

[文章编号] 1000-2200(2005)05-0476-02

食管放射性损伤的病理学基础及其与照射剂量的相关性

周希法, 王建华, 许锡元 综述, 冯 炎 审校

[关键词] 肿瘤/放射疗法; 食管; 病理学; 治疗剂量; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 730.55; R 322.43 [文献标识码] A

放射治疗作为肿瘤治疗的重要手段在临床上的应用愈来愈广泛^[1]。了解照射剂量与放射损伤的关系以及照射产生病理学改变的机制一直是放射病理学研究的重点。我国是食管癌的高发区,许多患者接受了放射治疗;另外在对头颈部、甲状腺、胸腺、气管、肺、乳腺、纵隔等部位的肿瘤进行放射治疗的同时,食管均会受到不同程度照射,随之会出现相关的症状和病理学改变。本文主要对食管放射病理学改变及其耐受性作一综述。

1 食管照射的实验研究

最早人们研究了镭照射后兔食管的急性黏膜上皮细胞死亡现象。接着又研究用深部X线单次照射鼠胸部20 Gy后,第3天时食管上皮基底细胞无有丝分裂,复层鳞状上皮层较正常薄,到7~14天出现照射区上皮细胞剥脱,而相邻部位已有基底细胞增殖,存活下来的鼠到21天完成鳞状上皮更新。这些研究主要在动物整体水平说明了大剂量、单次照射后食管早期病理学改变,对后期改变没有讨论。Gillette等^[2]用6 mV X线分次照射犬全胸段食管0~72 Gy,2年后发现食管黏膜下层腺体减少,固有层和肌层增厚,没有后期并发症。该实验前程每天照射剂量低(1.5 Gy)、后程超分割(照射45 Gy后)、总治疗时间长(最长8周),虽有后期病理学改变,但没有产生明显并发症。

2 食管放射性损伤的病理学基础

早期形态学变化是指照射期间和照射后3个月内出现的形态改变。早期损伤作用的靶细胞主要是黏膜的基底细胞和血管内皮细胞,表现为急性食管炎,受照区出现上皮细胞肿胀、核浓聚、坏死、上皮细胞剥脱,食管黏膜有分散的溃疡或呈颗粒状黏膜,毛细血管和小静脉内有血栓,固有层、黏膜下层出现水肿和炎性细胞浸润。外照射合并近距离腔内照射的病人损伤更重,外照射50 Gy加内照射10~15 Gy对癌组织邻近的正常食管黏膜可引起全周的严重损伤。这类损伤可能自愈但也可发展成慢性溃疡,患者可出现下咽痛和(或)吞咽困难。

早期损伤的另一表现是异常食管蠕动波,患者也可出现上述症状,研究表明照射区的食管蠕动有明显改变,一般开始于放疗后的4~12周,联合化疗时出现得更早、更严重。Seeman等^[3]认为食管蠕动异常与固有肌层镜下特有的透明变性有关;而Kaplinsky等^[4]认为测压法和同位素动力学研究显示与神经损伤有关。推测这是欧巴赫氏和莫斯纳氏神

经丛(前者位于肌层的两层肌纤维之间,后者位于黏膜下层)的神经节细胞及神经损伤,但在光镜下神经节细胞形态可能并无改变。有学者发现18个有食管炎症症状的患者只有12个得到内镜检查证实,最后只有8个取得组织学证据。照射区蠕动异常可在数年后观察到,也有报道相隔14年^[3]。此外不排除黏膜下层纤维化和脉管闭塞对蠕动异常有影响。

后期形态学变化包括持续时间3个月以上及3个月后出现的形态改变。其病理组织学改变主要在肌层,可出现肌细胞的凝固变性坏死和神经节细胞周围的炎性细胞浸润;黏膜和黏膜下层也有改变,表现为胶原蛋白变性、毛细血管扩张、异形纤维细胞形成,黏膜肌层轻度纤维化,尤其是神经丛周围。后期损伤包括食管蠕动异常、狭窄、慢性溃疡、瘘及放射引起的肿瘤^[5]。

照射区食管狭窄是最常见的后期并发症,出现的时间与放疗相隔3~18个月,但也有相隔数年的^[5]。依剂量不同食管狭窄发生率1%~5%,外照射50 Gy加腔内照射10~20 Gy时可在5%以上,放疗联合化疗其发生率也增加。有报道单用化疗罕见引起食管狭窄,儿童在治疗纵隔淋巴瘤、霍奇金病或其他胸部肿瘤后也可出现食管狭窄^[6]。放射损伤组织基质引起严重的黏膜下层纤维化是导致食管狭窄的主要原因。食管动脉外膜纤维化也起作用。黏膜下层的环状纤维化不仅使食管器质性缩小,而且干扰了食管蠕动波。血管系统的损伤对细胞和组织产生局部缺血也有影响。

食管溃疡发生在放疗后数月或数年^[5,7,8]。原先正常的食管发生的可能性较小,更多见于食管癌放疗后,尤其加腔内照射时。Yang等^[8]发现放射后溃疡总是单个圆形或卵圆形,边缘锐利,环形溃疡出现在外照射加内照射时。浅的溃疡仅累及固有层,更多见的是深达黏膜下层的溃疡,只有照射剂量达到或超过60 Gy或者溃疡位于癌组织上时才会深达肌层。溃疡处较少出现狭窄。镜下溃疡底部依次可见坏死组织、急性肉芽组织、慢性肉芽组织,特点是严重的纤维化,胶原蛋白透明变性,毛细血管扩张。溃疡下方的肌层产生了不同程度的纤维化和(或)肉芽组织,所有镜下改变均逐步过渡到正常组织。放疗后良性溃疡由未治愈的黏膜坏死引起并不多见,常见的原因是血管供血不足,以及放疗后上皮细胞、基质的修复和再生减少^[5]。

食管瘘主要发生在食管癌放疗中及放疗后,肖泽芬等^[9]报道的发生率为2.6%,其中癌性穿孔占59.6%,无癌性穿孔占8.7%,性质不定占31.8%。穿孔原因是肿瘤消退过快和正常组织修复能力差。病理表现为瘘口周围急性慢性炎症,或者同时存在局部肿瘤残留或复发^[10,11]。

放射引起的癌很少见^[7,12],但随着新技术的应用和疗效

[收稿日期] 2005-03-27

[作者单位] 江苏省常州市肿瘤医院 放射治疗科,江苏常州 213001

[作者简介] 周希法(1965—),男,江苏常州人,副主任医师。

的提高这方面的并发症引起了重视。放射致基因突变是其发生的原因,尤其是低剂量照射。食管黏膜下腺及其导管上皮可出现异型鳞状上皮的变化,酷似残留或新出现的癌细胞。放射引起的食管癌多为鳞癌,腺癌少见,也有软组织肉瘤,其发生时间必须与放射相距 5 年以上^[12]。原子弹爆炸幸存者患食管癌的危险性明显增加,接受内象限照射的患者危险性也增加,220 806 例诊断为乳腺癌的女患者,术后随访最少 10 年,接受放疗者患食管鳞癌的危险性(比人群中自然发病率)增加了 5.4 倍,患食管腺癌的危险性增加 4.22 倍,而未放疗者的危险性并不增加^[13]。头颈部肿瘤或霍奇金病患者接受放疗后食管癌的发生也增加^[13]。

3 照射剂量与放射损伤相关性的临床研究

临床研究揭示了食管照射后的急性反应及后期反应与剂量的关系。未经放射治疗及药物治疗的患者,在 3 周内照射 30 Gy,少数患者可出现胸骨后下咽痛,但照射 40 Gy 以上出现下咽痛或吞咽困难的患者就明显增多;放疗合并化疗时反应提前 1 周出现,终止或完成放疗后绝大部分的患者症状消失^[5]。定量地阐明剂量与后期损伤的关系困难很大。在用高能射线治疗时估计食管的耐受剂量是 60 Gy,每次 2 Gy。高于 60 Gy 剂量-反应曲线是陡峭的,估计照射剂量从 63 Gy 升至 66.5 Gy,可使狭窄和溃疡发生从 5% 升至 50%。大部分文献报道为 6 周照射 60 Gy 以下,后期并发症发生率为 1%~2%,而高于 60 Gy 时则为 5%~6%。有的报道食管良性狭窄发生率较高(18%),原因是 1/3 的良性狭窄患者最后证实为食管癌复发。食管照射 70 Gy 以上出现后期并发症情况研究的较少。有学者认为对于食管癌高于 70 Gy 照射比低于此剂量照射生存率有提高,瘘的发生率并不增加(0.8%),但未提及食管狭窄的情况。

患者年龄、腔内照射、食管的受照体积以及联合化疗对剂量与食管后期损伤的关系产生影响。年龄是一个重要因素,2.5 岁的幼儿仅照射 5 Gy 后就出现狭窄^[6]。食管癌外照射 60 Gy 后,单次给予 20 Gy 内照射,90% 出现放射性溃疡,而采用腔内 2 次照射 12 Gy 或 3 次照射 18 Gy 可明显减少溃疡发生。Emami 等^[14]发现 1/3 食管照射 60 Gy 或 2/3 食管 58 Gy 或全部食管 55 Gy,5 年后 5% 可能出现狭窄或穿孔;1/3 食管照射 72 Gy 或 2/3 食管 70 Gy 或全部食管 68 Gy,5 年后 50% 可能出现狭窄或穿孔。小细胞肺癌单纯放疗 25~55 Gy 出现食管影像学异常 1.6%,较联合放化疗时的 7.7% 低。一般食管的蠕动异常发生在单纯放疗后 4~12 周,而联合放化疗时可提前 1 周^[5]。有报道治疗非小细胞肺癌时最初用联合放化疗出现食管狭窄或瘘的几率(30%)比放疗后再行化疗两周期高许多(2%)。Anurag 等^[15]用三维放疗联合化疗治疗小细胞肺癌,出现食管急性反应 4.8%,食管后期损伤 6.3%,而同期化疗组食管损伤 26.4%,多因素分析显示同期化疗和食管照射剂量 > 58 Gy 与食管损伤有显著性相关。食管癌采用放疗联合化疗(5-Fu、MMC)时有 11% 出现后期良性狭窄。

正常食管受到 45~50 Gy 或更多照射时可以出现明显的放射损伤,在食管癌放疗时出现的可能性更大。食管放射损伤的早期改变包括急性食管炎和蠕动改变,两者均可引起

下咽痛和吞咽困难。后期的病理学改变包括持续或者后来开始的运动机能障碍,因黏膜下层或肌层纤维化而引起的狭窄、溃疡、瘘或出现放射诱发的癌等。早期的改变在照射 60~65 Gy 时发生率约 50%,后期的改变在照射 45~55 Gy 时发生率为 1%~5%。腔内照射、联合化疗大大地增加了损伤的程度。到目前为止,尽管我们对放射损伤已经有了相当多的了解,但是仍不足以揭示食管放射病理学改变的全部机制,尤其是对近年来积极开展的超分割放疗、适形放疗及强调适形放疗(IM RT)所引起的放射病理学改变知之甚少。相信随着更深入的研究有可能帮助我们制定出更好的放射治疗计划。

[参 考 文 献]

- [1] 王颖杰,卢 杨,吕美荣,等.放射治疗对食管癌患者免疫功能的影响[J].蚌埠医学院学报,2002,27(5):398~399.
- [2] Gillette SM, Poulson JM, Deschesne KM, et al. Response of the canine esophagus to irradiation[J]. *Radiat Res*, 1998, 150(3): 365~368.
- [3] Seeman H, Gates JA, Traube M. Esophageal motor dysfunction years after radiation therapy[J]. *Dig Dis Sci*, 1992, 37(2): 303~306.
- [4] Kaplinsky C, Kornreich L, Tiomny E, et al. Esophageal obstruction 14 years after treatment of Hodgkin's disease[J]. *Cancer*, 1991, 68(4): 903~905.
- [5] Coia LR, Myerson RJ, Trepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1 213~1 236.
- [6] Ellenhorn JD, Lambroza A, Lindsley KL, et al. Treatment-related esophageal stricture in pediatric patients with cancer[J]. *Cancer*, 1993, 71(12): 4 084~4 090.
- [7] Ahsan H, Neugut AI. Radiation for breast cancer and increased risk for esophageal carcinoma[J]. *Ann Intern Med*, 1998, 128(2): 114~117.
- [8] Yang ZY, Hu YH, Gu XZ. Non-cancerous ulcer in the esophagus after radiotherapy for esophageal carcinoma: A report of 27 patients[J]. *Radiation Oncol*, 1990, 19(2): 121~129.
- [9] 肖泽芬,杨宗贻,吕 宁,等.放射治疗食管癌穿孔预后因素的分析[J].中华放射肿瘤学杂志,1997,16(4):218~220.
- [10] 肖泽芬.食管癌[A].见:殷蔚伯,谷铎之主编.肿瘤放射治疗学[M].第3版.北京:中国协和医科大学出版社,2002:598~622.
- [11] 肖泽芬,林冬梅,吕 宁,等.32 例食管癌放射治疗后死亡的尸检分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2001,10(2):80~82.
- [12] Fekete F, Mosnier H, Belghiti J, et al. Esophageal cancer after mediastinal irradiation[J]. *Dysphagia*, 1993, 8(3): 289~291.
- [13] Goffman TE, Mckeen EA, Curtis RE, et al. Esophageal carcinoma following irradiation for breast cancer[J]. *Cancer*, 1983, 52(10): 1 808~1 809.
- [14] Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21(1): 109~122.
- [15] Anurag KS, Mary AL, Jeffrey DB. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(2): 337~341.