

• 论著 •

单光子发射型计算机断层肺灌注扫描联合肺功能检查筛选发生放射性肺炎高危人群的价值

王冬青 张开国 李宝生 孙洪福 王中堂 霍宗伟 张兴国

【摘要】 目的 探讨放疗前单光子发射型计算机断层扫描(SPECT)肺血流灌注显像联合肺功能检查(RFTs)筛选发生放射性肺炎(RP)高危人群的价值。**方法** 前瞻性入组57例接受根治性三维适形或调强放疗的Ⅲ期非小细胞肺癌患者,治疗结束后随访观察,采用NCI CTC 3.0标准对RP进行分级。所有患者放疗前行SPECT肺灌注扫描和RFTs以评价基础肺功能。分析肺功能损伤与发生RP风险的相关性。**结果** RP组肺通气功能参数有下降趋势,但没有达到具有统计学意义的程度(P 值范围0.111~0.854),然而当患者放疗前用力肺活量(FVC)≤2.4 L或第1秒用力呼气容积(FEV_{1.0})≤1.8 L或平均用力呼气流量(FEF_{25%~75%})≤2.0 L/s时发生RP的概率显著增加,具有统计学意义($P=0.017, 0.026, 0.042$)。FVC是RP发生的独立影响因素($B=3.045, P=0.027$),但是FVC与FEV_{1.0}、FEF_{25%~75%}之间均具有共线性($r=0.843, 0.600, P$ 均<0.001)。**结论** 放疗前行肺功能检查评价患者基础肺功能,对筛选发生RP高危人群具有重要的临床价值。

【关键词】 体层摄影术,发射型计算机,单光子; 癌,非小细胞肺; 呼吸功能试验; 放射性肺炎

Single-photon emission computed tomography lung perfusion combining with respiratory function tests for screening high-risk population of radiation pneumonitis WANG Dong-qing, ZHANG Kai-guo, LI Bao-sheng, SUN Hong-fu, WANG Zhong-tang, HUO Zong-wei, ZHANG Xing-guo. Sixth Department of Radiotherapy, Shandong Tumor Hospital, Jinan 250117, China

Corresponding author: LI Bao-sheng, Email: baoshli@yahoo.com

【Abstract】 Objective To investigate the value for screening high-risk population of radiation pneumonitis (RP) with single-photon emission computed tomography (SPECT) lung perfusion combining respiratory function tests (RFTs) before radiation therapy (RT). **Methods** A total of 57 cases with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with radical three dimensional conformal or intensity-modulated radiotherapy were recruited and followed-up prospectively. The grade of RP was evaluated according to the NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0). All patients performed with SPECT lung perfusion and RFTs before RT to evaluate the base-line lung function. The correlation among the base-line lung function and RP occurrence was analyzed. **Results** Although parameters for RFTs trend to decline in RP group, there was no statistical significance observed (P value 0.111-0.854), however, if patient with FVC ≤ 2.4 L or FEV_{1.0} ≤ 1.8 L or FEF_{25%~75%} ≤ 2.0 L/s before RT, the probability of RP occurrence was increased significantly ($P=0.017, 0.026, 0.042$, respectively). FVC was an independent risk factor ($B=3.045, P=0.027$) associated with RP, but colinearity with FEV_{1.0}, and FEF_{25%~75%} (Pearson $r=0.843, 0.600$, respectively, $P<0.001$). **Conclusions** Base-line lung function tests before RT is important for screening high-risk population of radiation pneumonitis.

【Key words】 Tomography, emission-computed, single-photon; Carcinoma, non-small-cell lung; Respiratory function tests; Radiation pneumonitis

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.08.080

基金项目: 国家自然科学基金项目(30970861); 山东省科技攻关计划(2006GG2202012)

作者单位: 250117 济南, 山东省肿瘤医院放疗六科(王冬青、李宝生、孙洪福、王中堂), 核医学科(霍宗伟), 胸外科(张兴国); 滕州市中心人民医院肿瘤科(张开国)

通讯作者: 李宝生, Email: baoshli@yahoo.com

最近的研究数据^[1-4]显示在接受根治性放化综合治疗的局部进展期肺癌患者,发生有临床症状的放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)有7.0%~32.0%,发生严重的RP(≥3级)有2.6%~18%,发生致死性的RP有0~2.0%。RP的发生降低了患者的生活质量,甚至危及患者的生命。研究^[5-12]显示RP的发生除

与剂量体积因素相关以外,还可能受患者自身因素的影响。这些影响因素众多,包括患者的性别^[5-6]、年龄^[5]、PS评分^[5-7]、基础肺功能^[6-8]等。这些因素的综合影响可能是患者个体对剂量易感性差异的一个原因,从而导致临床工作中应用剂量体积参数评估RP风险的准确性降低。目前仍有许多临床因素与RP的关系尚未明确,并仍存在争议,如基础肺功能对RP的影响^[5,13]。因此,本研究分析了剂量学参数和临床因素与RP的相关性,并采用单光子发射型计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography, SPECT)联合肺呼吸功能检查(respiratory function tests, RFTs)评价基础肺功能,重点分析基础肺功能对RP发生的影响。现将结果报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:前瞻性入组2006年3月至2010年1月在山东省肿瘤医院行胸部放疗的局部进展期非小细胞肺癌(NSCLC)患者57例。入组标准:经细胞学或组织学确诊的ⅢA或ⅢB期初治的NSCLC,无胸部手术史;Karnofsky评分 ≥ 80 分;所有患者接受三维适形(3D-CRT)或调强(IMRT)放射治疗。患者签订治疗协议书。其中男48例,女9例;年龄34~75岁,中位年龄63岁;ⅢA和ⅢB分别为19例和38例(AJCC 2002);79%的患者有吸烟史。

2. 治疗方法:所有患者放疗前行GE公司Infinia型双探头SPECT肺动脉血流灌注显像检查。显像剂为锝-99m(^{99m}Tc)标记的人血清大颗粒聚合白蛋白(MAA),经肘静脉缓慢注射^{99m}Tc-MAA约185 MBq后即刻行SPECT肺灌注扫描。同期行肺呼吸功能检查(RFTs),包括用力肺活量(FVC),第1秒用力呼气容积(FEV_{1.0}),平均用力呼气流量(FEF_{25%~75%})等。采用PET/CT(discovery LS, GE)扫描模拟定位,负压成型垫固定体位。于Philips Pinnacle³治疗计划系统勾画大体肿瘤靶区(GTV),包括肺部原发灶和转移淋巴结,在GTV的基础上外放1~1.5 cm形成计划靶区(PTV)。经物理师制订3D-CRT或IMRT计划。所有患者给予根治性放疗剂量54.0~79.2 Gy,中位剂量68.0 Gy。PTV处方剂量2.0 Gy/次,5次/周,放疗40 Gy/4周后改行加速超分割放疗,给予1.4 Gy/次,2次/d,间隔6~8 h。所有执行计划均经肿瘤放疗医师及物理师评估,至少90%等剂量曲线包绕至少95%的PTV。危及器官限制:双肺接受20 Gy的照射体积占全肺体积百分比(V₂₀)通常限制在33%以内,其中5例患者V₂₀提升至35%。心脏D_{1/3} < 50 Gy,食管D_{max} < 60 Gy,脊髓D_{max} < 45 Gy。其中86.6%的患者同步或序贯含铂类方

案的化疗2~4个周期。

3. 基础肺功能评价:依据SPECT肺血流灌注图像目视分析(图1),参考文献^[14-15],依据肺灌注缺损面积大小分为0~3级。依据RFTs,由有经验的呼吸外科专家评价肺通气功能,根据肺功能受损严重程度分为:0级,肺通气功能正常;1级,肺通气功能轻度受损;2级,肺通气功能中度受损;3级,肺通气功能重度受损。定量分析指标包括肺活量(VC),FVC,第0.5秒用力呼气容积(FEV_{0.5})和FEV_{1.0},呼气25%、75%、25%~75%、75%~85%的用力呼气流量(FEF_{25%}、FEF_{75%}、FEF_{25%~75%}、FEF_{75%~85%}),最大呼气流速(PEF),每分钟最大通气量(MVV)。上述指标均分析其实测值及实测值与预计值的百分比。本研究缺乏一氧化碳弥散量的相关数据。

4. 放射性肺炎(RP)分级方法:采用NCI CTC 3.0标准对RP进行分级:依据分级分为两组分类变量,即RP组(≥ 2 级)和No-RP组(≤ 1 级)。

5. 随访及统计学分析:随访主要经电话随访和患者多次入院复查跟踪随访。统计软件为SPSS 11.5版本,单因素分析采用卡方检验和独立样本t检验,多因素分析采用Logistic回归(逐步剔除法),相关性分析计算Pearson相关系数。预测参数的最佳阈值根据受试者工作特征曲线(ROC)计算,即阈值点ROC曲线下面积最大。

结果

1. RP随访结果:入组患者中位随访14个月(1~43个月), ≥ 2 级RP累积发生率为19.3%。80.7%的患者发生0~1级肺损伤,其中80%的患者无临床表现,但胸部CT片存在斑片状或条索状纤维灶。发生2级和3级RP的患者分别有7例(12%)和3例(5%),有1例(1.8%)女性患者在放疗结束后死于RP和肿瘤进展。

2. 基础肺功能评价:SPECT肺灌注显像发现0~1级、2级、3级肺血流灌注损伤的分别各有25例、20例、12例;RFTs检查发现0~1级、2级、3级通气功能损伤的分别各有47例、7例、3例。肺灌注损伤分级和肺通气功能损伤分级之间有显著相关性($\chi^2 = 18.38$, $P < 0.001$),且呈线性相关($r = 0.847$, $P < 0.001$)。

3. 临床因素和剂量体积参数与RP的相关性:单因素分析显示年龄、性别、临床分期、含铂类的化疗在两组之间(RP组和No-RP组)构成比无统计学差异($P > 0.05$)。该两组之间双肺平均照射剂量(MLD)具有统计学差异(表1)。单因素分析显示双肺接受20 Gy的照射体积占双肺体积百分比(V₂₀)和MLD均与

表1 剂量体积参数在两组之间的比较结果($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 双肺体积(cm^3) | 肿瘤靶区体积(cm^3) | 双肺 V_{20} (%) | MLD(Gy) |
|------------|----|-----------------------|-------------------------|-----------------|--------------|
| RP组 | 11 | 2928.1 ± 874.0 | 285.1 ± 323.5 | 30.02 ± 7.60 | 18.65 ± 4.83 |
| No-RP组 | 46 | 3583.3 ± 1125.3 | 137.6 ± 131.0 | 28.87 ± 8.20 | 15.75 ± 3.86 |
| <i>P</i> 值 | | 0.077 | 0.167 | 0.663 | 0.033 |

注:MLD:双肺平均照射剂量, V_{20} :双肺接受20 Gy的照射体积占双肺体积百分比

RP的发生相关($P=0.001$),并且MLD和 V_{20} 之间有显著相关性($r=0.926, P<0.001$)。

4. 基础肺功能与RP的相关性:肺血流灌注损伤分级和通气功能损伤分级与RP的发生未发现有明显相关性($P=0.077, 0.567$),但是随着基础肺功能损伤分级的增加,RP的发生率有增高的趋势(表2,3)。单因素分析显示肺通气功能参数(VC 、 FVC 、 $FEV_{0.5}$ 、 $FEV_{1.0}$ 、 $FEF_{25\%}$ 、 $FEF_{75\%}$ 、 $FEF_{25\% \sim 75\%}$ 、 $FEF_{75\% \sim 85\%}$ 、 PEF 、 MVV)在RP组与No-RP组之间无统计学差异(P 值0.111~0.854),但这些参数在RP组几乎均有降低,并且当 $FVC \leq 2.4 \text{ L}$ 或 $FEV_{1.0} \leq 1.8 \text{ L}$ 或 $FEF_{25\% \sim 75\%} \leq 2.0 \text{ L/s}$ 时RP的发生率显著增加,具有统计学意义(P 值分别为0.017、0.026、0.042)(表4),并且三者之间具有共线性, r 值分别为0.843($FEV_{1.0}$ vs. $FVC, P<0.001$)、0.898($FEV_{1.0}$ vs. $FEF_{25\% \sim 75\%}, P<0.001$)和0.600(FVC vs. $FEF_{25\% \sim 75\%}, P<0.001$)。多因素分析显

示FVC是RP的独立预测因素($B=3.045, SE=1.380, P=0.027$),且与MLD和 V_{20} 无显著相关性(r 分别为-0.027、0.162, P 均 >0.05)。

讨 论

本研究显示RP的发生除与剂量体积因素相关以外,还受患者基础肺功能的影响。放疗前对基础肺功能的评价,有助于评估发生RP的风险。

对于局部进展期肺癌患者,通常由于肿瘤本身对呼吸系统的直接破坏,以及长期吸烟、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等,都会对患者治疗前肺功能储备造成不同程度的影响。放疗前患者肺功能储备对放射性肺损伤的发生可能有一定影响,肺功能储备差对放疗体积剂量耐受水平降低,患者更容易出现放射性肺损伤。

目前有大量研究显示吸烟^[7,10-11]、COPD^[8-9,12]和基础肺功能^[6-8]与RP的发生风险相关,其中吸烟与COPD具有非常密切的关系^[11],是导致基础肺功能差的常见原因。Robnett等^[6]对67例有肺功能数据($FEV_{1.0}$:中位数1.9 L,全距0.8~4.2 L)的肺癌患者进行分析,结果显示放疗前患者 $FEV_{1.0} > 2 \text{ L}$,放疗后均未发生严重的RP;若 $FEV_{1.0} < 1.9 \text{ L}$,放疗后RP的发生率达到13%。Monson等^[7]的研究也得到相似的结果,若放疗前患者 $FEV_{1.0} > 2 \text{ L}$,RP发生率仅为6%(1/17),反之RP发生率增加到24%(16/66);该研究同时证实FVC与RP发生风险的相关性(放疗前若 $FVC > 3 \text{ L}$,放疗后没有患者发生RP;反之RP的发生率上升到31%)。上述研究与本研究结果相一致。本研究显示RP组的患者平均肺通气功能参数几乎均低于未发生RP组的患者。进一步分析发现,用力肺活量的时间-容积曲线参数,包括FVC、 $FEV_{1.0}$ 和 $FEF_{25\% \sim 75\%}$ 与RP的发生风险均

表2 肺损伤分级与RP的相关性分析结果(例)

| 组别 | 肺灌注损伤分级 | | | 肺通气损伤分级 | | |
|------------|---------|----|----|---------|----|----|
| | 0~1级 | 2级 | 3级 | 0~1级 | 2级 | 3级 |
| RP组 | 4 | 2 | 5 | 9 | 2 | 0 |
| No-RP组 | 21 | 18 | 7 | 38 | 5 | 3 |
| χ^2 值 | 5.140 | | | 1.105 | | |
| <i>P</i> 值 | 0.077 | | | 0.576 | | |

表3 肺损伤分级与RP发生率的关系

| 灌注损伤分级 | 通气损伤分级 | RP发生率 |
|--------|--------|--------------|
| 0~1 | 0~1 | 17.4% (4/23) |
| 0~1 | 2~3 | 0 (0/2) |
| 2~3 | 0~1 | 20.8% (5/24) |
| 2~3 | 2~3 | 25.0% (2/8) |

表4 肺通气功能参数与RP的相关性分析结果(例)

| 组别 | FVC | | $FEV_{1.0}$ | | $FEF_{25\% \sim 75\%}$ | |
|------------|------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|
| | $\leq 2.4 \text{ L}^a$ | $> 2.4 \text{ L}^a$ | $\leq 1.8 \text{ L}^a$ | $> 1.8 \text{ L}^a$ | $\leq 2.0 \text{ L/s}^a$ | $> 2.0 \text{ L/s}^a$ |
| No-RP组 | 5 | 41 | 11 | 35 | 22 | 24 |
| RP组 | 5 | 6 | 7 | 4 | 9 | 2 |
| <i>P</i> 值 | 0.017 | | 0.026 | | 0.042 | |

注:^a为阈值,根据受试者工作特征曲线(ROC)计算最佳阈值,即阈值点ROC曲线下面积最大

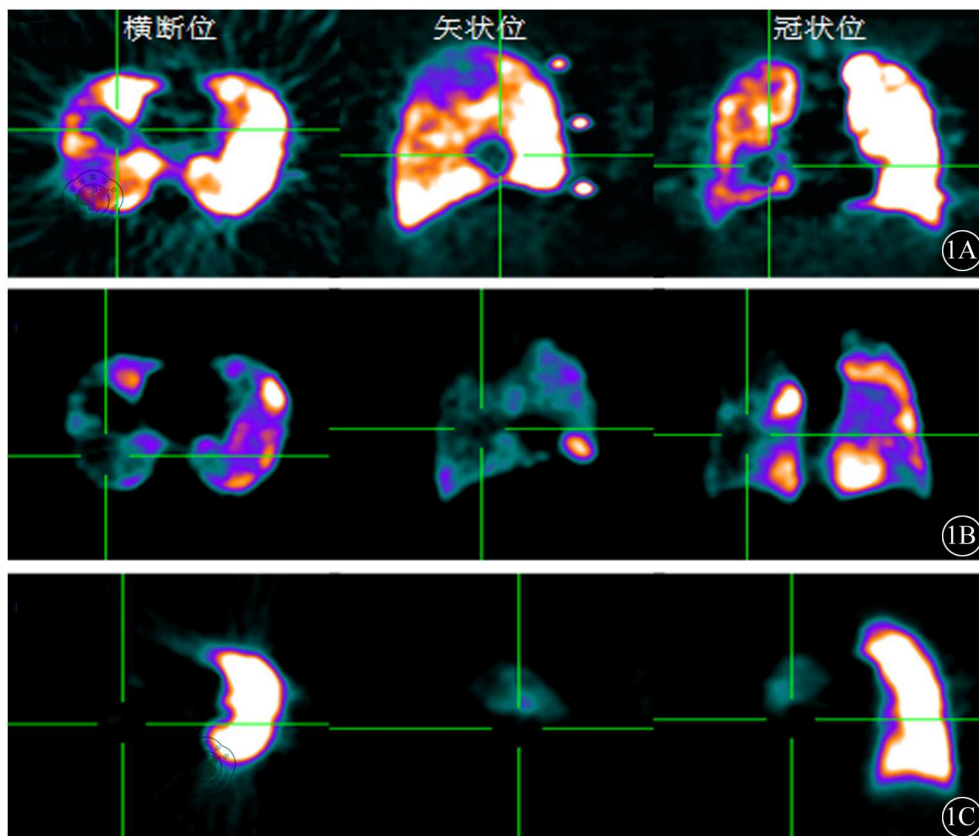


图1 依据单光子发射型计算机断层肺血流灌注扫描图像目视分析。1A: 肿瘤病灶及周围局部肺灌注受损, 为1级肺灌注损伤; 1B: 肺灌注损伤面积达到一个肺叶, 为2级肺灌注损伤; 1C: 肺灌注损伤面积超过1个肺叶, 为3级肺灌注损伤

显著相关,其中FVC是RP的独立预测因素,与剂量体积参数无关。依据ROC曲线分析,若放疗前患者 $FVC \leq 2.4$ L, RP的发生率增加到50.0%。对于合并有COPD的肺癌患者,通常存在不同类型的通气功能障碍,主要表现为 $FEV_{1.0}$ 和(或)FVC及其相对比值的降低。最近的研究^[8]显示COPD和 $FEV_{1.0}$ 减低是RP发生的危险因素。一项回顾性研究^[12]发现5例(6%)死于RP的肺癌患者中有3例治疗前合并COPD。在本研究中,对于肺通气功能损伤初始评价为3级的患者并没有观察到RP的发生,其原因可能是样本例数较少,另一原因可能是在放射治疗计划过程中有意地降低了剂量体积参数(3例肺通气功能严重受损的患者平均双肺 V_{20} 为27.74%,MLD为14.35 Gy)。因此提示对于通气功能严重受损的患者严格限制剂量体积参数是合理的。

肺通气-血流灌注显像是临床评估基础肺功能的检查手段之一。尽管本研究未发现肺灌注损伤分级与RP发生的相关性,但通过SPECT肺血流灌注显像引导照射野的优化,有助于降低对功能肺的损伤。早期的研究已证实肺灌注显像结合三维剂量分布及剂量效应

关系可用以评价局部肺损伤。我们的研究^[16]也显示出肺灌注显像对于RP发生风险的预测价值。

综上所述,放疗前行肺功能检查有助于评价患者的基础肺功能,对筛选发生RP高危人群具有重要的临床意义。由于本研究入组样本有限,女性患者构成比较低,因此在此基础上筛选的高危因素指标及阈值有一定局限性,并且可能随着入组患者的不同而发生改变。因此尚需大样本同质性研究数据的积累以更好地评价基础肺功能对RP发生风险的预测价值。

参 考 文 献

- [1] Werner-Wasik M, Paulus R, Curran WJ Jr, et al. Acute esophagitis and late lung toxicity in concurrent chemoradiotherapy trials in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: analysis of the radiation therapy oncology group (RTOG) database. *Clin Lung Cancer*, 2011, 12: 245-251.
- [2] Saitoh JI, Saito Y, Kazumoto T, et al. Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Consolidation Chemotherapy with Bi-Weekly Docetaxel and Carboplatin for Stage III Unresectable, Non-Small-Cell Lung Cancer; Clinical Application of a Protocol Used in a Previous Phase II Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. [Epub ahead of print]

- [3] Phernambucq EC, Spoelstra FO, Verbakel WF, et al. Outcomes of concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III non-small-cell lung cancer and significant comorbidity. *Ann Oncol*, 2011, 22: 132-138.
- [4] Barriger RB, Fakiris AJ, Hanna N, et al. Dose-volume analysis of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent cisplatin and etoposide with or without consolidation docetaxel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78: 1381-1386.
- [5] Hartsell WF, Scott CB, Dundas GS, et al. Can serum markers be used to predict acute and late toxicity in patients with lung cancer? Analysis of RTOG 91-03. *Am J Clin Oncol*, 2007, 30: 368-376.
- [6] Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, et al. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48: 89-94.
- [7] Monson JM, Stark P, Reilly JJ, et al. Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. *Cancer*, 1998, 82: 842-850.
- [8] Shi A, Zhu G, Wu H, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with severe acute radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol*, 2010, 5: 35.
- [9] Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, et al. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiation Oncol*, 2003, 67: 275-283.
- [10] 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. *Radiation Oncol*, 2009, 91: 427-432.
- [11] Takeda A, Kunieda E, Ohashi T, et al. Severe COPD is correlated with mild radiation pneumonitis following stereotactic body radiotherapy. *Chest*, 2011. [Epub ahead of print]
- [12] Moreno M, Aristu J, Ramos LI, et al. Predictive factors for radiation-induced pulmonary toxicity after three-dimensional conformal chemoradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*, 2007, 9: 596-602.
- [13] Lind PA, Marks LB, Jamieson TA, et al. Predictors for pneumonitis during locoregional radiotherapy in high-risk patients with breast carcinoma treated with high-dose chemotherapy and stem-cell rescue. *Cancer*, 2002, 94: 2821-2829.
- [14] 赵路军, 张雯杰, 王绿化, 等. 肺灌注显像检查预测肺癌放射性肺损伤的价值. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28: 127-129.
- [15] 张文杰, 郑荣, 赵路军, 等. 肺灌注显像观察肺癌三维适形放疗对患者近期肺功能的影响. *癌症*, 2004, 23: 1180-1184.
- [16] 王冬青, 李宝生, 孙洪福, 等. 功能肺 DVH 参数预测局部晚期非小细胞肺癌放疗诱导的放射性肺损伤. *中华放射医学与防护杂志*, 2011, 31: 66-70.

(收稿日期: 2011-12-07)

(本文编辑: 吴莹)

王冬青, 张开国, 李宝生, 等. 单光子发射型计算机断层肺灌注扫描联合肺功能检查筛选发生放射性肺炎高危人群的价值[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(8): 2107-2111.

中华医学会