

儿童鼻咽癌临床研究

廖伟伟 唐锁勤 刘英 冯晨

(解放军总医院小儿内科,北京 100853)

[摘要] **目的** 探讨 ARAR0331 方案对儿童鼻咽癌的治疗效果。**方法** 回顾性分析 2004 年 5 月至 2012 年 5 月收治的 8 例鼻咽癌患儿的临床资料。8 例患儿中,男 6 例,女 2 例,发病年龄 3~13 岁;IIA 期、IVA 期各 1 例,III 期 6 例。1 例(III 期)采用以 EAP、BEP 和 EA 为主的化疗联合放疗的方案,7 例采用美国儿童肿瘤协作组(COG) ARAR0331 治疗方案。**结果** 采用以 EAP、BEP 和 EA 为主的化疗联合放疗治疗的这例患儿,化疗过程中出现多发骨转移。ARAR0331 方案治疗的 7 例患儿中,4 例处于完全缓解,2 例处于部分缓解。目前 7 例患儿均存活,生存率为 100%,生存期为 8~75 个月。ARAR0331 治疗并发症主要包括放射性皮炎、口咽黏膜炎及胃肠道反应,未发现远期并发症。**结论** ARAR0331 方案为有效、安全的治疗儿童鼻咽癌的方法,但需积累更多病例进一步证实。

[中国当代儿科杂志,2013,15(4):273-276]

[关键词] 鼻咽癌;化疗;儿童

Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children

LIAO Wei-Wei, TANG Suo-Qin, LIU Ying, FENG Chen. Department of Pediatrics, General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100853, China (Tang S-Q, Email: suoqin@yahoo.com)

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of the ARAR0331 protocol for treatment of childhood nasopharyngeal carcinoma. **Methods** The clinical data of eight children with nasopharyngeal carcinoma between May 2004 and May 2012 were retrospectively studied. The eight patients included six boys and two girls, and the onset age was between 3 and 13 years. Six patients were in AJCC Stage III, one was in Stage IIA and one was in Stage IVA. One patient had been treated with combined radiotherapy and chemotherapy which mainly included EAP, BEP and EA. The other seven patients had been treated with the ARAR0331 protocol provided by the America Children's Oncology Group (COG). **Results** The patient who had been treated with combined radiotherapy and chemotherapy developed multiple bony metastasis during the chemotherapeutic period. Four out of seven patients who had been treated with ARAR0331 protocol achieved complete remission, and two achieved partial remission. The seven patients were followed-up from 8 to 75 months and the survival rate was 100%. The ARAR0331 protocol treatment-related complications included radiodermatitis, mucocitis and nausea. Late toxicity was not found. **Conclusions** Based on the limited cases, ARAR0331 protocol appears to be effective and safe for childhood nasopharyngeal carcinoma. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(4):273-276]

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; Chemotherapy; Child

鼻咽癌是起源于上皮细胞的恶性肿瘤,我国儿童鼻咽癌占有所有儿童恶性肿瘤的 1%~2%,发病率低。呈地域性分布,在我国南方、东南亚、地中海盆地等地较为常见,在日本、欧洲和北美等地罕见。其在鼻咽顶后壁或鼻咽侧壁多发,常见的初发症状为血性鼻涕、耳鸣、头痛、鼻塞和颈部淋巴结肿大^[1]。鼻咽癌的治疗目前国内无统一方案,有的采用单纯放疗,5 年生存率在 50% 左右^[2-3];有的采用综合治疗,5 年生存率 60%~70%^[4-5]。我院自 2006 年 2 月后采用美国儿童肿瘤协作组(COG) ARAR0331 方

案治疗鼻咽癌取得了较好疗效。现将 2004 年 5 月至 2012 年 5 月我院收治的 8 例鼻咽癌患儿的临床资料进行回顾性分析,总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2004 年 5 月至 2012 年 5 月我院收治的 8 例鼻咽癌患儿,均经病理活检及免疫组织化学染色确诊。8 例患儿中,男 6 例,女 2 例,男女比例为 3:1;发病

[收稿日期]2012-10-22;[修回日期]2012-11-27

[作者简介]廖伟伟,男,硕士研究生。

[通信作者]唐锁勤,教授。

年龄3~13岁。

参考美国癌症分期联合委员会(AJCC)第5版的方案进行分期^[6],8例患儿中,IIA期、IVA期各1例,III期6例。起病时患儿血常规及生化检查均未

见明显异常,其中3例查EBV,均为阴性。患儿性别、发病年龄、发病至确诊时间、首发症状、伴随症状、病理分型、分期、治疗方法和放疗剂量及化疗方案等临床资料见表1。

表1 8例鼻咽癌患儿的临床资料

序号	性别	发病年龄(岁)	发病至确诊(月)	首发症状	伴随症状	病理分型	分期	治疗方法及放疗剂量	化疗方案
1	男	13	2	右颈部淋巴结肿大	鼻塞,右侧头面部,右眼疼痛	低分化鳞状细胞癌	III期	65 Gy(鼻咽部)+化疗+30 Gy(右股骨转移灶)+40 Gy/20F(肋骨转移灶)+50 GY/25F(肋骨转移灶)	EAP 4次+BEP 2次+EA 3次
2	男	11	3	右颈部淋巴结肿大	右眼眶疼痛	低分化鳞状细胞癌	III期	72.6 Gy/33F(鼻咽部)+诱导化疗+66 Gy/33F(颅底)	顺铂+5-Fu 1次
3	男	8	3	右侧头痛	右侧眼眶疼痛及右侧面部疼痛	非角化型未分化癌(泡状核癌)	IVA期	诱导化疗+38 Gy(鼻咽、颅底及上颈区)+50 Gy(中下颈及双锁骨上区)	顺铂+5-Fu 3次
4	女	3	6	颈部淋巴结肿大	无	低分化鳞状细胞癌	III期	诱导化疗+60 Gy/30F(鼻咽部)+3次顺铂	顺铂+5-Fu 3次
5	女	11	1	视力下降	鼻塞、头痛、听力下降	低分化鳞状细胞癌	III期	诱导化疗+66 Gy/33F(鼻咽部)+3次顺铂	顺铂+5-Fu 3次
6	男	11	1	头痛	视力下降、右耳痛、间断鼻衄	低分化鳞状细胞癌	III期	诱导化疗+65.4 Gy/35F(鼻咽部)+3次顺铂	顺铂+5-Fu 3次
7	男	10	3	颈部淋巴结肿大	无	低分化鳞状细胞癌	III期	诱导化疗+62 Gy/31F(鼻咽部)+3次顺铂	顺铂+5-Fu 3次
8	男	12	13	右侧鼻塞、鼻出血	涕血	低分化鳞状细胞癌	IIA期	手术+66 Gy/30F(鼻咽部)	未化疗

注:EAP(顺铂+足叶乙甙+吡柔比星);BEP(顺铂+博莱霉素+VP-16);EA(异环磷酰胺+阿霉素)

1.2 治疗方案

1.2.1 2006年2月前治疗方案 2004年5月至2006年2月治疗1例13岁III期男孩(表1中序号1病例),采用的是以EAP(顺铂+足叶乙甙+吡柔比星)、BEP(顺铂+博莱霉素+VP-16)和EA(异环磷酰胺+阿霉素)为主的化疗联合放疗的方案。

1.2.2 2006年2月后治疗方案 2006年2月后采用美国COG ARAR0331方案,将患儿分成A、B2组:A组为I期和IIA期患儿,采用单独的局部放疗方案,本组病例中1例患儿属于A组(表1中序号8病例),发病年龄12岁;B组为IIB~IV期患儿,采用放、化疗结合的方案,本组病例中6例患儿属于B组,其中男4例,女2例,发病年龄3~11岁。

(1)A组治疗方案:对A组患儿采用单独的局部放疗,每周第1~5天进行放疗,放疗前15~30 min给予氨磷汀,剂量为每次200 mg/m²,当剂量>300 mg时分两个不同部位注射。每天的放疗剂量为1.8 Gy,放疗总量为66.6 Gy/37F,疗程约7~8周。

(2)B组治疗方案:采用放、化疗结合,先给予3个疗程顺铂+5-Fu的诱导化疗,之后予以局部放

疗+3疗程顺铂化疗。①诱导化疗:第一天采用顺铂静脉注射,剂量为80 mg/m²,注射时间在6 h以上,且顺铂注射前后给予甘露醇静脉滴注;第1~4天给予5-Fu持续静滴,每日1000 mg/m²,第1天于顺铂注射后立刻进行。化疗同时给予大量水化碱化液。每个化疗的疗程应为21 d或者患儿的绝对中性粒细胞数(ANC)≥0.75×10⁹/L,同时血小板计数≥75×10⁹/L,也可以开始下一疗程化疗。放疗总量根据肿瘤对化疗的反应进行调整。②局部放疗+3疗程单独顺铂化疗:第一天顺铂100 mg/m²静脉注射,注射时间在6 h以上;顺铂前后给予甘露醇静脉滴注;放疗的疗程为7~8周,每周第1~5天进行。放疗前15~30 min给予氨磷汀,剂量为每次200 mg/m²,当剂量>300 mg时分两个不同部位注射。放疗剂量为每天1.8 Gy,当患儿诱导化疗结束后处于部分缓解(PR)或完全缓解(CR)时放疗总量为61.2 Gy/34F,当诱导化疗结束后患儿处于疾病稳定状态(SD)时放疗总量为70.2 Gy/39F。

1.3 治疗反应的评估标准

治疗反应的评估标准参考RECIST 1.1版^[7]。

鼻咽部位隐蔽且鼻咽癌是浸润性生长,故难以估计瘤体大小,在 RECIST 1.1 版中可被认为是非靶病灶。疗效的评价可分为:(1)CR:所有非靶病灶消失且肿瘤标记物的水平正常化。所有淋巴结在大小上必须是非病理性的(即短轴值小于 10 mm)。(2)介于 CR 和疾病进展之间(Non-CR/non-PD):有一个或多个非靶病灶持续存在,和/或 肿瘤标志物维持在正常水平以上。(3)疾病进展(PD):存在非靶病灶的明确恶化(出现一个或多个新病灶也被认为是疾病进展)。

2 结果

2.1 治疗效果

根据实体瘤疗效评估标准,8 例患儿中,2 例处

于 PD,2 例处于 Non-CR/non-PD,4 例 CR。2006 年 2 月前收治的 1 例,化疗过程中出现多发骨转移,经反复化疗和放疗 3 年 8 个月后失访。2006 年 2 月后收治的 7 例患儿中,2 例复发,1 例为放疗后复发,复发后再次化疗 + 放疗,治疗后达 CR,1 例为治疗 7 个月时复发,虽经多次化疗 + 放疗,仍不断进展;4 例(包括复发的 1 例)治疗后处于 CR;2 例处于 PR。目前 7 例患者均存活,生存率为 100%,生存期为 8 ~ 75 个月,继续随访中。见表 2。

2.2 治疗相关副反应

2006 年 2 月前的治疗方案化疗并发症以胃肠道反应及骨髓抑制为主。ARAR0331 方案的放疗并发症主要为放射性皮炎、口咽黏膜炎,其中 6 例接受化疗,并发症主要为胃肠道反应。见表 2。

表 2 8 例鼻咽癌患儿的疗效评估及预后

序号	治疗后的残灶	新病灶	总体评估	生存期	预后	化疗并发症	放疗并发症
1	Non-CR/non-PD	有	PD	3 年 8 个月后失访	化疗过程中多发骨转移	口腔溃疡、恶心、纳差、骨髓抑制	无
2	CR	无	CR	3 年 2 个月	复发后治疗达完全缓解	胃肠道反应	放射性皮炎、口咽黏膜炎
3	CR	无	CR	6 年 3 个月	治疗结束随访中	无	无
4	Non-CR/non-PD	无	Non-CR/non-PD	7 个月	最后一次复查病灶减小	无	无
5	Non-CR/non-PD	无	Non-CR/non-PD	4 年 2 个月	最后一次复查未复发	胃肠道反应	无
6	Non-CR/non-PD	有	PD	1 年 6 个月	治疗 7 个月后多发骨转移,目前继续治疗中	无	放射性皮炎、口咽黏膜炎
7	CR	无	CR	1 年 1 个月	治疗结束随访中	无	无
8	CR	无	CR	8 个月	治疗结束随访中	-	放射性皮炎、口咽黏膜炎

CR:完全缓解;PD:疾病进展;Non-CR/non-PD:介于完全缓解和疾病进展之间。

3 讨论

鼻咽癌的发病与基因及环境因素有关,包括特异的 HLA 亚型,染色体 3p、9p、11q、13q 和 14q 的缺失、p53 和 RB2/p130 基因的突变、EB 病毒感染和接触致癌物^[8]。本组病例中男女比例为 3:1,男性发病较女性常见,与国内男女发病比例大致相同^[2-5];病理分型主要以低分化鳞状细胞癌为主,与国内的研究基本一致^[4]。

该病早期不易发现,就诊时多属于晚期,本组病例中 IIB ~ IV 期的占了 88% (7/8),多有颈部淋巴结转移,故首发症状中颈部淋巴结肿大较常见,可通

过淋巴结活检诊断鼻咽癌。此外,首发症状还包括牙关紧闭症、疼痛、中耳炎、听力损失、颅神经麻痹,原发肿瘤的进一步增大可致鼻塞、鼻出血,远处转移可出现骨痛、器官功能障碍等^[8]。

目前我国鼻咽癌的治疗仍无统一的方案,各地医院仍在积极探索,目前认为综合治疗可以有效改善儿童鼻咽癌的预后,尤其对于分期晚的患者^[2-5]。国际上认为以顺铂为基本的化疗结合大剂量的放疗可以有效提高鼻咽癌患者的预后,有研究显示顺铂 + 放疗剂量 ≥ 50 Gy 组的预后比单纯放疗剂量 ≥ 50 Gy 组、放疗剂量 < 50 Gy 组的预后好^[9]。我院 2006 年 2 月开始采用美国儿童肿瘤学会(COG)ARAR0331 方案治疗鼻咽癌,使用该方案共治疗 7 例患儿,目前无病

例死亡,4例处于CR中,2例处于PR中;随访超过3年的有3例,超过5年的有1例,均处于CR中。治疗效果较国内文献报道的好。有文献报道采用成人鼻咽癌治疗方案进行治疗13例儿童鼻咽癌,其中有12例采用以顺铂+5-Fu为主的化疗联合放疗,5年无病生存率为77%,5年总生存率为84%^[10]。而ARAR0331方案也是以顺铂+5-Fu为主的化疗联合放疗,化疗药和放疗的剂量更加符合儿童的生长特性。此外,Buehrlen等^[11]的研究显示使用化疗+放疗+β-干扰素综合治疗的方案取得了很好的疗效。Louis等^[12]的研究显示使用EBV-CTL治疗EB病毒阳性的复发或难治性的鼻咽癌有较好的长期临床效果,在无远处转移的鼻咽癌中更为显著。以顺铂为基础的化疗+放疗治疗后复发的病人还可以使用吉西他滨联合长春瑞滨继续治疗,可以取得37.7%的应答率^[13]。

本研究中,患儿化疗的毒副作用主要表现在胃肠道反应及骨髓抑制等,经对症处理后可有效缓解;放疗的毒副作用可见放射性皮炎,经治疗后可恢复,未见远期的毒副作用。国外文献显示放疗的远期毒副作用有牙关紧闭、慢性或反复性的鼻窦炎、中耳炎、肺纤维化、一些内分泌疾病如生长激素缺乏、促性腺激素缺乏症等,这些远期的毒副作用及继发性肿瘤影响患者的生活质量^[9]。

综上所述,鼻咽癌在儿童发病率低,易转移,就诊时多属于晚期,放化疗可有效改善预后,总体治疗效果较好,因此对于此类病例应积极治疗。COG-ARAR0331方案治疗儿童鼻咽癌疗效较好,无严重并发症,但仍需积累更多病例进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] 黄选兆,汪吉宝,孔维佳. 实用耳鼻咽喉头颈部外科学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2009:342-347.

[2] 张伟军,王兆武,王继群,张涛,山艳春. 45例儿童及青少年鼻咽癌的放射治疗及预后分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2004, 24(1): 55-56.

[3] 刘菊英,魏宝清,陆进成,朱军,张宜勤. 145例儿童及青少年鼻咽癌临床与疗效分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2003, 12(4): 234-238.

[4] 洪继东,廖遇平,袁君,魏瑞,王学伟,毛海娇. 44例儿童青少年鼻咽癌临床和预后分析[J]. 中南大学学报医学版, 2008, 33(8): 723-726.

[5] 范长根,韩亚莺,陈艳平,吴湘玮. 同步放化疗治疗72例儿童青少年鼻咽癌临床疗效[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(6): 1107-1109.

[6] Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, et al. AJCC cancer staging manual[M]. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 31-39.

[7] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[8] Brennan B. Nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. Orphanet J Rare Dis, 2006, 1: 23.

[9] Cheuk DKL, Billups CA, Martin MG, Roland CR, Ribeiro RC, Krasin MJ, et al. Prognostic factors and long-term outcomes of childhood nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer, 2011, 117(1): 197-206.

[10] Haimi M, Arush MW, Bar-Sela G, Gez E, Bernstein Z, Postovsky S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in the pediatric age group The northern Isreal (Rambam) medical center experience, 1989-2004[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2005, 27(10): 510-516.

[11] Buehrlen M, Zwaan CM, Granzen B, Lassay L, Deutz P, Vorwerk P, et al. Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults; preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/DCOG[J]. Cancer, 2012, 118(19): 4892-4900.

[12] Louis CU, Straathof K, Bollard CM, Ennamuri S, Gerken C, Lopez TT, et al. Adoptive transfer of EBV-specific T cells results in sustained clinical responses in patients with locoregional nasopharyngeal carcinoma[J]. J Immunother, 2010, 33(9): 983-990.

[13] Chen C, Wang FH, Wang ZQ, An X, Luo HY, Zhang L, et al. Salvage gemcitabine-vinorelbine chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinum-based chemotherapy[J]. Oral Oncol, 2012, 48(11): 1146-1151.

(本文编辑:邓芳明)