

广泛期小细胞肺癌胸部 IMRT 后发生放射性肺炎的危险因素分析

李景涛 邓垒 张文珏 肖泽芬 冯勤付 陈东福 梁军 吕纪马 周宗玫

100021, 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院放疗科

通信作者: 周宗玫, Email: zhouzongmei2013@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.02.003

【摘要】目的 评价广泛期小细胞肺癌(SCLC)化疗后接受胸部 IMRT, 发生放射性肺炎(RP)的临床和剂量-体积因素。**方法** 回顾性分析 2007 年至 2012 年接受化疗和 IMRT 的 130 例初治广泛期 SCLC 患者, 化疗方案以顺铂、依托泊甙方案为主, 放疗平均剂量为 55.3 Gy(32~67 Gy)。RP 采用常见不良反应事件评价标准(4.0 版)进行评价, 分析放疗结束后 2 级及以上 RP 发生的危险因素。通过单因素和多因素统计学方法分析预测因子。**结果** 全组中位随访时间 37 个月(4~66 个月)。37 例(28.5%)患者出现了 ≥ 2 级的 RP。单因素分析显示, 年龄和剂量学参数(双肺 V5、V10、V20、V30、平均肺剂量、双肺体积)与 RP 显著性相关; 多因素分析显示, 只有双肺 V5 是 ≥ 2 级 RP 的独立危险因素。**结论** 多个临床和剂量学参数与 RP 的发生存在风险相关性, 尤其是双肺 V5。对化疗有效的广泛期 SCLC 患者行胸部放疗时, 应综合考虑这些因素, 适当降低 V5 的体积。

【关键词】 癌, 小细胞; 放射疗法; 放射性肺炎; 调强放射治疗

基金项目: 中国癌症基金会北京希望马拉松专项基金(LC2013A21)

Risk factor analysis for predicting radiation pneumonitis in extensive stage small cell lung cancer patients receiving IMRT thoracic radiotherapy Li Jingtao, Deng Lei, Zhang Wenjue, Xiao Zefen,

Feng QinFu, Chen Dongfu, Liang Jun, Lyu Jima, Zhou Zongmei

Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Pecking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Zhou Zongmei, Email: zhouzongmei2013@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical factors and dose-volume histogram-based factors as predictors of radiation pneumonitis(RP)in extensive-stage small cell lung cancer(ES-SCLC) patients treated with thoracic IMRT after chemotherapy. **Methods** Medical records of 130 ES-SCLC patients irradiated in our institution between 2007 and 2012 were retrospectively reviewed. Most patients received an initial chemotherapy regimen of combined carboplatin and etoposide or with cisplatin combined with etoposide. The median thoracic radiation dose was 55.3 Gy (32-67 Gy) with 1.8-2.3 Gy per fraction. RP was graded according to Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0, and RP at a grade of $\geq II$ is considered as a complication. Univariate and multivariate analyses were conducted to identify the predictive factors. **Results** Median follow-up period was 37 months (range: 4-66 months). A total of 37 patients (28.5%) showed an RP grade of $\geq II$. The univariate analysis revealed that in the entire population, age and many dosimetric parameters(V5, V10, V20, V30, mean lung dose, and total lung volume)were significantly associated with RP. By contrast, multivariate analysis showed that only V5 was significantly associated with RP. **Conclusions** In this study, a number of clinical and dosimetric factors are associated with a high risk of RP. However, V5 was the only significant factor associated with this condition. Multiple clinical and dosimetric factors should be considered in IMRT planning for ES-SCLC patients receiving thoracic radiotherapy after chemotherapy. It is proposed that V5 should be kept low to reduce the development of RP in ES-SCLC patients after chemotherapy.

【Key words】 Carcinoma, small cell; Radiotherapy; Radiation pneumonitis; Intensity-modulated radiation therapy

Fund program: Beijing Marathon of Hope Special Fund, Cancer Foundation of China(LC2013A21)

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)恶性程度高,早期易出现血运转移,且治疗效果差。对于广泛期 SCLC,放疗主要用于姑息治疗,如骨转移、脑转移的治疗等,对于缓解局部症状起到了重要作用。文献报道广泛期 SCLC 的 5 年生存率为 2%左右^[1]。近年来,胸部放疗(thoracic radiotherapy, TRT)对广泛期 SCLC 患者的应用逐渐增多,中国医学科学院肿瘤医院回顾性分析显示,化疗有效且接受TRT的广泛期 SCLC 患者,1年和2年生存率分别达到 60%和 30%以上,多因素分析显示 TRT 是长期生存的独立预后因素^[2]。TRT 对于化疗有效的广泛期SCLC 患者,能明显提高 2 年生存时间,但也增加了相应的不良反应,特别是放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)的发生。本研究旨在通过回顾性分析,探讨接受胸部IMRT的广泛期 SCLC 患者发生 RP 的各相关危险因素,为降低 RP 的发生提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2007 年 1 月至 2012 年 12 月在我院接受至少 4 个周期含铂类方案的化疗且有效,之后行胸部 IMRT 的广泛期 SCLC(根据美国癌症联合委员会分期第 7 版^[3]分期为 IV 期)患者 130 例,其中男性 94 例、女性 36 例。患者年龄 31~81 岁(中位数 60 岁)。Karnofsky(KPS)评分 ≥ 80 分患者 119 例, <80 分患者 11 例。有吸烟史患者 90 例,无吸烟史患者 40 例。114 例患者未出现体重减轻,16 例患者存在体重减轻。119 例患者无上腔静脉压迫综合征,11 例患者反之。治疗前 78 例患者有阻塞炎症,52 例患者未出现阻塞炎症。肿瘤位于左肺上叶最多(33 例),左肺下叶 20 例,左肺门 9 例,右肺上叶 31 例,右肺下叶 17 例,右肺中叶 7 例,右肺中心 12 例,纵隔 1 例。其他情况见表 1。

所有患者或其家属均于检查前签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

1.2.1 化疗

全部患者均先行 4~6 个周期的化疗,化疗有

表 1 130 例患者的一般临床资料

临床特点	例数
性别	
男	94
女	36
年龄(岁)	
30~50	29
50~70	82
70~90	19
KPS 评分	
≥ 80	119
<80	11
T 分期	
1	20
2	35
3	36
4	39
N 分期	
1	10
2	57
3	63
肿瘤部位	
左肺	62
右肺	67
纵隔	1

注:表中, KPS: Karnofsky。

效患者再行 TRT。化疗采用基于铂类的依托泊甙+顺铂、卡铂+依托泊甙的治疗方案。

1.2.2 预防性全脑照射

有 35 例患者行预防性全脑照射,均采用左右对穿野的二维常规放疗技术,处方剂量为 25 Gy (2.5 Gy/次,共 10 次)。

1.2.3 TRT

患者取仰卧位, C 枕热塑膜固定身体, CT 扫描范围为颅底至腰 2 椎体水平,扫描层距 5 mm。采用 Pinnacle TPS 软件进行放疗靶区勾画及计划设计。靶区勾画综合化疗前、后影像学资料,大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)为化疗后影像学可见的原发灶,转移淋巴结为化疗前影像学可见转移淋巴结。临床靶体积为 GTV 外扩 5 mm 并包括化疗前转移淋巴结的受侵范围。中心型肺癌临床靶体积需包括原发灶放疗前生长部位的支气管。计划

靶体积(planning target volume, PTV)为临床靶体积外扩 5 mm 形成。PTV 平均处方剂量为 55.3 Gy (32~63 Gy), 剂量分割 1.8~2.3 Gy/次, 1 次/d, 每周 5 次。处方剂量至少覆盖 95% 的 PTV, 且热点最高剂量限制在处方剂量的 107% 以内, 脊髓最大剂量限制为 ≤ 40 Gy。使用 IMRT 技术进行计划设计。射线选择 6 MV-X 线, 通过 Pinnacle TPS 软件获得剂量-体积直方图等相关物理学参数。

1.3 RP 的分级标准

RP 采用常见不良反应事件评价标准 4.0 版^[4]进行评价, 分为 0~5 级, 其中, 1 级: 没有症状, 仅有影像学改变, 仅需要临床观察, 不需治疗干预; 2 级: 有症状, 需要药物治疗, 影响日常工作, 活动受限; 3 级: 有严重症状, 日常生活不能自理, 需要吸氧; 4 级: 危及生命的呼吸功能不全, 需要紧急干预, 如气管切开或插管等; 5 级: 死亡。

1.4 随访

放疗前留存基线 CT 片, 放疗中及放疗结束后均行胸部 CT 检查。2 年内每 3 个月检查 1 次, 之后每 6 个月检查 1 次。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行数据统计学分析。本研究主要分析各临床因素、物理学剂量参数与 RP 之间的相关性。连续性变量采用“均数 \pm 标准差”表示, 行 *t* 检验或非参数检验; 分类变量用“率”表示, 行卡方检验; 采用 Logistic 回归分析 RP 发生的相关影响因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RP 的发生情况

全组中位随访时间为 37 个月(4~66 个月)。在 130 例患者中, 9 例(6.9%)患者放疗后未随访到有效的影像学资料, 无法进行评价, 随访率为 93.1%。放疗期间, 6 例(4.6%)患者出现了 RP, 其中 1 级 1 例、2 级 3 例、3 级 1 例、4 级 1 例, 经对症治疗后均缓解, 因为例数较少, 未作相关统计分析; 放疗结束后有 48 例(36.9%)患者出现 1 级 RP, 37 例(28.5%)患者出现了 ≥ 2 级的 RP, 其中 2 级 27 例(20.8%)、3 级 8 例(6.2%)、5 级 2 例(1.5%)。临床上出现 ≥ 2 级 RP 的患者生活质量下降, 出现症状并需要药物干预。本研究主要分析放疗结束后 ≥ 2 级 RP 发生的危险因素。除 2 例死亡

患者, 其余 ≥ 2 级 RP 的患者经过对症治疗(激素或抗生素或激素联合抗生素), 症状均得到有效控制。

2.2 临床因素与发生 RP 的相关性分析

本研究以患者 65 岁为界进行年龄分层分析。单因素分析显示, 65 岁以下患者发生 ≥ 2 级 RP 的几率更高(35.6% vs. 16.1%), 差异具有统计学意义($\chi^2=4.099$, $P < 0.05$); 其余单因素分析结果显示, 放疗后 ≥ 2 级 RP 的发生率与性别、KPS 评分、吸烟史、体重减轻、上腔静脉压迫综合征、阻塞性肺炎、T 分期、N 分期的差异均无统计学意义(表 2)。

表 2 临床因素与 ≥ 2 级 RP 相关性的单因素分析

Table 2 The univariate analysis between clinical factor and RP \geq grade II

项目	例数	≥ 2 级 RP	χ^2 值	P 值
性别				
男	89	26(29.2%)	0.295	0.656
女	32	11(34.4%)		
年龄(岁)				
≤ 65	90	32(35.6%)	4.099	0.045
> 65	31	5(16.1%)		
KPS 评分				
≥ 80	111	36(32.4%)	2.175	0.280
< 80	10	1(10.0%)		
吸烟史				
有	84	23(27.4%)	1.323	0.287
无	37	14(37.8%)		
体重减轻				
有	14	4(28.6%)	0.030	1.000
无	107	33(30.8%)		
SVCS				
有	11	3(27.3%)	0.062	1.000
无	110	34(30.9%)		
阻塞性肺炎				
有	73	24(32.9%)	0.458	0.550
无	48	13(27.1%)		
T 分期				
1	19	6(31.6%)	0.568	0.904
2	31	8(25.8%)		
3	35	12(34.3%)		
4	36	11(30.6%)		
N 分期				
1	10	1(10.0%)	2.720	0.257
2	50	18(36.0%)		
3	61	18(29.5%)		
化疗方案				
EP	50	15(30.0%)	0.764	0.683
CE	57	19(33.3%)		
其他方案	14	3(21.4%)		
化疗疗效				
CR	6	0	2.628	0.453
PR	85	29(34.1%)		
SD	30	8(26.7%)		

注: 表中, RP: 放射性肺炎; KPS: Karnofsky; EP: 顺铂+依托泊甙; CE: 卡铂+依托泊甙; SVCS: 上腔静脉压迫综合征; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; 其他方案: 采用环磷酰胺+阿霉素+长春新碱、泰索帝+顺铂、异环磷酰胺+顺铂、依托泊甙等化疗方案。

2.3 物理学参数与 RP 发生的相关性分析

全组 130 例患者的处方剂量平均值为 55.3 Gy (32~67 Gy), V20 平均值为 25.04% (5%~33%), 均处于较低水平。单因素分析显示, 放疗后 ≥ 2 级 RP 的发生率与双肺 V5、V10、V20、V30 (双肺中分别接受 >5、10、20、30 Gy 剂量照射的肺体积占双肺总体积的百分比) 以及双肺平均肺剂量 (mean lung dose, MLD) 呈正相关, 但与双肺体积呈显著负相关。2 Gy 分次放射等效剂量、GTV、PTV 与 ≥ 2 级 RP 的均无相关性, 具体结果见表 4。

2.4 化疗指标与 RP 发生的相关性分析

本研究中, 60 例患者采用 EP 方案 (第 1~3 天: 顺铂 30 mg/m², 第 1~5 天: 依托泊甙 100 mg); 62 例患者采用 CE 方案 (第 1 天: 卡铂 500 mg, 第 1~5 天依托泊甙 100 mg), 其余 8 例患者采用环磷酰胺+阿霉素+长春新碱、泰索帝+顺铂、异环磷酰胺+顺铂、依托泊甙等化疗方案。单因素分析显示, EP 方案化疗患者 ≥ 2 级 RP 的发生率为 30%、CE 方案为 33.3%、其他方案为 21.4%, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.764, P=0.683$)。化疗后疗效达到部分缓解的患者, ≥ 2 级 RP 的发生率为 34.1%; 疗效评价为稳定的患者, 发生率为 26.7%; 达到完全缓解的患者, 发生率为 0, 但差异无统计学意义 ($\chi^2=2.628, P=0.453$) (表 2)。放疗前化疗周期数、巩固化疗周期数、化疗周期总数与 ≥ 2 级 RP 的发生均无显著相关性 (表 3)。

2.5 临床及物理学参数的多因素分析

将单因素分析中 $P < 0.05$ 的临床及物理因素纳入多因素分析, 结果显示, 仅双肺 V5 是 ≥ 2 级 RP 发生的独立影响因素, 优势比值为 1.095, 具体结果见表 4。卡方分析显示, 当 V5 $\geq 55\%$ 时, 发生 ≥ 2 级 RP 的几率显著增加 (表 5)。

3 讨论

既往文献报道化疗有效的广泛期 SCLC, 半数以上的治疗失败发生于胸腔内^[9]。理论上, 这部分患者行胸部放疗可能提高局部控制率, 并能转化为总生存而获益。2009 年, 荷兰开展了一项国际多

表 3 剂量参数、化疗周期数与 ≥ 2 级 RP 相关性的单因素分析

Table 3 The univariate analysis of dosimetric parameters and cycles of chemotherapy related with RP \geq grade II

项目	≥ 2 级 RP		t 值	P 值
	无	有		
放射等效剂量	55.47±4.93	55.28±6.97	0.146	0.885
双肺 V5	58.29±12.86	67.52±11.85	-3.603	0.000
双肺 V10	41.73±8.86	47.05±9.24	-2.907	0.004
双肺 V20	24.68±4.81	26.63±3.03	-2.270	0.025
双肺 V30	17.00±4.09	18.67±2.13	-2.840	0.005
双肺 MLD	1422.07±285.94	1572.23±195.09	-2.904	0.004
GTV	47.68±69.82	39.25±60.81	0.588	0.558
PTV	481.18±227.92	477.36±192.43	0.086	0.932
双肺体积	3417.81±968.88	3018.74±732.93	2.169	0.032
放疗前化疗周期数	5.29±2.51	4.76±1.25	1.212	0.228
巩固化疗周期数	0.88±1.18	1.32±1.71	-1.649	0.102
化疗周期总数	6.14±2.36	6.19±1.82	-0.106	0.916

注: 表中, RP: 放射性肺炎; 双肺 V5、V10、V20、V30: 双肺中分别接受 >5、10、20、30 Gy 剂量照射的肺体积占双肺总体积的百分比; MLD: 平均肺剂量; GTV: 大体肿瘤体积; PTV: 计划靶体积。

表 4 广泛期 SCLC 患者胸部 IMRT 后 ≥ 2 级 RP 的多因素分析

Table 4 The multivariate analysis for RP \geq grade II in extensive stage small cell lung cancer patients receiving IMRT thoracic radiotherapy

影响因素	偏回归系数	偏回归系数标准误	Wald	P 值	OR 值	OR 值 95%CI
年龄	-0.822	0.593	1.920	0.166	0.440	0.137~1.406
双肺 V5	0.091	0.046	3.945	0.047	1.095	1.001~1.198
双肺 V10	-0.111	0.077	2.074	0.150	0.895	0.769~1.041
双肺 V20	0.147	0.120	1.510	0.219	1.159	0.916~1.466
双肺 V30	-0.004	0.151	0.001	0.977	0.996	0.741~1.337
双肺 MLD	0.001	0.002	0.359	0.549	1.001	0.997~1.005
双肺体积	0.000	0.000	2.692	0.101	1.000	0.999~1.000

注: 表中, RP: 放射性肺炎; 双肺 V5、V10、V20、V30: 双肺中分别接受 >5、10、20、30 Gy 剂量照射的肺体积占双肺总体积的百分比; MLD: 平均肺剂量; OR: 优势比。

表 5 双肺 V5 不同界值与 ≥ 2 级 RP 的相关性分析

Table 5 The correlation analysis between different cutoffs of total lung V5 and RP \geq grade II

双肺 V5	≥ 2 级 RP 发生率	χ^2 值	P 值
<50%	15.0%	2.993	0.112
$\geq 50\%$	34.8%		
<55%	11.1%	10.015	0.002
$\geq 55\%$	40.8%		
<60%	16.7%	10.322	0.002
$\geq 60\%$	46.8%		

注: 表中, RP: 放射性肺炎; 双肺 V5: 双肺中接受 >5 Gy 剂量照射的肺体积占双肺总体积的百分比。

中心Ⅲ期随机对照研究——CREST研究，化疗有效的广泛期 SCLC 患者接受 25 Gy 全脑预防照射后随机分为 TRT 组和对照组，TRT 放疗方案 30 Gy 分 10 次照射(生物等效剂量=34.05 Gy)。最终 498 例患者入组，495 例可供分析。TRT 组的 2 年生存率显著高于对照组(13% vs. 3%, $P=0.004$)^[6]。该研究正式奠定了 TRT 在广泛期 SCLC 治疗中的价值。近期张文珏等^[7]回顾性分析了化疗有效的广泛期 SCLC 行 TRT 的疗效，放疗剂量分割 1.8~2.3 Gy/次，1 次/d，总剂量 32~63 Gy(平均 55.3 Gy)，结果显示，中位生存期 18 个月(4~66 个月)，1、2 年总生存率分别为 72.3%、38.3%，明显高于 CREST 研究，显示提高 TRT 剂量可改善预后。

随着 TRT 在化疗有效的广泛期 SCLC 患者中的应用，2 年生存率明显提高，但也增加了相应的不良反应，特别是 RP 的发生。既往文献报道，接受 TRT 的肺癌患者，表现出临床症状的 ≥ 2 级 RP 的发生率为 7.0%~32.0%、严重的 RP(≥ 3 级)发生率为 2.6%~18.0%、致死性 RP(5 级)为 0%~2.0%^[8]。本研究中，放疗中及放疗后发生 ≥ 2 级 RP 的患者为 37 例(28.5%)、 ≥ 3 级为 10 例(7.7%)、5 级为 2 例(1.5%)，均与既往文献报道相符^[8]。

明确 RP 发生的相关危险因素，对其预防具有重要意义。既往大量文献报道，RP 的发生可能与患者年龄、吸烟史、KPS 评分、肺受照体积、放射性剂量、照射部位、合并疾病以及合并化疗药物等因素相关^[9-10]。Wen 等^[9]报道 362 例非 SCLC 患者接受根治性放疗和(或)化疗后 RP 的发生风险，中位放射性剂量为 66 Gy(50~87.5 Gy)，中位双肺 MLD 为 19 Gy(2.7~30.6 Gy)，严重 RP 发生率为 15.5%。分层分析发现，年龄 ≤ 65 岁、男性、Ⅲ/Ⅳ期、有吸烟史、接受放疗和化疗、双肺 MLD ≥ 18 Gy 时具有更高的发生风险。本研究单因素分析发现，年龄 < 65 岁发生 RP 的风险可能更高，但多因素分析显示，年龄不是独立危险因素。RP 在分子水平表现为多种细胞因子，如转化生长因子 $\beta 1$ 、TNF- α 、IL-1、IL-6、血小板衍生因子 G 等参与了其发生及发展过程，并将急性反应放大，而年轻患者往往具有更强的免疫反应，这可能是年轻患者更容易出现 RP 的原因。但各研究结论不尽一致，Claude 等^[10]进行的一项前瞻性研究表明，年龄 > 60 岁与 RP 的发生有显著相关性，可能与高龄患者具有更多肺

部合并症相关。Mao 等^[11]报道胸部放疗前进行化疗也是 RP 发生的危险因素，但本研究中未发现两种不同的化疗方案以及不同的化疗周期数对 RP 有影响。

剂量体积参数与 RP 的发生有着更为密切的关系，V5-V30、MLD 都有被报道为 RP 的独立相关因素^[10,12-13]。Claude 等^[10]研究发现，双肺 MLD、V20、V30 与 ≥ 2 级 RP 有关。Graham 等^[12]对 99 例行根治性放疗的不可手术非 SCLC 患者进行回顾分析，多因素分析发现，V20 是唯一的独立预测因子，当 V20 $< 22\%$ 时，未观测到 RP 的发生；当 V20 为 22%~31% 时， ≥ 2 级 RP 的发生率为 8%，无 ≥ 3 级 RP 发生；当 V20 $\geq 35\%$ 时出现了致死性的 5 级严重 RP。基于此研究，美国肿瘤放射治疗协作组织和美国西南肿瘤协作组将胸部放疗的双肺 V20 放射性剂量限定于 30~35 Gy。本研究单因素分析显示，V5、V10、V20、V30、MLD、双肺体积与 ≥ 2 级 RP 显著相关，但这些剂量学参数彼此存在很强的相关性，多因素分析发现仅 V5 为独立的危险因素。这一结果与 Wang 等^[13]报道的非 SCLC 行胸部放疗的回顾性分析结果一致，其单因素分析显示，双肺 V5-V65、MLD 与 RP 显著相关，多因素分析也仅发现双肺 V5 与严重 RP 显著相关。此外，多个使用螺旋断层放射治疗技术行 TRT 的研究显示，V5 是 ≥ 2 级 RP 的独立预测因素^[14-15]，因此进一步说明低剂量大范围的照射对于肺组织这种并行器官是不安全的，临床上需要对低剂量的范围进行限制以降低 RP 的发生率。Song 等^[16]建议将 V5 的安全上界设定于 60%。本研究中，V5 超过 55% 时， ≥ 2 级 RP 的发生率就显著升高，所以笔者建议对于广泛期 SCLC 使用 IMRT 技术放疗时，应对双肺 V5 进行更严格的限制以进一步降低 RP 的发生率。

综上所述，RP 是 TRT 中最重要的不良反应。本研究分析发现，化疗有效的广泛期 SCLC 患者行胸部 IMRT 时， ≥ 2 级 RP 的发生率为 28.5%，其高危因素：年轻患者；较高的双肺 V5、V10、V20、V30 和双肺 MLD；较小的双肺体积。双肺 V5 是 ≥ 2 级 RP 的独立危险因素，制定放疗计划时，应尽量降低 V5 的体积，以利于在提高肿瘤控制率和生存率的同时减少放射性损伤的发生。今后还需更大样本量的研究及前瞻性研究，进一步明确与 RP 相关的危险因素，包括患者基础肺功能、是

否合并其他肺部疾病等因素。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 李景涛、邓垒、张文珏负责资料的整理、统计分析和撰写论文; 周宗玫负责研究命题的提出、设计和论文的最终修订; 肖泽芬、冯勤付、陈东福、梁军、吕纪马提供病例资料和分析方法、修订论文。

参 考 文 献

- [1] Ettinger DS. New drugs for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small cell lung cancer[J]. *Semin Oncol*, 2001, 28(2 Suppl 4): S27-29. DOI: 10.1016/S0093-7754(01)90075-2.
- [2] Zhu H, Zhou Z, Wang Y, et al. Thoracic radiation therapy improves the overall survival of patients with extensive-stage small cell lung cancer with distant metastasis[J]. *Cancer*, 2011, 117(23): 5423-5431. DOI: 10.1002/encr.26206.
- [3] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*[M]. 7th ed. New York: Springer, 2010.
- [4] Zhao L, Sheldon K, Chen M, et al. The predictive role of plasma TGF- β 1 during radiation therapy for radiation-induced lung toxicity deserves further study in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2008, 59(2): 232-239. DOI: 10.1016/j.lungcan.2007.08.010.
- [5] Eckert F, Müller AC. SCLC extensive disease—treatment guidance by extent or/and biology of response?[J]. *Radiat Oncol*, 2008, 3: 33. DOI: 10.1186/1748-717X-3-33.
- [6] Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9962): 36-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61085-0.
- [7] 张文珏, 周宗玫, 陈东福, 等. 广泛期 SCLC 化疗后 IMRT 的疗效分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2016, 25(1): 14-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.01.004
Zhang WJ, Zhou ZM, Chen DF, et al. Clinical outcomes of extensive stage small cell lung cancer patients treated with intensive modified radiotherapy[J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2016, 25(1): 14-17.
- [8] Shi A, Zhu G, Wu H, et al. 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[J]. *Radiat Oncol*, 2010, 5: 35. DOI: 10.1186/1748-717X-5-35.
- [9] Wen J, Liu H, Wang Q, et al. Genetic variants of the LIN28B gene predict severe radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(10): 1706-1716. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.03.008.
- [10] 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): 175-181. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.02.005.
- [11] Mao J, Kocak Z, Zhou S, et al. The impact of induction chemotherapy and the associated tumor response on subsequent radiation-related changes in lung function and tumor response[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(5): 1360-1369. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.11.003.
- [12] Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer(NSCLC)[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45(2): 323-329.
- [13] Wang S, Liao Z, Wei X, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis(TRP) in patients with non-small-cell lung cancer(NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy(3D-CRT) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(5): 1399-1407. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.07.1337.
- [14] Yao B, Wang YD, Liu QZ. Radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with helical tomotherapy[J]. *Niger J Clin Pract*, 2016, 19(1): 25-29. DOI: 10.4103/1119-3077.173709.
- [15] Kim Y, Hong SE, Kong M, et al. Predictive factors for radiation pneumonitis in lung cancer treated with helical tomotherapy [J]. *Cancer Res Treat*, 2013, 45(4): 295-302. DOI: 10.4143/crt.2013.45.4.295.
- [16] Song CH, Pyo H, Moon SH, et al. Treatment-related pneumonitis and acute esophagitis in non-small-cell lung cancer patients treated with chemotherapy and helical tomotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(3): 651-658. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.068.

(收稿日期: 2016-02-20)