

主 编 © 侯友贤

肿瘤放疗 并发症防治

ZHONGLIU FANGLIAO
BINGFAZHENG FANGZHI



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

肿瘤放疗并发症防治

ZHONGLIU FANGLIAO BINGFAZHENG FANGZHI

主 编 侯友贤
副主编 石卫民 李志强 张继青 谢 波
编著者 (以姓氏笔画为序)

王立根 武警广东省总医院
石卫民 广州军区广州总医院
李志强 广州军区广州总医院
张继青 广州军区武汉总医院
周光华 广州军区长沙 163 医院
侯友贤 广州军区广州总医院
贾峻嵩 广州军区广州总医院
谢 波 广州军区广州总医院

 人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤放疗并发症防治/侯友贤主编. —北京:人民军医出版社,2008.11

ISBN 978-7-5091-2101-6

I. 肿… II. 侯… III. 肿瘤—放射疗法—并发症—防治
IV. R730.55

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 152812 号

策划编辑:杨磊石 文字编辑:于晓红 责任审读:黄栩兵
出版人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927270;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927292

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印刷:京南印刷厂 装订:桃园装订有限公司

开本:850mm×1168mm 1/32

印张:9.375 字数:237千字

版、印次:2008年11月第1版第1次印刷

印数:0001~3500

定价:30.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内 容 提 要

本书作者参考国内外最新文献,结合自己丰富的实践经验,详细介绍了肿瘤放射治疗反应与损伤发生机制、临床表现、诊断与鉴别诊断、预防与治疗方法。全书共 13 章,包括正常组织放射性反应与损伤,头颈、胸部、腹部、盆腔脏器放射性反应与损伤,神经系统、运动系统、造血系统、内分泌系统放射性反应与损伤,以及放疗与化疗联合的毒副作用、放疗致癌作用防治和放疗急症救治等。本书内容新颖,阐述简明,指导性、实用性强,适于临床医师、放射科医技人员、基层医务人员、医学院校师生阅读参考,亦可供肿瘤患者及其家属求医时参阅。

序

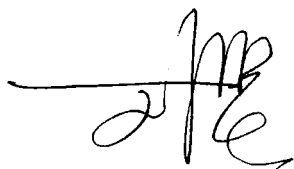
1895年伦琴发现X线。在1898年居里夫妇发现放射性镭元素后不久,放射线即被用于治疗恶性肿瘤。此后100多年来,随着放射物理学、放射生物学理论的不完善,放射治疗已成为治疗恶性肿瘤的三大手段(手术、放疗、化疗)之一。据统计,有75%左右的恶性肿瘤病人在病程的不同阶段需要接受放射治疗。世界卫生组织(WHO)20世纪90年代的统计数字显示:45%的恶性肿瘤可以治愈。其中22%为手术治愈;18%为放射治疗治愈;5%为化疗药物和其他方法治愈,足以看出放射治疗在肿瘤治疗中的重要地位。

随着放疗设备和技术的不断更新,放射治疗效果不断提高,长期生存的肿瘤病人逐年增多,与此同时,放射治疗所引起的毒副作用也逐渐凸显出来。从1899年国外报道第一例放射研究人员因超量接触放射线而发生了手部皮肤放射性癌以来,医疗中放射性损伤的报道逐年增多,给病人造成了痛苦,有些则是灾难性的损害。基于此,全军放射肿瘤学专业委员会副主任委员、广州军区放射肿瘤学专业委员会主任委员、广州军区总医院侯友贤

主任组织广州军区部分医院的放射肿瘤专业的专家编写了《肿瘤放疗并发症防治》一书,其科学性、实用性和普及性都非常强,希望对读者有所帮助,同时也使病人受益。

祝贺《肿瘤放疗并发症防治》一书出版发行。

广州军区广州总医院院长 主任医师

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, cursive characters. The signature is positioned to the right of the text '广州军区广州总医院院长 主任医师'.

2008年6月

前 言

放射治疗是治疗恶性肿瘤的主要手段之一。据报道,约75%以上的恶性肿瘤病人在病程的不同时期需要接受放射治疗。早期肿瘤,如鼻咽癌、喉癌、淋巴癌、宫颈癌等,单独行放射治疗不仅可以取得根治性治愈的效果,而且还可以保持组织、器官解剖结构的完整性,提高病人的生存质量;对绝大多数中晚期恶性肿瘤病人,通过术前放疗和术后放疗,可以明显降低恶性肿瘤局部复发的机会,提高生存率;有些恶性肿瘤术前放疗后肿瘤缩小,再施行外科二期切除,亦可达临床根治目的。因此,放射治疗在恶性肿瘤治疗中具有不可替代的地位和作用。

随着恶性肿瘤早期诊断率的提高、放疗设备的更新及放疗技术的不断改进,特别是适形放疗调强技术、图像引导放疗技术、断层放疗技术及其他精确放疗技术应用于临床以来,肿瘤放射治疗效果不断提高,长期生存的病人逐年增多。据世界卫生组织统计,美国1998年新发癌症病人140万,生存5年以上者70万,即50%的病人可获得5年以上生存率。但是,放射治疗在杀灭恶性肿瘤细胞的同时,也可杀灭大量的正常组织细胞。这类病人虽然5年生存率较高,但由于遭受放射治疗并发症折磨,生活质量严重下降,甚至灾难性后果仍不可避免。因此,在肿瘤放射治疗过程中如何有效地防止并发症的发生显得尤其重要,已成为目前研究的重要课题。为此,我们查阅了大量的相关资料,结合自己的工作经验,编写了《肿瘤放疗并发症防治》一书。

本书比较全面、系统地阐述了肿瘤放射治疗并发症的防治,并强调了放射治疗并发症的关键在预防,因为没有切实有效的预防措施,并发症一旦发生,则是灾难性的。

目前最有效的治疗肿瘤手段是外科、放射治疗科、化疗科等多学科参与的综合治疗。世界卫生组织提供的资料显示,在当前已治愈的45%的恶性肿瘤病人当中,22%为外科治愈,18%为放射治疗治愈,5%为化疗药物治愈;而三者综合治疗则可使治愈效果明显提高。但是,在治疗过程中,这三种手段都会使病人产生不同程度的并发症,且有些毒性会相互叠加,以至可能造成终身残废。化疗出现的毒性作用一般是功能上的或生理上的,是可逆的;而放射治疗所出现的毒性反应一般是持久的、不可逆的。这些毒性轻重程度不同,发生时间也大相径庭。放射治疗所出现的急性反应多发生在放射治疗中或放射治疗后几个月之内;而晚期反应或晚期损伤多发生在放射治疗后几个月到几年,甚至更长时间发生。此时会有某一部分身体结构与功能的改变,有时还可能诱发第二癌。随着时间的进展,晚期损伤发病率会不断增加,严重者可能致命。因此,行放射治疗后,病人需要长期密切随访,观察晚期放射损伤是随访的一项重要内容,应引起同行的重视。

本书是广州军区肿瘤放射治疗学专业委员会组织作者参考大量国内外资料,结合临床工作实际编写的。由于放射肿瘤学发展比较快,新方法、新技术层出不穷,又限于作者的水平,错误和不足之处,衷心希望读者不吝指正。

侯友贤

2008年6月18日

目 录

第 1 章 正常组织放射性反应与损伤	(1)
第一节 正常组织结构组分及反应模式	(1)
一、正常组织的结构组分	(1)
二、组织反应模式	(2)
第二节 早期和晚期放射反应与损伤的发生机制	(4)
一、早期放射反应与损伤	(4)
二、晚期放射反应与损伤	(5)
第三节 放射损伤及修复	(14)
一、亚致死损伤修复.....	(14)
二、潜在致死损伤修复.....	(15)
三、肿瘤和正常组织照射后的恢复与生长.....	(16)
第四节 不同正常组织的体积耐受剂量	(16)
一、常规标准治疗条件下正常组织耐受剂量.....	(16)
二、局部照射正常组织的耐受剂量.....	(19)
第 2 章 胸部放射性反应与损伤	(20)
第一节 心脏放射性反应与损伤	(20)
第二节 肺放射性反应与损伤	(27)
第三节 食管放射性反应与损伤	(34)
第四节 乳腺放射性反应与损伤	(40)
第 3 章 腹部脏器放射性反应与损伤	(46)
第一节 肝脏放射性反应与损伤	(46)
第二节 胃放射性反应与损伤	(52)
第三节 直肠放射性反应与损伤	(54)
第四节 肾脏放射性反应与损伤	(59)

第 4 章 盆腔脏器放射性反应与损伤	(64)
第一节 膀胱、尿道、输尿管放射性反应与损伤	(64)
第二节 子宫和宫颈放射性反应与损伤	(74)
第三节 外阴放射性反应与损伤	(78)
第四节 阴道放射性反应与损伤	(86)
第 5 章 中枢神经系统放射性反应与损伤	(91)
第一节 脑组织放射性反应与损伤	(91)
第二节 放射性脑损伤与智能减退	(96)
第三节 脊髓放射性反应与损伤	(101)
第四节 周围神经放射性反应与损伤	(106)
第 6 章 肌肉组织及骨、关节放射性反应与损伤	(113)
第一节 肌肉组织放射性反应与损伤	(113)
第二节 骨、关节放射性反应与损伤	(117)
第 7 章 头、颈放射性反应与损伤	(124)
第一节 耳放射性反应与损伤	(124)
第二节 眼睛和附属器放射性反应与损伤	(128)
第三节 鼻放射性反应与损伤	(134)
第四节 口腔放射性反应与损伤	(138)
一、放射性口腔黏膜炎	(138)
二、放射性口腔干燥症	(141)
三、放射性龋齿	(143)
四、放射性颌骨坏死	(145)
五、放射性颞颌关节障碍	(148)
第五节 放射性头、颈部软组织纤维化	(150)
第 8 章 内分泌腺放射性反应与损伤	(152)
第一节 垂体放射性反应与损伤	(152)
第二节 甲状腺放射性反应与损伤	(156)
第三节 睾丸放射性反应与损伤	(160)
第四节 卵巢放射性反应与损伤	(163)

第五节	肾上腺放射性反应与损伤	(166)
第六节	胰腺放射性反应与损伤	(168)
第 9 章	造血系统放射性反应与损伤	(171)
第一节	全身大面积照射后造血系统的反应和损伤	(171)
第二节	局部照射后造血系统的反应和损伤	(176)
第 10 章	放、化疗联合治疗的毒副作用	(179)
第一节	放、化疗联合治疗对心脏的毒副作用	(181)
第二节	放、化疗联合治疗对肺脏的毒副作用	(187)
第三节	放、化疗联合治疗对骨髓的毒副作用	(191)
第四节	放、化疗联合治疗对胃肠道的毒副作用	(193)
第五节	放、化疗联合治疗对肝脏的毒副作用	(198)
第六节	放、化疗联合治疗对肾脏的毒副作用	(202)
第七节	放、化联合治疗继发恶性肿瘤	(206)
第八节	放、化疗联合应用对中枢神经系统的损伤	(207)
第 11 章	放射治疗的致癌作用	(213)
第 12 章	儿童肿瘤的放射治疗反应与损伤	(220)
第一节	儿童正常组织对放疗的反应	(220)
第二节	早期和晚期放射治疗反应发生机制	(222)
一、	急性放射治疗反应与损伤	(223)
二、	慢性放射治疗反应与损伤	(223)
第三节	儿童肿瘤病人放疗后第二恶性肿瘤	(247)
一、	致癌机制	(248)
二、	放射线致癌	(248)
三、	儿童恶性肿瘤生存者继发肿瘤的特点	(252)
四、	儿童恶性肿瘤继发第二恶性肿瘤的特点	(255)
五、	结论与展望	(257)
第 13 章	放射治疗急症	(258)
一、	上腔静脉综合征	(259)
二、	器官受压或腔道堵塞	(261)

肿瘤放疗并发症防治

三、颅内压增高症	(262)
四、脊髓压迫症	(264)
五、重症镇痛	(266)
六、出血	(267)
七、大量胸腔积液所致的严重压迫症	(268)
八、恶性心包积液	(270)

附 录

附录 A 皮肤放射性损伤的分级	(273)
附表 B 正常组织的早、中、晚期放射性反应	(273)
附表 C 三型急性放射病的受照剂量与临床表现	(275)
附录 D 各种组织的 α / β 比值	(276)
附录 E 放射治疗常见英文缩写及译意	(276)
附录 F 肿瘤化疗药物英文缩写及译意	(279)

第 1 章 正常组织放射性反应与损伤

放射治疗是使用放射线治疗恶性肿瘤的一种手段,是当今治疗恶性肿瘤最常用的三大手段(手术、放疗、化疗)之一。据临床统计:恶性肿瘤病人中约有 75%在其治疗的不同阶段需要接受放射治疗。WHO(世界卫生组织)于 1998 年公布有 45%的恶性肿瘤可以治愈,其中外科手术治愈占 22%,放射治疗治愈占 18%,化学药物治愈占 5%。放射治疗在恶性肿瘤治疗中的地位可见一斑。由于高能射线装置的出现和放射治疗技术的进展,以及放射生物学、放射物理学和放射肿瘤学的结合,推动了现代放射治疗技术的进一步发展。随着放射治疗疗效的提高、病人生存期的延长,放射治疗并发症,尤其是各种迟发性放射损伤的发生率也不断增加。因此,了解机体各组织的放射耐受量及放射治疗并发症的可能性,认识正常组织细胞与细胞之间的结构,及时治疗这些并发症是非常重要的。

正常组织细胞与细胞之间不是孤立存在的,它们形成复杂的结构,在正常情况下细胞的生、死之间维持着精确的平衡,这是机体调节的结果。它使机体的组织结构及构成组织的细胞数量保持在稳定状态。细胞损伤时要考虑由死亡细胞带来的连锁反应,因此,有必要弄清组织的结构及动力学。

第一节 正常组织结构组分及反应模式

一、正常组织的结构组分

一般来说,组织中有三种不同分化层次的细胞:

肿瘤放疗并发症防治

1. 干细胞(stem cells) 是可以分裂很多次并形成有一定分化特征的、可辨认的干细胞和即将分化的细胞。干细胞具有自我繁殖能力,它能避开细胞分裂和分化之间的联系,而其他细胞在每次有丝分裂后就会失去部分分化潜能而最终分化成不分裂的功能性细胞。正常情况下大部分干细胞都处于 G_0 期,但刺激以后可很快进入细胞周期。

克隆源性细胞(clonogenic cells)是用于描述在离体细胞培养中,具有产生包含 50 个以上的细胞集落或克隆能力的细胞。干细胞和克隆源性细胞不是同义词,后者是用于描述所起的作用的,而前者是概念性的,但实际上有时两者很接近。

2. 分化或功能细胞(differentiated or functional cells) 是与干细胞完全不同的另一层次的细胞(如血液循环中的粒细胞和小肠黏膜绒毛细胞),这些细胞通常没有分裂能力,最后因衰老而死亡。某一即定类型的所有细胞都具有相似的寿命,但不同类型的细胞之间寿命差别很大,如红细胞的寿命为 120 天,而粒细胞的寿命则不到 1 天。

3. 正在成熟的细胞(maturing cells) 在干细胞和分化的功能细胞之间存在着一个由正在成熟的细胞组成的中间层次。在这个层次中,分化的干细胞后代在分化进程中倍增。例如骨髓中的幼红细胞和成粒细胞就是中间层次的细胞。

层次内细胞的转化时间是指细胞进入某个层次和离开这个层次(因分化或死亡)的时间间隔。它可用标记的方法来测量。放射主要影响干细胞而对分化细胞的寿命无太大影响。

二、组织反应模式

细胞的放射敏感性取决于细胞的类型和每型细胞的分化程度。在所有细胞中,干细胞最为敏感。一般干细胞的 D_0 (平均致死剂量)值是 1Gy 左右,但某些类型的干细胞可低至 0.1Gy。正在成熟的细胞的放射敏感性较低,且随分化的完成继续降低。不

再分裂的充分分化了的细胞是非常具有放射抗拒的。给含有相同放射敏感性干细胞的组织以相同剂量的照射,损伤的表达和修复时间却不相同,这是由子代细胞的固有特性所决定的。如小肠和睾丸组织的干细胞具有相似的放射敏感性,小肠的损伤在几天内表现出来,并在 2 周内修复,睾丸精子生成的减少则可持续几个月。这些差别可用组织结构和细胞自身平衡机制来解释。

1. 结构等级制约模式 结构等级制约模式是大多数上皮性早反应组织所经历的放射反应模式。结构等级制约组织中至少存在着两个细胞层次,即干细胞层次和成熟细胞层次。正如我们已经看到的,损伤的表现有一个延后,其时间与细胞的更新转化时间成比例。更新转化时间是一个与功能细胞衰老所致的死亡有关的时间过程,因此它与照射剂量无关。损伤的进一步发展只取决于功能性细胞的寿命,放射通常不影响这个进程。实验已经证实,随照射剂量的增加,干细胞层次的细胞逐渐耗减,当干细胞全部耗竭时组织将因无力再生而导致纤维化。组织再生持续时间和照射剂量之间没有明确的关系,这可用中等剂量照射之后细胞死亡之前仍可进行少数几次分裂以及当细胞耗减增大时对再生的刺激也增加来解释。存活的成熟进程中的细胞能引起新生细胞数量的剧增,然而干细胞的增生需要系统中所有类型细胞的初步恢复。

2. 灵活模式 这种组织的特点是细胞层次间没有明显的界限。被诸如外科、化学和物理因素损伤后,所有细胞都进行增殖。在这种组织中,至少一部分功能性细胞具有自我更新能力。照射以后,如果有丝分裂未能产生有活力的细胞,细胞总数进行性耗减,当达到临界水平时就引发代偿性增殖,于是大量细胞进入有丝分裂,其结果是出现大量细胞死亡的雪崩现象导致损伤迅速表现出来。在这种情况下,损伤时间与照射剂量呈明显的函数关系。假如损伤较轻则损伤表达也较晚。因为这些细胞的损伤常因自身稳定机制的表达滞后而潜伏很长一段时间。例如,甲状腺的功能衰竭可以拖延到 10~15 年才表达出来。在这种情况下,只有少数

几次分化能力的细胞起重要作用。

上述两种模式是增殖组织系列效应的典型模式,许多组织更适合用混合模式解释。混合模式的大多数细胞是具有少量分裂能力的亚克隆源性细胞,但同时也可有少数干细胞存在。这些混合模式的组织具有灵活模式的两个重要特征:即群体的大小随时间而迅速变小(雪崩效应)和存活曲线的形状取决于亚克隆源性细胞的性质。然而,由于灵活组织的类型的不同,理论上存在着由于放射后刺激干细胞增殖机制而产生放射防护效应的可能性。

第二节 早期和晚期放射反应与损伤的发生机制

一般来说,早期放射反应与损伤和晚期放射反应与损伤的区别是:早期放射反应发生在照射期间或治疗以后的最初几天或几周;而晚期放射反应则延迟至数月或数年后才表现出来。放射反应是允许的、不可避免的,对患者的功能影响不大,也不会危及患者生命;放射损伤是不允许的,通过精心设计是可以避免的,对患者的功能影响较大,甚至危及患者的生命。有些情况下,为了控制或治愈肿瘤,必须造成一定的损伤,但如果不影响患者的功能或损伤可以补救,为了治愈肿瘤仍应该给予积极治疗。

一、早期放射反应与损伤

早期放射反应与损伤多发生在更新快的组织,如口腔黏膜、消化道黏膜组织和造血系统等,反应的发生是由等级制约系统产生的。等级制约系统是由干细胞和正在分化的子代细胞组成的。早期放射反应的发生时间取决于分化了的功能细胞的寿命,反应的严重程度反映了死亡与存活干细胞再生率之间的平衡。对照射的早期而言,靶细胞的特征是清楚的,相反晚期反应的潜伏期很长。值得一提的是,有些组织同时存在早期反应和晚期反应的发生机

制。如皮肤,除了早期的上皮反应还会出现严重的武器损伤(如纤维化、萎缩和毛细血管扩张)。因此,在同一器官,可以顺序地发生不同类型的损伤,其发生机制和靶细胞均不相同。

照射的早、晚期反应之间的区别具有重要的临床意义。因为早期反应在常规分次放射治疗期间可被观察到,因此有可能对剂量进行必要的调整,以保持组织修复所需的充足的干细胞,以免发生严重的放射损伤。那些存活的干细胞将通过再群体化恢复快增殖组织的完整性。如果治疗结束时存活干细胞数低于组织有效恢复所需的水平则早期反应可以作为慢性损伤保持下去,也被称为后果性晚期综合征(consequential late complications)。

二、晚期放射反应与损伤

晚期反应的定义是:晚期反应是指实质细胞耗竭后无力再生而最终导致的纤维化。晚期放射反应与损伤主要发生在更新慢的组织,如肺、肾脏、心脏和中枢神经系统。晚期反应的潜伏期较长,其损伤后的机制就是实质细胞耗竭后无力再生而最终导致纤维化;或者说晚期反应应该看作是成纤维细胞的直接效应,它所产生的晚期反应被假设包括成纤维细胞的内在敏感性、血管损伤、成纤维细胞激活、产物过度和胶原降解下降。随着分子生物学技术的不断引入,晚期反应机制在分子水平也得到一定的解释,目前主要认识有:①放射诱发的长久性细胞因子级联效应。照射后细胞成分(如膜、胞浆体和 DNA 等)的损伤启动了细胞间对话,从而使基因表达发生了改变。②遗传异质性所支配的宿主反应和剂量效应。③照射体积外免疫细胞的大量涌入所致的照射体积内的急性、自发免疫样反应。④放射的远地伴随效应。激活的巨噬细胞的迁徙可以产生某种物质敏化其他细胞而产生远地伴随效应。

为了便于理解,根据正常组织的不同生物学特性及对照射的不同反应性,一般将正常组织分为早反应组织和晚反应组织两大类。早反应组织的特点是细胞更新快,因此照射后损伤会很快表