

305 例鼻咽癌调强放疗预后因素分析

韩 露, 林少俊, 潘建基, 陈传本, 张 瑜, 张秀春, 廖希一, 陈奇松

Prognostic factors of 305 nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy

Lu Han, Shao-Jun Lin, Jian-Ji Pan, Chuan-Ben Chen, Yu Zhang,
Xiu-Chun Zhang, Xi-Yi Liao, Qi-Song Chen

福建医科大学教学医院
福建省肿瘤医院
放疗科,
福建 福州 350014

*Department of Radiation Oncology,
Teaching Hospital of Fujian
Medical University,
Fujian Provincial Cancer Hospital,
Fuzhou, Fujian 350014,
P. R. China*

通讯作者:潘建基

Correspondence to: Jian-Ji Pan
Tel.: 86.591.83617526
Email: panjianji@126.com

基金项目:福建省自然科学基金
资助项目(No.C0310034)

Grant: Natural Science Foundation
of Fujian Province (No. C0310034)

收稿日期:2009-06-30
接受日期:2009-08-28

[Abstract] **Background and Objective:** Radiotherapy is effective in treating nasopharyngeal carcinoma (NPC). This study evaluated the treatment efficacy, toxicity, and prognostic factors of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment of NPC. **Methods:** Between September 2003 and September 2006, 305 patients with NPC were treated with IMRT in Fujian Provincial Cancer Hospital. IMRT was delivered as follows: gross tumor volume (GTV) received 66.0–69.8 Gy in 30–33 fractions, high-risk clinical target volume (CTV-1) received 60.0–66.65 Gy, low-risk clinical target volume (CTV-2) and clinical target volume of cervical lymph node regions (CTV-N) received 54.0–55.8 Gy. Patients with stages III or IV disease also received cisplatin-based chemotherapy. All patients were assessed for local-regional control, survival, and toxicity. **Results:** With a median follow-up of 35 months (range, 5–61 months), there were 16, 8, and 39 patients who had developed local, regional, and distant recurrence, respectively. The 3-year rates of local control, regional control, metastasis-free survival, disease-free survival, and overall survival were 94.3%, 97.7%, 86.1%, 80.3%, and 89.1%, respectively. Multivariate analyses revealed that T-classification had no predictive value for local control and survival, whereas N-classification was a significant prognostic factor for overall survival ($P<0.001$), metastasis-free survival ($P<0.001$), and disease-free survival ($P=0.003$). For stages III–IV disease, concurrent and adjuvant chemotherapy did not influence prognosis. The most severe acute toxicities included Grade III mucositis in 14 patients (4.6%), Grade III skin desquamation in 90 (29.5%), and Grades III–IV leucocytopenia in 20 (6.5%). There were 7% patients with Grade II xerostomia after 2 years of IMRT, no Grades 3 or 4 xerostomia was detected. **Conclusions:** IMRT provided favorable locoregional control and survival rates for patients with NPC, even in those with locally advanced disease. The acute and late toxicities were acceptable. N-classification was the main factor of prognosis. Further study is needed on chemotherapy for patients with NPC.

Key words: Nasopharyngeal neoplasm, radiotherapy, intensity-modulated, prognosis, side effect

【摘 要】 背景与目的:放疗是鼻咽癌治疗的有效手段。本研究目的是分析大样本量调强放疗(intensity-modulated radiation therapy,IMRT)治疗鼻咽癌的效果、不良反应并探索其预后因素。方法:分析从2003年9月到2006年9月在福建省肿瘤医院接受IMRT的305例鼻咽癌患者临床资料并作生存分析。肿瘤靶区的处方剂量为66~69.75 Gy/30~33次。Ⅲ~Ⅳa期患者接受了以铂类为基础的化疗。结果:中位随访时间35个月(5~61个月)。分别有16、8和39例出现局部、颈部淋巴结复发及远处转移。3年局控率、区域淋巴结控制率、无远处转移率、无瘤

生存率及总生存率分别为 94.3%、97.7%、86.1%、80.3% 和 89.1%。多因素分析表明 T 分期并不影响局控率及总生存率 ($P>0.05$), N 分期是影响总生存率 ($P=0.000$)、无远处转移率 ($P=0.000$)及无瘤生存率($P=0.003$)的独立预后因素。同步和辅助化疗不改善Ⅲ~Ⅳa 期患者预后 ($P>0.05$)。严重的急性不良反应包括Ⅲ度皮肤反应 14 例(4.6%)、Ⅲ度口腔黏膜反应 90 例(29.5%)及Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制 20 例(6.5%);IMRT 治疗两年后Ⅱ度口干发生率 7%,无Ⅲ~Ⅳ度口干。结论:IMRT 治疗鼻咽癌可以获得较好的局部区域淋巴结控制率及总生存率,不良反应可耐受。N 分期是影响预后的主要因素,为降低远处转移率进一步提高疗效还需探讨化疗的意义。

关键词:鼻咽肿瘤;放射疗法;调强适形;预后;不良反应
中图分类号:R739.63 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2010)02-0153-06

鼻咽癌是东南亚地区最常见的头颈部肿瘤,放射治疗是其主要的治疗手段。调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)越来越多地被应用于鼻咽癌治疗,部分研究证明 IMRT 治疗鼻咽癌具有提高局控率并降低不良反应的优势^[1-3]。但由于 IMRT 技术开展时间较短,目前缺少大样本及远期疗效观察等方面的报道。本研究通过大样本的回顾性分析,观察鼻咽癌 IMRT 疗效、并发症,并探索其预后影响因素。

1 资料与方法

1.1 患者资料及治疗前准备

从 2003 年 9 月到 2006 年 9 月共有 308 例初诊的鼻咽癌患者按福建省肿瘤医院放疗科诊疗规范^[4]接受全程 IMRT。排除 2 例放疗未达到 66 Gy 及 1 例在就诊时已存在远处转移的患者,本文分析了其余的 305 例患者。所有患者在治疗前均经纤维鼻咽镜病理组织学检查证实诊断,并完成了系统体检、血常规、血生化、胸片、心电图、骨 ECT、腹部超声及鼻咽和颈部 CT/MRI 检查(2005 年 7 月后为 MRI)。患者中位年龄 45 岁(11~86 岁),其中男性 230 例(75.4%),女性 75 例(24.6%)。KPS 评分 90 分 261 例(85.6%),80 分 41 例(13.4%),70 分 3 例(1%)。病理 WHO 分型Ⅰ型 1 例(0.3%),Ⅱ型 3 例(1%),Ⅲ型 301 例(98.7%)。根据'92 福州分期进行分期,Ⅰ期 1 例(0.3%),Ⅱ期 44 例(14.4%),Ⅲ期 168 例(55.1%),Ⅳa 期 92 例(30.2%)。T 及 N 分期的详细分布情况见表 1。

1.2 调强放疗

所有患者均取仰卧位制作面膜,并行层厚 3

表 1 305 例鼻咽癌 T 及 N 分期分布情况

Table 1 Distribution of tumor (T) and node (N) classifications for patients with NPC treated with IMRT

T stage	N0	N1	N2	N3	Total
T1	1	2	—	—	3
T2	9	33	61	7	110
T3	11	52	45	8	116
T4	8	42	20	6	76
Total	29	129	126	21	305

mm 的增强定位 CT 扫描。扫描上界为头顶,下界为肩锁关节下 2 cm。2005 年 7 月以前以 CT 图像勾画靶区,之后应用融合软件(oncentra materplan version 1.5)行 MRI-CT 融合进行靶区勾画。靶区勾画详见参考文献[4]。原发灶及舌骨体下缘以上淋巴结引流区采用 IMRT 技术,采用共面七野等中心照射,中心点设定为原发灶肿瘤靶区(gross tumor volume-primary, GTV-P)的几何中心,各野间距为 51°。应用 Plato 治疗计划软件(RTS version 2.6.4)行逆向计划。各靶区的计划靶区(planning target volume, PTV)处方剂量分别为: GTV(GTV-P 及 GTV-N) 66.0~69.8 Gy,高危临床靶区(clinical target volume, CTV-1)为 60.0~66.6 Gy,低危临床靶区(CTV-2)/颈淋巴结转移灶临床靶区(CTV-N)54.0~55.8 Gy,分割次数均为 30~33 次。分析剂量-体积直方图(DVHs),要求 PTV 超过 105%处方剂量的体积小于 20%, 低于 93%处方剂量的体积小于 3%,且不能有高于 110%处方剂量的区域。以点剂量计算最大剂量(D_{max})和最小剂量(D_{min})。根据 RTOG 0225 要求^[5]设定危及器官(organs at risk, OARs)的限制剂量。单侧腮腺受照射 26 Gy 的体积(V_{26Gy})要求小于 50%。下颈淋巴结采用常规切线野照射,总剂量 50.4 Gy/28 次,参考点深度取皮下 3 cm(下颈淋巴结阳性者局部电子束补充照射至总剂量 70 Gy 左右)。治疗应用带有 40 对多叶光栅的直线加速器(eleckta precise)进行照射。

1.3 联合治疗

按'92 福州分期,在 260 例Ⅲ~Ⅳa 期患者中,除 4 例患者因化疗禁忌证或拒绝化疗而未行诱导化疗外,其余 256 例患者均接受两周期的诱导化疗;40 例局部进展期患者接受了 1~3 周期的同步化疗;另有 55 例Ⅲ~Ⅳa 期患者接受了 2~4 个周期的辅助化疗。所有化疗方案均以铂类为基础。在按计划完成 IMRT 后有 59 例患者(其中 27 例为 T4, 22 例为 T3,10 例为 T2 期)因鼻咽原发灶影像学或鼻咽镜残留而行 6~12 Gy 的局部追量放疗;26 例

患者因放疗结束时影像学检查见颈淋巴结直径 >1 cm 而行局部追加照射,剂量 4.5~10.0 Gy。

1.4 随访

所有患者在放疗期间每周行体检及血液学相关检查。放疗结束后 2 年内每 3 个月及第 3~5 年每半年随访一次。随访内容包括:完善的体检、血液学检查、胸片、腹部超声、纤维鼻咽镜。每 6 个月复查一次鼻咽 MRI,所有局部或颈淋巴结复发均需病理学诊断。同时根据 RTOG 标准^[5]评价不良反应。

1.5 统计学处理

观察指标包括 IMRT 的剂量学分析、急慢性不良反应、肿瘤的转归及患者生存情况。采用 Kaplan-Meier 方法分析局控率、无瘤生存率及总生存率等。随访时间以诊断日期开始计算至死亡或末次

随访日期。根据 RTOG 放射性损伤评分标准评价急慢性不良反应。晚期不良反应定义为放疗后 3 个月出现或持续时间超过 90 d 的不良反应。应用 log-rank 法分析不同因素对预后的影响,多因素分析采用 Cox 回归模型, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 剂量-体积直方图分析结果

各不同靶区的 DVH 情况见表 2。虽然 GTV-P-PTV 的处方剂量为 66.0~69.8 Gy,而 GTV-P-PTV 的实际平均剂量为 72.1 Gy,这是因为我们要求低于 93%处方剂量的体积小于 3%。由于 GTV-P 包含在 CTV-1 和 CTV-2 之内,所以 GTV-P-PTV、CTV-1-PTV 和 CTV-2-PTV 的最大剂量比较接近。

表 2 各靶区的 DVH 情况

Table 2 Dose-volume histogram (DVH) statistics for targets: average value

Item	Average value (range)		
	GTV-P-PTV	CTV-1-PTV	CTV-2-PTV
Volume (cm ³)	34.2 (0.8~135.5)	85.2 (16.6~268.1)	163.7 (93.2~308.7)
D _{max} (Gy)	78.3 (69.2~90.3)	78.0 (69.1~90.3)	77.6 (69.2~90.5)
D _{min} (Gy)	63.6 (51.8~80.4)	56.9 (46.4~64.5)	49.3 (28.8~56.2)
Mean dose (Gy)	72.1 (63.1~78.8)	69.2 (63.2~76.5)	65.8 (60.9~74.1)

GTV-P-PTV, gross tumor volume-primary, planning target volume;
CTV-1-PTV, high-risk clinical target volume, planning target volume;
CTV-2-PTV, low-risk clinical target volume, planning target volume;
D_{max}, maximum dose; D_{min}, minimum dose.

OARs 的 DVH 曲线结果见表 3。视交叉的最大剂量平均值 35.5 Gy (29.3~87.0 Gy), 超过 54Gy 的平均体积为 10% (0~100%)。左右侧腮腺的平均

剂量分别为 27.8 Gy (18.4~49.7 Gy) 和 29.1 Gy (21.3~42.02 Gy), V_{26 Gy} 平均 47.6% (9.6%~98.3%) 和 50.2% (20.6%~96.6%)。

表 3 各危及器官的 DVH 结果

Table 3 DVH data for organs at risk (OARs)

Volume	Mean value (range)			
	Brainstem	Spinal cord	Optic nerve-left	Optic nerve-right
1% (Gy)	46.5 (23.2~74.7)	37.2 (12.5~44.5)		
5% (Gy)	42.0 (20.2~66.9)	34.6 (9.3~42.4)	25.4 (2.0~81.4)	27.6 (2.0~83.0)
10% (Gy)	39.1 (18.5~60.1)	33.1 (8.0~40.7)	22.8 (1.8~79.2)	24.9 (1.8~81.4)

2.2 治疗结果

全组的中位随访时间为 35 个月 (5~61 个月)。3 年局控率、区域淋巴结控制率、无远处转移率、无瘤生存率及总生存率分别为 94.3%、97.7%、86.1%、80.3% 和 89.1% (图 1)。33 例 (10.8%) 死亡,死亡原因分别为:19 例患者死于远处转移,8 例死于局

部区域复发,1 例死于鼻咽腔大出血,2 例死于二元癌,另外 1 例死于车祸,2 例死因不详。

305 例患者中有 16 例及 8 例出现局部和/或颈部区域淋巴结复发,其中 4 例同时出现局部及区域淋巴结复发,中位复发时间为 18 个月 (5~53 个月)。16 例原发灶局部复发的患者中有 14 例是

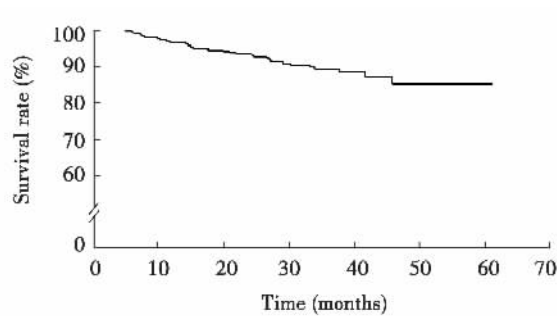


图 1 305 例鼻咽癌患者的 3 年总生存曲线
Figure 1 Kaplan-Meier estimates of three-year overall survival for 305 patients with NPC treated with IMRT

出现在 GTV 范围内, 另外 2 例为复发病例侵及到 CTV 范围, 无 CTV2 范围外复发, 所有复发病灶均接受过 IMRT 处方剂量的照射。39 例患者出现远处转移, 中位时间 15 个月(2~31 个月), 其中 29 例为单器官转移, 10 例为多器官转移。转移部位分别为: 骨转移 19 例, 肺或纵隔淋巴结转移 16 例, 肝转移 14 例, 腋窝及胸腹壁转移 1 例。

2.3 不良反应

所有的 305 例患者均很好地耐受并按计划完成了治疗。最常见的急性不良反应为皮肤反应(I 度 60.3%, II 度 35.1%, III 度 4.6%)、口腔黏膜反应(I 度 19.4%, II 度 51.1%, III 度 29.5%)及骨髓抑制引起的白细胞减少症(I 度 33.1%, II 度 44.6%, III 度 6.2%, IV 度 0.3%)。1 例 IV 度骨髓抑制以及其他 III 度不良反应患者经对症处理后未影响治疗。在随访时间内所观察到的晚期不良反应包括: 颈纤维化(I 度 30.5%, II~III 度 1%)、听力下降(I 度 15.4%, II~III 度 0.7%)、张口困难(I 度 4.3%, II~III 度 1%); 共有 8 例患者出现了颅神经损伤, 其中 VI 组神经损伤 3 例、XII 组神经损伤各 2 例、V 组神经损伤 1 例、V 及 VI 组神经联合损伤 1 例、X 及 XI 组神经联合损伤 1 例; 另有 3 例患者出现放射性脑病; 口干是最常见的晚期不良反应, 放疗后 3 个月时 I、II 度口干分别占 5% 和 95%, 放疗后 24 个月 0、I、II 度口干分别占 7.6%、85.4% 和 7%, 放疗后 36 个月的 0、I、II 度口干分别占 18.1%、78.4% 和 3.4%。全组未观察到 IV 度晚期不良反应。

2.4 预后因素

分析年龄、性别、分期、KPS 评分及化疗对患者预后的影响。8 例颈淋巴结区域复发病例中 4 例为 N1, 4 例为 N2, 但病例数过少, 无法进行进一步的预后因素分析。单因素分析结果见表 4。多因素分

析中 N 分期 ($P=0.000$, $\chi^2=19.58$, $HR=2.966$, 95% $CI=1.832\sim4.801$) 和年龄 ($P=0.048$, $\chi^2=3.903$, $HR=2.432$, 95% $CI=1.007\sim5.828$) 是影响总生存率的独立预后因素。N 分期还是影响无远处转移生存率 ($P=0.000$, $\chi^2=10.299$, $HR=2.819$, 95% $CI=1.618\sim4.914$) 和无瘤生存率 ($P=0.003$, $\chi^2=8.724$, $HR=1.951$, 95% $CI=1.252\sim3.041$) 的独立预后因素。本文还分析了同步化疗、辅助化疗和残留病灶追量对局部晚期患者(III~IVa 期)预后的影响, 结果发现残留追量者的 3 年局控率为 87.6%, 无残留者为 96.5%, 两者对比差异有统计学意义 ($P=0.03$); 同步化疗和辅助化疗对 3 年总生存率、局控率、无远处转移率及无瘤生存率均无影响 (P 值分别为 0.93、0.59、0.49 及 0.47、0.32、0.34、0.08 及 0.08)。由于仅 4 例局部进展期患者未行诱导化疗, 未能分析诱导化疗对这部分患者的影响。

3 讨论

研究证明, 与二维的常规放疗相比 IMRT 可以在保护正常组织的同时得到较理想的靶区剂量分布^[6-8]。IMRT 治疗鼻咽癌可以得到较好的局控率并降低不良反应^[1-3,9]。Lee 等^[2]报道的 67 例回顾性分析, 4 年局部无进展生存率(PFS)和总生存率分别为 97% 和 88%。Wolden 等^[10]报道 74 例 IMRT 结果, 3 年局控率为 91%。Kam 等^[3]也报道了类似的结果。易俊林等^[11]报道的 147 例鼻咽癌 IMRT 结果中 3 年局控率、总生存率、无瘤生存率和无远处转移生存率分别达到了 93.2%、93.5%、72.6% 和 74.4%。我们分析了 305 例患者随访 35 个月的结果, 3 年局控率、区域淋巴结控制率、无远处转移率、无瘤生存率及总生存率分别为 94.3%、97.7%、86.1%、80.3% 和 89.1%。以上小样本结果证实 IMRT 治疗鼻咽癌可以获得较好的疗效。

有各种大宗病例的研究报道过鼻咽癌常规放疗的预后因素研究。高云生等^[12]的一项 1 837 例鼻咽癌常规放疗回顾性分析中, 发现 T、N 分期均是影响总生存率、无远处转移率的独立预后因素, T 分期还影响局控率。IMRT 与常规放疗相比, 治疗模式发生质的变化, 影响鼻咽癌的预后因素也可能随之发生变化。由于目前关于鼻咽癌 IMRT 的报道样本量小、随访时间短, 少有预后因素分析的报道。本文分析了影响 IMRT 治疗鼻咽癌的预后因素, 结果发现 T 分期并不影响局控率及总生存率, 而 N 分期是影响无远处转移率、无瘤生存率及总

表 4 单因素分析影响预后的因素

Table 4 Univariate analyses of predictive factors for patients with NPC treated with IMRT

Variable	Item	3-year overall suivival (%)	χ^2	<i>P</i>	3-year local control (%)	χ^2	<i>P</i>	3-year metastasis- free survival (%)	χ^2	<i>P</i>	3-year disease- free survival (%)	χ^2	<i>P</i>
Age (years)	≤60	91.6	5.92	0.02	94.7	0.81	0.37	86.2	0.13	0.72	81.0	1.18	0.28
	>60	75.8			92.5			85.6			77.0		
Gender	Male	88.2	1.81	0.19	92.8	3.48	0.06	84.7	1.08	0.3	78.2	2.31	0.13
	Female	92.4			98.6			90.2			86.9		
KPS score	70	66.7	2.59	0.27	66.7	7.4	0.02	100.0	2.64	0.27	66.7	1.13	0.57
	80	81.5			92.5			95.2			87.7		
	90	90.4			95.1			84.7			79.6		
T stage	T1	100.0	0.67	0.88	100.0	6.03	0.11	100.0	3.44	0.33	100.0	4.69	0.2
	T2	90.0			98.0			90.0			86.1		
	T3	88.1			93.5			84.8			78.2		
	T4	89.6			89.7			82.1			74.1		
N stage	N0	96.3	22.1	0.00	96.6	1.6	0.66	95.7	21	0.00	92.4	13.4	0.00
	N1	92.8			93.2			93.9			86.1		
	N2	84.7			94.9			78.7			74.2		
	N3	64.3			93.3			71.4			66.3		
Clinical stage	I	100.0	5.16	0.16	100.0	2.41	0.49	100.0	10.6	0.01	100.0	9.29	0.03
	II	94.1			97.7			100.0			94.9		
	III	90.3			95.7			85.9			81.1		
	IV	84.6			89.9			79.5			71.8		
Boost	Yes	84.7	1.81	0.14	89.5	2.26	0.13	81.0	1.83	0.18	76.1	1.05	0.31
	No	89.9			95.7			87.5			81.5		
Neoadjuvant chemotherapy	Yes	90.1	0.8	0.37	93.8	0.61	0.43	84.5	1.98	0.16	78.7	0.73	0.39
	No	85.4			96.3			93.1			87.4		
Concomitant chemotherapy	Yes	89.7	0.01	0.92	97.3	0.31	0.58	87.3	0.25	0.62	84.9	0.61	0.43
	No	89.2			94.0			85.7			79.6		
Adjuvant chemotherapy	Yes	92.4	0.8	0.37	91.6	0.45	0.5	77.6	4.71	0.03	71.4	3.81	0.06
	No	88.5			94.5			88			82.3		

生存率的独立预后因素。虽然易俊林等^[11]报道的鼻咽癌 IMRT 中位随访 15 个月后,单因素分析显示 T 分期对局控率和总生存率有影响,N 分期对总生存率、无瘤生存率和无远处转移率有影响,但这些预后因素多因素分析结果并无影响。与常规放疗相比,IMRT 中的 T 分期不再是影响总生存率甚至是局控率的预后因素,可能是因为调强技术克服了常规放疗技术等剂量曲线分布的缺陷,提高了局部进展期患者靶区的包绕度,在有效保护周围正常组织的基础上,所有的肿瘤靶区均得到了足量照射,从而改善了这一部分患者的预后,具体原因还有待进一步研究证实。

近年来化疗与放疗联合治疗越来越多地应用于局部晚期鼻咽癌。荟萃分析证明,与单纯放疗相比,同步放化疗可以延长局部进展期鼻咽癌患者的生存期,而且以铂类为基础的化疗方案效果最为显著,但诱导化疗和辅助化疗的作用不明确^[13,14]。本组局部进展期患者行鼻咽癌 IMRT 结合化疗的综合治疗方案,研究结果发现诱导化疗、同

步化疗和辅助化疗都不是影响预后的因素。原因可能是本组患者同步化疗病例数少,完成周期数少而影响结果。但是鼻咽癌 IMRT 患者治疗失败的主要原因仍然是远处转移,说明对于鼻咽癌 IMRT 患者有待进一步研究合理有效的联合治疗方案。

本组 305 例患者中,有 59 例患者放疗后影像学或鼻咽镜检查发现原发灶残留,给予 6~12 Gy 的 IMRT 或 3D-CRT 追量照射。局部进展期患者中残留追量者的 3 年局控率显著低于无残留病灶患者($P=0.03$)。Yi 等^[15]报告 905 例常规放疗发现Ⅲ~Ⅳa 期患者放疗后残留追量者(DT>80 Gy)的疗效较无残留者差,5 年总生存率分别为 67.1%和 74.9%($P=0.06$),接近有统计学意义,与本组的结果相符。该结果提示足量照射后残留者其肿瘤干细胞对放射线相对抗拒,即使增加照射剂量仍不能得到良好控制。目前临床影像学或鼻咽镜下残留是否为真正的病理学残留的判断标准仍不统一,各家报道结果不同。Ma 等^[16]报道了一项前瞻性研究,鼻咽癌放疗后 4 个月复查 CT 诊断残留的

敏感性及特异性分别为 0.67 和 0.32。因此我们需要一个有效的判断标准,对鼻咽癌 IMRT 残留者给予更高剂量照射或结合其他治疗方法,提高疗效,有待于进一步研究。

在本研究中,年龄也是影响总生存率的独立预后因素,年龄 ≤ 60 岁与 >60 岁者的3年总生存率分别为91.6%、75.8%($P=0.048$),与我院前期报道的1706例鼻咽癌常规放疗结果一致^[17]。

本组患者对 IMRT 耐受性可,Ⅲ度口腔黏膜反应是最常见的严重急性不良反应(90例,29.5%),但急性不良反应经对症处理后均未影响治疗;Ⅱ度口干在治疗后24及36个月时仅有7%和3.4%,口干程度随时间延长而逐渐好转,与文献报道相似。Lee等^[2]报道放疗后3个月口干发生率为0度8%、Ⅰ度28%、Ⅱ度64%;放疗后2年0度66%、Ⅰ度32%、Ⅱ度2.4%。易俊林等^[11]也报道了类似的结果。本组虽然有1例在放疗后6个月死于鼻咽大出血,但该患者靶区无特殊高剂量点,考虑与肿瘤局部晚期等特异性有关。我们的中位随访时间为35个月,虽然长期效果需要进一步随访,但鼻咽癌放疗后复发时间主要集中在24个月^[18],所以35个月的随访时间基本可以满足局控率研究的需要。另外,治疗失败的主要原因是远处转移,而且N分期越晚的患者疗效越差,因此需要有效的化疗方案或靶向治疗来配合 IMRT 治疗鼻咽癌。

鼻咽癌 IMRT 疗效理想,不良反应发生率低。T分期不再是影响预后的因素,而N分期是影响预后的主要因素,现阶段的同步化疗及辅助化疗对局部进展期患者疗效不肯定。远处转移仍为治疗失败的主要原因,为降低远处转移率进一步提高疗效还需探讨化疗的意义以及寻找更有效的化疗药物、靶向药物及更合理的联合治疗方案。进一步研究仍需大样本的前瞻性分析。

[参 考 文 献]

- [1] Kwong DL, Pow EH, Sham JS, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function [J]. *Cancer*, 2004,101(7):1584-1593.
- [2] 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.
- [3] Kam MK, Teo PM, Chau RM, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004,60(5):1440-1450.
- [4] Lin SJ, Pan JJ, 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*, 2009,76(1):1-8.
- [5] Radiation Therapy Oncology Group Protocol 02-25. Available at: <http://www.rtog.org/members/protocols/0225/0225.pdf>. Accessed August 26, 2008.
- [6] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995,31(5):1341-1346.
- [7] Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, et al. Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001,49:623-632.
- [8] 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*, 2003,56:145-157.
- [9] Xia P, Fu KK, Wong GW, et al. Comparison of treatment plans involving intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000,48:329-337.
- [10] 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.
- [11] 易俊林,高黎,徐国镇,等. 147例鼻咽癌调强放疗结果分析 [J]. *中华放射学杂志*, 2008,17(5):329-334.
- [12] 高云生,胡超苏,应红梅,等. 1837例鼻咽癌疗效的回顾性分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2008,17(5):335-339.
- [13] Huncharek M, Kupelnick B. Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: results of a meta-analysis of 1,528 patients from six randomized trials [J]. *Am J Clin Oncol*, 2002,25(3):219-223.
- [14] Thephamongkhon D, Browman G, Wong R, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of 78 randomized controlled trials (RCTs) from English and non-English databases [C]. *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-meeting Edition), 22(14s):5522.
- [15] Yi JL, Gao L, Huang SD, et al. Nasopharyngeal carcinoma treated by radical radiotherapy alone: ten-year experience of single institution [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006,65(1):161-168.
- [16] Ma X, Lu JJ, Loh KS, et al. Role of computed tomography imaging in predicting response of nasopharyngeal carcinoma to definitive radiation therapy [J]. *Laryngoscope*, 2006,116(12):2162-2165.
- [17] 潘建基,张瑜,林少俊,等. 1706例鼻咽癌放疗远期疗效分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2008,17(4):247-251.
- [18] Sanguineti G, Geara F, Garden A, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997,37(5):985-996.

[编辑:甘可建;校对:庄爱华]