

文章编号: 1001-098X(2002)06-0288-03

## 二次放疗的辐射耐受性研究概况

于涌华, 罗立民

**摘要:** 放射野内肿瘤复发、第二原发肿瘤或邻近重复癌的根治性放疗, 需要了解二次放疗的耐受性。综述了上皮和间质组织、肺、心脏、膀胱、肾、脊髓和脑放射性损伤修复及再照射的耐受性问题。

**关键词:** 肿瘤; 放射治疗; 辐射损伤

**中图分类号:** R730.55      **文献标识码:** A

## Radiation-induced damage in patients of recurrence cancer

YU Yong-hua, LUO Li-min

(Department of Medicine and Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China)

**Abstract:** The radiation-induced damage is important problems in patients of recurrence and second malignant. We need to understand the irradiation tolerance of normal tissue. In this paper, we review the reirradiation tolerance about epithelium and dermal tissues, lung, heart, bladder, kidney, spinal and brain.

**Key words:** Oncology; radiotherapy; irradiation damage

早反应组织辐射损伤修复在放疗后数月内完成, 能够耐受再程足量放疗; 晚反应组织对放射损伤的修复差异较大, 心、膀胱、肾无辐射损伤的修复, 皮肤、黏膜、肺、脊髓对亚致死性损伤的修复取决于照射剂量、射野大小、二次照射的间隔时间和器官类型等<sup>[1]</sup>。进行二次放疗是相当复杂的问题, 要考虑: 辐射敏感组织的耐受情况、剂量分割、间隔时间及患者的预期寿命等。

### 1 体部肿瘤二次放疗的耐受性

#### 1.1 上皮和间质组织

猪模型放疗后很少发生皮肤缺血性坏死, 再次放疗同第一次放疗其坏死的发生率类似, 确切机理不清。临床上, 169例头颈肿瘤复发后再放疗, 中位时间33个月, 中位累积剂量130 Gy(部分病人用化疗), De Crevoisier R等<sup>[2]</sup>观察到黏膜坏死和放射性

骨坏死分别为21%和8%, 中度晚期并发症, 如张口受限和颈部纤维化高达41%, 但再照射剂量、累积剂量、再照射容积、二次照射间隔时间并不能预测严重并发症的危险性。Lee AW等<sup>[3]</sup>报告: 654例复发性鼻咽癌, 第一次照射中位剂量60 Gy, 再照射中位剂量46 Gy, 中位间隔期2年, 晚期辐射损伤实际发生率5年为50%, 他们发现第一次放疗的BED(生物效应剂量)对晚期辐射损伤的影响最大, 但两次治疗的间隔时间影响不大。3 635例NPC(鼻咽癌)接受首程放疗, 487例接受二次放疗, 结果5年首程放疗并发症发生率为48%, 二次放疗并发症发生率为81%<sup>[4]</sup>。

#### 1.2 肺

1989年Terry NHA等对鼠模型再照射造成放射性肺炎的危险进行了评估, 第一次全胸照射6、8或10 Gy(无呼吸频率的变化或死亡), 1~6个月后再用相同剂量照射一次, 196 d内是放射性肺炎发生的终点, 第一次照射量和间隔时间对再照射的影响最大, 第一次照射6 Gy, 肺可以耐受再照射; 第一次照射8 Gy, 1个月后出现辐射损伤; 第一次照射10 Gy, 25%~70%发生辐射损伤, 并可出现在任何时间内。

#### 1.3 心脏

收稿日期: 2002-07-11

**作者简介:** ①于涌华(1963-), 男, 山东无棣人, 山东省肿瘤医院放疗科(济南, 250117)副主任医师, 博士研究生, 主要从事肿瘤放射治疗的基础和临床研究。

②罗立民(1956-), 男, 江西人, 东南大学生物医学工程系影像科学与技术实验室(南京, 210096)教授, 博士生导师, 长江学者, 主要从事放射治疗设计和计算机图像处理研究。

Wondergem J等<sup>[9]</sup>用小鼠模型做实验发现,二次照射间隔9个月,第二次照射后6个月检测心脏功能,心脏耐受二次照射剂量规定为受照动物出现心功能50%以下的丧失。结果:二次照射间隔6个月,第2次照射的 $ED_{50}$ (中位效应剂量)接近第一次照射的 $ED_{50}$ ,但当间隔6个月以上时,第二次照射的 $ED_{50}$ 明显下降,再照射的耐受量随第一次照射剂量增加而下降,第一次照射后辐射损伤的缓慢进展是第一次照射后随时间延长而造成第二次照射耐受量降低的一个合理解释。细胞毒性药物如阿霉素可增加心脏辐射损伤的危险或增加心衰的发生率。

#### 1.4 膀胱

Steward FA等<sup>[6]</sup>照射鼯鼠全膀胱,第一次照射8 Gy,无功能性膀胱损害,照射16 Gy(相当于膀胱耐受量的60%),大约30周开始出现膀胱放射性损伤。间隔13~39周行第二次照射,急性放射反应(主要为尿急),在初次照射后13周再照射的反应轻微,但在初次照射16 Gy,间隔39周后再照射的反应加重。晚期膀胱损害(定义为再照射后27周出现膀胱容积减少50%以上,尿频)经9个月以上随访无恢复。

#### 1.5 肾

对鼯鼠、小鼠和猪模型的研究表明,放射性肾损害随时间延长呈进行性而且不可修复。1994年,Steward FA等用鼠模型做的再照射耐受实验表明,再照射的耐受性同初次照射的剂量大小成反比,第一次照射后间隔时间越长,再次照射的耐受量越低,经对初次低剂量照射间隔26周后再照射的数据用线性二次方程分析表明, $\alpha/\beta$ (当单靶击中和多靶击中杀灭细胞数量相等时的照射剂量)值为1.4 Gy,明显低于单次照射的3.3 Gy,说明二次照射应以多分割照射耐受性好,因此建议对肾的二次照射以超分割为宜。

## 2 中枢神经二次放疗的耐受性

### 2.1 脊髓

脊髓对二次照射的耐受性的观察指标是轻瘫,发生在照射后10~12个月内,计算中位轻瘫剂量,将各种不同的照射方案经线性二次方程 $\{BED = n \cdot d [1 + d/(\alpha/\beta)]\}$ ( $n$ :次数; $d$ :每次的照射剂量)进行了转换, $\alpha/\beta$ 值取2 Gy。如2 Gy/次,总剂量50 Gy的BED为100 Gy<sub>2</sub>(Gy<sub>2</sub>即每次2 Gy的常规分割照射)。实验结果显示,第二次照射的敏感性同第一次照射的

敏感性是类似的,因此这一方程是合理的。

1993年Wong CS等在各种分割方案中,分二次照射鼠C2~T2椎体后,经3d至52周的随访,发现初次照射量、间隔时间、第二次照射剂量对放射性脊髓病的潜伏期有影响,两次照射间隔8周以上,随间隔时间延长对第一次辐射损伤的修复越好。

Ruifrok ACC等<sup>[7]</sup>用 $ED_{50}$ 58%的剂量第一次照射成年鼠C1~T1/2椎体后6周再给予一次照射,结果显示,初次照射后6周大约45%的辐射损伤得到了修复。另一项研究是给3周龄和18周龄成年鼠 $ED_{50}$ 的40%或59%的初次剂量照射,6个月后再给一次照射,在3周龄鼠中,1个月内有部分修复,1~6个月修复增加很少;在18周龄鼠中,修复主要在2~6个月间,4~6个月后,初次照射的40%得到修复。在3周龄鼠椎管内注入ara-C(cytosine-arabioside,阿糖胞苷),并未增加其对辐射损伤的修复,但辐射效应增加(剂量修正因子1.2)。

Schultheiss TE等复习文献发现,颈髓单程放疗可能引起放射性脊髓病的剂量为50 Gy,2 Gy/次(BED = 100 Gy<sub>2</sub>),这一剂量被用做长期修复的参考剂量。Schiff D等<sup>[8]</sup>报道54例硬膜外恶性脊髓压迫(包括胸腰段脊髓),第一次姑息放疗中位剂量30 Gy/10次,9.5个月后再给予中位剂量22 Gy/11次,随访35个月发现有5例神经症状恶化,但无一例是明显的辐射损伤。虽然这组资料的主要研究目的并不是放射性脊髓病,但从另一方面提示:脊髓周围转移性病灶的压迫可行第二次姑息性放疗使累积BED = 119 Gy<sub>2</sub>,而放射性脊髓炎的危险不大。脊髓的再放射使累积BED在130~135 Gy<sub>2</sub>间,只要第一次照射BED不超过90 Gy<sub>2</sub>是相当安全的,然而,无论是第一次或第二次照射剂量超过100 Gy<sub>2</sub>,脊髓的耐受量即变低。长期随访发现,累积BED达130~135 Gy<sub>2</sub>,是电生理检查出现异常的阈值<sup>[9]</sup>。

### 2.2 脑对二次放疗耐受性的临床资料

Nieder C等<sup>[10]</sup>对32例脑胶质瘤患者放疗后复发再照射的前瞻性超分割放疗研究,中位累积剂量102 Gy,相当于常规分割86 Gy(未考虑不完全修复),有16例累积剂量相当于86 Gy以上(常规分割),仅有两例发生放射性脑坏死。Shepherd SF等<sup>[11]</sup>评估了脑常规照射中位剂量55 Gy后再给予立体定向分割放射治疗的疗效,5 Gy/次,5次/周,DT 20~50 Gy,所有40 Gy以上者均出现了晚期辐射损伤,

30~40 Gy者仅有25%(7/28)出现放射损伤,经换算,5 Gy×8次相当于BED=140 Gy<sub>2</sub>或常规分割70 Gy。另一个影响辐射损伤的因素是TV(总体积)>35cm<sup>3</sup>。

Bauman GS等<sup>[12]</sup>报道34例脑脊髓的二次放疗结果,中位间隔6个月,2 Gy/次,照射80 Gy以上,在二次照射无间隔发生辐射损伤的危险最高,有9例脑累积剂量86 Gy以上(常规分割),2例出现放射性脑坏死(1例累积剂量86 Gy,1例累积剂量106 Gy)。

### 3 结语

无论动物实验还是临床资料均显示,早反应组织再照射的耐受性类似于初次照射;对晚反应损伤如心脏、膀胱和肾未显示有修复。Ruifrok ACC等<sup>[7]</sup>提出的数学模型表明,成年小鼠脊髓对放射的耐受量随照射后时间延长而增加,每延长1周增加TE(total effect)的2.4%。用该公式估计的鼯鼠放射性肺炎的修复为每延长1周增加TE的3.5%,人类皮肤毛细血管扩张为每延长1周增加TE的3.9%;人口腔黏膜损伤为每延长1周增加TE的2.7%<sup>[13-15]</sup>。

中枢神经系统对两次照射耐受性的影响因素有总照射剂量、放射容积、两次照射的间隔时间、剂量分割、患者的年龄和有无如高血压、糖尿病等内科疾病,主要是总照射剂量。目前认为,脑照射50 Gy为阈值剂量,因脊髓为串行器官,一旦出现辐射损伤后果严重,因此,建议二次放疗时累积BED<130 Gy<sub>2</sub>,且第一次BED<90 Gy<sub>2</sub>。随着精确放疗的临床普及,用适形调强行二次照射,特别是脑转移瘤的全脑照射后复发,给予立体定向照射后局控率满意,无严重并发症,急性反应为脑水肿所引起的相关症状。对小的单发脑转移首选立体定向放疗加全脑放疗,对多发脑转移瘤,应全脑照射后追加立体定向放疗为宜。对原发脑瘤术后放疗后复发,应首选立体定向放疗,可较好地控制肿瘤而不致引起严重的辐射损伤。由于首程照射后1~2年内可能仍有50%的初次照射剂量成为“记忆剂量”,故而建议累积剂量不超过90 Gy(BED<180 Gy<sub>2</sub>)才不致造成严重的辐射损伤。

二次放疗损伤的生物学基础仍不清楚,可能与组织结构和病理机制有关,临床上也见到晚期辐射损伤在放疗后多年仍进展的情况。此外,高血压或糖尿病患者,其发生晚期放射毒性的危险比为1.4。应该引起注意的是,一些化疗药物可诱导或加重放

射性损伤,机理不明。

### 参考文献:

- [1] Nieder C, Milas L, Ang KK. Tissue tolerance to reirradiation [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2000, 10(3): 200-209.
- [2] De Crevoisier R, Bourhis J, Dommenege C, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: Experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(11):3556-3562.
- [3] Lee AW, Foo W, Law SC. Reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: Factors affecting the therapeutic ratio and ways for improvement[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 38(1): 43-52.
- [4] Lee AW, Foo W, Law SC, et al. Total biological effect on late reactive tissues following reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(4): 865-872.
- [5] Wondergem J, van Ravels FJ, Reijnart IW, et al. Reirradiation tolerance of the rat heart [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36(4): 811-819.
- [6] Steward FA, Oussoren Y, Luts A. Long-term recovery and reirradiation tolerance of mouse bladder [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, 18(6): 1399-1406.
- [7] Ruifrok ACC, Kleiboer BJ, van der Kogel AJ. Reirradiation tolerance of the immature rat spinal cord[J]. *Radiother Oncol*, 1992, 23(1): 249-256.
- [8] Schiff D, Shaw EG, Cascino T. Outcome after spinal reirradiation for malignant epidural cord compression [J]. *Ann Neurol*, 1995, 37(2):583-589.
- [9] Ryu S, Gorty S, Kazee AM, et al. 'Full dose' reirradiation of human cervical spinal cord[J]. *Am J Clin Oncol*, 2000, 23(1):29-31.
- [10] Nieder C, Nestle U, Niewald M, et al. Hypofractionated reirradiation for malignant glioma[J]. *Front Radiat Ther Oncol*, 1999, 33(1): 150-157.
- [11] Shepherd SF, Laing RW, Cosgrove VP, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma[J]. *Int J Radio Oncol Biol Phys*, 1997, 37(2): 393-398.
- [12] Bauman GS, Sneed PK, Wara WM, et al. Reirradiation of primary CNS tumors[J]. *Int J Radio Oncol Biol Phys*, 1996, 36(2): 433-441.
- [13] Wong CS, Hao Y. Long-term recovery kinetics of radiation damage in rat spinal cord [J]. *Int J Radio Oncol Biol Phys*, 1997, 37(1): 171-179.
- [14] Shepherd SF, Laing RW, Cosgrove VP, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma[J]. *Int J Radio Oncol Biol Phys*, 1997, 37(2): 393-398.
- [15] Arcicasa M, Roncadin M, Bidoli E, et al. Reirradiation and lomustine in patients with relapsed high-grade gliomas [J]. *Int J Radio Oncol Biol Phys*, 1999, 43(4): 789-793.