

文章编号: 1001-098X(2002)03-0137-04

辐射诱发的二重癌

庄永志, 王俊杰

摘要: 近年来, 辐射诱发的二重癌逐步受到人们重视。本文主要从辐射诱发二重癌的类型、潜伏期、影响辐射诱发二重癌的因素、家族性癌症征候群对辐射致癌的影响以及辐射诱发二重癌机理等几个方面进行了讨论。

关键词: 辐射; 二重癌

中图分类号: R730.231 **文献标识码:** A

Radiation-induced second primary tumors

ZHUANG Yong-zhi, WANG Jun-jie

(Department of Oncology, the Third Hospital of Beijing University, Beijing 100083, China)

Abstract: Today people pay close attention to radiation-induced second primary tumors. The type, latent period, mechanism of radiation-induced second primary tumors, familial cancer syndromes and other factors that can affect radiation-induced second primary tumors are discussed in this paper.

Key words: radiation, second primary tumors

由于许多肿瘤的治疗情况已经有了很大改善, 人们不得不从新的角度认识治疗的“晚期效应”。现在人们所关心的不仅仅是在确诊后头几年内可能出现的一些并发症, 而是在患者整个生存期中可能出现的效应, 辐射诱发的二重癌就是这种晚期效应之一。

1 辐射诱发二重癌的判断

一般来说, 辐射诱发的二重癌和非辐射诱发的癌症在形态学和临床检查上都是难以鉴别的。有时把二重癌归因于辐射引起, 是因为它们发生在射野内或射野附近, 当辐射致癌的危险因素很高时, 就可以推断某一肿瘤极有可能是由辐射引起。但是, 这些肿瘤在组织病理学方面没有什么特异的地方。

如果认为二重癌与首发癌时所接受的放疗有关, 那么这些癌症中的大部分类型, 在原子弹爆炸幸存者人群和曾接受过低至中度剂量辐射的人群中也可出现^[1]。

化疗和放疗都可诱发白血病。与烷化剂相比, 放疗诱发白血病的可能性较小, 二重白血病作为一个独特的病种, 与化疗的联系较放疗更为紧密。与新发生白血病相比, 化疗相关性白血病在发病前出现骨髓异常增生症的可能性更大, 一般均在发病一年内死亡^[2]; 而放疗诱发的白血病与新发生白血病的病情类似。

2 辐射诱发二重癌的类型

各种不同类型的首发癌放疗后, 出现的二重癌包括: 急性白血病、慢性粒细胞白血病、乳腺癌、肺癌、甲状腺癌和皮肤癌(黑色素瘤除外)。胃、膀胱、神经系统、卵巢、结肠和肝脏出现的二重癌也可由放疗引起, 但关联性较差。既往接受高剂量放疗患者出现的骨肉瘤、软组织肉瘤和直肠癌, 很少出现在那些受照剂量较低的人群中。骨肉瘤是最常出现的继发于儿童时期首发肿瘤的二重癌^[3], 其典型病例通常发生在原来射野附近或射野内, 受照剂量超过 10Gy。

收稿日期: 2002-03-11

作者简介: ①庄永志 (1972-), 男, 黑龙江大庆人, 大庆油田总医院主治医师, 现为北京大学第三医院肿瘤治疗中心(北京, 100034) 硕士研究生, 主要从事射线抑制再狭窄的细胞和分子生物学机制、肿瘤的三维适形放疗研究。

②王俊杰 (1965-), 男, 内蒙古人, 北京大学第三医院肿瘤治疗中心副主任医师, 副教授, 主要从事射线抑制再狭窄的细胞分子生物学机制、肿瘤粒子种植治疗研究。

审校者: 北京大学第三医院肿瘤治疗中心 贾廷珍

有一些类型肿瘤放疗后,急性白血病、慢性粒细胞白血病的发病危险增加,但慢性淋巴细胞性白血病的发病危险却没有增加。一般来说,这种发病危险增加的程度不大,尤其是对那些局部放疗患者来说。

3 影响辐射诱发二重癌的因素

3.1 放疗时的年龄

在二重癌中,经常可以看到这样一个现象:患者出现二重癌的危险程度与患者首发癌确诊和治疗时的年龄具有明显的相关性。如果患者接受胸部放疗时的年龄在30岁以前,那么辐射诱发乳腺癌的危险度就很高,如果放疗是在45岁以后进行,则发生二重癌的可能性就很小。在青少年生长发育高峰期接受放疗,诱发骨肉瘤的可能性最大。在婴幼儿时期,即5岁以前接受放疗,辐射诱发甲状腺癌和神经系统癌症的可能性最大。上述资料概括的一些发病类型,可以指导我们根据患者的受照部位、受照剂量以及受照时的年龄来判断患者可能出现哪种类型由辐射诱发的二重癌。

3.2 化疗对辐射致癌的影响

放疗诱发的白血病患者中,患者既往都有烷化剂类药物接触史,这些药物的相关危险度都在100以上,而放疗的相关危险度一般仅为2~3。

有关不同治疗方法联合应用与癌症发生危险相关的证据尚存在争议。对霍奇金病患者中发生的二重白血病的研究表明,与单独应用化疗相比,同时进行放化疗诱发二重癌的危险并没有增加,但是大野照射和MOPP方案(氮芥+长春新碱+甲基苄肼+强的松)联合应用时例外。与以往相比,霍奇金病的治疗较少采用扩大野放疗。与单独应用化疗相比,对霍奇金病采取受侵野放疗和化疗同时应用诱发白血病的危险并没有增加,但是低剂量的全身照射和半身照射可能会使二重癌的发生危险增加。大多数卵巢癌患者的白血病似乎都是由烷化剂引起的。

有人对一组乳腺癌患者出现的白血病进行了研究,结果非常有力地证明了放化疗联合产生的效应大于二者相加效应,但是该项研究所处的年代对乳腺癌的治疗方法与现代所采用的治疗方法大相径庭。有人报道,与单纯放疗相比,对接受过放疗的患者应用更生霉素可使放疗诱发白血病的发生

率下降,但这只是一家之言,其他大多数研究都没得出此类结论。

3.3 吸烟对辐射致癌的影响

人们对细胞毒性药物、受照时的年龄及性别对放疗效应的影响研究较多,但很少有资料提及某些特定的药物或宿主特性对放疗所产生的修饰效应。对原子弹爆炸幸存者所进行的研究表明,放疗和吸烟对诱发二重癌具有相加效应。对铀矿工人进行的研究表明,吸烟和放疗的综合作用大于两者相加作用。因此,人们确信接受放疗的患者应戒烟,但是不能仅仅因为这个原因就改变已经被证明是行之有效的放疗方案。

3.4 放疗的面积和剂量

有证据表明,当骨髓大面积受照,且受照剂量较低或分次照射的剂量较低时,放疗诱发白血病的危险较骨髓小面积、高剂量(分次照射的剂量较高)受照的危险要大。局部高剂量照射诱发白血病的危险较低,电离辐射使骨髓干细胞丧失增殖能力或使其发生转化可能是造成这种现象的原因之一。

4 辐射诱发二重癌的潜伏期

放疗诱发的白血病一般出现在放疗后10~15年,这时放疗诱发的实体瘤刚刚处于萌芽阶段。霍奇金病患者在30岁以前接受放疗后所诱发的乳腺癌是一个例外,其他绝大多数由放疗诱发的实体瘤都遵循这一规律。其他一些例外还包括视网膜母细胞瘤或尤文氏肉瘤放疗后所诱发的骨肉瘤,霍奇金病放疗后所诱发的胃癌和肺癌。在这些病例中,二重癌在放疗后5~10年出现的频率明显增加。对视网膜母细胞瘤患者来说,这种情况可能是这种家族性病遗传易感性的反应,对尤文氏肉瘤和霍奇金病患者来说,这种情况可能反映了化疗或免疫抑制后的伴随效应。

Chauveinc L等^[4]报道,视网膜母细胞瘤患者放疗后在射野内和射野周围都可发生二重癌。有意思的是,在射野内发生的二重癌中,有40%病例的潜伏期较射野周围发生二重癌的潜伏期少1.3年。作者对这种现象的解释为:视网膜母细胞瘤患者中Rb1等位基因中的一个常发生突变;放疗可诱发另一个等位基因发生突变,导致患者在较短的时间内发生二重癌,另一些病例潜伏期长,是因为辐射对其他基因发生作用的结果。

5 家族性癌征候群对辐射致癌的影响

人们发现,在几种家族性癌征候群患者中,几种特定类型二重癌的相关危险异乎寻常地增高。研究表明,家族性视网膜母细胞瘤和基底细胞痣综合征(格林综合征)的患者在未受辐射的情况下,出现癌的概率很高,辐射可使这种危险进一步增高。

与视网膜母细胞瘤和格林综合征相关的基因分别位于第13和第9号染色体,它们似乎都可以起到抑癌基因的作用^[9]。抑癌基因的作用机制为诱导细胞周期G₁/S期检查点出现阻滞,让修复酶有充分的时间修复DNA损伤或使有DNA损伤的细胞发生凋亡,使这些DNA损伤不能留传到子代细胞。显而易见,如果这些抑癌基因发生突变,就会造成细胞的遗传不稳定性,进而导致辐射诱发的二重癌发生增加。

共济失调-毛细血管扩张症是一种常染色体隐性遗传病,它对电离辐射的急性效应非常敏感^[9],患者发生恶性淋巴瘤的危险很大。尽管出现这种情况的确切机制仍有待进一步阐明,但很显然是一些基因受到影响所造成的,这些基因在细胞对DNA损伤的检测和反应过程中(如细胞周期阻滞、DNA修复的诱导和凋亡)起到了桥梁和纽带的作用^[9]。共济失调-毛细血管扩张症的发病率虽然很低,但是人群中有近1%的人携带有单拷贝的突变基因。与不携带这种基因的女性相比,携带杂合体的女性因辐射而发生乳腺癌的危险有所增加,即使在所受辐射剂量很低的情况下也是如此。

6 辐射诱发二重癌的机理

电离辐射和烷化剂诱发白血病和实体瘤的能力截然不同,这就引发人们考虑一个问题,即它们的致癌机理是否也不同。电离辐射可造成DNA链的断裂,大多数由辐射引起的突变与染色体发生的显著变化有关,如染色体发生缺失和易位^[9],这些染色体突变可导致抑癌基因缺失和原癌基因活化,进而引发癌变。白血病和淋巴瘤的发生与原癌基因活化密切相关,而癌症和其他实体瘤的发生也与抑癌基因失活密不可分^[9]。

染色体突变也可导致细胞死亡。烷化剂更易引起点突变而非染色体突变,点突变也可引起原癌基因的活化,但一般不会引起细胞死亡。细胞转化和

细胞失活之间存在一个平衡,放疗和化疗都可使这个平衡发生改变,但改变的情况不一样。与烷化剂相比,电离辐射更易导致DNA双链断裂,这种断裂可导致等位基因上抑癌基因位点杂和性的丧失,从而导致体细胞或生殖细胞突变。这也许是放疗与实体瘤性二重癌关系较化疗更为密切的原因之一。药物和辐射剂量的解剖分布对二重癌的发病类型也会产生重要的影响。全身应用化疗药物可对所有的骨髓干细胞发生作用,而局部放疗只会使很少的一部分骨髓受到影响。治疗霍奇金病时往往采用低剂量全身放疗,这样会使整个骨髓受到比较均匀的低剂量率照射,引起死亡的细胞较少。有证据表明,这种类型放疗诱发白血病的危险很高。

癌症是一种基因病的观点已经被人们广泛接受,在辐射致癌方面,人们的注意力主要集中在辐射对基因的损伤效应。但是,电离辐射也可通过使细胞和肿瘤发生早期的生活环境发生改变,间接影响肿瘤的发生。辐射诱导的免疫抑制、血清中性激素水平的改变都可能属于这种情况。有证据表明,放疗使骨髓基质细胞受到损伤后,可影响白血病克隆的选择和增殖^[9]。

7 存在的问题及展望

在由于癌症而接受放疗的人群中,尽管从总体上来说,放疗诱发二重癌的危险不是很高,但值得关注的是放疗对其中某一类人群诱发二重癌的危险相当大。例如,在青年时代接受颈部和胸部放疗的人,出现二重乳腺癌或甲状腺癌的危险相当大,因此有必要对这类人群进行密切监控。

环境中的致癌物如紫外线与辐射间的相互作用有可能使辐射诱发呼吸道、皮肤或其他部位出现二重癌的危险成倍增加。如果将来的研究证明这种相互作用是存在的,就有必要告诫这些人调整其行为方式,避免或尽可能减少与环境中的致癌物的接触。就吸烟来说,人们已经充分了解其危害,应当戒除。

为了防止并发症的出现,要对放疗的技术操作进行持续监测,并且在需要时对治疗方法加以改进。但是,总的来讲,对人群中的大多数人而言,因放疗而诱发二重癌的危险比较小,当放疗可产生确切疗效时,不能因为考虑到晚期效应而轻易地放弃放疗。诚如Hellman S^[10]所言:“治疗后出现最可怕的并发症是肿瘤复发了”。

参考文献:

- [1] Boice JD Jr, Land CE, Preston DL. Ionizing radiation[A]. Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. Cancer epidemiology and prevention[M]. New York: Oxford University Press, 1996. 319-354.
- [2] Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure[J]. Semin Oncol, 1992, 19: 47-84.
- [3] Hawkins MM, Kinnier-Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 1996, 88: 270-278.
- [4] Chauveinc L, Mosseri V, Quintana E, et al. Osteosarcoma following retinoblastoma: age at onset and latency period[J]. Ophthalmic Genet, 2001, 22: 77-88.
- [5] Sankaranarayanan K, Chakraborty R. Cancer predisposition, radiosensitivity and the risk of radiation-induced cancers. I:background[J]. Radiat Res, 1995, 143:121-143.
- [6] Lavin MF, Shiloh Y. The genetic defect in ataxi-telangiectasia[J]. Ann Rev Immunol, 1997, 15: 177-202.
- [7] Yarnold J. Molecular aspects of cellular responses to radiotherapy[J]. Radiother Oncol, 1997, 44: 17.
- [8] Hall EJ. Nine decades of radiobiology: is radiation therapy any better for it? The Janeway Lecture[J]. Cancer, 1992, 71: 3753-3766.
- [9] Greenberger JS, Epperly MW, Jahroudi N, et al. Role of bone marrow stromal cells in irradiation leukemogenesis[J]. Acta Haematol, 1996, 96: 1-15.
- [10] Hellman S. Principles of cancer management: radiation therapy[A]. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology[M]. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997. 307-332.

本刊读者服务部图书邮购: Hello, WTO 系列英语丛书精选

书名	出版时间	定价	书号	开本
电脑英语手册	2002.1	13.80	1417-7/T.30	16
外贸英语口语手册	2002.1	18.00	0815-0/Z.150	16
旅游英语手册	2002.1	21.00	0814-2/Z.149	16
出国人员英语手册	2002.1	19.00	1426-6/F.130	16
社交英语手册	2002.1	18.80	1428-2/N.266	16
秘书英语手册	2002.1	15.00	1420-7/F.127	16
地道美语口语手册	2002.1	21.00	1430-4/N.263	16
电话英语手册	2002.1	17.00	1419-3/N.264	16
公务员英语手册	2002.1	12.60	1429-0/F.128	16
银行与金融英语手册	2002.1	16.00	1427-4/F.131	16
网络英语手册	2002.1	16.00	1418-5/T.13	16
美语超短语手册	2002.1	17.00	1423-1/N3267	16
律师英语手册	2002.1	26.00	1422-3/F.126	16
饭店英语手册	2002.1	13.80	0992-0/G.211	16
合同英语手册	2002.1	16.50	1424-X/F.129	16
面试英语手册	2002.1	16.80	0967-X/G.203	16
公关英语手册	2002.1	17.25	1425-8/N.265	16
商务英语口语手册	2002.1	21.00	0816-9/N.151	16
医生英语手册	2002.1	18.30	0575-5/R.159	16

备注: 汇书款时请注明书名,册数。凡需挂号者请加寄 2.00 元/每册挂号费。

本刊读者服务部地址:天津市科研东路 9 号 邮编:300192