

文章编号: 1007-4627(2010)03-0317-06

放疗中二次原发性肿瘤的研究进展*

张昕^{1, 2, 3, 4}, 张红^{1, 2, 3, #}

(1 中国科学院近代物理研究所, 甘肃 兰州 730000;

2 中国科学院重离子束辐射生物医学重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

3 甘肃省重离子束辐射医学应用基础重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

4 中国科学院研究生院, 北京 100049)

摘要:回顾了辐射致癌方面的研究进展和二次原发性肿瘤在放射医学领域中的提出和发展, 总结了辐射致癌的一般特征以及主要医用放射性装置对二次原发性肿瘤发病的影响。重点阐述了年龄、性别、组织敏感性和照射剂量等重要影响因素在二次原发性肿瘤发病上造成的差异和原因。讨论了部分潜在的影响因素。展望了二次原发性肿瘤方面研究的前景和在放射治疗领域中的重要意义。

关键词: 辐射致癌; 二次原发性肿瘤; 放射治疗

中图分类号: R818

文献标识码: A

1 引言

二次原发性肿瘤(second primary cancer)指由治疗首发肿瘤所引起的新肿瘤, 是一种医源性肿瘤, 是放疗最严重的远期效应, 影响患者治疗后远期生活质量, 并且威胁患者的生命安全。因此, 进行二次原发性肿瘤相关研究, 可以为正确评估医用放射线的风险提供支持, 对于放疗技术以及医护的改进具有指导意义。本文就电离辐射致癌和放疗引起的二次原发性肿瘤等问题进行综述。

2 发展历史

电离辐射诱发二次原发性肿瘤的相关研究在近 20 年才逐渐得到重视, 但是辐射致癌效应的发现却有着很长的历史。1895 年 W. K. 伦琴发现 X 射线之后不久就观察到了 X 射线照射所带来的有害影响, 首先观察到的是急性反应。例如, 皮肤在受照射之后短时间内出现红肿和水泡。1902 年, 第 1 例与辐射相关的癌症得到确认, 该病例为辐射诱导的皮肤癌。随着病例不断增多, 恶性肿瘤作为辐射的远期效应逐渐得到确认。早期发现的辐射相关恶性

肿瘤包括白血病、皮肤癌、淋巴瘤和脑部肿瘤等, 大多见于没有采取适当安全防护措施的放射学工作者^[1]。早期的假说认为, 辐射致癌存在安全阈值, 受照射剂量在阈值以下时不会引起疾病, 当照射剂量超过阈值才会产生危险, 小剂量电离辐射可致癌的观点在 20 世纪 50 年代之前一直未被接受^[2]。

20 世纪 50 年代后期, 日本的 ABCC(Atomic Bomb Casualty Commission)-RERF(Radiation Effects Research Foundation)等机构开始了对日本原子弹爆炸幸存者的观察研究和健康状况随访, 调查年龄段覆盖全面、样本量大和调查数据收集严格, 为辐射致癌以及二次原发性肿瘤方面的研究提供了大量的研究数据。世界各地大型的医疗机构对于受过 X 射线辐照的病人(例如: X 射线成像诊断和 X 射线治疗甲状腺增生等)的随访观察大部分始于这个时期, 随后一部分国际组织进行了很多流行病学方面的群体研究, 这些研究数据支持了新的假说, 即辐射诱发的恶性肿瘤发生率与接受照射的剂量成线性关系, 没有确定的阈值。但关于辐射治癌是否存在安全阈值的问题至今仍然存在争议。

早期以往由于医疗条件有限, 癌症患者治疗后

* 收稿日期: 2009-12-22; 修改日期: 2010-07-13

* 基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973)资助项目(2010CB834202); 国家自然科学基金重点项目(10835011); 甘肃省重大科技专项项目(O702NKDA045; 0801NKDA001)

作者简介: 张昕(1982-), 男(汉族), 甘肃白银人, 在读硕士, 从事生物物理研究; E-mail: zhangxin02st@163.com

通讯联系人: 张红, E-mail: zhangh@impcas.ac.cn

存活期较短,并且随访时间短(一般小于 10 a),对于二次原发性肿瘤的发病率预计偏低。近年来,随着患者的长期生存率提高、治愈后的随访观察年限加长,统计接受放疗的癌症患者当中二次原发性肿瘤的累积发病率高达 20%^[3],因此对二次原发性肿瘤相关研究开始得到医学界的重视。

近 20 年来,尽管辐射致癌和二次原发性肿瘤发病的机理、相关流行病学研究等方面都有了相当大的进步,但是对于某些问题始终没有得到明确的阐释,线性无阈值模型仍然备受争议,没有得到完全证实;另一方面,辐照的安全阈值至今仍没有明确的公认数值;低剂量照射与其致癌性的关系等问题也没有明确的结论,相关工作有待开展。

3 辐射致癌的基本特点

辐射致癌的基本特点公认的主要有以下 5 点:

(1)大部分的肿瘤发病率在辐照后都会升高,且仅单次辐照就可能在数年之后引起发病;(2)辐射诱导的恶性肿瘤和自然发生的恶性肿瘤并没有本质上的区别,无法从肿瘤性质上来区别,辐射致癌效应的体现主要依据流行病学调查所获得的统计数据^[4];(3)辐射致癌和年龄相关因素有一定联系,受照射时的年龄可能是最重要的宿主因素,影响到随后的肿瘤发病风险,儿童对辐射致癌作用更为敏感,因此受辐照的年龄越小造成的影响越大;(4)发病率与剂量之间的关系在各种癌症中存在差异,但是总体来说,在一定范围内,发病的风险与所受辐照剂量成线性关系,高剂量照射引起癌症的可能性更大,但是低剂量区的剂量反应关系还存在争议;(5)辐射诱导的白血病发病率具有波浪式特点,照射后 4—8 a 间发病风险最高,随后降低,在 15 a 左右再次达到发病高峰期,但在照射后 20 a 时风险降低至正常水平。相比之下,实体瘤则至少有 10 a 的潜伏期,在照射之后 25 a 时发病风险开始下降^[5]。

4 医用放射源的种类与其诱发肿瘤的相对风险

医用放射性装置主要分为诊断仪器和治疗仪器。前者主要有: X 射线透视仪和 CT(computed tomography)扫描仪等;治疗仪器主要有:⁶⁰Co 治疗仪、 γ 刀以及各种医用加速器。X 射线和 CT 使

用较多,医用 X 射线占人工放射源总量的 58%^[6],因此相关统计数据和研究较为充分,而其他医用放射性装置的远期效应调查相对比较缺乏,有待于进一步收集。

作为诊断使用的 X 射线装置是为数最多的人工放射源, X 射线的总照射量占世界人口人工放射源照射总量的 14%。根据 14 个国家的统计预测,放射成像所引起的恶性肿瘤发病率为 0.6%—1.8%,美国癌症死亡当中有 0.5%可归因于诊断性 X 射线,日本的相关数据为 3.2%^[7]。由于 X 射线的照射剂量通常较小(一般小于 10 mGy),所以对于个人的风险相对较小,但是在人口基数较大时, X 射线照射引起的肿瘤发病也是不可忽略的。

近年来,CT 在诊断方面的使用发展迅速,CT 比 X 射线照射剂量更大,对应同等的器官照射检测,CT 的器官分布剂量远远超过 X 射线。例如,常规前后部结合腹部 X 射线检查对胃部的照射剂量接近 0.25 mGy,而腹部 CT 扫描的照射剂量大约为 X 射线检查的 50 倍^[7]。有数据表明,1991 至 1996 年间预计全美癌症发病当中有 0.4%来源于 CT 照射诊断,至 2006 年预计达到了 1.5%—2.0%,随着 CT 的大量使用,呈明显上升趋势。CT 在儿科检查中的使用所造成的风险更大,CT 检查对 1 岁婴儿的存活风险影响分别为 0.18%(腹部)和 0.07%(头部),较成人高出一个数量级^[8]。

因此对于医用放射性装置的使用需要同时考虑到治疗效果和不良反应,对治愈率和治疗的负面影响进行全面评估和权衡非常重要。通常,对重症患者实施有效的治疗手段是首要选择,而对于儿童的治疗就需要更多地考虑治疗所造成的负面效果。

5 影响二次原发性肿瘤发病的因素

5.1 年龄

患者接受照射时的年龄可能是影响二次肿瘤发病的最重要的宿主因素,从早期文献记录到最近的研究都肯定了这一点^[4,6]。从辐射敏感性的角度考虑,组织的辐射敏感性与其细胞的增殖能力相关,低龄个体的辐射致癌风险相对较高的原因可能是组织处于发育阶段,细胞增殖和各方面活动相对更加活跃,所以辐射敏感性更高,这一点已经在乳腺、肺部、胃、甲状腺和结缔组织的肿瘤发病当中得到证实^[9]。大量的流行病学统计结果显示,尤其是在

放疗甲状腺增大之后,儿童接受放疗之后二次肿瘤发病风险的增加比成人更明显^[10]。

儿童发病风险较高是因为其处于发育阶段,个体的辐射敏感性较高。另外儿童的生命周期较长,在相对比较长的时期内辐射对机体造成的损伤会渐渐积累,并且产生恶性转化导致癌症发病,因此随着随访年限的加长,儿童的累计发病率就会明显高于成人。

另外,有研究表明,10—16岁年龄的女性在接受放疗之后乳腺癌发病率远远超过年龄小于10岁的对照组,但在20岁之后接受放疗的女性的乳腺癌发病率相对有所降低,造成这种情况的原因可能是10—16岁期间为女性乳腺的发育期,受激素影响乳腺癌发病率有所提高^[10,11]。

5.2 性别差异

性别因素造成的辐射致癌风险差异,在不同的文献和不同的计算模型中得到的数据不同,但是大部分统计结果都显示,女性的发病风险要高于男性,但这种差别在排除性别特异性肿瘤之后就变得不明显。

LSS(Life Span Study,日本原子弹爆炸幸存者生存期研究)统计表明,从整体的实体瘤发病相对风险来看,相同剂量或相同年龄段的女性发病风险均要高于男性,差距大约在10%。根据LSS统计结果预测,如果接受照射时年龄为30岁,当到达70岁时,男性实体瘤发病率与照射剂量的关系为每Gy上升35%,而相对的女性发病率为每Gy上升58%,女性与男性的额外绝对发病率(excessive absolute rate,简称EAR)之比为1.4(90% CI 1.1; 1.8),性别差异所造成的癌症发病非常明显。但是这一差距在排除性别专一性肿瘤类型(乳腺癌、前列腺癌和生殖器官肿瘤)之后明显降低,EAR分别为:男性48,女性44,女性与男性的比值为0.9。这些都表明,排除性别专一性肿瘤之后女性的发病数与男性的差别不大^[12]。BEIR VII(Biological Effects of Ionizing Radiation)报告的统计结果也显示,女性的实体瘤发病死亡率比男性高出37.5%,消化系统肿瘤和乳腺癌发病在其中所占比例较大。因为流行病学调查群体不同,文献中的观察结果存在一定差异,但女性辐射致癌的发病风险和实际发病率均不同程度的高于男性,这点毋庸置疑。

研究已经证实,乳腺组织辐射敏感性高,乳腺癌发病在女性肿瘤发病中所占比例较大,这可能也是造成肿瘤发病性别差异的部分原因。另外也有相关研究表明,某些非性别专一性肿瘤发病中,女性的发病率也高于男性。例如,放疗之后女性的甲状腺肿瘤发病率明显高于男性。但在原子弹爆炸幸存者中男性患白血病以及呼吸系统肿瘤的危险度均高于女性^[9]。

5.3 组织敏感性差异

各方面的资料和动物实验都证明,足够剂量的电离辐射也会引起癌症。不同组织的敏感性差异很大,但是全部组织都有辐射致癌的危险^[9],这一点在二次原发性肿瘤的发病中也已经证实。二次原发性肿瘤的分布范围非常广泛,几乎在所有的组织中都有发病,但是各种组织的自然易感性和辐射致癌的敏感性之间没有明确的关系。例如,甲状腺癌的自然发病率很低,但辐射诱导发病率高;乳腺癌的自然发病率和辐射诱导发病率都较高;结肠癌的自然发病率高,但辐射诱导发病率低。总体来说,得到公认的是乳腺、甲状腺和骨髓的敏感性较高,而肾、膀胱和子宫的敏感性较低^[2]。根据日本原子弹爆炸幸存者研究中各组织发病对总体实体瘤发病的贡献度分别为:女性乳腺(27.1),甲状腺(24.5),皮肤(非黑色素)(23.2),肺(14.7),脑与中枢神经系统(13.0),口腔(11.4),结肠(11.4),卵巢(10.3),食道(10.2),肝脏(8.1),胃(7.2),胰腺(4.8),直肠(3.7),肾脏(2.7),前列腺(2.2),胆囊(1.0),基本与早期观测的结果相吻合^[12]。白血病发病在辐射致癌中相对比较显著,在早期研究中倍受关注,部分原因可能是白血病相对实体瘤发病的潜伏期更短,发病较早。

也有研究结果表明,组织的辐射敏感性与所处发育阶段相关,辐射所引起的细胞凋亡、功能损伤和发育停滞等现象在年龄谱内均有变化,相对来说发育阶段的儿童组织辐射敏感性更高^[13]。

5.4 剂量

放射线主要靠引起电离事件来发挥生物学效应。照射剂量大小决定能否在组织内引起足够多的电离事件,从而对肿瘤细胞产生杀灭作用,因此剂量的大小是影响疗效的重要因素。肿瘤细胞辐射耐受性比正常细胞明显增高。在放疗中,为了尽可能

杀灭肿瘤细胞需要进行大剂量的照射,但大剂量照射会对周围的正常组织产生不利影响。二次原发性肿瘤发病就是因为周围组织受照射之后产生恶性转化的。大剂量照射会破坏细胞功能,影响细胞增殖能力,引起细胞凋亡,因此大剂量照射对正常组织的影响取决于杀灭作用和诱导恶性转化之间的微妙的平衡。在一定范围内,随剂量的增加,致癌作用更加明显,在对首发肿瘤的治疗中放疗剂量越大,二次肿瘤发病风险越高。在动物实验和细胞实验中也证实,当剂量在 1—5 Gy 时,细胞的转化率与剂量呈线性关系^[14];当剂量增加到一定程度时,细胞更趋向于死亡,恶性转化率呈下降趋势。病例对照研究结果显示,当照射剂量大于 30 Gy 时,二次原发性肿瘤发病中的甲状腺肿瘤发病率呈下降趋势^[15]。

在照射剂量与肿瘤发病风险的关系方面,大部分研究都支持线性无阈值假说,即照射剂量与发病风险成正比,剂量反应模型为一次线性^[5, 6]。对日本原子弹爆炸幸存者的研究已经证实,照射剂量在 0—2 Gy 区间时,线性剂量反应模型与观察所得结果最为吻合^[12]。低剂量区段的剂量反应问题非常复杂,暂时没有明确和完全可信的说法。线性剂量反应模型目前还存在争议,有部分研究结果仍然支持辐射致癌存在阈值。例如,有研究表明,日本原子弹爆炸幸存者中最低的实体瘤引发剂量为 40 mGy,而小于该剂量时无明显健康危害^[16]。

5.5 其它因素

(1) 第一次原发性肿瘤的潜在影响

虽然二次原发性肿瘤发病非常广泛,在各种组织器官中都有发病,但并非完全没有规律,二次原发性肿瘤发病位点往往在原发性肿瘤接受放疗时的照射野内、或者边缘是相对接受了高剂量和中等剂量照射的区域^[3]。例如,放疗甲状腺肿瘤和霍奇金病之后乳腺癌的发病率升高非常明显^[17—19],而在对宫颈癌的放疗之后直肠、卵巢、膀胱和阴道的肿瘤发病都有明显增加^[20]。由此可见,原发性肿瘤与二次原发性肿瘤的发生有着密切的关系。

(2) 生活习惯对发病风险的影响

在对肺癌患者的调查中发现,在开始治疗的 6 个月内戒烟的患者发生二次原发性肿瘤的相对风险为 11(CI, 4.4—23),持续吸烟的患者相对风险为

32(CI, 12—69),吸烟患者肿瘤发病风险明显高于戒烟患者^[21];对于口和咽部肿瘤和相继的二次原发性肿瘤的调查显示,酗酒对于口、咽部发病风险有提高作用^[22]。这些调查结果表明,生活习惯和生活环境的不同会对二次原发性肿瘤的发病造成影响,在流行病学调查中应该把此列为考虑因素。

(3) 药物对发病风险的影响

化疗药物的配合使用会影响到二次原发性肿瘤的发病率。例如,烷化剂药物的使用会显著提高放疗所导致的白血病发病率^[23],但是不同的肿瘤类型和不同的药物对于发病风险的影响不同,而且相关研究缺乏大的群体调查数据支持,所以不能一概而论^[15]。内部放射性药物对发病风险也有一定影响。例如,¹³¹I 在用于治疗甲状腺肿大的过程中会明显增加二次原发性肿瘤的发病风险,在医疗使用中需要慎重对待可能造成的有害影响^[24, 19]。

(4) 遗传因素

遗传因素作为先天因素在一定程度上会影响到个体癌症发病的几率和组织辐射敏感性,因此个体遗传因素的差异同样会影响到二次原发性肿瘤的发病。流行病学调查表明;遗传性视网膜母细胞瘤患者的二次原发性肿瘤发病率高于正常人群 13 倍之多,非遗传性视网膜母细胞瘤患者发病率则相对较低,几乎接近正常人群^[23];多发性神经纤维瘤和基底细胞瘤患者首次肿瘤发病之后往往伴随着多种二次原发性肿瘤发病,其发病的组织分布广,发病率远远高于正常人群^[25]。

6 问题与展望

现有的二次原发性肿瘤发病的各种预测模型大致都建立在以下 4 个方面的数据来源上:(1)日本的 ABCC-RERF 等机构对于日本原子弹爆炸幸存者的观察结果;(2)美国的 BEIR 委员会(Biological Effects of Ionizing Radiation Committee),ICRP(International Commission on Radiological Protection),SEER(Surveillance, Epidemiology and End Results Program)等组织和项目以及各地医疗机构的流行病学调查;(3)前苏联切尔诺贝利核泄漏等相关事件的调查随访结果;(4)各地关于核泄漏事件所进行的后期观察报告。其中,日本原子弹爆炸幸存者的长期观察统计数据最为详细,但是原子弹爆炸所造成的辐射和常规放疗使用的放射线性质上

存在差异,在作为衡量辐射致癌风险的标准时可能造成误差。另外,原子弹爆炸幸存者生存期研究(LLS)中大部分个体照射剂量当量为5—200 mSv,75%的成员接受照射剂量大于5 mGy^[12],特殊的剂量分布可能导致其应用于低剂量致癌风险评估时出现误差;大型医疗机构和癌症研究组织的调查结果又因为地域、使用的医疗装置和患者人群的状况等因素不同,而具有一定的局限性,观察和统计得出的结果往往不一致,难于得到确定的指标,需要开展进一步的工作。

由于从细胞发生恶性转化到发展成恶性肿瘤是多次突变与体内环境共同作用的结果^[26],因此从细胞水平研究得出的数据只能部分解释个体癌症发病的机理,对于预测癌症发病风险起到的作用非常有限。

关于辐射致癌的剂量反应模型以及是否存在阈值、阈值大小等问题一直存在争议。线性无阈值理论能较好地解释高剂量与致癌风险之间的关系,但是线性外推所得低剂量部分数值与实际观察结果不一致,证明该模型的应用具有很大的局限性。关于诱导发病的最低剂量的观察结果也存在分歧,始终没有定论。

随着对原发肿瘤的治愈率逐渐提高,对于二次原发性肿瘤的预防和治疗就显得日益重要,开展流行病学调查和研究工作以预测发病风险,对于提高治疗后患者的长期存活率以及制定辐射防护标准具有举足轻重的意义。重离子束作为致密的电离辐射,具有高传能线密度和能量沉积集中等优越性,在肿瘤治疗方面具有良好的应用前景。但目前关于重离子束放疗的远期效应方面研究相对比较缺乏。因此依托兰州重离子加速器装置 HIRFL 的优势开展相关研究可以为重离子治癌安全性提供基础数据,进而改进治疗方案,为患者带来福音。我们计划从以下3个方面着手工作:(1)与甘肃省肿瘤医院开展合作,以取得X射线放疗的远期效应临床数据作为参考;(2)以小鼠、斑马鱼等动物建立动物模型,从个体水平研究重离子放疗的远期效应;(3)检测重离子束辐照所引起的染色体畸变和DNA损伤等指标在辐照后50代以内的变化,从细胞水平对其远期效应进行一定的研究。辐射远期效应和二次原发性肿瘤相关研究相对周期较长,存在各种困难和挑战,但意义重大,任重道远。

参考文献(References):

- [1] Williams H J, Davies A M. *European Radiology*, 2006, **16**(3): 619.
- [2] Raymond W Ruddon. *Cancer Biology*. 4th ed. UK: Oxford University Press, 2007, 43—45.
- [3] Tubiana M. *Radiotherapy & Oncology*, 2009, **91**(1): 4.
- [4] Hall P F. *Medical Oncology*, 1991, **8**(3): 141.
- [5] Boice J D. *Cancer*, 1981, **47**(5): 1081.
- [6] Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation—BEIR VII-Phase 2*. Washington(US): The National Academies Press, 2005.
- [7] Berrington de Gonzalez A, Darby S. *Lancet*, 2004, **363**(9406): 345.
- [8] Brenner D, Elliston C, Hall E, *et al.* *American Journal of Roentgenology*, 2001, **176**(2): 289.
- [9] Vincent T De Vita, Jr Samuel Hellman, Steven A Rosenberg. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 5th ed. USA: Lippincott-Raven, 2001.
- [10] Neglia J P, Friedman D L, Yasui Y, *et al.* *Journal of the National Cancer Institute*, 2001, **93**(8): 618.
- [11] Camps M J, Crommelin M A, Breed W P. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 1998, **142**(40): 2205.
- [12] Preston D L, Ron E, Tokuoka S, *et al.* *Radiation Research*, 2007, **168**(1): 1.
- [13] Arnold C, Paulino M D, Louis S Constine M D, *et al.* *Seminars in Radiation Oncology*, 2010, **20**(1): 12.
- [14] Suit H, Goldberg S, Niemierko A, *et al.* *Radiation Research*, 2007, **167**(1): 12.
- [15] Sigurdson A J, Ronckers M, Mertens A C, *et al.* *Lancet*, 2005, **365**(9476): 2014.
- [16] Tanooka H. *International Journal of Radiation Biology*, 2001, **77**(5): 541.
- [17] Bhatia S, Yasui Y, Robison L L, *et al.* *Journal of Clinical Oncology*, 2003, **21**(23): 4386.
- [18] Bhatia S, Robison L L, Oberlin O, *et al.* *New England Journal of Medicine*, 1996, **334**(12): 745.
- [19] Rubino C, de Vathaire F, Dottorini M E, *et al.* *British Journal of Cancer*, 2003, **89**(9): 1638.
- [20] Kleinerman R A, Boice J D, Storm H H, *et al.* *Cancer*, 1995, **76**(3): 442.
- [21] Gary E, Richardson M D, Margaret A, *et al.* *Annals of Internal Medicine*, 1993, **119**(5): 5388.
- [22] Day G L, Blot W J, Shore R E, *et al.* *Journal of National Cancer Institute*, 1994, **86**(2): 131.
- [23] Hawkins M M, Draper G J, Kingston J E. *British Journal of Cancer*, 1987, **56**(3): 339.

- [24] Brown A P, Chen J, Hitchcock Y J, *et al.* *Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*, 2008, **93**(2): 504.
- [25] Murray T. *The Journal of the American Medical Association*, 1997, **278**(15): 1262.
- [26] Janice Gabriel. *The biology of cancer*. 2nd ed. UK: John Wiley & Sons Ltd, 2007, 11—21.

Progress in Second Primary Cancer Research *

ZHANG Xin^{1, 2, 3, 4}, ZHANG Hong^{1, 2, 3, #}

(1 *Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;*

2 *Key Laboratory of Heavy Ion Radiation Biology and Medicine of Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;*

3 *Key Laboratory of Heavy Ion Radiation Medicine of Gansu Province, Lanzhou 730000, China;*

4 *Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China*)

Abstract: The progress in radiocarcinogenesis research and recent concerns about second primary cancer incidence after radiotherapy are reviewed. Several generalizations about radiation carcinogenesis and a brief look into medical-use radiation sources are also summarized. The mostly confirmed dominant risk factors of second primary cancer are elucidated, some potential risk factors are proposed and discussed briefly. At the end of this review we presented our perspective on the future of second primary cancer research and its potential benefit.

Key words: radiocarcinogenesis; second primary cancer; radiotherapy

* **Received date:** 22 Dec. 2009; **Revised date:** 13 Jul. 2010

* **Foundation item:** Major State Basic Research Development Program(973 Program) of China(2010CB834202); Key Project of National Natural Science Foundation of China(10835011); Key Scientific Technology Research Project of Gansu Province(O702NKDA045; 0801NKDA001)

Corresponding author: Zhang Hong, E-mail: zhangh@impcas.ac.cn