

同期放化疗对比单纯放疗治疗非高发区 T1~2N1M0 期鼻咽癌远期疗效观察

孙学明 吴慧 卢晓旭 黄蓉

摘要 目的: 回顾性配对分析以适形调强放疗为基础的不同治疗模式对非高发区 T1~2N1M0 期鼻咽癌患者预后的影响。方法: 回顾性分析 2010 年 1 月至 2015 年 12 月河南省肿瘤医院初治的行根治性放疗的 T1~2N1M0 期鼻咽癌患者, 筛选出 51 对患者(单纯放疗组和同期放化疗组各 51 例)进行配对分析。比较两组患者各项生存率及急性不良反应。结果: 全组 5 年总生存率、无局部复发生存率、无区域复发生存率、无远处转移生存率分别为 94.1%、93.6%、96.7%、90.9%。单纯放疗组与同期放化疗组相比, 5 年总生存率(95.9% vs. 92.2%, $P=0.894$)、无局部复发生存率(94.1% vs. 93.3%, $P=0.976$)、无区域复发生存率(95.8% vs. 97.6%, $P=0.572$)、无远处转移生存率(91.4% vs. 90.2%, $P=0.716$), 差异均无统计学意义。急性不良反应方面, 与单纯放疗组相比, 同期放化疗组呕吐、中性粒细胞减少、白细胞减少、血红蛋白减少和黏膜炎的发生率显著升高。结论: 对于 T1~2N1M0 期鼻咽癌患者, 同期化疗的加入并未明显改善患者预后, 且急性不良反应增加。

关键词 鼻咽肿瘤 同期放化疗 放射疗法 调强 预后

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2020.05.011

Comparison of efficacy of concurrent chemoradiotherapy and intensity-modulated radiotherapy alone for patients with stage T1-2N1M0 nasopharyngeal carcinoma in an unendemic area

Xueming Sun, Hui Wu, Xiaoxu Lv, Rong Hong

Corresponding author: Hui Wu; E-mail: wuhui7008@126.com

Department of Radiation Oncology, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Cancer Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450008, China

Abstract Objectives: To compare the efficacy of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) alone and concurrent chemoradiotherapy (CCRT) for patients with stage T1-2N1M0 nasopharyngeal carcinoma (NPC) in an unendemic area. **Methods:** Between January 2010 and December 2015, 102 patients with stage T1-2N1M0 NPC who underwent radical radiotherapy were selected for a pair analysis. Survival rates and acute adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The 5-year overall survival (OS), local recurrence-free survival (LRFS), regional recurrence-free survival (RRFS), and distant metastasis-free survival (DMFS) rates were 94.1%, 93.6%, 96.7%, and 90.9%, respectively. Compared with IMRT alone, CCRT failed to significantly improve the 5-year OS (95.9% vs. 92.2%, $P=0.894$), LRFS (94.1% vs. 93.3%, $P=0.976$), RRFS (95.8% vs. 97.6%, $P=0.572$) and DMFS (91.4% vs. 90.2%, $P=0.716$) rates. The incidence rates of vomiting, neutropenia, leukopenia, decreased hemoglobin levels, and mucositis were significantly higher in the CCRT group than in the IMRT-alone group. **Conclusions:** For patients with stage T1-2N1M0 disease, CCRT failed to improve the prognosis, but increased the incidence rates of acute toxicities.

Keywords: nasopharyngeal neoplasms, concurrent chemoradiotherapy, radiotherapy, intensity-modulated, prognosis

放射治疗是无远处转移鼻咽癌的主要治疗方法。在常规二维放射治疗(two-dimensional conventional radiotherapy, 2D-CRT)时代, 多项研究结果显示^[1-3], 对于早期(即 T1~2N0~1M0 期)鼻咽癌患者, 单纯放疗可取得较好的疗效, 但不同亚组预后却不尽相同, 其中 N1 期患者预后最差。来自于高发区的 III 期随机对照临床研究^[4]显示, 相对于单纯放疗, 同期放化疗可显著提高 II 期鼻咽癌患者 10 年总生存率(overall survival, OS)、无进展生存率(progress free survival, PFS)、无远处转移生

存率(distant metastasis free survival, DMFS)。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐对于 T1~2N1M0 期鼻咽癌患者采用放化疗综合治疗。但是以上研究多来自于鼻咽癌高发区, 来自于非高发区的研究并不多见。随着适形调强放疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT)技术应用于临床, 鼻咽癌的疗效显著提高^[5-6]。对于非高发区 T1~2N1M0 期鼻咽癌患者, 在 IMRT 的基础上, 同期化疗的加入能否进一步改善患者预后需要进行研究。本研究通过回

作者单位: 郑州大学附属肿瘤医院, 河南省肿瘤医院放疗科(郑州市 450008)

通信作者: 吴慧 wuhui7008@126.com

顾性配对分析对比同期放化疗和单纯放疗治疗 T1 ~ 2N1M0 期鼻咽癌患者的临床疗效。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 1 月至 2015 年 12 月于河南省肿瘤医院初治并经病理确诊为鼻咽癌的患者。入组条件:KPS 评分 ≥ 70 分;确诊时无远处转移,按照第 7 版 UICC/AJCC 分期为 T1 ~ 2N1M0 期;均接受单纯 IMRT 或 IMRT 联合同期化疗,行同期化疗者均完成 ≥ 2 个疗程。共 163 例患者符合上述入组条件,其中行单纯放疗 62 例,同期放化疗 101 例。以年龄、性别、分期为配对因素进行 1:1 个体匹配,从单纯放疗组及同期放化疗组中筛选出满足匹配条件的患者各 51 例,形成 51 对最终数据。两组患者的临床资料见表 1。

1.2 方法

1.2.1 放射治疗 全组病例均接受根治性 IMRT。靶区及敏感器官具体勾画与 IMRT 计划评价及确认方法按照 2010 鼻咽癌调强放疗靶区及剂量设计指引专家共识执行^[7]。给予鼻咽大体肿瘤体积(gross target volume of nasopharynx, GTVnx) 70 Gy, 颈部淋巴结(gross target volume of neck node, GTVnd) 68 ~ 70 Gy, 临床靶体积-1 (clinical target volume, CTV1) 60 Gy, CTV2 50 ~ 54 Gy, 每周 5 次,共 32 ~ 33 次。

1.2.2 化学治疗 同期放化疗组 51 例患者放疗期间接受全身静脉化疗。化疗方案为顺铂(DDP)3 周方案(DDP 80 mg/m² d1),中位疗程数为 2 个疗程(45 例患者完成 2 个疗程,6 例患者完成 3 个疗程)。

1.2.3 评价标准 依据国际常见不良反应评价标准第 3 版(commom terminology criteria for adverse events 3.0, CTCAE 3.0)评价不良反应,放疗期间每周评价。统计分析按照治疗期间不良反应的最大值评价。于放疗结束时、放疗结束后 3 个月依据临床症状、体格检查、鼻咽纤维镜及鼻咽+颈部 MRI 结果评价近期疗效,依据实体瘤评价标准 1.1(response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1)标准进行疗效评价。

1.2.4 随访 分别于治疗结束时、治疗结束后 1 个月和治疗后 3 个月进行疗效评价。以后 3 年内每 3 个月随访 1 次。治疗后 3 ~ 5 年内,每 6 个月随访 1 次。5 年之后,每年随访 1 次。全组病例随访 10 ~ 114 个月,中位随访时间为 75 个月。随访率 95.1%。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析,对分组资料比较行 χ^2 检验,用 Kaplan-Meier 计算生存率,Log-rank 检验进行组间比较;用 Cox 回归风险比模型计算风险比及进行多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 1 102 例鼻咽癌患者不同治疗模式临床特征 例

临床特征	单纯放疗组	同期放化疗组
性别		
男	39	39
女	12	12
年龄(岁)		
范围	21 ~ 68	22 ~ 68
中位年龄	43	42
T 分期		
T1	15	15
T2	36	36
WHO 病理分级		
I	7	5
II ~ III	44	46

2 结果

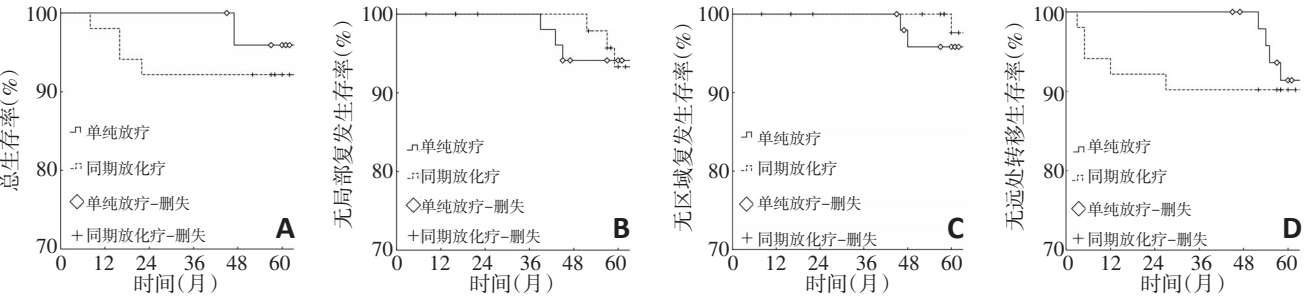
2.1 临床疗效

全部治疗结束时,单纯放疗组 48 例鼻咽病灶完全缓解(complete response, CR), 3 例部分缓解(partial response, PR), 颈部转移淋巴结 CR 47 例, PR 4 例。同期放化疗组鼻咽病灶 CR 45 例, PR 6 例, 颈部转移淋巴结 CR 48 例, PR 3 例。3 个月后复查所有患者鼻咽及颈部病灶全部 CR。两组均无疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)患者。两组全部治疗结束时鼻咽及颈部病灶疗效差异均无统计学意义($\chi^2 = 1.097, P = 0.295; \chi^2 = 0.708, P = 0.400$)。

全组 5 年 OS、无局部复发生存率(local recurrence free survival, LRFS)、无区域复发生存率(regional recurrence free survival, RRFS)、DMFS 分别为 94.1%、93.6%、96.7%、90.9%。全组患者中,共 15 例治疗后出现远处转移或(和)局部区域复发。其中,远处转移 6 例,复发 6 例,复发伴远处转移 3 例。单纯放疗组与同期放化疗组相比,5 年 OS (95.9% vs. 92.2%, $\chi^2 = 0.018, P = 0.894$)、LRFS (94.1% vs. 93.3%, $\chi^2 = 0.001, P = 0.976$)、RRFS (95.8% vs. 97.6%, $\chi^2 = 0.319, P = 0.572$)、DMFS (91.4% vs. 90.2%, $\chi^2 = 0.132, P = 0.716$),差异均无统计学意义(图 1)。

2.2 不良反应

所有患者均完成全部治疗。治疗期间,同期放化疗组最常见 ≥ 3 级急性不良反应分别为呕吐 20 例(39.2%)、急性黏膜炎 20 例(39.2%)、中性粒细胞减少 10 例(19.6%)和白细胞减少 7 例(13.7%)。单纯放疗组最常见 ≥ 3 级急性不良反应是急性黏膜炎 7 例(13.7%)。同期放化疗组 3 ~ 4 级呕吐、中性粒细胞下降、白细胞下降、急性黏膜炎以及 1 ~ 2 级血红蛋白下降的发生率较单纯放疗组显著升高。两组放疗期间急性不良反应比较见表 2。



A:5年总生存率;B:无局部复发生存率;C:无区域复发生存率;D:无远处转移生存率
图1 两组5年各项生存曲线比较

表2 两组放疗期间急性不良反应发生率比较 例(%)

急性不良反应	单纯放疗组		同期放化疗组		χ^2	P
	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级		
白细胞	20(39.2)	0(0)	26(51.0)	7(13.7)	4.888	0.027
中性粒细胞	16(31.4)	0(0)	28(54.9)	10(19.6)	4.519	0.034
血小板	3(5.9)	0(0)	3(5.9)	1(2.0)	0.875	0.350
血红蛋白	2(4.0)	0(0)	8(15.7)	0(0)	3.991	0.046
黏膜炎	44(86.3)	7(13.7)	31(60.8)	20(39.2)	8.513	0.004
呕吐	4(7.8)	0(0)	17(33.3)	20(39.2)	4.211	0.040

3 讨论

早期鼻咽癌是指临床分期为T1~2N0~1期的患者。来自于2D-CRT时代的多项研究均发现,早期鼻咽癌患者中,不同亚组之间的疗效并不相同。Xiao等^[1]研究显示,T2、N1期是早期鼻咽癌患者远处转移的高危因素。Chua等^[2]发现T1~2N1期患者5年和10年DMFS显著低于T2N0期患者。而在基于IMRT的研究中,He等^[8]研究显示在Ⅱ期患者中,N1期患者预后较差,其中T2N1期患者预后最差。苏胜发等^[5]对于198例早期鼻咽癌的研究发现,虽然T1N0、T2N0、T1N1、T2N1期患者5年DMFS差异无统计学意义,但是在治疗失败的12例患者中9例为T1~2N1期患者。由此可见,在早期鼻咽癌患者中T1~2N1期患者预后较差,在该组患者的治疗中加入同期化疗能否提高疗效也已成为目前研究的热点。

Chan等^[9]研究显示,同期放化疗联合辅助化疗明显改善了无远处转移的Ⅱ~Ⅳ期鼻咽癌患者的OS。NCCN指南中也推荐对于除T1N0M0期以外的鼻咽癌患者采用放化综合治疗。但是在实际的临床工作中,T1~2N1期患者是否使用化疗仍存在争议。在2D-CRT时代,多个回顾性分析^[1-3,6]均建议在N1期患者的治疗中加入化疗以进一步改善预后。来自于鼻咽癌高发区的Ⅲ期随机对照前瞻性临床研究^[4]入组230例Ⅱ期鼻咽癌患者,结果显示,同期放化疗组患者10年OS、PFS、DMFS分别为83.6%、76.7%、94.0%,较单纯放疗组显著提高。但是该研究采用的分期系统为鼻咽癌92中国分期,与目前广泛采用的UICC分

期差别较大,可能对最终的结果产生影响。IMRT应用于临床后,鼻咽癌疗效显著提高。苏胜发等^[5]回顾性研究认为,相较于2D-CRT,IMRT使早期患者5年生存获益提高了10%左右。一项回顾性分析242例采用IMRT的Ⅱ期鼻咽癌患者^[10],同期放化疗组和单纯放疗组的各项生存率差异无统计学意义。Liu等^[11]的Meta结果也显示,对于Ⅱ期患者,同期放化疗组与单纯放疗组患者的OS、PFS、RFS、DMFS差异无统计学意义,同期化疗的加入并未改善患者预后。但以上研究多数来自于鼻咽癌高发区,来自非高发区的研究并不多见。Kang等^[12]的研究回顾性分析了来自非高发区的Ⅱ期鼻咽癌患者,其中单纯放疗34例、放疗联合辅助化疗7例、同期放化疗80例、同期放化疗联合辅助化疗17例,结果显示,同期化疗的加入使患者5年LRFS和PFS显著提高。本组病例均来自于中国鼻咽癌非高发区,回顾性收集经IMRT治疗的T1~2N1期鼻咽癌患者,以年龄、性别、分期为配对因素进行严格配对,以消除潜在的混杂偏倚。长期随访结果显示,全组5年OS、LRFS、RRFS、DMFS分别为94.1%、93.6%、96.7%、90.9%。同期放化疗组与单纯放疗组治疗结束时疗效及5年各项生存率差异无统计学意义。本研究结果与来自于高发区的结果相似,而与Kang等^[12]报道非高发区的结果不同,考虑可能的原因是,在Kang等^[12]的研究中仅56.5%的患者放疗采用IMRT技术,其余均为行2D-CRT及三维适形放疗(3-dimensional conformal RT, 3D-CRT)的患者,不同的治疗技术带来的疗效也不尽相同。在2D-

CRT 时期,同期化疗的疗效获益主要通过其放射增敏作用来提高局部控制率从而提高疗效^[13],因此,基于 2D-CRT 技术的研究结果多显示同期化疗可显著改善患者预后。而 IMRT 技术则通过改善靶区剂量覆盖,提高肿瘤组织剂量,从而提高局部控制率,使鼻咽癌患者获益^[14-15]。本研究发现单纯放疗组患者 5 年 LRFS 为 94.1%,RRFS 为 95.8%,与其他研究^[10]结果相似。因此,在 IMRT 已取得了如此高的局部区域控制率的基础上,同期化疗的加入也许已无法进一步改善患者的预后。

本研究发现,在急性不良反应反面,同期放化疗组 3~4 级呕吐、白细胞下降、中性粒细胞下降、黏膜炎以及 1~2 级血红蛋白下降的发生率显著高于单纯放疗组。有研究^[10]发现,同步放化疗组治疗期间 3~4 级白细胞下降、中性粒细胞下降等反应发生率较单纯放疗组显著升高。Liu 等^[11]研究得到相似的结果。由此可见,在 IMRT 的基础上,同期化疗不仅未给患者带来生存获益,相反却使急性不良反应的发生率显著升高,影响患者对治疗的耐受性。

综上所述,本研究结果提示,对于非高发区 T1~2N1M0 期鼻咽癌患者,同期化疗的加入并未明显改善患者预后,却明显增加了急性不良反应的发生率。但因本研究为回顾性研究,具体的结果尚待进一步的随机对照临床研究加以证实,以期早期鼻咽癌患者的治疗提供更合理的方案。

参考文献

- [1] Xiao WW, Han F, Lu TX, et al. Treatment outcomes after radiotherapy alone for patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(4):1070-1076.
- [2] Chua DT, Sham JS, Kwong DL, et al. Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I-II nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer*, 2003, 98(1):74-80.
- [3] 宗井凤,马骏,唐玲珑,等.鼻咽癌综合治疗策略研究-749 例疗效分析[J]. *中国肿瘤*,2005,14(8):538-542.
- [4] Li XY, Chen QY, Sun XS, et al. Ten-year outcomes of survival and toxicity for a phase III randomised trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 110:24-31.
- [5] 苏胜发,赵充,韩非,等.早期鼻咽癌单纯调强放疗的远期疗效评价[J]. *中华放射肿瘤学杂志*,2011,20(1):1-4.
- [6] Liu DH, Zhou XY, Pan YG, et al. Survival of stage II nasopharyngeal carcinoma patients with or without concurrent chemotherapy: A propensity score matching study[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(4):1287-1297.
- [7] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会.2010 鼻咽癌调强放疗靶区及剂量设计指引专家共识[J]. *中华放射肿瘤学杂志*,2011,20(4):267-269.
- [8] He SS, Wang CT, Peng ZW, et al. Development and external validation of a nomogram for predicting the overall survival of patients with stage II nasopharyngeal carcinoma after curative treatment [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:4403-4412.
- [9] 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.
- [10] Fangzheng W, Chuner J, Quanquan S, et al. Addition of chemotherapy to intensity-modulated radiotherapy does not improve survival in stage II nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *J Cancer*, 2018, 9(11):2030-2037.
- [11] Liu F, Jin T, Liu L, et al. The role of concurrent chemotherapy for stage II nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3):e0194733.
- [12] Kang MK, Oh D, Cho KH, et al. Role of chemotherapy in stage II nasopharyngeal carcinoma treated with curative radiotherapy[J]. *Cancer Res Treat*, 2015, 47(4):871-878.
- [13] Chua DT, Sham JS, Au GK, et al. Concomitant chemoradiotherapy for stage III-IV nasopharyngeal carcinoma in Chinese patients: results of a matched cohort analysis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(2):334-343.
- [14] Chau RM, Teo PM, Kam MK, et al. Dosimetric comparison between 2-dimensional radiation therapy and intensity modulated radiation therapy in treatment of advanced T-stage nasopharyngeal carcinoma: to treat less or more in the planning organ-at-risk volume of the brainstem and spinal cord[J]. *Med Dosim*, 2007, 32(4):263-270.
- [15] Kam MK, Chau RM, Suen J, et al. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(1):145-157.

(2020-01-08 收稿)

(编辑:邢颖 校对:周晓颖)

作者简介

孙学明 专业方向为头颈部肿瘤放射治疗。

E-mail:sunxm85@sina.cn

