

放射性肺损伤的影响因素及防治对策

熊威斌

蔡玲教授

2017.05.25

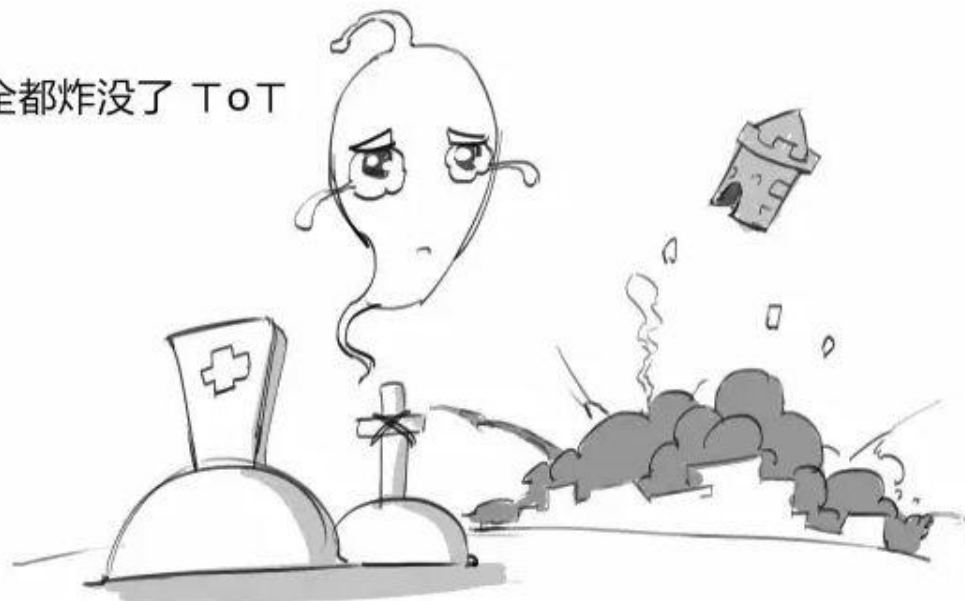
概述

- ❖ 放射性肺损伤是由于肺癌、乳腺癌、食管癌、恶性淋巴瘤或胸部其他恶性肿瘤经放射治疗后，在放射野内的正常肺组织受到损伤而引起的炎症反应。轻者无症状，炎症可自行消退；重者肺脏发生广泛纤维化，导致呼吸功能损害，甚致呼吸衰竭。

- ❖ 发生率：报道的发生率差异很大，从 **1% ~ 43%** 不等。

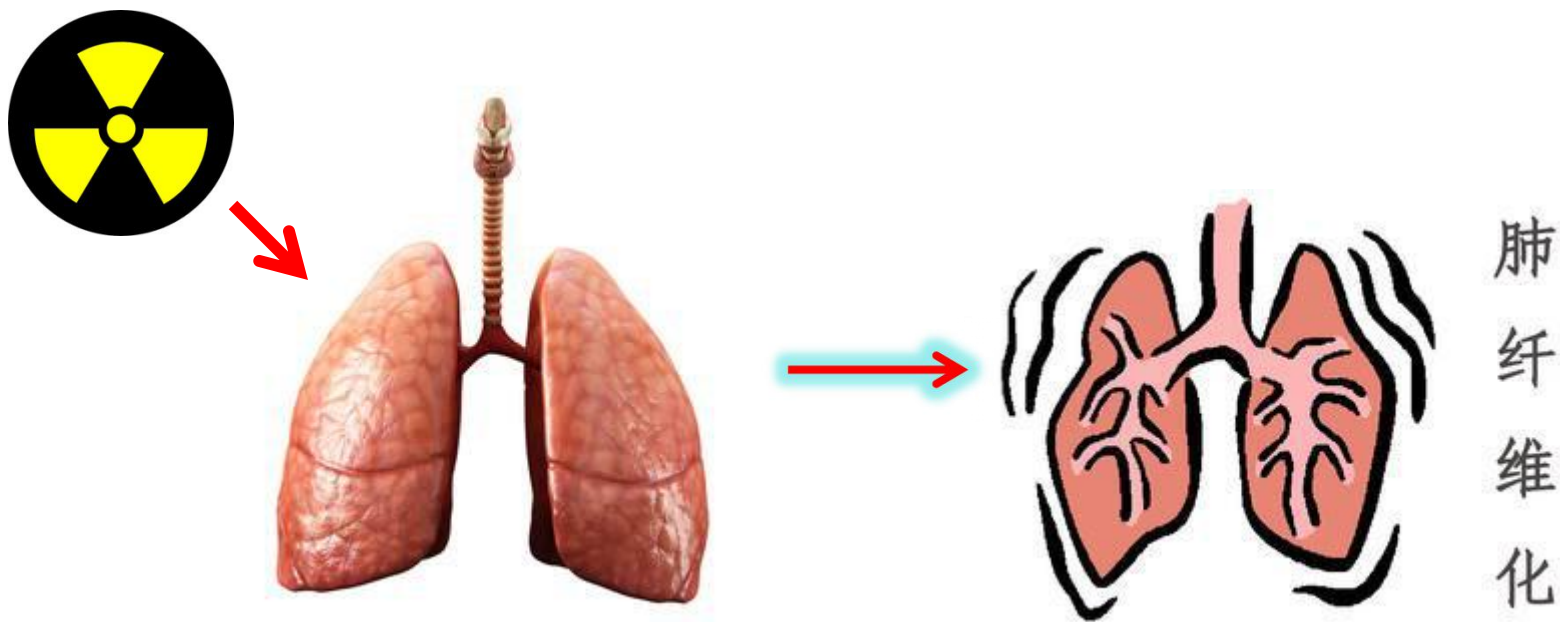
放疗就像枪炮

全都炸没了 T o T



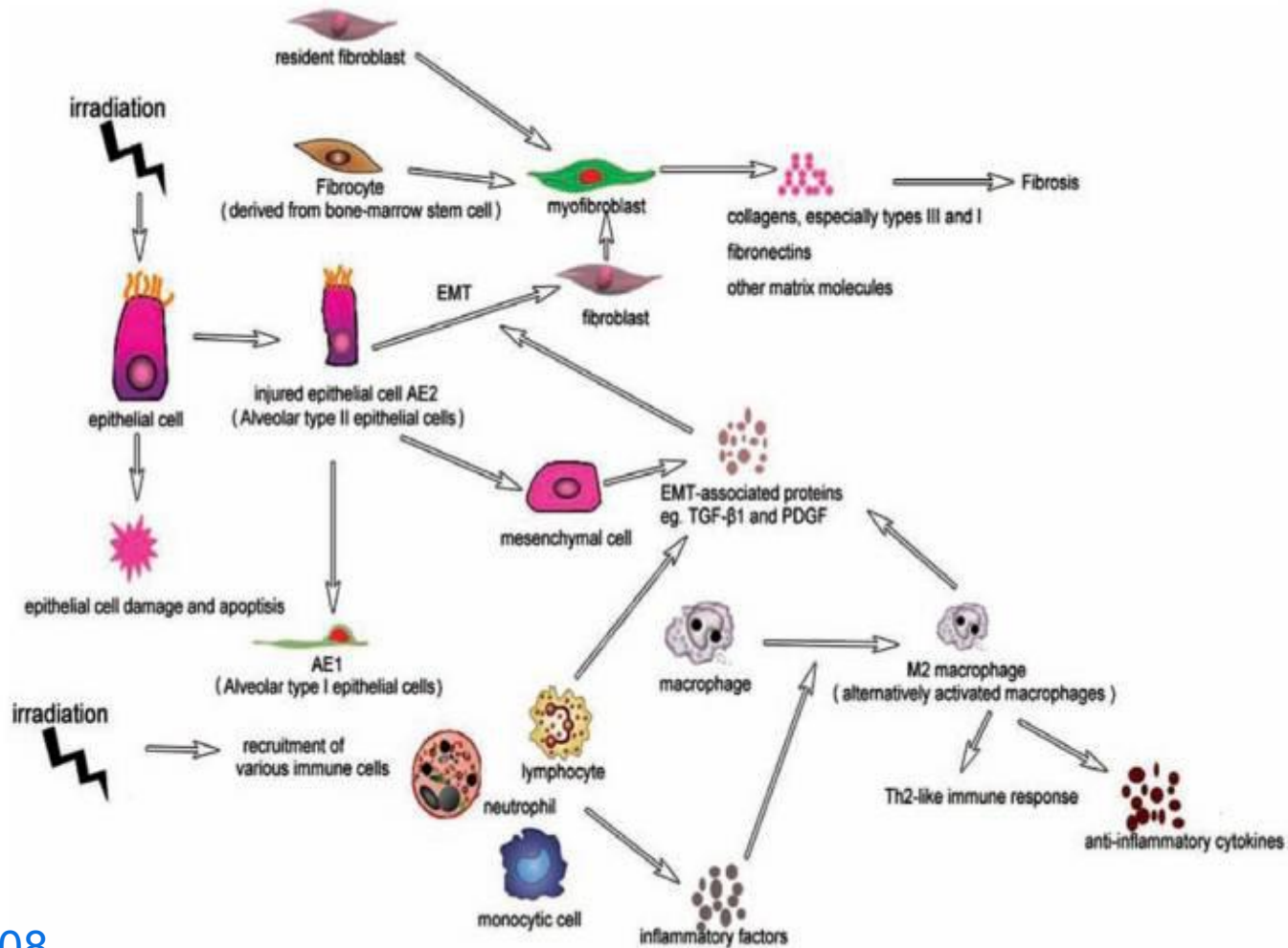
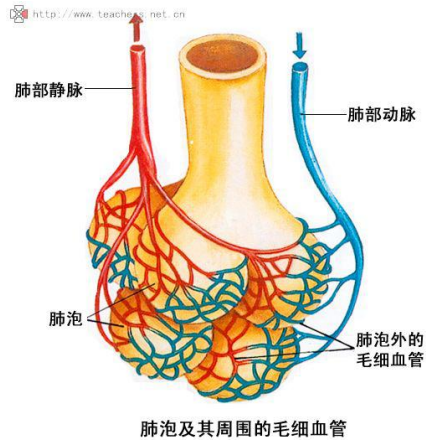
概述

- ❖ 放射性肺损伤一般分为两个阶段：早期(6个月内)称为放射性肺炎；晚期(6个月后)称为放射性肺纤维化。



发生机制

❖ 正常肺组织中对射线最敏感的肺部结构为肺泡毛细血管复合体；



多种细胞参与到了放射性肺损伤的发生发展过程中

*Ghafoori et al.2008

诊断

❖ 放射性肺损伤通常是一个排除性诊断。

临床表现：症状轻微者，可出现低热及咳嗽、胸闷等非特异性呼吸道症状；较重者可有呼吸困难、胸痛、持续性干咳，伴或不伴少量白痰及痰中带血；严重者可出现急性呼吸窘迫、高热甚至死亡。



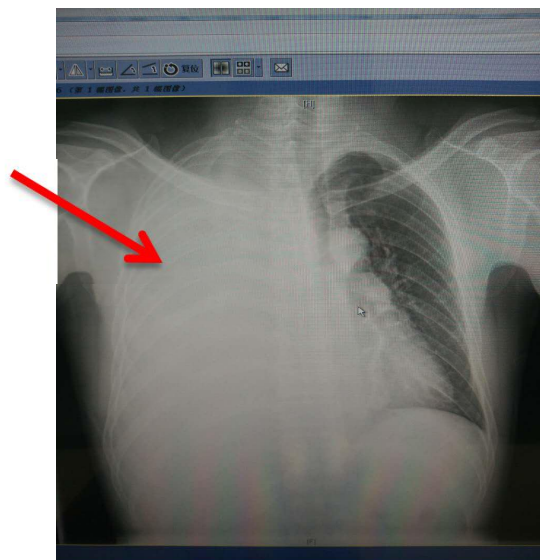
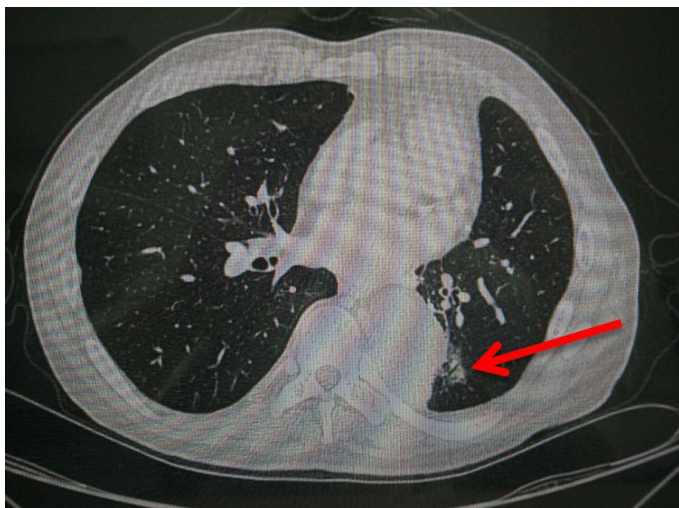
诊断

❖ 影像学特征

早期表现：胸片可显示与放射野一致的弥漫性片状密度增高影；

中期表现：不按肺叶、肺段分布的肺实变，其内可见有支气管充气征、肺泡囊、小叶间隔增厚；

晚期表现：照射野内长条状、大片状密度增高影，边缘锐利呈“刀切状”，同侧胸膜增厚，支气管、肺门、纵膈、横膈牵拉移位等肺容积缩小改变。



分级

美国肿瘤放射治疗协作组和欧洲肿瘤治疗研究协作组(RTOG/EORTC) 诊断分级标准:

急性放射性肺炎:

0级: 无变化;

I级: 轻度干咳或劳累性呼吸困难;

II级: 持续性咳嗽需要麻醉性镇咳剂, 轻微活动即出现呼吸困难, 但休息时无呼吸困难;

III级: 严重咳嗽麻醉性镇咳剂无缓解, 休息时有呼吸困难, 出现急性肺炎的临床表现或放射影像学改变, 需间断吸氧或激素治疗;

IV级: 严重呼吸困难, 需要持续吸氧。

晚期放射性肺纤维化:

0级: 无变化;

I级: 无症状或症状轻微如干咳, 放射影像学轻微改变;

II级: 有中度症状的肺纤维化或肺炎表现(剧烈咳嗽)低热, 放射影像学有斑片状浸润改变;

III级: 有严重症状的肺纤维化或肺炎表现, 放射影像学有致密阴影;

IV级: 出现严重呼吸困难, 需要持续吸氧或辅助呼吸。

影响因素

❖ 患者状态

年龄： 多项研究显示：年老者相比于年轻者，更易患放射性肺损伤，但年龄并不是放射性肺损伤的一个独立危险因素；

PS评分： 评分越低，放射性肺损伤发生风险趋向于越高；

肺功能： 有文献报道：肺功能差的患者放射性肺损伤的风险高。但也有研究指出，患者肺功能差可能与放射性肺损伤并无关系，推测原因为：肺功能差患者肺氧合差，乏氧状态下放射性损伤也小。

吸烟： 有研究指出**持续吸烟状态**能防止放射性肺损伤，有证据显示接受胸部放疗的吸烟患者肺泡灌洗液中炎性标志物水平**低于**不吸烟患者

。

Ivan et al.2012; Wang et al.2013

影响因素

❖ 肿瘤部位

中、下肺叶肿瘤接受放疗时发生放射性肺损伤风险增高:

可能原因① 中、下肺呼吸动度大，导致放疗期间正常肺组织受照体积增多；

②中、下肺通气/血流变化大，导致放疗期间受照部位氧自由基产生增多，增加肺损伤；

Ivan et al. 2012;

影响因素

❖ 化疗

可能增加放射性肺损伤的药物：博来霉素、铂类、环磷酰胺、长春新碱、伊立替康、紫杉类、阿霉素、更生霉素、丝裂霉素、吉西他滨及靶向药厄洛替尼和贝伐单抗；

化疗时机：某些研究表明同步放化疗比序贯放化疗放射性肺损伤风险更高，但也有研究指出序贯放化疗的放射性肺损伤风险高于同步放化疗。推测原因：**通常接受序贯放化疗的患者一般状态会相对较差，更易于发生有症状的放射性肺损伤；此外，同步放化疗时所用的化疗药物剂量一般会小于序贯化疗；**

化疗方案：有研究表明，**紫杉醇-卡铂联合化疗的放射性肺损伤风险高于顺铂-依托泊苷联合。**

McDonald et al.1995; Taghian et al.2001; Rancati et al. 2003; Urbanic et al.2009; Lind et al. 2012; Ivan et al. 2012; Palma et al.2013;

影响因素

❖ 放疗

常用剂量参数与放射性肺损伤：

V20(受照剂量 $>20\text{Gy}$ 的肺体积)和MLD(平均肺剂量)是与放射性肺损伤关系非常密切的剂量参数；

常规分割放疗中，PTV V20 $>30\%$ ，发生有症状的(≥ 2 级)放射性肺损伤风险增高；MLD $>20\text{Gy}$ ，放射性肺损伤风险增高；

立体定向放疗中，V20 $>10\%$ 及MLD $>6\text{Gy}$ 与2-4级放射性肺损伤高度相关；

Ivan et al.2012; Tsujino et al.2003; Hideomi Yamashita et al.2014

影响因素

❖ 放疗

放疗方式与放射性肺损伤:

3D-CRT vs IMRT: 根据目前的相关研究, 在对肺癌的局部控制及损伤方面, 3D-CRT和IMRT并无明显差异, 但4D-CT/IMRT较3D-CRT技术相比可延长OS, 更能保护正常肺组织, 减轻肺损伤。

Bingqi YU et al.2015

❖ 潜在的放射性肺损伤早期标志物

理论上，一系列促炎及促纤维化的细胞因子和分子参与到了放射性肺损伤的发生和发展过程中，通过检测这些细胞因子和分子水平，似乎能较早期发现放射性肺损伤。

Interleukins **IL-1a** and **IL-6**

Transforming growth factor (**TGF**)- β 1

Soluble intracellular adhesion molecule (SICAM)-1

Cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1)

Serum mucin-like glycoprotein antigen KL-6

Exhaled nitric oxide

Pulmonary surfactant protein D

❖ 潜在的放射性肺损伤早期标志物

有研究显示血清**TGFβ1**持续升高的患者罹患放射性肺损伤的风险增高。放射治疗期间及放疗后，持续血清**IL1a**和**IL6**升高也与放射性肺损伤相关；

同样，也有研究表明血清中**TGFβ1**、**IL1a** 及**IL6**与放射性肺损伤并无关联。推测原因：促炎及促纤维化的细胞因子和分子虽然在放射性肺损伤局部升高，但是可能并不一定会穿透血管进入血液循环，因此通过血液检测到的分子水平并不能准确反映其在肺组织中的水平。

防治策略

❖ 放射性肺损伤治疗的一些研究

Name	Molecular Type	Target/Action	Stage
SM16	Antibody	Anti-TGF- β type 1 receptor	Animal testing
LY2109761	Quinoline-derived compound	Dual inhibitor of TGF- β receptor types I and II	Animal testing
AKF-PD	Pyridone	Inhibitor of connective tissue growth factor expression	Animal testing
TGF- β inhibitor	Antibody	Anti-TGF- β	Animal testing
SB203580	Pyridinylimidazole compound	Inhibitor of TGF- β /Smad signal transduction	Cellular assays
WP631	Bisintercalating anthracycline antibiotic	DNA intercalator, inhibits cell proliferation	Cellular assays
MyD88	Recombinant protein	A key intracellular adaptor of TLR signaling, regulates innate immunity	Animal testing
SOD-TAT	Recombinant protein	Targets oxidative damage	Animal testing
H ₂	Hydrogen molecule	Antioxidant that reduces ROS and suppresses oxidative stress-induced injury	In cell and animal testing
TNF- α receptor I expression vector	Plasmid	Inhibitor of TNF- α activity	In cell and animal testing
Glucocorticosteroids	Steroid	Immunoregulation, restoration of the immunological balance	In clinical use
Sivelestat	Small molecule	Inhibitor of neutrophil elastase, decreases collagen deposition and the accumulation of neutrophils	In clinical use

防治策略

❖ 放射性肺损伤治疗的一些研究

Amifostine(阿米福汀): 体内代谢产物富含巯基，能清除组织中的自由基；

ACEI(卡托普利等): 一些研究在小鼠上证实ACEI能用于缓解放射性肺炎，但用于人体的实验数据较少。ACEI其作用原理主要为：抑制血管重塑并降低TGF β 的水平，以此减少肺纤维化；

Pentoxifylline(PTX)己酮可可碱: 一些研究在小鼠上证实其能降低肺泡间隔增厚及肺纤维化；

大环内酯类抗生素: 能够积聚在炎症细胞中，减少氧自由基的产生。

Prashanth Giridhar et al.2015; Vivek Mehta.2005

防治策略

❖ 放射性肺损伤临床治疗

治疗首选激素① 急性期：泼尼松40-60mg/d，持续2周。症状改善后逐渐减量10-15mg/d，总疗程3-8周；②重症：甲泼尼龙40-160mg/d静滴，症状缓解后逐渐减量改为口服甲泼尼龙或泼尼松；激素对放射性肺纤维化效果差。

吸氧、祛痰和支气管扩张剂的应用

合并感染时选用抗生素



THANK YOU !