

急性发作风险,不同年龄段患儿哮喘急性发作临床特点不同,故了解儿童哮喘急性发作及不同年龄段发作的临床特点,对于预防和控制哮喘急性发作,具有重要的指导意义。

参考文献

- 1 全国儿科哮喘协作组. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 729 - 736
- 2 中华医学会儿科分会呼吸学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 745 - 753
- 3 全莹禹, 黄英, 闫莉. 重庆市秋冬季支气管哮喘患儿急性加重与呼吸道非细菌病原感染分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2011, 26(10): 742 - 744
- 4 许巍, 向莉, 申昆玲. 中重度支气管哮喘急性发作学龄期儿童的临床特征[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 21: 1630 - 1633
- 5 朱贇, 王亚亭. 不同年龄儿童支气管哮喘急性发作的对比分析[J]. 安徽医学, 2012, 33(8): 996 - 998
- 6 Jackson DJ, Johnston SL, MD, et al. The role of viruses in acute exacerbations of asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(6): 1178 - 1189
- 7 Fleming H, Little F D, Avila P, et al. Rhinovirus - 16 colds in healthy and in asthmatic subjects[J]. Am J Respirat Crit Care Med, 1999, 160(1): 100 - 108
- 8 Dulek DE, Peebles RS. Viruses and asthma[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1810(11): 1080 - 1090
- 9 Nisar N, Guleria R, Kumar S, et al. Mycoplasma pneumoniae and its role in asthma[J]. Postgrad Med J, 2007, 83(976): 100 - 104
- 10 Rabagliati BR, Fuentes LG, Guzmán DAM, et al. Invasive fungal disease in hemato - oncological and hematopoietic stem cell transplantation patients from Hospital Clinical Universidad Católica, Santiago - Chile using revised EORTC/MSG diagnostic criteria [J]. Revista Chilena De Infectologia Organo Oficial De La Sociedad Chilena De Infectologia, 2009, 26(3): 212 - 219

- 11 相云, 尚云晓, 韩晓华, 等. 肺炎支原体感染诱发儿童哮喘的临床特征分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(12): 951 - 953
- 12 Cook J, Saglani S. Pathogenesis and prevention strategies of severe asthma exacerbations in children [J]. Curr Opin Pulm Med, 2016, 22(1): 25 - 31
- 13 Kloefer KM, Lee WM, Pappas TE, et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations [J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(5): 1301 - 1307
- 14 Yavuz TS, Kartal O, Kaya G, et al. Risk factors associated with asthma exacerbations in school - age children [J]. Clin Translat Allergy, 2015, 5(2): 1
- 15 Schroeder A, Kumar. Food allergy is associated with an increased risk of asthma [J]. Clin Exp Allergy, 2009, 39(2): 216 - 270
- 16 Jing Z, Bai J, Shen K, et al. Self - reported prevalence of childhood allergic diseases in three cities of China: a multicenter study [J]. BMC Public Health, 2010, 10(1): 1 - 7
- 17 Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study [J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 120(4): 863 - 869
- 18 赵冰, 潘家华. 学龄前儿童反复喘息相关危险因素 Logistic 回归分析[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 8: 1154 - 1156
- 19 尚莉丽, 项李娥. 支气管哮喘急性发作期患儿血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白与 IgE 的相关性研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2016, 8(1): 10 - 12
- 20 陈艳, 郁峰. 儿童支气管哮喘急性发作并发低钾血症的多因素分析[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(7): 1193 - 1194
- 21 Hung CH, Hua YM, Lee MY, et al. Evaluation of different nebulized bronchodilators on clinical efficacy and hypokalemia in asthmatic children. [J]. Acta Paediatr Taiwanica, 2001, 42(5): 287 - 290

(收稿日期: 2016 - 11 - 13)

(修回日期: 2016 - 12 - 08)

新辅助化疗对局部晚期鼻咽癌自适应放疗的影响

陈荔莎 费召东 许雨虹 陈传本

摘要 **目的** 研究局部晚期鼻咽癌新辅助化疗前后肿瘤体积变化,对调强放疗鼻咽癌患者腮腺、脑干、脊髓等剂量分布的影响,进而明确新辅助化疗在自适应放疗中的影响。**方法** 选取 2014 年 5~9 月期间 15 例福建省肿瘤医院收治的鼻咽癌患者,均接受新辅助化疗、同步放化疗,放疗采用调强放射治疗。治疗前和第 2 周期新辅助化疗结束 2 周后分别行定位 CT 扫描,分别进行靶区勾画。根据两次 CT 制定 plan1 和 plan2,将 plan1 映射到化疗后 CT 上获得新的计划 plan1',分别对比 plan1、plan1'、plan2,分析其解剖学及剂量学分布改变。**结果** 2 周期新辅助化疗结束, GTVnx ($P = 0.000$) 及 GTVnd ($P = 0.000$) 平均体积均明

基金项目:福建省青年科研基金资助项目(2013 - 2 - 10)

作者单位:350014 福州,福建医科大学教学医院、福建省肿瘤医院头颈放疗科

通讯作者:陈传本,电子信箱:chchben@sina.cn

显缩小。将 plan1 和 plan1' 对比, 颈部转移淋巴结最大层面最短径 $\geq 3\text{cm}$ ($N \geq 3\text{cm}$) 的患者, 其腮腺的 Dmean、D50 剂量明显升高 ($P < 0.05$)。将 plan1' 和 plan2 对比, 脊髓的 Dmax、D1cc 剂量降低, 腮腺 ($N \geq 3\text{cm}$) 组 Dmean、D50 剂量明显降低 ($P < 0.05$)。将 6 例原发肿瘤靠近脑干的患者进行剂量分析发现, plan1' 和 plan2 对比, 脑干 Dmax ($P = 0.001$) 及 D1cc ($P = 0.038$) 均降低。结论新辅助化疗后鼻咽肿瘤体积明显缩小, 减少放射治疗过程中的解剖学和剂量学分布改变, 从而减少放疗过程中实际剂量分布与计划剂量分布的差异, 有助于减少自适应放疗过程中修正治疗计划的次数。新辅助化疗有助于 $N \geq 3\text{cm}$ 的鼻咽癌患者腮腺的保护, 也可降低肿瘤靠近脑干患者的脑干损伤。

关键词 鼻咽癌 新辅助化疗 自适应放疗

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.024

Impact of Neoadjuvant Chemotherapy in Local - advanced Nasopharyngeal Carcinoma with Adaptive Radiation Therapy. Chen Lisha, Fei Zhaodong, Xu Yuhong, et al. Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital of Fujian Medical University, Fujian 350014, China

Abstract Objective To investigate how the shrinking gross tumor volumes after neoadjuvant chemotherapy of local - advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients impacted the dose distribution during the intensity modulated radiation therapy (IMRT), and find out the meaning of the neoadjuvant chemotherapy in adaptive radiotherapy (ART). **Methods** From May 2014 to September 2014, 15 patients with NPC (nasopharyngeal carcinoma) treated with TP (Paclitaxel and cisplatin) were included. Computed tomography (CT) scans were performed before treatment (CT1) and 2 weeks after 2 cycles of neo - adjuvant chemotherapy (CT2). The target volume such as GTVnx, GTVnd, CTV1, CTV2, CTVnd and organs at risk (OARs) were contoured based on the CT images. Plan1 and plan2 were based on CT1 and CT2, respectively. Plan1' was generated by applying the beam configurations of plan1 to the anatomy of CT2. The anatomic and dosimetric changes were measured by comparing the plan1, plan1' and plan2 respectively. **Results** Significant volumetric changes of target volumes (GTVnx and GTVnd) were observed after 2 cycles of neo - adjuvant chemotherapy. The volumes of GTVnx before and after chemotherapy were $58.92 \pm 33.59\text{cm}^3$ vs $32.47 \pm 19.14\text{cm}^3$ ($P = 0.000$), the volumes of GTVnd were $31.71 \pm 21.97\text{cm}^3$ vs $13.76 \pm 11.07\text{cm}^3$ ($P = 0.000$). Compared with plan1, the Dmean and D50 of parotid ($N \geq 3\text{cm}$) in plan 1' increased ($P < 0.05$). In contrast with plan1', plan2 showed doses of spinal cord (including Dmax and D1cc of cord), parotid (patients who had metastatic cervical lymph nodes which were greater than 3cm in diameter, $N \geq 3\text{cm}$) in replanning ($P < 0.05$). Analysis of the dosimetric changes of brain stem of 6 locally advanced patients, found that the Dmax of brain stem reduced from $60.58 \pm 2.91\text{Gy}$ to $56.01 \pm 2.01\text{Gy}$ ($P = 0.001$), and D1cc reduced from $52.64 \pm 2.03\text{Gy}$ to $49.72 \pm 1.34\text{Gy}$ ($P = 0.038$). **Conclusion** Neoadjuvant chemotherapy by TP could reduce the anatomic and dosimetric changes, which would lessen the deviation of actual and planned does distribution in the progress of IMRT, and the frequency of replanning, thus benefit the implementation of ART. For patients who had lymph nodes metastases ($N \geq 3\text{cm}$), neoadjuvant chemotherapy helped protecting parotid glands. While, neoadjuvant chemotherapy could also reduce the damage of brain stem to patients whose primary tumor were closed to stem.

Key words Nasopharyngeal carcinoma (NPC); Neo - adjuvant chemotherapy; Adaptive radiotherapy (ART)

鼻咽癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 放疗是其主要的治疗方式。调强放射治疗 (intensity modulated radiation therapy, IMRT) 提高了鼻咽癌的局控率^[1,2]。放疗过程中, 随着鼻咽癌患者原发灶和 (或) 颈部淋巴结缩小、体重减轻、面颈部外形轮廓改变, 肿瘤靶区及周围正常组织位置发生变化, 使靶区及周围重要器官如脑干、脊髓、腮腺等的实际剂量分布和计划剂量分布产生差异, 有时会导致严重的并发症, 影响疗效以及患者的生活质量^[3,4]。因此, 重新计划能在一定程度上修正上述解剖改变所导致的剂量学变化。自适应放疗 (adaptive radiotherapy, ART) 是在放疗过程中, 分析分次放疗与原放疗计划的差异, 指导并重新制定后续分次放疗计划, 具有闭环、检测治疗偏差、对治疗反馈进行优化和个体化治疗等特点^[5]。Wang

等^[6]认为鼻咽癌放射治疗至 25 次时重新计划是有必要的。但这些研究忽略了通过有限的调整不能达到实际剂量分布与计划剂量分布相一致, 且无法证实分段调整放疗计划的实际解剖学改变。

放化疗综合治疗是局部晚期鼻咽癌的标准治疗原则。Lee 等^[7]研究显示新辅助化疗可以有效的使 GTV 平均缩小 61.4% ($P = 0.002$)。研究证实鼻咽癌患者使用新辅助化疗加同步放化疗有助于提高总生存率。由于新辅助化疗减小了肿瘤原发灶及颈部淋巴结转移灶体积, 从而相对减少放疗过程中的解剖学改变, 进而可减少放疗中实际剂量分布与计划剂量分布的差异, 提高照射处方剂量的精确性^[8]。本研究主要是通过评估新辅助化疗前后肿瘤原发灶及转移淋巴结体积及周边正常组织等解剖学改变, 量化其

对放疗剂量分布的影响,进而明确新辅助化疗在适应性放疗中的意义。

对象与方法

1. 病例的选择:纳入标准:①经病理证实的初诊鼻咽癌患者,诊断为Ⅲ~Ⅳb期(2010 AJCC 临床分期);②患者年龄 18~70岁;③PS>70分;④无放疗禁忌证。排除标准:①研究中途放弃或退出研究的患者;②同时接受靶向药物治疗的患者;③对紫杉醇或顺铂化疗中同时给予的相关利尿剂或止吐药有过敏史的患者;④曾接受过头颈部放疗或与本次试验所用诱导化疗方案不一致的化疗;⑤有放疗禁忌证患者。选择2014年5~9月期间15例福建省肿瘤医院收治的鼻咽癌患者入选本研究,所有患者均签署知情同意书,其中男性14例,女性1例,患者年龄21~56岁,中位年龄为44岁;根据2010 AJCC 临床分期,Ⅲ期8例,Ⅳa期2例,Ⅳb期5例; T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 分别为4、5、2、4例; N_1 、 N_2 、 N_3 分别为2、7、6例。

2. 新辅助化疗和同步化疗:入组患者均接受“新辅助化疗+调强放射治疗+同步化疗”的综合治疗方案,新辅助化疗方案为“紫杉醇 $135\text{mg}/\text{m}^3$ +顺铂 $80\text{mg}/\text{m}^2$ ”(21天为1个周期,共2周期);同步化疗方案为“顺铂 $80\text{mg}/\text{m}^2$ ”(21天为1个周期,共2周期)。标准性水化治疗和预防性止吐治疗按福建省肿瘤医院相关标准执行。如患者出现严重骨髓抑制、肾脏毒性等,化疗药物剂量需进行相应调整或终止化疗。

3. 放射治疗的设计与实施:患者在模拟螺旋CT平床上仰卧于平板体架,头垫C/B枕,头颈肩T形热塑面罩固定,行鼻咽及全颈CT扫描。模拟CT扫描范围包括颅顶至胸锁关节下2cm,层厚为3mm,层距3mm,将扫面图像通过网络传输到计划系统进行靶区勾画。肿瘤靶区GTVnx:影像学及临床检查可见的原发肿瘤部位及其侵犯范围;GTVnd:颈部转移淋巴结。临床靶区CTV1:包括GTVnx+5~10mm(外放范围根据临床和解剖结构特殊可适当调整)+相应鼻腔黏膜及黏膜下5mm,新辅助化疗后CTV1应包括化疗前GTVnx(除去鼻咽原发灶缩小所致的空腔);CTV2:涵盖CTV1,同时根据肿瘤侵犯位置和范围适当考虑包括鼻腔后部、上颌窦后部、翼腭窝、部分后组筛窦、咽旁间隙、颅底、部分颈椎和斜坡;蝶窦的下半部分CTV在接近脑干、脊髓方向勾画时均相应缩小

至GTVnx外3mm。CTVnd:包括GTVnd+需预防照射的颈部淋巴结引流区。计划靶区PTV:PTVnx、PTVnd、PTV1、PTV2分别为GTVnx、GTVnd、CTV1、CTV2外扩3mm构成上述对应各靶区外扩3mm。周边危及器官(OARs)主要勾画脑干、脊髓、视神经、视交叉、颞叶、晶体、腮腺、垂体、下颌骨、口腔等。处方剂量:PTVnx、PTVnd、PTV1、PTV2分别为33次69.96Gy、33次69.96Gy、33次62.70Gy、33次56.10Gy。危及器官的剂量限制根据其与鼻咽部肿瘤之间的关系及TD5/5剂量参照标准进行设定。每个患者共扫描2次定位CT,第1次定位CT在新辅助化疗前1日执行,并由此制定放疗计划plan1;第2次定位CT在新辅助化疗结束后2周执行,并由此制定放疗计划plan2。患者放疗按照plan2执行,plan1仅作为研究评估使用。将plan1复制融合到化疗后检查的CT上,由计划系统正向运算,得到新的IMRT计划plan1'。通过plan1'可计算出用原始计划治疗在化疗后的解剖结构改变的患者靶区和OARs的实际剂量,与plan1及plan2进行对比,评估由于化疗后靶区及正常器官位置运动和容积改变所引起的放射治疗剂量学的改变。利用系统自动生成的容积,观察化疗前后靶区及正常器官位置及容积变化相关规律。肿瘤消退指标:GTVnx、GTVnd化疗前后体积。危及器官观察指标:化疗前后脑干的最大剂量(Dmax)、 1cm^3 体积的剂量(D1cc),脊髓的最大剂量(Dmax)、 1cm^3 体积的剂量(D1cc),左右侧腮腺的平均剂量(Dmean)、50%体积剂量(D50)。

4. 统计学方法:采用SPSS 19.0软件包进行统计学分析。两组计划间评价指标的比较用配对t检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 体积变化:入组患者均按计划完成2周期新辅助化疗,新辅助化疗完成率为100%。2周期新辅助化疗后鼻咽部原发灶及颈部转移淋巴结体积均有不同程度的缩小。在新辅助化疗前后鼻咽部肿瘤Pre-GTVnx、Post-GTVnx的平均体积分别为: $58.92 \pm 33.59\text{cm}^3$ (11.67~116.20 cm^3)、 $32.47 \pm 19.14\text{cm}^3$ (7.32~66.42 cm^3 , $t=6.197$, $P=0.000$)。在新辅助化疗前后颈部转移淋巴结Pre-GTVnd、Post-GTVnd的平均体积分别为: $31.71 \pm 21.97\text{cm}^3$ (6.12~89.12 cm^3)、 $13.76 \pm 11.07\text{cm}^3$ (3.09~53.03 cm^3 , $t=5.905$, $P=0.000$,表1)。

表 1 新辅助化疗前后鼻咽部肿瘤及颈部转移淋巴结体积变化情况 (cm³)

组别	化疗前	化疗后	缩小体积	t	P
GTVnx	58.92 ± 33.59	32.47 ± 19.14	26.45 ± 16.53	6.197	0.000
GTVnd	31.71 ± 21.97	13.76 ± 11.07	17.95 ± 16.65	5.905	0.000

2. 剂量改变:对比 plan1 和 plan1' 正常组织剂量改变,将腮腺根据患者颈部转移淋巴结最大层面的最短径是否 >3cm 分为两组,进行剂量对比分析。发现淋巴结 ≥3cm 一侧的腮腺化疗后 plan1' 上的剂量明显升高,另一组腮腺 D50 也升高 (P = 0.048)。脑干、脊髓等剂量变化比较差异无统计学意义 (P > 0.05, 表 3)。对比 plan1' 和 plan2, 发现重新计划后脊髓、腮腺 (N ≥ 3cm) 剂量明显下降 (P < 0.005)。对 6 例原发肿瘤靠近脑干的患者进行剂量分析发现,将 plan1 和 plan2 对比,其 Dmax 从 61.73 ± 2.07Gy 降至 56.01 ± 2.01Gy (P = 0.001), D1cc 从 54.27 ± 1.20Gy 降至 49.72 ± 1.34Gy (P = 0.004)。其将 plan1' 和 plan2 脑干剂量对比,其 Dmax 从 60.58 ± 2.91Gy 降至 56.01 ± 2.01Gy (P = 0.001), D1cc 从 52.64 ± 2.03Gy 降至 49.72 ± 1.34Gy (P = 0.038, 表 2 ~ 表 5)。

表 2 新辅助化疗前后 plan1 和 plan1' 脑干、脊髓、腮腺剂量改变

组别	分层	plan1	plan1'	P
脑干	Dmax (Gy)	56.13 ± 5.01	57.08 ± 4.69	0.111
	D1cc (Gy)	49.17 ± 3.58	49.97 ± 3.91	0.158
脊髓	Dmax (Gy)	44.06 ± 2.64	45.54 ± 9.65	0.501
	D1cc (Gy)	40.17 ± 2.24	40.28 ± 2.64	0.837
腮腺 (N ≥ 3cm)	Dmean (Gy)	34.94 ± 2.63	37.22 ± 4.13	0.005
	D50 (Gy)	28.71 ± 3.02	31.36 ± 5.04	0.006
腮腺 (N < 3cm)	Dmean (Gy)	34.07 ± 1.44	34.70 ± 3.76	0.394
	D50 (Gy)	27.75 ± 1.34	29.99 ± 4.93	0.048

Dmax. 最大剂量; D1cc. 1cm³ 体积的剂量; Deam. 平均剂量; N ≥ 3cm. 淋巴结最大层面最短径 ≥ 3cm 一侧腮腺; N < 3cm. 淋巴结最大层面最短径 < 3cm 及淋巴结阴性一侧腮腺; D50. 50% 体积剂量

表 3 新辅助化疗前后 plan1' 和 plan2 脊髓、腮腺剂量改变

组别	分层	plan1'	plan2	P
脊髓	Dmax (Gy)	45.54 ± 9.65	40.71 ± 1.62	0.039
	D1cc (Gy)	40.28 ± 2.64	36.06 ± 1.36	0.002
腮腺 (N ≥ 3cm)	Dmean (Gy)	37.22 ± 4.13	34.52 ± 3.02	0.000
	D50 (Gy)	31.36 ± 5.04	28.53 ± 3.64	0.001
腮腺 (N < 3cm)	Dmean (Gy)	34.70 ± 3.76	33.96 ± 0.79	0.412
	D50 (Gy)	29.99 ± 4.93	27.73 ± 1.19	0.074

Dmax. 最大剂量; D1cc. 1cm³ 体积的剂量; Deam. 平均剂量; N ≥ 3cm. 淋巴结最大层面最短径 ≥ 3cm 一侧腮腺; N < 3cm. 淋巴结最大层面最短径 < 3cm 及淋巴结阴性一侧腮腺; D50. 50% 体积剂量

表 4 原发灶肿瘤靠近脑干患者 plan1 和 plan2 脑干剂量改变

分层	plan1	plan2	P
Dmax (Gy)	61.73 ± 2.07	56.01 ± 2.01	0.001
D1cc (Gy)	54.27 ± 1.20	49.72 ± 1.34	0.004

Dmax. 最大剂量; D1cc. 1cm³ 体积的剂量

表 5 原发灶肿瘤靠近脑干患者 plan1' 和 plan2 脑干剂量改变

分层	plan1'	plan2	P
Dmax (Gy)	60.58 ± 2.91	56.01 ± 2.01	0.001
D1cc (Gy)	52.64 ± 2.03	49.72 ± 1.34	0.038

Dmax. 最大剂量; D1cc. 1cm³ 体积的剂量

讨 论

鼻咽癌是我国常见的头颈部恶性肿瘤之一,病理以低分化鳞癌多见。放疗是鼻咽癌的主要根治性治疗手段。治疗过程中鼻咽肿瘤及颈部转移淋巴结逐渐消退,急性毒性不良反应(如口干、黏膜炎导致的进食疼痛和困难)使患者的体重明显下降,肿瘤消退、体重下降使患者体表轮廓发生改变,从而导致了靶区和正常组织的剂量变化,影响治疗效果。Doemer 等^[9]对 15 例头颈部肿瘤放疗中靶区和危及器官的剂量变化进行了评估,发现放疗中若不重新做定位 CT 和制定治疗计划肿瘤周围正常组织的照射剂量将增加。因此,自适应放疗能在一定程度上修正肿瘤消退、体表轮廓变化等解剖改变所导致的剂量学变化。

Cheng 等^[10]发现鼻咽癌 IMRT 放疗至第 15 次 (30Gy) 时,重新制定放疗计划可在确保靶区的放疗剂量和体积的同时避免正常器官超量。自适应放疗 (ART) 在一定程度上降低了脑干、脊髓、腮腺等风险器官和正常组织的受照剂量和体积,然而,若实施每次放疗在线 ART,会带来摆位时间延长、治疗费用增加、接受额外辐射剂量以及增加第二原发肿瘤发生率等问题^[11]。

联合放化疗为 NCCN 指南推荐的中晚期鼻咽癌的综合治疗方式。Hui 等^[12]进行了放疗同期联合顺铂加或不加新辅助化疗(紫杉醇 + 顺铂方案)对比的 II 期随机临床研究,结果显示,新辅助化疗 + 同期放化疗组及同期放化疗组的 3 年无病生存率为 88.2% 和 59.5%, 风险比为 0.49 (95% CI: 0.20 ~ 1.19, P = 0.12); 3 年总生存率为 94.1% 和 67.7%, 风险比为

0.24(95% CI:0.078 ~ 0.730, $P = 0.012$)。Lee 等^[13]研究发现新辅助化疗后,鼻咽癌患者原发肿瘤平均体积从 55.6cm³ 降至 22.9cm³ (平均 61.4%, $P = 0.000$)。Yu 等^[14]发现新辅助化疗前后肿瘤原发灶 ($P = 0.001$)及颈部转移淋巴结 ($P = 0.035$)平均体积均明显缩小,肿瘤总体积减少了 61%。本研究中,新辅助化疗前后鼻咽部肿瘤 Pre - GTVnx、Post - GTVnx 的平均体积分别为 58.92 ± 33.59cm³ (11.67 ~ 116.20cm³)、32.47 ± 19.14cm³ (7.32 ~ 66.42cm³, $P = 0.000$)。颈部转移淋巴结 Pre - GTVnd、Post - GTVnd 的平均体积分别为 31.71 ± 21.97cm³ (6.12 ~ 89.12cm³)、13.76 ± 11.07cm³ (3.09 ~ 53.03cm³, $P = 0.000$),与上述研究结果相符合。由此可见,新辅助化疗后肿瘤明显缩小,然而,肿瘤缩小可能导致靶区及周围毗邻组织的关系发生改变,从而发生剂量学的变化。

Yu 等^[14]研究结果显示周围正常组织剂量除脑干外化疗前后差异无统计学意义。龙金华等^[15]分析 11 例鼻咽癌新辅助化疗前后正常组织的剂量变化,结果显示,化疗前后脑干所受最大剂量分别为 63.30 ± 2.56Gy 和 53.82 ± 0.91Gy ($P = 0.002$),脊髓为 40.41 ± 3.68Gy 和 38.24 ± 1.00Gy ($P = 0.047$)。本研究中,plan2 和 plan1'比较,脊髓受照剂量明显降低,plan1'和 plan2 中的脊髓 Dmax 分别为 45.54 ± 9.65Gy 和 40.71 ± 1.62Gy ($P = 0.039$),D1cc 分别为 40.28 ± 2.64Gy 和 36.06 ± 1.36Gy ($P = 0.002$)。将 6 例鼻咽部原发肿瘤靠近脑干的患者列出,分析其在 plan1 和 plan2 上对比脑干受照剂量变化发现,其 Dmax 从 61.73 ± 2.07Gy 降至 56.01 ± 2.01Gy ($P = 0.001$),D1cc 从 54.27 ± 1.20Gy 降至 49.72 ± 1.34Gy ($P = 0.004$);再对 plan1'和 plan2 上脑干剂量对比发现,Dmax 从 60.58 ± 2.91Gy 降至 56.01 ± 2.01Gy ($P = 0.001$),D1cc 从 52.64 ± 2.03Gy 降至 49.72 ± 1.34Gy ($P = 0.038$)。将腮腺根据患者颈部转移淋巴结最大层面的最短径是否 > 3cm 分为两组,进行剂量对比分析,发现淋巴结 ≥ 3cm 一侧的腮腺化疗后 plan1'上的剂量明显升高,plan2 上剂量明显降低,淋巴结 < 3cm 一侧腮腺在 plan2 上则无明显获益。新辅助化疗后肿瘤体积明显缩小,周围正常组织受照剂量降低,鼻咽部原发肿瘤靠近脑干及颈部转移淋巴结较大者获益更加明显。

本研究通过评估新辅助化疗前后肿瘤原发灶及转移淋巴结体积及周边正常组织等解剖学改变,发现

根据化疗前扫描 CT 制作的计划,由于化疗后肿瘤缩小,周围正常组织如腮腺等受照剂量增多,而根据化疗后靶区制作的计划 plan2,相对于化疗前计划 plan1',在靶区剂量保证的同时,周围正常组织受照剂量相对减少。为了避免放疗过程中肿瘤缩小所致的解剖结构变化引起的靶区周围危及器官的剂量变化,在放疗过程中需要行自适应放疗以改善治疗计划。新辅助化疗后肿瘤原发灶及颈部淋巴结转移灶体积明显缩小,相对减少放疗过程中的解剖学改变,从而减少放疗中实际剂量分布与计划剂量分布的差异,提高照射处方剂量的精确性。因此,新辅助化疗有助于减少自适应放疗过程中修正治疗计划的次数,从而有利于在保证质量情况下,尽量降低工作量和费用等。

综上所述,新辅助化疗后鼻咽部肿瘤及颈部转移淋巴结明显缩小,解剖结构发生改变,导致靶区周围正常组织剂量变化。根据化疗后的靶区制定的计划 plan2,在保证靶区剂量的同时,可降低脊髓、脑干、腮腺等正常组织受照剂量。鼻咽原发肿瘤靠近脑干及颈部转移淋巴结大的鼻咽癌患者在保护脑干、腮腺上获益更为明显。新辅助化疗有助于减少自适应放疗过程中修正治疗计划的次数,从而有利于在保证质量情况下尽量降低工作量和费用等。

参考文献

- 1 Saarihtti K, Kouri M, Collan J, et al. Intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: evidence for preserved salivary gland function[J]. *Radiother Oncol*, 2005, 74(3): 251 - 258
- 2 林少俊, 潘建基, 韩露, 等. 鼻咽癌小靶区调强放疗及化疗的远期疗效分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2013, 5(22): 378 - 380
- 3 Schwartz DL, Garden AS, Thomas J, et al. Adaptive radiotherapy for head - and - neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Physics*, 2012, 83(3): 986 - 993
- 4 Hansen EK, Bucci MK, Quivey JM, et al. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head - and - neck cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol, Physics*, 2006, 64(2): 355 - 362
- 5 Yan D, Vicini F, Wong J, et al. Adaptive radiation therapy[J]. *Phys Med Bio*, 1997, 42(1): 123 - 132
- 6 Wang W, Yang H, Hu W, et al. Clinical study of the necessity of replanning before the 25th fraction during the course of intensity - modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol, Biol Physics*, 2010, 77(2): 617 - 621
- 7 Lee AW, Tung SY, Chua DT, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent - adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *J National Cancer Institute*, 2010, 102(15): 1188 - 1198
- 8 Hanna GJ, Haddad RI, Lorch JH. Induction chemotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer: past, present, future[J]. *Oncologist*, 2013, 18(3): 288 - 293

(下转第 125 页)

退行性疾病发生,其机制主要涉及抗氧化应激、减少神经元凋亡、抑制炎症反应、保护神经营养因子及促进神经再生等作用发挥的^[9]。

海马是脑内重要边缘系统之一,研究证实,抑郁症自杀患者海马萎缩、神经元细胞数量减少,抑郁症模型动物有海马神经元损伤、数量减少及凋亡等病理变化^[10]。笔者认为,应激、雌激素缺乏→海马神经元再生减少、神经可塑性障碍→海马神经元数量减少、损伤及凋亡等→围绝经期抑郁症。

细胞死亡是生物界的普遍规律,主要分为坏死及凋亡。细胞凋亡是机体为维护内环境稳定,由基因调控的正常、程序性死亡。细胞凋亡受多基因调控,如 Bcl-2 家族、caspase 家族、癌基因 C-myc 等。caspase 家族是凋亡信号转导级联反应关键环节,caspase 家族参与凋亡的启动及整个凋亡过程的调节。其中 caspase-9 为凋亡启动因子;caspase-3 是各种凋亡刺激因子激活的关键酶,为凋亡主要执行者及死亡蛋白酶,并处于 caspase 级联反应核心位置。Bcl-2 家族成员在应激诱发细胞凋亡中亦至关重要,Bcl-2 为抑制凋亡基因,可直接与凋亡启动因子结合而抑制 caspase-3 激活,进而抑制促凋亡蛋白 Bax 激活,调节细胞功能而抑制细胞凋亡。

对于围绝经期抑郁症患者治疗,临床多采用抗抑郁西药联合雌激素替代疗法,但因抗抑郁西药临床症状改善延后缺陷及雌激素致癌性使其应用受限^[11]。植物雌激素葛根素具有促进神经元及胶质细胞存活和再生作用^[5]。围绝经期抑郁症模型制备是模拟临床上围绝经期抑郁症患者症状及临床表现,进而进行科学研究及研发抗抑郁药物的必要条件。本研究中,笔者采用 OVX + CUMS 法制备围绝经期抑郁症小鼠模型,该模型较大程度模拟了临床围绝经期抑郁症患者的核心症状和相似病因。结果显示,围绝经期抑郁

症模型小鼠表现抑郁样行为与海马神经元凋亡密切相关,其机制涉及凋亡信号通路主要蛋白 Bcl-2 表达下调、Bax、caspase-3、caspase-9 表达上调。给予葛根素治疗后,因其化学结构与动物雌激素相似性而具有抑制海马神经元凋亡作用。葛根素抑制海马神经元凋亡机制与改善凋亡信号通路主要蛋白 Bcl-2、Bax、caspase-3 及 caspase-9 表达密切相关。

参考文献

- 1 Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, et al. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers [J]. *Depress Anxiety*, 2015, 32(8): 539-549
- 2 McEwen BS, Milner TA. Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain [J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(1-2): 24-39
- 3 Engler-Chiurazzi EB, Singh M, Simpkins JW. Reprint of: from the 90's to now; a brief historical perspective on more than two decades of estrogen neuroprotection [J]. *Brain Res*, 2016, 1645(8): 79-82
- 4 Kolovos S, Kleiboer A, Cuijpers P. Effect of psychotherapy for depression on quality of life: meta-analysis [J]. *Br J Psychiatry*, 2016, 209(6): 460-468
- 5 黄雄峰,汪建民. 葛根素的神经保护作用机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(4): 224-230
- 6 Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 142(1): 90-98
- 7 Gordon JL, Girdler SS. Hormone replacement therapy in the treatment of perimenopausal depression [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2014, 16(12): 517-525
- 8 McClure R, Barha CK, Galea L. 17β-Estradiol, but not estrone, increases the survival and activation of new neurons in the hippocampus in response to spatial memory in adult female rats [J]. *Hormones Behavior*, 2013, 63(12): 144-157
- 9 Fester L, Rune GM. Sexual neurosteroids and synaptic plasticity in the hippocampus [J]. *Brain Res*, 2015, 1621(9): 162-169
- 10 Fester L, Brandt N, Windhorst S, et al. Control of aromatase in hippocampal neurons [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 160(1): 9-14
- 11 Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Hormone therapy and mood in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review [J]. *Menopause*, 2015, 22(5): 564-578

(收稿日期:2016-12-12)

(修回日期:2016-12-20)

(上接第99页)

- 9 Doemer A, Den R, Kubicek G, et al. Dosimetric evaluation of targets and organs at risk for head and neck cancer cases during an adaptive treatment course [J]. *Int J Radiat Oncol, Biol Physics*, 2008, 72(1): S85
- 10 Cheng HC, Wu VW, Ngan RK, et al. A prospective study on volumetric and dosimetric changes during intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 104(3): 317-323
- 11 Kan MWK, Leung LHT, Wong W, et al. Radiation dose from cone beam computed tomography for image-guided radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Physics*, 2008, 70(1): 272-279
- 12 Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel

- and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(2): 242-249
- 13 Lee AW, Lau KY, Hung WM, et al. Potential improvement of tumor control probability by induction chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Radiother Oncol*, 2008, 87(2): 204-210
- 14 Yu Z, Luo W, Zhou Q C, et al. Impact of changing gross tumor volume delineation of intensity-modulated radiotherapy on the dose distribution and clinical treatment outcome after induction chemotherapy for the primary locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chinese J Cancer*, 2009, 28(11): 1132-1137
- 15 龙金华, 董, 金风, 等. 局部晚期鼻咽癌诱导化疗后靶区勾画探讨 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2012, 21(5): 417-420

(收稿日期:2016-11-14)

(修回日期:2016-11-30)