

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.09.010

• 临床研究 •

PGC方案诱导化疗后同步放化疗治疗Ⅲ~ⅣA期鼻咽癌的Ⅱ期单中心前瞻性临床研究

吴昕, 刘磊, 段宝凤, 张恒丽, 杨莉, 李平

A Prospectively Monocentric Phase II Clinical Analysis on PGC Induction Chemotherapy Followed by Concurrent Chemoradiotherapy for Stage III-IV A Nasopharyngeal Carcinoma Patients

WU Xin, LIU Lei, DUAN Baofeng, ZHANG Hengli, YANG Li, LI Ping

Department of Head and Neck Carcinoma, Cancer Center, WestChina Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding Author: LI Ping, E-mail: leepingmd68@163.com

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and toxicities of PGC regimens (liposome paclitaxel, gemcitabine, carboplatin) followed by concurrent chemoradiotherapy in the treatment for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. **Methods** A total of 33 newly diagnosed patients with stage III-IV A nasopharyngeal carcinoma were treated with two cycles of PGC neoadjuvant chemotherapy, followed by concurrent chemoradiotherapy. Neoadjuvant chemotherapy: liposomal paclitaxel 135 mg/m² + gemcitabine 1 000 mg/m² + carboplatin, area under the curve (AUC) of 5, D1, every 3 weeks. At the 7th week, all patients began to receive intensity modulated radiotherapy (IMRT) with carboplatin AUC of 5, every 3 weeks. **Results** After two cycles of PGC induction chemotherapy, 21%(7 cases) achieved complete remission (CR), 61%(21 cases) partial remission (PR), 12%(4 cases) stable disease (SD) and 3%(1 case) progress (multiple lung metastasis). Evaluation of completed reaction 3 months after radiotherapy showed that 85% (28 cases) was CR, 12% (4 cases) was PR and 3%(1 case) was PD. 1-year overall survival (OS) was 100%. 1-year disease free survival (DFS) was 91%. Major side effects were leukopenia, thrombocytopenia reactions and liver damage, which all could be reversed. **Conclusion** PGC induction chemotherapy combined concurrent chemoradiotherapy has good curative effect and tolerable side reaction in the treatment for stage III~IV A nasopharyngeal carcinoma patients.

Key words: Nasopharyngeal Carcinoma; Induction Chemotherapy; Chemoradiotherapy; Liposomal Paclitaxel; Gemcitabine; Carboplatin

摘要: 目的 评价脂质体紫杉醇、吉西他滨、卡铂三药联合的诱导化疗 (PGC方案) 序贯同步放化疗治疗中晚期鼻咽癌患者的疗效及不良反应。**方法** 对初治Ⅲ~ⅣA期33例鼻咽癌患者, 给予2周期PGC方案新辅助化疗, 序贯同步放化疗。诱导化疗方案: 脂质体紫杉醇135 mg/m²+吉西他滨1 000 mg/m²+卡铂, 血药浓度-时间曲线下面积 (area under the curve, AUC) 取5, 第一天给药, 每三周一次。第7周开始调强放射治疗同步化疗, 卡铂AUC=5, 每三周一次。**结果** 在PGC诱导化疗两周期后评价: 7例 (21%) 完全缓解 (CR), 21例 (64%) 部分缓解 (PR), 4例 (12%) 稳定 (SD), 1例 (3%) 进展 (多发性肺转移)。放疗完成3月后评价, 28 (85%) 例CR、4 (12%) 例PR、1例 (3%) PD。1年总生存率100%, 1年无病生存率91%。主要不良反应包括白细胞下降, 血小板减少反应, 肝功能损害, 均可逆转。**结论** PGC三药方案诱导化疗序贯同步放化疗治疗Ⅲ~ⅣA期鼻咽癌疗效较好, 不良反应可耐受。

关键词: 鼻咽癌; 诱导化疗; 同步放化疗; 脂质体紫杉醇; 吉西他滨; 卡铂

中图分类号: R739.63 **文献标识码:** A

0 引言

鼻咽癌 (NPC) 流行病学方面有特征性的地域分布, 如东南亚和地中海盆地高发, 其年发病率高达 (20~30) /10万人^[1]。鼻咽癌不同于其他头颈部

肿瘤, 手术不作为首选根治方案。早期鼻咽癌患者单纯放疗可以达到根治的疗效, 但对于局部晚期 (T3,T4) 及较大淋巴结转移患者, 单纯放疗疗效差, 报道5年生存率在34%~52%之间^[2]。因此, 需要联合化疗来提高局部、区域控制率及总生存率。化疗分为新辅助化疗、同步化疗、辅助化疗。放疗同步铂类化疗已成标准治疗模式。有报道诱导化疗加同步放化疗可进一步提高局部晚期无进展鼻咽癌生存期、无复发生存期和总的生存期^[3]。

收稿日期: 2013-11-29; 修回日期: 2014-03-21

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院肿瘤中心头颈肿瘤科

通信作者: 李平, E-mail: leepingmd68@163.com

作者简介: 吴昕 (1979-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事头颈部肿瘤的放化疗

与头颈部鳞癌相似，鼻咽癌的最常见化疗方案为5-氟尿嘧啶联合顺铂，有效率为55%~65%。中位疾病进展时间为6~8月^[4]。近年来紫杉醇、吉西他滨、卡铂等药物治疗鼻咽癌患者疗效逐渐得到肯定。单药有效率分别为：34%~45%、43%、44%^[5-7]。其中紫杉醇联合卡铂有效率为75%^[8]，吉西他滨联合卡铂有效率为64%^[9]。基于两药方案比单药化疗有效率高及两药方案耐受较好，我们选取对鼻咽癌有效并且作用机制不同的三种化疗药物联用，希望有更高的有效率以及可耐受的不良反应。

本研究尝试采用脂质体紫杉醇、吉西他滨、卡铂这种新颖的诱导化疗联合同步放化疗，治疗中晚期鼻咽癌患者，取得较满意的效果，现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

患者必须经鼻咽纤维镜取活检病理证实为鼻咽低分化鳞癌。根据第七版AJCC标准分期^[10]为Ⅲ~ⅣA期，未接受过放疗的初治患者。年龄在18~70岁，体力状况评分(eastern cooperative oncology group, ECOG) ≤1分。白细胞 $>4 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞 $>2 \times 10^9/L$ ，血小板 $>8 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 $>9 g/L$ 。肝功谷草转氨酶(ALT)及谷丙转氨酶(AST) <正常值的两倍。肾功能：血清肌酐 $<140 mol/L$ 。无严重感染，无其他系统严重疾病，无妊娠。所有患者签署知情同意书。

1.2 患者基本特征

从2012年5月10日，共33例患者入组，其基本特征见表1。

1.3 疗前评估

患者治疗前需行详细病史采集和查体、血常规及生化检查、EB病毒检测、12导联心电图检查、增强鼻咽及颈部MRI和鼻咽纤维镜检查、胸部平扫CT、上腹部彩超检查、骨扫描。

1.4 治疗方案

1.4.1 化疗 2周期PGC方案新辅助化疗。用药标准脂质体紫杉醇(力朴素) $135 mg/m^2$ 配5%的葡萄糖溶液500 ml, 3 h内静脉滴入; 吉西他滨(泽菲) $1000 mg/m^2$ 配0.9%氯化钠溶液100 ml 30 min内静脉滴入; 卡铂, 按血药浓度-时间曲线下面积(area under the curve, AUC)和肌酐清除率来计算卡铂的剂量: 根据Calvert公式进行。卡铂剂量(mg) = 所设定的AUC(mg/ml/min) × [肌酐清除率(ml/min) + 25]。AUC(mg/ml/min)取值5。配5%的葡萄糖溶液500 ml; 第一天给药, 每周期21天。所有患者在脂质体紫杉醇前静推地塞米松10 mg, 预防

表1 33例中晚期鼻咽癌患者基本特征

Table1 Characteristics of 33 advanced nasopharyngeal carcinoma patients

Characteristics	n=33 (%)
Age(median year)	19-67(47)
Gender	
Male	21 (64)
Female	12 (36)
ECOG	
0	13 (39)
1	20 (61)
T staging	
T1-2	7 (21)
T3-4	26 (79)
N staging	
N0-1	13 (39)
N2-3	20 (61)
AJCC staging	
Ⅲ	15 (45)
ⅣA	18 (55)
Histological type	
Non-keratinizing squamous cell carcinoma	30 (91)
Keratinizing squamous cell carcinoma	2 (6)
Small cell carcinoma	1 (3)
EB	
Normal	28 (85)
Elevate	5 (15)
Radiotherapy	
One phase	18 (55)
Two phase	15 (45)

过敏反应, 并给予昂丹司琼止吐, 奥美拉唑抑制胃酸分泌等对症处理。2周期化疗完成后给予放疗, 同步给予卡铂, AUC取5, 化疗D1, D21, D42。

如果中性粒细胞 $<1.5 \times 10^9/L$, 血小板 $<80 \times 10^9/L$, 给予粒细胞集落刺激因子、巨核细胞集落刺激因子对症治疗。如果Ⅳ度中性粒细胞下降持续3天, 或Ⅲ度血小板下降持续3天, 下一周期化疗减量20%。如果ALT、AST大于正常值的两倍, 给予保肝治疗; 如果肌酐 $>140 mol/L$, 暂停化疗, 2周后再行评价。

1.4.2 放疗 采用6 MV-X, 调强放射治疗, 每日一次, 每周5次。按照ICRU 62号报告^[11]及中国鼻咽癌共识来勾画靶区, 放疗处方: GTVnx 74Gy/33F, 2.24Gy/F; GTVnd 70Gy/33F, 2.12Gy/F; CTV1 60Gy/33F, 1.8Gy/F; CTV2 56Gy/33F, 1.7Gy/F; CTVnd 56Gy/33F, 1.7Gy/F^[12], 见表2。

1.5 疗效和不良反应评价

放化疗中每周门诊随访, 复查血常规、生化, 查体, 记录不良反应及分级, 评价患者耐受性。2周期化疗后复查MRI评价诱导化疗疗效; 放疗完成后复查增强鼻咽及颈部MRI、鼻咽纤维镜; 放疗完成3月及1年后再次复查增强鼻咽及颈部MRI、鼻咽纤维镜、胸部平扫CT、上腹部彩超检查和骨扫描, 评价放化疗近期疗效和1年无病生

表2 鼻咽癌共识靶区建议

Table2 Consensus of Chinese nasopharyngeal carcinoma group

GTVnx	Primary tumor of imaging and clinical examination and metastasizing retropharyngeal lymph node (GTVrpn)
GTVnd	Metastasizing neck lymph node
CTV1	Including the whole mucosa of nasopharynx and GTVnx + GTVrpn+5-10 mm
CTV2	Covering CTV1 and including the following structures: parapharyngeal space, pterygopalatine fossa, foramen lacerum,oval foramen, part of nasal cavity, maxillary sinus, sphenoid sinus, the posterior ethmoid sinus, skull base, cervical spine and slope, and other high risk areas.
CTVnd	Including GTVnd and the area need to prevent metastases of neck lymph node

GTVnx:gross target volume of nasopharyngeal carcinoma; GTVnd:gross target volume of lymph node;CTV1:clinical target volume 1; CTV2:clinical target volume 2; CTVnd:clinical target volume of lymph node

存，总生存。肿瘤治疗效果按照实体瘤疗效评价标准RECIST标准^[13]进行评价，不良反应按照WHO和RTOG不良反应分级标准进行评价。

2 结果

2.1 疗效

所有的患者均按照治疗计划进行治疗。在PGC诱导化疗两周期后，进行复查评价。7例（21%）患者完全缓解（CR），21例（64%）患者部分缓解（PR），4例（12%）患者稳定（SD），1例（3%）患者进展(多发性肺转移)。

放疗完成后，复查增强鼻咽及颈部MRI和鼻咽纤维镜，24（例73%）患者完全缓解（CR），7例（21%）患者部分缓解（PR），1例（3%）患者稳定（SD），1例（3%）患者进展(多发性肺转移)。

放疗完成3月后，全面复查，确认疗效。28例（85%）患者完全缓解（CR），4例（12%）患者部分缓解（PR），1例（3%）患者进展（多发性肺转移）。放疗完成1年后随访，30例（91%）患者完全缓解（CR），3例（9%）患者进展（多发肺转移2例，多发腰椎转移1例）。1年总生存率100%，1年无病生存率91%。

2.2 不良反应

PGC新辅助化疗最常见的不良反应为骨髓抑

制及胃肠道反应。其中，9例（27%）患者发生Ⅲ~Ⅳ级白细胞下降，粒细胞下降性发热1例。4例（12%）发生Ⅲ度血小板减少反应。血红蛋白减少均为Ⅰ~Ⅱ级。消化道反应中，恶心呕吐仅有2例（6%）为Ⅲ级，腹泻仅有2例（6%）有轻微腹泻。肝功能Ⅲ~Ⅳ级反应4例（12%），皮疹2例（6%），疼痛发生率仅为3例（9%），见表3。

3 讨论

诱导化疗可以提高中晚期鼻咽癌的局部控制率并延长生存时间。诱导化疗的优点包括：（1）肿瘤未受放射治疗影响，血供良好，药物易于到达肿瘤部位；（2）可降低肿瘤负荷，改善血供，提高放射敏感度；（3）患者身体状况较好，易于耐受正规强烈化疗；（4）有利于消灭亚临床病灶，提高生存率。

目前，诱导化疗没有标准的方案。单药化疗疗效较差，双药化疗是主要的研究方向。研究报道三药及三药以上化疗方案有效率较高^[14-16]。TPF方案应用较普遍，但是顺铂的消化道反应较大，5-Fu黏膜反应较大，导致放疗中口腔黏膜反应较重，患者耐受较差。因此，需要继续寻找其他有效低毒的三药化疗方案。Leong等^[17]进行三药化疗治疗复发鼻咽癌，纳入28例复发转移的鼻咽癌患者，进行PGC

表3 33例中晚期鼻咽癌的化疗不良反应

Table3 Chemotherapy-related toxicity of 33 advanced nasopharyngeal carcinoma patients

Toxicity	Grade (n=33, %)				
	0	I	II	III	IV
Nausea and vomiting	3 (9)	22 (67)	6 (18)	2 (6)	
Diarrhea	30 (91)	2 (6)	1 (3)		
Alopecia	30 (91)	3 (9)			
Pain	30 (91)	3 (9)			
Mucocutaneous	31 (94)	2 (6)			
Fever	29 (88)	4 (12)			
WBC	7 (21)	8 (24)	9 (27)	8 (24)	1 (3)
Net	8 (24)	10 (30)	7 (21)	7 (21)	1 (3)
PLT	20 (61)	5 (15)	4 (12)	4 (12)	0
Hb	17 (52)	14 (42)	2 (6)	0	0
ALT	9 (27)	13 (39)	7 (21)	3 (9)	1 (3)
AST	18 (55)	9 (27)	4 (12)	2 (6)	0
DBIL	33 (100)	0	0	0	0
Cre	32 (97)	1 (3)	0	0	0
BUN	33 (100)	0	0	0	0

方案化疗(吉西他滨 1 000 mg/m²+紫杉醇70 mg/m²+卡铂 AUC=2.5), D1/D8, 21天重复, 总有效率为86%, CR率为11%。我们选用PGC(脂质体紫杉醇、吉西他滨、卡铂)方案进行诱导化疗, 是考虑可以更好的利用三种抗肿瘤药物不同的作用机制, 提高疗效降低不良反应。紫杉醇属有丝分裂中的微管抑制剂, 可阻断细胞于细胞周期的G₂与M期, 使癌细胞复制受阻断而死亡。但紫杉醇难溶于水, 易溶于聚氧乙基代蓖麻油(Cemophor EL)与无水乙醇的混合溶酶中, 其中Cemophor EL能释放组胺, 导致过敏反应; 还可在血液中形成微小颗粒包裹紫杉醇分子, 影响药物分子向组织间扩散, 影响抗肿瘤效应。脂质体紫杉醇是以脂质体双分子层包封紫杉醇, 避免溶酶导致的过敏反应, 减少不良反应; 同时增加了水溶性, 提高其在机体的靶向性^[18-19]。盐酸吉西他滨属细胞周期特异性抗肿瘤药。主要杀伤处于S期(DNA合成)的细胞, 同时也阻断细胞增殖由G₁向S期过渡的进程。卡铂是周期非特异性抗癌药, 直接作用于DNA, 主要与细胞DNA的链间及链内交联, 破坏DNA而抑制肿瘤的生长。卡铂与顺铂相比, 有更低的中性粒细胞及肾毒性, 使较大剂量的化疗可以耐受^[5,20]。本研究纳入局部晚期鼻咽癌患者33例, 均进行2周期PGC方案诱导化疗。诱导化疗后CR 21%, PR 64%, (CR+PR)达到85%。放疗完成3月后, 确认疗效: CR 85%, PR 12%。结果优于双药方案诱导化疗。PGC新辅助化疗最常见的不良反应为骨髓抑制及胃肠道反应。其中, 9例患者发生Ⅲ~Ⅳ级白细胞下降, 粒细胞下降性发热1例。4例发生Ⅲ度血小板减少反应。血红蛋白减少不严重。血液血毒性易于控制, 通过集落刺激因子或适当调整化疗剂量, 患者均能在1周内恢复, 未出现严重感染或死亡病例。使用粒细胞集落刺激因子。消化道反应中, 恶心呕吐反应经5-羟色胺受体拮抗剂处理后均能耐受, 腹泻不严重。肝功能Ⅲ~Ⅳ级反应4例, 经保肝药物治疗后好转。肾功能损伤, 脱发, 过敏, 疼痛较少。

综上, 脂质体紫杉醇、吉西他滨、卡铂三药化疗方案诱导化疗加同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌, 有效率较高、不良反应可以耐受, 是一种可行的方案。

参考文献:

[1] Airolidi M, Gabriele AM, Garzaro M, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in locally advanced nasopharyngeal carcinoma observed in a non-endemic population[J]. Radiother Oncol, 2009,92(1): 105-10.
 [2] Lu H, Peng L, Yuan X, et al. Concurrent chemoradiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a treatment paradigm also applicable to patients in Southeast Asia[J]. Cancer Treat Rev, 2009, 35(4): 345-53.
 [3] Chan AT, Leung SF, Ngan RK, et al. Overall survival after

concurrent cisplatin- radiotherapy compared with radiotherapy alone in local regionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst,2005,97(7):536-9.
 [4] Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Outpatient weekly chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma and distant metastasis [J]. Cancer, 1998,83(4):635-40.
 [5] Yang ES, Murphy BM, Chung CH, et al. Evolution of clinical trials in head and neck cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2009,71(1):29-42.
 [6] Zhang L,Zhang Y,Huang PY,et al. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2008, 61(1):33-8.
 [7] Chi KH, Chang YC, Chan WK, et al. A Phase II study of carboplatin in nasopharyngeal carcinoma[J].Oncology, 1997,54(3):203-7.
 [8] Tan EH, Khoo KS, Wee J, et al. Phase II trial of a paclitaxel and carboplatin combination in Asian patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. Ann Oncol, 1999,10(2):235-7.
 [9] Ma BB, Tannock IF, Pond GR,et al. Chemotherapy with gemcitabine-containing regimens for locally recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer, 2002,95(12):2516-23.
 [10] Edge S, Byrd DR, Compton CC,et al. AJCC Cancer Staging Manual[S]. 7th ed. New York: Springer, 2010.
 [11] International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50) [J]. Bethesda: ICRU, 1999.
 [12] Mao YP, Li WF, Chen L,et al. A clinical verification of the Chinese 2008 staging system for nasopharyngeal carcinoma[J]. Ai Zheng, 2009,28(10):1022-8. [毛燕萍,李文斐,陈磊,等.鼻咽癌2008分期的临床验证[J].癌症,2009,28(10):1022-8.]
 [13] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J,et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-47.
 [14] Siu LL, Czaykowski PM, Tannock IF. Phase I/II study of the CAPABLE regimen for patients with poorly differentiated carcinoma of the nasopharynx[J]. J Clin Oncol, 1998,16(7): 2514-21.
 [15] Hasbini A, Mahjoubi R, Fandi A,et al. Phase II trial combining mitomycin with 5-fluorouracil, epirubicin, and cisplatin in recurrent and metastatic undifferentiated carcinoma of the nasopharyngeal type[J]. Ann Oncol, 1999,10(4):421-5.
 [16] Taamma A, Fandi A, Azli N, et al. Phase II trial of chemotherapy with 5-fluorouracil, bleomycin, epirubicin, and cisplatin for patients with locally advanced, metastatic, or recurrent undifferentiated carcinoma of the nasopharyngeal type[J]. Cancer, 1999, 86(7):1101-8.
 [17] Leong SS,Wee J,Rajan S,et al.Triplet combination of gemcitabine, paclitaxel, and carboplatin followed by maintenance 5-fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer, 2008, 113(6):1332-7.
 [18] Yu JP, Sun SP, Ni XC, et al. Effectiveness and safety of paclitaxel liposomes plus cisplatin combined with radiotherapy for malignant tumors[J]. Ai Zheng Jin Zhan, 2010,8(2): 180-2,188. [于静萍,孙苏平,倪新初,等.紫杉醇脂质体加顺铂联合放疗治疗恶性肿瘤的疗效和安全性研究[J].癌症进展,2010,8(2): 180-2,188.]
 [19] Chen L,Zhuang ZX,Tao JL,et al.Efficacy and safety of weekly liposome-paclitaxel combined with tegafur on metastatic gastric cancer[J].Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu,2013,40(5):478-80.[陈蕾,庄志祥,陶家龙,等.每周脂质体紫杉醇联合替吉奥胶囊治疗晚期胃癌的临床疗效及安全性[J].肿瘤防治研究,2013,40(5):478-80.]
 [20] Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P,et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial[J]. Eur J Cancer, 2007, 43(9):1399-406.

[编辑: 黄园玲; 校对: 周永红]