

多西他赛同步放疗与 DF 方案同步放疗 治疗晚期鼻咽癌的临床研究

430060 武汉 武汉大学人民医院肿瘤中心 潘险峰¹, 戈 伟², 郑永法

【摘要】目的 探讨多西他赛(DOC)同步放疗与顺铂(DDP)联合氟尿嘧啶(5-FU)同步放疗治疗晚期鼻咽癌的近期疗效和毒副反应。**方法** 将66例晚期鼻咽癌患者分为DOC组和DF组,每组各33例。DOC组具体为:DOC 25mg/m² 静滴,每周1次,共7次。DF组具体为:DDP 25mg/m² 静滴,d₁~d₃;5-FU 550mg/m² 静推,d₁~d₅,21天为1周期,共2个周期。放射治疗采用6MV X线和9MeV电子线(双颈分野)外照射,鼻咽靶区剂量68~72Gy/6.8~7.2周。根据实体瘤疗效评价标准RECIST 1.1评价近期疗效并计算有效率(RR),同时采用NCI CTC 3.0标准评价毒副反应。**结果** 66例患者均可评价疗效。DOC组获CR 20例、PR 10例、SD 3例,RR为90.9%;DF组获CR 21例、PR 10例、SD 2例,RR为93.9%。两组RR的差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组主要毒副反应包括中性粒细胞减少、胃肠道反应、放射性皮炎及口腔黏膜炎。DF组中性粒细胞减少和口腔黏膜炎的发生率明显高于DOC组($P < 0.05$)。**结论** DOC同步放疗治疗晚期鼻咽癌的近期疗效好,且毒副作用小,可作为晚期鼻咽癌治疗的新选择。

【关键词】 鼻咽癌; 放射治疗; 化学治疗; 多西他赛

中图分类号:R739.63 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2013)11-1001-04

Clinical observation of docetaxel and DF regimen in concurrent chemoradiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma

PAN Xianfeng, GE Wei, ZHENG Yongfa. Department of Oncology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: GE Wei, E-mail: gewei514@126.com

【Abstract】Objective To observe the short-term clinical efficacy and toxicity of docetaxel(DOC) and cisplatin plus 5-fluorouracil(DF) regimen in concurrent chemoradiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma(NPC). **Methods** Sixty-six patients with NPC were divided into DOC group and DF group with 33 patients in each group. Patients in DOC group were given DOC 25mg/m² iv, once a week for 7 weeks. Thirty-three patients in DF group were given cisplatin(25 mg/m² iv d₁-d₃) and 5-fluorouracil(550 mg/m² civ, d₁-d₅). Every 3 weeks was a cycle with a total of 2 cycles. Radiotherapy was given in the two groups. Radiation therapy was applied with 6MV X-ray and 9MeV electronic wire(double neck distinction) from external exposure, and nasopharyngeal target dose was 68-72Gy/6.8-7.2weeks. **Results** The efficacy could be evaluated in all patients. In DOC group, 20 cases were of CR, 10 of PR, 3 of SD, and response rate(RR) was 90.9%; in DF group, 21 cases were in CR, 10 in PR, 2 in SD, and RR was 93.9%. The differences of RR in the two groups had no significance($P > 0.05$). The main toxicities were neutropenia, oral mucositis, dermatitis and digestive reation. The occurrence rates of neutropenia and oral mucositis in DF group were higher than those in DOC group($P < 0.05$). **Conclusion** DOC in concurrent chemoradiotherapy for advanced NPC was with good efficacy and less toxicities, which can be used as a new option for advanced NPC.

【Key Words】 Nasopharyngeal carcinoma; Radiotherapy; Chemotherapy; Docetaxel

鼻咽癌是我国最常见的肿瘤之一,现在已有较完善的治疗模式与专家共识。对于局部晚期鼻咽

癌首选同步放化疗,但对于同步化疗的具体方案尚存在争议。本研究采用多西他赛(DOC)单药同步

1 434020 荆州中心医院肿瘤科

2 通讯作者,E-mail: gewei514@126.com

放疗对比顺铂(DDP)联合氟尿嘧啶(5-FU)同步放疗的近期疗效及毒副反应。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料 收集武汉大学人民医院肿瘤中心 2009 年 1 月至 2010 年 12 月收治的 66 例初治鼻咽癌患者,均经病理组织学检查确诊。其中男性 43 例,女性 23 例;年龄范围 20 ~ 65 岁,中位年龄 44 岁;病理类型:鳞癌 60 例,腺癌 4 例,泡沫核细胞癌 2 例;均为 III 或 IV A 期(2008 分期)。入组标准:Karnofsky(KPS)评分 > 70 分;预计生存期 > 3 个月;无放疗禁忌;均签署放、化疗知情同意书。根据治疗方案将 66 例患者分为 DOC 同步放疗组(DOC 组)和 DDP 联合 5-FU 同步放疗组(DF 组)。两组在年龄、性别、病理类型、KPS 评分等方面具有可比性($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组鼻咽癌患者的一般资料

临床病理参数	DOC 组($n = 33$)	DF 组($n = 33$)
性别		
男	23	22
女	10	11
年龄(岁)		
≥ 45	25	26
< 45	8	7
病理类型		
鳞癌	30	30
腺癌	2	2
泡沫核细胞癌	1	1
伴颈部大肿块	15	15
KPS 评分		
≥ 90	17	16
70 ~ 89	16	17
合并症		
糖尿病	3	3
高血压	4	3

1.2 方法 DOC 组:DOC 25mg/m² 静滴 3h,每周 1 次,共 7 次。化疗前 30min 常规应用 5-HT₃ 受体拮抗剂预防止吐,并行抗过敏等预处理。DF 组:DDP 25mg/m² 静滴, d₁ ~ d₃; 5-FU 550 mg/m² 静推, d₁ ~ d₅, 21 天为 1 周期,共 2 个周期。两组均于化疗第 1 天开始行同步放疗。放疗采用 6MV X 线和 9MeV 电子线外照射,先颈面联合野 DT 40Gy,后行三维适形放疗大体肿瘤靶区追加到 68 ~ 72Gy/6.8 ~ 7.2

周;颈部下颈 6MV X 线平切 40Gy,后改 9MeV 电子线,颈部有淋巴结转移区域 DT 至 70Gy,上颈无淋巴结转移区 DT 至 60Gy,下颈无淋巴结转移区 DT 至 50Gy,所有射野均不得在淋巴结上分割。治疗前均行血常规、肝肾功能、电解质及心电图检查,治疗过程中每周检查血常规 1 次,皮肤、口腔、神经毒性及胃肠道反应每周记录 1 次,肝、肾功能及心电图每 2 周检查 1 次。

1.3 近期疗效及毒副反应评价 参照 RECIST 1.1 标准评价近期疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以 CR + PR 计算有效率(RR)。按 NCI CTC 3.0 标准每周期评价毒副反应,分为 0 ~ 4 级。所有病例均在完成治疗后 1 周及 3 个月行鼻咽部 CT、电子鼻咽镜及颈部彩超进行疗效评价。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 15.0 版软件处理。计数资料用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 66 例患者均完成既定的放化疗方案,均可评价近期疗效。DOC 组获 CR 20 例,PR 10 例,SD 3 例,RR 为 90.9%;DF 组获 CR 21 例,PR 10 例,SD 2 例,RR 为 93.9%。两组 RR 的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 毒副反应 两组均出现不同程度的中性粒细胞减少、胃肠道反应、放射性皮炎及口腔黏膜炎。DF 组中性粒细胞减少和口腔黏膜炎的发生率高于 DOC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

3 讨论

鼻咽癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,其多为分化程度较低的鳞状细胞癌,对放疗敏感,早期患者的局部控制率达到 70% ~ 90%,但 T₃ ~ T₄ 期患者仅为 50%,远处转移率为 30% ~ 65%,5 年总生存率为 40% ~ 70%^[1-2]。为提高局控率及减少远处转移率,自上世纪 90 年代起开始研究将化疗应用于中晚期鼻咽癌的治疗,以期进一步提高中晚期鼻咽癌的疗效。Ma 等^[3]对 456 例局部晚期鼻咽癌的放疗联合诱导化疗疗效进行研究,结果表明诱导化疗联合放疗组对比单纯放疗组在肿瘤局部控制率(82% vs. 74%, $P = 0.04$)及肿瘤无复发生存率(58% vs. 48%, $P = 0.05$)上有明显提高,但 5 年生存率并无明

表 2 两组鼻咽癌患者的毒副反应比较

毒副反应	DOC 组				发生率 (%)	DF 组				发生率 (%)
	1 级	2 级	3 级	4 级		1 级	2 级	3 级	4 级	
中性粒细胞减少	9	6	0	0	45.5*	11	7	2	1	67.7
血红蛋白减少	11	2	0	0	39.4	12	3	0	0	45.5
血小板减少	6	3	0	0	27.3	6	2	0	0	24.2
谷丙转氨酶升高	6	2	0	0	24.2	7	3	0	0	30.3
肌酐升高	6	3	0	0	27.3	9	3	0	0	36.4
恶心呕吐	14	3	0	0	51.5	13	6	3	1	74.2
腹泻	5	0	0	0	15.2	7	1	0	0	24.2
放射性皮炎	7	6	2	0	45.5	10	6	3	0	61.3
口腔黏膜炎	13	6	1	0	60.6*	13	9	4	2	90.3
神经毒性	7	0	0	0	21.2	5	0	0	0	15.2
过敏反应	5	0	0	0	15.2	1	0	0	0	3.0
心电图异常	22	0	0	0	66.6	21	0	0	0	63.6
体重减轻 >5kg	10	0	0	0	30.3	12	0	0	0	36.4
延长治疗时间	2	0	0	0	6.1	7	0	0	0	21.2
KPS 评分下降	16	0	0	0	48.5	21	0	0	0	63.6

注:与 DF 组比较; * $P < 0.05$

显提高(62% vs. 55%, $P > 0.05$)。0099 研究显示同步放化组对比单纯放疗组,3 年生存率可提高 31%^[4],但该研究对象的病理类型中 55% 为高分化鳞癌,这与我国鼻咽癌患者的主要病理类型(90% 为低分化鳞癌)不同。0099 研究的成功使得同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌成为近年研究的热点。随后,国内外学者亦证实了同步放化疗能够显著提高中晚期鼻咽癌的疗效^[4-6]。目前,2011 年 NCCN 中国版指南仍推荐采用同步放化疗联合辅助化疗治疗局部晚期鼻咽癌。

有学者报道,同步放化疗在改善疗效的同时,不可避免地增加了急性不良反应的发生率,特别是黏膜和血液系统的不良反应,甚至出现治疗相关性死亡病例^[7-8]。李道俊等^[7]用 DC 方案同步放疗对比单纯放疗治疗局部晚期鼻咽癌,结果显示 2 年无远处转移率及生存率分别为 74.4% vs. 55.8% 和 83.7% vs. 74.4%;同步组口腔溃疡、白细胞和血小板减少、恶心、呕吐及脱发等不良反应的发生率则明显高于对照组($P < 0.05$)。因此,中晚期鼻咽癌同步放化疗中的化疗方案有待于进一步优化,以达到在不影响疗效的前提下降低毒副反应。

一些学者对同步化疗方案进行探索,尽可能在保证疗效的前提下减轻不良反应。赵于飞等^[9]采用 DDP 每周方案同步放疗治疗局部晚期鼻咽癌 67 例,同步放化疗组和单纯放疗组的 1、3 年生存率分

别为 91.4%、77.1% 和 87.1%、60.4%,两组之间差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示同步放化疗能够提高局部晚期鼻咽癌患者的生存率,且毒副反应可以耐受。

本研究采用 DOC 每周方案,同时减少每次化疗药物的使用量,期望降低急性不良反应的发生率,提高疗效,改善局部晚期鼻咽癌患者的治疗依从性。研究中将 DOC 每周方案与常规 DF 方案分别同步联合放疗治疗中晚期鼻咽癌,并进行对比,结果显示两组的近期疗效相当,分别为 90.9% 和 93.9%,与其他学者的研究结果类似^[10-13]。在中性粒细胞减少和口腔黏膜炎发生率上,DOC 组均低于 DF 组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时,DOC 组患者的平均住院时间及总费用减少,有良好的经济及社会效益。因而,本研究认为 DOC 同步放化疗治疗晚期鼻咽癌可作为临床的一种新选择。但因样本量较少及观察时间有限,未行无疾病进展生存期及总生存期的研究,该方案确切的疗效还需进一步研究。

参考文献

[1] 马 骏. 鼻咽癌治疗的研究进展[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2010, 13(2): 179-182.
 [2] 唐剑敏, 马秀梅, 侯艳丽, 等. 初治鼻咽癌调强适形放疗的疗效分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(8): 699-703.

- [3] Ma J, Mat H, Hang MH, et al. Long-Term results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (5):1350 - 1357.
- [4] Chen Y, Sun Y, Liang SB, et al. Progress report of a randomized trial comparing long-term survival and late toxicity of concurrent chemoradiotherapy with adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with stage III to IV B nasopharyngeal carcinoma from endemic regions of China [J]. *Cancer*, 2013, 119 (12):2230 - 2238.
- [5] Zhang L, Zhao C, Ghimire B, et al. The role of current chemotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma among endemic population; a meta-analysis of the phase III randomized trials [J]. *BMC cancer*, 2010, 10:558.
- [6] Perri F, Della Vittoria Scarpati G, Buonerba C, et al. Combined chemo-radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinomas [J]. *World J Clin Oncol*, 2013, 4(2):47 - 51.
- [7] 李道俊, 许新华, 薛峰, 等. DC 方案同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌疗效观察 [J]. *山东医药*, 2008, 48(13):78 - 79.
- [8] 宁雪坚, 于洪波, 冯献斌, 等. 改良同期放化疗联合辅助化疗治疗晚期鼻咽癌临床观察 [J]. *山东医药*, 2011, 51(30):82 - 83.
- [9] 赵于飞, 张红雁, 程勇, 等. 顺铂每周方案同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌 [J]. *肿瘤学杂志*, 2009, 15(4):127 - 129.
- [10] 胡芳, 邓国忠, 伍显庭, 等. PF 方案联合同步放化疗治疗 III 期鼻咽癌的临床观察 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2010, 23(6):483 - 485.
- [11] Lu X, Guo X, Hong MH, et al. Comparison of the short-term efficacy of two inductive chemotherapy regimens for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: docetaxal plus carboplatin versus 5-fluorouracil plus carboplatin [J]. *Chin J Cancer*, 2010, 29(2):140 - 144.
- [12] Wu X, Huang PY, Peng PJ, et al. Long-term follow-up of a phase III study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(8):2131 - 2136.
- [13] Perri F, Della Vittoria Scarpati G, Buonerba C, et al. Combined chemoradiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinomas [J]. *World J Clin Oncol*, 2013, 4(2):47 - 51.

收稿日期:2013-02-05; 修回日期:2013-03-06