

· 临床研究 ·

## 奈达铂联合 5-FU 同期调强放疗治疗鼻咽癌的疗效分析

任培蓉, 吴敬波, 张艳玲

(泸州医学院附属医院肿瘤科, 四川泸州 646000)

**摘要:**目的 探讨以奈达铂联合 5-氟尿嘧啶(5-FU)同期逆向调强放疗(IMRT)治疗鼻咽癌的疗效及不良反应。方法 回顾性分析 2007 年 8 月至 2009 年 1 月在该院初治的 30 例鼻咽癌患者的临床资料,了解以奈达铂联合 5-FU 同期 IMRT 的效果。结果 鼻咽原发灶完全缓解(CR)73.3%、部分缓解(PR)26.7%、CR+PR 为 100.0%;颈部淋巴结 CR 86.7%、PR 13.3%、CR+PR 为 100.0%。2 年总生存率 93%,局控率 93%。不良反应中消化道 3 级 1 例(3.3%);白细胞 3 级 2 例(6.7%),4 级 1 例(3.3%);口腔黏膜 3 级 10 例(33.3%);血小板、皮肤无 3 级及以上的不良反应。结论 采用奈达铂联合 5-FU 同期 IMRT 疗效好,且患者顺应性强。

**关键词:**氟尿嘧啶;放射疗法;治疗结果;毒性作用;奈达铂

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.25.018

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)25-2613-03

Effective analysis on nedaplatin plus 5-FU combined with synchronous intensity modulated radiation therapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma

Ren Peirong, Wu Jingbo, Zhang Yanling

(Department of Oncology, Affiliated Hospital, Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the efficacy and adverse reactions of nedaplatin(NDP) plus fluorouracil(5-FU) combined with synchronous intensity-modulated radiation therapy(IMRT). **Methods** The clinical data in 30 patients with nasopharyngeal carcinoma initially treated in our hospital from August 2007 to January 2009 were retrospectively analyzed for determining the curative effects of NDP plus 5-FU combined with synchronous IMRT. **Results** The nasopharyngeal primary focus obtained complete remission(CR, 73.3%), partial remission(PR, 26.7%) and CR+PR(100.0%). The cervical lymph nodes got CR(86.7%), PR(13.3%) and CR+PR(100.0%). The 2-year overall survival and the local control rate all were 93%. Among adverse reactions, gastrointestinal tract grade 3 was in 1 case(3.3%), leukocyte grade 3 in 2 cases(6.7%), leukocyte grade 4 in 1 case(3.3%), oral mucosa grade 3 in 10 cases(33.3%), without platelet and skin adverse reactions grade 3 and above. **Conclusion** NDP plus 5-FU combined with synchronous IMRT has good effects with strong compliance of patient.

**Key words:** fluorouracil; radiotherapy; treatment outcome; toxic actions; nedaplatin

鼻咽癌是一种剂量依赖性肿瘤<sup>[1]</sup>,其局部控制率的改善可通过提高肿瘤局部照射剂量来实现,但是常规放疗由于鼻咽解剖的特殊性,肿瘤部位的剂量难以提高,逆向调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)从放射物理学的角度改变照射技术,克服了常规放疗的诸多弊端,从而增加肿瘤的局部控制率。而鼻咽癌 95%以上为低分化鳞癌和未分化癌,对化疗敏感,故可通过放、化疗的联合应用提高肿瘤远处转移的控制率。目前国内外多项大型临床观察均已证实,同步放、化疗是鼻咽癌最理想的治疗模式。本文回顾性分析 2007 年 8 月至 2009 年 1 月在本院初治的 30 例鼻咽癌患者 IMRT 合并同步化疗的临床治疗效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2007 年 8 月至 2009 年 1 月本院收治的鼻咽癌患者 30 例。男 25 例,女 5 例;年龄 17~68 岁,平均 43.87 岁。KPS 评分 90 分。入组条件为:(1)病理诊断明确;(2)初治鼻咽癌患者;(3)体力状况评分标准(ECOG)=0 或 1;(4)年龄大于 18 岁;(5)白细胞大于或等于  $4.0 \times 10^9/L$ 、血小板大于或等于  $100 \times 10^9/L$ ;(6)肝、肾功能正常。病理类型:未分化 29 例,高分化 1 例;国际鼻咽癌 TNM 分期(UICC):T<sub>2</sub> 4 例、T<sub>3</sub> 17 例、T<sub>4</sub> 9 例,N<sub>0</sub> 7 例、N<sub>1</sub> 10 例、N<sub>2</sub> 12 例、N<sub>3</sub> 1 例;临床分期:Ⅲ期 19 例,Ⅳ期 11 例。

## 1.2 方法

**1.2.1 化疗方案** 采用奈达铂联合 5-氟尿嘧啶(5-FU)同期放化疗,其中奈达铂  $80 \text{ mg/m}^2$  第 1 天,5-FU  $500 \text{ mg/m}^2$  96 h

持续静脉滴注,每 4 周重复 1 次,每例患者完成 1~3 个周期。化疗期间每周检测白细胞、血小板等,一旦出现下降根据情况给予口服或静脉药物,指标正常后进行下一周期化疗。

**1.2.2 放疗** 鼻咽和上颈部(以舌骨水平分野,若分野在肿大淋巴结上,则将分界水平下移)靶体积采用 IMRT 技术照射,下颈及锁骨上淋巴引流区采用下颈前切线野常规照射。患者取仰卧体位,热塑头颈肩膜固定头颈部,螺旋 CT 模拟定位机下锁骨头下 2 cm 至头顶部扫描,层厚 3 mm,CT 扫描影像学资料通过网络传输至治疗计划系统。根据 ICRU 50 号及 62 号报告的定义,勾画靶区及危及器官。鼻咽部原发灶定义为靶区原发灶(GTVnx),颈部淋巴结转移灶定义为淋巴结区(GTVnd),高危临床靶区(CTV1)。照射范围为 GTVnx 和 GTVnd 外扩 5~10 cm,包括整个鼻咽黏膜下 0.5 cm。低危以及全部临床靶区(CTV2):包括鼻咽腔、咽旁间隙、鼻腔的后 1/3、上颌窦后部、翼腭窝、颅底、部分后组筛窦、部分颈椎或斜坡以及双上颈部淋巴结引流区。蝶窦的下半部分 CTV 在接近脑干、脊髓方向勾画时均相应缩小至 GTVnx 外 3 mm。计划靶体积(PTV):均在 GTV、CTV 基础上外扩 0.3 cm 的邻近危及器官,主要勾画脑干、脊髓、视神经、颞叶、晶体、腮腺等。授予靶体积处方剂量, GTVnx, GTVnd 68~70 Gy,下颈 50~70 Gy。由 CMS-Xio. Release 4.2.0 计划系统进行计算并优化治疗计划,治疗前对每一患者于模拟机下进行治疗计划的验证。

**1.2.3 疗效评价** 采用 WHO 的实体肿瘤疗效评价标准分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD),有效

率 = (PR 例数 + CR 例数) / 总例数 × 100%。

**1.2.4 不良反应评价** 急性不良反应, 皮肤、黏膜不良反应采用 RTOG 急性放射损伤分级标准, 系统不良反应采用 WHO 的分级标准。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS15.0 统计软件进行分析。连续性变量采用 *t* 检验, 离散型或有序变量采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 化疗完成情况** 30 例患者共完成同步化疗 66 个周期。其中, 完成 1 个周期 1 例, 2 个周期 22 例, 3 个周期 7 例。

**2.2 近期疗效** 30 例患者均可在化疗结束时评价近期疗效, 其中原发灶 CR 22 例(73.3%)、PR 8 例(26.7%); 3 个月后复查 CR 26 例(86.7%)、PR 4 例(13.3%), 有效率为 100.0%。颈部淋巴结 CR 26 例(86.7%)、PR 4 例(13.3%); 3 个月后复查 CR 27 例(90.0%)、PR 3 例(10.0%), 有效率为 100.0%。

**2.3 随访结果** 整组病例到末次随访 2009 年 9 月 1 日有 2 例患者失访, 随访率为 93.3%。28 例患者均存活。2 年的总生存率为 93.3%, 2 年的局控率为 93.3%。

**2.4 不良反应** 30 例患者不良反应, 见表 1。

表 1 30 例患者不良反应情况 [ $n(\%)$ ]

不良反应	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
消化道	10(33.3)	19(63.3)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)
血红蛋白	29(96.7)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
白细胞	8(26.7)	9(30.0)	10(33.3)	2(6.7)	1(3.3)
血小板	28(93.5)	0(0.0)	2(6.5)	0(0.0)	0(0.0)
皮肤反应	0(0.0)	22(73.3)	8(26.7)	0(0.0)	0(0.0)
口腔反应	0(0.0)	13(43.3)	7(23.3)	10(33.3)	0(0.0)

## 3 讨论

我国是鼻咽癌的高发国家, 据 WHO 统计, 全世界 80% 以上的鼻咽癌病例发生在中国, 然而就诊时 60.0%~70.0% 的患者已是 III、IV 期<sup>[2]</sup>。放疗是鼻咽癌首选的治疗方式, 但局部晚期患者, 单纯放疗的 5 年生存率仅为 32.0%~52.0%<sup>[3]</sup>, 局部复发和远处转移是造成治疗失败的主要原因。尸检研究显示鼻咽癌具有高转移趋势, 38.0%~87.0% 的患者有远端转移。4.4%~7.0% 的患者在诊断时候已经发生转移, 放疗后转移率为 20.0%~27.4%<sup>[4]</sup>。国内外大量的前瞻性随机对照研究表明: 同期放化疗的综合治疗模式是局部晚期鼻咽癌的标准治疗手段。有研究证明同步放化疗较单纯放疗有明显获益<sup>[5-6]</sup>。Hong 等<sup>[7]</sup>对 10 组随机临床试验 2 450 例晚期鼻咽癌采取不同方式化疗配合放疗的 Meta 分析得出同期化放疗可提高总生存时间(OS)。邹长林等<sup>[8]</sup>同步放化疗 Meta 分析结果显示, 同步放化疗可以减少远处转移率, 提高生存率, 但不良反应发生率也明显增高, 特别是白细胞减少是单纯放疗的 10.27 倍。其理论基础为: (1) 化疗药物的细胞毒作用可使肿瘤缩小, 改善血供及肿瘤乏氧情况; (2) 使肿瘤细胞周期同步化, 起放射增敏作用; (3) 干扰或抑制肿瘤细胞亚致死性损伤及潜在致死性损伤的修复, 与放疗起协同作用; (4) 有消灭亚临床转移灶的潜在优势<sup>[9]</sup>。顺铂联合 5-FU 的化疗方案已作为鼻咽癌放化综合治疗常用的一线方案, 但在治疗过程中常伴发较严重的胃肠道反应及肾毒性, 常使患者不能耐受从而限制了其临床应用<sup>[10]</sup>, 需要寻找更加有效且毒性较低的化疗药物及治疗方案。新药奈达铂以其广谱抗肿瘤作用, 且胃肠道反应、肾毒性明显低于顺铂被推广用于临床<sup>[9-13]</sup>, 有望取代顺铂, 目前国内相关报道不多。

奈达铂 1995 年 6 月在日本首次获准上市, 作为第 2 代铂

类药物, 其作用机制为与水结合产生多种离子型物质, 以与顺铂相同的方式与 DNA 结合, 并抑制 DNA 复制而发挥抗肿瘤作用, 其水溶性比顺铂约高 10 倍, 主要用于治疗头颈部癌、肺癌、食管癌、膀胱癌、睾丸肿瘤、卵巢癌、子宫颈癌等<sup>[14-18]</sup>。Inuyama 等<sup>[19]</sup>进行的 II 期临床研究表明奈达铂对头颈癌的有效率为 43.9%。Fujii 等<sup>[20]</sup>应用奈达铂 100 mg/m<sup>2</sup> (第 1 天) 和 5-FU 700 mg/m<sup>2</sup> (第 1~5 天) 治疗 13 例头颈部肿瘤患者, 3 例 CR, 7 例 PR, 有效率 76.9%, 3 级血小板及白细胞减少各 1 例, 1、2 级肾毒性 2 例, 消化道毒性轻微。徐瑞华等<sup>[21]</sup>进行的国产奈达铂 II 期临床研究初步结果表明, 国产奈达铂联合 5-FU 对鼻咽癌的有效率为 64.0%, 13 例顺铂耐药病例中, 奈达铂获得 30.77% 的有效率, 表明与顺铂无完全交叉耐药性, 除造血系统外, 其他不良反应低于顺铂。

很多报道已经证实 IMRT 对鼻咽癌的疗效满意。在美国, 加利福尼亚, 加州, 旧金山大学的一系列最新的研究中, 当地 4 年的无疾病进展时间 (PFS) 和 OS 分别为 97% 和 88%<sup>[22]</sup>。来自斯隆-凯特林纪念癌症中心 (MSKCC) 对 39 例患者的报道, 2 年局部控制率达到 97%<sup>[23]</sup>。香港作为一个鼻咽癌多发地区也有类似的调查结果<sup>[24]</sup>。曾雷等<sup>[25]</sup>对 IMRT 与常规放疗鼻咽癌患者生活质量的比较, 120 例鼻咽癌患者, 其中调强组 61 例, 常规组 59 例。与常规放疗比较, IMRT 改善了患者总体生活质量、角色功能、口干、口黏等, 二者比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。接受 IMRT 的患者总体生活质量较高 ( $OR = 21685; 95\% CI: 11\ 212 \sim 51\ 948$ ), 接受化疗的患者总体生活质量较低 ( $OR = 1\ 374; 95\% CI: 1\ 150 \sim 1\ 933$ ), 接受 IMRT 的患者口干症状较轻 ( $OR = 1\ 347; 95\% CI: 1\ 124 \sim 1\ 968$ )。认为与常规放疗比较, IMRT 改善了患者口干、口黏、疼痛、乏力及总体生活质量等评分。

本研究采用奈达铂联合 5-FU 同期放化疗鼻咽原发灶 CR 73.3%、PR 26.7%、有效率为 100.0%; 颈淋巴结 CR 86.7%、PR 13.3%、有效率为 100.0%。不良反应出现消化道反应 3 级 1 例, 白细胞 3 级 2 例、4 级 1 例, 口腔黏膜 3 级 10 例, 血红蛋白、血小板、皮肤反应均未出现 3 级及以上的反应。

综上所述, 奈达铂与 5-FU 结合同期 IMRT 治疗鼻咽癌疗效确切, 不良反应较轻, 患者的顺应性强、耐受性好。

## 参考文献:

- [1] 华贻军, 洪明晃, 罗东华, 等. 406 例鼻咽癌患者预后多因素分析[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(8): 435-438.
- [2] Ali H, Al-Sarrd M. Chemotherapy in advanced nasopharyngeal cancer[J]. Oncology (Williston Park), 2000, 14(8): 1223-1230.
- [3] Teo PM, Killg SF, Lee WY, et al. Intracavitary brachytherapy significantly enhances local control of early T-stage nasopharyngeal carcinoma; the existence of a dose-tumor-control relationship above conventional tumor dose[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 46(2): 445-458.
- [4] Chen Y, Liu MZ, Liang SB, et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of China[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71(2): 1356-1364.
- [5] Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by

- adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(1): 6730-6738.
- [6] Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(22): 4604-4612.
- [7] Hong RL, Ting LL, Ko JY, et al. Induction chemotherapy with mitomycin, epirubicin, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin followed by radiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(18): 4305-4313.
- [8] 邹长林, 景钊, 张薛榜, 等. 中晚期鼻咽癌同期放化疗疗效的 Meta 分析[J]. *温州医学院学报*, 2008, 38(3): 237-240.
- [9] 殷蔚伯, 谷铣之. *肿瘤放射治疗学* [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2003: 369-381.
- [10] al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(21): 277-284.
- [11] 管忠震, 徐瑞华. 奈达铂临床研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2004, 31(13): 774-779.
- [12] 王肇炎, 王尔兵. 奈达铂: 一种铂类抗癌新药[J]. *药学进展*, 2002, 26(4): 223-226.
- [13] 李汾, 李树业, 孟勇. 新一代铂类药物-奈达铂研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2004, 12(1): 74-75.
- [14] 肖天林, 刘小红, 杨超. 奈达铂联合多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(1): 81-83.
- [15] 张素芳, 常万里, 韩太山, 等. 紫杉醇联合奈达铂治疗晚期食管癌的临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(1): 94-96.
- [16] 蔡君, 李爽, 叶青青, 等. 奈达铂联合长春瑞滨治疗 65 例晚期恶性肿瘤近期疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(6): 1219-1220.
- [17] 李继东, 王舒, 肖永久, 等. 国产奈达铂联合吉西他滨治疗晚期非小细胞肺癌[J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(5): 811-812.
- [18] 佟仲生, 李淑芬, 汪旭, 等. 注射用奈达铂治疗头颈部鳞癌与食管癌及非小细胞肺癌 II 期临床试验研究[J]. *肿瘤防治杂志*, 2005, 12(23): 1779-1784.
- [19] Inuyama Y, Miyake H, Yamamoto G, et al. A late phase II clinical study of cis-diammine glycolato platinum, 254-B, for head and neck cancer [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1992, 19(6): 871-877.
- [20] Fujii M, Tokumaru Y, Imanishi Y, et al. Combination chemotherapy with nedaplatin and 5-FU for head and neck cancer [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1998, 25(1): 53-58.
- [21] 徐瑞华, 管忠震, 姜文奇, 等. 奈达铂治疗非小细胞肺癌的 II 期临床研究报告[J]. *癌症*, 2002, 21(12): 1354-1358.
- [22] 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(3): 12-22.
- [23] Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(5): 57-62.
- [24] Kam MK, Teo PM, Chau RM, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(2): 1440-1450.
- [25] 曾雷, 谢丛华, 钟亚华, 等. 调强放疗与常规放疗鼻咽癌患者生活质量的比较[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15(7): 634-639.

(收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-04-21)

(上接第 2612 页)

- ERCP 诊治指南(2010 版)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2010, 27(3): 113-118.
- [4] 张东海, 李兆申. 中国 ERCP 的常见并发症及防治研究进展[J]. *中国内镜杂志*, 2002, 8(1): 32-35.
- [5] 郭振武. *胆道外科疑难危重症学* [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1999: 512.
- [6] Madura J, Madura JA. Diagnosis and management of sphincter of Oddi dysfunction and pancreas divisum [J]. *Surg Clin North Am*, 2007, 87(6): 1417-1429.
- [7] Steven S, Amy I, David CL, et al. Postcholecystectomy biliary symptoms [J]. *J Surg Educ*, 2007, 64(4): 228-234.
- [8] 黄晓玲, 谢国庆, 李玲, 等. 超声在胆囊切除术后综合征病因诊断中的价值探讨[J]. *重庆医科大学学报*, 2005, 30(5): 736-738.
- [9] 贺锋, 岳建国, 唐佩华, 等. 多层螺旋 CT 三维胆道成像在胆囊切除术后综合征检查中的应用价值[J]. *中华临床影像学杂志*, 2004, 15(12): 696-698.
- [10] McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H, et al. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report [J]. *Ann Surg*, 1968, 167(5): 752-756.
- [11] Filip M, Saftoiu A, Popescu C, et al. Postcholecystectomy syndrome-an algorithmic approach [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2009, 18(1): 67-71.
- [12] Kawai K, Akasaka Y, Murakumi K, et al. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater [J]. *Gastrointest Endosc*, 1974, 20(4): 148-151.
- [13] Staritz M, Ewek K, Bilschenfelde KH. Endoscopic papillary dilatation (EPD) for treatment of common bile duct and papillary stenosis [J]. *Endoscopy*, 1983, 15 Suppl 1: 197-198.
- [14] 毕永林, 朱彤, 潘晓峰, 等. 胆囊切除术后综合征 116 例 ERCP 分析[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2007, 13(1): 32-34.
- [15] 林擎天. 有关胆囊切除术后综合征问题[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2005, 17(1): 3-4.

(收稿日期: 2012-02-09 修回日期: 2012-05-22)