

鼻咽癌放射治疗的现状与对策

邱元正, 刘 超, 李 果

(中南大学湘雅医院 耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉重大疾病研究湖南省重点实验室 耳鼻咽喉重大疾病研究 湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410008)

中图分类号: R739. 63 文献标识码: C 文章编号: 1007 - 1520(2015)06 - 0435 - 04



专家简介 邱元正, 医学博士, 教授、主任医师, 耳鼻咽喉头颈外科学博士生导师。中南大学湘雅医院耳鼻咽喉重大疾病研究湖南省重点实验室副主任, 中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科研究室副主任。中华医学会耳鼻咽喉头颈外科专业委员会委员及头颈学组委员, 中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会委员, 湖南省耳鼻咽喉头颈外科专业委员会副主任委员兼秘书。主攻方向为头颈肿瘤及鼻窦的临床与基础研究。先后主持国家自然科学基金 - 面上项目 2 项、留学回国人员启动基金 1 项、省部级课题 7 项; 作为主要研究人员参与国家“863 项目”、“973 项目”及国家自然科学基金重点项目多项。获湖南省科学技术进步二等奖 1 项。在国内外期刊发表高水平学术论文 30 余篇, 其中含《Cancer Res》、《Int J Cancer》、《Eur J Cancer》等国际权威肿瘤学期刊论文 10 余篇。2004 ~ 2005 年曾留学美国 Emory 大学肿瘤研究所。担任高等医学院校卫生部规划教材《耳鼻咽喉头颈外科学》第六版、第七版和第八版编写组秘书;《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》副主编,《中国耳鼻咽喉头颈外科杂志》《中华临床医师杂志》编委。

鼻咽癌为我国南方地区高发的头颈部恶性肿瘤, 其主要病理类型为非角化型未分化癌。鼻咽癌的解剖学特点、特殊的生物学行为及其对放射线的敏感性, 决定了放射治疗为其主要的治疗方式^[1]。随着放疗设备及技术不断更新完善, 鼻咽癌患者的生存率有了较大提高, 但中晚期鼻咽癌的疗效仍不甚理想, 部分患者出现放疗抵抗现象, 同时放疗所致的并发症仍然严重影响着患者的生存质量。本文将对鼻咽癌放射治疗的现状及存在的问题进行分析, 旨在为鼻咽癌的临床治疗提供理论依据及对策。

1 鼻咽癌放射治疗的发展历程

自伦琴于 1895 年发现 X 线后, 人们就开始探索应用 X 线治疗疾病。我国最早使用放射治疗鼻咽癌是在上世纪 40 年代, 此时主要采用 X 线治疗机, 患者的 5 年生存率只有 18% 左右, 且副反应较重。60 年代国内引进以同位素 Co⁶⁰ 作为放射源的

治疗机并应用于鼻咽癌, 使患者的 5 年生存率明显提高至 40% 左右。80 年代后, 直线加速器的应用开创了以高能电子束作为放射源治疗鼻咽癌的先河, 其在放疗过程中射线产生的半影小, 深度剂量较高而且均匀, 放疗产生的并发症和后遗症均较 Co⁶⁰ 轻, 但 5 年生存率与 Co⁶⁰ 治疗机相比并没有明显提高。近年来在原直线加速器的应用基础上发展的三维适形放疗是一种高精度的放射治疗, 其利用 CT 图像重建三维肿瘤结构, 通过在不同方向设置一系列不同的照射野, 使放射剂量的分布与靶区形状一致, 对周围组织损伤较小。然而在治疗过程中, 我们很难知道靶区剂量分布是否达到预期的效果, 因此可以通过三维放疗计算系统进行适时的评价并进行优化, 这种适形调强技术初步体现了对患者个体化治疗的评估, 有效提高了放疗疗效^[2]。目前适形调强放疗技术在大型综合医院已广泛应用, 同时各种新型放疗设备如中子刀、质子治疗系统、正电子发射断层显像 (FDG-PET) 及螺旋断层放射治疗系统 (TOMO 刀) 等的问世使得鼻咽癌 5 年生存率可达到 80%^[2], 不过值得注意的是这些新型放疗设备由于造价昂贵, 目前仅在大型医院应用, 无法大规模普及, 具有其局限性。

基金项目: 国家自然科学基金(81372426)。
作者简介: 邱元正, 男, 博士生导师, 主任医师。
通信作者: 邱元正, Email: xyqyz@medmail.com.cn

2 鼻咽癌放疗存在的问题探讨

尽管鼻咽癌放疗设备及技术不断发展,但由于患者自身存在的个体差异,依旧有部分病人放疗后出现局部复发和远处转移,产生放疗抵抗,其机制尚不明确。同时这些患者临床上往往需要加大放射剂量,使得患者出现不同程度的放疗并发症,特别是放射性脑病的产生,预后较差,此为目前鼻咽癌放疗存在的突出问题。

2.1 鼻咽癌放疗并发症

放射性脑病是鼻咽癌放疗最严重的并发症,也是导致患者死亡的重要原因,其发病率约为1.9%,患者的早期症状不明显,通常表现为头晕、健忘或精神症状,严重者出现致命的并发症如痉挛、颅内出血,甚至死亡^[3]。放射性脑病的产生机制尚不明确,可能与放射线直接损伤脑神经组织、脑血管损伤、自身免疫反应及自由基损伤等相关。其他的放疗并发症还包括皮肤的急性放疗反应、张口困难、鼻出血、放射性中耳炎及鼻窦炎、放射性颌骨炎、放射性骨坏死等多种反应,这些鼻咽癌放疗并发症严重影响患者的生存质量。

2.2 鼻咽癌放疗抵抗产生的机制

2.2.1 DNA损伤修复机制 放射线主要作用于双链DNA使其断裂,致使正常蛋白翻译受阻或启动凋亡程序引起细胞死亡^[4]。DNA的修复能力是影响肿瘤细胞存活的重要因素,其主要途径包括碱基切除修复、核苷酸切除修复、错配修复及DNA链断裂修复。多种DNA损伤修复基因如XRCC1、XRCC3、hOGG1等被证实广泛参与鼻咽癌的发生发展^[5-6];而DNA依赖蛋白激酶(DNA-PK)是参与DNA链断裂修复的主要途径之一,其在放射线照射后表达明显增高,在鼻咽癌放疗敏感性中起重要作用^[7]。此外,热休克蛋白家族HSP90、HSPA8、HSP27等参与了鼻咽癌细胞照射后DNA修复系统的构建,与放疗抵抗有一定的相关性^[8-9]。

2.2.2 细胞周期调控 细胞周期阻滞是机体对放射线的一种保护性反应,其可确保基因组的遗传稳定性,使肿瘤细胞逃避放射线杀伤,表现为放疗抵抗性增加^[10]。在鼻咽癌中,蛋白酪氨酸磷酸酶SHP-1为研究较多的细胞周期调控基因,其在鼻咽癌放疗抵抗细胞中表达增多,导致肿瘤细胞周期紊乱,影响下游细胞周期相关蛋白CDK4、cyclin D1、cyclin E等表达,降低鼻咽癌放疗敏感性^[11-13];另外gp96、

GDF15、PTEN等蛋白均可参与调控细胞周期,影响鼻咽癌细胞的放疗抵抗^[14-15]。

2.2.3 肿瘤干细胞 肿瘤干细胞是一类具有永生或自我更新能力的细胞,有较强的侵袭转移能力,这些细胞具有治疗抵抗特性,能够耐受传统的放射治疗^[16]。Wang等^[17]最先从5株鼻咽癌细胞中分离出具有干细胞特征的肿瘤细胞(SP细胞),并证实其可增加鼻咽癌的放疗抵抗性。此后,LMP1、c-MYC等经典原癌基因均被证实可诱导鼻咽癌细胞出现肿瘤干细胞特性,涉及p53介导的细胞增殖等信号转导通路的改变^[18-19]。

2.2.4 细胞凋亡 细胞凋亡是电离辐射所致的细胞损伤的重要机制之一,在放疗抵抗形成的机制中,抗细胞凋亡亦发挥重要作用,其中经典的凋亡相关基因p53、caspase、Mcl-1、Bcl-2和PTEN等被证实与鼻咽癌的放疗抵抗形成密切相关^[18, 20-21]。如Zhang C等发现miR-15a/16-1可抑制Bcl-2蛋白的表达,增强促凋亡蛋白酶caspase2/3的活性,增加鼻咽癌细胞放疗后的凋亡率,达到放疗增敏效果^[22]。其他研究表明,乏氧微环境^[23]、自噬^[24]及血管新生^[25]等机制亦参与调控鼻咽癌细胞的放疗抵抗性。

3 鼻咽癌放疗对策展望

目前,鼻咽癌主要采取的放疗方式为适形调强放射治疗,其既能使肿瘤靶区获得比常规放疗更高的照射总剂量和分次剂量,又可以保护肿瘤周围正常组织和器官,同时能缩短治疗疗程的时间,减少肿瘤细胞再增殖,进而提高鼻咽癌放疗疗效。然而,临床上不同期别的鼻咽癌对放射治疗的敏感性不同,即便同一临床分期的鼻咽癌患者进行治疗后也有部分出现病灶残留或复发,这种个体化差异对我们实施放疗提出了重大挑战。因此,为提高鼻咽癌患者的生存率及生存质量,采取放疗结合化疗或分子靶向治疗的方法,是目前应该研究的重点内容;同时,为鼻咽癌患者制定有针对性的个体化治疗措施,找到影响其放疗敏感的靶分子并实施干预,可达到“精准医疗”的治疗目的,是未来治疗鼻咽癌的发展方向。

3.1 放化疗联合

鼻咽癌对化疗药物具有一定的敏感性,为进一步提高鼻咽癌的局部控制率,人们已将化疗作为晚期鼻咽癌综合治疗的重要组成部分。目前常用的化疗药物包括铂类及紫杉醇,其通过抑制癌细胞的DNA复制或促进微管蛋白聚合抑制有丝分裂,达到

抗癌效果。当前放化疗联合的综合治疗方式主要包括:新辅助化疗、同期放化疗和辅助化疗。然而,鼻咽癌选用怎样的放化疗联合方式目前仍无定论,根据当前研究结果,同期放化疗在大多数Ⅲ期临床试验中得到肯定,并逐渐上升到“标准治疗”地位^[26]。新辅助化疗和辅助化疗是否能提高鼻咽癌患者生存率尚不明确,有待于进一步研究。值得注意的是,虽然同期放化疗可以提高部分晚期鼻咽癌的生存率并降低转移率,但放化疗的叠加副作用加重了正常组织的放射性损伤,影响患者的生存质量;同时放化疗联合并未解决由于肿瘤个体化差异所造成的疗效差异,最终影响治疗效果。

3.2 分子靶向治疗

分子靶向药物能避免传统放化疗由于缺乏特异性带来的较大毒副作用,具有定位准确、针对性强及毒副反应少的优势。在鼻咽癌中研究较多的为针对表皮生长因子受体(EGFR)的药物,如EGFR单克隆抗体西妥昔单抗、EGFR小分子络氨酸激酶抑制剂吉非替尼等。Bonner等^[27]在头颈鳞癌中发现西妥昔单抗联合放疗较单独放疗的疗效明显增加;同时80%以上的鼻咽癌患者EGFR过表达,而且EGFR过表达者预后差,西妥昔单抗可能成为EGFR表达阳性鼻咽癌患者重要的肿瘤生物治疗药物^[28]。其他的分子靶向治疗还包括针对血管内皮生长因子(VEGF)、EB病毒的靶向免疫治疗等方式。尽管靶向治疗刚刚起步,有关研究报道不多,但其抗肿瘤作用针对性强,临床应用副反应小,且能与放化疗发挥协同效应,可能影响鼻咽癌治疗模式的改变。当然,分子靶向治疗作为一种新兴的肿瘤治疗手段,其费用昂贵,而且其作用也因个体差异而出现效果差异较大,仍需进一步研究。

3.3 个体化精准治疗

个体化精准治疗是指应用现代遗传技术、分子影像技术、生物信息技术,结合患者生活环境和临床数据,实现精准的疾病分类及诊断,制定具有个性化的疾病预防和治疗方案,其强调患者本身的个体差异,为目前肿瘤最为理想化的治疗手段。在鼻咽癌放疗方面,随着全基因组测序技术及生物信息学的发展,通过建立鼻咽癌发生发展过程中全基因表达谱,从miRNA、lncRNA和mRNA等多分子水平,找寻与鼻咽癌放疗抵抗密切相关的分子标志物,并构建鼻咽癌放疗抵抗相关的多水平多分子分型模型,在临床治疗开始前,就能准确的预测鼻咽癌患者的放疗抵抗程度,同时可及早对患者的放疗抵抗分子

进行干预,将很大程度上准确指导后续治疗,提高治疗效果,改善预后,实施个体化精准放疗。因此,我们课题组前期也采取梯度递增放射线照射的方法构建鼻咽癌放疗抵抗细胞,利用深度测序技术分别建立了与鼻咽癌放疗抵抗密切相关的miRNA、lncRNA和mRNA三个差异表达谱。在获得表达谱后,我们对其中差异表达的部分miRNA、lncRNA和mRNA进行了表达水平的检测,发现miRNAs(miR-324-3p、miR-185-3p)、lncRNAs(n333177、n689、n375997、n376834、n381831、n370764和n341810)及mRNAs(WNT2B、SLITRK5、PRSS12和RIMKLB)在放疗抵抗细胞中存在相应的差异表达,部分分子亦在鼻咽癌组织中证实了与临床病例参数的相关性,功能学实验表明miR-324-3p及miR-185-3p均可靶向WNT2B调控鼻咽癌细胞的放疗抵抗性,可能涉及细胞上皮-间质转化及自噬机制^[29-31]。此外,其他研究团队亦报道miR-205、miR-203在鼻咽癌放疗抵抗中发挥作用,涉及的靶分子包括PTEN和IL-8等^[15, 32]。当然,这些仅仅是从细胞学水平探讨鼻咽癌放疗抵抗相关分子机制,未来随着基因组测序越来越简便,费用越来越低,可建立鼻咽癌患者的个体全基因信息表达谱,其研究成果可以预测鼻咽癌的放射敏感性,开发靶分子药物,指导肿瘤的个体化放疗及用药,真正实施精准治疗。

4 结语

鼻咽癌是一种以放射治疗为主要治疗方式的肿瘤,然而由于放疗并发症及放疗抵抗性的存在使得部分患者仍旧预后不良,其涉及机制也较为复杂。因此,采取放疗联合化疗或分子靶向治疗的综合应用是鼻咽癌治疗的趋势,而实施个体化精准放疗为鼻咽癌的治疗注入了新的元素,也是未来的发展方向。

参考文献:

- [1] Razak AR, Siu LL, Liu FF, et al. Nasopharyngeal carcinoma: the next challenges[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(11): 1967 - 1978.
- [2] 苏胜发,赵充,韩非,等. 鼻咽癌适形调强放疗远期疗效分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013(11): 853 - 858.
- [3] 田野,郭志荣,祝梅芳. 中国大陆地区鼻咽癌放疗后放射性脑病的系统评价[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(5): 471 - 473.
- [4] Zhou BB, Elledge SJ. The DNA damage response: putting checkpoints in perspective[J]. Nature, 2000, 408(6811): 433 - 439.
- [5] Laantri N, Jalbout M, Khyatti M, et al. XRCC1 and hOGG1

- genes and risk of nasopharyngeal carcinoma in North African countries[J]. *Mol Carcinog*,2011, 50(9): 732-737.
- [6] Liu JC, Tsai CW, Hsu CM, et al. Contribution of double strand break repair gene XRCC3 genotypes to nasopharyngeal carcinoma risk in Taiwan[J]. *Chin J Physiol*,2015,58(1):64-71.
- [7] He YX, Zhong PP, Yan SS, et al. DNA-dependent protein kinase activity and radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cell lines CNE1/CNE2[J]. *Sheng Li Xue Bao*,2007,59(4):524-533.
- [8] Zhang B, Qu JQ, Xiao L, et al. Identification of heat shock protein 27 as a radioresistance-related protein in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2012,138(12):2117-2125.
- [9] 冯雪萍,陈主初,肖志强,等. 放疗诱导鼻咽癌细胞株 CNE1 热休克蛋白高表达[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2005(02):81-84.
- [10] Pawlik TM, Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2004, 59(4):928-942.
- [11] Sun Z, Pan X, Zou Z, et al. Increased SHP-1 expression results in radioresistance, inhibition of cellular senescence, and cell cycle redistribution in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Radiat Oncol*,2015,10:152.
- [12] Pan X, Mou J, Liu S, et al. SHP-1 overexpression increases the radioresistance of NPC cells by enhancing DSB repair, increasing S phase arrest and decreasing cell apoptosis[J]. *Oncol Rep*, 2015,33(6):2999-3005.
- [13] Peng G, Cao RB, Li YH, et al. Alterations of cell cycle control proteins SHP1/2, p16, CDK4 and cyclin D1 in radioresistant nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Mol Med Rep*,2014,10(4): 1709-1716.
- [14] Chang JT, Chan SH, Lin CY, et al. Differentially expressed genes in radioresistant nasopharyngeal cancer cells: gp96 and GDF15[J]. *Mol Cancer Ther*,2007,6(8):2271-2279.
- [15] Qu C, Liang Z, Huang J, et al. MiR-205 determines the radioresistance of human nasopharyngeal carcinoma by directly targeting PTEN[J]. *Cell Cycle*,2012,11(4): 785-796.
- [16] Skvortsova I, Debbage P, Kumar V, et al. Radiation resistance; Cancer stem cells (CSCs) and their enigmatic pro-survival signaling[J]. *Semin Cancer Biol*,2015,35:39-44.
- [17] Wang J, Guo LP, Chen LZ, et al. Identification of cancer stem cell-like side population cells in human nasopharyngeal carcinoma cell line[J]. *Cancer Res*,2007, 67(8):3716-3724.
- [18] Yang CF, Peng LX, Huang TJ, et al. Cancer stem-like cell characteristics induced by EB virus-encoded LMP1 contribute to radioresistance in nasopharyngeal carcinoma by suppressing the p53-mediated apoptosis pathway[J]. *Cancer Lett*,2014, 344(2):260-271.
- [19] Wang WJ, Wu SP, Liu JB, et al. MYC regulation of CHK1 and CHK2 promotes radioresistance in a stem cell-like population of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Cancer Res*,2013,73(3): 1219-1231.
- [20] Zhang JX, Qian D, Wang FW, et al. MicroRNA-29c enhances the sensitivities of human nasopharyngeal carcinoma to cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy[J]. *Cancer Lett*,2013,329(1):91-98.
- [21] Wang D, Wang S, Liu Q, et al. SZ-685C exhibits potent anticancer activity in both radiosensitive and radioresistant NPC cells through the miR-205-PTEN-Akt pathway[J]. *Oncol Rep*,2013, 29(6):2341-2347.
- [22] Zhang C, Fang X, Li W, et al. Influence of recombinant lentiviral vector encoding miR-15a/16-1 in biological features of human nasopharyngeal carcinoma CNE-2Z cells[J]. *Cancer Biother Radiopharm*,2014,29(10):422-427.
- [23] Zhang C, Yang X, Zhang Q, et al. Berberine radiosensitizes human nasopharyngeal carcinoma by suppressing hypoxia-inducible factor-1 α expression[J]. *Acta Otolaryngol*,2014, 134(2): 185-192.
- [24] Sun Q, Liu T, Zhang T, et al. MiR-101 sensitizes human nasopharyngeal carcinoma cells to radiation by targeting stathmin 1[J]. *Mol Med Rep*,2015,11(5): 3330-3336.
- [25] Chen Z, Xu XH. Combining antiangiogenic therapy and radiation in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Saudi Med J*,2015,36(6):659-664.
- [26] 苏胜发,卢泰祥. 鼻咽癌治疗进展[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2010,23(1):66-70.
- [27] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. *N Engl J Med*,2006,354(6): 567-578.
- [28] Chua DT, Nicholls JM, Sham JS, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor expression in patients with advanced stage nasopharyngeal carcinoma treated with induction chemotherapy and radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2004,59(1):11-20.
- [29] Li G, Qiu Y, Su Z, et al. Genome-wide analyses of radioresistance-associated miRNA expression profile in nasopharyngeal carcinoma using next generation deep sequencing[J]. *PLoS One*, 2013,8(12):e84486.
- [30] Li G, Liu Y, Su Z, et al. MicroRNA-324-3p regulates nasopharyngeal carcinoma radioresistance by directly targeting WNT2B[J]. *Eur J Cancer*,2013,49(11):2596-2607.
- [31] Li G, Wang Y, Liu Y, et al. miR-185-3p regulates nasopharyngeal carcinoma radioresistance by targeting WNT2B in vitro[J]. *Cancer Sci*,2014,105(12):1560-1568.
- [32] Qu JQ, Yi HM, Ye X, et al. MiRNA-203 Reduces Nasopharyngeal Carcinoma Radioresistance by Targeting IL8/AKT Signaling[J]. *Mol Cancer Ther*,2015,14(11): 2653-2664.

(修回日期:2015-12-01)