

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

刘 英¹ 陈龙华¹ 郑小康¹ 袁国士² 袁湘浩³ 第一军医大学南方医院¹ 放射肿瘤科袁影像中心袁广东广州 510515 衡阳市中心医院袁湖南 衡阳 421001 袁

摘要 目的 通过 CT 随访观察探讨肝癌三维适形放射治疗后早期肝实质放射性损伤的 CT 改变及其相关因素。方法 选取 52 例原发性肝癌患者在 13~28d 内实施三维适形放射治疗,总量为 35~65.88 依.23Gy。患者在放射治疗结束后 1~6 个月复查 CT 观察放射性肝损伤的表现,并应用 logistic 回归方法分析早期放射性肝损伤的发生与性别、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、照射剂量及分割剂量的关系。结果 31 例患者占 59.6%。CT 呈现与照射区分布一致的低密度区,照射剂量、分割剂量、照射靶体积对早期放射性肝损伤的发生有显著影响。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无显著意义。结论 治疗靶体积、照射剂量、分割剂量与 CT 观察放射性肝损伤的发生有明确相关关系,随着靶体积、照射剂量、分割剂量增加,发生几率增加。

关键词 三维适形放射治疗 肝癌 肿瘤 断层摄影术 线计算机 放射性肝损伤

中图分类号 R735.7;R814.42;R815 文献标识码 文章编号 000-2588(2003)05-0479-04

CT findings and risk factor analysis of hepatic injury induced by three-dimensional conformal radiation therapy

LIU Ying¹, CHEN Long-hua¹, ZHENG Xiao-kang¹, LIAO Guo-shi², GONG Xiang-hao³

Department of Radiotherapy¹, Medical Imaging Center², Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China; ³Central Hospital of Hengyang, Hengyang 421001, China

Abstract: Objective To investigate the CT findings and define the risk factors for early hepatic injury induced by three-dimensional conformal radiation therapy in patients with primary liver cancer. **Methods** This study recruited 52 patients with primary liver cancer undergoing photon beam radiation at a total dose of 35 to 65.88 Gy (49.88 Gy) completed within 18 to 31 d. CT examinations were performed within 1 to 3 months after the completion of the therapy, and logistic regression was used to analyze the CT features of early hepatic injury, in an attempt to define the correlation of the injury occurrence with such factors as the patients' age, gender, treatment portal numbers, liver cirrhosis, transcatheter arterial embolization (TACE), postoperative recurrence, total radiation dose, target volume and fractional dose. **Results** Thirty-one (59.6%) patients showed CT features of hepatic injury, displayed as the area with hypodensity inconsistency with the radiation coverage. The risk factors correlated to the injury occurrence included the total dose, target volume and fractional dose, but not the patients' age, gender, treatment portal number, liver cirrhosis, TACE, postoperative recurrence differences and radiation-induced hepatic injury. **Conclusion** Early radiation-induced hepatic injury is related to fractional dose, total dose and target volume adopted in radiation therapy. Higher fractional dose, total irradiated dose and larger target volume may result in increased risk of injury.

Key words: three-dimensional conformal radiation therapy; liver neoplasms; tomography, X-ray computed; radiation-induced hepatic injury

多数学者认为常规分割全肝照射的安全剂量为 30~35Gy。肝脏可以接受 40Gy 的照射量。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,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。

收稿日期 2002-10-22

基金项目 广东省自然科学基金重点项目 13056 号

Supported by the Natural Science Foundation of Guangdong Provincial (013056)

作者简介 刘 英, 1974 年, 女, 第一军医大学在读硕士研究生, 电话 020-61642136

通讯作者 陈龙华, 第一军医大学南方医院放射肿瘤科主任医师, 博士生导师

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 32.5 岁~78 岁,其中男 44 例(84.6%),女 8 例(15.4%)。肿瘤的靶体积 0.477 依 17.48 依 0.52~918.20 依 cm^3 。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(40.4%)。肝癌术后复发者 6 例(11.5%)。放射治疗前行介入治疗者 18 例(34.6%)。

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 1.5ml/s 注射碘必乐 370 00ml。意大利 MAKE 公司增强扫描,美国 PICKER 公司螺旋 CT 从膈顶上 3~5cm 到肝右叶下极下 3~5cm 范围以 5mm 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为临床靶区,计划靶区为治疗区和照射区。将可见肿瘤描述为肿瘤区,临床靶区包括周围 5~10mm 的正常肝组织。对于膈顶和肝下极因呼吸动度遗漏的层面,制成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 600C/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 13~28d 内实施治疗,每次照射 1.39 依 1.7 依 8 依 Gy,总量为 19.88 依 23 依 5~65 依 Gy。

1.3 CT 扫描

患者在放射治疗结束后 1~6 个月复查 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 8mm。增强扫描造影剂为碘必乐 370 00ml,用压力注射器控制注射速度 2.5ml/s。开始注射造影剂后 25 依 5 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与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、50% 照射区、30% 照射区、0% 等剂量曲线分布区。图 1。

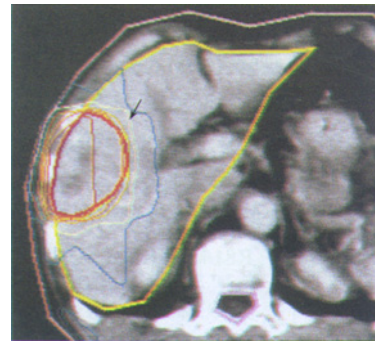


图 1 治疗计划的 CT 图

Fig.1 CT scan for designing the treatment protocol. A 68-year-old man who received radiation for the 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 cm^3 . 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,9.6% 平扫时呈现与照射区 0% 等剂量曲线分布一致的边界清晰、边缘锐利的低密度区。T 值 1.8 依 1.4 依 0~54 依 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,随着时间的延长,门静脉相呈高密度。图 2。

2.2 相关因素分析

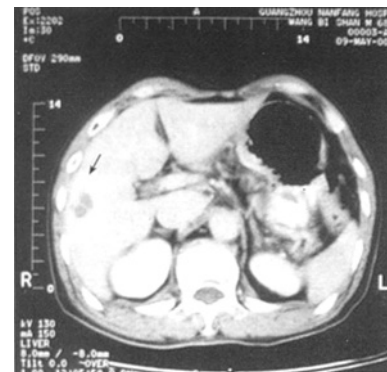


图 2 放射性肝损伤区域

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 inconsistency with the radiation coverage.

31 例患者 9.6% 出现了放射性肝损伤征象。其分布情况见表 1。Logistic 回归结果显示，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、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 (34.95)	144.79 (78.27)
IP (Mean (SD))	6.33 (5.57)	7.29 (4.41)
TD (Gy, Mean (SD))	53.57 (7.76)	44.62 (7.75)
TD (Gy, Mean (SD))	5.46 (2.25)	5.33 (2.79)

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
P 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^[1]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 35Gy 者无一例发生放射性肝炎，而全肝照射超过 35Gy 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^[2]通过钇后治疗肝癌，4 h 内查血清 IL-6 发现发生放射性肝损伤。Naoki^[3]发现小鼠肝脏照射 10 Gy 4 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。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，阈值低，~5Gy 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 36Gy；每次 2 Gy 时，估计耐受量为 26~30Gy；每次 3 Gy 时，估计耐受量为 18~21Gy。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 30~35Gy。如果照射容积小于全肝的 1/2，则放射耐受量可以提高到 55Gy/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。Tiskal^[4]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 60Gy 组，照射区和非照射区 MRI 信号异常具有统计学差异。而在 10~30Gy 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。肝硬化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。通过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。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。儿童肝脏对放射的敏感性低。efft 等^[5]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。Weinbren^[6]发现对大鼠肝脏照射 50Gy 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。G₀ 期细胞进入了分裂周期，G₂M 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^[7]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,男性年龄是否合并肝硬化,介入治疗后复发,照射野数量与放射性肝损伤的发生无显著性关系。

参考文献

- 喻文江,王绿叶.放射治疗损伤[M].北京:中国医药科技出版社,2001.131.
- IngoldJA,ReedGB,KaplanHS, et al. Radiation hepatitis[J]. *AJR AmJRoentgenol*,1965,93:200-8.
- WickremeseKeraJK,ChenW,CannanRJ, et al. Serum proinflammatory cytokine response in patients with advanced liver tumors following selective internal radiation therapy(SIRT)with ⁹⁰Yttrium microspheres[J]. *IntJRadiatOncolBiolPhys*,2001,49(4):1015-21.
- MorimotoN, EbaraM,KatoH, et al. Early detection of radiation-induced liver injury in rat by superparamagnetic iron oxide enhanced MRI[J]. *Magn Reson Imaging*,1999,9(4):573-8.
- OkumuraT,ItaiY,TsujiH, et al. Focused radiation hepatitis after Bragg-peak proton therapy for hepatocellular carcinoma: CT findings[J]. *Comput Assist Tomogr*,1994,18(5):821-3.
- ChiouSY, LeeRC, ChiKH, et al. The trip-phase CT images appear-

- ance of post-irradiated liver[J]. *Acta Radiol*,2001,42(5):526-31.
- Willemart S, Nicise N, StruyvenJ, et al. Acute radiation-induced hepatic injury evaluation by triphasic contrast enhanced helical CT[J]. *BrJRadiol*,2000,73(869):544-66.
- Ahmedi T,ItaiY,OnayaH, 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.
- 谷铁之,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.
- StiskalM,DemsarF,MuhlerA, 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.
- TefftM,MitusA,JaffeN, et al. Irradiation of the liver in children: acute effects enhanced by concomitant chemotherapeutic administration[J]. *AJRAmJRoentgenol*,1971,111(1):165-73.
- Tefft M, Mitus A, DasL, et al. Irradiation of the liver in children. Review of experience in the intact normal and partially resected[J]. *AJRAmJRoentgenol*,1970,108(2):365-85.
- WeinbrenK. The unmasking by regeneration of latent irradiation effect in the rat liver[J]. *BrJRadiol*,1960,33:419-23.

责任编辑 黄开颜 冤

渊士接 478 页冤

中的作用也受到关注。Yoshiji 等^[1]新近发现 AT-1 受体拮抗剂 Candesartan 可减轻大鼠肝纤维化,降低肝纤维化血清标志物和 TGF- β mRNA 等表达水平。Yang 等^[2]证明了肝纤维化形成时醛固酮合成酶基因-CYP11B2 mRNA 在 HSC 中表达增强,醛固酮拮抗剂安体舒通对早期肝纤维化具有抑制作用。同时发现了 HSC 上具有 AT-1 受体,并经测序得到证实,从而提示了 Ang 域及其受体 AT1R 在 HSC 的激活和转化过程中可能具有重要的作用。

本研究结果显示,纤维化肝组织较正常肝组织 AT1R mRNA 的表达明显增加,两者之间存在显著差异。Ang 域及其受体 AT1R 在 HSC 的激活、转化和肝纤维化发生发展中如何发挥其重要的作用,其作用的主要机制是什么,还有待进一步研究。由于 AT1R 拮抗剂早已成为商品药物,广泛应用于心血管系统的临床治疗,具有安全可靠、副作用小等特点,因此,加强对 Ang 域与 AT1R 对肝纤维化作用的研究,有可能为肝纤维化的防治提供一种新的治疗途径。

参考文献

- 魏红山,李定国,陆汉明,等.血管紧张素域受体阻断剂抗肝纤维化的实验研究[J].*中华肝脏病杂志*,2000,8(5):302-4.
- WeiHS, LiDG, LuHM, et al. Effects of angiotensin domain receptor blockade on hepatic fibrosis in rats[J]. *Chin J Hepatol*,2000,8(5):302-4.

- 冯洪强,冷圣希,张志明,等.肝硬化门静脉高压症大鼠肝组织内内皮素-1 基因 mRNA 的表达[J].*中华普通外科杂志*,1998,13(2):114-6.
- FengHQ, LengSX, ZhangZM, et al. Expression of endothelin-1 gene at the level of mRNA in hepatic tissues of cirrhotic rats with portal hypertension[J]. *Chin J Gen Surg*,1998,13(2):114-6.
- 李旭,杨希山,吴平生,等.肝星形细胞表达醛固酮合成酶基因及安体舒通抗肝纤维化的研究[J].*中华肝脏病杂志*,2001,9(2):75-7.
- LiX, YangXS, WuPS, et al. CYP11B2 expression in rat liver and the efficacy of antisterone on liver fibrosis[J]. *Chin J Hepatol*,2001,9(2):75-7.
- 胡爱华,周宪梁,惠汝太,等.血管紧张素受体的研究进展[J].*国外医学分子生物学分册*,1999,21(1):28-30.
- HuAH, ZhouXL, HuiRT, et al. The research progress of angiotensin receptor[J]. *Foreign Medical Science Mol Biol Section*,1999,21(1):28-30.
- MifuneM, Sasamura H, ShimizuH, et al. Angiotensin domain type 2 receptors stimulate collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells[J]. *Hypertension*,2000,36(5):845-50.
- LimD, LutucutaS, BachireddyP, et al. Angiotensin domain blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*,2001,103(6):789-91.
- YoshijiH, KuriyamaS, YoshijiJ, et al. Angiotensin domain type 1 receptor integrations is a major regulator for liver fibrosis development in rats[J]. *Hepatology*,2001,34(4):745-50.
- YangXS, LiX, WuPS, et al. CYP11B2 expression in rat liver and the effect of spironolactone on hepatic fibrogenesis[J]. *Horm Res*,2000,33(6):288-93.