论著

文章编号:1000-5404(2011)04-0414-04

改良PF方案诱导化疗局部晚期鼻咽癌的临床观察

李莎莎,胡义德 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军肿瘤研究所)

【摘要】 **目的** 观察奈达铂(nedaplatin,NDP)和替加氟(tegafur,FT-207)联合化疗方案在局部晚期鼻咽癌诱导化疗中的近期疗效和毒副反应。**方法** 采用回顾性分析方法,收集我科60例初治的局部晚期鼻咽癌病例,归为改良PF方案组和常规PF方案组,每组30例,分别接受NDP+FT-207方案(NDP 30 mg/m^2,d1~3;FT-207 600 mg/m^2,d1~5;CF 0.2 g,d1~5,每3周1次)和常规DDP+5-FU方案(DDP 30 mg/m^2,d1~3;5-FU 500 mg/m^2,d1~5;CF 0.2 g,d1~5,每3周1次)诱导化疗,2周期化疗结束后行鼻咽部及颈部淋巴结常规放疗,观察各组的疗效和毒副反应,并进行统计学分析。**结果** 改良PF方案组完全缓解率(complete remission rate, CR)为83.3%,部分缓解率(partial remission rate, PR)为13.3%;常规PF方案组CR率为70%,PR率为30%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。改良PF方案组Ⅲ-Ⅳ度粒细胞减少发生率为6.6%,常规PF方案组为3.3%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。改良PF方案组Ⅲ-Ⅳ度恶心、呕吐发生率为6.7%,而常规PF方案组为26.7%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 奈达铂联合替加氟治疗局部晚期鼻咽癌有较好疗效,毒副反应较轻,值得在鼻咽癌诱导化疗中推广运用。

【关键词】 鼻咽癌;化学治疗;奈达铂;替加氟
【中图法分类号】 R730.53;R739.63;R979.1 【文献标志码】 A

Induction chemotherapy efficacy and toxicity of nedaplatin combined tegafur for locally advanced nasopharyngeal carcinoma

Li Shasha, Hu Yide (Cancer Research Center, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

【**Abstract**】 **Objective** To evaluate the efficacy and toxicity of induction chemotherapy involving nedaplatin (NDP) and tegafur (FT-207) in treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** Sixty patients, who were newly diagnosed and pathologically proven as NPC at III and IVa stages and admitted in our department from May 2003 to July 2010, were assigned to 2 groups ($n=30$). All patient characteristics of the 2 groups were well balanced. They underwent an induction chemotherapy with NDP combined with FT-207 (NDP 30 mg/m^2, d1-3; FT-207 600 mg/m^2, d1-5; CF 0.2 g, d1-5) or DDP combined with 5-FU (DDP 30 mg/m^2, d1-3; 5-FU 500 mg/m^2, d1-5; CF 0.2 g, d1-5) for 21 d as one cycle respectively for 2 cycles. The clinical efficacy and toxicity were evaluated after the induction chemotherapy and radiotherapy. Meanwhile the comparative study was made between the 2 groups. **Results** All of cases were eligible for clinical response evaluation. Similar clinical complete response rate and partial response rate were observed between the 2 groups (83.3% *vs* 70.0%, and 13.3% *vs* 30.0% respectively, $P>0.05$). There was no significant difference in incidence of grade III and IV toxicity including granulocytopenia in the observer group and the control group (6.6% *vs* 3.3%, $P>0.05$). However significant difference was found in incidence of vomiting between the 2 groups (6.7% *vs* 26.7%, $P<0.05$). **Conclusion** Our study indicates that induction chemotherapy with nedaplatin and tegafur is a safe and effective regimen for patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma.

【**Key words**】 nasopharyngeal carcinoma; chemotherapy; nedaplatin; tegafur

Corresponding author: Hu Yide, E-mail: huyide_mit@yahoo.com.cn

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma,NPC)是南方地区常见的头颈部肿瘤。该病在流行病学、病理学、临床特征、免疫学、治疗反应性等方面具有其独特的表现[1-4]。病理主要为低分化鳞癌,易出现颈部淋巴结和远处转移。在初治的鼻咽癌患者中,约有75%的患

【通信作者】 胡义德,E-mail:huyide_mit@yahoo.com.cn

者为Ⅲ、Ⅳa 期[5]。近年来,随着放射技术、放射影像技术的发展以及新药的不断涌现,鼻咽癌的局部控制率几乎接近 100%,但远处转移仍然是导致治疗失败的重要因素[5-6]。以化疗为主的综合治疗模式在减少鼻咽癌远处转移方面起到了重要作用[7-8],特别是同期化放疗,其治疗的价值已得到公认。而诱导化疗的优势在于早期控制临床症状,提高局控率,降低远处转移率,有利于延长生存期[9-10]。常规 PF 方案作为鼻咽癌放化疗综合治疗的常用一线方案,也经常用于鼻咽癌的诱导化疗中,但其在治疗过程中常伴发严重的胃肠反应以及潜在的肾毒性,使患者使用的风险较大,促使广大学者去寻找更加有效且毒性较低的化疗药物。奈达铂(nedaplatin,NDP)属于第二代铂类抗癌药,其作用机制与顺铂相同;替加氟(tegafur,FT-207)为氟尿嘧啶的衍生物。两药分别用于治疗鼻咽癌已有相关的报道[11-12],但目前两药联合用于鼻咽癌诱导化疗的报道较少,其疗效还不太确切。我科自 2003 年 5 月探索奈达铂联合替加氟治疗局部晚期鼻咽癌,并和常规的 PF 方案进行对照,取得良好疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准

原发病灶经影像学或鼻咽镜检查,并经病理学证实为鳞状细胞癌或未分化癌;Ⅲ、Ⅳa 期(鼻咽癌 2008 广州分期);年龄 16~70 岁;KPS 评分 >70;初治病例;无化放疗禁忌症;白细胞 $\geq 4.0\times10^9$/L,血小板 $\geq 100\times10^9$/L,血红蛋白 ≥100 g/L;主要器官(心、肺、肝、肾、骨髓、胃肠)功能基本正常(治疗前不超过 WHO 急性毒性分级标准Ⅰ度);严格按照改良 PF 方案或常规 PF 方案进行 2 周期诱导化疗,然后序贯常规放疗,并完成了根治性放疗疗程。

1.2 资料分组

本研究为回顾性分析,从我科鼻咽癌临床病例数据库中筛选符合入组标准的患者,归纳为两组:诱导化疗采用奈达铂 + 亚叶酸钙(calcium folinate,CF) + 替加氟化疗序贯常规放疗组(改良 PF 方案组);诱导化疗采用顺铂 + 亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶化疗序贯常规放疗组(常规 PF 方案组)。

1.3 病例资料

自 2003 年 5 月至 2010 年 7 月期间局部晚期鼻咽癌患者 60 例;其中男性 49 例,女性 11 例,男女比为 4.45∶1;年龄 22~71 岁,中位年龄 48 岁;86.7% 为低分化鳞癌;Ⅲ期 45 例,Ⅳa 期 15 例;改良 PF 方案组 30 例,常规 PF 方案组 30 例。两组患者包括性别、年龄、T 分期、N 分期等具有可比性,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.4 治疗方法

改良 PF 方案组:NDP 30 mg/m^2,静滴,d1~3;FT-207 600 mg/m^2,静滴,d1~5;CF 0.2 g,静滴,d1~5,每 3 周为 1 个周期,连用 2 周期。常规 PF 方案组:DDP 30 mg/m^2,静滴,d1~3,同时水化;5-FU 500 mg/m^2,静滴,d1~5;CF 0.2 g,静滴,d1~5,每 3 周为 1 个周期,连用 2 周期。两组常规采用组胺受体拮抗剂类止吐药,常规 PF 方案组采用水化护肾,注意造血因子支持。诱导化疗 2 周期完成后 14 d 开始常规放疗。如果出现 WHO 规定的Ⅲ~Ⅳ度化疗毒副反应,则下次化疗药物剂量强度调整至上一周期的 75%。序贯常规放疗为:直线加速器 8 mVX线,鼻咽原发灶 DT 70~76 Gy/(7~7.5 W),颈部淋巴结阳性病灶 DT 60~70 Gy/(6~7 W),颈部预防 DT 50 Gy/5 W,有颅底侵犯者颅底补量照射 10 Gy/5 次,脊髓总剂量控制在 45 Gy以下。

1.5 疗效及毒副反应评价标准

诱导化疗 2 周期结束 14 d 以及序贯放疗结束复查鼻咽部 CT 或 MRI、颈部淋巴结彩超,通过影像学的变化判断疗效。按 WHO 实体瘤近期疗效标准,分完全缓解(complete remission,CR)、部分缓解(partial remission,PR)、稳定(stable disease,SD)、进展(progression disease,PD)、以(CR + PR)为总有效率。

毒副反应分级按 WHO 抗癌药物常见毒副反应分级标准,分为 0~Ⅳ度,Ⅲ~Ⅳ度为重度反应。治疗过程中观察胃肠反应、口腔黏膜反应、皮肤反应,每周复查血常规,每 3 周复查肝肾功、大小便常规,并记录其毒副反应分级。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据分析与处理,组间计数资料比较采用 χ^2 检验,组间计量资料比较采用 t 检验,多分类等级指标用非参数的 Mann-Whitney 检验。

2 结果

2.1 临床疗效

患者均接受了 2 个疗程的诱导化疗,共计完成了 120 个疗程的诱导化疗。化疗后获益患者全身功能状态均有不同程度的改善,主要表现为症状好转(头痛、鼻塞、血涕、耳鸣、颅神经症状等)及颈部肿大淋巴结不同程度的缩小,日常工作及生活自理能力提高。60 例患者中,N_0 期有 2 例,其中改良 PF 方案组 0 例,常规 PF 方案组 2 例,因此还有 58 例患者可进行区域淋巴结疗效评估。分别在 2 周期诱导化疗后和诱导化疗序贯放疗后进行疗效评价。2 周期诱导化疗后,对鼻咽部及淋巴结分别进行疗效统计(表 2),改良 PF 方案组的鼻咽部 CR 7 例,PR 17 例,反应率(CR + PR)为 80.0%;淋巴结 CR 8 例,PR 14 例,反应率为 73.4%,而常规 PF 方案组鼻咽部及淋巴结的反应率

表 1 两组局部晚期鼻咽癌临床资料比较(例,$n=30$)

组别	性别		年龄(岁)		原发灶分期[a]					淋巴结分期[a]					TNM 分期[a]	
	男	女	范围	中位年龄	T_x	T_1	T_2	T_3	T_4	N_0	N_{1a}	N_{1b}	N_2	N_3	Ⅲ期	Ⅳa 期
改良 PF 方案组	25	5	22~71	45	3	5	10	5	7	0	3	4	23	0	23	7
常规 PF 方案组	24	6	23~67	52	1	7	12	4	6	2	0	2	22	4	22	8
P 值	0.739		0.875		0.842					0.090					0.766	

a:临床分期按鼻咽癌 2008 广州分期

分别为76.7%和71.5%，两组诱导化疗后鼻咽部和淋巴结疗效比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。诱导化疗序贯放疗后，改良PF组的鼻咽部和淋巴结反应率上升至96.7%和100%，而常规PF组亦上升至96.7%和100%，疗效比较差异无统计学意义（$P>0.05$，表3）。诱导化疗序贯放疗后总疗效见表4，改良PF方案组CR率为83.3%；常规PF方案组CR率为70%，两组近期总疗效比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表2 诱导化疗后鼻咽部和淋巴结治疗疗效对比［例（%），$n=30$］

组别	鼻咽部				淋巴结			
	CR	PR	SD	PD	CR	PR	SD	PD
改良PF组	7(23.3)	17(56.7)	5(16.7)	1(3.3)	8(26.7)	14(46.7)	8(26.7)	0(0.0)
常规PF组	5(16.7)	18(60.0)	7(23.3)	0(0.0)	5(17.9)	15(53.6)	7(25.0)	1(3.6)

表3 诱导化疗序贯放疗后鼻咽部和淋巴结治疗疗效对比［例（%），$n=30$］

组别	鼻咽部				淋巴结			
	CR	PR	SD	PD	CR	PR	SD	PD
改良PF组	27(90.0)	2(6.7)	0(0.0)	1(3.3)	27(90.0)	3(10.0)	0(0.0)	0(0.0)
常规PF组	23(76.7)	6(20.0)	1(3.3)	0(0.0)	23(82.1)	5(17.9)	0(0.0)	0(0.0)

表4 诱导化疗序贯放疗后两组患者近期疗效比较［例（%）］

组别	n	CR	PR	SD	PD	P值
改良PF组	30	25(83.3)	4(13.3)	0(0.0)	1(3.3)	
常规PF组	30	21(70.0)	9(30.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.264

2.2 毒副作用

患者均可评价毒副反应，主要毒副作用为：胃肠道反应、骨髓抑制和皮肤黏膜反应。改良PF方案组恶心、呕吐发生率低于常规PF方案组（66.7% *vs* 83.3%），尤其Ⅲ～Ⅳ度恶心、呕吐较常规PF方案组明显降低（6.7% *vs* 26.7%），两组比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。两组粒细胞、血小板、贫血下降比较差异无统计学意义（$P>0.05$），但改良PF方案组骨髓抑制较常规PF组偏高，且有1例出现Ⅳ度粒细胞减少。两组均无明显的肝肾功能损伤，差异无统计学意义（$P>0.05$）。皮肤黏膜反应主要为放疗所致。两组均未见粒细胞减少引起的发热及败血症，未发生化疗相关性死亡（表5）。

3 讨论

鼻咽癌是对化放疗治疗均相对敏感的肿瘤之一。根治性放疗在早期（Ⅰ～Ⅱ期）患者中获得较好治疗效果，然而对局部晚期（Ⅲ～Ⅳa期）的治疗效果还不尽如人意，因此，寻找有效的耐受性好的化疗药物以及放化疗结合方式成为近年来的研究重点[6]。局部晚期鼻咽癌的治疗以综合治疗为主，以同期化放疗的方式治疗局部晚期鼻咽癌对改善生存最为肯定，其对总生存率及无病生存率的显著提高得到了公认[7-8]。然而，对诱导化疗联合放疗治疗方案的报道却存在很大争议[5]。本研究旨在进一步验证该治疗模式的优劣，寻找一种较既往化疗方案效果更佳，副作用更少的治疗策略。

奈达铂为第二代铂类抗癌药，最早由日本盐野义制药公司开发，后为南京东捷药业有限公司国产化。其抗癌机制与顺铂相同：该药进入癌细胞后，其甘醇酸酯配基上的醇性氧与铂之间断裂，断裂后的配基被释放，产生多种离子型物质，这些物质与DNA结合，抑制DNA的复制，从而产生抗肿瘤活性。其抗癌谱包括：头颈部肿瘤、食管癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、卵巢癌、宫颈癌等。它的化疗指数高，肝肾毒性和胃肠反应较低，治疗过程中无需水化利尿，可用或可不用止吐剂，对年龄较大或者重要脏器功能不全的患者应用时安全性较好[13]。替加氟为氟尿嘧啶（5-FU）的衍生物，进入人体转化为5-FU而起效，在很大程度上降低了5-FU对正常细胞的危害，半衰期为5-FU的10倍以上，在组织和血液中浓度维持时间超过12 h，连续数小时静滴即可达到5-FU持续输注的效果，从而减少了因输液泵造成的经济负担，也使患者避免了持续静脉输注的不便，从而提高了患者在化疗中的生活质量[13]。亚叶酸钙作为替加氟的增效剂，更大程度上加强了该方案的治疗效果。

表5 两组方案毒副作用发生情况比较（例，$n=30$）

组别	粒细胞减少	血小板减少	贫血	恶心呕吐	腹泻	肝功能异常	肾功能异常	黏膜反应[a]	皮肤反应[a]
改良PF方案组									
0	17	16	24	10	29	30	29	0	0
Ⅰ	8	10	5	13	1	0	1	8	11
Ⅱ	3	2	0	5	0	0	0	18	16
Ⅲ	1	2	1	2	0	0	0	4	3
Ⅳ	1	0	0	0	0	0	0	0	0
常规PF方案组									
0	18	20	22	5	27	29	27	0	0
Ⅰ	6	7	6	11	3	1	2	6	10
Ⅱ	5	3	1	6	0	0	1	19	14
Ⅲ	1	0	1	5	0	0	0	5	4
Ⅳ	0	0	0	3	0	0	0	0	2
P值	0.868	0.293	0.528	0.025	0.605	1.000	0.297	0.528	0.465

a：皮肤、黏膜反应主要为放疗反应

本临床研究观察采用NDP联合FT-207治疗局部晚期鼻咽癌，在2次诱导化疗完成后评价，鼻咽部的反应率为80%，局部淋巴结的反应率为73.4%，而DDP+5-FU组的反应率分别为76.7%、71.5%，前者疗效稍高，但两组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。在诱导化疗序贯放疗完成后评价，NDP+FT-207组总有效率为96.6%，有25例获得完全缓解；而DDP+5-FU组有效率为100%，有21例获得完全缓解。从以上评价的结果来看，多数患者在诱导化疗后仅仅获得部分缓解，完全缓解的例数较少，甚至有出现病情进展的病例，而完成根治性放疗后，大多数患者均获得完全缓解，这说明根治性放疗在局部晚期鼻咽癌患者治疗中的重要地位。如何提高放射治疗技术，同时又避免太大的放疗反应，是我们今后努力的方向。在毒副反应方面，改良PF方案组的毒副反应较轻，主要为骨髓抑制和皮肤黏膜反应。其骨髓抑制，包括粒细胞减少和血小板减少，均较常规组偏重，其中2例出现Ⅲ度血小板减少，1例出现Ⅳ度粒细胞减少，但两组比较差异无显著性。皮肤及黏膜反应主要为序贯放疗后发生的反应，两组发生率相当，提示改良PF方案诱导化疗，并不增加序贯放疗后的皮肤、黏膜反应。至于胃肠道反应，改良PF组Ⅲ、Ⅳ度的发生率为6.7%，而常规PF组为26.7%，两组比较差异有显著性意义（$P<0.05$），表明改良PF组在恶心、呕吐反应方面具有优势，能明显减轻患者化疗后的胃肠反应，提高患者生活质量。此外，两组肝肾功能无明显损害，腹泻偶有发生，所有患者未出现因药物毒副反应而终止治疗或减少药物剂量的现象。

此外，在本次研究中，我们发现一些可能存在的问题值得进一步深入探讨。对鼻咽癌原发部位及淋巴结疗效的评价还需进一步细化。按照WHO实体瘤疗效标准，当病灶完全消退后方可评为完全缓解，但在实际工作中，完成放化疗的多数患者鼻咽部黏膜仍然增厚，局部淋巴结仍然肿大，特别是局部晚期的患者更加明显。其原因究竟是治疗后的早期局部炎症、局部的反应性增生，还是局部确实仍然存在肿瘤细胞，目前的指南以及相关的研究没有明确的介绍[14]。笔者认为，对此需要进一步的研究评价，对内镜活检、MRI、PET/CT等检查在该情况出现时的价值进行评估[15-16]，甚至进一步探讨放化疗后局部黏膜增厚所允许的范围。

综上所述，奈达铂联合替加氟是治疗局部晚期鼻咽癌的有效方案，同DDP+5-FU方案相比，两者在诱导化疗中的疗效相当，但前者具有一定的优势，主要表现毒副反应方面。它耐受性较好，严重的胃肠反应发生较低，使用简便，不需水化，使患者的生活质量大为改善，对顺铂耐药的患者也可选用，值得我们在临床工作中扩大病例、开展前瞻性随机对照研究进一步证实。

参考文献：

[1] Loh K S. Familial nasopharyngeal carcinoma [M]//Lu J J, Cooper J S, Lee A W M. Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management. New York: Springer, 2010: 65-70.

[2] Zhu J Y, Pfuhl T, Motsch N, *et al*. Identification of novel Epstein-Barr virus microRNA genes from nasopharyngeal carcinomas[J]. J Virol, 2009, 83(7): 3333-3341.

[3] Li Y H, Hu C F, Shao Q, *et al*. Elevated expressions of survivin and VEGF protein are strong independent predictors of survival in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. J Transl Med, 2008, 6: 1.

[4] Zeng M S, Zeng Y X. Pathogenesis and etiology of nasopharyngeal carcinoma[M]//Lu J J, Cooper J S, Lee A W M. Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management. New York: Springer, 2010: 9-25.

[5] Arango B, Castrellon A B, Perez C A, *et al*. Nasopharyngeal carcinoma: alternative treatment options after disease progression[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2010, 10(3): 377-386.

[6] Ma B B, Chan A A. Drug therapy for nasopharyngeal carcinoma: cytotoxic and targeted therapy[M]//Lu J J, Cooper J S, Lee A W M. Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management. New York: Springer, 2010: 149-160.

[7] Cooper J S. The intergroup 0099 trial for nasopharyngeal cancer: history, perceptions, and transitions[M]//Lu J J, Cooper J S, Lee A W M. Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management. New York: Springer, 2010: 161-166.

[8] Lee A W. Overview of clinical trials for nasopharyngeal carcinoma (in the English literature) [J]. Chin J Cancer, 2010, 29(8): 709-714.

[9] Lee A W, Lau K Y, Hung W M, *et al*. Potential improvement of tumor control probability by induction chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2008, 87(2): 204-210.

[10] Hui E P, Ma B B, Leung S F, *et al*. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(2): 242-249.

[11] 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Ⅲ、Ⅳa期鼻咽癌临床分析[J]. 现代肿瘤医学，2007，15(5)：626-628.

[12] 潘险峰，唐曦，徐炎华. 奈达铂联合长春瑞滨结合同步放疗治疗晚期鼻咽癌的疗效分析[J]. 现代生物医学进展，2009，9(21)：4086-4087，4085.

[13] 卫生部合理用药专家委员会，国家食品药品监督管理局药品审评中心. 中国医师药师临床用药指南[M]. 重庆：重庆出版社，2009：334，417-418.

[14] O'Sullivan B, Yu E. Staging of nasopharyngeal carcinoma[M]//Lu J J, Cooper J S, Lee A W M. Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management. New York: Springer, 2010: 309-322.

[15] Liu L, Liang S, Li L, *et al*. Prognostic impact of magnetic resonance imaging-detected cranial nerve involvement in nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer, 2009, 115(9): 1995-2003.

[16] Ng S H, Chan S C, Yen T C, *et al*. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 36(1): 12-22.

（收稿：2010-09-30 修回：2010-11-10）

（编辑 汪勤俭）