

不同化疗方案同步调强放疗治疗 III ~ IV a 期 鼻咽癌疗效的回顾性分析

吴峰¹ 吴立连¹ 陈国富² 黄玉婵³

[摘要] 目的:比较紫杉醇(TAX)联合顺铂(DDP)(TP 方案)与 DDP 联合 5-氟尿嘧啶(PF 方案)同步调强放疗(IMRT)治疗 III ~ IV a 期鼻咽癌(NPC)的近远期临床疗效与安全性。方法:回顾性分析 108 例晚期 NPC 患者资料,根据治疗方案分为 TP 组与 PF 组,TP 组予 IMRT 放疗同步 TP 化疗方案,PF 组予 IMRT 放疗同步 PF 化疗方案,两组均采用 4 周期化疗方案,同步放化疗中记录毒性反应,治疗结束后 2 个月判定近期疗效,治疗结束后随访 3 年,记录随访期间肿瘤复发率、转移率、局部控制率与生存率。结果:治疗结束后 TP 组总有效率(84.2%)高于 PF 组(76.5%),差异无统计学意义($P>0.05$)。两组放化疗期间胃肠道反应(70.2% vs. 66.7%)、骨髓抑制(75.4% vs. 82.4%)、听力损害(15.8% vs. 15.7%)、肝功能损害(12.3% vs. 13.7%)、放射性口咽部损伤(91.2% vs. 98.0%)发生率无明显差异($P>0.05$)。随访期间,TP 组复发转移率(33.3%)低于 PF 组(47.1%) ($\chi^2 = 2.116, P = 0.146$)。TP 组治疗结束后 3 年局部控制率(73.7% vs. 68.5%)、生存率(84.2% vs. 78.4%)均高于 PF 组($\chi^2 = 0.336, P = 0.562; \chi^2 = 0.596, P = 0.440$)。结论:IMRT 同步 TP 与 PF 方案均是治疗晚期 NPC 的有效方案,IMRT 同步 TP 方案在近远期临床疗效与毒性反应方面比较具有优势。

[关键词] 鼻咽肿瘤;调强放疗;毒性反应;生存率

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.19.008

[中图分类号] R739.63 [文献标志码] A

Retrospective study on the efficacy of different chemotherapy regimens concurrently combined with intensity modulated radiation therapy in treatment of III -IV a stage nasopharyngeal carcinoma

WU Feng¹ WU Lilian¹ CHEN Guofu² HUANG Yuchan³

(¹Department of Otolaryngology, the Second Hospital Affiliated to Hubei University of Science and Technology, Xianning, 437100, China; ²Department of Medical Institute of Technology, Taizhou Polytechnic College; ³Five senses Medical College, Hubei Science and Technology College)

Corresponding author: HUANG Yuchan, E-mail: wufengwff@163.com

Abstract Objective: To compare the near and long term efficacy and safety of paclitaxel(TAX) plus cisplatin (DDP) (TP regimen) and DDP plus 5-FU(PF regimen) concurrently combined with IMRT in treatment of patients with advanced NPC. **Method:** A retrospective analysis on 108 advanced NPC cases from January 2010 to December 2012 was conducted. The patients were divided into TP group(57 cases) and PF group(51 cases) according to therapy regimen. TP group received IMRT combined with TP therapy, and PF group received IMRT combined with PF regimen, two groups were both used 4 cycles of chemotherapy, toxicity reactions during concurrent radiochemotherapy were noted. Two months after treatment, near clinical efficacies of the two groups were determined, and then, a three years following-up was conducted, during which recurrence ratio, metastasis ratio, local control ratio and survival rate were analyzed. **Result:** Two months after treatment, the total effective ratio of TP group(84.2% vs. 76.5%) was higher than PF group, however, the difference was not statistically significant($P>0.05$). Gastrointestinal reaction(70.2% vs. 66.7%), marrow inhibition(75.4% vs. 82.4%), liver function damage(12.3% vs. 13.7%), radioactive oral&pharyngeal injury(91.2% vs. 98.0%), hearing damage(15.8% vs. 15.7%) in the two groups during chemoradiotherapy had no significant differences($P>0.05$). During following-up, the recurrence & metastasis ratio in TP group(33.3% vs. 47.1%) was lower than PF group($\chi^2 = 2.116, P = 0.146$). TP group with The local control rate(73.7% vs. 68.5%) and survival rate(84.2% vs. 78.4%) after three years treatment in TP group were higher than PF group($\chi^2 = 0.336, P = 0.562; \chi^2 = 0.596, P = 0.440$). **Con-**

¹湖北科技学院附属第二医院耳鼻咽喉科(湖北咸宁,437100)

²江苏省泰州职业技术学院医学技术学院

³湖北科技学院五官医学院

通信作者:黄玉婵, E-mail: wufengwff@163.com

clusion: IMRT concurrently combined with TP and PF respectively are both effective methods for treatment of advanced NPC. In this study, IMPT plus TP concurrent chemoradiotherapy has a certain superiority in near and long term clinical treatment efficacy and safety.

Key words nasopharyngeal neoplasms; intensity modulated radiation therapy; toxicity; survival rate

早期鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)放疗治愈率高达 80%,而多数 NPC 患者确诊时已处于Ⅲ~Ⅳ期,常规放疗后 5 年生存率仅为 60%~70%^[1],治疗失败的主要原因为局部复发和远处转移。调强放疗(intensive modulated radiation therapy, IMRT)可在增加肿瘤靶区照射剂量的同时减少正常组织的照射,较常规放疗效果更好,毒性反应更小^[2],近年逐步受到患者和医生的青睐。文献报道,在放疗基础上实施化疗的疗效要优于单纯根治性放疗和术后辅助放疗,同步放化疗较单纯放疗对晚期 NPC 的近期有效率、5 年生存率可分别提高 16.7% 和 55.6%^[3-4]。紫杉醇(TAX)联合顺铂(DDP)(TP 方案)与 DDP 联合 5-氟尿嘧啶(5-FU)(PF 方案)均是治疗局部晚期头颈部肿瘤的常用化疗方案^[5]。笔者对 IMRT 分别同步行 TP 与 PF 方案治疗晚期 NPC,并对近期疗效及远期生存率进行比较,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2010-01—2012-12 期间收治的 108 例晚期 NPC 患者资料,根据治疗方案分为 TP 组和 PF 组。

TP 组 57 例中男 37 例,女 20 例;年龄 45~67 岁,平均(57.3±5.5)岁;其中 40~49 岁 11 例,50~59 岁 35 例,60~69 岁 11 例;Ⅲ期 40 例,Ⅳa 期 17 例;高分化鳞状细胞癌 12 例、中低分化鳞状细胞癌 32 例、未分化癌 8 例。KPS 评分为 67~78 分,平均(73.5±5.2)分,其中 65~69 分 17 例,70~74 分 35 例,75~78 分 10 例。

PF 组 51 例中男 34 例,女 17 例,年龄 43~69 岁,平均(58.6±5.9)岁;其中 40~49 岁 8 例,50~59 岁 28 例,60~69 岁 15 例;Ⅲ期 32 例,Ⅳa 期 19 例;高分化鳞状细胞癌 15 例、中低分化鳞状细胞癌 25 例、未分化癌 11 例。KPS 评分为 67~80 分,平均(72.6±5.6)分,其中 65~69 分 9 例,70~74 分 33 例,75~80 分 9 例。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:患者年龄 18~70 岁, NPC 临床 TNM 分期为Ⅲ~Ⅳa 期, KPS 评分≥65 分,预计生存期超过 6 个月,治疗方案需患者知情同意并签订随访协议书。排除标准: NPC 复发患者、接受靶向治疗或免疫治疗者、哺乳期或怀孕者、放化疗禁忌证者、对研究药物过敏者、未能按疗程完成放化疗者、治疗后 3 年随访期内丢失者。

1.3 治疗方案

IMRT 方案:放疗前行螺旋 CT 增强扫描并行三维重建,在 CT 图像上勾画照射靶区,大体肿瘤靶区(GTV)为原发肿瘤与可见淋巴结,临床靶区(CTV)包括整个鼻咽部、咽后淋巴结引流区、颅底、筛窦、蝶窦、鼻腔、咽旁间隙、翼腭窝、斜坡、部分颈椎等,计划靶区(PTV)在 CTV 基础上外放 2~4 mm。采用西门子直线加速器及多叶光阑技术放射治疗,原发肿瘤灶照射剂量为 66~70 Gy,转移淋巴结照射剂量为 66 Gy,高危区照射剂量为 60 Gy,脊髓照射剂量<45 Gy,脑干 50% 体积<35 Gy,低危区剂量为 55 Gy,确保 95% 的 PTV 所接受最低照射剂量。每周照射 5 次,共照射 30 次。

化疗方案:于 IMRT 放疗当天给予同步化疗。TP 组:紫杉醇(TAX, 30 mg/5 ml) 175 mg/m² + 500 ml 生理盐水静脉滴注,第 1 天;顺铂(DDP, 10 mg/瓶) 20 mg/m² + 500 ml 生理盐水静脉滴注,第 1~3 天;21 d 为 1 个化疗周期,连续化疗 4 个周期。每次使用 TAX 前常规应用地塞米松、西咪替丁、苯海拉明、托烷司琼等药物。PF 组: DDP 20 mg/m² 20 mg/m² + 500 ml 生理盐水静脉滴注,第 1~3 天;5-FU(0.25 g/10 ml) 500 mg/m² + 500 ml 生理盐水静脉滴注,第 1~5 天。化疗周期同 TP 组。放化疗期间,密切监测患者血尿常规、肝肾功能、放射性损伤,必要时暂停放疗处理。

1.4 观察指标

近期疗效:化疗结束后 2 个月,参照 WHO 实体肿瘤疗效评价标准判定临床疗效。完全缓解(CR):治疗后肿瘤完全消失并超过 1 个月;部分缓解(PR):肿瘤体积缩小 50% 及以上并超过 1 个月;稳定(SD):肿瘤缩小 50% 以下或未增大超过 25%;无效或疾病进展(PD):病灶增大超过 25% 以上。总有效例数=CR 数+PR 数。

放化疗毒副反应:治疗期间监测患者生理生化指标,参照美国国立癌症研究所 2006 年制定的 NCI-CTCAE3.0 版标准记录化疗药物毒副反应,参照《肿瘤放射治疗学》^[4] 标准记录放射性损伤。0 度:无反应;Ⅰ度:轻度反应;Ⅱ度:中度可耐受;Ⅲ度:中度不可耐受;Ⅳ度:有严重并发症。

生存率:化疗结束后进行为期 36 个月的随访,记录患者复发、转移、生存情况,每 6 个月做 MRI 检查、胸部扫描、骨 ECT 检查,监测肿瘤控制情况。

1.5 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,组间定

性数据比较采用 χ^2 检验, 不满足 χ^2 检验条件的四格表数据比较采用 Fisher 精确概率法计算 P 值, 单向有序列联表数据比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

2 组患者化疗结束后鼻咽部病灶总体疗效构成差异无统计学意义 ($P > 0.05$); TP 组总有效率高于 PF 组, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 毒副反应比较

2 组放化疗期间胃肠道反应、骨髓抑制、听力损害、肝功能损害等毒副反应多为 I ~ II 度, 对症处理好均能好转; III ~ IV 度放射性口腔溃疡、咽喉肿痛发生率较高, TP 组、PF 组分别有 10 例 (17.5%)、13 例 (25.5%) 因放射性口咽部损伤而出现放疗暂停 ($\chi^2 = 1.014, P = 0.314$)。2 组放化疗期间毒副反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组患者化疗结束后 2 个月鼻咽部病灶疗效比较例 (%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效
TP 组	57	26(45.6)	22(38.6)	7(12.3)	2(3.5)	48(84.2)
PF 组	51	20(39.2)	19(37.3)	9(17.6)	3(5.9)	39(76.5)

2.3 生存率比较

2 组化疗结束后随访 3 年, TP 组随访期间复发 4 例, 肝转移 6 例、腹膜淋巴结转移 5 例、肺转移 5 例、骨转移 1 例; PF 组复发 5 例, 肝转移 8 例、腹膜淋巴结转移 9 例、肺转移 3 例、骨转移 2 例。TP 组复发转移率 (33.3%) 低于 PF 组 (47.1%), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.116, P = 0.146$)。2 组复发

及转移患者再次经放疗治疗, TP 组 1、2、3 年局部控制率、生存率均高于 PF 组, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

3 讨论

绝大多数 NPC 属于鳞状细胞癌, 放疗是公认的治疗晚期 NPC 的首选治疗方法, 但单纯放疗效果不甚理想, III 期 NPC 单纯常规放疗的 5 年生存率仅为 59.0%, IV 期为 34.0%^[5]; 由于 NPC 肿瘤细胞也生长于正常的组织中, 且紧邻颅脑等重要器官, 因此, 常规照射毒性反应大, 容易对临近重要组织器官产生损害, 严重影响患者的耐受性^[6]。随着计算机技术和放疗设备的改进, 以三维适形放疗和 IMRT 为代表的精细放疗逐步应用于临床。IMRT 利用计算机断层影像扫描图像, 可在虚拟结构上精确勾画出肿瘤靶区以及周围重要器官, 使照射剂量在三维立体空间分布与肿瘤靶区形状相一致, 并可对 X 射线束的强度进行调节, 在增加肿瘤靶区照射剂量的同时也兼顾了周围危及器官的耐受剂量, 既最大限度杀灭肿瘤细胞, 又可降低对周围正常组织的照射损伤^[7]。文献报道^[8], IMRT 较常规放疗治疗 NPC 颈部纤维化 (15.3% vs. 41.3%) 和放射性脑病 (0 vs. 8%) 发生率明显低于常规放疗, 而 7 年生存率 (71.8% vs. 56.0%) 远高于常规放疗。

同步放化疗可使 NPC 生存率提高 8% ~ 30%^[9], 目前同步放化疗已成为局部晚期 NPC 的标准治疗模式^[10]。以铂类为基础的化疗方案治疗头颈部肿瘤, 有助于加快局部病灶控制, 减少远处转移并提高 5 年生存率^[11], 而 TP 方案与 PF 方案均是治疗头颈部肿瘤的主流方案。其中, DDP 为细胞周期非特异性抗癌药物, 通过与肿瘤 DNA 链上的碱基共价结合, 形成铂化加合物, 抑制肿瘤 DNA 的合成及肿瘤细胞有丝分裂; 并能明显上调头颈部鳞状细胞癌 Hep2 细胞的端粒酶活性, 而端粒酶活

表 2 2 组患者放化疗期间毒副反应发生率比较例 (%)

类型	TP 组 (57 例)			PF 组 (51 例)		
	I + II	III + IV	合计	I + II	III + IV	合计
胃肠道反应	37(64.9)	3(5.3)	40(70.2)	30(58.8)	4(7.8)	34(66.7)
骨髓抑制	42(73.7)	1(1.8)	43(75.4)	39(76.5)	3(5.9)	42(82.4)
放射性口咽部损伤	25(43.9)	27(47.4)	52(91.2)	19(37.3)	31(60.8)	50(98.0)
听力损害	9(15.8)	0(0)	9(15.8)	7(13.7)	1(2.0)	8(15.7)
ALT/AST 升高	6(10.5)	1(1.8)	7(12.3)	5(9.8)	2(3.9)	7(13.7)

表 3 2 组患者随访期间肿瘤局部控制率与生存率比较例 (%)

组别	例数	局部控制率			生存率		
		1 年	2 年	3 年	1 年	2 年	3 年
TP 组	57	51(89.5)	48(84.2)	42(73.7)	56(98.2)	52(91.2)	48(84.2)
PF 组	51	43(84.3)	40(78.4)	35(68.6)	50(98.0)	44(86.3)	40(78.4)

性与放疗敏感性正相关,进而增强鳞状细胞癌细胞对射线的敏感性^[12]。TAX 是从红豆杉科植物中提取出的一种抗微管药物,可与微管蛋白亚基 N-末端第 31 位氨基酸特异性结合,形成稳定的微管束,抑制纺锤体和纺锤丝的形成,将增殖期的肿瘤细胞阻滞在放疗最敏感的 G2 晚期和 M 期^[13]。故 TAX 既能诱导细胞凋亡,又增强肿瘤细胞对放疗的敏感性。5-FU 是临床一线抗嘧啶类化疗药物,能阻断脱氧核糖核苷酸细胞内胸苷酸合成酶转化为胸苷酸,进而干扰 DNA 的合成。

笔者回顾性比较了 TP 与 FP 方案分别同步 IMRT 治疗晚期 NPC 的临床疗效与安全性,结果表明 TP 组近期总有效率、治疗结束后 3 年局部控制率与生存率均略高于 PF 组,随访期间复发转移率低于 PF 组,说明 TP 同步 IMRT 方案较 FP 同步 IMRT 方案在近远期疗效方面具有优势。对晚期喉癌的治疗亦得出 TP 方案同步放疗的近期有效率(92.5% vs. 60.0%)与 5 年生存率(35.0% vs. 27.5%)高于 FP 方案同步放疗的结论^[14]。TP 组骨髓抑制、放射性口咽部损伤发生率及暂停放疗的比例不同程度低于 PF 组,则可推断 TP 方案较 PF 方面更加低毒高效。

综上所述,TP 方案同步 IMRT 治疗晚期 NPC 较 PF 方案同步 IMRT 在近远期疗效与临床安全性方面具有相对优势。但本研究仅为单中心回顾性研究,样本例数较少,对 2 种方案延长患者生存时间的程度及 TP 方案是否真正具有明显优势,仍需开展更长远的前瞻性比较分析。

参考文献

- [1] LEE A W, MA B B, NG W T, et al. Management of Nasopharyngeal Carcinoma: Current Practice and Future Perspective[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 3356—3364.
- [2] 魏锐文,范敏.调强放疗联合不同化疗方案治疗 NPC 的疗效比较[J]. *四川医学*, 2015, 36(12): 1654—1656.
- [3] HERMAN L C, CHEN L, GARNETT A, et al. Comparison of carboplatin-paclitaxel to docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer[J]. *Oral Oncol*, 2014, 50: 52—58.
- [4] DONG Y Y, XIANG C, LU J X, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A matched-pair multicenter analysis of outcomes [J]. *Strahlenther Onkol*, 2016, 192: 394—402.
- [5] 迟峰,肖玉平,曾越灿,等. TP 方案与 PF 方案化疗同步放疗对局部晚期喉癌的效果观察[J]. *临床误诊误治*, 2014, 27(9): 25—27.
- [6] DU X J, TANG L L, CHEN L, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: Defining high-risk patients who may benefit before concurrent chemotherapy combined with intensity-modulated radiotherapy [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16664.
- [7] KONG F, CAI B Z, CHEN X Z, et al. Prognostic factors for survival of patients with nasopharyngeal carcinoma following conventional fractionation radiotherapy [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6: 57—60.
- [8] HWANG C F, FANG F M, ZHUO M Y, et al. Hearing Assessment after Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma with CRT and IMRT Techniques [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 769806.
- [9] 胡丹,熊俊.鼻咽癌常规放疗与调强放疗远期并发症及疗效的对比分析[J]. *实用癌症杂志*, 2014, 29(6): 716—718.
- [10] PERRI F, DELLA VITTORIA SCARPATI G, BUONERBA C, et al. Combined chemo-radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinomas [J]. *World J Clin Oncol*, 2013, 4: 47—51.
- [11] CHEN Y P, GUO R, LIU N, et al. Efficacy of the Additional Neoadjuvant Chemotherapy to Concurrent Chemoradiotherapy for Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal carcinoma: a Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *J Cancer*, 2015, 6: 883—892.
- [12] 曹爽,吴宇,王卉,等.局部晚期 NPC 洛铂单药与 PF 方案同步放化疗临床观察[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(9): 1668—1670.
- [13] 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]. *Tumour Biol*, 2016, 37: 4429—4438.
- [14] 胡佳. 47 例紫杉醇注射液过敏反应文献分析 [J]. *中国药业*, 2012, 21(6): 53—54.
- [15] 汤晨,郁汉旭,刘收厚,等.紫杉醇加顺铂方案与顺铂加氟尿嘧啶方案化疗同步放疗对局部晚期喉癌的效果和毒性 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2015, 18(9): 1460—1462.

(收稿日期:2016-06-22)