

调强放射治疗联合铂类化疗治疗局部晚期鼻咽癌预后分析

郭文杰, 许建华, 卞秀华, 姜雪松, 郭业松, 王雪, 宗丹, 何侠
(江苏省肿瘤医院 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

摘要: [目的] 评价调强放射治疗联合铂类化疗治疗不同亚组局部晚期鼻咽癌的预后。[方法] 将 181 例连续收治经病理学确诊的初治局部晚期鼻咽癌分为 3 组, 以局部扩展为主要特征的 $T_{3-4}N_{0-1}M_0$ 66 例, 以区域淋巴结转移为主要特征的 $T_{1-2}N_{2-3}M_0$ 42 例及混合型 $T_{3-4}N_{2-3}M_0$ 73 例, 均采用调强放射治疗合并以铂类为基础的诱导化疗及同步化疗。中位随访 24 个月。[结果] 局部扩展型、区域淋巴结转移型和混合型 2 年局部区域控制率分别为 92.3%、100% 及 97.2% ($P=0.32$); 2 年无远处转移生存率分别为 91.1%、78.2% 和 76.3% ($P=0.016$); 2 年无进展生存率分别为 86.7%、78.2% 和 77.0% ($P=0.095$)。COX 多因素分析示 N 分期是局部晚期鼻咽癌远处转移及疾病相关死亡的独立的危险因素 ($HR=2.99$, 95%CI: 1.65~5.44; $HR=3.20$, 95%CI: 1.58~6.49)。[结论] 在调强放疗联合铂类化疗的治疗背景下, 局部及区域晚期鼻咽癌中 N_{2-3} 亚组预后相对较差, 远处转移率及疾病相关死亡率上升。

关键词: 鼻咽癌; 调强放疗; 局部晚期; 预后

中图分类号: R739.63 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2012)12-0940-04

An Analysis on Prognosis of Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Treated with IMRT and Platinum-based Chemotherapy

GUO Wen-jie, XU Jian-hua, BIAN Xiu-hua, et al.

(Jiangsu Cancer Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the prognosis of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and platinum-based chemotherapy. [Methods] One hundred eighty-one patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma were retrospectively divided into three subgroups: locally advanced ($T_{3-4}N_{0-1}M_0$) group ($n=66$), regionally advanced ($T_{1-2}N_{2-3}M_0$) group ($n=42$) and the mixed group ($T_{3-4}N_{2-3}M_0$) ($n=73$). The patients were all treated with definitive intensity-modulated radiotherapy and platinum-based chemotherapy with median follow-up of 24 months. [Results] The 2-year locoregional control (LRC) rate for locally advanced group, regionally advanced group, and the mixed type group was 92.3%, 100% and 97.2% respectively ($P=0.32$), the 2-year distant metastasis free survival (DMFS) rate was 91.1%, 78.2% and 76.3% respectively ($P=0.016$), the 2-year progress free survival (PFS) rate was 86.7%, 78.2% and 77.0% respectively ($P=0.095$). Cox multivariate analysis showed that N stage was the only independent risk factor for distant metastasis and disease-specific death. [Conclusions] Based on IMRT and platinum-based chemotherapy, locoregionally advanced cases with N_{2-3} have a poor prognosis with a higher rates of distant metastasis and disease related death.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; locoregionally advanced; intensity-modulated radiotherapy; prognosis

鼻咽癌是东南亚及我国华南最常见的头颈部恶性肿瘤, 由于早期症状轻微, 不易引起重视, 导致 70% 以上患者诊断时处于局部或区域晚期^[1]。在过去二维放疗时代, 局部或区域晚期鼻咽癌患者在治疗后有较高的局部复发率及远处转移率。在进入精

确放射治疗及肿瘤综合治疗时代后, 局部及区域晚期鼻咽癌治疗取得了令人鼓舞的疗效, 尤其是在局部控制方面, 但既往的研究都将局部及区域晚期鼻咽癌当作一个整体来研究, 可能忽视了这样一个可能性: 即局部及区域晚期鼻咽癌中的不同亚组可能预后也不同, 但目前少见相关报道。在以调强放射治疗为基础的综合治疗模式下, 影响局部及区域晚期

收稿日期: 2012-09-11; 修回日期: 2012-10-05

通讯作者: 何侠, E-mail: hexia2003@tom.com

鼻咽癌预后的因素有哪些,本文也进行了探讨。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2009 年 6 月至 2010 年 10 月在我院放疗科连续收治的经病理学确诊的初治鼻咽癌患者共 223 例,所有患者均进行标准化的治疗前检查,包括头颈部增强 MRI、全身骨扫描、腹部超声、胸部 CT 或平片、心电图、血常规及血生化检查。根据 2008 鼻咽癌分期标准进行分期,其中 186 例被诊断为“局部晚期”,包括:T₃₋₄N₀₋₁M₀ 67 例,T₁₋₂N₂₋₃M₀ 43 例,T₃₋₄N₂₋₃M₀ 76 例。其中 5 例(2.7%)由于失访被剔除。3 个亚组患者特点见表 1。

1.2 治疗方法

所有患者均采用一体化调强,靶区定义及勾画如文献^[2]所述。原发灶 GTV1 中位剂量 72.13Gy/34f(范围 67.6Gy/31f~78Gy/35f。颈部转移淋巴结 GTV2 中位剂量 70Gy/33f(范围 60Gy/30f~85Gy/39f)。高危预防区 CTV1 剂量为 56Gy~60Gy/28~30f。低危预防区 CTV2 剂量为 50Gy/28f。患者每周照射 5 次。GTV1/GTV2 分次剂量 2.05~2.28Gy/f。CTV1/CTV2 分次剂量为 1.8~2.0Gy/f。

5 例(2.8%)患者由于患者原因只行根治性放疗,176 例患者接受了以铂类为基础的化疗,化疗方案为 PF 或 TP。PF 方案:奈达铂 80~100mg/m²,氟尿

嘧啶 500~600mg/m²;TP 方案:紫杉醇 135mg/m²~175mg/m²(或多西他赛 75mg/m²),奈达铂 80~100mg/m²。其中 46 例(25.4%)接受了 1 个周期同步化疗,75 例(41.4%)接受 2 个周期同步化疗,55 例(30.4%)接受 3 个及以上周期的化疗。

1.3 随访与统计分析

所有治疗后的患者均要求按时随访,治疗后 2 年内每 3 个月随访 1 次,2~5 年每 6 个月随访 1 次,5 年后每年随访 1 次。随访内容包括:头颈部 MRI、直接或间接鼻咽镜、胸部 X 线和腹部超声。如患者有疼痛不适,则予骨扫描。181 例患者的中位随访时间为 24 个月(范围 17~33 个月)。复发部位活检病理或连续影像学观察发现肿块显著增大并有增强效应诊断为复发或转移。

数据统计及分析采用 SPSS 13.0 统计包,Kaplan-Meier 法计算并比较各组局部控制率,无远处转移生存率,无进展生存率。采用 Cox 回归法分析预后相关因素。双侧 P<0.05 差异有统计学意义。

2 结果

随访截止到 2012 年 3 月,6 例(3.3%)患者局部复发,其中 2 例出现颈部淋巴结复发,1 例同时发生局部及颈淋巴结复发,3 例先出现局部复发,后出现远处转移。30 例(16.6%)患者出现远处转移。疾病相关死亡 23 例(12.7%),其中死于远处转移 20 例,治疗相关死亡 2 例(1 例治疗结束后死于鼻咽大出血,之前无复发征象,1 例回当地巩固化疗后死亡),死于局部复发 1 例。

T₃₋₄N₀₋₁M₀ 组,T₁₋₂N₂₋₃M₀ 组及 T₃₋₄N₂₋₃M₀ 组 2 年局部区域控制率分别为 92.3%,100%和 97.2%,差异无统计学意义(P=0.32);2 年无远处转移生存率分别为 91.1%、78.2%和 76.3% (P=0.016);2 年无进展生存率分别为 86.7%、78.2%和 77.0% (P=0.095)。见图 1~3。

将 N 分期(N₀₋₁ vs N₂₋₃)、年龄、性别、一般状况(ECOG,1 vs 2),T 分期(T₁₋₂ vs T₃₋₄),总化疗周期(≤1 个周期 vs 2 个周期 vs ≥3 个周期)及肿瘤细胞分化程度(低分化 vs 未分化)纳入 Cox 多因素分析,结果显示 N 分

表 1 局部晚期鼻咽癌 181 例患者的临床资料比较

临床病理特征	T ₃₋₄ N ₀₋₁ M ₀ (n=66)	T ₁₋₂ N ₂₋₃ M ₀ (n=42)	T ₃₋₄ N ₂₋₃ M ₀ (n=73)	χ ²	P
性别				2.53	0.28
男性	46	33	59		
女性	20	9	14		
年龄(岁)				1.44	0.49
≤50	32	17	38		
>50	34	25	35		
ECOG 评分				0.10	0.95
1	56	36	61		
2	10	6	12		
病理类型				1.70	0.43
低分化	64	42	70		
未分化	2	0	3		
化疗(周期数)				3.68	0.16
≤1	24	11	16		
≥2	42	31	57		

期是惟一的远处转移及疾病相关死亡的独立危险因素 (HR=2.99, 95%CI: 1.65~5.44, HR=3.20, 95%CI: 1.58~6.49)。随着 N 分期增加, 远处转移及疾病相关死亡显著升高。T 分期、肿瘤分化程度及化疗周期数均不是远处转移的独立预后因素。见图 4、5。

3 讨论

调强放射治疗联合以铂类为基础的诱导及同步化疗已经在局部晚期鼻咽癌中取得了令人鼓舞的结

果^[34]。既往的多个研究均将局部晚期鼻咽癌当作一个研究总体, 这种研究方法可能忽视了这样一种可能性: 局部晚期鼻咽癌中的不同亚组对同样的治疗, 其治疗结果可能不同。那么这种不同或许可以为分层治疗提供一些依据, 或者为未来的随机临床试验提供参考。

本研究发现, 在调强放射治疗联合铂类化疗的治疗背景下, 局部晚期鼻咽癌的失败主要来自远处转移, 本研究中 2 年远处转移率为 16.6% (30/181)。2 年局部及区域复发率较低, 且在不同 T 分期的亚组中局部及区域复发率无统计学差异。这说明在调强放射治疗及铂类联合化疗的背景下, T 分期对预后的影响下降了, 也就是说, 即使局部侵犯广泛, 经过调强放射治疗及联合铂类化疗仍可有良好的预后。其原因可能是多方面的: 其一, 调强放射治疗的剂量适形度高, 剂量均匀可靠, 对于局部晚期病灶仍可能做到保证靶区剂量的同时保护周围危及器官; 其二, 调强放射治疗可以方便地实施同步推量, 从而使 GTV1/GTV2 获得较高的分次剂量, 可能有助于提

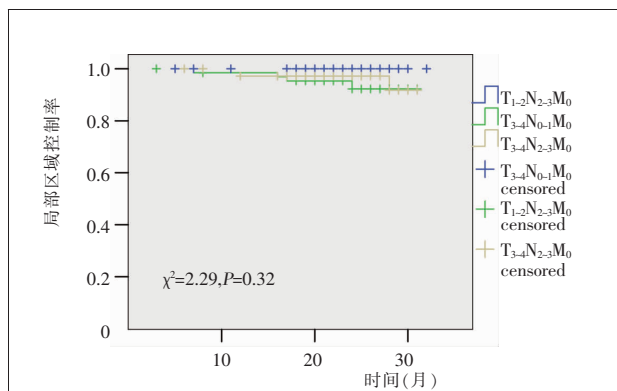


图 1 局部晚期鼻咽癌各亚组局部控制率比较

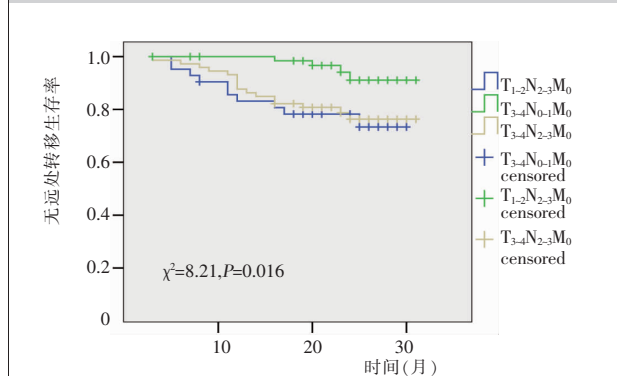


图 2 3 个亚组的无远处转移生存率比较

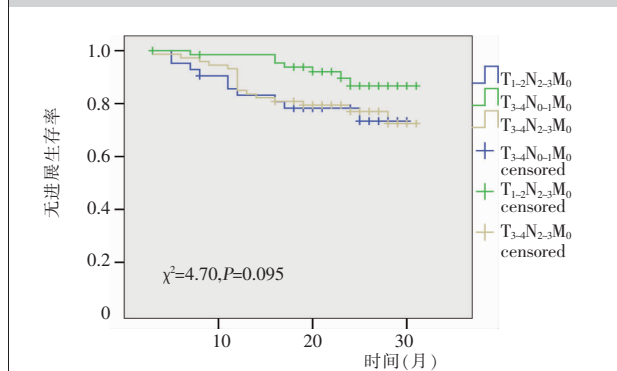


图 3 3 个亚组的无进展生存率比较

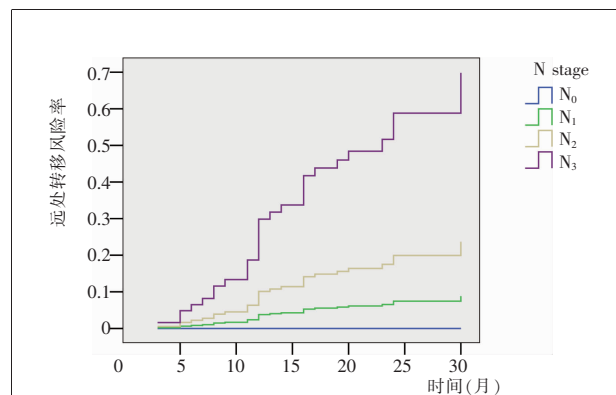


图 4 协变量均数时的累积远处转移率, 随着 N 分期升高远处转移迅速增加

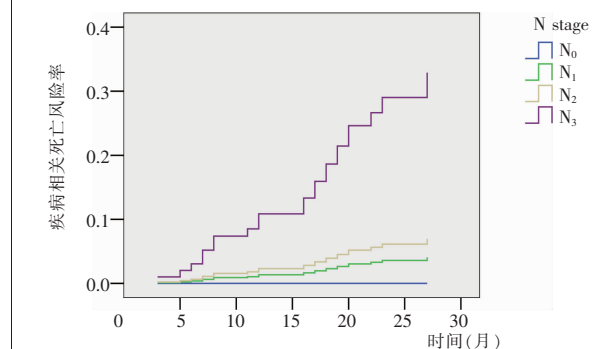


图 5 协变量均数时的累积疾病相关死亡率, 随着 N 分期升高疾病相关死亡迅速增加

高局部控制率;其三,以铂类为基础的诱导或同步化疗联合 IMRT 可以提高局部区域控制率^[5],进而转化为生存受益。本研究也提示,对于局部及区域晚期鼻咽癌,在临床上至少可以区分为“局部扩展为主型”及“区域淋巴结转移为主”两个亚组,这两个亚组对当前主流的调强放疗及铂类为基础的综合治疗模式反应不同,前者局部及区域控制较理想,远处转移率较低,后者局部区域控制良好,但远处转移率仍较高,是主要的失败模式。因此,在临床上对于 T₃₋₄N₀₋₁M₀ 的患者,可维持目前的主流治疗模式,而对于“区域淋巴结转移为主”的鼻咽癌患者,目前主流的治疗模式尚无法有效减少远处转移的发生,需要新的药物或确立新的综合治疗模式。香港的 Hui 等^[6]采用 TP 方案诱导化疗 2 个周期后予以调强放疗联合铂类化疗治疗局部及区域晚期鼻咽癌,3 年的无进展生存率及总生存率分别达 88.2% 及 94.1%。但该研究也表明采用 TP 方案毒性较大,特别是Ⅲ~Ⅳ度的中性粒细胞减少,中性粒细胞减少性发热也达 12%。Ma 等^[7]将 C225 联合调强放疗及周剂量铂类化疗,在未采用诱导化疗的情况下取得 86.5% 的 2 年无进展生存率,毒性也可逆可控。古模发等^[8]的研究则表明,采用 GP 方案(吉西他滨加顺铂)诱导化疗加放疗无论是局部控制率还是远处转移率均优于 PF 方案,也优于同期放化疗加巩固化疗(周剂量顺铂+放疗)。

本文 Cox 多因素分析显示,对于局部晚期鼻咽癌,N 分期是惟一的独立的远处转移预后因素。随着 N 分期升高,远处转移及疾病相关死亡显著升高。这或许说明,目前的调强放疗及联合铂类化疗仍不能有效地控制 N₂₋₃ 患者的远处转移。对于为何一部分鼻咽癌患者易于远处转移也有其他解释,Tse 等^[9]发现鼻咽癌患者 MCP-1 基因 2518 位点单核苷酸突变可以导致患者出现更高的远处转移。Lin 等^[10]则发现 EB 病毒侵入外周血细胞与鼻咽癌远处转移密切相关。这些研究提示,鼻咽癌群体中显然存在着多种因素导致的异质性,正是这些异质性与治疗结果密切相关。也有研究认为是患者初治时分期不准确导致了局部区域晚期患者远处转移率高,Chang 等^[11]发现,如果患者治疗前采用 FDG-PET 检查,则可比常规检查多发现约 11% 的远处转移。本研究中被诊断为远处转移的患者有 50% 以上发生在治疗开始

的 12 个月内,这也佐证了初诊时可能已有潜在的远处转移。

在调强放疗联合铂类化疗的背景下,局部及区域晚期鼻咽癌中 T₃₋₄N₀₋₁M₀ 亚组的预后较好,而 N₂₋₃ 亚组预相对较差。N 分期是局部及区域晚期鼻咽癌的独立预后因素,远处转移率及疾病相关死亡率随着 N 分期上升明显上升。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- [2] 黄生富,朱向帆,许建华,等.116 例鼻咽癌一体化照射野调强放疗的疗效分析[J].临床肿瘤学杂志,2011,15(10):895-899.
- [3] 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[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(5):656-666.
- [4] Lin S, Lu JJ, Han L, et al. Sequential chemotherapy and intensitymodulated radiation therapy in the management of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: experience of 370 consecutive cases[J]. BMC Cancer, 2010, 2(10):39.
- [5] Chan AT, Leung SF, Ngan RK, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(7):536-539.
- [6] Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(2):242-249.
- [7] Ma BB, Kam MK, Leung SF, et al. A phase II study of concurrent cetuximab-cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Ann Oncol, 2012, 23(5):1287-1292.
- [8] 古模发,黎建军,刘立志,等.放疗联合吉西他滨加顺铂化疗序贯治疗中晚期鼻咽癌的临床研究[J].中华肿瘤防治杂志,2011,18(4):292-295.
- [9] Tse KP, Tsang NM, Chen KD, et al. MCP-1 promoter polymorphism at -2518 is associated with metastasis of nasopharyngeal carcinoma after treatment[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(21):6320-6326.
- [10] Lin JC, Chen KY, Wang WY, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA in the peripheral-blood cells of patients with nasopharyngeal carcinoma: relationship to distant metastasis and survival[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(10):2607-2615.
- [11] Chang JT, Chan SC, Yen TC, et al. Nasopharyngeal carcinoma staging by (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(2):501-507.