

三联疗法治疗鼻咽癌放疗后鼻咽坏死疗效分析

刘 蓉¹ 向志碧¹ 吴 慧 杨 志

湘西土家族苗族自治州人民医院 肿瘤一科 湖南 吉首 416000

摘 要: **目的:** 探讨三联疗法(鼻咽冲洗点药、抗感染、营养支持)治疗鼻咽癌放疗后鼻咽坏死的临床疗效。**方法:** 选取2018年09月至2021年1月间湘西自治州人民医院收治的21例鼻咽癌放疗后鼻咽坏死患者,其中2例为二程放疗后,患者均采用三联疗法治疗,并进行全程管理,总结其临床特点及疗效。**结果:** 21例患者中12例鼻咽坏死完全修复,3例临床症状如头痛、鼻恶臭等明显减轻,鼻咽坏死好转,有效率71.4%;6例患者经治疗后临床症状虽有缓解,但因鼻咽大出血死亡。**结论:** 三联疗法是治疗鼻咽癌放疗后鼻咽坏死的有效方法,但对于累及颈内动脉的患者疗效差。

关键词: 鼻咽癌; 放射治疗; 鼻咽坏死; 鼻咽冲洗

Effect of Triple Therapy on Nasopharyngeal Necrosis after Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma

Rong Liu¹ Zhibi Xiang¹ Hui Wu Zhi Yang

Department of Oncology, People's Hospital of Xiangxi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Hunan Jishou 416000

Abstract: **Objective:** To investigate the clinical effect of triple therapy (nasopharyngeal flushing and dosing, anti-infection and nutritional support) on nasopharyngeal necrosis after radiotherapy for nasopharyngeal cancer. **Methods:** A total of 21 patients with nasopharyngeal necrosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma admitted to Xiangxi Autonomous People's Hospital from September 2018 to January 2021 were selected, 2 of them were treated with triple therapy after second-course radiotherapy, and the whole process was managed, and the clinical characteristics and efficacy were summarized. **Results:** Nasopharyngeal necrosis was completely repaired in 12 cases, and its clinical symptoms, such as headache and nasal stench, were significantly alleviated in 3 cases, and nasopharyngeal necrosis was improved, with an effective rate of 71.4%. 6 patients died of nasopharyngeal hemorrhage although their clinical symptoms were relieved after treatment. **Conclusion:** Triple therapy is an effective method for nasopharyngeal necrosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma, but it is not effective for patients with internal carotid artery involvement.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma; Radiotherapy; Nasopharyngeal necrosis; Nasopharyngeal flush

鼻咽癌是我国华南地区常见的一种头颈部恶性肿瘤,放疗是其主要的治疗手段,在调强放射治疗时代早期鼻咽癌的5年生存率可达90%以上,局部晚期鼻咽癌的5年生存率为74.5%~86.0%^[1]。放疗提高患者生存率的同时也给患者带来了一些并发症,鼻咽坏死是其最严重的并发症之一,主要症状为头痛、鼻恶臭、反复鼻出血,严重降低了患者的生活质量,甚至突发鼻咽大出血危及生命。放疗后鼻咽坏死的发生主要与患者的放疗剂量及疗程、合并感染、全身营养状态等多因素有关^[2,3],因此综合治疗极其重要,本文主要探讨通过三联疗法(鼻咽冲洗点药、抗感染、营养支持)治疗放疗后鼻咽坏死的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 一般资料

选取2018年09月至2021年1月我院收治的21例鼻咽癌放疗后鼻咽坏死患者,所有患者均经纤维鼻咽镜、增强磁共振检查证实为鼻咽坏死,排除经鼻咽部活检证实为鼻咽部复

发者。21例患者中,男19例,女2例,年龄29-70岁,平均年龄50.6岁。按AJCC第八版鼻咽癌T分期,T2者1例,T3者2例,T4者18例,其中首程根治性放疗者19例,复发后再程放疗者2例。放疗方式均为调强放疗(IMRT)技术,首程放疗患者均行放疗+化疗的综合治疗。诊断鼻咽坏死时间为放疗结束后的1.3-13.0个月,中位时间为5.2个月。

1.1.2 临床症状及营养状态

20例患者有不同程度的头痛(95.2%),17例患者有鼻恶臭(80.9%),9例患者有鼻腔反复出血(42.8%),5例患者有张口受限(23.8%),8例患者出现鼻咽大出血(38.1%)。19例患者发生不同程度营养不良(90.4%),其中15例患者经营养风险筛查(NRS2002)评分≥3分。

1.1.3 鼻咽镜及磁共振检查情况

纤维鼻咽镜下可见鼻咽坏死部位被大量坏死分泌物或脓性痂皮覆盖,有恶臭味(见图1)。患者行鼻咽镜检查时用鼻咽拭子取鼻咽部脓性分泌物送普通细菌培养。

MRI 检查中鼻咽坏死组织在 T1WI 上表现为低信号、T2WI 上表现为高或稍高信号，T1 对比增强序列中不能被强化。早期鼻咽坏死局限于鼻咽一个部位，主要表现为鼻咽黏膜中断，而严重者出现鼻咽周围软组织结构缺失，或出现颅底骨质坏死征象（见图 2）。

1.1.4 细菌培养结果

18 例患者在鼻咽镜下用鼻咽拭子取鼻咽分泌物送细菌培养，其中细菌培养阴性 8 例，其余 10 例患者共采集 16 份阳性标本，白色念珠菌培养阳性 2 份，细菌培养阳性 14 份，具体为金黄色葡萄球菌 6 份，铜绿假单胞菌 2 份，阴沟肠杆菌复合菌 2 份，大肠埃希菌 2 份，植生拉乌尔菌 2 份。药敏试验中其敏感的抗生素主要为头孢他啶、拉氧头孢、庆大霉素、左氧氟沙星。

1.1.5 鼻咽坏死分期

所有患者按鼻咽坏死的发展程度进行分期^[4]：鼻咽坏死前期（I 期）7 例（33.3%），软组织坏死期（II 期）13 例（61.9%），骨坏死期（III 期）1 例（4.8%），其中 10 例咽旁间隙严重坏死累及颈内动脉（47.6%）。

1.2 治疗方法

1.2.1 鼻咽局部治疗：鼻咽冲洗+局部点药

患者用 500ml 生理盐水行鼻咽冲洗，每日冲洗 2-3 次，冲洗时一定要让冲洗液到达鼻咽部，冲洗出鼻咽部脓性分泌物及部分坏死组织。对于有恶臭的患者，先用稀释的 1-2% 双氧水 100ml 冲洗。对鼻咽部有真菌感染的患者，先用碳酸氢钠注射液 200ml 冲洗，或先用 100IU 制霉菌素+200ml 生理盐水冲洗。冲洗后用复方薄荷滴鼻液或鱼肝油液经鼻腔滴入鼻咽部，3 次/日，保证药液充分进入鼻咽部。

1.2.2 抗感染治疗

根据培养及药敏结果，选择敏感的抗生素进行抗感染治疗，常规使用抗厌氧菌药物甲硝唑（或奥硝唑）。

1.2.3 营养支持治疗

所有患者均进行营养风险筛查（NRS2002），根据营养风险筛查结果，予营养饮食干预，对于张口受限、饮食差者进行肠外静脉营养支持治疗，并注意补充各种维生素，特别是补充 B 族维生素有助于粘膜的修复。

1.2.4 全程管理

对患者及家属进行宣教，提高患者依从性，对鼻咽坏死临近或累及颈内动脉的患者，嘱其避免剧烈咳嗽、避免用力排便等，预防诱发鼻咽大出血。合并头痛的患者，根据数字分级法（NRS）评分，常规镇痛对症处理。软组织坏死期、骨坏死期的患者，加用小剂量地塞米松静滴。患者每月进行纤维鼻咽镜、鼻咽部 MRI 检查，评价治疗效果，并根据检查

结果进行足疗程治疗，每疗程 1-2 周，每月 1 疗程，连续 3 疗程以上。

1.3 愈合标准

愈合标准主要从 3 方面进行评估：头痛、鼻恶臭、鼻出血等临床症状消失；纤维鼻咽镜下鼻咽部无脓性分泌物及坏死组织，鼻咽部黏膜修复，出现上皮化；核磁共振表现为 T1 增强图像上无强化的坏死组织消失，开始出现新生的肉芽组织填补原坏死缺失部位。未达到愈合标准的患者，但临床症状有所缓解，鼻咽部坏死组织明显减少者评价为好转。

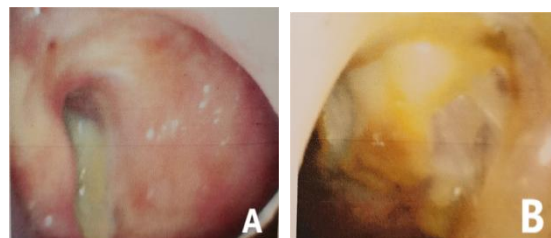


图 1 鼻咽部坏死鼻咽镜下表现（A、B 鼻咽部均可见脓性分泌物覆盖，黏膜部分缺失）

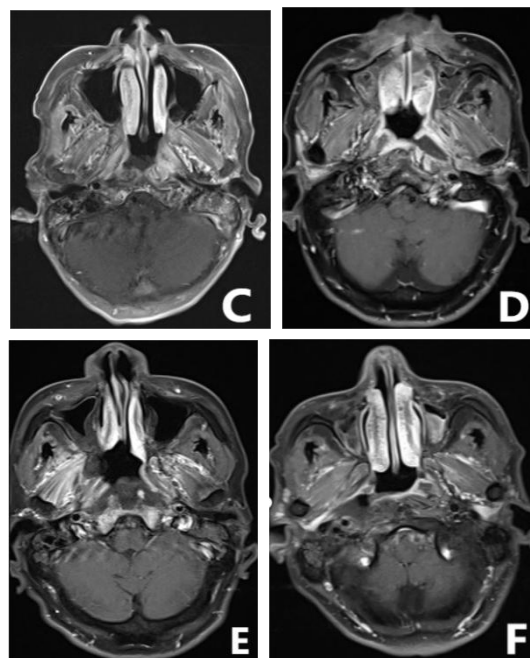


图 2 鼻咽坏死 T1 增强序列表现（C 为鼻咽坏死前期，D 为软组织坏死期，E 为骨坏死期，F 为右侧咽旁严重坏死缺失，累及右侧颈内动脉）

2 结果

截止 2021 年 7 月，21 例（100%）患者头痛、鼻恶臭、张口受限等临床症状均有不同程度缓解，12 例（57.1%）愈合，3 例（14.3%）好转，总有效率 71.4%。6 例（28.6%）因鼻咽大出血死亡（详见表 1）。

表1 不同鼻咽坏死分期患者愈合时间

总数	愈合	中位愈合时间	平均愈合时间
鼻咽坏死前期 124天	7	6 (85.7)	116天
软组织坏死期 137天	13	6 (46.2)	122天
骨坏死期	1	0	
累及颈内动脉者 155天	10	2 (20.0)	-

3 讨论

鼻咽癌放疗后鼻咽坏死是指鼻咽组织（包括鼻咽粘膜、头长肌、咽旁脂肪组织以及颅底骨质等）在接受根治性放疗后一定时间内组织受损变性的病理过程。有学者按其发展的程度将鼻咽坏死分为三期：鼻咽坏死前期、软组织坏死期和骨坏死期^[4]。而汤轶强等结合鼻咽镜及磁共振检查通过新的S-B分期方法将放射性鼻咽颅底骨坏死分为Ⅲ期^[5]，其中Ⅰ期为溃疡，不伴颅底骨暴露及骨髓变化，Ⅱ期为溃疡伴颅底骨髓改变，Ⅲ期为溃疡伴颅底骨暴露或骨皮质缺损。将鼻咽坏死进行系统的分期，能更好地提示预后并指导临床治疗，有研究显示颈内动脉受累、暴露是影响预后的独立危险因素^[6]。而本研究中，有10例患者鼻咽坏死累及颈内动脉，其中8例出现鼻咽大出血，6例因鼻咽大出血死亡。故笔者认为可将颈内动脉受侵单独列出，参与鼻咽坏死分期，并作为分期的重要指标，此类患者出现鼻咽大出血风险极高，预后差，多死于鼻咽大出血。

由于放疗后鼻咽部的自我清洁能力下降，导致局部分泌物及痂皮不能及时清除，这样更有利于细菌繁殖，故鼻咽部冲洗对维持鼻咽清洁度、预防感染十分重要。对于鼻咽坏死

前期、部分早的软组织坏死期患者，有效的鼻咽冲洗是可行的方法，而且近年来有学者提出内镜下鼻咽冲洗有不错的疗效^[7]。而对于鼻咽部有坏死感染的患者，需彻底清除有利于病菌生长的坏死组织，“清创”是鼻咽坏死愈合的关键环节。多项报道显示鼻咽镜下清创术是治疗放疗后鼻咽坏死的有效手段^[8,9]，但术中出血风险较高，严重者可能误伤颈内动脉造成医源性大出血。随着外科技术的进步，也出现了一些新的治疗鼻咽坏死的手术方式，有学者就应用经鼻内镜鼻咽坏死清创联合带血管蒂鼻腔黏骨膜瓣修复术治疗鼻咽坏死^[10]，且对坏死损伤颈内动脉或引起假性动脉瘤患者可进行血管内栓塞，围手术期对颈内动脉进行处理后，术中或术后鼻咽大出血风险明显降低。然而内镜下鼻咽清创术及进一步的修复术技术要求高，需要经验十分丰富的专科医生进行操作，临床开展受到很大限制，对于无法接受鼻咽清创术的患者行鼻咽冲洗，安全且方便易行。

放射线是引起鼻咽部黏膜损伤最主要的原因，鼻咽坏死为放射性损伤，放射性炎症急性期及时使用类固醇类药物治疗可减轻炎症反应，促进炎症渗出吸收。有学者发现，类固醇类药物可降低放射性骨坏死的发生^[11]。本研究中对于软组织坏死期、骨坏死期的患者短程使用类固醇类药物，可预防放射性骨坏死发生及进展。

综上所述，鼻咽坏死是鼻咽癌放疗后较严重的并发症，目前学者按坏死累及鼻咽粘膜、软组织及颅底骨质将鼻咽坏死进行分期，笔者认为应将“累及颈内动脉”作为分期的重要指标，值得进一步研究。鼻咽坏死与放疗损伤、局部感染、营养不良相关，针对这些因素的综合治疗是一个确切有效的方法，但对于颈内动脉受累的患者疗效差，需要探索更有效的治疗方法。

参考文献:

- [1] 杨保庆.局部晚期鼻咽癌治疗现状及进展[J].现代肿瘤医学,2021,29(02):337-341.
- [2] 吴君心,徐鹭英,杨百华,等.鼻咽癌放疗后鼻咽坏死60例临床分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2012,47(03):185-190.
- [3] 韦云钟,魏凡俊,谭柳金,等.鼻咽癌放疗后鼻咽骨质坏死的病理及治疗现状[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(23):1839-1842.
- [4] 华贻军,陈明远,洪明晃,等.内镜下鼻咽清创术治疗鼻咽癌放疗后鼻咽坏死20例近期疗效[J].癌症,2008,27(07):729-733.
- [5] 汤轶强,敖帆,黄敏,等.放射性鼻咽颅底骨坏死的S-B分期探讨[J].实用癌症杂志,2020,35(04):561-565.
- [6] Xiao Y, Peng S, Tang Y, et al. Retrospective Analysis of a Modified Irrigation Method for Nasopharyngeal Carcinoma Patients With Post-Radiation Nasopharyngeal Necrosis[J]. Front Oncol, 2021, 11: 663132.
- [7] 李艳萍,龚君,涂子为,等.鼻咽镜下冲洗治疗鼻咽癌放疗后鼻咽部坏死疗效分析[J].江西医药,2020,55(04):455-457.
- [8] 何碧仪.鼻内镜下鼻咽坏死清创术治疗鼻咽癌放疗后鼻咽坏死患者的疗效[J].医疗装备,2017,30(03):93-94.
- [9] 章华,高可雷,谢志海,等.内镜手术治疗鼻咽癌放疗后颅底软组织坏死的临床研究[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,56(01):26-32.

- [10] 邹雄,王顺兰,刘友平,等.经鼻内镜鼻咽坏死清创联合带血管蒂鼻腔黏骨膜瓣修复术治疗鼻咽癌放疗后鼻咽坏死[J].癌症, 2020,39(06):271-282.
- [11] Raggio B S, Winters R D. Role of Steroids in Preventing Osteoradionecrosis of the Head and Neck: A Systematic Review[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2019, 128(5): 441-446.