

个体化口腔支架在鼻咽癌患者放疗中对口腔正常组织的保护作用

秦文娟^{1,2}, 罗伟^{1,2}, 林仕荣^{1,3}, 孙颖^{1,2},
李坊铭^{1,2}, 刘晓清^{1,2}, 马骏^{1,2}, 卢泰祥^{1,2}

Sparing Normal Oral Tissues with Individual Dental Stent in Radiotherapy for Primary Nasopharyngeal Carcinoma Patients

QIN Wen-Juan^{1,2}, LUO Wei^{1,2}, LIN Shi-Rong^{1,3}, SUN Ying^{1,2},
LI Fang-Ming^{1,2}, LIU Xiao-Qing^{1,2}, MA Jun^{1,2}, LU Tai-Xiang^{1,2}

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060
2. 中山大学肿瘤防治中心
放疗科,
广东 广州 510060
3. 中山大学肿瘤防治中心
口腔科,
广东 广州 510060

1. State Key Laboratory of
Oncology in South China,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China
2. Department of Radiation
Oncology,
Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China
3. Department of Stomatology,
Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

通讯作者: 罗伟

Correspondence to: LUO Wei

Tel: 86-20-87343483

Fax: 86-20-87343535

E-mail: luowei2@mail.sysu.edu

.cn

收稿日期: 2006-08-23

修回日期: 2006-10-11

[ABSTRACT] BACKGROUND & OBJECTIVE: With the progression of radiotherapy techniques, the 5-year overall survival rate of nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients has increased obviously. As the survival time prolonged, more and more attention was paid to various radiation sequelae and the quality of life of the patients. This study was to explore the role of individual dental stent in sparing normal oral tissues for primary NPC patients in radiotherapy by pushing the tongue and a part of oral mucous membrane away from the radiation fields. METHODS: Irradiation dose and volume of the tongue of a NPC patient before and after wearing dental stent was evaluated. A total of 43 patients were randomized into 2 groups: 19 in trial group and 24 in control group. Trial group wore dental stent during radiotherapy, while control group did not. Patients' weight, taste, oral mucous reaction, and tongue mucous reaction before radiotherapy and every week during radiotherapy were examined. RESULTS: Dosimetric analysis proved that the irradiation dose and volume of the tongue decreased obviously in trial group. The occurrence rate of grade 1-2 mucositis of the oral cavity was higher in trial group than in control group (73.68% vs. 62.50%), but the occurrence rate of grade 3-4 mucositis was lower in trial group than in control group (26.32% vs. 37.50%, $P=0.470$). By the completion of radiotherapy, 4 (21.05%) patients in trial group and 19 (79.17%) in control group suffered from taste dysfunction ($P<0.001$). CONCLUSION: Individual dental stent is useful in sparing the oral mucous membrane and preserving taste for primary NPC patients in radiotherapy. KEYWORDS: Nasopharyngeal neoplasm/radiotherapy; Dental stent; Oral mucous reaction/adverse event; Taste dysfunction

【摘要】背景与目的:随着鼻咽癌放射治疗技术的进步,鼻咽癌治疗后生存率有了明显提高。生存时间的延长使鼻咽癌患者对放射治疗后的生存质量提出了更高的要求,由放射治疗所导致的各种急性、晚期放射性损伤如放射性粘膜炎和放射性味觉损伤等越来越受到重视。本研究探讨在放射治疗过程中使用个体化的口腔支架(简称口腔支架),将舌和一部分口腔粘膜推离照射野范围,以期达到保护舌、味觉和部分口腔粘膜的作用。方法:首先选取1例合适的鼻咽癌患者,作佩戴口腔支架前后舌受照射剂量和体积的分析;然后将按入组条件收治的鼻咽癌患者随机分为试验组和对照组。临床上共收治鼻咽癌患者43例,其中试验组19例,对照组24例。两组患者均采用CT模拟常规视野的放射治疗技术,在放疗过程中,试验组患者佩戴口腔支架,对照组不佩戴。两组患者均根据病情需要采

用诱导、同期或辅助化疗,并酌情使用放射增敏剂,在放疗结束时根据颅底骨质破坏情况及肿瘤消退情况决定是否补量或加量。放疗前和放疗中每周检查两组患者基本味觉、体重、口腔各部分粘膜和舌粘膜反应程度。结果:剂量学分析表明患者佩戴口腔支架后舌的受照射剂量和体积均较佩戴前明显下降。试验组与对照组 1~2 度和 3~4 度粘膜反应发生的比例分别为 73.68%和 62.50%, 26.32%和 37.50% ($P=0.470$),但 3 度以上粘膜反应发生的例数试验组较对照组有减少的趋势(5/19 和 9/24)。味觉检查,至放疗结束时试验组有 4 例(21.05%)患者出现轻度的味觉减退,对照组患者有 19 例(79.17%)出现味觉减退,差异有显著性($P=0.000$)。结论:个体化的口腔支架对于行放射治疗鼻咽癌患者的口腔粘膜特别是舌的味觉具有一定的保护作用。

关键词:鼻咽肿瘤/放射疗法;口腔支架;口腔粘膜反应/不良反应;味觉损伤

中图分类号 R246.5 文献标识码 A

文章编号:1000-467X(2007)03-0285-05

随着鼻咽癌放射治疗技术的进步,鼻咽癌患者治疗后总体 5 年生存率由上世纪 60 年代的 40%上升到 80 年代的 50%,直到当前的 70%左右,局部控制率也由 70 年代的 60%~70%上升到当前的 80%以上^[1-4]。生存时间的延长使鼻咽癌患者对放射治疗后的生存质量提出了更高的要求。由于口腔粘膜和舌毗邻鼻咽腔,接受放疗的鼻咽癌患者均可发生不同程度的口腔粘膜和舌损伤^[5],粘膜的损伤可由红斑逐渐发展到溃疡。口腔粘膜损伤轻则引起患者口腔疼痛不适,重则使患者食欲减退,进食困难,体重减轻,体质下降,还有可能使病原微生物通过被破坏了的口腔粘膜屏障引起局部和系统感染,导致更为严重的并发症,严重影响患者的生活质量。本研究探讨鼻咽癌患者在放疗过程中使用个体化口腔支架(简称口腔支架),将舌及部分口腔粘膜推离照射野范围,减少舌及部分口腔粘膜的受照射剂量和体积,以期达到保护舌、味觉及口腔粘膜的作用。

1 资料与方法

1.1 病例入组条件

①经病理证实的 WHO 分型为 II~III 型的初治鼻咽癌患者;②年龄在 16~70 岁之间;③无严重口腔疾患且牙齿健在;患有明显口腔疾患经治疗未痊愈者除外;④无严重的心肝肺等功能障碍,能够耐受全程放疗;有躯体疾病不能耐受全程放疗包括其它任何原因导致的放疗中断者除外;⑤身体状况评分 ≤ 2 分。

1.2 个体化口腔支架的制作

用一种藻类印模粉与水混合成可塑形的半固体状,让患者上下牙齿咬合,制作与患者齿痕相吻合的阴模;用石膏制作与此阴模相吻合的阳模;以所得石膏阳模为参照物,使用蜡制作患者的个体化口腔支架阳模;利用此阳模再制成阴模;最后用口腔支架材料倒模,固化成型后便得到个体化口腔支架。

1.3 分组和治疗方法

本研究收集 2005 年 10 月至 2006 年 7 月在中山大学肿瘤防治中心放疗科病区治疗的初治鼻咽癌患者共 43 例,随机分为试验组 19 例,对照组 24 例,两组患者基本临床资料见表 1。试验组患者在放射治疗前制作个体化的口腔支架,对照组患者不制作。两组患者均按照我院 CT 模拟常规设野技

表 1 两组患者的临床资料比较

Table 1 Characteristics of the 43 patients with primary nasopharyngeal carcinoma

| Characteristics | Trial group (n=19) | Control group (n=24) | P value |
|------------------------|-----------------------|-------------------------|---------|
| Sex | | | 0.401 |
| Male | 12 | 18 | |
| Female | 7 | 6 | |
| Age (years) | | | 0.364 |
| ≤ 46 | 11 | 10 | |
| >46 | 8 | 14 | |
| Clinical stage | | | 0.437 |
| I | 0 | 0 | |
| II | 2 | 5 | |
| III | 13 | 6 | |
| IVa | 4 | 13 | |
| T stage | | | 0.081 |
| T1 | 1 | 0 | |
| T2 | 1 | 6 | |
| T3 | 13 | 9 | |
| T4 | 4 | 9 | |
| N stage | | | 0.188 |
| N0 | 5 | 8 | |
| N1 | 11 | 8 | |
| N2 | 3 | 4 | |
| N3 | 0 | 4 | |
| Dose of primary site | | | 0.270 |
| ≤ 70 Gy | 13 | 13 | |
| >70 Gy | 6 | 11 | |
| Dose of positive nodes | | | 0.619 |
| ≤ 60 Gy | 5 | 8 | |
| >60 Gy | 14 | 16 | |
| After-loading | | | 0.422 |
| Yes | 1 | 0 | |
| No | 18 | 24 | |
| Boost | | | 0.244 |
| Yes | 6 | 11 | |
| No | 13 | 13 | |
| Chemotherapy | | | 1.000 |
| Yes | 17 | 21 | |
| No | 2 | 3 | |

术行放射治疗,放射治疗共分 4~5 段:A 段,双侧
面颈联合野+前颈切线野 Dt 34~36 Gy;B 段,双侧
面颈联合野缩野+双侧颈后电子线野+前颈切线野
Dt 14~16 Gy;C 段, 双侧耳前野或加颈切线野和/
或颈电子线野 Dt 10 Gy;D 段,双侧耳前野缩野或
加颈切线野和/或颈电子线野 Dt 10 Gy;E 段,根据
颅底骨质破坏情况及肿瘤消退情况决定是否补量
或加量。原发灶根治性放疗剂量 70~78 Gy,区域淋
巴结 60~70 Gy,颈部预防照射剂量 50 Gy。试验组
患者每次放射治疗时均佩戴口腔支架, 对照组不
佩戴。无论对照组或试验组患者,均根据病情需要
使用诱导、同期或辅助化疗,并酌情使用放射增敏
剂。

1.4 剂量学分析

随机选取 1 例体形中等、牙齿状态良好的患
者,分别在佩戴和不佩戴口腔支架时进行面罩固
定和 CT 扫描,然后将两套 CT 图像传送到三维治
疗计划系统(3D-TPS)。图像登记后分别勾画靶区
及正常组织(其中舌的勾画方法按照舌的最长前
后径平均分为前、中、后三部分,分别命名为舌尖、
舌体、舌根)。在两套 CT 图像上分别按照常规模
拟机透视定位和 CT 模拟定位设置常规照射野,进
行剂量计算,比较佩戴与不佩戴口腔支架时舌各
部分所受的照射剂量和体积。

1.5 观察指标,观察时间及评价标准

每名符合试验条件的患者入院后,首先记录
其入组情况(试验组或对照组),分期(采用 92 福
州分期),体重及患者放射治疗前的味觉及口腔和
舌粘膜状况。放射治疗开始后分别于放疗的第 1,
2,3,4,5,6,7,8 周结束时观察并记录其体重,放
疗剂量,口腔各部分粘膜反应情况,并使用不同浓
度的糖水,盐水,黄连水和醋酸测试舌味觉变化。
口腔及舌粘膜的放射反应采用国家癌症机构通
用毒性评分标准 2.0 版(National Cancer Institute
Common Toxicity Criteria Version 2.0, CTC 2.0)标准:
0 度,无反应;1 度,粘膜红斑;2 度,斑点状假膜反应
(直径 ≤ 1.5 cm,分离);3 度,融合性假膜反应(融合
斑片直径 ≥ 1.5 cm);4 度,坏死或深溃疡,可能引起
并非因小创口或磨损所致的出血。与放疗前相比味
觉变化分为味觉正常、减退和敏感 3 个等级。

1.6 统计分析

使用 SPSS 12.0 统计软件进行分析,两组间体
重差异用 *t* 检验,味觉及粘膜损伤的比较使用卡方
检验和方差分析,双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 剂量分析结果

患者佩戴口腔支架后,舌所受照射体积较不
佩戴口腔支架时明显减少,如图 1 所示。佩戴和不
佩戴口腔支架患者舌各部分所受到照射的剂量和
体积如图 2 所示;舌根、舌体和舌尖所受平均照射
剂量分别如表 2 所示。

表 2 佩戴与不佩戴口腔支架时舌各部分所受平均照射剂量

Table 2 Mean radiation dose of different part of the tongue with and without wearing dental stent (cGy)

| Group | Tip of tongue | Body of tongue | Base of tongue | Tongue |
|--------------------------------------|---------------|----------------|----------------|---------|
| Conventional simulator with stent | 695.2 | 1 992.7 | 5 307.7 | 2 080.6 |
| Conventional simulator without stent | 1 115.8 | 3 407.5 | 5 701.1 | 4 310.1 |
| CT simulator with stent | 611.9 | 1 048.3 | 3 328.5 | 2 174.6 |
| CT simulator without stent | 671.1 | 2 012.7 | 3 858.1 | 2 791.3 |

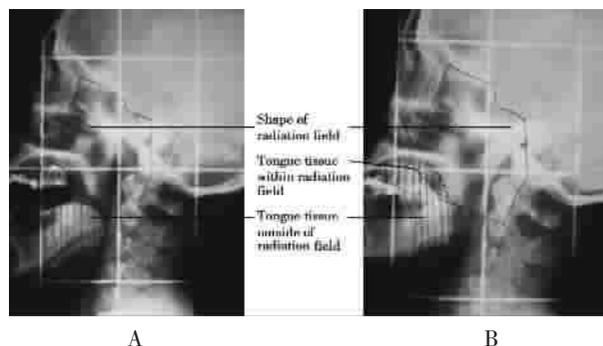


图 1 佩戴与不佩戴口腔支架舌所受照射体积

Figure 1 The radiation volume of the tongue of a patient wearing dental stent (A) or not (B)

2.2 两组患者味觉的变化

试验组和对照组均有一定比例的患者在放射
治疗过程中出现不同程度的味觉障碍,主要表现为
某一特定味觉的减弱或消失。其中试验组有 4
(21.05%)例患者在放疗过程中出现不同程度的味
觉损伤,其中有 3 例患者发生单一种味觉的变化,
1 例患者发生 3 种味觉的变化,余味觉检测均正
常。对照组共有 19(79.17%)例患者在放疗过程
中出现味觉的损伤,其中单一味觉损伤的有 6 例,
2 种味觉损伤的有 5 例,3 种味觉损伤的有 6 例,
4 种味觉损伤的有 2 例,仅 5 例患者保持放疗前水
平。两组味觉损伤的发生率差异有明显显著性($P=$
0.000)。见表 3。

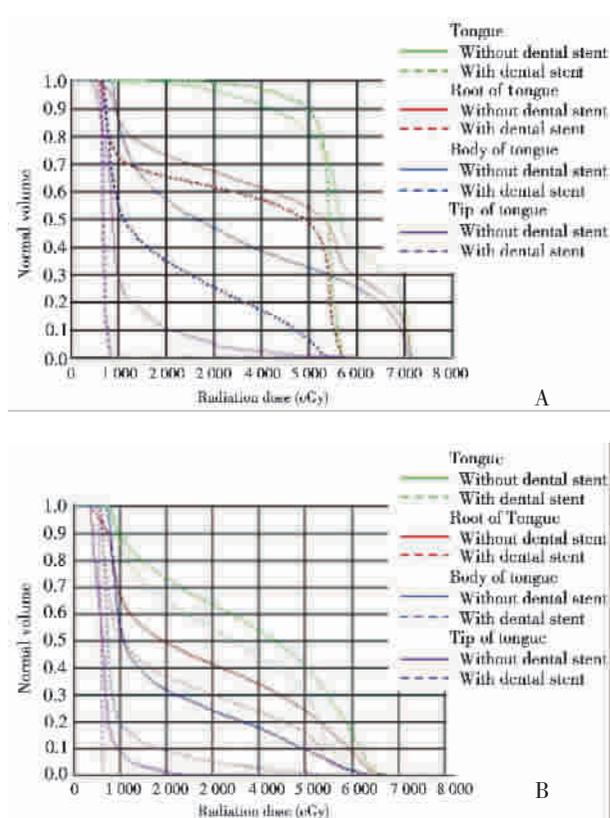


图2 常规模拟机定位和CT模拟定位设野时舌各部分受照剂量和体积

Figure 2 Dose-volume histogram of tongue in conventional irradiation by fluoroscopy simulator (A) and CT simulator (B)

2.3 两组患者口腔粘膜的反应

口腔各部位粘膜发生情况见表4。试验组共发生1~2度粘膜反应14例,3度粘膜反应5例,

表3 两组患者各种味觉变化的情况

Table 3 Taste dysfunction of the 2 groups

| Taste | Trial group (n=19) | Control group (n=24) | P value |
|----------------------------|--------------------|----------------------|---------|
| 0.9% Salt before radiation | 1 | 11 | 0.005 |
| 1.5% Salt before radiation | 0 | 8 | 0.005 |
| 3.0% Salt before radiation | 0 | 1 | 0.558 |
| 0.9% Salt after radiation | 2 | 5 | 0.316 |
| 1.5% Salt after radiation | 0 | 4 | 0.086 |
| 3.0% Salt after radiation | 0 | 2 | 0.306 |
| Total | 3 | 16 | 0.002 |
| 10% Sugar before radiation | 0 | 1 | 1.000 |
| 25% Sugar before radiation | 0 | 1 | 1.000 |
| 50% Sugar before radiation | 0 | 0 | |
| 10% Sugar after radiation | 1 | 1 | 1.000 |
| 25% Sugar after radiation | 1 | 0 | 0.442 |
| 50% Sugar after radiation | 0 | 0 | |
| Total | 1 | 2 | 1.000 |
| Berberine before radiation | 1 | 5 | 0.205 |
| Berberine after radiation | 1 | 4 | 0.363 |
| Total | 2 | 8 | 0.145 |
| Acetum before radiation | 0 | 1 | 1.000 |
| Acetum after radiation | 0 | 0 | |
| Total | 0 | 1 | 1.000 |
| Taste before radiation | 2 | 15 | 0.001 |
| Taste after radiation | 2 | 9 | 0.044 |
| Total | 4 | 19 | 0.000 |

对照组发生1~2度粘膜反应15例,3度粘膜反应9例 (P=0.470)。两组无一例发生4度粘膜反应(表5)。

表4 两组患者口腔各部位粘膜炎发生情况比较

Table 4 The occurrence of mucositis in different anatomy sites of the oral cavity in the 2 groups

| Site | Trial group (n=19) | | | | | Control group (n=24) | | | | | P value |
|----------------------|--------------------|---------|----------|-----------|----------|----------------------|---------|----------|-----------|----------|---------|
| | Grade 0 | Grade I | Grade II | Grade III | Grade IV | Grade 0 | Grade I | Grade II | Grade III | Grade IV | |
| Hard palate | 9 | 10 | 0 | 0 | 0 | 7 | 16 | 1 | 0 | 0 | 0.353 |
| Soft palate | 0 | 5 | 10 | 4 | 0 | 0 | 6 | 10 | 8 | 0 | 0.652 |
| Upper half of buccal | 5 | 12 | 1 | 1 | 0 | 7 | 13 | 3 | 1 | 0 | 0.849 |
| Lower half of buccal | 12 | 6 | 0 | 1 | 0 | 14 | 8 | 1 | 1 | 0 | 0.833 |
| Tip of tongue | 16 | 2 | 1 | 0 | 0 | 18 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0.277 |
| Body of tongue | 16 | 2 | 1 | 0 | 0 | 16 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0.422 |
| Base of tongue | 13 | 4 | 2 | 0 | 0 | 13 | 7 | 4 | 0 | 0 | 0.633 |

表5 两组患者口腔粘膜炎严重程度

Table 5 The severity of mucositis of the oral cavity in the 2 groups

| Group | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Total | P value |
|---------|---------|---------|---------|-------|---------|
| Trial | 5 | 9 | 5 | 19 | 0.470 |
| Control | 3 | 12 | 9 | 24 | |

2.4 两组患者体重减少情况

试验组患者的体重下降程度 (1.0~12.0 kg,均数为4.526 kg)较对照组(3.0~18.0 kg,均数6.750 kg)明显减轻(P=0.040)。

3 讨 论

行放射治疗的鼻咽癌患者几乎均可发生或轻或重的放射性口腔/口咽粘膜炎,罗伟等^[6]报道,放射性口腔/口咽粘膜炎的发生率为100%。目前国内对口腔粘膜和舌损伤的研究主要集中在两个方面:一是利用三维/调强适形放射治疗,尽量减少口腔粘膜和舌所受到的照射剂量和体积,以减轻其所受到的放射性损伤。然而由于口腔粘膜和舌紧邻靶区,在进行设野时为了保证肿瘤足够剂量,往往仍会将一部分紧邻靶区的口腔粘膜和舌包括在照射野范围内或高剂量区内;二是粘膜损伤后的对症处理及护理,如维生素 B₁₂ 含服,重组人表皮生长因子(rhEGF,依济复)喷喉等。

Zheng 等^[7]报道,放射性味觉的损伤主要发生在放射的照射野以内,这说明放射线所致的味觉损伤主要受放射线直接的影响。因此减少舌粘膜所受照射剂量体积理论上可以减少放射线所致的粘膜及味觉损伤。有研究认为,酸、甜、咸等人体的基本味觉主要位于“V”形界沟之前的舌体和舌尖部^[8]。本研究中使用个体化的口腔支架,试图在放射治疗时将患者的舌和部分口腔粘膜推离照射野范围,减少舌及部分口腔粘膜的受照剂量和体积,以减轻舌及部分口腔粘膜的放射性损伤,达到保护舌、部分口腔粘膜和味觉的作用。剂量分析结果表明佩戴口腔支架后舌尖和舌体所受的剂量和体积在模拟机透视定位和 CT 模拟定位设野时均较无佩戴口腔支架明显减少。临床治疗上,放疗时佩戴口腔支架的患者,其味觉损伤明显减少,其舌和口腔粘膜放射性粘膜炎的发生均较无佩戴口腔支架的患者有减轻的倾向。

Yamashita 等^[9]报道,头颈部肿瘤行放射治疗的患者,在放疗前、中、后分别进行4种基本味觉的检查。结果4种味觉均在放疗的第5周发生不同程度的减退,放疗结束后的第11周开始恢复。大鼠的解剖病理学分析显示,单次大剂量(15 Gy)照射后,在第6天味蕾完全丧失,第28天恢复到放疗前水平。Huang 等^[10]发现,在鼻咽癌放疗过程中,每日2~2.5 Gy,每周5次,放疗2周即可出现轻度的味觉改变,放疗第4~7周,半数以上患者主诉有中到重度味觉改变。另有学者^[11]研究发现随着放疗剂量的提高放射性味觉损伤逐渐加重,至放疗50 Gy时损伤最严重。因此本研究以照射50 Gy为界进行观察。结果显示照射50 Gy前共发生

味觉损伤17例,试验组和对照组分别是2例和15例;照射50 Gy后共发生11例,试验组和对照组分别为2例和9例。

本研究中对照组24例患者中共有19例发生了味觉的损伤,损伤发生率是79.17%,与文献报道的74.5%^[12]相近。试验组19例患者中共有4例发生了味觉的损伤,损伤的发生率是21.05%,显示出佩戴口腔支架之后味觉损伤的发生率明显下降。试验组和对照组3度以上粘膜反应的发生率分别是31.58%和37.50%, $P=0.686$,可能是病例数太少,没表现出明显差异,试验组具有减轻粘膜反应的倾向。

本研究的初步结果令人鼓舞,但是由于病例数较少,病种单一,因此还需要增加病例数以及增加病种数来进一步研究分析。可以预期个体化口腔支架的应用将在一定程度上减轻行放射治疗鼻咽癌患者和其他头颈肿瘤患者的口腔粘膜反应和味觉损伤的发生率及严重程度,提高患者放射治疗的耐受性,从而提高患者的生活质量。

(致谢:感谢美国 MD Anderson 癌症中心口腔科 Chamber 教授和放疗科 Garden 教授在口腔支架的制作和临床应用上的热心指导。)

[参 考 文 献]

- [1] 卢泰祥,赵 充,吴少雄,等. 鼻咽癌单纯常规外照射放疗疗效的分析 [J]. 中华肿瘤学杂志, 2005, 27(10):620-622.
- [2] Lee A W, Law S C, Foo W, et al. Nasopharyngeal carcinoma: local control by megavoltage irradiation [J]. Br J Radiol, 1993, 66(786):528-536.
- [3] 马 骏,麦海强,莫浩元,等. 鼻咽癌放射治疗失败原因分析 [J]. 癌症, 2000, 19(11):1016-1018.
- [4] 高剑铭,曾益新,崔念基,等. 915例单纯根治放疗鼻咽癌分期系统比较及建议(二)——AJCC/UICC(97)分期的校验 [J]. 癌症, 2006, 25(3):257-263.
- [5] Chen K Y, Fletcher G H. Malignant tumours of the nasopharynx [J]. Radiology, 1971, 99:(1) 165-171.
- [6] 罗 伟,张恩熙,钱剑扬,等. 改进鼻咽癌外照射技术的前瞻性临床研究 [J]. 癌症, 2000, 19(9):903-906.
- [7] Zheng W K, Inokuchi A, Yamamoto T, et al. Taste dysfunction in irradiated patients with head and neck cancer [J]. Fukuoka Igaku Zasshi, 2002, 93(4):64-76.
- [8] 徐慧高. 口腔颌面部肿瘤的现代诊断与治疗 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2003:63-72.
- [9] Yamashita H, Nakagawa K, Tago M. Taste dysfunction in patients receiving radiotherapy [J]. Head Neck, 2006, 28(6): 508-516.
- [10] Huang H Y, Wilkie D J, Schubert M M, et al. Symptom profile of nasopharyngeal cancer patients during radiation therapy [J]. Cancer Pract, 2000, 8(6):274-281.
- [11] 陈 旺,王中和,陆顺娟,等. 放疗患者放疗期间味觉改变的临床研究 [J]. 口腔颌面外科杂志, 1999, 9(1):11-14.
- [12] Epstein J B, Emerton S, Kolbinson D, et al. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer [J]. Head Neck, 1999, 21(1):1-11.

[编辑及校对:谢汝华,钟均行]