

非小细胞肺癌三维适形放疗放射性肺损伤剂量学因素分析

魏 旋¹, 李建锋¹, 周琼芳², 李 杨¹, 廖小文¹, 曾 乾¹, 牛道立¹

Dosimetric Factors Analysis of Radiation-induced Lung Damage in Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated with Three-dimensional Conformal Radiotherapy

WEI Xuan¹, LI Jiangfeng¹, ZHOU Qiongfang², LI Yang¹, LIAO Xiaowen¹, ZENG Qian¹, NIU Daoli¹

1. Department of Radiotherapy, The First Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510520, China; 2. Department of Oncology, The 458th People's Liberation Army Hospital

Abstract: Objective To observe the incidence of acute radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT), and to investigate the correlation between dosimetric parameters and radiation pneumonitis. **Methods** From June 2010 to December 2010, 68 NSCLC patients treated with 3DCRT were retrospectively reviewed. The following dosimetric parameters were calculated from dose-volume histogram (DVH) system: total dose, mean lung dose (MLD), V5, V10, V15, V20, V25, V30, V35, V40, V45 and V50. Univariate and multivariate analyses were performed to determine the correlation between those factors and radiation pneumonitis. **Results** V5 was the independent factor significantly associated with radiation-induced lung damage ($\chi^2=5.15$, $P=0.023$). The incidence of radiation pneumonitis would be increased if V5 was more than 57%. **Conclusion** Except common parameters, such as V20, V30, MLD, etc., V5 should also be considered in assessing radical 3DCRT plan.

Key words: Dose-volume histogram; Radiation pneumonitis; Factor analysis

摘 要: 目的 观察非小细胞肺癌三维适形放疗患者急性放射性肺炎的发生情况, 并分析其与各剂量学因素的关系。**方法** 收集2010年6月—2010年12月间首程行三维适形放疗的非小细胞肺癌患者68例。从治疗计划系统的剂量体积直方图中获取以下剂量学参数: 处方剂量、平均肺剂量(MLD)、正常肺体积剂量(V5~V50间隔5 Gy)等, 分别采用单因素及多因素分析各个剂量学参数与放射性肺炎之间的关系, 并采用受试者工作特征曲线寻找预测阈值。**结果** V5是放射性肺炎发生的独立预后因素($\chi^2=5.15$, $P=0.023$)。患者肺脏的V5超过57%时放射性肺炎的发生率可能会增加。**结论** 临床医师在审核治疗计划时, 除了要考虑V20、V30、MLD等常用参数外, 还应关注V5的大小。

关键词: 剂量体积直方图; 放射性肺损伤; 因素分析

中图分类号: R734.2; R730.55 **文献标识码:** A

0 引言

放射性肺损伤是胸部肿瘤患者放射治疗后最常见的并发症之一, 一旦发生将严重影响患者的生活质量。近年来, 放射性肺炎的预测和预防已成为备受关注的热点问题。本研究通过对应用三维适形放疗治疗的68例非小细胞肺癌患者进行回顾分析, 探讨影响放射性肺炎发生的相关因素。

1 资料和方法

1.1 临床资料

回顾分析2010年6月—2010年12月在广州医科大学附属第一医院放疗科收治的首程行根治性三维适形放疗的非小细胞肺癌患者68例。所有患者均经病理确诊。临床资料见表1。

1.2 定位、靶区勾画

患者仰卧位, 从下颌骨到膈下增强扫描。图像传输入Pinnacle治疗计划系统。分别勾画GTV、CTV、PTV。GTV包括影像学检查上可见的肺部肿瘤以及肺门、纵隔转移淋巴结; 将鳞状细胞癌GTV外扩0.5 cm、腺癌GTV外扩0.8 cm为CTV;

收稿日期: 2013-06-24; 修回日期: 2014-01-07

作者单位: 1. 510520 广州, 广州医科大学附属第一医院放疗科; 2. 中国人民解放军第四五八医院肿瘤科

作者简介: 魏旋(1986-), 男, 硕士, 医师, 主要从事胸部肿瘤的精确放射治疗

PTV外扩范围主要根据肺的呼吸动度以及摆位误差来确定。同时勾画邻近危及器官。

表1 68例非小细胞肺癌患者临床资料与分组比较

Table1 Clinical data and grouping of 68 NSCLC patients

Factors	Patients without radiation pneumonitis	Patients with radiation pneumonitis	χ^2	P
Age(years)			0.08	0.782
≤55	33	5		
>55	27	3		
Gender			1.85	0.174
Male	31	4		
Female	29	4		
Smoking history			0.42	0.519
Without	27	3		
With	33	5		
Pulmonary function			0.12	0.727
Normal	34	1		
Abnormal	26	7		
Clinical stage			2.54	0.499
II b	5	0		
III a	20	2		
III b	33	5		
IV	2	1		
Pathology diagnosis			0.38	0.829
Squamous carcinoma	31	5		
Adenocarcinoma	27	3		
Others	2	0		
Chemotherapy			0.07	0.765
Without	31	4		
With	29	4		

Notes: NSCLC: non-small-cell lung cancer

1.3 放疗计划设计

采用等中心共面照射技术，射野数量在3~5个，采用西门子直线加速器实施治疗，常规分割，CTV放疗剂量达50~56 Gy，GTV 放疗剂量达60~70 Gy。

1.4 放射性肺炎的诊断和分级

患者于放疗后1月及3月进行影像学检查（胸片、胸部CT等），同时评估并记录患者放射性肺炎的临床症状。以后每隔3月随访一次。放射性肺炎的分级采用NCICTC3.0标准。

1.5 观察指标

主要包括处方剂量、平均肺剂量（mean lung dose, MLD）、正常肺体积剂量（V5~V50间隔5 Gy，V5为照射剂量超过5 Gy的肺体积占总肺体积的百分数）。

1.6 统计学方法

采用SPSS13.0软件进行统计学分析，应用 χ^2 检验单因素分析剂量学因素与放射性肺炎的

关系，对单因素分析中有显著意义的变量（ $P < 0.05$ ），应用Binary Logistic回归模型进行多因素分析，并应用受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线寻找预测界值。

2 结果

2.1 放射性肺炎的发生率

截止2012年1月，68例患者随访时间均满1年，随访率100%。其中有8例发生放射性肺炎，发生率为12%。

2.2 放射性肺炎相关因素单因素分析

单因素分析表明放射性肺炎的发生与患者性别、年龄、吸烟史、放疗前基础肺功能、临床分期、病理分型以及是否合并化疗等临床因素无关，与V5、V10、V15、V20、V25、V30、MLD有相关性（ $P < 0.05$ ），与处方剂量、V35、V40、V45、V50无显著相关性，见表2。

表2 68例非小细胞肺癌剂量学参数比较

Table2 Dosimetric parameters of 68 NSCLC patients

Dosimetric parameters	Average amount of patients		t	P
	With radiation pneumonitis	Without radiation pneumonitis		
V5	3.0%	58.3%	4.43	0.000
V10	35.1%	47.6%	3.16	0.002
V15	25.7%	38.1%	3.31	0.001
V20	22.0%	34.5%	3.43	0.001
V25	20.0%	29.0%	3.00	0.004
V30	16.5%	23.1%	2.11	0.038
V35	13.6%	19.0%	1.51	0.135
V40	10.7%	14.1%	1.70	0.094
V45	8.5%	11.8%	1.82	0.072
V50	6.1%	8.1%	1.77	0.081
MLD	15.2Gy	17.5Gy	2.31	0.023
Total dose	60.4Gy	61.5Gy	1.04	0.304

Notes:MLD: mean lung dose; V5: the percentage of lung volume with dose>5Gy in total lung volume

2.3 放射性肺炎相关因素多因素分析

多因素分析表明双肺V5是放射性肺炎发生的独立影响因素（ $\chi^2 = 5.15$ ， $P = 0.023$ ），见表3。

表3 68例非小细胞肺癌患者发生放射性肺损伤的多因素分析结果

Table3 Multivariate analysis of 68 NSCLC patients

Dosimetric parameters	Regression coefficient	Standard error	χ^2	P
V5	12.040	5.303	5.15	0.023
V10	3.567	5.299	0.45	0.501
V15	4.111	3.996	1.06	0.304
V20	3.065	6.433	0.23	0.634
V25	6.554	6.567	1.00	0.318
V30	-0.764	4.878	0.03	0.876
MLD	-0.002	0.002	0.75	0.386

2.4 对V5的ROC曲线分析

为进一步寻找合适的V5界值预测放射性肺炎的发生,对V5进行ROC曲线分析,显示曲线下面积为0.684($P < 0.05$),提示V5可以预测放射性肺炎发生,预测度为接近中等。将曲线中每例患者V5所对应的敏感度与特异性相加,结果二者和的最大值为1.29,所对应的V5值约为57%,提示患者肺脏的V5超过57%时放射性肺炎的发生率可能会增加。

3 讨论

虽然国内外各项研究报道的放射性肺炎的发病率不尽相同,但都处于较高水平。庄婷婷等^[1]总结了国外26项不同的研究发现放射性肺炎的发病率为13%~44%。本组68例患者中有8例出现放射性肺炎,发病率为12%,与文献报道的发生率基本相似。

目前放射性肺炎的预测因素尚不完善,研究显示临床、剂量学、生物学因素均与放射性肺炎的发生有不同程度的相关。其中正常肺组织的受照剂量是公认的放射性肺炎发生的相关因素。多数文献支持单独或联合应用V20、V30、MLD来评价治疗计划的安全性^[2-6]。早期研究认为低剂量照射体积与放射性肺炎的发生并无相关性,而近年来,越来越多的研究提示低剂量照射体积与放射性肺炎发生关系密切,认为大剂量小体积照射要优于小剂量大体积照射。Schallenkamp等^[7]研究显示V10、V13是放射性肺炎最佳预测指标,认为小剂量大体积照射能够引起更严重的放射性肺炎。Yorke等^[8]认为V5~V13与放射性肺炎发生最相关。上述关于低剂量照射体积的报道涉及许多不同的低剂量体积参数,然而目前到底选择哪几项指标对低剂量照射体积进行限制,限制在多大范围内才安全,尚无定论。

本研究单因素分析显示V5、V10、V15、V20、V25、V30、MLD与放射性肺炎的发生有相关性。出现差异的剂量体积因素主要集中在剂量体积直方图曲线的前半段,这也说明差异主要集中在低剂量区,即小剂量大体积照射的范畴,这与Seppenwoolde等^[9]研究结果相似。对于放射性肺炎而言,照射体积与照射剂量一样都是影响放射性肺炎发生的重要因素。目前已有许多研究者对新放疗技术呈现的小剂量大体积照射开展了不同的研究,其结果也不尽一致。Schallenkamp等^[7]认为调强放疗的小剂量大体积照射可能引起更为严重的放射性肺炎,因此建议在设计胸部调强放疗

计划时应注意限制小剂量的照射体积。Yorke等^[10]研究发现当患者的MLD>10 Gy时放射性肺炎的发生风险显著提高。Novakova-Jiresova等^[11]进行放射性肺损伤的动物实验,发现小剂量大体积照射与大剂量小体积照射对于肺组织的影响存在以下不同:前者主要引起较严重肺功能损伤,而后者则主要引起照射局部严重的病理损伤。临床上,肺癌患者往往伴随肺功能较差甚至有慢性肺疾病的病史,放疗引起的肺损伤导致肺功能进一步下降,有可能危及生命,因此将低剂量分散到大体积中去时应谨慎。

本研究多因素分析显示V5是放射性肺炎的独立预后因素。由于V20、V30等较经典的预测因子对放射性肺炎的预测作用较为肯定,故在临床工作中会充分考虑到V20、V30的限制,而对于V5则往往忽略,甚至为了达到V20、V30的限制要求而牺牲V5。本研究中多因素分析并未发现V20的预测作用,可能正是由于大多数治疗计划中的V20<25%。近年来,部分研究发现V5与放射性肺炎密切相关。Wang等^[12]收集了110例放化疗综合治疗的食管癌患者,结果发现V5是放射性肺炎最佳的预测因子,疗后1年>3级放射性肺炎发生率在V5≤42%与V5>42%组分别为3%和38%。王澜等^[13]对161例接受三维适形放疗的非小细胞肺癌及食管癌患者进行统计分析,发现V5预测2级以上放射性肺炎最有价值指标,肺V5<55%与V5≥55%组放射性肺炎发生率分别为43%和18%。本研究对V5进行ROC曲线分析,最终寻找的界值约为57%,提示患者肺脏的V5超过57%时放射性肺炎的发生率可能会增加,本组病例V5≤57%组的放射性肺炎发生率为3.1% (1/32), V5>57%组为19.4% (7/36)。

总之,肺组织作为经典的并联型组织,照射体积与照射剂量一样都是影响放射性肺炎的重要因素。建议在临床工作中,将V5作为经典预测参数V20的补充,尽可能将V5控制在较低水平。然而合理的V5参考标准为多少等一系列问题尚需进行多中心随机前瞻性研究。

参考文献:

- [1] Zhuang TT, Liu Q, Zhang L, et al. Risk factors of acute radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer after concurrent three-dimensional conformal radiotherapy and chemotherapy[J]. Zhonghua Fang She Zhong Liu Za Zhi, 2009, 18(6): 443-7. [庄婷婷, 柳青, 张黎, 等. 非小细胞肺癌三维适形放疗同期化疗后急性放射性肺炎发生因素分析[J]. 中华放射

- 肿瘤杂志,2009,18(6):443-7.]
- [2] Claude L, Pérol D, Ginestet C, *et al.* A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis[J]. *Radiother Oncol*,2004,71(2):175-81.
- [3] Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, *et al.* Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2001,51(3):650-9.
- [4] Oetzel D, Schraube P, Hensley F, *et al.* Estimation of pneumonitis risk in three-dimensional treatment planning using dose-volume histogram analysis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,1995,33(2):455-60.
- [5] Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, *et al.* Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose:an analysis of pooled data of 540 patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,1998,42(1):1-9.
- [6] Kwa SL, Theuws JC, Wagenaar A, *et al.* Evaluation of two dose-volume histogram reduction models for the prediction of radiation pneumonitis[J]. *Radiother Oncol*,1998,48(1):61-9.
- [7] Schallenkamp JM, Miller RC, Brinkmann DH, *et al.* Incidence of radiation pneumonitis after thoracic irradiation: dose volume correlates[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2007,67(2):410-6.
- [8] Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, *et al.* Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study[J]. *J Radiat Oncol Biol Phys*,2005,63(3):672-82.
- [9] Seppenwolde Y, De Jaeger K, Boersma LJ, *et al.* Regional differences in lung radiosensitivity after radiotherapy for non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2004,60(3):748-58.
- [10] Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, *et al.* Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2002,54(2):329-39.
- [11] Novakova-Jiresova A, van Luijk P, van Goor H, *et al.* Changes in expression of injury after irradiation of increasing volumes rat lung[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2007,67(5):1510-8.
- [12] Wang SL, Liao Z, Vaporciyan AA, *et al.* Investigation of clinical and dosimetric factors associated with postoperative pulmonary complications in esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2006,64(3):692-9.
- [13] Wang L, Li XN, Lv DJ, *et al.* Low dose volume of the lung in prediction of acute radiation pneumonitis[J]. *Zhonghua Fang She Zhong Liu Za Zhi*,2010,19(4):296-300.[王澜,李晓宁,吕冬捷,等.肺低剂量区体积预测急性放射性肺炎价值探讨[J].*中华放射肿瘤杂志*,2010,19(4):296-300.]
- [编辑: 刘红武; 校对: 杨 卉]

• 消息会讯 •

第二届全国省级肿瘤医院病理科主任联席交流会在鄂召开

2014年5月16日至17日,由中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会主办,湖北省肿瘤医院病理科承办的“第二届全国省级肿瘤医院病理科主任联席交流会”于湖北武汉成功召开。

会议由中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会主任委员步宏教授主持,副主任委员孙保存教授、杜祥教授、吕宁教授和刘艳辉教授,湖北省抗癌协会李广灿秘书长、湖北省肿瘤医院胡仁崇书记、吴新红院长助理及来自全国各省级肿瘤医院的病理科主任近30人出席了会议。《中华病理学杂志》常秀青副主编、《临床与实验病理学杂志》编辑部王立龙主任应邀参加了会议。

胡仁崇书记代表湖北省肿瘤医院热烈欢迎各地病理学专家的到来,步宏教授介绍了中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会近期的工作概况。湖北省肿瘤医院病理科邓云特主任、中国医学科学院肿瘤医院吕宁教授、哈尔滨医科大学附属肿瘤医院耿敬姝教授、复旦大学附属肿瘤医院杜祥教授分别围绕肿瘤医院病理科建设和管理、分子病理检测与实验室质控实践、肿瘤医院生物样本库建设等内容作了精彩的汇报。

会议提出,今后要更加重视肿瘤医院病理科的建设,希望“全国省级肿瘤医院病理科主任联席交流会”能进一步发挥作用。