DOI:10.16016/j.2097-0927.202204199

局部晚期鼻咽癌辅助化疗的临床疗效分析

杨 秀[1],杨 峤[2],陈光朋[1],张岸梅[1],崔天祥[1],钟良志[1],孙建国[1] 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院肿瘤科[1];810007 西宁,解放军第九四一医院超声诊断科[2]

[**摘要**] **目的** 评价同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy,CCRT)联合辅助化疗(adjuvant chemotherapy,AC)对局部晚期鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma,NPC)的临床疗效。**方法** 纳入2011年4月至2019年1月在陆军军医大学第二附属医院肿瘤放疗中心初治的局部晚期NPC患者318例,根据CCRT后是否行辅助化疗分为辅助组(n=202)和未辅助组(n=116),对比分析辅助化疗对局部晚期NPC患者的生存结局和不良反应。分层比较318例患者不同治疗方案[CCRT与CCRT+AC、诱导化疗(induction chemotherapy,IC)+CCRT与IC+CCRT+AC]的生存差异,分析辅助组与未辅助组配对后的99对患者在各临床指标亚组的生存差异。**结果** 与单纯CCRT相比,CCRT联合辅助化疗有提高总生存时间(overall survival, OS)、无进展生存时间(progression-free survival, PFS)、无远处转移生存时间(distant metastasis-free survival, DMFS)、无复发生存时间(recurrence-free survival, RFS)的趋势;与IC+CCRT相比,辅助化疗(IC+CCRT+AC)有降低OS、PFS、DMFS、RFS的趋势。分层结果显示,辅助化疗有提高EBV阳性、N_3期、ⅣA期患者OS、PFS、DMFS、RFS的趋势,有提高T_4期RFS的趋势;两组患者在急性放射性黏膜炎、急性放射性咽炎和食管炎的发生上无差异;辅助组2级以上骨髓抑制发生率高于未辅助组(68% *vs* 55%, P=0.020)。**结论** 局部晚期NPC同步放化疗后的辅助化疗未显著增加生存获益,但对于EBV阳性、N_3期、ⅣA期患者的OS、PFS、DMFS、RFS有获益趋势,对于T_4期患者有RFS获益趋势。

[**关键词**] 鼻咽癌;同步放化疗;辅助化疗;生存结局;不良反应
[**中图法分类号**] R730.53; R739.63; R181.32 [**文献标志码**] A

Clinical efficacy of adjuvant chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma

YANG Xiu[1], YANG Qiao[2], CHEN Guangpeng[1], ZHANG Anmei[1], CUI Tianxiang[1], ZHONG Liangzhi[1], SUN Jianguo[1]
[1]Department of Oncology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037; [2]Department of Ultrasound Diagnosis, NO. 941 Hospital of the PLA Joint Logistic Support Force, Xining, Qinghai Province, 810007, China

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the clinical efficacy of the concurrent chemoradiotherapy (CCRT) combined adjuvant chemotherapy (AC) for locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** From April 2011 to January 2019, 318 patients with locally advanced NPC were collected from radiotherapy center of the Second Affiliated Hospital of Army Medical University. According to the results of CCRT, the patients were divided into the adjuvant group and the no-adjuvant group to comparatively analyze the survival outcome and adverse reaction of those patients received adjuvant chemotherapy. Stratification analysis was used to analyze the survival difference of different therapy plans (CCRT, CCRT+AC, IC+CCRT

[**基金项目**] 国家自然科学基金面上项目(81972858);重庆市科技创新领军人才支持计划(cstccx1jrc201910)
[**通信作者**] 孙建国,E-mail:sunjg09@aliyun.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

and IC+CCRT+AC) among 318 patients. The survival difference of 99 pairs of patients in the subgroup of clinical parameters was analyzed after the patients in the adjuvant group were paired with the patients in the no-adjuvant group. **Results** Compared with CCRT, CCRT combined with adjuvant chemotherapy could increase the overall survival(OS), progression-free survival(PFS), distant metastasis-free survival(DMFS) and recurrence-free survival(RFS); Compared with IC plus CCRT(IC+CCRT), IC+CCRT+AC showed a decreasing trend in OS, PFS, DMFS and RFS. According to the results of stratification analysis, for EBV positive, N_3 stage and IVA stage patients, adjuvant chemotherapy had a tendency to increase OS, PFS, DMFS and RFS, and increase the RFS for the T_4 stage patients. There was no difference in acute radiation mucositis, acute radiation pharyngitis and esophagitis between the two groups. The adjuvant group had higher incidence rate than the non-adjuvant group in ≥2 grade of myelosuppression(68% *vs* 55%, $P=0.020$). **Conclusion** Adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiotherapy cannot significantly increase the survival benefit for patients with locally advanced NPC; For EBV positive, stage N_3 and stage ⅣA patients, there is a positive trend in OS, PFS, DMFS and RFS, and for stage T_4 patients, they also obtain benefit in PFS.

[**Key words**] nasopharyngeal carcinoma; concurrent chemoradiotherapy; adjuvant chemotherapy; survival outcome; adverse events

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81972858) and the Science and Technology Innovative Leading Talents program of Chongqing(cstccx1jrc201910). Corresponding author:SUN Jianguo, E-mail:sunjg09@aliyun.com

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma,NPC)起源于鼻咽黏膜上皮,是头颈部最常见的恶性肿瘤。2020年全球新确诊NPC 13.3万例,其中超过6.2万例(46.6%)发生在中国[1]。NPC是中国地域特色的恶性肿瘤,中国NPC发病率为20/10万,高于欧美地区(1/10万)[2]。中国广东地区NPC发病率世界最高,以40~60岁为高发年龄[3]。

放疗是NPC患者主要且有效的治疗手段。早期NPC患者采取单纯根治性放疗即可获得满意的治疗效果[4]。但由于NPC早期症状和体征不明显,约70%患者初诊即为局部晚期,且易发生区域淋巴结转移,病灶侵犯广泛,单纯放疗效果欠佳[5]。NPC对化疗敏感,综合治疗成为各大指南推荐的标准方案,包括同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy,CCRT)、诱导化疗(induction chemotherapy,IC)、辅助化疗(adjuvant chemotherapy,AC)及以上不同方案的组合。随着调强放疗(intensity modulated radiation therapy,IMRT)的普及和综合治疗的应用,该病5年总生存率(overall survival, OS)为80%~85%[6],5年局部控制率高达90%~95%[7]。

有研究显示,与单纯放疗相比,同步化疗可显著改善局部晚期鼻咽癌患者的5年OS和无进展生存期(progression-free survival, PFS),显著降低患者总体无失败生存率(在任何部位首次失败的时间)、PFS及癌症特异性死亡[8-9]。然而,局部晚期NPC患者放化疗联合治疗的最佳方式存在争议。KONG等[10]的分析证实CCRT在局部晚期NPC患者治疗中的价值,认为是最有效的放化疗联合方式。经过标准治疗后(根治性CCRT联合或不联合IC),虽然大多数患者达到完全临床缓解,但仍有10%~30%的患者出现局部复发或远处转移[11]。CCRT后强化辅助化疗可减少远处转移,改善患者生存,CCRT联合辅助化疗已在宫颈癌等多种肿瘤取得了明确的生存获益[12],而在局部晚期NPC的临床价值并不清晰。TAO等[13]研究表明,与IC+ CCRT比较,IC+CCRT后的AC可以减少$N_{2\sim3}$期NPC的远处转移,改善OS和无病生存期(disease-free survival, DFS)。CHEN等[14]研究表明,与IC+CCRT相比,在IC+CCRT中加入节拍化疗(节拍化疗指频繁和定期地给予化疗药物,其剂量远低于通常规定的剂量,且不延长无药物休息期,有毒性低,依从性好的优点)卡培他滨作为一种辅助化疗,可显著提高高风险局部晚期NPC患者的3年无失败生存期(failure free survival, FFS),且3年OS提高4.7%,安全性可控,不影响生活质量。另有研究报道,与单纯CCRT相比,CCRT联合辅助化疗未能给局部晚期NPC患者带来生存获益[15-16],反而增加3~4级放化疗不良反应[13]。因此,对于局部晚期NPC患者,辅助化疗是否带来生存获益存在争议。本研究回顾性分析辅助化疗对局部晚期NPC患者生存结局及放化疗不良反应的影响,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

筛选2011年4月至2019年1月就诊于陆军军医大学第二附属医院放射治疗中心的局部晚期NPC放疗患者318例,纳入标准:①经病理组织学和/或细胞学确诊的初治无远处转移的局部晚期(Ⅲ~ⅣA期)NPC患者;②接受根治性CCRT;③治疗前已行鼻咽及颈部MRI和/或CT检查;④无严重内科疾病;⑤无放射治疗史;⑥既往无恶性肿瘤病史,无第二肿瘤;⑦有放疗前、放疗后3个月详细的影像学资料;⑧有完整的病历记录和随访信息;⑨联合铂类化疗。排除标准:①全身一般情况差,不能平卧者,伴有心、肺等重要脏器功能严重障碍者;②IMRT期间出现远处转移或因其他原因不能坚持完成同步放化疗者,或中断放疗者;③初治远处转移患者。本研究已通过陆军军医大学第二附属医院伦理委员会审查(2018-研第076-01)。

1.2 治疗方案

1.2.1 放射治疗 应用医用电子直线加速器(美国VARIAN公司),6 MV X线;鼻咽和颈部采用RapidArc和9野调强技术同时照射。CCRT指同时接受化疗及放疗,同步输注化疗药物以加强放射治疗效果。同步治疗中的放疗:每天接受短暂照射以累积放射剂量达到根治效果,每周一至周五进行,NPC的CCRT需要6~7周。

1.2.2 化疗 所有患者采用含铂化疗方案:①IC,是指同步放化疗前的化疗,包括1~4个周期,化疗方案:亚叶酸钙(200 mg/m^2,1~5 d,静脉滴注)+氟尿嘧啶(500 mg/m^2,1~5 d,静脉滴注)+奈达铂/顺铂(75 mg/m^2,1~3 d,静脉滴注),每周期21天;或紫杉醇(135 mg/m^2,1 d,静脉滴注)+奈达铂/顺铂(75 mg/m^2,1~3 d,静脉滴注),每周期21天。②辅助化疗,是指同步放化疗后的化疗,其化疗周期及用药方案与IC相同。③CCRT,是指在放射治疗期间同步化疗,同步化疗方案:顺铂(40 mg/m^2,1 d,静脉滴注),放疗期间每1周同步化疗1次,共化疗6~7次;或奈达铂/顺铂(100 mg/m^2,1 d,静脉滴注),放疗期间每3周化疗1次。

1.3 数据收集和随访

收集患者基线临床指标,包括:年龄、性别、病理类型、吸烟情况、基础疾病、体力状况评分(performance status,PS)、疼痛评分、EBV、治疗方案、TNM分期(参考AJCC第八版)。所有患者治疗结束后,3年内每3个月复查1次,4~5年每半年复查1次,5年后每年复查1次。共纳入318例患者资料,随访截止时间为2021年1月,随访中位时间为56.43个月。随访中有58例患者失访,58例患者出现局部复发和/或区域淋巴结复发,23例患者出现远处转移,1例患者出现局部复发和/或区域淋巴结复发合并远处转移,53例患者死亡。

1.4 疗效及毒副反应评价

主要观察指标:OS为确诊时间至任何原因死亡时间;PFS为确诊时间至疾病进展时间或任何原因死亡时间;DMFS为确诊时间至远处转移时间;RFS为确诊时间至疾病复发时间。次要观察指标为放化疗不良反应,其评分采用国际常见不良反应标准RTOG急性放射损伤分级标准,由临床主管医师判断。

将318例患者按照是否联合辅助化疗分为2组,以OS、PFS、DMFS、RFS为终点作生存曲线;比较318例患者数据中行单纯CCRT与CCRT+AC、IC+CCRT与IC+CCRT+AC治疗的生存差异;通过生存分析结果,分层选出适宜辅助化疗人群;在各项临床指标中分层分析辅助化疗与OS、PFS、DMFS、RFS的关系。分层分析前检测辅助组与未辅助组数据基线是否一致,不一致时用倾向匹配评分进行配对。

1.5 统计学分析

采用SPSS 25.0统计软件进行分析,连续变量以中位数划分范围,分类变量以例数和百分比表示。临床特征基线比较,计数资料采用χ^2检验及Fisher确切概率法,等级资料采用非参数检验。应用Kaplan-Meier法评估患者生存,倾向匹配评分进行配对。组间比较采用log-rank检验,显著性检验均为双侧检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征

318例患者年龄17~78岁,中位年龄47岁,男性215例(67.61%),女性103例(32.39%)。根据NPC第八版AJCC TNM分期标准,Ⅲ期患者251例(78.93%),ⅣA期者67例(21.07%)。未辅助组116例(36.48%),包含单纯CCRT 13例(4.09%),IC+CCRT 103例(32.39%);辅助组202例(63.52%),包含CCRT+AC 8例(2.52%),IC+CCRT+AC 194例(61.01%)。放化疗不良反应主要是急性放射性黏膜炎,骨髓抑制、急性放射性咽炎和食管炎。在318例患者中,根据两组基线数据比较发现,仅年龄、性别、EBV分布存在差异($P<0.05$),见表1;为了使两组数据具有可比性(即满足均衡性原则),按照比例1∶1、0.02的匹配容差进行配对,获得99组配对数据;匹配后两组数据基线之间无差异,见表1。

表 1 配对前、后两组患者临床特征比较[例(%)]

	配对前			配对后		
	辅助组(n=202)	未辅助组(n=116)	P	辅助组(n=99)	未辅助组(n=99)	P
年龄/岁			0.028			0.776
<47	84(41.58)	63(54.31)		52(52.53)	50(50.51)	
≥47	118(58.42)	53(45.69)		47(47.47)	49(49.50)	
性别			0.004			0.881
男	147(72.77)	68(58.62)		65(65.66)	66(66.67)	
女	55(27.23)	48(41.38)		34(34.34)	33(33.33)	
病理类型			0.090			0.372
非角化	144(71.29)	72(62.07)		61(61.62)	67(67.68)	
其他	58(28.71)	44(37.93)		38(38.38)	32(32.32)	
基础疾病			0.356			0.416
无	154(76.24)	83(71.55)		76(76.77)	71(71.72)	
有	48(23.76)	33(28.45)		23(23.23)	28(28.28)	
吸烟情况			0.068			0.392
不吸烟	104(51.49)	72(62.07)		51(51.52)	57(57.58)	
吸烟	98(48.51)	44(37.93)		48(48.48)	42(42.42)	
PS 评分			0.711			0.540
0 分	65(32.18)	35(30.17)		29(29.29)	33(33.33)	
≥1 分	137(67.82)	81(69.83)		70(70.71)	66(66.67)	
疼痛评分			0.116			0.644
0 分	153(75.74)	74(63.79)		67(67.68)	70(70.71)	
≥1 分	49(24.26)	42(36.21)		32(32.32)	29(29.30)	
T 分期			0.721			0.687
T_1	2(0.99)	3(2.59)		1(1.01)	3(3.03)	
T_2	111(54.95)	59(50.86)		53(53.54)	52(52.53)	
T_3	75(37.13)	44(37.93)		38(38.38)	39(39.39)	
T_4	14(6.93)	10(8.62)		7(7.07)	5(5.05)	
N 分期			0.739			0.636
N_0	5(2.48)	2(1.72)		2(2.02)	2(2.02)	
N_1	6(2.97)	4(3.45)		3(3.03)	4(4.04)	
N_2	161(79.70)	95(81.90)		78(78.79)	79(79.80)	
N_3	30(14.85)	15(12.93)		16(16.16)	14(14.14)	
临床分期			0.249			0.288
Ⅲ	158(78.22)	93(80.17)		76(76.77)	82(82.83)	
ⅣA	44(21.78)	23(19.83)		23(23.23)	17(17.17)	
EBV			0.017			0.875
阴性	50(24.75)	20(17.24)		23(23.23)	20(20.20)	
阳性	112(55.45)	57(49.14)		51(51.52)	53(53.54)	
未知	40(19.80)	39(33.62)		25(25.25)	26(26.26)	
急性放射性黏膜炎			0.776			
0 级	3(1.49)	2(1.72)				
1 级	6(2.97)	2(1.72)				
2 级	27(13.37)	16(13.79)				
3 级	138(68.32)	83(71.55)				
4 级	28(13.86)	13(11.21)				
骨髓抑制			0.001			
0 级	18(8.91)	24(20.69)				
1 级	40(19.80)	27(23.28)				
2 级	75(37.13)	39(33.62)				
3 级	41(20.30)	20(17.24)				
4 级	28(13.86)	6(5.17)				
急性放射性咽炎和食管炎			0.051			
0 级	7(3.47)	2(1.72)				
1 级	11(5.45)	7(6.03)				
2 级	152(75.25)	77(66.38)				
3 级	32(15.84)	29(25.00)				
4 级	0	1(0.86)				

2.2 生存分析

分析318例患者数据中治疗方案与生存的关系,结果显示:辅助组与未辅助组患者3年OS(88.95% *vs* 84.56%)、PFS(85.55% *vs* 80.38%)、DMFS(87.05% *vs* 82.55%)、RFS(88.58% *vs* 83.58%)无明显差异,见图1。

分析配对后99对患者治疗方案与生存的关系,结果显示:辅助组与未辅助组患者3年OS(89.86% *vs* 86.86%)、PFS(83.26% *vs* 83.26%)、DMFS(86.24% *vs* 84.86%)、RFS(89.25% *vs* 85.44%)无明显差异,见图2。

2.3 分层分析

2.3.1 单纯CCRT与CCRT+AC 结果显示:318例患者中,辅助化疗有明显提高患者3年OS(61.25% *vs* 100.00%)、PFS(61.75% *vs* 85.75%)、DMFS(61.55% *vs* 87.55%)、RFS(61.55% *vs* 85.75%)的趋势,但未达到统计学意义,见图3。

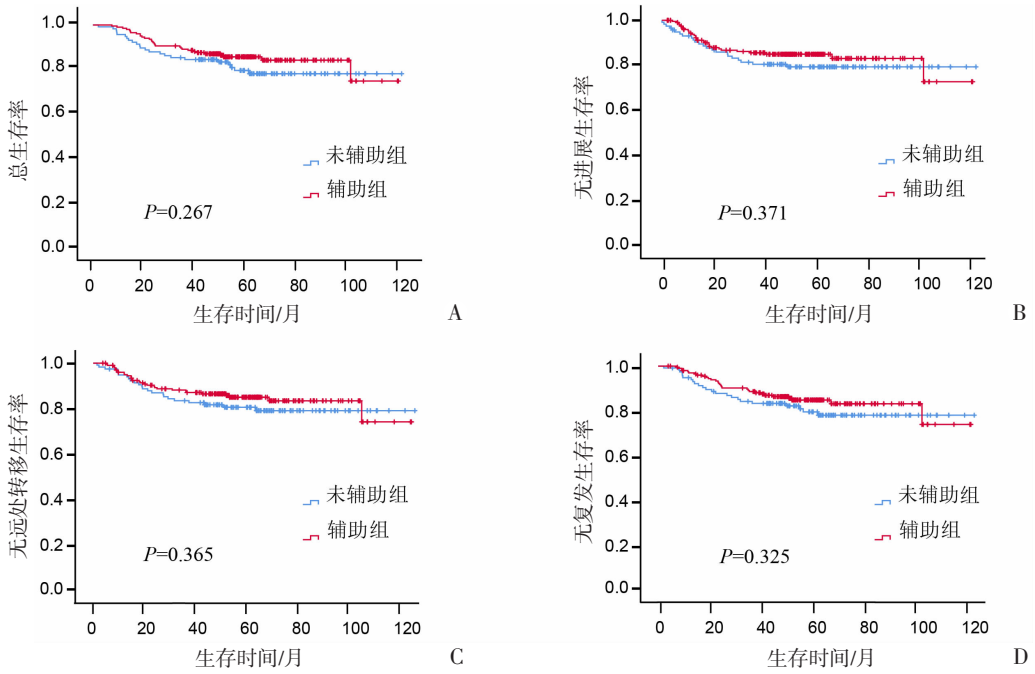


图1 配对前辅助组与未辅助组患者的生存分析

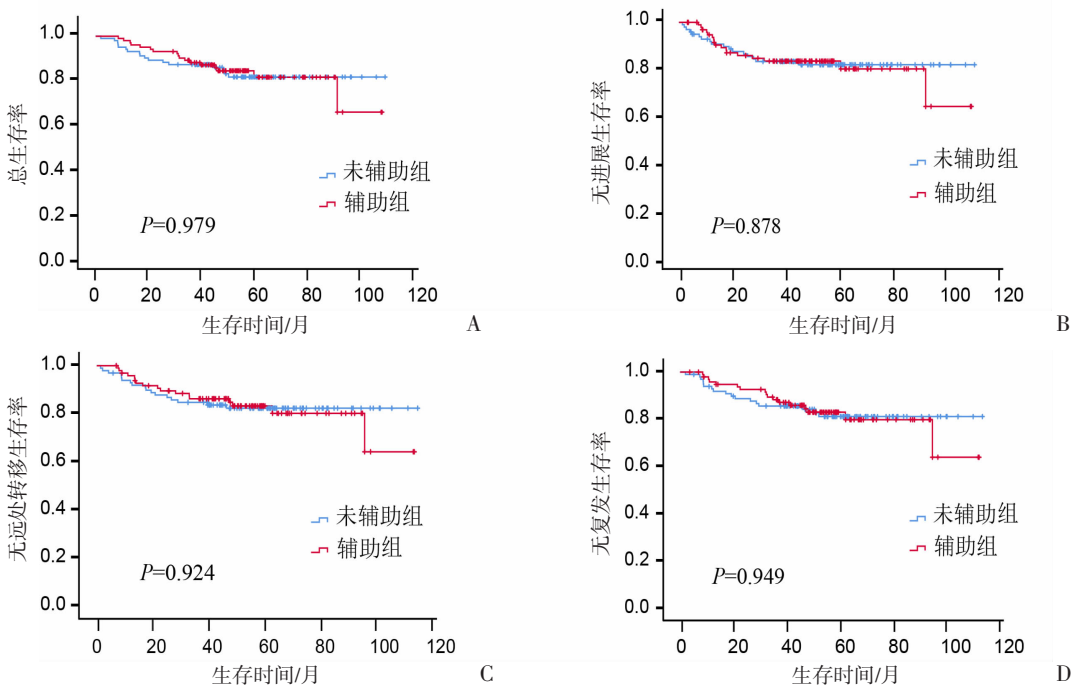


图2 配对后辅助组与未辅助组患者的生存分析

2.3.2　IC+CCRT 与 IC+CCRT+AC　结果显示:在 318 例患者中,与 IC+CCRT 相比,辅助化疗有降低患者 3 年 OS(89.05% *vs* 83.25%)、PFS(83.85% *vs* 80.15%)、DMFS(86.55% *vs* 82.55%)、RFS(87.55% *vs* 82.65%)的趋势,但未达到统计学意义。见图 4。

2.3.3　临床指标分层分析　在配对的 99 对患者中,辅助组与未辅助组在不同年龄(<47 岁、≥47 岁)、性别(男性、女性)、病理类型(非角化型鳞癌、其他类型)、吸烟(吸烟、不吸烟)、基础疾病(有基础疾病、无基础疾病)、体力状态评分(PS=0 分、PS≥1 分)、疼痛评分(疼痛评分 0 分、疼痛评分≥1 分)、EBV(EBV 阴性、EBV 未知)、T 分期($T_{1\sim2}$ 期、T_3 期)、N 分期($N_{0\sim2}$ 期)、临床分期(Ⅲ期)的 OS、PFS、DMFS、RFS 差异均无统计学意义。辅助化疗有提高 EBV 阳性患者 3 年 OS(92.15% *vs* 85.15%)、PFS(86.66% *vs* 78.88%)、DMFS(87.55% *vs* 80.75%)、RFS(91.45% *vs* 82.95%)的趋势,但未达到统计学意义,见图 5。

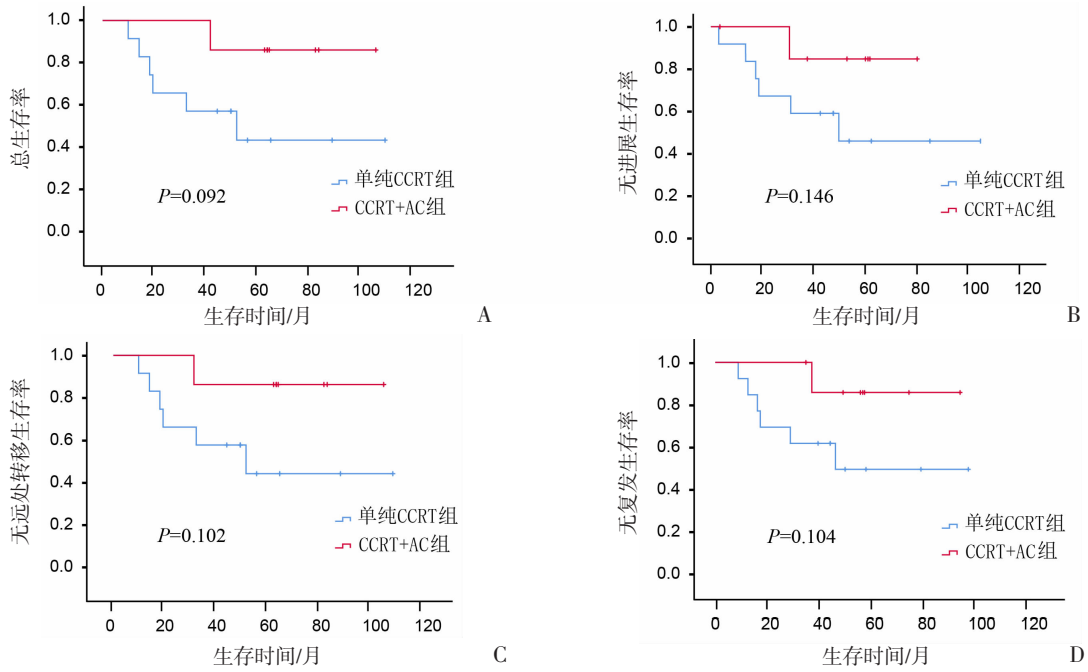


图 3　318 例患者采用单纯 CCRT 与 CCRT+AC 治疗后的生存分析

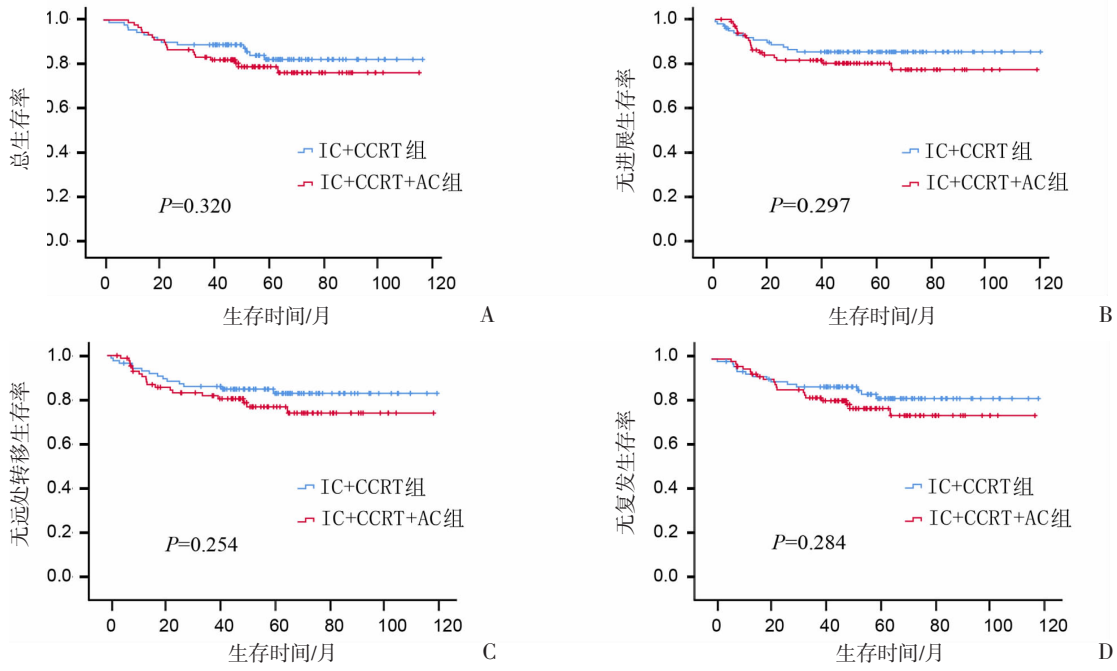


图 4　318 例患者采用 IC+CCRT 与 IC+CCRT+AC 治疗后的生存分析

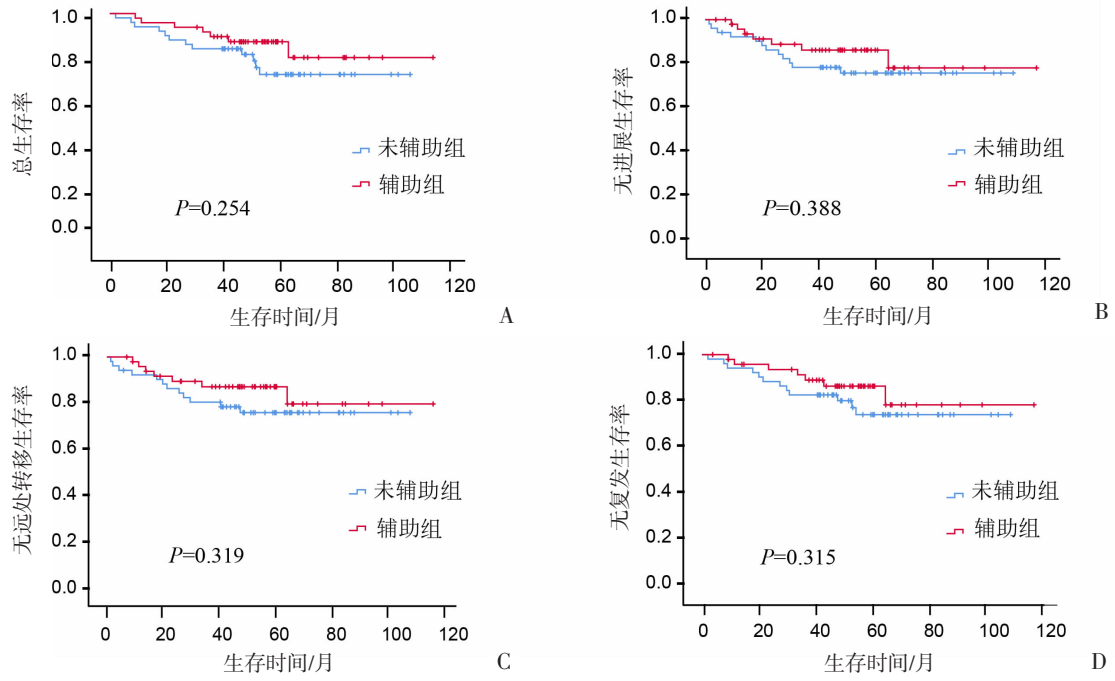


图 5 配对后 EBV 阳性患者辅助组与未辅助组的生存分析

T_4 期:分析配对后的 99 对数据中,T_4 期患者辅助组与未辅助组的生存差异,结果显示:辅助化疗有提高 T_4 期患者中位 RFS(99.87 个月 *vs* 54.00 个月)的趋势,但未达到统计学意义,见图 6。N_3 期:分析配对后 99 对数据中 N_3 期辅助组与未辅助组的生存比较,结果显示:辅助化疗有明显提高 N_3 期患者 3 年 OS(87.55% *vs* 50.25%)、PFS(61.45% *vs* 42.75%)、DMFS(67.45% *vs* 42.75%)、RFS(87.55% *vs* 50.25%,$P=0.110$)的趋势,但未达到统计学意义,见图 7。ⅣA 期:分析配对后 99 对数据中ⅣA 期辅助组与未辅助组的生存比较,结果显示:辅助化疗有明显提高ⅣA 期患者中位 OS(60.33 个月 *vs* 99.87 个月)、中位 PFS(27.95 个月 *vs* 99.87 个月)、中位 DMFS(60.33 个月 *vs* 99.87 个月)、中位 RFS(54.90 个月 *vs* 99.87 个月)的趋势,但未达到统计学意义,见图 8。

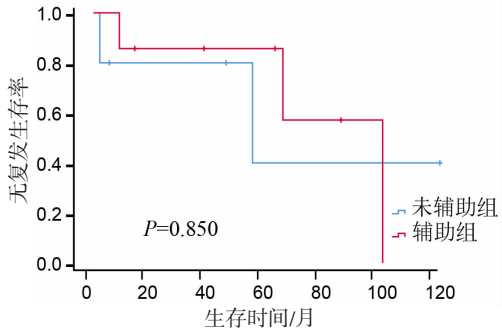


图 6 配对后 T_4 期患者辅助组与未辅助组的生存分析

2.4 治疗相关不良反应

分析配对后的 99 对数据放化疗不良反应,结果显示辅助组 2 级以上骨髓抑制发生率高于未辅助组(68% *vs* 55%,$P=0.020$);其余不良反应差异无统计学意义(表 3)。在分层分析时,各临床变量之间放化疗不良反应(急性放射性黏膜炎、骨髓抑制、急性放射性咽炎和食管炎)差异均无统计学意义。

表 3 配对后两组患者治疗相关不良反应比较[$n=99$,例(%)]

变量	辅助组	未辅助组	P
急性放射性黏膜炎			0.200
0 级	2(2.02)	2(2.02)	
1 级	3(3.03)	2(2.02)	
2 级	10(10.10)	15(15.15)	
3 级	70(70.71)	70(70.71)	
4 级	14(14.14)	10(10.10)	
骨髓抑制			0.024
0 级	12(12.12)	21(21.21)	
1 级	19(19.19)	23(23.23)	
2 级	36(36.36)	33(33.33)	
3 级	19(19.19)	16(16.16)	
4 级	13(13.13)	6(6.06)	
急性放射性咽炎和食管炎			0.725
0 级	6(6.06)	2(2.02)	
1 级	4(4.04)	7(7.07)	
2 级	69(69.70)	67(67.68)	
3 级	20(20.20)	22(22.22)	
4 级	0	1(1.01)	

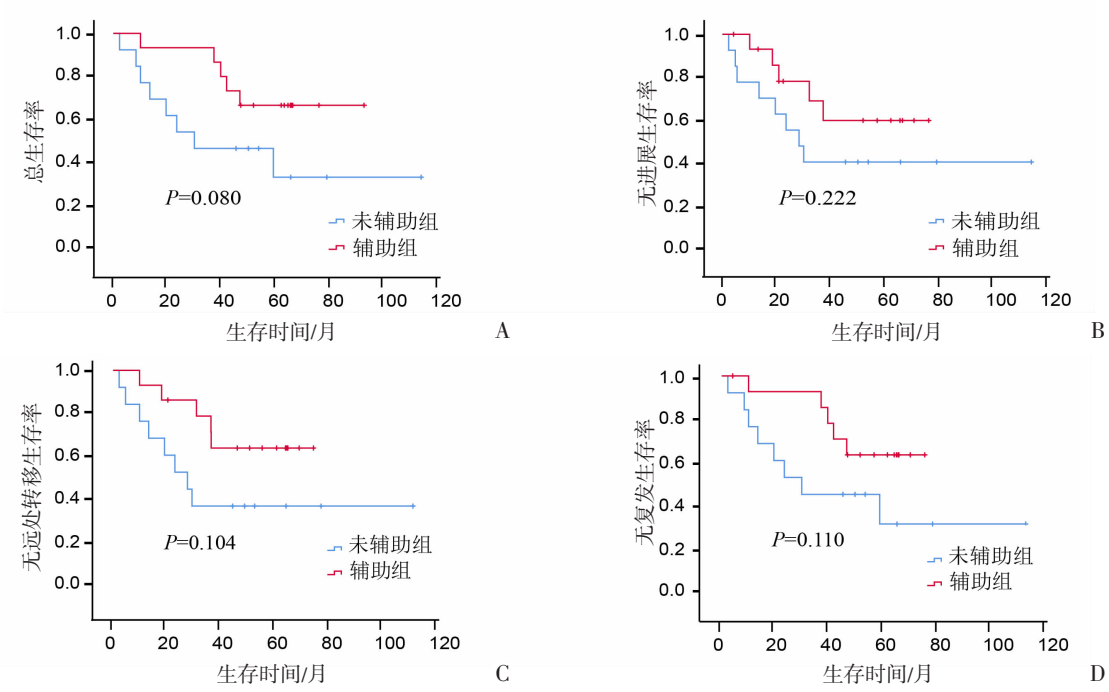


图 7　配对后 N_3 期患者辅助组与未辅助组的生存分析

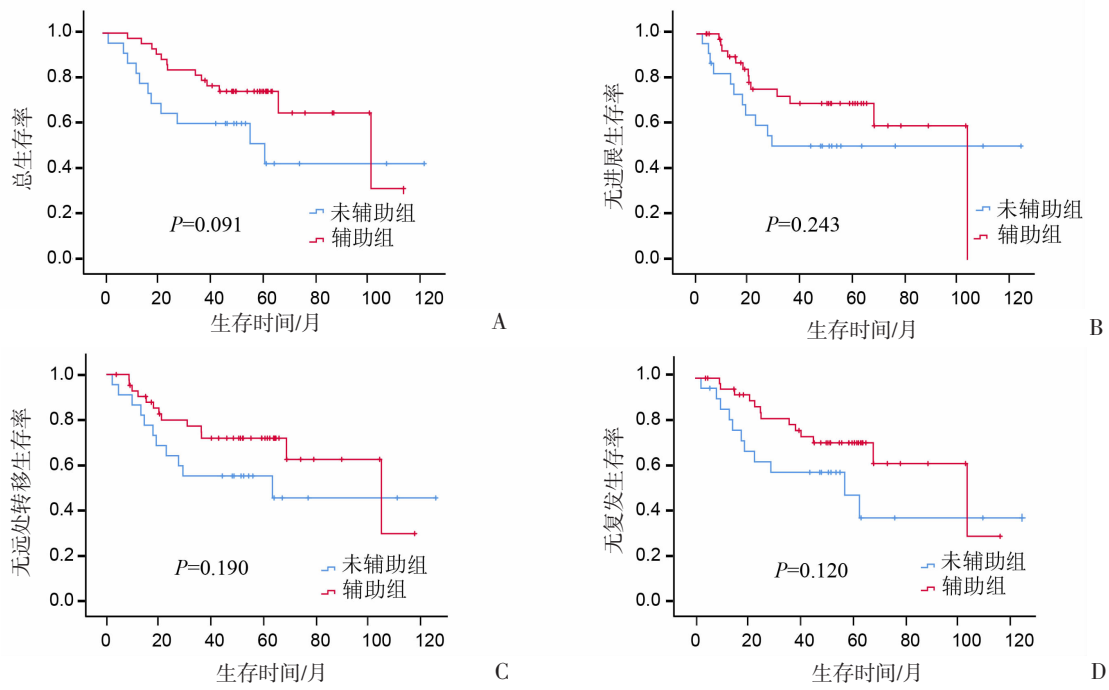


图 8　配对后 IVA 期患者辅助组与未辅助组的生存分析

3　讨论

对于辅助化疗对局部晚期 NPC 患者的临床价值，国内外尚没有国际公认的指南推荐。《中国鼻咽癌放射治疗指南》(2020 版)推荐，在放疗的基础上联合铂类同步化疗是其主要治疗模式，即在 CCRT 的基础上进一步增加化疗强度(如联合诱导化疗或辅助化疗)[4]。然而 CCRT 联合辅助化疗是否能给局部晚期 NPC 患者带来生存获益并无定论。HUI 等[17]研究结果显示，与单独使用 CCRT 相比，CCRT 后辅助化疗的

获益尚不确定。LIU 等[18]的研究认为,与单纯的根治性放疗相比,辅助化疗可以减少 NPC 患者的远处转移,并延长高危 NPC 患者(N_3、T_4)的 OS。

本研究结果显示:无论在 318 例总体数据中,还是在 99 组配对数据中,辅助组与未辅助组对 OS、PFS、DMFS、RFS 等指标均没有显著差异。分层结果显示,单纯 CCRT 与 CCRT+AC 的生存时间比较虽然有很明显的数值差异,但未达到统计学意义,可能与样本量较少有关。同时,与 IC+CCRT 相比,IC+CCRT+AC 有降低患者 OS、PFS、DMFS、RFS 的趋势,具体原因不详。辅助化疗对于 EBV 阳性、N_3 期患者有 OS、PFS、DMFS、RFS 的获益趋势,对于 T_4 期患者有 RFS 获益趋势,对于ⅣA 期患者有中位 OS、中位 PFS、中位 DMFS、中位 RFS 的获益趋势。由此推论:并非所有的局部晚期 NPC 患者都能从 CCRT 后联合辅助化疗取得生存获益。对于部分患者,如 EBV 阳性、N_3 期患者,在 CCRT 后联合辅助化疗能带来一定的生存获益。ZONG 等[19]研究表明,在 CCRT 后,对 N_3 期 NPC 患者使用 MC-S1(一种新型口服氟嘧啶药物)可获得优于 CCRT 非 MC(维持化疗)患者的生存率,该结果可支持本研究结论。

本研究中 EBV 检测包括 EBV-DNA、EBV 抗体(EBV-IgG、EBV-IgA)、病理组织(EBER、EBV)等多种检测方式,整合分析显示 EBV 阳性可能作为鼻咽癌辅助化疗的潜在生物标记物。LIU 等[20]的 Meta 分析发现,高 EBV-DNA 表达水平表明新诊断的鼻咽癌患者的预后不良和长期生存率降低。因此,EBV-DNA 表达水平对鼻咽癌患者的生存具有高度预后性。

辅助化疗旨在预防远处转移。远处转移的高风险因素包括 T、N 分期偏晚[21-22]、EBV 阳性[22-23]的患者。本研究表明,NPC 辅助化疗的未来研究应集中在高风险患者群体,并结合有效的生物标记物筛选出该类人群。LIU 等[24]研究报道,与 EBV-DNA 阴性患者相比,术前血浆 EBV-DNA 阳性患者的预后较差,需要更积极的治疗策略。因此,NPC 同步放化疗后的辅助化疗可能会降低局部复发或远处转移发生率,放疗后血浆 EBV-DNA 未清除的患者可能是潜在的目标人群[25]。

本研究存在一定的不足:回顾性研究分析筛选剔除部分资料不全的病例后,样本量较少,导致有明显数值差异的统计指标未达到统计学意义;OS 成熟度偏低使得有获益趋势的临床指标需要前瞻性研究来证实。

综上所述,局部晚期 NPC 患者 CCRT 后接受辅助化疗相比未接受辅助化疗,虽在 OS、PFS、DMFS、RFS 未见显著临床获益,但对于 EBV 阳性、N_3 期、ⅣA 期患者有获益的趋势,对于 T_4 期患者 RFS 有获益的趋势;两组人群在放化疗不良反应上骨髓抑制有差异,急性放射性黏膜炎、急性放射性咽炎和食管炎无差异;局部晚期 NPC 同步放化疗后的辅助化疗的潜在获益人群值得深入研究。

参考文献:

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] LEE H M, OKUDA K S, GONZÁLEZ F E, *et al*. Current perspectives on nasopharyngeal carcinoma[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1164: 11-34. DOI: 10.1007/978-3-030-22254-3_2.

[3] YE W M, CHANG E T, LIU Z W, *et al*. Development of a population-based cancer case-control study in Southern China [J]. Oncotarget, 2017, 8(50): 87073-87085. DOI: 10.18632/oncotarget.19692.

[4] 康敏. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2020 版)[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(3): 167-177. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2021.03.01.
KANG M. Chinese guideline for radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma (2020 edition)[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2021, 28(3): 167-177. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2021.03.01.

[5] 李赪, 游雁, 高健全. 尼妥珠单抗联合同步放、化疗治疗局部晚期鼻咽癌的近期疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(1): 56-58. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2019.01.026.
LI G, YOU Y, GAO J Q. Recent observation of the efficacy of nituzumab combined with concurrent radiotherapy and chemotherapy for locally advanced NPC[J]. J Med Theory Pract, 2019, 32(1): 56-58. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2019.01.026.

[6] WU M Y, OU D, HU C S, *et al*. Comparing long-term survival and late toxicities of different sequential chemotherapy regimens with intensity-modulated radiotherapy in locore gionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Transl Oncol, 2020, 13(7): 100765. DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100765.

[7] 邱慧芝, 王琳婧, 莫浩元, 等. 905 例鼻咽癌远期疗效及失败模式的探讨[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(6): 555-561. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.06.B006.
QIU H Z, WANG L J, MO H Y, *et al*. Long-term outcomes and treatment failure of 905 nasopharyngeal carcinoma patients treated with radio therapy[J]. Chin Clin Oncol, 2018, 24(6): 555-561. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.06.B006.

[8] RIBASSIN-MAJED L, MARGUET S, LEE A W M, *et al*. What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? an individual patient data network meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(5): 498-505. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4119.

[9] LEE A W M, TUNG S Y, NG W T, *et al*. A multicenter, phase 3, randomized trial of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: 10-year outcomes for efficacy and toxicity[J]. Cancer, 2017, 123(21): 4147-4157. DOI: 10.1002/cncr.30850.

[10] KONG M, LIM Y J, KIM Y. Concurrent chemoradiotherapy for loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: treatment outcomes and prognostic factors[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(6): 1591-1599. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1591.

[11] WANG L J, GUO Y S, XU J H, *et al*. Clinical analysis of recurrence patterns in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2017, 126(12): 789-797. DOI: 10.1177/0003489417734229.

[12] TOMIĆ K, BERIĆ JOZIĆ G, PARIĆ A, *et al*. Chemobrachy radio therapy and consolidation chemotherapy in treatment of locally advanced cervical cancer: a retrospective single institution study[J]. Wien Klin Wochenschr, 2021, 133(21/22): 1155-1161. DOI: 10.1007/s00508-021-01958-0.

[13] TAO H Y, LIU H, HE F, *et al*. Adjuvant chemotherapy following combined induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy improves survival in N2-3-positive nasopharyngeal carcinoma patients[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021. [Online ahead of print]. DOI: 10.1007/s00432-021-03846-6.

[14] CHEN Y P, LIU X, ZHOU Q, *et al*. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 398(10297): 303-313. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01123-5.

[15] CHEN L, HU C S, CHEN X Z, *et al*. Adjuvant chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase 3 multicentre randomised controlled trial[J]. Eur J Cancer, 2017, 75: 150-158. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.002.

[16] SU L, SHE L, SHEN L F. The current role of adjuvant chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 10: 585046. DOI: 10.3389/fonc.2020.585046.

[17] HUI E P, MA B B Y, CHAN A T C. The emerging data on choice of optimal therapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Curr Opin Oncol, 2020, 32(3): 187-195. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000622.

[18] LIU Y C, WANG W Y, TWU C W, *et al*. Prognostic impact of adjuvant chemotherapy in high-risk nasopharyngeal carcinoma patients[J]. Oral Oncol, 2017, 64: 15-21. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.11.008.

[19] ZONG J F, XU H C, CHEN B J, *et al*. Maintenance chemo-therapy using S-1 following definitive chemoradiotherapy in patients with N3 nasopharyngeal carcinoma[J]. Radiat Oncol, 2019, 14(1): 182. DOI: 10.1186/s13014-019-1387-9.

[20] LIU T B, ZHENG Z H, PAN J, *et al*. Prognostic role of plasma Epstein-Barr virus DNA load for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis[J]. Clin Invest Med, 2017, 40(1): E1-E12. DOI: 10.25011/cim.v40i1.28049.

[21] XUE F, HU C S, HE X Y. Long-term patterns of regional failure for nasopharyngeal carcinoma following intensity-modulated radiation therapy[J]. J Cancer, 2017, 8(6): 993-999. DOI: 10.7150/jca.17858. [PubMed]

[22] 王惠丽. 头颈部肿瘤的临床特征及预后影响因素研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2020.
WANG H L. Study on clinical features and prognostic factors of head and neck carcinomas[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2020.

[23] LI W F, ZHANG Y, HUANG X B, *et al*. Prognostic value of plasma Epstein-Barr virus DNA level during posttreatment follow-up in the patients with nasopharyngeal carcinoma having undergone intensity-modulated radiotherapy[J]. Chin J Cancer, 2017, 36(1): 87. DOI: 10.1186/s40880-017-0256-x.

[24] LIU S L, SUN X S, LI X Y, *et al*. The diagnostic and prognostic values of plasma Epstein-Barr virus DNA for residual cervical lymphadenopathy in nasopharyngeal carcinoma patients: a retrospective study[J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 14. DOI: 10.1186/s40880-019-0357-9.

[25] HUI E P, MA B B Y, LAM W K J, *et al*. Dynamic changes of post-radiotherapy plasma Epstein-Barr virus DNA in a randomized trial of adjuvant chemotherapy versus observation in nasopharyngeal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(10): 2827-2836. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3519.

(收稿:2022-04-26;修回:2022-07-27)

(编辑 汪勤俭)