

□ 원 저 □

방사선 치료 후 폐암환자의 운동부하 심 · 폐 기능의 초기변화

영남대학교 의과대학 내과학교실, 마취과학교실*

신경철, 이덕희*, 이관호

= Abstract =

Early Response of Cardiopulmonary Exercise Test(CPET) in Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Radiation

Kyeong Cheol Shin, M.D., Deok Hee Lee*, M.D., Kwan Ho Lee, M.D.

Department of Internal Medicine and Anesthesiology, College of Medicine,
Yeungnam University, Taegu, Korea*

Background : Patients with locally advanced non-small cell lung cancer are often treated with radiation alone or in combination with chemotherapy. Both modalities have a potentially damaging effect on pulmonary function. In order to examine changes in the cardiopulmonary exercise function of patients with locally advanced non-small cell lung cancer before and after conventional radiotherapy, we conducted a prospective study involving patients with such cancer, that had received radiation therapy.

Method : Resting pulmonary function test, thoracic radiographic finding and cardiopulmonary exercise test (CPET) were assessed prior to and 4 weeks following radiation therapy in 11 male patients with locally advanced non-small cell lung cancer. Patient with endobronchial mass were excluded.

Results : The forces vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) and maximal voluntary ventilation (MVV) did not decreased between before and 4 weeks after radiation but the diffusing capacity (DLCO) had decreased by 11% 4 weeks after radiation, which was not statistically significant. No changes

*이 논문은 2000학년도 영남대학교 학술연구조성비 지원에 의한 것 임.

Address for correspondence :

Kwan Ho Lee, M.D.

YeungNam University Hospital Department of Internal Medicine,

317-1 Daemyung Dong, Namgu, Taegu, 705-035

Phone : 053-620-3838 Fax : 053-654-8386 E-mail : ghlee@medical.yeungnam.ac.kr

in maximal oxygen consumption ($VO_2\max$), carbon dioxide production (VCO_2), exercise time and work load were attributed to radiation therapy. Follow up cardiopulmonary exercise testing revealed unchanged cardiovascular function, ventilatory function and gas exchange. No difference in cardiopulmonary exercise test performance was observed between pre- and post-radiation.

Conclusion : Cardiopulmonary exercise function did not decrease within the short-term after the radiation of patients with locally advanced non-small cell lung cancer. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 49 : 466-474)

Key words : Lung cancer, Radiation, Cardiopulmonary exercise test.

서 론

폐암환자의 폐 기능은 주로 동반된 만성 폐쇄성 폐질환, 종양의 크기, 기관지 폐쇄정도, 그리고 폐혈관 및 림프관의 침범정도에 따라 좌우된다¹. 수술로 절제하기 어려운 국소 진행성 제3기 비소세포암은 방사선 치료 단독이나 전신 항암화학요법을 병용하여 치료한다. 방사선치료는 생리학적으로 방사선조사부위의 혈액 관류량을 감소시키고 혈관 내 단백질을 폐포 내로 이동시키며, 상피세포의 투과성을 감소시킨다^{2,3}. 또한 방사선 치료 초기부터 여러 가지 사이토카인이 분비되어 폐 섬유화가 진행되며 이러한 생리학적, 조직학적 변화는 결국 폐 손상을 일으켜 환자의 폐 기능을 더욱 악화시킬 수도 있다⁴⁻⁶. 결국 폐암 환자들은 폐암 그 자체뿐만 아니라 방사선 치료나 전신 항암화학요법에 의하여 폐 기능이 손상될 수 있으며, 기존의 폐 기능 장애가 더욱 악화되어 일상생활을 영위하는 데 어려움을 겪게 된다.

현재 폐암으로 진단되고 있는 많은 환자들은 수술을 할 수 없는 국소 진행성 병기에서 발견되며, 고령과 동반된 폐 질환 때문에 생기는 호흡곤란으로 치료를 하지 않는 경우가 있다. 지금까지 방사선 치료에 의한 폐 기능의 변화는 안정시 폐 기능 검사나 동위 원소 검사법을 이용하여 평가하였다. 그러나 방사선 치료에 의한 신체활동능력의 손상정도는 안정시의 폐 기능을 평가하는 것보다, 활동시의 심 · 폐 기능을 평가하는 것이 더 중요하다 할 수 있다. 저자들은 방사선 치료 전 · 후 운동부하 심 · 폐 기능 검사를 시행하여 방사

선 치료가 심 · 폐 기능에 미치는 영향을 알아보았다.

대상 및 방법

대상환자

본 연구는 조직학적으로 폐암으로 진단된 환자 가운데 수술로 종양을 절제 할 수 없어 방사선 치료를 시행했던 남자 11명을 대상으로 하였으며, 평균 나이는 63.9세, 평균 흡연력은 49.1 갑 · 년이었다. 방사선 치료 전 기관지 폐쇄에 의한 폐 기능 감소와 방사선 치료 후 기관지 폐쇄가 호전되어 폐 기능이 호전되는 것을 고려하여, 기관지 내시경 검사 결과 눈으로 기관지 내 종괴가 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 또한 원발 병소의 크기를 확인할 수 있고, 검사 결과의 편차를 줄이기 위하여 편평상피세포암을 가진 남자 환자로 국한하였다. 방사선 치료는 일일 1.8Gy 씩 일 주일에 5회 시행하였고 8주 동안 총 70Gy의 선량을 통상분할조사(conventional fractionated radiotherapy) 방식으로 조사하였다. 폐 기능 검사 및 운동부하 심 · 폐 기능 검사는 식사 후 2시간에 시행하였고, 검사 전 베타-항진제와 아미노필린은 최소한의 용량으로 사용하였고 부신피질호르몬은 사용하지 않았다.

폐 기능 검사 및 흉부 X-선 검사

대상환자들에 대하여 방사선 치료 전 및 치료종결 후 4주에 각각 폐 기능 검사와 흉부 X-선 검사를 시행하

Table 1. Pulmonary function before and after radiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer

	Pre-radiation	Post-radiation*
FVC(%)	68.72 ± 20.99	68.72 ± 17.61
FEV ₁ (%)	67.18 ± 22.27	64.91 ± 23.35
FEV ₁ /FVC	67.27 ± 15.77	65.54 ± 14.71
MVV(%)	57.50 ± 22.05	57.54 ± 22.11
DLCO(%)	85.00 ± 26.24	74.81 ± 20.68

Values are mean ± SD. * $p > 0.05$ compared with pre-treatment.

FVC : forced vital capacity, FEV₁ : forced expiratory volume in 1 second.

MVV : maximal voluntary ventilation,

DLCO : carbon dioxide diffusing capacity

여 안정시 폐 기능과 종괴의 크기를 측정하였다. 폐 기능 검사는 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC)과 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁), 최대환기량(maximal voluntary ventilation, MVV), 그리고 폐확산능(diffusion capacity in carbon monoxide, DLCO)을 측정하였고 폐확산능은 혈색소(hemoglobin)에 대하여 교정한 값을 선택하였다. 종괴의 크기는 방사선 치료 전·후 종괴의 최대 직경과 이에 수직하는 최대 직경의 곱으로 계산하였다.

운동부하 심·폐 기능 검사

운동부하 심·폐 기능은 자전거 답차계(ergometer)를 이용하여 Sensor Medics사의 Vmax 229 모델로 측정하였다. 처음 3분 동안 답차로 준비운동을 한 후 15watts에서 시작하여 30초마다 5watts씩 운동량을 증가시키는 Ramp 방식(Ramp protocol)을 채택하였고, 환자가 할 수 있는 최대한까지 운동을 한 후 3분 동안 공회전 시키면서 회복기를 가졌다. 운동의 종료는 Pina 등⁷의 기준에 따라 호흡곤란, 흉통, 심전도의 변화, 혈압하강 및 250/130 mmHg 이상 혈압 상승, 그리고 다리의 심한 흉통이나 불편함을 호소할 때 중지시켰다.

최대산소섭취량(maximal oxygen consumption,

VO₂max), 이산화탄소생성량(CO₂ production, VCO₂), 운동능력(watts), 운동지속시간(second, sec), 산소맥(oxygen pulse, O₂ pulse), 예비심박수(heart rate reserve, bpm), 최대분당환기량(minute ventilation at maximal exercise, VEmax), 상시호흡량(tidal volume, L), 예비호흡(breathing reserve), 그리고 동맥혈-호기말 이산화탄소 분압차(arterial-end tidal partial pressure of carbon dioxide, P(a-ET)CO₂) 등을 구하여 방사선 치료 전·후를 비교하였다.

통계처리

통계처리는 방사선 치료 전·후 각 요소에 대하여 Student' t-test를 이용하여 분석하였으며, p 값이 0.05미만인 경우를 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 흉부 X-선 소견

8주간의 방사선 치료 후 4주가 경과한 다음 촬영한 흉부 X-선 결과 치료 전 종괴에 비하여 평균 약 42%

Table 2. Comparison of cardiopulmonary exercise test between pre- and post- radiation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer

	Pre-radiation	Post-radiation*
Metabolism		
VO ₂ max(mL/Kg/min) ²	16.48 ± 3.75	14.78 ± 2.94
VO ₂ max(%)	69.20 ± 16.52	60.45 ± 13.67
VCO ₂ (L/min)	1.20 ± 0.36	1.27 ± 0.38
Work(%)	66.40 ± 16.48	68.30 ± 22.29
Exercise time(sec)	338.60 ± 131.04	335.45 ± 115.80
Cardiovascular function		
O ₂ pulse(%)	59.20 ± 14.12	58.40 ± 16.52
Heart rate(%)	85.00 ± 15.73	82.50 ± 10.98
HRR(bpm)	18.50 ± 10.10	17.20 ± 11.74
Ventilation		
VE _{max} (%)	62.50 ± 9.14	67.54 ± 11.19
Tidal volume(%)	112.90 ± 42.73	112.27 ± 35.50
Breathing reserve(%)	24.20 ± 24.30	22.36 ± 22.86
Gas exchange		
P(a-ET)CO ₂ (mmHg)	-1.83 ± 6.31	-2.11 ± 4.04

Values are mean ± SD. **p* > 0.05 compared with pre-treatment.

VO₂max : maximal oxygen consumption, VCO₂ : CO₂ volume at maximal exercise.

O₂ pulse : oxygen pulse, HRR(bpm) : heart rate reserve (beat per minute).

VE_{max} : minute ventilation at maximal exercise.

P(a-ET)CO₂ : arterial-end tidal partial pressure of carbon dioxide.

정도 크기가 감소하였다.

력성 호기량(FEV₁)은 거의 변화가 없었으나 폐확산능(DLCO)은 감소하는 경향을 보였다.

2. 안정시 폐 기능 검사(표 1)

방사선 치료 전 노력성 폐활량(FVC) 및 1초간 노력성 호기량(FEV₁)은 각각 예측치의 67-68%, 최대환기량(MVV)은 예측치의 57% 정도로 감소해 있었으나 폐확산능(DLCO)은 예측치의 85% 정도로 정상 소견을 보였다. 방사선 치료 후 측정된 폐 기능은 치료 전 측정된 값과 거의 변화가 없었으며, 폐확산능(DLCO)은 약 11% 정도 감소하여 그 감소 정도가 뚜렷하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 방사선 치료 후 4주까지 노력성 폐활량(FVC) 및 1초간 노

3. 운동부하 심 · 폐 기능 검사(표 2)

최대산소섭취량(VO₂max) 및 운동능력(work)은 방사선 치료 전 · 후 차이가 없었으며 운동지속시간(exercise time) 역시 차이가 없었다. 산소맥(O₂ pulse)과 심박동수(heart rate), 그리고 예비심박수(heart reserve) 등 심혈관계기능을 나타내는 지표의 변화도 거의 없어, 치료 전 · 후 심 기능의 변화도 관찰할 수 없었다. 환기기능에 대한 평가는 최대분당환기량(VE_{max}), 상시호흡량(tidal volume), 그리고 예비

호흡수(breathing reserve)로 평가하였는데 이들 역시 치료 전·후 변화가 없어 운동시 환기기능의 변화도 없었다. 폐포 가스교환에 대한 평가는 관혈적인 방법을 이용하여 동맥혈과 상시호흡말기의 이산화탄소의 분압차($P(a-ET)CO_2$)를 측정하였는데 치료 전 -1.83mmHg, 치료 후 -2.11mmHg로 변화가 없어 안정시 폐확산능의 변화와는 차이가 있었다. 또한 운동부하 심·폐 기능 검사 중 대부분의 환자는 호흡곤란과 다리근육의 피로로 더 이상 운동을 할 수 없었다.

고 찰

폐암환자의 폐 기능은 환자의 만성 폐질환의 정도, 종양의 크기, 기관지 내 병변의 위치 및 크기, 그리고 폐혈관 및 림프관의 침범정도에 의하여 결정된다. 만성 폐질환은 주로 폐쇄성 환기 장애를 일으키고 종양은 폐 용적을 감소시키며, 종양에 의한 기관지 폐쇄가 기도폐쇄를 일으키며^{8,9}, 폐혈관이나 림프관에 대한 침범은 폐확산능을 감소시키는 등 폐암은 다양한 형태로 폐 기능에 영향을 미치게 된다^{10,11}. 또한 방사선이 조사되는 폐용적 및 1회 조사선량, 그리고 총 방사선량 등 방사선 자체 요인에 의해서도 폐 기능이 손상된다¹². 수술로 절제할 수 없는 국소 진행성 비소세포암은 방사선 치료와 전신 항암화학요법을 병행하거나 방사선 치료 단독으로 치료하게 되는 데 이들 치료 방법은 환자의 폐 기능 감소를 초래할 수 있다.

Groen 등¹³은 국소진행성 폐암환자에 대한 방사선 치료 후 측정된 안정시 폐 기능 검사에서 치료 후 가장 뚜렷한 변화는 폐확산능의 감소이며 이는 폐혈관과 림프관이 방사선 치료에 의하여 막히게 된 것으로 들었다. 장기간의 방사선 치료 후 일어나는 조직학적 변화는 간질성 부종 및 폐포 내로 단백 삼출액의 유출, 그리고 폐포 표면이 단백 삼출액으로 덮히고 폐포 모세혈관벽이 두꺼워져 혈관이 막히게 된다^{2,3,14,15}. 결국 방사선에 의한 폐 손상은 시간이 지나면서 섬유화로 치유되며 이 섬유화의 진행정도와 범위가 폐 기

능 손상으로 나타나게 되고 환기/관류가 일치하지 않는 정도(V/Q mismatch)나 단락(shunt)보다 폐확산능의 감소가 심하게 나타나게 된다^{4,5}. Ellis 등¹⁶은 방사선 치료 후 폐확산능이 감소하기 시작하여 치료 후 6개월에 폐확산능은 가장 낮고, 42개월 동안 추적한 결과 폐확산능은 이전의 수준으로 회복되는 것을 확인하고 방사선 치료 후 폐확산능의 감소는 치료에 따른 민감한 지표임에는 틀림없지만 장기간 추적한 결과 유의한 폐 기능의 감소는 일어나지 않는다는 결론을 내렸다. Abratt 등¹⁷은 Ellis 등과 달리 치료 후 1년까지 폐 기능을 추적한 결과 폐확산능은 계속 감소해 있음을 확인하고 치료 전 측정된 환자의 폐확산능은 치료 후 환자가 방사선 치료에 얼마나 잘 견딜 수 있는지를 예측할 수 있는 중요한 지표로 인식하였다.

저자들의 연구결과 8주간의 방사선 치료 후 치료 전에 비하여 원발병소는 약 42% 정도 감소하였다. 그러나 이들 환자의 노력성 폐활량 및 1초간 노력성 호기량은 방사선 치료 전에 비하여 차이가 없었고 폐확산능은 약 11% 감소하였다. 이러한 결과는 방사선 치료에 의한 원발병소 크기의 감소가 폐용적 증가를 초래하기보다는 폐확산능이 감소되는 것을 의미한다. 즉 방사선 치료에 의한 폐 기능의 변화는 폐확산능의 저하로 나타나며, 이러한 변화는 치료 후 짧은 기간 내 이미 시작되는 것을 의미한다.

저자들은 또한 방사선 치료 후 동일한 시기에 답차(treadmill)를 이용하여 운동부하 심·폐 기능검사(cardiopulmonary exercise test, CPET)를 시행하였는데 안정시 시행한 폐 기능 검사와 차이가 있었다. 운동에 따른 심·폐 기능 검사 결과 심혈관계 및 폐 환기의 차이는 없었으며, 폐포의 가스교환 상태를 나타내는 동맥혈과 호기말에 측정된 이산화탄소의 분압차($P(a-ET)CO_2$)는 안정시 측정된 폐확산능과 달리 치료 전·후 변화가 없었다. 이러한 사실은 치료 후 발생한 안정시 폐확산능의 감소가 환자의 운동능력에 영향을 미치지 않는다는 것을 의미하며, 다음과 같은 사실을 그 이유로 생각해 볼 수 있다. 먼저 방사

선 치료 후 발생한 폐확산능의 감소 정도가 운동수행 능력에 영향을 끼칠 정도로 크지 않다는 점이다. 그러나 이러한 경우는 안정시 폐 기능과 운동부하 심·폐 기능을 장기간 동시에 추적한다면 두 검사 사이의 연관성을 밝힐 수 있으리라 생각하며, 저자들은 계속 관심을 가지고 추적검사를 할 계획이다. 다음으로 추측할 수 있는 것은 방사선 치료에 의한 안정시 폐확산능의 감소가 운동부하 심·폐 기능 검사에 최소한의 영향만 미칠 수 있는 생리적 변화가 일어나는 점이다. 예를 들면 폐암과 방사선에 의한 폐실질의 섬유화로 폐 기능은 감소하지만 반대측 폐로 환기 및 관류량이 많아져 전체적인 환기/관류 비가 개선되고, 이로 인하여 섬유화로 인한 폐 기능의 감소는 운동시 그 영향이 극히 미약해진다는 것이다. 이러한 현상은 Choi 등^{11,18}이 동위원소를 이용한 연구에서 폐암에 의한 기관지폐쇄와 폐혈관 및 림프관의 폐쇄로 환기 및 관류가 반대측 폐로 이동하는 것을 확인하였다.

저자들의 연구 결과 방사선 치료 후 단기간에 평가한 국소진행성 폐암환자의 운동능력이나 운동시 심·폐 기능의 변화는 없었다. 이러한 사실은 운동에 의한 심·폐 기능의 저하는 방사선 치료가 끝난 후 단기간에 일어나지 않음을 의미하며, 이들 환자에 대하여 장기간에 걸쳐 운동에 대한 심·폐 기능의 변화를 평가하여 방사선 치료 후 신체적 활동장애를 최소화할 수 있는 적극적인 치료를 병행함으로써 삶의 질을 향상시킬 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

수술로 절제하기 어려운 국소진행성 제3기 비소세포암은 주로 방사선 치료 단독 혹은 방사선 치료와 전신항암화학요법을 병행하게 된다. 이 두 치료 방법은 잠재적으로 폐 기능을 손상시킬 수 있으며 기존의 폐 기능을 더욱 악화시키게 된다. 저자들은 국소진행성 폐암환자들에 대하여 방사선 치료 전·후 안정시 폐 기

능과 운동시 심·폐 기능을 동시에 평가하여 방사선 치료가 실제 운동부하 심·폐 기능에 미치는 영향을 평가하였다.

대상 및 방법 :

수술로 절제할 수 없는 편평상피세포암을 가진 남자 11명에 대하여 방사선 치료 전과 치료 후 4주에 각각 흉부 X-선 검사 및 안정시 폐 기능 검사 그리고 운동부하 심·폐 기능 검사를 시행하였다. 운동부하 심·폐 기능 검사로 운동능력과 심·혈관계기능, 환기기능, 그리고 가스교환기능에 대하여 측정하였다. 방사선 치료는 일일 1.8Gy로 일 주일에 5회 시행하여, 8주 동안 70Gy를 시행하였다.

결 과 :

저자들의 연구로 방사선 치료 전·후 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 최대산소섭취량(VO_2max), 이산화탄소생성량(VCO_2), 운동지속시간 그리고 운동수행능력의 차이는 없었다.

2) 산소맥(O_2 pulse) 및 심박동수, 그리고 예비심박동수(heart rate reserve)의 변화도 없었다.

3) 최대분당환기량(VE_{max}) 및 상시호흡량 그리고 예비호흡의 변화도 없었다.

4) 운동부하 심·폐 기능 검사 중 대부분의 환자는 호흡곤란과 다리근육의 피로로 더 이상 운동을 할 수 없었다.

5) 안정시 폐 기능 검사 결과 노력성 폐활량(FVC)과 1초간 노력성 호기량(FEV_1)의 변화는 없었으나 폐확산능(DLCO)은 치료 전·후 각각 85%, 74%로 약 11%의 감소가 있었지만 통계적으로 유의하지는 않았다.

결 론 :

방사선 치료 후 4주에 평가한 국소진행성 폐암환자의 운동부하 심·폐 기능 검사 결과 치료 전에 비하여 운동능력 및 심·혈관계기능, 환기기능, 그리고 폐포의 가스교환기능의 차이는 없었다. 결론적으로 폐암환자는 방사선 치료 후 운동부하 심·폐 기능의 저하는 단기간 내 일어나지 않는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Schaake-Koning, Van Den Boraert CW, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, Van Houtte P, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-30.
2. Penny DP, Rubin P. Specific early fine structural changes in the lung following irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2:1123-32.
3. Ahmed IH, El-Khatib E, Logus JW, Man GCW, Jacques J, Man SFP. Altered pulmonary epithelial permeability in canine radiation lung injury. *J Appl Physiol* 1986;61:971-81.
4. Rubin P, Finkelstein JN, Shapiro D. Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes : interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:93-101.
5. Finkelstein JN, Johnston CJ, Baggs R, Rubin P. Early alterations in extracellular matrix and transforming factor B gene expression in mouse lung indication of late radiation fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:621-31.
6. Hallahan DE, Haimovitz-Friedman A, Kufe DW, fuks J, Weischselbaum RR. The role of cytokines in radiation oncology. In De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. editors. Important advances in oncology. Philadelphia : JB Lippincott;1993. p. 71-80.
7. Pina IL, Balady GJ, Hanson P, Labovit AT, Madonna DW, Myers J. Guidelines for clinical exercise testing laboratories. A statement for healthcare professionals from the committee on Exercise and Cardiac rehabilitation, American Health Association. *Circulation* 1995;91:912-21.
8. Horning SJ, Adhikari A, Rizk N, Hoppe RT, Olshen RA. Effects of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function : results of prospective study. *J Clin Oncol* 1994;12:297-305.
9. Sergysels R, Denaut M, de Coster A, Englert M, Yernault JC. Pulmonary function in metastatic carcinoma of the lung. *Br J Cancer* 1975;32:355-62.
10. Bates DV. Respiratory function in disease. 3rd ed. Philadelphia : W.B. Saunders;1989.
11. Choi NC, Kanarek DJ. Toxicity of thoracic radiotherapy on pulmonary function in lung cancer. *Lung Cancer* 1994;10(Suppl. 1):s219-s30.
12. Gross NJ. Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med* 1977;86:81-92.
13. Groen HJM, Van Der Mark TW, Van Der Leest AHD, De Vries EGE, Mulder NH. Pulmonary function changes in lung-cancer patients treated with radiation with or without carboplatin. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2044-8.
14. Vergara JA, Raymond U, Thet LA. Changes in lung morphology and cell number in radiation pneumonitis and fibrosis : a quantitative ultrastructural study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;2:723-32.
15. Gross NJ. Experimental radiation pneumonitis. IV. Leakage of circulatory proteins onto the alveolar surface. *J Lab Clin Med* 1980;95:19-31.
16. Ellis ER, Marcus RB, Cicale Jr MJ, Springfield DS, Bova FJ, Graham-Pole J, Enneking WF, Spanier SS, Million RR. Pulmonary function tests after whole-lung irradiation and doxorubicin in patients with osteogenic sarcoma. *J Clin Oncol* 1992;10:459-63.
17. Abratt RP, Willcox PA. The effect of irradiation

on lung function and perfusion in patients with lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31:915-19.

18. Rubenstein JH, Kichter MP, Moldofsky PJ, Solin

LJ. Prospective prediction of post radiation therapy lung function using quantitative lung scan and pulmonary function testing. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;2:423-70.
