

介入联合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床研究

任庆,田秀荣,王鸿智,熊锐华,谢岳云,罗克品

(中国人民解放军第一八一医院,广西桂林 541002)

摘要:[目的] 探讨介入联合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效。[方法] 收集 108 例初治局部晚期鼻咽癌患者(Ⅲ~Ⅳa 期),分为介入联合同期放化疗组(研究组)以及同期放化疗组(对照组)。观察并比较两组的近、远期疗效和不良反应。[结果] 研究组与对照组的治疗总有效率分别为 92.7%和 79.2%,差异有统计学意义($P=0.04$)。研究组 3 年生存率为 98.2%,对照组为 96.2%;3 年复发率分别为 9.1%与 17.0%,远处转移率分别为 5.5%与 13.2%,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组急性不良反应比较亦无显著性差异。[结论] 介入联合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌,对比同期放化疗,近期疗效有所提高,急性不良反应相似。

主题词:鼻咽肿瘤;经导管超选择动脉灌注化疗;同期放化疗

中图分类号:R739.62 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2013)03-0171-04

A Clinical Trial of Transcatheter Superselective Intra-arterial Chemotherapy Combined with Concurrent Chemoradiotherapy in the Treatment for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

REN Qing, TIAN Xiu-rong, WANG Hong-zhi, et al.

(PLA No.181 Hospital, Guilin 541002, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the effect of transcatheter superselective intra-arterial chemotherapy combined with concurrent chemoradiotherapy in the treatment for advanced nasopharyngeal carcinoma. [Methods] A total of 108 patients with advanced nasopharyngeal carcinoma (stage Ⅲ ~ Ⅳ a) were enrolled in this study, and were divided into transcatheter superselective intra-arterial chemotherapy combined with concurrent chemoradiotherapy group (research group) and concurrent chemoradiotherapy group (control group). The clinical efficacy and side effects were observed and compared between the two groups. [Results] The response rates of research group and control group were 92.7% and 79.2%, respectively, with significant difference ($P=0.04$). The 3-year survival rates of research group and control group were 98.2% and 96.2%; 3-year local recurrent rates were 9.1% and 17.0%; the distant metastasis rates were 5.5% and 13.2%. None of them had significant difference between two groups. The degree of acute toxicity between two groups was similar, also without significant difference. [Conclusion] Compared with concurrent chemoradiotherapy alone, the selective arterial chemotherapy combined with concurrent chemoradiotherapy is benefit in short-term response in the treatment for advanced nasopharyngeal carcinoma, but the acute toxicity is similar between the two groups.

Subject words: nasopharyngeal neoplasms; transcatheter superselective intra-arterial chemotherapy; concurrent chemoradiotherapy

鼻咽癌是我国南方常见的肿瘤之一,初治患者中,Ⅲ、Ⅳa 期($T_{3-4}N_{2-3}M_0$)约占 70%~80%。20 世纪 90 年代中期开始,多项临床研究证明同期放化疗可以显著提高此类患者的生存率^[2],但对于局部分期较晚的患者,同期放化疗仍然没有取得突破性的进展。因此寻找更有效的治疗模式是目前需要迫切解决的

问题。解放军第一八一医院肿瘤治疗中心 2007 年 8 月至 2009 年 8 月期间开展了选择性动脉插管化疗配合同期放化疗的技术治疗局部晚期鼻咽癌患者,现将前期结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2007 年 8 月 1 日至 2009 年 8 月 1 日共收治

通讯作者: 罗克品,副主任,副主任医师,学士;中国人民解放军第一八一医院医务处,广西壮族自治区桂林市新桥园路 1 号(541002);E-mail:2510780078@qq.com。

收稿日期:2012-07-30; **修回日期:**2012-10-08

108 例初治鼻咽癌患者,均经组织学或细胞学证实,其中男性 60 例,女性 48 例,中位年龄 49(38~65)岁;非角化型癌 100 例,角化型鳞状细胞癌 8 例;根据中国鼻咽癌 2008 分期标准,Ⅲ期患者共 62 例,Ⅳa 期患者共 46 例。卡氏(Karnofsky)评分 ≥ 70 分;CT/MRI、胸片、B 超、骨 ECT 证实无远处转移;血常规:白细胞 $\geq 4\times 10^9/L$,血红蛋白 $\geq 80g/L$,血小板 $\geq 100\times 10^9/L$;心脏、肝、肾功能正常;经医院伦理委员会批准同意,并由患者本人或法定代理人知情并签署《知情同意书》。按抽签法随机分为介入联合同期放化疗组(研究组)以及同期放化疗组(对照组),其中研究组 55 例,对照组 53 例。

1.2 治疗方法

放射治疗方式两组相同,机器采用 6MV X 射线直线加速器,在模拟定位机下先设面颈联合野,等中心照射,常规分割,2Gy/次,5 次/周, D_T 36Gy/4 周后改为耳前野,仍常规分割,鼻咽部剂量加至 70~74Gy/7 周。对无淋巴结转移者,颈部及双侧锁骨上野照射 50Gy/5 周,常规分割,颈部淋巴结转移阳性者局部加量至 66~72Gy/6~7 周;化疗方案为顺铂(DDP)80mg/m² 静脉点滴,放疗第 1、22、43d,并予水化、利尿、止吐等处理。动脉灌注化疗:通过 Seldinger 技术经右股动脉穿刺插管超选择性双侧颈外动脉 DSA 造影,了解肿瘤供血动脉情况,选择病灶的供血动脉,插管至供血动脉近段主干,灌注 DDP 80~100mg,5-Fu 1 000~1 250mg,平阳霉素 8mg,注药时间不少于 30min,术后予以水化、利尿、碱化尿液等处理。介入术后 3 周复查血常规、肝、肾功能无异常开始行同期放化疗。

1.3 疗效及放、化疗不良反应评价标准

治疗结束时进行鼻咽内窥镜、MRI 检查,以影像学检查结果评价近期疗效。治疗结束后 1 个月再次复查以确认疗效。近期疗效评价参照 RECIST 标准进行评价,分为完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、稳定(stable disease,SD)和进展(progressive disease,PD),总有效率(response rate,RR)即 CR+PR 的例数占所有病例的百分率。放、化疗不良反应分别按 RTOG、WHO 公布的分级标准分为 0(无)、I(轻度)、II(中度)、III(高度)、IV(威胁患者生命)。

1.4 统计学处理

用 SPSS13.0 统计软件进行相关数据统计分析。

计数资料采用 χ^2 检验,生存资料用 Kaplan-Meier 方法统计并用 Log-Rank 进行显著性检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 近期疗效评价

两组 108 例患者均按计划完成治疗,均可评价疗效。研究组病例中 CR 30 例,PR 21 例,SD 3 例,PD 1 例,RR 为 92.7%;对照组病例中 CR 22 例,PR 20 例,SD 6 例,PD 5 例,RR 为 79.2%,两组间的差异有统计学意义(Table 1)。

Table 1 Comparison of short-term response between two groups

Groups	n	Short-term response				Response rate(%)	P
		CR	PR	SD	PD		
Research group	55	30	21	3	1	92.7	0.04
Control group	53	22	20	6	5	79.2	

2.2 远期疗效评价

所有患者均以电话形式每月进行随访,并在治疗结束后每 3 个月回我院复查,随访时间从 2007 年 9 月 30 日至 2010 年 9 月 30 日,随访率 100%,随访、复查资料完整。研究组在随访期间有 5 例患者出现局部复发,复发率为 9.1%,对照组有 9 例患者出现局部复发,复发率为 17.0%。研究组随访期内 3 例患者发生远处转移,其中肺转移 1 例,肝转移 1 例,肝、肺均转移 1 例,远处转移率为 5.5%;对照组随访期内 7 例患者发生远处转移,其中肺转移 3 例,肝转移 2 例,肺、骨均转移 2 例,远处转移率为 13.2%,差异均无统计学意义($P>0.05$)。研究组在随访期内有 1 例患者死于肝转移,3 年生存率为 98.2%;对照组 2 例患者分别死于肺转移及肝转移,3 年生存率为 96.2%。经 Log-Rank 检验,差异无统计学意义($P=0.39$)(Figure 1)。

2.3 不良反应

两组病例均无治疗相关性死亡。两组放、化疗反应程度相似,绝大部分患者按期完成同期化疗。研究组共有 5 例患者因骨髓抑制反应(Ⅲ级)、口腔黏膜反应(Ⅲ级)、消化道反应(Ⅲ级)延长同期化疗时间 5~7d,对照组则有 2 例。最常见的反应如中性粒细胞减少、口腔炎、皮肤损伤、恶心、呕吐等,两组严重(Ⅲ~Ⅳ)程度的差别均无统计学意义(Table 2)。

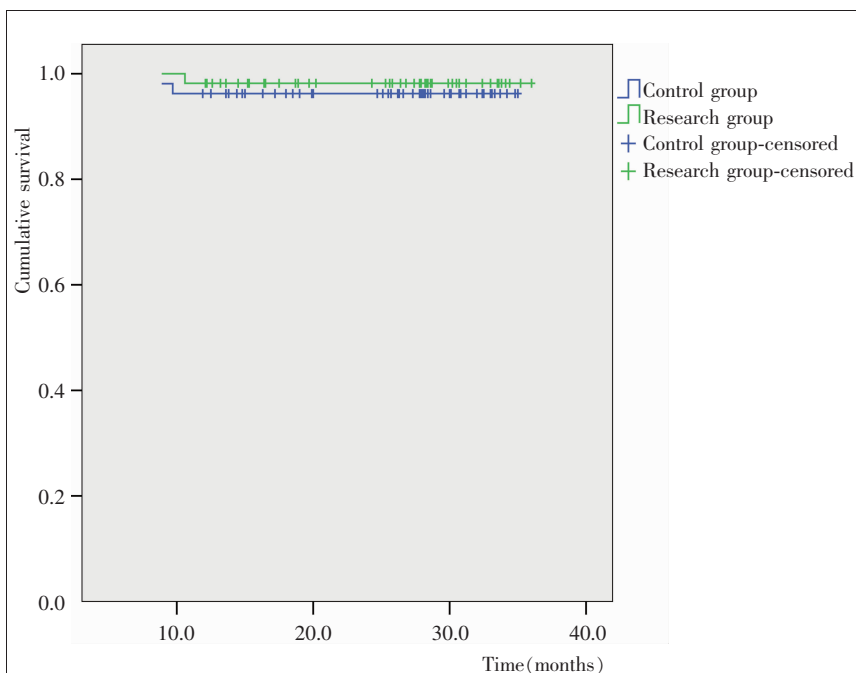


Figure 1 Survival curves of two groups

Table 2 The common acute side effects of radiochemotherapy in two groups

Side effects(Ⅲ~Ⅳ)	Research group	Control group	P
Leukopenia	8	6	0.52
Stomatitis	20	11	0.07
Skin response	11	9	0.69
Nausea/vomiting	18	10	0.10

3 讨 论

同期放化疗的优点在于化疗可增加放射线的敏感性,减少远处转移,进而提高肿瘤的局部控制率,降低局部复发率及远处转移率^[3]。经过多年的临床观察,证实联合使用放疗和顺铂化疗,无论是肿瘤的局部控制率还是5年生存率都有显著改善^[4-6]。尽管同期放化疗目前是局部晚期鼻咽癌患者首选的治疗方案,但对于鼻咽部巨大肿块、颅底骨质破坏严重、副鼻窦、颞下窝、眼球等多处结构受侵犯,颈部淋巴结转移病灶较大(>5cm)的患者,局部残留率、复发率及远处转移率仍然较高,同期放化疗也面临着疗效瓶颈,其原因可能与肿瘤负荷大,肿瘤细胞缺血、缺氧,导致乏氧细胞数量增多以及细胞增殖周期减慢、放、化疗敏感性下降有关。因此如何解决这一难题,进一步提高治疗效果,改善患者的预后是目前鼻咽癌研究中的热点与难点。

鼻咽部肿瘤供血网丰富,咽升动脉及颌内动脉为其主要供血动脉,通过 Seldinger 技术经右股动脉穿刺插管超选择性双侧颈外动脉 DSA 造影,了解肿瘤供血动脉情况,选择病灶的供血动脉,插管至供血动脉近段主干,注入化疗药物。选择性动脉灌注化疗可大大提高肿瘤局部的药物浓度,能在短时间杀死大量癌细胞,使肿瘤缩小,迅速降低肿瘤负荷,减少乏氧细胞,增强放疗敏感性,另一方面促进肿瘤细胞快速进入增殖期,又可提高化疗药物的抗癌活性,为下一步的治疗创造有利条件^[7],从理论上具有同时为放、化疗增效的作用。

基于上述的理论基础,我们设计采用介入联合同期放化疗的方法治疗局部晚期鼻咽癌患者,并进行临床疗效、不良反应等方面的研究,通过对结果的总结、分析,初步判断该方法是否存在一定的临床价值,以便为今后鼻

咽癌的治疗提供新思路以及更多的理论、临床依据。在本实验中,研究组病例 CR 30 例,PR 21 例,SD 3 例,PD 1 例,RR 为 92.7%;对照组病例 CR 22 例,PR 20 例,SD 6 例,PD 5 例,RR 为 79.2%,疗效差异有统计学意义,其结果与国内文献报道水平相似^[8]。从统计学结果来看,介入联合同期放化疗对于局部晚期鼻咽癌的近期疗效与同期放化疗相比确有一定程度的提高,但因为样本数量不充足,关于介入治疗后肿瘤细胞对放射线的敏感性是否得到明显增强,从而使两种治疗方式产生实际协同作用,提升疗效等问题目前还难以获得确切结论,仍有待进一步探讨,因此我们考虑继续增加样本数量作进一步深入研究以期获得更客观、真实的数据。另外两组的生存率分别为 98.2%与 96.2%,暂时未发现有显著性差异,而更远期的生存资料数据仍有待通过继续随访来加以研究。

关于不良反应,主要为鼻咽癌放射治疗过程中

所引起的急性放射反应以及化疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时对机体正常组织、器官所造成的损害,还有两者的协同、叠加作用后对正常组织放射性损伤的加重。最常见的急性反应为口腔炎,即口腔黏膜损伤、口干,骨髓抑制和消化道反应,反应程度基本上都在可控制范围内,经对症、支持治疗后均有好转,除极少部分患者因反应重延长治疗时间外,其余患者都能顺利按期完成治疗。研究组进行了介入手术后再联合同期放化疗,相关的不良反应程度与对照组相比,差异并无统计学意义。但从现有数据分析,研究组在造血系统、消化系统、皮肤等方面出现重度反应的患者数量明显超过对照组,因此随着样本数目的进一步扩大,统计学结论有可能会随之发生变化,另外本研究仅观察了急性放射反应情况,远期反应及并发症等仍需长期随访,进一步观察,若研究组不良反应程度明显超过对照组,则该治疗模式能否让充分让患者受益,仍需深入探讨。

综上所述,对于局部晚期(Ⅲ、Ⅳa期)鼻咽癌患者,介入治疗联合同期放化疗与同期放化疗相比,近期疗效有一定程度的提高,放、化疗急性不良反应程度无显著差别,但前者重度不良反应的患者数量明显较后者多,最后结论仍需扩大样本数量继续进行研究,而患者更远期的疗效以及生活质量状况则有待随访结果统计后才能获得客观的结论。

参考文献:

- [1] Cheng SH, Jian JJ, Tsai SV, et al. Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(5):1323-1330.
- [2] Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Phase III study of concurrent versus radiotherapy alone of advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(4):631-637.
- [3] Wolden SL, Zelefsky MJ, Kraws DH, et al. Accelerated concomitant boost radiotherapy and chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(4):1105-1110.
- [4] Zhang L, Zhao C, Ghimire B, et al. The role of concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma among endemic population: a meta-analysis of the phase III randomized trials [J]. *BMC Cancer*, 2010, 15:558.
- [5] Chen QY, Wen YF, 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.
- [6] 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.
- [7] Meng ZW, He EH, Meng ZL, et al. Timing changes of apoptosis and proliferating cells nuclear antigen after intra-arterial infusion chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology*, 2000, 14(8):357-358. [孟兆伟, 何恩海, 孟兆莲, 等. 介入化疗对鼻咽癌细胞凋亡和增殖的影响[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2000, 14(8):357-358.]
- [8] Wang G, Bi XX, Zhong XP. The clinical value of combination of transcatheter superselective intra-arterial chemotherapy in the combined treatment of advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Research and Clinic*, 2006, 18(10):674-675. [王革, 毕晓霞, 钟小鹏. 经导管超选择动脉灌注化疗在中晚期鼻咽癌综合治疗中的价值[J]. *肿瘤研究与临床*, 2006, 18(10):674-675.]