

晚期鼻咽癌调强放疗远期疗效评价

赵一虹, 何合良, 高军茂

北京军区总医院放疗科, 北京 100700

摘要: **目的** 分析研究调强放疗治疗晚期鼻咽癌的远期疗效和副反应。**方法** 选择 2007 年 12 月至 2009 年 9 月收治确诊且初治未发生远处转移的晚期鼻咽癌患者 90 例, 根据随机数字法将患者随机分为观察组和对照组各 45 例, 观察组应用调强放疗技术进行治疗, 对照组采用传统二维放疗技术治疗。Kaplan-Meier 法计算生存率, 统计两组发生急性皮肤反应和口干症的情况。**结果** 观察组和对照组的 1~3 年总生存率比较差异无统计学意义 (P 均 >0.05), 但是观察组 4~5 年的总生存率均显著高于对照组 ($P < 0.05$); 对照组急性皮肤反应和口干症的发生率均显著高于观察组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 调强放疗在治疗晚期鼻咽癌治疗中较常规放疗有明显优势, 可提高远期生存率, 降低放疗不良反应发生率, 有助于提高临床疗效。

关键词: 晚期鼻咽癌; 调强放疗; 放射治疗; 远期疗效

中图分类号: R 739.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)09-1188-04

鼻咽癌病理多属低分化鳞癌, 在头颈部肿瘤中占首位^[1]。鼻咽癌由于其早期症状的非特异性、特殊的解剖学位置和生物学特征, 一般临床就诊时大部分患者已是中晚期^[2]。鼻咽位于头颅深部, 紧邻颅底, 解剖结构复杂, 周围分布有重要的神经和血管, 毗邻很多器官, 肿瘤细胞容易通过各种空隙浸润到周围的重要器官, 手术切除十分困难^[3]。鼻咽癌对放射线有较高的敏感性, 一定的照射剂量便可以较好的局部控制肿瘤, 所以放射治疗是鼻咽癌最有效和首选治疗手段^[4]。常见的放射治疗方式有常规放射治疗 (radiation therapy, RT) 和调强放射治疗 (intensity-modulated radiotherapy, IMRT)。调强放射治疗采用多野或旋转方式进行三维适形放射治疗手段, 可以精确地在靶区形成更适形的剂量分布, 有效杀灭肿瘤细胞, 并且能够使周围正常器官受照剂量减少, 最大限度保护靶区周围正常组织和器官, 改善患者的生存治疗的目的^[5]。我院采用调强放疗治疗晚期鼻咽癌 45 例, 并进行随机对照研究及完整的随访。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2007 年 12 月至 2009 年 9 月收治确诊且初治没有发生远处转移的晚期鼻咽癌患者 90 例, 其中男性 66 例, 女性 24 例, 男女比例为 2.75:1; 年龄 25~64 岁, 中位年龄 47 岁。所有病例均由我院病理科确诊为鼻咽角化性未分化癌。全部病例均按

照 CT/MRI 扫描作为分期依据, 参照 2008 年制定的中国鼻咽癌分期标准^[6], III 期患者 48 例, IV 期患者 42 例。将 90 例患者根据随机数字表法分为观察组和对照组, 每组各 45 例, 观察组采用调强放射治疗, 对照组采用常规放射治疗。两组患者性别、年龄、临床分期等方面比较差异无统计学意义 (P 均 >0.05), 具有可比性。见表 1。

表 1 两组晚期鼻咽癌患者一般资料比较 (例)

组别	例数	性别		年龄		临床分期	
		男	女	≥50 岁	<50 岁	III 期	IV 期
观察组	45	32	13	20	25	30	15
对照组	45	34	11	18	27	28	17
χ^2 值		0.227		0.182		0.194	
P 值		0.634		0.670		0.660	

1.2 纳入标准^[7] (1) 经细胞学检查或者病理活检证实的鼻咽癌患者; (2) 按照 2002 年国际抗癌联盟 (UICC) 标准分期为 III/IV A 期的患者; (3) 年龄不超过 70 岁; (4) 心电图、血液、肝肾功能均无异常, 卡氏 (KPS) 评分不低于 70 分; (5) 鼻咽癌未发生远处转移; (6) 未曾接受过放射治疗; (7) 既往无恶性肿瘤病史; (8) 无精神疾病及意识障碍; (9) 治疗前均签署知情同意书。

1.3 排除标准^[8] (1) 鼻咽癌经治疗, 又复发的患者; (2) 鼻咽癌治疗后发生远处转移的患者; (3) 其他部位肿瘤转移至鼻咽部的患者; (4) 临床资料不全者; (5) 妊娠及哺乳期妇女。

1.4 治疗方法

1.4.1 常规放射治疗^[9] 采用鼻咽癌放射治疗的标准方法面颈联合照射野 (包括鼻咽原发灶、上颈部淋巴结、颅底、口咽) 技术。根据肿瘤的范围设计照

射野及照射角度,多采用一个等中心设计面颈联合野和颈部切线野。患者取仰卧体位,头枕黑色 A 型头枕,采用温塑面罩固定头颈肩部。采用多层螺旋 CT 模拟定位技术,扫描范围自颅顶至锁骨下 3~4 cm,扫面层厚 3~5 mm,层距 5 mm。射线选择 6 MV X 线。以颈部切线野、耳前侧野、面颈联合野为主野。照射剂量 65~70 Gy(每天 1.8~2.0 Gy,每周照射 5 d),使用低熔点铅挡块技术保护口腔脑干等部位。面颈联合野采用 36 Gy 剂量,缩小照射野,以避免脊髓受量,来保护脊髓。上颈淋巴结引流区后部使用电子束加量照射补充剂量,放射剂量达 50 Gy。采用电子束和光子束相结合的切线野照射中下颈淋巴结引流区,放射剂量为 64~66 Gy。下颈锁骨一般给予 4~5 周,45~50 Gy 的预防剂量。治疗结束后,叮嘱患者第 1 年需要每 3 个月复查 1 次,第 2 年起,每半年复查 1 次。

1.4.2 调强放射治疗^[10] 采用 6 MV X 线照射,接受根治性外照射放疗,在患者鼻咽和上颈部靶区采用全程 7 野 IMRT 技术照射,下颈部和锁骨上去靶区采用常规半野技术照射。选择合适型号的头枕,使用热塑膜固定患者的头肩颈,仰卧位,下颌自然仰度,身体矢状面与床面垂直,水平面与场面平行,正中矢状线和天顶激光线重合。将 CT 模拟定位机由患者的头顶到患者锁骨下 3 cm 处进行增强扫描,再在 IMRT 工作站的 CT 图像上面对靶区进行逐层勾画。根据国际放射单位与测量委员会(ICRU)第 50 号和第 62 号文件报告提出的定义,CT 和 MRI 显示的原发肿瘤和颈部转移淋巴结边界勾画鼻咽大体肿瘤体积(GTV_{nx})和颈部转移淋巴结(GTV_{nd}),高危临床靶区 1(CTV1)为鼻咽大体肿瘤体积向前、两侧、上下各外扩 5~10 mm,再向后外扩 3~5 mm,整个鼻咽黏膜及黏膜下 5 mm。低危临床靶区 2(CTV2)为高危临床靶区 1 向前、上下以及两侧外扩 5~10 mm,再向后外扩 3~5 mm 及其亚临床区域加上颈部转移淋巴结及需进行预防性照射的阴性的淋巴结引流区。高危临床靶区 1 和低危临床靶区 2 在接近脑干、脊髓方向勾画时均相应缩小鼻咽大体肿瘤体积和高危临床靶区 1 外 2~3 mm;计划靶区(PTV)由调强放射治疗计划系统按照不确定因素而自动生成的区域,临近危及器官(organ at risk)主要勾画颞颌关节、下颌骨、喉-气管-食管、内耳、晶体、颞叶、脊髓、甲状腺、视神经、视交叉、垂体、脑干、腮腺等。通常设置 5~7 个野,采用同期整合加量的方法授予靶区体积处方剂量,鼻咽大体肿瘤体积的总剂量为 70~77 Gy,每次 2.10~2.25 Gy、颈部转移淋巴结的总剂量为 60~66 Gy,每

次 2.00~2.25 Gy、高危临床靶区 1 的总剂量 60~62 Gy,每次 1.8~2.0 Gy、低危临床靶区 2 的总剂量为 54 Gy,每次 1.8 Gy,每周 5 次。危及器官限制剂量依据其与原发肿瘤之间的相对位置距离,参照其最大耐受剂量设定,限制危及器官剂量。由 corvus 3.0 逆向计划系统进行计算并优化出最佳计划,根据 DVH 图及在逐层 CT 图像上对靶区体积和危及器官的剂量分布进行评价。95% 计划靶区所接受的最低吸收剂量为处方剂量,计划靶区接受低于 93% 的处方剂量的体积应小于 3%,计划靶区外的任何地方必须低于 110% 处方剂量。治疗结束后,叮嘱患者第 1 年需要每 3 个月复查 1 次,第 2 年起,每半年复查 1 次。观察组和对照组患者在接受放射治疗的同时,每周给予单药顺铂 30 mg/m² × 1 d 进行同步化疗。

1.5 评价标准

1.5.1 随访 从放射治疗开始至患者最近一次随诊时间或者患者死亡时间为止,称为随访时间^[11]。随访采用门诊和电话随访。观察组和对照组患者在接受放射治疗后,第 1 年每 3 个月复查 1 次,第 2 年每 6 个月复查 1 次;复查内容主要包括腹部 B 超、胸片、纤维鼻咽镜和鼻咽 MRI 检查等;统计两组患者的总生存率、局控率和复发率。

1.5.2 不良反应 根据美国放射肿瘤学协作组(RTOG)/欧洲癌症治疗研究组织(EORTC)晚期放射损伤分级标准^[12],记录患者急性皮肤反应和口干症的发生情况并进行统计。急性皮肤反应分级标准,4 级:患者皮肤溃疡,出血,坏死;3 级:患者皮肤皱折以外部位的融合的湿性脱皮,凹陷性水肿;2 级:患者皮肤出现触痛性或鲜色红斑,片状湿性脱皮,并出现中度水肿;1 级:滤泡样暗色红斑、脱发、干性脱皮、出汗减少;0 级:患者皮肤无变化。口干评价标准,3 级:患者需要夜间饮水,出现重度口干症状;2 级:患者需要在水的辅助下进食,患者出现中度口干症状;1 级:患者在没有水的帮助下仍可以正常进食,患者出现轻度口干的症状;0 级:患者无口干的症状表现。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。从患者开始接受放射治疗时计算生存期,生存率计算采用 Kaplan-Meier 方法进行,并采用 Log-rank 检验;计数资料进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果 随访截止时间为 2014 年 9 月 30 日,随访 22~80 个月,中位随访时间为 48 个月,1 年随访率为 97.6%,3 年随访率为 95.7%,5 年随访率

为 92.4%,失访者按删失计。

2.2 两组口干发生情况比较 对照组中患者口干发生率为 82.22%,明显高于观察组的 60.00%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组急性皮肤反应发生情况的比较 对照组中患者急性皮肤反应发生率为 95.56%,明显高于观察组的 62.22%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 远期生存情况的比较 在放射治疗后 1~3 年,两组患者生存率比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05);对照组患者在 4~5 年的生存率均明显低于观察组($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组口干发生情况比较 (例)

组别	例数	口干程度				口干率 (%)
		3 级	2 级	1 级	0 级	
观察组	45	2	8	17	18	60.00
对照组	45	6	19	12	8	82.22
χ^2 值						5.409
P 值						< 0.05

表 3 两组急性皮肤反应发生情况的比较 (例)

组别	例数	急性皮肤反应程度					急性皮肤反应发生率 (%)
		4 级	3 级	2 级	1 级	0 级	
观察组	45	0	4	12	12	17	62.22
对照组	45	12	21	7	3	2	95.56
χ^2 值							15.011
P 值							< 0.01

表 4 两组患者远期生存率比较 例 (%)

组别	例数	远期生存率				
		1 年	2 年	3 年	4 年	5 年
观察组	45	39(86.67)	34(75.56)	42(93.33)	30(66.67)	34(75.56)
对照组	45	38(84.44)	30(66.67)	41(91.11)	20(44.44)	25(55.56)
χ^2 值		0.090	0.865	3.025	4.500	5.388
P 值		> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

3 讨论

鼻咽癌是一种常见的头颈部肿瘤,是我国常见的恶性肿瘤之一,病例类型多为未分化或低分化鳞癌,男性患者多见,30~50 岁人群为高发群体,发病具有家族高发、地域聚集性、种族易感性的特点,多发于南方各省,与 EB 病毒具有一定的相关性^[13]。病毒鼻咽癌组织学类型特点和鼻咽独特的解剖结构特点,一般鼻咽癌临床就诊时,通常分期相对较晚。鼻咽癌具有易浸润周围,恶性程度高,淋巴结及远处转移等预后不良特点。晚期鼻咽癌极易发生转移,这是导致患者死亡的主要原因。与其他癌症肿瘤晚期病变相比,晚期鼻咽癌是治疗效果较好的恶性肿瘤^[14]。

鼻咽复杂的解剖学位置给手术治疗带来一定的难度,所以放射治疗是治疗鼻咽癌的最主要的手段。

因为鼻咽癌是剂量依赖性肿瘤,所以鼻咽癌放射治疗效果、副反应的发生率与放疗技术的优劣有直接关系。常规放疗在治疗肿瘤区时的治疗剂量超过正常组织的耐受剂量,会导致正常组织不同程度的损伤,如急性皮肤反应、放射性脑病、口干、张口困难,而且等剂量线无法完全包绕不规则靶区,从而影响放射治疗的效果。调强放射治疗技术是一种将放射技术、放射物理、医学影像和计算机技术结合使用的照射技术。调强放疗使医师能够使高剂量区局限于肿瘤区,有效杀灭肿瘤细胞,正常组织受到的照射剂量降低,最大限度地保护正常组织,保护靶区周围的重要器官^[15]。本文两组患者的腮腺功能和急性皮肤反应,发现观察组患者口干症的发生率明显低于对照组,差异有统计学意义,而且观察组出现口干症的患者口干程度多为 0 级或 1 级,而对照组的多为 1~3 级。观察组急性皮肤反应发生率明显低于对照组,而且观察组患者急性皮肤反应多为 0~2 级,对照组患者多为 2~4 级,说明调强放疗能够保护患者的正常组织功能。本研究结果显示,观察组患者 5 年生存率明显高于对照组,表明调强放疗的远期疗效较好。

综上所述,调强放疗治疗晚期鼻咽癌可取得较好的临床效果,疗效优于常规放疗,而且患者对放疗的耐受性更好。

参考文献

- [1] 张小红,张海霞,尚友兰,等.鼻咽癌放射治疗进展[J]. 大家健康,2014,8(4):151.
- [2] 钟海林,陈国谋,林丹平,等.69 例鼻咽癌常规放疗与调强放疗的不良反应比较[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,27(9):462-464.
- [3] 胡丹,熊俊.鼻咽癌常规放疗与调强放疗远期并发症及疗效的对比分析[J]. 实用癌症杂志,2014,29(6):716-718.
- [4] 孙久波,郝俊芳,杨新华,等.鼻咽癌常规放疗与调强放疗的临床研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2012,19(19):1495-1498.
- [5] 陈佩娟,苏艳,杜真真,等.中晚期鼻咽癌患者调强放疗联合化疗不良反应分析及预防护理对策[J]. 护理学报,2014,21(2):34-37.
- [6] 韩淑红,于兰,张佩娟,等.局部晚期鼻咽癌诱导化疗后调强放疗同期化疗疗效评价[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2013,22(1):47-51.
- [7] 孙学明,黄莹,陈春燕,等.N 晚期鼻咽癌调强放疗远期疗效评价[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2013,22(3):225-229.
- [8] 胡江,潘军,骆志国,等.鼻咽癌调强放疗过程中剂量变化分析及疗效评价[J]. 现代预防医学,2012,39(2):508-509.
- [9] 苏胜发,赵充,韩非,等.鼻咽癌适形调强放疗远期疗效分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2013,20(11):853-858.
- [10] 秦继勇,李文辉.局部晚期鼻咽癌调强放疗中临床靶区变化及对策研究现状[J]. 云南医药,2014,35(2):219-223.

- [11] 黄海东,赵兴,丁国臣,等. 调强适形放疗治疗局部晚期鼻咽癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(33):3725.
- [12] 周士忠,许竣,李克新. 调强放疗与传统放疗在鼻咽癌中的应用分析[J]. 中国医药导刊,2014,16(3):420-421,423.
- [13] 李龄,高颖川,朱小东,等. 鼻咽癌调强放疗疗效及局部复发的剂量学因素分析[J]. 肿瘤防治研究,2014,41(4):353-357.
- [14] 延玲,李志,王博宇. 鼻咽癌调强放疗中解剖及剂量学改变的临床效果观察[J]. 中国医药指南,2014,12(4):94-95.
- [15] 刘凯,韩艳艳,马斌林. 鼻咽癌调强适形放疗 137 例远期疗效及预后因素分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,27(21):1177-1183.

收稿日期:2015-04-22 修回日期:2015-05-23 编辑:王国品

· 临床研究 ·

COPD 患者血清可溶性髓样细胞触发受体-1 与 BODE 指数的相关性

李立波, 卢惠伦

深圳市龙岗区第二人民医院检验科, 广东 深圳 518112

摘要: **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)与 BODE 指数的相关性。**方法** 将 2013 年 10 月至 2015 年 3 月收治的 182 例 COPD 患者分为两组,稳定期 COPD(SCOPD)组患者 64 例,急性加重期 COPD(AECOPD)组 118 例;健康体检者 50 例作为健康对照组。测定 3 组的血清 sTREM-1 水平,测定 COPD 患者 BODE 指数的各项指标并计算 BODE 指数评分。血清 sTREM-1 水平与 BODE 指数评分的相关性分析采用 Pearson 相关性检验。**结果** SCOPD、AECOPD 组与健康对照组各指标比较均有统计学差异(P 均 < 0.05)。SCOPD 和 AECOPD 组患者血清 sTREM-1 水平无统计学差异($P > 0.05$)。SCOPD 组和 AECOPD 组患者 BODE 指数评分比较有统计学差异($P < 0.05$)。将 182 例 COPD 数据综合起来进行分析总的 BODE 指数与血清 sTREM-1 的相关性,血清 sTREM-1 与 BODE 指数评分正相关($r = 0.443, P < 0.01$)。**结论** 血清 sTREM-1 水平不随 COPD 状态而明显变化,而与 BODE 指数有关。血清 sTREM-1 水平检测可以大致判断 BODE 指数的状态。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 血清可溶性髓样细胞触发受体-1; BODE 指数

中图分类号: R 563 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)09-1191-03

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是渐进性、在大多数情况下不可逆气流阻塞。发病因素为异常气道炎症反应^[1]。血清可溶性髓样细胞触发受体-1(Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1, sTREM-1)是嗜中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞上的活化受体^[2],激活后导致炎症介质如肿瘤坏死因子和白介素-8的释放。sTREM-1 可能是 COPD 一个有用的生物标志物^[3]。本研究采用对 COPD 的评价更为全面、准确的 BODE 指数对患者进行综合评估,分析 sTREM-1 与 BODE 指数的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 将 2013 年 10 月至 2015 年 3 月就诊我院的 182 例 COPD 患者分为两组:(1)稳定期 COPD(SCOPD)组 64 例,住院前 30 d 内没有发生

COPD 恶化、住院前 14 d 内没有治疗的变化(包括吸入和口服药物),这些患者有发生炎症的可能;(2)COPD 急性加重期(AECOPD)组 118 例,COPD 症状急剧恶化为特征性的呼吸急促加重、咳嗽加重和咳痰量或者脓痰加重。健康对照组:随机选择本院健康体检者 50 例,经胸部 X 线检查排除肺炎、肺结核、肺纤维化等。不吸烟者被排除出本研究。我院伦理委员会批准这项研究,所有研究对象均签署书面知情同意。两组 COPD 患者的性别、年龄、体质指数(BMI)、吸烟史等差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

1.2 sTREM-1 水平测定 所有纳入本研究的对象均进行血清 sTREM-1 测定。抗 TREM-1 单克隆抗体(Hycult 生物技术,Uden)包被在 0.5 $\mu\text{g/ml}$ PBS 中,然后加入 100 μl 15% BSA,37 $^{\circ}\text{C}$ 2 h^[4]。之后,将标准样本(重组 TREM-1:免疫球蛋白 G1 在 7.5% BSA-PBS)和检测样本加入孔中并在 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 h。为了便于样本分析,血清用 5% BSA 稀释 10 倍。孵育后,洗孔,加入生物素化的检测多克隆抗体抗 TREM-1