

## 鼻咽癌放疗后大出血的相关因素分析及治疗方法\*

李子晨 许鹏飞 容小明 石小蕾 付茹莹 唐亚梅

**摘要** 目的:分析鼻咽癌放疗后大出血的相关危险因素,探讨鼻咽癌放疗后出血的临床预防及诊治措施。方法:回顾分析中山大学孙逸仙纪念医院2007年1月至2012年6月诊治的鼻咽癌放疗后出现大出血患者30例的临床特点、治疗方式并结合文献进行总结。结果:25例患者行膨胀海绵填塞止血,3例患者在鼻内镜下行射频烧灼止血,5例患者行动脉插管血管造影选择性动脉栓塞术(DSA)止血。22例抢救成功,死亡8例(死亡率26.6%)。单程放疗发生大出血的潜伏期为3~12年,出血量为200~1 200 mL;再程放疗潜伏期为6个月至3年,出血量为300~8 000 mL。结论:后鼻腔填塞止血、鼻内镜下烧灼止血及选择性动脉栓塞是目前可行有效的止血措施,发生大出血的潜伏期及出血量与患者的年龄、肿瘤分期和是否为再程放疗有关;其中高龄、肿瘤分期晚和再程放疗的患者出血潜伏期短,出血量大。

**关键词** 鼻咽癌 放射治疗 鼻出血

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20130411

### Related factors and clinical management of epistaxis in patients irradiated for nasopharyngeal carcinoma

Zichen LI, Pengfei XU, Xiaoming RONG, Xiaolei SHI, Ruying FU, Yamei TANG

Correspondence to: Yamei TANG; E-mail: yameitang@hotmail.com

Department of Neurology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510120, China.

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81272576, 81072242), Guangdong Provincial Natural Science Foundation (No. S2011010004708), and The Medical Research Project of Guangdong Province (No. B2012100), The Project of the Science & Technology Star of Zhujiang, Guangzhou City (No.2012J2200088).

**Abstract** **Objective:** To explore the clinical measurements for preventing and curing epistaxis in patients irradiated for nasopharyngeal carcinoma by analyzing the related factors. **Methods:** Thirty patients irradiated for nasopharyngeal carcinoma and consequently presented epistaxis were retrospectively reviewed by analyzing the clinical characteristics and measurements. Literature review was also performed. **Results:** Twenty-two cases were successfully rescued, and eight cases died (mortality rate: 26.6%). Twenty-five cases underwent inflation sponge packing hemostasis, whereas three cases underwent endoscopic hemostasis with cauterization. Five patients underwent digital subtraction angiography (DSA) and selective arterial embolization. For patients who underwent one irradiation course, the epistaxis latent period ranged from 3 to 12 years, and the amount of bleeding ranged from 200 mL to 1 200 mL. For patients who underwent more than one irradiation course, the epistaxis latent period ranged from 6 months to 3 years, and the amount of bleeding ranged from 300 mL to 8 000 mL. **Conclusion:** Packing through choanal atresia by using inflation sponge, cautery under endoscopy, DSA, and selective arterial embolization are useful and effective measurements for hemostasis. The epistaxis latent period and volume are related to the age, tumor stage, and irradiation course of the patients. Patients with advanced age, tumor stage, and more than one irradiation course have short latent period and high amount of bleeding.

**Keywords:** nasopharyngeal carcinoma, radiotherapy, epistaxis

放射治疗作为鼻咽癌的主要治疗手段,在治疗肿瘤的同时可造成多种局部并发症,其中鼻咽部出血量大、病情重,致死率较高,目前对鼻咽部放疗后可能出现大出血的相关因素了解尚不充分,治疗措施方面的选择难度较大,现回顾分析本院2007年1月至2012年6月收治的30例鼻咽癌放疗后出现鼻咽大出血的患者病例资料,对出血风险的相关因素以及

出血的治疗措施进行分析。

#### 1 材料与方法

##### 1.1 一般资料

收集本院2007年1月至2012年6月诊治的鼻咽癌放疗后出现大出血患者30例(连续出血300 mL以上,或一次出血100 mL以上者称为大出血<sup>[1-2]</sup>),所有病例按照“92福州分期标准”进行分期<sup>[3]</sup>,所有患者均

作者单位:中山大学孙逸仙纪念医院神经科(广州市510120)

\*本文课题受国家自然科学基金项目(编号:81272576,81072242)、广东省自然科学基金项目(编号:S2011010004708)、广东省医学科研基金项目(编号:B2012100)和广州市珠江科技新星项目(编号:2012J2200088)资助

通信作者:唐亚梅 yameitang@hotmail.com

经病理检查确诊为鼻咽癌。其中男性20例,女性10例,年龄37~74岁,平均年龄(54.03±8.96)岁。T分期:T<sub>1</sub> 0例,T<sub>2</sub> 3例,T<sub>3</sub> 14例,T<sub>4</sub> 13例;其中未分化癌16例,低分化鳞癌12例,腺癌1例,泡状核细胞癌1例(表1)。

表1 30例鼻咽癌患者基本资料

Table 1 Basic clinical information

Characteristics	n
Sex	
Male	21
Female	9
Age (years)	
<55	15
≥55	15
92' TNM classification	
T phase	
T <sub>1</sub>	0
T <sub>2</sub>	3
T <sub>3</sub>	14
T <sub>4</sub>	13
N phase	11
N <sub>0</sub>	
N <sub>1</sub>	12
N <sub>2</sub>	5
N <sub>3</sub>	2
M phase	
M <sub>0</sub>	28
M <sub>1</sub>	2
Histological type	
Low differentiated squamous carcinoma	12
Low differentiated prostate carcinoma	1
Nasopharyngeal vesicular nucleus carcinoma	1
Undifferentiated carcinoma	16
Skull base invasion	
+	26
-	4
Once routine radiotherapy	
Facial cervical opposed field+preauricular field	23
Facial cervical opposed field+preauricular field+skull base field	7
Conventional radiotherapy	12
3D radiotherapy/intensity modulate radiotherapy	18
Twice routine radiotherapy	
Nasopharynx	10
Facial cervical opposed field+preauricular field	5
Conventional radiotherapy	4
3D radiotherapy/intensity modulate radiotherapy	11
Radiation interval time (years)	
<3	10
≥3	5
Chemotherapy	
+	8
-	22

## 1.2 肿瘤治疗情况

所有患者均行根治性放射治疗,仅单程放疗者15例;首程放疗时行常规二维放疗12例,三维适形放疗/调强适形放疗18例;复发后行再程放疗者15例,其中常规二维放疗的4例,三维适形放疗/调强适形放疗11例;行再程放疗患者,2次放疗间隔时间<3年10例,≥3年5例。采用面颈联合野+耳前野或面颈联合野+耳前野+颅底野两种照射野治疗,面颈联合野+耳前野13例,面颈联合野+耳前野+颅底野17例,鼻咽部放射剂量为68~74 Gy,平均照射剂量为(71.49±2.45)Gy,颈部放射总剂量为50~64 Gy,平均照射剂量为(57.43±4.56)Gy,颅底放射总剂量8~10 Gy,平均照射剂量为(9.32±5.29)Gy。复发后行再程放疗者采用鼻咽局部照射或面颈联合野+耳前野两种方式,鼻咽部放射剂量为60~64 Gy,平均照射剂量为(62.64±1.84)Gy,颈部放射总剂量为60~64 Gy,平均照射剂量为(62.87±6.72)Gy。其中8例患者行同期放化疗治疗,化疗方案为DDP±5-FU(剂量随临床症状调整)<sup>[4-5]</sup>,放疗剂量见表2。

表2 放疗剂量资料

Table 2 Data for dose of radiotherapy

Groups	Radiotherapy dose (Gy)		
	Nasopharynx	Cervical region	Basis crani
First time	71.49±2.45	57.43±4.56	9.32±5.29
Second time	62.64±1.84	62.87±6.72	—

## 1.3 统计学方法

所有数据均采用SPSS 19.0统计软件进行分析处理,对相关因素的分析采用Fisher确切概率法检验。

## 2 结果

### 2.1 临床特点

2.1.1 临床表现 出血前表现为持续性头痛16例(53.3%),其中表现为枕部胀痛8例,额部胀痛4例,颞叶胀痛4例,口腔鼻部恶臭13例(43.3%),持续少许鼻衄8例(26.7%),耳鸣听力下降8例(26.7%),张口受限、吞咽困难7例(23.3%),视物模糊、视力下降3例(10.0%),部分病例同时合并其他颅神经损伤,如面部麻木感。所有病例均行鼻咽镜检查,鼻咽部可见坏死及分泌物25例(83.3%),坏死多附着于顶后壁,鼻咽顶部可见血痂及血性分泌物4例(13.3%),鼻咽部肿物1例(3.3%)。7例曾行手术治疗,包括鼻内镜下鼻咽坏死组织清除术以及对鼻咽部及颅底骨质坏死做切除处理。部分病例合并进行鼻窦开放术或切除术,术中可见鼻咽部及颅底大量白色坏死,质脆,恶臭味。所有手术切除组织均行病理检查,表现为纤维组织增生和坏死骨,均未见癌细胞。

2.1.2 影像学检查 表现为颅底骨质破坏 26 例 (86.7%), 其中表现为蝶骨斜坡区骨质破坏 20 例 (66.7%), 蝶骨基底部破坏 17 例 (56.7%), 表现为颞骨岩部骨质破坏 11 例 (36.7%), 枕骨骨质破坏 5 例 (16.7%)。28 例出现鼻窦炎, 其中表现为上颌窦炎 26 例, 筛窦 20 例, 蝶窦 9 例, 额窦 1 例, 27 例出现乳突炎。4 例出现颞叶放射性脑损伤改变。

2.1.3 出血先兆及总出血量 其中 12 例无明显诱因突发出血, 18 例在大出血前 5 h 至 7d 有反复鼻出血, 出血量 30 ~ 100 mL, 表现为涕血 7 例, 血性痰 5 例, 单侧鼻腔出血 5 例, 双侧鼻腔出血 1 例。累计出血量达 300 ~ 500 mL 的共计 13 例, 500 ~ 1 000 mL 的共计 7 例, >1 000 mL 的 10 例。

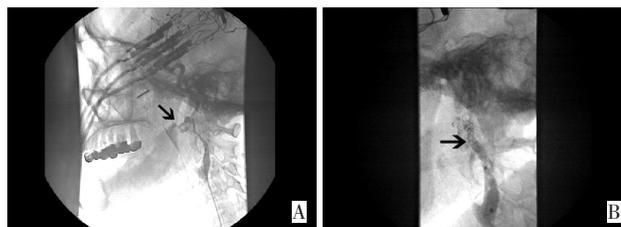
2.2 治疗措施及预后

所有大出血患者均及时给予镇静、止血、抗感染等对症支持处理。25 例患者 (出血量 200 ~ 8 000 mL) 行膨胀海绵填塞止血, 同时静脉滴注止血药, 成功 18 例, 死亡 7 例, 其中 1 例因鼻咽部大出血导致失血性休克死亡, 5 例因血块堵塞气管, 呼吸功能衰竭死亡, 1 例反复出现出血, 膨胀海绵填塞无法彻底止血, 放弃治疗, 出院后死亡; 3 例患者 (出血量 300 ~ 1 500 mL) 在鼻内镜下行射频烧灼止血, 成功 2 例, 因出血迅速, 出血量大, 放弃治疗出院后死亡 1 例; 5 例患者在短期止血后, 出血控制不理想, 行动脉插管血管造影术, 以查明责任血管, 选择性栓塞血管均未再发出血; 其中, 1 例查明责任血管为: 颈内动脉狭窄所致颈内动脉破裂出血 (图 1), 2 例为颌内动脉末端动脉网出血 (图 2), 2 例为颈内动脉假性动脉瘤形成 (图 3)。22 例失血较多, 输血 100 ~ 2 000 mL 纠正贫血, 同时增加输血量, 以补充血容量, 5 例行气管插管术或经环甲膜气管切开术以保证呼吸道通畅。对抢救成功的 22 例患者随访 1 ~ 12 个月, 未再发出血。

2.3 放疗后出血潜伏期和出血量的相关因素分析

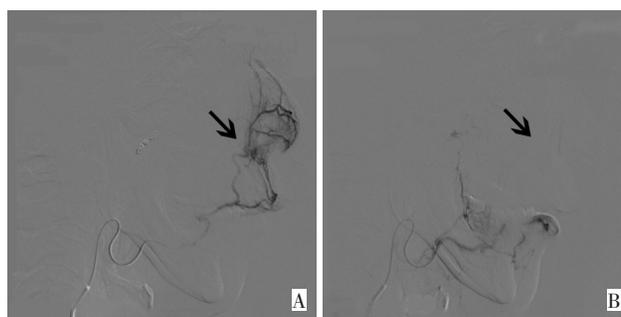
本组病例出血量为 200 ~ 8 000 mL (平均 1L), 出血潜伏期统计结果: 其中潜伏期最短为 6 个月, 潜伏期最长为 12 年, 平均出血潜伏期 54 个月, 其中单程放疗潜伏期为 3 ~ 12 年, 出血量为 200 ~ 1 200 mL, 再程放疗潜伏期为 6 个月至 3 年, 出血量为 300 ~ 800 mL。出血多出现在放疗后 2 ~ 5 年。从患者的性别、年龄、

肿瘤分期、是否有颅底骨质破坏、放疗疗程、放疗时间间隔、是否合并化疗对鼻咽癌放疗后大出血及其潜伏期进行相关因素分析, 根据平均出血量及出血潜伏期, 结果显示, 高龄、肿瘤分期晚的患者出血量更多 ( $P=0.042, P=0.026$ ), 潜伏期更短 ( $P=0.003, P=0.017$ ), 再程放疗患者出血量大 ( $P=0.005$ ), 出现大出血的潜伏期较单程放疗者短 ( $P=0.001$ ), 病情较为凶险。其他因素未见统计学差异 (表 3)。



A: Internal carotid artery stenosis rupture bleeding; B: After stent implantation  
图 1 DSA 治疗颈内动脉狭窄破裂出血

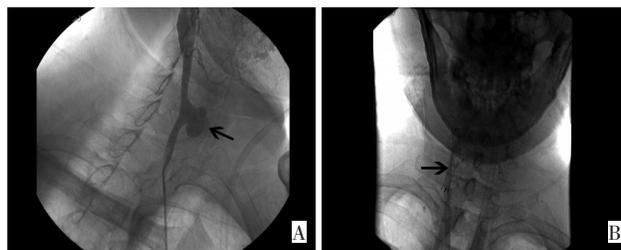
Table 1 DSA cured internal carotid artery stenosis rupture bleeding



A: Internal maxillary artery contrast media diffusion; B: No more contrast media diffusion after artery embolization

图 2 DSA 治疗鼻咽部血管网形成后渗血

Table 2 DSA cured errhysis of nasopharynx vasoganglion



A: Internal carotid artery aneurysm; B: After stent implantation

图 3 DSA 下覆膜支架治疗动脉瘤

Table 3 DSA cured aneurysm by covered stent

表 3 出血量及出血潜伏期相关因素 例

Table 3 Risk factors for bleeding latency (n)

Groups	Bleeding volume (mL)		P	Bleeding latency (months)		P	
	<1 000	≥1 000		<54	>54		
Sex	Male	13	7	1.000	11	9	0.700
	Female	7	3		4	6	

表3 出血量及出血潜伏期相关因素 例 (续表3)

Table 3 Risk factors for bleeding latency (n) (Continued table 3)

Groups		Bleeding volume (mL)		P	Bleeding latency (months)		P
		<1 000	≥1 000		<54	>54	
Age (years)	<55	12	1	0.042	2	11	0.003
	≥55	9	8		13	4	
T phase	T <sub>1</sub> and T <sub>2</sub>	5	1	0.026	0	6	0.017
	T <sub>3</sub> and T <sub>4</sub>	7	17		15	9	
Skull base invasion	+	20	6	1.000	12	14	0.598
	-	3	1		3	1	
Routine radiotherapy	Once	14	1	0.005	3	13	0.001
	Twice	6	9		13	3	
Radiation interval time (years)	<3	5	5	0.580	6	4	0.282
	≥3	4	1		1	4	
Chemotherapy	+	7	1	1.000	2	6	0.215
	-	17	5		13	9	

### 3 讨论

鼻咽癌放射治疗后鼻黏膜干燥,组织坏死脱落,易引起鼻衄,部分病例若合并原发性高血压、动脉硬化等全身性基础疾病更易出现鼻衄。鼻咽部出血常是由于鼻咽部动脉的小分支及周边的小静脉破裂引起<sup>[1,6]</sup>。

鼻咽癌目前的主要治疗方式仍以根治性放射治疗为主,辅以化疗诱导。放射线在杀伤肿瘤组织同时,可引起邻近正常组织损伤,放射线造成的血管损伤可能是病变引起出血的中心环节,局部组织氧供不足,照射区域的血管重建等加重炎症反应<sup>[7]</sup>,引起局部组织纤维化,与此同时放射线造成黏膜受损,致使鼻部及鼻咽部自净能力降低,引起鼻窦炎及鼻咽部分泌物残留,促使感染及炎症产生,加重血管损伤<sup>[8-9]</sup>。在本组病例中25例经鼻内镜镜检见鼻咽部大量坏死及脓性分泌物,可能加重或诱发出血。

对鼻咽癌放疗后的患者的随访及预后分析发现,大出血是最常见的死亡原因之一<sup>[10]</sup>,其发生的相关因素尚不明确。本研究显示高龄、肿瘤分期晚及接受总剂量较大的再程放疗病例,发生出血的潜伏期较短,出血量较大。高龄患者由于年龄较大、血管状况较差,出血风险较高,而肿瘤分期晚的患者由于肿瘤的侵袭作用较强,也较容易发生大出血。首程放疗后放射造成鼻咽部黏膜血供变差,鼻咽部自净能力下降,同时患者自身免疫功能减低,组织修复尚不完全,再次接受放射线后,易出现坏死溃疡,致血管壁破损发生大出血。在放疗过程中和放疗后,注意对鼻咽部的冲洗,抗炎及增强自身免疫力可降低发生大出血的风险。既往有研究表明初次放疗至复发再次放疗的时间是影响预后的重要因素<sup>[11]</sup>,可能

由于病例数较少,本研究对放疗间隔时间进行Fisher确切概率法检验,未发现统计学差异。目前研究表明化疗可延长鼻咽癌患者生存期<sup>[12]</sup>,而化疗药物种类和剂量也可能对出血造成影响,受回顾性分析限制,本研究的结果未发现化疗与出血之间明确相关性。在对病例进行回顾时发现,部分病例在大出血前有共同临床表现,持续性的小量出血,或出现面色苍白、头痛、烦躁不安等症状,此类患者出现上述症状时应当引起重视,有鼻咽部大出血的可能,需做好抢救的各项准备工作。

目前治疗鼻出血的方法主要包括前、后鼻腔填塞,鼻内窥镜下射频烧灼止血,数字减影血管造影选择性血管栓塞术(DSA)。前、后鼻腔填塞法是目前鼻出血的首选止血措施,此法对于少量出血可有较好疗效,优点是操作相对简单,对设备要求不高,但由于部分患者张口受限<sup>[13-14]</sup>,鼻腔粘连,造成填塞难度加大。同时,填塞还可造成患者鼻塞,鼻黏膜受损,影响正常呼吸,且再出血风险较高。在鼻内镜下行射频烧灼止血,视野开阔,能在直视下对出血点给予有效止血,止血准确可靠,同时电凝止血能保持正常鼻腔功能,但如果鼻腔弥漫性出血或出血非常迅速,则不适用此法<sup>[15]</sup>,只能尽快填塞鼻腔以避免出现失血性休克或窒息。近年来,数字减影血管造影技术广泛应用,在治疗鼻咽癌出血方面优势显著,通过造影可明确出血部位和责任血管,通过注入(300~500 μm) u-PVA颗粒,或以明胶海绵、弹簧钢圈或可脱球囊等材料进行选择性的颈内动脉或颈外动脉及其分支血管栓塞和覆膜支架植入术等止血效果确切可靠,创伤小,复发率低<sup>[6,9,16-17]</sup>。但是由于鼻咽癌放疗后出血量

大,病情危重,行DSA下动脉栓塞治疗需及时迅速抢救,对设备要求较高,需要相关科室配合,且其他抢救措施如抗休克、防止窒息等必不可少。

本组病例中5例行DSA止血,止血效果好,未再复发,术中我们发现放疗后血管出血主要表现为以下3种情况,动脉末端形成广泛的血管网,大动脉主干部分狭窄破裂出血以及假性动脉瘤形成。放疗后血管异常的可能机制为放射治疗后动脉远端的细小分支受损,颅底动脉末端分支与鼻咽部血管分支吻合,形成广泛血管网。放疗后动脉狭窄可能由于以下几种因素导致:1)动脉硬化,管腔狭窄;2)血管内胶原物质异常增加,致血管狭窄;3)损伤后的引起纤维变性,或继发于滋养血管放疗损伤后的纤维变性<sup>[8]</sup>。假性动脉瘤的形成目前成因仍不明确,考虑可能与放疗造成血管阻塞、血管粥样变性、血管外膜纤维化、动脉壁坏死等有关,当血管局部压力增大时,可造成动脉壁破裂出血继而形成假性动脉瘤,动脉瘤的破裂还可能与局部感染、外伤以及高血压等因素有关。

从患者死亡原因看,除1例患者因失血性休克死亡外,其他多数病例是由于鼻咽部出血,误入呼吸道,导致窒息死亡。鼻咽癌放疗对局部组织影响较大,可损伤颞颌关节、咀嚼肌,造成喉返神经损伤。造成张口困难,导致经口插管困难,抢救难度加大<sup>[13-14]</sup>。放疗同时易损伤后组颅神经,以舌下神经、喉返神经和舌咽神经损伤多见<sup>[18-19]</sup>,引起咽反射减弱,出血容易产生误吸,严重者可出现窒息,死亡率高。因此,抢救鼻咽癌放疗后大出血的关键在于维持呼吸道通畅,对于张口困难患者,可考虑行预防性气管切开,以提高抢救成功率。

综上所述,鼻咽癌放疗后大出血病情凶险,预后较差,早期诊断及采取适当积极的抢救措施极为关键。

#### 参考文献

- 1 廖遇平,洪继东,王学伟,等.鼻咽癌放疗后鼻咽大出血45例分析[J].中国耳鼻喉颅底外科杂志,2004,10(1):31-32.
- 2 蒋军,张宁.鼻咽癌放疗后大出血43例[J].肿瘤研究与临床,2010,22(8):521-522.
- 3 中国鼻咽癌临床分期工作委员会.鼻咽癌'92分期修订工作报告[J].中华放射肿瘤学杂志,2009,18(1):2-6.

- 4 金风,欧阳金陵,董红敏,等.鼻咽癌DDP+5-FU/CF方案时辰化疗的临床前瞻性随机研究[J].中国肿瘤临床,2004,31(19):1123-1125.
- 5 龙斌,谭兵,周宪,等.放疗联合治疗局部晚期鼻咽癌的临床观察[J].中国肿瘤临床,2012,39(20):1556-1558.
- 6 何承诚,司勇锋,余雷,等.鼻咽癌治疗后鼻咽大出血出血部位的判定及治疗[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2012,47(3):191-195.
- 7 傅志超,程惠华,李东石,等.HIF-1 $\alpha$ 基因多态性与鼻咽癌放疗敏感性的相关性研究[J].中华放射医学与防护杂志,2011,31(4):430-432.
- 8 Cheng KY, Lee KW, Chiang FY, et al. Rupture of radiation-induced internal carotid artery pseudoaneurysm in a patient with nasopharyngeal carcinoma—spontaneous occlusion of carotid artery due to long-term embolizing performance[J]. Head Neck, 2008, 30(8):1132-1135.
- 9 Wong GK, Chan KK, Yu SC, et al. Treatment of profuse epistaxis in patients irradiated for nasopharyngeal carcinoma[J]. ANZ J Surg, 2007, 77(4):270-274.
- 10 Han F, Zhao C, Huang SM, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012, 24(8):569-576.
- 11 Wang CC. Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma—treatment techniques and results[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987, 13(7):953-956.
- 12 王丽红.局部晚期鼻咽癌放疗联合同步化疗研究进展[J].肿瘤预防与治疗,2011,24(1):40-43.
- 13 王一平,刘宜敏,蔡望青,等.鼻咽癌放射治疗后吞咽困难及张口受限的系统康复治疗与疗效分析[J].中华物理医学与康复杂志,2009,31(12):832-834.
- 14 尹正录,孟兆祥,林舜艳,等.康复训练联合针刺对鼻咽癌放射性损伤后张口困难及生活质量的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2012,34(8):618-620.
- 15 程庆,钟刚.射频治疗在鼻出血中的应用[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,25(13):615-616.
- 16 朱军,倪才方,刘一之,等.鼻咽癌放疗后大出血的急诊栓塞治疗[J].介入放射学杂志,2009,18(1):26-28.
- 17 刘彬,张小明,李清乐.颈动脉覆膜支架治疗鼻咽癌放疗后严重出血1例[J].北京大学学报(医学版),2009,41(6):707-709.
- 18 王方正,朴永峰,王磊,等.鼻咽癌放疗后放射性脑病307例临床特征分析[J].中华肿瘤防治杂志,2011,18(4):303-305.
- 19 郑璐,严森祥,严丹方.鼻咽癌调强放疗与常规放疗患者生存质量的初步观察[J].中华放射医学与防护杂志,2011,31(6):680-683.

(2013-03-12收稿)

(2013-05-15修回)

(本文编辑:郑莉)