

不同诱导化疗方案联合同步调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床观察

任育江*,王 阁,胡 南,余 娴,马俊刚,刘岩海,杨镇洲[#](第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心,重庆 400042)

中图分类号 R979.1;R969.4;R739.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)22-2064-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.22.18

摘要 目的:评价不同化疗方案诱导联合同步调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌的近期疗效及毒副反应。方法:将不同化疗方案按与调强放疗联合的不同方式分组。其中,PF组70例,采用奈达铂+5-氟尿嘧啶方案诱导化疗联合奈达铂同步调强放疗;TPF组54例,采用紫杉醇+奈达铂+5-氟尿嘧啶方案诱导化疗联合奈达铂同步调强放疗;GP组36例,采用吉西他滨+奈达铂方案诱导化疗联合奈达铂同步调强放疗;奈达铂单药组66例,采用奈达铂同步调强放疗。调强放疗,均为ELEKTA直线加速器(能量为8MV X线)9野调强技术, GTVnx(鼻咽部)总放疗剂量(70.4~74.8)GY/(32~34)次,2.2GY/次, GTVnd(颈部淋巴结)总放疗剂量(64~68)GY/(32~34)次,2GY/次。分析4种方案治疗局部晚期鼻咽癌的近期疗效,同时比较其毒副作用。结果:PF组、TPF组、GP组、奈达铂单药组的总有效率分别为82.86%、85.19%、83.33%、81.82%,前3组与奈达铂单药组比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗过程中相关毒副反应骨髓抑制发生率 TPF组较其他3组明显($P<0.05$),但均可耐受。结论:诱导化疗可提高局部晚期鼻咽癌的近期局控率;选择不同的化疗方案其毒副反应也不相同。

关键词 鼻咽癌;化学疗法;同步调强放疗;紫杉醇;吉西他滨;奈达铂;5-氟尿嘧啶

Clinical Observation of Different Inductive Chemotherapy Combined with Radiotherapy in the Treatment of Local Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

REN Yu-jiang, WANG Ge, HU Nan, YU Xian, MA Jun-gang, LIU Yan-hai, YANG Zhen-zhou(Cancer Center, Institute of Field Surgery, Daping Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate short-term efficacy and toxic reaction of different chemotherapy regimens combined with radiotherapy for local advanced nasopharyngeal carcinoma. METHODS: Different chemotherapy regimens combined with radiotherapy were grouped by different combination ways. 70 patients in PF group received nedaplatin+5-FU inductive chemotherapy combined with nedaplatin radiotherapy; 54 patients in TPF group received paclitaxel+nedaplatin+5-FU inductive chemotherapy combined with nedaplatin radiotherapy; 36 patients in GP group received gemcitabine+nedaplatin inductive chemotherapy combined with nedaplatin radiotherapy; 66 patients in nedaplatin group received nedaplatin radiotherapy. IMRT were 9 IMRT of ELEKTA linear accelerator (energy 8MV X line), total radiation dose of GTVnx (nasopharynx) of (70.4-74.8) GY / (32-34) times, 2.2GY/time; total radiation dose of GTVnd (cervical lymph node) of (64-68) GY / (32-34) times, 2GY/time. The short-term efficacy of 4 regimens for local advanced nasopharyngeal carcinoma were analyzed and summarized, and toxic side effects were evaluated. RESULTS: Total effective rates of PF group, TPF group, GP group and nedaplatin group were 82.86%, 85.19%, 83.33%, and 81.82%, respectively; there was no statistical significance among 4 groups ($P>0.05$); the incidence of related toxic side effect bone marrow suppression in TPF group was higher than in GP group, PF group and nedaplatin group significantly ($P<0.05$), but all could be tolerated. CONCLUSIONS: Inductive chemotherapy can improve the recent control rate of local advanced nasopharyngeal carcinoma, and toxicity reactions are different in different chemotherapy regimens.

KEYWORDS Nasopharyngeal carcinoma; Chemotherapy; Synchronization radiotherapy; Paclitaxel; Gemcitabine; Nedaplatin; 5-fluorouracil

鼻咽癌是我国最常见的头颈部恶性肿瘤之一,放疗是鼻咽癌最有效和首选的治疗方法。多方面原因导致70%~80%的患者在就诊时,已为局部区域晚期,单纯放疗5年生存率为30%~40%^[1]。局部复发和远处转移是治疗失败的主要

原因。对于局部晚期鼻咽癌患者,以铂类为基础的化疗方案能取得较高的缓解率,因此其被广泛地作为一线方案而应用于临床,但仍有部分患者局部复发和远处转移。在局部晚期鼻咽癌患者,采用放疗为主导,同时配合化疗,在减少鼻咽癌局部复发和远处转移方面起到了重要作用,已成为被广泛认同的主流治疗模式^[2]。顺铂+5-氟尿嘧啶方案为鼻咽癌诱导化疗常规治疗方案,多个临床研究已证实其在降低鼻咽癌复发和转移发生率的有效性。近年来大量临床试验已证明,紫杉

* 住院医师。研究方向:头颈部肿瘤及胃肠道肿瘤的综合治疗。电话:023-68757172。E-mail:260198712@qq.com

[#]通信作者:副主任医师。研究方向:头颈部肿瘤及胃肠道肿瘤的综合治疗。电话:023-68757182。E-mail:yangzhenzhou@sohu.com

醇+顺铂+5-氟尿嘧啶方案临床疗效优于顺铂+5-氟尿嘧啶方案。但是,上述两种方案都存在伴发严重的口腔、胃肠反应及可能发生肾毒性的风险。因此,寻找新的高效低毒的化疗药物成为广大学者当前的迫切任务。奈达铂属于第二代铂类抗癌药,替加氟为氟尿嘧啶的衍生物,二者的作用机制分别与顺铂和5-氟尿嘧啶相同,能否选用它们来替代顺铂和氟尿嘧啶,现在还无定论。吉西他滨联用铂类,在临床上已证实具有抗肿瘤协同效应,特别是在实体瘤;该药毒性轻微,用于鼻咽癌患者化疗,可能有助于减轻毒副作用,同时保证临床疗效。因此,本研究采用回顾性分析方法,观察PF方案、TPF方案、GP方案、奈达铂单药联合同步调强放疗治疗晚期鼻咽癌的近期疗效及毒副作用。

1 资料与方法

1.1 病例入选标准

①2006年1月—2012年1月入住我科、经病理学证实的初诊鼻咽癌患者;②据2002年国际抗癌联盟(UICC)分期标准为局部晚期的患者;③年龄≤70岁;④美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分≤1分;⑤化疗前血常规、肝肾功能、心电图正常;⑥无远处转移灶;⑦分别采用PF方案、TPF方案、GP方案、奈达铂单药方案联合同步调强放疗。

1.2 临床资料

符合入选标准的患者226例,相同化疗方案的病例归为一组,4组患者的临床特征比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 4组患者基本情况

Tab 1 Baseline characteristic of patients in 4 groups

临床因素	PF组 (n=70)	TPF组 (n=54)	GP组 (n=36)	奈达铂单药组 (n=66)	χ^2	P
年龄范围,岁					12.323	0.055
20~40	16	14	8	30		
>40~60	44	32	20	30		
>60~70	10	8	8	6		
性别					0.238	0.971
男	52	38	26	48		
女	18	16	10	18		
ECOG评分					2.202	0.532
0分	26	16	10	26		
1分	44	38	26	40		
T分期					4.204	0.906
T ₁	2	4	2	4		
T ₂	6	6	4	8		
T ₃	34	28	18	36		
T ₄	28	16	12	18		
N分期					5.820	0.758
N ₀	26	18	12	30		
N ₁	10	10	8	12		
N ₂	26	16	10	16		
N ₃	8	10	6	8		
临床分期					3.591	0.309
Ⅲ	38	30	16	42		
Ⅳ _a	32	24	20	24		

1.3 治疗方法

①化疗方案:PF组,奈达铂30 mg/(m²·d), ivgtt, d₁₋₃+5-氟尿嘧啶1 000 mg/(m²·d), ivgtt, d₁₋₄(静脉持续灌注96 h),诱导1周期后,同步给予单药奈达铂40 mg/(m²·w), ivgtt, d, 配合调强放疗; TPF组,紫杉醇50 mg/(m²·d), ivgtt, d₁₋₂, 奈达铂30

mg/(m²·d), ivgtt, d₁₋₃, 5-氟尿嘧啶800 mg/(m²·d), ivgtt, d₁₋₄(静脉持续灌注96 h),化疗前一天常规给予地塞米松8 mg/次, 2次/d, 诱导1周期后,同步给予单药奈达铂40 mg/(m²·w), ivgtt, d, 配合调强放疗; GP组,吉西他滨1.0 g/(m²·d), ivgtt, d₁、d₈, 奈达铂40 mg/(m²·d), ivgtt, d₁₋₂, 诱导1周期后,同步给予单药奈达铂40 mg/(m²·w), ivgtt, d, 配合调强放疗; 奈达铂单药组, 40 mg/(m²·w), ivgtt, d, 配合调强放疗。

②调强放疗:鼻咽和上颈部靶区采用全程IMRT技术照射,下颈部和锁骨上区靶区采用常规半野技术照射。IMRT计划和实施由CMS公司Synergy计划系统和MiMi多叶准直器共同完成。按照ICRU 50号及62号报告的定义,根据CT或MRI显示的原发肿瘤及颈部转移淋巴结边界勾画鼻咽大体肿瘤体积(GTVnx)和颈部转移淋巴结(GTVnd),临床靶区1(CTV1)为GTVnx外扩5~10 mm,临床靶区2(CTV2)为CTV1外扩3~5 mm及其亚临床区域+GTVnd及需预防照射的淋巴结引流区。CTV1和CTV2在接近脑干、脊髓方向勾画时均相应缩小至GTVnx和CTV1外2~3 mm;计划靶区(PTV)由调强治疗计划系统按不确定因素自动生成。邻近危及器官主要勾画晶体、脊髓、脑干、视神经、视交叉、颞叶、垂体、下颌骨等。采用同期整合加量方法(SIB)授予靶区处方剂量,GTVnx、GTVnd、CTV1、CTV2分别为70.4~77GY、60~66GY、60GY、54 Gy,5次/周,共32~35次。危及器官限制剂量根据其与原发肿瘤之间的位置距离,参照其最小耐受剂量设定,一般脑干40~55 Gy,脊髓35~40 Gy,视神经、视交叉和垂体30~50 Gy,颞叶40~55 Gy,晶体3~5 Gy,腮腺24~30 Gy,颞颌关节30~50 Gy,下颌骨40~50 Gy。靶区的剂量要求95%的靶区体积的剂量(D95)包绕,治疗计划的最大剂量应在靶区内,不超过10%。

1.4 疗效、毒副反应评价

参照实体瘤治疗疗效评价标准(RECIST)评价临床疗效:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病灶稳定(SD)和疾病进展(PD)^[3]。总有效率=(CR+PR)/总病例数×100%。每周观察记录治疗期间胃肠道反应、口腔黏膜反应、白细胞、血小板及皮肤反应,毒性反应采用世界卫生组织(WHO)毒性分级标准评定。

1.5 统计学分析

全组资料用SPSS 13.0进行统计处理分析。奈达铂单药组与其他3组的疗效及不良反应差异用 χ^2 检验,并对多重比较进行检验水准校正。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

在可评价的226例中,总有效率为83.19%,与奈达铂单药组比较,PF组、TPF组、GP组的总有效率差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.2 毒副反应

全组的主要毒副反应为骨髓抑制、皮肤反应、口腔黏膜反应和胃肠道反应等。在出现以上毒副反应时,通常给予预防性使用集落细胞刺激因子、漱口水含服、5-羟色胺阻滞药等对症支持治疗。全组口腔黏膜炎、胃肠道反应及皮肤反应差异无统计学意义($P>0.05$);骨髓抑制反应 TPF组较GP组、PF组、奈达铂单药组明显($P<0.05$),但均可耐受,见表3。

3 讨论

鼻咽癌是我国南方最主要的头颈部肿瘤之一,早期鼻咽癌生存率为70%~79%,但约有70%的患者初诊时已属中晚期;

表2 4组患者近期疗效比较(例)

Table 2 Comparison of short-term efficacies among 4 groups (case)

组别	n	CR	PR	SD	PD	CR+PR, 例(率, %)	χ^2	P
PF组	70	24	34	8	4	58(82.86)	0.025	0.874
TPF组	54	28	18	6	2	46(85.19)	0.242	0.622
GP组	36	10	20	6	0	30(83.33)	0.037	0.848
奈达铂单药组	66	16	38	6	6	54(81.82)		
合计	226	78	110	26	12	188(83.19)	0.249	0.969

表3 4组患者毒副反应比较[例(率, %)]

Table 3 Comparison of toxic responses among 4 groups [case (rate, %)]

毒副反应	PF组(n=70)	TPF组(n=54)	GP组(n=36)	奈达铂单药组(n=66)
I/II级				
黏膜炎	27(38.57)	20(37.04)	7(19.44)	22(33.33)
骨髓抑制	8(11.43)	11(20.37)	5(13.89)	12(18.18)
胃肠道反应	13(18.57)	10(18.52)	5(13.89)	15(22.73)
皮肤反应	30(42.86)	19(35.19)	12(33.33)	27(40.91)
III/IV级				
黏膜炎	7(10.00)	5(9.26)	3(8.33)	4(6.06)
骨髓抑制	3(4.29)	18(33.33)	1(2.78)	3(4.55)
胃肠道反应	3(4.29)	4(7.41)	2(5.56)	3(4.55)
皮肤反应	1(1.43)	2(3.70)	0(0)	0(0)

中晚期患者单纯放疗效果尚不尽如人意,常因放疗后鼻咽部原发灶、颈部区域淋巴结复发和远处转移而导致治疗失败^[4]。目前肯定了以顺铂为主的同期放疗±辅助化疗成为局部中晚鼻咽癌的标准治疗方案。近年有学者认为,诱导化疗联合同期放疗有助于改善晚期鼻咽癌无进展生存率和总生存率,同时患者对诱导化疗的耐受性优于同步放疗后的辅助化疗^[5-7]。因此,寻找最佳放化疗序贯模式、化疗方案和化疗剂量强度是目前综合治疗鼻咽癌临床研究主要方向。

鼻咽癌属于化疗敏感类肿瘤,化疗可提高局部晚期鼻咽癌治疗效果,其作用机制可能为:(1)抑制辐射损伤后DNA修复;(2)使细胞同步化,在周期时相方面互补;(3)加快细胞从不活跃时相向活跃的时相转化;(4)减慢再群体化;(5)防止或减少放射抗拒性^[8]。然而,化疗联合调强放疗的方法和结果各家报道并非一致。在国外,TPF方案与放疗联合已被广泛用于不能手术的晚期头颈部鳞癌,并被证实可提高PFS^[9]和OS^[10]。国内外也有少量报道用于晚期鼻咽癌的治疗,主要的不良反应为胃肠道及血液系统不良反应^[11]。Posner MR等^[11]比较了TPF方案与PF方案诱导化疗加同期卡铂放疗治疗501例晚期头颈部癌的远期疗效,结果TPF方案方案3年总生存率为62%,而PF方案为48%($P=0.006$)。上述几项研究均表明,诱导化疗在提高近期及远期疗效上显示出一定优势。TPF方案相对PF、GP和奈达铂单药方案,在近远期疗效上具有一定优势,但是在前期临床研究观察发现,TPF方案组的患者毒副反应较大,患者常在治疗中途发生无法耐受的放射性黏膜炎、骨髓抑制、胃肠道反应和皮肤反应,而导致治疗中断。本研究的主要目标是评判4种不同诱导化疗方案配合调强放疗在肿瘤缓解率上的非劣效差异性。本研究中,PF方案、TPF方案、GP方案与奈达铂单药方案的近期疗效无明显差异,均是以铂类为基础的综合治疗模式。治疗过程出现的主要毒副反应为放射性黏膜炎、骨髓抑制、胃肠道反应和皮肤反应。全组口腔黏膜炎、胃肠道反应及皮肤反应差异无统计学意义($P>0.05$);骨髓抑制发生率TPF组较GP组、PF组明显($P<0.05$),差异有统

计学意义,主要与多烯紫杉醇有关。多烯紫杉醇是一种半合成的紫杉烷类抗肿瘤化疗药物,其作用机制为加快微管蛋白聚合和抑制其解聚,从而使细胞不能正常进行有丝分裂而停止在G₂/M期,使细胞的微管失去正常功能,导致癌细胞死亡。其主要毒副反应为骨髓抑制,主要表现为白细胞下降。本研究中66.7%的患者发生III/IV级毒副反应,经过积极有效的对症支持治疗,患者均能耐受。

综上所述,同步放化疗是晚期鼻咽癌标准治疗方式,诱导化疗联合同步调强放疗可提高局部晚期鼻咽癌的近期局控率,但能否提高远期生存率还需进一步观察。选择不同的化疗方案进行诱导,其毒副反应也不相同,但患者耐受性好、不影响治疗进程,有待进一步观察论证。

参考文献

- [1] 易俊林,高黎,黄晓东,等.鼻咽癌放射治疗的失败模式[J].中华放射肿瘤学杂志,2004,13(3):145.
- [2] 夏云飞,钱剑扬,张恩霖.实用鼻咽癌放射治疗学[M].北京:北京大学医学出版社,2003:434-443.
- [3] 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.
- [4] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等.肿瘤放射治疗学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2008:475.
- [5] Rischin D, Corry J, Smith J, et al. Excellent disease control and survival in patients with advanced nasopharyngeal cancer treated with chemoradiation[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(7):1 845.
- [6] Chan AT, Ma BB, Lo YM, et al. Phase II study of neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: therapeutic monitoring with plasma Epstein-Barr virus DNA[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(15):3 053.
- [7] Johnson FM, Garden AS, Palmer JL, et al. A phase I/II study of neoadjuvant chemotherapy followed by radiation with boost chemotherapy for advanced T-stage nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(3):717.
- [8] Mendenhall WM, Amdur RJ, Palta JR. Intensity-modulated radiotherapy in the standard management of head and neck cancer: promises and pitfalls[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(17):2 618.
- [9] Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(17):1 695.
- [10] Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(17):1 705.
- [11] 亓妹楠,谢方云,吴少雄,等.放疗联合泰素帝、顺铂化疗治疗局部晚期鼻咽癌的II期临床试验[J].中山大学学报:医学科学版,2006,27(4S):59.

(收稿日期:2013-11-20 修回日期:2014-04-10)