

BLII在鼻咽癌综合治疗中的临床应用研究

李学源¹, 范士怀², 王福席², 刘海霞³, 李刚¹

中图分类号: R815 文献标识码: B 文章编号: 1004-714X(2008)04-0494-02

【摘要】 目的 探索血液低剂量辐射刺激疗法 (BLII)在鼻咽癌放、化疗综合防治中的作用,以寻求可能发生放射性辐射损伤的早期预防措施。方法 对确诊的 167例鼻咽癌,随机分为研究组及对照组。两组行放、化疗同时,研究组用 BLII抗辐射(复合)损伤,对照组以常规药物治疗辐射复合损伤。观察并比较两组的相关指标急性慢性黏膜放射复合损伤、血象变化、免疫指标、颈部淋巴结消退及生存率、复发率及远期辐射损伤并发症等。结果 研究组明显优于对照组。结论 BLII在鼻咽癌综合治疗中,可显著地降低放化疗引起的正常组织反应,提高 5年生存率,降低 1、3、5年复发率。为增加鼻咽癌放疗剂量而提高肿瘤疗效,同时也为减轻辐射损伤这一研究课题,提供了一种新的有效的防治方法。

【关键词】 BLII(血液低剂量辐射刺激疗法); 辐射损伤; 鼻咽癌

鼻咽癌放射治疗中,多发生急性放射性粘膜炎、白细胞降低及免疫机能下降,合并化疗时更为严重^[1,2];放疗后,部分并发慢性放射性炎症,严重影响了患者的生存质量及生存率^[3];因此,如何进行有效地防治,一直是临床上重要的研究课题。我们在进行血液低剂量辐射刺激疗法 (BLII)抗辐射损伤的系列研究中^[4-6],重点观察了 BLII对鼻咽癌放、化疗副反应(对正常组织损伤)的防治及对鼻咽癌患者生存质量和生存率的影响。

1 材料和方法

1.1 临床资料 自 1996年 5月 2日到 2001年 6月 2日收治的 167例鼻咽癌,随机分成研究组 (BLII组)85例及对照组 (药物疗法组)82例。年龄:研究组 16~67岁 (平均 44.8岁),对照组 17~81岁 (平均 45.5岁);男女分别为:55/30及 48/34例。病理分类型:低分化鳞癌、泡状型细胞癌、未分化癌、高分化鳞癌,研究组及对照组分别为:70/93.3例和 64/85.5例。临床 UICC分期:II/III/IV期,研究组及对照组分别为:21/31、33例和 20/30/32例。

1.2 放射治疗 167例均行⁶⁰Co γ 射线或 8MV X射线 (Varian 2300C/D医用直线加速器)单纯外照射。布双耳前野及双颈切线野,部分布面颈联合野。照射结束时,鼻咽部肿瘤剂量 (DI),研究组及对照组分别为 (64.48 \pm 17.05)Gy和 (63.27 \pm 16.08)Gy 两组均行常规分割放疗。

1.3 化疗 两组均行化疗研究组 85例中行化疗 82例 3例拒绝化疗,共化疗 247人次,平均 3次/例;对照组 82例中行化疗 78例 (4例拒绝化疗),共化疗 234人次,平均 3次/例;均以 PF方案 (HD-PDD+5-Fu)为主,辅助环磷酰胺 (CTX)、长春新碱 (VCR)、甲氨蝶呤 (MTX)等。

1.4 研究组治疗方法 放、化疗同时,行 BLII治疗。用 200mL血袋 (上海血液中心提供)在严格无菌条件下采患者

血 200mL (\leq 15岁患者采 100~150 mL),将血袋热合封闭,即刻送⁶⁰Co γ 射线治疗机进行照射 (DM35 Gy)后即行回输患者体内。1~2/周,直至放化疗结束。研究组共行 347人次 BLII 1~2次/例,平均 4次/例。发生放化疗反应时即行 BLII直至恢复正常,不间断放疗。全部病例行放化疗前,先行 2次 BLII再放、化疗。

1.5 对照组治疗方法 放、化疗同时,发生急性放射性口咽粘膜炎时,行普鲁卡因或利多卡因 20mg+地塞米松 10~20mg+大庆霉素 32~64万 U+0.9%氯化钠 500mL混合液漱口,3~5次/d发生化疗致胃肠反应时,予胃复安等止呕治疗;发生骨髓抑制时,输成分血或肌注升白欣 (细胞集落刺激因子),直至白细胞恢复正常。

1.6 观察指标 ①急性、慢性放射性炎症及骨髓抑制,按美国 RTOG^[1]标准分级进行诊断;②免疫指标:TC亚群用 APAAP法检测,IL-2用放射免疫法即 RIA法检测。③白细胞及分类变化情况,按肿瘤急性及亚急性毒性反应分度标准^[8]。④颈部转移淋巴结消退情况;⑤生存质量 (Kamofsky)评分:入院时两组均为 (70 \pm 10)分;⑥ 1、3、5年生存率及复发率。

1.7 统计学处理 采用 χ^2 、t检验。

2 结果

2.1 急性口咽黏膜反应 研究组发生急性口咽黏膜反应有 53例 (62.4%),其中 I+II级者占 79.2% (42/53), III+IV者占 20.8% (11/53);对照组发生急性口咽黏膜反应有 55例 (67.1%),其中 I+II级者占 31(17/55), III+IV者占 69.1 (38/55)。组间比较差异有显著性。

2.2 白细胞减少 研究组中 35例,发生率为 41.2% (35/85)均为 I级,在放疗后 14d开始减少,持续 27~72h行 BLII治疗后,平均 (1.08 \pm 0.49) d恢复正常;对照组 60例,发生率为 73.2% (60/82) Ⅲ级 30例,Ⅱ级 18例,Ⅰ级 10例,Ⅳ级 2例,持续 34~35d行输血或药物治疗后,平均 (9.8 \pm 1.4) d内恢复正常。两组发生率及恢复时间相比,差异有显著性 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。

作者单位: 1 济南军区第 148医院肿瘤放疗科,山东 淄博 255300
2 临沂市中医院肿瘤中心; 3 山东省肿瘤医院物理室
作者简介: 李学源 (1955~),男,山东临沂人,主任医师,从事放射治疗工作。

参考文献:

[1] 杨树旭, 王义荣, 朱先理, 等. 头部外伤性脑梗塞 [J]. 浙江创伤杂志, 2002, 7: 11
[2] 许方洪, 郭献忠, 陈伟建, 等. 外伤性脑梗塞 79例 CT分析 [J]. 温州学院报, 1998, 28: 311.
[3] 樊金陵, 郭建军, 马东周. 外伤后基底区梗塞 21例临床分

析 [J]. 中华神经外科杂志, 1993, 9(4): 200
[4] Velev EK. The microcirculation and biological properties in the acute period of severe cranio-cerebral trauma [J]. ZhVoPrNeirokhir 1998 (3): 24
[5] 王宇田, 赵建龙, 罗光华. 儿童外伤后脑梗塞 32例分析 [J]. 中华神经外科杂志, 1997, 13(6): 345-346

(收稿日期: 2008-06-06)

表 1 两组急性口咽粘膜反应与放疗剂量关系

组别	分级	例数 ¹⁾	放疗剂量 (Gy)
研究组	I	28(52.8)	36.08±11.07
	II	14(26.4)	47.43±15.02
	III	9(17.0)	47.67±11.08
	IV	2(3.8)	68.5
	合计:	53(62.4)	
对照组	I	0	0
	II	17(30.9)	14.88±8.07
	III	20(36.4)	25.79±11.03
	IV	18(32.7)	37.70±11.08
	合计:	55(67.1)	

注: 1) ()内数值为%。

2.3 淋巴结消退 研究组淋巴结 48枚, 大小(3.2±1.1)mm, 消退时平均放疗剂量(5.001±5.07)Gy, 住院(81.0±5.8)d, 消退率 72.9%(35/48); 对照组淋巴结 50枚, 大小(2.8±1.1)mm, 消退时平均放疗剂量(5.103±6.01)Gy, 住院(79.0±12.5)d, 消退率 44%(22/50)。两组消退率比较差异有显著性(P<0.01)。两组放疗剂量相比差异无显著性(P>0.05); 两组住院时间比较差异有显著性(P<0.01)。两组淋巴结大小对比, 研究组较大, 差异有显著性(P<0.05)。

2.4 BLIT对鼻咽癌患者免疫功能的影响(表 2)

表 2 BLIT前后机体的免疫功能

项目	BLIT前 (n=40)	BLIT后 (n=40)
CD3(%)	0.56±0.048	0.70±0.0
CD4(%)	0.22±0.02	0.41±0.01
CD8(%)	0.24±0.018	0.14±0.04
CD4/CD8(%)	1.039±0.245	1.71±0.71
IL-2 (ng/ml)	4.13±1.01	7.98±1.03
IG (g/L)	10.39±2.21	11.99±2.01
C3 (g/L)	1.24±0.28	1.37±0.25
C4 (g/L)	0.29±0.110	0.36±0.089

注: BLIT后与 BLIT前比较, P<0.05 P<0.01。

2.5 两组(中、晚期)生存率 1.3.5^a生存率研究组与对照组除 II期差异无显著性外(P>0.05), III期 1.3^a生存率分别为: 100%(31/31), 96.7%(29/30); 93.2%(30/31), 93.3%(28/30), 差异无显著性(P>0.05); 5^a生存率分别为 90.3%(28/31), 66.7%(20/30)差异有显著性(P<0.05)。IV期 1.3.5^a分别为 97%(32/33), 96.3%(30/32); 84.8%(28/33), 84.4%(27/32); 72.7%(24/33), 43.8%(14/32)差异有显著性(P<0.05)。

2.6 两组(中、晚期)生存者远期放疗反应及肿瘤复发率 口干发生率 1.3.5年分别为: 35.7%(30/84), 75.95%(60/79), 30.4%(24/79), 68.92%(51/74), 27.8%(20/72), 58.82%(30/51), 平均 P<0.005 差异非常有显著性; 听力下降 1.3.5^a发生率分别为 14.29%(12/84), 35.4%(25/79) P<0.005, 12.66%(10/79), 28.4%(21/74); 11.1%(8/72), 29.4%(15/51), 差异有显著性 P<0.005 大出血, 1~5^a内发生率分别为 4.3%, 9.8%, P<0.005 差异有显著性。肿瘤复发率研究组、对照组的 1.3.5^a复发率分别为 20.24%(17/84), 40.5%(32/79), P<0.005 11.4%(9/79), 16.2%(12/74), P>0.005 5.56%(4/72), 9.8%(5/51), P>0.005 1~5^a复发率分别为: 12.8%, 24%, P<0.005 两组差异有显著性。

3 讨论

体外低剂量全身辐射刺激可诱发机体的适应性及改善机体的免疫功能, 已被大量的试验及客观调查的证实。自体血离体照射回输对机体抗辐射效应调节机体的免疫功能的研究, 目前相关的报道极少。我们通过自体血离体低剂量照射回输机体, 对鼻咽癌放疗期间的急性黏膜反应、血象变化, 机体免疫功能指标的观察, 及对颈部淋巴结转移的治疗作用和 1.3.5^a生存率及复发率的观察研究, 证实了自体血离体低剂量照射回输可以产生放射防护作用并可取代全身低剂量照射。其防护作用机理是否与全身低剂量辐射诱导的适应性反应, 可能是通过产生细胞水平或亚细胞水平事件, 激活细胞中信号传递系统, 导致分子水平的增强或抑制, 因而产生一些生物大分子参与自由基的清除, 保护 DNA的损伤及损伤后 DNA的修复, 最终通过细胞凋亡等机制清除带有损伤的细胞或对相继损伤产生抗体的, 有待进一步研究。

研究结果表明: BLIT能提高正常组织对放射的耐受性, 可防治并减轻急性放射性粘膜炎, 能够有效地防止白细胞降低, 同时大大缩短了白细胞降低的持续时间, 对保障放疗、化疗计划的完成起了重要作用。BLIT在有效防止放化疗急性反应的同时, 对颈部肿大淋巴结也有治疗作用, 并提高了肿瘤消退率, 缩短了住院时间, 对提高肿瘤患者生存质量及生存率有重要意义。BLIT前后, 细胞、体液免疫指标均显著变化, 即 BLIT后能够提高患者机体整体免疫水平, 这不仅克服了肿瘤放、化疗对机体免疫功能的抑制, 而且也是提高肿瘤消退率及生存质量的重要因素之一。

BLIT在鼻咽癌, 特别是中晚期病人的综合治疗中(放、化疗)具有重要价值, 这有望进一步解决如何以最佳方式将不同的放疗和化疗方法加以综合, 以取得引发最少并发症而又能更有效地控制肿瘤^[7]这一临床医学重大研究课题的进展。同时对于如何配合外照射治疗来提高疗效并减少后遗症^[7]这一研究课题, 提供了一种科学的方法。

通过上述临床研究, 结合部队平时有可能发生的辐射损伤, 对此类损伤早期实施 BLIT有可能对辐射损伤的防治提供一种新的途径。

参考文献:

- [1] 申文江, 王绿化主编. 放射治疗损伤[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001: 66-69.
- [2] 刘树铮主编. 医学放射生物学[M]. 北京: 原子能出版社, 1998: 334-338.
- [3] 刘泰福主编. 现代放射肿瘤学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 上海医科大学出版社, 2001: 165-167.
- [4] 范士怀, 葛来增, 贺方学, 等. 自体血离体照射回输提高机体抗辐射能力的临床研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 1999 19(1): 39-43.
- [5] 范士怀, 葛来增, 彭京凤, 等. 小鼠自体血离体照射回输提高机体抗辐射能力的实验研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 1999 19(6): 384-386.
- [6] 马幼平, 范士怀, 彭京凤, 等. 小鼠血液低剂量辐射刺激疗法提高机体抗化疗毒性反应的实验研究[J]. 中华腹部疾病杂志, 2006 6(8): 547-550.
- [7] 徐燮渊, 俞受程, 曾述闻, 等主编. 肿瘤综合治疗学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 345-347.
- [8] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 996.

(收稿日期: 2008-06-12)