

高壓氧治療用於延遲性放射線傷害

台北榮民總醫院 呼吸治療科 *胸腔部 余文光 李毓芹*

前言

根據衛生署統計，癌症在過去三十多年來一直是國內十大死亡原因的首位。臨床上癌症治療困難且死亡率高，因此發展許多治療惡性腫瘤的方法，包括外科手術、化學治療(chemotherapy)、標靶治療(target therapy)與放射線治療(radiation therapy)，希望能夠達到治癒的效果。其中的放射線治療乃是利用高劑量的游離輻射照射腫瘤區域，藉以殺死或破壞癌細胞，抑制它們的生長。

放射線治療引起之身體損傷

放射線治療的優點在於放射線只會影響照射腫瘤及其周圍部位，不會影響全身。雖然藉由電腦的精密運算，可以將放射線盡量限制在腫瘤體積範圍內，但是在治療時腫瘤周圍的正常組織仍免不了受到一些放射線，而引起組織的損傷。放射線治療癌症後引起的傷害大致上可分成急性、亞急性與慢性三種。急性併發症是在治療期間或剛結束治療後發生，例如急性皮膚炎或是黏膜炎(口腔炎、咽喉炎、食道炎、胃炎、直腸炎)，嚴重程度跟放射治療的累積劑量與時間有關，但是多為自限性，臨床上只需要症狀治、補充水份與營養，約數周後可以改善。放射線引起之亞急性傷害則侷限於少數器官，例如肺臟與神經，臨床症狀包括乾咳、呼吸急促(radiation pneumonitis)、或是背部沿伸至下肢有觸電的感覺(Lhermitte's syndrome)，此併發症會持續數個月，雖然可用類固醇治療，但是並沒有其他特別有效的治療方式，而且有可能演變成慢性傷害。至於慢性併發症則多在治療後數月至數年後出

現(多為6個月後)，且多半為漸進性與逐漸嚴重，甚至引起死亡¹。臨床上放射線造成的延遲性傷害(delayed radiation injury)，包括放射性骨壞死(osteoradionecrosis)、放射性膀胱炎(radiation cystitis)、放射性大腸炎(radiation proctitis)、喉壞死(laryngeal necrosis)、軟組織壞死(soft tissue necrosis)與神經系統傷害(neurologic radiation injury)。

放射線治療引起延遲性放射線傷害之原因

引起放射線照射後之延遲性傷害，原因複雜，並非只有單一致病機轉。一般認為放射線照射區域的血管發炎萎縮，無法運送足夠的養份與氧氣，以提供細胞與器官使用，之後傷害逐漸形成。目前被大家廣泛接受的是由Marx學者提出的3H理論，癌症患者在接受放射線影治療的區域會出現彌漫性微血管萎縮和組織纖維化，血管分布減少(hypovascularity)、缺氧(hypoxia)與細胞減少(hypocellularity)的現象²，也就是所謂的纖維-萎縮化(fibro-atrophic effect)³。另外，也有學者提出細胞或組織在接受放射線照射後，會釋放出細胞激素，引起正常組織的急性傷害、或是經過一段潛伏期後(latent period)，演變成血管萎縮與纖維化⁴。

高壓氧治療用於延遲性放射線傷害

目前對於延遲性放射線傷害的治療並沒有特別有效的方法，多為症狀治療為主。自西元1970年代，便有學者利用高壓氧來治療放射線造成的延遲性傷害。如今在美國，約有50%的病患在發生放射線延遲性傷害後接受高壓氧治療。並且也有論文指出，在某些特殊情況下，預防性高壓氧治療(prophylactically hyperbaric

oxygen therapy)可以有效的減少放射線延遲性傷害發生的機會。

高壓氧治療的定義為將病患放置於一個完全密閉的壓力艙內，以空氣或氧氣將壓力艙內加壓到超過1大氣壓力下(通常為大於1.4絕對大氣壓)，病患再經由面罩或頭罩開始呼吸濃度百分之百的純氧。利用高壓氧治療，可以(1)增加血液及組織中氧分壓，進而促進纖維母細胞製造膠原蛋白與促進傷口癒合；(2)刺激造骨細胞形成骨骼；(3)減少組織纖維化；(4)提高白血球吞噬能力與抑制厭氧菌的生存；(5)減輕組織水腫。另一方面，Thom提出高壓氧可以刺激骨髓中內皮前驅細胞(endothelial progenitor cell)釋放至血液中，而內皮前驅細胞具有促進血管新生作用(neovascularization)與傷口癒合⁵。此外，高壓氧可以促進幹細胞(stem cells)生長並具有促血管成形(vasculogenesis)作用，這些作用會使幹細胞移行(mobilization)至放射線照射後的受損組織中，進而促進血管生成(angiogenesis)⁶。而促進放射線照射後的受損組織內血管新生，乃是高壓氧治療放射線後引起軟組織壞死或骨頭壞死最重要的一項因子。

美國癌症醫學會在去年8月於「癌症」雜誌上刊登出一篇文章，針對慢性放射線性組織傷害(chronic radiation tissue injury)的患者，使用高壓氧治療⁷。根據其統計的結果，除了胃與小腸之外，其餘的慢性放射線性組織傷害皆有高達八成以上的進步。尤其在下頷骨放射線性骨壞死(mandible or jaw osteoradionecrosis)，若是配合口腔外科手術治療(清創或重建手術)，更有九成以上的進

步。目前國內對於放射性組織壞死使用高壓氧治療，是包括在全民健保支付的適應症範圍內。

高壓氧用於預防延遲性放射線傷害

根據放射線照射後之延遲性傷害致病機轉，若能在疾病發生前給予預防性高壓氧治療，理論上或許可以減少發生機率。Marx於1985年提出一份研究報告，針對已接受口腔放射線治療累積計量達6800cGy以上的患者，如果需接受拔牙治療，在拔牙之前分成二組，一組給予抗生素penicillin預防性治療，另一組接受20次連續每天高壓氧治療，拔牙之後再接受10次高壓氧治療。單純使用抗生素預防的病患高達29.9%在拔牙之後會產生放射線骨壞死，接受高壓氧治療的病患只有5.4%產生放射線骨壞死⁸。而且給予penicillin預防的組別發生較為嚴重的放射線骨壞死。由此可知，高壓氧可以用來預防放射線照射後因外傷原因產生骨壞死的機會與降低嚴重程度。但是並非每位接受放射線治療的患者，之後都會發生延遲性放射線傷害。所以目前有研究學者，試圖利用身體中的細胞激素的變化，找出接受放射線治療之後容易發生延遲性傷害的高危險群。

結語

放射線引起的延遲性組織傷害的臨床變化是複雜且漸進嚴重的，病人往往承受著長期患部疼痛、身體殘障和心理的痛苦。若能經由不同的專業醫師依照個別病患的疾病嚴重程度共同治療，包括外科清創、重建手術與高壓氧治療，必能達到最佳治療效果，以減輕放射線延遲性組織傷害對身體的影響。

參考文獻

1. Feldmeier JJ: Hyperbaric oxygen therapy and delayed radiation injured (soft tissue and bony necrosis): 2012 update. *Undersea Hyperb Med* 2012; 39: 1121-39.
2. Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak P, et al: Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg* 1990; 160: 519-24.
3. Delanian S, Lefaix J: Current management for late normal tissue injury: radiation-induced fibrosis and necrosis. *Semin Radiat Oncol* 2007; 17: 99-107.
4. Rubin P, Finkelstein J, Shapiro D: Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 93-101.
5. Goldstein LJ, Gallagher KA, Bauer SM, et al: Endothelial progenitor cell release into circulation is triggered by hyperoxia-induced increase in bone marrow nitric oxide. *Stem Cells* 2006; 24: 2309-18.
6. Bedwinek JM, Shukovsky LJ, Flecher GH, et al: Osteonecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell cancers for the oral cavity and naso- and oropharynx. *Radiology* 1976; 119: 665-7.
7. Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE, et al: Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer* 2012; 118: 3860-8.
8. Marx RE, Johnson RP, Kline SN: Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc* 1985; 111: 49-54. 

