



三维适形放射治疗后放射性肝损伤的CT表现及其相关因素分析

多数学者认为, 常规分割全肝照射的安全剂量为30~35 Gy, 1/3~1/2肝脏可以接受40 Gy的照射量[1]。在肝病状态下, 放射线耐受量明显低于正常肝组织, 而90%的肝癌患者合并慢性肝炎或者肝硬化, 故普通放射治疗常导致严重的放射性肝损伤, 肝癌的放射治疗一直未能为临床接受。三维适形放射治疗出现后, 越来越多的肝癌患者接受放射治疗, 其优势在于肝癌的靶区受到高剂量照射的同时, 肿瘤靶区外的肝组织仅受到较低剂量的照射, 有效地保护了正常肝组织, 提高了肿瘤局控率, 减少了放射性肝炎等并发症。本研究通过对52例原发性肝癌患者实施三维适形放射治疗之后的CT扫描随访观察, 以探讨早期放射性肝损伤发生与性别、年龄、是否合并肝硬化、介入治疗、术后复发、靶体积、照射野数量、照射剂量、分割剂量的关系。

1 病人和方法

1.1 病例选择

选取52例原发性肝癌实施三维适形放射治疗的患者, 年龄(53.2.5±9.8)(28~78)岁, 其中男44例(86.3%)、女8例(14.7%)。肿瘤的靶体积(204.77±217.48)(10.52~918.20) cm³。所有病例均通过动脉造影或病理检查诊断为原发性肝癌, 其中28例患者经穿刺活检或术后病理证实为肝细胞肝癌。通过血清肝纤维化检查、影像学检查、胃镜检查证实食管静脉曲张等确诊肝硬化患者21例(41.2%)。肝细胞癌术后复发者6例(11.8%), 放射治疗前行介入治疗者18例(占35.3%)。

1.2 治疗方法

所有患者取仰卧位, 负压成形垫固定体位, 扫描前口服造影剂。采用压力注射器以1.5 ml/s注射碘必乐370(100 ml, 意大利MAKE公司)增强扫描, 美国PICKER公司螺旋CT从膈顶上3~5 cm到肝右叶下极下3~5 cm范围以5 mm层厚定位扫描, 按照国际辐射剂量单位与测量委员会的要求确定可见肿瘤区、临床靶区、计划靶区、治疗区和照射区。将可见肿瘤描化为肿瘤区, 临床靶区包括周围5~10 mm的正常肝组织, 对于膈顶和肝下极因呼吸动度遗漏的层面, 复制近层面肝轮廓也归入临床靶区, 采用呼吸同步化放疗技术缩小PTV体积, 减少靶区周围正常组织的照射体积剂量。90%等剂量曲线分布区定义为治疗区, 50%等剂量曲线分布区定义为照射区。三维适形放射治疗计划在本院放疗中心用美国Varian 600 C/D直线加速器实施治疗, 采用6 MV X线, 剂量率320 Gy/min。52例患者在13~28 d内实施治疗, 每次照射(5.39±1.17)(2~8) Gy, 总量为(49.88±7.23)(35~65)Gy。

1.3 CT扫描

患者在放射治疗结束后1~6个月复查CT, CT扫描包括平扫、动态增强扫描。CT扫描装置为美国PICKER公司螺旋CT, 扫描层厚8 mm。增强扫描造影剂为碘必乐370(100 ml), 用压力注射器控制注射速度2.5 ml/s。开始注射造影剂后25、75 s分别进行动脉期、静脉期扫描。

1.4 早期放射性肝损伤的CT征象评价指标

观察放射性肝损伤区域、周围肝组织的背景信号, 同一患者在相同解剖层面进行测量和观察。以肝脏背

景密度作为参考密度，高于其密度者为高密度，低于其密度者为低密度，与其密度相等者为等密度。

1.4.1 平扫 平扫时呈现与照射区一致的边界清晰、边缘锐利的低密度区。

1.4.2 增强扫描 动脉期增强：动脉期照射区域高于平扫密度；静脉期增强：随着时间的延长，密度逐渐增高，门静脉相与平扫相比呈高密度。

1.5 统计方法

采用SPSS10.0 软件，通过logistic 回归分析及配对t检验进行统计分析。

2 结果

2.1 CT表现

2.1.1 定位CT 靶区为100%的等剂量曲线分布区，从内到外依次为90%(治疗区)、60%、50%(照射区)、30%、10%等剂量曲线分布区(图1)。



图1 治疗计划的CT图

Fig.1 CT scan for designing the treatment protocol

A 68-year-old man who received radiation for hepatocellular carcinoma at the total dose of 56 Gy in 7 fractions completed the treatment course within 56 d, with the target volume of 87.22 cm³. The lines marked by the arrow represent 50% isodose

2.1.2 随访CT 52例患者放射治疗后1~6个月复查CT，其中31例患者(59.6%)平扫时呈现与照射区(50%等剂量曲线分布)一致的边界清晰、边缘锐利的低密度区，CT值(41.8 ± 5.4) (30~54) HU，与周围正常肝脏密度明显不同($P < 0.05$)。增强扫描：动脉相就可以观察到放射区域强化，且随着时间的延长，门静脉相呈高密度(图2)。

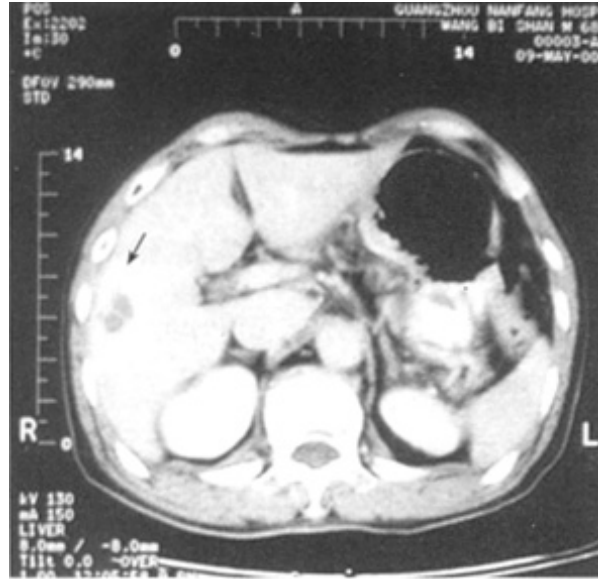


图2 放射性肝损伤区域

Fig.2 Scope of radiation-induced hepatic injury displayed in CT image

Sixty-two days after irradiation, signs for hepatic injury appeared in CT image as the areas with hypodensity in consistency with the radiation coverage

2.2 相关因素分析

31 例患者(59.6%)出现了放射性肝损伤征象,具体分布情况见表1。Logistic 回归结果(表2)显示,除分割剂量、照射剂量、靶体积外,其余变量(性别、年龄、是否合并肝硬化、介入治疗、术后复发)对放射治疗后早期CT观察放射性肝损伤发生与否的影响均无显著意义。随着分割剂量、照射剂量、照射靶体积增加,发生放射性肝损伤的几率增加,影响程度依次为:分割剂量>照射剂量>照射靶体积。

表 1 CT 观察放射性肝损伤的发生情况

Tab.1 Occurrence of radiation hepatic injury detected by CT

	With hepatic injury	Without hepatic injury
Gender		
Male	27	17
Female	4	4
Age (years)		
28~49	18	10
50~59	4	6
>60	9	5
LC	15	7
TACE	11	7
Surgery	3	3
TV (cm ³ , Mean±SD)	246.76±234.95	144.79±178.27
IP (Mean±SD)	6.33±3.57	7.29±4.41
TD (Gy, Mean±SD)	53.57±5.76	44.62±5.75
TD (Gy, Mean±SD)	5.46±1.25	5.33±0.79

LC: Liver cirrhosis; TACE: Transcatheter arterial chemoembolization; TV: Target volume; IP: Irradiated portal; TD: Total dose; FD: Fractional dose

表 2 Logistic 回归结果

Tab.2 Logistic regression of the factors investigated

	Gender	Age	LC	TACE	Surgery	TV	IP	TD	FD
<i>P</i> value	0.428	0.548	0.158	0.154	0.141	0.017	0.928	0.003	0.032
RR	0.361	0.659	0.210	0.193	0.500	1.007	1.011	1.796	4.877

RR: Relative risk

3 讨论

Ingold等[2]首次报道40例肝脏照射的临床病例,发现常规分割全肝照射剂量低于35 Gy者无一例发生放射性肝炎,而全肝照射超过35 Gy的患者中放射性肝损伤的发病率达48%。目前普遍认为肝脏为放射敏感器官。Kesara[3]通过钇后装治疗肝癌,24 h内查血清IL-6,发现发生放射性肝损伤;Naoki[4]发现小鼠肝脏照射10 Gy,3 d后MRI扫描发现放射性肝损伤。通过质子线Bragg峰治疗肝癌,观察放射性肝损伤的发生情况,结果显示早期放射性肝损伤在CT图象上是与50%等剂量曲线分布一致的低密度带[5][6][7][8]。这与我们的CT观察结果一致。

肝脏属于更新缓慢的晚反应组织,其剂量-效应曲线弯度大, α/β 值较低(1~5 Gy),具备较强的亚致死性

损伤的修复能力，而增殖能力较弱，其放射耐受量与分割照射的次数密切相关，也就是说随着分次减少或者分割剂量增加，放射性损伤发生率增高。全肝照射时，每次剂量1 Gy时，估计耐受量为36 Gy；每次2 Gy时，估计耐受量为26~30 Gy；每次3 Gy时，估计耐受剂量为18~21 Gy。肝脏的放射耐受剂量大小与肝脏受照体积明显相关，常规分割全肝照射总量不宜超过30~35 Gy。如果照射容积小于全肝的1/2，则放射耐受量可以提高到55 Gy/6周以上，如果照射容积小于全肝的1/4，则放射耐受量可以提高到65 Gy/7周以上[9]。Stiskal[10]通过MRI观察动物模型放射性肝损伤得出结论：放射性损伤区域的信号异常具有剂量依赖性，在放射剂量60 Gy组，照射区和非照射区MRI信号异常具有统计学差异，而在10~30 Gy低剂量组，信号差异无显著性差异。在我们的研究中，分割剂量、靶体积、照射剂量对肝癌三维适形放射治疗后早期CT观察放射性肝损伤发生与否的影响具有显著意义。我们的研究结果还显示，分割剂量增加1 Gy，放射性肝损伤发生几率增加4.877倍；总照射剂量增加1 Gy，发生几率增加1.796倍；照射靶体积增加1 cm³，放射性肝损伤发生几率增加1.007倍。

另外，还有许多因素影响肝脏放射治疗的耐受量：(1)肝硬化的存在会明显降低肝的放射性耐受性，其降低程度与肝硬化的程度相关，但目前仍未得出一个具体的量化指标。在我们的研究中，是否合并肝硬化对出现放射性损伤的影响并没有显著性差异，考虑原因为肝硬化组患者总治疗剂量偏低和样本含量少。(2)放射治疗同时合并化学抗癌药物治疗可以降低肝脏的放射耐受性，原因为肝脏的放射性损伤降低了对化疗药物的代谢能力，同时化疗药物抑制了肝脏放射性损伤的修复。(3)儿童肝脏对放射的敏感性低。Tefft等[11][12]认为：低龄或者同时进行化疗的患者，放射性肝损伤的发生几率增加。(4)肝叶切除后的残余肝脏放射敏感性增高。Weinbren[13]发现对大鼠肝脏照射50 Gy后肝细胞在外形上无明显改变，但当用部分肝叶切除以刺激剩余受照肝脏增殖后，肝细胞出现大量异常分裂。成人的肝脏处于相对静止状态，大部分的细胞处于G₀休止状态。在肝叶切除后，由于正常肝细胞的丢失，刺激了剩余肝脏的增殖，使G₀期细胞进入了分裂周期，G₂、M期的放射敏感性大大高于G₀期，因此肝叶切除后处于增殖期的肝脏放射敏感性高于处于静止期的肝脏。

Tayeb[8]研究表明：早期放射性损伤的出现有性别依赖性，女性患者放射性损伤的出现时间明显延迟。在我们的研究中，早期出现放射性肝损伤的31例患者中男性占61.4%，女性占50%，统计学分析表明，放射性损伤的出现与性别无显著性关系。

总之，治疗靶体积、照射剂量与CT观察到的早期放射性肝损伤的出现有明确相关关系，并随着靶体积、照射剂量增加发生几率增加。性别、年龄、是否合并肝硬化、介入治疗、术后复发、照射野数量与放射性肝损伤的发生无显著性关系。

(责任编辑：黄开颜)

参考文献：

- [1] 申文江，王绿叶. 放射治疗损伤[M]. 北京：中国医药科技出版社，2001. 131.
- [2] Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, et al. Radiation hepatitis[J]. AJR Am J Roentgenol, 1965, 93: 200-8.
- [3] Wickremese Kera JK, Chen W, Cannan RJ, et al. Serum proinflammatory cytokine response in patients with advanced liver tumors following selective internal radiation therapy (SIRT) with 90Yttrium microspheres[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 49(4): 1015- 21.
- [4] Morimoto N, Ebara M, Kato H, et al. Early detection of radiation-induced liver injury in rat by superparamagnetic iron oxide enhanced MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 1999, 9(4): 573-8.
- [5] Okumura T, Itai Y, Tsuji H, et al. Focused radiation hepatitis after Bragg-peak proton therapy for hepatocellular carcinoma: CT findings[J]. J Comput Assist Tomogr, 1994, 18(5): 821-3.
- [6] Chiou SY, Lee RC, Chi KH, et al. The trip-phase CT images appearance of post-irradiated liver[J]. Acta Radiol, 2001, 42(5): 526-31.
- [7] Willemart S, Nicise N, Struyven J, et al. Acute radiation-induced hepatic injury evaluation by triphasic contrast enhanced helical CT[J]. Br J Radiol, 2000, 73(869): 544-

[8] Ahmadi T, Itai Y, Onaya H, et al. CT evaluation of hepatic injury following proton beam irradiation: appearance, enhancement and 3D size reduction pattern[J]. J Comput Assist Tomogr, 1999, 23(5): 655-63.

[9] 谷铎之, 殷蔚伯, 刘泰福. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1993. 584-5.

[10] Stiskal M, Demsar F, Muhler A, et al. Contrast-enhanced MR imaging of two superparamagnetic RES-contrast agents: functional assessment of experimental radiation-induced liver injury[J]. J Magn Reson Imaging, 1999, 10(1): 52-6.

[11] Tefft M, Mitus A, Jaffe N, et al. Irradiation of the liver in children: acute effects enhanced by concomitant chemotherapeutic administration[J]? AJR Am J Roentgenol, 1971, 111(1): 165-73.

[12] Tefft M, Mitus A, Das L, et al. Irradiation of the liver in children. Review of experience in the intact normal and partially resected[J]. AJR Am J Roentgenol, 1970, 108(2): 365-85.

[13] Weinbren K. The unmasking by regeneration of latent irradiation effect in the rat liver[J]. Br J Radiol, 1960, 33: 419-23.

参考文献:

[1] 申文江, 王绿叶. 放射治疗损伤[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001. 131.

[2] Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, et al. Radiation hepatitis[J]. AJR Am J Roentgenol, 1965, 93: 200-8.

[3] Wickremese Kera JK, Chen W, Cannan RJ, et al. Serum proinflammatory cytokine response in patients with advanced liver tumors following selective internal radiation therapy (SIRT) with 90Yttrium microspheres[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 49(4): 1015-21.

[4] Morimoto N, Ebara M, Kato H, et al. Early detection of radiation-induced liver injury in rat by superparamagnetic iron oxide enhanced MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 1999, 9(4): 573-8.

[5] Okumura T, Itai Y, Tsuji H, et al. Focused radiation hepatitis after Bragg-peak proton therapy for hepatocellular carcinoma: CT findings[J]. J Comput Assist Tomogr, 1994, 18(5): 821-3.

[6] Chiou SY, Lee RC, Chi KH, et al. The triphasic CT images appearance of post-irradiated liver[J]. Acta Radiol, 2001, 42(5): 526-31.

[7] Willemart S, Nicise N, Struyven J, et al. Acute radiation-induced hepatic injury evaluation by triphasic contrast enhanced helical CT[J]. Br J Radiol, 2000, 73(869): 544-66.

[8] Ahmadi T, Itai Y, Onaya H, et al. CT evaluation of hepatic injury following proton beam irradiation: appearance, enhancement and 3D size reduction pattern[J]. J Comput Assist Tomogr, 1999, 23(5): 655-63.

[9] 谷铎之, 殷蔚伯, 刘泰福. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1993. 584-5.

[10] Stiskal M, Demsar F, Muhler A, et al. Contrast-enhanced MR imaging of two superparamagnetic RES-contrast agents: functional assessment of experimental radiation-

induced liver injury[J]. J Magn Reson Imaging, 1999, 10(1): 52-6.

[11] Tefft M, Mitus A, Jaffe N, et al. Irradiation of the liver in children: acute effects enhanced by concomitant chemotherapeutic administration[J]? AJR Am J Roentgenol, 1971, 111(1): 165-73.

[12] Tefft M, Mitus A, Das L, et al. Irradiation of the liver in children. Review of experience in the intact normal and partially resected[J]. AJR Am J Roentgenol, 1970, 108(2): 365-85.

[13] Weinbren K. The unmasking by regeneration of latent irradiation effect in the rat liver[J]. Br J Radiol, 1960, 33: 419-23.

[回结果列表](#)