

诱导化疗加同期放化疗治疗 $T_{3-4}N_{2-3}M_0$ 期鼻咽癌的前瞻性随机对照研究

高健全,高天生,董智荣,董桂宏,李 赓,吴惠惠,范小玲

(梧州市红十字会医院,广西 梧州 543002)

摘要: [目的] 评价诱导化疗加同期放化疗治疗 $T_{3-4}N_{2-3}M_0$ 期鼻咽癌的疗效。 [方法] 2008年5月至2009年6月112例 $T_{3-4}N_{2-3}M_0$ 期鼻咽癌患者随机分为试验组和对照组,两组患者均接受相同的放疗方案。试验组57例接受诱导化疗加同期放化疗,对照组55例接受单纯同期放化疗,诱导化疗方案为PF方案,即DDP $30\text{mg}/\text{m}^2$, $d_{1-3}+5\text{-Fu } 450\text{mg}/\text{m}^2$, d_{1-3} , 1次/3周,共2个周期。同期放化疗在诱导化疗结束后3周进行,方案为DDP $40\text{mg}/\text{m}^2$,每周1次。 [结果] 中位随访42个月,随访率98.2%,全组3年总生存率为79.3%,试验组和对照组3年总生存率、无瘤生存率、无远处转移生存率、无复发生存率分别为80.5% vs 76.2% ($P=0.937$); 63.1% vs 57.9% ($P=0.653$); 68.2% vs 62.6% ($P=0.692$); 84.1% vs 74.4% ($P=0.345$)。试验组3~4级白细胞减少、黏膜炎发生率分别是21.1%和31.6%,显著高于对照组的5.5%和9.1% ($P<0.05$)。 [结论] 诱导化疗加同期放化疗与单纯同期放化疗相比并不能提高 $T_{3-4}N_{2-3}M_0$ 期鼻咽癌3年总生存率、无瘤生存率、无远处转移生存率和无复发生存率。建议推行大样本随机临床对比研究,以进一步明确诱导化疗加同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效。

关键词: 鼻咽肿瘤;诱导化疗;同期放化疗;常规分割;生存率

中图分类号: 739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)03-0161-05

A Prospective and Randomized Study of Induction Chemotherapy Combined with Concurrent Chemoradiotherapy in the Treatment for Nasopharyngeal Carcinoma Stage $T_{3-4}N_{2-3}M_0$

GAO Jian-quan, GAO Tian-sheng, DONG Zhi-rong, et al.

(Wuzhou Red Cross Hospital, Wuzhou 543002, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the clinical response of induction chemotherapy combined with concurrent chemoradiotherapy. [Methods] From May 2008 to June 2009, a total of 112 patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) stage $T_{3-4}N_{2-3}M_0$ were randomized into test group (57 patients) and control group (55 patients). Two groups received the same radiotherapy. Test group received induction chemotherapy combined with concurrent chemoradiotherapy and control group received concurrent chemoradiotherapy alone. The induction chemotherapy regimen including DDP ($30\text{mg}/\text{m}^2$, d_{1-3}), continuous 5-Fu infusion ($450\text{mg}/\text{m}^2$, d_{1-3}) every 3 weeks for 2 cycles. Concurrent chemotherapy regimen was DDP ($40\text{mg}/\text{m}^2$, once a week) for all patients. [Results] Median follow-up for patients was 42 months. The overall survival (OS) rate was 79.3%. The 3-year OS rate was 80.5% in test group and 76.2% in control group ($P=0.937$). The disease free survival (DFS) rate was 63.1% in test group and 57.9% in control group ($P=0.653$). The distance metastasis free survival (DMFS) rate was 68.2% in test group and 62.6% in control group ($P=0.692$). The recurrence free survival (RFS) rate was 84.1% in test group and 74.4% in control group ($P=0.345$). Mucositis and leukopenia grade 3~4 were higher in test group than those in control group significantly (31.6% vs 9.1%, 21.1% vs 5.5%, $P<0.05$). [Conclusion] Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy could not improve the 3-year OS rate, DFS rate, DMFS rate and RFS rate in NPC patient stage $T_{3-4}N_{2-3}M_0$ comparing with concurrent chemoradiotherapy alone. The benefits of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for patients with NPC should be further investigated in large and random samples.

Subject words: nasopharyngeal neoplasms; induction chemotherapy; concurrent chemoradiotherapy; conventional fraction; survival rate

鼻咽癌对放疗敏感,早期鼻咽癌单纯放疗即可

取得较好的疗效,但初诊时大多已是局部晚期,单纯放疗效果较差,局部复发和远处转移是治疗失败的

收稿日期:2012-12-28;修回日期:2013-01-18

主要原因^[1],寻找降低局部复发率和远处转移率的治疗方案是目前研究的热点。同期放化疗加辅助化疗目前被认为是局部晚期鼻咽癌的标准治疗模式,其疗效的提高主要表现为局部控制率的提高,对生存率无影响,且不能降低远处转移率^[2]。诱导化疗加同期放化疗是鼻咽癌研究的热点,被认为是最有可能降低远处转移提高生存的综合治疗方式。笔者从2008年5月起开展了一项随机对照研究,通过比较诱导化疗加同期放化疗与单纯同期放化疗治疗T₃₋₄N₂₋₃M₀期鼻咽癌的疗效差异,寻找放化疗综合治疗局部晚期鼻咽癌的最佳结合模式。

1 资料与方法

1.1 入组条件

①病理学确诊初治的T₃₋₄N₂₋₃M₀期(采用1992年福州分期,MRI扫描确定)鼻咽癌患者;

②病理类型为非角化型或未分化型癌(WHO病理分型Ⅱ型或Ⅲ型);

③年龄18~60岁,KPS评分≥80分;

④肝、肾功能等正常,无放化疗禁忌证;

⑤血常规:HB≥100g/L,WBC≥4×10⁹/L,PC≥100×10⁹/L;

⑥无其他恶性肿瘤病史。2008年5月至2009

年6月符合入组条件的112例T₃₋₄N₂₋₃M₀期鼻咽癌患者随机分为诱导化疗加同期放化疗组(试验组)57例和单纯同期放化疗组(对照组)55例。两组各项指标均具有可比性(Table 1)。

1.2 治疗方法

试验组在放疗之前接受2周期诱导化疗,诱导化疗结束后3周开始同期放化疗,诱导化疗方案为PF方案,即DDP(顺铂)30mg/m²,d₁₋₃+5-Fu(氟尿嘧啶)450mg/m²,d₁₋₃,21d为1个周期,同期化疗方案为DDP 40mg/m²,每周1次,放疗采用10MV X射线或⁶⁰Co-γ射线常规分割等中心照射,2.0Gy/次,5次/周,鼻咽照射70~74Gy,颈部阳性淋巴结照射60~70Gy,预防区域照射50Gy,对照组仅接受同期放化疗,方案与试验组相同。

1.3 评价指标

评价急性不良反应(皮肤、黏膜毒性采用RTOG急性放射损伤分级标准,系统毒性采用WHO抗癌药物毒副反应分级标准)、总生存率、无瘤生存率、无远处转移生存率和无复发生存率。

1.4 随访方法

治疗结束后2年内每3个月随访1次,第3、4年每6个月随访1次,第5年后每年随访1次。随访内容包括患者的主诉、常规体格检查、纤维鼻咽镜检查、胸部X线照片或CT、鼻咽及颈部MRI、腹部B超、骨ECT。诊断复发和(或)转移的依据包括患者的症状、体征、病理诊断和影像学诊断。

1.5 统计学处理

应用SPSS13.0软件对两组资料行 χ^2 检验,相关生存率用Kaplan-Meier法计算,比较用Log-Rank检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗完成情况

112例患者均按计划完成放疗。试验组的57例患者均完成2个周期诱导化疗,55例患者完成7次同期化疗,2例患者完成6次同期化疗,对照组54例患者完成7次同期化疗,1例患者完成6次同期化疗。

2.2 随访情况

截止2012年10月,中位随访42个月,所有患者均随访3年以上,2例失访,随访率98.2%。

Table 1 Characteristics of the two groups

Characteristic features	Test group (n=57)	Control group (n=55)	χ^2	P
Age(years)				
18~50	41	33	1.777	0.183
51~60	16	22		
Sex				
Male	43	39	0.293	0.588
Female	14	16		
WHO classification				
Ⅱ	3	2	0.174	0.677
Ⅲ	54	53		
T staging				
T ₃	16	15	0.009	0.925
T ₄	41	40		
N staging				
N ₂	48	49	0.575	0.448
N ₃	9	6		
Clinical staging				
Ⅲ	14	11	0.336	0.562
Ⅳa	43	44		

2.3 急性不良反应

所有患者均完成放疗,无相关死亡。3~4 级白细胞下降和黏膜炎发生率试验组显著高于对照组 ($P < 0.05$),其他如 3~4 级的贫血、血小板减少、肝功能损害、肾功能损害、呕吐、颈部皮炎发生率两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (Table 2)。

Table 2 Comparison of grade 3~4 acute toxicities between two groups[n(%)]

Acute toxicities	Test group (n=57)	Control group (n=55)	χ^2	P
Leukopenia	12(21.1)	3(5.5)	5.871	0.015
Anemia	0	0	-	-
Thrombocytopenia	0	0	-	-
Vomiting	5(8.8)	3(5.5)	0.099	0.753
Hepatic impairment	0	0	-	-
Renal impairment	0	0	-	-
Mucositis	18(31.6)	5(9.1)	8.674	0.003
Skin reaction	9(15.8)	3(5.5)	3.125	0.077

2.4 生存情况

全组 3 年总生存率为 79.3%,试验组和对照组 3 年总生存率分别 80.5% 和 76.2% ($P=0.937$) (Figure 1)。3 年无瘤生存率分别为 63.1% 和 57.9% ($P=0.653$) (Figure 2)。3 年无远处转移生存率分别为 68.2% 和 62.6% ($P=0.692$) (Figure 3)。3 年无复发生存率分别为 84.1% 和 74.4% ($P=0.345$) (Figure 4)。两组 3 年生存情况相比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

局部复发与 T 分期关系密切,远处转移与 N 分期密切相关, $T_{3-4}N_{2-3}M_0$ 期鼻咽癌治疗失败的主要原因是局部复发和远处转移^[3,4]。如何降低局部晚期鼻咽癌的局部复发率和远处转移率是目前研究的热点。以放化疗相结合的综合治疗被认为是可以提高局部晚期鼻咽癌生存率的治疗方法。理论上诱导化疗不但能缩小肿瘤体积,增加肿瘤对放疗的敏感性,还能杀灭潜在的远处转移灶,预防远处转移的发生。孙瑞等^[5]的研究结果显示以顺铂为基础的诱导化疗加放疗能够改善局部晚期鼻咽癌患者的无远处转移生存率和总生存率。有研究^[6]显示同期放化疗加辅助化疗与单纯放疗相比能够提高局部晚期鼻咽癌的局部控制率和生存率,但并不能降低远处转移率,且

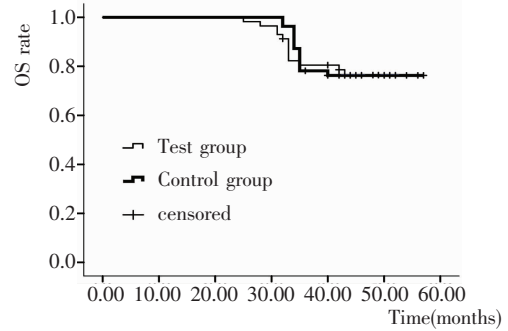


Figure 1 Comparison of OS rate between test group and control group ($P=0.937$)

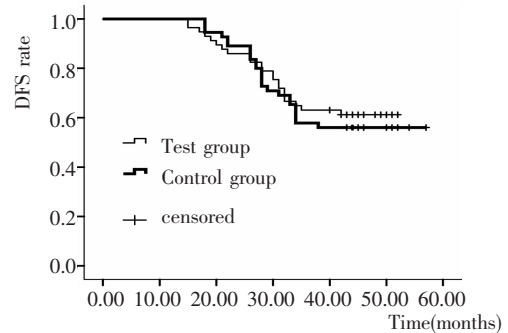


Figure 2 Comparison of DFS rate between test group and control group ($P=0.653$)

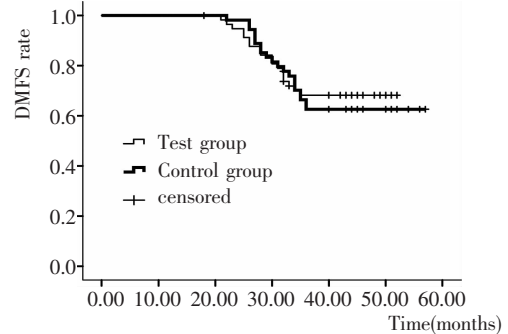


Figure 3 Comparison of DMFS rate between test group and control group ($P=0.692$)

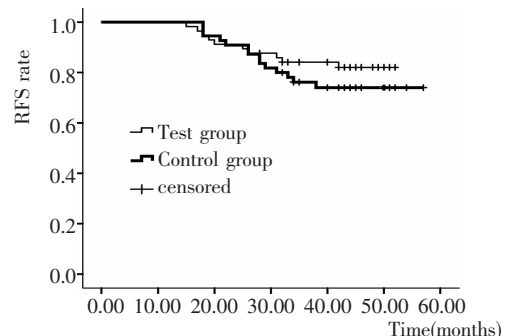


Figure 4 Comparison of RFS rate between test group and control group ($P=0.345$)

不良反应大,生存率的提高主要得益于局部控制率的提高,虽然该治疗方案在欧美地区被认为是治疗局部晚期鼻咽癌的标准方案,但在鼻咽癌的高发地区并不完全认同,中国香港 Lee 等^[2]的研究结果显示同期放化疗加辅助化疗只提高无局部区域复发生存率和无瘤生存率,对远处转移率和总生存率无影响,且同期放化疗急性和后期不良反应(听力下降)增加。Chen 等^[7]研究发现同期放化疗加辅助化疗与单纯同期放化疗相比,1 年和 2 年总生存率、无病生存率、无远处转移生存率、无原发灶失败生存率均无显著性差异。目前的证据是同期放化疗明显优于单纯放疗^[8],此方案已作为高发地区的标准治疗方案。但是同期放化疗患者的远处转移率仍居高不下,因此有学者尝试采用诱导化疗加同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌,获得了良好的疗效^[9-12]。Hui 等^[11]应用顺铂加多西紫杉醇诱导化疗 2 周期,联合顺铂同期放化疗作试验组,设同期放化疗为对照组,结果显示,两组在同期放化疗期间,急性不良反应无统计学差异,诱导化疗加同期放化疗提高了 3 年生存率(94.1% vs 67.7%, $P=0.012$)。许婷婷等^[13]对 114 例 N₃ 期鼻咽癌的临床资料进行分析,结果显示,单纯放疗、同期放化疗、诱导化疗加同期放化疗、同期放化疗加辅助化疗的 5 年总生存率分别为 17%、51%、68%、71% ($\chi^2=15.44$, $P=0.001$),5 年无转移生存率分别是 17%、54%、72%、80% ($\chi^2=19.28$, $P=0.000$),得出的结论是诱导化疗加同期放化疗及同期放化疗加辅助化疗均较单纯同期放化疗更具优势。

本资料显示,两组 3~4 级急性不良反应表现为白细胞减少、呕吐、黏膜炎、颈皮炎,但只有 3~4 级白细胞减少和黏膜炎发生率试验组显著高于对照组,提示化疗与放疗联合应用有加重急性反应组织损伤的趋势,但能按计划完成放疗,表明患者对诱导化疗加同期放化疗的耐受性和依从性较好,明显好于 Intergroup 0099^[14]试验的依从性和耐受性。试验组和对照组 3 年总生存率、无瘤生存率、无远处转移生存率、无复发生存率分别 80.5% vs 76.2% ($P=0.937$); 63.1% vs 57.9% ($P=0.653$); 68.2% vs 62.6% ($P=0.692$); 84.1% vs 74.4% ($P=0.345$), 两组生存情况比较差异无统计学意义,这与 Hui 等^[11]的研究结果相反,这可能与本组资料 IVa 期病例所占比例较多[试验组 75.4% (43/57)、对照组 80.0% (44/55) 为 IVa

期病例] 以及 2 周期 DF 方案化疗对潜在的微小转移灶的作用有限有关。

综上所述,本研究表明诱导化疗加同期放化疗与单纯同期放化疗治疗 T₃₋₄N₂₋₃M₀ 期鼻咽癌的疗效相近,3 年总生存率、无瘤生存率、无远处转移生存率、无复发生存率均无显著性差异,但本研究样本量不大,仅行 2 周期诱导化疗,随访时间较短,因此尚需进行大样本的随机临床对比研究,才能明确诱导化疗加同期放化疗对提高局部晚期鼻咽癌的疗效是否优于单纯同期放化疗。

参考文献:

- [1] Chen CY, Han F, Zhao C, et al. Long-term results of 934 nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2008, 17(6): 411-415. [陈春燕, 韩非, 赵充, 等. 934 例鼻咽癌单纯放疗远期疗效分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2008, 17(6): 411-415.]
- [2] Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(28): 6966-6975.
- [3] Gao YS, Ying HM, Xiong XP, et al. Induction chemotherapy followed by radiotherapy and adjuvant chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2007, 16(4): 241-244. [高云生, 应红梅, 熊小鹏, 等. 局部晚期鼻咽癌放疗与化疗综合治疗的生存分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, 16(4): 241-244.]
- [4] Huang PY, Mai HQ, Guo X, et al. Concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for T₃₋₄N₀₋₁M₀ and T₁₋₄N₂₋₃M₀ nasopharyngeal carcinoma after induction chemotherapy [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2010, 19(5): 387-390. [黄培钰, 麦海强, 郭翔, 等. 晚期鼻咽癌诱导化疗+同步放化疗与诱导化疗+放疗疗效比较[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2010, 19(5): 387-390.]
- [5] Sun R, Wu SX, Zhao C, et al. Evaluation of effect of induction chemotherapy followed by radiotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Journal of Chinese Oncology, 2007, 13(5): 372-376. [孙瑞, 吴少雄, 赵充, 等. 评估诱导化疗在局部晚期鼻咽癌放疗治疗中的作用[J]. 肿瘤学杂志, 2007, 13(5): 372-376.]
- [6] 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.
- [7] Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomized controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(2): 163-171.
- [8] Yang AK, Liu TR, Guo X, et al. Concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a Meta-analysis [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2008, 43(3): 218-223. [杨安奎, 刘天润, 郭翔, 等. 同步放化疗与单纯放疗在晚期鼻咽癌中疗效比较的 Meta 分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 43(3): 218-223.]
- [9] Ferrari D, Chiesa F, Codeca C, et al. Locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by radiotherapy and concurrent cisplatin: a phase II study [J]. Oncology, 2008, 74(34): 158-166.
- [10] Palazzi M, Orlandi E, Bossi P, et al. Further improvement in outcomes of nasopharyngeal carcinoma with optimized radiotherapy and induction plus concomitant chemotherapy: an update of the Milan experience [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 74(3): 774-780.
- [11] 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.
- [12] Hu FJ, Chen XZ, Jiang F, et al. Preliminary results of neoadjuvant chemotherapy plus concomitant chemotherapy and intensity modulated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Journal of Chinese Oncology, 2009, 15(5): 384-387. [胡福军, 陈晓钟, 姜锋, 等. 局部晚期鼻咽癌新辅助化疗加同期调强放化疗的初步结果[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(5): 384-387.]
- [13] Xu TT, Hu CS, Wang XS, et al. Comparing treatment outcomes of different chemotherapy sequences during radiochemotherapy for stage N₃ nasopharyngeal carcinoma [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2011, 20(3): 181-185. [许婷婷, 胡超苏, 王孝深, 等. 放化疗中不同化疗方式对 N₃ 期鼻咽癌预后影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2011, 20(3): 181-185.]
- [14] 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.

关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统, 该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能, 通过网上投稿、网上查稿、网上审稿, 实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理, 从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言, 该系统最大的优点是支持在线投稿, 方便作者及时了解稿件处理进程, 缩短稿件处理时滞。使用过程中具体注意事项如下:

(1) 第 1 次使用本系统投稿的作者, 必须先注册, 才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码, 该用户名密码长期有效。

(2) 已注册过的作者, 请不要重复注册, 否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码, 可以致电编辑部查询。

(3) 作者投稿请点击“作者登录”, 登陆后按照提示操作即可。投稿成功后, 系统自动发送回执邮件, 作者投稿后请随时关注邮箱提示, 也可随时点击“作者登录”, 获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4) 网上投稿成功 1 周内, 请将稿件处理费 20 元通过邮局汇款至编辑部(务必注明第一作者姓名、稿号和详细地址); 并将以下文件邮寄至编辑部: ①单位介绍信, 文章若属于基金项目资助的, 附上基金项目批文的复印件; ②版权转让协议(在我刊网站“信息公告”下载)。编辑部收到稿件处理费和上述文件后, 稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后, 我刊只接受网上投稿, 不再接收电子邮件和纸质稿, 《肿瘤学杂志》网址: <http://www.chinaoncology.cn>

如有任何问题, 请与编辑部联系! 联系电话: 0571-88122280。

《肿瘤学杂志》编辑部