

## 放射性肺损伤的研究进展

邵 倩, 梁超前, 李建彬

中图分类号: R816.41 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2009)01-0123-02

放射治疗(简称放疗)(Radiation therapy RT)是肺癌等胸部恶性肿瘤的重要治疗方法之一。而放射性肺损伤的发生常常不可避免,这也是剂量限制的原因所在。现综述放射性肺损伤研究进展。

## 1 放射性肺损伤的发生机制

放射性肺损伤可破坏肺功能,包括气体交换能力、最适通气血流比等。例如在肺泡表面和毛细血管间进行气体交换速率取决于气体分压、肺泡表面积及肺泡与毛细血管之间的厚度,但是肺间质纤维化使肺泡与毛细血管之间的厚度增加、肺泡表面积缩小,直接影响肺的气体交换功能。对于健康人肺泡通气与血流灌注比适宜,RT使两者均受损坏,而血流灌注比肺泡通气损坏更加严重。这种结果使得血流灌注的肺泡数目减少,从而增加死腔,即使有轻度的肺泡血流灌注降低也可表现明显的肺部症状,已有报道气管腔内放疗和高于常规放疗剂量( $\geq 70\text{ Gy}$ )的外放疗后出现症状明显的支气管狭窄<sup>[1,2]</sup>。

## 2 肺的耐受性与损伤预测

2.1 全肺照射 两侧肺均受照射常发生于全身照射作为干细胞移植前的预处理、半身照射用于治疗有症状的广泛转移、全肺照射以治疗放疗敏感的恶性肿瘤的双肺内多发转移。

2.1.1 单次放疗 全肺单次放疗时,放射性肺炎的危险性取决于剂量率 and 是否已经化疗。低剂量率( $5\sim 25\text{ cGy/min}$ )放疗比高剂量率( $400\text{ cGy/min}$ )放疗放射性肺炎发生的危险性小<sup>[3]</sup>。另外,已经化疗的患者发生放疗放射性肺炎的危险增加。全身放疗后发生放疗放射性肺炎是预后不良的指标,死亡率上升至 $80\%$ <sup>[4]</sup>。

2.1.2 分次放疗 分次全肺照射两项随机研究,一项合并化疗<sup>[5]</sup>,另一项不合并化疗<sup>[6]</sup>,剂量为 $15\sim 17.5\text{ Gy}$ 均未行肺密度校正,实际剂量约为 $17\sim 20\text{ Gy}$ 两项研究中均无一例发生放射性肺炎。还有一项回顾性研究,大多数是儿童,各种病理类型的肿瘤进行全肺照射,剂量 $15\sim 25\text{ Gy}$ 未报道有放射性肺炎的发生<sup>[7]</sup>。另有回顾性研究报道,干细胞移植前全身照射预处理,分次放疗发生放射性肺炎的危险低<sup>[8]</sup>。这些研究显示分次放疗时肺的耐受性好。在两项单次和分次全身照射的对照研究中,发现两者发生放射性肺炎的危险性无差异,但分次放疗者几乎没有发生放射性肺炎者<sup>[9]</sup>,目前全身放疗常采用多次分割,以降低其并发放射性肺炎的几率。

## 2.2 部分肺照射

2.2.1 常规分割 多数患者接受部分肺分次照射。肺的耐受剂量及部分肺放疗后放射性肺炎发生危险性的精确预测仍未明确。多个参数与有症状的放射性肺炎的发生的危险性增加相关,其中包括基础肺疾病,肺功能降低、PS评分低、女性、低分级肺叶肿瘤及吸烟史<sup>[10-12]</sup>。但是,这些参数与研究结果并不一致,没有哪一项参数是高度可信赖的危险因素;相反,多个剂量参数与急性放射性肺炎发生的危险性增加相关,包括肺平均受量<sup>[13-15]</sup>及接受一定剂量的体积的百分比<sup>[14,16]</sup>,这些参数可以从DVH(dose-volume histogram DVH)和计划软件中获得。另外剂量学参数如V20或V30(即至少接受20或30Gy的肺容积)考虑到的只是累积DVH参数中的一个剂量点,平均肺受量(Mean lung dose, MLD)是一可信赖的指标,因其考虑到了整个

三维方向上的剂量分布,在大多数情况下尽量降低MLD以减少放射性肺炎的发生率,但是低剂量MLD患者发生放射性肺炎的绝对数相对较高,因此,MLD不太敏感,它不能预测大分割患者放射性肺炎的发生。实际上,对于MLD和V20哪个参数最适合作为预测因子尚未确定,因为在不同的剂量学参数中,至少在相同的治疗技术条件下,两者均具有较强的相关性<sup>[15,17]</sup>,Kong等认为对急性的肺炎与后期的纤维化预测参数大致相似<sup>[15]</sup>。

2.2.2 低分割放疗 对于不宜手术的期NSCLC和较小的肺内转移灶,实施低分割立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy SBRT),在5~10d内给予几次大分割放疗,每次剂量 $14\sim 20\text{ Gy}$ 较多的是 $60\text{ Gy}/3\text{f}$ 这一生物潜在有效剂量是可行的,给予较小的体积以高度适形的放疗周边剂量跌落梯度陡峭,并尽可能的降低周围重要危及器官的受量。很多患者SBRT后,在高剂量区的边缘CT表现为组织密度增高,这与肿瘤残存或进展很难区分。约4%~25%的患者并发有症状的放射性肺炎<sup>[18-20]</sup>,严重的甚至致命的肺毒性常常是肺门区的中心型肿瘤<sup>[21]</sup>。目前的分割方式为 $20\text{ Gy}/3\text{f}$ 、 $12\text{ Gy}/4\text{f}$ 和 $10\text{ Gy}/5\text{f}$ <sup>[19,20,22]</sup>,其疗效尚可且损伤较小。

2.2.3 适形调强放疗(Intensity-modulated radiation therapy IMRT) IMRT尤其适用于形状不规则和凹面的靶区,特别是靶区紧邻重要器官。但是,IMRT计划使靶区周围的较多的正常组织的较大体积受到低剂量照射,这种较大体积较低剂量的肺受照射对肺癌治愈率的影响尚不明确。已有临床报道,IMRT与3D-CRT(3D-conformal RT 3D-CRT)比较, $\geq 3$ 级放射性肺炎的发生率明显降低,在放疗后12个月时分别为8%和32%( $P=0.002$ ),在IMRT组,V5(即受照射剂量大于5Gy的肺体积) $> 70\%$ 时,发生放射性肺炎的危险增加,其他剂量学参数如MLD和V20与放射性肺炎的发生无关<sup>[23]</sup>。但也有报道IMRT比3D-CRT发生放射性肺炎的几率高,分别为11%和5%,但没有统计学差异<sup>[24]</sup>。对于IMRT治疗肺癌的安全性和有效性有待进一步的临床试验。

2.3 剂量体积限制 肺是剂量体积限制器官;首先,同时存在的疾病如慢性阻塞性肺病,在放疗前已经影响肺功能,这在制定放疗计划时就应该考虑到;其次,是肿瘤本身引起的肺功能损伤,特别是较大的中央型肿瘤,治疗后肺功能会相应的改善;最后,在治疗较大的肿瘤时,放疗体积也相应扩大而无法顾及基础肺功能,这样的结果必将最终导致肺功能下降。因此,对放疗患者要充分考虑到潜在的危险因素及不确定的因素。在治疗前充分了解患者的一般状况,特别是基础肺功能及其他并发症,对是否行选择性淋巴结照射,目前尚有争议。当我们要行选择性淋巴结照射时,要充分考虑到患者的肺功能。预防阿米福汀(绿磷汀)是含巯基的合成药物,可吞噬由放疗产生的有害自由基和水分子。已有肺癌放疗患者应用阿米福汀的多项随机研究及meta分析<sup>[25]</sup>。最大的研究是由肿瘤放射治疗组(RTOG)进行的<sup>[26]</sup>。 $\geq 3$ 级的肺毒性的发生率对应用和不用阿米福汀的肺癌放疗患者无统计学差异。但这一研究受到抨击,因为药物的应用是每日一次,而放疗是每日两次进行。因而有60%的放疗没有保护剂。相反,有几项单机构进行的随机临床试验证明阿米福汀具有保护作用<sup>[27,18]</sup>。这些混杂结果,伴有阿米福汀的急性毒性反应,如恶心、呕吐、低血压、感染及皮疹等,在常规治疗中,不建议应用阿米福汀。很多化疗药物具有肺毒性<sup>[29]</sup>,如丝裂霉素、博来霉素和多西他赛等,放疗联合

化疗明显增加放射性肺炎的发生率;而肺癌放疗合并化疗常用的药物是顺铂、卡铂、紫杉醇和依托泊甙,这些药物并不增加放射性肺炎的发生危险<sup>[11,30]</sup>。

### 3 结论

放疗诱导的肺损伤,是胸部放疗的主要并发症。目前预测放射性肺炎的危险因素尚不完善,很大程度上依赖于剂量参数,多数预测方法是主观上的积极探索。临床上已经开展新的放疗技术,如 MRT和 SBRT但临床经验有限,其所诱发的放射性肺损伤仍在进一步探索中。

### 参考文献:

- [1] Miller KL, Shafran TD, Anscher MS, et al. Bronchial stenosis: An underreported complication of high-dose external beam radiotherapy for lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 61: 64—69
- [2] Kelsey CR, Kahn D, Hollis DR, et al. Radiation-induced narrowing of the tracheobronchial tree: An in-depth analysis [J]. *Lung Cancer* 2006 52: 111—116
- [3] Keane TJ, Van Dyk J, Rider WD. Idiopathic interstitial pneumonia following bone marrow transplantation: The relationship with total body irradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981 7: 1365—1370
- [4] Fryer CJ, Fitzpatrick PJ, Rider WD, et al. Radiation pneumonitis: Experience following a large single dose of radiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978 4: 931—936
- [5] Rab GT, Ivins JC, Childs DS Jr, et al. Elective whole lung irradiation in the treatment of osteogenic sarcoma [J]. *Cancer* 1976 38: 939—942
- [6] Breur K, Cohen P, Schweisguth O, et al. Irradiation of the lungs as an adjuvant therapy in the treatment of osteosarcoma of the limbs: An EORTC randomized study [J]. *Eur J Cancer* 1978 14: 461—471
- [7] Newton KA, Spittle MF. An analysis of 40 cases treated by total thoracic irradiation [J]. *Clin Radiol* 1969 20: 19—22
- [8] Cosset M, Baume D, Pico JL, et al. Single dose versus hyperfractionated total body irradiation before allogeneic bone marrow transplantation: A non-randomized comparative study of 54 patients at the Institut Gustave—Roussy [J]. *Radiat Oncol* 1989 15: 151—160
- [9] Girinsky T, Benhamou E, Bourhis JH, et al. Prospective randomized comparison of single-dose versus hyperfractionated total-body irradiation in patients with hematologic malignancies [J]. *J Clin Oncol* 2000 18: 981—986
- [10] Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, et al. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: A retrospective study [J]. *Radiat Oncol* 2003 67: 275—283
- [11] Robnett TJ, Machay M, Vines EF, et al. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 48: 89—94
- [12] Seppenwoolde 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: 748—758
- [13] 邢军, 李建彬, 郭守芳, 等. 肺癌放疗后放射性肺损伤 CT 分级与正常组织并发症概率的关系 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2008 28(1): 72—74
- [14] Kim TH, Cho KH, Pyo HR, et al. Dose-volume parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer [J]. *Radiology* 2005 235: 208—215
- [15] Kong FM, Haman JA, Griffith KA, et al. Final toxicity re-

sults of a radiation—dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): Predictors for radiation pneumonitis and fibrosis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 65: 1075—1086

- [16] Tsubino K, Hirota S, Endo M, et al. Predictive value of dose—volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 55: 110—115
- [17] Fan M, Marks LB, Hollis D, et al. Can we predict radiation-induced changes in pulmonary function based on the sum of predicted regional dysfunction [J]. *J Clin Oncol* 2001 19: 543—550
- [18] Hoyer M, Roed H, Hansen AT, et al. Prospective study on stereotactic radiotherapy of limited-stage non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 66: S128—135
- [19] Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 3: 1427—1431
- [20] 于金明, 任瑞美, 袁明志, 等. 早期非小细胞肺癌三维适形放疗剂量分割研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2005 14: 158—161
- [21] Timmerman R, McGarry R, Yannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer [J]. *J Clin Oncol* 2006 24: 4833—4839
- [22] Xia T, Li H, Sun Q, et al. Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable stage I/II non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 66: 117—125
- [23] Yon SS, Liao Z, Liu HH, et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensive-modulated radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 68: 94—102
- [24] Rosenzweig K, Gupta V, Jackson A, et al. Intensity-modulated radiation therapy for inoperable stage III non-small-cell lung cancer (abstract 58) [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2006 20( suppl 5): 21
- [25] Sasse AD, Clark IG, Sasse EC, et al. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: Results of a meta-analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 64: 784—791
- [26] Movsas B, Scott C, Langer C, et al. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: Radiation Therapy Oncology Group trial 98—01 [J]. *J Clin Oncol* 2005 23: 2145—2154
- [27] Komaki R, Lee JS, Milas L, et al. Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: Report of a randomized comparative trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 58: 1369—1377
- [28] Leong SS, Tan EH, Fong KW, et al. Randomized double-blind trial of combined modality treatment with or without amifostine in unresectable stage III non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol* 2003 21: 1767—1774
- [29] Meadors M, Floyd J, Perry MC. Pulmonary toxicity of chemotherapy [J]. *Semin Oncol* 2006 33: 98—105
- [30] Hope AJ, Lindsay PE, El-Naqa I, et al. Modeling radiation pneumonitis risk with clinical, dosimetric and spatial parameters [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 65: 112—124

(收稿日期: 2008—10—20)