

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.06.032

鼻咽癌调强放疗与常规放疗后放射性鼻窦炎发生率的对比研究

毛 艳,刘文其,范小玲,康 敏,覃玉桃

Comparison of Sinusitis Complication between Intensity Modulated Radiotherapy and Two-dimensional Conventional Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma Patients

Mao Yan,Liu Wenqi,Fan Xiaoling,Kang Min,Qin Yutao

Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021,China

Corresponding Author:Liu Wenqi,E-mail:liuwenqi999@yahoo.com.cn

Abstract: Objective To compare the sinusitis complication of Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) with those of Two-Dimensional Conventional Radiotherapy (2D-CRT) in the treatment of patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) and to determine whether IMRT can reduce the sinusitis of NPC patients after radiotherapy. **Methods** A retrospective review of data from 210 patients, treated in The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from June, 2006 to June, 2010 was made. The sinusitis were diagnosed by MRI. All patients with nasopharyngeal carcinoma were diagnosed by pathology. Of 210 NPC patients, 108 were treated by IMRT (IMRT group) and 102 by 2D-CRT (2D-CRT group). **Results** All patients were followed-up 1 to 42 months and the median time was 9 months. IMRT group (72.2%) had a significantly lower occurrence rate of sinusitis than 2D-CRT group (84.3%) ($P<0.05$), and especially in T3 + T4 patients in IMRT group (68.3%) compared with 2D-CRT group (87.2%) ($P<0.05$). The occurrence rates of sinusitis of Maxillary sinusitis, ethmoid sinusitis, sphenoid sinusitis, frontal sinusitis in IMRT group were 62.0%, 47.8%, 40.7%, 19.4% and 2D-CRT group were 52.9%, 53.9%, 32.4%, 8.9%, respectively. Occurrence rate of frontal sinusitis in IMRT group was higher than that in 2D-CRT group (19.4% vs. 8.9%, $P<0.05$). **Conclusions** Intensity modulated radiotherapy was able to reduce the radioactive sinusitis, especially T3 and T4, although with a higher prevalence of frontal sinus.

Key words: Nasopharyngeal neoplasms; Radiotherapy; Complication; Paranasal sinusitis;

摘 要:目的 对比鼻咽癌调强放疗和常规放疗后放射性鼻窦炎的发生情况,探讨调强放疗在减少放射性鼻窦炎上的优势。**方法** 收集本院 2006 年 6 月—2010 年 6 月 210 例初治鼻咽癌患者,其中调强组(IMRT 组)108 例,常规组(2D-CRT 组)102 例。通过 MRI 和 CT 观察其放疗前后鼻窦的影像学改变。**结果** 随访 1~42 月,中位随访 9 月。放疗后调强组鼻窦炎总发生率为 72.2%,常规组为 84.3%,差异有统计学意义($\chi^2=4.483, P=0.034$),其中 T3 + T4 期的鼻咽癌患者调强组放疗后的放射性鼻窦炎发生率明显低于常规组,两组发生率分别为 68.3%和 87.2%,差异有统计学意义($\chi^2=4.349, P=0.036$)。放疗后,调强组上颌窦炎、筛窦炎、蝶窦炎、额窦炎的发生率分别为 62.0%、47.8%、40.7%、19.4%;常规组分别为 52.9%、53.9%、32.4%、8.9%,其中调强组的额窦炎发生率明显高于常规组,差异有统计学意义($\chi^2=4.837, P=0.028$)。**结论** 与常规放疗相比调强放疗后放射性鼻窦炎发生率明显降低,尤以 T 晚期明显。但调强放疗后的放射性鼻窦炎发生率仍然有较高的发生水平,尤其放射性鼻窦炎的发生率较常规放疗明显升高。

关键词: 鼻咽肿瘤;放射治疗;并发症;鼻窦炎

中图分类号:R765.4+1;R730.55;R739.63 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2012)06-0735-04

0 引言

调强放疗技术是近十多年来逐步推广运用到鼻咽癌治疗中的一种放疗技术,既能使照射靶区在三维空间上与肿瘤形状一致,又能使剂量的分布根据靶区要求进行调节满足肿瘤治疗的需要。因此该放

疗技术不仅提高了鼻咽癌患者的局部控制率、远期生存率,同时还最大限度的降低肿瘤周围正常组织的受照剂量,减轻、减少了周围正常组织的放射性损伤。文献报道调强放疗可有效保护腮腺、中耳、脑干、脊髓等重要器官,明显减少了周围器官的并发症的发生^[1-4]。过去的文献报道鼻咽癌在常规放疗后放射性鼻窦炎的发生率相当高^[5-8],运用调强放疗技术能否对副鼻窦也有良好的保护,减少放疗后鼻窦炎的发生尚无报道。本研究通过比较研究鼻咽癌调

收稿日期:2011-08-04;修回日期:2011-10-25
作者单位:530021 南宁,广西医科大学第一附属医院放疗科
通信作者:刘文其,E-mail:liuwenqi999@yahoo.com.cn
作者简介:毛艳(1986-),女,硕士,主要从事食管癌、肺癌等胸部肿瘤的临床放疗研究

强放疗和常规放疗后的鼻窦炎发生情况,进一步探讨鼻咽癌调强放疗的优势。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集本院 2006 年 6 月—2010 年 6 月住入我科的病理确诊的鼻咽癌初治患者 210 例。纳入条件:(1)病理确诊;(2)KPS 评分>70,心、肝、肾功能良好;(3)均顺利完成根治性放疗;(4)均为初治患者;(5)放疗前后均有鼻咽部 MRI 影像资料。210 例鼻咽癌患者,调强组(IMRT 组)108 例,常规组(2D-CRT 组)102 例;年龄 16~68 岁,中位年龄 45 岁;男 163 例,女 47 例;按 2003WHO 组织病理学分型:角化型鳞癌 7 例,非角化型鳞癌 203 例,无基底样鳞状细胞癌病例;按鼻咽癌 2002 年 UICC/AJCC 第六版分期:I 期 0 例、II 期 22 例,III 期 126 例、IV 期 62 例,T 分期分别为:T1 5 例、T2 42 例、T3 104 例、T4 59 例,N 分期分别为:N0 45 例、N1 60 例、N2 105 例。两组一般资料的比较,调强组 108 例,常规组 102 例,两组资料差异有统计学意义,见表 1。

表 1 两组一般资料的比较

Table 1 The comparision of the clinical characteristics between IMRT group and 2D-CRT group

Projects	IMRT group	2D-CRT group	χ^2	P
Case	108	102		
Gender				
Male	84	79		
Female	24	23	0.003	0.955
Age				
Range(year)	17~66	22~68		
Median(month)	45	46	42.448	0.495
Clinical stage				
I	0	0		
II	12	10		
III	71	55	7.767	0.100
IV	25	37		
T stage				
T1	2	3		
T2	21	21		
T3	59	45	2.476	0.432
T4	26	33		
N stage				
N0	30	15		
N1	27	33	6.472	0.091
N2	51	54		
Follow-up time(month)				
Range value	1~41	1~42		
Median value	8	10	53.139	0.052

Note:IMRT:intensity modulated radiotherapy;2D-CRT:two-dimensional conventional radiotherapy

1.2 调强放疗

1.2.1 靶区勾画 患者取仰卧颈平位,头颈肩罩固定头颈肩部后进行 CT 扫描。CT 模拟扫描从颅顶到锁骨下 2 cm,层厚 3 mm。扫描图像通过网络传送到 Pinnacle 放射治疗计划系统。肿瘤靶区勾画根据 ICRU50 号和 ICRU62 号文件报告的原则进行靶区勾画。鼻咽大体肿瘤体积(GTVnx)和颈部转移淋巴结(GTVnd)根据 CT 和 MRI 显示的原发肿瘤及颈部转移淋巴结边界勾画,临床靶体积 1(CTV1)=GTVnx+5~10 mm(为高危亚临床区域,根据肿瘤侵犯的情况以及邻近组织结构特性决定外扩距离,但须包括鼻咽腔的全部黏膜层及肿瘤周围 5~10 mm),临床靶体积 2(CTV2)=CTV1+5~10 mm(为低危亚临床区域,根据情况在 CTV1 以外外扩 5~10 mm 距离+GTVnd 及其所在的和需预防照射的淋巴结引流区)。PTV 均为相应靶区外扩 3~5 mm 的区域。正常器官包括脊髓、脑干、视交叉、视神经、眼球、晶体以及两侧腮腺等均在 CT 横断面上逐层勾画。

1.2.2 处方剂量要求 强调组 108 例患者,均接受根治性调强放疗。剂量要求处方剂量线至少包绕 95 % 的 PTV 体积,接受超过 110 % 处方剂量的 PTV 体积<20 %。GTVnx 处方剂量(70~77)Gy,GTVnd 为(68~72)Gy,CTV1(60~64)Gy,CTV2(50~54)Gy,分 29~33 次照射,分次剂量为(2.28~2.53)Gy,每周 5~6 次,共 6 周。根据各危及器官与原发肿瘤间位置距离,参照其最大耐受剂量来设定危及器官剂量限制,脑干、脊髓、视神经、视交叉、垂体、颞叶、晶体、腮腺、颞颌关节、下颌骨的最大剂量均根据 RTOG 标准进行限制。下颈部切线野上界与 IMRT 在脊髓平面处方剂量 50 % 等剂量线处衔接,一般衔接点不小于转移淋巴结下方 0.5 cm,下颈部采用切线野加电子线照射,淋巴结阳性区域照射(66~74)Gy,阴性区域预防照射 50 Gy。

1.2.3 计划设计、验证与实施过程 计划和实施在美国 ADAC 公司的 Pinnacle7.6 系统进行,靶区均由主治以上的医师两次修改后方能通过,由 1~2 名有经验的物理师进行计划的计算及优化,再与医师专家小组一起审核、通过计划,由物理师进行剂量验证后到模拟定位机上复位,最后到西门子 primus 治疗机上拍摄验证片,确定无误差后才能开始进行放疗。

1.3 常规放疗

鼻咽靶区照射采用⁶⁰Co 或电子直线加速器 6 MVX 线,常规分割照射。先采用面颈联合野照射 36 Gy 后缩野避开脊髓放疗至总剂量:鼻咽部 DT(70~80)Gy/(6~8)周,淋巴结阳性者 DT(66~72)

Gy/6~8 周;阴性者给予颈部预防剂量 DT(50~54)Gy/(4~5)周。

1.4 化疗

调强组及常规组均进行联合化疗,以诱导化疗+同步化疗或同步化疗+辅助化疗模式进行,化疗方案采用 PF 方案(DDP40~50 mg/m²,d1,2,5-Fu 500 mg/m²,d1~5)进行 2~6 个周期的化疗。

1.5 鼻窦炎的检查方法

患者放疗前 2 周内及放疗后 0~3 月、3~6 月、6~12 月及 1 年以上行 MRI 检查。鼻窦炎的诊断标准:(1)黏膜增厚或表现为软组织影,表现为 T1 加权成像显示增厚的黏膜呈低或等信号,T2 加权成像呈非常高的信号,增强扫描往往显示增厚的黏膜强化,厚度均匀。(2)鼻窦积液,出现液气平面,T1 加权成像显示积液呈低信号,T2 加权成像呈非常高的信号,但炎症增厚的黏膜信号不如积液信号高,窦腔内积液增强扫描时不发生强化^[9]。

新发鼻窦炎确定:放疗前无鼻窦炎放疗后出现;放疗前有放疗后出现其他鼻窦炎;放疗前有放疗后无新增其他鼻窦但见黏膜增厚面积较前大,积液较前增多。

1.6 统计学方法

统计学处理采用 SPSS 17.0 软件进行率的比较,两组间资料的比较行 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组放疗前后鼻窦炎发生情况

放疗前,调强组、常规组鼻窦炎的发生率分别为:53.7%和 59.8%($P=0.373$);放疗后两组的鼻窦炎总的发生率均显著升高,两组鼻窦炎发生率为:72.2%和 84.3%,常规组明显高于调强组($P=0.034$),见表 2。

表 2 两组鼻咽癌患者放疗前、后鼻窦炎的发生情况
Table 2 The sinusitis of the two groups before and after radiotherapy

Before/ After	Groups	Case	Sinusitis		Rate (%)	χ^2	P
			Yes	No			
Before	IMRT	108	58	50	53.7	0.795	0.373
	2D-CRT	102	61	41	59.8		
After	IMRT	108	78	30	72.2	4.483	0.034
	2D-CRT	102	86	16	84.3		

2.2 两组放疗后不同 T 分期和各组鼻窦炎的发生情况

调强组、常规组放疗后 T1+T2 和 T3+T4 的鼻窦炎发生率分别为 65.2%(15/23):79.2%(18/24);68.3%(63/85):87.2%(68/78),其中 T3+T4

期患者调强放疗后的鼻窦炎发生率低于常规放疗的, $P<0.05$ 。调强组、常规组放疗后上颌窦炎、筛窦炎、蝶窦炎、额窦炎的发生率分别为 62.0%:52.9%;47.8%:53.9%;40.7%:32.4%;19.4%:8.9%,其中调强放疗后额窦炎的发生率高于常规组, $P<0.05$,见表 3。

表 3 两组放疗后各组鼻窦和不同 T 分期的鼻窦炎的对比
Table 3 The comparisons of the sinusitis of T stages and the four sinuses

Item	IMRT group [n(%)]	2D-CRT group [n(%)]	χ^2	P
T stage				
T1+T2	15(65.2)	18(79.2)	1.142	0.285
T3+T4	63(68.3)	68(87.2)	3.349	0.036
Sinuses				
Maxillary	67(62.0)	54(52.9)	1.777	0.182
Ethmoidal	53(47.8)	55(53.9)	0.698	0.404
Sphenoidal	44(40.7)	33(32.4)	1.598	0.207
Frontal	21(19.4)	9(8.9)	4.837	0.028

3 讨论

放射性鼻窦炎为鼻咽癌放疗后常见并发症。以流脓涕、鼻塞为主要症状同时常伴有头痛、局部压痛、嗅觉减退或消失等,严重影响患者的生活质量。放射性鼻窦炎的基础研究认为照射引起鼻黏膜纤毛持续受损,最终坏死、脱落,导致鼻黏膜清除率大大下降是放疗后鼻窦炎发生的关键因素^[10-11]。过去常规放疗技术下进行鼻咽癌的放疗放射性鼻窦炎的发生率较高,文献报道^[5-8,12]鼻咽癌常规放疗后的鼻窦炎发生率高低不一,最低的为 46.1%,最高的高达 93.2%,症状或轻或重,持续时间长。鼻窦炎发生率主要受到鼻窦的照射面积和受照剂量及 T 分期的影响,同时还受到鼻窦引流情况以及肿瘤的局部控制、患者免疫功能、营养状况的影响。

调强放疗技术不仅提高了鼻咽癌肿瘤的照射剂量,同时还最大限度地降低肿瘤周围正常组织的受照剂量,因而在提高局部控制率和生存率的同时减轻、减少了周围正常组织的放射性损伤。近年来随着调强放疗技术逐步成熟,它已被广泛地运用到鼻咽癌放射治疗中。大量文献报道鼻咽癌调强放疗良好的保护了中耳、腮腺、脊髓、脑干等重要器官,使其不良反应明显减少,损伤程度亦明显减轻^[1-4]。推测调强放疗可能对鼻窦有保护作用,减少放疗后鼻窦炎的发生。

本研究研究结果显示放疗前调强组、常规组鼻窦炎的发生率分别为 53.7%、59.8%,与文献报道基本一致,两者之间差异无统计学意义($P=0.373$)。放疗后调强组鼻窦炎的发生率为 72.2%,

明显低于常规组的 84.3%，差异有统计学意义($P = 0.034$)。由于调强放疗明显降低了鼻窦的照射剂量，在鼻咽癌放疗过程中对鼻窦具有一定的保护作用，因而降低了放射性鼻窦炎的发生。进一步观察了两组不同 T 分期放疗后的鼻窦炎发生情况，发现 T1 + T2 期患者的两组鼻窦炎的发生率并无差异，但 T3 + T4 期患者中，调强放疗后的鼻窦炎明显低于常规放疗后的(68.3%:87.2%， $P = 0.036$)。进一步说明调强放疗技术对 T 晚期鼻咽癌患者鼻窦的保护优势更为明显。可见调强技术下尽可能降低了邻近正常组织器官的照射剂量，使正常组织得到有效保护，明显减少、减轻放疗并发症的发生及程度；T₄期患者侵犯范围较广，常规放疗对鼻窦的保护较差，因而鼻窦的大部分体积不可避免地受到较高剂量的照射。而调强放疗对鼻窦的保护主要体现在降低了鼻窦受高剂量照射的体积。因此与常规放疗相比调强放疗明显降低了放射性鼻窦炎的发生，尤其对 T 晚期鼻咽癌的放射性鼻窦炎发生减少更为明显。

文献报道^[5]常规放疗后的放射性鼻窦炎以上颌窦最常见，筛窦、蝶窦次之，而考虑到额窦位置较高且离鼻咽部较远，常规放疗时基本不在照射野范围内，几乎不被照射，因此文献报道的常规放疗后的放射性额窦炎的很少。我们对调强组、常规组放疗后的四组鼻窦炎均进行了观察，调强组上颌窦炎、筛窦炎、蝶窦炎、额窦炎的发生率分别为 62.0%、47.8%、40.7%、19.4%；常规组的分别为 52.9%、53.9%、32.4%、8.9%，观察结果表明两组放疗后均以上颌窦、筛窦常见，蝶窦次之且以合并复合鼻窦炎为主。这是由于上颌窦的位置最低且开口较高，不易引流，筛窦密而小、引流口被堵塞而易引起引流不畅，更为重要的是这些鼻窦均靠近肿瘤，因而均不可避免受到一定体积的照射。结果显示两组上颌窦炎、筛窦炎、蝶窦炎的发生率无差别。但调强组的额窦炎则远远高于常规组(19.4%:8.9%， $P = 0.028$)，原因考虑为调强放疗采用多角度、多野照射，尤其增加了较多前野的照射权重，因此额窦受照射的剂量和体积均增加。

综上，本研究结果提示调强放疗与常规放疗相比，具有保护副鼻窦，减少鼻咽癌放疗后的放射性鼻窦炎的优势，特别是对 T 晚期的患者。同时研究结果显示，调强放后放射性额窦炎的发生率与常规放疗相比增加。因此，对调强放疗进行更深入广泛的研究才能进一步肯定调强技术在鼻咽癌放疗中对正常组织保护上的优越性。

参考文献：

[1] Wang RS, Wei B, Huang SN, et al. Clinical Observation of 128

Nasopharyngeal Carcinoma Patients for Intensity Modulated Radiotherapy[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2010, 37(5): 570-4. [王仁生, 韦波, 黄素宁, 等. 128 例初治鼻咽癌调强适形放疗临床分析[J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(5): 570-4.]

[2] He YX, Zhang JY, Ying HM, et al. Relationship between the parotid glands function and the dose-volume effect in nasopharyngeal carcinoma patients with intensity-modulated radiotherapy by radionuclide imaging[J]. Fu Dan Xue Bao (Yi Xue Ban), 2009, 36(3): 288-91. [何云霞, 章剑英, 应红梅, 等. 鼻咽癌调强放疗患者腮腺功能的动态观察[J]. 复旦学报(医学版), 2009, 36(3): 288-91.]

[3] Zhao C, Xiao WW, Han F, et al. Long-term outcome and prognostic factors of patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiation therapy[J]. Zhonghua Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi, 2010, 20(1): 1-4. [赵充, 肖巍巍, 韩非, 等. 419 例鼻咽癌患者调强放疗疗效和影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2010, 19(3): 191-6.]

[4] Su SF, Zhao C, Han F, et al. Long-term results of nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy alone[J]. Zhonghua Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi, 2010, 20(1): 1-4. [苏胜发, 赵充, 韩非, 等. 早期鼻咽癌单纯调强放疗的远期疗效评价[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2010, 20(1): 1-4.]

[5] Ma SY, Jiang H, Wang F, et al. Related factors of sinusitis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Zhonghua Fang She Yi Xue Yu Fang Hu Za Zhi, 2010, 3(4): 439-41. [马士崙, 江浩, 王飞, 等. 144 例鼻咽癌常规放疗后鼻窦炎发生的因素分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2010, 3(4): 439-41.]

[6] Yuan TZ, Guo X, Zheng L, et al. Occurrence and influencing factors of paranasal sinusitis in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy[J]. Ai Zheng, 2008, 27(8): 866-9. [袁太泽, 郭翔, 郑列, 等. 鼻咽癌放疗后副鼻窦炎的临床观察及影响因素分析[J]. 癌症, 2008, 27(8): 866-9.]

[7] Zhang XH, Huang JN, Fu XJ, et al. Analysis of related factors of nasosinusitis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Zhonghua Er Bi Hou Ke Za Zhi, 2004, 39(12): 730-2. [张学辉, 黄健男, 傅向军, 等. 鼻咽癌放射治疗后鼻窦炎相关因素分析[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2004, 39(12): 730-2.]

[8] Zhou Y, Tang AZ, Li JN, et al. The Clinical Observation for Sinusitis in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma After Radiotherapy[J]. Shi Yong Ai Zheng Za Zhi, 2002, 17(1): 63-5. [周永, 唐安洲, 李杰恩, 等. 鼻咽癌放疗后鼻窦炎的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2002, 17(1): 63-5.]

[9] Liang CH, Long WS. Nasopharyngeal carcinoma(NPC) imaging diagnosis[M]. Beijing: Science Press, 2000: 195-6. [梁长虹, 龙晚生. 鼻咽癌影像诊断学[M]. 北京: 科学出版社, 2000: 195-6.]

[10] Ohashi Y, Nakai Y, Ikeo H, et al. Functional and morphological pathology of Nasal mucosa after X-ray irradiation[J]. Clin Otolaryngol, 1988, 13(6): 435-46.

[11] Lou PJ, Chen WP, Tail CC. Delayed irradiation effects on nasal epithelium in Patients with nasopharyngeal carcinoma: an ultrastructural study[J]. Ann Otol Rhinol laryngol, 1999, 108(5): 474-80.

[12] Li H, Wang JQ, Wang LH, et al. The risk factors and preventive steps of nasosinusitis after radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi, 2005, 19(12): 554-6. [李辉, 王继群, 王丽华, 等. 鼻咽癌放疗前后鼻窦炎发生机制及其防治措施[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2005, 19(12): 554-6.]