

· 老年人肺癌专栏 ·

## 老年肺癌放疗唤起性肺炎 2 例并文献复习

钱小顺\*, 刘庆辉, 孙宝君

(解放军总医院南楼临床部呼吸科, 北京 100853)

**【摘要】目的** 探讨老年人放疗唤起性肺炎的诊断和治疗。**方法** 报告了 2 例老年肺癌患者放疗后应用靶向药物和抗生素治疗引起放疗唤起性肺炎的诊治过程。**结果** 2 例老年肺癌患者均接受放射治疗, 在其后续治疗中发生放疗唤起性肺炎, 诱导药物分别为厄洛替尼、左氧氟沙星和头孢哌酮舒巴坦。停用诱导药物和加用糖皮质激素治疗后, 患者临床症状改善、肺部阴影吸收。**结论** 放疗唤起性肺炎是一种罕见疾病, 临床上容易误诊和漏诊, 老年肺癌患者在接受放射治疗后的后续治疗中一定要警惕其发生。

**【关键词】** 老年人; 肺肿瘤; 放疗唤起性肺炎

**【中图分类号】** R734.2; R563.1<sup>+</sup>9

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2012.00147

## Radiation recall pneumonitis: report of 2 cases and review of literatures

QIAN Xiaoshun\*, LIU Qinghui, SUN Baojun

(Department of Geriatric Respiratory Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the diagnosis and treatment of radiation recall pneumonitis(RRP) in elderly. **Methods** The diagnosis and treatment of two cases of RRP induced by targeted medicines and antibiotics after radiotherapy for lung cancer was reviewed. **Results** Diagnosis of RRP induced by erlotinib and levofloxacin after thoracic radiotherapy was established for the two elderly patients with lung cancer. Symptomatic and radiographic improvement was observed after withdrawal of induced drugs and application of corticosteroids. **Conclusions** Doctor should pay attention to RRP on the aged patients treated with antibiotics and antineoplastics after radiotherapy.

**【Key words】** aged; lung neoplasm; radiation recall pneumonitis

放射唤起性肺炎 (radiation recall pneumonitis, RRP) 是指在接受了放射治疗的肺组织区域内, 再接受某些药物治疗引起的炎症反应。RRP 是一种少见的疾病, 临床上常常容易误诊和漏诊。目前对 RRP 了解并不多, 国内外文献报道仅 20 例<sup>[1]</sup>。我们遇到 2 例老年 RRP, 现报道如下, 并对相关文献进行复习。

### 1 临床资料

例 1, 男性, 75 岁, 2009 年 6 月查体胸部 CT 见“右上肺尖段 3cm×2.5cm 结节影, 伴纵隔、两侧肺门淋巴结肿大。经右颈部淋巴结活检确诊为“右上肺低分化腺癌 T<sub>1</sub>N<sub>3</sub>M<sub>0</sub> III<sub>B</sub> 期”。2009 年 6 月 22 日至 2009 年 9 月 2 日行培美曲塞+顺铂 4 个周期化疗, 复查胸部 CT 评价为疾病进展。2009 年 9 月 18 日给予索拉非尼靶向治疗。1 个月后复查胸部 CT 评价为部分缓解, 2 个月后复查胸部 CT 评价为病灶稳

定, 遂在靶向治疗基础上给予原发灶及纵隔淋巴结放疗, 于 2010 年 1 月 4 日至 2010 年 2 月 11 日共放疗 32 次 (60Gy)。放疗后出现“放射性食管炎”, 对症治疗后好转。因胃肠道反应重 2010 年 5 月 31 日停用索拉非尼。2010 年 6 月 3 日胸部 CT 示双上肺多发小结节影考虑出现双肺转移, 分期修改为 T<sub>4</sub>N<sub>3</sub>M<sub>1</sub> IV 期, 因病情进展 2010 年 6 月 30 日给予厄洛替尼治疗; 1 周后出现发热, 伴干咳、气急, 胸部 CT 示“右上肺、右下肺背段及左下肺背段网格状阴影, 双侧胸腔积液”, 其范围与放疗投射野一致 (图 1), 诊断 RRP。停用厄洛替尼, 给予强的松口服抗炎, 1 个月后症状好转, 胸部 CT 示肺部阴影较前吸收, 强的松逐渐减量。因复查癌胚抗原进行性升高, 于 2010 年 9 月 6 日再次给予厄洛替尼靶向治疗, 3d 后患者再次出现干咳、胸闷, 复查胸部 CT 示肺部阴影再次加重, 考虑仍与厄洛替尼有关, 停

用厄洛替尼, 给予甲强龙治疗, 3d后症状明显改善。

例2, 男性, 87岁, 于2008年5月行PET/CT检查时发现右下肺近脊柱旁异常高密度影, 抗感染治疗无明显变化。2010年8月复查PET/CT检查提示该病变代谢活跃, 体积较前增大, 考虑肺恶性病变可能性。于2010年11月行放疗, 共54Gy (3Gy × 18次)。复查肺部CT示部分缓解。2011年4月行胸部CT示右下肺外后基底段实变影, 诊断放射性肺炎, 给予甲强龙治疗好转。2011年6月因感染给予左氧氟沙星口服治疗, 2周后出现活动后气短、胸闷, 复查胸部CT示右下肺淡片影明显加重, 右上肺尖段新发斑片影(图2), 考虑为RRP, 给予激素治疗, 症状减轻, 2011年8月用头孢哌酮舒巴坦抗感染治疗, 2d后再次出现活动后气短, 复查胸部CT示右下肺背段、内基底段肺炎并部分实变, 右侧胸腔积液, 双肺散在斑片影, 而血常规正常。考虑患者为RRP, 停用头孢哌酮舒巴坦加用激素治疗, 症状逐渐减轻, 2011年10月复查胸部CT病变明显吸收。

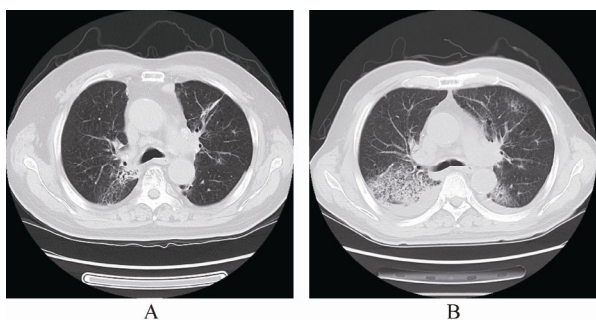


图1 例1患者接受厄洛替尼治疗前后CT改变

Figure 1 CT image of case 1 before and after administration of erlotinib

A: 接受(60Gy)放疗后局部改变; B: 放疗后4个月, 接受厄洛替尼治疗后1周复查胸部CT示右上肺、右下肺背段及左下肺背段网格状阴影, 双侧胸腔积液, 其范围与放疗照射野一致

## 2 讨论

放射唤起反应 (radiation recall reaction, RRR) 是指在接受了放疗的区域内由某些药物引起的炎症反应。如果放疗后无后续的某些药物治疗它可以不发生。它主要由化疗药物引起。皮肤是RRR的常见部位。但其他内脏器官也可见到, 如肺、消化道和中枢神经系统等。RRP是指发生在肺部的RRR。它是在已经接受了放射治疗区域的肺组织应用了诱发药物后引起的炎症。这种肺炎主要是由放疗和药物毒性达到一定的剂量引起。它是一种少见的疾病, 常常容易误诊。RRP的诊断主要依靠病史(有肺部放疗后接受化疗等药物治疗史)、胸部影像异常和临

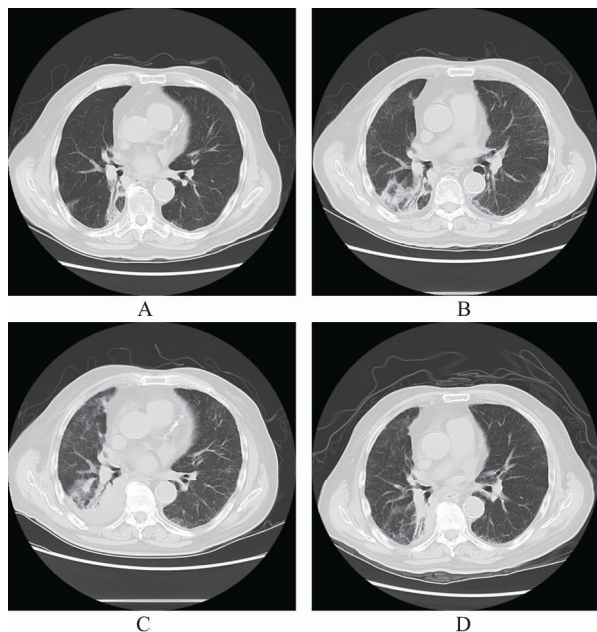


图2 例2患者接受左氧氟沙星和头孢哌酮舒巴坦治疗前后CT改变

Figure 2 CT image of case 2 before and after administration of levofloxacin and cefoperazone

A: 接受(54Gy)放疗后局部改变; B: 放疗后6个月, 接受左氧氟沙星治疗后2周复查胸部CT示右下肺背段阴影, 其范围与放疗照射野一致; C: 放疗后8个月, 接受头孢哌酮舒巴坦治疗2d后, 胸部CT示右下肺背段阴影并右侧胸腔积液, 其范围与放疗照射野一致; D: 停用头孢哌酮舒巴坦加用激素治疗后病变吸收

床表现来确诊。RRP的主要症状有干咳、低热、胸痛和气短。典型的RRP影像是在投照肺野内出现与治疗入口范围和形状一致的阴影, 包括磨玻璃改变, 弥漫性模糊或渗出病灶, 或融合性病灶。抗肿瘤药物是常见触发RRP药物, 如紫杉醇、萘环类抗生素、吉西他滨和厄洛替尼, 其他一些药物如抗痨药、抗菌素、降脂药也可引起<sup>[1]</sup>。

例1患者病理确诊为非小细胞肺癌, T<sub>4</sub>N<sub>3</sub>M<sub>1</sub>IV期, 在化疗和靶向治疗病情未获缓解情况下给予局部适形放疗, 取得部分缓解。给予厄洛替尼靶向治疗, 遂即出现低热、干咳、气急, 并且影像学出现和放疗范围及形状一致的阴影, 因此属于RRP。由于厄洛替尼有0.8%的几率可以引起药物性间质性肺炎, 因此有时容易混淆; 但二者在影像学上肺部阴影的分布不同可以区别, 药物性间质性肺炎常常是双肺弥漫性分布。RRR的机制目前还不明确, 先期的放疗是其形成的重要基础。有人认为放疗导致局部组织的血管通透性或渗出能力发生改变, 从而影响到诱导药物的药代动力学的改变可能是其形成的重要原因。2010年Togashi Y<sup>[2]</sup>报道了第1例厄洛替尼引起的RRP, 为78岁的一老年男性非吸烟肺腺癌患者, 在接受了4疗程化疗和序贯放疗后7个月, 在应用厄洛替尼治疗2周时出现RRP。本例与其有

许多类似之处。并且 Togashi Y 发现该患者在服药 24h 后厄洛替尼血浆高达 3817 $\mu\text{g/L}$ ，(一般为 1642 $\mu\text{g/L}$ )。而最近 Arakawa H<sup>[3]</sup>发现厄洛替尼还可加重 RRP。除厄洛替尼外，吉非替尼<sup>[4]</sup>和舒利替尼也同样可以引起 RRP<sup>[5]</sup>。

诱发 RRP 的药物大多数为化疗药物,如紫杉醇、吉西他滨<sup>[1]</sup>,而抗生素也可以引起<sup>[6]</sup>。例 2 患者是在放疗后因感染而加用抗生素治疗,导致放疗相关区域的渗出增加,形成 RRP。二次症状的加重均因应用抗生素而引起,加用激素后症状和影像学均好转。因此对于放疗后肺部出现新的渗出性病灶,一定要注意其与放疗投射野的关系。若诊断为 RRP 则应适时停用相关药物,并根据病情加用糖皮质激素治疗。

从目前的报道来看,一般典型的 RRR 通常在放疗后应用诱导药物后发生,但也可放疗后应用诱导药物治疗数个疗程后发生。这种在时间的延迟可以用药物诱导阈值或拖后效应来解释。根据以前的报道患者的症状常由化疗药物而引起,放疗和化疗共同造成 RRP 的产生,但这其中哪个占主要作用有时很难说清楚;从开始化疗到唤起肺炎之间的间隔时间可以是数小时到 2 个月<sup>[7,8]</sup>;一般放疗和化疗的间隔时间短,则唤起反应重;并且可能还与其他因素有关,如基础疾病、身体状态、放疗以及化疗药物种类等<sup>[1]</sup>。

放射性唤起的治疗包括停用诱导药物、糖皮质激素治疗和支持治疗,一般均可获得较好的疗效。在治疗过程中常常需要决定的是否要停止诱导药物,特别是当治疗正有效的时候。RRP 常常可以在再次使用诱导药物时复发,但同时使用糖皮质激素可以避免。

虽然 RRP 是在肺部放疗后发生的一种少见现象,但是在临床上对于放疗后需要继续化疗、靶向

治疗或抗炎治疗的患者要密切观察,特别是对于老年人。一旦发生则及时停用相关药物并给予糖皮质激素治疗;若必须使用相关药物治疗则最好在激素保护下进行。

#### 【参考文献】

- [1] Ding X, Ji W, Li J, *et al.* Radiation recall pneumonitis induced by chemotherapy after thoracic radiotherapy for lung cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2011, 6(6): 24.
- [2] Togashi Y, Masago K, Mishima M, *et al.* A case of radiation recall pneumonitis induced by erlotinib, which can be related to high plasma concentration[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(6): 924-925.
- [3] Arakawa H, Johkoh T, Sakai F, *et al.* Exacerbation of radiation fibrosis with erlotinib: another pattern of radiation recall phenomenon[J]. *Jpn J Radiol*, 2011, 29(8): 587-589.
- [4] Miya T, Ono Y, Tanaka H, *et al.* Radiation recall pneumonitis induced by Gefitinib (Iressa): a case report[J]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2003, 41(8): 565-568.
- [5] Seidel C, Janssen S, Karstens JH, *et al.* Recall pneumonitis during systemic treatment with sunitinib[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(10): 2119-2120.
- [6] Garza LA, Yoo EK, Junkins-hopkins JM, *et al.* Photo recall effect in association with cefazolin [J]. *Cutis*, 2004, 73(1): 79-80.
- [7] Schweitzer VG, Juillard GJ, Bajada CL, *et al.* Radiation recall dermatitis and pneumonitis in a patient treated with paclitaxel[J]. *Cancer*, 1995, 76(6): 1069-1072.
- [8] McLnerney DP, Bullimore J. Reactivation of radiation pneumonitis by adriamycin[J]. *Br J Radiol*, 1977, 50(591): 224-227.

(编辑:周宇红)