

放化疗联合西妥昔单抗在鼻咽癌治疗中的疗效评估

王晓溪¹

[摘要] 目的:评估放化疗联合西妥昔单抗在治疗鼻咽癌中的效果。方法:鼻咽癌患者 78 例,按治疗方式分成对照组(42 例)和处理组(36 例)。对照组患者给予放疗同期顺铂化疗;处理组患者除了对照组中的处理外加用西妥昔单抗。对两组患者进行随访,从近期疗效、远期疗效及不良反应 3 个方面对比评估放化疗联合西妥昔单抗在鼻咽癌治疗中的效果。结果:处理组治疗近期有效率(94.44%)显著高于对照组(78.57%), $P<0.05$ 。处理组放射性皮炎、口腔黏膜反应、骨髓抑制、放射性脑损伤等不良反应发生率与对照组无显著差异($P>0.05$)。处理组中位生存期(55 个月)显著长于对照组(48 个月), $P<0.05$;4 年总生存率(88.89%)显著高于对照组(69.05%), $P<0.05$;4 年期无疾病进展率处理组(75%)显著高于对照组(59.52%), $P<0.05$ 。结论:放化疗联合西妥昔单抗能够显著提高鼻咽癌患者近、远期疗效,不良反应与对照组相当,值得在临床上推广应用。

[关键词] 放射疗法;化学疗法;西妥昔单抗;鼻咽肿瘤;疗效

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.15.013

[中图分类号] R739.63 **[文献标志码]** A

Clinical assessment of the radiotherapy and chemotherapy combined with cetuximabin in the treatment of nasopharyngeal carcinoma

WANG Xiaoxi

(Department of Otolaryngology, Yulin No. 2 Hospital, Yulin, 719000, China)

Corresponding author: WANG Xiaoxi, E-mail: tianhe0727@sina.com

Abstract Objective: The aim of this study is to investigate the clinical effect of radiotherapy and chemotherapy combined with cetuximab in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. **Method:** Seventy-eight cases of nasopharyngeal carcinoma patients were divided into control group($n=42$) and treatment group($n=36$). The control group was treated with radiotherapy and diamminedichloroplatinum; the treatment group was treated with radiotherapy and diamminedichloroplatinum combined with cetuximab. Short-term efficacy, survival time, and adverse reactions were documented during following up in both groups. **Result:** The efficiency in the treatment group (94.44%) was significantly higher than that in the control group(78.57%), $P<0.05$. There were no significant difference of adverse reaction including radiodermatitis, oral mucosa reaction, bone marrow inhibition, radiation-induced brain injury between the two groups, $P>0.05$. The medium survival time of the treatment group(55 months) was significantly longer than that of the control group(48 months), $P<0.05$. 4-year survival rate in treatment group(88.89%) was significantly higher than that in the control group(69.05%), $P<0.05$. 4-year diseases free survival(DFS) rate in treatment group(75%) was significantly higher than that in the control group (59.52%), $P<0.05$. **Conclusion:** Radiotherapy and chemotherapy combined with cetuximab can significantly improve the treatment efficiency in patients with nasopharyngeal carcinoma, while do not lead to higher rate of adverse reactions. This treatment is worth being promoted in clinical application.

Key words radiotherapy; chemotherapy; cetuximab; nasopharyngeal neoplasms; curative effect

鼻咽癌是我国成人中常见头颈部恶性肿瘤^[1]。鼻咽癌的放疗在临床上取得了较好效果,然而单纯的放疗在鼻咽癌长期疗效中效果并不理想。近年来发现放疗联合化疗能显著提高患者长期生存率^[2]。分子靶向药物如西妥昔单抗的应用在鼻咽癌的临床应用中也证实取得良好的效果^[3]。国内外已有关于放化疗联合系妥昔单抗治疗晚期鼻咽癌的报道,然而其在鼻咽癌远期有效性的评估较少。因此,本研究在西北地区对放化疗联合西妥昔单抗治疗的患者从近期疗效、不良反应和长期疗效

3 个方面进行评估。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2008-01—2010-12 在我院经病理确诊为鼻咽癌的患者 88 例,其中 10 例因不符合纳入标准而排除。开始治疗前向患者讲明西妥昔单抗在治疗鼻咽癌中可能收获的疗效,按自愿使用的原则对其分组。最终有 78 例患者纳入研究体系,其中对照组 42 例,男 29 例,女 13 例,平均年龄(45.93 ± 9.17)岁,临床 I~II 期 34 例,III~IV 8 例;处理组 36 例,男 22 例,女 14 例,平均年龄(46.58 ± 7.74)岁,临床 I~II 期 29 例,III~IV 7 例。均无放、化疗禁忌。2 组患者临床资料平衡性好,具有可比性。

¹ 榆林市第二人民医院耳鼻咽喉科(陕西榆林,719000)
通信作者:王晓溪, E-mail: tianhe0727@sina.com

1.2 治疗方法

全部患者均在放疗开始时同期进行化疗。照射部位及放疗剂量根据国际辐射单位与测量委员会(ICRU)定义,在IMR工作站CT图层上逐次勾画鼻咽部肿瘤的体积,放射剂量为66 Gy/30次;颈部淋巴结的体积,放射剂量为60 Gy/30次;临床靶体积1,放射剂量为57 Gy/30次;每周5次,共6周。放疗同期化疗:放疗开始后给予同期顺铂化疗,按40 mg/m²计算,每周1次,持续6周。处理组除上述治疗外,给予西妥昔单抗,按40 mg/m²计算,每周1次,持续6周。对症支持治疗:对于治疗过程中出现的不良反应给予相应的对症处理。

1.3 疗效评价

通过鼻内镜、MRI及CT等影像学手段定期复查,根据世界卫生组织(WHO)关于实体瘤疗效评价标准:肿瘤完全消退,临床症状好转为完全缓解(CR);治疗后肿瘤实体最大直径与最大垂直直径的乘积较治疗缩小一半以上,转移淋巴结等无增大,持续时间1个月以上为部分缓解(PR);治疗后肿瘤实体两径乘积缩小不超过50%,增大不超过1/4,持续1个月以上为无效(SD);治疗后肿瘤实体两径乘积增大超过1/4为疾病进展(PD)。以CR+PR率计算缓解率。

1.4 不良反应

根据美国放射治疗协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)毒性反应分度标准对2组患者在治疗期间定期复查血常规,记录患者急性皮肤炎、口腔黏膜反应、骨髓抑制情况及胃肠道反应等。

1.5 治疗随访

随访由本科受过专业培训的护士进行,中生存时间以放疗开始日为起点,随访时间结束于2015年12月,中位随访期为54个月。

1.6 统计学方法

采用SPSS18.0统计学软件分析。2组患者性别、病理分级、手术情况、治疗的近期疗效及不良反应的比较采用 χ^2 检验。年龄计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行Student's *t*检验(two-tailed)。用Kaplan-Meier法计算4年无疾病进展生存率和患者4年总生存率,Log-rank Test进行生存期检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2种治疗方式近期疗效比较:患者治疗结束3个月后行MRI和CT检查,按照WHO关于肿瘤治疗疗效评估标准对其进行疗效评估,如果患者评级为CR、PR则认为治疗有效。对照组治疗近期有效率为78.57%(33/42),处理组治疗近期有效率为94.44%(34/36),2组差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2种治疗方式不良反应的比较:对患者治疗期间出现的不良反应加以记录,对照组放射性皮炎的发生率为85.71%(36/42),处理组为80.56%(29/36),2组差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组口腔黏膜反应的发生率为73.81%(31/42),处理组为69.44%(25/36),2组差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组骨髓抑制的发生率为45.24%(19/42),处理组为41.67%(15/36),2组差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组放射性脑损伤的发生率为7.14%(3/42),处理组为5.56%(2/36),2组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2组患者远期疗效的比较:2组中位随访期为54个月。对照组患者中位生存期为48个月,处理组为55个月,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组4年总生存率为69.05%(29/42),4年无疾病进展率为59.52%(25/42);处理组4年总生存率为88.89%(32/36),4年无疾病进展率为75.00%(27/36);2组差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图1、2。

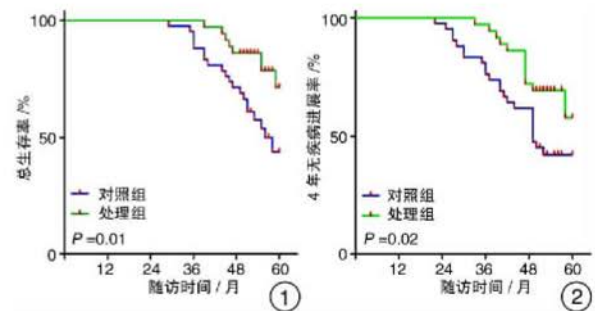


图1 2组患者生存曲线; 图2 2组患者4年无疾病进展曲线

表1 对照组和处理组近期疗效比较

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效
对照组	42	26(61.9)	7(16.67)	8(19.05)	1(2.38)	33(78.57)
处理组	36	29(80.56)	5(13.89)	2(5.56)	0(0)	34(94.44) ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究在放化疗的基础上加用西妥昔单抗治疗鼻咽癌,从近期疗效、不良反应和长期疗效 3 个方面对其疗效进行评估,结果显示放化疗联合西妥昔单抗在近期疗效和远期疗效上均显著优于不加西妥昔单抗组;而且副作用未见明显增加。

作为鼻咽癌治疗的首选手段,放疗在晚期鼻咽癌中的效果并不理想^[4]。铂类证实能够提高肿瘤细胞放疗敏感性并在鼻咽癌的临床治疗中显示出一定效果^[5]。然而,耐药的存在严重影响铂类的临床效果^[6],目前关于铂类药物在鼻咽癌中治疗耐受的原因,部分研究倾向于患者基因水平的差异,如 O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)表达水平较高的患者,铂类治疗能收获更好的近远期效果^[7]。对于铂类耐药的患者,靶向治疗药物显示出一定效果。最近研究表明,表皮生长因子受体特异性单抗西妥昔单抗在铂类耐药的鼻咽癌治疗中显示出一定效果,并已在鼻咽癌的治疗中显示出一定效果^[8]。放疗联合铂类不仅在治疗初发鼻咽癌中有一定疗效,对进展期及复发的鼻咽癌也有较好的效果。近年来,放化疗联合其他治疗手段如靶向治疗、免疫治疗等以提高鼻咽癌治疗的远期有效性的研究越来越多。其中放疗联合顺铂及西妥昔单抗治疗鼻咽癌的部分结果显示其在晚期鼻咽癌中有较好疗效^[9]。然而,该治疗方式是否能提高鼻咽癌远期疗效鲜有文献报道。本研究在放疗同时给予中等剂量顺铂静脉滴注,并加用西妥昔单抗以期增加肿瘤细胞的放、化疗敏感性。结果符合我们的预期。与其他研究结果类似^[10-11],处理组使用的安全性与对照组相当。而在近期有效率和远期有效率上均优于不加西妥昔单抗组,能将近期有效率从 78.57% 提高到 94.44%;患者 4 年生存率与 4 年无疾病进展生存率均优于不加西妥昔单抗组,更进一步说明放化疗联合西妥昔单抗能为鼻咽癌的治疗带来潜在的临床疗效。

总之,本研究为临床鼻咽癌的治疗提供了一种新的思路,然而由于本研究样本较小,结果具有局限性;另外,本研究并未对影响铂类耐药的基因进行检测分析并且研究中并未就该治疗方案对临床不同分期患者的效果进行深入研究,因此接下来我们将进一步扩大样本量,对患者基因水平及西妥昔单抗提高鼻咽癌生存期的详细分子机制做进一步研究。

参考文献

- [1] SHEN Q, LIN F, RONG X, et al. Temporal Cerebral Microbleeds Are Associated With Radiation Necrosis and Cognitive Dysfunction in Patients Treated for Nasopharyngeal Carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 94:1113-1120.
- [2] XU T, SHEN C, OU X, et al. The role of adjuvant chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma with bulky neck lymph nodes in the era of IMRT[J]. *Oncotarget*, 2016, 7:21013-21022.
- [3] XU T, LIU Y, DOU S, et al. Weekly cetuximab concurrent with IMRT aggravated radiation-induced oral mucositis in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: Results of a randomized phase II study[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51:875-879.
- [4] 洗献清, 谢民强, 江刚. 鼻咽癌化疗现状及进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(3):164-168.
- [5] 司勇锋, 陶仲强. 鼻咽癌的综合治疗研究[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2014, 21(5):236-240.
- [6] TSAO A, HUI E P, JUERGENS R, et al. Phase II study of TAS-106 in patients with platinum-failure recurrent or metastatic head and neck cancer and nasopharyngeal cancer[J]. *Cancer Med*, 2013, 2:351-359.
- [7] CHEN S H, KUO C C, LI C F, et al. O(6)-methylguanine DNA methyltransferase repairs platinum-DNA adducts following cisplatin treatment and predicts prognoses of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137:1291-1305.
- [8] CHUA M L, WEE J T, HUI E P, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2016, 387:1012-1024.
- [9] NIU X, HU C, KONG L. Experience with combination of cetuximab plus intensity-modulated radiotherapy with or without chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Cancer Research Clin Oncology*, 2013, 139:1063-1071.
- [10] ZHAI R P, YING H M, KONG F F, et al. Experience with combination of nimotuzumab and intensity-modulated radiotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8:3383-3390.
- [11] PERRI F, DELL'OCA I, MUTO P, et al. Optimal management of a patient with recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *World J Clin Cases*, 2014, 2:297-300.

(收稿日期:2016-04-02)