

· 论著 ·

同步推量调强放疗在鼻咽癌中的应用效果及对免疫功能的影响

吴仁瑞* 汪琛 刘超

江西省赣州市人民医院肿瘤科 (江西 赣州 341000)

【摘要】目的 探讨同步推量调强放疗在鼻咽癌中的应用效果及对免疫功能的影响。**方法** 选取2019年1月至2020年1月于江西省赣州市人民医院诊治治疗的94例鼻咽癌患者,使用随机数字表法将其分为观察组(同步推量调强放疗)和对照组(常规调强放疗),各47例。对比两组的近远期疗效、免疫功能指标、肿瘤细胞生长促进因子水平及毒副反应发生率。**结果** 观察组的治疗总有效率高于对照组;2年无进展生存率及2年无远处转移生存率高于对照组,但差异相较无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组的CD3+、CD4+/CD8+、CD15+及CD56+水平相较差异不显著($P>0.05$);治疗后,两组的各项指标水平均降低,但观察组高于对照组($P>0.05$)。治疗前,两组的转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和血管内皮生长因子(VEGF)水平相较差异不显著($P>0.05$);治疗后,两组的两项指标水平均降低,观察组低于对照组($P<0.05$)。观察组的毒副反应发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 同步推量调强放疗治疗鼻咽癌,可提高近期疗效,减轻免疫功能损伤,降低肿瘤细胞生长促进因子水平,减少毒副反应,疗效显著,且安全性较高。

【关键词】 鼻咽癌;同步推量调强放疗;免疫功能;肿瘤细胞生长促进因子;毒副反应

【中图分类号】 R73-3

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.5.013.

Effectiveness of Simultaneous Push Volume Intensity Modulated Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma and the Effect on Immune Function

WU Ren-ru, WANG Chen, LIU Chao.

Oncology Department of Ganzhou City People's Hospital, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Abstract: Objective To explore the application effect of synchronized dose modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma and its impact on immune function. **Method** 94 nasopharyngeal carcinoma patients who were treated at Ganzhou People's Hospital in Jiangxi Province from January 2019 to January 2020 were selected. They were randomly divided into an observation group (synchronous intensity modulated radiation therapy) and a control group (conventional intensity modulated radiation therapy) using a random number table method, with 47 cases in each group. Compare the short-term and long-term therapeutic effects, immune function indicators, tumor cell growth promoting factor levels, and incidence of toxic side effects between the two groups. **Result** The total effective rate of treatment in the observation group was higher than that in the control group; The 2-year progression free survival rate and 2-year distant metastasis free survival rate were higher in the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of CD3+, CD4+/CD8+, CD15+, and CD56+ between the two groups ($P>0.05$); After treatment, the levels of various indicators in both groups decreased, but the observation group was higher than the control group ($P>0.05$). Before treatment, the transforming growth factors in both groups- β 1 (TGF- β 1) There was no significant difference in the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) compared to the control group ($P>0.05$); After treatment, the levels of both indicators in both groups decreased, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). The incidence of toxic side effects in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Synchronous dose modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma can improve short-term efficacy, reduce immune function damage, lower tumor cell growth promoting factor levels, reduce toxic side effects, and has significant therapeutic effects with high safety.

Keywords: Nasopharyngeal Carcinoma; Simultaneous Push Volume Intensity Modulated Radiotherapy; Immune Function; Tumor Cell Growth Promoting Factor; Toxic side Effects

鼻咽癌是一种发病率较高的恶性肿瘤,主要发生在鼻咽部黏膜上皮,由于其病灶位置隐匿,且结构复杂,多数患者发病早期症状为耳鸣、耳塞等,缺乏特异性,因明显症状就诊时病情已发展至中晚期,手术治疗只可切除有限病灶,整体效果不佳,因此临床多以放疗为首选的治疗方法^[1-2]。常规放疗治疗鼻咽癌的5年生存率约为40%~60%,且复发率及转移率均在40%以上,化疗效果不理想^[3]。随着临床医学技术水平的逐渐提高,调强放疗、三维适形放疗等新型放疗方式在食管癌、乳腺癌等疾病中取得较好效果。其中,调强放疗调强放疗是一种精准放疗,通过增加病灶放射剂量的同时,减少周围正常组织剂量,且同步推量调强放疗还可在常规放疗基础上,对临床靶区的加量照射^[4-5]。本研究使用平行对照法,探究同步推量调强放疗治疗鼻咽癌效果,意在为临床治疗鼻咽癌提供新思路,具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年1月至2020年1月在江西省赣州市人民医院治疗鼻咽癌患者94例,使用随机数字表法将其分为观察组(同步推量调强放疗)和对照组(常规调强放疗)各47例。观察组中男性25例,女性22例,年龄43~79岁,平均(59.64±3.28)岁。病程1~6年,平均(3.34±0.24)年。分型:角化型鳞状细胞癌31例,非角化型鳞状细胞癌16例;分期:II期10例、III期29例、IV期8例。对照组中男性24例,女性23例,年龄44~80岁,平均(59.61±3.21)岁。病程1~6年,平均(3.38±0.27)年。分型角化型鳞状细胞癌30例,非角化型鳞状细胞癌17例;分期:II期9例、III期29例、IV期9例。两组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)研究通过医学伦理委员会审核。

纳入标准:符合《鼻咽癌诊断标准》,且经病理学确诊^[6];未出现远处转移;放疗前未接受过放疗或手术治疗;无放疗禁忌症;预计生存时间>6个月。

【第一作者】 吴仁瑞,男,副主任医师,主要研究方向:肿瘤放化疗临床。E-mail: o1265278218@163.com

【通讯作者】 吴仁瑞

排除标准：远处转移者；免疫系统疾病者；肝肾功能异常者；伴认知障碍、精神疾病者；依从性较差。

1.2 方法 观察组采用同步推量调强放疗。仰卧体位，双手放在身体两侧，头部垫B型枕，借助CT进行强化扫描，层厚设置为3mm，扫描患者头顶至锁骨下3cm之间，测量病灶中心和最佳放射角度，将调强及三维适形扫描图像传输到Topstone治疗计划系统，完成三维重建。根据影像学检查结果，勾画处计划靶区、临床靶区、病灶靶区、周围组织器官部位。临床靶区包括临床靶区1、临床靶区2，这其中临床靶区1还包括病灶靶区和高危淋巴引流区，临床靶区2包括低危淋巴引流区。计划靶区包括计划靶区1、计划靶区2，计划靶区1为临床靶区扩展3cm，计划靶区2为临床靶区2扩展3cm，周围危及的器官主要有腮腺、晶体、脊髓等，剂量为：计划靶区 2Gy/次，共30次。计划靶区1 2.0Gy/次，共30次。计划靶区2 1.8Gy/次，共30次。放疗1次/d，5次/周。治疗30次后，进行全身复位，并进行局部缩野加量，计划靶区1的照射剂量为72~75Gy。周围危及器官剂量选择：腮腺照射剂量为30~35Gy，晶体剂量低于8Gy，视神经剂量低于54Gy，脊髓照射剂量为45~50Gy，脑干照射剂量为<54Gy。整个治疗期间随时评估及优化，保证95%以上计划靶区满足上述照射剂量。对照组接受调强放疗。定位方式同观察组。计划靶区为临床靶区外展1cm，临床靶区为病灶靶区外展1cm，剂量选择：2.0Gy/次，20次。之后进行CT复位，结合患者病灶情况予以缩野。剂量在74~76Gy，每天1次，每周5次，危及器官剂量与观察组一致。

1.3 观察指标

1.3.1 近远期疗效 近期疗效：治疗后3个月，参考实体肿瘤评价标准^[7]，对患者治疗疗效进行评估，包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)及进展(PD)。CR为病灶消失且无新发，PR为病灶最大直径和下降≥30%；SD为病灶最大直径和增幅≥20%和(或)出现新发病灶；SD病灶最大直径和在PR及SD之间。治疗总有效率=(CR+PR)/总数*100%。远期疗效：随访患者2年，记录患

者局部复发、远处转移发生率、2年无进展生存率、无转移生存率。

1.3.2 免疫功能指标 于治疗前及治疗后3个月后，采集两组患者肘静脉血3mL，离心处理后取上清液，使用流式细胞仪检测CD3+、CD4+、CD8+、CD15+及CD56+水平，计算CD4+/CD8+。

1.3.3 肿瘤细胞生长促进因子水平 于治疗前及治疗3个月后，采集两组患者肘静脉血3mL，离心处理后取上清液，使用酶联免疫吸附法检测转化生长因子-β1(TGF-β1)和血管内皮生长因子(VEGF)水平。

1.3.4 毒副反应发生率 观察两组患者毒副反应的发生情况，计算发生率。

1.4 统计学处理 数据用SPSS 26.0处理，应用($\bar{x} \pm s$)描述符合正态分布且方差齐的如免疫功能指标等计量指标，应用t检验比较，应用 χ^2 检验比较近期疗效等计数资料，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的近远期疗效比较 观察组的治疗总有效率高于对照组，差异相较具有统计学意义(P<0.05)；2年无进展生存率及2年无远处转移生存率高于对照组，但差异相较无统计学意义(P>0.05)，见表1。

2.2 两组的免疫功能指标比较 治疗前，两组的CD3+、CD4+/CD8+、CD15+及CD56+水平相较差异不显著(P>0.05)；治疗后，两组的各项指标水平均降低，但观察组高于对照组(P>0.05)，见表2。

2.3 两组的肿瘤细胞生长促进因子水平比较 治疗前，两组的TGF-β1和VEGF水平相较差异不显著(P>0.05)；治疗后，两组的两项指标水平均降低，观察组低于对照组(P<0.05)，见表3。

2.4 两组的毒副反应发生率比较 观察组的毒副反应发生率低于对照组(P<0.05)，见表4。

表1 两组的近远期疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	CR+PR	2年无进展生存数	2年无远处转移生存数
观察组	47	9(19.15)	19(40.43)	11(23.40)	8(17.02)	28(59.57)	45(95.74)	46(97.87)
对照组	47	7(14.89)	10(21.28)	18(38.30)	12(25.53)	17(36.17)	41(87.23)	43(91.49)
χ^2	-	-	-	-	-	5.158	2.186	1.901
P	-	-	-	-	-	0.023	0.139	0.168

表2 两组的免疫功能指标比较

组别	n	CD3+(%)		CD4+/CD8+		CD15+(%)		CD56+(%)	
		治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
观察组	47	7.02±0.85	4.91±0.55*	2.63±0.31	1.26±0.13*	8.63±1.16	4.52±0.59*	31.27±3.22	26.55±3.09*
对照组	47	7.04±0.82	2.85±0.43*	2.65±0.29	0.61±0.11*	8.67±1.14	2.53±0.31*	31.29±3.18	21.22±3.11*
t	-	0.116	20.229	0.323	26.168	0.169	20.470	0.030	8.335
P	-	0.908	0.000	0.747	0.000	0.867	0.000	0.976	0.000

注：与同组治疗前比较，*P<0.05。

表3 两组的肿瘤细胞生长促进因子水平比较

组别	n	TGF-β1(μg/L)		VEGF(ng/L)	
		治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
观察组	47	48.69±5.42	22.15±4.32*	390.58±34.26	245.79±21.64*
对照组	47	48.51±5.46	31.65±4.27*	391.04±34.33	314.33±21.78*
t	-	0.160	10.722	0.065	15.304
P	-	0.873	0.000	0.948	0.000

注：与同组治疗前比较，*P<0.05。

表4 两组的毒副反应发生率比较[n(%)]

组别	n	骨髓抑制	消化道反应	放射性肠炎	放射性膀胱炎	总计
观察组	47	2(4.26)	7(14.89)	1(2.13)	1(2.13)	11(23.40)
对照组	47	4(8.51)	11(23.40)	3(6.38)	5(10.64)	23(48.93)
χ^2						6.635
P						0.010

3 讨论

鼻咽癌临床疗效失败原因主要与病灶区域放疗剂量不足所致的复发,或病灶控制不佳有关^[8]。常规的放疗受到视野因素限制较大,转移淋巴结、病灶外侵及组织器官受犯等情况无法充分显示,致使病灶处于低剂量照射区,甚至出现照射遗漏,致使整体效果不佳^[9-10]。而调强放疗则显著的剂量学优势,其高剂量曲线可与靶区的形状重合,且在同一靶区内具有均匀的照射剂量,在很大程度上适用于解剖位置复杂的鼻咽癌,因此整体效果显著^[11]。但常规的调强放疗的放疗次数较多,整体治疗时间较长。在调强放疗基础之上发展而来的同步推量调强放疗则可实现多个靶区不同处方剂量的限定,可缩短整体治疗时间,减少毒副反应的发生,以获得更优质的对病灶的控制效果^[12-13]。

放疗虽是一种有效的治疗恶性肿瘤的方法,但其对于人体的免疫功能具有一定程度的损伤。病灶组织的细胞及正常组织器官的细胞对放射具有不同程度的敏感性,在经过放射治疗后,体内的细胞亚群为抑制免疫反应,会出现重新分布,而CD4+、CD8+则具有不同的敏感度,两者之间的比例处于失衡状态^[14]。同时,放疗还可削弱细胞的细胞膜功能,强化机体的免疫抑制状态,降低CD3+、CD15+、CD56+细胞亚群的水平^[15]。同步推量调强放疗不仅可保证靶区的照射剂量,还能够减少周围组织的照射剂量,故对机体免疫功能影响较小^[16]。本研究结果显示,观察组CD3+、CD4+/CD8+、CD15+及CD56+水平均低于对照组,提示同步推量调强放疗可减轻免疫功能损伤。

VEGF及TGF- β 1是两种肿瘤细胞生长促进因子,前者能够促进肿瘤序贯内皮细胞生长,以诱发肿瘤细胞生长^[17];后者能够抑制免疫功能,导致肿瘤细胞无法实现免疫逃逸,进而避免肿瘤细胞快速生长和繁殖,同时其对于VEGF也具有诱导上调作用^[18]。本研究结果显示,治疗后观察组的TGF- β 1和VEGF水平均低于对照组,提示同步推量调强放疗可抑制肿瘤细胞生长,认为与该种治疗方式可保证病灶区域照射剂量的适形性,从而实现肿瘤细胞的生长抑制有关^[19]。

同步推量调强放疗可同时完成各个靶区的不同照射剂量,在保证病灶区域照射剂量的同时,减少对周围健康组织的照射剂量,以减少机体整体的毒副反应,具有更高的安全性^[20]。本研究结果显示,观察组的毒副反应发生率显著低于对照组,提示同步推量调强放疗能够减少鼻咽癌患者放疗的毒副反应,具有更高的安全性。

本研究结果显示,观察组治疗有效率高于对照组,提示同步推量调强放疗治疗鼻咽癌效果显著。但观察组的2年无进展生存率及2年无远处转移生存率虽高于对照组,但差异相较无统计学意义($P>0.05$),提示两种放疗治疗效果相近。后续需进一步扩大样本量,进行深入研究。

综上所述,同步推量调强放疗治疗鼻咽癌,可提高近期疗效,减轻免疫功能损伤,降低肿瘤细胞生长促进因子水平,减少毒副反应,疗效显著,且安全性较高。

参考文献

- [1] 余洪猛, 陈明远, 邱前辉. 鼻咽癌外科治疗专家共识[J]. 肿瘤, 2022, 42(7): 466-480.
- [2] 薛飞, 吴明海, 王锐, 等. 鼻咽癌生物靶向及免疫治疗研究进展[J]. 医学研究学报, 2022, 35(9): 982-986.
- [3] 周亚娟, 牟艳花, 胡德胜. II~IVa期鼻咽癌根治性放化疗—2021年CSCO/ASCO国际循证指南解读[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(5): 553-562.
- [4] 卢江岳, 张建鑫, 葛晓峰. 鼻咽癌同步推量同步放化疗与常规分割后缩野同步放化疗的疗效及毒性反应对比分析[J]. 实用肿瘤学杂志, 2020, 34(5): 440-445.
- [5] 庞学舟, 马代远. 局部晚期鼻咽癌单药同步放化疗研究进展[J]. 四川医学, 2019, 40(1): 99-102.
- [6] Chan AT, Gregoire V, Lefebvre JL, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2012, 23(7): 83-85.
- [7] Kam MK, Chau RM, Suen J, et al. Intensity-modulated radio-therapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56(1): 145-157.
- [8] Gondhwiardjo S A, Dewin N, Ronald A, et al. Xerostomia severity and quality of life after nasopharyngeal cancer radiotherapy: intensity modulated vs two-dimensional radiation therapy in indonesia[J]. Radioterapi & Onkologi Indonesia, 2021, 11(2): 32-37.
- [9] Sharbo G, Hashemi B, Bakshandeh M, et al. Radiobiological assessment of nasopharyngeal cancer IMRT using various collimator angles and non-coplanar fields[J]. Journal of Radiotherapy in Practice, 2020, 20(2): 1-8.
- [10] Yang X, Li X, Zhang X, et al. Segmentation of organs at risk in nasopharyngeal cancer for radiotherapy using a self-adaptive Unet network[J]. Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University, 2020, 40(11): 1579-1586.
- [11] 吴事海, 徐钢, 全任翠, 等. 鼻咽癌调强放疗疗效及预后影响因素分析(附691例)[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(5): 801-806.
- [12] 罗文萃, 陈海辉, 刘春琳. 同步推量调强放疗技术治疗局部中晚期鼻咽癌的应用价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(14): 1534-1537.
- [13] 刘友平, 吕星, 邹雄, 等. 单纯微创手术与调强放射治疗原发性I期鼻咽癌的疗效比较[J]. 癌症, 2020, 39(5): 201-212.
- [14] 丁燕鹏, 陈梦戈, 徐玉莲, 等. 鼻咽癌治疗中的放疗联合免疫治疗[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(4): 283-288.
- [15] 劳春梅, 湛健, 朱政, 等. 薯蓣丸加减方联合放化疗治疗鼻咽癌效果及对VEGF、免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(12): 1292-1295.
- [16] 刘刚, 张莉, 余丽亚, 等. 苦参素对局部晚期鼻咽癌三维适形放疗同步化疗的疗效及免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2019, 27(5): 363-367.
- [17] 刘瑞杰, 程树杰, 魏淑强, 等. 乳腺癌血清TPS、CA153、VEGF水平及意义[J]. 河北医药, 2021, 43(6): 911-914.
- [18] 张会芳, 宋婷婷, 安杰, 等. 乳腺原发癌和淋巴结转移癌中TGF- β 1和p53的间质表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(5): 538-543.
- [19] 杨飞, 蒋晓平, 陈天实, 等. 替吉奥联合同步推量调强放疗对老年局部晚期鼻咽癌疗效和免疫功能的影响[J]. 老年医学与保健, 2019, 25(5): 658-660, 664.
- [20] 戚瑞虹, 桂定清, 张力忆. 自适应调强与单程调强放射治疗局部晚期鼻咽癌的临床疗效及毒副反应对比分析[J]. 西部医学, 2019, 31(3): 428-434, 438.

(收稿日期: 2023-03-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)