

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2015.01.008

• 临床研究 •

肺低剂量区体积预测胸中下段食管癌 放射性肺炎的价值

曹彦坤, 沈文斌, 祝淑钗

Low Dose Volume of Lung in Predicting Acute Radiation Pneumonitis in Patients with Middle and Lower Thoracic Esophageal Cancer

CAO Yankun, SHEN Wenbin, ZHU Shuchai

Department of Radiation Oncology, The Forth Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhaung 050011, China

Corresponding Author: ZHU Shuchai, E-mail: cykun888@163.com



Abstract: Objective To clear and definite the predictive value of low dose volume of lung on acute radiation pneumonitis(RP) in patients with middle and lower thoracic esophageal cancer. **Methods** Two hundred and five patients with middle and lower thoracic esophageal cancer treated with radiotherapy were followed up. The clinical factors and treatment parameters were analyzed by univariate and multivariate analysis. Indexes of low dose volume of lung were evaluated. **Results** The acute RP with $\geq$ grade 2 were observed in 60 patients(29.27%, 60/205). The incidence of grade 2, 3 and 4 were 23.41%(48/205), 4.88%(10/205) and 0.98%(2/205), respectively. Univariate analysis showed that the X-ray length of esophagus cancer lesion, the maximum transverse diameter of GTV, GTV length, radiation fields, MLD, GTV volume, PTV volume and lung V5-V15 all had significant relationship with $\geq$ grade 2 acute RP. Multivariate analysis showed that radiation fields, MLD and Lung V5 were the independent risk factors for $\geq$ grade 2 acute RP. ROC curves showed that the efficiency value to predict RP for V5 values was 51.17%. **Conclusion** The low dose volume of V5 is effective in predicting $\geq$ grade 2 acute RP in patients with middle and lower thoracic esophageal cancer. We recommend that it should be attached importance in the radiotherapy plan for middle and lower esophageal cancer in the future and the effective value should be $\leq$ 51.17%.

Key words: Middle and lower thoracic esophageal cancer; Radiotherapy; Low dose volume of lung; Radiation pneumonitis(RP); Predictive index

摘要: 目的 明确肺低剂量区体积在预测接受放射治疗的胸中下段食管癌患者出现急性放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)的价值。**方法** 对205例接受放射治疗并符合入组条件的胸中下段食管癌患者发生RP的情况进行分析, 对患者临床资料和治疗计划等指标进行单因素及多因素分析, 评价肺低剂量区体积指标的价值。**结果** 全组患者出现 $\geq$ 2级RP的患者为60例占29.27%(60/205), 其中2级48例(23.41%), 3级10例(4.88%), 4级2例(0.98%)。单因素分析结果显示食管癌病变X线长度、GTV最大横径、GTV长度、射野数、肺MLD、GTV体积、PTV体积、肺V5、肺V10和肺V15均影响患者 $\geq$ 2级RP的发生。多因素分析结果显示射野数、肺MLD及肺V5为患者 $\geq$ 2级RP发生的独立预测影响因素。ROC曲线分析结果显示本组患者肺V5取值为51.17%为预测放射性肺炎的效能值。**结论** 肺低剂量区体积V5为接受放疗的胸中下段食管癌患者发生 $\geq$ 2级RP的重要预测因素, 建议在以后制定胸中下段食管癌的放射治疗计划时应该予以重视, 取值应 $\leq$ 51.17%。

关键词: 胸中下段食管癌; 放射治疗; 肺低剂量区体积; 急性放射性肺炎; 预测指标

中图分类号: R735.1 文献标识码: A

0 引言

在临床上尽管对接受三维适形放疗食管癌患者的肺V20、V25、V30及双肺平均剂量(mean

lung dose, MLD)等常规指标进行了有效地剂量控制, 但仍有部分患者发生放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)。研究表明, 以往被多数临床医师忽略的肺低剂量区体积指标如V5、V10及V15等同样对RP的发生有显著影响。为此, 我们对在河北医科大学第四医院接受放射治疗的205例胸中下段食管癌患者进行分析, 主要分析肺低剂量区体积指标在预测胸中下段食管癌中发生RP的价值。

收稿日期: 2013-10-24; 修回日期: 2013-11-13

作者单位: 050011 石家庄, 河北医科大学第四医院放疗科

通信作者: 祝淑钗, E-mail: cykun888@163.com

作者简介: 曹彦坤(1977-), 女, 硕士, 副主任技师, 主要从事放射物理工作

1 资料与方法

1.1 临床资料

2003年1月—2007年6月, 205例未经治疗的胸中下段食管癌患者于河北医科大学第四医院放疗科接受放疗。其中男137例, 女68例, 年龄37~80岁, 中位年龄68岁; 胸中段159例、胸下段46例; KPS评分均 ≥ 70 分; 全组患者均为食管鳞状细胞癌; 所有病例均为初治患者, 均有完整的住院病历资料。据1997年国际抗癌联盟组织 (union for international cancer control, UICC) 提出的分期标准为: I期43例、II期56例、III期95例、IV期11例。

1.2 放射治疗计划

CT模拟机下扫描定位, 所得图像进入三维适形治疗计划系统 (美国CMS公司Focus3.0)。勾画食管病变同时包括纵隔内肿大淋巴结定义为肿瘤靶区 (gross tumor volume, GTV); GTV前后左右方向各外放0.5~0.8 cm, 上下方向各外放2.0~3.0 cm为临床靶区 (clinical target volume, CTV); CTV再均匀外放0.5~1.0 cm为计划靶区 (planning target volume, PTV)。同时勾画邻近组织和器官如脊髓、气管、心脏及双侧肺。采用6MVX线西门子直线加速器实施治疗。全组患者处方剂量 (50~70) Gy/(25~35) 次, 5~7周, 中位剂量64 Gy。

1.3 化疗

全组205例患者中接受化疗30例, 化疗疗程为1~6周期, 中位4周期, 化疗方案以“顺铂”为基础, 主要有LFP (亚叶酸钙200 mg/次, d1~5, 替加氟1 g/次, d1~5, 顺铂20 mg/次, d1~5) 和TP (紫杉醇240 mg次, d1, 顺铂20 mg/次, d1~5) 方案。30例患者中接受同步放化疗患者11例, 序贯放化疗者19例。

1.4 物理指标

由横切面等剂量分布图、剂量体积直方图 (dose volume histogram, DVH) 评价治疗计划。观察并记录两侧肺接受5、10、15Gy照射时的肺体积占全肺总体积的百分比 (V5、V10、V15) 及双肺受照平均剂量 (MLD); GTV长度、最大横径及体积, PTV的长度及体积, 适形计划射野数。

1.5 放射性肺损伤评价标准

依据美国肿瘤放射治疗协作组织 (radioation therapy oncology group, RTOG) 放射性损伤评价标准, 将发生在放疗开始后90天内的放射性肺损伤称为急性放射性肺炎, 发生在90天以后者称为后期放射性损伤即放射性纤维化^[1]。急性放射性肺炎影像学诊断依据参考文献^[2]。根据临床症状严重程度按RTOG标准分为0~4级, 笔者仅分析 ≥ 2 级需积

极治疗的急性放射性肺炎。

1.6 随访情况

随访截至2012年12月31日, 最长随访期86月, 中位随访期25月, 随访率为100%。所有入组患者在治疗后至随访结束期间均行2~7次胸部X线、CT或薄层CT检查。

1.7 统计学方法

采用SPSS 11.5统计软件进行分析, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 临床和物理参数剂量资料比较采用Mann-Whitney检验, 与放射性肺损伤相关影响因素的分析采用Logistic多因素回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。以不同的检测值为临界点, 以每个临界点对应的敏感度为纵坐标, 1-特异度为横坐标作图得到ROC曲线, 算出不同临界点时ROC曲线下的面积 (area under the curve, AUC)、敏感度、特异性, 取AUC值最大时曲线图中最左上方的点对应的值为诊断最佳临界值。

2 结果

2.1 全组患者出现RP的结果

全组患者出现 ≥ 2 级RP的患者为60例, 占29.27% (60/205), 其中2级48例 (23.41%), 3级10例 (4.88%), 4级2例 (0.98%)。

2.2 影响患者 ≥ 2 级RP的单因素分析结果

单因素分析结果显示食管癌病变X线长度、GTV最大横径、GTV长度、射野数、双肺MLD、GTV体积、PTV体积、肺V5、肺V10和肺V15均影响患者 ≥ 2 级RP的发生, 见表1。

2.3 影响患者 ≥ 2 级RP的相关物理指标及临床指标范围分析结果

将可能影响患者发生RP的相关物理及临床指标进行分析, 结果显示不同范围值内的食管病变X线长度、射野数、GTV最大横径、双肺MLD、肺V5、肺V10和肺V15患者 ≥ 2 级RP的发生率有显著性差异, 见表2。

2.4 影响患者 ≥ 2 级RP发生的多因素Logistic回归分析

多因素分析结果显示射野数、双侧肺脏MLD及肺V5为患者 ≥ 2 级RP发生的独立影响因素 ($P < 0.05$), 见表3。

2.5 ROC曲线分析肺V5预测放射性肺炎的效能

以V5为检测变量, 以分组为状态变量, 定状态变量值为1, 建立ROC曲线。结果显示V5预测放射性肺炎的ROC曲线下的面积为0.712, 曲线下面积的95%可信区间为0.633~0.791, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。取曲线最左上方的点, 即: 敏感

表1 胸中下段食管癌患者≥2级急性RP发生因素的卡方检验结果

Table1 Chisquare test result of the influence factros for middle and lower thoracic esophageal cancer patients with ≥grade 2 acute RP

Variables	Case	≥2 grade RP		χ^2	P
		Yes	No		
X-ray length(cm)				8.571	0.014
≤5.0	78	15	63		
5.0-7.0	76	23	53		
>7.0	51	22	29		
Surrounding tissues invaded				2.343	0.134
Yes	60	22	38		
No	145	38	107		
Chemotherapy				1.955	0.162
Yes	30	12	18		
No	175	48	127		
Field numbers				11.679	0.001
≤3	113	22	91		
>3	92	38	54		
Dose(Gy)				0.648	0.494
≤60	93	25	68		
>60	112	35	77		
GTVmax transversediameter(cm)				4.225	0.040
≤4.0	84	18	66		
>4.0	121	42	79		
GTV length(cm)				5.40	0.067
≤7.0	76	16	60		
7.0-9.0	56	16	40		
>9.0	73	28	45		
MLD(Gy)				25.075	0.000
≤14	129	22	107		
>14	76	38	38		
Lung V5(%)				29.636	0.000
≤50.0	52	5	47		
50.0-60.0	41	12	29		
>60.0-70.0	61	14	47		
>70.0	51	29	22		
Lung V10(%)				22.858	0.000
≤40.0	65	12	53		
40.0-50.0	62	13	49		
>50.0-60.0	54	19	35		
>60.0	24	16	8		
Lung V15(%)				19.711	0.000
≤30.0	57	10	47		
30.0-40.0	95	22	73		
>40.0	53	28	25		

Notes: RP: radiation pneumonitis;V5,V10,V15: the percentage of lung volume when irradiated with 5, 10 and 15Gy

度与特异性之和最大为最佳临界点, 结果提示V5的临界值为51.17%, 以V5≤51.17%预测放射性肺炎, 敏感度为91.7%, 特异性为66.2%, 见图1。

3 讨论

RP是胸部肿瘤放射治疗重要剂量限制性因素之一, 影响RP发生的临床、物理学因素多种多

表2 胸中下段食管癌患者≥2级急性RP发生因素的t检验分析结果 ($\bar{x}\pm s$)

Table2 T-test analysis result of the influence factros for middle and lower thoracic esophageal cancer patients with ≥2 acute RP ($\bar{x}\pm s$)

Variables	Value	t	P	95% CI	
				Lower	Upper
X-ray length(cm)		3.763	0.000	0.593	1.899
Yes	6.945±2.337				
No	5.700±2.080				
GTVmax transversediameter(cm)		2.335	0.021	0.069	0.820
Yes	4.700±1.311				
No	4.255±1.210				
GTV length(cm)		2.732	0.008	0.036	2.300
Yes	9.349±3.331				
No	8.017±2.767				
Dose (Gy)		-0.659	0.512	-197.382	99.053
Yes	61.652±0.669				
No	62.142±0.331				
Field numbers		3.133	0.002	0.212	0.933
Yes	4.200±1.436				
No	3.628±1.073				
MLD(Gy)		5.999	0.000	178.111	352.512
Yes	15.096±3.100				
No	12.443±2.786				
GTV volume(cm ³)		2.792	0.004	13.476	43.644
Yes	84.613±69.874				
No	56.053±38.743				
PTV volume(cm ³)		4.348	0.000	47.362	125.852
Yes	356.921±159.527				
No	270.264±115.475				
Lung V5(%)		5.478	0.000	7.441	15.810
Yes	69.067±14.338				
No	57.442±13.610				
Lung V10(%)		4.721	0.000	5.283	12.957
Yes	52.676±13.295				
No	43.556±10.679				
Lung V15(%)		5.286	0.000	4.642	10.166
Yes	39.966±11.111				
No	32.562±8.173				

表3 胸中下段食管癌患者≥2级急性放射性肺炎Logistic多元回归分析结果

Table3 Logistic multivariate regression analysis for middle and lower thoracic esophageal cancer patients with ≥2 acute RP

Variables	β	S_x	χ^2	P	RR
Field numbers	0.865	0.346	6.292	0.013	2.347
MLD	0.989	0.395	6.264	0.012	2.689
Lung V ₅	0.513	0.202	6.460	0.011	1.671

Notes: RR: relative risk

样, 其中肿瘤的解剖位置也为其影响因素之一。对于食管癌, 从解剖位置看, 不同部位食管癌放射性肺损伤的发生率应有所不同, 由于肺呈上尖下圆的形状, 肺受照剂量的容积在中胸段食管癌放疗时较上胸段时的高, 因此中胸段食管癌放疗其RP发生率较上胸段高。目前, 对于RP的诊断标

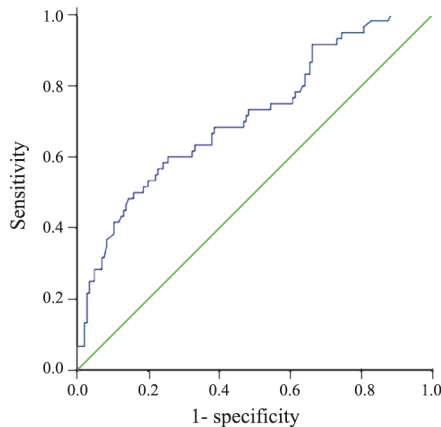


图1 胸中下段食管癌患者肺V5预测RP的ROC曲线（误判率=1-特异度）

Figure1 ROC curves of RP predicted by lung V5 middle and lower thoracic esophageal cancer(error rate =1-specificity)

准也不尽相同，多数文献应用的诊断标准主要有：根据1995年RTOG制定的RP分级标准^[3]，改良NCI-CTC（national institutes of health common toxicity criteria for adverse events）2.0~4.0评分标准^[4]，WHO毒性评价标准^[5]和影像学评价标准等^[2,6]。本研究全组患者放疗后出现 ≥ 2 级RP的比率为29.27%，其中2级RP为23.41%，3级为4.88%，4级为0.98%。这与Asakura等^[7]对37例接受放化疗的食管癌患者发生RP的研究结果相似，其结果表明2级RP发生率为27%，3级RP为5%，无4级RP发生，而有3%的患者出现5级RP。

本研究结果显示，患者多个临床、物理学指标如食管病变X线长度、GTV横径、GTV长度、GTV/PTV体积、射野数、双肺MLD及双肺V5~V15等均与RP的发生相关，这与我们以前的研究结果相似^[8-10]，也与王澜等^[11]对胸部肿瘤放疗发生RP的研究结果相似。适形放疗计划的剂量-体积直方图（dose-volume histogram, DVH）为评估RP发生的重要工具之一，既往研究结果显示与剂量-体积相关的肺V20、V25、V30及MLD的大小均与RP肺炎发生有显著相关性^[6-13]。然而，在临床上即使放疗医师在制定治疗计划时将肺V20、V25、V30及MLD等重要影响患者RP指标数值，同样也有部分患者会出现RP。近年来，研究结果显示肺低剂量区体积如肺V5~V15尤其是V5同样对胸部肿瘤RP的发生有着重要的作用。Wang等^[13]研究223例同期放化疗的非小细胞肺癌患者发生RP的情况，结果表明RP与肺V5~V65高度相关，其多因素分析结果显示肺V5为 ≥ 3 级RP的独立影响因素。Tanabe等^[14]对86例局部晚期食管癌患者的RP发

生情况进行分析，结果显示肺V5和V10为患者RP发生的主要影响因素。Yamashita等^[15]研究结果显示MLD、V5~V20与放射性肺损伤相关，且与V5相关性最大。本文作者在以往文献中^[8]分析对接受放疗治疗的食管癌患者的肺低剂量区体积对RP影响一文中同样得出肺V5为 ≥ 2 级RP的独立影响因素。为进一步明确肺低剂量体积在食管癌放疗所致RP的预测作用，本次对205例接受放疗的胸中下段食管癌患者发生RP的情况进行了分析，结果同样表明肺V5为患者发生RP的独立预后影响因素。为了进一步明确V5预测RP的效能，我们进行了V5的ROC曲线分析，结果提示V5的临界值为51.17%时患者发生RP的差异有显著性，此时ROC曲线下的面积为0.712，95%可信区间为0.633~0.791。进一步分析结果显示，在V5 $\leq 51.17\%$ 组有5例患者出现RP，发生率为9.3%（5/54），而V5 $> 51.17\%$ 组有55例患者出现RP，发生率为36.4%（55/151），两组患者RP发生率差异具有统计学意义（ $\chi^2=14.178$ ， $P=0.000$ ）。这与Tanabe等^[14]认为肺V5应该 $\leq 55\%$ 和Asakura等^[7]认为V5的临界值为54%的结果相似。

总之，RP为胸部食管癌主要剂量限制性因素之一，影响其发生、发展的因素也多种多样，通过本研究，我们认为肺低剂量区体积V5为接受放疗的胸中下段食管癌患者发生RP的重要预测因素之一，建议在以后制定胸中下段食管癌的放射治疗计划时应该予以重视，同时建议将V5联合其他剂量-体积指标来降低或消除RP的发生率。

参考文献：

- [1] Xu G, Li XM. The advances in the study of radiation pneumonitis[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2005, 32(4): 251-3.[徐钢, 李先明. 放射性肺炎的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2005, 32(4): 251-3.]
- [2] Ding W, Guo Y. Radiation induced lung injury[J]. Yi Xue Ying Xiang Xue Za Zhi, 2005, 15(9): 813-6.[丁文, 郭岩. 放射性肺损伤[J]. 医学影像学杂志, 2005, 15(9): 813-6.]
- [3] Yin WB, Gu XZ. Radiation oncology (third edition) [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2002: 1108-10.[殷蔚伯, 谷铎之. 肿瘤放射治疗学（第3版）[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002: 1108-10.]
- [4] Hirota S, Tsujino K, Endo M, *et al.* Dosimetric predictors of radiation esophagitis in patients treated for non-small-cell lung cancer with carboplatin/paclitaxel/radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51(2): 291-5.
- [5] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, *et al.* Reporting results of cancer treatment[J]. Cancer, 1981, 47(1): 207-14.

- [6] Hart JP, McCurdy MR, Ezhil M, *et al.* Radiation pneumonitis: correlation of toxicity with pulmonary metabolic radiation response[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(4): 967-71.
- [7] Asakura H, Hashimoto T, Zenda S, *et al.* Analysis of dose-volume histogram parameters for radiation pneumonitis after definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer[J]. *Radio Oncol*, 2010, 95(2): 240-4.
- [8] Shen WB, Zhu SC, Gao HM, *et al.* Low dose volume histogram analysis of the lungs in prediction of acute radiation pneumonitis in patients with esophageal cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy[J]. *Zhonghua Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2013, 35(1): 45-9.[沈文斌, 祝淑钗, 高红梅, 等. 肺脏低剂量区体积预测食管癌三维适形放疗所致急性放射性肺炎的价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(1): 45-9.]
- [9] Shen WB, Zhu SC, Li R, *et al.* Predictors of radiation-induced lung toxicities in patients with thoracic middle and lower esophageal cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy[J]. *Zhonghua Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2007, 16(5): 335-40.[沈文斌, 祝淑钗, 李任, 等. 胸中下段食管癌三维适形放疗所致放射性肺损伤相关因素分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2007, 16(5): 335-40.]
- [10] Zhu SC, Shen WB, Liu ZK, *et al.* Dosimetric and clinical predictors of radiation-induced lung toxicity in esophageal carcinoma[J]. *Tumori*, 2011, 97(5): 596-602.
- [11] Wan 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 Xue 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]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2010, 19(4): 296-300.]
- [12] Kumar G, Rawat S, Puri A, *et al.* Analysis of dose-volume parameters predicting radiation pneumonitis in patients with esophageal cancer treated with 3D-conformal radiation therapy or IMRT[J]. *Jpn J Radiol*, 2012, 30(1): 18-24.
- [13] 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.
- [14] Tanabe S, Myojin M, Shimizu S, *et al.* Dose-volume analysis for respiratory toxicity in intrathoracic esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy using extended fields[J]. *J Radiat Res*, 2013, 54(6): 1085-94.
- [15] Yamashita H, Nakagawa K, Nakamura N, *et al.* Exceptionally high incidence of symptomatic grade 2-5 radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung tumors[J]. *Radiat Oncol*, 2007, 2: 21.

[编辑: 刘红武; 校对: 杨卉]