

放射性肺炎相关危险因素的研究进展

白琴琴, 杨卫卫*, 高波

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年8月13日; 录用日期: 2022年9月7日; 发布日期: 2022年9月15日

摘要

放射性肺炎是肺癌患者接受放疗后最常见的并发症之一, 限制了临床使用更高、更有效的照射剂量以及联用其他方法治疗肿瘤, 并且严重影响了患者的生活质量和生存期, 严重的放射性肺炎甚至可危及生命。放射性肺炎是多因素参与的、复杂的病理生理过程, 其相关危险因素涉及放射剂量学、年龄、性别、吸烟史、饮酒史、合并基础疾病、肿瘤自身因素、联合化疗等方面。本文就放射性肺炎相关危险的研究进展进行综述。

关键词

放射性肺损伤, 放射性肺炎, 放射治疗, 危险因素

Research Progress of Risk Factors Related to Radiation Pneumonitis

Qinqin Bai, Weiwei Yang*, Bo Gao

The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Aug. 13th, 2022; accepted: Sep. 7th, 2022; published: Sep. 15th, 2022

Abstract

Radiation pneumonitis is one of the most common complications in lung cancer patients after radiotherapy, which limits the clinical use of higher and more effective radiation doses and combined with other methods to treat tumors, and seriously affects the quality of life and survival of patients. Severe radiation pneumonitis can even endanger life. Radiation pneumonitis is a complex pathophysiological process involving multiple factors. The related risk factors include radiation dosimetry, age, gender, smoking history, drinking history, underlying diseases, tumor factors, combined chemotherapy and so on. This article reviews the research progress on the risk of radi-

*通讯作者。

ation pneumonitis.

Keywords

Radiation Lung Injury, Radiation Pneumonitis, Radiotherapy, Risk Factors

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

目前肺癌已经成为全球范围内最为常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均居恶性肿瘤的首位[1]。放射治疗是癌症治疗的主流,用于治疗或姑息治疗 50% 的癌症患者[2],目前已经广泛应用于胸部恶性肿瘤的治疗。而在原发性肺癌病程的不同时期,约有 2/3 的患者需要接受放射治疗[3]。放射性肺损伤(Radiation-induced Lung Injury, RILI)是胸部放射治疗最为常见的并发症,发病率高达 20% [4],其主要包括两种表现:早期的放射性肺炎(Radiation-induced Pneumonitis, RP)以及后期的放射性肺纤维化(Radiation-induced Pulmonary Fibrosis, RPF)。目前对放射性肺炎及其后形成的肺纤维化无特效治疗方法,所以,如何避免及减少 RP 的发生是肺癌放射治疗中必须考虑的问题。本文就目前 RP 的相关危险因素予以综述。

2. 放射剂量学

在常规分割方式及放疗剂量下,正常肺组织受量,尤其是平均肺剂量(mean lung dose, MLD)和 V20 是认可最广泛的与 RP 相关的剂量学参数[5] [6]。Tsujino 等[7]发现当 V20 ≤ 20%、21%~25%、26%~30% 以及 V20 ≥ 31% 时,发生 ≥ 2 级 RP 的概率分别为 8.7%、18.3%、51% 及 85%。Barriger 等[8]发现当 MLD < 18 Gy 和 ≥ 18 Gy 时,RP 的发生率分别为 2.2% 和 19%。

3. 临床因素

3.1. 年龄与性别

许多研究发现性别是影响 RP 发生的因素,Robnett 等[9]发现女性严重的 RP 发生率明显高于男性,可能是大多数女性的肺容量更小(和更小的 FEV1 值),相同大小的照射野,女性肺损伤的风险更大。王静等[10]发现研究单因素分析显示由于男性吸烟患者多、肺功能较差并发其他呼吸系统疾病较多,故男性 RP 发生率较女性高。而且随着年龄的增加,人体的各个器官不断衰竭,导致机体对外界反应出现超敏或者低敏,目前研究发现年龄对放射性肺炎发生的不能作为独立因素[11]。

3.2. 饮酒史与吸烟史

饮酒史患者较无饮酒史者易出现高级别 RP,张爽等[12]发现其原因一方面可能为酒精暴露对肺的直接损伤,另一方面可能为酒精暴露通过抑制免疫系统间接损伤肺组织。目前为止吸烟史对 RP 的产生的影响没有统一的定论,Yamamoto 等[13]发现吸烟患者行放射治疗可能会增加治疗后 RP 发生率,尤其是吸烟指数较高患者。但是 Yorke 等[14]表明肺癌患者进行性吸烟可减少放射性肺炎的发生。可能是吸烟引起的肺功能障碍增加了 RP 的发生,而长期吸烟患者的肺组织放疗后的炎性反应降低,使肺组织对射线

的耐受作用增加, 这需要进一步的研究[15]。

3.3. 合并基础疾病

合并基础疾病分为合并肺内疾病和合并肺外疾病。合并肺内疾病中, Zhou Z 等[16]研究的结果表明, 肺气肿是明确接受放射治疗后局部晚期非小细胞肺癌患者的高危因素, 尤其是鳞状细胞癌患者。肺气肿越严重, 鳞状细胞癌患者 RP 的发生率就越高。王明臣等[17]研究表明肺部感染、肺不张、阻塞性肺炎等合并症可引起基础肺功能和全身状况降低, 在此情况下进行放射治疗增加了肺损伤, 易引发 RP。合并肺外疾病以研究合并糖尿病最多, Kalman 等[18]报道立体定向放疗后糖尿病患者 RP 的发生率为 48%, 而无糖尿病患者 RP 发生率仅 25%; 且在影像上糖尿病患者肺实质病变严重程度显著高于无糖尿病患者。

3.4. 肿瘤情况

肿瘤大小及肿瘤位置对 RP 的发生都有一定影响。Shi 等[19]研究发现, 肿瘤 > 2 cm 的患者 RP 发生率明显高于肿瘤 ≤ 2 cm 的患者。Song 等[20]认为肺中下叶 RP 发生率相对较高, 这可能与该部位体积较大, 且呼吸动度大导致计划靶体面积大, 接受照射的正常肺组织较多。另外, 下肺血液供应比上肺丰富, 血气交换更活跃, 在肺整体功能中作用显著。

4. 肺功能

有学者利用肺功能参数对远期发生肺纤维化及肺功能的 RP 患者进行预测, 并肯定了其在放疗的应用价值。Torre-Bouscoulet [21]等进行的一项多中心前瞻性研究指出所有接受 CCRT 的晚期 NSCLC 患者在治疗开始前必须接受肺功能检查(PFT)评估, 以确定 RP 的高风险患者, 提供密切随访, 并考虑使用早期治疗来减少长期并发症。因此在日常工作中, 对于接受常规分割放疗的患者, 临床医生不仅需要关注其治疗前的肺功能基线水平, 而且对于肺功能的动态监测纵向对比也必不可少; 对于接受大分割放疗的患者, 相关数据还较少, 肺功能参数能否作为大分割放疗后 RP 发生的预测因素还有待研究。

5. 同步化疗

多个临床实验已经证实同步放化疗增加 RILI 的风险。但不同化疗药物及用法是否增加 RILI 的发生尚未有一致意见。Arrieta 等[22]指出吉西他滨同步放疗与 RP 相关。Giroux Leprieur E 等[23]回顾分析了 47 例局部晚期非小细胞肺癌(NSCLC)放疗患者, 发现放疗前使用吉西他滨与急性 RP 相关, 建议避免放疗前使用吉西他滨。2010 年 OUANTEC 报告中认为, 放疗同时应用顺铂、卡铂、紫杉醇、依托泊苷等药物增加 RILI 的风险有限, 但吉西他滨和多西紫杉醇增加 RILI 风险较高。目前不同药物和放疗协同作用的机制尚不清楚, 临床试验证据较少, 尚需进一步探索。

6. 小结

尽管现在精准的放疗技术可以减少肿瘤周围组织的损伤, 但是 RP 仍是接受放射治疗的肺癌患者所需面对的不良事件。总之, 肺癌患者放疗所致放射性肺损伤系多因素综合作用的结果, 需综合平衡肿瘤局部控制率和放射性肺损伤的关系, 为临床提供参考指标, 优化放疗计划。

参考文献

- [1] 李雅莉, 杨德昌. 肺癌的诊断及其进展[J]. 国外医学呼吸系统分册, 2005, 25(2): 124-126.
- [2] Kerns, S.L., Kundu, S., Oh, J.H., Singhal, S.K., Janelsins, M., Travis, L.B., et al. (2015) The Prediction of Radiotherapy Toxicity Using Single Nucleotide Polymorphism-Based Models: A Step Toward Prevention. *Seminars in Radiation Oncology*, 25, 281-291. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2015.05.006>

- [3] 王宏琢, 邱士军, 王燕钰, 梁艺. 鼻咽癌放射治疗后放射性脑损伤的扩散张量成像与 1H-MR 波谱研究[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44(7): 677-681.
- [4] Niu, S., Zhang, Y., Cong, C., Wu, Z., Wang, Z., Sun, M., *et al.* (2022) Comparative Study of Radiation-Induced Lung Injury Model in Two Strains of Mice. *Health Physics*, **122**, 579-585. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000001532>
- [5] Zhao, L., Ji, W., Ou, G., Lv, J., Liang, J., Feng, Q., Zhou, Z., Wang, L. and Yin, W. (2012) Risk Factors for Radiation-Induced Lung Toxicity in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Postoperative Radiation Therapy. *Lung Cancer*, **77**, 326-330. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.03.017>
- [6] Wang, J., Cao, J., Yuan, S., Ji, W., Arenberg, D., Dai, J., Stanton, P., Tatro, D., Ten Haken, R.K., Wang, L. and Kong, F.M. (2013) Poor Baseline Pulmonary Function May Not Increase the Risk of Radiation-Induced Lung Toxicity. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **85**, 798-804. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.06.040>
- [7] Tsujino, K., Hirota, S., Endo, M., Obayashi, K., Kotani, Y., Satouchi, M., Kado, T. and Takada, Y. (2003) Predictive Value of Dose-Volume Histogram Parameters for Predicting Radiation Pneumonitis after Concurrent Chemoradiation for Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **55**, 110-115. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)03807-5](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)03807-5)
- [8] Barriger, R.B., Fakiris, A.J., Hanna, N., Yu, M., Mantravadi, P. and McGarry, R.C. (2010) Dose-Volume Analysis of Radiation Pneumonitis in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Concurrent Cisplatin and Etoposide with or without Consolidation Docetaxel. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **78**, 1381-1386. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.030>
- [9] Robnett, T.J., Machtay, M., Vines, E.F., McKenna, M.G., Algazy, K.M. and McKenna, W.G. (2000) Factors Predicting Severe Radiation Pneumonitis in Patients Receiving Definitive Chemoradiation for Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **48**, 89-94. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)00648-9](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00648-9)
- [10] 王静, 乔学英, 曹彦坤, 霍俊杰, 刘欣, 宋玉芝, 高献书. 非小细胞肺癌三维适形放疗放射性肺炎发生的多因素分析[J]. 中国肿瘤临床, 2009, 36(19): 1086-1089.
- [11] Claude, L., Pérol, D., Ginestet, C., Falchero, L., Arpin, D., Vincent, M., Martel, I., Hominal, S., Cordier, J.F. and Carrie, C. (2004) A Prospective Study on Radiation Pneumonitis Following Conformal Radiation Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Dosimetric Factors Analysis. *Radiation Oncology*, **71**, 175-181. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.02.005>
- [12] 张爽, 陈影, 赵婷婷, 徐高磊, 张伟宏. 酒精暴露对肺损伤的影响机制研究进展[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(8): 1387-1389.
- [13] Yamamoto, T., Kadoya, N., Sato, Y., Matsushita, H., Umezawa, R., Kubozono, M., *et al.* (2018) Prognostic Value of Radiation Pneumonitis after Stereotactic Body Radiotherapy: Effect of Pulmonary Emphysema Quantitated Using CT Images. *Clinical Lung Cancer*, **19**, e85-e90. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.05.022>
- [14] Yorke, E.D., Jackson, A., Rosenzweig, K.E., Merrick, S.A., Gabrys, D., Venkatraman, E.S., Burman, C.M., Leibel, S.A. and Ling, C.C. (2002) Dose-Volume Factors Contributing to the Incidence of Radiation Pneumonitis in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **54**, 329-339. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)02929-2](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02929-2)
- [15] Yamagishi, T., Kodaka, N., Kurose, Y., Watanabe, K., Nakano, C., Kishimoto, K., Oshio, T., Niitsuma, K. and Matsuse, H. (2017) Analysis of Predictive Parameters for the Development of Radiation-Induced Pneumonitis. *Annals of Thoracic Medicine*, **12**, 252-258. https://doi.org/10.4103/atm.ATM_355_16
- [16] Zhou, Z., Song, X., Wu, A., Liu, H., Wu, H., Wu, Q., Liu, Y., Li, Y., Cai, Y. and Liang, S. (2017) Pulmonary emphysema Is a Risk Factor for Radiation Pneumonitis in NSCLC Patients with Squamous Cell Carcinoma after Thoracic Radiation Therapy. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 2748. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02739-4>
- [17] 王明臣, 刘洪明, 刘杰, 姜迎霄, 桑茂忠, 马瑞忠. 放射性肺炎影响因素的多元回归分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2003(S1): 49-51.
- [18] Kalman, N.S., Hugo, G.D., Mahon, R.N., Deng, X., Mukhopadhyay, N.D. and Weiss, E. (2018) Diabetes Mellitus and Radiation Induced Lung Injury after Thoracic Stereotactic Body Radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, **129**, 270-276. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.08.024>
- [19] Shi, S., Zeng, Z., Ye, L., Huang, Y. and He, J. (2017) Risk Factors Associated with Symptomatic Radiation Pneumonitis after Stereotactic Body Radiation Therapy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **16**, 316-320. <https://doi.org/10.1177/1533034616661665>
- [20] Song, C.H., Pyo, H., Moon, S.H., Kim, T.H., Kim, D.W. and Cho, K.H. (2010) Treatment-Related Pneumonitis and Acute Esophagitis in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Chemotherapy and Helical Tomotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **78**, 651-658. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.068>
- [21] Torre-Bouscoulet, L., Muñoz-Montaño, W.R., Martínez-Briseño, D., Lozano-Ruiz, F.J., Fernández-Plata, R., *et al.*

(2018) Abnormal Pulmonary Function Tests Predict the Development of Radiation-Induced Pneumonitis in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Respiratory Research*, **19**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0775-2>

- [22] Arrieta, O., Gallardo-Rincón, D., Villarreal-Garza, C., Michel, R.M., Astorga-Ramos, A.M., Martínez-Barrera, L. and de la Garza, J. (2009) High Frequency of Radiation Pneumonitis in Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Concurrent Radiotherapy and Gemcitabine after Induction with Gemcitabine and Carboplatin. *Journal of Thoracic Oncology*, **4**, 845-852. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a97e17>
- [23] Giroux Leprieur, E., Fernandez, D., Chatellier, G., Klotz, S., Giraud, P. and Durdux, C. (2012) Cancers bronchiques non à Petites cellules: Facteurs prédictifs de survenue de pneumopathie radique [Non-Small Cell Lung Cancer: Risk Factors of Radiation Pneumonitis]. *Cancer/Radiothérapie*, **16**, 257-262. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2012.03.003>