

正常组织在放射治疗中并发的迟发性损伤

曹婉婷 李浣洋 陈雪英 房思炼

【摘要】 行放射治疗时, 正常组织不可避免地受到照射, 从而导致部分患者出现正常组织的放射性损伤, 影响患者生存质量。然而, 这些组织发生损伤的时间及程度也不尽相同, 其中, 远期不良反应对放疗后长期生存者的影响尤为显著。笔者将对迟发性放射损伤以及相关易并发迟发性放射损伤的重要正常组织器官作一综述。

【关键词】 放射疗法, 计算机辅助; 辐射损伤

Late effects of radiotherapy on normal tissue Cao Wanting, Li Huanyang, Chen Xueying, Fang Silian. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China

Corresponding author: Fang Silian, Email: fangsilian@126.com

【Abstract】 Normal tissues inevitably exposed to radiation during radiotherapy which may result in tissue injury, and patients' quality of life would be affected. However, the injury time and degree of tissues were not the same, and the long-term adverse reactions of radiotherapy have remarkable effect on the long-term survivors. This review summarizes the delayed radiation injury effects on different organs.

【Key words】 Radiotherapy, computed-assisted; Radiation injures

目前, 放射治疗仍是治疗肿瘤的重要手段之一。而在放疗过程中, 肿瘤周围正常组织不可避免地会受到照射, 从而产生并发症——放射损伤。目前, 放疗损伤的发生机制尚未明确, 且有较长潜伏期的迟发性放射损伤通常不可逆, 严重影响患者的生活质量。

1 迟发性放疗损伤

根据放射治疗后正常组织产生损伤的时间, 一般将放疗损伤分为急性放疗损伤、迟发性放疗损伤以及间接迟发性放疗损伤。急性放疗损伤即放疗治疗的早期不良反应, 症状一般很快出现, 并且反应大多可逆, 可在停止放疗后短期内康复^[1-4]。

迟发性放疗损伤指照射结束持续较长一段时间后才发生的损伤, 往往发生在放射治疗后几个月或者几年。这些症状可能会轻微或严重、自限性或渐进性, 并可逐渐发展或突然发生。一些研究报道的迟发性放疗损伤甚至在治疗结束后 20~34 年才发

生^[5-6]。与成年人受照射相比, 幼年者受照射后并发的损伤更多是迟发性的, 这是由于一些组织(如骨、脑、乳腺)的损伤会随儿童的生长发育而逐渐暴露出来^[7-8]。

一般说来, 迟发性放疗损伤往往发生在更新速率较慢和所有细胞都具有增殖分化功能的适应型组织(如皮下组织、脂肪组织、肌肉、肾脏、肝脏、肠壁、脑脊髓、真皮等)中。损伤具有多种不同的病理表现, 包括纤维化、坏死、萎缩以及血管损伤。迟发性放疗损伤是一个复杂组织间相互影响的过程, 其机制仍未完全明确^[9-13]。

由于产生迟发性放疗损伤的组织往往存在缓慢、持续、进行性的病理变化, 其潜伏期较长^[1], 因此, 当迟发性放疗损伤出现临床表现时, 病变较重甚至是致命的, 如放射性颌骨坏死、放射性脑损伤、放射性肾病等。对于这类损伤所带来的临床病变, 其治疗仍然是亟需攻克的一大难题。

2 间接迟发性放疗损伤

在部分患者中, 行放射治疗后不久会发生靶外正常组织早期急性损伤, 然后迁延不完全愈合, 这类损伤被称为间接迟发性放疗损伤^[14]。有研究发现

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.03.016

基金项目: 广东省科技计划项目(2013B021800139)

作者单位: 510655 广州, 中山大学附属第六医院口腔颌面外科

通信作者: 房思炼(Email: fangsilian@126.com)

间接迟发性放疗损伤较多地发生于放射治疗合并其他治疗方式,如放疗联合化疗方案。间接迟发性放疗损伤一般发生在泌尿和肠道系统,其中粘膜和皮肤最敏感^[1]。

3 迟发性放疗损伤涉及的器官及组织

3.1 脑

射线引起的血管损伤和自身免疫反应能引起脑组织缓慢、持续、进行性的病理变化。因此放射性脑损伤具有潜伏期长的特点。有研究发现首程放疗距放射性脑损伤出现的时间为11~18个月^[15]。段伟等^[16]报道首程放疗的患者从放疗结束后至出现神经系统损伤症状的时间为3~38个月,中位潜伏期为21.7个月。

脑的晚期迟发性放疗损伤是不可逆的,表现为明显的毛细血管内皮细胞和少突胶质细胞损伤,病变较重甚至是致命的,包括脑萎缩、脑白质病、脑坏死、内分泌功能障碍、认知能力降低和痴呆^[17-19]。

3.2 甲状腺

颈部放疗时常危及甲状腺。有研究显示在1677个甲状腺接受照射的霍奇金氏淋巴瘤患者(随访期平均为9.9年)中,甲状腺功能减退症常见于放疗后的2~3年内(分别为135例和107例),随后发生率降低,但是仍显示出随着随访时间的延长甲状腺功能减退症的发生率呈增长的趋势(从6年随访期的30%到25年随访期的44%)^[20]。

Hancock等^[21]认为甲状腺迟发性放疗损伤的发生机制包括射线对甲状腺细胞的直接损伤、射线对血管的损伤以及可能的免疫介导下的损伤。放疗后甲状腺功能减退症的发生是隐匿的,开始表现为无症状的甲状腺储备功能降低,血中激素水平下降,刺激垂体甲状腺细胞分泌更多的TSH,以促进甲状腺释放甲状腺激素并加强甲状腺激素合成的各个环节,维持血中激素水平^[22-24]。放疗后6个月左右发生的甲状腺功能减退症除了有细胞膜通透性增高的因素外,还可能发生了滤泡细胞的不可逆损伤,一定比例的干细胞被杀死,导致有丝分裂减少,后期逐渐发展为甲状腺功能减退症^[25]。

3.3 心脏

Paszat等^[26]报道,美国监督流行病学结果的数据显示,放疗引起的心脏损伤常有较长的潜伏期。迟发性心包炎的潜伏期可达数月甚至数年,症状通常

会在放疗后12个月内出现。临床表现可分为无症状的心包积液(最常见)、心包填塞、渗出性的缩窄性心包炎、隐匿性的缩窄性心包炎(可能非常普遍),多数都是良性的过程。放疗后心包积液的发生率为20%~40%。心脏冠状动脉疾病出现在放疗后10~15年,常伴随肥胖、吸烟和高血压^[27-28]。

射线能够诱发心脏损伤已被大量动物实验和临床研究所证实,但有关放射性心脏损伤的原因和发生机制尚未完全阐明。目前多数学者认为,放射性心脏损伤的主要原因是射线的直接作用,即与放射方法、照射剂量在胸腔的分布特点和心脏吸收的剂量大小有关^[29-30]。

3.4 肾脏

肾脏在经过10~20 Gy射线照射几周至数月后会发生损伤。一般产生的并发症有急性放射性肾病(常发生于放射治疗后4个月)和慢性放射性肾病,后者常由前者迁延不愈所致,也可能在放射治疗后数年至数十年发病^[31]。

放射性肾病确切的发病机制和致病介质仍在研究中。放射性诱导的损伤涉及肾小球、肾小管和肾间质细胞之间复杂和动态的相互反应、通过自分泌和旁分泌作用产生的生物性介质以及相应的靶点介导肾单位的损伤和修补。此外,氧化应激在放射性肾病中也起着重要的作用。Balabanli等^[32]和Robbins等^[33]研究发现,肾接受射线照射后,肾小球和肾小管细胞核DNA氧化呈剂量依赖性地增加。这些改变常发生在照射后4周,并且持续至照射后24周,说明接受照射后肾发生了慢性、持久的氧化应激。

3.5 骨和软骨组织

放射性骨损伤主要表现为骨的不全骨折、多发性骨折、再骨折、骨坏死等。Blomlie等^[34]研究了绝经期前后行盆腔放疗的女性患者,发现骨盆骨折(不全性)多出现在放疗后3~12个月,而多发性骨折多出现在放疗后24个月。头颈部肿瘤放疗后发生放射性骨坏死的程度包括从可自行愈合的软组织缺损到超过6个月甚至更长时间的坏死骨暴露。以往的动物实验结果显示,关节软骨组织对射线不敏感,在治疗剂量60~70 Gy下未见有组织学改变,亦有放射性软骨损伤见于儿童临床放疗的报道,是长骨的骺板受照射后引起骨生长受阻所致^[35-38]。

关于放射性骨损伤病因的病理学实质至今仍存

在争议,近年来, Delanian 等^[39]和 Novince 等^[40]提出了纤维性变学说,其包括3个阶段,第一阶段,射线损伤血管内皮细胞,造成血管内皮急性炎症性反应,局部组织坏死;第二阶段,在单态氧介导下,血管内皮正常结构破坏,通透性增加,细胞因子释放,致使纤维母细胞异常激活,正常骨质被此纤维样结构替代;第三阶段,肌纤维母细胞凋亡,骨组织呈现出低细胞、低血管及纤维化特性。

3.6 骨骼肌

在电离辐射的组织病理学中,根据不同细胞周期情况以及对辐射敏感性将细胞大致分为五类,其中骨骼肌细胞被认为属于固定的分裂后细胞^[41]。这类细胞由于其增殖分裂不活跃,分化程度高,一般有较长细胞周期。因此,其辐射敏感性弱,抗辐射能力强^[42]。

由于骨骼肌细胞对辐射具有较强的抗性,所以在40~50 Gy的治疗剂量照射条件下很少或者不出现骨骼肌细胞的死亡。而放射性毛细血管的损伤和细胞间质的改变先于骨骼肌细胞的损伤而出现。这两种组织的放射性损伤可能对骨骼肌的损伤有启动性的作用:细胞坏死被临近的实质性细胞或巨噬细胞所吞噬,造成实质细胞的减少,从而形成骨骼肌的萎缩,进而造成肌力下降。因早期毛细血管损坏造成的血浆外渗和组织水肿会引起疼痛和骨骼肌的水肿。同时细胞间质成分也发生改变,这些因素进一步发展,可导致部分骨骼肌纤维化^[43]。

4 小结

总之,放射性损伤对人类造成的危害是广泛和深远的,许多放射治疗相应的靶外重要正常组织和器官均存在迟发性放疗损伤,这些放射性损伤由于潜伏期长,发生时病情严重,影响了患者的生存质量。目前人们对于此类并发症逐渐重视并不断深入研究,然而,全面深入地认识这些损伤并积极预防和治疗还有一条很长的路要走。

参 考 文 献

- [1] Nieder C, Andratschke NH, Grosu AL. Normal tissue studies in radiation oncology: A systematic review of highly cited articles and citation patterns[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(3): 972-976.
- [2] Mendelsohn F, Divino CM, Reis ED, et al. Wound care after radiation therapy[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2002, 15(5): 216-224.
- [3] Moding EJ, Kastan MB, Kirsch DG. Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(7): 526-542.
- [4] Siva S, Macmanus M, Kron T, et al. A pattern of early radiation-induced inflammatory cytokine expression is associated with lung toxicity in patients with non-small cell lung cancer [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109560[2014-10-13]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25289758>
- [5] Eifel PJ, Donaldson SS, Thomas PR. Response of growing bone to irradiation: a proposed late effects scoring system[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1301-1307.
- [6] Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Timescale of evolution of late radiation injury after postoperative radiotherapy of breast cancer patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(3): 745-750.
- [7] Paulino AC, Constine LS, Rubin P, et al. Normal tissue development, homeostasis, senescence, and the sensitivity to radiation injury across the age spectrum[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2010, 20(1): 12-20.
- [8] Dörr W. Radiation effect in normal tissue-principles of damage and protection[J]. *Nuklearmedizin*, 2010, 49 Suppl 1: S53-58.
- [9] Popanda O, Marquardt JU, Chang-Claude J, et al. Genetic variation in normal tissue toxicity induced by ionizing radiation[J]. *Mutat Res*, 2009, 667(1-2): 58-69.
- [10] Fernet M, Hall J. Predictive markers for normal tissue reactions: fantasy or reality?[J]. *Cancer Radiother*, 2008, 12(6-7): 614-618.
- [11] Kim K, McBride WH. Modifying radiation damage[J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(11): 1352-1365.
- [12] Travis EL. Genetic susceptibility to late normal tissue injury[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2007, 17(2): 149-155.
- [13] Zhao W, Diz DI, Robbins ME. Oxidative damage pathways in relation to normal tissue injury[J]. *Br J Radiol*, 2007, 80(special_issue_1): S23-S31.
- [14] Dörr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues [J]. *Radiother Oncol*, 2001, 61(3): 223-231.
- [15] Li J, Bentzen SM, Renschler M, et al. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(10): 1260-1266.
- [16] 段伟, 毕良文, 秦继勇, 等. 辐射防护药物研究进展[J]. *中国辐射卫生*, 2006, 15(1): 114-116.
- [17] Monje M. Cranial radiation therapy and damage to hippocampal neurogenesis[J]. *Dev Disabil Res Rev*, 2008, 14(3): 238-242.
- [18] Acharya MM, Lan ML, Kan VH, et al. Consequences of ionizing radiation-induced damage in human neural stem cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(12): 1846-1855.
- [19] 魏旋, 牛道立, 孙建聪, 等. 放射性脑损伤的研究进展[J]. *中国神经肿瘤杂志*, 2011, 9(3): 203-207.
- [20] Gina M, David JA, Jerrold PS, et al. Hypothyroidism[J]. *Am Cancer Soc*, 2001, 92(11): 2892-2897.

- [21] Hancock SL, Cox RS, Mcdougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(9): 599-605.
- [22] 孔琳. 头颈部肿瘤根治性放疗后的远期不良反应[J]. *中国癌症杂志*, 2011, 12(12): 932-937.
- [23] Johansen S, Reinertsen KV, Knutstad K, et al. Dose distribution in the thyroid gland following radiation therapy of breast cancer—a retrospective study[J/OL]. *Radiat Oncol*, 2011, 6: 68[2014-10-13]. <http://www.ro-journal.com/content/6/1/68>.
- [24] Hancock SL, Mcdougall IR, Constine LS. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1165-1170.
- [25] Ma JA, Li X, Zou W, et al. Grave's disease induced by radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A case report and review of the literature[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(1): 144-146.
- [26] Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, et al. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(8): 2625-2631.
- [27] 章倩, 郭小毛. 乳腺癌放射治疗的心脏损伤研究进展[J]. *中国癌症杂志*, 2006, 16(9): 758-762.
- [28] Cavendish JJ, Berman BJ, Schnyder G, et al. Concomitant coronary and multiple arch vessel stenoses in patients treated with external beam radiation: pathophysiological basis and endovascular treatment[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004, 62(3): 385-390.
- [29] Correa CR, Litt HI, Hwang WT, et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(21): 3031-3037.
- [30] Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(4): 380-386.
- [31] Breitz H. Clinical aspects of radiation nephropathy[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2004, 19(3): 359-362.
- [32] Balabanli B, Türközkan N, Akmansu M, et al. Role of free radicals on mechanism of radiation nephropathy[J]. *Mol Cell Biochem*, 2006, 293(1-2): 183-186.
- [33] Robbins ME, Zhao W. Chronic oxidative stress and radiation-induced late normal tissue injury: a review[J]. *Int J Radiat Biol*, 2004, 80(4): 251-259.
- [34] Blomlie V, Rofstad EK, Talle K, et al. Incidence of radiation-induced insufficiency fractures of the female pelvis: evaluation with Mr imaging[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1996, 167(5): 1205-1210.
- [35] 孟梭非, 屈辉, 王云钊. 实验性软骨放射损伤的再认识[J]. *临床放射学杂志*, 2003, 22(6): 495-497.
- [36] Michalecki L, Gabrys D, Kulik R, et al. Radiotherapy induced hip joint avascular necrosis—Two cases report[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2011, 16(5): 198-201.
- [37] Mitsimponas KT, Moebius P, Amann K, et al. Osteo-radio-necrosis (ORN) and bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): the histopathological differences under the clinical similarities[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(2): 496-508.
- [38] Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the Jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 46(8): 653-660.
- [39] Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway[J]. *Radiother Oncol*, 2004, 73(2): 119-131.
- [40] Novince CM, Ward BB, Mccauley LK. Osteonecrosis of the jaw: an update and review of recommendations[J]. *Cells Tissues Organs*, 2009, 189(1-4): 275-283.
- [31] Ni XC, Sun W, Sun SP, et al. Therapeutic potential of adipose stem cells in tissue repair of irradiated skeletal muscle in a rabbit model[J]. *Cell Reprogram*, 2014, 16(2): 140-150.
- [42] O'connor MM, Mayberg MR. Effects of radiation on cerebral vasculature: a review[J]. *Neurosurgery*, 2000, 46(1): 138-149.

(收稿日期: 2014-10-14)