

鼻咽癌放疗后视神经损伤研究现状

李 丽¹,王 谨¹,石 磊¹,包 勇²,陈媛媛¹,陈 明¹

(1.浙江省放射肿瘤学重点实验室,浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022;

2.中山大学肿瘤防治中心,广东 广州 510060)

摘 要:放疗引起的视神经病变(radiation induced optic neuropathy,RION)由视神经或视交叉受到过量照射引起,是鼻咽癌放疗需尽力避免的并发症。其受到多种因素的影响,放疗的实现方式、剂量分割方式、化疗的使用、并发其他疾病等都影响 RION 的发生发展,但目前对治疗后 RION 的潜伏期、引起并发症的阈值剂量、视神经及视交叉的体积剂量效应等缺乏系统详尽的研究。文章对鼻咽癌治疗后 RION 的研究现状进行综述。

主题词:视神经病变;放射法;剂量分割;药物疗法;鼻咽肿瘤

中图分类号:R739.63 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2015)09-0773-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.09.B015

Research Progress on Radiation Induced Optic Neuropathy in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma

LI Li,WANG Jin,SHI Lei,et al.

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Radiation induced optic neuropathy(RION) is a rare late complication of radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC),resulting in rapidly progressive blindness. Management of RION remains controversial,the best option is to minimize radiation damage to eyes. The risk of toxicity might be caused by radiotherapy techniques,dose-fraction regimes,chemotherapy and complicated diseases,etc. Till now,few studies have adequate data for pre-clinical period of RION,threshold dose and dose-volume outcome modeling of optic nerves and chiasm. This article reviews related research progress on RION.

Subject words: optic neuropathy;radiotherapy;dose fractionation;drug therapy;nasopharyngeal neoplasms

近年来随着调强放射治疗(IMRT)广泛开展,鼻咽癌的局部控制及生存取得了可喜的进步,患者5年生存率已接近80%。随着患者生存期的不断延长,放疗引起的远期毒性也受到越来越多的关注^[1,2]。视觉神经通路及眼球结构,尤其是视神经和视交叉是鼻咽癌放疗中重要的危及器官。放疗引起的视神经病变(radiation induced optic neuropathy,RION)是放疗过程中由于视神经或视交叉受到过量照射引起的一种晚期并发症,多表现为突发性、无痛性、不可逆的视觉丧失,可伴有视野缺失,色觉障碍等症状。发病率从3.1至45%^[3-8],不同肿瘤,不同治疗模式下

RION 发生率不同,如鼻咽癌放疗后 RION 约为3.9%,而复发垂体瘤放疗后则可达13.3%^[5,6]。RION 的发病机制尚不明确,缺乏有效的治疗手段。因此,了解引起视神经损伤的治疗及临床相关因素极为重要,有望为临床降低 RION 的发生和寻找有效治疗手段提供帮助,本文对此进行综述。

1 RION 的临床病理特征

RION 的病理改变以视乳头水肿、出血、颜色变淡或苍白为主,可伴视网膜渗出、出血、棉绒样斑及黄斑病变、小动静脉闭塞、静脉阻塞及新生血管膜增殖或玻璃体出血。对曾接受脑部或头颈部放疗的患者,出现突然发生的、进展迅速的视力下降,眼底镜

基金项目:广东省医学科研基金(A2011196)

通讯作者:陈媛媛,副主任医师,硕士;浙江省放射肿瘤学重点实验室,浙江省肿瘤医院放疗科,浙江省杭州市拱墅区半山桥广济路38号(310022);E-mail:chenyy@zjcc.org.cn

收稿日期:2014-08-05;**修回日期:**2014-09-22

检查发现上述特点,排除肿瘤复发,即可诊断为 RION。放疗造成的血管损伤可能在 RION 发生发展中起决定性作用,但其病理生理过程尚不清楚。

2 不同放疗技术下 RION 的发生率不同

剂量学分析表明,相对于常规放疗和三维适形放疗,IMRT 不仅降低了视神经和视交叉的受照剂量^[9],而且能使剂量分布更加均匀性^[10]。临床研究表明:接受 IMRT 的鼻窦肿瘤患者,视神经、视交叉受到照射的剂量降低,3~4 级 RION 的发生率明显降低^[11]。但目前能证实 IMRT 降低 RION 的发生率的高级别证据仍然缺乏,尚须进一步的研究论证。

3 RION 的潜伏期

RION 发生的潜伏期跨度较大,文献报道从放疗后 3 个月至 14 年不等,临床常见于放疗后 3 年内,发病高峰在 1.5 年。目前认为,潜伏期长短的差异与视神经受照的剂量有关,剂量越高潜伏期越短^[12]。如果双眼都受到照射,通常受照射剂量较高的一只眼先受累,另一只眼在其后很快受累或者数月内受累^[13,14]。但这些研究中,多采取常规放疗,而且通常是单纯放疗。近 20 年来,IMRT 迅速普及,同期化疗在头颈部肿瘤治疗中的地位广泛应用,在现有治疗模式下(IMRT+同期化疗)远期 RION 的发病率、潜伏时间等均缺乏相关研究。

4 引起 RION 的安全剂量

关于视交叉的安全剂量一直存有争议。Emami 等^[15]提出视交叉 5 年出现 5%并发症的概率(TD 5/5)和 5 年出现 50%并发症的概率(TD 50/5)分别为 50Gy 和 65Gy。但实际临床工作中,即使当视交叉、视神经受照剂量达 50Gy 时甚至更高剂量时,视力障碍的发生率并没有超过 5%^[6,15]。现在普遍认为这个剂量偏于保守,50Gy 以下的照射有可能是 RION 发生率为 0 的安全剂量。如果鼻咽癌侵犯蝶窦海绵窦垂体等组织,甚至直接侵犯视交叉的话,如此保守的限制可能会影响肿瘤区域的剂量。部分研究偏向于将视神经、视交叉的限制剂量放在更大的范围内。

有研究认为,当分割剂量小于等于 2Gy 时,总剂量为 55Gy 可能都不会发生 RION,而总剂量在 55~60Gy 时,RION 发生率约在 3%~7%^[16]。Parson 等^[17]的研究则认为总剂量小于 59Gy 并不引起 RION,当大于 59Gy 时,如果分割剂量<1.9Gy 时,RION 的发生率约为 11%。

因为标准的不统一,现有的临床研究采用不同的视交叉(剂量)限制标准,Hoppe 等^[18]将视交叉的剂量限制在 54Gy,而 Martel 等^[8]则将最大剂量限制在 60Gy^[8]。Daly 等的研究中则分别将视神经、视交叉限制在 1%体积最大剂量 54Gy、45Gy。正常组织效益临床定量分析协作组织(QUANTEC)的剂量限制采纳了 Parsons 等的研究结论,即:当分割剂量小于 2Gy 时,最大点剂量(D_{max}) ≤ 55 Gy 时,RION 是非常罕见的;当 D_{max} 在 55~60Gy 之间时,RION 的发生率在 3%~7%,当 D_{max} 超过 60Gy 时,发生率在 7%~20%。临床实践中,在对视神经及视交叉的剂量限制上应该从严,即应最大程度地避免严重并发症(失明)的发生。

造成对视路限制剂量的认识差别很大的原因是多方面的。有些研究是从垂体瘤放疗的经验得出,而有观点认为垂体肿瘤放疗对视交叉的剂量限制可能更为严格,潜伏期可能更短,不能直接拿垂体肿瘤的来推论鼻咽肿瘤的耐受剂量^[13]。而有些是基于常规放疗的经验,没有详细的物理学参数供研究。

5 关于剂量体积效应研究

总的来说,在现阶段发表的文献中,关于体积参数的研究还是相对较少。Martel 等^[8]的研究发现,当最大的点剂量一样时,平均剂量就能更好地反应并发症的发生率。说明可能还是有体积效应现象的存在。研究认为 5%~30%的体积受照射剂量低于 50~60Gy 可能会减少 RION 的发生率^[8,11,19]。Martel 等^[8]认为就视交叉和视神经来说,正常组织并发症发生率(NTCP)要比点剂量好。但小体积器官是否适用于剂量-体积-效应模型本身存争议,而且视交叉可能由 1~3mm 的功能亚单位组成,不同部位的损伤可能导致不同视野的缺失,给临床准确评估损伤并分级增加难度,也使普通的 NTCP 模型难以准确预测 RION 的发生。

6 分割剂量对 RION 的影响

分割模式对 RION 发生的影响是显著的。在视交叉和视神经总剂量均在 60~70Gy 的情况下,分割剂量大于 1.9Gy 的时候 RION 发生率为 50%, 小于 1.9Gy 分割剂量时 RION 发生率为 11%。总剂量低于 70Gy 时,当分割剂量为 1.2Gy 几乎没有 RION 的发生。即使剂量在 70~83Gy,1.2Gy 发生 RION 的概率仅为 12%^[17]。Bhandare 等^[13]的研究显示,相同的总剂量下,加速超分割照射(一日两次的照射)也较常规分割明显降低 RION 的发生率。因此,对视神经和视交叉来说,1.9Gy 及以下的分割剂量被认为是安全的^[19]。

立体定向治疗是复发鼻咽癌重要的治疗手段,但低分割下视通路的限制剂量还未可知。Leavitt 等^[20]分析认为,单次分割时,视通路接受的最大剂量>12Gy 时,RION 的发生率超过 10%;在 Pollock 等^[21]的研究发现,视通路单次低于 12Gy 的照射不引起 RION。Minniti 等^[22]发现视神经受到 5×5Gy 分割剂量的照射也不引起 RION。

分割剂量影响 RION 的原因可能是因为视交叉 α/β 极小,在 -7~2 之间。目前的观点认为,改变分次剂量对肿瘤影响不如对视交叉大,当肿瘤靠近视交叉时,可考虑适当降低分割剂量,在不影响局控率的情况下降低 RION 的发生率。

7 化疗对 RION 的影响

长春新碱、顺铂等化疗药物本身导致视交叉的受损^[23,24],可能是因为化疗药物的进入,导致血管损伤加重,血流下降导致纤维化。Bhandare 等^[19]的研究发现,当剂量高于 50Gy 时,化疗才有可能增加视交叉的损伤,但有待进一步的证实。但更多的研究认为化疗可能不会加重 RION 的发生。总之,化疗对 RION 的影响是不明确的,缺乏大样本的研究。

8 其他影响 RION 的因素

伴发糖尿病患者放疗后 RION 发生率可能升高^[25],而年龄、性别、高血压等未发现与 RION 的发生相关。在出现相关症状后,尽早开始高压氧、血管紧张

素转化酶抑制剂(ACEI)治疗可能会降低严重 RION 发生率。

9 展 望

近年来鼻咽癌治疗模式改变,IMRT 广泛开展,可能改变 RION 的发生率及发病进程等。因此,未来可能开展多中心、前瞻性、基于 IMRT 技术的临床研究,准确评估 RION 的发生率,得出阈值剂量,及进行剂量效应分析。而对 RION 影像学特征的认识和分析有助于发现早期 RION;再者,抗血管生成药物,如安维汀等,有望用于 RION 的治疗。

总之,RION 是导致鼻咽癌放疗后生活质量下降的严重并发症,但对引起 RION 的放疗剂量,分割方式对 RION 的影响等尚不明确。期待基于现代放疗技术的大样本、前瞻性研究提供高级别证据,为临床决策提供参考。

参考文献:

- [1] Zhou MZ, Li DS, Chen ZJ, et al. Over 10 years follow-up for survivors with nasopharyngeal carcinoma after conventional radiotherapy [J]. Journal of Chinese Oncology, 2014, 20(7): 551-554. [周明镇, 李东升, 陈志坚, 等. 鼻咽癌常规放射治疗后 10 年以上生存者的随访观察[J]. 肿瘤学杂志, 2014, 20(7): 551-554.]
- [2] Chen YY, Zhao C, Wang J, et al. Intensity-modulated radiation therapy reduces radiation-induced trismus in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective study with >5 years of follow-up [J]. Cancer, 2011, 117 (13): 2910-2916.
- [3] Kalapurakal JA. Radiation therapy in the management of pediatric craniopharyngiomas—a review [J]. Childs Nerv Syst, 2005, 21(8-9): 808-816.
- [4] van den Bergh ACM, Hoving MA, Links TP, et al. Radiation optic neuropathy after external beam radiation therapy for acromegaly: report of two cases [J]. Radiother Oncol, 2003, 68(2): 101-103.
- [5] Verma J, McCutcheon IE, Waguespack SG, et al. Feasibility and outcome of re-irradiation in the treatment of multiply recurrent pituitary adenomas [J]. Pituitary, 2013 Nov 23. [Epub ahead of print]
- [6] Zhao ZL, Lan Y, Bai S, et al. Late-onset radiation-induced optic neuropathy after radiotherapy for nasopharyngeal

- carcinoma[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(5):702–706.
- [7] Jiang GL, Tucker SL, Guttenberger R, et al. Radiation-induced injury to the visual pathway [J]. *Radiother Oncol*, 1994, 30(1):17–25.
- [8] Martel MK, Sandler HM, Cornblath WT, et al. Dose-volume complication analysis for visual pathway structures of patients with advanced paranasal sinus tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 38(2):273–284.
- [9] Mock U, Georg D, Bogner J, et al. Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal, and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(1):147–154.
- [10] Kam MKM, Chau RMC, Suen J, et al. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(1):145–157.
- [11] Hoppe BS, Stegman LD, Zelefsky MJ, et al. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting—the MSKCC experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(3):691–702.
- [12] Kline LB, Kim JY, Ceballos R. Radiation optic neuropathy [J]. *Ophthalmology*, 1985, 92(8):1118–1126.
- [13] Mayo C, Martel MK, Marks LB, et al. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3 Suppl 1):S28–S35.
- [14] Mihalcea O, Arnold AC. Side effect of head and neck radiotherapy: optic neuropathy[J]. *Oftalmologia*, 2008, 52(1):36–40.
- [15] 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.
- [16] Parsons JT, Bova FJ, Mendenhall WM, et al. Response of the normal eye to high dose radiotherapy [J]. *Oncology (Williston Park)*, 1996, 10(6):837–848, 851–852.
- [17] Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, et al. Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: analysis of time-dose factors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 30(4):755–763.
- [18] Hoppe BS, Nelson CJ, Gomez DR, et al. Unresectable carcinoma of the paranasal sinuses: outcomes and toxicities [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(3):763–769.
- [19] Bhandare N, Monroe AT, Morris CG, et al. Does altered fractionation influence the risk of radiation-induced optic neuropathy? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(4):1070–1077.
- [20] Leavitt JA, Stafford SL, Link MJ, et al. Long-term evaluation of radiation-induced optic neuropathy after single-fraction stereotactic radiosurgery [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(3):524–527.
- [21] Pollock BE, Link MJ, Leavitt JA, et al. Dose-volume analysis of radiation-induced optic neuropathy after single-fraction stereotactic radiosurgery [J]. *Neurosurgery*, 2014 Jun 4. [Epub ahead of print]
- [22] Minniti G, Esposito V, Clarke E, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with skull base metastases from systemic cancer involving the anterior visual pathway [J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9:110.
- [23] Sanderson PA, Kuwabara T, Cogan DG. Optic neuropathy presumably caused by vincristine therapy [J]. *Am J Ophthalmol*, 1976, 81(2):146–150.
- [24] Griffin JD, Garnick MB. Eye toxicity of cancer chemotherapy: a review of the literature [J]. *Cancer*, 1981, 48(7):1539–1549.
- [25] Gardiner TA, Amoaku WM, Archer DB. The combined effect of diabetes and ionising radiation on the retinal vasculature of the rat [J]. *Curr Eye Res*, 1993, 12(11):1009–1014.