

食道癌心脏瓣膜勾画差异对剂量分布的影响

李丹明,穆庆霞,杨焱,葛晓林,曹远东,张胜,姜楠,孙新臣

(南京医科大学第一附属医院放射治疗科,江苏 南京 210029)

[摘要] **目的:**评价在全盲模式下,食道癌根治性放疗时,心脏勾画图谱统一学习前后不同研究者勾画心脏的差异,及其对全心和各瓣膜受照剂量分布的影响。**方法:**对10名未行手术的食道癌患者,在全盲模式下,由5名医生在统一学习心脏图谱前后两次心脏靶区勾画,比较学习前后全心勾画的差异以及全心和各个瓣膜受照剂量的变化。**结果:**与无指南相比,引入指南后,心脏勾画的体积明显增大从635.3 cm³增加到647.6 cm³,Soensen-Dice相似指数从0.84~0.87增加至0.92~0.94;Jaccard相似指数从0.91~0.93增加至0.96~0.97,I_Tot/U_Tot从0.75±0.02提高到0.84±0.03。除全心和肺动脉瓣外,主动脉瓣、二尖瓣和三尖瓣的平均照射剂量(D_{mean})和最大照射剂量(D_{max})较引入指南前均明显提高,全心及所有瓣膜的D_{mean}和D_{max}的变异系数均有明显提高。**结论:**心脏勾画指南的引入明显缩小了不同研究者对心脏勾画的差异,这种差异的改变对全心和肺动脉瓣膜受照剂量没有明显影响,导致了主动脉瓣、二尖瓣及三尖瓣D_{mean}和D_{max}的不同,而心脏勾画指南的引入减小了上述所有结构的受照射剂量差异。

[关键词] 食道癌;心脏指南;心脏瓣膜

[中图分类号] R815.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)03-337-06

doi:10.7655/NYDXBNS20140312

Dosimetric impact of heart valve delineation variability of inter-observer on radiotherapy of patients with esophagus carcinoma

Li Danming, Mu Qingxia, Yang Yan, Ge Xiaolin, Cao Yuandong, Zhang Sheng, Jiang Nan, Sun Xinchen

(Department of Radiation Oncology, The First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 20029, China)

[Abstract] **Objective:** To determine the extent of inter-observer variation in delineation of heart after and before studying the heart atlas and its impact on dose distribution of the whole heart and every cardiac valve in radical radiotherapy of patients with esophagus cancer in blind modes. **Methods:** Ten patients with esophagus cancer and without operation were asked to contour the heart in computed tomography transverse section in blind modes by five observers. Inter-observer variability were compared in the delineation of the whole heart and estimated doses for heart and every cardiac valve before and after studying the heart atlas. **Results:** Compared with the mean heart volume without guidelines, the mean heart volume with guidelines was increased from 635.3 cm³ to 647.6 cm³. Soensen-Dice similarity index (DSI) was increased from 0.84~0.87 to 0.92~0.94. Jaccard similarity index (JSI) was increased from 0.91~0.93 to 0.96~0.97. After learning guidelines, the volume of the heart was increased significantly, I_Tot/U_Tot increased from 0.75±0.02 to 0.84±0.03. In addition to the heart and the pulmonary valve, D_{mean} and D_{max} of aortic valve, mitral valve, tricuspid valve were increased significantly after learning guidelines. The coefficients of variation (CV) of D_{mean} and D_{max} of hart and valves were increased significantly. **Conclusion:** There was a significant difference in the delineation of heart for different observers, which could be decreased by the introduction of heart atlas. The delineating inter-observer variability has no dosimetric effects on the whole heart and pulmonic valve, leads to the difference of D_{mean} and D_{max} of the estimated dose on aortic valve, mitral valve, tricuspid valve. Furthermore, the introduction of heart atlas decreases the difference of radiation dose among the above structures.

[Key words] esophagus cancer; heart guideline; heart valve

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(03):337-342]

胸部肿瘤放疗时,心脏所有结构,包括心包、心肌、心瓣膜、传导系统和冠状动脉都有可能受到放射

损伤^[1],统称为放射性心脏损伤(radiation-induced heart disease, RIHD)。其中中下段食道癌,与心脏仅

仅隔了一层心包,心脏损伤尤为严重,特别是与一些有心脏毒性的化疗药物进行同步放化疗时,这种心脏损伤表现尤为突出^[2]。而食道癌好发于中老年人,瓣膜易发生钙化,其瓣膜功能退变,而瓣膜受到射线作用后会发生散在或弥漫性纤维化,瓣膜增厚,结构变形,从而导致瓣膜狭窄或关闭不全,局部缺血所致的心肌纤维化影响了心脏传导系统。随着照射剂量以及时间的增加,逐渐出现瓣膜增厚伴关闭不全的表现。因此在放疗前制订调强计划时,对心脏受照射剂量进行客观有效评估就成为预防心脏毒性的首要措施之一。

本研究根据密西根大学 Feng 等^[3]学者提出的一个心脏勾画的指导性图谱(cardiac atlas),由5名放射治疗科医生在全盲状态下对10名拟行放疗的食道癌患者的全心及主动脉瓣、肺动脉瓣、三尖瓣及二尖瓣进行勾画,而后统一进行指南学习,对学习前后全心勾画的差异以及各个瓣膜受照射剂量的变化进行了评价。

1 对象和方法

1.1 对象

2011年12月~2013年9月在南京医科大学第一附属医院放射治疗科采用适形调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)治疗的未行手术的食道癌患者10例,其中男6例,女4例;年龄57~79岁,中位年龄63岁。所有患者KPS评分均≥80分,无其他并发症。

1.2 方法

1.2.1 CT模拟定位

所有患者均仰卧位,体膜固定,5 mm层厚,扫描范围根据每位患者具体病情决定,但至少包括全部胸腔,共扫描两个序列,第一序列为平扫,第二序列为碘氟醇增强扫描,在TPS系统中将平扫序列与增强序列进行融合,在增强序列上勾画靶区,而后映射到平扫序列上,制订放疗计划。

1.2.2 计划设计

根据 RTOG 0436 协议^[4-5]临床靶区(clinical target volume,CTV)是在大体肿瘤区(gross tumor volume,GTV)的基础上,上下外扩3~5 cm,左右和前后外扩1 cm。计划靶区(planning target volume,PTV)是在CTV的基础上各外扩0.5 cm。所有患者计划要求PTV处方剂量为2.0 Gy/次,共进行33次,同时95%处方剂量线要分别包全100%的GTV和CTV,90%处方剂量线要包全100%的PTV。危及

器官(organ of risks, OARs)包括脊髓和双肺。脊髓的 $D_{max} \leq 45 \text{ Gy}$,肺部所受 $V_{20} \text{ Gy} \leq 30\%$, $V_{30} \text{ Gy} \leq 20\%$ 。

1.2.3 心脏及瓣膜勾画

由5名放疗科医生在全盲模式下独立进行心脏勾画;勾画完毕后,所有医生根据指南进行心脏及主动脉瓣、肺动脉瓣、二尖瓣和三尖瓣勾画,学习结束后1个月,所有参与医生对10名食道癌患者的心脏进行重新勾画。所有医生均有3年以上IMRT的临床工作经验。

全心及各个瓣膜的勾画指南^[3]:窗宽和窗位分别为50和500,全心上界的勾画开始于左侧肺动脉的内侧面,包括大血管管壁的圆形结构,全心下界与横膈相交融。如果造影增强,则上腔静脉(superior vena cava, SVC)包含于全心范围之内,如果没有进行造影增强,则SVC不应包含于全心。

1.2.4 评价指标

评价指标参考文献[6-7]。①计算所有观察者对每位患者心脏勾画的空间公交体积,为了方便研究之间的比较,采用以下两个指数:Soensen-Dice相似指数(Soensen-Dice similarity index, DSI)和Jaccard相似指数(Jaccard similarity index, JSI),定义分别为:

$$DSI(A, B) = \frac{2A \cap B}{A + B} \quad JSI(A, B) = \frac{A \cap B}{A \cup B}$$

上述公式中的A和B分别代表两位不同研究者对同一位患者勾画的靶区。Err%表示A和B两位研究者的标准差与平均值的比值,即 $St \ Dev / mean$ 。

② I_Tot / U_Tot ^[7]表示每位患者所有勾画靶区的5名医生的最小公交体积与最大公共体积的比值(图1)^[8]。其中内圈表示5名医生的最小公交体积,以 I_Tot 表示;外圈表示最大公共体积,以 U_Tot 表示。

③瓣膜受照射剂量,根据Lorenzen等^[6]报道,分别计算在指南学习前后心脏、主动脉瓣、肺动脉瓣、二尖瓣和三尖瓣的平均照射剂量(D_{mean})和最大照射剂量(D_{max})。不同观察者之间由于勾画不同而导致的剂量差异以 D_{mean} 和 D_{max} 的变异系数(the coefficient of variation, CV)来表示。

1.3 统计学方法

采用SPSS17.0软件处理实验结果,数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组数据采用W检验进行正态性检验,各组间率的差异比较,符合正态分布者采用双侧配对t检验。如果是非正态分布,采用Wilcoxon signed-rank检验比较, $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

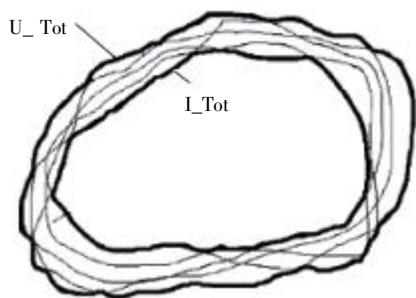


图 1 I_Tot/U_Tot 的示意图

Figure 1 The schematic illustrations of I_Tot/U_Tot

2 结果

2.1 指南学习前后全心体积和勾画一致性的比较

表 1 指南学习前后全心勾画体积差异的分析

Table 1 Analysis of variability of the whole heart volume contouring without and with guidelines

指标	学习前									
	A vs B	A vs C	A vs D	A vs E	B vs C	B vs D	B vs E	C vs D	C vs E	E vs E
JSI										
平均值	0.84	0.87	0.86	0.86	0.84	0.85	0.86	0.86	0.86	0.85
最小值	0.78	0.85	0.80	0.80	0.79	0.81	0.81	0.78	0.80	0.78
最大值	0.88	-0.91	-0.91	-0.91	-0.88	-0.89	-0.91	-0.91	-0.91	-0.89
St Dev	0.03	0.02	0.04	0.03	0.04	0.02	0.04	0.04	0.04	0.04
Err%	3.54	2.23	4.09	3.79	4.40	2.79	4.21	4.13	4.55	4.25
DSJ										
平均值	0.92	0.93	0.93	0.92	0.91	0.92	0.92	0.93	0.93	0.92
最小值	0.88	0.92	0.89	0.89	0.88	0.89	0.89	0.88	0.88	0.87
最大值	0.94	-0.95	0.95	0.95	0.94	0.94	0.95	0.95	0.94	0.94
St Dev	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02
Err%	1.95	1.18	2.22	2.05	2.40	1.51	2.27	2.27	2.45	2.35
指标	学习后									
	A vs B	A vs C	A vs D	A vs E	B vs C	B vs D	B vs E	C vs D	C vs E	E vs E
JSI										
平均值	0.93	0.94	0.93	0.94	0.92	0.93	0.93	0.92	0.93	0.93
最小值	0.90	0.92	0.89	0.92	0.89	0.87	0.90	0.86	0.91	0.86
最大值	0.95	-0.95	-0.97	0.96	0.94	0.96	0.95	-0.95	-0.95	0.96
St Dev	0.02	0.01	0.03	0.01	0.02	0.03	0.02	0.02	0.01	0.03
Err%	1.96	1.06	2.81	1.43	1.44	3.01	1.76	2.47	1.47	3.09
DSJ										
平均值	0.96	0.97	0.96	0.97	0.96	0.96	0.97	0.96	0.96	0.97
最小值	0.95	0.96	0.94	0.96	0.94	0.93	0.95	0.93	0.95	0.93
最大值	0.97	-0.98	0.99	0.98	0.97	0.98	0.98	0.97	0.97	0.99
St Dev	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.09	0.01	0.01	0.02
Err%	1.02	0.55	1.46	0.74	0.82	1.58	0.92	1.31	0.77	1.64

A~E:分别为 5 位放疗科医生。

2.2 指南学习前后全心受照射剂量的比较

表 2 显示:指南学习后,全心 D_{mean} 从 (23.8 ± 5.4) Gy 提高到 (24.3 ± 5.4) Gy, $CV_{D_{mean}}$ 从 4.60% 缩小到 3.10%, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 面全心 D_{max}

表 1 显示指南学习前后全心勾画体积差异的分析结果。指南学习前,心脏的平均体积为 635.3 cm^3 , 范围 $421.6 \sim 817.8 \text{ cm}^3$, JSI 范围 $0.84 \sim 0.87$, 其 Err% 范围 $2.23 \sim 4.55$; DSJ 范围 $0.91 \sim 0.93$, 其 Err% 范围 $1.18 \sim 2.45$; 指南学习后,心脏的平均体积为 647.6 cm^3 , 范围 $440.2 \sim 817.6 \text{ cm}^3$, SI 范围 $0.92 \sim 0.94$, 其 Err% 范围 $1.06 \sim 3.09$; DSJ 范围 $0.96 \sim 0.97$, 其 Err% 范围 $0.74 \sim 1.64$ 。

2.2 指南学习前后 I_Tot/U_Tot 的比较

指南学习后时,5 名医生勾画心脏总体积的 I_{Tot}/U_{Tot} 从 0.75 ± 0.02 提高到 0.84 ± 0.03 , 具有明显统计学意义 ($t = -8.15, P < 0.001$), 说明医生之间的差异明显缩小。

及 $CV_{D_{mean}}$ 在指南学习前后没有明显差异 ($P < 0.05$)。

2.4 指南学习前后主动脉瓣及肺动脉瓣剂量分布的比较

学习前,主动脉瓣、肺动脉瓣的 D_{mean} 的 CV 分

别为 4.77%、4.71% ; D_{max} 的 CV 分别为 4.98%、5.38%;学习后,对于主动脉瓣、肺动脉瓣平均剂量的 CV 分别为 3.22%、3.36%;最大剂量的 CV 分别为

2.59%、2.48%(表 3),对指南的统一学习使不同学者对主动脉瓣受照射剂量差异明显缩小。肺动脉瓣的受照射剂量学习前后没有明显差异(表3)。

表 2 指南学习前后全心受照射剂量的比较

Table 2 Dosimetric comparison of the whole heart without and with guidelines

心脏指标	学习前		学习后		P 值
	平均值	范围	平均值	范围	
D_{mean} (Gy)	23.8 ± 5.4	17.2~33.1	24.3 ± 5.4	17.5~33.9	<0.001
D_{max} (Gy)	70.9 ± 0.8	69.6~72.6	70.9 ± 0.8	69.7~72.5	0.400
CV $_{D_{mean}}$ (%)	4.60	1.30~10.10	3.10	1.20~5.00	0.020
CV $_{D_{max}}$ (%)	0.20	0.03~0.50	0.20	0.10~0.40	0.970

表 3 指南学习前后主动脉瓣及肺动脉瓣剂量分布的比较

Table 3 Dosimetric comparison of aortic valve and pulmonic valve without and with guidelines

指标	学习前		学习后		P 值
	平均值	范围	平均值	范围	
主动脉瓣					
D_{mean} (cGy)	3 936	3 012~5 143	4015	3 270~5 296	0.282
D_{max} (cGy)	4 841	2 629~6 136	5036	2 715~6 232	0.030
CV $_{D_{mean}}$ (%)	4.77	3.02~6.68	3.22	2.19~4.70	0.001
CV $_{D_{max}}$ (%)	4.98	2.19~8.97	2.59	1.47~3.94	0.005
肺动脉瓣					
D_{mean} (cGy)	3 920	2 304~5 280	4038	2 419~5 430	0.190
D_{max} (cGy)	4 841	3 103~5 939	4936	3 142~6 173	0.181
CV $_{D_{mean}}$ (%)	4.71	3.19~6.28	3.36	1.92~4.93	<0.010
CV $_{D_{max}}$ (%)	5.38	2.74~10.16	2.48	1.23~3.96	0.006

2.5 指南学习前后二尖瓣及三尖瓣剂量分布的比较

对于二尖瓣和三尖瓣的 D_{mean} 的 CV 分别为 4.83%和 4.92%; D_{max} 的 CV 分别为 4.36%和 3.72%;学习后, D_{mean} 的 CV 分别为 3.24% 和 3.16%; D_{max} 的

CV 分别为 2.79% 和 2.60%(表 4),指南统一学习后,不同学者对二尖瓣和三尖瓣受照射剂量估计差异明显缩小。除了三尖瓣的最大剂量,余照射剂量均明显提高。

表 4 指南学习前后二尖瓣及三尖瓣剂量分布的比较

Table 4 Dosimetric comparison of mitral valve and tricuspid valve without and with guidelines

指标	学习前		学习后		P 值
	平均值	范围	平均值	范围	
二尖瓣					
D_{mean} (cGy)	4 089	2 369~5 532	4 184	2 286~5 663	0.030
D_{max} (cGy)	4 768	3 136~6 085	4 919	3192~6 409	0.008
CV $_{D_{mean}}$ (%)	4.83	2.92~6.31	3.24	1.59~5.19	0.004
CV $_{D_{max}}$ (%)	4.36	2.78~5.85	2.79	2.06~4.45	0.003
三尖瓣					
D_{mean} (cGy)	3 296	2 425~4 523	3 444	2 398~4 797	0.020
D_{max} (cGy)	4 346	2 843~5 701	4 359	2 873~5 735	0.780
CV $_{D_{mean}}$ (%)	4.92	2.69~7.29	3.16	2.12~5.40	0.001
CV $_{D_{max}}$ (%)	3.72	1.72~5.72	2.60	1.26~4.21	0.030

3 讨论

同步放化疗是中晚期食道癌的主要治疗手段^[9],中下段食道癌行根治性放疗时,由于剂量较大

并与心脏毗邻,对心脏的损伤尤为严重,尽管 IMRT 与三维适形放疗比较能明显降低心脏和冠脉的剂量^[8],但心脏的 D_{mean} 仍达 22.9 Gy, V_{30} 为 24.8%,左、右侧冠状动脉的 D_{mean} 分别为 11.2、23.8 Gy,而在乳

腺癌的术后放疗中^[10],即使采用了整体调强放疗技术,心脏的 V_{30} 仍达 $(16.84 \pm 0.94)\%$,因此,对心脏的受照射剂量给予客观评价尤为重要。

心脏被认为是一个放射耐受性较高的器官,但实际上,心脏内各种“亚”结构的放射耐受性不尽相同,特别是心脏瓣膜,与心肌组织、血管及神经传导系统相比,放疗后发生损伤的概率较高。研究表明:放射性瓣膜损伤发生率与其照射剂量(是否 $> 30 \text{ Gy}$)及照射时的年龄有关^[11]。Heidenreich等^[12]在行纵膈放疗的霍奇金淋巴瘤患者中发现约60%有中度以上的主动脉瓣反流,16%有主动脉瓣狭窄,瓣膜中以主动脉瓣受累最常见,其次为二尖瓣,右侧瓣膜较少受损。典型的损害为瓣膜缩短、畸形。放射性瓣膜病多出现在放疗数年后,常伴有缩窄性心包炎。临床上常见的是主动脉瓣狭窄合并关闭不全,其次为主动脉瓣关闭不全,单纯狭窄少见^[13]。

由放疗医生勾画的靶区有高度主观性,可能受到很多其他因素如图像质量等影响,而且在定位CT上,瓣膜的勾画一直没有明确的定义。2011年,Feng等^[3]采用统一的心脏指南后,全心脏和左心室的公共部分达91%和92%,而左冠状动脉主干、左前降支和右冠脉公共部分重合率增加2倍,全心的一致性指数(concordance index, CI)从 0.76 ± 0.11 提高到 0.89 ± 0.03 。在Li等^[14]研究中,在没有指导的前提下由9名放疗医生对两名患者心脏进行勾画,结果Jacard相似指数分别为0.868和0.862,而Collier等^[15]的研究表明三维空间心脏勾画的最大差异在头足方向(cranio-caudal, CC)方向的差异,最大可达到5 cm。从本次研究来看,通过统一学习后,平均心脏体积从 635.3 cm^3 明显增加到 647.6 cm^3 , $I_{\text{Tot}}/U_{\text{Tot}}$ 指数从 0.75 ± 0.02 提高到 0.84 ± 0.03 ,与以前的研究结果相仿,但从绝对值来看,其增加幅度不大。增加的部分主要是从肺动脉干和主动脉根部的开始部分,而大部分医生是从所能观察到的心室层面开始进行勾画,另外,按照该指南,下腔静脉流出道和上腔静脉被剔除于全心之外则是导致心脏体积减少的因素,心尖部分的勾画在所有研究者中似乎没有太大改变。从反映不同观察者一致性的两个指标来看,DSI和JSI均有显著提高,DSI从学习前的0.84~0.87提高到0.92~0.94,其Err%也从2.23~4.55降低到1.06~3.09;而DSJ从0.91~0.93提高到0.96~0.97,其Err%也从1.18~2.45降低到0.74~1.64;这一趋势也反映在 $I_{\text{Tot}}/U_{\text{Tot}}$ 上,其从 0.75 ± 0.02 显著提高到了 0.84 ± 0.03 。以上结果说明,心脏勾画指

南引入明显减少了不同研究者之间勾画的差异,降低了每位医生勾画心脏的主观性。而从剂量学分析来看,学习前后,主动脉瓣、肺动脉瓣、二尖瓣和三尖瓣的 D_{mean} 的CV分别为4.77%、4.71%、4.83%和4.92%,3.22%、3.36%、3.24%和3.16%; D_{max} 的CV分别为4.98%、5.38%、4.36%和3.72%,2.59%、2.48%、2.79%和2.60%。根据统计结果,除了全心及肺动脉瓣受照射剂量在学习前后没有差异外,学习后其余各瓣膜的 D_{mean} 和 D_{max} 均明显提高,这说明没有统一学习可能会导致瓣膜的剂量评价过低,而心脏勾画指南的引入使所有瓣膜受照射剂量之间差异明显缩小,笔者认为可能与肺动脉与食道病灶距离较远的原因所致,而距离较近的其他瓣膜受剂量梯度变化的影响更大。

综上所述,心脏勾画指南的引入降低了不同学者全心体积勾画的差异,并减少心脏及各个瓣膜受照射剂量的差异,从而为心脏辐射损伤的评价提供客观依据。

[参考文献]

- [1] 张照辉,贾廷珍,张淑兰. 放射性心脏损伤诊断标准解读[J]. 国际放射医学核医学杂志,2012,36(2):117-120
- [2] Mousavi N, Nohria A. Radiation-induced cardiovascular disease[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2013, 15(5):507-517
- [3] Feng M, Moran JM, Koelling T, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(1):10-18
- [4] Benthuyzen LV, Hales L, Podgorsak MB. Volumetric modulated arc therapy vs. IMRT for the treatment of distal esophageal cancer [J]. J Medical Dosimetry, 2011, 36(4):404-409
- [5] 周永强,易金玲,金献测,等. VMAT结合CRT治疗胸上段食道癌的剂量学研究[J]. 中国医学物理学杂志, 2013, 30(2):3973-3977
- [6] Lorenzen EL, Taylor CW, Maraldo M, et al. Inter-observer variation in delineation of the heart and left anterior descending coronary artery in radiotherapy for breast cancer: A multi-centre study from Denmark and the UK [J]. Radiother Oncol, 2013, 108(2):254-258
- [7] Lobefalo F, Bignardi M, Reggiori G, et al. Dosimetric impact of inter-observer variability for 3D conformal radiotherapy and volumetric modulated arc therapy: the rectal tumor target definition case [J]. Radiat Oncol, 2013, 9(8):176
- [8] Kole TP, Aghayere O, Kwah J, et al. Comparison of heart

and coronary artery doses associated with intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for distal esophageal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(5):1580-1586

[9] 冯永,于长华,仲琴,等. 整同步与序贯化放疗在Ⅲ期食管癌治疗中的应用[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2010, 30(2):274-276

[10] 魏贤顶,赵于天,金建荣,等. 整体调强技术在乳腺癌改良根治术后放疗中的应用[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2013, 33(4):521-524

[11] Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer; the Childhood Cancer Survivor Study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 1130(19):1368-1379

[12] Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(4):743-749

[13] 王军,王稀,刘青,等. 三维放疗急性放射性心脏损伤类型及影响因素分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2013, 22(3):213-216

[14] Li XA, Tai A, Arthur DW, et al. Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: an RTOG multi-institutional and multiobserver study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(3):944-951

[15] Collier DC, Burnett SS, Amin M, et al. Assessment of consistency in contouring of normal-tissue anatomic structures [J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2003, 49(1):17-24

[收稿日期] 2013-11-22

(上接第 286 页)

21 and miR-143 expression in tissue samples of colorectal carcinoma and its liver metastases [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010, 200(2):154-160

[17] Fassan M, Pizzi M, Giacomelli L, et al. PDCD4 nuclear loss inversely correlates with miR-21 levels in colon carcinogenesis [J]. *Virchows Arch*, 2011, 458(4):413-419

[18] Liu K, Li G, Fan C, et al. Increased expression of microRNA-21 and its association with chemotherapeutic response in human colorectal cancer [J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(6):2288-2295

[19] Drebber U, Lay M, Wedemeyer I, et al. Altered levels of the onco-microRNA 21 and the tumor-suppressor microRNAs 143 and 145 in advanced rectal cancer indicate successful neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(2):409-415

[20] Chang KH, Miller N, Kheirleisid EA, et al. MicroRNA-21 and PDCD4 expression in colorectal cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(7):597-603

[21] Medina PP, Nolde M, Slack FJ, et al. OncomiR addiction in an *in vivo* model of microRNA-21-induced pre-B-cell lymphoma [J]. *Nature*, 2010, 467(7311):86-90

[22] Hatley ME, Patrick DM, Garcia MR, et al. Modulation of K-Ras-dependent lung tumorigenesis by MicroRNA-21 [J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(3):282-293

[23] Cheng AM, Byrom MW, Shelton J, et al. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(4):1290-1297

[24] Si ML, Zhu S, Wu H, et al. miR-21-mediated tumor growth [J]. *Oncogene*, 2007, 26(19):2799-2803

[25] Folini M, Gandellini P, Longoni N, et al. miR-21, an oncomir on strike in prostate cancer [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9:12

[26] Wang P, Zou F, Zhang X, et al. MicroRNA-21 negatively regulates Cdc25A and cell cycle progression in colon cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(20):8157-8165

[收稿日期] 2013-10-18