

局部晚期非小细胞肺癌三维适形放射治疗致放射性肺损伤 相关因素探讨

唐正中, 胡宗涛, 王崇, 魏磊, 刘美琴

(解放军第一〇五医院肿瘤三科, 安徽 合肥 230031)

摘要:目的 探讨局部晚期非小细胞肺癌患者接受三维适形放射治疗引起放射性肺损伤(radiation-induced lung injury, RILI)的影响因素。**方法** 选取2014–2015年三维适形放射治疗局部晚期非小细胞肺癌患者64例,采用美国肿瘤放射治疗协作组(radiotherapy oncology group, RTOG)标准评估RILI级别,以放疗结束后3个月内发生 ≥ 2 级RILI作为终点事件,用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析, χ^2 检验进行单因素分析,logistics多元回归模型进行多因素分析。**结果** 64例中23例发生放射性肺损伤,发生率35.94%;单因素分析发现性别、年龄、病理类型KPS评分、化疗周期数、肿瘤分期及肿瘤直径与RILI发生率无关($P > 0.05$);而吸烟、慢性阻塞性肺疾病、是否接受同期化疗、放疗总剂量、接受超过某剂量照射的肺体积占全肺总体积的百分比(肺 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30})、平均肺受量(mean lung dose, MLD)及计划靶体积(planning target volume, PTV)与RILI发生率有关($P < 0.05$)。多因素分析显示是否接受同期化疗、肺 V_5 、计划靶体积及放疗总剂量是RILI发生率的独立因素。**结论** 行三维适形放射治疗局部晚期非小细胞肺癌老年患者,若同期化疗、肺 V_5 及放疗总剂量高、计划靶体积大,则需高度重视防治RILI。

关键词: 放射性肺炎;癌,非小细胞肺;放射治疗计划,计算机辅助;成像,三维

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.06.029

The related factors of radiation-induced lung injury caused by 3DCRT for locally advanced non-small cell lung cancer

TANG Zhengzhong, HU Zongtao, WANG Chong, WEI Lei, LIU Meiqin

(Department of Third Tumor Treatment, 105th Hospital of Chinese PLA, Hefei, Anhui 230031, China)

Abstract: Objective To analyze the correlative factors of radiation-induced lung injury (RILI) caused by three dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) on locally advanced non-small cell lung cancer patients. **Methods** Sixty-four patients receiving 3D-CRT from 2014 to 2015 were selected. Radiotherapy oncology group (RTOG) criteria was employed to evaluate the classification of RILI and RILI grade ≥ 2 served as the endpoint within 3 months after completion of radiotherapy. SPSS 19.0 statistical software was used for statistical analysis, χ^2 test was used for univariate analysis, and Logistics multiple regression model was used for multivariate analysis. **Results** Among 64 cases, 23 (35.94%) cases were radiation-induced lung injury. Univariate analysis revealed that gender, age, pathological type KPS, number of chemotherapy cycles, tumor stage and tumor diameter were not related to the incidence of RILI ($P > 0.05$), but smoking, chronic obstructive pulmonary disease whether was treated with concurrent chemotherapy, the total dose, the percentage of lung volume that exceeds a dose of radiation V_5 , V_{10} , V_{20} , V_{30} , mean lung dose (MLD) and planning target volume (PTV) were related to the incidence of RILI ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that concurrent chemotherapy, V_5 , PTV and the total dose were the independent factors of the incidence of RILI. **Conclusions** The elderly patients with non-small cell lung cancer undergoing 3D-CRT with concurrent chemotherapy have the high total dose V_5 and chemotherapy as well as big PTV, which should be taken more attention to the prevention and treatment of RILI.

Keywords: Radiation pneumonitis; Carcinoma, non-small-cell lung; Radiotherapy planning, computer-assisted; Imaging, three-dimensional

三维适形放射治疗(three dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)是指通过一系列不同权重,不同射野形状和大小,从不同的方位向靶区进行分散照射的多个射线束照射技术,并采用与病灶形状一致的适形挡铅,使得高剂量区在三维空间与

靶区形状一致,同时降低靶区周边正常组织的剂量^[1]。放射性肺损伤(radiation-induced lung injury, RILI)是胸部肿瘤放射治疗最主要毒副反应之一,文献报道临床发生率为5%~36%^[2],影响患者的治疗及预后,严重者可导致死亡。笔者总结解放军第一〇五医院局部晚期非小细胞肺癌三维适形放射治疗RILI发生的情况,并就影响因素进行分析,旨在优化放疗方案,避免放射性肺损伤的发生。

通信作者:胡宗涛,男,副主任医师,硕士生导师,研究方向:肿瘤学,

E-mail: huxuyan@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 1 月至 2015 年 6 月解放军第一〇五医院收治经纤维支气管镜或经皮穿刺活检病理证实局部晚期非小细胞肺癌患者 64 例进行三维适形放射治疗技术,均未手术且无放疗禁忌证,签署知情同意书同意此项研究,同时经解放军第一〇五医院伦理委员会批准。其中男 44 例,女 20 例,年龄范围 43 ~ 84 岁,年龄(59.1 ± 2.3)岁,卡氏评分 ≥ 70。病理分型为鳞状细胞癌 47 例,腺癌 17 例;接受同期化疗患者 33 例,新辅助或辅助化疗 41 例。临床分期Ⅲa 期 35 例,Ⅲb 期 29 例。病灶直径 4.1 ~ 9.6 cm,中位数 6.5 cm,平均值 7.3 cm。PTV 291.2 ~ 1 026.8 cm³,中位数 528.0 cm³,平均值 493.7 cm³。

1.2 放疗方法 采用水解塑料成形技术固定,双臂上抬交叉置额顶。患者保持平静呼吸,行螺旋 CT 扫描,范围从颈中线到膈肌下 3 cm 包括全肺组织,层厚 3 mm,获得定位图像,核准 Z 线值及患者体表标记点的 X、Y、Z 坐标参数及重复摆位读数,以不易移动的骨性标志作为体表标记点,将定位扫描所获得的定位图像经网络传输到 Pinnacle3 10.0 治疗计划系统。靶区勾画:在三维重建后的 CT 图像的肺窗下上逐层勾画大体肿瘤体积(gross target volume, GTV),鳞癌 GTV 外放 6 mm 得到临床靶体积(clinical target volume, CTV),腺癌 GTV 外放 8 mm 得到 CTV,CTV 外扩 5 mm 得到计划靶体积(planning target volume, PTV)。若患者的肺功能较差或 CTV 较大,则适当手工修改 CTV,根据患者的肺功能状况及呼吸幅度。适当加大患者上下 PTV 的外扩范围,最大至 CTV 外 10 ~ 15 mm。放射治疗剂量 46 ~ 70 Gy(中位剂量为 60 Gy),5 次/周,1.8 ~ 2.0 Gy/次。正常组织剂量限值:脊髓 Dmax ≤ 45 Gy,食管 Dmax ≤ 60 Gy,肺 V₅ ≤ 65%,肺 V₂₀ ≤ 25%,肺 V₃₀ ≤ 20%。

1.3 化疗方法 接受同期化疗 33 例,新辅助或辅助化疗 41 例。化疗方案:采用紫杉醇(Hospira Australia Pty Ltd 生产,生产批号 H20090175)或多西紫

杉醇(Rhone Poulenc Rorer 生产,生产批号 X20010341) + 顺铂(江苏豪森药业股份有限公司生产,生产批号 40300812)或卡铂(齐鲁制药有限公司生产,生产批号 0182092H0)

一线方案静脉滴注,其中紫杉醇(135 ~ 175)mg · m⁻²(第 1 天),多西紫杉醇(65 ~ 75)mg · m⁻²(第 1 天);顺铂(80 ~ 100)mg · m⁻²(第 2、3 天),卡铂(300 ~ 350)mg · m⁻²(第 2 天);21 ~ 28 d 为 1 个周期,共完成 2 ~ 6 个周期。

1.4 放射性肺炎的诊断标准 依据美国肿瘤放射治疗协作组 RTOG 制定的放射性肺不良反应诊断及分级标准,分为 0 ~ 5 级。治疗前后无明显症状或体征变化为 0 级;放疗后出现轻微咳嗽,或有气喘气促现象为 1 级;咳嗽呈持续性,需药物方可缓解,运动后出现气喘为 2 级;咳嗽严重,静息状态下有气喘、气促,药物不能缓解,影像学检查提示为放射性肺炎。糖皮质激素治疗有效为 3 级;出现呼吸困难,需吸氧或辅助通气为 4 级;患者因通气障碍,肺功能衰竭死亡为 5 级。

1.5 随访 通过电话、门诊等完成随访,随访截止时间为 2016 年 7 月,随访时间均超过 12 个月,全组随访率 100%。

1.6 统计学方法 用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析,单因素分析采用 χ^2 检验,多因素分析采用 logistics 多元回归模型进行。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

64 例接受 3D-CRT 的局部晚期非小细胞肺癌患者 RILI 的发生率是 35.94%,单因素分析发现吸烟、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、是否接受同期化疗、放疗总剂量、接受超过某剂量照射的肺体积占全肺总体积的百分比(肺 V₅、V₁₀、V₂₀、V₃₀)、平均肺受量(Mean lung dose, MLD)及 PTV 与 RILI 发生率有关($P < 0.05$)。多因素分析显示是否接受同期化疗、V₅、PTV 及放疗总剂量是 RILI 发生率的独立因素。见表 1 ~ 3。

表 1 64 例非小细胞肺癌患者多因素预后分析

变量	相关系数	S. E. 值	Wald χ^2 值	P 值	RR 值
放疗剂量	3.598	1.417	6.443	0.011	2.515(2.014 ~ 3.768)
是否同期	4.317	2.129	4.113	0.043	2.984(2.239 ~ 3.254)
V ₅	0.195	0.111	3.071	0.047	1.216(1.006 ~ 1.412)
V ₂₀	0.567	0.331	2.938	0.072	1.763(1.522 ~ 1.903)
PTV	0.010	0.005	4.393	0.036	1.010(1.005 ~ 1.546)

注:接受超过某剂量照射的肺体积占全肺总体积的百分比,相应地记为 V₅、V₂₀;PTV 为计划靶体积

表 2 64 例非小细胞肺癌患者临床及治疗因素单因素分析

因素	<2 级 RILI	≥2 级 RILI	χ^2 值	P 值
性别			1.512	0.219
男	26	18		
女	15	5		
年龄			1.995	0.158
≤60 岁	18	6		
>60 岁	23	17		
吸烟			5.309	0.021
有	20	18		
无	21	5		
KPS			0.013	0.909
≥80 分	22	12		
<80 分	19	11		
COPD			4.526	0.033
有	4	8		
无	37	15		
病理类型			1.548	0.213
鳞癌	28	19		
腺癌	13	4		
肿瘤位置			0.201	0.654
上(中)肺	22	11		
下肺	19	12		
同期化疗			4.659	0.031
是	17	16		
否	24	7		
化疗周期数			0.650	0.420
≤4	29	14		
>4	12	9		
肿瘤分期			0.049	0.825
Ⅲa	22	13		
Ⅲb	19	10		
肿瘤直径			0.422	0.516
≤5 cm	10	4		
>5 cm	31	19		
放疗剂量			5.309	0.021
≤56 Gy	21	5		
>56 Gy	20	18		

注:COPD 为慢性阻塞性肺疾病;KPS 评分指 Karnofsky(卡氏,KPS,百分法)功能状态评分标准

表 3 64 例非小细胞肺癌患者剂量学因素单因素分析/

(Gy, $\bar{x} \pm s$)			
剂量参数	<2 级 RILI	≥2 级 RILI	P 值
V ₅	40.66 ± 13.96	54.58 ± 10.36	0.001
V ₁₀	24.37 ± 9.15	33.57 ± 8.70	0.015
V ₂₀	13.33 ± 5.53	21.11 ± 5.83	0.010
V ₃₀	8.09 ± 4.87	14.63 ± 4.19	0.008
MLD	833.27 ± 280.74	1218.57 ± 252.43	0.000
GTV	141.66 ± 110.07	198.35 ± 164.01	0.148
PTV	320.05 ± 154.38	478.14 ± 229.66	0.002

注:接受超过某剂量照射的肺体积占全肺总体积的百分比,相应地记为 V₅、V₁₀、V₂₀、V₃₀;MLD 为平均肺受量;GTV 为大体肿瘤体积;PTV 为计划靶体积

3 讨论

RILI是胸部肿瘤放疗重要毒性反应之一,临床上将 RILI 分为放射性肺炎(RP)和放射性肺纤维化(RF),放射性肺炎常在放疗中到放疗后 3 个月出现,一般表现为干咳、发热、气促等,重者可出现严重的呼吸困难、呼吸衰竭甚至死亡^[3]。众多研究显示临床因素、治疗因素、计量学因素及生物学因素都与 RILI 发生密切相关,本研究通过对接受 3D-CRT治疗的 64 例局部晚期非小细胞肺癌患者进行随访、分析,以期得出 RILI 发生相关因素,为临床优化治疗方案提供参考。

本研究中接受 3D-CRT 的局部晚期非小细胞肺癌 RILI 的发生率是 35.94%,与 Palma 等^[4]研究报道基本一致。Parashar 等^[5]研究发现接受同步化疗的患者,RP 的发生率为 63%,而未行化疗患者 RP 发生率仅为 16%,且应用紫杉醇+卡铂方案的患者 RP 发生率更高。本研究单因素分析和多因素分析结果均显示是否接受同期化疗与 RILI 发生率显著关,但与辅助或新辅助化疗周期数无关,入组患者采用紫杉醇或多西紫杉醇+顺铂或卡铂方案,因样本量小,未行不同化疗方案间分析。

Barriger 等^[6]研究指出:MLD 和接受超过某剂量照射的肺体积占全肺总体积的百分比(肺 V₅、V₁₀、V₂₀、V₃₀、V₄₀、V₅₀和 V₆₀)是 3D-CRT 治疗 NSCLC 后 RP 的独立危险因素,较其他临床因素具有更高的准确性。王谨等^[7]研究报道,MLD、V₂₀、V₃₀、V₄₀、V₅₀对同期放化疗非小细胞肺癌重度急性放射性肺炎均具有预测意义。本研究单因素分析显示放疗总剂量、V₅、V₁₀、V₂₀、V₃₀、MLD 及 PTV 与 RILI 发生率有关。多因素分析显示 V₅、PTV 及放疗总剂量是 RILI 发生率的独立因素,统计学处理差异有统计学

意义。与文献[8-9]报道的基本一致。

王瑾等^[7]研究显示肿瘤位于右中肺、下肺者 SARP 发生率高于位于其他部位者。Bradley 等^[10]对来自 2 个数据库(华盛顿大学和 RTOG9311)的 324 例患者进行综合分析发现,肿瘤位置越低 MLD 越高,具有更高的 RILI 发生率。本研究单因素分析显示肿瘤位置与 RILI 无明显相关性,但下肺发生 RILI 概率为 63.16%,略高于上肺的 RILI 发生率(50%)。文献^[8]报道,原发灶部位及合并 COPD 是最终与重度急性放射性肺炎有关的影响因素,而本研究单因素分析显示 COPD 为 RILI 相关因素。本研究显示吸烟是 RILI 的危险因素,一些研究^[11]显示吸烟是 RP 的独立保护因素,考虑可能与吸烟所致的低氧和免疫抑制作用使吸烟患者肺的耐受性增加有关。有研究指出^[12],由吸烟、COPD 引起的和通气功能障碍等并发症均会使 RP 危险性增加,建议放疗前检测肺弥散功能以评价肺功能状况。

通过研究我们得到以下启示,肺组织作为并联器官,在放射治疗中应注意受照体积及受照剂量,同时若患者高龄、同期化疗、V₅及放疗总剂量高、计划靶体积分大,则需优化治疗方案及采取预防措施避免放射性肺损伤的发生。

参考文献

- [1] 喻冰琪,王瑾,徐裕金,等.放疗技术与放射性肺损伤:高剂量小体积还是低剂量大体积? [J]. 中国肺癌杂志,2015,18(12):752-757.
- [2] 段晨阳,刘梦颖,吴剑,等.肺癌放射性肺炎危险因素的 Meta 分析[J]. 循证医学,2013,13(2):106-115.
- [3] KUMAR G,RAWAT S,PURI A,et al. Analysis of dose-volume parameters predicting radiation pneumonitis in patients with esopha-

geal cancer treated with 3D-conformal radiation therapy or IMRT [J]. Jpn J Radiol,2012,30(1):18-24.

- [4] PALMA DA, SENAN S, TSUJINO K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer:an international individual patient data meta-analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2013,85(2):444-450.
- [5] PARASHAR B, EDWARDS A, MEHTA R, et al. Chemotherapy significantly increases the risk of radiation pneumonitis in radiation therapy of advanced lung cancer[J]. Am J Clin Oncol,2011,34(2):160-164.
- [6] BARRIGER RB, FORQUER JA, BRABHAM JC, et al. A dose-volume analysis of radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy [J]. Int J Radiation Oncol, Biology, Physics, 2012, 82(1):457-462.
- [7] 王瑾,庄婷婷,何智纯,等.非小细胞肺癌同期放化疗后重度急性放射性肺炎的预测因素[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2012,21(4):326-329.
- [8] 何瀚,黄荣.非小细胞肺癌三维适形放疗同期化疗发生重度急性放射性肺炎(SARP)相关因素分析[J]. 现代肿瘤医学,2014,22(3):577-580.
- [9] 赵继伟,李青山.胸部肿瘤放疗致放射性肺炎相关因素研究[J]. 河北医学,2014,20(8):1304-1307.
- [10] BRADLEY JD, HOPE A, EL NAQA I, et al. A nomogram to predict radiation pneumonitis, derived from a combined analysis of rtog 9311 and institutional data[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007,69(4):985-992.
- [11] TAKEDA A, KUNIEDA E, OHASHI T, et al. Severe COPD is correlated with mild radiation pneumonitis following stereotactic body radiotherapy[J]. Chest,2012,141(4):858-866.
- [12] LOPEZ GUERRA JL, GOMEZ D, ZHUANG Y, et al. Change in diffusing capacity after radiation as an objective measure for grading radiation pneumonitis in patients treated for non-small-cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2012,83(5):1573-1579.

(收稿日期:2016-08-30,修回日期:2018-04-10)

关于关键词标引的要求

关键词是为了文献标引工作从报告、论文中选取出来的用以表示全文主题内容信息款目的单词或术语。关键词包括叙词(主题词)和自由词两部分。主题词是专门为情报检索机构编制索引用的,它是从自然语言的主要词汇中选取后并加以规范化的词或词组;自由词是尚未规范化的词或词组。

GB/T 3179-92 规定,现代科技期刊都应在学术论文的摘要后面给出 3~8 个关键词(或叙词)。关键词的标引应按 GB/T 3860-1995《文献叙词标引规则》的原则和方法,参照各种词表和工具书选取;请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》中的医学主题词表

(MeSH)内所列的词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。如果 MeSH 表中尚无相应的词,可选用直接相关的几个主题词进行组配;可根据树状结构表选用最直接的上位主题词;必要时可以将新学科、新技术中的重要术语以及文章题名的人名、地名作为关键词标出(自由词),并列于最后;忌用泛指词。

关键词中的缩写应按 MeSH 表还原为全称;每个英文关键词第一个字母大写,各词汇之间用分号;中、英文关键词要相对应。

(郝希春)