

鼻咽癌诱导化疗联合放疗或同期放化疗的疗效比较

施君理, 黄培钰, 孙蕊, 罗东华, 曹卡加

(中山大学肿瘤防治中心, 华南肿瘤学国家重点实验室, 广东 广州 510060)

摘要: [目的] 比较诱导化疗+同期放化疗(ICRT)和诱导化疗+放疗(IRT)治疗Ⅲ、Ⅳa期鼻咽癌患者的疗效及毒副反应。[方法] 70例经病理组织学确诊为Ⅲ、Ⅳa期鼻咽癌初诊患者随机分为ICRT组(n=34)和IRT组(n=36)。IRT组接受诱导化疗+放疗, ICRT组接受诱导化疗+同期放化疗。[结果] ICRT组和IRT组患者5年总生存率(70.6% vs 77.8%, $\chi^2=0.581$, $P=0.446$), 无瘤生存率(67.6% vs 63.9%, $\chi^2=0.012$, $P=0.913$), 无局部区域复发生存率(91.2% vs 83.3%, $\chi^2=0.763$, $P=0.382$), 无远处转移生存率(76.5% vs 77.8%, $\chi^2=0.102$, $P=0.749$)均无显著性差异。ICRT组外周血白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、呕吐和急性咽喉炎等反应重于IRT组($P<0.05$)。[结论] 与诱导化疗+放疗相比, 诱导化疗+同期放化疗无明显提高Ⅲ、Ⅳ期鼻咽癌的疗效, 且毒副反应较大。

关键词: 鼻咽肿瘤; 同期放化疗; 诱导化疗; 预后

中图分类号: R739.63

文献标识码: A

文章编号: 1004-0242(2013)01-0050-04

Comparison of Efficacy of Induced Chemotherapy Combined with Radiotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy for Patients with Nasopharyngeal Carcinoma

SHI Jun-li, HUANG Pei-yu, SUN Rui, et al.

(Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangzhou 510060, China)

Abstract: [Purpose] To compare the efficacy and toxicity of induced chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy(ICRT) and induced chemotherapy plus radiotherapy(IRT) for stage Ⅲ~Ⅳa nasopharyngeal carcinoma. [Methods] Seventy patients with pathologically proved nasopharyngeal carcinoma staged Ⅲ~Ⅳa were randomly divided into the ICRT group(n=32) and the IRT group(n=34). Patients in IRT group received induced chemotherapy plus radiotherapy, and patients in ICRT group received induced chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy. [Results] There was no significant difference between ICRT group and IRT group in 5-year overall survival rate(70.6% vs 77.8%, $\chi^2=0.581$, $P=0.446$), disease-free survival rate(67.6% vs 63.9%, $\chi^2=0.012$, $P=0.913$), local regional failure-free survival rate(91.2% vs 83.3%, $\chi^2=0.763$, $P=0.382$) and distant failure-free survival rate(76.5% vs 77.8%, $\chi^2=0.102$, $P=0.749$). The toxicity of leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, vomiting and acute mucositis in ICRT group was more serious than that in IRT group($P<0.05$). [Conclusions] Compared with induced chemotherapy plus radiotherapy, there is no obvious survival benefit, but significant increase in the risk of toxicities in the patients with the induced chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy for the stage Ⅲ~Ⅳa nasopharyngeal carcinoma.

Key words: nasopharyngeal neoplasms; concurrent chemoradiotherapy; induced chemotherapy; prognosis

鼻咽癌是我国华南地区常见的恶性肿瘤之一^[1]。对于局部中晚期鼻咽癌患者, 同期放疗加化疗是目前被公认的常规治疗方案^[2-5]。但同期放化疗的毒副反应较大, 致使为数不少的患者无法按计划完成化疗, 甚至造成放疗暂停, 影响治疗效果^[2]。本研究采用诱导化疗加同期放化疗(ICRT)和诱导化疗

加单纯放疗(IRT)对局部中晚期鼻咽癌进行前瞻性随机对照研究, 比较这两种方法的疗效和毒副反应。

1 资料与方法

1.1 患者资料

入组标准: ①病理确诊为鼻咽非角化性未分化

收稿日期: 2012-07-30; 修回日期: 2012-09-18

通讯作者: 曹卡加, E-mail: caokajia@163.com

型癌或非角化性分化型癌(WHO 病理分型Ⅱ型或Ⅲ型)初治患者;②临床分期为Ⅲ~Ⅳa期('92分期标准);③年龄18~60岁;④Karnofsky评分 ≥ 70 ;⑤无远处转移;⑥肝肾功能正常。

2003年6月至2004年6月共有72例符合上述入组标准的鼻咽癌初诊患者入组,其中男性59例,女性13例;中位年龄44岁(20~60岁)。72例患者随机分为ICRT组和IRT组,每组36例,两组患者的临床资料比较差异无统计学意义(Table 1)。ICRT组有2例男性患者在治疗过程中出现远处转移而剔除出组,进入分析的患者共70例。

Table 1 Comparison of patient characteristics in both groups

Variable	ICRT	IRT	P
Age(year)	45.76 $\pm$ 9.012	42.53 $\pm$ 10.568	0.174
Gender			0.419
Male	29	28	
Female	5	8	
T stage			0.737
T ₂	6	4	
T ₃	15	17	
T ₄	13	15	
N stage			0.952
N ₀	4	6	
N ₁	13	13	
N ₂	14	14	
N ₃	3	3	
Clinical stage			0.806
Ⅲ	18	18	
Ⅳ	16	18	
Pathology			0.932
WHOⅡ	4	4	
WHOⅢ	30	32	
Mean dose to NP*(Gy)	71.24 $\pm$ 2.51	71.56 $\pm$ 2.35	0.583
Mean dose to neck(Gy)	66.00 $\pm$ 4.92	66.06 $\pm$ 3.72	0.958

Note: *Nasopharyngeal

1.2 放疗方法

全组均采用直线加速器6~8MV光子线照射,1次/d,每周5d。第一段采用面颈联合野照射鼻咽、颅底和上颈部36Gy。第二段采用小面颈联合野避开脊髓照射鼻咽、颅底和上颈前部24Gy,上颈后部用8~12MeV电子线照射24Gy。第三段用耳前野照射原发灶,用颈前切线野照射颈部,并根据肿瘤侵犯的范围不同追加鼻前野、咽旁野或颅底野。下颈部及锁上区用下颈前切线野照射。原发灶照射剂量为66~76Gy,颈部淋巴结为62~70Gy,颈部预防照射剂量为50Gy。

1.3 化疗方法

两组患者的诱导化疗均采用氟尿嘧啶脱氧核苷(750mg/m²,d₁₋₅,静脉滴注)+卡铂(AUC=6,d₁,静脉滴注)化疗2个疗程。2程化疗后开始放疗,其中ICRT组在放疗期间给予3次卡铂(AUC=6)静脉滴注,每3周1次。

1.4 评价和随访

放疗后3个月,颈部体检、鼻咽纤维镜、鼻咽和颈部MRI均未见肿瘤者定义为肿瘤全消。急性化疗或放疗反应的评价采用NCI-CTC AE 2.0标准^[6],并以患者的最大反应作为评价指标。治疗期间每周检查1次,记录肿瘤缩小情况和毒副反应。治疗后每3个月复查1次,持续3年;3年后每6个月复查1次。复查内容包括体检、鼻咽纤维镜检查、MRI、胸部X线片、腹部B超和ECT等。生存时间为放疗结束至病人死亡的时间,无瘤生存时间为放疗结束至病人出现肿瘤复发或转移的时间。

1.5 统计学处理

资料用SPSS13.0软件进行分析,Kaplan-Meier法计算生存率,Log-rank检验比较两组生存率。等级资料和率的比较采用 χ^2 检验,连续变量均数比较采用t检验。双侧检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 化疗的依从性

IRT组患者均完成2程诱导化疗和放疗;ICRT组患者均完成2程诱导化疗和放疗,但有16例未按计划完成3程同期化疗,其中完成1程化疗3例,2程化疗13例,未完成主要原因是化疗药物引起的骨髓抑制。

2.2 近期疗效

放射治疗后3个月,ICRT组肿瘤全消率97.1%(33/34),IRT组94.4%(34/36),两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.291$,P=0.589)。

2.3 生存率

随访至2012年3月,失访2例,随访率为97.1%。ICRT组和IRT组5年生存率、无瘤生存率、无局部区域复发生存率、无远处转移生存率分别为70.6%(24/34)和77.8%(28/36)($\chi^2=0.581$,P=0.446),67.6%(23/34)和63.9%(23/36)($\chi^2=0.012$,P=0.913),

91.2%(31/34) 和 83.3%(30/36) ($\chi^2=0.763, P=0.382$), 76.5% (26/34) 和 77.8% (28/36) ($\chi^2=0.102, P=0.749$) (Figure 1)。

2.4 死因分析

ICRT 组死亡 10 例, 其中死于复发 2 例, 远处转移 8 例; IRT 组死亡 8 例, 其中死于复发 2 例, 远处转移 5 例, 复发加远处转移 1 例。两组死因比较差异无统计学意义($\chi^2=1.488, P=0.475$)。

2.5 毒副反应

两组患者外周血白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、呕吐、急性咽黏膜反应比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。两组患者恶心、血红蛋白减少及血谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、肌酐升高等比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$) (Table 2)。

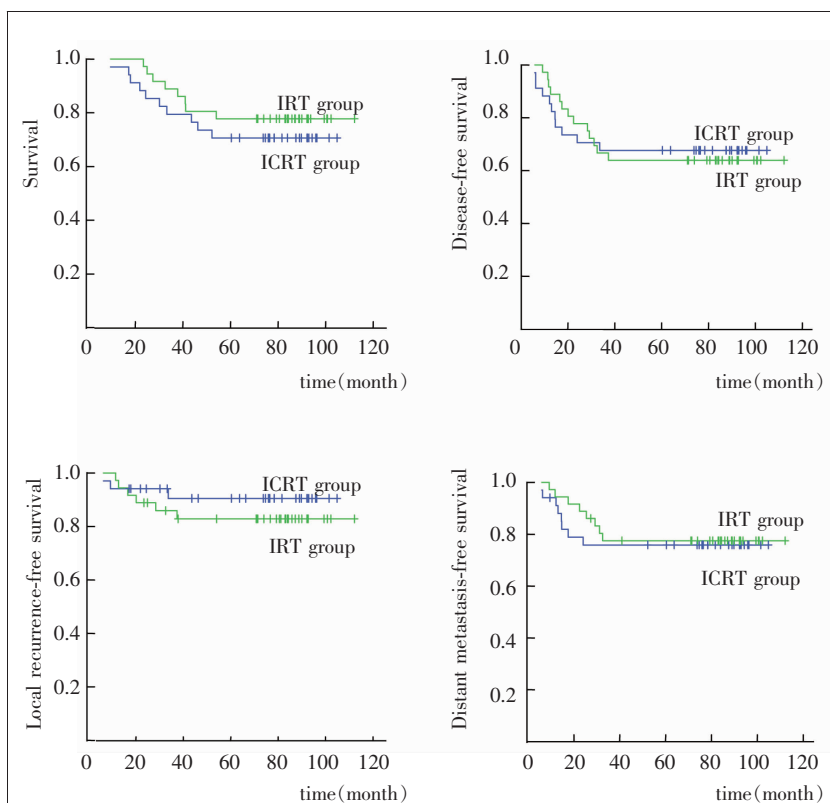


Figure 1 Survival curve of ICRT group and IRT group

3 讨论

目前, 同期放化疗是治疗中晚期鼻咽癌的金标准。许多研究结果显示, 鼻咽癌同期放化疗的 5 年生存率在 60%~80% 之间^[7-9]。在本研究中, ICRT 组患者的 5 年生存率为 70.6%(24/34)。但与 IRT 组比较, 两组患者的 5 年生存率、无瘤生存率、无局部区域复发生存率、无远处转移生存率均无明显差异。本研究结果表明, 对于中晚期鼻咽癌患者, 诱导化疗加放疗获得了较好的疗效, 在此基础上再在放疗期间给予化疗, 疗效并无明显提高。可见, 诱导化疗加放疗可作为治疗中晚期鼻咽癌的一种模式。

Al-Sarraf 等^[2]在 0099 试验中, 比较同期放化疗加辅助化疗和单纯放疗治疗中晚期鼻咽癌的疗效, 结果显示同期放化疗组患者的生存率和无瘤生存率均明显高于单纯放疗组。自此同期放化疗便成为

局部中晚期鼻咽癌的标准治疗方案。随后的一些作者进行了深入的研究, 结果显示同期放化疗在生存率的获益主要来源于局部控制率的提高, 而在远处转移控制方面作用有限^[10-12]。随着影像诊断水平的提高, 放射治疗技术的进步, 以及人们对鼻咽癌认识的不断加深, 鼻咽癌放射治疗后的复发率明显降低。如果想通过应用同期放化疗来进一步降低中晚

Table 2 Comparison of toxicities in both groups

Toxicity	ICRT group					IRT group					P
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	
Leukopenia	3	6	17	6	2	13	15	7	1	0	0.001
Neutropenia	5	7	16	5	1	12	15	7	2	0	0.021
Anemia	4	20	9	1	0	8	24	3	1	0	0.200
Thrombocytopenia	15	6	8	4	1	27	6	2	1	0	0.044
High ALT	23	10	1	0	0	28	7	1	0	0	0.618
High AST	29	5	0	0	0	30	6	0	0	0	0.822
High serum creatinine	28	6	0	0	0	31	5	0	0	0	0.666
High TBIL	27	6	1	0	0	35	1	0	0	0	0.062
Nausea	1	15	11	7	0	1	25	9	1	0	0.067
Vomitting	7	13	8	6	0	22	9	4	1	0	0.004
Acute mucositis	0	6	17	11	0	0	10	23	3	0	0.040

期鼻咽癌的复发率,困难可能比较大。

许多研究显示,同期放化疗鼻咽癌患者的毒副反应明显增大^[2,4,5,13,14]。在本研究中,ICRT 组患者外周血白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、呕吐和口咽黏膜等急性反应明显大于 IRT 组。因此,对于同期放化疗的鼻咽癌患者应密切观察,及时处理并加强支持治疗。同期放化疗引起较大的毒副反应,必然会影响治疗的依从性。一些研究报道有 20%~40% 同期放化疗的鼻咽癌患者无法完成规定的化疗计划^[13,15,16]。在本研究中,有 16 例(47.1%)同期放化疗患者因毒副反应较大而无法按计划完成 5 程的化疗,其中骨髓抑制是化疗中断的主要原因。因此,寻找高效低毒的化疗药物配合放疗治疗中晚期鼻咽癌是鼻咽癌研究的重要课题之一。

综上所述,对于中晚期鼻咽癌,诱导化疗加放疗获得了较好的疗效,在此基础上再在放疗期间给予化疗并不能明显提高疗效,反而加重毒副反应。由于本研究的病例数较少,尚需开展大样本量的临床研究加以验证。

参考文献:

- [1] Cao KJ, Fan QY, Liu YL, et al. Cancer incidence and mortality in Guangzhou city from 2000 to 2002[J]. Chinese Journal of Cancer, 2008, 27(3): 225-230. [曹卡加, 范乔阳, 刘奕龙, 等. 广州市 2000~2002 年恶性肿瘤的发病率与死亡率分析[J]. 癌症, 2008, 27(3): 225-230.]
- [2] Al-Sarraf M, Leblanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099 [J]. J Clin Oncol, 1998, 16(4): 1310-1317.
- [3] Hu D, Cao KJ, Xie GF, et al. Comparison of effectiveness for nasopharyngeal carcinoma treated with inducing chemotherapy plus radiotherapy versus concurrent radiochemotherapy[J]. China Cancer, 2007(4): 263-266. [胡丹, 曹卡加, 谢国丰, 等. 鼻咽癌诱导化疗加放疗与同期放化疗疗效比较[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(4): 263-266.]
- [4] Lee AW, Tung SY, Chua DT, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(15): 1188-1198.
- [5] Lee AW, Tung SY, Chan AT, et al. A randomized trial on addition of concurrent-adjuvant chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally-advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Radiother Oncol, 2011, 98(1): 15-22.
- [6] Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47(1): 13-47.
- [7] Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(1): 47-56.
- [8] Komatsu M, Tsukuda M, Matsuda H, et al. Comparison of concurrent chemoradiotherapy versus induction chemotherapy followed by radiation in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Anticancer Res, 2012, 32(2): 681-686.
- [9] Goto Y, Kodaira T, Fuwa N, et al. Alternating chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal cancer: prognostic factors and proposal for individualization of therapy[J]. J Radiat Res, 2012. [Epub ahead of print]
- [10] Lee AW, Tung SY, Ngan RK, et al. Factors contributing to the efficacy of concurrent-adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: combined analyses of NPC-9901 and NPC-9902 trials[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(5): 656-666.
- [11] Chua DT, Ma J, Sham JS, et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(6): 1118-1124.
- [12] Lee AW, Tung SY, Chan AT, et al. Preliminary results of a randomized study (NPC-9902 trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(1): 142-151.
- [13] Chen Y, Liu MZ, Liang SB, et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of China[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71(5): 1356-1364.
- [14] Huang PY, Cao KJ, Guo X, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus induction chemotherapy plus radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Oral Oncol, 2012, 48(10): 1038-1044.
- [15] Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(27): 6730-6738.
- [16] Lee N, Harris J, Garden AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(22): 3684-3690.