维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)05－0628－03

头颈部肿瘤放射治疗后发生第二恶性肿瘤(附 18 例报道)

张幸平，戴晓波，刘　宇，邓红彬

(重庆医科大学临床学院肿瘤科，重庆　400016)

【摘　要】目的:探讨头颈部肿瘤放射治疗后诱发第二恶性肿瘤的诊断、机理及治疗方法。方法:回顾性分析了我科 18 例头颈部肿瘤放射治疗后诱发第二恶性肿瘤的临床资料。结果:18 例中 4 例分别于第二次治疗过程中及治疗后 9 个月、1 年及 3 年死于肿瘤,1 例正在行第二次治疗,其余 13 例至今健在,均无肿瘤复发及转移,最长 1 例第二次治疗后已存活 7 年零 8 个月。结论:放射诱发肿瘤是放射治疗最严重的并发症,提高这类患者疗效的关键是早期诊断、积极治疗。首选手术治疗,对不宜手术的头颈部诱发肿瘤还可采用再次放疗。

【关键词】头颈部;放射治疗;诱发;第二恶性肿瘤

【中国图书分类法分类号】R730.55　　【文献标识码】B　　【收稿日期】2002－10－21

Radiation induced second malignant tumors of head and neck following radiotherapy(Report of 18 cases)

ZHANG Xingping, et al

(*Department of Oncology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the clinical diagnosis, mechanism and treatment for second malignant tumors (SMTs) of head and neck induced by radiotherapy. *Methods*: 18 cases of SMTs of head and neck following radiotherapy were studied retrospectively. *Results*: 1 patient was dead during the second treatment, 3 patients died at 9 months, 1 year and 3 years after the second treatment, respectively. All of the 4 patients died of SMTs. Of the remaining 14 patients, 1 is being treated at present, the rest 13 patients surviving free of disease up to now. 1 patient has survived for more than 7 years since the second treatment. *Conclusion*: SMTs induced by radiation is the most serious complication of radiotherapy. The key to the successful management of this difficult disease is early detection and expedient treatment. The surgical operation is the first choice for these patients. The radiotherapy may be performed again for SMTs of head and neck when the patients are not suitable for operation.

【Key words】Head and neck; Radiotherapy; Induce; Second malignant tumors

放射治疗是头颈部恶性肿瘤的重要治疗手段之一。随着放疗疗效的提高和患者生存期的延长,由放射线所诱发的恶性肿瘤的发生率也逐年上升[1~4]。现将我科自 1979 年 5 月以来资料完整的 18 例头颈部肿瘤放射治疗后继发第二恶性肿瘤的病例报道如下,并就放射诱发肿瘤的诊断标准、诱发机理、影响因素及治疗方法等问题进行探讨。

1　资料和方法

1.1　原发肿瘤治疗情况

18 例患者中男性 15 例,女性 3 例,男∶女为 5∶1。原发肿瘤分别为:鼻咽低分化鳞癌 14 例,硬腭鳞癌 1 例,鼻腔低分化鳞癌、乳头状癌及恶性淋巴瘤各 1 例。发病年龄:<30 岁 2 例,30～39 岁 3 例,40～49 岁 5 例,50～59 岁 7 例,≥60 岁 1 例。年龄最小 18 岁,最大 64 岁,中位年龄为 47 岁。14 例鼻咽低分化鳞癌均行$^{60}Co_{-r}$线或直线加速器 6MV－X 线根治性外放射治疗,1989 年前采用分段放疗,以后采用常规分割全程放疗,肿瘤剂量(D_T):64～74Gy。颈部及锁骨上区行预防性放疗,D_T:50～54Gy。有颈淋巴结转移者,再局部缩小野加照到根治剂量。1 例右侧硬腭鳞癌Ⅲ期患者,右上颌骨大部切除术后行$^{60}Co_{-r}$线外照射,D_T:54Gy/27 次/5.5 周。1 例右鼻腔低分化鳞癌行$^{60}Co_{-r}$线外照射,D_T:50Gy/25 次/5 周。1 例右鼻腔乳头状癌切除术后行 6MV－X 线外照射,D_T:50Gy/25 次/5 周。1 例左鼻腔恶性淋巴瘤行$^{60}Co_{-r}$线外照射,DT:54Gy/27 次/5.5 周,放疗结束后用 CHOP 方

作者介绍:张幸平(1957－　),女,副教授,
主要研究方向:肿瘤放射治疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

案化疗 4 周期。

1.2 诱发肿瘤治疗情况

第二恶性肿瘤发生的时间距第一原发肿瘤放射治疗时间的间隔(潜伏期)最短为 3 年,最长为 23 年,中位时间为 9 年。第二肿瘤均发生在原发肿瘤放射治疗的照射区域内。其中,14 例鼻咽癌放疗后继发肿瘤分别为:舌鳞癌 4 例,舌根恶性淋巴瘤 1 例,鼻腔低分化鳞癌 2 例,鼻腔梭形细胞肉瘤 1 例,耳前区鳞癌 2 例,喉咽低分化鳞癌、硬腭高分化鳞癌、口咽鳞癌及右下颈鳞癌各 1 例。以上 14 例临床检查均无鼻咽肿瘤复发。1 例硬腭鳞癌Ⅱ级患者放疗后 8 年发生鼻咽低分化鳞癌,1 例右鼻腔低分化鳞癌放疗后 17 年发生左鼻腔低分化腺癌,1 例右鼻腔乳头状癌放疗后 4 年发生右上颈梭形细胞肉瘤,1 例左鼻腔恶性淋巴瘤放疗后 10 年发生右鼻腔恶性淋巴瘤,而左鼻腔无肿瘤复发。继发肿瘤治疗方法:放射与化疗综合治疗 8 例,全程放射治疗 4 例,手术加术后放疗 3 例,手术与化疗综合治疗 2 例,单纯手术治疗 1 例。6 例手术治疗患者的手术方式为:肿瘤扩大切除术(3 例)或肿瘤扩大切除术加引流淋巴结清扫术(3 例)。术后病检提示有淋巴结转移或切端有癌累及者术后再行放疗或化疗。癌化疗用药:DDP + 5 - Fu + PYM 或 MTX,肉瘤化疗用药:DDP + EPI + VCR,共化疗 4 ~ 8 周期。18 例中有 15 例仍采用了放射治疗,用高能射线外照射,常规分割法 D_T: < 60Gy 5 例,60 ~ 69Gy8 例,≥70Gy 2 例。

2 结 果

本组 18 例中有 4 例死亡。其中 1 例患者在第二次放疗过程中(仅照射 12Gy)死于肿瘤大出血,2 例分别于第二次治疗后 1 年及 3 年死于第二恶性肿瘤复发,另 1 例放疗后 9 个月死于肿瘤肺转移。另外 14 例患者中,1 例正在行化疗及放射治疗,其余 13 例治疗后至今健在,最长 1 例第二次治疗后距今已生存 7 年零 8 个月,最短 1 例已生存 1 年。该 13 例均经门诊复查或信访,均无肿瘤复发及转移征象,生存质量较高。

3 讨 论

目前,放疗仍然是头颈部恶性肿瘤治疗中一种常用并且有效的手段。但在放射线杀灭肿瘤细胞的同时,也隐含着不容忽视的危险性,其中最严重的并发症是诱发恶性肿瘤[5~7]。随着放疗设备和技术的改进,肿瘤患者的生存率得到了很大的提高。在长期生存的患者中,放疗后第二原发癌的病例也逐年增加[1~3]。因此,放射治疗诱发恶性肿瘤的问题越来越受到人们的重视。

1948 年 Cahan[4] 首先提出了放射治疗诱发恶性肿瘤的诊断标准:(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)潜伏期较长,多数学者认为在 4 年以上。(4)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,或有依据可排除原发肿瘤转移或复发的可能性。本组病例的第二恶性肿瘤均发生在原发肿瘤的照射野内,14 例病理组织学类型与原发肿瘤不同,4 例病理类型相同者除外了原发部位的肿瘤复发,潜伏期为 3 ~ 23 年。因此,本组 18 例均符合以上放射诱发肿瘤的诊断标准。临床上发现,由于放疗加化疗药物的应用,诱发肿瘤的潜伏期缩短,数目增多。究其原因,可能是因为细胞毒制剂的使用进一步损害了患者全身和局部的免疫能力,降低了机体的免疫监视功能,并激活了体内的潜在致癌病毒,增加了诱发肿瘤的危险性[3,7]。

有关放射诱发肿瘤的机理目前仍在研究中,但一般认为放射线的致癌生物效应是存活的、修复后改变了遗传背景的受照射细胞优势生长的结果[8,9]。研究表明放射诱发肿瘤可能与下列因素有关:(1)放射诱致机体免疫功能抑制。Shikhani 等[8] 发现放疗患者外周血中淋巴细胞,尤其是 T 细胞数目减少,T_h/T_s 比例下降,故患者免疫监视功能降低。(2)放射诱致受照射部位细胞的基因突变和染色体畸变。辐射所致细胞损伤的主要特征是 DNA 链断裂,在 DNA 分子修复过程中发生的错义修复和/或部分缺失后再连接,都可能引起染色体的畸变,基因组突变,从而导致诱发肿瘤发生[9]。(3)放射诱发癌基因的激活、抑癌基因的失活,促使正常细胞癌变。Mizuki 等[9] 认为辐射诱发了 ras 基因家族及 C - myc 基因的激活,符合"多种癌基因激活致癌"的理论。电离辐射还可诱致抑癌基因 Rb 基因及 P_{53} 基因突变或丢失,与诱发肿瘤的发生密切相关[9]。(4)存在着由遗传基因决定的个体差异。在同样的条件下,不同个体对放射致癌的易感性不同。因此,放射线在杀灭肿瘤细胞的同时,其周围正常组织细胞也会受到不同程度的损伤,特别是受照射区域的正常组织细胞受影响最大,在其原发肿瘤得到控制,长期生存的过程中,由于以上因素的作用,就可能诱致第二恶性肿瘤的发生。

放射诱发肿瘤的影响因素主要为照射剂量和受

维普资讯 http://www.cqvip.com

照射时的年龄。一般认为,在一定剂量范围内,随着照射剂量的增加,诱发肿瘤的机率增高,即诱发肿瘤的发病率与所接受的照射剂量呈正相关[2,4~7]。本资料中原发肿瘤照射剂量为 50～74Gy,且有 15 例剂量在 60Gy 以上,经过较长的潜伏期后发生了诱发肿瘤,与大多数学者的报道相似。放射诱癌率还受患者年龄的影响,受照射时年龄越小,越容易发生诱发癌,特别是乳腺癌及甲状腺癌。随着年龄增大,危险度不断下降[2,3]。本资料中 1 例原发肿瘤放疗时仅为 18 岁,1 例为 22 岁,≥60 岁仅 1 例,其余患者均为 30～59 岁,符合上述特点。放射诱发肿瘤与照射部位、组织类型、放射源的选择、照射方法和剂量分割方式等因素的关系,还需进一步研究[2]。

临床工作中,如果我们发现肿瘤病人放射治疗多年后,在原照射区域内又出现了肿物,首先应想到放射诱发肿瘤的可能性。应及时作病理检查,以便明确诊断。早期诊断、积极治疗是处理这类疾病获得成功的关键[1,3]。放射诱发肿瘤的治疗原则是,对于病灶较小,能够手术的病人首选手术切除。对不宜手术的头颈部诱发肿瘤,尤其是放疗敏感的肿瘤,仍可采用再次放疗。对肿瘤较大,手术切除不彻底的患者,可考虑手术、放疗及化疗的综合治疗[1,3~6,8]。本组 18 例诱发肿瘤中,除 4 例分别于第二次治疗过程中及治疗后 9 个月、1 年及 3 年死于肿瘤,1 例仍在治疗中外,其余 13 例治疗后均健在,最长 1 例已生存 7 年零 8 个月,预后较好。因此,对于放射诱发肿瘤,即使是晚期患者也不应轻易放弃,应持积极态度,根据诱发肿瘤的部位、范围、邻近器官、机体状况等因素来选择个体化的、合理的治疗方案,力争取得较好的治疗效果。

参 考 文 献

[1] Goh YH, Chong VF, Low WK. Temporal bone tumours in patients irradiated for nasopharyngeal neoplasm[J]. J Laryngol Otol, 1999; 113(3): 222 - 228.

[2] 马缠过,杨克强. 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.

[3] 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(2): 138 - 139.

[4] 杨云利,刘颖新,陆海杰,等. 鼻咽癌放射治疗后诱发肉瘤 4 例报告[J]. 实用癌症杂志, 2002; 17(1): 15 - 18.

[5] Teo PM, Chan AT, Leung SF, et al. Increased incidence of tongue cancer after primary radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma—the possibility of radiation carcinogenesis[J]. Eur J cancer, 1999; 35(2): 219 - 225.

[6] King AD, Ahuja AJ, Teo P, et al. Radiation induced sarcomas of the head and neck following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Clin Radiol, 2000; 55(9): 684 - 689.

[7] Wang CC, Chen ML, Hsu KH, et al. Second malignant tumors in patients with nasopharyngeal carcinoma and their association with Epstein—Barr virus[J]. Int J Cancer, 2000; 87(2): 228 - 231.

[8] 张 辉,雷汉飞,黄德亮,等. 鼻咽癌放疗诱发肿瘤[J]. 肿瘤防治杂志, 2001; 8(3): 333 - 334.

[9] 寿 江,吴德昌. 辐射致癌分子机理研究[J]. 国外医学,放射医学核医学分册, 1995; 19(3): 129 - 132.

(上接第 602 页)

参 考 文 献

[1] Hemphill, JC Ⅲ, Bonovich, DC, Besmertis L, et al. The ICH Score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage[J]. Stoke, 2001: 32: 891 - 897.

[2] Tuhrim S, Dambrosia JM, Price TR, et al. Intracerebral hemorrhage: external validaton and extension of a model for prediction of 30 - day survival[J]. Ann Nevrol, 1991; 29: 658 - 663.

[3] Lisk DR, Pasteur W, Rhoades H, et al. Early presentation of hemispheric intracerebral hemorrage: prediction of outcome and guidelines for treatment allocation[J]. Neurolgy, 1994; 44: 133 - 139.

[4] Tuhrim S, Horowitiz DR, Sacher M, et al. Volume of ventricular blood is an important outcome in supratentorial intracerebral hemorrage[J]. Crit Care Med, 1999; 27: 480 - 485.

[5] Broderick JP, Brott TG, Duldner JE. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy - to - use predictor of 30 - day mortality[J]. Stroke, 1993; 24: 987 - 993.