

胸部放疗诱发放射性肺炎的影响因素分析

宋启斌, 褚玉新, 胡伟国

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

摘要: 放射性肺炎是胸部肿瘤放疗常见并发症, 影响放射性肺炎发生的因素主要有: 临床因素、放疗物理因素及免疫学因素。本文将主要分析胸部放疗时上述因素在诱发放射性肺炎中的作用。

关键词: 放射性肺炎; 放射治疗; 影响因素

中图分类号: R734 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2016)02-0081-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.02.B001

Analysis of the Influential Factors of Radiation Pneumonitis Induced by Thoracic Radiotherapy

SONG Qi-bin, ZHU Yu-xin, HU Wei-guo

(Centre of Cancer, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Radiation pneumonitis is a common complication of thoracic radiotherapy. The factors of radiation pneumonitis include clinical factors, radiation physical factors and immune factors. This article mainly focuses on the role of these factors in the pathogenesis of radiation pneumonitis.

Subject words: radiation pneumonitis; radiotherapy; influential factor

放射治疗是肺癌、乳腺癌、食道癌等胸部肿瘤治疗的重要手段。然而胸部放疗经常伴随着放射性肺炎的发生, 其发病率大约为 15%~45%^[1]。由于放射性肺炎会影响癌症患者的病程, 很多学者研究了放射性肺炎的预测因素。肺组织对放射线敏感性是放射性肺炎发生的关键因素。照射体积是肺癌放疗中最重要的因素。临床剂量—体积因素对于放射性肺炎有重要影响^[2]。3D 影像和治疗计划系统的发展伴随众多剂量—体积关系的理论数学模型的发展, 预测放疗体积对于正常肺组织损伤的影响。这些模型试图纳入体积变量, 剂量反应模型预测正常肺组织结构的功能受放疗的影响。

1 临床因素对放射性肺炎发生的影响

目前关于放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)

基金项目: 国家自然科学基金资助(81372407)

通讯作者: 宋启斌, 教授, 主任医师, 博士; 武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北省武汉市武昌区张之洞路 99 号(430060); E-mail: qibinsong@163.com

收稿日期: 2015-10-06

的研究报道很多, 临床相关因素包括患者的一般状况, 如年龄、性别、肺功能等, 以及肿瘤类型和部位等。

1.1 一般状况

一般来说, 老龄患者更加容易发生放射性肺炎, 可能与免疫力降低有关。女性的发病率比男性高。一般状况较好的患者比一般状况差的患者发生放射性肺炎的风险小^[3]。有研究认为女性、有吸烟史、合并化疗和基础肺疾病、肺功能降低、身体状况评分低及肿瘤体积大等因素可增加放射性肺炎的发生风险^[4]。

1.2 肿瘤部位

一般来说, 中上叶肺癌的患者发生放射性肺炎的概率低于下叶肺癌的患者。肿瘤分散的患者较肿瘤集中的患者更易发生放射性肺炎。表浅部肿瘤较深层肿瘤发生放射性肺炎的概率低。对于立体定向放疗的患者来说, 严重肺气肿的患者发生放射性肺炎的风险要低些^[5]。

1.3 个体放射敏感性

个体的敏感性是指一个生物群体的不同个体间对放疗的敏感性存在着较明显的差异。而且同一个体在不同发育阶段的放射敏感性也会有较大差异。

随着个体的发育成熟放射敏感性逐渐降低。还有一种情况是不同器官、组织和细胞的敏感性,不同组织和细胞对放射性损伤的反应是不一样的,有时存在着很大的差别。这种差异性和很多因素有关,衡量方式的不同也会带来不同的评估结果。细胞核的放射敏感性显著高于胞浆。

2 放射治疗参数对放射性肺炎的影响

2.1 放疗剂量

放疗剂量对放射性肺炎的发生有直接影响。总的来说剂量越大,效应越显著,但并不是简单的线性关系。线性关系只存在于某个剂量区间内,而在剂量极大或极小的情况下并不是这样。正常肺组织所接受的放疗总剂量是预测放射性肺炎的重要因素。肺照射剂量达 20Gy 与 3 级放射性肺炎密切相关。大多数剂量学参数用于评估放射性肺炎的发生。平均肺剂量(MLD)和 20Gy 肺体积(V_{20})可用于预测放射性肺炎^[6]。Tsujino 等^[7]研究了 43 例小细胞肺癌患者,均接受超分割放疗(45Gy/30fr, bid),结果发现 $V_{15,20,30}$ 和正常组织并发症可能与放射性肺炎的发生相关。同一剂量的照射,如果分成几次给予,其产生的生物效应低于一次给予的效应,分次愈多,各次的间隔时间愈长,则生物效应愈小。这显然和机体的修复过程有关。一般情况下剂量率愈高,生物效应越显著,但当剂量率达到一定范围时,生物效应与剂量率之间则失去比例关系。

2.2 照射部位和面积

机体接受照射的部位对生物效应有着明显的影响,这与接受照射的部位所包含的器官在机体存活中所起的作用大小有着密切的联系,也与照射部位的器官组织对放射性损伤的耐受程度有关。在实际临床工作中,我们会发现如果受照射的面积越大,生物效应就愈显著。对转移性肺癌经 SBRT 可以降低正常肺组织的并发症^[8]。

3 DVH 参数与放射性肺炎的相关性

DVH 是目前二维适形放疗中被广泛应用的评估治疗计划的有力工具。它以简洁、明了的方式显示了靶区和正常组织中剂量和体积的关系,特别是对

正常器官的放射耐受性与受照体积的关系能够直接地进行描述。剂量体积直方图 (dose volume histograms, DVH) 研究放疗所致肺损伤提供了一系列物理参数,有 V_{dose} (受到一定剂量以上照射的肺体积占全肺总体积的百分数)、平均肺剂量 (mean lung dose, MLD)、正常组织并发症概率 (normal tissue complication probability, NTCP), 在当代三维放疗计划系统中, DVH 参数与放射性肺损伤概率相关的主要方面如下。

3.1 V_{dose}

V_{dose} 指照射总剂量高于一定阈剂量的肺体积占全肺(两侧肺)总体积的百分数。肺脏是一个并型组织,也就是说,肺的功能是由许许多多的功能单位以网状结构的形式组成。如果一部分功能单位遭到破坏,并不损害其他单位的功能。由此可见,发生放射性肺损伤的严重程度与超过肺放射性耐受量(阈值)的肺体积大小之间可能存在着非常密切的关系。为了研究剂量—体积因素与放射性肺炎的相关性, Matsuo 等^[2]研究了 74 例接受 SBRT 的肺癌患者。结果发现 15 例患者(20.3%)发生 2 级以上的放射性肺炎。肺 V_{25} 和 PTV 体积是重要的影响因素。SBRT 中 $PTV \geq 37.7\text{ml}$ 和 $V_{25} \geq 4.2\%$ 提示 2 级以上放射性肺炎的风险为 50%^[2]。

3.2 平均肺剂量(mean lung dose, MLD)

MLD 是指全肺受照射的平均剂量。MLD 与放射性肺炎显著相关,MLD 高的患者放射性肺炎发生率高。特别是当 MLD 超过 20Gy 时,放射性肺炎的发生率基本上都在 20% 以上^[9]。Dang 等^[10]认为 MLD 和年龄是放射性肺炎的危险因素。MLD 和 V_{20} 对于 2 级和 3 级以上的 RP 有较好的预测。Agrawal 等^[11]验证了放射性肺炎和剂量体积因素存在关联。 V_{20} 、 V_5 和 MLD 可以评估放射性肺炎的风险。放射性肺炎患者的平均 V_{20} 和 MLD 分别是 33.6% 和 18.8Gy, 与无放射性肺炎组有显著差异。55% 的患者 $V_{20} < 37\%$, 58% 的患者 $MLD < 20\text{Gy}$ 均出现放射性肺炎^[11]。Kong 等^[12]研究了 109 例非小细胞肺癌患者,发现 14.6% 的患者出现 2 级和 3 级放射性肺炎,与肺剂量—体积参数相关,例如 MLD、 V_{20} 和 NTCP。按照 30% 的 cutoff 值, V_{20} 和 MLD 的阳性预测值是 50%~71%, 阴性预测值是 85%~89%。

3.3 正常组织并发症概率(NTCP)和 LKB 模型

NTCP 是假设放射性肺炎与放疗剂量的关系是 S 形剂量反应曲线, 根据整个肺的放疗耐受剂量和剂量反应曲线的坡度建立数学模型, 运用这一模型来计算放疗引起肺损伤的可能性。在临床上证明它与正常组织并发症发生概率大小存在相关性后, 把它作为比较不同治疗方案优劣的间接参数。如果能根据 DVH 直接算出每个计划中正常组织发生并发症概率的大小, 则不同计划的优劣就一目了然。即把 DVH 转化为器官或组织的体积(V)受到有效剂量(D_{eff})照射的器官或组织损伤, NTCP 是一个非常好的预测放射性肺损伤的因子($P < 0.05$)。尽管它的大小并不像人们想象的那样准确地评估事实上的放射性肺损伤的大小, 但它与放射性肺损伤之间的相关性, 仍然是现有的方法中最为密切的。LKB (Lyman-Kutcher-Burman) 模型是描述给定器官的部分体积接受均匀剂量照射时, 照射剂量和 NTCP 关系的乙状曲线。曲线由 3 个参数决定, TD50: 放疗后 5 年内 50% 的患者有可能出现放疗并发症的剂量; m: 剂量效应曲线在 TD50 的斜率; n: 体积指数(范围: 0~1), 反映不同组织器官对放疗反应的体积效应, 肺的体积效应指数 n 值在 0.7~0.8 之间, 表明放疗后出现并发症与受照肺体积关系较大。Tsougos 等^[13]评估了非小细胞肺癌患者放疗后, LKB 正常组织并发症概率(NTCP) 模型预测放射性肺炎发生风险的价值。该研究基于 47 例接受放射治疗的 III 期非小细胞肺癌患者。对于每个患者的肺 DVH 和临床治疗疗效进行评估。经治疗后 18 个月的随访, 记录放疗反应和肺功能测试结果, 用于评估放射性肺炎的表现。结果发现 13 例患者评估为放射性肺炎 3 级, 28 例为放射性肺炎 2 级。NTCP 模型测试每组患者的身体同侧肺剂量分布, 发现所有的模型都可以 2 级预测放射性肺炎的发生, LKB 模型得出的结果最好。对于肺癌放疗来说, 利用不同的放射生物学参数可以改变 NTCP 的结果。

4 免疫系统在放射性肺炎发生中的作用

在放疗前或放疗期间检测血液标志物可反映放射性肺损伤的易感性。研究发现, 免疫系统不仅在放射性肺损伤的形成、发展中起作用, 而且在放射性肺

损伤的预测方面也有意义^[14]。远在出现临床症状之前, 受照射的肺组织就启动了一系列生物学的改变, 细胞因子的级联效应是我们研究较深刻的一方面。炎症免疫调节研究显示放射性肺损伤是局部组织和趋化因子、黏附分子、炎症性细胞因子及成纤维细胞因子介导的免疫细胞之间复杂的相互作用的结果。在放射性肺损伤部位细胞和体液因子的相互作用, 表现为免疫细胞和细胞因子的炎症性反应。

4.1 免疫细胞介导放射性肺炎

参与放射性肺炎的细胞主要有内皮细胞、淋巴细胞、巨噬细胞, 而放射性肺纤维化阶段还有肺成纤维细胞的参与^[15]。在放射性肺炎发生阶段, 特异性的 T 淋巴细胞亚群参与调控胸部放疗后肺组织炎症反应和修复过程^[16]。成熟淋巴细胞参与保护肺组织免于纤维化。Th1 和 Th2 细胞极化在免疫应答中发挥重要作用。Th1 细胞促进 IL-2 和 IFN- γ 的分泌, 增强细胞免疫应答, Th1 细胞促进 IL-4 和 IL-10 的分泌, 促进免疫球蛋白的生成。Th2 细胞应答在进展期肺炎中发挥主导作用, 进一步导致肺纤维化^[17]。

4.2 细胞因子在放射性肺炎中的调控作用

调控放射性肺炎发生的关键细胞因子是 TGF- β , 介导肺成纤维细胞向肌成纤维细胞分化, 促进胶原蛋白合成。TNF- α 有前炎症和免疫调控作用, 在放射性肺炎发生的早期发挥重要作用^[17]。肝细胞生长因子(HGF)参与放射性肺损伤修复, 血小板衍生生长因子(PDGF)刺激肺纤维化时成纤维细胞的增殖和迁移。巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和巨噬细胞趋化蛋白(MCP-1)可以促进巨噬细胞进入照射损伤的肺组织。巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-1 β 和 MIP-2 在肺纤维化前期发挥重要作用^[15]。

白细胞介素也参与放射性肺炎的发生。IL-8 有趋化和血管生成活性, 促进胶原形成。抗炎症的白细胞介素, 如 IL-4、IL-10 和 IL-13, 可以抑制 TNF- α 的作用^[18], 与多种炎症因子相互作用, 也参与放射性肺炎的发生。IL-6 是一种急性时相细胞因子, 主要参与淋巴细胞介导的肺泡炎症。IL-10 会增加放射剂量反应。同样, 细胞黏附分子也会在放射性肺炎的肺泡上皮细胞中表达上调^[16]。

综上所述, 放射性肺炎的发生涉及到患者的临床因素、放射物理学因素、免疫系统因素等。了解这些因素对于人们加深对放射性肺炎的认识, 加强预

防,减少并发症有一定的作用。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Matsuo Y, Shibuya K, Nakamura M, et al. Dose-volume metrics associated with radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 83(4):e545-e549.
- [3] Shimizu T, Sekine I, Sumi M, et al. Concurrent chemoradiotherapy for limited-disease small cell lung cancer in elderly patients aged 75 years or older[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 37:181-185.
- [4] 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.
- [5] Ishijima M, Nakayama H, Itonaga T, et al. Patients with severe emphysema have a low risk of radiation pneumonitis following stereotactic body radiotherapy[J]. *Br J Radiol*, 2015, 88(1046):20140596.
- [6] Wang W, Xu Y, Schipper M, et al. Effect of normal lung definition on lung dosimetry and lung toxicity prediction in radiation therapy treatment planning[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(6):956-963.
- [7] Tsujino K, Hirota S, Kotani Y, et al. Radiation Pneumonitis following concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: dose-volume histogram analysis and comparison with conventional chemoradiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(8):1100-1105.
- [8] Takahashi W, Yamashita H, Kida S, et al. Verification of planning target volume settings in volumetric modulated arc therapy for stereotactic body radiation therapy by using in-treatment 4-dimensional cone beam computed tomography[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(3):426-431.
- [9] Dang J, Li G, Zang S, et al. Risk and predictors for early radiation pneumonitis in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with concurrent or sequential chemoradiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9(172):1-6.
- [10] Dang J, Li G, Ma L, et al. Predictors of grade ≥ 2 and grade ≥ 3 radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy[J]. *Acta Oncol*, 2013, 52(6):1175-1180.
- [11] Agrawal S, Kumar S, Lawrence A, et al. Ipsilateral lung dose volume parameters predict radiation pneumonitis in addition to classical dose volume parameters in locally advanced NSCLC treated with combined modality therapy [J]. *South Asian J Cancer*, 2014, 3(1):13-15.
- [12] Kong FM, Hayman JA, Griffith KA. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (nscle): predictors for radiation pneumonitis and fibrosis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(9):1075-1086.
- [13] Tsougos I, Nilsson P, Theodorou K, et al. NTCP modelling and pulmonary function tests evaluation for the prediction of radiation induced pneumonitis in non-small-cell lung cancer radiotherapy[J]. *Phys Med Biol*, 2007, 52(4):1055-1073.
- [14] Tsoutsou PG. The interplay between radiation and the immune system in the field of post-radical pneumonitis and fibrosis and why it is important to understand it[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(13):1781-1783.
- [15] Hunninghake GM. A new hope for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22):2142-2143.
- [16] Medhora M, Gao F, Jacobs ER, et al. Radiation damage to the lung: mitigation by angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors[J]. *Respirology*, 2012, 17:66-71.
- [17] Dela Cruz CS, Kang MJ, Cho WK, et al. Transgenic modelling of cytokine polarization in the lung[J]. *Immunology*, 2011, 132:9-17.
- [18] Ward PA, Hunninghake GW. Lung inflammation and fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157:S123-S129.