

结合肺灌注影像参数的等效均匀剂量模型与放射性肺炎的相关性研究

戴立言¹, 顾恒乐², 黄秋³, 叶明¹, 韩源⁴, 马秀梅¹

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院放疗科, 上海 200127;
2. 上海交通大学附属胸科医院放疗科, 上海 200030;
3. 上海交通大学生物医学工程学院, 上海 200030;
4. 上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科, 上海 200127

[摘要] **背景与目的:** 目前, 临床上用来预测放射性肺损伤的肺剂量体积参数准确度较低, 且阈值不统一。本研究通过肺功能影像, 探讨结合肺血流参数的等效均匀剂量(equivalent uniform dose, EUD)在预测放射性肺炎方面的价值。**方法:** 将15例肺癌放疗患者肺灌注影像与定位CT影像形变融合, 以肺灌注最高计数为归一点, 将肺依功能状态分为四级区域, 取每级区域中的平均计数与最高计数的比值作为肺灌注系数代入EUD模型中, 获得肺部的功能等效均匀剂量(functional equivalent uniform dose, fEUD)模型。比较单肺及双肺的fEUD与不含肺功能指数的等效均匀剂量(general equivalent uniform dose, gEUD)、 V_5 、 V_{20} 在预测放射性肺炎方面的统计学差异, 并进一步分析上述参数的统计学分布特征及彼此之间的相关性。放射性肺炎的判断标准采用不良事件常用术语评定标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)4.03版肺部症状3级以上, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。**结果:** 该研究的样本中, 当 V_5 、 V_{20} 等指标显示与放射性肺炎无关时, 高剂量侧肺的fEUD值呈现与放射性肺炎显著相关($P=0.007$)。单侧肺fEUD值与gEUD值呈显著线性关系($r=0.815$, $P=0.000$)。**结论:** 单侧肺fEUD较传统剂量-体积指标更好地体现了肺功能不同区域间的放射生物学差异, 可以作为放射性肺炎预测指标, 建议阈值为21 Gy。

[关键词] 等效均匀剂量; 肺灌注; 放射性肺炎; 剂量体积直方图

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.03.010

中图分类号: R730.6 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)03-0219-08

A modified equivalent uniform dose with the dosimetric parameters of perfusion imaging correlates with radiation pneumonitis in radiation therapy planning DAI Liyan¹, GU Hengle², HUANG Qiu³, YE Ming¹, HAN Yuan⁴, MA Xiumei¹ (1. Department of Radiation Oncology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200127; 2. Department of Radiation Oncology, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030; 3. School of Biomedical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200030; 4. Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200127)

Correspondence to: MA Xiumei E-mail: sallyma@hotmail.com

[Abstract] **Background and purpose:** The literature on dose-volume parameters and pneumonitis is extensive. The results are inconsistent, both for the best predictive metrics and significant comorbid factors. This study aimed to investigate a prospective functional equivalent uniform dose (fEUD) with perfusion single photon emission computed tomography (SPECT) images as predictors of radiation pneumonitis (RP) in patients undergoing curative radiotherapy (RT). **Methods:** Functional lung imaging was performed using SPECT for perfusion imaging. Perfusion factors were defined as the mean percentile perfusion levels of the 4 areas, top to 75%, 75% to 50%, 50% to 25%, 25% to 0%, respectively. fEUD was calculated from perfusion factors and standard dose-volume parameters extracted from treatment planning computed tomography (CT) scans. Total lung (TL), ipsilateral (IL) and contralateral lung (CL) volumes minus gross tumor volume (GTV), whole-lung V_5 , V_{20} , whole lung fEUD, IL and CL fEUD, and general equivalent uniform

dose (gEUD) were analyzed to evaluate correlations between RP using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. Statistical significance was defined as $P < 0.05$. **Results:** A total of 15 patients treated with intensity modulated RT or 3D conformal RT were analyzed, grades ≥ 3 RP were observed in 6 patients. There was only a trend toward significance for unilateral (UL) fEUD of higher dose side ($P = 0.007$). Whole-lung V_5 , V_{20} were almost identical between patients who developed pneumonitis and patients who did not, as the values were below the recommended thresholds from published papers. Unilateral fEUDs were linear with unilateral gEUDs ($t = 0.815$, $P = 0.000$). **Conclusion:** SPECT-based equivalent uniform dose appears to be a better predictor of RP compared to standard dose-volume parameters. Planning constraints should aim to keep unilateral fEUD below 21 Gy.

[**Key words**] Equivalent uniform dose; Perfusion SPECT; Radiation pneumonitis; Dose-volume histogram

放射治疗是治疗胸部肿瘤的重要方法, Mehta^[1]和Marks等^[2]总结发现, 经放射治疗后的乳腺癌、胸部肿瘤和肺部肿瘤的患者, 放射性肺炎发生率分别为1%~5%、5%~10%和5%~50%。发生放射性肺炎的风险限制了临床对于靶区剂量的提升, 从而降低了放疗对肿瘤控制的概率。

临床一直在寻找能准确预测放射性肺炎的指标, 以期合理制定放疗方案, 评估放疗的不良反应。目前常用的方法为剂量-体积阈值法, 即通过限定接受到一定吸收剂量的肺部容积百分比, 来限定肺组织所能受的放射剂量。有研究报道, 该方法中所用的多个 V_x 值(双肺中吸收剂量大于 x Gy的体积百分比)与放射性肺炎的发生率有关^[3], 大多数剂量阈值处于中低剂量的范围^[2]。有研究报道, V_{20} 指标高会导致2~5级放射性肺炎的发生^[4], 同时强调平均剂量对肺部损伤的影响^[5], 也有研究显示, V_5 与放射性肺炎的发生相关^[6-7]。

虽然有上述指标可以参照, 但众多研究所得预测放射性肺炎的肺剂量体积参数并不统一。有文献报道, 三维适形治疗模式下双侧肺 V_5 大于42%时, 放射性肺炎的发生率高达38%^[8], 而采用调强模式, 即使 V_5 高达70%, 放射性肺炎的发生率也仅为2%^[9]。

不同照射模式下, 与放射性肺炎相关的 V_5 阈值不同。这提示肺内吸收剂量分布的差异所引起的组织生物学响应也是不同的。等效均匀剂量(equivalent uniform dose, EUD)模型可以对组织内剂量相应的差异作归一化处理, 将每个体素点的剂量用线性二次模型归一至参考

剂量。

高剂量照射引起肺内血管通透性的改变是放射性肺炎发生的原因之一^[10-11], 单光子发射计算机断层显像(single photon emission computed tomography, SPECT)肺灌注实验可半定量分析受试者的肺内血管的分布情况, 同时体现出患者个体间基础肺功能的区别^[12]。

本研究尝试将肺灌注显像参数引入EUD, 建立含功能影像信息的剂量模型, 探索一种新的能体现患者个体化差异的肺部放射损伤评估指标, 并比较其与传统指标的异同。

1 资料和方法

1.1 病例

选取2012年12月—2013年6月于上海交通大学医学院附属仁济医院放疗科治疗的胸部肿瘤患者12例, 于上海交通大学附属胸科医院放疗科治疗的胸部肿瘤患者3例, 其中治疗后发生放射性肺炎的6例, 未发生放射性肺炎9例。病理类型: 鳞癌7例, 腺癌8例。全组患者中位年龄62岁(40~78岁), 男性14例, 女性1例。接受过手术治疗的3例, 所有患者既往均未接受过胸部放疗, 放疗中位剂量66 Gy(56~70 Gy), 中位随访12个月(7~18个月)。发生放射性肺炎的患者定义为经临床及影像学确诊, 肺部症状依照不良事件常用学术语评定标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)4.03版肺部症状3级以上需积极治疗的病例。6例均为单侧放射性肺炎, 肺炎发生于放疗的高剂量侧。

所有患者均采用真空负压垫或热塑颈肩膜固定体位，GE HiSpeed NXi CT模拟机定位，层厚5 mm，包全两肺。由医师在Philips Pinnacle 9.0放射治疗计划系统上勾画大体肿瘤靶体积(gross tumor volume, GTV)等靶区，物理师制定放射治疗计划。所描述的肺部的体积均不包括GTV的体积。

1.2 SPECT肺灌注显像及形变融合

患者于放疗前行SPECT灌注显像。患者卧位经肘静脉注射^{99m}Tc标记的大颗粒聚合人血清白蛋白(^{99m}Tc-MAA) 4 mCi, 5 min后行肺灌注断层显像采集，SPECT机型为Philips Precedence。

采用MATLAB R2013a软件编程，将SPECT影像与定位CT作形变配准，配准过程采用互信息作为相似性测度，选择B样条形变优化配准结果，选用Powell 算法过程搜索。将配准后的SPECT影像以DICOM格式输出，导入Philips

Pinnacle 9.0放射治疗计划系统融合(图1)。

1.3 SPECT肺灌注显像指数

由于样本个体肺功能状态不一，为了更好地描述不同肺的功能情况，以双肺中最大SPECT计数值为归一点，依照像素点计数值相对于最大计数值的百分比将肺划为4个区域，即[0, 25%]、(25%, 50%]、(50%, 75%]和(75%, 100%]。取上述4个区域的SPECT平均计数值分别除以双肺的SPECT最大计数值，作为该区域肺灌注显像指数，并以此反映该区域的肺功能情况。

1.4 EUD的建立

Niemierko^[13]于1999年创立EUD公式为：

$$EUD = \left(\frac{1}{\sum_{i=1}^N v_i} \cdot \sum_{i=1}^N (v_i \cdot D_i)^a \right)^{\frac{1}{a}}$$

D_i 是每个体素(voxel)的总吸收剂量， v_i 为相

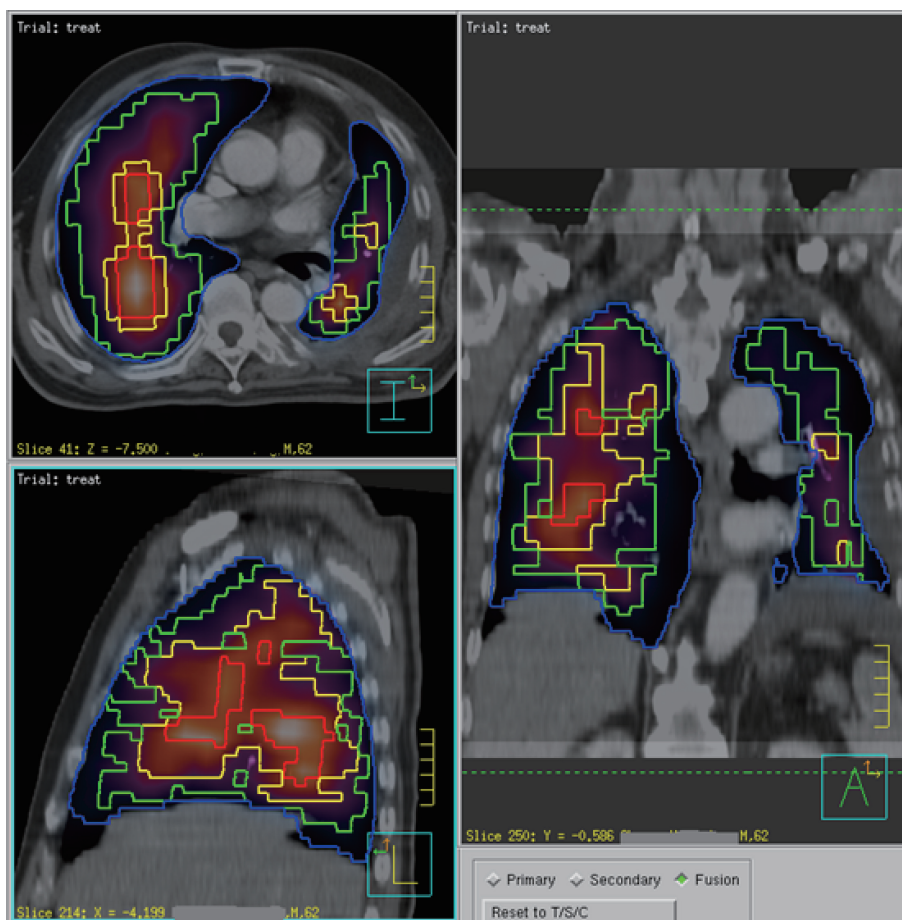


图1 SPECT肺灌注显像与定位CT融合图

Fig. 1 The fusion images of perfusion SPECT and CT imaging

Red, yellow, green, blue lines were defined as the four areas of the top to 75%, 75% to 50%, 50% to 25% and 25% to 0%, respectively

同总剂量的体素所占的体积, a 为体积参数。

1.5 功能等效均匀剂量(functional equivalent uniform dose, fEUD)模型

将各单位体积内的不同剂量依照线性二次模型归一到参考单次剂量下的总剂量值, 并将区域肺灌注显像指数引入EUD公式中, 得公式:

$$fEUD = \left(\frac{1}{\sum_{i=1}^N V_i \cdot \mu_i} \cdot \sum_{i=1}^N \left(V_i \cdot \mu_i \cdot D_i \cdot \frac{\frac{\alpha}{\beta} + d_i}{\frac{\alpha}{\beta} + d_{ref}} \right)^a \right)^{\frac{1}{a}}$$

μ_i 为区域肺灌注显像指数, d_{ref} 为参考单次剂量。令该形式的EUD值为fEUD, 当 μ_i 为常数1时, 令该形式的EUD值为不含肺功能指数的等效均匀剂量(general equivalent uniform dose, gEUD)。

依照Emami等^[14]的数据, 当 γ_{50} 、 TD_{50} (Gy)分别取2及24.5时, 可求得肺组织的 a 值为1。预测放射性肺炎时, 肺组织 α/β 值取3.3^[15-17]。

采用MATLAB编程, 设参考单次剂量为2 Gy, 分别计算出每个病例单侧及双侧的fEUD值、gEUD值, 同时记录pinnaacle计划系统算出的双肺 V_5 和 V_{20} 值。

1.6 统计学处理

采用IBM SPSS 21.0进行统计分析。

将患者以是否发生放射性肺炎分组, 将高剂量侧肺的fEUD、gEUD、双侧肺的fEUD、gEUD、 V_{20} 、 V_5 作独立样本 t 检验, 观察是否存在组间差异, 设显著性水平 α 为0.05。对组间显示有差异的指标行ROC检验, 观察其能否取得有价值的临床阈值。

将单侧肺fEUD与gEUD, 双肺fEUD与目前常用的双肺gEUD、 V_5 、 V_{20} 等指标作配对 t 检验, 进一步分析上述参数的统计学分布特征及彼此之间的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 样本数据总体分布形态

本研究中患者单、双侧肺的fEUD、gEUD值及双侧肺的 V_{20} 、 V_5 见表1。分析上述各变量总体分布, 设零假设为正态分布, 分别行Kolmogorov-Smirnov检验。结果显示, 结果符合正态分布, 可行 t 检验和相关性分析(表2、图1, P 均 > 0.05)。

表 1 患者放疗计划一般剂量参数

Tab. 1 The general dose factors of patients' radiation treatment planning

Patient number	Grades ≥ 3 RP	Right lung fEUD	Left lung fEUD	Both lung fEUD	Right lung gEUD	Left lung gEUD	Both lung gEUD	V_{20}	V_5
1	No	16.69	9.10	25.79	21.00	7.46	14.80	30.00	52.00
2	No	4.85	18.45	23.30	6.50	25.70	11.50	22.30	44.50
3	Yes	18.49	5.86	24.35	16.90	6.30	12.00	25.00	49.00
4	Yes	22.33	8.70	31.03	32.00	11.80	22.00	41.50	70.60
5	No	6.65	19.72	26.37	6.00	19.60	11.90	23.00	50.00
6	No	9.78	19.61	29.39	13.00	19.00	15.40	26.50	61.50
7	Yes	22.72	6.93	29.65	26.70	9.50	18.70	33.10	55.00
8	No	9.15	15.47	24.62	15.20	17.40	16.20	33.60	61.30
9	Yes	23.01	13.83	36.84	25.90	6.70	14.80	25.80	61.30
10	No	18.78	6.40	25.18	21.50	7.80	14.10	25.80	56.40
11	No	19.09	17.69	36.78	5.40	12.80	8.40	15.40	28.20
12	No	11.34	19.08	30.42	16.30	22.50	19.30	32.90	60.00
13	No	3.43	14.64	18.07	3.31	20.78	24.09	18.40	33.38
14	Yes	18.60	3.59	22.19	19.23	3.33	22.56	20.00	40.00
15	Yes	25.57	3.44	29.01	26.24	4.44	20.38	26.10	50.30

表2 单、双侧肺fEUD、gEUD及双侧肺V₂₀、V₅的分布
Kolmogorov-Smirnov检验结果

Tab. 2 Kolmogorov-Smirnov test of fEUD (UL and TL), gEUD (UL and TL), V₂₀(TL) and V₅ (TL)

Object	$\bar{x}\pm s$	P value (2-tailed)
fEUD of right lung	15.36±7.21	0.580
fEUD of left lung	12.17±6.10	0.843
fEUD of both lung	27.53±5.12	0.977
gEUD of right lung	17.01±8.86	0.893
gEUD of left lung	13.01±7.24	0.815
gEUD of both lung	16.41±4.61	0.982
V ₂₀	26.63±6.74	0.753
V ₅	51.56±11.43	0.913

2.2 样本数据与放射性肺炎的相关性检验

为了判断上述各指标在预测放射性肺炎方面的作用，将患者以有无放射性肺炎分组，对高剂量侧肺的fEUD、gEUD，双侧肺的fEUD、gEUD、V₅和V₂₀作独立样本t检验。高剂量侧肺的fEUD值在两组间差异有统计学意义(表3，P=0.007)，未发生肺炎组的数值明显低于放射性肺炎组，其fEUD均值差(3.84±1.19) Gy，而其他指标组间差异无统计学意义(P>0.05)。

表3 高剂量侧肺fEUD与gEUD，双侧肺fEUD与gEUD、V₂₀、V₅在是否发生放射性肺炎分组上的独立样本t检验

Tab. 3 Independent samples t test of fEUD and gEUD (UL and TL), V₂₀ (TL), V₅ (TL) for RP

Item	$\bar{x}\pm s$	P value (2-tailed)
fEUD of high-dose side	3.84±1.12	0.007
gEUD of high-dose side	4.46±2.33	0.078
gEUD of both lung	3.33±2.34	0.179
V ₂₀ of both lung	3.26±3.57	0.378
fEUD of both lung	2.19±2.74	0.438
V ₅ of both lung	4.67±6.11	0.459

2.3 高剂量侧肺fEUD值预测放射性肺炎能力分析

为了探究高剂量侧肺fEUD值在预测放射性肺炎方面的能力，对高剂量侧肺的fEUD值作受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。高剂量侧肺的fEUD的ROC曲线，其曲线下面积为0.72，显示该指标在预测放射性肺炎方面有一定准确性(图3)。高剂量侧肺fEUD的ROC曲线坐标见表4，其中，当fEUD值的阈值取21.025 Gy时，约登指数(Youden's index)最大，为0.5，该阈值下fEUD预测放射性肺炎的灵敏度为60%，特异度为90%。

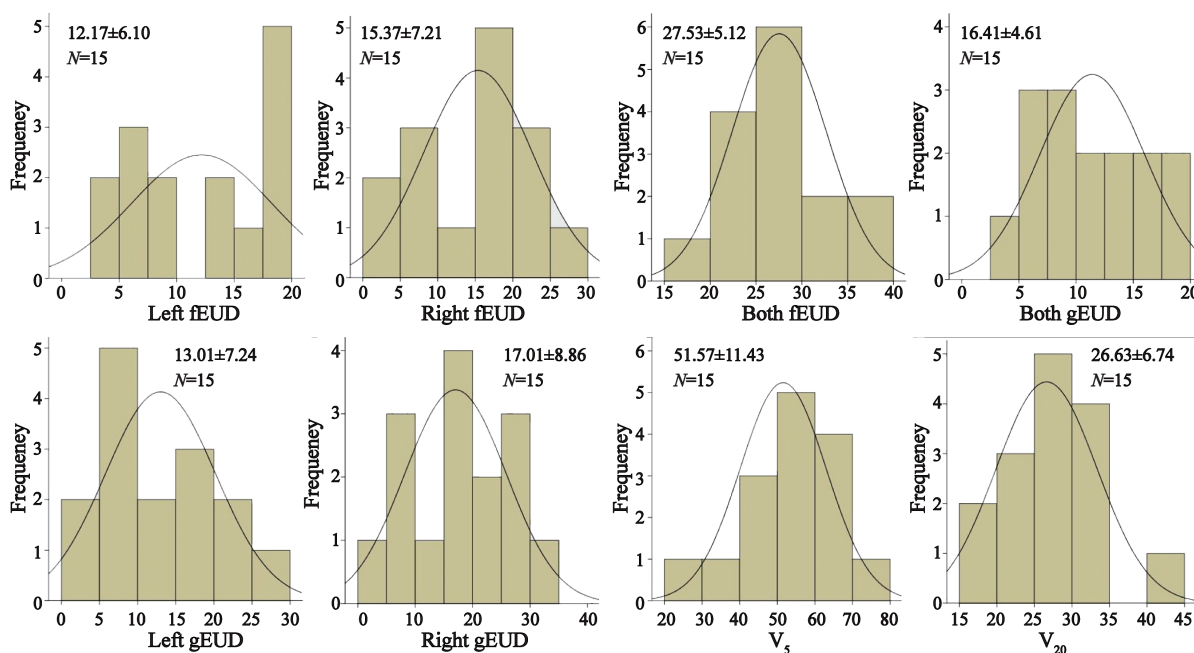


图2 单、双侧肺fEUD、gEUD及双侧肺V₂₀、V₅的分布正态性检验图

Fig. 2 The normal test histogram of fEUD (UL and TL), gEUD (UL and TL), V₂₀(TL) and V₅ (TL)

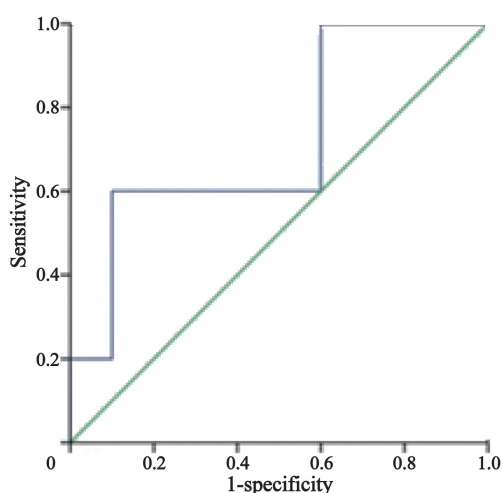


图3 高剂量侧肺fEUD的ROC曲线

Fig. 3 The ROC curve of UL fEUD of higher dose side

The area under the curve was 0.72

表4 高剂量侧肺fEUD的ROC曲线的坐标

Tab. 4 The coordinates of receiver operating characteristic curve using UL fEUD of higher dose side

fEUD	Sensitivity/%	Specificity/%	Youden's Index
13.640	100	0	0.0
15.055	100	10	0.1
16.080	100	20	0.2
17.570	100	30	0.3
18.470	100	40	0.4
18.545	80	40	0.2
18.690	60	40	0.0
18.930	60	50	0.1
19.085	60	60	0.2
19.350	60	70	0.3
19.665	60	80	0.4
21.025	60	90	0.5
22.525	40	90	0.3
22.865	20	90	0.1
24.290	20	100	0.2
26.570	0	100	0.0

2.4 fEUD值与其他指标的相关性分析

为进一步探究fEUD与其他指标的关联性, 将单侧肺的fEUD值与gEUD值, 双侧肺的fEUD值与gEUD、 V_{20} 、 V_5 分别做配对样本 t 检验, 关注其差异是否有统计学意义。单侧肺

的fEUD与gEUD值以及双肺的fEUD与 V_{20} 在分布上类似, 差异无统计学意义(表5, $P>0.05$), 提示这两组指标可能存在一定的内在相关性。而双肺的fEUD值与gEUD值、 V_5 差异有统计学意义($P=0.000$), 显示该两组指标完全不同, 其所反应的剂量分布特点各有侧重。对可能存在相关性的两组指标进一步分析显示, 单侧肺的fEUD值与gEUD值呈显著线性相关关系(表6, $t=0.815$, $P=0.000$), 提示当忽略两肺间功能差异的情况下, 肺灌注显像指数的引入没有改变EUD的分布形态。而双肺fEUD与 V_{20} 之间线性相关度较弱($P>0.05$), 提示虽然这两组指标所反映的剂量分布特点相似, 但还是存在着本质区别。

表5 单侧肺fEUD与gEUD, 双侧肺fEUD与gEUD、 V_{20} 、 V_5 成对样本检验

Tab. 5 Paired samples statistics of fEUD and gEUD (UL and TL), V_{20} (TL), V_5 (TL)		
Item	$\bar{x}\pm s$	P value
fEUD-gEUD of right lung	-1.65±5.13	0.234
fEUD-gEUD of left lung	-0.84±3.71	0.395
fEUD-gEUD of both lung	11.12±7.94	0.000
fEUD- V_{20} of both lung	0.91±7.69	0.655
fEUD- V_5 of both lung	-24.03±11.18	0.000

表6 单侧肺fEUD与gEUD, 双侧肺fEUD与 V_{20} 的成对样本相关系数

Tab. 6 Paired samples correlations of fEUD and gEUD (UL), fEUD and V_{20} (TL)			
Item	N	Coefficients	P value
fEUD and gEUD of single lung	30	0.843	0.000
fEUD and V_{20} of both lung	15	0.182	0.516

3 讨 论

本研究将功能影像信息融入EUD, 尝试克服体积-剂量参数对于剂量分布状态描述的不完整, 并考虑到患者在肺功能状态上的个体化差异, 结果显示, 融合了SPECT肺灌注参数的EUD模型在预测放射性肺炎方面较传统体积-剂

量参数有着更大的优势。

放射线对肺组织血管的破坏作用是导致放射性肺炎的重要原因。Park等^[18]回顾了近几十年中放射对肿瘤内血管影响的研究,当单次剂量超过10 Gy后血流灌注明显减少,也证实了辐射对血管的破坏作用对放疗效果有重要影响。Hillman等^[10]的研究发现,单次12 Gy大分割剂量照射肺肿瘤组织后,发现肺组织淋巴细胞及中性粒细胞大量渗出,炎性浸润中纤维组织生成。Hillman等^[11]进一步研究认为,放射对于血管内皮细胞及肺上皮细胞的损伤,同时使肺泡膜增厚是导致放射性肺炎及肺组织纤维化的主要因素。

SPECT肺灌注显像通过肺内放射性核素分布显示各部位的毛细血管分布、血流状况,反映局部肺组织功能的变化。Seppenwoolde等^[19]的研究依据SPECT显像将肺定义为功能区与非功能区。Lawrence等^[3]同样用与SPECT肺灌注图像最大计数值的比值对肺部剂量加权平均后来描述肺的不同功能状态。

本研究中,双肺fEUD与gEUD差异有统计学意义,提示当考虑双肺之间功能的差异并突出剂量对于不同功能区域的影响时,即使剂量分布相同,不同肺组织的生物学响应也可能不一致。Bongers等^[6]的研究也证实对于一侧肺功能较差的患者,健侧肺组织对放射剂量十分敏感,建议将健侧肺的平均剂量控制在3.6 Gy以下,远低于一般对于肺组织平均剂量的控制要求。

目前评估肺部放射损伤时通常将双肺作为整体考虑,因为肺容积一直随呼吸运动而变动,单侧肺的剂量体积直方图(dose-volume histogram, DVH)可能不够准确^[3]。有的单位固定选取某一呼吸时相上的图像来设计放疗方案,但大多数单位还是采用患者自主平静呼吸情况下采集的图像。为尽可能减少自主呼吸下肺体积的测量误差,多数研究采用双肺剂量-体积作为预测放疗不良反应的指标^[3]。但对于肺组织是否包含支气管,勾画肺时多少窗宽和窗位最合理,研究者们莫衷一是。SPECT肺灌

注图像是在受试者长时间平静呼吸下采集的,其计数值同时也反应了肺组织的运动情况,反应肺功能区准确,克服了肺体积测量的不准确度。

EUD模型统计各像素点上的剂量,将剂量体积直方图数字化,量化反映了感兴趣区的照射效应,克服了用特征点描述剂量体积直方图的缺陷,可用于不同对象间的比较统计结果显示。

本研究在 V_{20} 、 V_5 等常用的剂量-体积参数差异无统计学意义的情况下,显示高剂量侧肺的fEUD值与放射性肺炎相关。虽然大样本的临床试验显示双肺的 V_5 、 V_{20} 、平均剂量均与放射性肺炎的发生相关,可是在临床实践中也发现在 V_x 相似的情况下,放射性肺炎的发生率不尽相同。Lawrence等^[3]所著QUANTEC肺部放射剂量限值推荐 V_{20} 小于等于30%,平均剂量小于等于20 Gy。Bongers等^[6]则建议将 V_5 控制在50%以下。本研究中, V_{20} 的剂量分布为 $26.627\% \pm 6.74\%$,EUD的剂量分布为 (16.409 ± 4.61) Gy,均值低于QUANTEC推荐阈值, V_5 的剂量分布为 $51.56\% \pm 11.43\%$,在Bongers等^[6]的研究报道的阈值附近依然有大概率发生放射性肺炎,显示出传统剂量-体积参数的局限性。Baker等^[20]的研究同样证实了这点,其研究样本中大部分病例的肺平均剂量小于6 Gy, V_{20} 小于20%,但放射性肺炎的发生率却达到了11%。

本研究显示,双肺fEUD值无法预测放射性肺炎,而高剂量侧fEUD差异有统计学意义,提示放射性肺炎的发生对于每侧肺组织而言也许是个独立事件,一侧高剂量照射肺的放射损伤并不能被另一侧低剂量照射所抵消。

本研究样本量较小,对于fEUD在评估放射性肺损伤方面的作用需要更多的临床试验数据来验证。

[参 考 文 献]

- [1] MEHTA V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small cell lung cancer: Pulmonary function prediction, and prevention [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005,

- 63(1): 5–24.
- [2] MARKS L B, YU X, VUJASKOVIC Z, et al. Radiation-induced lung injury [J] . *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3): 333–345.
- [3] LAWRENCE B M, BENTZEN S M, DEASY J O, et al. Radiation dose–volume effects in the lung [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(suppl 3): 70–76.
- [4] PALMA D A, 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 Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(2): 444–450.
- [5] BARRIGER R B, FORQUER J A, BRABHAM J G, et al. A dose–volume analysis of radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(1): 457–462.
- [6] BONGERS E M, BOTTICELLA A, PALMA D A, et al. Predictive parameters of symptomatic radiation pneumonitis following stereotactic or hypofractionated radiotherapy delivered using volumetric modulated arcs [J] . *Radiother Oncol*, 2013, 109(1): 95–99.
- [7] PINNIX C C, SMITH G L, MILGROM S, et al. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92(1): 175–182.
- [8] WANG S L, 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] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(5): 1399–1407.
- [9] SUE S Y, LIAO Z, LIU H H, et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(1): 94–102.
- [10] HILLMAN G G, VINITA S G, LINDSAY R Y, et al. Soy isoflavones radiosensitize lung cancer while mitigating normal tissue injury [J] . *Radiother Oncol*, 2011, 101(2): 329–336.
- [11] HILLMAN G G, VINITA S G, HOOGSTRA D J, et al. Differential effect of soy isoflavones in enhancing high intensity radiotherapy and protecting lung tissue in a pre-clinical model of lung carcinoma [J] . *Radiother Oncol*, 2013, 109 (1): 117–125.
- [12] YIN L S, SHCHERBININ S, CELLER A, et al. Incorporating quantitative single photon emission computed tomography into radiation therapy treatment planning for lung cancer: impact of attenuation and scatter correction on the single photon emission computed tomography-weighted mean dose and functional lung segmentation [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(2): 587–594.
- [13] NIEMIERKO A. A generalized concept of equivalent uniform dose(EUD) [J] . *Med Phys*, 1999, 26(6): 1100.
- [14] EMAMI B, LYMAN J, BROWN A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21(1): 109–122.
- [15] VAN D J, MAH K, KEANE T. Radiation-induced lung damage: Dosetime–fractionation considerations [J] . *Radiother Oncol*, 1989, 14(1): 55–69.
- [16] FOWLER J F. Radiation-induced lung damage: dosetime–fractionation considerations [J] . *Radiother Oncol*, 1990, 18(2): 184–187.
- [17] SCHEENSTRA A E, ROSSI M M, BELDERBOS J S, et al. Alpha/beta ratio for normal lung tissue as estimated from lung cancer patients treated with stereotactic body and conventionally fractionated radiation therapy [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(1): 224–228.
- [18] PARK H J, GRIFFIN R J, HUI S, et al. Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS) [J] . *Radiat Res*, 2012, 177(3): 311–327.
- [19] SEPPENWOOLDE Y, MULLER S H, THEUWS J C, et al. Radiation dose–effect relations and local recovery in perfusion for patients with non-small cell lung cancer [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(3): 681–690.
- [20] BAKER R, HAN G, SARANGKASIRI S, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation pneumonitis in a large series of patients treated with stereotactic body radiation therapy to the lung [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(1): 190–195.

(收稿日期: 2016-07-25 修回日期: 2016-11-15)