

局部Ⅲ期 NSCLC 患者调强适形放疗后重度急性放射性肺损伤的危险因素分析

刘青峰¹, 王葳², 王亿龙¹

1. 中国医科大学附属第一医院放射治疗科, 辽宁 沈阳 110001;

2. 中国医科大学附属第一医院口腔科, 辽宁 沈阳 110001

摘要: **目的** 研究局部Ⅲ期非小细胞肺癌(NSCLC)患者调强适形放疗后发生重度急性放射性肺损伤(ARP)的危险因素,为降低重度 ARP 发生率提供参考。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2017 年 1 月收治的 1 126 例诱导化疗后行调强适形放疗的局部Ⅲ期 NSCLC 患者的临床资料进行回顾性分析。本组患者均采用固定视野调强适形放疗治疗,观察患者在放射治疗过程中影响重度 ARP 发生的危险因素,包括接受 5 Gy、20 Gy、30 Gy 剂量照射的肺体积占全肺总体积的百分比(V_5 、 V_{20} 、 V_{30})等。**结果** 1 126 例患者中,发生 ARP 602 例(53.46%),其中 3 级 56 例,4 级 22 例,5 级 11 例,重度 ARP(≥ 3 级)共 89 例(7.90%)。重度 ARP 的发生与性别、组织类型、化疗方案、总辐射剂量、 V_5 、计划靶区平均剂量等指标无关(P 均 > 0.05),而与年龄、第一秒用力呼气量(FEV_1)、 V_{20} 、 V_{30} 、双肺平均剂量有相关性($P < 0.05$, $P < 0.01$)。Logistic 分析显示,年龄 > 60 岁 ($OR = 1.879$, 95% $CI: 1.236 \sim 2.859$)、 V_{20} ($OR = 2.044$, 95% $CI: 1.083 \sim 3.858$)、 V_{30} ($OR = 1.388$, 95% $CI: 1.175 \sim 1.640$) 是影响重度 ARP 发生的独立危险因素 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 高龄、 V_{20} 、 V_{30} 与重度 ARP 的发生密切相关,因此对 NSCLC 患者实行调强适形放疗及同步化疗时,应采取必要的措施,以减少重度 ARP 的发生,提高患者的生活质量。

关键词: 非小细胞肺癌, 局部, Ⅲ期; 调强适形放疗; 放射性肺损伤; 年龄; 放疗剂量

中图分类号: R 818.71 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2018)01-0028-04

Risk factors analysis of severe acute radiation pneumonitis injury following intensity-modulated conformal radiotherapy in local stage Ⅲ non-small cell lung cancer

LIU Qing-feng*, WANG Wei, WANG Yi-long

* Department of Radiotherapy, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China

Abstract: Objective To investigate the high risk factors of severe acute radiation pneumonitis injury (ARP) following intensity-modulated conformal radiotherapy in patients with local stage Ⅲ non-small cell lung cancer (NSCLC) to provide reference for decreasing incidence of severe ARP. **Methods** Retrospective analysis was carried out on the clinical data of 1 126 patients with local stage Ⅲ NSCLC who received intensity-modulated conformal radiotherapy after induction chemotherapy between January 2013 and January 2017. The intensity-modulated conformal radiotherapy with fixed field was performed in all patients. The risk factors of severe ARP including the percentage of lung volume irradiated with 5 Gy, 20 Gy, and 30 Gy doses to total lung volume were observed during radiotherapy. **Results** Out of 1 126 cases, ARP occurred in 602 cases (53.46%) in whom grades 3, 4, 5 were respectively seen in 56, 22, and 11 cases, so the severe ARP (more than or equal to grade 3) were 89 cases (7.90%). The occurrence of severe ARP was not related to sex, tissue type, chemotherapy type, total radiation dose, V_5 and mean dose of planning target volume (all $P > 0.05$), but closely related to age, forced expiratory volume in one second (FEV_1), and V_{20} , V_{30} and mean dose of total lungs (all $P < 0.05$). Logistic analysis showed that the age more than 60 years [$OR = 1.879 (1.236 - 2.859)$], V_{20} [$OR = 2.044 (1.083 - 3.858)$] and V_{30} [$OR = 1.388 (1.175 - 1.640)$] were the independent risk factors leading to the occurrence of severe ARP. **Conclusions** The older age, V_{20} and V_{30} are independent risk factors inducing occurrence of severe ARP. Necessary measures should be taken to reduce the occur of severe ARP and improve the quality of life of patients for performing intensity-modulated conformal radiotherapy and synchronous chemotherapy in patients with NSCLC.

Key words: Non-small cell lung cancer, local, stage III; Intensity-modulated conformal radiotherapy; Radiation pneumonitis; Age; Radiological dosimetry

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌最常见的类型, 占肺癌总数的 80% ~ 85%, 目前临床治疗 NSCLC 的手段主要包括手术、放疗、化疗及靶向治疗等^[1-2], 然而大多数老年 NSCLC 患者诊断时已为中晚期, 加上其年高体弱、全身脏器机能减退及免疫功能下降, 往往不适合手术切除, 临床上通常选择放化疗治疗。虽然放化疗具有较好的临床效果, 但是对患者的正常组织也有较大的伤害, 因此寻找安全有效的治疗方式是当前临床研究的热点^[3]。调强适形放疗是通过肿瘤照射剂量的精确量化控制、减少对正常组织的放射性损伤的一种放疗方式, 能有效提高临床疗效^[4], 但是放射性损伤在临床上的发生率仍然较高^[5]。而重度急性放射性肺损伤 (acute radiation pneumonitis, ARP) 患者因肺部损伤严重, 可发生一系列非特异性呼吸道症状, 给患者的生活带来严重的困扰^[6]。因此寻找引发重度 ARP 发生的危险因素, 从而降低重度 ARP 的发生率是目前临床研究的重点。本研究以我院 1 126 例采用调强适形放疗治疗的 NSCLC 局部 III 期患者为研究对象, 分析重度 ARP 发生的高危因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2013 年 1 月至 2017 年 1 月期间的 1 126 例进行诱导化疗后行调强适形放疗的局部 III 期 NSCLC 患者的临床资料进行回顾性分析。纳入标准: (1) 参照中华人民共和国卫生部颁布的《中国常见恶性肿瘤诊治规范》中肺癌的诊断标准^[7]; (2) 经病理学或细胞学确诊的 III 期 NSCLC 患者; (3) 预计生存期 ≥ 3 个月; (4) 至少有 1 个客观可测量肿瘤病灶, 最大径 ≥ 20 mm (X 线) 或 ≥ 10 mm (CT); (5) 符合调强适形放疗适应证; (6) 放疗前患者无食管异常情况, 以及肺部感染等疾病。排除标准: (1) 患者有不可测量的病灶, 例如: 胸水、肺癌性淋巴管炎、腹膜癌性病变, 弥漫性肝侵犯, 骨转移; (2) 合并其他严重的器质性病变, 例如心、肝、肾功能衰竭, 或伴有严重未控制好的感染; (3) 同时采用其他试验药物或正在进行其他临床试验者; (4) 精神病患者。1 126 例中, 男 697 例, 女 429 例; 年龄 56 ~ 78 岁; 其他基本资料见表 1。本研究经我院伦理委员会批准同意。

1.2 治疗方式 (1) 化疗: 化疗方案为紫杉醇 + 卡铂/顺铂 (41.47%), 培美曲塞 + 卡铂/顺铂 (31.97%)、

表 1 患者一般资料情况

临床特征	例 (%)	临床特征	例 (%)
性别		肿瘤位置	
男	697 (61.90)	右肺	590 (52.40)
女	429 (38.10)	左肺	536 (47.60)
年龄		TNM 分期	
≤ 60 岁	165 (14.65)	III A	702 (62.34)
> 60 岁	961 (85.35)	III B	424 (37.66)
慢性病史		化疗方案	
COPD	158 (14.03)	紫杉醇 + 卡铂/顺铂	467 (41.47)
糖尿病	95 (8.44)	培美曲塞 + 卡铂/顺铂	360 (31.97)
组织类型		多西他赛 + 卡铂/顺铂	130 (11.55)
鳞状细胞癌	270 (23.98)	其他铂类	169 (15.01)
腺癌	483 (42.90)		
其他类型	373 (33.12)		

多西他赛 + 卡铂/顺铂 (11.55%) 以及其他含铂方案 (15.01%), 所有患者诱导化疗周期为 2 ~ 6 个周期。(2) 放疗: 利用 Pinnacle 38.0 治疗计划系统, 在每例患者的定位 CT 图像上勾画放疗靶区。在纵隔窗勾画纵隔内肿物、纵隔阳性淋巴结及正常器官, 在肺组织窗勾画位于肺内的肿物。肿瘤靶区 (GTV) 包括肺部病灶和纵隔肿大淋巴结, 临床靶区 (CTV) 在 GTV 基础上外放 0.5 cm, 并包括诱导化疗前影像学证实转移的淋巴结所在的整个淋巴引流区, 计划靶区 (PTV) 在 CTV 基础上向各方向均匀外扩 0.5 cm。处方剂量 PTV 为 50 ~ 63 Gy/25 ~ 30 f, 单次剂量为 1.8 ~ 2.1 Gy。95% PTV 体积接受 \geq 其处方剂量。包括全肺接受 5 Gy、20 Gy、30 Gy 剂量照射的体积占全肺总体积的百分比 (V_5 、 V_{20} 、 V_{30}) 等。正常器官限量: 脊髓最大剂量 < 45 Gy, 肺 $V_{20} < 30\%$ (同步化疗 $V_{20} < 28\%$), $V_{30} < 20\%$; 食管 $V_{50} < 50\%$; 心脏 $V_{30} < 40\%$ [注: V_5 、 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{50} 为接受 5 Gy、20 Gy、30 Gy、50 Gy 剂量照射的肺体积占全肺总体积的百分比]。

1.3 放射性肺损伤诊断标准^[8] 按照美国放疗组织的标准 (RTOG) 制定的放射性损伤诊断标准, 放疗 90 d 内肺部开始发生急性损伤反应, 从无变化到致命性损伤共分为 6 级 (0 ~ 5 级), ≥ 2 级为 ARP, ≥ 3 级为重度 ARP。

1.4 统计学处理 采用软件 SPSS 18.0 进行数据处理分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料用频数和率表示, 分别以计量资料的成组 t 检验和计数资料的 χ^2 检验进行重度急性 ARP 影响因素的单因素分析; 采用 Logistic 回归进行重度急性 ARP 影响因素的多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗过程中 ARP 发生情况 1 126 例患者调强适形放疗治疗中, ARP 共发生 602 例(53.46%), 其中 3 级 56 例, 4 级 22 例, 5 级 11 例, 重度 ARP(≥ 3 级)共 89 例(7.90%)。

2.2 影响重度 ARP 发生的单因素分析 重度 ARP 的发生与性别、肺癌组织类型、化疗方案、总辐射剂量、 V_5 、PTV 平均剂量等指标无关(P 均 > 0.05), 而与年龄、第一秒用力呼气量(FEV_1)、 V_{20} (%)、 V_{30} (%)、双肺平均剂量有相关性($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 2。

2.3 影响重度 ARP 发生的多因素分析 Logistic 分析显示, 年龄 > 60 岁($OR = 1.879$, $95\% CI: 1.236 \sim 2.859$)、 V_{20} ($OR = 2.044$, $95\% CI: 1.083 \sim 3.858$)、 V_{30} ($OR = 1.388$, $95\% CI: 1.175 \sim 1.640$) 是影响重度 ARP 发生的独立危险因素($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 3。

表 2 影响重度 ARP 发生的单因素分析

临床参数	重度 ARP ($n = 89$)	非重度 ARP ($n = 1037$)	$t\chi^2$ 值	P 值
性别[例(%)]				
男	53(59.55)	644(62.10)	0.226	0.634
女	36(40.45)	393(37.90)		
年龄[例(%)]				
≤ 60 岁	20(22.47)	145(13.98)	4.723	0.030
> 60 岁	69(77.53)	892(86.02)		
组织类型[例(%)]				
鳞状细胞癌	20(22.47)	250(241.08)	0.195	0.907
其他类型	29(32.58)	344(33.17)		
腺癌	40(44.94)	443(42.72)		
化疗方案[例(%)]				
多西他赛 + 卡铂/顺铂	11(12.36)	119(11.48)	4.581	0.205
紫杉醇 + 卡铂/顺铂	32(35.96)	435(41.95)		
培美曲塞 + 卡铂/顺铂	26(29.21)	334(32.21)		
其他铂类	20(22.47)	149(14.37)		
FEV_1 (%, $\bar{x} \pm s$)	79.32 \pm 16.57	65.37 \pm 12.34	9.927	0.001
总辐射剂量(Gy, $\bar{x} \pm s$)	53.34 \pm 14.26	52.67 \pm 12.59	0.477	0.634
剂量参数($\bar{x} \pm s$)				
V_5 (%)	53.46 \pm 13.52	54.27 \pm 14.56	0.506	0.613
V_{20} (%)	29.68 \pm 7.64	27.86 \pm 7.58	2.172	0.030
V_{30} (%)	19.59 \pm 5.26	16.43 \pm 5.12	5.576	0.001
平均剂量(Gy)	20.31 \pm 6.29	19.54 \pm 5.24	1.308	0.191
双肺平均剂量	1452.61 \pm 256.52	1153.67 \pm 221.27	12.070	0.001

注: * 表示双肺照射 25 ~ 30 次的剂量总和。

3 讨论

在我国, 肺癌位于所有恶性肿瘤的首位, 据最新统计数据显示, 2015 年我国有超过 73 万例新发肺癌, 有超过 61 万人口死于肺癌^[9]。而在所有肺癌中以 NSCLC 最为常见, 尤其 40 岁以后, 其发病率有随年龄增高而增加的趋势, 而发病高峰期是 75 ~ 79 岁, 这一年龄段是 NSCLC 患病的主要人群, 临床上对老年 NSCLC 的治疗已引起关注^[10]。目前无论是 WHO 的实体瘤疗效评价标准还是 RECIST 评价标准, 其评价目的主要是缩小瘤体, 而忽视临床症状及生存质量的改善情况^[11]。随着社会的发展、人们对生活质量要求的提高, 临床上对于肿瘤疗效的评价, 尤其对中老年患者, 更关注于改善患者临床症状、提高生活质量、稳定或缩小瘤体等。

既往对老年 NSCLC 患者临床通常采用化疗或放疗的方式治疗, 其常用化疗药物主要是含铂类的药物, 治疗后能明显缩小瘤体体积^[12-13], 但是放化疗毒副作用较大, 对晚期 NSCLC 往往疗效差, 患者生存期短, 所以需要探讨对晚期 NSCLC 患者治疗有效且安全性较高的治疗手段。调强适形放射治疗能通过对肿瘤照射剂量的精确量化控制, 从多个共面或非共面照射也对多个照射野内的强度分布进行调整, 从而降低肿瘤周围正常组织的放射剂量, 高剂量照射野与肿瘤的立体形态保持一致, 故特别适用于治疗临近重要器官、立体形态不规则的肿瘤^[14-15]。而对 NSCLC 的治疗可利用这一特性, 进一步增大肿瘤的放射剂量, 从而起到提高肿瘤控制率和患者生存率的作用^[16]。有研究指出, 使用三维适形/调强放疗结合化疗联合树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK 细胞)免疫治疗能提高患者的免疫功能, 从而提高患者的短期疗效、延长其生存时间^[17-18]。虽然调强适形放射治疗对 NSCLC 患者具有较好的临床疗效, 能减少对正常肺组织的损伤, 降低放射性肺损伤的发生率^[19], 然而仍有较高的 ARP 发生率, 这是调强适形放射最主要的剂量限制因素; 并且重度 ARP 患者常合并多种重症肺炎甚至导致呼吸衰竭而死亡, 严重影响 NSCLC 患者的生活质量。

表 3 影响重度 ARP 发生的多因素 Logistic 回归分析

变量	B	$S.E.$	wald χ^2 值	P 值	OR 值	$95\% CI$
年龄 > 60 (参照为 ≤ 60)	0.631	0.214	4.581	0.031	1.879	1.236 ~ 2.859
FEV_1	0.095	0.124	1.645	0.200	1.100	0.862 ~ 1.402
$V_{20} > 28\%$ (参照为 $\leq 28\%$)	0.715	0.324	5.425	0.004	2.044	1.083 ~ 3.858
$V_{30} > 18\%$ (参照为 $\leq 18\%$)	0.328	0.085	4.267	0.035	1.388	1.175 ~ 1.640
双肺平均剂量	0.102	0.062	3.024	0.067	1.107	0.981 ~ 1.250

已有众多文献报道,调强适形放射治疗后可导致患者发生 ARP,本研究回顾性分析我院 1 126 例行调强适形放射治疗局部 III 期 NSCLC 患者的临床资料,以探讨其 ARP 发生的影响因素。结果显示,发生 ARP 602 例 (53.46%), 发生重度 ARP 89 例 (7.90%), 证明重度 ARP 在经过调强适形放射治疗后具有较高的发病率。结果还显示,重度 ARP 的发生与性别、肺癌组织类型、化疗方案、总辐射剂量、 V_5 、PTV 平均剂量等指标无关;年龄 > 60 岁是导致重度 ARP 发生的独立危险因素之一。颜博等^[20]研究也表明,随着年龄的增大调强适形放射治疗后发生重度 ARP 的几率升高,本研究结果与其相似。王静等^[21]研究表明, V_5 与重度 ARP 的发生有着密切的相关性,将 V_5 的数值控制在 63% 以下,可降低重度 ARP 的发生。而韩青等^[22]研究表明, V_{20} 是乳腺癌术后患者调强放疗致 ARP 发生的独立危险因素, $V_{20} = 29.03\%$ 可作为有效的剂量学指标来评估放射性肺损伤的发生风险。不同的文献研究结果不同。而本研究结果表明, V_{20} 、 V_{30} 是导致重度 ARP 发生的独立危险因素。本研究结果与上述文献结果不同,原因可能与本研究的样本量不足及患者年龄过大有关。除本研究所分析的因素外,也有文献发现在放射性肺损伤患者血浆中存在大量的细胞因子与生长因子,而转化生长因子(TGF)- $\beta 1$ 是最为关键的一个生长因子,对放射性肺损伤患者具有一定的预测作用^[23]。还有研究表明不同含铂类化疗药物的使用也是导致 NSCLC 患者发生重度 ARP 的危险因素之一^[20]。

综上所述,高龄、 V_{20} 、 V_{30} 是影响重度 ARP 发生的独立危险因素,因此在对 NSCLC 患者实行调强适形放疗以及同步化疗时,应采取必要的措施,减少重度 ARP 的发生,减少患者因呼吸衰竭而引起的死亡。

参考文献

- [1] 宋勇,杨雯. 2014 年晚期非小细胞肺癌内科治疗进展[J]. 解放军医学杂志,2015,40(1):10-15.
- [2] 王淋丽,李娜,廖玉芳,等. 非小细胞肺癌一线化疗药物的研究进展[J]. 中国药房,2016,27(5):717-720.
- [3] 夏国安. 消癌平注射液联合 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 临床医药实践,2013,22(2):83-85.
- [4] 赵一虹,何合良,高军茂. 晚期鼻咽癌调强放疗远期疗效评价[J]. 中国临床研究,2015,28(9):1188-1191.
- [5] 宋永浩,夏炎春,周诚忠,等. 调强适形放疗致老年食管癌放射性肺损伤的相关因素分析[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(2):224-226.
- [6] 陈银. 放射性肺损伤的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2016,21(11):1048-1053.
- [7] 全国肿瘤防治研究办公室,中国抗癌协会. 中国常见恶性肿瘤诊治规范-第四分册-胃癌[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1990.
- [8] 王绿化,傅小龙,陈明,等. 放射性肺损伤的诊断及治疗[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2015,24(1):4-9.
- [9] 曹明丽,王森,宋丰举. 1992-2012 年天津市河西区肺癌发病状况和时间趋势分析[J]. 肿瘤,2016,36(12):1330-1334.
- [10] 牟倩倩,余春华,李俊英. 肺癌初治患者心理痛苦的现状调查及相关因素分析[J]. 北京大学学报(医学版),2016,48(3):507-514.
- [11] 王正,赵瑞峰,王娟,等. ¹⁸F-FDG PET-CT 及实体瘤疗效评价标准评价肺癌早期化疗效果的临床研究[J]. 肿瘤研究与临床,2015,27(7):488-490.
- [12] 王静波,姜威,吉喆,等. 放疗技术进展可改善局部晚期非小细胞肺癌患者的预后[J]. 中华肿瘤杂志,2016,38(8):607-614.
- [13] Antoni D, Mornex F. Chemoradiotherapy of locally advanced non-small cell lung cancer: state of the art and perspectives[J]. Curr Opin Oncol,2016,28(2):104-109.
- [14] 刘清壮,赵毅,王燕. 调强放疗同期顺铂时辰化疗联合西妥昔单抗对局部晚期鼻咽癌患者的影响[J]. 中国临床研究,2015,28(5):551-555.
- [15] Jegadeesh N, Liu Y, Gillespie T, et al. Evaluating Intensity-Modulated Radiation Therapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the National Cancer Data Base[J]. Clin Lung Cancer,2016,17(5):398-405.
- [16] Haslett K, Franks K, Hanna GG, et al. Protocol for the isotoxic intensity modulated radiotherapy (IMRT) in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): a feasibility study [J]. BMJ Open, 2016, 6(4):e010457.
- [17] 李工,孔怡琳,詹文婷,等. 三维适形/调强放疗结合化疗联合 DC-CIK 免疫治疗 II、III 期非小细胞肺癌疗效分析[J]. 安徽医药,2015,19(7):1358-1360.
- [18] 王静,贾敬好,杨海芳,等. 三维适形/调强放疗结合化疗联合 DC-CIK 免疫治疗 II、III 期非小细胞肺癌疗效探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(1):115-116.
- [19] 冯凯,左勇,沈丹. 非小细胞肺癌放疗后有症状放射性肺损伤临床特点分析[J]. 实用癌症杂志,2017,32(2):302-304.
- [20] 颜博,庞青松,陈玉龙,等. 非小细胞肺癌 IMRT 放疗引起急性重症放射性肺损伤相关因素分析[J]. 中国肿瘤临床,2016,43(3):116-119.
- [21] 王静,贾敬好,宋玉芝,等. 局部晚期非小细胞肺癌调强放疗放射性肺炎发生相关因素分析[J]. 河北医药,2017,39(4):511-515.
- [22] 韩青,梁世雄,朱小东,等. 乳腺癌术后患者调强放疗致放射性肺损伤的相关因素分析[J]. 广西医科大学学报,2015,32(1):83-86.
- [23] 姚颀,郑忠亮,宋启斌. 生长因子与放射性肺损伤[J]. 中国肿瘤,2015,24(3):211-217.

收稿日期:2017-08-09 修回日期:2017-10-02 编辑:王国品