

· 临床研究 ·

鼻咽癌颈部淋巴结转移综合治疗疗效分析

王仁生 雷金华 张勇 徐寒子

【摘要】 目的 观察鼻咽癌放、化疗配合颈部淋巴结微波热疗的近期及远期疗效。**方法** 154 例初治 N2 ~ N3 期鼻咽癌患者分为 2 组:对照组 78 例,5-氟脲嘧啶 + 顺铂联合化疗,21 d 为 1 周期,化疗 1 ~ 2 周期后行常规放疗,原发灶放疗剂量 DT70 ~ 78 Gy/35 ~ 39 f,47 ~ 51 d,颈淋巴结转移灶 DT68 ~ 72 Gy/34 ~ 36 f,46 ~ 50 d;热疗组 76 例,放、化疗方法同对照组,颈淋巴结于放疗第 1 天开始配合局部微波热疗,每次有效加温时间 45 min,每周 2 次,共 8 ~ 14 次。**结果** 热疗组和对照组的颈淋巴结完全消退率分别为 80.3% 和 61.5%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),总有效率分别为 100% 和 96.2%。热疗组与对照组的颈淋巴结完全消退时的放疗剂量分别为 (45.8 ± 5.46) Gy 和 (58.8 ± 5.03) Gy,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。热疗组与对照组的 5 年颈淋巴结局控率分别为 97.4% 和 76.9%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。热疗组与对照组 1,3,5 年生存率分别为 97.4% 和 93.6% ($P > 0.05$),76.3% 和 52.6% ($P < 0.01$),59.2% 和 41.0% ($P < 0.05$)。**结论** 对 N2、N3 期鼻咽癌放、化疗配合颈淋巴结微波热疗,能显著提高颈淋巴结的完全消退率,减少淋巴结的局部放疗剂量,且 5 年颈淋巴结局控率明显优于单纯放化疗,并能明显提高患者的长期生存率。

【关键词】 鼻咽癌; 淋巴结转移; 放化疗; 热疗; 综合疗法

Clinical effects of combined microwave hyperthermia and chemoradiotherapy in treatment of cervical lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma WANG Ren-sheng, LEI Jin-hua, ZHANG Yong, XU Han-zi. Department of Radiotherapy, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, 530000, China

【Abstract】 Objective To evaluate the short- and long-term efficacy of microwave hyperthermia combined with chemoradiotherapy in treating metastatic nasopharyngeal carcinoma to the cervical lymph nodes. **Methods** A total of 154 cases of stage N2-N3 nasopharyngeal carcinoma (1992 stage system) were randomized into two groups: group A (76 cases, treated with microwave hyperthermia combined with chemoradiotherapy) and group B (78 cases, treated with chemoradiotherapy alone). Both groups received 1 to 2 cycles of chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil and then received regular radiotherapy. The total doses of radiotherapy were 70-78 Gy/35-39 f, 47-51 d for the primary loci of nasopharynx and 68-72 Gy/34-36 f, 46-50 d for the metastatic loci in the neck. Group A received microwave hyperthermia on the metastatic cervical node at the beginning of radiotherapy, with the microwave hyperthermia administered for 45 min every time, two times a week, totaling 8 to 14 times. **Results** The complete extinction rates of neck metastatic carcinoma were 80.3% and 61.5%, respectively, in groups A and B ($P < 0.05$). The overall response rates of neck metastasis in the two groups were 100% and 96.2%, respectively. When the cervical lymph node metastasis disappeared, the radiotherapy doses in group A and B were (45.8 ± 5.46) Gy and (58.8 ± 5.03) Gy, respectively ($P < 0.01$). The 5-year local control rates of cervical lymph node in group A and B were 97.4% and 76.9% ($P < 0.05$), respectively. The one-, three- and five- year survival rates were 97.4%, 76.3% and 59.2% respectively, in group A, versus 93.6% ($P > 0.05$); and 52.6% ($P < 0.01$) and 41.0% ($P < 0.05$), respectively, in group B. **Conclusions** Microwave hyperthermia combined with chemoradiotherapy can elevate the complete extinction rate of cervical lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma and reduce the radiotherapy dose needed of effective control. The 5-year local control rate of cervical lymph node metastasis in combined therapy group is superior to that in the chemoradiotherapy alone group, and can elevate the long-term survival rate of patients.

【Key words】 Nasopharyngeal carcinoma; Cervical lymph node metastasis; Chemoradiotherapy; Hyperthermia; Combined therapy

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.01.012

基金项目:广西医疗卫生重点科研课题(重 200626)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学第一附属医院放疗科

鼻咽癌患者初诊时伴有颈部淋巴结肿大者可达 70%^[1], 尽管许多学者在鼻咽癌放、化疗的方式方法上进行了多种研究, 但是治疗结束后患者颈淋巴结残留率仍居高不下, 直接影响疗效及生存率。由于热疗可对放射治疗起增敏作用, 它与放疗和化疗的综合应用已逐渐受到人们的重视。为探讨热疗对鼻咽癌颈淋巴结的作用, 我们将本院收治的 154 例 N2 ~ N3 期鼻咽癌患者在放、化疗基础上配合颈淋巴结局部微波热疗, 取得了较好的近期和远期疗效, 现报道如下。

材料与方法

一、一般资料

2003 年 1 月至 2004 年 9 月本院共收治 N2 ~ N3 期鼻咽癌初治患者 154 例, 颈淋巴结按 1992 年福州分期标准^[2]均属 N2 ~ N3 期, Karnofsky 评分^[3] ≥ 70 分, 均可耐受热疗、化疗及放疗。将 154 例患者分为对照组和热疗组。对照组 78 例中, 男 53 例, 女 25 例; 年龄 17 ~ 69 岁, 中位年龄 46 岁; 低分化鳞癌 73 例, 泡状核细胞癌 5 例。热疗组 76 例中, 男 54 例, 女 22 例; 年龄 18 ~ 68 岁, 中位年龄 47 岁; 低分化鳞癌 73 例, 泡状核细胞癌 3 例。2 组患者一般资料具有可比性。

二、治疗方法

1. 对照组: 先用 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-Fu) + 顺铂联合化疗 1 ~ 2 周期, 其中第 1 天至第 5 天静脉滴注 5-Fu 750 mg/m², 顺铂 80 mg/m² 分 2 d 静滴, 21 d 为 1 周期; 化疗结束后即开始放疗, 每周照射 5 d, 每天 1 次, 每次 2 Gy, 原发灶先用 6MV X 线面颈联合野照射 DT 36 Gy, 后改双耳前野照射 DT 34 ~ 40 Gy, 鼻咽部总量 DT 70 ~ 78 Gy, 35 ~ 39 次, 47 ~ 51 d。颈部淋巴结转移灶用 6MV X 线垂直照射剂量达 50 Gy 后, 用 9 ~ 12 MeV 电子束颈侧垂直照射补量至 DT 68 ~ 72 Gy, 34 ~ 36 次, 46 ~ 50 d, 预防剂量 DT 50 ~ 54 Gy。

2. 热疗组: 放、化疗方法同对照组, 颈淋巴结转移灶于放疗第 1 天开始配合局部微波热疗。微波热疗用频率为 915 MHz、输出功率为 100 ~ 150 W 的热疗机, 根据肿瘤大小采用不同型号的幅射器, 幅射器距体表 2 ~ 4 cm, 热疗部位皮肤用水袋降温。测温采用肿瘤表面皮肤监测, 表面温度达 41.5 ~ 42.0℃, 于放疗前、后 1 h 进行, 每次加热记录升温时间, 每次有效加温时间 45 min, 每周 2 次, 共 8 ~ 14 次。

三、疗效评价

按 WHO 实体瘤疗效标准^[4]分为显效 (complete remission, CR)、有效 (partial remission, PR)、无效 (stable disease, SD)。治疗结束后 3 个月评价颈部肿块消退情况为近期疗效评价, 治疗结束后 5 年评价颈部肿块消退情况为远期疗效评价。瘤块完全消退者为 CR,

瘤块缩小 ≥ 50% 者为 PR。

四、统计学分析

采用 SPSS 13.0 版统计软件分析, 采用 Pearson 卡方检验比较 2 组患者治疗结束后颈淋巴结的完全消退率, 采用校正卡方检验比较 2 组患者治疗结束后对颈淋巴结的有效率, 采用 *t* 检验比较颈淋巴结消退的放疗剂量。

结 果

一、2 组治疗结束后 3 个月颈淋巴结消退情况

热疗组与对照组显效 (CR) 率分别为 80.3% 与 61.5%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 有效 (CR + PR) 率分别为 100% 与 96.2%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗结束后 3 个月颈淋巴结消退情况 [例 (%)]

组 别	例数	CR	PR	SD	总有效率 (%)
热疗组	76	61 (80.3) ^a	15 (38.5)	0 (0.0)	100
对照组	78	48 (61.5)	27 (34.6)	3 (3.2)	96.2

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

二、2 组颈淋巴结消退的放疗剂量

疗后颈淋巴结肿块达到完全消退时热疗组所需剂量为 (45.8 ± 5.46) Gy, 对照组所需剂量为 (58.8 ± 5.03) Gy, 2 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

三、2 组治疗结束后 5 年颈淋巴结局控率和转移率比较

热疗组与对照组疗后 5 年颈淋巴结局控率分别为 97.4% (74/76) 和 76.9% (60/78), 2 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

四、2 组生存率比较

2 组患者随访满 5 年或死亡时截止, 随访率 100%。热疗组与对照组 1, 3, 5 年生存率见表 2。

表 2 2 组患者 1, 3, 5 年生存率比较

组 别	例数	生存率 [例 (%)]		
		1 年	3 年	5 年
热疗组	76	74 (97.4)	58 (76.3) ^a	45 (59.2) ^b
对照组	78	73 (93.6)	41 (52.6)	32 (41.0)

注: 与对照组同期比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$

五、治疗反应及并发症

对照组及热疗组分别有 2 例和 4 例患者在放疗剂量 45 ~ 55 Gy 时出现颈部皮肤湿性皮炎, 经暂停放疗及支持对症处理后, 皮肤愈合继续完成治疗。

讨 论

鼻咽癌颈部淋巴结转移发生率较高, 初诊时约 70% ~ 80% 的患者有颈部淋巴结肿大。淋巴结较大

的鼻咽癌患者尽管经过足量放、化疗,但是仍然会有部分颈部淋巴结残留。如果局部增加放疗剂量则有可能导致皮肤放射性溃疡、颈部纤维化及后组颅神经损伤等严重的放疗后遗症;如果不加量照射,无疑增加了局部复发和远处转移率。微波热疗作为配合放、化疗的一种手段,已广泛应用于临床,在临床上取得了明显的效果。微波产生的高热对肿瘤细胞有以下作用特点:①热疗的细胞毒作用,肿瘤细胞对热耐受性低,一般癌细胞在 42°C 2 h 以上即可被杀灭,由于肿瘤细胞的热敏性高于正常细胞,加热时肿瘤温度要高于周围正常组织 $3\sim 7^{\circ}\text{C}$,因此合理的热疗技术对肿瘤细胞有直接杀伤作用而对周围的正常组织并不会造成损伤;②放疗不敏感的肿瘤细胞主要是 S 期细胞及乏氧细胞,对热疗高度敏感;③热疗可以抑制肿瘤细胞放射治疗损伤的修复作用;④因为肿瘤周边血供较好,所以热疗对肿瘤周边细胞的杀伤作用远不及对肿瘤中央的杀伤作用,其治疗失败的主要原因为肿瘤周边性复发,而放疗局部控制失败的主要原因为肿瘤中央的局部复发。因此合理应用微波热疗和放射治疗,可以克服放射治疗、微波热疗各自的缺陷,起到优势互补、协同增敏的作用^[5-7];⑤微波热疗能诱导促细胞凋亡基因,下调细胞凋亡抑制基因^[8];⑥微波热疗可增强某些化疗药物如顺铂的细胞毒作用。体外实验证实,加热 42°C 、2 h 能使一些化疗药物抗癌效果增强 10~100 倍^[9]。高热与化疗药物并用可以提高肿瘤内药物浓度,增强药物的抗癌效应,同时可以降低化疗药物对未加热的正常组织的毒性作用,两者并用有助于防止或推迟耐药性的产生。因此,已有多个临床试验证实热疗、放疗和化疗的综合治疗的疗效超越各自单独应用的疗效^[10-11]。

本研究中,热疗组颈部淋巴结完全消退率明显高于对照组($P < 0.05$),提示微波热疗配合放疗和化疗较放疗加化疗对鼻咽癌大淋巴结转移灶的完全消退率有明显的提高。在热疗组与对照组有效率的比较中,2 组有效率间差异无统计学意义($P > 0.05$),可能与样本量不够大有关,尚不能排除 2 组有效率之间的差异性。热疗组和对照组淋巴结完全消退所需放疗剂量分别为 (45.8 ± 5.46) Gy 和 $(58.8 \pm$

$5.03)$ Gy,热疗组所需放疗剂量明显低于对照组($P < 0.01$),提示配合微波热疗可使颈部淋巴结的放疗剂量适当减少,这可减轻放疗引起的皮肤、神经损伤等。热疗组与对照组 5 年颈淋巴结局控率分别为 97.4% 和 76.9%,差异有统计学意义($P < 0.05$),进一步提示,微波热疗配合放疗和化疗较放疗加化疗对鼻咽癌大淋巴结转移灶的远期局控率高。热疗组与对照组的 1,3,5 年生存率分别为 97.4% 和 93.6% ($P > 0.05$);76.3% 和 52.6% ($P < 0.01$);59.2% 和 41.0% ($P < 0.05$),其中 3 年和 5 年生存率差异有统计学意义,这说明热疗配合放化疗能明显提高鼻咽癌大淋巴结转移患者的长期生存率。由于微波热疗易于实施,无明显毒副作用,在临床治疗时小心操作并不增加放疗的皮肤反应,所以热疗配合放疗和化疗治疗鼻咽癌大淋巴结转移灶是一种有效的综合疗法,值得作进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] 殷蔚伯,余子毫. 肿瘤放射治疗学. 北京:中国协和医科大学出版社,2008:451.
- [2] 闵华庆,洪明晃,马骏,等. 鼻咽癌新分期的研究. 癌症,1992,11:290.
- [3] 殷蔚伯,余子毫. 肿瘤放射治疗学. 北京:中国协和医科大学出版社,2008:1349.
- [4] 刘泰福,徐国镇. 全国鼻咽癌会议纪要. 中华放射肿瘤学杂志,1992,1:204-209.
- [5] 高黎,徐国镇. 鼻咽癌. 北京:北京大学医学出版社,2007:204.
- [6] Perez CA, Brady LW. Hyperthermia: principles and practice of radiation oncology. JB Lippincott Company, 1987:317-352.
- [7] Li G, Mitsumori M, Ogura M, et al. Local hyperthermia combined with external irradiation for regional recurrent breast carcinoma. Clin Oncol, 2004, 9:179-183.
- [8] Nikfarjam M, Muralidharan V, Malcontenti-Wilson C, et al. The apoptotic response of liver and colorectal liver metastases to focal hyperthermic injury. Anticancer Res, 2005, 25:1413-1419.
- [9] 彭楠,赵彼得. 临床肿瘤热疗. 北京:人民军医出版社,2002:66.
- [10] 李志强,张为民,黎静,等. 放化疗、放化热疗对鼻咽癌颈淋巴结转移近期疗效的观察. 实用医学杂志,2004,20:532-533.
- [11] 郑茁,张瑜,潘建基,等. 鼻咽癌颈部淋巴结转移加热治疗的疗效. 福建医科大学学报,2006,40:629-631.

(修回日期:2009-05-18)

(本文编辑:松 明)