

肺恶性肿瘤放射性肺炎危险因素分析及预测模型的构建

张丹丹¹, 张亚², 张璐³, 陆海军^{4*}

¹临沂市中心医院, 山东 临沂

²聊城市肿瘤医院, 山东 聊城

³青岛大学, 山东 青岛

⁴青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月7日; 发布日期: 2023年2月14日

摘要

目的: 探索影响放射性肺炎发生的危险因素, 以指导肺恶性肿瘤放疗计划的制定, 预防放射性肺炎的发生。方法: 选取2021年8月至2021年12月就诊于青岛大学附属医院肿瘤放疗科的101例首次接受胸部放疗的肺恶性肿瘤患者, 收集其临床基线资料包括患者的性别、年龄、高血压、糖尿病、吸烟史、饮酒史、既往胸部疾病、肿瘤分叶、病理类型、肿瘤分期, 是否化疗或者行免疫、靶向治疗及放射剂量学参数, 以放射治疗结束后发生 ≥ 2 级放射性肺炎作为终点事件进行随访, 回顾性分析其临床资料及放疗剂量学参数与放射性肺炎的关系, 采用SPSS 26.0进行卡方检验的单因素分析和Logistics回归评估各因素对放射性肺炎的预测价值。结果: 101例肺恶性肿瘤的患者中, ≥ 2 级的放射性肺炎共发生了37例数, 约占36.6%, 单因素分析显示糖尿病、既往胸部基础疾病、处方剂量、患肺MLD、患肺V10、V20、V30、双肺V10、V20、V30与放射性肺炎的发生有关, 性别、年龄、高血压、吸烟史、饮酒史、肿瘤位置、病理类型、肿瘤分期、是否手术、是否化疗、是否同步放化疗、是否免疫靶向治疗与放射性肺炎的发生无统计学意义。通过共线性分析, 提示剂量相关因素之间存在共线性, 采用逐步分析法进行多因素分析显示既往胸部疾病、处方剂量、患肺V20是放射性肺炎发生的独立危险因素($P < 0.05$)。结论: 既往胸部疾病、处方剂量、患肺V20可以预测放射性肺炎的发生, 根据临床资料和DVH参数, 提示我们在制定计划时, 充分考虑这些因素, 预防放射性肺炎的发生。

关键词

肺恶性肿瘤, 放射性肺炎, 危险因素, 放疗剂量

Analysis of Risk Factors for Radiation Pneumonia in Pulmonary Malignancies and Construction of a Predictive Model

*通讯作者 Email: lhj82920608@163.com

文章引用: 张丹丹, 张亚, 张璐, 陆海军. 肺恶性肿瘤放射性肺炎危险因素分析及预测模型的构建[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1832-1839. DOI: 10.12677/acm.2023.132254

Dandan Zhang¹, Ya Zhang², Lu Zhang³, Haijun Lu^{4*}

¹Linyi Central Hospital, Linyi Shandong

²Liaocheng Cancer Hospital, Liaocheng Shandong

³Qingdao University, Qingdao Shandong

⁴Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 7th, 2023; published: Feb. 14th, 2023

Abstract

Objective: To explore the risk factors affecting the occurrence of radiation pneumonia to guide the development of radiotherapy plan for pulmonary malignancies and prevent the occurrence of radiation pneumonia. **Methods:** One hundred and one patients with pulmonary malignancies who attended the Department of Oncology Radiotherapy of the Affiliated Hospital of Qingdao University for the first time from August 2021 to December 2021 were selected, and their clinical baseline data and radiation dosimetric parameters were collected, and the occurrence of grade ≥ 2 radiation pneumonia at the end of radiation therapy was used as the endpoint event for follow-up, and their clinical data and radiation dosimetric parameters were retrospectively analyzed in relation to radiation pneumonia. The relationship between their clinical data and radiotherapy dosimetric parameters and radiation pneumonia was retrospectively analyzed, and the predictive value of each factor for radiation pneumonia was assessed by one-way analysis with chi-square test and logistic regression using SPSS 26.0. **Results:** Among 101 patients with pulmonary malignancies, a total of 37 cases of grade ≥ 2 radiation pneumonia occurred, accounting for about 36.6%. Univariate analysis showed that diabetes mellitus, previous underlying chest disease, prescribed dose, pulmonary MLD, V10, V20, V30 of affected side, and bilateral pulmonary V10, V20, V30 were associated with the occurrence of radiation pneumonia, and the analysis of covariance suggested that dose-related factors have correlation. The covariance between them and multifactor analysis using stepwise analysis showed that previous chest disease, prescribed dose, and affected lung V20 were independent risk factors for the development of radiation pneumonia ($P < 0.05$). **Conclusion:** Previous chest disease, prescribed dose, and having lung V20 can predict the occurrence of radiation pneumonia and, based on clinical data and DVH parameters, it suggests that we should take these factors into full consideration when planning to prevent the occurrence of radiation pneumonia.

Keywords

Lung Cancer, Radiation Pneumonitis, Risk Factors, Dose

Copyright © 2023 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

根据NCCN指南,放射治疗是肺恶性肿瘤主要的治疗方式之一。放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)是肺部放疗过程中常见的剂量限制性毒性反应,患病率高达23.9% [1],是导致肺癌放射治疗中断甚至失败的重要原因。放射性肺炎的发生机制较为复杂,现有多种假说,是临床研究的热点,对影响放射性肺炎的相关因素进行分析,从而实现对放射性肺炎的预防,是当今研究的重点。许多研究证实了可能影响RP的预测因素,包括肿瘤位置、吸烟史、基础肺部疾病、同步放化疗等[2] [3]。在此研究中,我们收集

了 2021 年 8 月至 2021 年 12 月就诊于青岛大学附属医院肿瘤放疗科的 101 例病人, 收集临床基线资料、放疗剂量参数等, 对上述内容进行探讨, 尝试分析与放射性肺炎有关的危险因素, 以预测放射性肺炎的发生。

2. 资料和方法

2.1. 临床资料

本研究共纳入 2021 年 8 月~2021 年 12 月就诊于青岛大学附属医院肿瘤放疗科的 101 例患者, 纳入标准为: 首次接受胸部放疗, 病理证实为肺恶性肿瘤, KPS 评分 ≥ 70 分, 采用常规分割方案, 处方剂量 ≥ 50 Gy, 放疗顺利完成, 临床资料和放疗计划资料完整, 随访时间均超过 6 个月, 预计生存期 ≥ 3 个月。排除标准: 非首次接受胸部放疗的患者, 放疗过程中断的患者。最后, 共 101 例患者符合我们的纳入和排除标准

2.2. 治疗方法

101 例患者在 CT 模拟机下进行定位, 扫描层厚为 5 mm, 并利用治疗计划系统(TPS 系统)进行三维重建, 由两位副高级职称以上的医师根据 CT 图像进行靶区的勾画, 包括肿瘤靶区(GTV)、临床靶区(CTV)、计划靶区(PTV), 肿瘤靶区: 肺内肿瘤用肺窗勾画, 纵隔内肿瘤用纵隔窗勾画, 淋巴结根据其形态和密度勾画; 临床靶区: 由 GTV 外扩而成, 淋巴结的临床靶区为受累淋巴结的淋巴引流区; PTV 在 CTV 的基础上外扩 0.5 cm。采用 6MV-X 线的直线加速器进行治疗, 肿瘤区放疗剂量为 6000~7000 cGy, 1.8~2 Gy/次, 每天 1 次, 每周 5 天。

2.3. 放射性肺炎的诊断和分级标准

放疗前、放疗过程中及放疗结束后每 1~2 个月进行胸部 CT 平扫检查, 了解患者肺部情况。2 级以上放射性肺炎的患者可发现肺部照射部位出现与放射野一致的肺部炎症改变, 并结合实验室检查及患者症状, 由 3 名以上的放射科和放疗科的医生共同做出放射性肺炎的诊断。分级多采用 CTCAE V3.0 放射性肺炎标准。

2.4. 随访及统计学分析

所有患者均具有完整的随访资料, 随访终点为 2 级以上放射性肺炎的发生, 数据分析通过 SPSS 软件进行。对收集的各项因素进行单因素分析, 分类变量使用卡方检验, 连续型变量使用单因素 t 检验, 将具有统计学意义的因素纳入 logistics 多因素回归分析, 确定影响放射性肺炎发生的独立危险因素, 认定 $P < 0.05$ 时差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料

共有男性患者 78 例, 女性患者 23 例, 男女比约为: 3.4/1, 中位年龄为 64 岁, 所有患者都经病理学确诊为肺恶性肿瘤, 其中腺癌为 31 例, 鳞癌为 43 例, 小细胞肺癌为 27 例, 分期为 I 期和 II 期的患者 16 例, III 期的患者为 53 例, IV 期的患者为 27 例。接受手术治疗的患者有 16 例, 未接受手术治疗的患者 85 例。接受了化疗的患者为 88 例, 未接受化疗的患者为 13 例。

3.2. 放射性肺炎危险因素分析

结合患者的临床表现、肺部体征及辅助检查, 在 101 患者中, 共有 37 例发生了放射性肺炎, 发生率

为 36.6%。我们分析了患者的性别、年龄、高血压、糖尿病、吸烟史、饮酒史、既往胸部疾病、肿瘤分叶、病理类型、肿瘤分期，是否化疗或者行免疫、靶向治疗以及放射剂量学的指标等临床因素与患者是否发生放射性肺炎之间的关系。对于分类变量，我们采用卡方分析进行检验，对于连续型的变量，我们使用 t 检验进行分析。结果见表 1、表 2。

其中，糖尿病、既往胸部疾病、放疗处方剂量、患肺 MLD、患肺 V10、患肺 V20、患肺 V30、双肺 V5、双肺 V10、双肺 V20、双肺 V30 与放射性肺炎的发生有关($P \leq 0.05$)，而性别、年龄、高血压、吸烟史、饮酒史、肿瘤位置、病理类型、肿瘤分期、是否手术、是否化疗、是否同步放化疗、是否免疫靶向治疗与放射性肺炎的发生无统计学意义($P > 0.05$)，见表 1。

Table 1. Characters of 101 patients

表 1. 101 例患者的一般资料

影响因素	患者例数	放射性肺炎例数	发生率	卡方值	P 值
性别				2.846	0.092
男	78	32	41.0		
女	23	5	21.7		
年龄				0.941	0.332
<60 岁	39	12	30.8		
≥60 岁	62	25	40.3		
高血压				0.230	0.632
无	68	26	38.2		
有	33	11	33.3		
糖尿病				4.169	0.041
无	77	24	31.2		
有	24	13	54.2		
吸烟史				0.381	0.537
无	45	15	33.3		
有	56	22	39.3		
饮酒史				2.966	0.085
无	68	21	30.9		
有	33	16	48.5		
既往胸部疾病				4.387	0.036
无	60	17	28.3		
有	41	20	48.8		
肿瘤分叶				1.099	0.577
上叶	56	20	35.7		
中叶	12	6	50.0		
下叶	33	11	33.3		

Continued

病理类型				5.469	0.065
腺癌	31	16	51.6		
鳞癌	43	15	34.9		
小细胞	27	6	22.2		
肿瘤分期				3.774	0.152
I 或 II 期	16	5	31.3		
III	53	24	45.3		
IV	32	8	25.0		
是否手术				0.006	0.938
否	85	31	36.5		
是	16	6	37.5		
是否化疗				1.181	0.277
否	13	3	23.1		
是	88	34	38.6		
是否放化疗同步				0.050	0.822
否	75	27	36.0		
是	26	10	38.5		
是否免疫治疗				1.851	0.174
否	71	23	32.4		
是	30	14	46.7		
是否靶向治疗				0.026	0.871
否	59	22	37.3		
是	42	15	35.7		

Table 2. Relationship between age and dosimetric indices and radiation pneumonia
表 2. 年龄及剂量学指标与放射性肺炎之间的关系

变量	发生放射性肺炎	未发生放射性肺炎	t	P
年龄	59.97 ± 10.35	63.64 ± 8.69	-1.903	0.06
处方剂量	60.19 ± 3.02	57.65 ± 5.38	2.919	0.004
患肺 MLD	18.21 ± 5.88	15.85 ± 5.06	2.122	0.036
健肺 MLD	6.66 ± 2.56	6.00 ± 3.00	1.126	0.263
双肺 MLD	12.00 ± 3.80	10.59 ± 3.51	1.878	0.063
患肺 V10	55.57 ± 10.74	47.67 ± 13.37	3.065	0.003
患肺 V20	39.24 ± 7.77	32.61 ± 10.30	3.395	0.001
患肺 V30	26.92 ± 7.60	21.52 ± 8.07	3.31	0.001
健肺 V5	43.92 ± 11.03	45.85 ± 64.99	-0.18	0.858
健肺 V10	21.39 ± 10.95	19.03 ± 12.95	0.929	0.355

Continued

健肺 V20	7.24 ± 5.53	6.81 ± 6.17	0.352	0.725
健肺 V30	3.13 ± 3.10	2.77 ± 3.01	0.573	0.568
双肺 V5	54.02 ± 10.22	47.70 ± 14.40	2.347	0.021
双肺 V10	37.26 ± 7.60	32.14 ± 10.90	2.518	0.013
双肺 V20	21.91 ± 4.91	18.88 ± 6.30	2.516	0.013
双肺 V30	14.08 ± 4.22	11.55 ± 4.19	2.909	0.004

然而,放疗的剂量学指标之间往往牵一发而动全身,通过共线性分析显示(见表 3),患肺 V10、V20、V30 与双肺 V5、V10、V20、V30 之间存在共线性,不合同时纳入多因素分析,此处我们选用逐步分析法进行多因素回归分析,结果显示,既往胸部疾病、放疗处方剂量及患肺 V20 是导致放射性肺炎的独立预后危险因素(见表 4)。

Table 3. Analysis of covariance between dosimetric indices

表 3. 剂量学指标间的共线性分析

模型	维数	特征值	条件指标	共线性统计量	
				容差值	VIF
常量	1	7.822	1.000		
患肺 V10	2	0.077	10.110	0.066	15.169
患肺 V20	3	0.055	11.887	0.016	61.938
患肺 V30	4	0.031	15.970	0.018	54.573
双肺 V5	5	0.007	33.045	0.128	7.787
双肺 V10	6	0.005	41.123	0.066	15.141
双肺 V20	7	0.003	52.312	0.016	64.158
双肺 V30	8	0.000	137.209	0.019	51.765

Table 4. Independent prognostic risk factors for radiation pneumonia

表 4. 放射性肺炎的独立预后危险因素

变量	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	相对危险度	95%CI
既往胸部疾病	1.507	0.514	8.590	0.003	4.514	1.648~12.369
处方剂量	0.169	0.070	5.872	0.015	1.184	1.033~1.357
患肺 V20	0.098	0.031	10.234	0.001	1.103	1.039~1.172

4. 讨论

放射性肺炎是多种因素共同诱导的结果,一旦发生,往往不可逆,不仅影响放疗的治疗效果,病情严重者甚至引发呼吸衰竭,威胁患者生命,因此,预防其发生是临床研究的重点。在采用放射治疗时,需要综合、全面地评估可能导致放射性肺炎发生的各项危险因素,结合患者病情,合理制定放疗计划,评估患者进行放射治疗的风险收益比值,在达到最大治疗效果的同时尽量避免放射性肺炎的发生。在放疗中密切监测患者疾病状况,尤其是对于高危的患者,重视其早期症状,达到早发现,早诊断,早治疗。

本研究中放射性肺炎的发生率为 36.6%，略高于既往文献报道，分析发现本研究收集病例患者平均年龄 > 60 岁，考虑与患者年龄较大，机体抵抗力较弱，易发生器官衰竭有关，Tsujino 和 Vogelius 的研究证实了年龄与放射性肺炎的发生有关[4] [5]，但也有部分研究认为年龄与放射性肺炎的发生并不相关，需要进一步的研究探索。本文中两组间年龄差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。对于性别而言，有研究证实，女性比男性更容易发生放射性肺炎[6]，但本文纳入的女性患者较少，未发现明显的统计学差异。吸烟史和饮酒史对放射性肺炎的影响尚存在争议，有趣的是，甚至有研究认为其为放射性肺炎的保护性因素[5]。

患者伴随的疾病状态也可能与放射性肺炎的发生有关，已经有研究证实，糖尿病会增加放射性肺炎的风险[7]，本文同样发现了两组之间的统计学差异。但本文并未发现高血压与放射性肺炎之间的相关性。既往的胸部疾病，如 COPD、肺间质性改变也是放射性肺炎的危险因素之一，在本文纳入的 101 例患者中，既往胸部疾病是 2 级以上放射性肺炎的独立预测因素。既往研究也证实了这个结果，可能的机制是胸部疾病的存在导致了对肺损伤的耐受性下降，使患者成为易感人群。

肿瘤的病理特征也可能影响放射性肺炎的发生，本文中并未观察到显著的统计学差距，可能与样本量纳入不足有关，但 Zhang 的研究认为 IIIA 期的肺恶性肿瘤及中下肺叶的恶性肿瘤更容易罹患 2 级以上的放射性肺炎[7]。

在剂量学指标中，处方剂量、MLD、V5、V20 是报道最多的与放射性肺炎发生密切相关的剂量学指标。Makimoto 的研究证实，与对照组相比，放射性肺炎组接受 >40 Gy 照射的比例显著增高($P = 0.037$) [8]。Shi 的研究表明 V10 是重度急性放射性肺炎最重要的危险因素[9]。与本文的研究结果相似，Tsujino 对 122 例局限性进展期非小细胞肺癌患者进行分析显示所有 DVH 因素均与放射性肺炎的发生相关，其中 V20 是独立的危险因素[4]。

在放射性肺炎发生后，应当正确对患者进行分析，对于 2 级以上放射性肺炎的患者，应当首先对症处理，密切监测患者基本生命体征，予患者吸氧、维生素、支气管扩张剂等对症支持治疗，同时应用抗生素控制肺部炎症反应，预防继发性感染的发生。对于重症患者，应使用糖皮质激素降低炎症反应程度。对患者的生活方式进行健康指导，改善患者心理，减轻临床症状，确保临床安全。

本文也存在一定的局限性，作为一项单中心的回顾性研究，难以避免偏倚的产生，同时本文纳入的病例数相对较少，结论可用于临床参考，但广泛应用仍需大规模临床试验的证实。

5. 结论

综上所述，既往胸部疾病、放疗处方剂量及患肺 V20 是导致放射性肺炎发生的高危因素，在设计放疗计划时，应充分考虑该因素的影响，以降低放射性肺炎的发生率，改善患者预后。

参考文献

- [1] Tang, X., Li, Y., Tian, X., *et al.* (2019) Predicting Severe Acute Radiation Pneumonitis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Postoperative Radiotherapy: Development and Internal Validation of a Nomogram Based on the Clinical and Dose-Volume Histogram Parameters. *Radiotherapy and Oncology*, **132**, 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.10.016>
- [2] Yu, J.-H., Wang, C.-L., Liu, Y., *et al.* (2020) Study of the Predictors for Radiation Pneumonitis in Patient with Non-Small Cell Lung Cancer Received Radiotherapy after Pneumonectomy. In Review. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-88713/v1>
- [3] Warner, A., Dahele, M., Hu, B., *et al.* (2016) Factors Associated with Early Mortality in Patients Treated with Concurrent Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, **94**, 612-620. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.030>
- [4] Tsujino, K., Hashimoto, T., Shimada, T., *et al.* (2014) Combined Analysis of V20, VS5, Pulmonary Fibrosis Score on

Baseline Computed Tomography, and Patient Age Improves Prediction of Severe Radiation Pneumonitis after Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **9**, 983-990. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000187>

- [5] Vogelius, I.R. and Bentzen, S.M. (2012) A Literature-Based Meta-Analysis of Clinical Risk Factors for Development of Radiation Induced Pneumonitis. *Acta Oncologica*, **51**, 975-983. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.718093>
- [6] Kong, F.-M., Hayman, J.A., Griffith, K.A., *et al.* (2006) Final Toxicity Results of a Radiation-Dose Escalation Study in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Predictors for Radiation Pneumonitis and Fibrosis. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, **65**, 1075-1086. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.051>
- [7] Zhang, X.-J., Sun, J.-G., Sun, J., *et al.* (2012) Prediction of Radiation Pneumonitis in Lung Cancer Patients: A Systematic Review. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **138**, 2103-2116. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1284-1>
- [8] Makimoto, T., Tsuchiya, S., Hayakawa, K., Saitoh, R. and Mori, M. (1999) Risk Factors for Severe Radiation Pneumonitis in Lung Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **29**, 192-197. <https://doi.org/10.1093/jjco/29.4.192>
- [9] Shi, A., Zhu, G., Wu, H., Yu, R., Li, F. and Xu, B. (2010) Analysis of Clinical and Dosimetric Factors Associated with Severe Acute Radiation Pneumonitis in Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Concurrent Chemotherapy and Intensity-Modulated Radiotherapy. *Radiation Oncology*, **5**, 35. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-5-35>