

# 放射相关性肺炎中国专家诊治共识

中国医疗保健国际交流促进会胸部肿瘤分会

中国肿瘤放射治疗联盟

**摘要** 放射治疗作为肿瘤治疗的重要方式之一,为肿瘤患者带来了极大的生存获益。与此同时,也应该关注放射治疗相关的不良反应,在发生的早期阶段进行干预。放射相关性肺炎是胸部肿瘤放射治疗患者发生的主要不良反应之一,在一定程度上影响着患者的生活质量及生存情况。本文分析了目前关于放射相关性肺炎的最新研究结果,总结了其在病理生理机制、风险因素、临床表现、诊断与鉴别诊断、分型分级、治疗以及预后预测等方面的特点并形成共识。尤其是目前在包括免疫治疗在内的综合治疗模式下,放射相关性肺炎的诊断、鉴别诊断、治疗均变得更为复杂,需要多学科团队共同讨论和决策。探索放射相关性肺炎更为有效的诊治方式、研究各种影响因素并加以预防是关键。

**关键词:**放射相关性肺炎;诊断;治疗;共识

**中图分类号:**R730.6 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-5269(2022)14-1015-08

人体组织暴露于电离辐射后会不同程度地产生损伤,放射相关性肺炎(radiation pneumonitis, RP)是肺组织受到照射后发生放射性肺损伤所导致的一种肺部疾病。不同患者在接受不同剂量射线后可出现不同程度的 RP。既往二维放疗时代常规放射治疗照射范围大,肿瘤周围的正常肺组织发生严重损伤概率高。放疗新技术的发展极大改善了这一缺陷,调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)、影像引导放射治疗、质子和重离子治疗等多种放疗技术在保证对肿瘤精准剂量照射的前提下,尽可能地减少对周围正常肺组织的照射,从而降低患者肺损伤。RTOG 0617 研究提示,IMRT 较三维适形放疗(three-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)显著降低了患者 3 级及以上 RP 的发生(7.9% vs 3.5%,  $P=0.039$ )<sup>[1]</sup>。即使如此,临床仍有近 30% 的肺癌放疗患者出现有症状的 RP<sup>[2]</sup>。本文分析了目前关于 RP 的最新研究结果,并总结了其在病理生理机制、风险因素、临床表现、诊断与鉴别诊断、分型分级、治疗以及预后预测等方面的特点并形成共识。

## 1 病理生理机制

放射线对机体组织的作用主要体现在对 DNA 的直接损伤,以及通过对水分子的电离导致 DNA 断裂的间接损伤,处于  $G_2/M$  期细胞对损伤更敏感。放射线作用于肺组织中,表现在对肺泡上皮细胞和内皮细胞的损伤,引起肺泡黏膜屏障破坏,从而产生一系列炎

症级联反应。在几天或几周内,炎症细胞聚集,血管通透性增加,炎性细胞因子释放,巨噬细胞活化、聚集,造成局部缺氧,导致活性氧和活性氮的生成及释放,产生促炎、促纤维化、促血管生成等效应,造成肺组织损伤经久不愈,形成慢性放射性肺损伤<sup>[3]</sup>。见图 1。

## 2 风险因素

### 2.1 治疗相关因素

**2.1.1 放射治疗** (1)总放射治疗剂量:RP 与总放射治疗剂量之间的相关性不成线性相关,在达到阈值剂量后显著增加<sup>[4]</sup>。总剂量 $<20$  Gy 时很少见到 RP, 30~40 Gy 时可发生,绝大部分发生于 40 Gy 以上<sup>[5-6]</sup>。(2)剂量分割:每日剂量分割大小对发生 RP 的风险有直接影响<sup>[4]</sup>。有研究表明, $>2.67$  Gy 的每日分割剂量发生 RP 的风险显著增加<sup>[7]</sup>。(3)受照射肺体积:受照射肺体积是影响 RP 发生的主要因素。据报道,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在接受 3D-CRT 后,平均肺剂量(mean lung dose, MLD)和接受超过一定剂量照射的肺容积占总肺容积的百分比(肺  $V_5$ 、 $V_{10}$ 、 $V_{20}$ 、 $V_{30}$ 、 $V_{40}$ 、 $V_{50}$  和  $V_{60}$ )是 RP 的独立危险因素<sup>[8-10]</sup>。美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐的 NSCLC 同步放化疗肺限制剂量评估参数是  $V_{20}$  和 MLD,并强调对以下人群肺剂量限制建议低于常规患者:(1)年龄 $\geq 70$  岁;(2)紫杉醇化疗;(3)肺功能差,如第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)或一氧化碳弥散量(diffusion capacity for carbon monoxide, DLCO) $<50\%$ ;(4)伴有间质性肺病的患者<sup>[11]</sup>。

**2.1.2 化学治疗** 一些化疗药物可显著增加 RP 发生的风险,如吉西他滨、博来霉素等,不建议在临床上与胸部放疗联合应用<sup>[12-13]</sup>。一项关于 NSCLC 患者接

DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2022.14.01

通信作者:周彩存,男,江苏盐城人,博士,教授,博士生导师,主要从事肺部肿瘤内科治疗及多学科综合治疗临床研究工作。

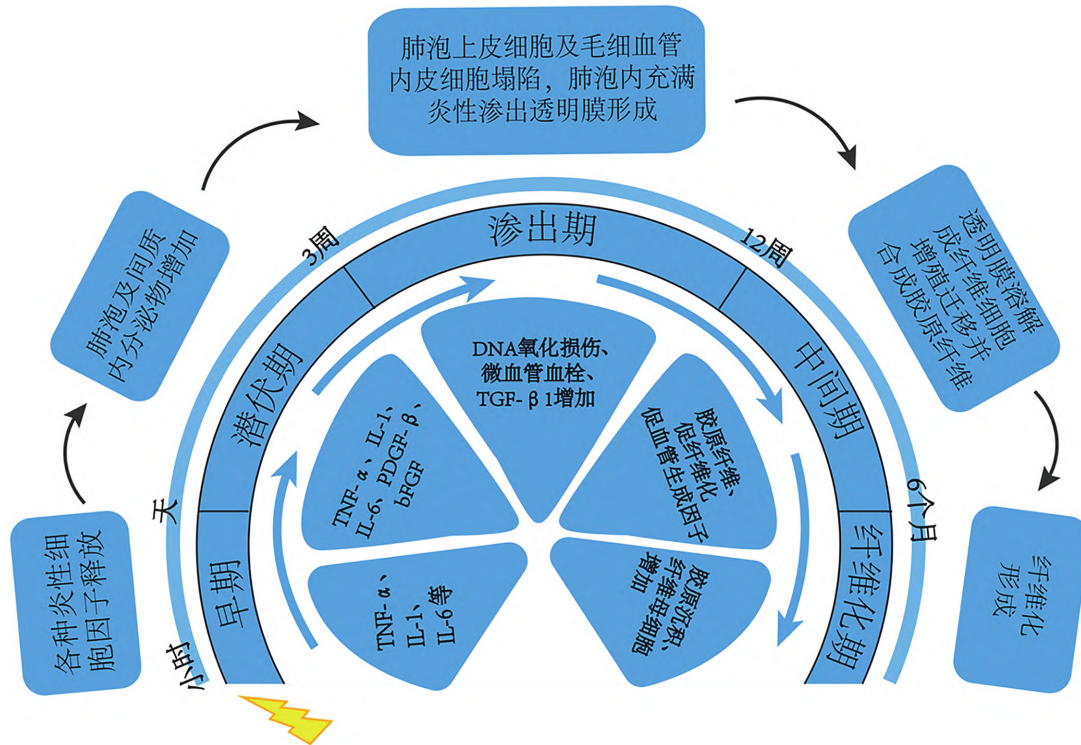
E-mail:caicunzhou@163.com

通信作者:于金明,男,山东潍坊人,博士,中国工程院院士,博士生导师,主要从事肿瘤放射治疗学临床研究工作。

E-mail:sdyujinming@126.com

受放疗后不良反应的汇总分析结果显示,接受根治性剂量放疗的患者无论单独放疗还是同步或序贯放化疗均有较高的 RP 发生率,分别为 39.7%、28.1% 和 25.3%,但 $\geq 3$ 级 RP 均 $< 7\%$ 。该研究还发现,同步放化疗和序贯放化疗发生重度 RP 的风险相似, $\geq 3$ 级 RP 的发生率两者差异无统计学意义(同步组

6.6% vs 序贯组 6.9%, $RR = 1.07$ )<sup>[14]</sup>。联合化疗方案的选择影响 RP 的发生,国内的一项多中心 III 期临床试验对 200 例 III 期 NSCLC 患者进行依托泊苷/顺铂(EP)或紫杉醇/卡铂(PC)同步放疗的随机对照研究发现,PC 组发生 $\geq 2$ 级 RP 的风险更高<sup>[15]</sup>。



注: TNF- $\alpha$ , 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ; IL-1, 白细胞介素 1; IL-6, 白细胞介素 6; PDGF- $\beta$ , 血小板衍生生长因子  $\beta$ ; bFGF, 碱性成纤维细胞生长因子。

图 1 放射相关性肺炎的病理生理改变过程

Fig. 1 Pathophysiological process in radiation pneumonitis

2.1.3 免疫治疗 多项研究均表明,免疫治疗联合胸部放疗,患者发生肺炎的概率较单独放疗高。在 PACIFIC 研究中,不可手术局部晚期 NSCLC 患者接受同步放化疗后予德瓦鲁单抗巩固治疗,相较于安慰剂组,免疫巩固治疗组患者生存期明显延长,但由任何原因所引起的任何等级或 3~4 级的肺炎和 RP 的发生率高于安慰剂组(33.9%、3.4% vs 24.8%、2.6%),引起免疫组和安慰剂组治疗终止的最常见的不良事件也为肺炎和 RP(6.3% vs 4.3%)<sup>[16]</sup>。在 III 期 NSCLC 患者同步或序贯放化疗后舒格利单抗作为巩固治疗的 GEMSTONE 301 研究中,免疫治疗组和安慰剂组相比,RP 的发生率分别为 0 和 3%,但免疫治疗组 3~4 级肺炎的发生率仍高于安慰剂组(3%和 1%)<sup>[17]</sup>。在 KEYNOTE 799 研究中,帕博利珠单抗联合同步放化疗治疗不可手术局部晚期 NSCLC 患者的结果显示,在鳞癌和非鳞癌的 2 个试验组中均发生较高比例的肺炎(37.5% vs 26.4%), $\geq 3$ 级肺炎的发生率分别为 8.0%和 6.9%<sup>[18]</sup>。在多中心的 NICOLAS 研究中也得到了类似结果,铂类化疗同

步放疗后联合纳武单抗治疗 III 期不可手术 NSCLC, $\geq 3$ 级肺炎的发生率为 11.7%<sup>[19]</sup>。

2.1.4 靶向治疗 在表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinases inhibitor, EGFR-TKI)治疗晚期 NSCLC 患者的 Meta 分析中, $\geq 3$ 级间质性肺炎的发生率为 0.9%,死亡率为 13.0%,证明靶向治疗药物与间质性肺炎的发生相关<sup>[20]</sup>。既往文献报道,靶向药物联合胸部放疗治疗肺癌,患者发生 RP 的风险明显增加<sup>[21]</sup>。但 Martinez 等<sup>[22]</sup>的一项厄洛替尼联合胸部放疗治疗局部晚期 NSCLC 的 II 期临床试验中,接受 66 Gy 放疗联合厄洛替尼的试验组与单独接受放疗的对照组相比,肺炎发生率差异无统计学意义(18.3% vs 20.6%)。所以,对于 EGFR-TKI 等靶向治疗药物与放疗的联合应用,RP 的发生是否增加目前尚无明确证据,但治疗中仍应警惕肺部不良事件的发生。

2.1.5 手术治疗 对于曾接受手术治疗的肺癌患者,由于部分肺组织被切除,发生 RP 的风险会有所增加,

需要更好地限制肺组织受照剂量和体积<sup>[23]</sup>。

## 2.2 肿瘤相关因素

2.2.1 肿瘤部位 相关研究表明,肿瘤位于中下肺的肺癌放疗患者更易发生 RP。Seppenwoolde 等<sup>[24]</sup>报道,肿瘤位于肺下叶的患者放疗后发生 RP 的风险高达 40%。其原因可能与肺部呼吸运动特点相关,肺下叶活动度大,导致更多的正常肺组织受到照射;此外,肿瘤受累、组织炎症及重力因素可影响肺部通气和弥散功能不均,导致肺下部发生的 RP 更严重<sup>[25]</sup>。

2.2.2 肿瘤体积与分期 肿瘤体积及肿瘤分期与 RP 的相关性存在争议。有研究表明,肿瘤体积与  $\geq 2$  级的 RP 发生相关<sup>[26]</sup>;但也有其他研究表明,照射野( $\geq 200 \text{ cm}^2$  vs  $< 200 \text{ cm}^2$ )和肿瘤体积与 RP 的发生无关<sup>[27]</sup>。这主要与患者肺容积大小、肺组织受照射体积等其他混杂因素影响相关。

2.2.3 肿瘤微环境因素 接受放射治疗的肿瘤组织中除肿瘤细胞自身外,肿瘤微环境中的其他基质细胞、细胞因子、趋化因子及血管等也受到射线照射,参与 RP 的发生。其中 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞已被研究证明与肺炎的发生相关,其他免疫、炎症细胞(巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞)在肺炎的形成过程中也发挥作用。相关细胞因子如转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ )、白细胞介素(interleukin, IL)-6 和 IL-10 等也涉及其中。对 CD73/腺苷系统的研究发现,CD73/腺苷也参与了放疗诱导肺损伤的过程<sup>[28-29]</sup>。

## 2.3 患者相关因素

2.3.1 吸烟 已有研究证明,吸烟是发生肺癌的危险因素,但吸烟与肺癌患者接受放疗后 RP 的相关性并不明确。Vogelius 等<sup>[30]</sup>研究认为,既往吸烟史是有症状性 RP 的保护因素,究其原因可能是因为长期吸烟的患者肺组织对辐射相对不敏感,且吸烟患者长期的咳嗽症状可能掩盖 RP 症状。尽管如此,仍建议患者戒烟。

2.3.2 基础疾病 肺部慢性疾病如慢性阻塞性肺病、肺气肿等均报道与 RP 的发生相关。本文既往回顾性研究也发现间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)与胸部放射治疗后重度 RP 的发生相关<sup>[31]</sup>,ILD 累及范围大小与 RP 发生率相关,故 ILD 患者需谨慎选择放疗<sup>[32]</sup>。此外,有报道提示,既往患有糖尿病的患者在进行放疗时发生 RP 的风险也显著增加<sup>[33]</sup>。

2.3.2 年龄及性别 一些研究认为,老年患者对放射治疗的耐受性差,发生 RP 的概率及严重程度较年轻患者高<sup>[34]</sup>。Palma 等<sup>[35]</sup>对 836 例接受同步放化疗的 NSCLC 患者进行分析发现,年龄  $> 65$  岁的患者发生 RP 的风险比低年龄组更高( $> 50\%$ )。而在性别方面,尽管女性的肺容积比男性小,但与 RP 风险相关性目前尚无定论<sup>[36]</sup>。

2.3.4 遗传因素 DNA 复制和修复、炎症反应及氧

化应激途径中关键基因的遗传变异,可能影响放疗诱导的肺部损伤的发生。随着不良基因型数量的增加,RP 发生的风险增加。然而,尚未明确某个具体基因在作为 RP 靶向预防和治疗中的价值。

## 3 临床表现

### 3.1 主要症状与体征

RP 的临床症状没有特异性,一般表现为咳嗽、气短和发热等。咳嗽最常见,为刺激性干咳;其次为气短,气短程度不一,轻者只在用力活动后出现,严重者在静息状态下也可出现明显呼吸困难;约 50% 患者伴有发热,多发生在咳嗽、气短等症状出现前,体温介于  $37.0 \sim 38.5 \text{ }^\circ\text{C}$ ,伴发感染时也可出现高热。RP 的体征无特异性,部分患者可表现为呼吸音粗糙、干湿性啰音、呼吸音减低和胸膜摩擦音等。

### 3.2 辅助检查

3.2.1 胸部 CT 推荐胸部 CT 作为 RP 的早期检查方法。RP 的影像学改变主要表现为与受照射范围一致的斑片状淡薄密度增高影、通气支气管征、条索影、肺实变影或蜂窝样改变,并且病变不按肺叶或肺段等解剖结构分布。少数患者除存在照射区域内改变外,也可伴有放射区域外的相应影像学改变。早期改变可在受照射后 6 个月内消散,也可进展为晚期纤维化影像学改变。

3.2.3 血常规 血常规多表现为中性粒细胞百分比高于正常,白细胞总数多无明显升高,C 反应蛋白、血清乳酸脱氢酶、血沉等可升高。轻症患者在剧烈活动时可测得动脉血氧分压下降,重症患者静息状态下血氧分压下降。

3.2.3 肺功能检查 肺功能改变可发生在患者未出现临床症状时,可作为 RP 的早期预测指标。主要体现在 FEV1、DLCO、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、肺总量(total lung capacity, TLC)等几项指标中。在接受放疗后,FEV1 可因组织水肿致支气管阻塞而轻度下降;FVC 和 TLC,作为反映肺的顺应性指标,也可出现下降,反映一定程度的肺硬化;DLCO 的下降反映了间质肺组织受损,弥散功能障碍,换气功能降低。

## 4 诊断与鉴别诊断

### 4.1 诊断

RP 的诊断标准:(1)既往有肺部受照射病史,多发生于放射治疗开始后 6 个月内。(2)可有咳嗽、气短、发热等症状及胸部听诊呼吸音异常的体征,上述症状、体征为放疗后新出现或较前加重,或经放疗减轻或消失后重新出现或加重。同时需排除由肿瘤进展、肺部感染(细菌、真菌或病毒)、慢性阻塞性肺病急性加重、心源性疾病、肺栓塞、药物性肺炎等因素所致。

(3)CT影像学改变与 RP 特点相符。本共识强调不可将影像学改变作为唯一的诊断标准,应结合临床病史特点。当与其他疾病难以鉴别时,应由呼吸科、影像科医师等参与进行多学科讨论明确诊断。

#### 4.2 鉴别诊断

4.2.1 肿瘤进展 当肺门肿物压迫气管、肺内出现多发转移、癌性淋巴管炎等均可引起咳嗽、气短等症状,易与 RP 混淆,需行胸部增强 CT,必要时行 PET/CT 检查加以鉴别。

4.2.2 肺部感染 放射治疗后,由于放射线对免疫系统的抑制作用,加之肺部肿瘤患者自身常伴有慢性肺部基础疾病,极易发生肺部感染。痰培养可查找致病菌,抗感染治疗可缓解症状,但不能排除合并 RP 的情况,应谨慎分析。肺孢子菌肺炎(pneumocystis pneumonia, PCP)是一种真菌肺部感染,由耶氏肺孢子菌引起,临床表现为发热、干咳、胸闷、呼吸困难等,肺部可无阳性体征或听诊闻及散在干湿性啰音。影像学 X 射线表现为两肺透亮度降低,或以肺门为中心弥漫分布的磨玻璃影;胸部 CT 可呈粟粒影、斑片、弥漫磨玻璃影、间质纤维化等表现。PCP 确诊依靠痰液或支气管肺泡灌洗或肺活检组织等发现肺孢子菌的包囊或滋养体。

4.2.3 肺栓塞 发生肺栓塞患者多数有深静脉血栓史,咳嗽、气促明显,发病急,病情进展快,D-二聚体明显升高,肺动脉造影 CT 检查可以发现栓子,抗凝治疗有效。

4.2.4 药物相关性肺炎 在应用博来霉素、吉西他滨等细胞毒类药物联合治疗时可能会发生药物相关性肺炎,应注意与 RP 进行鉴别。此外,联合免疫治疗药物或 EGFR-TKI 等靶向药物治疗时,也会引起间质性肺炎,影像学上表现为肺部的间质性改变,也易与 RP 混淆。目前,在肺癌放疗中最常见易与 RP 混淆的是免疫相关性肺炎,其在使用免疫药物治疗后出现,影像学表现如下。(1)隐源性机化性肺炎:在支气管血管周围出现多灶性斑片状磨玻璃样改变;(2)非特异性间质性肺炎:由斑片状或弥漫性磨玻璃样改变组成,典型者以肺外周和下肺区为主,随着病情进展,可以发生肺部纤维化,包括网状、牵拉性支气管扩张,偶尔伴蜂窝状改变;(3)弥漫性磨玻璃样肺炎:渗出期大面积的磨玻璃影,纤维期表现为支气管牵拉扩张,肺体积减少;(4)过敏性肺炎:单侧或双侧结节或磨玻璃影,消退较快<sup>[37]</sup>。真实世界研究数据提示,免疫相关性肺炎的发生率高达 19%,且大部分的免疫相关性肺炎需要激素或免疫抑制剂治疗<sup>[38]</sup>。在免疫治疗中,免疫相关性肺炎是最常见且具有致命威胁的毒副作用,在程序性死亡受体-1(programmed death 1, PD-1)及其配体 PD-L1 抑制剂相关死亡事件中占 35%<sup>[39]</sup>。当放疗联合免疫治疗时,应注意免疫相关性肺炎与 RP 的鉴别<sup>[40]</sup>。

## 5 分型及分级

### 5.1 分型

根据是否出现症状分为症状性 RP 和无症状性 RP。症状性 RP 可有咳嗽、气急、发热等临床表现及影像学改变,影响患者的生活质量,需要临床及时处理。无症状性 RP 伴有影像学上的改变,但一般不产生临床症状,不影响日常生活,一般无需临床处理。

还有几种特殊类型的 RP。(1)放射记忆性肺炎(radiation recall pneumonitis, RRP):指既往肺部曾接受放射治疗的患者,在进行其他如细胞毒药物治疗、免疫治疗、靶向药物治疗等系统性抗肿瘤治疗过程中诱发的 RP,是一个急性反应过程<sup>[41-42]</sup>。RRP 常于放疗后接受首程抗肿瘤治疗时发生,也可发生于治疗期间的任何时期,表现为低热、咳嗽、气短等临床表现,症状不具有典型性,其严重程度与放疗-系统性抗肿瘤治疗之间的时间间隔无关,与患者个体差异有关。(2)远隔效应:放射线可诱发一些炎性细胞、免疫细胞及因子表达,通过信息传递和放大效应,引发炎性细胞和免疫细胞浸润产生照射野以外的抗肿瘤效应,是一种免疫炎症反应<sup>[43]</sup>。

### 5.2 分级

目前尚未建立明确的 RP 临床分级标准,根据患者临床表现、影像学改变以及所需治疗或医疗支持类型,美国国家癌症研究所制定的常见不良反应事件评价标准(common terminology criteria for adverse events,CTCAE)5.0 对肺炎的严重程度进行了分级<sup>[44-47]</sup>。见表 1。

## 6 治疗

### 6.1 治疗原则

明确诊断 RP 则暂停放疗。根据 RP 分级治疗,具体治疗流程见图 2。

### 6.2 基本药物治疗

6.2.1 糖皮质激素治疗 (1)用药原则:激素使用遵循早期、足量、个体化的原则。1 级 RP 通常不需要治疗,定期监测观察为主。症状明显的 2 级 RP 患者推荐使用口服泼尼松,剂量为 0.5~1.0 mg/(kg·d)。服用 2~4 周病情好转并稳定后,在 4~12 周内按照每周或每 2 周 5~10 mg 逐步减量。应根据患者的具体情况决定泼尼松初始剂量和减量速度,如减量过程中出现病情反复,除外其他因素后,需重新调整激素用量及减量方案,可恢复至最小有效剂量或略高剂量,并适当放慢减量速度。≥3 级 RP 患者首先推荐地塞米松或甲基泼尼松龙静脉注射[按甲基泼尼松龙 1~4 mg/(kg·d)的等效剂量计算],在咳嗽、呼吸困难等症状好转并稳定后(通常用药 1~2 周后),激素逐渐减量。根据激素使用初始剂量及病情不同,制定减量方案应遵循个体化的原则。建议可每 3 d 减去原剂量的

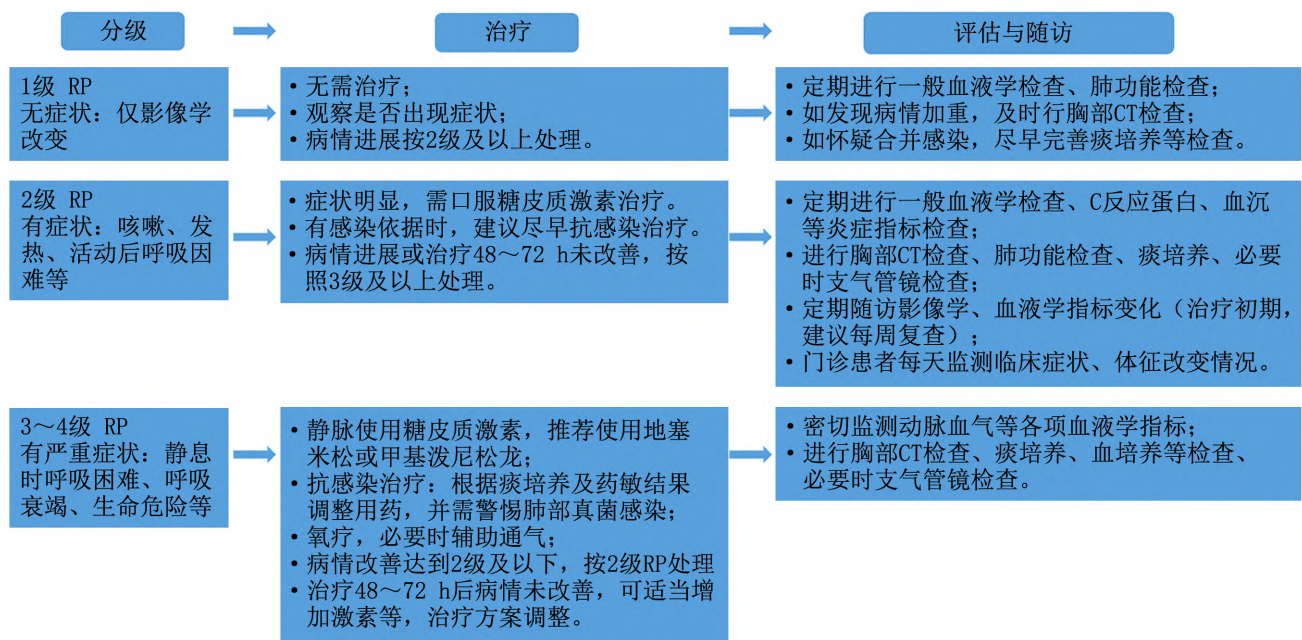
1/3~1/4, 直至较小剂量。若病情继续稳定或好转至 ≤2 级则改口服泼尼松并逐渐减量, 若仍为 3~4 级则适当增加激素用量, 但更高的剂量疗效改善有限。徐慧敏等<sup>[48]</sup> 泼尼松或地塞米松为主对 80 例 RP 患者进行治疗, 回顾性分析发现 65% 的患者激素敏感, 32% 的患者激素依赖。糖皮质激素的使用应遵循缓慢减量原则, 以防 RP 的反弹。对于肺功能提示较基线有气流阻塞者, 可予以吸入激素, 以减轻气道炎症, 改善咳

嗽等症状。(2) 用药注意事项: 大剂量激素治疗期间应预防性使用质子泵抑制剂以减少胃黏膜的损伤; 长期使用糖皮质激素应补充钙剂及维生素 D 以降低骨质疏松的风险; 应在正确时间对发生不同等级的 RP 患者给予合适剂量的糖皮质激素; 应根据患者的基础疾病、合并症、RP 严重程度及激素耐受情况进行个体化治疗, 以降低产生潜在并发症的风险。

表 1 放射相关性肺炎发生情况及分级标准

Tab. 1 Incidence and grading criteria of radiation pneumonitis

级别	发生率(%)	临床特征	影像学改变
1	20~24	无症状, 临床检查时发现, 无需治疗	磨玻璃样改变, < 25% 的肺实质受累
2	18~22	有症状, 需要治疗, 影响工具性日常生活活动	广泛的磨玻璃样改变超出照射区域, 无或者伴有较小的局灶性实变迹象, 25%~50% 的肺实质受累
3	7~16	有严重症状, 影响个人日常生活活动, 需要吸氧	有明显的局灶性实变迹象, 有或没有肺纤维化证据, > 50% 的肺实质受累
4	2~4	危及生命的呼吸障碍, 需要紧急处理(如气管切开或插管)	致密实变、肺不张、牵拉性支气管扩张伴明显肺容量减少



注: RP. 放射相关性肺炎。

图 2 放射相关性肺炎的诊断及治疗流程

Fig. 2 Diagnosis and treatment of radiation pneumonitis

6.2.2 抗生素的使用 有症状的 2 级及 3~4 级 RP 患者容易发生肺部感染, 如有感染依据, 建议尽早予以经验性抗感染治疗, 并根据痰培养及药敏等结果及时调整抗菌药物的使用, 尤其需警惕肺孢子菌及其他肺部真菌感染的发生。

6.3 其他辅助治疗措施

除糖皮质激素及抗生素治疗 RP 外, 可针对患者临床症状使用止咳、化痰等药物, 严重时应给予吸氧、雾化等对症支持治疗。有多个研究探索 RP 相关的治疗药物: 应用己酮可可碱抑制促炎因子如白细胞介素、

肿瘤坏死因子等的产生, 从而抑制炎症反应<sup>[49]</sup>; 采用间充质干细胞抑制纤维化的作用, 减缓 RP 的发展过程; 阿奇霉素由于其免疫调节及抗炎作用也被应用于 RP 的治疗<sup>[50]</sup>; 此外, 还有止咳祛痰养阴等中药在 RP 治疗中的应用<sup>[51]</sup>。

7 预测与预防

7.1 预测

MLD 和 V<sub>5</sub> 被认为是评估 RP 发生的物理剂量学参数, 当一定肺体积超过规定放疗剂量后发生肺炎的

概率会明显增加<sup>[52]</sup>。RP 的发生过程中有多种炎症细胞及因子参与,包括 TGF-β。在发生 RP 前后,患者 TGF-β1 水平的明显升高,提示可作为评估 RP 发生的生物标志物<sup>[53]</sup>。近年来,计算机模型构建技术将患者一般情况信息、影像组学、放射物理剂量参数、生物标志物等综合分析,建立不用侵入性操作的个体化预测 RP 的模型,这有助于临床医生对患者的不同情况进行更早的综合判断<sup>[54]</sup>。但该技术尚未应用于临床,期待后续的研究。

### 7.2 预防

有研究评估了药物治疗对 RP 的预防及阻止其向晚期纤维化发展的作用,尽管取得了一些疗效,但到目前为止尚没有标准的预防策略。氨磷汀是一种放射保护剂,通过清除超氧化物歧化酶降低正常组织周围氧浓度,从而减少照射所引起的 DNA 损伤。在动物模型中,它降低了 TGF-β1 的浓度<sup>[55]</sup>。2 项荟萃分析评估并验证了氨磷汀与安慰剂相比有降低 RP 风险而不影响肿瘤疗效的作用<sup>[56-57]</sup>。回顾性研究提示,血管紧张素转化酶抑制剂具有显著的抗肺纤维化活性<sup>[58]</sup>。其他药物,如尼达尼布、吡非尼酮、秋水仙碱、青霉胺、他汀类药物和 γ-干扰素,也有可能改变放射性纤维化的进程。

### 结语

RP 是胸部放疗的主要不良反应,尽管在其多因素机制研究方面取得了一些进展,然而在诊疗方面的效果并不尽如人意,更好地了解 RP 的病理生理过程仍然是开发新的预防和治疗用药的关键。未来研究的重点是如何根据患者的临床风险因素进行精准的个体化放疗;在开展多学科综合治疗方面,需重视在提高疗效的同时加强毒副作用的管理和鉴别;积极开展临床研究,建立更为有效和明确的 RP 诊治策略。

#### 专家委员会(以姓氏笔画排序)

##### 指导专家:

- 于金明 山东省肿瘤医院
- 王绿化 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院
- 孔凤鸣 香港大学深圳医院肿瘤中心
- 李宝生 山东省肿瘤医院
- 张哲民 上海市肺科医院
- 周彩存 上海市肺科医院肿瘤科
- 傅小龙 上海市胸科医院放疗科
- 褚海青 上海市肺科医院呼吸与危重症医学科

##### 执笔专家:

- 许亚萍 上海市肺科医院放疗科
- 刘 辉 上海市肺科医院放疗科
- 赵 兰 上海市肺科医院呼吸与危重症医学科
- 袁双虎 山东省肿瘤医院放疗科

##### 参与撰写专家:

- 王 军 河北医科大学第四医院放疗科
- 王 晖 湖南省肿瘤医院放疗科
- 王 颖 重庆大学附属肿瘤医院放疗科
- 王跃珍 中国科学院大学附属肿瘤医院放疗科
- 卢 铀 四川大学华西医院肿瘤科
- 邢力刚 山东省肿瘤医院放疗科
- 吕冬青 浙江省台州医院呼吸与危重症医学科
- 朱正飞 复旦大学附属肿瘤医院放疗科
- 伍 钢 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心
- 任胜祥 上海市肺科医院肿瘤科
- 向作林 同济大学附属东方医院放疗科
- 刘安文 南昌大学第二附属医院肿瘤科
- 孙晓江 中国科学院大学附属肿瘤医院放疗科
- 孙晓丽 浙江大学医学院附属第一医院放疗科
- 李 雯 浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重症医学科
- 李建成 福建省肿瘤医院放疗科
- 李爱武 上海市肺科医院肿瘤科
- 吴红宇 上海市肺科医院放疗科
- 宋启斌 武汉大学人民医院肿瘤中心
- 张力元 苏州大学附属第二医院放疗科
- 陆 祎 上海市肺科医院护理部
- 陈 龙 广西医科大学附属肿瘤医院放疗科
- 林 勤 厦门大学附属第一医院肿瘤放疗科
- 周建英 浙江大学医学院附属第一医院呼吸内科
- 郑向鹏 复旦大学附属华东医院放疗科
- 孟 雪 山东省肿瘤医院放疗科
- 赵 仁 宁夏医科大学总院肿瘤医院放疗科
- 宫晓梅 上海市肺科医院放疗科
- 徐向英 中山大学附属第三医院肿瘤放疗科
- 黄 勇 山东省肿瘤医院影像科
- 葛 红 郑州大学附属肿瘤医院放疗科
- 董丽华 吉林大学第一医院放疗科
- 惠周光 中国医学科学院肿瘤医院特需医疗部
- 谢聪颖 温州医科大学附属第二医院放疗科
- 褚 倩 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科
- 蔡 勇 上海市肺科医院放疗科
- 蔡旭伟 上海市胸科医院放疗科
- 樊 旻 复旦大学附属肿瘤医院放疗科
- 魏启春 浙江大学医学院附属第二医院放疗科

利益冲突 无

##### 参考文献

- [ 1 ] Chun SG, Hu C, Choy H, et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG oncology RTOG 0617 randomized clinical trial[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(1): 56-62.
- [ 2 ] Keffer S, Guy CL, Weiss E. Fatal radiation pneumonitis: literature review and case series[J]. Adv Rad Oncol, 2020, 5(2): 238-249.
- [ 3 ] Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, et al. Radia-

- tion-induced lung injury: current evidence[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1):9.
- [4] Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, et al. Pulmonary radiation injury[J]. *Chest*, 1997, 111(4):1061-1076.
- [5] Libshitz HI, Southard ME. Complications of radiation therapy: the thorax[J]. *Sem Roentgenol*, 1974, 9(1):41-49.
- [6] Jennings FL, Arden A. Development of radiation pneumonitis. Time and dose factors[J]. *Arch Pathol*, 1962, 74:351-360.
- [7] Roach M 3RD, Gandara DR, Yuo HS, et al. Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer: analysis of prognostic factors[J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(10):2606-2612.
- [8] Yue J, Shi Q, Xu T, et al. Patient-reported lung symptoms as an early signal of impending radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with chemoradiation: an observational study[J]. *Qual Life Res*, 2018, 27(6):1563-1570.
- [9] Wang W, Men Y, Wang J, et al. Postoperative radiotherapy is effective in improving survival of patients with stage p III - N<sub>2</sub> non-small-cell lung cancer after pneumonectomy[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):478.
- [10] Zhou Y, Yan T, Zhou X, et al. Acute severe radiation pneumonitis among non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with moderate pulmonary dysfunction receiving definitive concurrent chemoradiotherapy: impact of pre-treatment pulmonary function parameters[J]. *Strahlenther Onkol*, 2020, 196(6):505-514.
- [11] David S, Ettinger MD, Douglas E, et al. NCCN guidelines version 7. 2021 non-small cell lung cancer[S/OL]. National Comprehensive Cancer Network, 2021; NSCLC-C 3/10[2022-06-26]. <http://ncncdd.qitian-med.tech/ncn-his/%E9%9D%9E%E5%B0%8F%E7%BB%86%E8%83%9E%E8%82%BA%E7%99%8C/%E9%9D%9E%E5%B0%8F%E7%BB%86%E8%83%9E%E8%82%BA%E7%99%8C2021.7%E7%89%88.pdf>.
- [12] Kudrik FJ, Rivera MP, Molina PL, et al. Hypersensitivity pneumonitis in advanced non-small-cell lung cancer patients receiving gemcitabine and paclitaxel: report of two cases and a review of the literature[J]. *Clin Lung Cancer*, 2002, 4(1):52-56.
- [13] Guilbault C, Garant A, Faria S, et al. Long-term outcomes of induction carboplatin and gemcitabine followed by concurrent radiotherapy with low-dose paclitaxel and gemcitabine for stage III non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(5):565-571.
- [14] Or M, Liu B, Lam J, et al. A systematic review and meta-analysis of treatment-related toxicities of curative and palliative radiation therapy in non-small cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):5939.
- [15] Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4):777-783.
- [16] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. *New Eng J Med*, 2017, 377(20):1919-1929.
- [17] Zhou Q, Chen M, Jiang O, et al. Sugemalimab versus placebo after concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in China (GEMSTONE-301): interim results of a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2):209-219.
- [18] Jabbour SK, Lee KH, Frost N, et al. Pembrolizumab plus concurrent chemoradiation therapy in patients with unresectable, locally advanced, stage III non-small cell lung cancer: the phase 2 KEYNOTE-799 Nonrandomized Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(9):1-9.
- [19] Peters S, Felip E, Dafni U, et al. Progression-free and overall survival for concurrent nivolumab with standard concurrent chemoradiotherapy in locally advanced stage III A - B NSCLC: results from the European thoracic oncology platform NICOLAS phase II trial (European thoracic oncology platform 6 - 14)[J]. *J Thor Oncol*, 2021, 16(2):278-288.
- [20] Qi WX, Sun YJ, Shen Z, et al. Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 24 phase III clinical trials[J]. *J Chemther*, 2015, 27(1):40-51.
- [21] Kroeze SGC, Fritz C, Basler L, et al. Combination of stereotactic radiotherapy and targeted therapy: patterns-of-care survey in German-speaking countries [J]. *Strahlenther Onkol*, 2019, 195(3):199-206.
- [22] Martinez E, Martinez M, Rico M, et al. Feasibility, tolerability, and efficacy of the concurrent addition of erlotinib to thoracic radiotherapy in locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: a phase II trial[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:1057-1066.
- [23] Boonyawan K, Gomez DR, Komaki R, et al. Clinical and dosimetric factors predicting grade  $\geq 2$  radiation pneumonitis after postoperative radiotherapy for patients with non-small cell lung carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 101(4):919-926.
- [24] Seppenwoolde Y, De Jaeger K, Boersma LJ, et al. Regional differences in lung radiosensitivity after radiotherapy for non-small-cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(3):748-758.
- [25] Kong FM, Wang S. Nondosimetric risk factors for radiation-induced lung toxicity[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2015, 25(2):100-109.
- [26] Kong FM, Hayman JA, Griffith KA, et al. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): predictors for radiation pneumonitis and fibrosis[J]. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2006, 65(4):1075-1086.
- [27] 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(5):956-963.
- [28] de Leve S, Wirsdörfer F, Jendrossek V. The CD73/Ado system: a new player in RT induced adverse late effects[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10):1578.
- [29] Jang JY, Kim SS, Song SY, et al. Radiation pneumonitis in patients with non-small-cell lung cancer receiving chemoradiotherapy and an immune checkpoint inhibitor: a retrospective study[J]. *Rad Oncol*, 2021, 16(1):231.
- [30] Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis[J]. *Acta Oncol*, 2012, 51(8):975-983.
- [31] Liu Y, Zhu Y, Wu R, et al. Stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer in patients with subclinical interstitial lung disease[J]. *Tran Lung Cancer Res*, 2020, 9(6):2328-2336.

- [32] Li F, Liu H, Wu H, et al. Risk factors for radiation pneumonitis in lung cancer patients with subclinical interstitial lung disease after thoracic radiation therapy[J]. *Rad Oncol*, 2021, 16(1): 70.
- [33] Kalman NS, Hugo GD, Mahon RN, et al. Diabetes mellitus and radiation induced lung injury after thoracic stereotactic body radiotherapy[J]. *Rad Oncol*, 2018, 129(2): 270-276.
- [34] Claude L, Perol D, Ginestet C, et al. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis[J]. *Rad Oncol*, 2004, 71(2): 175-181.
- [35] 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]. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2013, 85(2): 444-450.
- [36] Zhao L, Ji W, Ou G, et al. Risk factors for radiation-induced lung toxicity in patients with non-small cell lung cancer who received postoperative radiation therapy[J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(2): 326-330.
- [37] Johkoh T, Lee KS, Nishino M, et al. Chest CT diagnosis and clinical management of drug-related pneumonitis in patients receiving molecular targeting agents and immune checkpoint inhibitors: a position paper from the fleischner society[J]. *Chest*, 2021, 159(3): 1107-1125.
- [38] Suresh K, Voong KR, Shankar B, et al. Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: incidence and risk factors[J]. *J Thor Oncol*, 2018, 13(12): 1930-1939.
- [39] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [40] Zhong L, Altan M, Shannon VR, et al. Immune-related adverse events: pneumonitis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1244: 255-269.
- [41] Teng F, Li M, Yu J. Radiation recall pneumonitis induced by PD-1/PD-L1 blockades: mechanisms and therapeutic implications[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 275.
- [42] Sanchis-Borja M, Parrot A, Sroussi D, et al. Dramatic radiation recall pneumonitis induced by osimertinib after palliative thoracic radiotherapy for lung cancer[J]. *J Thor Oncol*, 2019, 14(10): e224-e226.
- [43] Liu Y, Dong Y, Kong L, et al. Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 104.
- [44] Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I - II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma[J]. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2005, 61(2): 318-328.
- [45] Kouloulis V, Zygogianni A, Efstathopoulos E, et al. Suggestion for a new grading scale for radiation induced pneumonitis based on radiological findings of computerized tomography: correlation with clinical and radiotherapeutic parameters in lung cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(5): 2717-2722.
- [46] Kim M, Lee J, Ha B, et al. Factors predicting radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Rad Oncol J*, 2011, 29(3): 181-190.
- [47] U. S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5. 0[S/OL]. 2017; 137-138[2022-06-26]. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).
- [48] 徐慧敏, 曹建忠, 王静波, 等. 非小细胞肺癌放疗后有症状放射性肺损伤治疗及转归分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2013, 22(3): 201-204.
- [49] Ozturk B, Egehan I, Atavci S, et al. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial[J]. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2004, 58(1): 213-219.
- [50] Kuo CH, Lee MS, Kuo HF, et al. Azithromycin suppresses Th1- and Th2-related chemokines IP-10/MDC in human monocytic cell line[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52(6): 872-879.
- [51] 亓润智, 郭秋均, 吴显文. 放射性肺损伤的中医认识及治疗现状[J]. *环球中医药*, 2019, 12(8): 1290-1293.
- [52] Han S, Gu F, Lin G, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors influencing radiation-induced lung injury in patients with lung cancer[J]. *J Cancer*, 2015, 6(11): 1172-1178.
- [53] Madani I, de Ruyck K, Goeminne H, et al. Predicting risk of radiation-induced lung injury[J]. *J Thor Oncol*, 2007, 2(9): 864-874.
- [54] Wang L, Gao Z, Li C, et al. Computed tomography-based delta-radiomics analysis for discriminating radiation pneumonitis in patients with esophageal cancer after radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 111(2): 443-455.
- [55] Vujaskovic Z, Feng QF, Rabbani ZN, et al. Assessment of the protective effect of amifostine on radiation-induced pulmonary toxicity[J]. *Exp Lung Res*, 2002, 28(7): 577-590.
- [56] Mell LK, Malik R, Komaki R, et al. Effect of amifostine on response rates in locally advanced non-small-cell lung cancer patients treated on randomized controlled trials: a meta-analysis[J]. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2007, 68(1): 111-118.
- [57] Sasse AD, Clark LG, Sasse EC, et al. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis[J]. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2006, 64(3): 784-791.
- [58] 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]. *Int J Rad Oncology Biol Phys*, 2012, 84(1): 238-243.

收稿日期: 2022-06-29 修回日期: 2022-07-16 本文编辑: 马骏

#### 【本文文献著录格式】

中国医疗保健国际交流促进会胸部肿瘤分会, 中国肿瘤放射治疗联盟. 放射相关性肺炎中国专家诊治共识[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(14): 1015-1022.

DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2022.14.01