

CT评价放射性肝损伤的临床研究

朱晓霞,陈龙华,吴德华,陈永清(南方医科大学南方医院放疗科,广东 广州 510515)

摘要: **目的** 探讨放射性肝损伤的 CT 影像学特征及引起不同类型 CT 密度改变的照射剂量差异及时间效应的影响。**方法** 选取 35 例接受了 3-DCRT 的肝脏恶性肿瘤患者,DT:36~65 Gy/4~28 F/8~41 d。患者于放射治疗结束后分别在 1~6 个月复查平扫 CT、动脉期增强 CT,对比分析放射性反应区域与周围肝组织的背景密度,确定阈值剂量。**结果** CT 观察到 51.4%的患者出现了肝组织放射性反应。19.23%的动脉期增强 CT 及 43.75%的平扫 CT 观察到与照射区一致的边界清晰的低密度区,42.31%的动脉期增强 CT 照射区呈现高密度改变。第一次复查出现肝脏放射性反应的阈值剂量平均为 30.8 Gy。测量的阈值剂量与复查时间呈负相关,相关系数 $r=-0.473(P=0.041)$ 。动脉期增强扫描出现高密度改变的阈值剂量明显高于出现低密度改变的阈值剂量($P=0.017$)。进一步随访动脉期增强扫描 CT,肝组织放射性反应类型发生了改变,反应区域较前缩小。**结论** 放射性肝损伤出现不同 CT 反应类型所需的阈值剂量不同;CT 观察肝脏早期放射性反应的阈值剂量与复查时间呈负相关;CT 动态增强扫描有助于鉴别放射性肝损伤和肿瘤复发。

关键词: 放射性肝损伤;肝肿瘤;三维适形放射治疗;体层摄影术,X 线计算机

中图分类号: R735.7;R818.05 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4254(2007)01-0109-04

Assessment of radiation-induced liver injury with computed tomography

ZHU Xiao-xia, CHEN Long-hua, WU De-hua, CHEN Yong-qing

Department of Radiation Oncology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: **Objective** To review the appearance of radiation-induced liver injury on computer tomography for quantitative assessment of dosimetric changes in different radiological reactions and the influence of time-effect. **Methods** The focal liver reactions of 35 patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy (3-D CRT) for liver malignancies were evaluated, with the applied doses of 36-65 Gy in 4-28 fractions completed in 8-41 days. All patients received nonenhanced CT scan and arterial-dominant phase contrast-enhanced CT scan 1-6 months after therapy. The liver tissue density in irradiated and nonirradiated liver was compared, and the reaction type and the threshold dose determined radiologically. **Results** On at least one follow-up examination, 51.4% of patients were found to have a focal radiation reaction in the liver. The radiation reaction was hypodense in 43.75% of the follow-up nonenhanced CT examinations and in 19.23% of arterial-dominant phase contrast-enhanced CT scans. It was hyperdense in 42.31% of arterial-dominant phase contrast-enhanced CT scans. The median threshold dose inducing a radiation reaction was 30.8 Gy (range 18-42.8 Gy). The detected threshold dose was positively correlated with the time of detection of the reaction ($P=0.041$), with a correlation coefficient of -0.473. On arterial-dominant phase contrast-enhanced CT scans, the threshold dose was significantly higher for hyperdense than for hypodense changes ($P=0.017$). In additional follow-up, the reaction volume decreased and the reaction types changed on arterial-dominant phase contrast-enhanced CT scans. **Conclusions** The threshold dose can be different in different radiological reaction types on multiphase CT scans. The detected threshold dose is inversely correlated with the time of detection of the early reaction. Multiphase contrast-enhanced CT is helpful to distinguish radiation reactions from recurrent tumors.

Key words: radiation-induced liver disease; liver neoplasm; three-dimensional conformal radiotherapy; tomography, X-ray computed

随着放射生物学和放射物理学理论的逐步完善和放疗设备的不断进步,肝脏恶性肿瘤的放疗比例提高至 80%以上,肝癌局控率不断提高^[1]。肝脏在接受适形放射治疗后,在影像学上观察到局部放射性反应而无放射性肝损伤的临床症状^[2],这种反应的动脉期增强扫描 CT 影像学特征、与肿瘤复发的鉴别以及剂量时间效应的影响在国内尚未见研究报道,本研究旨在这些方面进行探讨。

1 材料和方法

1.1 材料

选取 35 例接受三维适形放射治疗的肝脏恶性肿瘤患者,其中原发性肝癌 30 例,转移性肝癌 5 例;男 31 例,女 4 例,年龄 30~77 岁,平均(51.23 ± 11.45)岁;所有病例均经动脉造影或病理检查确定诊断。实验设备为 PICKER PQS 2000 (AMERICA) 全身螺旋 CT, Leibinger STP3 (GERMANY) 立体定向适形放射治疗计划系统,Varian 600C/D 直线加速器,Medrad CT 压力注射器。

1.2 方法

三维适形放射治疗实施:所有患者取仰卧位,负

收稿日期:2006-09-19

作者简介:朱晓霞(1979-),女,硕士,助教,主要从事肿瘤的放射治疗研究

压成形垫固定体位,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。将可见肿瘤描画为肿瘤区,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。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。由直线加速器实施三维适形放射治疗,采用 6 MV X 线照射,35 例患者在 8~41 d 内实施治疗,每次照射 2~10 Gy,平均 (5.17 ± 1.58) Gy,总剂量为 36~65 Gy,平均 (48.83 ± 7.30) Gy。患者在放射治疗结束后 1~6 个月复查 CT。CT 扫描包括平扫 16 例次、动脉期增强扫描 26 例次。CT 扫描层厚 8 mm,增强扫描造影剂为 100 ml 碘必乐 370,用压力注射器控制注射速度 1.5 ml/s。开始注射造影剂后 40 s 进行动脉期增强扫描。对同一患者在复查 CT 的同一层面,经窄窗处理(平扫:W150,L56;动脉期增强扫描:W150,L73)肉眼观察并结合多点 CT 值(以 HU 为计量单位)测量对比分析放射性反应区域与周围肝组织的背景密度,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。阈值剂量定义为 CT 上可见反应区边缘受到的照射剂量^[3],通过肉眼对照相同肝脏解剖层面的治疗计划 CT 等剂量曲线分布和复查 CT 可见反应区的边界线,直接确定阈值剂量(图 1)。

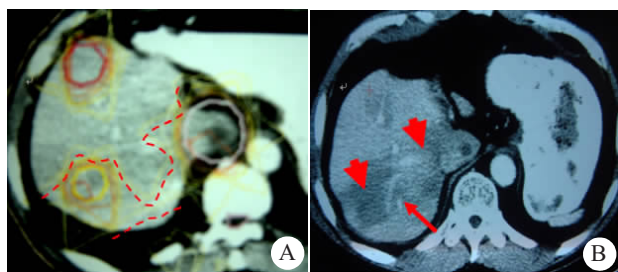


图 1 肝转移癌的治疗计划和 CT 表现

Fig.1 Treatment plan and CT study for the liver metastases

A: Dose distribution in the irradiation area (The dotted line specifies the 50% isodose line); B: Margin of the radiation reaction (bold arrow) corresponding to the calculated 50% isodose of the treatment plan. The hepatic veins (arrow) show no displacement by the radiation reaction.

1.3 统计学处理

定量数据以均数 \pm 标准差表示。采用 SPSS10.0 统计软件包进行相关、线性回归及两组均数比较 t 检验, $P=0.05$ 为显著性检验标准。

2 结果

2.1 肝脏放射性反应的 CT 表现

35 例患者有 18 例(51.4%)在 CT 上观察到肝组织放射性反应。26 例次动脉期增强扫描 CT 中,5 例次(19.23%)观察到与照射区一致的边界清晰的低密度区,11 例次(42.31%)照射区则呈现高密度改变,10 例次未见明显的密度改变。16 例次平扫 CT 中,7 例次(43.75%)呈现与照射区一致的的低密度区,9 例次未见明显的密度改变。在出现肝脏放射性反应的 23 例次 CT 扫描中,19 例次为第 1 次复查,4 例次为第 2 次复查。无论平扫或动脉期增强扫描,肿瘤都比肝组织放射性反应区密度更低(至少低 10 HU),两者能很好地区分开来。而且,经过肝组织放射性反应区的血管没有发生移位。

2.2 复查时间

在放射治疗结束后 1.1~2.8 月,第 1 次复查出现局部肝组织放射性反应,各种类型出现的时间没有明显差别。

2.3 阈值剂量

第 1 次复查出现肝脏放射性反应的阈值剂量为 18~42.8 Gy,平均 (30.8 ± 6.7) Gy。测量的阈值剂量与复查时间呈负相关,相关系数 $r=-0.473(P=0.041)$ 。阈值剂量与照射总剂量($r=0.445,P=0.056$)或分割剂量($r=-0.332,P=0.164$)未见明显的相关性。平扫呈低密度改变的阈值剂量为 22.5~40 Gy,平均 (33.7 ± 6.5) Gy,动脉期增强扫描呈低密度的阈值剂量为 18~28.8 Gy,平均 (24.8 ± 4.2) Gy,呈高密度改变的阈值剂量为 24.8~42.8 Gy,平均 (32.2 ± 6.3) Gy。动脉期增强扫描出现高密度改变的阈值剂量明显高于出现低密度改变的阈值剂量($P=0.017$)。第 2 次复查动脉期增强扫描出现高密度改变的阈值剂量平均为 (40.3 ± 10.1) Gy,与第 1 次复查相比无统计学差异($P=0.213$)。

2.4 CT 随访结果

3 例在第 1 次复查出现肝组织放射性反应的患者分别在 2~3 月后进行了第 2 次复查,其中 2 例观察到动脉期增强扫描 CT 的反应类型发生了改变,均由低密度变为高密度(图 2),而且 3 例的反应区域都较前缩小。

3 讨论

通常依据放射性肝损伤发生的时间将其分为急性期(放疗后 1~6 月)和慢性期(放疗后 6 个月以上)^[4]。研究中第 1 次 CT 复查出现肝脏放射性反应的时间全部在急性期时间段(1.1~2.8 月)内,但是动脉期增强扫描 CT 在出现低密度改变外,部分病例的照射区域还可呈现明显的强化,与 Ahmadi 等^[5]观察到的类似,即在注射造影剂后 20~50 s,照射区摄取造影剂的



图 2 原发性肝癌的治疗计划和 CT 表现

Fig.2 Treatment plan and CT appearance of primary liver cancer

A: Dose distribution in the treatment plan; B: Hypodense appearance in the irradiation area of the right liver lobe as compared with the nonirradiated liver in arterial-dominant phase is visible at 74 days after therapy; C: Radiation reaction with hyperdense appearance 166 days after therapy. Compared with the image B, the area of radiation reaction decreased. The bold arrow and arrow indicate the calculated 40% isodose and 80% isodose of treatment plan, respectively.

能力明显强于正常肝组织。但是,放射性反应并无绝对的分类,Herfarth 等^[3]在进一步随访中发现反应类型可以发生变迁。我们的研究中也观察到 2 例动脉期增强扫描 CT 的反应类型发生了改变,由低密度变为高密度。这可能是由于放射性肝损伤晚期阶段出现放射性肝纤维化,肝静脉闭塞,肝动脉代偿功能增加,因此增强扫描后增强显著高于早期阶段^[5]。

研究表明分割剂量大小、照射总剂量和治疗靶体积与 CT 观察到的早期放射性肝损伤的出现有明确相关关系,并随着剂量、体积的增加发生的几率增加^[6,7]。由于我们的研究资料中,给予放射性肝损伤出现组与未出现组的分割剂量、照射总剂量无明显差异($P>0.05$),因此无法确定它们与放射性肝损伤 CT 改变的相关性,但对出现放射性反应组的进一步研究发现肝脏对分次照射的耐受剂量高于单剂量照射。本研究中出现肝脏放射性反应的平均阈值剂量为 30.8 (18.0~42.8)Gy,而 Herfarth 等^[3]报道的平均阈值剂量为 13.7(8.9~19.2) Gy。这是因为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,对分次剂量的变化更敏感^[7],加大分次剂量,晚反应组织损伤加重,放射耐受量降低。我们的研究发现 CT 的反应类型同样具有剂量依赖性。Herfarth 等^[3]也发现肝脏放射性反应 CT 表现的分类中,3 型(门静脉期:等/高密度,延迟相:高密度)的阈值剂量明显高于 1 型和 2 型。

关于 CT 反应类型的时间效应报道最早见于 Chiou 等^[8]的研究,他们发现在肝脏照射后的头 3 个月内最常见的 CT 反应类型是高剂量区持续的低密度改变,然而在 3 个月后常见的 CT 反应类型为 II 型(平扫、动脉相低密度,门静脉相等密度)或 III 型(平扫:低/等密度,动脉相:低/高密度,门静脉相持续

为高密度)。Herfarth^[3]的研究也有类似发现,而且 CT 反应类型之间可随时间发生转变,因此得出结论:实际上只存在一种放射反应,但是它的影像学表现可随时间而改变。可能的病理解释是随着时间推移,放射性肝损伤由急性期进入慢性期,或完全修复,或纤维修复,因此 CT 反应随时间消失^[9]或反应类型发生转变。

Herfarth 等^[3]发现阈值剂量与复查时间有明显的相关性,我们的研究也有类似发现,不同的是 Herfarth 的研究显示阈值剂量与复查时间呈正相关。但是 Herfarth 等认为:随访过程中,放射性反应区的体积与最初相比缩小了很多,因此,可能过高估计了阈值剂量。而我们研究的为肝脏早期放射性反应,复查时间均在放射治疗结束后 3 个月内,该时期局部放射性反应明显,反应区体积尚未开始收缩^[3],因此测量的阈值剂量比较准确,即放射性反应出现 CT 改变的时间越早,要求反应区受到的照射剂量越高。

人们对放射性肝损伤 CT 表现的认识已久,并总结了一些经验:传统放疗放射性损伤区域呈现与照射区域一致带状分布,而不是遵从与肝脏的解剖结构分布,此种分布形式由两照射野对穿设置导致^[9]。但是三维适形放射治疗应用于肝脏恶性肿瘤治疗后,放射性肝损伤的分布范围与放射治疗的剂量分布曲线有关^[6,10],而且不同的损伤程度^[6]、不同的 CT 增强条件^[3,5]均可呈现不同的密度改变,因此放射性肝损伤的 CT 表现可多种多样,在临床工作中有可能被错误地诊断为肿瘤复发。

在肿瘤扩大的情况下,邻近的血管常常被挤压或发生移位。本研究中观察到放射性肝损伤区域的血管不会被压迫或移位,与 Herfarth 等^[3]观察的现象一致。而且在重复的 CT 随访中,放射性反应的低密度区会逐渐缩小,但在肿瘤进展时情况相反,我们的研

究也有类似发现。放射性肝损伤的晚期阶段,动脉血流代偿性增加,可出现动脉期强化^[5,11],与肝癌复发的动脉期强化的鉴别要点是进行多相 CT 的动态观察。原发性肝癌大多数为肝动脉供血,在增强 CT 扫描时呈现“快进快出”的表现,延迟相无明显强化;而放射性肝损伤的病理基础是静脉闭塞症,肝静脉引流减少导致对比剂的淤积,在增强 CT 扫描呈现“慢出”的表现,延迟相强化明显^[3,5,9,12]。总之,了解放射性肝损伤在 CT 上的影像学特征及剂量时间效应的影响,有助于更客观、准确地评价肝脏恶性肿瘤的放射治疗。

参考文献:

- [1] 任 本,尹立杰,陈翠萍,等.立体定向放射治疗肝脏恶性肿瘤临床研究[J].临床消化病杂志,2002,14(4):147-9.
- [2] Yamasaki SA, Marn CS, Francis IR, et al. High-dose localized radiation therapy for treatment of hepatic malignant tumors: CT findings and their relation to radiation hepatitis [J]. AJR Am J Roentgenol, 1995, 165: 79-84.
- [3] Herfarth KK, Holger H, Bahner ML, et al. Assessment of focal liver reaction by multiphasic CT after stereotactic single-dose radiotherapy of liver tumors [J]. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2003, 57(2): 444-51.
- [4] Cromheecke M, Konings AW, Szabo BG, et al. Liver tissue tolerance for irradiation: experimental and clinical investigations [J]. Hepatogastroenterology, 2000, 47: 1732-40.
- [5] 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 Comp Assist Tomogr, 1999, 23(5): 655-63.
- [6] 刘 英,陈龙华,郑小康,等.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[J].第一军医大学学报,2003,23(5): 479-82.
- [7] 谷铤之,殷蔚伯.肿瘤放射治疗学[M].3 版.北京:中国协和医科大学出版社,2002: 309-10.
- [8] Chiou SY, Lee RC, Chi KH, et al. The triple-phase CT image appearance of post-irradiated livers[J]. Acta Radiol, 2001, 42(5): 526-31.
- [9] Unger EC, Lee JK, Weyman PJ. CT and MR imaging of radiation hepatitis[J]. J Comput Assist Tomogr, 1987, 11(2): 264-8.
- [10] 伍少鹏,陈彬璞.局限性放射性肝损伤的 CT 诊断[J].中国医学影像技术,2002,18(12): 1277-8.
- [11] 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.
- [12] Willemart S, Nicaise N, Struyven J, et al. Acute radiation-induced hepatic injury: Evaluation by triphasic contrast enhanced helical CT [J]. Br J Radiol, 2000, 73: 544-6.

(上接 108 页)

多次穿刺可以提高诊断率,但也加重了患者的痛苦。本研究结果提示,患者血清 PSA 值大于 20 ng/ml 同时 FPSA/PSA 值在 0.25 以下基本可以诊断为前列腺癌;血清 PSA 值为 10~20 ng/ml 区间同时 FPSA/PSA 值在 0.15 以下的患者,应高度怀疑。

PSAD 是反应 PSA 值与前列腺质量之间关系的数值,PSAD 可以作为血清 PSA 的补充,作为前列腺癌诊断的线索^[4]。PSA 轻度增高,PSAD 可以作为选择经直肠前列腺穿刺活检检查的指标。本研究提示 3 组患者的 PSAD 存在显著差异。前列腺癌患者 PSAD 大于 0.15 分别为 80%,而良性增生患者为 33.8%。PSAD 可以作为前列腺癌辅助诊断指标。

综上所述,PSA 检测可以作为前列腺癌筛查的重要线索,结合 FPSA/PSA 可以作为早期诊断前列腺

癌的重要临床依据,在很大程度上可以替代经直肠前列腺穿刺活检。

参考文献:

- [1] 顾方六.现代前列腺病学[M].北京:人民军医出版社,2003: 276-8.
- [2] Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening[J]. J Urol, 2006, 175(3 Pt 1): 902-6.
- [3] Yang WJ, Lee DH, Chung BH, et al. Detection rate of prostate cancer on biopsy according to serum prostate-specific antigen in Korean men: a multicenter study[J]. Urology, 2006, 67(2): 333-6.
- [4] Kawai M, Okajima K, Kobayashi K, et al. Combined use of PSA density and free to total PSA ratio for cancer detection from patients with PSA elevations[J]. Hinyokika Kiyo, 2006, 52(2): 113-7.
- [5] Luciani LG, de Giorgi G, Valotto C, et al. Role of transperineal six-core prostate biopsy in patients with prostate-specific antigen level greater than 10 ng/mL and abnormal digital rectal examination findings[J]. Urology, 2006, 67(3): 555-8.