

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.013

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.013>

肺癌患者发生放射性肺损伤的相关因素

史志勇¹, 王娟¹, 苏铁涛¹, 张素英², 张江², 习顺国¹, 王志国¹, 纪国³

(新乐市中医医院 1. 放射科; 2. 内4科; 3. 外2科, 河北 新乐 050700)

[摘要] **目的:** 探讨接受放疗的肺癌患者发生放射性肺损伤(radiation-induced lung injury, RILI)的相关因素。**方法:** 对110例肺癌患者进行三维适形放疗, 每次1.8~2.2 Gy, 1次/d, 5次/周, 采用5~7个照射野照射, 总剂量 ≥ 56 Gy。收集所有患者的相关临床因素, 根据剂量体积直方图记录双肺、患侧肺、健侧肺V5, V10, V15, V20, V30, V40, 平均肺剂量(mean lung dose, MLD)和计划靶区体积, 放疗前测定血清IL-6, IL-8和TGF- β 1水平。观察各临床因素和放射物理参数与RILI发生的相关性, 分析RILI发生的相关因素。**结果:** 110名患者均成功完成放疗计划, 临床因素中放疗剂量、血清IL-8, TGF- β 1水平与RILI发生有关, 物理参数中双肺V5, 双肺V10, 双肺MLD, 患侧肺V5, 健侧肺V5与RILI发生有关, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 将上述有统计学意义的变量进行logistic多因素分析, 放疗总剂量 ≥ 64 Gy, 健侧肺V5及放疗前IL-8是接受放疗的肺癌患者发生RILI的相关因素。**结论:** RILI的发生是多种因素互相作用的结果, 放疗总剂量 ≥ 64 Gy, 健侧肺V5及放疗前血清IL-8水平是肺癌患者发生RILI的独立影响因素。

[关键词] 肺癌; 放射治疗; 放射性肺损伤; 相关因素

Relevant factors of radiation-induced lung injury in patients with lung cancer

SHI Zhiyong¹, WANG Juan¹, SU Tietao¹, ZHANG Suying², ZHANG Jiang², XI Shunguo¹, WANG Zhiguo¹, JI Guo³

(1. Department of Radiology; 2. Forth Department of Medicine; 3. Second Department of Surgery, Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinle City, Xinle Hebei 050700, China)

Abstract **Objective:** To explore the relevant factors of radiation-induced lung injury (RILI) caused by radiotherapy in patients with lung cancer. **Methods:** A total of 110 patients with lung cancer were treated with three-dimensional conformal radiotherapy (1.8–2.2 Gy, 1 time/d, 5 times/week in each time, 5–7 irradiation, and the total dose ≥ 56 Gy). All the related clinical factors of patients were collected; V5, V10, V15, V20, V30, V40 and average lung dose (MLD) of double lungs, ipsilateral lung the contralateral lung were recorded according to dose volume histogram (DVH) and planned target volume, the determination of serum IL-6, IL-8 and TGF- β 1 level were determined before radiotherapy. The correlation between clinical factors and radiation physical parameters

收稿日期 (Date of reception): 2018-04-26

通信作者 (Corresponding author): 史志勇, Email: 250710687@qq.com

基金项目 (Foundation item): 河北省中医药管理局科研计划项目 (2018302)。This work was supported by Research Project from Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, China (2018302).

and RILI was observed, and the relevant factors of RILI were analyzed. **Results:** All patients successfully completed radiotherapy. Radiotherapy dosage, serum IL-8, TGF- β 1 level in clinical factors were associated with RILI occurrence, and physical parameters of double lung V5, double lung V10, double lung MLD, side V5, the contralateral pulmonary lung V5 were associated with RILI occurrence, with the significant differences ($P < 0.01$). The logistic multi-factors were analyzed, and the total dose radiation acuity ≥ 64 Gy, the contralateral lung V5 and IL-8 before radiotherapy were the relevant factors of RILI in patients with lung cancer received radiotherapy. **Conclusion:** The occurrence of RILI is the result of multiple factors interacting with each other. The total dose of radiotherapy ≥ 64 Gy, the contralateral lung V5, and the level of serum IL-8 before radiotherapy are the independent influencing factors of RILI in patients with lung cancer.

Keywords lung cancer; radiotherapy; radiation lung injury; related factors

肺癌是我国中老年人群常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和致死率位居城市恶性肿瘤的首位^[1]。放射治疗(以下简称放疗)是肺癌患者综合治疗的重要手段, 随着放疗技术的快速发展和放疗设备的日益精细, 肺癌的局部控制率得到改善, 患者的生存时间和生存质量也明显提高。然而放疗过程中, 射线难免对正常肺组织产生照射, 甚至发生放射性肺损伤(radiation-induced lung injury, RILI)^[2]。RILI是肺癌放疗常见的并发症, 10%~20%的接受放疗的肺癌患者会发生RILI, 包括早期的放射性肺炎和晚期的肺纤维化, 尤其是后者, 一旦发生将不可逆转, 严重影响肺癌的预后, 降低患者的生存质量^[3-4]。RILI的发生与多种因素有关, 但目前尚缺乏准确可靠的结论用于指导临床的个体化治疗, 本研究搜集110例接受放疗的肺癌患者的临床资料, 探讨肺癌患者发生放射性肺损伤的相关因素。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2014年1月至2017年8月与新乐市中医医院接受放疗的110例肺癌患者, 男81例, 女29例, 年龄45~74岁; ≥ 60 岁76例, < 60 岁34例; Karnofsky评分 ≥ 70 分94例, < 70 分16例; 有吸烟史68例, 无吸烟史42例; 非小细胞癌85例, 小细胞癌25例; TNM I, II期33例, III期68例, IV期9例。肺功能参数: 1秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)/肺活量为(82.6 \pm 6.9)%; 治疗方案: 26例接受同步放化疗, 88例接受序贯放化疗。化疗方案: 卡铂+依托泊苷24例; 顺铂+依托泊苷28例; 紫杉醇+顺铂27例; 顺铂+吉西他滨31例。血清IL-6水平为(61.37 \pm 9.05) ng/L, IL-8水平为(972.1 \pm 119.4) ng/L, TGF- β 1水平为

(533.9 \pm 80.8) ng/L。本研究获得新乐市中医医院伦理委员会审批, 所有患者及其家属知情同意, 并签署协议书。

纳入标准: 1)符合《现代肿瘤学》^[5]中肺癌的诊断标准, 并在新乐市中医医院接受放疗; 2)放疗前未曾接受手术治疗; 3)Karnofsky评分 ≥ 60 ; 4)肺功能指标FEV₁ > 1.5 L, FEV₁% > 60 %; 5)入组时白细胞计数 $> 3.0 \times 10^9$ /L, 血小板计数 $> 75 \times 10^9$ /L, 血红蛋白 > 95 g/L; 6)年龄 < 75 岁。排除标准: 入组前曾接受放射治疗; 放疗期间发生远处转移; 放疗期间接受了手术治疗; 放疗中断时间 > 1 周或中途放弃。

1.2 方法

1.2.1 放疗方案

首先在CT模拟机下定位, 患者仰卧, 胸部热塑型体膜固定, 激光灯指示体表划线, 以5 mm层厚行胸部增强扫描, 将数据传入Pinnacle3治疗计划系统; 获得三维图像。根据图像勾画大致肿瘤体积(gross tumor volume, GTV); 将GTV外扩6~8 mm为临床靶区(clinical target volume, CTV), 考虑到放疗时的摆位误差和GTV/CTV运动误差, 需在CTV基础上外扩8~10 mm为计划靶体积(planning target volume, PTV), 所有患者接受三维适形放疗, 每次1.8~2.2 Gy, 1次/d, 5次/周, 采用5~7个照射野照射, 总剂量 ≥ 56 Gy; 采用沈阳东软医疗系统有限公司生产的NeuLife型医用直线加速器进行放射治疗。根据剂量体积直方图记录双肺、患侧肺、健侧肺V5, V10, V15, V20, V30, V40, 平均肺剂量(mean lung dose, MLD)和计划靶区(planning target volume, PTV)体积。

1.2.2 观察指标

记录患者的一般资料, 包括年龄、性别、Karnofsky评分、病理类型、TNM分期等。并记录

放疗相关数据, 包括双肺、患侧肺、健侧肺V5, V10, V15, V20, V30, V40, MLD和PTV体积。放疗前采集两组空腹静脉血, 分离血清后, 采用酶联免疫吸附法测定IL-6, IL-8和TGF- β 1, 试剂盒购自武汉基因美生物科技有限公司。

1.2.3 RILI的诊断^[3]

放疗开始后2, 4周及结束后4, 12, 24周复查胸部CT; 如靶区内、靶区边缘及照射野路径出现肺部炎性病变, 并排除肺部转移、肺结核等肺内其他病变, 即可诊断为RILI。本研究RILI的诊断未参考临床症状的变化。

1.3 统计学处理

应用SPSS 21.0软件分析进行分析, 发生RILI的单因素分析采用计数资料 χ^2 检验和计量资料t检验, 多因素分析采用logistic回归分析, $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

110名患者均成功完成放疗计划, 放疗结束后随访6~15个月, 截至2018年2月, 发生RILI 74例(67.3%), 临床因素中性别、年龄、Karnofsky评分、吸烟史、病理类型、TNM分期、肿瘤直径和化疗药物与RILI发生不存在相关性; 而放疗剂量, 血清IL-8, TGF- β 1水平与RILI发生有关(表1, 2)。物理参数中双肺V5, 双肺V10, 双肺MLD, 患侧肺V5, 健侧肺V5与RILI发生有关(表3), 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。将上述有统计学意义的变量进行logistic多因素分析, 结果显示: 放疗总剂量、健侧肺V5及放疗前IL-8是接受放疗的肺癌患者发生RILI的独立预测因素(表4)。

表1 临床因素与RILI发生的关系

Table 1 Relationship between the clinical factors and the occurrence of RILI

变量	n	发生RILI	未发生RILI	χ^2/t	P
性别				0.484	0.487
男	81	56	25		
女	29	18	11		
年龄/岁				0.678	0.410
≥ 60	76	53	23		
< 60	34	21	13		
Karnofsky评分				0.887	0.346
≥ 70	95	66	29		
< 70	15	8	7		
吸烟史				0.889	0.345
有	68	48	20		
无	42	26	16		
病理类型				1.772	0.183
非小细胞癌	85	57	28		
小细胞癌	25	17	8		
TNM分期				1.237	0.092
I, II期	33	24	9		
III期	68	46	22		
IV期	9	4	5		
肿瘤部位					
上叶	47	32	15	2.460	0.117
中下叶	63	42	21		
中央型	61	41	20	2.210	0.137
周围型	49	33	16		

续表1

变量	<i>n</i>	发生RILI	未发生RILI	χ^2/t	<i>P</i>
肿瘤直径/mm				0.453	0.501
≥ 50	57	40	17		
< 50	53	34	19		
化疗药物				0.928	0.106
紫杉类	27	20	7		
吉西他滨	31	22	9		
依托泊苷	52	32	20		
放疗剂量/Gy				22.550	< 0.001
≥ 64	60	52	8		
< 64	50	22	28		

表2 发生与不发生RILI间血清炎症因子水平的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of the level of serum inflammatory factors between the occurrence and non-occurrence of RILI ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)	TGF- β 1/(ng·L ⁻¹)
发生RILI	74	62.2 \pm 9.3	873.1 \pm 120.4	507.1 \pm 83.6
未发生RILI	36	60.9 \pm 10.5	1 205.3 \pm 131.6	571.8 \pm 86.2
<i>t</i>		0.659	21.708	3.770
<i>P</i>		0.511	< 0.001	0.001

表3 放射物理参数与RILI发生的相关性($\bar{x} \pm s$)Table 3 Correlation between physical parameters of radiation and the occurrence of RILI ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PTV体积/cm ³	双肺						
			V5/%	V10/%	V15/%	V20/%	V30/%	V40/%	MLD/cGy
发生RILI	74	442.6 \pm 52.3	61.2 \pm 9.8	45.6 \pm 8.8	30.3 \pm 6.7	22.8 \pm 5.1	16.9 \pm 5.4	11.7 \pm 3.6	1 458.2 \pm 196.5
未发生RILI	36	432.1 \pm 46.4	52.5 \pm 9.3	39.9 \pm 8.5	29.4 \pm 6.5	21.7 \pm 4.8	15.6 \pm 4.7	10.8 \pm 3.8	1 184.3 \pm 165.6
<i>t</i>		1.575	6.754	4.886	1.348	1.647	1.905	1.803	11.178
<i>P</i>		0.117	< 0.001	< 0.001	0.179	0.101	0.059	0.073	< 0.001

组别	患侧肺					
	V5/%	V10/%	V15/%	V20/%	V30/%	MLD/cGy
发生RILI	69.6 \pm 11.4	61.8 \pm 10.5	51.6 \pm 9.7	39.0 \pm 7.4	29.5 \pm 7.2	1 946.2 \pm 244.5
未发生RILI	62.2 \pm 10.6	59.7 \pm 9.6	49.5 \pm 8.8	37.8 \pm 6.9	28.1 \pm 7.0	1 898.4 \pm 205.9
<i>t</i>	4.986	1.548	1.682	1.244	1.462	0.568
<i>P</i>	< 0.001	0.123	0.094	0.215	0.145	0.571

组别	健侧肺					
	V5/%	V10/%	V15/%	V20/%	V30/%	MLD/cGy
发生RILI	52.6 \pm 8.9	31.7 \pm 6.9	20.4 \pm 6.2	11.3 \pm 3.4	6.4 \pm 2.0	915.4 \pm 107.3
未发生RILI	41.4 \pm 8.6	29.4 \pm 6.5	18.9 \pm 5.8	10.7 \pm 3.6	5.9 \pm 1.8	889.6 \pm 110.5
<i>t</i>	9.491	1.881	1.850	1.271	1.949	1.757
<i>P</i>	< 0.001	0.061	0.066	0.205	0.053	0.080

表4 肺癌患者RILI发生的多因素分析

Table 4 Multiple-factor analysis of RILI in patients with lung cancer

影响因素	B	S.E.	Wald χ^2	df	P	Exp(β)
放疗总剂量	1.629	0.591	7.688	1	0.006	5.112
健侧肺 V5	0.068	0.024	0.899	1	0.003	1.069
放疗前 IL-8	-0.012	0.003	9.741	1	0.002	0.658
常数项	-15.766	3.772	17.469	1	<0.001	<0.001

3 讨论

RILI是胸部肿瘤放射治疗常见并发症,多发生于剂量达到30~40 Gy至结束后1~6个月,以低热、胸闷、咳嗽为主要临床表现,严重者可发生持续性干咳、呼吸困难等,病理学改变急性以炎性渗出、间质水肿为主,而后间质水肿转变为胶原纤维、肺泡间隔增厚,进入放射性肺纤维化期^[6]。目前,临床尚无RILI特效的治疗方法,研究的重点多数放在RILI的影响因素方面,希望通过对这些因素的干预,减少RILI的发生。

有研究^[7-8]认为:患者的年龄、性别、体力状态、慢性肺部疾病、肿瘤发生位置、吸烟状态、病理类型、TNM分期可能是发生RILI临床个体因素。但也有研究^[9]发现肺纤维化、年龄、性别并非RILI的影响因素。本研究发现:年龄、性别、吸烟史、病理类型、TNM分期、肿瘤部位、肿瘤大小、化疗药物等临床因素,在发生和未发生RILI患者间差异均无统计学意义。通常认为女性患者更容易发生RILI,本组未发现性别因素与RILI的相关性,可能与女性患者例数较少有关;老年人肺组织对辐射的耐受力较差,RILI发生率较高。本研究多数为60岁以上老年患者,制定放疗计划和处方剂量时充分考虑了年龄因素。因此,本组资料未显示出年龄因素对RILI的影响。另外,本组患者TNM分期以III期为主,I,II期和IV期例数少,未显示出临床分期与RILI的相关性。本研究对所有患者采用固体体膜固定,并进行呼吸活动度的相关训练,使正常肺组织呼吸活动度大幅减少,故未显示出肿瘤位置与RILI的相关性。化疗药物对肺泡细胞、肺毛细血管内皮细胞具有直接的细胞毒损伤,还可通过影响免疫系统引起组织损伤,增加放疗时肺损伤^[10]。本研究对所有患者采用以紫杉类、铂类、依托泊苷为主的联合化疗方案,未发现不同化疗药物与RILI的相关性,原因可能与化疗期间大量应用激素和减轻不良反应

的中药有关。已有研究^[11]表明RILI的发生率与呈剂量依赖性增加,本研究发现射线总剂量 ≥ 64 Gy是RILI的独立影响因素。

IL-8是一种趋化因子,可趋化中性粒细胞和淋巴细胞,促进炎症反应的发生和进展,并可促进肺成纤维细胞增殖和胶原的合成,增加细胞外基质的沉积,在RILI的发生中发挥重要作用。Hart等^[12]放疗前测定患者的17项细胞因子,发现发生RILI与未发生RILI的患者血清IL-18水平存在显著差异。本研究也发现发生RILI的肺癌患者血清IL-18水平显著低于未发生RILI的患者,多因素分析显示放疗前血清IL-8水平是RILI的独立预测因素。

三维适形放疗是一种更高精度的放疗手段,通过调整照射野的数目、角度和形状优化放疗计划,有效提高靶区剂量,但也增加了周围正常组织的照射剂量,呈现“小剂量大体积”的特点。有研究^[13]发现双肺V5, V10低剂量区参数与RILI的发生风险相关,甚至认为“小剂量大体积”模式更容易发生严重的RILI。低剂量区参数作为RILI预测指标的研究成为近年来的热点,本研究发现双肺V5, 双肺V10, 双肺MLD, 患侧肺V5, 健侧肺V5与RILI发生有关,其中健侧肺V5是RILI发生的独立预测因素,制定放疗计划时,可通过调整射野角度,减少周围正常肺组织尤其健侧肺组织的受照射体积,降低RILI发生率^[14]。

综上所述,RILI的发生是多种因素互相作用的结果,放疗总剂量 ≥ 64 Gy,健侧肺V5及放疗前血清IL-8水平是肺癌患者发生RILI的独立影响因素。

参考文献

1. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
2. 孟令新, 韩菁, 周丹丹, 等. 中下段食管癌调强放疗后放射性肺损伤临床分析[J]. 肿瘤基础与临床, 2018, 31(1): 45-48.

- MENG Lingxin, HAN Jing, ZHOU Dandan, et al. Clinical analysis of radiation induced lung injury after intensity modulated radiation therapy in the middle and lower esophageal cancer[J]. *Journal of Basic and Clinical Oncology*, 2018, 31(1): 45-48.
3. 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.
WANG Lühua, FU Xiaolong, CHEN Ming, et al. Diagnosis and treatment of radiation-induced lung injury[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2015, 24(1): 4-9.
 4. Yao Y, Zheng Z, Song Q. Mesenchymal stem cells: A double-edged sword in radiation-induced lung injury[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(2): 208-217.
 5. 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2011: 100-115.
TANG Zhaoqiu. *Modern oncology*[M]. Shanghai: Fudan University Press, 2011: 100-115.
 6. Groves AM, Johnston CJ, Williams JP, et al. Role of infiltrating monocytes in the development of radiation-induced pulmonary fibrosis[J]. *Radiat Res*, 2018, 189(3): 300-311.
 7. Giridhar P, Mallick S, Rath GK, et al. Radiation induced lung injury: prediction, assessment and management[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(7): 2613-2617.
 8. Putila J, Guo NL. Combining COPD with clinical, pathological and demographic information refines prognosis and treatment response prediction of non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100994.
 9. Cella L, Liuzzi R, D'Avino V, et al. Pulmonary damage in Hodgkin's lymphoma patients treated with sequential chemo-radiotherapy: Predictors of radiation-induced lung injury[J]. *Acta Oncol*, 2014, 53(5): 613-619.
 10. Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis[J]. *Acta Oncol*, 2012, 51(8): 975-983.
 11. Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(2): 318-328.
 12. Hart JP, Broadwater G, Rabbani Z, et al. Cytokine profiling for prediction of symptomatic radiation-induced lung injury[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(5): 1448-1454.
 13. Agrawal S, Kumar S, Lawrence A, et al. Ipsilateral lung dose volume parameters predict radiation pneumonitis in addition to classical dose volume parameters in locally advanced NSCLC treated with combined modality therapy[J]. *South Asian J Cancer*, 2014, 3(1): 13-15.
 14. 杜艳华, 范廷勇. 放射性肺损伤预测因素[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(17): 1256-1259.
DU Yanhua, FAN Tingyong. Factors predicting radiation-induced lung injury[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Control*, 2017, 24(17): 1256-1259.

本文引用: 史志勇, 王娟, 苏铁涛, 张素英, 张江, 习顺国, 王志国, 纪国. 肺癌患者发生放射性肺损伤的相关因素[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(7): 1451-1456. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.013

Cite this article as: SHI Zhiyong, WANG Juan, SU Tietao, ZHANG Suying, ZHANG Jiang, XI Shunguo, WANG Zhiguo, JI Guo. Relevant factors of radiation-induced lung injury in patients with lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(7): 1451-1456. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.013