局部晚期鼻咽癌调强放疗联合含奈达铂不同方案同期化疗的疗效分析

王　雪,郭文杰,许建华,尹　丽,陈　猛,吴　婧,王德军,陈　薇,宗　丹,何　侠

(南京医科大学附属江苏省肿瘤医院,江苏 南京 210009)

摘　要:[目的]评价调强放疗联合含奈达铂方案化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床疗效及不良反应。[方法]166 例Ⅲ、Ⅳa 期初治鼻咽癌患者接受调强放疗联合同期含奈达铂方案化疗。调强放疗采用鼻咽及全颈同步整合加量(SIB)技术,按两进程给予:鼻咽部剂量 70Gy/32F,颈部淋巴结剂量 66Gy/32F,颈部预防剂量高危区 60Gy/32F、低危区 50.4Gy/28F。放疗期间同步化疗 2 个周期,21d 为 1 个周期。含奈达铂化疗方案分为 3 组: FP(5-氟尿嘧啶+奈达铂)58 例;TP(紫杉醇+奈达铂)62 例;TFP(紫杉醇+5-氟尿嘧啶+奈达铂)46 例。分析比较 3 组患者的疗效和急性不良反应。[结果]166 例患者全部按计划完成同期放化疗。中位随访 43 个月,FP 组的 4 年总生存率、局部控制率、区域控制率及无远处转移生存率分别为 81.5%、93.0%、98.2%、79.0%,TP 组为 81.7%、91.4%、96.8%、82.0%,TFP 组为 84.7%、90.8%、93.3%、81.9%。3 组间比较总生存率(P=0.752)、局部控制率(P=0.961)、区域控制率(P=0.423)及无远处转移生存率(P=0.836)均无显著性差异。治疗相关不良反应主要为骨髓抑制、胃肠道反应、放射性口腔黏膜炎。3 组患者Ⅲ~Ⅳ级急性不良反应发生率分别为 17.2% *vs* 22.6% *vs* 41.3%,差异有显著性(P=0.016),TFP 组较 TP 组及 FP 组发生率明显增加(P=0.037,P=0.007)。多因素分析结果表明 N 分期是影响患者总生存率(P=0.036)和无远处转移生存率(P=0.037)的独立预后因素。[结论]调强放疗联合同期含奈达铂方案化疗治疗局部晚期鼻咽癌,可获得较好肿瘤控制和生存率,患者顺应性好,反应可耐受。TFP 三药方案较 FP、TP 两药方案急性不良反应的发生明显增加,临床疗效相近。N 分期是影响预后的主要因素,远处转移是治疗失败的主要原因。

主题词:鼻咽肿瘤;放射疗法;药物疗法;奈达铂

中图分类号:R739.63　　**文献标识码:**A　　**文章编号:**1671-170X(2013)06-0454-07

Clinical Outcomes of Concurrent Nedaplatin-based Chemotherapy and Intensity-modulated Radiotherapy for Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

WANG Xue,GUO Wen-jie,XU Jian-hua,et al.

(*Affiliated Cancer Hospital of Jiangsu Province,Nanjing Medical University,Nanjing* 210009,*China*)

Abstract: [Purpose] To evaluate the efficacy and toxicities of nedaplatin (NDP)-based chemotherapy concurrent with intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment for patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). [Methods] One hundred and sixty-six locally advanced NPC patients with stage Ⅲ to Ⅳa received IMRT concurrent with NDP-based chemotherapy.Simutaneous integrated boost (SIB) technique to a whole field encompassing nasopharyngeal carcinoma and full neck were used in IMRT. The total prescription dose according to the two processes of IMRT was 70Gy/32F to gross target volume to nasopharynx (GTVnx),66Gy/32F to positive neck lymph nodes (GTVnd),60Gy/32F to clinical target volume 1 with high risk of metastasis (CTV1),50.4Gy/28F to clinical target volume 2 with lower risk of metastasis(CTV2).Two courses of NDP-based chemotherapy were delivered during radiotherapy, each for 21 days. Concurrent NDP-based chemotherapy were divided into three groups: FP group (5-fluorouracil+NDP,n=58),TP group (taxol+NDP,n=62) and TFP group (taxol+5-fluorouracil+NDP,n=46). The efficacy and acute toxicities of each group were analyzed. [Results] All patients completed concurrent chemo-radiotherapy. With a median follow-up of 43 months, the 4-year overall survival rates (OS),local control (LC),regional control (RC),and distant metastasis-free survival(DMFS) were 81.5%,93.0%,98.2%,79.0% in FP group,81.7%,91.4%, 96.8%,82.0% in TP group,and 84.7%,90.8%,93.3%,81.9% in TFP group,respectively. However,no significant difference of OS (P=0.752),LC (P=0.961),RC (P=0.423) and DMFS (P=0.836) was observed in the three groups. The most common treatment-related toxicities included

通讯作者:何　侠,主任医师,博士;江苏省肿瘤医院放疗科,江苏省南京市百子亭 42 号(210009);E-mail:hexia2003@tom.com。

收稿日期:2013-04-30;**修回日期:**2013-05-28

myelosuppression, gastrointestinal symptoms and oral mucositis. Those of grade Ⅲ~Ⅳ acute toxicities were 17.2%, 22.6%, 41.3% respectively, with significant difference in the three groups (P=0.016). The TFP group experienced more grade Ⅲ~Ⅳ acute toxicities in comparing to TP or FP group (P=0.037, P=0.007). Multivariate Cox regression analysis revealed that N-classification was an independent prognostic factor for OS(P=0.036) and DMFS (P=0.037). [Conclusion] IMRT concurrent with NDP-based chemotherapy provide favorable local control and OS with strong compliance and acceptable toxicities for locally advanced NPC. TFP regimen shows a similar efficacy with TP or FP regimens in tumor control and overall survival, but with an increasing acute toxicities incidence. N-classification is the main influencing factor of prognosis, distant metastasis remains the most difficult treatment challenge for patients with locally advanced NPC.

Subject words: nasopharyngeal neoplasms; radiotherapy; chemotherapy; nedaplatin

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是一种起源于鼻咽上皮细胞的恶性肿瘤，高发于我国南方地区。由于鼻咽位置深在，早期临床症状不明显，且鼻咽周围解剖结构特殊，肿瘤易通过各种空隙及颅底孔道浸润周围重要的器官，约70%以上患者初诊时已为局部区域晚期。每3周大剂量含顺铂(100mg/m^2)同期放化疗被认为是局部进展期鼻咽癌的标准治疗手段，但其不良反应大，尤其是鼻咽癌高发区的亚洲人对大剂量顺铂的依从性较欧美人更差。奈达铂(NDP)是第二代铂类抗肿瘤药物，其抗癌谱广，特别是对鳞癌的疗效较其他铂类化合物更好。除造血系统外，奈达铂的不良反应均明显低于顺铂，且无需水化，大大提高患者治疗的耐受性，近年来被广泛应用于头颈部鳞癌的治疗。本研究旨在比较3种含奈达铂方案联合调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)同期治疗Ⅲ~Ⅳa期鼻咽癌，观察其疗效及毒副反应。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2008年12月~2009年11月间在江苏省肿瘤医院接受同步放化疗的初治局部进展期鼻咽癌患者共166例，病理类型均为低分化鳞癌。所有患者均符合如下入组标准：①我国鼻咽癌2008分期Ⅲ、Ⅳa期；②KPS评分≥70分；③治疗前均行鼻咽和颈部增强MRI扫描；④无严重的心、肝、肾功能障碍等放化疗禁忌证；无其它严重内科合并症及其他恶性肿瘤。按照不同的化疗方案分为NDP+5氟尿嘧啶(5-Fu)(PF)方案同期放化疗组58例；紫杉醇+NDP(TP)方案同期放化疗组62例；紫杉醇+NDP+5-Fu(TPF)同期放化疗组46例，各组患者的临床一般资料无差异(Table 1)。

1.2 治疗方法

3组患者均采用鼻咽和全颈部一体化照射野

Table 1 Clinical characteristics of 3 groups

Clinical features	FP (n=58)	TP (n=62)	TFP (n=46)	P
Gender				
Male	40	40	36	0.300
Female	18	22	10	
Age(years)				
<60	47	47	38	0.645
≥60	11	15	8	
Performance status				
90	12	17	11	
80	41	43	33	0.675
70	5	2	2	
T classification				
T_1	0	3	0	
T_2	6	12	6	0.107
T_3	33	23	21	
T_4	19	24	19	
N classification				
N_0	1	1	1	
N_1	8	4	4	0.495
N_2	44	49	32	
N_3	5	8	9	
Clinical stage				
Ⅲ	34	34	22	0.534
Ⅳa	24	28	24	

调强放疗,剂量给予采用同期整合加量技术(SIB)。放疗具体实施方法同黄生富等[1]报道。鼻咽原发灶(GTV1):66~76Gy/32F, 颈部阳性淋巴结(GTV2):65~70Gy/32F,高危预防区(CTV1):56~60Gy/32F,低危预防区 (CTV2):50~52Gy/28F。累积照射剂量至60~66Gy 时复查头颈部 MRI 了解肿瘤退缩情况,对部分明显残留病灶行二次定位 CT,重新勾画靶区,缩野加量,剂量一般为:GTV1 5Gy/2F、GTV2 5~10Gy/2~4F。同期化疗方案:FP 组为 NDP 80mg/(m^2·d),d_1,静脉滴注;5-Fu 500mg/(m^2·d),$d_{1\sim5}$ 静脉滴注, 每 3 周重复,共予两程。TP 组为 NDP 80mg/(m^2·d),d_1,静脉滴注;紫杉醇 135mg/(m^2·d),d_1 静脉滴注,每 3 周重复,共予两程。TFP 组为 NDP 80mg/(m^2·d),d_1,静脉滴注;5-Fu 500mg/(m^2·d),$d_{1\sim5}$, 静脉滴注, 紫杉醇 135mg/(m^2·d),d_1,静脉滴注,每 3 周重复,共予两程。治疗期间每周检查血象、血生化,当出现严重腹泻时停用 5-Fu,出现Ⅳ度骨髓抑制或口腔黏膜炎时暂停放射治疗。

1.3 疗效评价及随访

放疗结束第 1、3 个月复查鼻咽+颈部增强 MRI、纤维鼻咽镜评价近期疗效,其评价标准参照实体瘤治疗疗效评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无效或稳定(PD)、疾病进展(SD)。观察终点包括局部和/或区域复发、远处转移和死亡。总生存时间定义为从开始治疗之日至末次随访或患者出现死亡的时间段; 无远处转移生存时间定义为从开始治疗之日至末次随访或患者出现远处转移的时间段。治疗相关不良反应按照 RTOG/EORTC 放射损伤分级标准分为 0~Ⅳ度。

所有患者治疗结束后均定期随访复查,2 年内每 3 个月复查 1 次,2~5 年每 6 个月复查 1 次,5 年以上每年复查 1 次。复查内容包括:血常规、血生化、血清 EB 病毒学指标、头颈部 MRI、纤维鼻咽镜、胸部平片、腹部彩超,有远处转移征象时给予胸、腹部 CT 检查或同位素扫描。采用门诊或电话等形式随访,记录复发、远处转移及不良反应情况。

1.4 统计学处理

数据统计及分析采用 SPSS 17.0 软件处理,组间毒性反应比较采用χ^2 检验;累积生存率采用 Kaplan-Meier 方法进行计算, 组间比较采用 Log-Rank 检验,并绘制生存曲线;多因素分析采用 COX 回归模型。所有统计检验均采用双侧检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 随访情况

至末次随访时间 2013 年 2 月, 中位随访时间 43(15~51)个月,随访率 100.0%。

2.2 近期疗效

全组患者均可进行疗效评价。鼻咽原发灶 CR 率 FP 组、TP 组、TFP 组分别为 91.4%、93.5%、93.5%,χ^2=0.258,P>0.05,差异无统计学意义;颈部淋巴结转移灶 CR 率 FP 组、TP 组、TFP 组分别为 89.7%、91.9%、89.1%,χ^2=0.29,P>0.05,差异无统计学意义(Table 2)。

Table 2 Comparison of complete response

Groups	n	CR	
		Primary site	Cervical lymph nodes
FP	58	53	52
TP	62	58	57
TFP	46	43	41
P		0.880	0.886

2.3 远期疗效

全组患者局部区域复发共 18 例,其中鼻咽部复发 13 例,颈部淋巴结复发 6 例,鼻咽及颈部淋巴结同时复发 1 例,远处转移 31 例。死亡 26 例,其中肿瘤相关性死亡 24 例 (远处转移 23 例、局部复发 1 例),其他内科疾病相关性死亡 2 例(心脏病 1 例、脑卒中 1 例)。全组病例 4 年总生存率(OS)、局部控制率(LC)、区域控制率(RC)、无远处转移生存率(DMFS)分别为 81.8%、91.8%、96.3%、80.8%。FP 组出现 4 例局部复发,1 例淋巴结复发,12 例远处转移,9 例死亡;TP 组出现 5 例局部复发,2 例淋巴结复发,11 例远处转移,11 例死亡(包含 2 例内科疾病死亡);TFP 组出现 2 例局部复发,3 例淋巴结复发,8 例远处转移,6 例死亡。各组 4 年 OS 分别为 81.5%、81.7%、84.7% ,P=0.752;4 年 LC 分别为 93.0%、91.4%、90.8% ,P=0.961;4 年 RC 分别为 98.2%、96.8%、93.3% ,P=0.423;4 年 DMFS 分别为 79.0%、82.0%、81.9%,P=0.836(Figure 1~4)。

2.4 COX 多因素分析

将性别、年龄(<60 岁 *vs* ≥60 岁)、KPS 评分(<80 分 *vs* ≥80 分)、T 分期、N 分期、临床分期及化疗方案纳入 COX 回归模型进行多因素分析,结果显示 N 分期是无远处转移生存率和总生存率的独立

预后因素(Table 3,4)。

2.5 不良反应

全组 166 例患者全部完成治疗，未出现治疗相关死亡。急性不良反应主要表现为骨髓抑制、消化道反应、放射性口腔黏膜炎、轻-中度肝功能损害(Table 5)。其中 3 组病人出现Ⅲ~Ⅳ度血小板减少、消化道反应的差异有统计学意义。分别对血小板减少、消化道反应进行 3 组间两两比较后发现,TFP 组Ⅲ~Ⅳ度血小板减少发生率与 FP 组的差异有统计学意义(P<0.05),而 TP 与 TFP 组、TP 与 FP 组的差异无统计学意义；TFP 组严重消化道反应的发生率明显高于 FP 组和 TP 组(P 值均<0.05)。TFP 组、TP 组和 FP 组Ⅲ~Ⅳ级不良反应发生率分别为 41.3%、22.6%和 17.2%(P=0.016)，两两比较结果提示 TFP 组不良反应的严重程度明显高于 TP 组和 FP 组(P=0.037,P=0.007)。

晚期不良反应主要为口干症，放疗结束后 3 个月，Ⅰ级、Ⅱ级和Ⅲ级口干症发生率分别为 7.8%(13/166)、88.6%(147/166)、3.6%(6/166)。停止照射后,涎腺功能可逐渐恢复,至放疗后 2 年,Ⅱ级口干症减少至 12%，未观察到出现Ⅲ级以上口干症患者。5 例患者放疗结束后 2 年 MRI 发现颞叶放射性

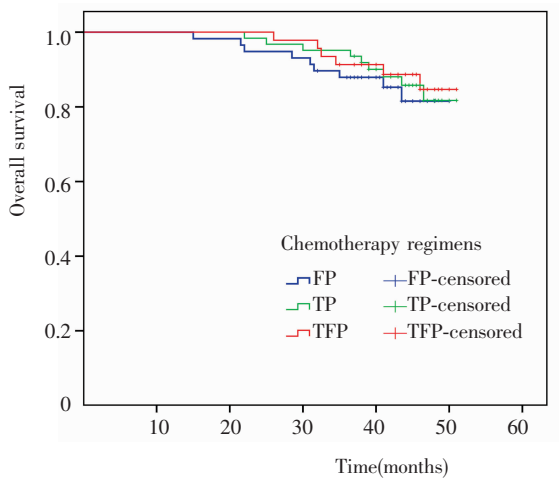

Figure 1 Kaplan-Meier estimate of overall survival according to chemotherapy regimens

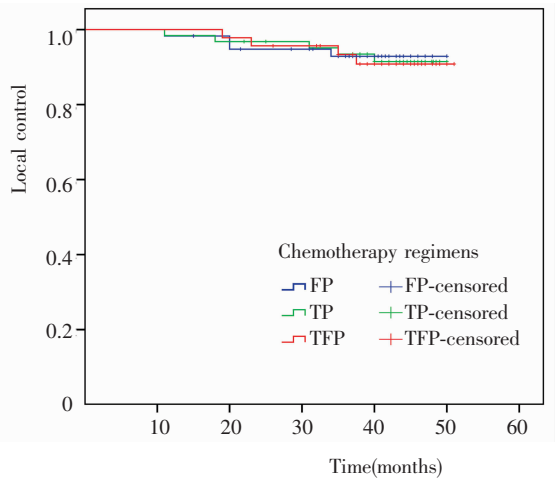

Figure 2 Kaplan-Meier estimate of local control rate according to chemotherapy regimens

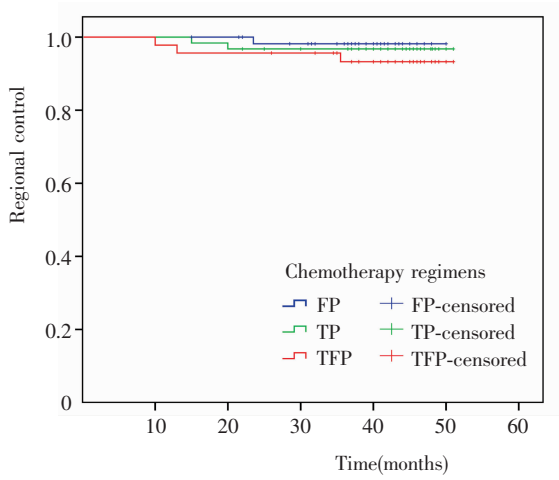

Figure 3 Kaplan-Meier estimate of regional control rate according to chemotherapy regimens

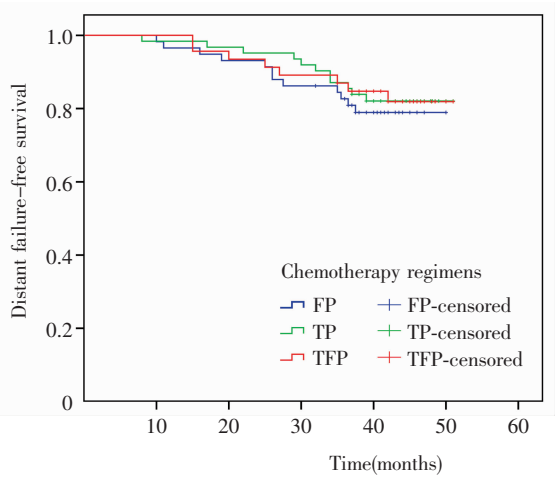

Figure 4 Kaplan-Meier estimate of distant failure-free survival according to chemotherapy regimens

Table 3 Multivariate Cox regression analyses of OS for 166 cases with locally advanced NPC patients

Factors	β	SE	Wald	*P*	RR	95%CI
Gender	0.143	0.483	0.088	0.767	1.154	0.448~2.972
Age	0.522	0.471	1.227	0.268	1.685	0.669~4.241
KPS	0.812	0.810	1.004	0.316	2.252	0.46~11.014
T stage	0.604	0.453	1.776	0.183	1.829	0.753~4.444
N stage	0.989	0.472	4.386	0.036	2.689	1.065~6.785
Clinical stage	−0.503	0.592	0.722	0.395	0.605	0.190~1.928
Chemotherapy	−0.220	0.275	0.638	0.425	0.803	0.468~1.377

Note: OS: overall survival, SE: standard error, CI: confidence interval, RR: relative risk, KPS: Karnofsky.

Table 4 Multivariate Cox regression analyses of OMFS for 166 cases with locally advanced NPC patients

Factors	β	SE	Wald	*P*	RR	95%CI
Gender	−0.320	0.433	0.005	0.942	0.969	0.415~2.265
Age	0.540	0.411	1.733	0.188	1.717	0.768~3.838
KPS	0.391	0.786	0.247	0.619	1.478	0.317~6.904
T classification	0.663	0.392	2.856	0.091	1.940	0.900~4.184
N classification	0.847	0.405	4.370	0.037	2.332	1.054~5.159
Clinical stage	−0.736	0.506	2.120	0.145	0.479	0.178~1.290
Chemotherapy	−0.170	0.239	0.508	0.476	0.844	0.528~1.347

Note: DMFS: distant failure-free survival, SE: standard error, CI: confidence interval, RR: relative risk, KPS: Karnofsky.

Table 5 Comparison of acute toxicities in each group

Acute toxicities	Groups	n	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅲ~Ⅳ(%)	*P*
Neutropenia	FP	58	19	24	8	1	15.5	
	TP	62	21	24	9	3	19.4	0.296
	TFP	46	12	16	10	5	32.6	
Thrombocytopenia	FP	58	20	5	0	0	0	
	TP	62	21	9	2	1	4.8	<0.001*
	TFP	46	14	8	2	2	8.7	
Liver dysfunction	FP	58	8	3	0	0	0	
	TP	62	10	4	2	0	3.2	0.583
	TFP	46	4	6	1	0	2.2	
Gastrointestinal symptoms	FP	58	15	17	0	0	0	
	TP	62	13	18	1	0	1.6	0.005▲
	TFP	46	12	21	3	0	6.5	
Mucositis	FP	58	25	31	2	0	3.5	
	TP	62	15	43	4	0	6.4	0.713
	TFP	48	12	31	3	0	6.5	

Note: * : The TFP group experienced more grade Ⅲ~Ⅳ thrombocytopenia in comparison with FP group (*P*=0.048). There were no significant difference between TFP and TP groups (*P*=0.720) or TP and FP groups (*P*=0.170).

▲ : The TFP group experienced more grade Ⅲ gastrointestinal symptoms in comparison with FP or TP groups(*P*=0.020, *P*=0.030).

脑病,但无临床症状和体征。1 例患者放疗后 6 个月发现鼻咽坏死腔，予鼻咽冲洗半年后坏死腔基本消失。全组病例未观察到后组颅神经损伤及张口受限。

3 讨 论

NDP 是第二代有机铂类抗癌药物,其作用机制为与水结合产生多种离子型物质，与 DNA 结合,抑制 DNA 复制从而发挥抗肿瘤作用。其水溶性比顺铂高 10 倍,肾毒性及胃肠道反应的发生率均明显低于顺铂,且与顺铂之间无交叉耐药,近年来被广泛应用于临床。Fuwa 等[2]使用 NDP+5-Fu 方案联合常规放疗治疗 52 例头颈部肿瘤，结果显示 5 年 OS 为 75%,5 年无进展生存率为 72%，且大剂量 NDP 组

(150mg/m²)OS 最高。Cao 等[3]的一项关于Ⅲ、Ⅳa 期鼻咽癌诱导化疗的随机对照研究显示 NF 方案(NDP+5-Fu)对局部中晚期鼻咽癌有效,其有效率与 PF 方案(DDP+5-Fu)相似,但 NF 组恶心、呕吐等胃肠道反应的发生率明显低于 PF 组(56% *vs* 88%,*P*=0.000)。本研究采用 NDP+紫杉醇和/或 5-Fu 化疗方案联合 IMRT 治疗局部进展期鼻咽癌 166 例,所有患者均完成治疗,未发生治疗相关性死亡。4 年 OS、LC、RC、DMFS 分别为 81.8%、91.8%、96.3%、80.8%。与国内外调强放疗初步疗效结果相同(Table 6)。血液系统毒性主要为粒细胞下降和血小板减少,所有病例给予粒细胞集落刺激因子刺激骨髓造血后,血象均可恢复正常,治疗期间未观察到粒细胞缺乏性发热及血小板减少相关性出血等不良反应。仅 4 例患者出现Ⅲ级以上消化道反应。全组病例均未出现肾功能损害。以上结果表明我院应用 NDP 为主的化疗联合 IMRT 同步放化疗治疗局部进展期鼻咽癌可获得较高的局部区域控制率,且胃肠道反应及肾脏毒性较低,血液学毒性在可控范围内,患者的治疗依从性高。

在精确放疗的背景下,局部晚期鼻咽癌在肿瘤局部控制方面取得了令人鼓舞的疗效,远处转移是死亡的主要原因。IMRT 较常规二维放疗不良反应下降,是否能在可控的不良反应前提下,通过提高化疗强度来减少远处转移?本研究结果显示三药联合化疗组(TFP)与两药联合化疗组(FP/TP)比较,各生存指标间无显著差异,治疗失败的主要原因仍是远处转移。而 TFP 组Ⅲ/Ⅳ度急性不良反应发生率明显高于 TP 组和 FP 组 (41.3% *vs* 22.6% *vs* 17.2%,*P*=0.016)。理论上化疗可提高肿瘤的放疗敏感性,直接杀伤肿瘤细胞,清除或抑制肿瘤微转移灶,从而提高肿瘤的 LC 和减少远处转移风险。以铂类为基础的化疗联合常规放疗的治疗手段可显著提高局部进展期鼻咽癌的长期生存。调强放疗由于其剂量分布上的优势,LC 明显提高,进而转化为生存获益,相对减少了化疗通过提高 LC 来提高生存获益的空间。Lee 等[4]对 67 例鼻咽癌患者采用调强放射治疗,其中 50 例患者接受含顺铂方案同期放化疗后再予辅助化疗,长期生存结果显示 4 年无局部复发生存率、无区域复发生存率及 DMFS 分别为 97%、98%、66%,远处转移仍是影响生存率的主要原因。Lin 等[9]对 370 例局部进展期鼻咽癌的回顾性分析指出,与单纯调强放疗相比,IMRT 联合同步化疗在 DMFS 和 OS 上没有明显的优势,而Ⅲ~Ⅳ度急性不良反应明显增加。Su 等[10]的亚组分析显示单纯调强放疗、同步放化疗、辅助放化疗与诱导—同步放化疗各亚组间生存指标无显著的统计学差异。上述报道表明在 IMRT 时代,经典/常用的化疗药物及配伍方案在减少远处转移方面所起的作用十分有限,寻找有效的治疗措施减少远处转移是当下面临的重要难题。

本组资料的 Cox 多因素分析显示 N 分期是影响 OS(*P*=0.036)和 DMFS(*P*=0.037)的独立预后因素,随着 N 分期增加,远处转移和疾病相关死亡明显升高。而 T 分期与各生存指标无明显相关性。韩露[11]、Lin 等[9]对接受调强放射治疗的鼻咽癌患者的预后因素分析均提示 T 分期和 OS 及 LC 无明显相关,而 N 分期是影响 OS 和 DMFS 的独立预后因素,与本研究结论相同。与常规放射治疗的预后报道[12]相比,调强放射治疗明显降低了 T 分期对预后的影响,这可能是因为调强放疗的剂量分布较常规放疗具有更高的适形度和均匀性,即使是 T 分期较晚的病灶在保护周围正常组织的同时,仍可保证肿瘤靶区获得足够高的根治剂量,从而提高局部区域控制率以转化为生存获益。Lin 等[13]发现 EB 病毒入侵外周血细胞与鼻咽癌出现远处转移密切相关。Tse 等[14]的研究结果显示位于 *MCP-1* 基因 2518 位点的单核苷酸突变的鼻咽癌患者远处转移率高。此外,血浆 EB 病毒 DNA 拷贝数在肿瘤复发或转移时可显著增

Table 6 Clinical outcomes of IMRT in locally advanced NPC

Author	Year	n	Chemotherapy(%)	Follow-up time(years)	LC(%)	DMFS(%)	OS(%)
Lee[4]	2002	67	75	4	97	66	88
Wolden[5]	2006	74	93	3	91	78	83
Lin[6]	2009	323	91	3	95	90	90
Wang[7]	2012	135	82	3	93.9	79.5	83.1
Wang[8]	2013	300	82	4	94	85	86.1

Note: LC: local control, DMFS: distant failure-free survival, OS: overall survival.

高,故推荐作为鼻咽癌预后监测指标之一[15,16]。因此,仅根据 TNM 临床分期系统尚不能有效地指导临床治疗。以肿瘤分期结合肿瘤分子生物学标记为指导的个体化治疗有望提高局部进展期鼻咽癌患者的预后。

综上所述,IMRT 联合 NDP 为基础的同期化疗治疗局部进展期鼻咽癌可获得较高的局部区域控制率,且胃肠道反应及肾毒性低,耐受性好。但局部控制的获益是否能转化为生存获益以及 NDP 是否可替代顺铂成为鼻咽癌治疗的首选药物, 有待长期生存率及晚期不良反应的随访。TFP 方案同步放化疗与 FP 或 TP 方案相比, 肿瘤的局部区域控制率、DMFS 和 OS 均未有明显差异,而急性不良反应较后两者明显增加,因此同步放化疗推荐含 NDP 两药方案。

参考文献:

[1] Huang SF,Zhu XZ,Xu JH,et al. Analysis of intensity-modulated radiotherapy on 116 cases of nasopharyngeal carcinoma[J]. Chinese Clinical Oncology,2010,15(10):895-899. [黄生富,朱向帜,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,2010,15(10):895-899.]

[2] Fuwa N,Kodaira T,Tachibana H,et al. Dose escalation study of nedaplatin with 5-fluorouracil in combination with alternating radiotherapy in patients with head and neck cancer [J]. Jpn J Clin Oncol,2007,37(3):161-167.

[3] Cao KJ,Zhang AL,Ma WJ,et al. Nedaplatin or cisplatin combined with 5-fluorouracil for treatment of stage Ⅲ-Ⅳa nasopharyngeal carcinoma: a randomized controlled study [J]. Chinese Journal of Oncology,2011,33 (1):50-52.[曹卡加,张爱兰,马文娟,等.奈达铂或顺铂联合 5-氟尿嘧啶治疗鼻咽癌的随机对照研究[J].中华肿瘤杂志,2011,33(1):50-52.]

[4] Lee N,Xia P,Quivey JM,et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2002,53(1):12-22.

[5] Wolden SL,Chen WC,Pfister DG,et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2006,64(1):57-62.

[6] Lin S,Pan J,Han L,et al. Nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy: report on the 3-year outcome of a prospective series [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2009,75(4):1071-1078.

[7] Wang J,Shi M,Hsia Y,et al. Failure patterns and survival in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiation in Northwest China: a pilot study[J]. Radiat Oncol,2012,7:2-8.

[8] Wang R,Wu F,Lu H,et al. Definitive intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: long-term outcome of a multicenter prospective study[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2013,139(1):139-145.

[9] Lin S,Lu JJ,Han L,et al. Sequential chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy in the management of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: experience of 370 consecutive cases[J]. BMC Cancer,2010,10:39.

[10] Su SF,Han F,Zhao C,et al. Treatment outcomes for different subgroups of nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiation therapy[J]. Chin J Cancer,2011,30(8):565-573.

[11] Han L,Lin SJ,Pan JJ,et al. Prognostic factors of 305 nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy[J]. Chin J Cancer,2010,29(2):145-150.

[12] Gao YS,Hu CS,Ying HM,et al. Retrospective analysis of 1837 nasopharyngeal carcinoma patients[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology,17(5):335-339. [高云生,胡超苏,应红梅,等.1837 例鼻咽癌疗效的回顾性分析.中华放射肿瘤学杂志,17(5):335-339.]

[13] 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.

[14] 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.

[15] Lo YM,Chan AT,Chan LY,et al. Molecular prognostication of nasopharyngeal carcinoma by quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA [J]. Cancer Res,2000,60(24):6878-6881.

[16] McMahon GT. Coming to America—international medical graduates in the United States[J].N Engl J Med,2004,350(24):2435-2437.