

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.12.018
文章编号: 1005-8982 (2019) 12-0088-05

II期鼻咽癌患者单纯放疗、同步放化疗及同步放化疗联合辅助化疗的预后分析

余磊, 苏琳, 申良方

(中南大学湘雅医院 肿瘤科, 湖南 长沙 410008)

摘要:目的 通过比较单纯放疗(IMRT)、同步放化疗(CCRT)及同步放化疗联合辅助化疗(CCRT+AC)在II期鼻咽癌患者中的生存获益,来探索化疗是否能提高II期鼻咽癌患者生存率,为早期鼻咽癌治疗方式的选择提供参考依据。**方法** 回顾性分析2009年10月—2013年10月中南大学湘雅医院肿瘤科收治的122例初治II期鼻咽癌患者(T_1 、 $_2N_1M_0$ 、 $T_2N_0M_0$,第八版AJCC/UICC鼻咽癌分期标准)的临床资料。其中,IMRT组患者39例,CCRT组患者38例,CCRT+AC组患者45例。主要研究终点为总生存期(OS)、无局部复发生存期(LRFS)、无远处转移生存期(DMFS)及无病生存期(DFS),次要研究终点为毒副反应。**结果** IMRT组、CCRT组、CCRT+AC组患者5年OS、LRFS、DMFS及DFS比较,差异无统计学意义($P>0.05$);但CCRT组、CCRT+AC组患者毒副反应(骨髓抑制、胃肠道反应)较IMRT组更严重($P<0.05$)。**结论** 在IMRT基础上加用化疗未能改善II期鼻咽癌患者的预后,反而增加毒副反应。

关键词: 鼻咽肿瘤;放射疗法;抗肿瘤联合化疗方案;预后

中图分类号: R739.6

文献标识码: A

Prognostic analysis of intensity-modulated radiotherapy alone, concurrent chemoradiotherapy and concurrent chemoradiotherapy combined with adjuvant chemotherapy in patients with stage II nasopharyngeal carcinoma

Lei She, Lin Su, Liang-fang Shen

(Department of Oncology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: Objective To explore whether chemotherapy can improve the survival rate of patients with stage II nasopharyngeal carcinoma, and provide a reference for the choice of treatment methods for early nasopharyngeal carcinoma by comparing the survival benefit of three kinds of treatment methods: intensity-modulated radiotherapy alone (IMRT), concurrent chemoradiotherapy (CCRT) and concurrent chemoradiotherapy combined with adjuvant chemotherapy (CCRT+AC) for stage II nasopharyngeal carcinoma. **Methods** The clinical data of 122 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with tumor in Xiangya Hospital from October 2009 to October 2013 were analyzed retrospectively ($T_{1,2}N_1M_0$, $T_2N_0M_0$, eighth edition of AJCC/UICC nasopharyngeal carcinoma staging standard). There were 39 patients in the IMRT group, 38 patients in the CCRT group, and 45 patients in the CCRT+AC group. The primary endpoints were overall survival (OS), no local recurrence survival (LRFS), no distant metastasis survival (DMFS), and disease-free survival (DFS). The secondary endpoint was toxicities. **Results** There was no significant difference in 5-year OS, LRFS, DMFS and DFS among the IMRT group, CCRT group and CCRT+AC group

收稿日期: 2019-01-22

[通信作者] 申良方, E-mail: slf1688@sina.com; Tel: 13975805137

($P > 0.05$). However, the side effects (bone marrow suppression, gastrointestinal reaction) in the CCRT group and the CCRT+AC group were more serious than those in the IMRT group alone ($P < 0.05$). **Conclusions** On the basis of IMRT combined with chemotherapy failed to improve prognosis of stage II nasopharyngeal carcinoma. However, it increases adverse reaction.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma; radiotherapy; antineoplastic combined chemotherapy protocols; prognosis

鼻咽癌是我国及东南亚地区高发头颈部恶性肿瘤之一^[1-2], 鼻咽癌早期症状隐匿, $\geq 75\%$ 患者确诊鼻咽癌时已处于 III、IV a 期。近年来, 随着影像学的发展及人们防癌意识的增强, 早期 (I、II 期) 鼻咽癌的筛查率逐渐提高。目前, 对于 I 期鼻咽癌行单纯根治性放疗成为共识, 而对 II 期鼻咽癌的治疗, 究竟同步化疗及辅助化疗是否有意义, 目前尚无共识。本研究通过分析 II 期鼻咽癌患者不同治疗模式的预后, 为 II 期鼻咽癌患者治疗的提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2009 年 10 月—2013 年 10 月中南

大学湘雅医院肿瘤科收治的 122 例初治局部鼻咽癌患者。卡氏功能状态评分 (KPS) ≥ 80 分, 所有患者治疗前行鼻咽 + 颈部磁共振检查, 血常规、肝功能、肾功能及心电图检查正常。无严重心、肺内科基础疾病, 病理为非角化性癌。根据治疗方法将患者分为 3 组: 单纯调强放疗 (intensity modulated radiation therapy, IMRT) 组 39 例, 同步放疗 (concurrent radiochemotherapy, CCRT) 组 38 例, 同步放疗联合辅助化疗 (concurrent chemoradiotherapy combined with adjuvant chemotherapy, CCRT+AC) 组 45 例。3 组 II 期鼻咽癌患者基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组 II 期鼻咽癌患者基线资料比较 例

组别	n	年龄		男 / 女 / 例	T 分期		N 分期	
		≤ 50 岁	> 50 岁		T ₁	T ₂	N ₀	N ₁
IMRT 组	39	16	23	28/11	4	35	18	21
CCRT 组	38	16	22	28/10	2	36	7	31
CCRT+AC 组	45	24	21	34/11	1	44	3	42
χ^2 组		1.595		0.153	2.516		19.062	
P 组		0.450		0.926	0.284		0.000	

1.2 方法

1.2.1 放疗方法 所有患者采用 IMRT 放疗技术。放疗处方剂量, PGTV_{nx}: 66.00 ~ 73.92 Gy/2.00 ~ 2.24 Gy/30 ~ 33f。PGTV_{nd}: 66.00 ~ 71.94 Gy/2.00 ~ 2.18 Gy/30 ~ 33f。PTV₁: 54.0 ~ 62.7 Gy/1.8 ~ 1.9 Gy/30 ~ 33f。PTV₂: 50.4 ~ 54.0 Gy/1.80 ~ 1.93 Gy/28f。5 次 / 周 (周一至周五)。所有患者按计划完成根治性放疗。

1.2.2 化疗方法 同步化疗患者接受以铂类为基础的同步化疗, 化疗方案为顺铂 80 mg/m², 3 周方案共 2 或 3 周期。辅助化疗患者接受紫杉醇与顺铂联合化疗方案辅助化疗, 化疗方案为多西他赛, 剂量为 75 mg/m², 第 1 天; 顺铂, 剂量为 75 mg/m², 第 2 天。3 周方案共 1 ~ 3 个周期。

1.3 观察指标

总生存期 (overall survival, OS): 从治疗第 1 天开始至死亡的时间。无局部复发生存期 (locoregional recurrence free survival, LRFS): 从治疗第 1 天开始至检测到肿瘤局部复发的时间。无远处转移生存期 (distance metastasis free survival, DMFS): 从治疗第 1 天开始至检测到肿瘤远处转移的时间。无病生存期 (disease free survival, DFS): 从治疗第 1 天开始至肿瘤复发或转移或 (因任何原因) 死亡之间的时间。放疗不良反应评价采用美国国家癌症研究所指定的常见药物毒性反应分级标准 4.0^[3]。

1.4 随访

患者在治疗后进行门诊或电话随访。治疗前后

3 年每 3 个月复查随访 1 次, 第 4、5 年每 6 个月随访复查 1 次, 此后每年随访复查 1 次。随访至患者死亡或 2018 年 12 月。

1.5 统计学方法

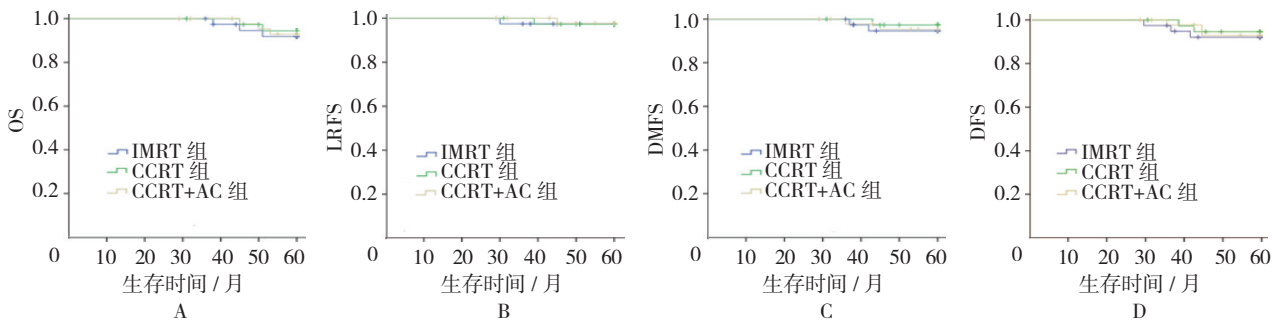
数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 比较用 Log-rank χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者生存率比较

IMRT 组、CCRT 组及 CCRT+AC 组患者 5 年总生存率分别为 91.8%、94.4% 和 92.9%。3 组患者 5 年总

生存率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.223$, $P=0.895$) (见图 1A)。IMRT 组、CCRT 组及 CCRT+AC 组患者 5 年无局部复发生存率分别为 97.4%、97.3% 和 97.6%, 3 组患者 5 年无局部复发生存率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.016$, $P=0.992$) (见图 1B)。IMRT 组、CCRT 组及 CCRT+AC 组患者 5 年无远处转移生存率分别为 94.6%、97.3% 和 95.3%。3 组患者 5 年无远处转移生存率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.368$, $P=0.832$) (见图 1C)。IMRT 组、CCRT 组及 CCRT+AC 组患者 5 年无病生存率分别为 92.1%、94.6% 和 92.9%, 3 组患者 5 年无病生存率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.226$, $P=0.893$) (见图 1D)。



A: 5 年 OS 率; B: 5 年 LRFS 率; C: 5 年 DMFS 率; D: 5 年 DFS 率

图 1 IMRT 组、CCRT 组及 CCRT+AC 组患者的生存曲线

2.2 3 组患者毒副反应比较

3 组患者主要毒副反应为骨髓抑制、肝肾功能损害及胃肠道反应。3 组患者骨髓抑制、胃肠道反应情况比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$);

CCRT 组及 CCRT+AC 组患者骨髓抑制、胃肠道反应较单纯 IMRT 组严重。3 组患者肝肾功能损害情况比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组患者毒副反应比较 例

组别	n	毒副反应分级	骨髓抑制	肝毒性	肾毒性	胃肠道反应
IMRT 组	39	I、II	37	39	39	38
		III、IV	2	0	0	1
CCRT 组	38	I、II	30	36	37	31
		III、IV	8	2	1	7
CCRT+AC 组	45	I、II	34	42	44	36
		III、IV	11	3	1	9
χ^2 值			6.041	2.553	0.977	6.223
P 值			0.049	0.279	0.614	0.045

3 讨论

对于早期鼻咽癌患者, IMRT 是目前首选的放疗技术, 已有多项研究表明, 早期鼻咽癌接受 IMRT 取得满意的疗效^[4-9]。IMRT 不仅提高患者生存率, 且减少对正常器官的损伤。临床 I 期鼻咽癌行单纯调强放疗已达成共识; 但对于 II 期鼻咽癌患者, 选择单纯放疗还是放化疗综合治疗目前仍在探索之中。本文结果显示, 化疗无法改善 II 期鼻咽癌患者的生存率, 反而增加治疗相关的急性毒性反应。

LEE 等^[10] 研究表明, 单纯采用三维适形放疗治疗早期鼻咽癌患者效果良好, 118 例 II 期患者的 5 年疾病特异性生存率和 DFS 分别为 95%、90%。SU 等^[5] 也报道, I、II 期仅接受 IMRT 治疗 198 例鼻咽癌患者, 5 年 DSS、局部控制率 (local control, LC) 和 DMFS 分别为 97.3%、97.7% 和 97.8%。SUN 等^[6] 研究结果显示, T₂N₀M₀ 期患者接受单纯 IMRT 的 5 年 OS、LC 及 DMFS 分别为 100%、92.9% 和 90.9%。本研究结果显示, II 期鼻咽癌患者 5 年总生存率为 93.0%, 5 年无局部复发生存率为 97.4%, 5 年无远处转移生存率为 95.7%, 5 年无病生存率为 93.2%, 疗效与上述报道的结果相近。

CHEN 等^[11] 一项研究比较 II 期鼻咽癌同步放化疗和单纯放疗的疗效发现, 同步放化疗组 5 年 OS、5 年 DFS、5 年 DMFS 高于单纯放疗组。然而, 该研究中所有纳入的患者均采用二维技术进行常规放疗, 其在局部肿瘤控制方面不如 IMRT, 二维时代同步放化疗的生存获益可能被单纯 IMRT 的生存优势所取代。另一项回顾性研究比较, 接受 IMRT 的 II 期患者同步放化疗与单纯放疗的疗效, 结果显示两组 5 年 OS、LRFS 及 DMFS 为 89.8% vs 99.0%、94.8% vs 89.3% 和 93.4% vs 97.5%, 比较无差异^[7]。ZHANG 等^[12] 对低危组鼻咽癌进行倾向匹配分析, 研究结果显示, 单因素分析中, IMRT 组与 IMRT 联合顺铂同步化疗组 4 年 OS 为 97.4% vs 96.1%, 4 年 DMFS 为 96.5% vs 95.1%, 4 年 LRFS 为 93.8% vs 91.5%, 比较无差异。在单独的 T₁N₁M₀、T₂N₀M₀ 和 T₂N₁M₀ 期 (II 期) 亚组中, 单纯 IMRT 独立于其他协变量, 与 IMRT 联合顺铂同步化疗的生存率也相似。CHEN 等^[13] 进一步总结 IMRT 同步化疗联合或不联合辅助化疗与单纯 IMRT 治疗 II 期鼻咽癌的疗效, 结果发现在 IMRT 基础上加用化疗未能改善 II 期鼻咽癌患者的预后。PAN 等^[14] 回顾性对

比同步放化疗和单纯放疗对 II 期鼻咽癌患者生存质量的影响, 结果显示加用化疗可降低 II 期鼻咽癌患者的生存质量。笔者研究中, 也呈现出类似的结果, 3 组患者 5 年 OS、5 年 LRFS、5 年 DMFS 及 5 年 DFS 比较无差异。但在毒副反应方面, CCRT 组及 CCRT+AC 组患者骨髓抑制、胃肠道反应较单纯 IMRT 组更严重。

综上所述, 在 IMRT 基础上加用化疗未能改善 II 期鼻咽癌患者的预后, 反而增加毒副反应。本研究具有一定的局限性。在 IMRT 技术条件下, II 期鼻咽癌治疗失败的主要模式仍然是远处转移, T₂N₁M₀ 患者存在转移高风险, 加用化疗是否能降低转移风险并不明确, 由于本研究样本量较少, 无法根据不同 T、N 进行分层分析。因此, 对于 II 期鼻咽癌患者, 在 IMRT 时代下, 化疗在早期鼻咽癌患者治疗中的作用仍需大样本随机对照临床试验来验证。

参 考 文 献:

- [1] WEE J T, HA T C, LOONG S L, et al. Is nasopharyngeal cancer really a cantonese cancer[J]. Chin J Cancer, 2010, 29(5): 517-526.
- [2] CAO S M, SIMONS M J, QIAN C N. The prevalence and prevention of nasopharyngeal carcinoma in China[J]. Chin J Cancer, 2011, 30(2): 114-119.
- [3] CTCAE v4.0, Common Terminology Criteria for Adverse Events[EB/OL]. [2011/09/01] http://www.caigb.org/Public/Meetings/presentations/2009/summer_group/cra_cont_ed/06a_CTCAE-Setser_062009.pdf.
- [4] THAM I W, LIN S, PAN J, et al. Intensity-modulated radiation therapy without concurrent chemotherapy for stage IIb nasopharyngeal cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2010, 33(3): 294-299.
- [5] SU S F, HAN F, ZHAO C, et al. Long-term outcomes of early-stage nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy alone[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(1): 327-333.
- [6] SUN Y, TANG L L, CHEN L, et al. Promising treatment outcomes of intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma patients with N0 disease according to the seventh edition of the AJCC staging system[J]. BMC Cancer, 2012, 12(1): 1-8.
- [7] SU Z, MAO Y P, TANG J, et al. Long-term outcomes of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma treated with IMRT: a retrospective study[J]. Tumor Biol, 2016, 37(4): 4429-4438.
- [8] GUO Q, LU T, LIN S, et al. Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma patients with stage II in intensity-modulated radiation therapy era[J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(3): 241-247.

- [9] CHEN K H, ZHU X D, LI L, et al. Comparison of the efficacy between concurrent chemoradiotherapy with or without adjuvant chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy alone for stage II nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42): 69041-69050.
- [10] LEE A W, NG W T, CHAN L K, et al. The strength/weakness of the AJCC/UICC staging system (7th edition) for nasopharyngeal cancer and suggestions for future improvement[J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(10): 1007-1013.
- [11] CHEN Q Y, WEN Y F, GUO L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: Phase Iii randomized trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(23): 1761-1770.
- [12] ZHANG L N, GAO Y H, LAN X W, et al. Propensity score matching analysis of cisplatin-based concurrent chemotherapy in low risk nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(41): 44019-44029.
- [13] CHEN K H, ZHU X D, LI L, et al. Comparison of the efficacy between concurrent chemoradiotherapy with or without adjuvant chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy alone for stage II nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42): 69041-69050.
- [14] PAN X B, HUANG S T, CHEN K H, et al. Concurrent chemoradiotherapy degrades the quality of life of patients with stage II nasopharyngeal carcinoma as compared to radiotherapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 14029-14038.

(唐勇 编辑)