

## 放疗联合同步化疗治疗鼻咽癌研究进展

孔飞,蔡白振,陈显钊,张坚,王一鸣,符强,林少民,陈俊民,何钟麟,张欣欣

**摘要** 放射治疗联合化疗是目前鼻咽癌的主要治疗方式,大部分鼻咽癌患者能够取得较为理想的效果,目前放射治疗联合化疗的放疗剂量、化疗方案的选择尚存在一定差异,其中同步放化疗是目前最为常用的联合治疗方式,现就近年来放射治疗联合同步化疗治疗鼻咽癌的研究进展情况进行综述。

**关键词** 放射治疗;化疗;鼻咽癌

**中图分类号** R739.6 **文献标识码** B **文章编号** :1009-9727(2011)12-1544-03

**Advancement in treatment of nasopharyngeal carcinoma with concurrrent radiotherapy and chemotherapy.**

KONG Fei, CAI Bai-zhen, CHEN Xian-zhao et al. (Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, Hainan, P. R. China)

**Abstract** Radiotherapy in combination with chemotherapy is the principal method for treatment of nasopharyngeal carcinoma patients and satisfactory results can be achieved in mostly patients with nasopharyngeal carcinoma. At present, there are still differences in selecting dosage of radiotherapy and chemical therapeutic regimens. But concurrent chemotherapy and radiotherapy are currently recommended therapies for treatment of nasopharyngeal carcinoma as discussed below. Including progresses made in the past few years.

**Key words** : Radiotherapy; Chemotherapy; Nasopharyngeal carcinoma

鼻咽癌是临床常见的鼻咽部恶性肿瘤,大部分鼻咽癌患者对放射治疗敏感,以放疗为主的综合治疗是鼻咽癌目前的主要治疗方式,在大部分患者采用放射治疗联合化疗能够取得较好的效果,甚至能够完全缓解<sup>[1-2]</sup>。放射治疗及化疗的方案较多,临床治疗方法的选择差异较大,放疗技术及联合化疗的方式较多,如放射治疗联合序贯化疗、放射治疗联合同步化疗等,其中放疗联合同步化疗是近年来较为肯定的治疗方式,现就鼻咽癌放射治疗联合同步化疗的近年研究进展情况进行综述。

### 1 放疗技术的选择

伴随近年来计算机模拟技术及影像学技术的进步,放射治疗技术日趋成熟,放射治疗的方式也逐渐多样化,对治疗靶区的精细勾画及放射线在治疗靶区的集中是放射治疗最重要的进步<sup>[3]</sup>,鼻咽癌的靶区具有独特的特点,鼻咽部的毗邻结构较多,包括颅内、颅底以及额面部重要的腺体、神经等,均为对放射敏感器官,而且鼻咽癌的靶区多不规则,面积较大,因此在放射治疗过程中发生并发症的机会较多<sup>[4]</sup>,常规的二维放射治疗模式难以满足治疗的需要,容易引起严重的并发症而影响治疗<sup>[5]</sup>,近年来,三维适型放疗技术在临床应用较多,三维适型放疗技术采用多个非共面野对靶区进行照射,射线在靶区较为集中,而靶区周围组织器官接受的射线剂量较小<sup>[6-7]</sup>,在大部分实体肿瘤治疗中具有较好效果,在部分鼻咽癌患者治疗中也具有理想的效果。但是鼻咽癌同其它部位的肿瘤具有不同的特点,容易发生局部的淋巴结转移,大部分鼻咽癌患者在诊断时颈部淋巴结阳性,因此在放射治疗时即使是完全意义的三维适形放疗也难

以满足治疗的需要。近年来,强调放疗技术在鼻咽癌的治疗中应用较多<sup>[8]</sup>,强调放疗技术对靶区的勾画更为严格,能够根据不同部位肿瘤负荷的差异调整放射剂量,在原发靶区、转移病灶及临床亚区实现不同的照射剂量,能够降低非靶区组织及敏感器官的照射剂量,减少并发症的发生机率,同时又能够保证肿瘤病灶足够的治疗剂量,是目前最为理想的放疗方式之一<sup>[9]</sup>。近年来,非常规的放疗手段也在临床开始应用<sup>[10]</sup>,如后程加速超分隔技术及全程加速分割技术,在临床研究中发现其同常规分割技术比较能够降低放疗并发症的发生机率,技术要求相对简单,因此在临床应用也较多。但是对于远期生存率的影响目前还存在争议。

### 2 化疗药物的选择

**2.1 硝基咪唑类药物** 硝基咪唑类化合物易扩散渗透进入肿瘤组织,在肿瘤组织内有高度浓聚性,它能选择性增强放射线对乏氧细胞 DNA 双链的损伤,而乏氧细胞对放射治疗的抵抗是鼻咽癌复发的主要原因之一<sup>[11]</sup>,因此是具有肯定的放疗增敏作用的药物,刘少兵等人用甘氨酸双唑钠对放射治疗的鼻咽癌进行增敏<sup>[12]</sup>,采用常规分割技术,在放疗周期内 1、3、5d 给药,在放射治疗前 1h 内给药完毕,治疗结果显示,加用甘氨酸双唑钠治疗组患者缓解率高于对照组,而且放射总剂量低于对照组,不良反应发生的机率差异无统计学意义,黄运良等人采用常规分割联合甘氨酸双唑钠治疗鼻咽癌<sup>[13]</sup>研究中发现,在原发病灶及转移病灶中均能降低放射剂量,其有效率高达 93.34%,显示了良好的临床治疗效果。李文强等人采用后程加速放疗技术联合

甘氨双唑钠治疗病灶中心坏死的鼻咽癌<sup>[14]</sup>,治疗结果显示其疗效优于常规分割技术联合 TP 方案治疗,认为甘氨双唑钠有机结合后程加速超分割放射治疗瘤区含有中心性坏死的鼻咽癌,有效使瘤区中心性坏死消退,能阻断肿瘤后程加速再增殖,从而提高局控率,取得较好的短期临床疗效。董军兰等人采用三维适型放疗技术联合甘氨双唑钠<sup>[15]</sup>,在研究中发现,其近期疗效明显优于单独放疗组患者,在原发灶中其增敏比可达 1.43,对照组中患者 PR 者平均放射剂量为 4046.9Gy,而研究组 PR 患者平均放射剂量降低到 2830.0Gy,研究结果显示硝基咪唑类化合物对放射治疗具有明确的增敏作用,能够改善鼻咽癌的放射治疗效果。

2.2 铂类化疗药物 以铂类化疗药物为主的联合化疗方式是目前鼻咽癌联合治疗中主要的同期化疗手段,铂类化疗药物是细胞周期非特异性药物,能够作用于整个细胞周期,抑制肿瘤细胞的增殖活性<sup>[16]</sup>具有独特的放疗增敏作用,其放疗增敏作用同硝基咪唑类化合物相似<sup>[17]</sup>,而且常规剂量对骨髓抑制作用较低,在与放射治疗同步进行时,其药物毒性与放疗毒性不相叠加,故被认为是目前相对较好的同期放疗的化疗药物之一。在临床应用较多,目前应用的方案尚未形成共识,但是在放疗同期应用的临床效果已经十分肯定,刘俊等人采用顺铂+5-氟尿嘧啶方案对放射治疗的鼻咽癌患者进行同步化疗<sup>[18]</sup>,在放射治疗第 1 周及第 4 周给药,给药时间放疗第 1~5d,鼻咽部原发灶及颈部转移淋巴结用 60Co $\gamma$  射线,颈部垂直野用 X 射线。原发靶区剂量 66~72Gy,颈部转移淋巴结治疗剂量 62~66Gy,预防剂量 46~50Gy,治疗结果显示,放疗化疗组患者肿瘤消退率及转移淋巴结消退率均高于对照组,显示出满意的受益效果,与 Langendijk 等人对既往文献的荟萃分析结果相似<sup>[19]</sup>。赵与飞等人研究结果显示<sup>[20]</sup>,采用顺铂在放疗过程中同步化疗能够提高患者的临床有效率及近远期生存率,而且两组患者的放疗毒副作用无明显增加,对照组患者消化道反应高于放化组,但放化疗组患者无因为副作用中断治疗者。何小进等人采用奈达铂联合同步放疗治疗晚期局部鼻咽癌<sup>[21]</sup>,在放射治疗每疗程第 1d 给药,研究结果证实,其近期疗效优于对照组,1 年内复发率及远处转移率分别为 6.67%和 13.33%,低于对照组的 16.67%和 26.67%,其 1 年无瘤生存率为 93.33%,对照组为 83.33%,放化疗组明显优于对照组,说明采用奈达铂同步化疗,能够改善晚期鼻咽癌患者的治疗效果,改善生存质量,而且其对放疗毒副作用的增加并不明显<sup>[22,23]</sup>。熊锐华等对晚期鼻咽癌采用奈达铂联合放射治疗<sup>[24]</sup>,并同顺铂进行比较,结果证实两组患者治疗效果相近,但是奈达铂能够明显降低患者的消化道不良反应,说明奈达铂不仅具有明确的放疗增敏作用<sup>[25]</sup>,而且能够减少联合放化疗过程中的毒副作用,是放疗过程同步化疗铂剂的首选药品。

2.3 氟尿嘧啶类化疗药物 氟尿嘧啶类是化疗最常用的药物,氟尿嘧啶是细胞 S 期特异性药物,能够在肿瘤细胞转化为氟尿嘧啶脱氧核苷酸,抑制四氢叶酸及胸腺嘧啶核苷酸的作用,抑

制细胞的增殖,达到抑制肿瘤生长的作用,在临床实体瘤治疗中具有较好的临床效果<sup>[26]</sup>,但因其对放疗的增敏作用不确定,因此在放疗联合化疗中较少单独应用。湛永滋等人采用 5-氟尿嘧啶前体药物卡培他滨在加速分割化疗过程中同步化疗治疗晚期鼻咽癌<sup>[27]</sup>,结果显示,同步放化疗组的完全缓解率为 92.7%,显著高于常规分割放疗组的 71.0%,同步放化疗组的局部复发率 17.1%,显著低于常规分割放疗组 36.5%,其 5 年生存率为 63.5%,高于对照组的 41.3%,因在放疗过程中肿瘤细胞胸腺嘧啶磷酸化酶合成增加,因此 5-氟尿嘧啶前体药物在放疗患者体内更容易转化为 5-氟尿嘧啶发挥作用,能够在放疗过程中发挥协同作用。

2.4 其它药物 在放射治疗联合同步化疗治疗中,其它化疗药物在临床也有应用报道,李高峰等人在强调放射治疗局部复发性鼻咽癌过程中应用小剂量多西紫杉醇同步化疗<sup>[28]</sup>,化疗期间 30mg/m<sup>2</sup>,每周给药 1 次,连续给药 6 次,结果显示能够提高复发性鼻咽癌的有效率及远期生存率,具有较好的临床效果。梁荣等人在晚期鼻咽癌治疗过程中联合常规剂量的紫杉醇<sup>[29]</sup>,发现能够增加患者的远期生存率,改善患者的预后。周卫兵等在鼻咽癌放疗过程中联合乌骨藤提取物同步化疗<sup>[30]</sup>,结果证实能够改善远期疗效,提高患者的生活质量。

### 3 展望

目前鼻咽癌的治疗主要方式是放射治疗联合同期化疗,临床研究结果也显示了良好的治疗效果,虽然近年来伴随放射技术及化疗手段的进步,患者的短期获益情况及生存率不断改善,但是放化疗的毒副作用及肿瘤的转移、复发仍然是制约鼻咽癌治疗的瓶颈,同期放化疗在鼻咽癌的治疗中显示了无可比拟的优势,必将成为鼻咽癌治疗的研究热点问题,研究内容不断深入,为鼻咽癌的临床治疗提供更为完善的治疗方案。

### 参考文献:

- [1] Chan AT, Leung SF, Ngan RF, 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.
- [2] Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Phase study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression free survival[J]. J Clin Oncol 2003, 21(4) 631-637.
- [3] 李洪升, 李宝生, 朱健, 等. 锥形束 CT 图像分析鼻咽癌临床靶区外放的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志 2009, 16(2) :129-131.
- [4] Pow EH, Kwong DL, Mc Millan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity modulated radiotherapy vs conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal initial report on a randomized control clinical trial [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006, 66 (4) 981-991.
- [5] 叶玲, 罗伟, 何智纯, 等. 三维适形与常规二维放射治疗初治早期鼻咽癌的配对设计队列研究 [J]. 肿瘤学杂志 2009, 15 (4) 271-277.

呕吐、易惊、惊跳、肢体抖动、气促、发绀、烦躁、肢端冷、要高度警惕 EV71 重症 HFMD 合并中枢神经系统受累。手足口病 EV71 引起神经源性肺水肿、肺出血其发病机制至今仍不十分明确,病情凶险,发展快,出现重症多在病程 5d 内,本文资料显示,第 1d 出现重症表现的 8 例(28.5%),第 2d 6 例(21.4%),第 3d(39.2%),第 4d 0 例,第 5d 3 例(10.7%),6d 后基本没有重症发生。因此对 5 岁以下 HFMD 患儿,病程 5d 内,应高度重视,密切监测,及时行血常规、胸片检查,监测血糖、血压、呼吸、心率,及早发现高危因素,适时给予甘露醇冲击结合甲强龙,适时丙种球蛋白治疗,可有效阻止病情向危重症发展,并及时呼吸机治疗,提高抢救成功率,降低病死率。

#### 参考文献:

- [1] 谢雯,赵红. 肠道病毒 71 型与手足口病临床研究概述 [J]. 中国医刊, 2008, 43(2): 2-4.
- [2] 张占卿. 手足口病[J]. 世界感染杂志, 2007, 7: 446-450.
- [3] 林思恩,章青,谢华萍,等. 我国广东、福建地区 2000-2001 年手足口病肠道病毒 71 型分离株的种系进化分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2004, 18(3): 224-227.
- [4] Ho M, Chen ER, Hsu KH et al. An Epidemic of Enterovirus 71 Infection in Taiwan[J]. N Engl J med, 1999, 341: 929-935.

收稿日期 2011-09-25 编辑 吴中菲

(上接第 1545 页)

- [6] 林新, 马永全. 鼻咽癌三维适形放射治疗中质量控制的分析 [J]. 医疗卫生装备, 2008, 29(11): 112-113.
- [7] 黄晓波, 何智纯, 张卫东, 等. 互补分野加量照射在局部晚期鼻咽癌治疗中的三维剂量学研究 [J]. 中山大学学报 (医学科学版) 2008, 29(3): 303-310.
- [8] Kim K, Wu HG, Kim HJ et al. Intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost technique following neoadjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Head Neck, 2009, 31(9): 1121-1128.
- [9] 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.
- [10] 朱小东, 黄志碧, 曲颂, 等. 鼻咽癌后程加速超分割放射治疗的循证医学研究 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2008, 15(1): 16-24.
- [11] Toma Dasu I, Dasu A, Karlsson M. The relationship between temporal variation of hypoxia polarographic measurements and predictions of tumour response to radiation [J]. Phys Med Biol, 2004, 49(19): 463-475.
- [12] 刘少兵, 李明, 盘玉飞, 等. 甘氨酸双唑钠(CMNa)对中晚期鼻咽癌放射治疗的增敏作用 [J]. 现代肿瘤学, 2011, 18(11): 2137-2138.
- [13] 黄运良. 氨双唑钠在鼻咽癌放疗中增敏效果研究 [J]. 中国现代医生, 2011, 49(9): 139-140.
- [14] 李志强, 马恩奇, 王桂华. 甘氨酸双唑钠联合后程加速超分割放射治疗瘤区含中心性坏死的鼻咽癌的短期疗效观察 [J]. 海南医学, 2010, 21(22): 77-78.
- [15] 董军兰, 叶永来, 王素青. 甘氨酸双唑钠联合三维适形放疗治疗中晚期鼻咽癌的近期疗效观察 [J]. 江西中医药, 2009, 40(321): 29-30.
- [16] 马建光, 齐立星, 郭洪涛, 等. 周剂量顺铂化疗同步放疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床研究 [J]. 承德医学院学报, 2009, 26(3): 252-254.
- [17] 张福正, 邵勤丹, 赵涤非, 等. 鼻咽癌放疗中甘氨酸双唑钠增敏与顺铂增敏作用的比较 [J]. 江苏大学学报 (医学版), 2007, 17(1): 63-65.
- [18] 刘俊, 陈传生. 顺铂加 5-氟尿嘧啶方案化疗同步放疗治疗中晚期鼻咽癌的临床疗效分析 [J]. 江苏大学学报 (医学版), 2005, 15(5): 443-444.
- [19] Langendijk JA, Leemans CR, Buter J et al. 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.
- [20] 赵于飞, 张红雁, 程勇, 等. 顺铂每周方案同步放疗治疗局部晚期鼻咽癌 [J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(4): 293-294.
- [21] 何小进, 马进安, 赵印山, 等. 奈达铂和氟尿嘧啶化疗联合同步放疗治疗一期鼻咽癌临床分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(5): 626-628.
- [22] Inuyama Y, Miyake H, Yamamoto G et al. A late phase clinical study of cis-diammine glycolato platinum 254-s for head and neck cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 1992, 19(6): 871-877.
- [23] Fujii M, Tokumaru Y, Imanishi Y et al. Combination chemotherapy with nedaplatin and 5-FU for head and neck cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 1998, 25(1): 53-58.
- [24] 熊锐华, 田秀荣, 任庆, 等. 奈达铂化疗同步放疗治疗局部晚期鼻咽癌 45 例 [J]. 肿瘤学杂志, 2011, 17(6): 435-437.
- [25] Fujita Y, Hiramatsu M, Kawai M et al. Evaluation of combined docetaxel and nedaplatin chemotherapy for recurrent esophageal cancer compared with conventional chemotherapy using cisplatin and 5-fluorouracil: a retrospective study [J]. Dis Esophagus, 2008, 21(6): 496-501.
- [26] Chua DT, Sham JS, Au GK. A phase study of capecitabine in patients with recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinum-based chemotherapy [J]. Oral Oncol, 2003, 39(4): 361-366.
- [27] 湛永滋, 黄昌杰, 黄剑峰, 等. 加速分割放疗同步卡培他滨化疗治疗 [J]. 中国癌症杂志, 2009, 19(1): 53-54.
- [28] 李高峰, 李桂生, 宁四海, 等. 小剂量紫杉醇同步化疗联合调强放疗治疗复发性鼻咽癌 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 259-260.
- [29] 梁荣, 余忠华, 林晓明, 等. 紫杉醇同步放疗治疗老年局部晚期鼻咽癌 45 例 [J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(3): 209-210.
- [30] 周卫兵, 何凤姣, 姜武忠, 等. 消癌平联合同步放疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(11): 1029-1031.

收稿日期 2011-10-29 编辑 崔宜庆