

放射性肺损伤影像学表现的研究进展

张安妮¹, 孙晶晶¹, 胡银琪²

(1. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤

研究所; 浙江 杭州 310022; 2. 浙江大学医学院附属第二医院, 浙江 杭州 310009)

摘要:放射性肺损伤是胸部恶性肿瘤放疗后最常见的并发症, 会较大程度影响后续治疗和患者的生存质量。影像学是放射性肺损伤诊断及治疗重要的辅助手段。全文针对 CT、PET-CT、SPECT-CT 和 MR 在放射性肺损伤影像学表现、治疗评估及预测方面的临床应用进展进行综述, 为临床制定放疗计划和及时干预提供更多思路, 降低放疗风险。

关键词:放射性肺损伤; CT; PET-CT; SPECT-CT; MR

中图分类号: R730.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)03-0236-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.03.B016

Contribution of Chest Radiography in Radiation-induced Lung Injury

ZHANG An-ni¹, SUN Jing-jing¹, HU Min-qi²

(1. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

Abstract: Radiation-induced lung injury (RILI) is the most common complication in patients undergoing radiation for thoracic malignancies. RILI affects the following treatment and the quality of life of patients. Chest radiography is the mainstay for detecting and treating RILI. This article reviews the progress on imaging features of RILI on CT, PET-CT, SPECT-CT and MR examinations, and their application in the treatment efficacy assessment and outcome prediction from current publications, to provide reference for radiotherapy planning and timely intervention to reduce the risk of RILI.

Subject words: radiation-induced lung injury; CT; PET-CT; SPECT-CT; MR

放射治疗是胸部恶性肿瘤的主要治疗方式, 包括食管、乳腺、肺、胸腺及血液系统恶性肿瘤等。放疗过程中一部分正常肺组织也会受到一定剂量射线照射, 从而出现不同程度的放射性肺损伤。放射性肺损伤是肺部受电离辐射照射后最常见的并发症。影像学是放射性肺损伤诊断及治疗重要的辅助手段。随着现代影像设备进步及先进影像技术出现, 放射性肺损伤诊断精确性逐渐提升。本文主要综述 CT、PET-CT、SPECT-CT 和 MR 在放射性肺损伤影像学表现、治疗评估及预测方面的临床应用进展。

1 CT

1.1 CT 影像表现

CT 是最常见的放射性肺损伤辅助诊断工具。根

通信作者: 孙晶晶, 主治医师, 硕士; 中国科学院大学附属肿瘤医院 (浙江省肿瘤医院) 放射科, 浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号 (310022); E-mail: sophia-j@163.com

收稿日期: 2020-11-03; **修回日期:** 2020-12-28

据临床、病理和 CT 影像表现, 放射性肺损伤可分为两期^[1]: 急性期和慢性纤维化期。急性期发生于放疗后 1~3 个月, 持续至放疗后 6 个月。急性期 CT 影像主要表现为均匀的斑片状、小结节状磨玻璃影或实变影。磨玻璃状病变偶可呈“铺路石征”和“反晕征”。病变分布与其他肺部感染性病变不同, 不是按照肺叶、肺段解剖结构分布, 而是局限于受照射肺野。放射性肺损伤还可伴发胸腔积液、肺不张及肺部体积变小。急性期放射性肺损伤常在 6 个月内吸收消散, 未治愈的放射性肺损伤迁延形成慢性纤维化期。慢性纤维化期常从放疗后 6 个月持续至 12 个月, 有的甚至持续至 2 年后。慢性纤维化期磨玻璃影及实变影可固缩纤维化, 呈条状、带状纤维条索影, 边缘锐利, 内伴有空气支气管征和支气管扩张, 受照射肺野与肺野外界限清楚, 肺体积缩小, 部分可伴有纵隔移位和结构扭曲, 还可伴胸腔少量积液和胸膜增厚。也有文献把放射性损伤分为三期^[2-3]: 急性期、中间期和慢性纤维化期。急性期 CT 主要表现为斑片状、均

匀絮状磨玻璃影或斑片状实变影,支气管血管束增粗,间质增厚,边界不清,实变影可跨肺段、肺叶分布,其内伴空气支气管征,同时还伴同侧胸腔积液或心包积液。中间期介于急性期与慢性纤维化期之间,磨玻璃影、实变影及少量纤维条索影可同时存在,边界较急性期清,肺体积稍有缩小,也可伴同侧胸腔积液。慢性纤维化期表现为受照射肺野内条状、带状纤维条索影,边界清,局部胸膜增厚、粘连,胸膜下细网格状改变,肺体积缩小,伴牵拉性支气管扩张。

随着图像数据采集、计算机技术、放射治疗设备更新和加速器的迅速进步,放疗进入精准化时代,可以精准勾画靶区和控制剂量分布,尽量减少正常组织的受照射剂量。这些三维或四维的放疗新技术与传统二维技术导致的放射性肺损伤发生时间几乎一致,但放射性肺损伤的影像学表现有所不同。有文献^[4-5]报道了一些不同于上述表现的不典型放射性肺损伤,可分为三型:新经典型、肿块型和瘢痕型。由于放疗技术改进,接受高剂量照射的肺野缩小,所以新经典型主要表现为典型放射性肺损伤改变,肺磨玻璃影和实变影范围缩小,随后的结构扭曲、肺体积缩小、空气支气管征和纵隔移位范围均缩小。肿块型表现为局灶性实变影伴牵拉性支气管扩张,病变局限于肺肿瘤旁 2cm 区域,类似于肿瘤样改变。放疗后部分肿瘤病灶可完全或几近完全消失,病变区域仅遗留宽度小于 1cm 的纤维条索影,称为瘢痕型,有时伴有局部肺体积缩小。

除 CT 影像表现的不同,也有文献^[6]报道应用螺旋断层放射治疗系统(helical tomotherapy)治疗肺恶性肿瘤后,急性期放射性肺损伤分布与传统典型放射性肺损伤不同。该新型放疗技术引发的放射性肺损伤在受照射肺野剂量较低区域更显著,显示“离心型”分布模式。这可能与复杂的剂量分布,以及肺组织各区域不同的放射线敏感性有关。放射性肺损伤一般局限于受照射肺野,但也有不同文献报道发现受照射肺野外的放射性肺损伤。Oie 等^[7]报道乳腺癌放疗后可发生放射性肺损伤与机化性肺炎,机化性肺炎发生于受照射肺野外,朝向肺门,复发时常迁移至另一侧肺。同时,Morgan 等^[8]把放射性肺损伤分为两类:典型放射性肺损伤与散发型放射性肺损伤。典型放射性肺损伤是由受照射肺野局部细胞因子增殖所致,病变局限于受照射肺野。而散发型放射性肺

损伤是由免疫介导反应引起的双侧淋巴细胞性肺炎,病变常累及照射野外,即“场外”效应。文献报道^[9-11]散发型放射性肺损伤患者部分伴发呼吸衰竭,致死率达 7%~25%。Ozawa 等^[12]报道认为急性广泛性放射性肺损伤是严重的散发型放射性肺损伤,在放疗后数天或数周后发生。CT 影像表现为双肺大片状磨玻璃影或模糊影,病变蔓延至照射野外。

1.2 鉴别诊断

胸部肿瘤放疗后最常见的并发症是放射性肺损伤,除此之外还可发生其他疾病,例如感染、肿瘤复发、癌性淋巴管炎和放射诱发肿瘤等。患者受照射剂量超过 40Gy 时,受照射肺野在放疗结束后出现典型影像学表现的应首先考虑放射性肺损伤。不典型的放射性肺损伤与这些疾病的临床症状及影像学表现相似,鉴别困难。感染可能发生于放疗过程中,CT 影像表现病变不局限于受照射肺野,可伴有小叶中央结节或“树芽征”等典型征象。放射性损伤病变区域出现空腔或空洞提示可能合并感染。放射性肺损伤实变影边缘平直,伴有空气支气管征,而肿瘤复发影像学表现为实变影密度均匀,不伴空气支气管征,边缘局部隆起,病变增大,连续 CT 随访呈持续增大表现,有时还伴有病变区域支气管填充。肿瘤复发还可伴发受照射肺野外的其他影像学表现:其他肺野结节或肿块转移、骨转移、纵隔淋巴结肿大、持续不吸收的胸腔积液、对侧支气管移位和膈肌抬高等。与放射性肺损伤相比,癌性淋巴管炎临床症状更严重,进展更迅速,影像学表现为小叶间隔结节状增厚,胸腔积液和纵隔淋巴结。放射线杀死肿瘤细胞的同时,也可能诱发第二原发的恶性肿瘤。放射诱发肿瘤一般发生于放射治疗开始后 9.6 年,常见于肺、食管和胃,好发于受照射肺野内或边缘。影像学表现为放射性肺纤维化区域出现新发的结节肿块或磨玻璃影。当 CT 难以鉴别放射性肺损伤与其他疾病时,还可结合 PET 或 MR 等检查技术。

1.3 CT 其他应用

CT 可以应用于放射性肺损伤的诊断和治疗随访,同时也可以参与放射性肺损伤的风险评估。有文献报道^[12-13]间质性肺炎是发生放射性肺损伤的重要风险因素,增加了放射性肺损伤发生的概率,双肺或双肺下叶的弥漫性间质性肺炎更容易导致严重的放射性肺损伤。Glick 等^[14]根据应用 CT 分类间质性肺

炎,发现间质性肺炎与有症状的放射性肺损伤显著相关。间质性肺炎对总生存期无显著影响,但不伴间质性肺炎的患者中位生存期高于伴间质性肺炎的患者。慢性阻塞性肺疾病(COPD)和肺气肿与放射性肺损伤的关系尚存争议。Kimura等^[15]研究认为COPD和肺气肿明显增加了放射性肺损伤的发生概率。也有文献^[16-17]研究认为COPD和肺气肿不是放射性肺损伤的风险因素,甚至可能是有利因素,严重的COPD也不是放疗的绝对禁忌证。这些争议有不同的解释,一方面,患者伴发COPD或肺气肿,肺功能较差,更容易发生放射性肺损伤;另一方面,伴发COPD或肺气肿的肺野肺实质减少,受照射的肺实质数量较少,放射性肺损伤发生概率可能降低。Kimura等^[15]的研究应用CT对肺气肿进行分类,发现放射性肺损伤的发生率随着肺气肿的等级增加,患者的肺气肿等级分为0级、1级、2级和3级或更高,对应的放射性肺损伤发生率分别为16.5%、9.1%、8.6%和54.0%。Yamamoto等^[18]评估肺气肿程度,结果提示肺气肿程度越高,无症状放射性肺损伤发生率越低,但肺气肿程度与有症状放射性肺损伤发生率无关。

1.4 CT影像组学

影像组学是近十年提出的新概念,从CT、MR、PET等影像中提取大量多维的影像学特征,通过量化分析来提高诊断准确性,并进行预测^[19]。Cunliffe等^[20]通过影像组学分析放疗前后的CT图像,提取强度和纹理特征,结果提示12个图像特征与放射性肺损伤的发生有关,研究者认为影像组学可以对预测放射性肺损伤提供定量、个性化测量。Krafft等^[21]通过影像组学分析放疗前的CT图像,提取影像组学特征,结合临床特征和剂量数据,建立放射性肺损伤预测模型,提高了预测放射性肺损伤的准确性。

CT是放射性肺损伤辅助诊断最常用的工具,不仅在诊断、鉴别诊断上发挥了重大作用,而且参与放射性肺损伤的预测分析。近年来,CT结合了影像组学,建立预测模型,进一步提高预测放射性肺损伤的准确性。

2 PET-CT和SPECT-CT

PET-CT即正电子发射计算机断层成像,是一种先进的无创性检查方法,融合了功能影像与形态

影像,提供多维信息。PET-CT常用于肿瘤的诊断与分期。2004年,Hicks等^[22]研究发现FDG-PET可以检测受照射正常肺组织的放射性改变。这些放射性改变表现为相比于放疗前的PET-CT,胸膜和肺实质FDG摄取增高。Mac Manus等^[23]应用PET-CT对放疗后肺组织进行放射毒性评分,结果提示PET放射毒性评分与放射性肺损伤的发生和严重程度显著相关。除了应用量表评分,有研究者认为PET-CT还可以定量预测放射性肺损伤。Castillo等^[24]通过放疗前PET-CT定量评估肺组织FDG摄取,结果提示SUV95可以预测有症状的放射性肺损伤。Chaudhuri等^[25]研究了258例SBRT治疗的患者,应用PET-CT定量评估,结果提示非靶区肺组织平均SUV>0.56是有症状放射性肺损伤的显著预测因子。有研究者则发现^[26],辐射组织与非辐射组织的SUV比值可以预测放射性肺损伤的发生,当该比值 ≥ 3 ,放射性肺损伤发生率为50%,而当该比值 ≤ 2 ,放射性肺损伤发生率为0。有研究^[27]提出应用PET-CT定量分析全肺糖酵解总量,可以反映放疗后肺内炎症情况。并且可以用于比较质子放疗与光子放疗的放射性肺损伤差异。PET-CT对于肿瘤放疗后的随访评估作用显著,Demirev等^[28]研究认为,PET-CT可以鉴别放射性肺损伤和早期肿瘤复发。PET-CT结合影像组学预测放射性肺损伤的研究并不多,有研究认为^[29],PET-CT影像组学特征结合相关临床指标,通过多样本贝叶斯网络构建模型,可以预测放射性肺损伤。

SPECT-CT即单光子发射计算机断层成像,也是一种无创性的功能影像学检查,多个研究认为^[30-32]放射性肺损伤的发生率与剂量—体积参数相关,而相对于标准的剂量—体积参数,基于SPECT-CT的剂量—功能参数能更好预测放射性肺损伤。功能性MLD、V20、V30是有症状放射性肺损伤的有意义的预测因素。在剂量—体积参数中,MLD和V20是最常用的临床指标。有研究认为MLD<20~23Gy,放射性肺损伤发生率较低^[33]。而相应的,功能性MLD ≤ 16 Gy,放射性肺损伤发生率较低^[32]。新型标志物的预测价值也有探索。有研究通过大鼠动物研究提出^[34],^{99m}Tc-杜拉霉素可能在肺组织及功能损伤之前预测放射性肺损伤。

Lee等^[35]对28例行胸部放射治疗患者同期行PET-CT和SPECT-CT检查,对两种功能性影像进行对比。研究结果认为PET-CT参数(sF20)和SPECT-CT

的三个参数(pMLD、pV20、pF20)都是有症状放射性肺损伤的重要预测因素(AUC>0.84, P<0.05)。该研究认为 SPECT-CT 获得的剂量—功能参数可能优于 PET-CT。

综上所述, PET-CT 和 SPECT-CT 可以应用多种标志物, 提供较多参数, 对诊断及预测放射性肺损伤有较大帮助。

3 MR

MR 技术不是放射性肺损伤的常规检查手段, 在临床上, MR 主要应用于鉴别放射性肺损伤和放疗后肿瘤复发。Glazer 等^[36]研究认为 T₂WI 可以很好鉴别两者, 放射性肺损伤的 T₂WI 图像呈等或偶尔低信号(与邻近肌肉组织相比), 而肿瘤复发的 T₂WI 呈高信号。也有研究^[37]认为 DWI 和 DCE 图像对明确肿瘤复发作用明显。MR 在放射性肺损伤其他方面也有应用。Ogasawara 等^[38]研究认为动态增强 MR 在急性放射性肺损伤和肺纤维化影像表现不同, 可以区分放射性肺损伤的不同时期。有研究^[39]对大鼠进行超极化 ¹³C 磁共振波谱成像检查, 结果提示胸部放射线辐射后, 乳酸/丙酮酸比值明显增加, 说明超极化 ¹³C 磁共振波谱成像可能有助于发现早期放射性肺损伤。Li 等^[40]将大鼠分为放射性肺损伤组和对照组, 均行超极化氙气磁共振成像检查, 对氙信号及相关肺生理参数进行定量分析, 结果提示两组参数有明显差异。

MR 是放射性肺损伤的补充诊断技术, 动态增强 MR 和超极化氙气 MR 检查定量分析有助于诊断和预测放射性肺损伤。

4 小 结

CT 是放射性肺损伤辅助诊断最常用的工具, 在放射性肺损伤诊断和鉴别诊断方面有丰富经验。治疗前 CT 检查发现基础性疾病如间质性肺炎和肺气肿, 可以预测放射性肺损伤的发生。PET-CT、SPECT-CT 提供了多种定量或半定量方法诊断及预测放射性肺损伤。MR 应用较少, 动态增强 MR 和超极化氙气 MR 检查定量分析有助于诊断和预测放射性肺损伤。影像组学是近年来的研究热点, 结合多模态影像

和影像组学研究分析, 建立预测放射性肺损伤的模型, 提高诊断准确性, 帮助制定放疗计划和及时干预, 以降低放射性肺损伤发生风险。

参考文献:

- [1] Park KJ, Chung JY, Chun MS, et al. Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features[J]. Radiographics, 2000, 20(1): 83-98.
- [2] Davis SD, Yankelevitz DF, Henschke CI. Radiation effects on the lung: clinical features, pathology, and imaging findings[J]. AJR Am J Roentgenol, 1992, 159(6): 1157-1164.
- [3] 黄军荣, 陈星强, 张玉兰, 等. 乳腺癌术后放疗放射性肺损伤的 CT 诊断[J]. 河北医学, 2008, 14(5): 539-541.
- [4] Huang JR, Chen XQ, Zhang YL, et al. The diagnostic value of computed tomography in radiation pulmonary injuries in breast cancer patients treated by postoperation radiotherapy[J]. Hebei Medicine, 2008, 14(5): 539-541.
- [5] Larici AR, del Ciello A, Maggi F, et al. Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non-small cell lung cancer[J]. Radiographics, 2011, 31(3): 771-789.
- [6] Koenig TR, Munden RF, Erasmus JJ, et al. Radiation injury of the lung after three-dimensional conformal radiation therapy[J]. AJR Am J Roentgenol, 2002, 178(6): 1383-1388.
- [7] Park HJ, Kim KJ, Park SH, et al. Early CT findings of tomotherapy-induced radiation pneumonitis after treatment of lung malignancy[J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 193(3): W209-W213.
- [8] Oie Y, Saito Y, Kato M, et al. Relationship between radiation pneumonitis and organizing pneumonia after radiotherapy for breast cancer[J]. Radiat Oncol, 2013, 8: 56.
- [9] Morgan GW, Breit SN. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 31(2): 361-369.
- [10] Hwang JH, Lee KS, Song KS, et al. Extensive acute lung injury following limited thoracic irradiation: radiologic findings in three patients [J]. J Korean Med Sci, 2000, 15(6): 712-717.
- [11] 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[J]. Radiat Oncol, 2010, 5: 35.
- [12] Sanuki N, Ono A, Komatsu E, et al. Association of computed tomography-detected pulmonary interstitial changes with severe radiation pneumonitis for patients treated with thoracic radiotherapy[J]. J Radiat Res, 2012, 53(1): 110-116.
- [13] Ozawa Y, Abe T, Omae M, et al. Impact of preexisting interstitial lung disease on acute, extensive radiation pneumonitis: retrospective analysis of patients with lung cancer [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140437.
- [14] Lee YH, Kim YS, Lee SN, et al. Interstitial lung change in pre-radiation therapy computed tomography is a risk factor for severe radiation pneumonitis[J]. Cancer Res Treat, 2015, 47(4): 676-686.

- [14] Glick D, Lyen S, Kandel S, et al. Impact of pretreatment interstitial lung disease on radiation pneumonitis and survival in patients treated with lung stereotactic body radiation therapy (SBRT)[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(2):e219–e226.
- [15] Kimura T, Togami T, Takashima H, et al. Radiation pneumonitis in patients with lung and mediastinal tumours; a retrospective study of risk factors focused on pulmonary emphysema[J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1010):135–141.
- [16] Yamaguchi S, Ohguri T, Ide S, et al. Stereotactic body radiotherapy for lung tumors in patients with subclinical interstitial lung disease: the potential risk of extensive radiation pneumonitis[J]. *Lung Cancer*, 2013, 82(2):260–265.
- [17] Takeda A, Kunieda E, Ohashi T, et al. Severe COPD is correlated with mild radiation pneumonitis following stereotactic body radiotherapy[J]. *Chest*, 2012, 141(4):858–866.
- [18] Yamamoto T, Kadota N, Sato Y, et al. Prognostic value of radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy: effect of pulmonary emphysema quantitated using CT images[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(1):e85–e90.
- [19] Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges[J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(9):1234–1248.
- [20] Cunliffe A, Armato SG 3rd, Castillo R, et al. Lung texture in serial thoracic computed tomography scans: correlation of radiomics-based features with radiation therapy dose and radiation pneumonitis development [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91(5):1048–1056.
- [21] Krafft SP, Rao A, Stingo F, et al. The utility of quantitative CT radiomics features for improved prediction of radiation pneumonitis[J]. *Med Phys*, 2018, 45(11):5317–5324.
- [22] Hicks RJ, Mac Manus MP, Matthews JP, et al. Early FDG-PET imaging after radical radiotherapy for non-small-cell lung cancer: inflammatory changes in normal tissues correlate with tumor response and do not confound therapeutic response evaluation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(2):412–418.
- [23] Mac Manus MP, Ding Z, Hogg A, et al. Association between pulmonary uptake of fluorodeoxyglucose detected by positron emission tomography scanning after radiation therapy for non-small-cell lung cancer and radiation pneumonitis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(5):1365–1371.
- [24] Castillo R, Pham N, Ansari S, et al. Pre-radiotherapy FDG PET predicts radiation pneumonitis in lung cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9:74.
- [25] Chaudhuri AA, Binkley MS, Rigdon J, et al. Pre-treatment non-target lung FDG-PET uptake predicts symptomatic radiation pneumonitis following stereotactic ablative radiotherapy (SABR)[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 119(3):454–460.
- [26] Zhang Y, Yu Y, Yu J, et al. 18FDG PET-CT standardized uptake value for the prediction of radiation pneumonitis in patients with lung cancer receiving radiotherapy[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(5):2909–2914.
- [27] Rice SR, Saboury B, Houshmand S, et al. Quantification of global lung inflammation using volumetric 18F-FDG PET/CT parameters in locally advanced non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy: a comparison of photon and proton radiation therapy [J]. *Nucl Med Commun*, 2019, 40(6):618–625.
- [28] Demirev AK, Kostadinova ID, Gabrovski IR. 18F-FDG PET/CT in patients with parenchymal changes attributed to radiation pneumonitis[J]. *Mol Imaging Radionucl Ther*, 2018, 27(3):107–112.
- [29] Luo Y, McShan DL, Matuszak MM, et al. A multiobjective Bayesian networks approach for joint prediction of tumor local control and radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer (NSCLC) for response-adapted radiotherapy[J]. *Med Phys*, Jun 4 2018. [Ahead of print]
- [30] Kocak Z, Borst GR, Zeng J, et al. Prospective assessment of dosimetric/physiologic-based models for predicting radiation pneumonitis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(1):178–186.
- [31] Hoover DA, Reid RH, Wong E, et al. SPECT-based functional lung imaging for the prediction of radiation pneumonitis: a clinical and dosimetric correlation [J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2014, 58(2):214–222.
- [32] Farr KP, Kallehauge JF, Møller DS, et al. Inclusion of functional information from perfusion SPECT improves predictive value of dose-volume parameters in lung toxicity outcome after radiotherapy for non-small cell lung cancer: a prospective study[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 117(1):9–16.
- [33] Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3 Suppl):S70–S76.
- [34] Medhora M, Haworth S, Liu Y, et al. Biomarkers for radiation pneumonitis using noninvasive molecular imaging[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(8):1296–1301.
- [35] Lee HJ Jr, Zeng J, Vesselle HJ, et al. Correlation of functional lung heterogeneity and dosimetry to radiation pneumonitis using perfusion SPECT/CT and FDG PET/CT imaging[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(4):1255–1264.
- [36] Glazer HS, Lee JK, Levitt RG, et al. Radiation fibrosis: differentiation from recurrent tumor by MR imaging[J]. *Radiology*, 1985, 156(3):721–726.
- [37] Munoz-Schuffenegger P, Kandel S, Alibhai Z, et al. A prospective study of magnetic resonance imaging assessment of post-radiation changes following stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2019, 31(10):720–727.
- [38] Ogasawara N, Suga K, Karino Y, et al. Perfusion characteristics of radiation-injured lung on Gd-DTPA-enhanced dynamic magnetic resonance imaging [J]. *Invest Radiol*, 2002, 37(8):448–457.
- [39] Thind K, Chen A, Friesen-Waldner L, et al. Detection of radiation-induced lung injury using hyperpolarized (13)C magnetic resonance spectroscopy and imaging [J]. *Magn Reson Med*, 2013, 70(3):601–609.
- [40] Li H, Zhang Z, Zhao X, et al. Quantitative evaluation of radiation-induced lung injury with hyperpolarized xenon magnetic resonance[J]. *Magn Reson Med*, 2016, 76(2):408–416.