

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.04.051

◇ 药物与临床 ◇

紫杉醇联合奈达铂诱导化疗后同步放化疗 治疗局部晚期鼻咽癌 52 例

刘婷,段爱雄,韩光锋

作者单位:安徽医科大学附属安庆医院肿瘤科,安徽 安庆 246000

通信作者:段爱雄,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为综合抗肿瘤的临床治疗,E-mail:983979159@qq.com

摘要:目的 探讨紫杉醇联合奈达铂(TP)诱导化疗序贯同步放化疗与单纯同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效和不良反应。方法 选取安徽医科大学附属安庆医院从2012年1月至2014年12月首诊为局部晚期鼻咽癌的病人102例,按随机数字表法分组,对照组50例:对病人行单纯同步放化疗;试验组52例:对病人行TP诱导化疗序贯同步放化疗,比较两组的近、远期疗效及不良反应。结果 试验组完全缓解41例,部分缓解9例,总有效率为96.2%(完全缓解:78.9%;部分缓解:17.3%),对照组完全缓解26例,部分缓解18例,总有效率为88.0%(完全缓解:52.0%;部分缓解:36.0%),两组间疗效比较采用秩和检验,差异有统计学意义($U_c = 8.228, P = 0.004$)。试验组治疗后出现白细胞减少、贫血、血小板减少、肝肾功能损害、口腔黏膜炎、皮炎、恶心呕吐反应发生率与对照组均差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组随访1、2、3年总生存率分别为100.0%、93.7%、84.7%,无疾病进展生存率分别为98.0%、91.6%、80.4%,对照组随访1、2、3年总生存率分别为94.0%、85.7%、70.1%,无疾病进展生存率分别为88.0%、75.1%、67.4%,试验组1、2、3年总生存率及无疾病进展生存率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 相比单纯同步放化疗,紫杉醇联合奈达铂新辅助化疗后序贯同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的近、远期疗效更佳,且不良反应可耐受。

关键词:鼻咽肿瘤; 前导性化疗; 化放疗; 放化疗,辅助; 紫杉醇; 奈达铂

Paclitaxel and nedaplatin neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a clinical study of 52 cases

LIU Ting, DUAN Aixiong, HAN Guangfeng

Author Affiliation: Department of Oncology, Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University,
Anqing, Anhui 246000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and adverse reactions of paclitaxel and nedaplatin (TP) neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation and simple concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. **Methods** A total of 102 patients initially diagnosed as locally advanced nasopharyngeal carcinoma in Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University from January 2012 to December 2014 were enrolled in the study and assigned into two groups according to random number table. The control group ($n = 50$) was treated with simple concurrent chemoradiotherapy, while the experimental group ($n = 52$) was treated with TP-induced chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy. The short-term and long-term effects and adverse reactions of the two groups were compared. **Results** In the experimental group, 41 patients had complete remission and 9 patients had partial remission. The total effective rate was 96.2% (total remission: 78.9%; partial relief: 17.3%). In the control group, 26 patients had complete remission and 18 patients had partial remission. The total effective rate was 88.0% (total remission: 52.0%; partial relief: 36.0%). The rank-sum test results showed that the difference in efficacy between the two groups was statistically significant ($U_c = 8.228, P = 0.004$). In terms of side effects, there was no significant difference in the incidence rates of leukopenia, anemia, thrombocytopenia, hepatic and renal insufficiency, mucositis, dermatitis and vomiting ($P > 0.05$). The 1, 2, 3-year total survival rates of the experimental group were 100.0%, 93.7% and 84.7%, respectively. The 1, 2, 3-year total survival rates of the control group were 94.0%, 85.7% and 70.1%, respectively. The 1, 2, 3-year progression-free survival rates of the experimental group were 98.0%, 91.6% and 80.4%, respectively. The 1, 2, 3-year progression-free survival rates of the control group were 88.0%, 75.1% and 67.4%, respectively. The 1, 2, 3-year total survival rates and progression-free survival rates in the experimental group were significantly higher than the control group; the differences between the 2 groups were significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Sequential

concurrent chemoradiotherapy with paclitaxel and nedaplatin in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma has better short-term and long-term efficacy and tolerable adverse side effects than simple concurrent chemoradiotherapy.

Key words: Nasopharyngeal neoplasms; Induction chemotherapy; Chemoradiotherapy; Chemoradiotherapy, adjuvant; Paclitaxel; Nedaplatin

鼻咽癌是起源于鼻咽上皮的恶性肿瘤,流行于中国沿海地区,由于生活方式改变及生活压力增大,其发病率逐年升高,2012 年全世界新发鼻咽癌 86 700 例^[1]。与其他头颈部肿瘤不同,因解剖位置深及对放疗高度敏感性导致其最核心的治疗方法是放疗,而不是手术^[2]。放疗较好的控制了局部病灶,早期单纯放疗 5 年总生存率约 80%^[3],而约 60%~70% 的鼻咽癌确诊时已经处于局部晚期了,晚期鼻咽癌 5 年生存率却很低^[4]。目前推荐使用同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌,来自 Baujat 等^[5]的荟萃分析提示同步放化疗可使局部晚期鼻咽癌 5 年生存率仅提高 4%~6%,其失败的主要原因是远处转移。因此,如何降低远处转移成为当前主要研究方向之一。据大量研究证实,诱导化疗序贯同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌,其治疗效果显著,可以降低远处转移,从而提高病人生存率^[6-8]。因此,本研究旨在探讨诱导化疗序贯同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌近、远期疗效及毒副作用,选取 102 例局部晚期鼻咽癌病人,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2014 年 12 月安徽医科大学附属安庆医院经病理确诊的初治鼻咽癌病人 102 例,均为Ⅲ期或者Ⅳ期,按随机数字表法分为试验组(52 例)及对照组(50 例),入组标准为①经病理活检确诊的非角化鼻咽癌;②分期为 T3-4N2-3M0;③年龄范围为 18~70 岁;④KPS 评分(卡氏评分,功能状态评分标准)≥70 分;⑤排除放化疗禁忌证,均签订放化疗知情同意书;⑥预期生存时间大于 6 个月。排除标准:①既往接受过放化疗;②合并有其他癌症;③严重心律失常,冠心病,精神疾病,怀孕或者哺乳期妇女。试验组与对照组的病人的性别、年龄、KPS 评分、临床分期这些基本特征方面比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法 ①诱导化疗:利用紫杉醇(135 mg/m^2 , d1)以及奈达铂(80 mg/m^2 , d1)静脉滴注,治疗前 12 h 予以口服地塞米松抗过敏,化疗中进行常规止吐、护胃等综合处理,每 3 周 1 次,行 2 周期化疗。

表 1 两组鼻咽癌病人的临床资料特征分析/例

组别	例数	性别		年龄		KPS 评分		临床分期	
		男	女	≤45 岁	>45 岁	≤80 分	>80 分	Ⅲ期	ⅣA 期
对照组	50	35	15	16	34	27	23	16	34
试验组	52	39	13	15	37	21	31	19	33
χ^2 值		0.320		0.219		1.897		0.233	
P 值		0.572		0.636		0.168		0.629	

②同步放化疗:试验组在诱导化疗结束 21 d 后行同步放化疗。放疗:调强放疗,放疗设备采用的是德国西门子全数字化、模块化高能双光子直线加速器,美国 ADAC 公司 Pinnacle 治疗计划系统,德国西门子 CT 模拟定位机,采用 CT 扫描与放疗一致的头模固定病人仰卧体位,CT 模拟定位扫描从病人头顶以上 3 mm 开始扫描到胸骨上窝水平,约扫描 100 层图像,层约 3 mm,完成后图像资料传输到治疗计划系统;靶区确定及处方剂量:鼻咽原发大体肿瘤及颈部转移淋巴结总剂量为 7 000 cGy,亚临床病灶及高危淋巴结区总剂量为 6 600 cGy,颈部预防照射区(高危淋巴结以外的颈部淋巴结)总剂量为 5 400 cGy,5 次/周,连续 6 周。同步化疗:利用奈达铂(80 mg/m^2 , d1)化疗,放疗的第 1、22、43 天予以化疗。

1.3 观察指标 观察并记录试验组和对照组的近、远期疗效及不良反应:近期疗效按肿瘤疗效评定标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以 CR + PR 为有效率。随访 1、2、3 年总生存率,1、2、3 年无疾病进展生存率以及毒副作用,治疗毒副作用采用美国国家癌症研究所的癌症治疗评价程序的常见不良事件评价标准(CTCAEV3.0)。总生存期:确诊鼻咽癌后随机分组开始到因任何原因引起死亡的时间。无疾病进展生存时间:确诊鼻咽癌后随机分组开始到肿瘤病灶出现增大或者转移的时间。

1.4 随访 全部治疗结束后 2 年以内每 3 个月随访 1 次,2 年以上 6 个月随访 1 次,随访内容主要包括:血常规、肝肾功能、肿瘤指标等血液检查、体格检查、胸腹部 CT、鼻咽及颈部 MRI、全身 ECT 骨扫描检查。所有病人均随访至 2017 年 12 月,全组无

失访病例。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计学软件包进行处理。行 Kaplan-Meier 法计算生存率。等级资料采用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较 放疗结束 3 个月,两组疗效差异有统计学意义 ($P = 0.004$)。如表 2。

表 2 两组鼻咽癌病人不同治疗方案的近期疗效比较

组别	例数	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率/%
对照组	50	26	18	3	3	88.0
试验组	52	41	9	1	1	96.2
Uc 值			8.228			
P 值			0.004			

2.2 两组毒副反应 试验组与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。如表 3。

表 3 两组鼻咽癌病人不同治疗方案的毒副作用发生情况比较/例

毒副作用	对照组 ($n = 50$)					试验组 ($n = 52$)					P 值
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	
白细胞减少	2	6	12	28	2	2	9	22	17	2	0.054
贫血	14	8	17	11	0	14	24	9	4	1	0.063
血小板减少	7	20	17	2	4	8	9	32	3	0	0.273
肝肾功能损害	13	25	7	5	0	18	19	9	6	0	0.776
黏膜炎	2	14	17	15	2	2	7	20	16	7	0.085
皮炎	1	15	17	13	4	0	29	8	9	6	0.130
恶心呕吐	2	22	16	7	3	8	19	12	3	10	0.750

2.3 两组远期疗效比较 随访截止时间为 2017 年 12 月。试验组随访 1、2、3 年总生存率分别为 100.0%、93.7%、84.7%,对照组随访 1、2、3 年总生存率 94.0%、85.7%、70.1%,绘制两组总生存率曲线图为图 1,两者差异有统计学意义 ($P = 0.036$)。试验组 1、2、3 年无疾病进展生存率,分别为 98.0%、91.6%、80.4%,对照组 1、2、3 年无疾病进展生存率 88.0%、75.1%、67.4%,绘制两组无疾病进展生存率曲线图为图 2,两者差异有统计学意义 ($P = 0.041$)。

3 讨论

由于鼻咽癌对放化疗敏感,联合放化疗是治疗局部晚期鼻咽癌的主要治疗手段,自从 INT-0009 研究和几个随机试验公布后,同步放化疗成为局部晚

期鼻咽癌的标准治疗方案^[9],然而同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的远处转移率仍较高^[10]。辅助化疗的主要作用是杀灭局部可能残留的肿瘤细胞及全身亚临床转移灶,理论上可以提高局部控制率,减少远处转移,提高生存率,然而,由于病人经历了同步放化疗的毒副反应的痛苦,辅助化疗的耐受性减低且依从性差,大约只有 60%~70% 病人能接受 2~3 周期的辅助化疗,并且多个 III 期临床试验及 meta 分析证实辅助化疗对病人生存率并没有明显改善^[11]。因此,寻找更有效,毒性更小的治疗方案已经成为当前医学界的研究热点。有关研究报告清楚表明诱导化疗病人耐受性及依从性确实大大提高,并且诱导化疗序贯同步放化疗较单纯同步放化疗可减低远处转移,提高生存率^[12],其理论背景有较快的减少肿瘤负荷及消除亚临床病灶、肿瘤血管良好对化疗更敏感、并且对放疗有增敏效果等优点^[13-14]。2009 年 Hui 等^[15]报道了一项 II 期随机临床试验,共入组 65 例局部晚期鼻咽癌病人,通过电脑随机分为试验组和对照组,试验组为 TP(紫杉醇联合奈达铂)方案(多西他赛 75 mg/m²,顺铂 75 mg/m²)诱导化疗序贯同步放化疗,对照组单纯同步放化疗,同期化疗方案为顺铂 40 mg/m²,每周 1 次,诱导化疗 3 周 1 次,共 2 周期,其研究结果提示 3 年总生存率两组差异有统计学意义,分别为 94.1%、67.7%。Zheng 等^[16]研究报告 60 例局部晚期鼻咽癌接受 2 周期的诱导化疗(奈达铂 100 mg/m²及 5-氟尿嘧啶 700 mg/m²连续泵注)后行同步放化疗,同期化疗为第 1、21、43 天行奈达铂 100 mg/m²,其 3 年无疾病进展生存率是 75%,3 年总生存率为 85.5%。本研究的主要目的是探讨诱导化疗序贯同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效,将总生存率及无疾病进展生存率作为疗效观察的主要终点,结果显示 1、2、3 年总生存率及无疾病进展生存率有显著的改善,差异有统计学意义,以上研究结果与本研究一致。

前瞻性研究表明,新辅助化疗用 PF(顺铂和 5-氟尿嘧啶)方案诱导化疗治疗鼻咽癌的有效率达到 75%,但完全缓解率相对较低,仅约 20%。近年来,TPF 方案(紫杉醇、顺铂、5-氟尿嘧啶)在头颈癌,包括鼻咽癌治疗中有较好的疗效,完全缓解率增加一倍,总有效率高达 93%。然而,TPF 诱导化疗的血液毒性,尤其是中性粒细胞减少症,相比 PF 方案显著增加,病人治疗风险增大^[17]。有关研究证实紫杉醇联合奈达铂方案广泛用于头颈部肿瘤,并取得显著疗效^[18-19]。顺铂是目前抗肿瘤活

性较强的药物之一,且广泛用于治疗多种非间质性肿瘤,但是临床使用过程中病人常出现比较严重的消化道反应及肾功能损害,而奈达铂是第二代铂类衍生物,具有抗肿瘤效果强且毒副作用小的优点。紫杉醇是一种通过抑制微管解聚,进而抑制细胞分裂和增殖作用的药物,神经毒性小,且具有显著的放疗增敏作用,在头颈部肿瘤治疗中广泛与铂类联用。因而,本研究选择了奈达铂联合紫杉醇方案诱导化疗,其是一种安全有效治疗鼻咽癌的化疗方案。

本研究结果显示采用奈达铂联合紫杉醇诱导化疗序贯同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌,病人毒副反应可耐受,且疗效显著。综上,奈达铂联合紫杉醇诱导化疗序贯同步放化疗是一种有效安全的治疗局部晚期鼻咽癌的方法,但是因为本研究随访时间较短,且入组病例数量有限,有待进一步通过大型随机试验及长期随访结果来验证。

(本文图1,2见插图4-2)

参考文献

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] LEE AW, MA BB, NG WT, et al. Management of nasopharyngeal carcinoma; current practice and future perspective[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(29): 3356-3364.
- [3] NG WT, LEE MC, CHAN AT, et al. The impact of dosimetric inadequacy on treatment outcome of nasopharyngeal carcinoma with IMRT[J]. Oral Oncol, 2014, 50(5): 506-512.
- [4] ZHANG LF, LI YH, XIE SH, et al. Incidence trend of nasopharyngeal carcinoma from 1987 to 2011 in Sihui county, Guangdong province, south China: an age-period-cohort analysis[J]. Chin J Cancer, 2015, 34(8): 350-357.
- [5] BAUJAT B, AUDRY H, BOURHIS J, et al. Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): CD004329. DOI: 10.1002/14651858. CD004329. pub2.
- [6] RIBASSIN-MAJED L, MARGUET S, LEE AW, et al. What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual patient data meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(5): 498-505.
- [7] SUN Y, LI WF, CHEN NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomized controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(11): 1509-1520.
- [8] CASANOVA M, ÖZYAR E, PATTE C, et al. International randomized phase 2 study on the addition of docetaxel to the combination of cisplatin and 5-fluorouracil in the induction treatment for nasopharyngeal carcinoma[J]. Pharmacol, 2016, 77(2): 289-298.
- [9] LEE AW, LAU WH, TUNG SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(28): 6966-6975.
- [10] 韩淑红, 于兰, 张佩娟, 等. 局部晚期鼻咽癌诱导化疗后调强放疗同期化疗疗效评价[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2013, 22(1): 47-51.
- [11] CHEN L, HU CS, CHEN XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomized controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(2): 163-171.
- [12] 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): 3053-3060.
- [13] FOUNTZILAS G, CIULEANU E, BOBOS M, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant radiotherapy and weekly cisplatin versus the same concomitant chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a randomized phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) with biomarker evaluation[J]. Ann Oncol, 2012, 23(2): 427-435.
- [14] TAN T, LIM WT, FONG KW, et al. Concurrent chemo-radiation with or without induction gemcitabine, Carboplatin, and Paclitaxel: a randomized, phase 2/3 trial in locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 91(5): 952-960.
- [15] HUI EP, MA BB, LEUNG SF, 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.
- [16] ZHENG J, WANG G, YANG GY, et al. Induction chemotherapy with nedaplatin with 5-FU followed by intensity-modulated radiotherapy concurrent with chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(5): 425-431.
- [17] LORCH JH, GOLOUBEVA O, HADDAD RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(2): 153-159.
- [18] DU J, HU C, ZHANG Y, et al. A retrospective study of paclitaxel combining nedaplatin chemotherapy for esophageal cancer[J]. Anticancer Drugs, 2015, 26(1): 101-105.
- [19] XU J, CHENG K, GUO W, et al. Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin plus paclitaxel or fluorouracil for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Survival and toxicity[J]. Head Neck, 2014, 36(10): 1474-1480.

(收稿日期: 2018-05-20, 修回日期: 2019-02-01)