

鼻咽癌放疗后诱发恶性肿瘤 85例临床分析

马代远, 王仁生

中图分类号: R816 文献标识码: B 文章编号: 1004-714X(2007)02-0236-02

【摘要】 目的 探讨鼻咽癌放疗后诱发恶性肿瘤的临床特点及有关因素。方法 回顾性分析国内文献报道的 85例鼻咽癌放疗后诱发的恶性肿瘤。放射源为⁶⁰Co深部 X射线和 6MVX射线, 诱发肿瘤区剂量 5 800~9 900 cGy。结果 鼻咽癌放疗后 2~26 a在面颈部诱发恶性肿瘤, 其中癌 47例, 肉瘤 41例。诱发肿瘤治疗后中位生存期 42月, 肉瘤疗效差。结论 鼻咽癌放疗可诱发头颈部恶性肿瘤, 可能与射线种类、照射部位、照射剂量、照射时年龄等因素有关, 诱发肿瘤仍有积极治疗价值。

【关键词】 鼻咽癌; 恶性肿瘤; 放射诱发

随着恶性肿瘤病人的放射治愈率不断提高及患者生存期的延长, 放射线诱发恶性肿瘤 (radiation-induced carcinogenesis, RIC)的报道不断增多^[1]。鼻咽癌以放射治疗为主要治疗手段, 而且治疗后患者生存期长, 其治疗诱发癌的报道更不鲜见。为探讨放射线诱发恶性肿瘤的有关因素, 笔者对近年国内文献公开发表的鼻咽癌放疗后诱发的恶性肿瘤 85例患者进行回顾性分析, 现报道如下。

1 资料及方法

1.1 一般资料 鼻咽癌放射治疗诱发恶性肿瘤 85例, 男性 64例, 女性 21例, 男女性别比为 3:1。放疗时年龄 18~70岁, 中位年龄 44岁。诱发肿瘤的年龄 25~77岁, 中位年龄 47岁。潜伏期 2~26 a, 中位潜伏期 10 a。

1.2 方法 对 85例鼻咽癌放疗后诱发的恶性肿瘤进行回顾性分析。所有病例放疗前病理均确诊为鼻咽癌, 其中低分化鳞癌 78例, 其他病理类型 7例。放射治疗以耳前野、面颈联合野及颈部切线野为主野, 全部采用常规分割二维照射。放射源为⁶⁰Co深部 X射线及 6MVX射线。诱发肿瘤区剂量 5 800~9 900 cGy, 中位剂量 7 000 cGy。

2 结果

位于照射野内的共计 17个部位见诱发恶性肿瘤, 其中上颌窦为最常见诱发肿瘤部位, 共 18例, 占全部诱发肿瘤 20.4%。腮腺、甲状腺、颊粘膜、下颌骨及食道入口为较少发部位, 各 1例, 见表 1。85例鼻咽癌患者诱发 88处恶性肿瘤: 癌 47例, 占 53.4%, 肉瘤 41例, 占 46.6%; 高分化鳞癌 39例, 占诱发癌 83.0%, 占有诱发恶性肿瘤 44.3%; 恶性纤维组织细胞瘤 12例, 占诱发肉瘤 29.3%, 占有诱发恶性肿瘤的 13.6%。85例患者放疗时年龄以 40~50岁多, 占 49.4%, 诱发恶性肿瘤年龄以≥50岁多, 占 49.4%。见表 2。85例患者单用⁶⁰Co照射 65例, 占 76.5%; ⁶⁰Co+深部 X射线照射 12例, 占 14.1%; 单用 6MVX射线照射 8例, 占 9.4%。诱发肿瘤区照射剂量<7 000 cGy 22例, 占 25.9%; 7 000 cGy 22例, 占 25.9%; >7 000 cGy 41例, 占 48.2%。85例患者中 38例有再次治疗和随

访资料, 再次治疗后中位生存期 42个月。最长有截止随访期 24 a仍存活, 其中 17例再次治疗后 1年内死亡患者中 14例为肉瘤。

3 讨论

3.1 放射线诱发恶性肿瘤的诊断标准及发生的生物学机制 结合文献 [2-3-11] 诊断标准为: ①患者有放射线照射史; ②诱发肿瘤发生在原发肿瘤部位的照射野内; ③如果为肉瘤则照射前组织病理学和/或临床影像学均无已存在肉瘤的证据; ④有相对较长潜伏期, 具体评定标准不定, 大多数认为在 2~56 a, 但亦接受<2 a的短潜伏期; ⑤必须有组织病理学诊断, 诱发肿瘤与原发肿瘤具有不同的组织学类型, 或有依据可排除转移或复发的可能。本研究 85例病例完全符合上述标准。放射诱发肿瘤发生的生物学基础与恶性肿瘤自然发生相似, 包括遗传缺陷造成的易感性背景、等位杂合基因的丧失、染色体的畸变或 DNA突变等恶性转化。电离辐射可以直接作用于靶细胞诱发恶性转化, 也可能打乱了靶细胞与宿主组织的共存关系, 加速了可能自然出现的癌变的出现时间^[2,4-7]。

3.2 鼻咽癌放疗诱发恶性肿瘤的临床分析 85例诱发恶性肿瘤发生于 17个部位, 似存在这样的趋势: 靠近放射野中心的位置易发生, 如上颌窦后 1/3 磨牙区牙龈、鼻咽、鼻腔后份、颈部等, 可能与射野中心位置受照剂量高于周边有关; 受照射体积越多的部位易发生, 如全颈部、大部分上颌骨、几乎全部外耳道等。与文献报道的 RIC发生率与照射剂量及受照体积具有相关性相符^[1,7]。放射线诱发恶性肿瘤的潜伏期为 3~56 a^[3], 本研究为 2~26 a, 潜伏期有逐渐变短趋势, 可能与由于细胞毒性药物的使用进一步损害了全身和局部的免疫功能, 降低免疫监视和激活潜在病毒, 增加诱发癌的危险性。放射线诱发恶性肿瘤的剂量很难确定, 在全身各部位剂量已不尽相同。多数学者认为 3 000~6 000 cGy诱发恶性肿瘤的发生率较高^[8]。本研究受照剂量高于 7 000 cGy的仅 48.1% (41/85), 似提示高剂量照射更易诱发, 但在 7 000 cGy及以下的剂量水平未显示出差异 (22/85=22/85)。本组全部采用常规分割, 故分割方式与诱发癌的关系无从探讨。从射线种类来看, 采用⁶⁰Co照射和/或深部 X线照射占 90.6%, 可能与相对低能射线在组织内能量分布不均匀, 受照部位浅部剂量高, 骨骼吸收多等有关。文献报道的照射时年龄越小, 诱发癌几率越高, 特别是白血病、恶性淋巴瘤、甲状腺癌等。本组首次放疗年龄在 40岁以

作者单位: 广西医科大学第一附属医院放射治疗科, 广西 南宁

530007

作者简介: 马代远 (1976~), 四川南充人, 讲师, 硕士, 主要从事头颈恶性肿瘤综合治疗研究。

通讯作者: 王仁生, wy88@yah.oo.com.cn

操作技术, 还要求护士有娴熟的护理技能与医师、患者配合默契, 严密观察病情变化, 可以减少或避免并发症的发生, 从而保证穿刺取活检的成功率。

参考文献:

[1] 1. 李成州, 刘仕远, 张电波, 等. CT引导经皮肺穿刺活检 (附 158例报告) [J]. 中华放射学杂志, 1998, 6: 427-428.

(收稿日期: 2007-01-30)

下仅占 29.4%，40岁及以上占 70.6%，似与年龄正相关，需结合发病年龄构成比来进一步分析。

表 1 85例鼻咽癌放疗后诱发恶性肿瘤部位分布情况

诱发肿瘤部位	例数	构成比(%)	诱发肿瘤病理类型	例数
上颌窦	18	20.4	恶性纤维组织细胞瘤	8
			骨肉瘤	8
			退化性软骨肉瘤	2
颈部	9	10.2	纤维肉瘤	2
			鳞癌	5
			恶性神经鞘瘤	1
			基底细胞癌	1
			鳞癌	7
牙龈	9	10.2	恶性纤维组织细胞瘤	2
			腺癌	1
外耳道	8	9.1	鳞癌	7
			鳞癌	6
硬腭	7	8.0	混合癌	1
			胚胎横纹肌肉瘤	1
鼻咽	6	6.8	纤维肉瘤	4
			平滑肌肉瘤	1
			恶性纤维组织细胞瘤	2
			嗅神经母细胞瘤	1
鼻腔	5	5.7	纤维肉瘤	1
			横纹肌肉瘤	1
			鳞癌	3
			腺癌	2
软腭	5	5.7	鳞癌	5
			急性粒细胞白血病	1
舌	5	5.7	慢性粒细胞性白血病	4
			鳞癌	3
血液系统	5	5.7	未分化癌	1
			鳞癌	1
喉		4.5	恶性淋巴瘤	1
			腺癌	1
扁桃体	2	2.2	乳头状腺癌	1
			纤维肉瘤	1
腮腺	1	1.1	鳞癌	1
			鳞癌	1
甲状腺	1	1.1	鳞癌	1
			鳞癌	1
下颌骨	1	1.1	鳞癌	1
			鳞癌	1
颊粘膜	1	1.1	鳞癌	1
			鳞癌	1
食道入口		1.1	鳞癌	1
			鳞癌	1
合计	88 ¹⁾	100.0		

注：1)同一患者诱发喉、牙龈 2 个部位及诱发喉、牙龈、硬腭 3 个部位各一例。

3.3 诱发肿瘤的对策 某些饮食习惯^[1]，可能一定程度阻止或延缓放射诱发癌的发生，但具体的食物成分搭配及效果评价尚在探索中。抗氧化维生素和矿物质的低摄入会增加肿瘤发生的危险性，Bairati^[9]等在一项研究中让随机分组的两组头颈部恶性肿瘤患者分别服用抗氧化维生素(维生素 E)和安慰剂，想通过补足抗氧化维生素降低放射治疗后继发肿瘤的发生率，结果得出了相反的结论。放射线诱发恶性肿瘤恶性度高，浸润性强，疗效较差。治疗依患者具体情况作适当处理，原则上首选非放射疗法，对不适宜手术患者或术后复发的患者可考虑放疗。本研究中有资料记载进行了手术和/或二程放疗的 38例患者，中位生存时间为 42个月。遗憾的是诱发肉瘤患者有 14例在 1年内死亡，究其原因肉瘤病理恶性程度高，局部侵袭严重和/或伴有远处转移，虽然治疗首选外科手术，但常

常由于放疗后纤维化或者其发生部位的限制而难以满意实施；化疗因原放疗后纤维化疗效欠佳；再程放疗又受到正常组织耐受域值的限制。

表 2 85例鼻咽癌放疗后诱发恶性肿瘤患者年龄构成

年龄段 (岁)	接受放疗		诱发肿瘤	
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)
<30	6	7.1	2	2.4
30~40	19	22.4	14	16.5
40~50	42	49.4	27	31.8
≥50	18	21.2	42	49.4
合计	85	100.0	85	100.0

Steevs^[10]报道头颈部放疗诱发癌发生率约为 0.4%，是小概率事件。而约 70%恶性肿瘤需行放疗，在头颈部肿瘤中这个比例可能更高，说明其在肿瘤综合治疗治疗中作用不可替代，所以放疗诱发恶性肿瘤不应成为临床治疗抉择的限制因素。而且对于诱发的恶性肿瘤，尤其是诱发癌，经过积极的综合治疗，仍然可以取得较好的临床疗效，但是多样化的干预措施和综合治疗模式还需要临床不断探索。对于放射治疗后长期生存的病人需密切随访，意识到可能出现放射诱发恶性肿瘤，早期诊断与治疗^[11]。

参考文献:

[1] Lois B Travis Charles S Rabkin Linda Morris Brown et al Cancer Survivorship—Genetic Susceptibility and Second Primary Cancers: Research Strategies and recommendations [J]. Journal of the National Cancer Institute 2006 98 15—25

[2] 刘新帆. 电离辐射的诱发恶性肿瘤效应[A]. 殷尉伯, 谷铎之, 主编. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002 35

[3] 马缠过, 杨富强. 放射治疗诱发恶性肿瘤 32 例分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2000 9 (2): 108—109

[4] Kleinman RA Tucker MA Tarone RE et al Risk of new cancers following radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up[J]. J Clin Oncol 2005 23 2272—2279

[5] Sturgeson AJ Jones M Second cancers after radiotherapy: any evidence for radiation-induced genomic instability[J]. Oncogene 2003 22 7018—7027

[6] Sreekumar A Kyati MK Varambally S et al Profiling of cancer cells using protein microarrays: discovery of novel radiation-regulated proteins[J]. Cancer Res 2004 64 7585—7593

[7] J L Redpath Radiation-induced neoplastic transformation in vitro: Evidence for a protective effect at low doses of low LET radiation[J]. Cancer and Metastasis Reviews 2004 23 333—339

[8] 张家钰. 放射治疗诱发恶性肿瘤[J]. 中华放射医学与防护杂志, 1998 18 138—139

[9] Bairati JMeyer F Gelinas M et al A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients[J]. Journal of the National Cancer Institute 2005 97 481—488

[10] Steevs RA Bairati JP Neoplasms induced by megavoltage radiation in the head and neck region[J]. Cancer 1981 47 1770

[11] Kevin S Marian Haber Robert T et al Malignant fibrous histiocytoma of the head and neck after radiation for squamous cell carcinoma[J].