

新疆少数民族地区 IMRT 治疗肺癌诱发的急性放射性肺损伤的危险因素研究

朱成斌 古丽娜尔·吐尔地 赵 辉

摘要 **目的** 探究新疆少数民族地区 IMRT 治疗肺癌诱导的急性放射性肺损伤 (ARILI) 的相关危险因素。**方法** 回顾性选取 2014 年 1 月 ~ 2017 年 12 月笔者医院 247 例行 IMRT 治疗的肺癌患者作为研究对象。采用 Logistic 回归分析探究患者临床资料及放疗剂量等参数对发生急性放射性肺损伤的影响。**结果** 247 例采用 IMRT 治疗的肺癌患者中有 48 例 (19.43%) 发生了急性放射性肺损伤。单因分析发现性别、放疗部位、病理类型、总放疗剂量与 ARILI 的发生无关; 而年龄、肺功能 $FEV_1\%$ 、平均肺剂量 MLD、剂量参数 [$V20(\%)$ 、 $V30(\%)$] 与急性放射性肺损伤的发生密切相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。采用 Logistics 多元回归发现导致肺癌患者发生急性放射性肺损伤的多因素有 $FEV_1\% < 70\%$ 、 $V20(\%) > 28\%$ 、 $MLD > 13Gy$ ($P < 0.05$)。是 ARILI 发生率的独立影响因素。**结论** IMRT 治疗非小细胞肺癌中, 针对老年、吸烟、肺功能较差的患者应制定个体化放疗方案和预防治疗措施, 同时设定合适的放疗参数如 $V20$ 、 $V30$ 、MLD 剂量等, 尽可能减少急性放射性肺损伤的发生。

关键词 IMRT 治疗 肺癌 急性放射性肺损伤 危险因素分析

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.12.031

Research of Relativerisk Factors for the Acute Radiation – induced Lung Injury Based on IMRT Treatment for the Lung Cancer in Xinjiang Ethnic Minority District. Zhu Chengbin, Gu Linal Tuurdi, Zhao Hui. Department of Radiotherapy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang 830001, China

Abstract **Objective** To explore the risk factors of the severe acute radiation – induced lung injury (ARILI) by IMRT treatment for lung cancer in xinjiang ethnic minority district. **Methods** 247 patients with non – small cell lung cancer with IMRT treatment in our hospital were retrospectively selected as the research objects from January 2014 to December 2017. Logistic regression analysis was used to explore the influence of clinical data and radiotherapy dose on the occurrence of acute severe radiation lung injury. **Results** Among 247 patients with NSCLC treated with IMRT, Only 48 cases suffered from acute radioactive lung injury (ARILI) with a rate of 19.43%. Gender, radiotherapy site, pathological type and total radiotherapy dose were not related to the occurrence of ARILI. However, age, lung function $FEV_1\%$, mean lung dose MLD, dose parameters [$V20(\%)$, $V30(\%)$] were significantly related to the occurrence of ARILI, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Using Logistics multiple regression, it was found that $FEV_1\% < 70\%$, $V20(\%) > 28\%$, $MLD > 13Gy$ ($P < 0.05$) were the multiple factors leading to grade 3 and above acute and severe radiological lung injury in patients with lung cancer, which were independent factors influencing the incidence of ARILI. **Conclusion** During the IMRT treatment for lung cancer, the formulate individualized radiotherapy scheme and preventive measures should be developed for the elderly smoking, poor pulmonary function of patients. In addition, the appropriate parameters such as $V20$, $V30$, MLD dose radiotherapy should be also set for decreasing ARILI.

Key words IMRT treatment; Lung cancer; Acute radiation – induced lung injury; Risk factor analysis

近年来,肺癌在胸部肿瘤中的发生率逐年升高。目前,其临床治疗以放、化疗为主,其中调强适形放疗 (intensity modulated radiation therapy, IMRT) 能精确地控制肿瘤照射剂量,减少对正常组织的放射性损伤,是胸部肿瘤放射治疗的重要治疗手段^[1]。急性

放射性肺损伤 (acute radiation – induced lung injury, ARILI) 是肺癌放疗中最常见的并发症之一,可诱导发生放射性肺纤维化,严重的甚至导致患者死亡^[2,3]。虽然 IMRT 可提高肺癌的治疗效果,但仍有 20% ~ 40% 的患者出现了 ARILI 的症状,呼吸功能及生活质量受到严重影响,甚至危及生命^[4~6]。如何减少并预防肺癌患者 IMRT 治疗引起的 ARILI 的发生是当前放射性治疗的重要内容。本研究将探究新疆地区少数民族维吾尔族肺癌患者行 IMRT 放疗发生

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院放疗科

通讯作者:朱成斌,副主任医师,电子信箱:wking0618@163.com

急性放射性肺损伤的相关危险因素,为临床其他民族预测并应对 ARILI 治疗提供参考。

材料与amp;方法

1. 临床资料:回顾性选取笔者医院放疗中心 2016 年 1 月~2017 年 12 月 247 例行 IMRT 治疗的肺癌患者作为研究对象。纳入标准^[2]:①维吾尔族患者;②胸部 CT 检查肺部有阴影,纤维支气管镜穿刺检查确诊细胞癌变的肺癌患者;③均接受化疗后行 IMRT 治疗者;④放疗总剂量≥50Gy,且患者 Karnofsky 评分≥70 分。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②合并自身免疫疾病者;③合并心血管疾病者。本研究开始治疗即进行随访,时间为 12 个月,且经笔者医院伦理学委员会批准进行。

2. 方法:所有患者均采取同步放、化疗,化疗后间隔至少 4h 再行调强放射治疗 IMRT。(1)化疗:患者化疗方案有培美曲塞+卡铂、紫杉醇+卡铂、多西他赛+卡铂/顺铂等,化疗周期一般为 2~6 个周期,化疗的同时还采取放疗。(2)放疗:采用 Pinnacle 39.0m 治疗计划系统放疗计划设计。根据患者 CT 图像勾画确定放疗靶区,包括纵隔窗和肺组织窗,可见阳性淋巴结、内肿物及正常组织器官。肺部病灶和纵隔肿大淋巴结属于肿瘤靶区(gross target volume, GTV),在 GTV 基础上外放 0.5~0.8cm 的区域则定义为临床靶区(clinical target volume, CTV),包括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(planning target volume, PTV)在 CTV 基础上向四周再外扩 0.5cm。根据实际要求,95%PTV 体积要达到处方剂量,为 50~63Gy/25~30f,5~6 周,单次剂量为 1.8~2.2Gy,5 次/周。其他正常器官限量如下:脊髓最大剂量<45Gy;肺 V20<30%(同步化疗 V20<28%),V30<20%,V5 平均肺剂量<15Gy;食管 V50<50%;心脏 V30<40%。

3. 观察指标:放射性损伤评估:放疗后每 4 周进行随访,收集临床影响学及相关检测结果,并记录患者相应的症状表现。参照急性放射性肺损伤诊断标准,结合临床表现、CT 结果及肺功能评估患者放疗后肺部急性损伤情况:由无变化至致命性损伤依次分为 1~5 级,1 级:无症状,仅影像学改变;2 级:有症状,不影响基本日常活动;3 级:有症状,影响基本日常活动,需要吸氧;4 级:生命威胁,辅助通气;5 级:死亡^[6]。当评分≥2 级时是急性放射性肺损伤(ARILI),临床研究显示,当患者急性放射性肺损伤时,生

存质量和临床治疗会受到严重影响,本研究将放射性肺损伤评分≥2 级的患者纳入相关因素分析^[7]。

4. 统计学方法:采用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异采用独立样本 *t* 检验分析,计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。同时,采用多因素 Logistic 回归分析研究性别、年龄、是否吸烟、放疗部位、放疗前化疗周期数、同期放化疗、放疗剂量、病理类型、临床分期、剂量参数 V20(%)、V30(%)、平均肺剂量(MLD)等对急性放射性肺损伤发生率的影响;变量间相关性采用 Pearson 直线相关系数进行分析,以 *P*<0.05 为差异有统计意义。

结 果

1. 临床资料及 ARILI 的发生率:247 例采用 IM-RT 治疗的肺癌患者中有 48 例(19.43%)发生急性放射性肺损伤。患者临床资料见表 1。

表 1 NSCLC 患者临床资料

项目	类别	<i>n</i>	百分比(%)
性别	男性	129	52.22
	女性	118	47.78
年龄(岁)	≤60	193	78.14
	>60	54	21.86
是否吸烟	是	85	34.42
	否	162	65.58
TNM 分期	Ⅱ	47	19.06
	ⅢA	69	27.94
	ⅢB	66	26.68
	Ⅳ	65	26.32
病理类型	鳞癌	60	24.29
	腺癌	106	42.91
	小细胞肺癌	81	32.80
并发症	COPD	35	14.17
	糖尿病	30	12.15

2. ARILI 发生的相关影响因素分析:单因素分析发现年龄、肺功能 FEV₁%、平均肺剂量 MLD、剂量参数[V20(%)、V30(%)]和 ARILI 的发生密切相关,且差异有统计学意义(*P*<0.05);而性别、放疗部位、病理类型、总放疗剂量与 ARILI 的发生无关(*P*>0.05,表 2)。

3. ARILI 发生的多因素分析:经多因素分析显示,年龄>60 岁、FEV₁%<70%、V20(%)>28%、MLD>13Gy 与 ARILI 发生率呈显著相关(*P*<0.05),是 ARILI 发生率的独立影响因素(表 3)。

表 2 影响 ARILI 发生的单因素分析($\bar{x} \pm s, n$)

项目	类别	发生 ARILI	未发生 ARILI	χ^2/t	<i>P</i>
性别	男性	25	104	0.000	0.982
	女性	23	95		
年龄(岁)	≤60	20	173	37.188	0.000
	>60	28	34		
是否吸烟	是	27	58	12.587	0.000
	否	21	141		
放疗部分	肺上叶	29	117	0.042	0.837
	肺下叶	19	82		
病理类型	腺癌	22	114	2.050	0.152
	非腺癌	26	85		
肺功能	FEV ₁ %	65.4 ± 14.3	75.2 ± 16.8	4.362	0.025
总放疗剂量	(Gy)	53.6 ± 2.7	54.2 ± 3.5	2.524	0.096
平均肺剂量	MLD (Gy)	19.3 ± 3.7	15.2 ± 2.4	4.291	0.034
剂量参数	V20 (%)	27.4 ± 3.5	22.5 ± 4.1	4.025	0.042
	V30 (%)	20.7 ± 1.9	15.3 ± 2.2	4.424	0.029

表 3 影响 ARILI 发生的临床多因素分析

项目	系数	SD	Wald	<i>P</i>	RR
年龄 > 60 岁	0.691	0.402	3.634	0.067	2.735
FEV ₁ % < 70%	0.784	0.305	4.725	0.038	0.525
V20 (%) > 28%	0.868	0.463	4.759	0.027	0.486
V30 (%) > 18%	0.241	0.175	3.145	0.104	1.052
MLD > 13Gy	0.746	0.424	4.359	0.035	0.755

讨 论

放射性治疗是敏感组织在辐射下易产生不可逆转的放射性损伤^[8~10]。尤其是胸部肿瘤放疗中最常见的并发症急性放射性损伤(ARILI),严重可能导致肺癌患者死亡。虽然,IMRT 在治疗胸部恶性肿瘤中能将射线集中在制定区域并精确地控制肿瘤照射剂量,具有其他放疗不可替代的优势,但仍有部分患者因多方面因素的影响发生了 ARILI,生命受到严重威胁^[8,10~12]。目前,国外有关 ARILI 发生的相关影响因素研究较多,但不同地域存在差异,人群发病原因也有可能不同,因此实际治疗中需要根据不同区域的病因特点采取治疗^[2,10,11]。本研究选取了 247 例维吾尔族肺癌患者作为研究对象,共有 48 例发生了 ARILI,发生率为 19.43%,通过单/多因素分析旨在探究影响 ARILI 发生的危险因素,帮助制定适合中国少数民族的 IMRT 放疗方案。

国内研究报道,ARILI 发生的原因是复杂多样的,例如临床因素肺部感染、COPD、肺功能不全、放疗照射剂量参数 V20、MLD 等^[2,4,5,11~14]。此外,还有研究表明患者一般资料如年龄、性别、生活习惯等也与急性重症放射性肺损伤的发生密切相关,李洪选的研究结果证实了这一点。本研究单因素分析发现,维

吾尔族肺癌患者的年龄、是否吸烟、肺功能 FEV₁ % 等与 ARILI 发生有关($P < 0.05$)。随着患者年龄的增加,免疫系统发生变化,癌症细胞侵袭组织诱导炎症反应,机体抵抗力变差,体质逐渐下降,无法承受放射治疗造成的损失,从而发生了 ARILI^[12]。同时,研究证实,长期大量吸烟的患者(超过 20 年),胸部影像学结果显示肺组织钙化或纤维化,肺功能下降,也增加了 ARILI 发生的危险。另一方面,除了上述影响外,还有放疗剂量参数如 V20、MLD 等对诱导急性放射性肺损伤有较大影响也已得到大部分研究证实^[12,13]。

本研究单因素分析再次检验了平均肺剂量 MLD、剂量参数[V20(%)、V30(%)]和 ARILI 的发生明显有关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。考虑到放射性肺损伤发生原因复杂多变,多因素分析的结果可能更可靠。因此本研究对可能的危险因素结果进行了多因素分析发现,年龄 > 60 岁、FEV₁ % < 70%、V20(%) > 28%、MLD > 13Gy 与 ARILI 发生率呈显著相关($P < 0.05$),是 ARILI 发生率的独立影响因素。有研究表明,V20 和 V30 均是诱导 ARILI 发生的重要因子,本研究结果则提示了 V20(%) > 28% 较 V30(%)对诱导放射性肺损伤发生更明显,说明 V20(%) > 28% 是 ARILI 的独立易发因素^[15,16]。同时,MLD > 13Gy 也是 ARILI 的易发因素。

综上所述,影响急性放射性肺损伤发生的危险因素较复杂,既有临床因素如年龄、肺功能等,还包括放疗治疗的剂量等,众多因素之间还可能相互影响。因此,IMRT 治疗肺癌中,针对老年、吸烟、肺功能较差的患者应制定个体化放疗方案和预防治疗措施,同时设

定合适的放疗参数如 V20、V30、MLD 剂量等,尽可能减少 ARILI 的发生。

参考文献

- 1 周云泷,许敬辉,杨涛,等. 早期非小细胞肺癌治疗计划中 IMRT 与 VMAT 单双拉弧的剂量学对比[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(4):646-649
- 2 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
- 3 王玉娟,王莉,康睿,等. 还原型谷胱甘肽应用于局部晚期肺癌放疗中对放射性肺损伤及炎症介质的影响[J]. 检验医学与临床, 2018,15(1):92-95
- 4 王笑良,张玉芳,郑振华,等. 胸部肿瘤调强放疗致急性放射性肺损伤相关因素分析[J]. 现代医药卫生,2019,35(4):528-531
- 5 牟安娜. 非小细胞肺癌患者 IMRT 放疗后血清 TGF- β 1 的变化及与 T 淋巴细胞亚群的关系研究[J]. 临床肺科杂志,2019, 24(1):99-102
- 6 Yan B, Pang Q, Chen Y, *et al.* Factors related to severe acute radiation-induced lung injury caused by IMRT for nonsmall cell lung cancer[J]. Chinese J Clin Oncol, 2016,43(3):116-119
- 7 张锐,刘静,刘阳晨. 痰热清注射液预防同期放化疗肺癌患者急性放射性肺炎的临床研究[J]. 海南医学,2017,28(4):569-572
- 8 刘青峰,王葳,王亿龙. 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[J]. 中国临床研究,2018,

31(1):28-31

- 9 陈晓东,宣莹,段琼玉,等. 非小细胞肺癌患者放疗导致放射性肺损伤的相关因素分析[J]. 临床外科杂志,2017,25(1):46-48
- 10 Machtay M, Paulus R, Moughan J, *et al.* Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma: an RTIG analysis[J]. J Thorac Oncol,2012,7(4):716-722
- 11 程云芳,白煜映. 肺癌患者放射性肺损伤的风险因素及护理策略[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(12):140-141
- 12 王彬. 复方苦参注射液对同步放化疗肺癌患者放射性肺损伤及生活质量的影响[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(9):1888-1890
- 13 Dang J, Li G, Zang S, *et al.* Comparison of risk and predictors for early radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with radiotherapy with or without surgery[J]. Lung Cancer, 2014, 86(3):329-333
- 14 徐元元,戈伟,徐忠诚. 痰热清注射液辅助治疗肺癌急性放射性肺损伤及肺纤维化疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(12):1287-1289
- 15 黄睿. 基于原发病灶不同位置探讨肺癌放疗并急性放射性肺损伤与剂量学因素的关系[D]. 南宁:广西医科大学,2016:26
- 16 王华. 还原型谷胱甘肽治疗肺癌患者急性放射性肺损伤的疗效分析[J]. 淮海医药,2016,34(2):211-212

(收稿日期:2019-02-27)

(修回日期:2019-03-28)

(上接第 110 页)

- 7 Egea GJJ, Carmen MF, Rodrlguez R, *et al.* The utility of C-reactive protein and procalcitonin for sepsis diagnosis in critically burned patients: a preliminary study[J]. Plast Surg,2015,23(4):239-243
- 8 李观华,梅锦,郝猛,等. 中性粒细胞 CD64 百分比在重症细菌感染性疾病中的诊断意义[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(19):2705-2078
- 9 Rogina P, Stubljär D, Lejko T, *et al.* Expression of CD64 on neutrophils (CD64 index): diagnostic accuracy of CD64 index to predict sepsis in critically ill patients[J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(4):89-91
- 10 Jukic T, Ihan A, Stubljär D. Dynamics of inflammation biomarkers C-reactive protein, leukocytes, neutrophils, and CD64 on neutrophils before and after major surgical procedures to recognize potential postoperative infection[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2015, 75(6):500-507
- 11 Sun JH, Tsai JS, Huang CH, *et al.* Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by wagner classification[J]. Diabetes Res Clin Pract,2012,95(3):358-363
- 12 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):26-89

- 13 Shojaiefard A, Khorgami Z, Larijani B. Independent risk factors for amputation in diabetic foot[J]. Int J Diabetes Dev Ctries,2008,28(2):32-37
- 14 Boyko EJ, Seelig AD, Ahroni JH. Limb- and person-level risk factors for lower-limb amputation in the prospective seattle diabetic foot study[J]. Diabetes Care,2018,41(4):891-898
- 15 Reiner MM, Khoury WE, Canales MB, *et al.* Procalcitonin as a biomarker for predicting amputation level in lower extremity infections[J]. J Foot Ankle Surg,2017,56(3):484-491
- 16 Essackjee Z, Gooday C, Nunney I, *et al.* Indicators of prognosis for admissions from a specialist diabetic foot clinic: a retrospective service improvement exercise[J]. J Wound Care, 2017,26(1):40-45
- 17 Hoffmann JJ. Neutrophil CD64: a diagnostic marker for infection and sepsis[J]. Clin Chem Lab Med,2009,47(8):903-916
- 18 He X, Sun X, Wang J, *et al.* Antibody-enhanced, Fc gamma receptor-mediated endocytosis of clostridium difficile toxin A[J]. Infect Immun, 2009,77(6):2294-2303

(收稿日期:2019-03-15)

(修回日期:2019-04-12)