

## 目 录

心脏受照射剂量与急性放射性肺炎发生关系分析.....	1
中文摘要.....	1
英文摘要.....	6
1.引言.....	12
2.材料与amp;方法.....	13
2.1 患者.....	13
2.2 放射治疗.....	13
2.3 化疗.....	15
2.4 心脏勾画方式及数据统计.....	16
2.4.1 心脏各心腔及大血管勾画方式.....	16
2.4.2 剂量体积直方图数据统计.....	17
2.5 观察终点及统计学方法.....	17
3.结果.....	19
3.1 患者特征.....	19
3.2 放射性肺炎发生状况及相关因素分析.....	19
4.讨论.....	33
5.结论.....	37
参考文献.....	38



Y3004159

中英文缩略词对照表.....	42
放射性肺炎发生相关因素分析（综述）.....	46
1.前言.....	46
2.放射性肺损伤临床、影像学表现及发生机制.....	48
3.常规分割放疗.....	48
4.大分割、超分割放疗.....	52
5.非剂量体积预测因素.....	53
6.心脏受照射剂量与心血管合并症.....	54
7.放射性肺炎的诊断和预防.....	55
8.小结.....	56
9.参考文献.....	57

# 心脏受照射剂量与急性放射性肺炎发生关系分析

## 摘要

### 目的

对接受放疗的胸部肿瘤患者，勾画肿瘤、肺、全心、各心腔及冠状动脉大血管等组织，在放疗计划剂量体积直方图中评估各结构在胸部放疗时受到照射的剂量，结合患者在治疗期间急性放射性肺炎的发生情况，探索 1) 心脏受照射是否可预测急性放射性肺炎的发生；2) 心脏受照射对放射性肺炎发生的预测作用，确定可预测放射性肺炎发生的心脏剂量体积因素及各因素截断值。

### 方法

收集 2013 年 1 月-2015 年 7 月我科收治的胸部恶性肿瘤患者，从中筛选患者按计划完成根治剂量胸部放疗且随访资料符合本研究要求的病例。既往接受过胸部放疗、姑息放疗、未按计划完成放疗、随访时间 < 3 个月及随访资料不完整者排除。序贯或同步化疗、放疗前后手术不影响入组。每个患者放疗前均完成热塑性体膜制作、带膜定位 CT 扫描、放疗医师勾画靶区及周围危及器官、物理师根据放疗医师要求制定放疗计划、计划批复、模拟定位机下靶区验证。根据患者肿瘤分期及全身情况，部分患者给予序贯或同步化疗。搜集患者病例资料中一般临床特征，是否发生放射性肺炎及其严重程度（CTCAE V4.0 标准）。放疗计划制定前或放疗计划完成后对双肺、心脏各心腔及大血管进行勾画及剂量评估。勾画结构包括左右正常肺（扣除 GTV）、左右心室、左右心房、冠状动脉主干、左右旋支和前降支以及肺动脉。上述心脏各结构不作为放疗计划制作时正常组织剂量限制因素，在剂量体积直方图（DVH）中做剂量分析。放疗计划完成后，在 DVH 图中搜集各结构的剂量体积参数，包括：

1) 心脏四个心腔：左心房（LA）、左心室（LV）、右心房（RA）、右心室（RV）、的体积、最大剂量（ $D_{max}$ ）、平均剂量（ $D_{mean}$ ）、1 立方厘米所受剂量

(D1cc)、2 立方厘米所受剂量 (D2cc)、3 立方厘米所受剂量 (D3cc)、5 立方厘米所受剂量 (D5cc)、接受 $\geq 5\text{Gy}$  组织体积 (V5)、接受 $\geq 10\text{Gy}$  组织体积 (V10)、接受 $\geq 13\text{Gy}$  组织体积 (V13)、接受 $\geq 15\text{Gy}$  组织体积 (V15)、接受 $\geq 20\text{Gy}$  组织体积 (V20) 和接受 $\geq 30\text{Gy}$  组织体积 (V30);

2) 冠状动脉及其左右旋支、前降支的体积、 $D_{\max}$ 、 $D_{\text{mean}}$ 、0.5 立方厘米所受剂量 (D0.5cc)、V5、V10、V13、V15、V20 和 V30;

3) 肺动脉体积、 $D_{\max}$ 、 $D_{\text{mean}}$ 、D1cc、D2cc、D3cc、D5cc、V40、V45、V50、V55 和 V60;

4) 双肺  $D_{\max}$ 、 $D_{\text{mean}}$ 、V5、V10、V20、V30 和 V40。根据是否发生症状性放射性肺炎 ( $\geq 2$  度) 将患者分为放射性肺炎组和非放射性肺炎组。采用等级回归分析分别对心脏各心腔的剂量体积因素进行筛选, 获得与症状性放射性肺炎发生相关的剂量体积因素; 对已筛选出的症状性放射性肺炎发生相关因素绘制 ROC 曲线判断其预测能力, 并计算预测截断值; 根据截断值将患者分为  $<$ 截断值和  $\geq$ 截断值两组, 采用卡方检验比较截断值上下两组患者症状性放射性肺炎发生率。若回归分析未能筛选出与放射性肺炎发生相关因素, 则采用 T 检验比较放射性肺炎组和非放射性肺炎组的平均值, 挑选组间比较中两组有显著差异的剂量体积因素绘制 ROC 曲线。对 ROC 曲线下面积 (AUC)  $\geq 50\%$  的因素, 每个因素都在所有数值中随机取值, 并采用卡方检验比较某一随机选取的数值上下症状性放射性肺炎的发生率, 当大于所选取的随机数值的症状性放射性肺炎发生率显著高于小于该随机数值的症状性肺炎发生率, 且  $P$  值最小时 (即两组统计学差异最显著时), 将该值作为当前分析因素的截断值。对已确定截断值的症状性放射性肺炎相关因素, 在截断值上下进行分组, 比较两组症状性放射性肺炎发生率, 绘制剂量体积-发生率关系曲线。

## 结果

### 1. 患者基本临床特征

160 名患者进入本研究, 其中肺鳞癌占 23.75%, 肺腺癌占 23.75%, 小细胞

肺癌占 11.25%；食管鳞癌占 17.5%，其他病理学类型共 23.75%。放射性肺组 36.5%患者合并 COPD，非放射性肺炎组 38.0%合并 COPD。

## 2.心肺受照射剂量、血脂水平与放射性肺炎发生关系

1) 左心房 V10、左心室 D<sub>mean</sub>、左心室 V5-V30、右心室 V5-V15、冠状动脉左旋支 V5、左肺 V40、右肺 D<sub>mean</sub> 和 V40 在症状性放射性肺炎组明显高于非放射性肺炎组 ( $P < 0.05$ )。

2) ROC 曲线显示除左心房 V10 (AUC = 47.9%) 和左肺 V40 (AUC = 48.2%) 不具有预测意义外，上述其他因素均对症状性放射性肺炎有较不同程度预测价值。左心室 D<sub>mean</sub> (AUC=51.9%)，左心室 V5(AUC=53.9%)，V10(AUC=54.0%)，V13(AUC=54.0%)，V15(AUC=53.4%)，V20(AUC=50.9%)，V30 (AUC=51.1%)；右心室 V5 (AUC=53.6%)，V10 (AUC=54.7%)，V13 (AUC=53.9%)，V15 AUC=53.6%)；冠状动脉左旋支 V5 (AUC=50.3%)；右肺 V40 (AUC=54.1%)，D<sub>mean</sub> (AUC=52.7%)。

3) 左心室 V5 < 69.86%，V10 < 58.78%，V13 < 53.65%，V15 < 52.60% 或 V20 < 46.8% 时症状性放射性肺炎发生率 ( $\geq 2$  度) 分别为 28.4%，27.9%，28.1%，28.6%，29.3%，29.3%；左心室 V5  $\geq 69.86\%$ ，V10  $\geq 58.78\%$ ，V13  $\geq 53.65\%$ ，V15  $\geq 52.60\%$  或 V20  $\geq 46.8\%$  时症状性放射性肺炎发生率分别为 53.8%，58.3%，61.9%，60.0%，55.0% 和 48.1%， $P$  均  $< 0.05$ 。左心室 V10 < 58.78% 或 V13 < 53.65% 时总放射性肺炎 ( $\geq 1$  度) 发生率分别为 51.5% 和 51.8%；左心室 V10  $\geq 58.78\%$  或 V13  $\geq 53.65\%$  时放射性肺炎总发生率分别为 75.0% 和 76.2%， $P$  值均  $< 0.05$ 。

4) 右心室 V5 < 85.73%，V10 < 79.21%，V13 < 77.40% 或 V15 < 74.46% 时症状性放射性肺炎发生率分别为 28.0%，27.9%，29.0%，29.5%；放射性肺炎总发生率分别为 50.0%，50.0%，50.7%，51.1%。右心室 V5  $\geq 85.73\%$ ，V10  $\geq 79.21\%$ ，

V13 $\geq$ 77.40%或 V15 $\geq$ 74.46%时症状性放射性肺炎发生率分别为 53.6%，58.3%，54.5%和 52.4%；放射性肺炎总发生率分别为 78.6%，83.3%，81.8%，81.0%， $P$ 均 $<0.05$ 。

5) 冠状动脉左旋支 V5 $<11.49\%$ 时症状性放射性肺炎发生率为 11.5%；而 V5 $\geq 11.49\%$ 时症状性放射性肺炎发生率为 88.5%， $P=0.02$ 。放射性肺炎总发生率分别为 30.6%，62.1%， $P=0.001$ 。

6) 右肺 V40 $<10.94\%$ 症状性放射性肺炎发生率为 27.2%；右肺 V40 $\geq 10.94\%$ 症状性放射性肺炎发生率为 43.8%， $P=0.04$ 。右肺  $D_{\text{mean}} < 15.02\text{Gy}$  时症状性放射性肺炎发生率为 27.8%；放射性肺炎总发生率为 50.0%。右肺  $D_{\text{mean}} \geq 15.02\text{Gy}$  时症状性放射性肺炎发生率为 44.7%；放射性肺炎总发生率为 68.1%， $P=0.04$ 。

7) 血清甘油三脂 $<3.02\text{mmol/L}$ 和 $\geq 3.02\text{mmol/L}$ 时，症状性放射性肺炎发生率分别为 30.5%，83.3%， $P=0.007$ ；总放射性肺炎发生率分别为 53.9%，83.3%， $P=0.32$ 。

## 结论

通过该项回顾性临床研究，我们得出如下结论：

- 1) 心脏左心室在胸部放疗中接受的照射剂量与症状性放射性肺炎的发生密切相关，左心室  $D_{\text{mean}} < 1062\text{cGy}$ 、V5 $<69.86\%$ 、V10 $<58.78\%$ 、V13 $<53.65\%$ 、V15 $<52.60\%$ 、V20 $<46.8\%$ 时，症状性放射性肺炎发生率均低于 30%。30%的症状性放射性肺炎发生率并非我们限制的终点事件发生率，而是在统计分析过程中当发现两组（放射性肺炎组和非放射性肺炎组）放射性肺炎发生率统计学差异最显著时即将该点确定为截断值，再计算此截断值上下两组放射性肺炎发生率得出的结果。
- 2) 心脏右心室 V5 $<85.73\%$ 、V10 $<79.21\%$ 、V13 $<77.40\%$ 、V15 $<74.46\%$ 时，症状性放射性肺炎发生率均低于 30%。
- 3) 冠状动脉左旋支 V5 $<11.49\%$ 时症状性放射性肺炎发生率为 11.5%，而 V5 $\geq 11.49\%$ 时发生率为 88.5%。

4) 右肺  $D_{\text{mean}} < 1052 \text{cGy}$  或  $V40 < 10.94\%$  时症状性放射性肺炎发生率  $< 30\%$ 。综上所述, 通过对左右心室或正常肺组织进行剂量限制, 可将放射性肺炎的发生率控制在较低水平。

5) 血清甘油三酯水平对症状性放射性肺炎有明显影响, 甘油三酯水平低于  $3.02 \text{mmol/L}$  症状性放射性肺炎发生率明显降低。对于血脂水平较高的患者在进行胸部放疗时应更谨慎的考虑正常组织剂量。

综上所述, 在胸部放疗中通过对左右心室进行更详细的剂量体积限制, 同时对血脂异常的患者正常组织剂量进行调整可将放射性肺炎的发生率控制在较低水平。

**关键词:** 胸部放疗; 心脏剂量; 放射性肺炎

# **Analysis of Relation Between Irradiation Dose To Heart And Radiation Induced Pneumonia**

## **Abstraction**

### **Objections**

The heart and its chambers were contoured respectively and dose-volume parameter were evaluated in Dose-Volume Hitogram(DVH) of radiotherapy plan. Combined evaluation of dose-volume parameter mentioned above with the status of acute radiation induced pneumnia we aim to explore: 1)whether heart irradiation can be a prediction of radiotherapy induced pneumonia; 2)To comfirm the cut-off of heart chambers in thorax irradiation if heart irradiation can predict the occurrence of radition pneumonis.

### **Methods**

Patients with thorax malignant carcinoma diagnosed and treated in our department from January 2013 to July 2015 were collected. Cases completed throax radical radiotherapy whose medical records are accord with the requirements of this study were screened. Patients who had underwent thorax radiotherapy or palliative radiotherapy, did not complete radiotherapy, follow-up period less than 3 months or had no intact medical records were eliminated. Sequential chemoradiotherapy, concurrent chemoradiotherapy, adjuvant or neoadjuvant chemoradiotherapy have no influence on patients selection. Every cases had underwent making thermoplastic membrane, CT scanning with thermoplastic membrane fixing, target region and organs at risk (OARs) contoured by radiologist, physicist making radiotherapy plan according to radiologists' requirements, plan approving and plan confirmation under simulated positioner. Patients were given chemotherapy according to their tumor stage and physical status (PS). The common clinical characteristics and the circumstance that whether or not the radiation induced pneumonia was occurred and its grade(CTCAE V4.0) were collected from the medical records. The left and right



lung(deduct GTV) chambers of heart and great vessels were contoured before or after making the radiotherapy plan and the dose-volume parameters were analyzed on the dose-volume histogram (DVH). Heart structures needed to be contoured included left and right atriums, left and right ventricles, coronary artery and its left and right circumflex, anterior descending coronary and pulmonary artery. Structures mentioned above had been analyzed only in DVH without acting as dose limit parameters of organs at risk(OARs). Parameters listed as follows were collected from DVH after completing the radiotherapy plan:

1)The volume and the maximum dose ( $D_{max}$ ), the mean dose ( $D_{max}$ ) of four chambers of the heart; the dose of 1 cubic centimeter tissue received( $D1cc$ ), the  $D2cc$ , the  $D3cc$  and the  $D5cc$  of four chambers of the heart, the tissue volume received more than 5Gy( $V5$ ), the  $V10$ , the  $V13$ , the  $V15$ , the  $V20$  and the  $V30$  of four chambers of the heart.

2)The volume and the  $D_{max}$ , the  $D_{max}$  of the coronary artery, its left and right circumflex and anterior descending coronary; the  $V5$ , the  $V10$ , the  $V13$ , the  $V15$ , the  $V20$  and the  $V30$  of the coronary artery, its left and right circumflex and anterior descending coronary.

3)The volume and the  $D_{max}$ , the  $D_{max}$  of the pulmonary artery; the  $D1cc$ , the  $D2cc$ , the  $D3cc$  and the  $D5cc$  of the pulmonary artery; the  $V40$ , the  $V45$ , the  $V50$ , the  $V55$  and the  $V60$  of the pulmonary artery.

4)The  $D_{max}$ , the  $D_{max}$ , the  $V5$ , the  $V10$ , the  $V20$ , the  $V30$  and the  $V40$  of the left and right lung.

Patients were categorized into symptomatic radiation induced pneumonia group (pneumonia $\geq 2$  degree) and non-symptomatic radiation induced pneumonia group (pneumonia  $< 2$  degree) based on the grade of radiation induced pneumonia. Ordinal regression was adopted to screen dose-volume parameter associated with radiation induced pneumonia. Receiver Operator Characteristic Curve (ROC) was made for factors related to radiation induced pneumonia which had been selected out by ordinal regression analysis to work out their prediction power. Cut-off value of factor whose area under curve of the ROC $\geq 50\%$  was screened. Chi-square Test was

adopted to compare the incidence of radiation induced pneumonia between two groups that were divided based on cut-off values. Students' Test was used to compare average values of these parameters between symptomatic radiation induced pneumonia group and non-symptomatic radiation induced pneumonia group if Ordinal Regression analysis can not pick out predictable parameter. ROC was made for factors which had significant difference between the two groups and had been picked out by T test. Random select value in all values of every parameter picked out by T Test then compare the incidence of radiation induced pneumonia between the parameter  $<$  random value group and the parameter  $\geq$  random value group. The cut-off value was confirmed if the incidence of symptomatic radiation induced pneumonia was significantly higher in the group whose parameter  $\geq$  random value than in the group whose parameter  $<$  random value while  $P$  value was minimal. Kaplan-Meier curve of dose-volume function incidence was made for the confirmed predictable parameter of radiation induced pneumonia.

## Results

### 1. Common characteristics of patients

A total of 160 patients entered this study among which the lung squamous cell cancer(SCC) accounted for 23.75%, lung adenocarcinoma accounted for 23.75%, small cell cancer accounted for 11.25%, esophageal SCC accounted for 17.5% and the other pathology types accounted for 23.75%. 36.5% patients had chronic obstructive pulmonary disease(COPD) in the symptomatic radiation induced pneumonia group while 38.0% in the non-symptomatic radiation induced pneumonia group.

### 2. Association between radiation induced pneumonia and the dose of heart, lung, and the level of serum triglyceride

1)  $V_{10}$ ,  $D_{mean}$  and  $V_{5-30}$  of left ventricle,  $V_{5-15}$  of right ventricle,  $V_5$  of left circumflex coronary artery,  $V_{40}$  of left lung,  $D_{mean}$  and  $V_{40}$  of right lung were significantly higher in symptomatic radiation induced pneumonia group than in the non-symptomatic radiation induced pneumonia group( $P < 0.05$ ).

2) All factors mentioned above had prediction ability of symptomatic radiation induced pneumonia in ROC except for V10 of left atrium(area under curve=47.9%) and V40 of left lung(area under curve=48.2%). AUC of the other factors were as follow: In left ventricle, AUC of  $D_{\text{mean}}$  was 51.9% , AUC of V5 was 53.9%, AUC of V10 was 54.0%, AUC of V13 was 54.0%, AUC of V15 was 53.4%, AUC of V20 was 50.9%), AUC of V30 was 51.1%. In right ventricle, AUC of V5 was 53.6%, AUC of V10 was 54.7%, AUC of V13 was 53.9%, AUC of V15 was 53.6%. AUC of left cricumflex coronary artery V5 was 50.3%. In right lung, AUC of V40 was 54.1% and AUC of  $D_{\text{mean}}$  was 52.7%.

3)When the left ventricle  $V5 < 69.86\%$  ,  $V10 < 58.78\%$  ,  $V13 < 53.65\%$  ,  $V15 < 52.60\%$  or  $V20 < 46.8\%$ , the incidence of symptomatic radiation induced pneumonia( $\geq 2$  degree) were 28.4%, 27.9%, 28.1%, 28.6%, 29.3% and 29.3% while when the left ventricle  $V5 \geq 69.86\%$  ,  $V10 \geq 58.78\%$  ,  $V13 \geq 53.65\%$  ,  $V15 \geq 52.60\%$  or  $V20 \geq 46.8\%$ , the incidence of symptomatic radiation induced pneumonia were 53.8%, 58.3%, 61.9%, 60.0%, 55.0% and 48.1%, respectively( $P < 0.05$ ). When the left ventricle  $V10 < 58.78\%$  or  $V13 < 53.65\%$  , the total incidence of radiation induced pneumonia( $\geq 1$  degree) were 51.5% and 51.8% while when the left ventricle  $V10 \geq 58.78\%$  or  $V13 \geq 53.65\%$  , the incidence of all radiation induced pneumonia were 75.0% and 76.2%, respectively( $P < 0.05$ ).

4)In the right ventricle, when  $V5 < 85.73\%$  ,  $V10 < 79.21\%$  ,  $V13 < 77.40\%$  or  $V15 < 74.46\%$ , the incidence of symptomatic radiation induced pneumonia were 28.0%, 27.9%, 29.0% and 29.5%, while the total incidence of radiation induced pneumonia were 50.0% , 50.0% , 50.7% , 51.1%. When the right ventricle  $V5 \geq 85.73\%$  ,  $V10 \geq 79.21\%$  ,  $V13 \geq 77.40\%$  or  $V15 \geq 74.46\%$ , the incidence of symptomatic radiation induced pneumonia were 53.6%, 58.3%, 54.5% and 52.4%, while the total incidence of radiation induced pneumonia were 78.6% , 83.3% , 81.8% and 81.0%, respectively( $P < 0.05$ ).

5) When the V5 of left cricumflex coronary artery  $< 11.49\%$  and  $\geq 11.49\%$ , the

incidence of symptomatic radiation induced pneumonia were 11.5% and 88.5%, respectively,  $P = 0.02$ . The total incidence of all radiation induced pneumonia were 30.6% and 62.1%, respectively,  $P=0.001$ .

6)When the V40 of right lung  $<10.94\%$  and  $\geq 10.94\%$ , the incidence of symptomatic radiation induced pneumonia were 27.2% and 43.8%,  $P=0.04$ . When the  $D_{\text{mean}}$  of right lung  $<15.02\text{Gy}$ , the incidence of symptomatic and all radiation induced pneumonia were 27.8% and 50.0%, while when the  $D_{\text{mean}}$  of right lung  $\geq 15.02\text{Gy}$ , the incidence of symptomatic and all radiation induced pneumonia were 44.7% and 68.1%, respectively,  $P=0.04$ .

7)When the serum triglyceride  $<3.02 \text{ mmol/L}$  and  $\geq 3.02 \text{ mmol/L}$ , the incidences of symptomatic radiation induced pneumonia were 30.5% and 83.3%, respectively,  $P=0.007$  and the incidences of all radiation induced pneumonia were 53.9%, 83.3%, respectively,  $P=0.32$ .

## Conclusions

We got conclusions below according to this retrospective clinical study:

1)The radiation dose of left ventricular has a close relation to symptomatic radiation induced pneumonia. Mean dose of left ventricular  $< 1062\text{cGy}$ , V5  $< 69.86\%$ , V10  $< 58.78\%$ , V13  $< 53.65\%$ , V15  $< 52.60\%$  and V20  $< 46.80\%$ , the incidence of symptomatic radiation induced pneumonia was less than 30%.

2)When the right ventricular V5  $< 85.73\%$ , V10  $< 79.21\%$ , V13  $< 77.40\%$ , V15  $< 74.46\%$ , the incidence of symptomatic radiation induced pneumonia was less than 30%.

3)The incidence of symptomatic radiation induced pneumonia was 11.5% when the V5 of left circumflex coronary artery was less than 11.49%, while the incidence was 88.5% while the V5 exceeded 11.49%.

4)When the right lung mean dose  $< 1052\text{cGy}$  or V40  $< 10.94\%$ , the incidence of symptomatic radiation induced pneumonia was less than 30%.

In conclusion, the incidence of symptomatic radiation induced pneumonia can be limited in a low level when the left and right ventricular dose and lung dose be limited.

5)The level of the serum triglyceride had an obvious influence on the incidence of symptomatic radiation induced pneumonia. When the level of the serum triglyceride was lower than 3.02 mmol/L, the incidence of symptomatic radiation induced pneumonia decreased significantly. More importance should be attached to the patients whose serum triglyceride is abnormal.

In conclusion, through making more specific limitation of the left and right ventricular dose and doing extra adjustment to the normal tissue dose in patients with abnormal serum triglyceride value, the incidence of radiation induced pneumonia can be limited in a low level.

**Key words:** Thorax irradiation; Dose in heart; Radiation induced pneumonia

## 1. 引言

胸部放疗是治疗包括肺癌、纵膈淋巴瘤、食管癌、乳腺癌等胸部肿瘤的主要手段之一，尽管放疗技术已从二维进入以三维适形（3D-CRT）、调强（IMRT、IGRT、VMAT、TOMO）为主的精确放疗时代，部分大型肿瘤中心也已开始探索质子、重离子放疗技术的应用[1-3]，但电离辐射导致的正常组织损伤仍无法避免，理论上，若能达到足够的生物学剂量，所有的肿瘤细胞均能被杀灭。然而由于解剖因素的存在，肿瘤周围正常组织成为限制局部照射剂量的主要因素。因此肿瘤放疗核心仍然是使周围的正常组织受到低剂量照射的同时尽量提高靶区剂量。放疗技术的进步提高了靶区精确性从而提高了处方剂量靶区覆盖率并降低了正常组织受高剂量照射的几率和体积。但在实际临床工作中诸多因素的不确定性始终影响靶区精确性，导致不满意的局部控制率和放疗相关并发症的发生。如呼吸运动、脏器体积变化、单次放疗间摆位误差、模拟定位机验证误差，甚至 IGRT 技术中引导图像与射线束之间也存在误差。放射性肺损伤是胸部放疗最常见副反应，发生IV度放射性肺炎若不积极处理患者死亡率 100%，因此放射性肺损伤成为胸部放疗主要的剂量限制因素。急性放射性肺炎是胸部放疗 4-12 周后患者出现以刺激性咳嗽、气促、伴或不伴发热等症状为主要表现的间质性肺炎。研究较为深入明确的与急性放射性肺炎发生相关的因素主要包括患者全身情况（PS）[4]、吸烟状态[5]、合并慢性阻塞性肺疾病（COPD）或基础肺功能较差[4, 6]、肺平均剂量（MLD）[7]、同步化疗、V5-V30[8]、位于肺中下叶的肿瘤[9-11]等。除上述因素外，转移生长因子- $\beta$ （TGF- $\beta$ ）[12]和血清 KL-6 因子水平[13, 14]等对急性放射性肺炎发生也有一定预测作用。现应用于临床的在常规分割下以避免或降低放射性肺损伤的正常组织剂量限值因素主要是  $V_{20} \leq 35\%$ ， $V_5 \leq 65\%$ 和  $MLD \leq 20Gy$ [15]，单肺受照剂量  $V_{20} \leq 49\%$ [16]。

近年来心脏受照射与放射性肺炎发生的关系越来越受到关注[15]，由于心

肺功能关系密切，心脏受照射后通过包括血流动力学异常在内的各种机制引起肺功能损伤[17]，但心脏受照射与放射性肺炎发生间的关系尚不十分明确。本研究旨在通过分析心脏各心腔和大血管受照射的剂量体积因素和放射性肺炎发生情况之间的关系获得对急性放射性肺炎有预测价值的心脏剂量体积因素。

## 2. 材料与方法

### 2.1 患者

筛选 2013 年 1 月-2015 年 7 月我科诊治的进行胸部放射治疗的病例，患者接受胸部根治放疗剂量或手术前后辅助放疗剂量，单独放疗或序贯或同步化疗。排除标准包括：1) 既往接受过胸部放疗；2) 预期生存时间小于 3 个月行姑息放疗患者；3) 未按计划完成放疗；4) 随访时间 < 3 个月；5) 随访资料不完整者。搜集患者病例资料包括年龄、性别、吸烟史、慢性阻塞性肺疾病病史（COPD）、心血管病史、血脂水平（甘油三酯和总胆固醇）、肿瘤病理类型、化疗方案。

### 2.2 放射治疗

#### 2.2.1 知情同意

所有经组织学检查确诊为胸部恶性肿瘤，全身情况可耐受放射治疗者，告知患者放疗相关风险及并发症、预测疗效，患者签署知情同意书。

#### 2.2.2 体位固定及定位 CT 扫描

患者取仰卧位双上肢抱于头顶，由一名放疗技师制作热塑性固定体膜；患者在体膜固定下进行定位 CT（CT 机型号：东芝 Activion 16 TSX-031A）扫描，扫描层厚 3.0-5.0mm，范围为双侧锁骨头上缘至肋膈角水平。

#### 2.2.3 靶区勾画及危及器官保护

定位扫描图像经物理师处理体表皮肤后传至 Focus2.0 医生图像勾画系统，靶区的勾画参照 RTOG 网站勾画方法（<http://www.RTOG.org>）由放疗医师勾画大体肿瘤（GTV）、受侵淋巴结（GTVnd）、临床肿瘤体积（CTV）和周围危及器官。各类型肿瘤 GTV 均为增强 CT 或核磁共振（MRI）上显示的可见肿瘤，

化疗后放疗 GTV 包括化疗前所有可见肿瘤；GTVnd 为影像上可见的淋巴结转移。肺癌位于肺内的肿瘤 GTV 在肺窗勾画，窗宽 1600Hu，窗位-600Hu；食管及纵隔淋巴瘤等纵隔肿瘤或肺癌纵隔淋巴结受侵在纵隔窗上勾画，窗宽 400Hu，窗位 20Hu。肺鳞癌 CTV 外扩方式为 GTV 外扩 0.6cm，肺腺癌 CTV 为 GTV 外扩 0.8cm；食管癌 CTV 为 GTV 在头脚方向外扩 3-4cm，横向外扩 0.5-1.5cm；淋巴瘤 CTV 为 GVT 外扩 0.5cm，若外放 CTV 时将部分或全部明确未受侵犯的正常组织包括则进行手动修改排除未受侵组织，受侵的淋巴结 <5cm 可同原发灶包在一个 CTV 中，>5cm 应看作单独病灶进行勾画[18]；其余少见类型肿瘤 CTV 根据肿瘤生物学行为在 GTV 基础上做相应外扩。包膜浸润阳性淋巴结 CTVnd 为 GTVnd 外扩 1cm，无包膜侵犯的淋巴结 CTVnd 为 GTVnd 外扩 0.7cm。

危及器官包括脊髓、正常肺组织、食管、心脏。脊髓勾画方式为自枕骨大孔水平下一层面起，紧贴各层面椎管壁骨性限制进行勾画，下界至肿瘤 GTV 下界 5cm，脊髓神经根不包括在内。双肺采用肺窗下系统自动勾画。自动勾画完成后对系统不能识别或识别有误差的部分进行逐层手动修改。左右肺作为两个独立器官单独进行勾画，肺膨胀、肺萎缩、肺气肿等非肿瘤的肺组织均作为正常肺组织勾画在内[19]。食管勾画在纵隔窗下进行，窗宽 400Hu，窗位 20Hu，上界起自环状软骨下缘水平，下界至胃食管交界处。心脏勾画在纵隔窗下进行，窗宽 400Hu，窗位 20Hu，勾画方式为将整个心包包括在内，上界起自肺动脉跨过中线下一层面，下界至心尖。另外由于本研究评价心脏各心腔及大血管受照射剂量，故在相同窗宽窗位上分别对左右心室、左右心房、冠状动脉及其左右旋支、前降支和肺动脉单独勾画，但上述心脏各结构不作为放疗计划制定时的剂量限值因素。由于本研究为回顾性分析，部分病例在计划制做前未勾画心脏各心腔及大血管，在计划完成后进行勾画。

#### 2.2.4 处方剂量及正常组织剂量限制

靶区及正常器官勾画完成后放疗医师指定处方剂量及正常器官剂量限值。



非小细胞肺癌根治性放疗处方剂量为 95%等剂量线覆盖靶区剂量 60-66Gy，单次 1.8-2.0Gy，每日 1 次；术前放疗总剂量 45-50Gy，单次 1.8-2.0Gy，每日 1 次；术后放疗总剂量 50-54Gy，单次 1.8-2.0Gy，每日 1 次。局限期小细胞肺癌照射剂量为 95%等剂量线覆盖靶区剂量 45Gy，单次 1.8Gy，每日 2 次或者治疗方案同非小细胞肺癌。食管癌根治性放疗 95%等剂量线覆盖靶区处方剂量 50.4 - 64 Gy，单次 1.8-2.0Gy，每日一次；术前或术后放疗总剂量 40-50.4Gy，单次 1.8-2.0Gy，每日一次。本研究中的 1 例胸腺瘤手术不可切除，给予总剂量 66Gy，单次 2Gy 照射。转移性癌及个别病例数极少的肿瘤类型（纵隔精原细胞瘤 1 例、外周神经鞘瘤 1 例，肺平滑肌肉瘤 1 例）根据肿瘤来源参照相应组织学类型癌生物学特性及影像所见进行靶区勾画及处方剂量设定。上述常规分割照射方式均为每周 5 次，周六周日休息。极少数早期（I - II）无淋巴结转移的周围型肺癌采用 SBRT 技术治疗，总剂量 48-60Gy，单次 10-12Gy。

常规分割下正常组织剂量限制包括：脊髓最大剂量（ $D_{max}$ ） $< 5000cGy$ ；正常肺组织  $V_{20} < 30\%$ ， $MLD < 20Gy$ ；心脏  $V_{40}$ （接受  $\geq 40Gy$  的心脏体积） $\leq 80\%$ ， $V_{45} \leq 60\%$ ，心脏平均剂量  $\leq 35Gy$ ；食管平均剂量  $\leq 34Gy$ 。SBRT 照射技术下正常组织剂量限制包括：脊髓  $D_{max} < 30Gy$ ；心脏最大剂量  $< 30Gy$ ；正常肺组织  $V_{20} < 20\%$ ；食管最大剂量  $< 30Gy$ [20]。

### 2.2.5 放射治疗技术及治疗实施

将图像传输至 Xio 4.7 三维适形放疗计划系统或 Monaco 3.1 调强放疗计划系统，由物理师制作放疗计划，照射技术包括三维适形放疗（3D-CRT）、调强放疗（IMRT）、容积弧形调强（VMAT）和图像引导调强放疗（IGRT）；计划完成后放疗医师和物理师进行放疗计划确认；根据已批准的放疗计划在日本东芝 LX-40A 模拟定位机下进行计划验证然后开始放射治疗，放疗直线加速器为 Elekta Synergy。

### 2.3 化疗

根据患者全身情况，对能耐受化疗的患者进行放疗期间同步化疗或序贯化

疗，化疗前告知患者化疗预期疗效，化疗相关副反应，患者签署化疗之情同意书。化疗方案如下：

- 1) 非小细胞肺癌：紫杉醇  $175\text{mg}/\text{m}^2$ , 第一天 (d1) + 顺铂  $75\text{mg}/\text{m}^2$ , 第二天 (d2), 静脉滴注 (iv), 每 3 周重复；顺铂  $75\text{mg}/\text{m}^2$ , d1 + 多西他赛  $75\text{mg}/\text{m}^2$ , d1, iv, 每 3 周重复；紫杉醇  $175\text{mg}/\text{m}^2$ , d1 + 卡铂 (AUC=5), d2, iv, 每 3 周重复；顺铂  $80\text{mg}/\text{m}^2$ , d2 + 吉西他滨  $1000\text{mg}/\text{m}^2$ , d1、d8、d15, iv, 每 4 周重复；
- 2) 小细胞肺癌化疗方案为依托泊苷 (VP-16)  $120\text{mg}/\text{m}^2$ , d1-3 + 顺铂  $75\text{mg}/\text{m}^2$ , d1, iv, 每 3 周重复；
- 3) 食管癌：紫杉醇  $135\text{mg}/\text{m}^2$ , d1 + 顺铂  $40\text{mg}/\text{m}^2$ , d2-3, 静脉滴注 (iv), 每 3 周重复；顺铂  $75\text{mg}/\text{m}^2$ , d1 + 5-氟尿嘧啶 (5-Fu)  $1000\text{mg}/\text{m}^2$ , d1-4, iv, 每 4 周重复；顺铂  $50\text{mg}/\text{m}^2$ , d1、d15 + 多西他赛  $50\text{mg}/\text{m}^2$ , d1、d15, iv, 每 4 周重复；紫杉醇  $175\text{mg}/\text{m}^2$ , d1 + 顺铂  $20\text{mg}/\text{m}^2$ , d1-5 + 5-Fu  $1000\text{mg}/\text{m}^2$ , d1-5, iv, 每 3 周重复；伊立替康  $65\text{mg}/\text{m}^2$ , d1、d8 + 顺铂  $30\text{mg}/\text{m}^2$ , d1、d8, iv, 每 3 周重复；
- 4) 霍奇金淋巴瘤化疗方案为 ABVD 方案：阿霉素  $25\text{mg}/\text{m}^2$ , d1、d15 + 博来霉素  $10\text{mg}/\text{m}^2$ , d1、d15 + 长春碱  $6\text{mg}/\text{m}^2$ , d1、d15 + 达卡巴嗪  $375\text{mg}/\text{m}^2$ , d1、d15；
- 5) 非霍奇金淋巴瘤化疗方案为 CHOP±R 方案：环磷酰胺  $750\text{mg}/\text{m}^2$ , d1 + 阿霉素  $50\text{mg}/\text{m}^2$ , d1 + 长春新碱  $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ , d1 + 强的松  $100\text{mg}/\text{m}^2$ , d1-5, 患者经济条件许可加用美罗华。同步放化疗在放疗同期给予患者 4-6 周期化疗；序贯化疗方案为紫杉醇 + 卡铂 2 周期后进行放疗；巩固化疗方案为同步放化疗后再行 2 周期原方案或另一种方案化疗。

## 2.4 心脏勾画方式及数据统计

### 2.4.1 心脏各心腔及大血管勾画方式

放疗计划制作前或计划完成后回顾性勾画心脏左右心室、左右心房、冠状动脉、冠状动脉左右旋支、前降支和肺动脉。为尽量减小勾画变异，各心腔勾

画外侧界为相应部位的整个心肌壁及心包膜；因正常心脏各心腔壁厚度约 1cm 左右[21]，内侧界为增强显影下强化部分的内侧边界以外 10mm；肺动脉上界起自肺动脉顶部出现水平，下界至左右肺动脉分别分出肺叶动脉水平；由于冠状动脉较细且走形迂曲，冠状动脉及其各分支分别在各出现的层面进行勾画

#### 2.4.2 剂量体积直方图数据统计

在放疗计划剂量体积直方图（DVH 图）上统计上述各结构剂量体积因素，包括：

- 1) 心脏四个心腔的体积、最大剂量 ( $D_{max}$ )、平均剂量 ( $D_{mean}$ )、1 立方厘米所受剂量 ( $D1cc$ )、2 立方厘米所受剂量 ( $D2cc$ )、3 立方厘米所受剂量 ( $D3cc$ )、5 立方厘米所受剂量 ( $D5cc$ )、接受  $\geq 5Gy$  组织体积 ( $V5$ )、接受  $\geq 10Gy$  组织体积 ( $V10$ )、接受  $\geq 13Gy$  组织体积 ( $V13$ )、接受  $\geq 15Gy$  组织体积 ( $V15$ )、接受  $\geq 20Gy$  组织体积 ( $V20$ ) 和接受  $\geq 30Gy$  组织体积 ( $V30$ )；
- 2) 冠状动脉及其左右旋支、前降支的体积、 $D_{max}$ 、 $D_{mean}$ 、0.5 立方厘米所受剂量 ( $D0.5cc$ )、 $V5$ 、 $V10$ 、 $V13$ 、 $V15$ 、 $V20$  和  $V30$ ；
- 3) 肺动脉主干及左右肺动脉体积、 $D_{max}$ 、 $D_{mean}$ 、 $D1cc$ 、 $D2cc$ 、 $D3cc$ 、 $D5cc$ 、 $V40$ 、 $V45$ 、 $V50$ 、 $V55$  和  $V60$ ；4) 双肺  $D_{max}$ 、 $D_{mean}$ 、 $V5$ 、 $V10$ 、 $V20$ 、 $V30$  和  $V40$ 。
- 4) 左右肺  $D_{max}$ 、 $D_{mean}$ 、 $V40$ 、 $V45$ 、 $V50$ 、 $V55$  和  $V60$ 。

#### 2.5 观察终点及统计学方法

观察终点为放疗后患者是否发生无明确感染原因的咳嗽、气促及发热或随访期间无症状的胸部影像学炎症表现。放射性肺炎严重程度分级依据 CTCAE V4.0 标准（表 1）。根据患者是否发生症状性放射性肺炎 ( $\geq 2$  度) 将患者分为放射性肺炎组和非放射性肺炎组。

表 1 放射性肺炎严重程度评价标准 (CTCAE V4.0)

副反应严重程度	评价标准
1	无症状, 仅临床检查或诊断发现; 不需干预
2	有症状; 需干预; 影响工具性日常活动
3	重度症状; 影响个人日常活动; 需吸氧
4	危及生命的呼吸障碍; 需要紧急治疗 (气管切开或插管)
5	死亡

两组患者一般临床情况中年龄和血脂水平比较采用 T 检验; 其他分类变量包括性别、吸烟情况、合并 COPD 及心血管疾病情况、化疗情况采用卡方检验。所有心脏剂量体积因素的组间比较均采用 T 检验; 采用等级回归分析分别对心脏各心腔的剂量体积因素进行筛选, 获得与症状性放射性肺炎发生相关的剂量体积因素; 对已筛选出的症状性放射性肺炎发生相关因素绘制 ROC 曲线并计算预测截断值; 根据截断值将患者分为 <截断值和 ≥截断值两组, 采用卡方检验比较截断值上下两组患者症状性放射性肺炎发生率。若回归分析未能筛选出与放射性肺炎发生相关因素, 则对所有因素进行 T 检验比较放射性肺炎组和非放射性肺炎组的平均值, 挑选组间比较中两组有显著差异的剂量体积因素进行 ROC 曲线绘制。ROC 曲线下面积 (AUC) ≥50% 的因素中, 每个因素都在所有数值中逐一取值, 并采用卡方检验比较某一取值上下症状性放射性肺炎的发生率, 当大于所选取数值的症状性放射性肺炎发生率显著高于低于该值的症状性肺炎发生率, 且  $P$  值最小时 (即两组统计学差异最显著时), 将该值作为当前分析因素的截断值。最后, 对已确定截断值的症状性放射性肺炎发生相关因素绘剂量体积参数-放射性肺炎发生率曲线。 $P < 0.05$  认为有统计学差异。由于剂量体积因素众多且每个因素有较多不同水平, 本研究未将所有心腔、大血

管的剂量体积因素及其他因素如年龄、血脂等一并纳入进行多因素回归分析。

### 3. 结果

#### 3.1 患者特征

共 160 名患者进入本研究，其中肺鳞癌 38 例（23.75%），肺腺癌 38 例（23.75%），小细胞肺癌 18 例（11.25%）；食管鳞癌 28 例（17.5%），转移性癌 10 例（6.25%），肺腺鳞癌 3 例（1.88%），乳腺浸润性导管癌 3 例（1.88%），乳腺低分化癌 2 例（1.25%），外周神经鞘瘤 1 例（0.63%），纵隔精原细胞瘤 1 例（0.63%），霍奇金淋巴瘤 1 例（0.63%），食管小细胞癌 1 例（0.63%），胸腺瘤 1 例（0.63%），肺平滑肌肉瘤 1 例（0.63%），14 名（8.75%）患者因拒绝行穿刺活检而缺少病肿瘤组织学类型。

#### 3.2 放射性肺炎发生状况及相关因素分析

共 88 名（55%）患者发生放射性肺炎，其中症状性肺炎（ $\geq 2$  度）52 例（32.5%），包括 41 例（25.6%）2 度，10 例（6.3%）3 度，1 例（0.6%）4 度。由于放疗计划制定前未勾画正常肺组织，3 名患者双肺剂量体积因素缺失；3 名患者在正常组织勾画时将左右肺作为整体器官而只有一个肺剂量体积因素；47 名患者冠状动脉右旋支体积  $< 0.5\text{mm}^3$ ，54 名患者冠状动脉左旋支体积  $< 0.5\text{mm}^3$ ，因此未计算  $D_{0.5\text{cc}}$ 。患者一般临床特征包括年龄、吸烟状况、COPD 合并情况、心血管疾病合并情况和化疗在放射性肺炎组和非放射性肺炎组间无明显差异，但放射性肺炎组患者血清甘油三酯明显高于非放射性肺炎组（ $P=0.004$ ），放射性肺炎组患者血清总胆固醇也稍高于非放射性肺炎组（ $P=0.08$ ）（表 2）。单因素和多因素等级回归分析未筛选出与放射性肺炎发生相关的因素。因此利用 T 检验对比放射性肺炎组和非放射性肺炎组患者心脏及肺所有剂量体积因素平均值（表 3）。两组间有统计学差异的剂量体积因素包括左心房  $V_{10}$ 、左心室  $D_{\text{mean}}$ 、 $V_5$ - $V_{30}$ 、右心房  $D_{\text{max}}$ 、 $D_{1\text{cc}}$ 、右心室  $V_5$ - $V_{15}$ 、冠状动脉左旋支  $V_5$ 、左肺  $V_{40}$ 、右肺  $D_{\text{mean}}$  和  $V_{40}$ 。上述因素中，除右心房  $D_{\text{max}}$ 、 $D_{1\text{cc}}$

在非放射性肺炎组剂量值高于放射性肺炎组外，其他因素均为放射性肺炎组显著高于非放射性肺炎组。对血清甘油三酯水平和上述心脏及肺剂量体积因素绘制 ROC 曲线（图 1），ROC 曲线显示除左心房 V10（曲线下面积 47.9%）和左肺 V40（曲线下面积 48.2%）不具有预测意义外，上述其他因素均有不同程度预测价值（曲线下面积 > 50%）。其中血清甘油三酯和右心室 V10 在 ROC 曲线分析中准确性较高（曲线下面积分别为 56.1%，54.7%）。其他因素 ROC 曲线下面积分别为左心室 D<sub>mean</sub> 51.9%，左心室 V5 53.9%，V10 54.0%，V13 54.0%，V15 53.4%，V20 50.9%，V30 51.1%；右心室 V5 53.6%，V10 54.7%，V13 53.9%，V15 53.6%；冠状动脉左旋支 V5 50.3%；右肺 V40 54.1%，D<sub>mean</sub> 52.7%。

图 1 部分剂量体积因素 ROC 曲线

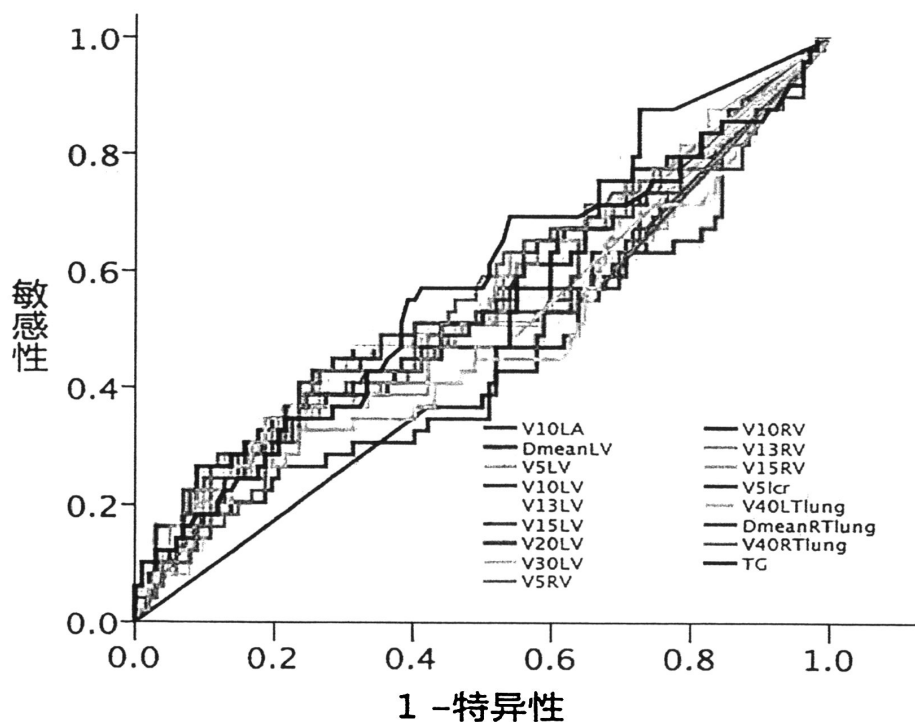


图 1 为部分剂量体积因素的 ROC 曲线，对所有剂量体积因素进行 T 检验，筛选症状性放射性肺炎组和非放射性肺炎组间有显著统计学差异的因素，认为这些因素与症状性放射性肺炎的发生显著相关，对放射性肺炎有预测价值，对筛选出的因素绘制 ROC 曲线判断其预测价值。除左心房 V10 和左肺 V40 外（ROC 曲线下面积 < 50%），筛选出的其他因素均有一定预测能力。

在上述统计分析中，左心室  $D_{\text{mean}}$ 、V5-V30，右心室 V5-15，冠状动脉左旋支 V5，左肺 V40，右肺  $D_{\text{mean}}$  和 V40 在两组间有统计学差异，因此逐一筛选这些因素的截断值。将终点事件设为发生症状性放射性肺炎 ( $\geq 2$  度) 时，左心室 V5-V20 (表 4, 图 2)、右心室 V5-15 (表 4, 图 3)、冠状动脉左旋支 (表 4, 图 4)、右肺  $D_{\text{mean}}$  和 V40 (表 4, 图 5-6) 在截断值上下症状性放射性肺炎发生率均有显著统计学差异 ( $P < 0.05$ )；左心室  $D_{\text{mean}}$  截断值上下两组症状性放射性肺炎发生率差异较弱 ( $P = 0.05$ )；左心室 V30 和左肺 V40 截断值上下无显著差异 ( $P = 0.06$ ,  $P = 0.13$ ) (表 4)。将观察终点事件设为所有放射性肺炎 ( $\geq 1$  度) 时，左心室  $D_{\text{mean}}$ 、V10、V13、右心室 V5-V15、冠状动脉左旋支 V5、右肺  $D_{\text{mean}}$  在截断值上下放射性肺炎发生率有显著差异 ( $P < 0.05$ )；但左心室 V5 ( $P = 0.11$ )、V15 ( $P = 0.06$ )、V20 ( $P = 0.06$ )、V30 ( $P = 0.08$ )、左肺 V40 ( $P = 0.06$ ) 和右肺 V40 ( $P = 0.11$ ) 截断值上下放射性肺炎的发生率未显示出明显差异 (表 4)。

表 2 患者一般临床特征

患者特征	放射性肺炎组 (N=52)	非放射性肺炎组 (N=108)	P
中位年龄 (范围)	58.5 (39-83)	57.5 (27-79)	0.63*
性别 (N / %)			0.88#
男	41 / 78.7%	84 / 77.8%	
女	11 / 21.2%	24 / 22.2%	
吸烟状况 (N / %)			0.32#
不吸烟	19 / 36.5%	31 / 28.7%	
吸烟	33 / 63.5%	77 / 71.3%	
是否合并 COPD (N / %)			0.86#
是	19 / 36.5%	41 / 38.0%	
否	33 / 63.5%	67 / 62.0%	

是否合并心血管疾病 (N / %)			0.72#
是	2 / 3.8%	3 / 2.8%	
否	50 / 96.2%	105 / 97.2%	
血脂水平			
TC	4.60	4.30	0.08*
TG	1.56	1.33	0.004*
化疗 (N / %)			0.26#
否	8 / 15.4%	18 / 16.7%	
同步化疗	34 / 65.4%	61 / 56.5%	
序贯化疗	7 / 13.5%	11 / 10.2	
同步化疗+巩固化疗	3 / 5.8%	18 / 16.7%	

注释：#卡方检验；\* T 检验；COPD 慢性阻塞性肺疾病；TC 总胆固醇；TG 甘油三酯

表 3 心脏及双肺剂量体积因素

剂量体积因素	症状性放射性肺炎组	非放射性肺炎组	P
全心			
D <sub>max</sub>	6026.9	5441.0	0.54
D <sub>mean</sub>	1524.8	1428.7	0.45
V5	50.3	45.5	0.14
V10	43.2	37.7	0.05
V13	39.4	34.4	0.08
V15	37.1	32.5	0.13
V20	30.4	28.0	0.55
V30	21.8	21.6	0.52
左心房			
D <sub>max</sub>	5049.7	5026.5	0.64
D <sub>mean</sub>	2138.9	2484.8	0.54
D1cc	4747.8	4757.1	0.93



D2cc	4539.5	4597.8	0.76
D3cc	4345.6	4421.8	0.66
D5cc	3811.9	4637.7	0.58
V5	63.6	67.7	0.48
V10	55.4	60.4	0.78
V13	51.8	57.2	0.68
V15	49.1	54.9	0.89
V20	41.7	48.7	0.94
V30	33.3	39.6	0.80
左心室			
D <sub>max</sub>	3437.8	3442.2	0.31
D <sub>mean</sub>	998.6	789.6	0.006
D1cc	2966.9	3005.8	0.23
D2cc	2769.4	2834.2	0.30
D3cc	2625.0	2702.9	0.25
D5cc	2409.7	2453.8	0.53
V5	37.3	30.5	0.003
V10	30.3	22.1	0.001
V13	26.8	18.5	0.001
V15	24.8	16.8	0.001
V20	18.2	13.6	0.005
V30	11.9	8.7	0.009
右心房			
D <sub>max</sub>	3900.3	3969.7	0.01
D <sub>mean</sub>	1747.5	1714.0	0.16
D1cc	3364.9	3484.3	0.03
D2cc	3165.2	3310.6	0.06
D3cc	3067.4	3190.0	0.11
D5cc	2850.0	2966.1	0.24

V5	47.6	54.5	0.16
V10	41.8	45.6	0.13
V13	38.8	41.4	0.25
V15	36.8	39.0	0.29
V20	33.0	33.3	0.65
V30	25.2	26.6	0.92
右心室			
D <sub>max</sub>	3390.0	3270.7	0.99
D <sub>mean</sub>	1164.6	1055.3	0.2
D1cc	2998.9	2855.0	0.88
D2cc	2843.4	2759.7	0.94
D3cc	2699.7	2592.8	0.90
D5cc	2448.8	2394.2	0.66
V5	43.8	38.5	0.04
V10	37.8	30.4	0.009
V13	33.4	26.9	0.02
V15	31.1	25.1	0.02
V20	23.9	21.7	0.20
V30	15.1	15.7	0.69
冠状动脉			
D <sub>max</sub>	3753.2	3711.5	0.41
D <sub>mean</sub>	2580.4	2667.8	0.40
D0.5cc	2551.0	2753.5	0.24
V5	81.3	77.4	0.18
V10	72.9	71.9	0.80
V13	68.8	68.8	0.93
V15	65.4	66.2	0.92
V20	55.3	59.0	0.71
V30	41.7	47.5	0.48

## 冠状动脉右旋支

D <sub>max</sub>	2403.7	2761.5	0.68
D <sub>mean</sub>	1693.8	1791.2	0.92
D0.5cc	1558.5	1773.3	0.27
V5	55.7	57.2	0.51
V10	48.2	50.1	1.0
V13	41.9	46.3	0.90
V15	39.2	43.2	0.90
V20	34.1	37.1	0.91
V30	24.3	30.4	0.76

## 冠状动脉左旋支

D <sub>max</sub>	3247.6	3230.3	0.15
D <sub>mean</sub>	2000.2	2063.8	0.17
D0.5cc	1767.6	1715.9	0.69
V5	67.2	62.9	0.008
V10	55.5	52.9	0.25
V13	52.0	49.3	0.43
V15	49.1	45.9	0.46
V20	38.8	40.2	0.48
V30	29.0	29.9	0.85

## 冠状动脉前降支

D <sub>max</sub>	2743.5	2674.5	0.34
D <sub>mean</sub>	1786.6	1590.3	1.0
D0.5cc	2032.6	1428.5	0.79
V5	62.0	51.9	0.75
V10	52.6	41.6	0.80
V13	48.7	36.8	0.14
V15	45.3	34.7	0.08
V20	35.0	29.6	0.10

V30	24.5	23.1	0.47
肺动脉			
D <sub>max</sub>	5865.9	5487.6	0.88
D <sub>mean</sub>	3210.0	3358.8	0.15
D1cc	5514.5	5326.0	0.65
D2cc	5412.7	5213.4	0.85
D3cc	5305.9	5132.5	0.93
D5cc	5073.4	4934.8	0.99
V40	39.4	44.2	0.48
V45	32.8	38.2	0.18
V50	25.3	29.9	0.09
V55	20.4	23.9	0.15
V60	16.5	18.6	0.19
左肺			
D <sub>max</sub>	5624.7	5603.9	0.33
MLD	1216.2	1162.6	0.16
V5	40.5	42.0	0.99
V10	32.6	33.1	0.68
V20	20.7	21.6	0.75
V30	14.7	14.2	0.11
V40	10.1	9.1	0.03
右肺			
D <sub>max</sub>	5843.3	5664.3	0.47
MLD	1353.0	1154.4	0.03
V5	42.3	42.2	0.37
V10	34.5	33.2	0.26
V20	23.7	21.1	0.18
V30	16.4	14.1	0.18
V40	12.4	9.2	0.02

缩写：D<sub>max</sub> 最大剂量；D<sub>mean</sub> 平均剂量；MLD 平均肺剂量；DXcc X 立方厘米体积接受的最

大剂量;  $V_x$  接受接受 $\geq X$  Gy 的组织体积

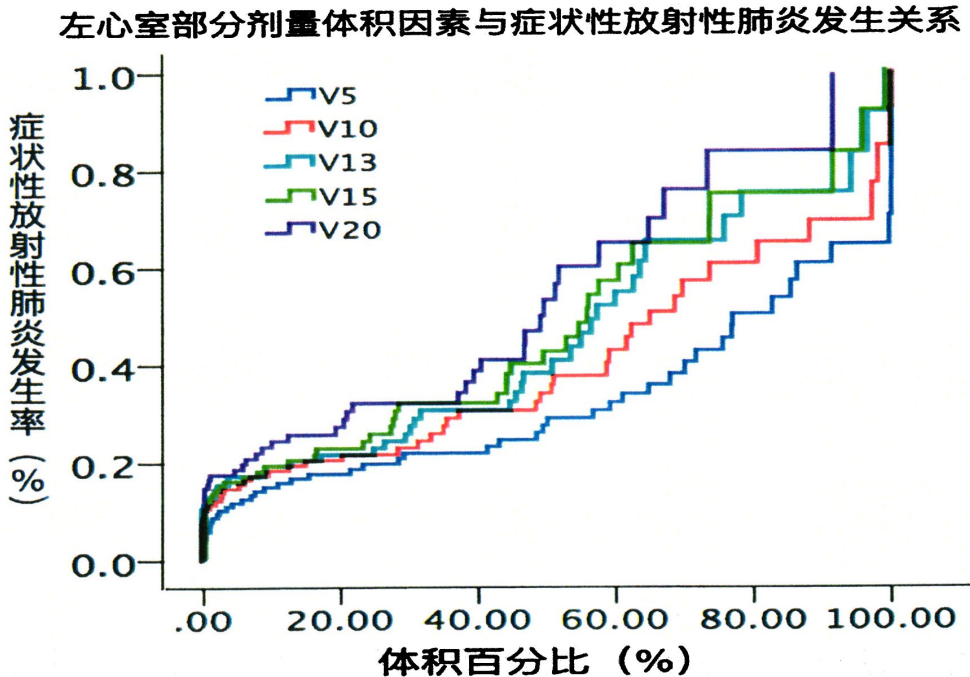
表 4 截断值上下放射性肺炎发生率

剂量体积因素	症状性放射性肺炎发生率	$P$	总放射性肺炎发生率	$P$
甘油三脂 (TG)				
TG<3.02	30.5%	0.007	53.9%	0.32
TG $\geq$ 3.02	83.3%		83.3%	
左心室				
$D_{\text{mean}} < 1062\text{cGy}$	27.5%	0.05	48.6%	0.02
$D_{\text{mean}} \geq 1062\text{cGy}$	43.1%		68.6%	
$V5 < 69.86\%$	28.4%	0.01	52.2%	0.11
$V5 \geq 69.86\%$	53.8%		69.2	
$V10 < 58.78\%$	27.9%	0.003	51.5%	0.03
$V10 \geq 58.78\%$	58.3%		75.0%	
$V13 < 53.65\%$	28.1%	0.002	51.8%	0.04
$V13 \geq 53.65\%$	61.9%		76.2%	
$V15 < 52.60\%$	28.6%	0.005	52.1%	0.06
$V15 \geq 52.60\%$	60.0%		75.0%	
$V20 < 46.8\%$	29.3%	0.02	52.1%	0.06
$V20 \geq 46.8\%$	55.0%		75.0%	
$V30 < 26.12\%$	29.3%	0.06	51.9%	0.08
$V30 \geq 26.12\%$	48.1%		70.4%	
右心室				
$V5 < 85.73\%$	28.0%	0.009	50.0%	0.006
$V5 \geq 85.73\%$	53.6%		78.6%	
$V10 < 79.21\%$	27.9%	0.003	50.0%	0.002
$V10 \geq 79.21\%$	58.3%		83.3%	
$V13 < 77.40\%$	29.0%	0.02	50.7%	0.006

V13 $\geq$ 77.40%	54.5%		81.8%	
V15 $<$ 74.46%	29.5%	0.04	51.1%	0.01
V15 $\geq$ 74.46%	52.4%		81.0%	
冠状动脉左旋支		0.02		0.001
V5 $<$ 11.49	11.5%		30.6%	
V5 $\geq$ 11.49	88.5		62.1%	
右肺				
D <sub>mean</sub> $<$ 1502cGy	27.8%	0.04	50.0%	0.04
D <sub>mean</sub> $\geq$ 1502cGy	44.7%		68.1%	
V40 $<$ 10.94%	27.2%	0.04	50.5%	0.11
V40 $\geq$ 10.94%	43.8%		64.6%	

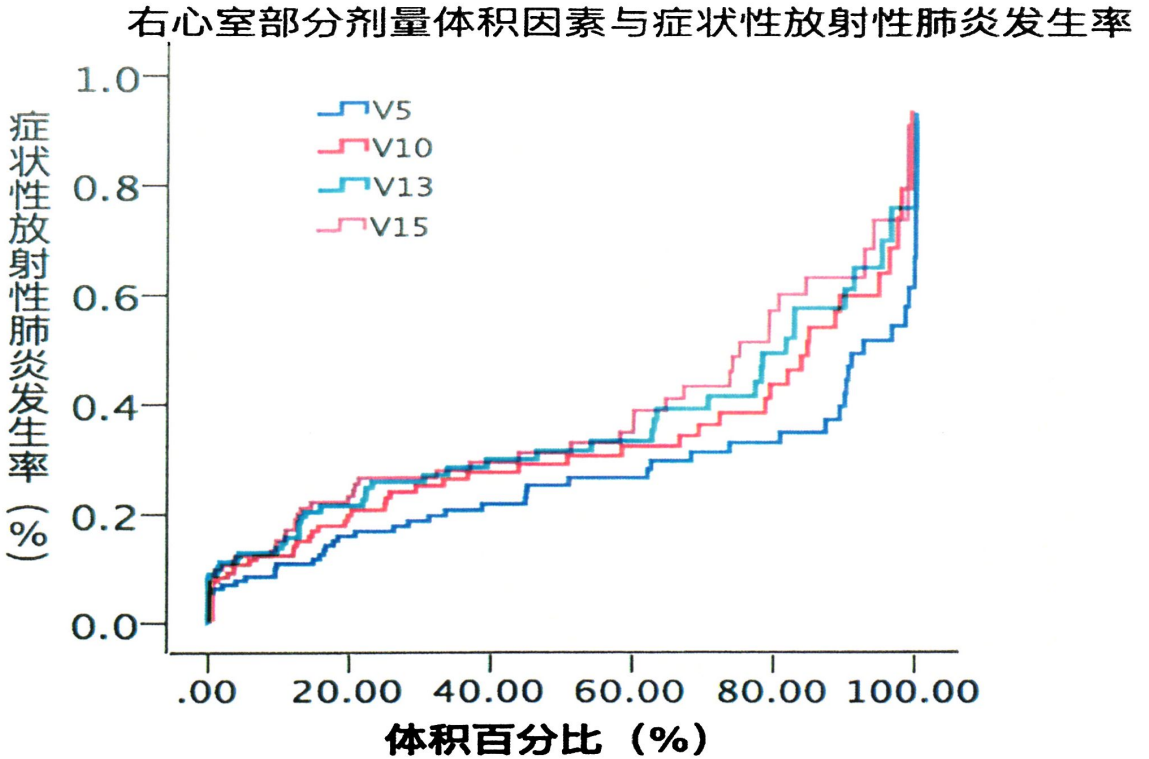
缩写：D<sub>max</sub> 最大剂量；D<sub>mean</sub> 平均剂量；MLD 平均肺剂量；V<sub>x</sub> 接受接受 $\geq$ X Gy 的组织体积

图 2 与症状性放射性肺炎发生相关的左心室剂量体积因素



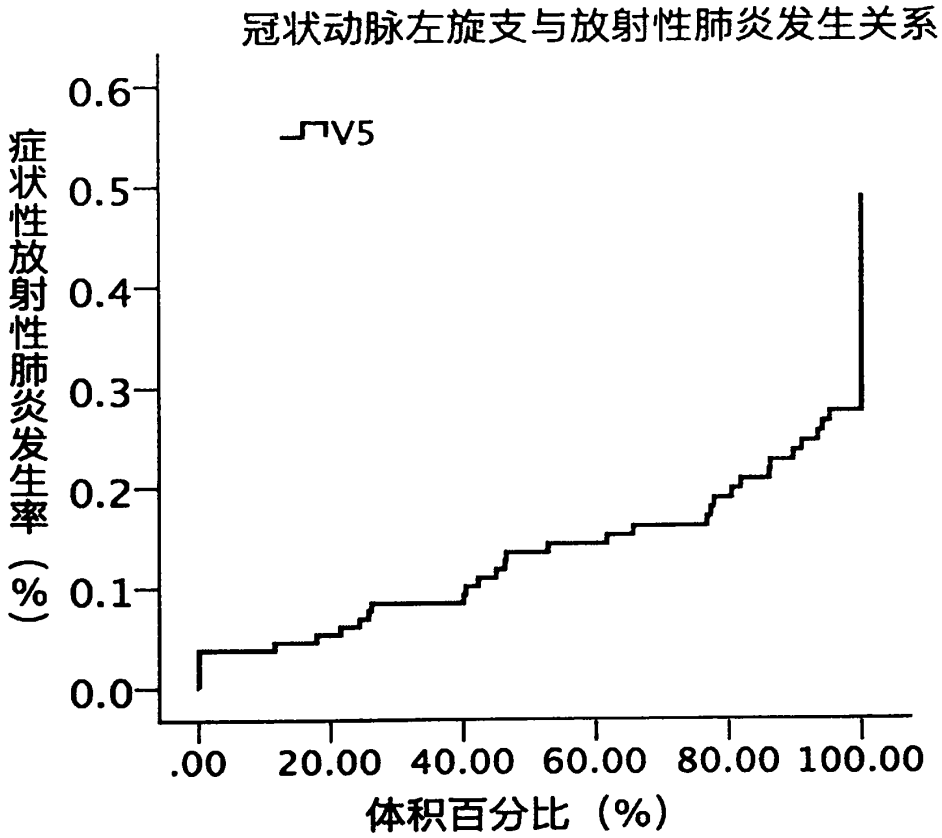
左心室 V5、V10、V13、V15、V20 随接受相应剂量（5Gy、10Gy、13Gy、15Gy、20Gy）的组织体积增加，症状性放射性肺炎发生率升高。除 V13 和 V15 外（两曲线相交），随剂量增加症状性放射性肺炎整体发生率升高。

图 3 与症状性放射性肺炎发生相关的右心室剂量体积因素



右心室 V5、V10、V13 和 V15 随接受相应剂量 (5Gy、10Gy、13Gy、15Gy) 的组织体积增加, 症状性放射性肺炎发生率升高。且症状性放射性肺炎整体发生率随剂量升高而升高 (V5<V10<V13<V15)。

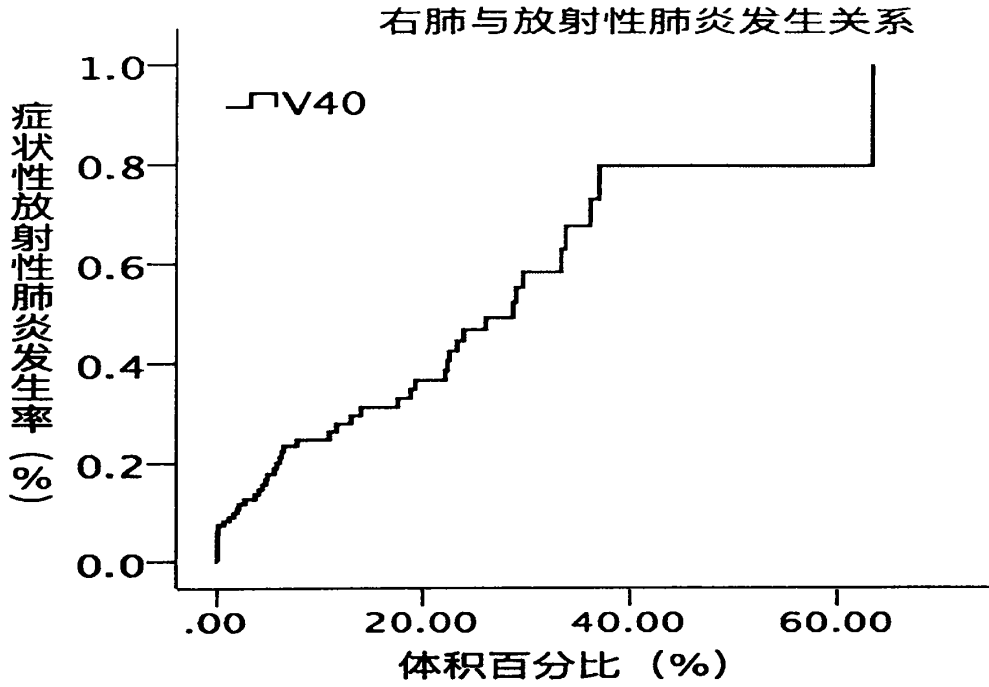
图 4 冠状动脉左旋支 V5 与症状性放射性肺炎发生关系



随冠状动脉左旋支接受 5Gy 体积增加，症状性放射性肺炎发生率升高

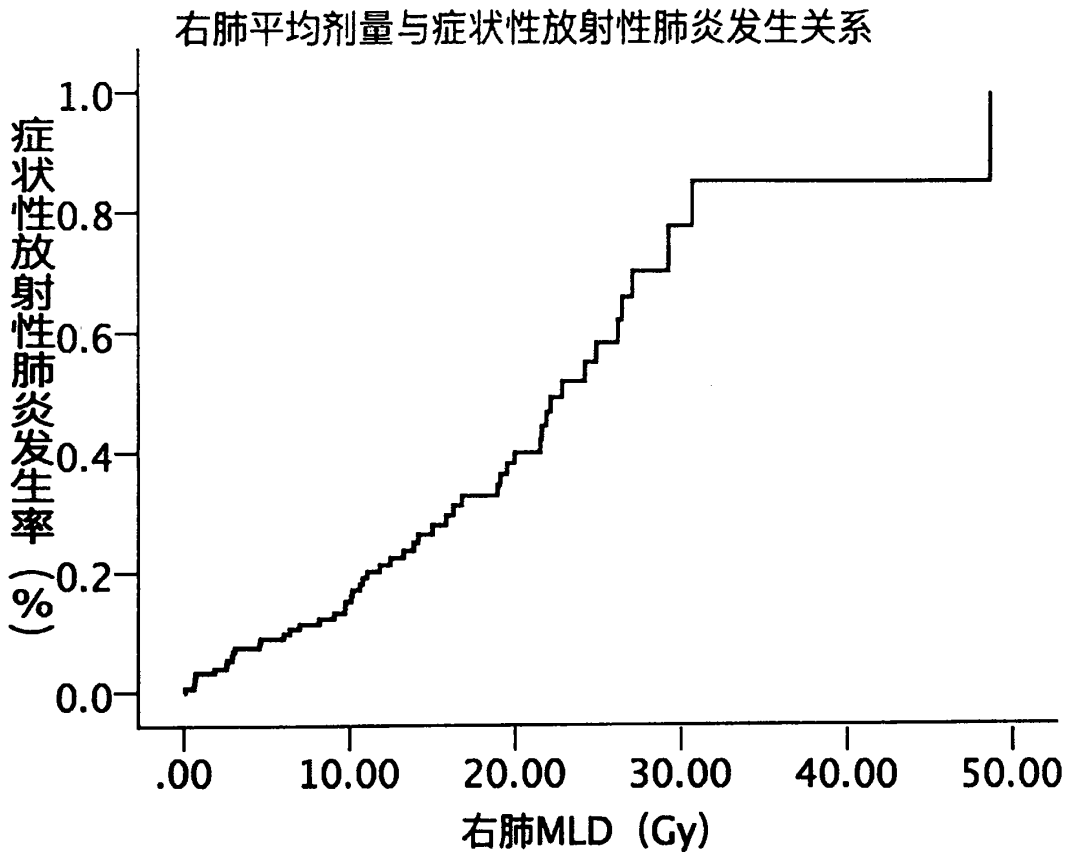


图 5 右肺 V40 与症状性放射性肺炎发生关系



随右肺接受 40Gy 体积增加，症状性放射性肺炎发生率升高

图 6 右肺平均剂量与症状性放射性肺炎发生关系



随右肺平均剂量增加，症状性放射性肺炎发生率升高

## 4. 讨论

已有研究在动物模型中验证了心脏受照射与放射性肺炎发生确有关系。Novakova-Jiresova 等曾对大鼠胸部等体积的不同部位进行照射，照射野分别为左/右侧肺、双上肺（包含心脏）、双下肺和双肺内侧带，观察终点为大鼠呼吸频率变化。第 6-12 周后大鼠呼吸频率开始增加，并且以双上肺受照射组增加幅度最显著[22]。Van Luijk 等在大鼠模型上进行了类似的研究，照射方式包括心脏联合 25%心脏区域肺、心脏联合 50%纵隔区域肺、双肺外侧带 25%联合心脏及心脏区域肺 25%、双肺外侧 50%。6-12 周后大鼠呼吸频率开始增加，其中双肺外侧带 25%联合心脏及心脏区域肺 25%组大鼠呼吸频率升高最显著，放射性肺炎发生率最高，且引起放射性肺炎发生的半数有效量最低[23]。随后 Van Luijk 等进一步研究了心脏受照射与放射性肺炎间的关系。研究者对大鼠进行全肺单侧肺下叶 25%体积接受 28-30Gy、双肺外侧带 50%体积接受 15-22Gy、全肺除心脏区域外的 75%体积接受 12-17Gy、全肺接受 6-13Gy、心脏区域肺 25%体积+心脏接受 19-23Gy、双肺外侧带 25%+心脏区域肺 25%+心脏接受 16-21Gy、双肺外侧带 25%接受 16Gy+心脏区域肺及心脏接受 16-21Gy、双肺外侧带 25%接受 16-21Gy+心脏区域肺及心脏接受 19Gy、双肺外侧带 25%接受 16-21Gy+纵隔区域肺 25%（不包括心脏）接受 19Gy 照射，观察终点同样为大鼠呼吸频率变化。研究结果再次显示双肺联合心脏照射方式放射性肺炎发生率最高[24]。上述动物模型研究均提示心脏受到照射与放射性肺炎的发生明确相关，且具有剂量依赖性。

基于上述动物模型和临床研究的基础，我们的研究重点探索心脏受量与放射性肺炎发生的关系。据我们查阅文献所知，本研究是第一个探索心脏受照射时各心腔和大血管剂量体积因素与放射性肺炎发生关系的临床研究。本研究结果显示：左心房 V10、左心室  $D_{mean}$ 、V5-V30、右心室 V5-V15、冠状动脉左旋支 V5、左肺 V40、右肺  $D_{mean}$  和 V40 在症状性放射性肺炎组明显高于非放射性

肺炎组 ( $P<0.05$ )。进一步对上述因素绘制 ROC 曲线显示除左心房 V10 和左肺 V40 外, 其他因素对放射性肺炎的发生均有一定的预测价值 (曲线下面积均 $>50\%$ )。本研究进一步通过逐一筛查的方式确定了上述因素在预测放射性肺炎中的截断值, 左心室 V30 未能获得截断值。在本研究中所有病例 DVH 中左心室 V30 取值下都不能将患者分为放射性肺炎发生率有显著差异的放射性肺炎组和非放射性肺炎组, 统计分析所获得最小  $P$  值为 0.06。在本研究确定的心脏各剂量体积因素截断值以下, 症状性放射性肺炎 ( $\geq 2$  度) 的发生率均控制在 30% 以下。本研究证实了在心脏各心腔和大血管中, 左心室 V5-V20、右心室 V5-V15、冠状动脉左旋支 V5 与症状性放射性肺炎发生的关系, 并且经过对每个因素的每个取值逐一代入比较放射性肺炎发生率的方法确定了上述心脏剂量体积因素的限制值。遗憾的是, 首先, 本研究为非随机对照研究, 且病例数较少, 结果说服力并不十分强; 其次, 由于临床工作中患者医从性的差异, 本研究未能搜集到患者肺功能检测指标。故对患者放疗前基础肺功能及放疗后肺功能变化情况缺少客观评估。本研究在回归分析中未发现心脏和正常肺组织与放射性肺炎发生的相关因素, 并且 T 检验也没有显示出放射性肺炎组和非放射性肺炎组间肺动脉剂量体积因素的显著差异, 分析原因我们认为包括以下几点:

- 1) 由于病例数量不足导致结果未显示出统计学差异;
- 2) 随访时间不够: 心脏属于晚反应器官, 受到电离辐射损伤后其损伤表现较晚出现, 本研究由于观察终点为急性放射性肺炎, 因此随访期 $\geq 3$  个月的病例均符合本研究随访要求, 可能部分因心脏受照射而引起肺组织的损伤表现尚未出现而影响结果的分析;
- 3) 在一个心动周期中, 由于心肌舒缩泵血活动, 导致心脏及紧邻心脏的肺动脉在纵隔中的位置、全心体积、各心腔容积、形状、心腔壁厚度都不断发生变化。并且不同于肺因呼吸运动而发生的膨胀变化, 心脏的运动变化难以通过对呼吸运动的控制而减小或消除。本研究中对心脏及其各亚结构的勾画都在放疗前定位 CT 上进行, 我院 CT 定位机为 16 排螺旋 CT, 全胸部 CT 扫描时间约为 10-15 秒 (依据患者肺尖至肺底长径而略有差异), 以 3mm 扫描层厚计, 全肺

扫描共约 53-66 层，每层扫描时间约为 0.18-0.22 秒。其中心脏上界起自肺动脉跨过中线水平，下界至心尖部，从心脏上界至下界平均约 15-19 层，因此完成心脏区域扫描时间约为 2.7-4.2 秒。而按成人平均每分钟心率 75 次计，一个心动周期为 0.8 秒。从时间上看，单层扫描时间明显短于一个心动周期时间，因此我们在定位 CT 图像上勾画心脏、各个心腔、冠状动脉及肺动脉，CT 图像中包含心脏的每个层面并不能完整反映一个完整心动周期该层面的位置和体积变化。尤其是冠状动脉及其分支，由于血管管径较小，走行不规则，在心脏舒缩活动的影响下勾画准确性及完整性更低。因此对心脏及其亚结构勾画上的不完整及不准确是影响本研究结果的主要因素之一。4) 另外，本研究是临床研究，考虑到患者接受放疗后的近期和远期并发症，因此胸部放疗计划对正常组织的剂量限制较为严格，4 度放射性肺炎仅 1 例，这可能是造成一些对放射性肺炎发生有潜在影响的因素不能显示出统计学意义的原因。5) 本研究纳入的病例除肺癌外，还包括食管癌、纵隔淋巴瘤及乳腺癌，由于解剖学因素的影响以及调强放疗技术的应用，导致除右肺 MLD、V40 外其他剂量体积因素在进行肺部剂量体积因素分析时，肺组织受到剂量不足以在放射性肺炎组和非放射性肺炎组间形成统计学差异，回归分析也未能发现与放射性肺炎发生相关的肺组织剂量体积因素。但大量文献已证实了肺受量与放射性肺炎的关系[5, 7]。RTOG0617 试验中高剂量组（74Gy）生存期劣于标准剂量组（60Gy），治疗相关死亡率在高剂量组更高，其原因之一在于正常组织剂量过高带来的放疗毒性反应，抵消或降低高剂量剂量带来的好处，分层分析提示高剂量组能够给患者带来生存好处。另外，心脏的 V5 和 V30 在该研究中显示出对生存期有重要预测意义[25]。本研究结果中对放射性肺炎发生有显著影响的因素包括左右心室、冠状动脉左旋支、右肺的部分剂量体积因素。但除此之外，尚有包括全心、右心房心室、冠状动脉及其各分支在内的部分剂量体积因素在放射性肺炎组都高于非放射性肺炎组，虽然结果无统计学意义，可能与样本量不足有关。需要注意的是，左右心房、心室、冠状动脉及其左右旋支和肺组织的部分剂量

体积因素在放射性肺炎组低于非放射性肺炎组，与我们预测的结果相悖，但  $P < 0.05$ ，尚不能确定若增加样本量结果是否显示出统计学差异或发生改变。由于回归分析没有筛选出放射性肺炎的独立预测因素及相关因素，因此我们认为造成此种结果的原因包括以下几点：1) 部分周围型肺癌患者功能肺受到较高剂量照射同时心脏剂量较低，由于功能肺受照射在放射性肺炎发生中具有十分重要的影响作用，因此可能出现患者心脏剂量较低但仍然发生放射性肺炎，但本研究没有得出支持这一假设的结果。2) 患者在治疗前已存在的基础心肺疾病，包括 COPD 和冠心病等可能参与放射性肺炎的发生，虽然回归分析未发现上述因素与放射性肺炎相关，但已有报道显示心肺合并症对放射性肺炎的发生有促进作用[6]。3) 右心房受量较高的患者较其余患者有保护因素，例如心血管合并症率较低、血脂水平相对较低或吸烟率较低等。

除心脏剂量体积因素外，我们的研究还发现血清甘油三酯水平在症状性放射性肺炎组明显高于非放射性肺炎组（1.56mg/ml 对 1.33mg/ml， $P = 0.004$ ），且当甘油三酯  $\geq 3.02\text{mmol/L}$  时症状性放射性肺炎发生率明显升高。我们认为甘油三酯升高与心血管疾病相关，而后者的发生导致心肌氧供应障碍，使心脏对电离辐射的耐受性减低，从而间接导致高的放射性肺炎发生率。

本研究是小样本量回顾性分析，尽管验证了胸部放疗中心脏剂量体积因素与放射性肺炎发生的关系，初步探索了心脏各心腔的限制剂量，并且发现了血清甘油三酯水平对放射性肺炎的影响作用，但本研究中对各因素仅进行了单因素因素多水平分析，各因素间是否存在相互影响、同时限制上述两个或多个因素时放射性肺炎发生率是否可能更低尚不清楚。本研究中放疗前及治疗期间未能对患者肺功能进行基线评估和监测，对部分因放疗导致的不明显的肺功能改变没有进行定性定量分析。尚需样本量更大的前瞻性随机对照研究进一步对此结果进行验证并进一步探索血脂水平与放射性肺炎发生的关系。

## 5. 结论

通过该项回顾性临床研究，我们得出如下结论：

- 1) 心脏左心室在胸部放疗中接受的照射剂量与症状性放射性肺炎的发生密切相关，左心室平均剂量  $< 1062\text{cGy}$ 、 $V5 < 69.86\%$ 、 $V10 < 58.78\%$ 、 $V13 < 53.65\%$ 、 $V15 < 52.60\%$ 、 $V20 < 46.8\%$ 、 $V30 < 26.12\%$ 时，症状性放射性肺炎发生率均低于 30%。
- 2) 心脏右心室  $V5 < 85.73\%$ 、 $V10 < 79.21\%$ 、 $V13 < 77.40\%$ 、 $V15 < 74.46\%$ 时，症状性放射性肺炎发生率均低于 30%。
- 3) 冠状动脉左旋支  $V5 < 11.49\%$ 时症状性放射性肺炎发生率为 11.5%，而  $V5 \geq 11.49\%$ 时发生率为 88.5%。
- 4) 右肺平均剂量  $< 1052\text{cGy}$  或  $V40 < 10.94\%$ 时症状性放射性肺炎发生率  $< 30\%$ 。综上所述，通过对左右心室或正常肺组织进行剂量限制，可将放射性肺炎的发生率控制在较低水平。
- 5) 血清甘油三酯水平对症状性放射性肺炎有明显影响，甘油三酯水平低于  $3.02\text{mmol/L}$  症状性放射性肺炎发生率明显降低。对于血脂水平较高的患者在进行胸部放疗时应更谨慎的考虑正常组织剂量。

## 参考文献

1. Benveniste MF, Welsh J, Godoy MC. et al. New era of radiotherapy: an update in radiation-induced lung disease[J]. *Clinical radiology*. 2013, 68(6):e275-290.
2. Zheng Z, Wang P, Wang H. et al. Combining heavy ion radiation and artificial microRNAs to target the homologous recombination repair gene efficiently kills human tumor cells[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013, 85(2):466-471.
3. Dang J, Li G, Zang S. et al. Comparison of risk and predictors for early radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with radiotherapy with or without surgery[J]. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2014, 86(3):329-333.
4. Robnett TJ, Machtay M, Vines EF. et al. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000, 48(1):89-94.
5. Jin H, Tucker SL, Liu HH. et al. Dose-volume thresholds and smoking status for the risk of treatment-related pneumonitis in inoperable non-small cell lung cancer treated with definitive radiotherapy[J]. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009, 91(3):427-432.
6. Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G. et al. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study[J]. *Radiotherapy and oncology : journal*



of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2003, 67(3):275-283.

7.Schallenkamp JM, Miller RC, Brinkmann DH. et al. Incidence of radiation pneumonitis after thoracic irradiation: Dose-volume correlates[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007, 67(2):410-416.

8.Farr KP, Kallehauge JF, Moller DS. et al. Inclusion of functional information from perfusion SPECT improves predictive value of dose-volume parameters in lung toxicity outcome after radiotherapy for non-small cell lung cancer: A prospective study[J]. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2015, 117(1):9-16.

9.Liao ZX, Travis ELand Tucker SL. Damage and morbidity from pneumonitis after irradiation of partial volumes of mouse lung[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1995, 32(5):1359-1370.

10.Hope AJ, Lindsay PE, El Naqa I. et al. Modeling radiation pneumonitis risk with clinical, dosimetric, and spatial parameters[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006, 65(1):112-124.

11.Bradley JD, Hope A, El Naqa I. et al. A nomogram to predict radiation pneumonitis, derived from a combined analysis of RTOG 9311 and institutional data[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007, 69(4):985-992.

12.Hara R, Itami J, Komiyama T. et al. Serum levels of KL-6 for predicting the occurrence of radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy for lung tumors[J]. Chest. 2004, 125(1):340-344.

13.Iwata H, Shibamoto Y, Baba F. et al. Correlation between the serum KL-6 level and the grade of radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy for stage I lung cancer or small lung metastasis[J]. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2011, 101(2):267-270.

14.Tucker SL, Mohan R, Liengsawangwong R. et al. Predicting pneumonitis risk: a dosimetric alternative to mean lung dose[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013, 85(2):522-527.

15. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W. et al. Non-small cell lung cancer, version 1.2015[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2014, 12(12):1738-1761.
16. Zhang J, Ma J, Zhou S. et al. Radiation-induced reductions in regional lung perfusion: 0.1-12 year data from a prospective clinical study[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010, 76(2):425-432.
17. van Luijk P, Novakova-Jiresova A, Faber H. et al. Relation between radiation-induced whole lung functional loss and regional structural changes in partial irradiated rat lung[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006, 64(5):1495-1502.
18. Illidge T, Specht L, Yahalom J. et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2014, 89(1):49-58.
19. Kong FM, Ritter T, Quint DJ. et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011, 81(5):1442-1457.
20. Wood DE, Kazerooni E, Baum SL. et al. Lung cancer screening, version 1.2015: featured updates to the NCCN guidelines[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2015, 13(1):23-34; quiz 34.
21. Lee PT, Dweck MR, Prasher S. et al. Left ventricular wall thickness and the presence of asymmetric hypertrophy in healthy young army recruits: data from the LARGE heart study[J]. Circulation Cardiovascular imaging. 2013, 6(2):262-267.
22. Novakova-Jiresova A, van Luijk P, van Goor H. et al. Pulmonary radiation injury: identification of risk factors associated with regional hypersensitivity[J]. Cancer research. 2005, 65(9):3568-3576.
23. van Luijk P, Novakova-Jiresova A, Faber H. et al. Radiation damage to the heart enhances early radiation-induced lung function loss[J]. Cancer research. 2005, 65(15):6509-6511.

24.van Luijk P, Faber H, Meertens H. et al. The impact of heart irradiation on dose-volume effects in the rat lung[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007, 69(2):552-559.

25.Bradley JD, Paulus R, Komaki R. et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study[J]. The Lancet Oncology. 2015, 16(2):187-199.

## 中英文缩写对照表

英文	中文
1.CTCAE	通用毒性评价标准
2.DVH	剂量体积直方图
3.D <sub>max</sub>	最大剂量
4.D <sub>mean</sub>	平均剂量
5.D1cc	1 立方厘米体积接受的最大剂量
6.D2cc	2 立方厘米体积接受的最大剂量
7.D3cc	3 立方厘米体积接受的最大剂量
8.D5cc	5 立方厘米体积接受的最大剂量
9.V5	接受≥5Gy 剂量的体积百分比
10.V10	接受≥10Gy 剂量的体积百分比
11.V13	接受≥13Gy 剂量的体积百分比
12.V15	接受≥15Gy 剂量的体积百分比
13.V20	接受≥20Gy 剂量的体积百分比
14.V30	接受≥30Gy 剂量的体积百分比
15.V40	接受≥40Gy 剂量的体积百分比
16.V45	接受≥45Gy 剂量的体积百分比
17.V50	接受≥50Gy 剂量的体积百分比
18.V55	接受≥55Gy 剂量的体积百分比
19.V60	接受≥60Gy 剂量的体积百分比
20.ROC	受试者工作曲线
21.3D-CRT	三维适形放疗
22.IMRT	调强适形放疗

23.IGRT	图像引导适形放疗
24.VMRT	容积弧形调强放疗
25.TOMO	螺旋断层放射治疗
26.COPD	慢性阻塞性肺疾病
27.PS	全身情况
28.MLD	平均肺剂量
29.TGF- $\beta$	转移生长因子- $\beta$
30.KL-6	II型肺泡上皮表面抗原因子
31.GTV	大体肿瘤体积
32.GTVnd	淋巴结大体肿瘤体积
33.CTV	临床肿瘤体积
34.MRI	磁共振
35.SBRT	立体定向放射治疗
36.AUC	浓度-时间曲线下面积
37.VP-16	依托泊苷
38.5-Fu	5-氟尿嘧啶
39.TC	总胆固醇
40.TG	甘油三酯
41.RTOG	放射肿瘤组

## 致谢

本论文是在导师袁志平教授悉心指导下完成的，从确定课题、收集本研究病例资料、到后期数据处理、撰写论文总共花费了1年多。完成这篇论文并非轻松的事情，其间遇到许许多多问题和困难。从开始对科研程序的一无所知，从对肿瘤学科仅仅建立在本科学习的那一点点不能称之为基础的基础，从对放射治疗概念的一片空白，通过我的导师和众多老师一点点的教我临床知识、放射治疗的基础，我学会了一些科研方法以及肿瘤科常用的临床技能，在此基础上才得以完成我的课题论文。值得一提的是，我的导师从我刚刚入学开始就教我查阅肿瘤专业的国际知名杂志的文献，培养我通过阅读英文文献来了解专业研究进展的自学能力，同时在临床工作中导师也要求我们遇到问题养成查阅文献解决问题的习惯，使我终身受益！导师渊博的专业知识，勤奋严谨的治学态度，精益求精的工作作风，诲人不倦的高尚师德，严以律己、宽以待人的崇高风范，朴实无华、平易近人的人格魅力对我影响深远。三年的研究生生涯里，我的导师不仅在学业上给予我莫大的帮助与支持，手把手地将他自己的学习方法、临床经验毫无保留的教给我，还时常教我许多做人处事之道。导师对待学习和工作的态度深深的影响了我对未来的人生规划，使我树立了更远大的学术目标。本论文从选题到完成，每一步都是在导师的指导下完成，倾注了导师大量的心血。在此谨向导师表示崇高的敬意和衷心的感谢！

另外，本论文的顺利完成以及我三年的学习，离不开四川医科大学血液内科、宜宾市第二人民医院肿瘤二科及妇产科所有老师及同事、同学和朋友的支持与关心。在此感谢李晓明主任、牟华平老师、胡明宗主任、肖炜老师、梁德秀老师、邓廷志老师、林川老师、彭生才老师、王秋老师、王立帅老师、陈洁老师的指导和帮助；感谢宜宾市第二人民医院放疗科的大力支持。没有他们的帮助和支持是没有办法完成我的硕士学位论文的，老师们的谆谆教诲及倾情指导我将永远铭记。

研究生三年学习时光已经接近尾声，在此我想对我的母校，我的父母、亲人们，我的老师和同学们表达我由衷的谢意。感谢我的家人对我研究生三年学习的默默支持；感谢我的母校四川医科大学给了我三年研究生深造的机会，让我能继续学习和提高，为我将来的学习和工作打下了坚实的基础。

## 放射性肺炎发生相关因素分析（综述）

## 1.前言

常见胸部恶性肿瘤包括肺癌、食管癌、淋巴瘤、乳腺癌等。其中肺癌是全世界死亡率最高发病率第二的恶性肿瘤[1]，乳腺癌占女性恶性肿瘤第一位，食管癌发生率为所有恶性肿瘤第九位，死亡率占有所有恶性肿瘤第六位，且食管腺癌发生率在目前所有恶性肿瘤中上升最快[2,3]。早期的非小细胞肺癌肺叶切除及纵隔淋巴结清扫以实现 R0 切除是首选治疗方式；手术不能切除或不耐受手术的患者，2015 年 CSCO 会议上立体定向放疗已被推荐作为 I 期 NSCLC 的根治性治疗措施[4]，而局部进展期或不能手术的患者同步放化疗是标准治疗方案[5]。距环状软骨 > 5cm 且全身情况耐受的食管癌患者手术仍然是首选治疗方案[6]；同步放化疗被作为局部进展期食管癌、包括食管腺癌的辅助治疗或不能手术患者的根治性治疗措施[7]。早期可切除的乳腺癌标准治疗方案为全乳切除±瘤床放疗±术前化疗或保乳术+前哨淋巴结活检+腋窝淋巴结切除+放疗[8]。放疗同时也是胸部或纵隔的淋巴瘤的主要治疗手段[9, 10]。此外，胸部或纵隔其他肿瘤包括胸腺瘤[11]、恶性胸膜间皮瘤[12]等，放疗均是主要治疗手段之一。

放射性肺损伤是由于胸部放疗中电离辐射不可避免的照射到正常肺组织，造成主要由肺血管内皮细胞及 II 型肺泡上皮损伤而发生的相应临床表现。分为急性放射性肺炎及晚期放射性肺纤维化。急性期患者出现刺激性干咳、发热等症状，或无临床症状而仅在影像学上表现为以渗出的磨玻璃样阴影为特征的间质性肺炎[13]。随着大分割放疗技术逐渐广泛应用，且部分大型肿瘤中心也已开始探索质子、重离子放疗技术的应用[14-16]，但目前对放射性损伤的认识主要是在二维或者三维治疗模式下，在调强放疗（IMRT）和容积弧形调强放疗（VMAT）治疗时代人们对正常组织剂量及损伤的关系认识发生改变。立体定向放疗（SBRT 或 SABR）治疗时代由于分割方式的改变，放射性肺炎剂量体积关系需要重新定义。理论上，若能达到足够的生物学剂量，所有的肿瘤细



胞均能被杀灭。然而由于解剖因素的存在，肿瘤周围正常成为限制局部照射剂量的主要因素。放疗技术的上述进展主要目的即尽可能降低正常组织剂量，降低正常组织并发症发生率的同时提高给予肿瘤的剂量以提高局部控制率。目前放疗技术的主要进展在于提高了靶区精确性从而提高了处方剂量靶区覆盖率并降低了正常组织受高剂量照射的几率和体积。但在实际临床工作中诸多因素的不确定性始终影响靶区精确性，从而导致不满意的局部控制率和放疗相关并发症的发生。例如呼吸运动、脏器体积变化、单次放疗间摆位误差、模拟定位机验证误差，甚至 IGRT 技术中引导图像与射线束之间也存在误差[17]。

胸部放疗中由于呼吸动度的存在导致在一个呼吸周期中靶区位置变化明显，放射性肺损伤是胸部放疗中最常见的正常组织并发症之一，即使受到低于 5Gy 的照射仍有放射性肺炎发生的报道[18]。正常肺组织剂量限制是决定胸部肿瘤靶区剂量的主要因素之一。本综述归纳分析了目前研究较为明确的放射性肺损伤相关因素。

我们在 sciencedirect、pubmed 中搜索 2000 年-2015 年胸部放疗文献，筛选光子照射、常规分割或大分割、放疗总剂量不低于 50.4Gy 单纯放疗或放化疗联合的前瞻性或回顾性研究。搜索关键词包括：肺癌((non-small or small) lung cell (cancer or tumor or carcinoma))，放射治疗 (radiation or radiotherapy)，放射性肺炎或肺毒性或肺损伤((radiation or radiotherapy) induced (pneumonitis or pneumonia or toxicity or injury))。筛选文献杂志包括新英格兰 (The New England journal of medicine)，红皮杂志 (International journal of radiation oncology, biology, physics)，绿皮杂志 (Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology)，柳叶刀主刊 (Lancet (London, England))，柳叶刀肿瘤 (The Lancet. Oncology)，肺癌杂志 (Lung cancer (Amsterdam, Netherlands))，年度肿瘤杂志 (Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO)，临床肿瘤杂志 (Journal of Clinical Oncology)，JAMA 杂志。非根治性治疗、使用质子放疗者

排除。

## 2. 放射性肺损伤临床、影像学表现及发生机制

胸部放疗中由于肺组织不可避免受到一定剂量的电离辐射而引起放射性肺疾病 (RILD)。通常 RILD 包括两个阶段: 急性阶段和慢性阶段。急性阶段即发生放射性肺炎 (Radiation Pneumonitis), 是指完成胸部放疗 4-12 周后患者出现以刺激性咳嗽、气促、伴或不伴发热等症状为主要表现的间质性肺炎[19]。慢性阶段一般由较严重的急性放射性肺损伤发展而来, 组织学上表现为受照射肺野的纤维化改变[20]。血管内皮细胞和 II 型肺泡上皮细胞是电离辐射造成肺损伤的主要靶细胞[21]。急性阶段, 受电离辐射损伤的肺组织释放前炎症因子引发炎症级联反应, 肺小血管和毛细血管充血、通透性增加, 炎症级联反应招募淋巴细胞聚集形成早期影像学表现[22, 23], 胶原蛋白类物质渗出, 肺泡间隔增厚, 肺组织气体交换功能受损。损伤较轻时通过干细胞增殖重建各细胞层次使组织完全修复, 损伤较重时大量蛋白质类物质渗出同时肺泡巨噬细胞、转移生长因子 (TGF- $\beta$ 1) 参与, 引起肺小血管硬化、肺泡间隔纤维化或机化性肺炎, 后者目前认为是淋巴细胞介导的超敏反应或机体免疫功能紊乱所致[19, 24-26]。由于蛋白类物质渗入肺泡腔, 因此影像学上可出现放射野内或野外的磨玻璃样阴影。RP 的影像学表现与临床症状并非完全一致, 存在出现影像学表现而无临床症状的 RP, 且影像学表现出现后随时间发生动态性变化。Bernchou U 等对调强放疗结束后患者胸部影像学检查进行连续检测, 发现当肺组织受量超过 5Gy 时即出现肺内高密度影, 并且肺野密度增高分为暂时性和永久性两种变化, 放疗结束 12 个月内, 由于 RP 使肺野密度不断增强, 且具有剂量依赖性, 剂量越高密度越高; 12 个月后肺野密度区域稳定, 发生肺纤维化, 此时为永久性改变[27]。

## 3. 常规分割放疗

较早期 (I-II B) 可手术的非小细胞肺癌 (NSCLC), 可单独手术或术后辅助化疗 (R1 切除), 但 R2 切除或更晚期, 或是不能手术的患者放疗是必不可少

的治疗手段之一。同步放化疗是局部进展期 NSCLC、食管癌等恶性肿瘤的标准治疗手段[28]，由于肺组织对射线的高敏感性放射性肺炎成为胸部放疗最主要的治疗毒副反应[29]。大量研究探索患者相关、剂量体积及其他类型的放射性肺炎发生相关因素。目前研究较为明确的与放射性肺炎发生显著相关的因素包括全身情况（PS）[30]、吸烟[29]、COPD[31]、肺平均剂量[32]、同步化疗、V5-V20[33, 34]等。肿瘤位置、基础肺功能较差、吸烟状态与放射性肺炎关系存在争议[35-37]。

诸多引起放射性肺炎发生的因素中剂量体积因素无疑占据核心位置[18, 38]。Hernando ML 等分析了 201 名接受 3D-CRT 肺癌患者剂量体积直方图（DVH），验证与放射性肺炎发生相关的剂量体积因素，V30、肺平均剂量、NTCP 值是放射性肺炎的独立预测因子[39]。QUANTEC 的 SPRIFE 研究对 12 项研究共 836 名患者进行了荟萃分析，结果显示 V<sub>20</sub>、卡铂+紫杉醇（相对于顺铂+VP-16）、年龄是放射性肺炎发生最重要的预测因素；而每日照射剂量>2Gy、V<sub>20</sub>和肺下叶肿瘤是致死性放射性肺炎预测因素[33]。然而许多研究提示剂量体积因素并不完全独立的影响放射性肺炎的发生，当某一因素发生变化，另一放射性肺炎相关剂量因素阈值可能发生改变。RTOG9311 给予常规分割 3D-CRT 的 NSCLC 患者总剂量 83.8-90.3Gy，V<sub>20</sub><25%、25%-36%、≥37%，因重复研究和疗效不理想，V<sub>20</sub>≥37%的两组提前关闭。V<sub>20</sub><25%、总剂量 90.3Gy 组 3/35 发生 3 度急性放射性肺炎；V<sub>20</sub>25%-36%、总剂量 77.4Gy 组 2/25 发生 3 度急性放射性肺炎。研究者认为 NSCLC 常规分割的 3D-CRT V<sub>20</sub><25%总剂量可推至 83.8Gy，V<sub>20</sub>在 26%-36%之间总剂量可推至 77.4Gy，单次均为 2.15Gy。纵膈淋巴瘤行 ABVD 方案化疗后斗篷式放疗 RP 发生率约 10%，肺的 MLD 和 V20 可作为预测因素，MLD<13.5Gy 和≥13.5GyRP 发生率分别为 4%，19%；V20<33.5%和≥33.5%RP 发生率分别为 21%，2%[40]。尽管许多较大的肿瘤中心研究热点已转向 SBRT、质子和重离子治疗，但 3D-CRT 及 IMRT 技术仍然是放射治疗的主流。精确放疗使靶区周围正常组织受到的剂量不断降

低，因此较低的剂量体积因素对 RP 风险的预测产生的影响力越来越大。更大体积的肺组织受到较低剂量的照射较小体积肺组织受高剂量照射产生更大范围的炎症反应，对于 RP 的预测能力也更强。因此受低剂量射线照射的正常组织体积应受到更多关注以进一步降低 RP 的发生风险[41]。常规分割下影响放射性肺炎发生的因素文献见表 1。

除放疗剂量体积因素外，化疗是导致放射性肺炎发生的另一重要因素[42]，除化疗药物本身的细胞毒性作用外，包括紫杉醇、顺铂在内的许多化疗药物具有射线增敏作用。泰素是抗肿瘤作用最强、使用最广泛的抗微管细胞毒性化疗药，泰素作为放疗前诱导化疗、同步放化疗或诱导+同步放化疗均有较高的症状性放射性肺炎发生率，其联合 45-50.4Gy 的常规分割食管癌放疗症状性放射性肺炎发生率分别为 62.1%、74.3%，而不加泰素（仅使用顺铂、伊立替康、多西他赛）放疗症状性放射性肺炎发生率为 46%[43]。一项 III 期临床研究对比 EP 方案（顺铂+VP-16）同步 59.4Gy 照射±多西他赛巩固化疗，结果显示肺毒性在巩固化疗组和观察组分别为 9.6%对 1.4%[44]。另一项随机 II 期临床试验 CALGB 30105 评估诱导+同步 3D-CRT+化疗对 III 期 NSCLC 的结果，放疗总剂量 74Gy 常规分割，化疗方案 A 组为卡铂+紫杉醇，B 组为卡铂+吉西他滨，B 组由于 4-5 度肺毒性而提前关闭。A、B 组 3-5 度肺毒性发生率分别为 16%，37%，尽管同步化疗对放射性肺炎的影响并未在该研究中强调，但对比两组肺毒性发生率以及联合 B 组提前关闭到原因，化疗药物导致肺毒性增加不能被忽略[45]。

肺肿块位置对 RP 发生率的影响研究结果不统一，较早的研究结果显示肺下叶的肿瘤与放射性肺炎的发生关系明确[46-48]。在对鼠相同肺体积、不同区域±心脏照射研究中，研究者给予大鼠分别照射左肺、右肺、双上肺、双下肺、双肺内侧带和双肺外侧带，各组照射剂量相同，受照射肺组织体积均为 50%，同时由于解剖因素各组心脏受照射体积不同。呼吸频率代表肺功能变化的研究结果显示：双肺外侧带（含较多肺泡）或包含心脏的区域受照射大鼠呼

吸频率增加较其他组显著[49]。Vinogradskiy Y 等人尝试将放疗时肺组织受量的空间信息纳入 RP 预测建立新的预测模型。通过在患者中对该模型的预测能力进行验证发现，将肺组织受量的空间信息纳入 RP 预测并不提高模型预测能力。在不同肿瘤位置的肺癌患者中观察到的放射性肺炎发生率的差异或许并不由肿块位置这一因素独立作用。不同位置和大小肿瘤对周围气道和大血管的压迫阻塞程度不同造成了患者基础肺功能的差异，中央型肺癌患者患侧肺功能要比周围型肺癌患者差；加之由于肿瘤放疗敏感性的不同，放疗后肿瘤退缩程度不同，部分肺组织再灌注导致肺功能不同程度恢复[50]；再加上肺组织中功能区并非均匀分布，上述原因多样组合产生了不同位置肺肿瘤放射性肺炎发生率的差异。

各种导致基础肺功能减退的原因包括高龄、吸烟导致的慢性阻塞性肺疾病、肺内肿瘤引起的支气管阻塞、肺血管受压导致肺通气/血流比改变、既往的胸部放疗病史等，都使肺组织对手术的耐受能力不同程度减退，但基础肺功能及肺合并症与放射性肺炎的关系各研究结论不一致，多数研究认为合并基础肺疾病（如 COPD）、肺功能较差的患者严重放射性肺炎发生率较肺功能正常的患者高[51]。但肺肿瘤本身就引起患者肺功能减退，肿瘤对气道和大血管的压迫是通气血流比发生改变，肺癌患者均有不同程度肺功能减退且肺肿瘤是引起肺功能减退的首位原因，COPD 次之。该研究根据肺通气血流比改变的原因、程度及是否可恢复提出了不同照射计划，以针对减小或消除不同原因同时保护功能肺来恢复肺功能[52]。Yamaguchi S 等人的研究显示亚临床间质性肺病与 2 度以上 SBRT 相关性肺炎无明显相关性，但合并亚临床间质性肺病的患者接受 SBRT 后照射野外放射性肺炎发生率较无间质性肺病患者高[35]。肺泡膨胀、气道扩张以及周围气道支持组织的丢失是老龄患者肺组织的正常退行性改变。但老龄患者对放疗的耐受能力较年轻患者差其原因尚不十分明确，已有研究显示老龄患者接受胸部放疗发生放射性肺损伤几率较高。一项探索老龄患者 RP 预测因素的研究显示在相同的 V5、V20 下年龄 $\geq 70$  岁的患者 3 度以上 RP 发生率

较<70岁患者高,研究者推荐对于年龄超过70岁需接受胸部放疗的患者,控制V20<31%、V5<62%可使3度以上RP发生率<20%。

#### 4. 大分割、超分割放疗

立体定向放疗(SBRT)使靶区面积不断缩小同时靶区剂量不断提高。立体定向消融放疗(SABR)通过对靶区的精确定位和勾画,单次剂量可高达34Gy已达到局部肿瘤消融剂量同时不超过周围正常组织剂量限制[53]。我国临床肿瘤指南已批准SABR作为I期NSCLC的根治手段[54]。除同步化疗等非剂量体积因素外,不同总剂量及分割方式是SBRT与常规分割导致放射性肺炎的主要区别。尚无SBRT相关的放射性肺炎预测模型及标准剂量分割方式,不同研究报道结果差异较大。Naqata Y等给予45名I期NSCLC患者48Gy/4f/12GySBRT照射,客观缓解率(CR+PR)达100%,并且无3度以上放射性肺炎发生[55]。Timmerman R等人对59名T1-2N0M0的患者进行了总剂量54Gy/3f/18Gy的SBRT,3年肿瘤控制率为97.6%,9/55名患者发生≥3度SBRT相关性肺损伤[56]。Takeda A等对133名原发或转移性肺癌患者进行了SBRT治疗,包括NSCLC和小细胞肺癌(SCLC)。总剂量50-60Gy,单次5-12Gy,放射性肺炎潜伏期与严重程度相关,40%潜伏期1-2个月的患者发生3度放射性肺炎,而仅1.2%潜伏期≥3个月的患者发生3度放射性肺炎[57]。Fujino M等人分析了基础肺功能、V20、总剂量、生物学等效剂量(BED)和分次剂量,没有发现与放射性肺炎发生相关的因素[58]。Brost GR等报道了单次剂量6-12Gy的SBRT患者严重放射性肺炎(≥2级)发生率为10.9%[59]。对于中央型NSCLC分割剂量超过66Gy/3-4f与放射性肺炎发生相关[60]。较多文献报道了PTV与RP的关系,但结果并不一致,导致这一现象的原因可能是即使PTV相同,但由于放疗前患者的肺体积存在差异,对于全肺体积(TL)较大的患者,接受胸部放疗时受到照射的相对肺体积(肺体积百分比)较小,而TL较小的患者放疗时则有相对较多的肺组织受到照射。在SBRT治疗NSCLC中RP发生与ITV或PTV有关[61],SBRT应用有无肿块体积限制、肿块体积限制临界值、该临界值

在中央型和周围型 NSCLC 间是否有差异仍无前瞻性随机试验的结论可供参考。同时，通过呼吸门控技术或强化靶区验证以缩小 ITV、PTV 也是一种途径 [62]。大肿块肺癌被认为是 SBRT 应用的危险因素，临床决策应当同时权衡其他治疗手段的利弊 [61]。目前研究热点集中在 SBRT 与免疫治疗的联合 [63-65]。射线可导致肿瘤细胞表面抗原表达上调从而激活机体免疫反应。因此 SBRT 后照射野外的放射性肺炎被认为是放疗引起的淋巴细胞介导的高敏反应 [66]。加速超分割放疗指缩短总治疗时间以达到周累积剂量超过 10Gy，被作为小细胞肺癌（SCLC）金标准治疗方案，然而由于分次治疗时间间隔缩短，正常组织修复、细胞再群体化作用减弱，组织损伤因此加重。但 Ysujino K 等人研究发现肺的 V15、V20、V30 以及正常组织并发症发生率（NTCP）可作为加速超分割放疗+化疗 RP 发生风险的预测因素，相对于常规分割方式（60Gy/30f/6w），加速超分割（45Gy/30f/3w）中到重度 RP 发生率更低 [67]。大分割放疗放射性肺炎发生相关因素见表 2。

## 5. 非剂量体积预测因素

尽管剂量体积因素对放射性肺炎发生影响巨大，然而其预测能力仍有限 [12]，将患者或肿瘤一般特征因素联合剂量体积因素共同分析时，后者往往失去其预测价值 [8]。除剂量因素外，放疗结束时血清 TGF- $\beta$ 1 水平 [68]、血清 KL-6 因子水平 [69, 70]、照射设野方式 [71]、血清淀粉酶也可作为常规分割方式照射放射性肺炎发生的预测因子。Tucker SL 等人对 3D-CRT 技术不同设野方式与放射性肺炎的发生进行了探索，发现尽管 2 个平行对穿野、3 野及 4 野照射在相同平均肺剂量下设野方式不同放射性肺炎发生风险不同，但这一结果可能受到 2 野照射组因分割方式而导致 BED 不同的影响，并且使用肺有效剂量（ $D_{\text{eff}}$ ）代替 MLD 肺炎发生率预测能力更强 [71]。放疗前手术也与较高的放射性肺炎发生率相关，术后 3D-CRT 辅助放疗使放射性肺炎发生显著高于未接受辅助放疗者（16%对 9%），或许肺组织对射线的耐受能力因手术使全肺体积而减低，并且手术使体内炎症反应因子释放可能与肺组织损伤的严重程度相关

[14], 但术后辅助放疗与放射性肺炎发生关系文献报道较少, 其作用尚不肯定。

## 6. 心脏受照射剂量与心血管合并症

心脏功能与肺功能关系密切, 左心室的功能衰竭可引发左侧房室压力的增加而导致肺动脉压力升高, 最终导致心源性肺水肿。放射性心脏损伤可引起一系列疾病, 包括: 1) 心包渗出、急性心包炎、心包纤维化、缩窄性心包炎; 2) 心内膜纤维化和瓣膜功能障碍; 3) 非缺血性心肌纤维化; 4) 冠状动脉阻塞致心肌缺血; 5) 大血管损伤; 6) 传导系统功能障碍。年龄越小放射性心脏损伤发生率越高, 其中以心包炎最常见, 表现为不同程度心包纤维素渗出。心脏受到照射通过各种机制引起肺功能损伤。Geis BJ 等阐述了心脏受照射后发生放射性心脏损伤, 并通过病理生理机制的血流动力学异常引起充血性心功能不全从而引发肺动脉高压、肺功能损伤[72]。另外, 放射性肺损伤的发生受被照射肺组织位置影响。这一学说建立在肺内功能区分布不均一和心脏同时受到照射的基础上。Novakova-Jiresova A 等通过对大鼠胸部不同区域等体积肺组织±心脏照射的研究证实除肺实质的不均匀分布外, 心脏受照射与放射性肺损伤密切相关。但必须注意的是, 该研究中等体积的纵隔区域肺组织联合心脏照射对大鼠肺功能的影响作用最弱, 这部分肺组织所含的肺泡最少而肺门大气道较多。因此心脏并非影响放射性肺功能损伤的独立因素, 甚至并不能将这一因素作为肺功能损伤的主要影响因素, 因为它相对于大量的肺泡受照射对肺功能的影响作用很小[49]。Luijk PV 等也提出心肺联合照射将导致更严重的放射性肺损伤反应, 研究者将大鼠分为四组: 心脏+25%肺组织、心脏+50%纵隔区域肺组织、心脏+50%双肺外侧带、50%肺组织, 照射剂量为 16-21Gy。研究者将大鼠呼吸频率改变作为肺功能指标, 结果显示放疗后 6-12 周大鼠呼吸频率加快, 而心脏联合双肺外侧带的照射方式呼吸频率升高幅度最大, 随剂量增加该组大鼠呼吸频率升高最显著, 正常组织并发症率 (NTCP) 对剂量的曲线图中, 心脏联合双肺外侧带照射方式的曲线最靠左, 50%动物反应剂量 (ED50) 最低,



为 17.3Gy，单独照射双肺外侧带 ED50 为 19Gy[73]。提示心脏受照射显著增加放射性肺损伤严重程度并降低肺损伤发生的剂量阈值。van Luijk P 等进一步研究了不同区域不同体积肺组织±心脏受不同剂量照射与放射性肺损伤发生的关系，该研究结论认为心脏受照射引起肺储备功能降低，同时射线对心脏的损伤程度依赖于肺受照射的体积，肺受照射体积减少可增加对心脏的保护作用。临床研究中心心脏基础疾病的患者放射性肺损伤发生率 44%，Cox 风险模型中有心脏合并症的患者放射性肺损伤发生率发生的风险比为 2.58[74]。

## 7.放射性肺炎的诊断和预防

复习文献可知在目前常用的放疗技术下，症状性放射性肺炎发生率大多在 13%—14%，个别文献有近 30%的症状性放射性肺炎发生率，IV 度放射性肺炎需行机械通气治疗，死亡率近 100%，因此 RP 的预防是目前胸部放疗研究中必须重视的问题之一。RP 发生监测是预防 RP 的重要途径，尽早发现 RP 可明显降低严重 RP 的发生率，已有许多研究探索 RP 的检测技术。Manus M 等人研究认为 FDG-PET 显示 NSCLC 行胸部放疗后肺组织的反应优于 CT[75]。随后研究者们又对放疗前后肺组织 FDG 摄取值的改变与临床放疗后发生 RP 的严重程度之间的关系进行验证，结果显示放疗后 FDG 摄取值增加与放疗期间任意时刻或放疗后随访期间 RP 等级都有关，据此研究者们认为 FDG-PET 不仅可用于 RP 严重程度的客观评价，还可用于判断 RP 患者对糖皮质激素的反应[76]。发生症状性 RP 的食管癌患者在放疗结束时呼出气中的一氧化氮含量与放疗前比值高于未发生症状 RP 者，且放疗后呼出气中 NO 含量越高，患者结束放疗至发生 RP 时间间隔越短。证明放疗期间检测呼出气 NO 水平可作为识别胸部放疗患者中有 RP 高危风险的病例的另一手段[77, 78]。肺血流 SPECT 扫描和 4 维 CT 可分别显示肺血流和通气功能区，以便放疗计划的制定尽可能避开功能区从而最大限度保护肺功能[52]。肺癌患者因肿瘤浸润、压迫或先前合并症导致肺功能减退或损伤机制和严重程度并不一致，SPECT 可通过肺组织关注扫描区分上述不同肺组织，指导制定放疗计划，从而降低功能肺组织剂量、给

予肿瘤高剂量以最大程度恢复肺功能[79]。Lavrenkov K 等人在放疗前利用 SPECT 技术显示有功能的肺组织（功能肺 FL），在剂量因素是影响功能肺损伤的重要原因那么 SPECT 显示 FL 辅助下 IMRT 可更好保护 FL 同时提高靶区剂量[80]。Fox J 等人利用大鼠 RP 模型验证中性粒细胞弹性酶抑制剂 Sivelestat 和中性粒细胞趋化因子 CXCR2 受体拮抗剂 DF2156A 在 RP 治疗中的作用发现前者可延迟放疗引起的中性粒细胞聚集以及由此导致的呼吸窘迫、肺泡炎的发生，但并不降低 RP 发生率；而后者可通过降低白介素-13（IL-13）水平减轻放射性肺纤维化，但并不提高放疗后大鼠总生存期[81]。血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）通过抑制肾素-血管紧张素（RAS）系统，减少转化生长因子 $\beta$ （TGF- $\beta$ ）的产生，并且改变肺内血流动力学，从而改变射线引起的肺间质和血管内皮的反应性损伤。ACEI 对 RP 的发生有预防作用，使用 ACEI 2 度以上 RP 的发生率为 2%，而未使用者发生率为 11%，在年龄>70 岁人群中这一差异更明显（16%对 2%）[82]。但 Wang H 等人的研究显示多因素和单因素分析均未发现 ACEI 降低 RP 发生的显著性[83]。

## 8.小结

肺 V5-V30 是较为明确的影响放射性肺炎发生的剂量体积因素，尽管各研究结论略有差异。基础肺功能和先前心肺合并症对放射性肺损伤的影响研究结论并不十分一致，各研究间异质性可能是导致结果差异的原因之一，但肺功能本身对放射性肺炎发生的作用不可忽略。各种生物学指标的变化对放射性肺炎发生的预测和高危人群的筛选有一定意义。心脏受照射与放射性肺炎的发生有必然联系，但相关机制不十分明确。另外，目前没有心脏的剂量限制因素及心脏受量对放射性肺炎发生的预测模型的研究。因此本课题将利用心脏各心腔、大血管受照射剂量和临床放射性肺损伤发生率及严重程度的关系，拟探索预防放射性肺炎发生的心脏限制剂量。

## 参考文献

1. Seco J, Panahandeh HR, Westover K. *et al.* Treatment of non-small cell lung cancer patients with proton beam-based stereotactic body radiotherapy: dosimetric comparison with photon plans highlights importance of range uncertainty[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012, 83(1):354-361.
2. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Dicker D. *et al.* The Global Burden of Cancer 2013[J]. JAMA oncology. 2015, 1(4):505-527.
3. Kole TP, Aghayere O, Kwah J. *et al.* Comparison of heart and coronary artery doses associated with intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for distal esophageal cancer[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012, 83(5):1580-1586.
4. 陆舜, 虞永峰和纪文翔. 2015年肺癌诊疗指南: 共识和争议[J]. 2015中国临床肿瘤协会会议论文.
5. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W. *et al.* Non-small cell lung cancer, version 1.2015[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2014, 12(12):1738-1761.
6. Wani S, Drahos J, Cook MB. *et al.* Comparison of endoscopic therapies and surgical resection in patients with early esophageal cancer: a population-based study[J]. Gastrointestinal endoscopy. 2014, 79(2):224-232 e221.
7. Warren S, Partridge M, Carrington R. *et al.* Radiobiological determination of dose escalation and normal tissue toxicity in definitive chemoradiation therapy for esophageal cancer[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2014, 90(2):423-429.
8. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S. *et al.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2015, 26 Suppl 5:v8-30.
9. Advani RH, Hong F, Fisher RI. *et al.* Randomized Phase III Trial Comparing ABVD Plus Radiotherapy With the Stanford V Regimen in Patients With Stages I or

- II Locally Extensive, Bulky Mediastinal Hodgkin Lymphoma: A Subset Analysis of the North American Intergroup E2496 Trial[J]. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015, 33(17):1936-1942.
- 10.Huang Z, Xu Z and Zhou Y. Chemotherapy alone versus chemotherapy followed by consolidative radiotherapy for limited-stage aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2013, 17(8):736-743.
- 11.Giannopoulou A, Gkiozos I, Harrington KJ. *et al*. Thymoma and radiation therapy: a systematic review of medical treatment[J]. *Expert review of anticancer therapy*. 2013, 13(6):759-766.
- 12.Minatel E, Trovo M, Polesel J. *et al*. Radical pleurectomy/decortication followed by high dose of radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. Final results with long-term follow-up[J]. *Lung cancer*. 2014, 83(1):78-82.
- 13.Benveniste MF, Welsh J, Godoy MC. *et al*. New era of radiotherapy: an update in radiation-induced lung disease[J]. *Clinical radiology*. 2013, 68(6):e275-290.
- 14.Dang J, Li G, Zang S. *et al*. Comparison of risk and predictors for early radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with radiotherapy with or without surgery[J]. *Lung cancer*. 2014, 86(3):329-333.
- 15.Benveniste MF, Welsh J, Godoy MC. *et al*. New era of radiotherapy: an update in radiation-induced lung disease[J]. *Clinical radiology*. 2013, 68(6):e275-290.
- 16.Zheng Z, Wang P, Wang H. *et al*. Combining heavy ion radiation and artificial microRNAs to target the homologous recombination repair gene efficiently kills human tumor cells[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013, 85(2):466-471.
- 17.Zhang Y, Yin FF, Pan T. *et al*. Preliminary clinical evaluation of a 4D-CBCT estimation technique using prior information and limited-angle projections[J]. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2015, 115(1):22-29.
- 18.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]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006, 66(5):1399-1407.

19. Stauder MC, Macdonald OK, Olivier KR. *et al.* Early pulmonary toxicity following lung stereotactic body radiation therapy delivered in consecutive daily fractions[J]. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011, 99(2):166-171.

20. Guerriero G, Battista C, Montesano M. *et al.* Unusual complication after radiotherapy for breast cancer bronchiolitis obliterans organizing pneumonia case report and review of the literature[J]. *Tumori*. 2005, 91(5):421-423.

21. Hauer-Jensen M, Fink LM and Wang J. Radiation injury and the protein C pathway[J]. *Critical care medicine*. 2004, 32(5 Suppl):S325-330.

22. Rubin P, Johnston CJ, Williams JP. *et al.* A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1995, 33(1):99-109.

23. Rube CE, Palm J, Erren M. *et al.* Cytokine plasma levels: reliable predictors for radiation pneumonitis? [J]. *PloS one*. 2008, 3(8):e2898.

24. Kong FM, Ten Haken R, Eisbruch A. *et al.* Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: an update on radiation pneumonitis and fibrosis[J]. *Seminars in oncology*. 2005, 32(2 Suppl 3):S42-54.

25. Schaefer D and McBride WH. Links between innate immunity and normal tissue radiobiology[J]. *Radiation research*. 2010, 173(4):406-417.

26. Wang JY, Chen KY, Wang JT. *et al.* Outcome and prognostic factors for patients with non-small-cell lung cancer and severe radiation pneumonitis[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002, 54(3):735-741.

27. Bernchou U, Schytte T, Bertelsen A. *et al.* Time evolution of regional CT density changes in normal lung after IMRT for NSCLC[J]. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013, 109(1):89-94.

- 28.Eberhardt WE, De Ruysscher D, Weder W. *et al.* 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer[J]. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2015, 26(8):1573-1588.
- 29.Jin H, Tucker SL, Liu HH. *et al.* Dose-volume thresholds and smoking status for the risk of treatment-related pneumonitis in inoperable non-small cell lung cancer treated with definitive radiotherapy[J]. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2009, 91(3):427-432.
- 30.Robnett TJ, Machtay M, Vines EF. *et al.* Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2000, 48(1):89-94.
- 31.Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G. *et al.* Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study[J]. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2003, 67(3):275-283.
- 32.Schallenkamp JM, Miller RC, Brinkmann DH. *et al.* Incidence of radiation pneumonitis after thoracic irradiation: Dose-volume correlates[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2007, 67(2):410-416.
- 33.Palma DA, Senan S, Tsujino K. *et al.* Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2013, 85(2):444-450.
- 34.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]. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2010, 78(3):651-658.
- 35.Yamaguchi S, Ohguri T, Ide S. *et al.* Stereotactic body radiotherapy for lung tumors in patients with subclinical interstitial lung disease: the potential risk of extensive radiation pneumonitis[J]. *Lung cancer.* 2013, 82(2):260-265.

- 36.Vinogradskiy Y, Tucker S and Liao Z. Investigation of the relationship between gross tumor volume location and pneumonitis rates using a large clinical database of non-small-cell lung cancer patients[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012, 82(5):1650-1658.
- 37.Vinogradskiy Y, Tucker S and Liao Z. A novel method to incorporate the spatial location of the lung dose distribution into predictive radiation pneumonitis modeling[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012, 82(4):1549-1555.
- 38.Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO. *et al.* Radiation dose-volume effects in the lung[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010, 76(3 Suppl):S70-76.
- 39.Hernando ML, Marks LB, Bentel GC. *et al.* Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001, 51(3):650-659.
- 40.Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF. *et al.* Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008, 70(3):685-692.
- 41.Schallenkamp JM, Miller RC, Brinkmann DH. *et al.* Incidence of radiation pneumonitis after thoracic irradiation: Dose-volume correlates[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007, 67(2):410-416.
- 42.Onishi H, Kuriyama K, Yamaguchi M. *et al.* Concurrent two-dimensional radiotherapy and weekly docetaxel in the treatment of stage III non-small cell lung cancer: a good local response but no good survival due to radiation pneumonitis[J]. Lung cancer. 2003, 40(1):79-84.
- 43.McCurdy M, McAleer MF, Wei W. *et al.* Induction and concurrent taxanes enhance both the pulmonary metabolic radiation response and the radiation pneumonitis response in patients with esophagus cancer[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010, 76(3):816-823.
- 44.Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C. *et al.* Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in

patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology[J]. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008, 26(35):5755-5760.

45.Socinski MA, Blackstock AW, Bogart JA. *et al.* Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105[J]. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008, 26(15):2457-2463.

46.Bradley JD, Hope A, El Naqa I. *et al.* A nomogram to predict radiation pneumonitis, derived from a combined analysis of RTOG 9311 and institutional data[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007, 69(4):985-992.

47.Liao ZX, Travis ELand Tucker SL. Damage and morbidity from pneumonitis after irradiation of partial volumes of mouse lung[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1995, 32(5):1359-1370.

48.Hope AJ, Lindsay PE, El Naqa I. *et al.* Modeling radiation pneumonitis risk with clinical, dosimetric, and spatial parameters[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006, 65(1):112-124.

49.Novakova-Jiresova A, van Luijk P, van Goor H. *et al.* Pulmonary radiation injury: identification of risk factors associated with regional hypersensitivity[J]. Cancer research. 2005, 65(9):3568-3576.

50.Zhang J, Ma J, Zhou S. *et al.* Radiation-induced reductions in regional lung perfusion: 0.1-12 year data from a prospective clinical study[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010, 76(2):425-432.

51.Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G. *et al.* Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study[J]. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2003, 67(3):275-283.

52.Yuan ST, Frey KA, Gross MD. *et al.* Semiquantification and classification of local pulmonary function by V/Q single photon emission computed tomography in



patients with non-small cell lung cancer: potential indication for radiotherapy planning[J]. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2011, 6(1):71-78.

53. Stauder MC, Macdonald OK, Olivier KR. *et al.* Early pulmonary toxicity following lung stereotactic body radiation therapy delivered in consecutive daily fractions[J]. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011, 99(2):166-171.

54. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY. *et al.* Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012, 84(5):1060-1070.

55. 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]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005, 63(5):1427-1431.

56. Timmerman R, Paulus R, Galvin J. *et al.* Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer[J]. *Jama*. 2010, 303(11):1070-1076.

57. Takeda A, Ohashi T, Kunieda E. *et al.* Early graphical appearance of radiation pneumonitis correlates with the severity of radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy (SBRT) in patients with lung tumors[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010, 77(3):685-690.

58. Fujino M, Shirato H, Onishi H. *et al.* Characteristics of patients who developed radiation pneumonitis requiring steroid therapy after stereotactic irradiation for lung tumors[J]. *Cancer journal*. 2006, 12(1):41-46.

59. Borst GR, Ishikawa M, Nijkamp J. *et al.* Radiation pneumonitis in patients treated for malignant pulmonary lesions with hypofractionated radiation therapy[J]. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009, 91(3):307-313.

60. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos 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]. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006, 24(30):4833-4839.
61. Bongers EM, Botticella A, Palma DA. *et al*. Predictive parameters of symptomatic radiation pneumonitis following stereotactic or hypofractionated radiotherapy delivered using volumetric modulated arcs[J]. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013, 109(1):95-99.
62. van Sornsen de Koste JR, Dahele M, Mostafavi H. *et al*. Digital tomosynthesis (DTS) for verification of target position in early stage lung cancer patients[J]. *Medical physics*. 2013, 40(9):091904.
63. Freeman-Keller M, Goldman J, Gray J. Vaccine immunotherapy in lung cancer: Clinical experience and future directions[J]. *Pharmacology & therapeutics*. 2015, 153:1-9.
64. Teng F, Kong L, Meng X. *et al*. Radiotherapy combined with immune checkpoint blockade immunotherapy: Achievements and challenges[J]. *Cancer letters*. 2015, 365(1):23-29.
65. Reynders K, Illidge T, Siva S. *et al*. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant[J]. *Cancer treatment reviews*. 2015, 41(6):503-510.
66. Roberts CM, Foulcher E, Zaunders JJ. *et al*. Radiation pneumonitis: a possible lymphocyte-mediated hypersensitivity reaction[J]. *Annals of internal medicine*. 1993, 118(9):696-700.
67. 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]. *Radiation oncology*. 2007, 2:21.
68. Fu XL, Huang H, Bentel G. *et al*. Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using both the physical and biologic parameters V(30) and transforming growth factor beta[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001, 50(4):899-908.

- 69.Hara R, Itami J, Komiyama T. *et al.* Serum levels of KL-6 for predicting the occurrence of radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy for lung tumors[J]. *Chest*. 2004, 125(1):340-344.
- 70.Iwata H, Shibamoto Y, Baba F. *et al.* Correlation between the serum KL-6 level and the grade of radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy for stage I lung cancer or small lung metastasis[J]. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011, 101(2):267-270.
- 71.Tucker SL, Mohan R, Liengsawangwong R. *et al.* Predicting pneumonitis risk: a dosimetric alternative to mean lung dose[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013, 85(2):522-527.
- 72.Geist BJ, Lauk S, Bornhausen M. *et al.* Physiologic consequences of local heart irradiation in rats[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1990, 18(5):1107-1113.
- 73.van Luijk P, Novakova-Jiresova A, Faber H. *et al.* Relation between radiation-induced whole lung functional loss and regional structural changes in partial irradiated rat lung[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006, 64(5):1495-1502.
- 74.van Luijk P, Faber H, Meertens H. *et al.* The impact of heart irradiation on dose-volume effects in the rat lung[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007, 69(2):552-559.
- 75.Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP. *et al.* Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003, 21(7):1285-1292.
- 76.Mac Manus MP, Ding Z, Hogg A. *et al.* Association between pulmonary uptake of fluorodeoxyglucose detected by positron emission tomography scanning after radiation therapy for non-small-cell lung cancer and radiation pneumonitis[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011, 80(5):1365-1371.

- 77.McCurdy MR, Wazni MW, Martinez J. *et al.* Exhaled nitric oxide predicts radiation pneumonitis in esophageal and lung cancer patients receiving thoracic radiation[J]. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2011, 101(3):443-448.
- 78.Guerrero T, Martinez J, McCurdy MR. *et al.* Elevation in exhaled nitric oxide predicts for radiation pneumonitis[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2012, 82(2):981-988.
- 79.Yuan ST, Frey KA, Gross MD. *et al.* Changes in global function and regional ventilation and perfusion on SPECT during the course of radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2012, 82(4):e631-638.
- 80.Lavrenkov K, Singh S, Christian JA. *et al.* Effective avoidance of a functional spect-perfused lung using intensity modulated radiotherapy (IMRT) for non-small cell lung cancer (NSCLC): an update of a planning study[J]. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2009, 91(3):349-352.
- 81.Fox Jand Haston CK. CXC receptor 1 and 2 and neutrophil elastase inhibitors alter radiation-induced lung disease in the mouse[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2013, 85(1):215-222.
- 82.Kharofa J, Cohen EP, Tomic R. *et al.* Decreased risk of radiation pneumonitis with incidental concurrent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and thoracic radiation therapy[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2012, 84(1):238-243.
- 83.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]. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2006, 66(5):1399-1407.

表 1 放射性肺损伤程度评价体系

评价体系	等级	定义
RTOG 标准	1	活动时轻微干咳或呼吸困难
	2	持续咳嗽需镇咳剂、抗组胺药/轻微活动有呼吸困难休息时无
	3	镇咳药、抗组胺药无效，休息时有呼吸困难，临床或影像学出现急性肺炎证据，需间断吸氧或使用糖皮质激素
	4	严重呼吸困难/需连续吸氧或辅助通气
	5	死亡
通用副反应评价标准 (4.0)	1	无症状，仅临床检查或诊断发现；不需干预
	2	有症状；需干预；影响工具性日常活动
	3	重度症状；影响个人日常活动；需吸氧
	4	危及生命的呼吸障碍；需要紧急治疗（气管切开或插管）
	5	死亡
西南肿瘤组标准 (SWOG)	1	影像学正常，有不需激素治疗的临床症状（无感染）
	2	需激素治疗
	3	需吸氧
	4	需辅助通气
	5	死亡
华盛顿大学肺毒性标准 (WULTC)	1	活动时轻微干咳或呼吸困难不需治疗，或有影像学证据但无临床症状
	2	明显的临床症状需要激素治疗
	3	呼吸困难需住院支持治疗
	4	严重呼吸困难/需连续吸氧或辅助通气
	5	死亡

表 2 常规分割照射相关性肺损伤文献

作者	年份	评价标准	总剂量	肺损伤发生率	相关因素
Jin H[83]	2009	CTCAE3.0	>50.4-66Gy	18.75% 3 度 ; 1.04% 4 度 ; 0.52% 5 度	从不吸烟
Schallenkamp JM[31]	2007	CTCAE2.0	-	8% 3 度 ; 11% 5 度	TL:MLD, $V_{eff}, V_{10}, V_{13}, V_{15}, V_{20}, V_{30}$ TL-G: MLD, $V_{10}, V_{13}, V_{15}$
Song CH[33]	2010		60-70.4Gy	18.9% $\geq 3$ 度	PS, TL V5, CL V5, V10
Graham MV[84]	1999	RTOG	-	20% $\geq 2$ 度	$V_{20} > 22\%$ , $V_{eff} > 0.23$ , MLD > 20Gy, 中下肺受照射
Hernando ML[38]	2001	CTC2.0	26-86.4Gy (85% > 60Gy)	13.4% 2 度 , 3.98% 3 度	NTCP, MLD, $V_{20}$ , $V_{30}$ , $V_{40}$ , 吸烟, 体重减轻
Yorke ED[85]	2002	RTOG	57.6-81Gy	18.4% $\geq 3$ 度	MLD, NTCP, $D_{eff}$ , $V_{20}$ , LKB 模型系数 $f_{dam}$
TsuJino K[86]	2003	CTC 2.0	48-66Gy	17 例 2 度, 1 例 3 度, 2 例 5 度	$V_{20}$
Claude L[87]	2004	RTOG	46-72Gy	2 度 6.7%, 3 度 1.1%	$V_{20} > 18\%$ , $V_{30} > 13\%$ , MLD > 13Gy
Kim TH[88]	2005	RTOG	54-66Gy	2 度 14%, 3 度 14%, 4 度 1%	MLD, $V_{20}$ , $V_{30}$ , $V_{40}$ , $V_{50}$ , NTCP
Rancati T[50]	2003	SWOG	42.3-75.4Gy	2 度 14.3%, 3 度 1.2%, 4 度 1.2%	COPD, 使用丝裂霉素

Fay M[89]	2005	CTC 2.0	50-60Gy	1 度 5.8%， 2 度 11.5%， 3 度 1.9%， 4 度 0.6%	MLD, V30
Chang DT[90]	2006	CTC 2.0	45-79.2Gy	2 度 13.2%， 3 度 2.9%	V20, MLD

缩写：CTCAE，Criteria for Adverse Events, version; TL，全肺；TL-G，全肺-GTV；MLD，平均肺剂量， $V_{\text{eff}}$ ，有效肺体积

表 3 SBRT 相关性肺损伤文献

作者	剂量/分割方式	BED <sub>10</sub> (平均)	肺损伤发生率	相关因素
Timmerman R[55]	60Gy/3f/20Gy	180Gy	9/55 (≥3 度)	-
Takeda A[56]	50-60Gy/5-10f/5-12Gy	75-132Gy	17% (≥3 度)	RP 发生潜伏期 1-2 个月
Naqata Y[54]	48Gy/4f/12Gy	105.6Gy	0% (≥3 度)	-
Videtic GM[91]	50Gy/5f/10Gy	100Gy	3.6% (3 度)	-
Borst GR[58]	35-60Gy/4-8f/6-12Gy	109.28Gy	10.9% (≥2 度)	-
Lagerwaard FJ[39]	60Gy/3-8f/7.5-20Gy	139Gy	3% (≥3 度)	-
Yamashita H[66]	48Gy/4/12Gy	105.6Gy	29% (≥2 度)	放疗适形指数
Guckenberger M[92]	26-56Gy/1-8f/6-26Gy	32-78Gy	10% (≥2 度)	-


Nageta Y[54]	48Gy/4/12Gy	105.6Gy	0 ( $\geq 3$ 度)	-
Barriger RB[93]	24-72Gy/3-5f/8- 24Gy	130.13	9.4% ( $\geq 2$ 度)	MLD=5Gy , V20 $\geq$ 4%
Matsuo Y[94]	48Gy/4/12Gy	105.6Gy	20.3% ( $\geq 2$ 度)	V25 $\geq$ 4.2% , PTV $\geq$ 37.7ml
Ng AW[95]	45-54Gy/3-4f/12- 18Gy	129.8Gy	0 ( $\geq 2$ 度)	-
Baker R[96]	40-60Gy/4-8f/7.5- 12Gy	100.13Gy	11.0%	女性, 全肺 V5, V13, 正常肺组织 V60, PTV 占 全肺体积百 分比, 吸烟 时间, IGTV
Guckenberger M[97]	26-48Gy/1-5f/6- 26Gy	72.56Gy	16% (2度)	MLD
Ong CL[98]	55Gy/5-8f/7.5- 11Gy	110.25	28% ( $\geq 2$ 度)	全 肺 V5>37%, 对 侧肺 V5>26%
Bonger EM[60]	54-60Gy/3-8f/7.5- 18Gy	123.9	10% ( $\geq 3$ 度)	ITV, 对侧肺 MLD>3.6Gy
Stauder MC[52]	48-54Gy/3-4f/12- 18Gy	109.28Gy	12.5% ( $\geq 2$ 度)	PTV 最大剂 量>60Gy


缩写: RP, 放射性肺炎; MLD, 平均肺剂量;  $V_x$ , 接受 $\geq X$  Gy 组织体积; PTV, 计划靶区体积; ITV, 内部靶区体积



## 西南医科大学毕业硕士研究生 学位论文独创性声明及发表承诺书

本人声明所提交的学位论文（已整理成发表形式）是我个人在西南医科大学导师指导下，由导师及西南医科大学提供一切科研条件的情况下进行的研究工作及取得的研究成果。论文中除了特别加以标注和致谢的地方外，不包含其他人或其它机构已经发表或撰写过的研究成果。其他同志对本研究的启发和所做的贡献均已在论文中作了明确的说明并表示了谢意。在即将毕业离校之际，本人郑重承诺：该论文将以西南医科大学的名义发表（论文作者为研究生及导师，作者所在单位为西南医科大学），并在发表后立即将发表论文原件（期刊）寄与导师1册。

学位论文作者签名：  
日期：2016年4月21日

导师签名：  
日期：2016年4月21日

### 西南医科大学硕士学位论文授权使用授权书

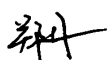
本人完全了解西南医科大学有关保留、使用学位论文的规定，即：西南医科大学有权保留并向有关部门或机构送交本人学位论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅，允许有关部门或机构以电子出版物形式出版发行，并对外进行全文内容服务。本人授权西南医科大学可以将本人学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，进行数字化处理汇编、通过网络或其它途径进行交流传播，可以公布学位论文的全部或部分内容，可以采用影印、缩印、扫描或其他复制手段保存和汇编学位论文，即西南医科大学具有本人学位论文的数字化制品复制权、信息网络传播权和汇编权。同时授权将本学位论文收录到《中国学位论文全文数据库》和《万方数据库》，并通过网络向社会公众提供信息服务。


保密，在年解密后适用本授权书。

本人提交的学位论文属

不保密

（请在以上方框内打“√”）

学位论文作者签名：  
日期：2016年4月21日  
地址及邮政编码：  
联系电话：182408279246  
电子信箱：437239761@qq.com

导师签名：  
导师签章：  
日期：2016年4月21日  
联系电话：13568574713