

·技术研究·

## 适形调强放射治疗时代同期化疗对中危鼻咽癌的治疗价值探讨

张帆<sup>1</sup>, 张媛<sup>1</sup>, 李文斐<sup>1</sup>, 陈磊<sup>1</sup>, 林爱华<sup>2</sup>, 马骏<sup>1\*</sup>

(1.中山大学肿瘤防治中心放射治疗科, 广东广州 510060; 2.中山大学公共卫生学院  
医学统计与流行病学教研室, 广东广州 510080)

**摘要:**【目的】探讨在适形调强放射治疗(IMRT)时代同期化疗对中危鼻咽癌(II期及T3N0M0期)的治疗价值。【方法】将2009年10月至2012年12月中山大学附属肿瘤防治中心共440例单纯IMRT治疗或IMRT治疗及同期化疗的中危鼻咽癌患者纳入研究。使用倾向性评分匹配的方法,得到宿主以及肿瘤因素均衡匹配的单纯放疗组和同期化疗组。【结果】全组患者中位随访时间为37.3个月。在匹配前,接受单纯IMRT治疗的患者对比接受IMRT治疗及同期化疗的患者,估计三年无瘤生存(FFS)、局部区域无复发生存(LR-FFS)、无远处转移生存(D-FFS)、总生存(OS)差异无统计学意义。在多因素分析中,同期化疗并非3年FFS、LR-FFS、D-FFS、OS的独立预后因素。然而,在接受IMRT治疗及同期化疗的患者发生严重急性毒性较接受单纯IMRT治疗的患者显著增多;在匹配后,单纯放疗组和同期化疗组在各项生存终点均无显著差异(FFS: 92.8% vs 91.2%,  $P = 0.801$ ; LR-FFS: 95.2% vs 94.4%,  $P = 0.755$ ; D-FFS: 96.4% vs 96.3%,  $P = 0.803$ ; OS: 98.2% vs 98.9%,  $P = 0.276$ )。【结论】对于IMRT治疗下的中危鼻咽癌患者,同期化疗并不能带来生存获益,却显著增加了急性严重毒性的发生,同期化疗是否应作为中危鼻咽癌患者的常规治疗值得进一步的探讨。

**关键词:**中危鼻咽癌;适形调强放射治疗;同期化疗

中图分类号:R73 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2015)04-0615-09

## Investigation of Value of Concurrent Chemotherapy for Intermediate Risk Nasopharyngeal Carcinoma in Intensity-Modulated Radiotherapy Era

ZHANG Fan<sup>1</sup>, ZHANG Yuan<sup>1</sup>, LI Wen-fei<sup>1</sup>, LIN Ai-hua<sup>2</sup>, CHEN Lei<sup>1</sup>, MA Jun<sup>1\*</sup>

(1. State Key Laboratory of Oncology in Southern China, Department of Radiation Oncology, Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China; 2. Department of Medical Statistics and Epidemiology, School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: MA Jun, E-mail: majun@sysucc.org.cn

**Abstract:** 【Objective】 To evaluate the efficacy of additional concurrent chemotherapy for patients with intermediate risk (stage II and T3N0M0) nasopharyngeal carcinoma (NPC) in intensity-modulated radiotherapy (IMRT) era. 【Methods】 440 patients with intermediate risk NPC treated with IMRT alone or IMRT plus concurrent chemotherapy between October 2009 and December 2012 in Sun Yat-sen University Cancer Center were studied retrospectively. Propensity score matching was carried out to create radiotherapy group (RT group) and chemoradiotherapy group (CRT group) equally matched for host and tumor factors. 【Results】 We observed no significant difference in estimated three year failure free survival (FFS), locoregional failure-free survival (LR-FFS), distant failure-free survival (D-FFS), and overall survival (OS) between two groups. Multivariate analyses failed to demonstrate concurrent chemotherapy as an independent prognostic factor for FFS, LR-FFS, and D-FFS. However, significantly more severe acute toxicities were observed in the CRT group than in the RT group. There were no significant difference in all survival endpoints between the matched RT cohort and the CRT cohort (FFS: 92.8% versus 91.2%,  $P = 0.801$ ; LR-FFS: 95.2% versus 94.4%,  $P = 0.755$ ; D-FFS:

收稿日期:2015-02-13

基金项目:“十二五”国家科技支撑项目(2014BAI09B10);广东省医学科学技术研究基金(B2013148);广州市健康医疗协同创新重大专项(201400000001)

作者简介:张帆,硕士,研究方向:肿瘤放射治疗, E-mail: zhangfan@sysucc.org.cn; \* 通信作者,马骏, E-mail: majun@sysucc.org.cn

96.4% versus 96.3%,  $P = 0.803$ ; OS: 98.2% versus 98.9%,  $P = 0.276$ ). 【Results】 Our results demonstrated that for patients with intermediate risk NPC treated with IMRT, additional concurrent chemotherapy did not provide any significant survival benefit but significantly more severe acute toxicities, therefore whether concurrent chemotherapy should be recommended as routine use worth further investigation.

**Key words:** intermediate risk nasopharyngeal neoplasms; intensity-modulated radiotherapy; concurrent chemotherapy

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2015, 36(4):615-623]

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)高发于中国华南地区,放疗是非转移鼻咽癌的主要治疗方法。早期鼻咽癌(I期)采用单纯常规放疗可以达到非常理想的治疗效果,而II期鼻咽癌生存结果相对较差<sup>[1-2]</sup>。目前,美国国家癌症综合网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南2014年1.0版本推荐“同期放化疗+辅助或诱导化疗或同期放化疗”作为II期鼻咽癌的标准治疗方案。在针对中期鼻咽癌化疗的多项回顾性的研究中,化疗是否对患者的生存带来获益是有争议的:在这些研究中,有研究表明诱导化疗对所有生存终点均无改善<sup>[3]</sup>,也有合并的临床试验亚组分析表明诱导化疗可以改善远处转移控制及总生存<sup>[4]</sup>;而在同期化疗方面,有研究表明同期化疗仅能改善该类患者的局部区域控制<sup>[5]</sup>。最终,Chen等<sup>[6]</sup>在项前瞻性随机对照III期临床试验证实,同期化疗可提高进行二维常规放疗的II期鼻咽癌患者的五年无远处转移生存率及总生存率,确立了同期化疗在II期鼻咽癌患者的作用。然而,值得注意的是,这些研究均是基于二维常规放疗的临床资料。

近年来,由于调强放射治疗的推广(intensity-modulated radiotherapy, IMRT),鼻咽癌治疗上取得了里程碑式的进步。IMRT可以提供更好的肿瘤靶区适形性、更高的靶区体积剂量,更优的正常组织保护,因此,逐渐地取代了二维常规放疗,从而改变了鼻咽癌的治疗模式<sup>[7-8]</sup>。而这些技术上的优势转化为了更理想的治疗结果<sup>[9-11]</sup>。因此有专家推测在IMRT的基础上,化疗可以带来的生存获益空间将会减少<sup>[12-13]</sup>。在既往的研究数据表明II期鼻咽癌患者采用单纯IMRT在所有终点的长期生存可以达到90%以上<sup>[14]</sup>。然而在两项回顾性研究中,在IMRT基础上增加化疗的治疗结果却不尽相同,且研究的样本量较小<sup>[13-15]</sup>。另一方面,随着IMRT的应用,生存获益空间将减少,而在IMRT的基础上增加的化疗会带来额外毒性,这将减低治疗比,这点在临床决策上显然是重要的。既往多个

临床试验及荟萃分析证实,以铂类为基础的化疗明显增加了患者治疗期间的严重治疗毒性<sup>[5-6,12,16-17]</sup>、治疗相关性死亡的风险<sup>[18]</sup>以及花费。因此,假设在生存上无法带来获益的情况下,对于此类患者是否应该避免化疗是值得探讨的。此外,IMRT带来的局控提高也必然会影响到鼻咽癌的预后风险分布。既往的研究报道了IMRT治疗下的T3N0M0期的鼻咽癌患者的生存与II期相似<sup>[19-20]</sup>;因此,在本研究针对IMRT时代中危组人群,纳入了II期及T3N0M0期的患者作为IMRT时代的中危鼻咽癌患者。

基于上述研究背景,我们开展了一个大样本的回顾性研究来明确鼻咽癌流行区域调强放疗时代同期化疗在中危鼻咽癌治疗中的价值。

## 1 材料与方法

### 1.1 病人选择

将从2009年10月至2012年12月中山大学附属肿瘤防治中心收治的连续的1811例接受IMRT的初诊非转移鼻咽癌患者纳入初步分析。将从2009年10月至2012年12月中山大学附属肿瘤防治中心收治的连续的1811例接受IMRT的初诊非转移鼻咽癌患者纳入初步分析。入选标准包括:①经病理确诊为鼻咽癌;②接受了治疗前胸片、腹部彩超、骨扫描或PET-CT等全身评估确诊无转移;③完成了根治性的IMRT。排除标准:①同时患有其他恶性肿瘤或者既往有恶性肿瘤病史,经过充分治疗的基底细胞癌或鳞状细胞癌以及宫颈原位癌除外;②妊娠期或哺乳期的妇女;③既往接受过放射治疗(若为非黑色素瘤的皮肤癌且既往病灶位于放疗的靶区之外,则除外);④原发灶和颈部转移病灶接受过化疗或手术治疗(诊断性治疗除外)。按国际抗癌协会(Union For International Cancer Control, UICC)标准(2009)确定TNM分期。其中,486例患者的分期为II期或

T3N0M0。46(9.5%)例患者因接受了单纯诱导化疗或单纯辅助化疗而从研究中排除。最终,440例患者纳入了研究,包括128例接受单纯IMRT的患者(单纯放疗组)以及312例接受同期放化疗的患者(同期放化疗组)。

## 1.2 放射治疗

所有患者采用根治性IMRT。靶区勾画参照本中心既往报道中遵守ICRU50和ICRU62号文件(the International Commission on Radiation Units and Measurements Reports 50 and 62)的治疗准则<sup>[21]</sup>:勾画鼻咽大体肿瘤体积(gross tumor volume of the primary, GTV-P)、颈部大体肿瘤体积(the nodal gross tumor volume, GTVnd)、临床靶体积 I (clinical target volume-1, CTV1)、临床靶体积 II (CTV2)。GTV的勾画范围为CT、MRI、内镜和临床所观察到的肿瘤范围,并包括咽后和颈部阳性淋巴结。鼻咽癌的CTV包含明确的GTV和病灶周围的亚临床病灶及淋巴引流区域,分为CTV1(高危区域)和CTV2(低危区域)。CTV的勾画是根据肿瘤的侵犯规律。PTV由计划系统自动向GTV、CTV三维方向上外扩3 mm生成。放疗的处方剂量:PTVnx(包括鼻咽大体肿瘤和咽后淋巴结)为66~70 Gy,PTV1(包括临床高危区)为60 Gy,PTV2(包括临床低危区和颈部预防照射区)为54 Gy。分割次数为30~33次,每周照射5次。

## 1.3 毒性及随访

急性及晚期毒性根据不良反应常见术语标准v3.0版(Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0, CTCAE)和/或放射治疗肿瘤协作组(the Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)的急、晚期放射反应评价标准进行记录。患者随访时间从治疗开始时间计算至死亡时间或者末次随访时间。患者在治疗后前两年至少每3月随访或复查一次,随后每5个月随访一次至3年后或死亡前。

## 1.6 统计学方法

首要终点为无瘤生存(failure-free survival, FFS),次要终点为局部区域无复发生存(locoregional failure-free survival, LR-FFS)、无远处转移生存(distant failure-free survival, D-FFS)、总生存(overall survival, OS)。FFS时间定义为从治疗开始时间至首次治疗失败(包括局部原发灶、颈部淋巴结的复发,远处转移,以及局部原发灶、颈

部淋巴结在放疗结束16周后的残留)的时间间隔,如无治疗失败则到末次随访时间。OS、LR-FFS、D-FFS时间分别定义为从治疗开始到发生死亡、首次局部原发灶或颈部淋巴结治疗失败、首次远处转移的时间间隔,如无定义事件则到末次随访时间。

卡方检验(或Fisher's精确检验,视条件而定)用于检验两组间的基线资料的均衡性以及毒性发生的差异。Kaplan-Meier法用于计算估计生存率,而log-rank检验用于比较两组间的生存率差异。多因素分析采用Cox的比例风险模型并使用后退法剔除不显著的解释变量,以检出独立、显著的预后因子。协变量包括宿主因素(如性别、年龄)、肿瘤因素(如T、N分期)、化疗干预(如接受同期化疗)。

由于病人选择偏倚可能是导致两组生存率相当的原因之一,倾向评分(PS)匹配作为一种有效校正偏倚的方法<sup>[22]</sup>,在本研究中用于匹配出宿主因素及肿瘤因素皆均衡的单纯放疗组及同期放化疗组。采用Logistic回归模型估计PS,纳入模型的变量如下:性别、年龄、T分期、N分期、GTV-P<sup>[23]</sup>、治疗前血浆Epstein-Barr Virus DNA(pEBV DNA)水平<sup>[24]</sup>,处理变量为:是否行同期化疗。采用的匹配方法为卡钳匹配算法(caliper match algorithm)以及最邻匹配法(nearest neighborhood matching),同时不允许重复抽样(sampling without replacement),卡钳设置为0.2,匹配比设置为1:2以取得最大的检验效能及均衡性<sup>[22,25]</sup>。

用STATA 10软件进行统计分析。统计学意义以双侧检验、 $P < 0.05$ 为标准。

## 2 结果

### 2.1 病人特征及治疗特征

纳入研究的病人基线及治疗特征比较显示如表1,可见匹配前,两组患者主要在肿瘤因素如N分期、GTV-p大小和治疗前pEBV DNA水平上存在差异。而在化疗方案方面,172/312(55.4%)接受了以铂类为基础的每三周化疗方案,其中94.8%的患者接受了2个周期以上的化疗;126/312(39.4%)接受了以铂类为基础的每周化疗方案,其中72.2%的患者接受了5个周期以上的化疗。更多的化疗的剂量细节见表2。

表 1 匹配前后两组患者的基线及治疗特征比较

Table 1 Baseline characteristics and treatment details before and after matching

n (%)

Characteristics	Before matching		P value	After matching		P value
	RT group (n = 128)	CRT group (n = 312)		RT group (n = 112)	CRT group (n = 193)	
Age			0.95			0.629
<50 years	82(64.1)	225(72.1)		73(65.2)	131(67.9)	
≥50 years	46(35.9)	87(27.6)		39(34.8)	62(32.1)	
Sex			0.652			0.898
Male	93(72.7)	220(70.5)		82(73.2)	140(72.5)	
Female	35(27.3)	92(29.5)		30(26.8)	53(27.5)	
KPS			0.238			0.305
100-90	124(96.9)	308(98.7)		124(97.6)	192(99.5)	
70-80	4(3.1)	4(1.3)		3(2.4)	1(0.5)	
Histology			0.198			0.417
WHO type I	1(0.8)	1(0.3)		1(0.9)	0(0)	
WHO type II	10(7.9)	13(4.2)		7(6.2)	10(5.2)	
WHO type III	117(91.4)	298(95.5)		104(92.9)	183(94.8)	
Staging1)			0.060			0.777
II	108(84.4)	238(76.3)		92(82.1)	156(80.8)	
III	20(15.6)	74(23.7)		20(17.9)	37(19.2)	
T classification <sup>1)</sup>			0.108			0.900
T1	45(35.2)	112(35.9)		45(40.2)	80(41.5)	
T2	63(49.2)	126(40.4)		47(42.0)	76(39.4)	
T3	20(15.6)	74(23.7)		20(17.9)	37(19.2)	
N classification <sup>1)</sup>			0.011			0.355
N0	56(43.8)	97(31.1)		40(35.7)	59(30.6)	
N1	72(56.2)	215(68.9)		72(64.3)	134(69.4)	
GTV-P level			<0.001			0.768
Stage II, <19 mL	82(64.1)	142(45.5)		66(58.9)	114(59.1)	
Stage II, ≥19 mL	26(20.3)	96(30.8)		26(23.2)	42(21.8)	
Stage III, <19 mL	12(9.4)	21(6.7)		12(10.7)	17(8.8)	
Stage III, ≥19 mL	8(6.2)	53(17.0)		8(7.1)	20(10.4)	
Pretreatment pEBV DNA level			0.001			0.569
<4000 copy/mL	110(85.9)	223(71.5)		94(83.9)	157(81.3)	
≥4000 copy/mL	18(14.1)	89(28.5)		18(16.1)	36(18.7)	
Combined chemoradiotherapy regimen <sup>2)</sup>						
CCRT		213(68.3)			137(71.0)	
ICT+CCRT		95(30.4)			53(27.5)	
CCRT+ACT		3(1.0)			2(1.0)	
ICT+CCRT+ACT		1(0.3)			1(0.5)	
Concurrent chemotherapy regimen <sup>2)</sup>						
Weekly Cisplatin		110(35.2)			73(37.8)	
3-weekly Cisplatin Cisplatin		138(44.2)			83(43.0)	
Nedaplatin or Carboplatin		37(11.8)			21(10.8)	
Docetaxel		14(4.5)			8(4.1)	
Others		13(4.2)			8(4.1)	

WHO: World Health Organization; KPS: Karnofsky scale; RT: radiotherapy; CRT: chemoradiotherapy; NP: nasopharynx; LN: lymph node; GTV-P: gross tumor volume of the primary; pEBV DNA: plasma Epstein-Barr Virus DNA; CCRT: concurrent chemoradiotherapy; ICT: induction chemotherapy; ACT: adjuvant chemotherapy. 1) Staging, T classification, N classification were based on the 7th edition of the American Joint Commission on Cancer staging system. 2) n = 312 before matching; n = 193 after matching

表2 同期化疗的剂量细节

Table 2 Dose details of concurrent chemotherapy

(n = 312)			
Concurrent regimen	n(%)	Administered dose per cycle/(mg/m <sup>2</sup> )	Total Median dose/(mg/m <sup>2</sup> )
Weekly regimen (n = 140)			
Cisplatin	110(35.2)	30-50	180
Nedaplatin	14(4.5)	20-30	150
Carboplatin	2(0.6)	100	400
Docetaxel	14(4.5)	15-35	85
3-Weekly regimen (n = 172)			
Cisplatin	138(44.2)	80-100	160
Nedaplatin	21(6.7)	80-100	160
Others <sup>1)</sup>	13(4.2)	-	-

1)Others included nedaplatin, 5-Fu regimen in 7 patients; Cisplatin, 5-Fu regimen in 2 patients; docetaxel, cisplatin regimen in 3 patient; docetaxel, nedaplatin in 1 patient.

## 2.2 生存结果

全部患者中位随访时间为 37.3 个月 (范围 8.8 ~ 58.8 个月)。432 位患者(98.2%)随访超过 2 年。截止末次随访时间,总共记录到 49 例事件及 46 例治疗失败。匹配前两组患者的失败模式的总结见表 3。

Log-rank 检验显示匹配前单纯放疗组对比接受 IMRT 治疗及同期化疗的患者同期放化疗组,估计三年 FFS、LR-FFS、D-FFS、OS 的无统计学差异 (表 3)。(FFS:92.9% 对比 86.7%, $P = 0.140$ ; LR-FFS:95.0% 对比 92.6%, $P = 0.374$ ; D-FFS:96.9% 对比 93.0%, $P = 0.128$ ; OS:98.4% 对比 97.7%, $P = 0.910$ ,表 3)。

在多因素分析中,接受同期化疗并非是影响 FFS、LR-FFS、D-FFS 的独立预后因素。而治疗前 pEBV DNA 水平 ( $\geq 4\ 000$  copies/mL vs  $< 4\ 000$  copies/mL) 是 FFS、D-FFS 的独立预后因素 (表 4)。

## 2.3 毒性

本研究未观察到治疗相关性死亡。同期放化疗组对比单纯放疗组的患者,放疗期间出现了显著增多的严重(分级 3-4 度)急性毒性(42.3% vs 21.1%, $P < 0.001$ ),其差异主要来源于口腔黏膜炎、白细胞下降、粒细胞下降及胃肠道反应 (表 5)。除此之外,本研究还观察到接受同期放化疗的

表3 匹配前单纯放疗组和同期化疗组的失败模式及生存结果比较

Table 3 Patterns of failure and survival between the RT and CRT groups before matching

	RT group (n = 128)	CRT group (n = 312)	HR (95%CI) <sup>1)</sup>	P <sup>2)</sup>
Failure-free survival				
Events	10 (7.8%)	39(12.5%)	-	-
Rate at 3 years	92.9%	86.7%	1.68 (0.83 -3.36)	0.140
Locoregional Failure-free survival				
Events	6(4.7%)	21(6.7%)	-	-
Rate at 3 years	95.0%	92.6%	1.51 (0.61 -3.73)	0.374
Distant Failure-free survival				
Events	4(3.1%)	21(6.7%)	-	-
Rate at 3 years	96.9%	93.0%	2.24 (0.77-6.53)	0.128
Overall survival				
Events	3(2.3%)	8(2.6%)	-	-
Rate at 3 years	98.4%	97.7%	1.08 (0.29 -4.07)	0.910

CRT:chemoradiotherapy; RT: radiotherapy; HR: hazards ratio; 95% CI, 95% confidence interval. 1) Hazard ratios were calculated with the unadjusted Cox proportional hazards model. 2) P values were calculated with the unadjusted log-rank test.

患者,放疗期间出现大于 5%以上体质量下降(分级 1-4 度)的比例显著高于接受单纯放疗的患者(57.4% vs 22.7%, $P < 0.001$ )。在晚期毒性方面,两组患者发生晚期毒性的比例无统计学差异(同期放化疗组:3.2% vs 单纯放疗组:2.3%, $P = 0.628$ ,表 5)。

## 2.4 同期化疗的治疗价值

如表 1 及表 3 所示,在匹配前,尽管 312 例患者在放疗的基础上再接受了同期化疗,但较单纯放疗的 128 例患者,生存率稍差却未达到统计学差异。而反观其基线特征: N1 期、GTV-P $\geq 19$  mL、治疗前 pEBV DNA 大于等于 4 000 copies/mL 的比例更多,因此是不具备直接可比性的。为了校正不可避免的选择偏倚,本研究使用了 PS 匹配,最后得出了基线特征均衡的两组 (表 1)。两组患者的生存比较可见,单纯放疗组对比同期放化疗组的估计三年 FFS、LR-FFS、D-FFS、OS 均无统计学差异 (FFS:92.8% vs 91.2%, $P = 0.801$ ; LR-FFS:95.2% vs 94.4%, $P = 0.755$ ; D-FFS:96.4% vs 96.3%, $P = 0.803$ ; OS:98.2% vs 98.9%, $P = 0.276$ ; 图略)。

表 4 影响中危鼻咽癌预后的多因素分析

Table 4 Multivariate analyses of prognostic factors in intermediate risk NPC<sup>1)</sup>

(n = 440)

Variable	Hazards ratio (95% CI)	P value <sup>2)</sup>
Failure-free survival		
Sex, women vs men	1.36 (0.65–2.81)	0.96
Age, ≥50 years vs <50 years	1.34 (0.75–2.40)	0.33
T classification, T2–3 vs T1	1.28 (0.69–2.35)	0.84
N classification, N1 vs N0	1.15 (0.57–2.32)	0.71
Pretreatment pEBV DNA level, ≥4000 copy/mL vs <4000 copy/mL	2.29 (1.29–4.04)	0.04
GTV-P level, ≥19 mL vs <19 mL	1.01 (0.55–1.82)	0.99
Treatment group, CRT group vs RT group	1.46 (0.72–2.95)	0.30
Locoregional failure-free survival		
Sex, women vs men	2.75 (1.12–6.78)	0.03
Age, ≥50 years vs <50 years	0.96 (0.34–2.68)	0.94
T classification, T2–3 vs T1	1.40 (0.53–3.69)	0.50
N classification, N1 vs N0	1.28 (0.50–3.33)	0.38
Pretreatment pEBV DNA level, ≥4000 copy/mL vs <4000 copy/mL	1.40 (0.61–3.21)	0.42
GTV-P level, ≥19 mL vs <19 mL	1.13 (0.51–2.51)	0.77
Treatment group, CRT group vs RT group	1.38 (0.55–3.48)	0.49
Distant failure-free survival		
Sex, women vs men	0.44 (0.15–1.29)	0.13
Age, ≥50 years vs <50 years	0.87 (0.36–2.10)	0.76
T classification, T2–3 vs T1	1.28 (0.54–3.00)	0.58
N classification, N1 vs N0	0.95 (0.33–2.71)	0.93
Pretreatment pEBV DNA level, ≥4000 copy/mL vs <4000 copy/mL	4.26 (1.93–9.37)	<0.01
GTV-P level, ≥19 mL vs <19 mL	0.76 (0.34–1.72)	0.52
Treatment group, CRT group vs RT group	1.70 (0.57–5.04)	0.34

95% CI: 95% confidence interval; GTV-P: gross tumor volume of the primary; pEBV DNA: plasma Epstein-Barr Virus DNA; RT: radiotherapy; CRT: chemoradiotherapy. 1) Multivariate analyses were not carried out for OS because the total numbers of failures were too low to obtain a non-over *t* model. 2) P values were calculated with an adjusted Cox proportional-hazards model.

### 3 讨 论

本研究是一项基于 IMRT 时代大宗样本, 针对同期化疗对中危鼻咽癌的治疗价值的回顾性研究, 采用的放疗技术均为 IMRT。尽管采用了多因素分析以及倾向评分分别进行了偏倚校正, 本研究仍未发现同期化疗对中危鼻咽癌患者在各个生存终点带来任何的获益, 反而带来显著增多的严重急性毒性。以下, 将对本研究的阴性结果进行讨论。作者考虑本研究的阴性结果可能三个原因。

首先, 未观察到阳性结果可能是因为生存获益空间的减小。在局控方面, 在二维常规放疗时代, 同期化疗对于局部区域晚期的鼻咽癌患者的提高局控、增敏放疗的治疗价值已经在多项随机对照临床试验<sup>[12,16-17]</sup>以及 meta 分析<sup>[26-27]</sup>中确立。然而, 随着 IMRT 的广泛应用, 一系列的研究表明, IMRT 对比二维常规放疗主要的疗效获益来自于局控<sup>[9-11]</sup>。因此, IMRT 的应用可能减小了同期化疗带来的局控的获益空间; 在远处转移方面, 在二维常规放疗时代, 同期化疗改善了局部病灶的控制, 从而可能减少了远处转移的发生, 而这一有利

表5 主要的急性及晚期毒性  
Table 5 Major severe acute and late toxicity n(%)

	RT group (n = 128) CRT group (n = 312)		P value
	Grade 3 or 4	Grade 3 or 4	
Acute toxicity during RT			
Hematologic	2(1.6)	46(14.7)	<0.001
Leukopenia	1(0.8)	36(11.5)	<0.001
Granulocytopenia	1(0.8)	24(7.7)	0.004
Thrombocytopenia	0(0)	7(2.2)	0.113
Anemia	1(0.8)	2(0.6)	1.000
Nonhematologic	25(19.5)	100(32.1)	0.008
Mucositis	23(18.0)	90(28.8)	0.018
Dermatitis	1(0.8)	4(1.3)	1.000
Gastrointestinal reactions	0(0)	15(4.8)	0.008
Liver dysfunction	1(0.8)	1(0.3)	0.498
Renal impairment	0(0)	0(0)	-
Weight loss	0(0)	1(0.3)	1.000
Total	27(21.1)	132(42.3)	<0.001
Late toxicity			
Xerostomia	0(0)	0(0)	-
Neck tissue damage	0(0)	0(0)	-
Deafness or otitis	3(2.3)	9(2.9)	1.000
Neuro damage	0(0)	1(0.3) <sup>1)</sup>	1.000
Total	3(2.3)	10(3.2)	0.764

RT: Radiotherapy; CRT: chemoradiotherapy. 1) One patient who developed a seizure due to radiation-induced brain damage.

的影响也可能同样被 IMRT 所取代。此外,在既往的一些研究<sup>[3,5,12-13,17]</sup>以及 meta 分析<sup>[26]</sup>的结果显示,铂类为基础的同时期化疗对于消除微转移灶可能是不足够。以上的原因可能共同导致了同期化疗并不能减少中危鼻咽癌的远处转移。

其次,同期化疗带来的额外严重急性血液学和非血液学毒性均有可能影响了患者的预后。有证据表明,在头颈鳞癌患者中,发生严重中性粒细胞减少是影响无进展生存的负性独立预后因素,而其中的机制有待基础实验阐明<sup>[28]</sup>。此外,本研究还观察到:超过 30% 的接受同期放化疗较单纯放疗的患者在放疗期间出现了 5% 以上的体质量下降,而这一因素,也在一项大宗的回顾性研究中被证明是唯一的负性独立预后因素<sup>[29]</sup>。这一现象可能是体质量下降对治疗产生的负面影响有关,包括治疗顺应性<sup>[29]</sup>和 IMRT 治疗过程中的摆位精度下降有关<sup>[30]</sup>。因此,以顺铂为主的同期化疗带来

的毒性尽管大多数情况下是可以耐受的,但对于生存获益减少的中危鼻咽癌人群,它对治疗比的减小是不容忽视的。

最后,目前 UICC 鼻咽癌分期作为判断患者预后的主要标准,已广泛用于临床合理的治疗策略和临床试验中的目标人群的选择,在本研究也不例外。然而,我们应注意到,UICC 分期仅限于肿瘤解剖学位置的诊断,是有一定的局限性,对于中度治疗失败风险的鼻咽癌的筛选是不够精确的。而现今研究领域,有大量有前景的生物学、基因学以及分子学水平指标将有望改善 TMN 分期的局限性<sup>[24,31]</sup>。结合肿瘤解剖学以及非解剖学预后因素来取得治疗方案的最佳病人选择将会是未来研究的方向。类似的研究已在进行中,如 NPC-0502 研究(NCT00370890),就是结合治疗后 pEBV DNA 水平进行辅助化疗人群的筛选。

在 IMRT 时代,目前就本研究方向已有两项小样本的回顾性研究结果。Luo 等<sup>[15]</sup>回顾性分析了 69 例非流行区 I-II 期进行 IMRT 治疗的鼻咽癌患者,发现顺铂每三周方案的同期化疗显著提高了患者的无局部区域复发率、无远处转移率及总生存率。但值得注意的是尽管该研究纳入早期(I 期)的患者,单纯放疗组的 3 年局控率和远处转移控制率仍为 81.4%-84.0%, 低于既往的一项大样本研究以及本研究的结果。作者考虑可能是由于以下原因:该研究来自鼻咽癌非流行区,病理类型主要为国际卫生组织(WHO)II 型(71%),且研究样本量较小。而鼻咽癌流行区主要病理类型为 WHO III 型,既往研究发现 III 型预后优于 II 型,因此 Luo 的研究并非一定适用与流行区。而相反地,Tham 等<sup>[13]</sup>回顾性研究了 107 例来自流行区 II 期采用 IMRT 治疗的鼻咽癌患者,结果显示化疗未能显著提高患者的各项生存指标,纳入分析的患者主要的化疗方案为单纯诱导化疗,仅 8 例患者采用了经典的同时期化疗。而如前所述,基于众多高级别的证据,同期化疗作最有效的化疗策略,已得到 NCCN 指南的推荐以及临床的广泛应用。因此,该项研究的结果可能对放化疗的治疗价值并不具备代表性,可能对临床医师的对治疗策略的选择上说服力不大。

我们应该注意到,现今 NCCN 指南的对中危鼻咽癌患者的推荐的同时期放化疗的基本治疗策略是基于二维常规放疗时代的一系列证据。然而本

研究表明,对于在IMRT的基础上再加入同期化疗并不能为患者带来生存获益,反而增加了急性严重毒性。因此,本研究结果可能将为临床决策提供了重要的信息,在不影响患者的预后的前提下减少了过度治疗、不必要的毒性及花费。但本研究尚存在一些局限性。本研究是一项回顾性研究,不可避免存在选择偏倚。然而本研究使用了PS匹配校正了这一偏倚,而匹配的结果在已知的重要的宿主以及肿瘤因素上是均衡的,具有可比性的。因此本研究结果对临床应用是具有可信的参考价值的,也进一步地探讨了中危鼻咽癌的最佳治疗模式。我们的研究结果将有待前瞻性临床研究证实,而目前两项II期临床试验正在进行中(NCT00817258及NCT01187238)。

#### 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] Song CH, Wu HG, Heo DS, et al. Treatment outcomes for radiotherapy alone are comparable with neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in early-stage nasopharyngeal carcinoma [J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(4): 663-670.
- [4] Chua DT, Ma J, Sham JS, et al. Improvement of survival after addition of induction chemotherapy to radiotherapy in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma: subgroup analysis of two phase iii trials [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(5): 1300-1306.
- [5] Xu T, Hu C, Wang X, et al. Role of chemoradiotherapy in intermediate prognosis nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2011, 47(5): 408-413.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Kwong DL, Sham JS, Leung LH, et al. Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(2): 374-381.
- [9] Peng G, Wang T, Yang KY, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. Conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 104(3): 286-293.
- [10] Lee AW, Ng WT, Chan LL, et al. Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer -success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(3): 377-384.
- [11] Lai SZ, Li WF, Chen L, et al. How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients [J]? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(3): 661-668.
- [12] 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.
- [13] Tham IW, Lin S, Pan J, et al. Intensity-modulated radiation therapy without concurrent chemotherapy for stage iib nasopharyngeal cancer [J]. *Am J Clin Oncol*, 2010, 33(3): 294-299.
- [14] Su SF, Han F, Zhao C, et al. Long-term outcomes of early-stage nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy alone [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(1): 327-333.
- [15] Luo S, Zhao L, Wang J, et al. Clinical outcomes for early-stage nasopharyngeal carcinoma with predominantly who ii histology treated by intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy in nonendemic region of china [J]. *Head Neck*, 2014, 36(6): 841-847.
- [16] 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.
- [17] Chan AT, Teo PM, Ngan RK, et al. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal

- carcinoma: progression-free survival analysis of a phase iii randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2002,20(8): 2038-2044.
- [18] Zhang AM, Fan Y, Wang XX, et al. Increased treatment-related mortality with additional cisplatin-based chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with standard radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2012,104(3):279-285.
- [18] Chen L, Mao YP, Xie FY, et al. The seventh edition of the uicc/ajcc staging system for nasopharyngeal carcinoma is prognostically useful for patients treated with intensity-modulated radiotherapy from an endemic area in china[J]. *Radiother Oncol*, 2012,104(3):331-337.
- [20] Sun Y, Tang LL, Chen L, et al. Promising treatment outcomes of intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma patients with n0 disease according to the seventh edition of the AJCC staging system[J]. *BMC Cancer*, 2012,12(文献中无期次): 68.
- [21] 余孝丽,张广顺,陈默,等. 鼻咽癌适性调强放射治疗中颞叶勾画方式的推荐 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2013,34(4):6.
- Yu XL, Zhang GS, Chen M, et al. Suggestion of a contouring method of temporal lobe in intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for Nasopharyngeal Carcinoma[J]. *J Sun Yat-Sen Univ: Med Sci*, 2013,34(4):627-632
- [22] Austin PC. A comparison of 12 algorithms for matching on the propensity score [J]. *Stat Med*, 2014,33(6): 1057-1069.
- [23] Guo R, Sun Y, Yu XL, et al. Is primary tumor volume still a prognostic factor in intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma [J]? *Radiother Oncol*, 2012,104(3):294-299.
- [24] Leung Sf, Chan ATC, Zee B, et al. Pretherapy quantitative measurement of circulating epstein-barr virus DNA is predictive of posttherapy distant failure in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma of undifferentiated type [J]. *Cancer*, 2003,98(2):288-291.
- [25] Sher DJ, Thotakura V, Balboni TA, et al. Treatment of oropharyngeal squamous cell carcinoma with imrt: patterns of failure after concurrent chemoradiotherapy and sequential therapy [J]. *Ann Oncol*, 2012,23(9): 2391-2398.
- [26] Langendijk JA. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature [J]. *J Clin Oncol*, 2004,22(22):4604-4612.
- [27] Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006,64(1):47-56.
- [28] Campian JL, Sarai G, Ye X, et al. Association between severe treatment-related lymphopenia and progression-free survival in patients with newly diagnosed squamous cell head and neck cancer [J]. *Head&Neck*, 2014,36(12):1747-1753.
- [29] Shen LJ CC, Li BF, Xia YF. High weight loss during radiation treatment changes the prognosis in under-/normal weight nasopharyngeal carcinoma patients for the worse: a retrospective analysis of 2433 cases [J]. *PLoS One*, 2013,8(7):e68660.
- [30] Mongioj V, Orlandi E, Palazzi M, et al. Set-up errors analyses in IMRT treatments for nasopharyngeal carcinoma to evaluate time trends, PTV and PRV margins [J]. *Acta Oncol*, 2011,50(1):61-71.
- [31] Liu N, Chen NY, Cui RX, et al. Prognostic value of a microRNA signature in nasopharyngeal carcinoma: a microRNA expression analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2012,13(6):633-641.

(编辑 刘清海)