

- [5] 张福君, 吴沛宏, 顾仰葵, 等. CT导向下¹²⁵I粒子植入治疗肺转移瘤. 中华放射学杂志, 2004, 38(9): 906-909.
- [6] 胡效坤, 张福君. CT介入治疗学. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 156.
- [7] 张文莉, 高宏, 杜伟生, 等. 诱导化疗配合局部植入放射性粒子治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(4): 286-288.
- [8] 张啸飞, 高岩峰, 刘兵, 等. CT引导¹²⁵I粒子植入治疗非小细胞肺癌75例分析. 中国误诊学杂志, 2010, 10(3): 652-653.
- [9] 申文江, 王绿化, 夏延毅. 放射治疗学新技术进展. 北京: 北京科学技术出版社, 2003: 155.
- [10] 庞善军, 燕军, 解耀程, 等. CT引导下胸部病变穿刺活检不同方法的临床探讨. 中国介入影像与治疗学, 2007, 4(5): 348-350.
- (收稿日期: 2010-11-12)

放射性心脏损伤临床研究进展

宋建波 李思进

【摘要】 放射性心脏损伤(RIHD)是由胸部肿瘤放疗引起的常见迟发性不良反应之一。由于RIHD常处于亚临床状态,受照射后经过相当长潜伏期才出现症状,长期未引起临床注意。20世纪90年代,流行病学研究发现胸部肿瘤放疗增加了患者心脏病病死率,部分抵消了放疗产生的生存受益,RIHD才逐渐得到重视。随着近几十年放疗技术的改进,心脏受照剂量和体积明显下降,RIHD发病率有下降趋势。尽管如此,近期临床研究表明,在霍奇金淋巴瘤、肺癌及食管癌等恶性肿瘤放疗过程中,心脏仍会受到局部高剂量或全心低剂量的辐射,RIHD这一问题目前在临床上依然不可避免,胸部放疗患者长期心脏随访是必要的。该文对RIHD的临床表现、影响因素、检查手段、预防治疗方法及近年来研究进展进行简要综述。

【关键词】 心脏; 辐射损伤; 肿瘤; 放射疗法

Advance in clinical research of radiation-induced heart disease SONG Jian-bo*, LI Si-jin. *Department of Radiation Oncology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
Corresponding author: LI Si-jin, Email: lisj-nm@sohu.com

【Abstract】 Radiation-induced heart disease (RIHD) is one of common late side effects derived by thoracic radiotherapy. RIHD is often subclinical and there is an extremely long clinical latent period between radiation therapy and the first clinical presentation of radiation injury, and it did not cause clinical attention for a long time. Until the 1990s, epidemiologic investigations demonstrate that thoracic cancer radiotherapy increased rates of cardiac mortality, RIHD has partly offset the survival benefit provided by adjuvant RT. Radiotherapy techniques has undergone many improvements over the last decades, these improvements decreased both the volume and dose of radiation delivered to the heart, seem to have decreased the incidence of RIHD. Nonetheless, recent studies indicate that the problem of RIHD may persist. For instance, patients with Hodgkin's Disease, lung cancer, and esophageal may still receive either a high dose of radiation to a small part of the heart or a lower dose to the whole heart in radiotherapy. Therefore, long-term cardiac follow-up of these patients is essential. This article briefly review the clinical presentations, influence factors, prevention and managements, diagnosis and study advances of RIHD.

【Key words】 Heart; Radiation injury; Neoplasms; Radiotherapy

放射性心脏损伤(radiation-induced heart disease,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.02.013

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学第一医院放疗科(宋建波), 核医学科(李思进)

通信作者: 李思进(Email: lisj-nm@sohu.com)

RIHD)是由胸部肿瘤放疗引起的常见迟发性不良反应之一。20世纪60年代,临床上就认识到胸部放疗可引起心脏损伤,但因RIHD常处于亚临床状态,经过相当长的潜伏期才出现临床症状,故长期

未引起临床足够重视^[1]。直到 20 世纪 90 年代, 流行病学研究发现, 胸部辅助放疗增加了乳腺癌和霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)等恶性肿瘤患者心脏病的病死率, 部分抵消了由放疗产生的生存受益, 由此引起临床关注。2005 年在德国召开的放射治疗及肿瘤学国际会议上首次举行 RIHD 的专题讨论会, 2008 年第 50 届美国放射治疗及肿瘤学会年会共收到 20 余篇有关 RIHD 的论文, 这一问题开始引起放射肿瘤学家广泛关注, 但迄今为止, 尚未形成对 RIHD 的一致阐述和诊疗推荐。本文旨在对 RIHD 的临床表现、影响因素、检查手段、预防治疗方法及近年来研究进展进行简要综述。

1 RIHD 临床表现

RIHD 的急性损伤常表现为心包炎, 迟发性损伤常表现为心包渗出、冠状动脉疾病、心瓣膜功能不全、传导异常和充血性心衰等, 多出现在放疗后数月至数年^[2]。胸部放疗 5~10 年后, RIHD 的总发病率为 10%~30%^[3], 因为从接受辐射至引起临床症状有较长的潜伏期, 实际上 RIHD 的累积发病率很难估计^[4]。

1.1 心包损伤

RIHD 的最常见表现是心包损伤, 有临床报道, 其发生率在纵隔放疗患者可达 60%~70%, 实际发生率可能更高^[5]。心包损伤表现为急性心包炎、心包渗出及缩窄性心包炎。急性放射性心包炎较罕见, 临床症状出现早, 常在治疗后数周出现, 大多数病例可自行缓解。患者临床表现轻重不一, 常表现为乏力、发热、劳力性呼吸困难、外周性水肿、心动过速、胸痛、心包摩擦音、心包积液、非特异性心电图异常(ST 段抬高、QRS 波幅下降)等。心包渗出多发生于放疗后 4 个月至数年间, 常无临床症状, 多因胸片或超声检查偶然发现, 只有小部分患者会出现心包填塞症状, 大多数渗出可自行吸收, 但时间可能会长达 2 年^[6]。缩窄性心包炎由急性或慢性渗出性心包炎发展而来, 表现为心包较广泛的纤维粘连。心脏受照射 5~10 年后约 20% 患者出现有症状的迟发性心包炎或缩窄性心包炎^[6]。胸片可见心影增大, 心脏超声、CT、MRI 检查可见心包渗出、肥厚粘连, 心导管检查舒张末期压力增高, 心包活检有确诊价值。

1.2 心肌损伤

因心肌细胞本身基本不发生分裂增殖, 对放射性损伤相对抗拒^[4]。心肌放射损伤的潜伏期很长, 可处于亚临床状态数年或更久。有症状的放射性心肌损伤是罕见的, 多因超声检查发现心室收缩舒张功能异常而偶然发现, 最常见的超声心动图异常包括局部室壁运动异常(常为下壁)、轻度左室低动力、心肌舒张受损^[7]。严重病例可表现为充血性心力衰竭, 患者常主诉有发热、咳嗽、胸闷、气短、乏力、心悸及晕厥等症, 伴有外周性水肿, 肝、肾等脏器淤血的表现, 听诊可有异常心音。心肌放射损伤常见于曾接受过蒽环类药物化疗或受照剂量较高(>60 Gy)的患者^[8], 通常发生限制性心肌损伤多见于曾接受过高剂量放疗的患者, 而发生舒张性心肌损伤多见于曾接受放疗和化疗两种方式治疗的患者^[4]。负荷试验时常见运动耐量受损及左室射血分数下降, 静息状态下左室射血分数下降也有报道, 亚临床症状左室功能不全的发病率为 39%~57%^[7]。

1.3 冠状动脉损伤

由放疗引起的放射性冠状动脉病变是罕见的, 但却是最常见致死性并发症, 66% HL 放疗患者心脏死亡是由心肌梗死引起^[9]。放射性冠状动脉病变多见于胸部肿瘤放疗后长期存活的患者, 尤其是青少年期接受放疗的患者, 随着治疗年龄的增长而发病风险逐渐增大, 潜伏期约为 10 年, 曾有 12 岁的放疗后患者发生致死性心梗的报道。放射性冠状动脉损伤易与普通冠状动脉病变相混淆, 故很难确定其确切的发病率。研究显示, 接受放疗患者与正常同龄人群对比, 冠状动脉疾病发病率明显升高, 相对风险(relative risk, RR)为 3~40^[10]。放疗诱发冠状动脉病变的临床表现与常规发生的冠状动脉病变类似, 可无任何症状, 有症状者表现类似普通心绞痛或心肌梗死, 常见症状有胸痛、出汗、呼吸困难、低血压、面色苍白、恶心以及心律失常等, 少数患者可引起猝死^[2,4]。

1.4 心瓣膜损伤

放射诱发心脏瓣膜损伤是晚期并发症, 虽然尸检研究报道放疗剂量 ≥ 35 Gy 时瓣膜纤维化发生率为 70%~80%, 但有症状的瓣膜功能不全较罕见^[9], 纵隔放疗后 6% 患者出现症状性瓣膜病变^[4], 真实的发病率尚不清楚。临床表现瓣膜反流比狭窄更多

见,但狭窄引起的血流动力学改变更显著,需要手术干预。回顾性研究显示,放疗后出现无症状的瓣膜功能不全平均间隔约为11.5年,而出现有症状的功能不全平均间隔约16.5年^[9]。临床症状主要有咳嗽、乏力、劳力性呼吸困难、心脏杂音、外周性水肿及其他的充血性心衰有症状。超声检查常可显示不同程度的瓣膜反流,相比右心瓣膜和二尖瓣,主动脉瓣膜损伤最常见^[4-5]。

1.5 传导异常

肿瘤放疗后引起心脏传导系统异常较常见,多表现为各种房室传导阻滞和不同水平的束支传导阻滞,包括完全性心脏传导阻滞,以结下传导阻滞较结内阻滞常见^[2]。传导阻滞常同时伴有其他类型RIHD,如冠状动脉病变、心肌病等。报道的传导系统异常发生率差异很大,有研究报道,纵隔放疗后约50%患者可见到复极异常和室性早搏等传导异常^[7]。非特异性的传导异常多见于放疗后1年内,常为暂时性,一般不出现临床症状。严重的心律失常见于胸部放疗10年后,右束支传导阻滞较左束支常见,可能与右室位置居前而受到辐射剂量更高有关。虽然可能由心室纤维化而引起的室性异位搏动较常见,但完全性心脏传导阻滞、晕厥和猝死是非常罕见的。其他如心脏起搏器异常、病窦综合征、节律异常、QT间期延长、室性心动过速、自主系统异常等都可能出现,临床症状常有头晕、心悸及晕厥等^[14]。

2 RIHD 影响因素

2.1 年龄

研究证实,接受放疗的年龄是发生致死性心血管疾病的主要决定性因素,接受放疗的年龄越小,后续发生RIHD的危险性越大。Alerman等^[10]对1474例HL患者的研究发现,在接受放疗时年龄较小的患者人群中,心肌梗死、心绞痛和充血性心衰的标准化发病率(standardized incidence ratio, SIR)较高,尤其是治疗年龄<20岁的患者。这可能与年龄小、患者心血管组织结构尚不成熟,更易于受到放疗损伤有关。Host等^[11]研究显示,在年龄<60岁的乳腺癌患者中,左侧乳腺癌患者放疗后发生致死性心肌梗死的危险性要高于右侧乳腺癌患者(RR:2.24),但是在>60岁的患者中未观察到相同现象。

2.2 照射体积和剂量

动物实验和临床研究均证实,RIHD与照射体积和剂量有关,心肌的受照剂量与心脏死亡风险有很强相关性。Lauk等^[12]用实验鼠研究显示,单次照射剂量与心包炎的反应关系曲线非常陡峭,15 Gy时心包炎发生率为0,20 Gy时心包炎发生率为100%,>20 Gy时心包炎非常明显,大多在受照后100~120 d死亡。Carmel等^[13]报道,HL患者放疗后发生急性心包炎比率随受照体积减少而减少,全心照射发生率约为20%,部分心脏遮挡发生率约7.5%,应用隆突下挡块发生率约为2.5%。Veinot等^[5]报道,发生心肌纤维化的患者纵隔受量多在30 Gy以上,心肌纤维化的严重程度与照射范围和剂量相关。Glanzman等^[14]对112例HL放疗患者随访发现,16%患者有左侧瓣膜反流,出现反流患者绝大多数受照剂量超过30 Gy,提示放疗后发生瓣膜反流的剂量阈值约为30 Gy。

2.3 随访观察时间

大多数RIHD具有较长临床潜伏期,放疗后随访观察时间不同,RIHD的发病率有差异,放疗后出现有症状的心包炎的中位时间约12个月^[5],放疗后发生心肌梗死的平均潜伏期为10年^[1]。Swerdlow等^[16]对曾行放疗的HL患者随访显示,发生心肌梗死死亡风险在放疗后1年内是正常对照人群的4倍,1~14年是对照人群2倍,15~19年是对照人群4倍。Paszat等^[17]报道,左侧乳腺癌患者放疗后发生心肌梗死的危险性要高于右侧乳腺癌患者(RR:1.17,95%可信区间:1.01~1.36),统计显示确诊后0~5年、5~10年时没有显著差异,10~15年则两侧差异显著(RR:2.01 vs.1.53 vs.5.28)。

2.4 药物协同作用

蒽环类化疗药物被广泛应用于多种肿瘤的联合化疗,它们是广为人知的心脏毒性药物,其毒性主要在于对心肌的损害上。尽管放疗与化疗具有不同的损伤机制,但放疗强化了蒽环类药物的心脏毒性。Hoening等^[18]研究发现,乳腺癌术后患者发生充血性心衰的风险与化疗明显相关,术后放疗加化疗患者,SIR=3.48,而术后仅行放疗患者的SIR=1.23,RR=2.84。Pihkala等^[19]对一组曾患儿童肿瘤治疗后长期生存的人群研究证实,接受蒽环类药物化疗和放疗两种方式治疗的患者左室功能较仅接受放疗或仅接受化疗的患者要低。

目前,靶向治疗药物开始用于临床治疗,其主要包括两类药物,一类为单抗类(如曲妥单抗、贝伐单抗等),另一类为小分子酪氨酸激酶抑制剂(如拉帕替尼、伊马替尼、索拉非尼、舒尼替尼等)。有文献报道,这类药物也可能引起心脏损伤,但是目前尚缺乏足够的靶向药物和放疗联合运用对心脏损伤作用的临床资料^[20]。

2.5 放疗技术进展

20世纪70年代以前,HL治疗多采用单纯放疗,常行扩大野照射,其中典型的斗篷野照射常采用前后两野交替对穿照射,前后野权重不同,每周前野照射3次,后野照射2次,心脏无挡块遮蔽,因心脏位于纵隔前部,心脏和冠状动脉受到了较高剂量的照射^[21]。70年代后,因认识到辐射对心脏有损伤作用,开始采用心脏挡铅技术,80年代因化疗在HL治疗中取得明显进步,提倡多疗程化疗后加累及野照射。随着治疗技术的进步,放疗靶区减小,每次分割剂量减小,总照射剂量也明显下降,这些技术改进都使心脏的受照体积和剂量明显下降^[10]。Boivin等^[22]对4655例HL患者研究发现,以年龄与性别配对对照后,1940年至1966年间接受放疗的患者与1967年至1985年间接受放疗的患者相比,发生致死性心肌梗死的RR从6.33降到了1.97。HL放疗中未使用心脏挡块者的心包炎发生率为20%,应用心脏挡块后心包炎发生率下降至2.5%^[13]。

乳腺癌治疗在近几十年也有了较大改进,切线野照射、心脏挡铅、电子线照射及适形调强等技术的应用明显降低了心脏受照剂量。多项研究证实,乳腺癌发生心血管损伤的风险已经随年代推移逐渐下降^[23]。20世纪90年代前,肺癌患者常对纵隔淋巴引流区行选择性预防照射,临床研究显示,预防照射并未提高患者生存率,不良反应增加,影响患者生存质量,近年来多采用纵隔淋巴引流区累及野照射,明显减少了正常肺和心脏的受照体积和剂量。Lally等^[24]研究证实,因放疗技术改进,使非小细胞肺癌术后放疗引起的心脏病死亡风险下降。

2.6 常规高风险因素的影响

高龄、高血压、高血脂、吸烟、糖尿病等因素可促进心脏病发生,尤其是冠状动脉疾病,那么这些因素是不是会对RIHD产生协同促进作用,目前尚无可靠证据支持,少数研究显示,这些因素可能

与辐射损伤相互作用促进冠心病的发生。Harris等^[25]对左侧乳腺癌放疗患者进行多变量统计分析显示,高血压和放疗相互作用可促进冠状动脉疾病的发生,对心肌梗死有类似的倾向但未达统计学意义标准;放疗与充血性心衰或心脏病死亡风险无相互作用,其他的心脏病风险因素如吸烟没有影响冠状动脉心脏病的发病率。Hooning等^[18]对1970年至1987年乳腺癌长期生存患者进行分析,平均随访18年,发现仅吸烟与放疗相互作用,产生比二者累加效应更强影响,促进心肌梗死的发生,危害比约3.0(95%可信区间:2.0~4.5),然而该研究未对不同放疗技术进行亚组分析,其中包括现在已不再使用的放疗技术。

2.7 其他影响因素

胸部放疗可影响其他颈胸部器官组织,而心脏功能可能与这些器官组织密切相关^[2]。例如,放疗可引起肺组织血管损伤,发生放射性肺炎、肺纤维化,继而影响心脏功能;放疗照射野包括下颈部时,甲状腺受照射后可引起功能低下,直接或间接引起心脏收缩舒张功能异常、外周循环异常和心律不齐等改变;纵隔放疗可能损伤骨骼肌和软组织,引起肌肉骨骼生长发育异常,造成脊柱侧弯、胸廓畸形等改变,从而影响心功能^[26]。

3 RIHD 随访监测

RIHD临床表现多样,提示应采用多种检查方法来检测RIHD,临床上用于检测RIHD的手段主要有血清生化指标、心电图、超声心动图、放射性核素显像等。不同检查手段分别从不同角度反映心脏的损伤及功能代谢变化等情况,但目前尚未证实可早期诊断RIHD的特异检测方法及其监测指标。

放疗后2~24h即可出现肌钙蛋白水平升高等血清学改变,反映放疗后早期心肌细胞损伤,但不具有特异性,多种原因均可引起血清学指标改变。Nellessen等^[27]对乳腺癌和肺癌放疗患者研究发现,放疗后血清中肌钙蛋白I、肌钙蛋白T和脑钠素较放疗前增高。而Kozak等^[28]对乳腺癌患者及Hughes-Davies等^[29]对肺癌患者进行研究发现,放疗前后肌钙蛋白I、肌钙蛋白T及脑钠素未显示一致性变化趋势;此外,心脏辐射损伤引起的血清学指标改变常因变化不明显,并且有严格的时间窗口限制,以致很难作为RIHD的检查诊断手段。

心电图是反映心脏传导系统异常的敏感指标之一, RIHD 心电图异常的主要表现有 ST-T 段改变、房性或室性期前收缩、窦性心动过速或过缓及 QRS 波电压减低, 而房室传导阻滞和异常 Q 波较少见。放疗所致心电图异常的发生率随放疗剂量的增高而增加, 早期多发生在放疗开始后第二周(受照 20 Gy 左右), 晚期一般在放疗结束后数月甚至数年, 多数在 2 个月内出现, 放疗结束后半年, 70% 心电图异常可恢复正常, 提示 RIHD 的心电图改变多数是可逆性的^[7]。然而, 由于一些其他心脏并发症影响了心电图检查的准确性, 不适合单用心电图来筛查 RIHD^[4]。

超声心动图检查是一种实时、简便、无损伤、重复性强的检查方法, 可显示清晰心脏结构、室壁运动、心肌收缩舒张功能变化, 但这些表现多为心脏辐射损伤晚期表现, 超声心动图检查难于发现尚未引起心脏明显结构和功能改变的早期心脏辐射损伤^[30]。CT、MRI 检查可显示心脏有无心包积液、心包纤维化、室壁厚度及室壁运动异常等改变^[4], 但同超声检查一样, CT、MRI 难于早期诊断 RIHD。

心肌灌注代谢显像对缺血性心脏病的诊断价值已得到临床广泛认可, 有学者注意到心肌灌注代谢显像在 RIHD 监测方面可能存在的潜在价值, 并进行了初步研究。Gyenes 等^[31]对 17 例左侧乳腺癌患者在放疗前和放疗后分别行 SPECT 心肌灌注显像的对照研究发现, 50% 患者出现固定的左室灌注缺损, 缺损的位置与左室受照体积范围相关, 而超声心动图检查显示心脏收缩舒张功能无退化改变。Gayed 等^[32-33]用门控心肌灌注显像分别对远侧食管癌和肺癌治疗过程中接受放疗患者与未接受放疗患者进行对照研究发现, 接受放疗组的灌注异常率明显高于对照组, 灌注减低区多位于心脏受照剂量 ≥ 45 Gy 区域。美国 Duke 大学对 114 例左侧乳腺癌患者在放疗前后定期行 SPECT 心肌灌注显像, 结果显示, 近 50% 的患者在放疗后 6~24 个月出现心肌灌注缺损, 6、12、18、24 月发生心肌灌注异常的概率分别为 27%、29%、38%、42%, 随着照射野中左室受照体积的增加, 充盈缺损的发生率也增加 (1%~5% 左室在照射野内时有 25% 患者出现灌注缺损; >5% 左室在照射野内时有 55% 患者出现灌注缺损), 灌注缺损在放疗后 3~5 年仍持续存在, 并与心室壁异常运动、射血分数下

降相关^[34-36]。放疗后心肌灌注异常多在放疗后一段时间才出现, 结束后 2 个月内未见放疗相关的灌注异常改变, 心肌灌注显像检测 RIHD 最好在放疗结束 6 个月后进行。用 PET 心肌代谢显像对 RIHD 进行研究的报道非常少, Jingu 等^[37]对 64 例胸部食管癌患者放化疗后进行 ^{18}F -FDG PET: 13 例 (20.3%) 患者显示心脏基底部分野内显像剂摄取增高。Lee 等^[38]对 38 例放疗照射野包括部分心脏的胸部恶性肿瘤患者行 ^{18}F -FDG PET, 并与放疗前显像进行对比研究, 其中 12 例出现 ^{18}F -FDG 摄取率增高, ^{18}F -FDG 摄取率增高区域均出现在照射野内; 随访发现, 12 例摄取异常患者中有 4 例出现心脏症状, 而 26 例摄取正常患者无一例出现心脏症状, 提示 ^{18}F -FDG 摄取异常可能与心肌损伤相关。

虽然研究发现心脏受照射后可出现心肌灌注缺损, 但目前不清楚灌注缺损的临床意义, 不清楚这些缺损是否与临床症状有相关性^[39]。放疗后心肌出现灌注缺损是否可作为存在 RIHD 长期风险指标还需进一步临床研究^[39]。初步研究所见的放疗后心肌代谢异常, 其临床意义也需长期临床随访来证实。

4 RIHD 的防护与治疗

目前对 RIHD 尚缺乏行之有效的治疗方法, 做好预防即是最好的 RIHD 的治疗方法。首先是尽可能减少胸部放疗过程中患者心脏所受到的照射剂量, 包括肿瘤照射剂量的正确计算、照射野的合理设计、心脏挡块的使用及选择合适照射方法。其次是应用抗放射损伤药物以有效降低放射损伤, 动物实验已证实阿米斯丁 (Amifostine) 可以降低心脏辐射损伤, 应用血管紧张素转换酶抑制剂和他汀类药物预防 RIHD 是有效的, 但尚无临床研究报道^[29]。另外, 加强放疗后的心脏监测, 早期发现 RIHD, 及时治疗干预, 可改善患者的预后。

对于有症状的 RIHD, 其处理方法与非特异心脏病处理方法类似: 急性放射性心包炎大部分不需要临床处理, 心包炎引起的胸痛服用非甾体抗炎药和秋水仙素对大多数患者有效; 心包渗出产生填塞症状或引起血流动力学改变时可行心包穿刺抽液, 顽固性心包积液可行心包开窗术或次全壁层心包切除术; 心肌损伤引起心功能下降在治疗时遵从左室功能不良治疗原则, 应用血管紧张素转换酶抑制剂有效, 左室射血分数下降至 40% 以

下时可选用 β 受体阻滞剂, 临床症状明显者可考虑应用醛固酮拮抗剂^[4]; 放射性心瓣膜病变治疗需手术干预; 放射性冠心病治疗与其他原因引起冠状动脉病变相似, 冠状动脉严重狭窄可首选冠状动脉搭桥术治疗, 因放疗后纵隔纤维化引起手术难度加大, 可选择经皮冠状动脉腔内成形术作为替代手段, 但再狭窄的发生率较高^[1]。心律异常患者症状明显时可选用不良反应小的抗心律失常药, 对严重传导阻滞者可安装心脏起搏器。

5 RIHD 临床研究存在的问题及未来研究方向

(1) 现有的 RIHD 临床研究资料主要通过回顾性研究住院患者病历获得, 一些 RIHD 患者因临床症状轻, 选择在门诊治疗或未做治疗而未能统计在内, RIHD 的确切发病率有可能被低估^[40], 今后对 RIHD 临床研究需要关注这部分患者。

(2) 大部分 RIHD 研究资料缺少技术方面信息, 如使用设备、射野设置、心脏受照位置和剂量, 且统计时间跨度比较长, 未对不同照射技术分类统计。一些研究显示, 放疗后心血管异常的较高发生率可能与过时的放疗技术有关^[32]。此外, 因缺乏 RIHD 发病率与剂量-体积关系的研究数据, 目前不清楚是否存在发生 RIHD 的剂量阈值, 以及是否存在对放射损伤敏感的解剖结构, 也不清楚是平均剂量、最大剂量还是特定解剖结构的受照剂量决定剂量-损伤反应关系。动物实验研究提示, 临床症状的潜伏期与照射剂量存在依赖关系, 那么是 RIHD 发生率还是进展率与照射剂量存在依赖关系? 尤其采用现代放疗技术后, 心脏常为局部受照射, 受照剂量分布不均匀, 不同剂量及其分布所诱发的 RIHD 有何差异, 目前尚不清楚, 因此, 心脏局部受照剂量与 RIHD 的关系需进一步研究^[15,41]。

(3) 目前的 RIHD 研究资料主要来自对 HL 和乳腺癌的随访, 相当比例的患者曾接受化疗, 尤其是蒽环类药物的化疗, 化疗可能对 RIHD 具有促进作用, 但大部分研究未加以亚组分析^[42], 内分泌治疗、生物靶向治疗等治疗手段的参与更增加了分析研究的难度, 有必要进一步研究这些药物对 RIHD 的协同作用。

(4) 尽管研究显示采用现代放疗技术后 RIHD 发病率下降, 但目前缺乏临床长期随访资料, 并不能确定随着随访时间的延长, RIHD 发生率是否会

增高^[23,25]。现代放疗技术对 RIHD 发病率的影响, 需要长期大样本量临床随访研究。

(5) 以往的 RIHD 临床研究多以致死率或发病率作为研究终点, 而这两个指标实际上对指导临床治疗的价值有限, 目前缺乏较敏感的临床监测指标以便在 RIHD 出现症状前给予早期诊断, 以改善预后。研究所示心脏受照射后可出现心肌灌注-代谢异常, 但其临床意义不清楚, 心肌灌注-代谢异常机制及其与临床表现的相关性需要进一步研究阐明, 以便指导 RIHD 的监测和治疗^[43]。

(6) 以往的 RIHD 研究缺乏对患者整体病理生理的考虑, 如胸部放疗时心肺常均受一定剂量辐射, 因此, 心肺辐射损伤如何相互作用, 以及传统的心血管危险因素与放疗如何相互作用等, 这些因素对 RIHD 的影响需进一步研究^[41]。

(7) 目前, 部分胸部肿瘤采用低分割模式进行放疗, 而低分割模式与常规分割模式对心脏损伤的影响是否存在差异, 需要临床进一步随访观察^[41]。

参 考 文 献

- [1] Lee PJ, Mallik R. Cardiovascular effects of radiation therapy: Practical approach to radiation therapy-induced heart disease. *Cardiol Rev*, 2005, 13(2): 80-86.
- [2] Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, et al. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3): 346-356.
- [3] Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. American society of clinical oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol*, 2007, 25(25): 3991-4008.
- [4] Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. *Heart*, 2009, 95(3): 252-258.
- [5] Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol*, 1996, 27(8): 766-773.
- [6] Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol*, 1993, 11(7): 1208-1215.
- [7] Arsenian MA. Cardiovascular sequelae of therapeutic thoracic radiation. *Prog Cardiovasc Dis*, 1991, 33(5): 299-311.
- [8] Lee CK, Aeppli D, Nierengarten ME. The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(1): 169-179.
- [9] Carlson RG, Mayfield WR, Normann S, et al. Radiation-associated valvular disease. *Chest*, 1991, 99(3): 538-545.

- [10] Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2007, 109(5): 1878-1886.
- [11] Host H, Brennhovd IO, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer long-term results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986, 12(5): 727-732.
- [12] Lauk S, Kiszal Z, Buschmann J, et al. Radiation-induced heart disease in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985, 11(4): 801-808.
- [13] Carmel RJ, Kaplan HS. Mantle irradiation in Hodgkin's disease: An analysis of technique, tumor eradication, and complications. *Cancer*, 1976, 37(6): 2813-2825.
- [14] Glanzmann C, Huguenin P, Lütolf UM, et al. Cardiac lesions after mediastinal radiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol*, 1994, 30(1): 43-54.
- [15] Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular disease: is the epidemiologic evidence compatible with radiobiologic data?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(1): 10-18.
- [16] Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative british cohort study. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 9(3): 206-214.
- [17] Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, et al. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. *J Clin Oncol*, 1998, 16(8): 2625-2631.
- [18] Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(5): 365-375.
- [19] Pihkala J, Saarinen UM, Lundström U, et al. Myocardial function in children and adolescents after therapy with anthracyclines and chest irradiation. *Eur J Cancer*, 1996, 32A(1): 97-103.
- [20] Bovelli D, Plataniotis G, Roila F et al. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2010, 21 (Suppl5): v277-v282.
- [21] Hull MC, Morris CG, Pepin CJ, et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA*, 2003, 290(21): 2831-2837.
- [22] Boivin JF, Hutchison GB, Lubin JH, et al. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer*, 1992, 69(5): 1241-1247.
- [23] Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(6): 419-424.
- [24] Lally BE, Detterbeck FC, Geiger AM, et al. The risk of death from heart disease in patients with nonsmall cell lung cancer who receive postoperative radiotherapy: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*, 2007, 110(4): 911-917.
- [25] Harris EE, Correa C, Hwang WT, et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol*, 2006, 24(25): 4100-4106.
- [26] Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, et al. Radiation-associated cardiovascular disease, 2003, 45(1): 55-75.
- [27] Nellessen U, Zingel M, Hecker H, et al. Effects of radiation therapy on myocardial cell integrity and pump function: which role for cardiac biomarkers?. *Chemotherapy*, 2010, 56(2): 147-152.
- [28] Kozak KR, Hong TS, Sluss PM, et al. Cardiac blood biomarkers in patients receiving thoracic (chemo) radiation. *Lung Cancer*, 2008, 62(3): 351-355.
- [29] Hughes-Davies L, Sacks D, Rescigno J, et al. Serum cardiac troponin T levels during treatment of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 1995, 13(10): 2582-2584.
- [30] Stoodley PW, Richards DA, Meikle SR, et al. The potential role of echocardiographic strain imaging for evaluating cardiotoxicity due to cancer therapy. *Heart Lung Circ*, 2011, 20(1): 3-9.
- [31] Gyenes G, Fornander T, Carlens P, et al. Myocardial damage in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36(4): 899-905.
- [32] Gayed IW, Liu HH, Yusuf SW, et al. The prevalence of myocardial ischemia after concurrent chemoradiation therapy as detected by gated myocardial perfusion imaging in patients with esophageal cancer. *J Nucl Med*, 2006, 47(11): 1756-1762.
- [33] Gayed IW, Liu HH, Yusuf SW, et al. Patterns of cardiac perfusion abnormalities after chemoradiotherapy in patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(2): 179-184.
- [34] Yu X, Prosnitz RR, Zhou S, et al. Symptomatic cardiac events following radiation therapy for left sided breast cancer: possible association with radiation therapy-induced changes in regional perfusion. *J Clin Breast Cancer*, 2003, 4(3): 193-197.
- [35] Yu X, Zhou S, Kahn D, et al. Persistence of radiation-induced cardiac perfusion defects 3-5 years post RT. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (14 Suppl): 625.
- [36] Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(1): 214-223.
- [37] Jingu K, Kaneta T, Nemoto K, et al. The utility of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early diagnosis of radiation-induced myocardial damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(3): 845-851.
- [38] Lee SM, Lee JJ, Kim YK, et al. Evaluation of radiation induced myocardial damage by FDG PET. *J Nucl Med*, 2010, 51(2S): 155.
- [39] Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3): 656-665.
- [40] Vallis KA, Pintilie M, Chong N, et al. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol*, 2002, 20(4): 1036-1042.
- [41] Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76 (3 Suppl): S77-S85.
- [42] Prosnitz RG, Marks LB. Radiation-induced heart disease: vigilance

is still required. J Clin Oncol, 2005, 23(30): 7391-7394.

vascular injury. Radiat Environ Biophys, 2008, 47(2): 189-193.

[43] Hendry JH, Akahoshi M, Wang LS, et al. Radiation-induced cardio-

(收稿日期: 2010-09-20)

肝腺瘤的影像诊断现状及进展

朱晓琳 李强

【摘要】 肝腺瘤是罕见的肝脏良性肿瘤, 由于缺乏特征表现, 临床很容易误诊。近年来随着影像学技术的飞速发展, 肝腺瘤的检出率逐年增高。该文综合国内外文献, 对肝腺瘤的影像学诊断特征作综述, 以期提高临床及放射科医生对肝腺瘤的认识, 辅助临床正确诊断肝腺瘤。

【关键词】 腺瘤, 肝细胞; 体层摄影术, X线计算机; 磁共振成像; 超声检查; 正电子发射断层显像术

Status and advances in imaging diagnosis of hepatic adenoma ZHU Xiao-lin*, LI Qiang. *Department of Ultrasound, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China
Corresponding author: Li Qiang, Email: liqiang4016@yahoo.com

【Abstract】 Hepatic adenoma is a rare benign tumor, which is quite easily misdiagnosed for its non-specific appearance. The great advances in imaging technology have led an increase in the detection rate of hepatic adenoma. This article reviews the recent advances at home and abroad in imaging diagnostic characteristic of hepatic adenoma, in order to raise awareness of clinicians and make accurate judgment.

【Key words】 Adenoma, liver cell; Tomography, X-ray computed; Magnetic resonance imaging; Ultrasonography; Positron-emission tomography

肝腺瘤 (hepatic adenoma) 为肝脏罕见的良性肿瘤, 临床及影像检查的误诊率较高。目前随着影像检查水平的提高, 临床发病有增高的趋势。本文参考近 20 年来的大量参考文献及病例报道, 综合评价肝腺瘤在各种影像学检查中的表现, 希望能对该病的临床诊治提供帮助。

1 肝腺瘤的病因、病理与临床

肝腺瘤常见于服用避孕药的女性和用合成类固醇的男性^[1], 一般认为与血液中雌激素水平增高及长期服用避孕药有关, 停药后可自行消退^[2]。早在 20 世纪 60 年代口服避孕药出现前, Edmondson 等^[3]统计了美国洛杉矶医院 1918~1954 年共 37 年

间的 5 万例尸检结果, 仅发现肝腺瘤 2 例。1973 年以后, 美国有关肝腺瘤的文献报道明显增多, 研究表明, 连续服用避孕药 5~7 年的妇女, 发生肝脏良性肿瘤的概率较常人高 5 倍^[4]。但国内有文献报道认为, 肝腺瘤以男性多见, 部分女性患者多无服用避孕药史^[5], 因此也有人认为与避孕药无关。

肝腺瘤多发生于无肝硬化的肝叶, 不同于局灶性结节样增生 (focal nodular hyperplasia, FNH), 肝腺瘤是真正的肿瘤, 病理上其实质为因排列紊乱而失去正常肝小叶结构的肝细胞, 肝细胞体积较大, 内可含有糖原颗粒及脂肪; 偶有不典型肝细胞及核分裂, 瘤内富含血管而无胆管, 细胞病理学家就其内部是否含 Kupffer 细胞存在争议。肝腺瘤内缺乏门静脉及终端肝静脉, 几乎均由外周小动脉供血, 有出血 (由于动脉供血及肝血管扩张)、潜在恶变的可能, 典型者影像学诊断较为容易, 不典型者较难与高分化肝细胞癌、FNH 及富血供转移瘤等相鉴

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.02.014

作者单位: 300060, 天津医科大学附属肿瘤医院超声诊断治疗科 (朱晓琳), 肝胆外科 (李强)

通信作者: 李强 (Email: liqiang4016@yahoo.com)