

局部晚期鼻咽癌不同诱导化疗方案联合同期放化疗的临床研究

张佩娟 邹进军 万海涛 于 兰 张 真 韩淑红

摘 要 目的 评价 NP 方案与 FP 方案诱导化疗 + 同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的毒不良反应和疗效。方法 74 例经病理学或细胞学证实的局部晚期鼻咽癌,按随机数字表法分为两组,NP 方案化疗组和 FP 方案化疗组。NP 方案化疗组,长春瑞滨和顺铂诱导化疗两个周期,然后调强放疗同期 NP 方案化疗。FP 方案化疗组,氟尿嘧啶和顺铂诱导化疗,然后同期化疗。结果 NP 组和 FP 组的近期疗效相似。两组的 3 年总生存率、无瘤生存率、无局部、区域复发生存率及无远处转移率差异无统计学意义,分别为 84.2% 和 75.0%、71.1% 和 61.1%、89.5% 和 88.9%、81.6% 和 72.2% ($P > 0.05$)。NP 组患者的恶心呕吐、黏膜反应明显低于 FP 组 ($P < 0.05$),血液学毒性、皮肤炎及肝损伤两组比较,差异无统计学意义。结论 NP 方案诱导化疗联合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床疗效与 FP 方案相似,毒性不良反应较低,患者可耐受,临床依从性好。

关键词 鼻咽肿瘤 诱导化学疗法 调强放射疗法 同步放化疗 不良反应

[中图分类号] R739.6

[文献标识码] A

Clinical Evaluation of Induction Chemotherapy of NP or FP Plus Concurrent Chemoradiotherapy for Patients with Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. Zhang Peijuan, Zou Jinjun, Wan Haitao, et al. Department of Radiation Oncology, Qingdao Tumor Hospital, Shandong 266042, China

Abstract Objective To compare the efficacy and side effect of induction chemotherapy with NP regimen followed concurrent chemoradiotherapy with FP regimen in treating locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** From January 2005 to October 2009, 74 patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma diagnosed pathologically were randomized into NP group (38 patients) and FP group (36 patients). Patients in both groups received induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy. Induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy regimen of NP group were consist of vinorelbine $25\text{mg}/\text{m}^2$ on day 1 and day 8, DDP $25\text{mg}/\text{m}^2$ on day 1 to day 3 and FP group were consist of Fluorouracil $500\text{mg}/\text{m}^2$ on day 1 and day 5, DDP $25\text{mg}/\text{m}^2$ on day 1 to day 3. After 2 cycles of induction chemotherapy, the patients received concurrent chemoradiotherapy. The chemotherapy was recycled every 3 weeks. **Results** The short-term efficacy of NP group was similar to that of FP group. The 3-year overall survival rate, disease-free survival rate, the locoregional relapse-free survival rates and distant metastasis-free survival rates in the NP group and FP group were 84.2% and 75.0%, 71.1% and 61.1%, 89.5% and 88.9%, 81.6% and 72.2%, respectively ($P > 0.05$). The occurrence rates of cute mucositis and gastrointestinal toxicity were significantly higher in FP group than in NP group ($P < 0.05$). The hematologic toxicity, dermatitis and liver toxicity were similar in two groups. **Conclusion** The efficacy of NP regiment induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy for advanced NPC is similar to that of FP regiment. The toxicity of the former schedule is lower than that of the latter.

Key words Nasopharyngeal carcinoma; Induction chemotherapy; Intensity-modulated radiotherapy; Concurrent chemoradiotherapy; Side effect

局部晚期鼻咽癌单纯放疗预后差,虽然同期放化疗已成为局部晚期鼻咽癌的标准治疗方案,但远处转移率成为主要治疗失败原因^[1]。有研究显示诱导化疗能够降低远处转移率^[2]。因此诱导化疗联合同期

放化疗是目前研究的热点,以期望提高生存率。FP 方案是诱导化疗的标准方案,但其急性黏膜反应明显,且未能提高患者生存。文献报道长春瑞滨和顺铂对头颈部肿瘤有效率高且不良反应低,因此采用 NP 与 FP 两种方案诱导化疗,联合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌,观察两组的毒性不良反应和疗效。

材料与方法

1. 一般资料:入选标准:未行化疗、放疗、手术及分子靶向治疗;经病理学证实为鼻咽癌患者;Ⅲ、Ⅳa、Ⅳb 期(2002 年

基金项目:青岛市科技局基金资助项目[11234(6)nsh]

作者单位:266042 青岛市肿瘤医院放疗科

通讯作者:韩淑红,电子信箱:shuhonghan@126.com

AJCC 分期);初治患者年龄 18 ~ 80 岁;KPS 评分 60 ~ 100 分,预计生存时间 > 3 个月;肝、肾功能、血液系统功能均正常、心电图无明显异常;自愿签署知情同意书;愿意接受随访。2005 年 1 月 ~ 2009 年 10 月收治的局部晚期鼻咽癌患者 74 例,按随机数字表法分为 NP 方案化疗组(NP 组)和 FP 方案化疗组(FP 组)。患者年龄 20 ~ 67 岁,男性 56 例,女性 18 例。NP 组患者 38 例,中位年龄 45.6 岁,FP 组患者 36 例,中位年龄 43 岁。两组临床资料相近,具有可比性,差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

表 1 两组局部晚期鼻咽癌患者的临床资料比较

项目	NP 组	FP 组	χ^2	P
性别				
男性	28	29	0.567	0.571
女性	10	7		
年龄(岁)				
≥ 50	17	15	0.496	0.620
< 50	19	21		
临床分期				
Ⅲ期	26	23	0.047	0.963
Ⅳa	8	10		
Ⅳb	4	3		
KPS 评分				
≥ 70	32	31	0.778	0.436
< 70	6	5		

2. 治疗方法:(1)诱导化疗:两组均给予诱导化疗 2 周期。NP 组采用长春瑞滨 $25\text{mg}/\text{m}^2$, d1、d8, 静脉滴注,顺铂 $25\text{mg}/\text{m}^2$, d1 ~ d3, 静脉滴注。FP 组采用氟尿嘧啶 $500\text{mg}/\text{m}^2$ d1 ~ d5, CIV 和顺铂 $25\text{mg}/\text{m}^2$, d1 ~ d3, 静脉滴注。化疗期间给予止吐、保护消化道黏膜和营养支持等治疗。所有患者化疗前后均检查血常规、肝、肾功能、心电图。化疗每 3 周重复,2 周期后评价原发灶和颈部淋巴结转移灶疗效,并诱导化疗结束后 3 周行同期放化疗。(2)同期化疗:化疗于放疗第 1 天开始,NP 组采用长春瑞滨 $25\text{mg}/\text{m}^2$, d1、d8, 静脉滴注,顺铂 $25\text{mg}/\text{m}^2$, d1 ~ d3, 静脉滴注。FP 组采用氟尿嘧啶 $500\text{mg}/\text{m}^2$ d1 ~ d5, CIV 和顺铂 $25\text{mg}/\text{m}^2$, d1 ~ d3, 静脉滴注。两组均 21 天为 1 周期。(3)同期调强放疗:放疗前行鼻咽 CT, 鼻咽和颈部 MRI 检查。放疗采用直线加速器 6MV - X 线照射,靶区定义参考 ICRU 第 50、62 号报告原则。采用剂量体积直方图优化剂量曲线,使 95% PTV 接受处方剂量,重要组织器官如眼、脊髓等受照剂量均在耐受范围内。放疗采用常规分割,2Gy/次,1 次/日,每周 5 次,鼻咽部适形调强放疗 72 ~ 76Gy/36 ~ 38f。有局部残留则 γ 刀加量 5Gy。颈部淋巴结区预防照射量为 50Gy/25f,肿大淋巴结则加量至 60 ~ 70Gy/30 ~ 35f。颈部肿块 > 6cm 者放疗期间加用高频热疗 2 次/周,若仍有淋巴结残留则放疗结束 3 个月后行颈部淋巴结清扫术。

3. 近期疗效和不良反应评价:治疗期间每周用间接鼻咽镜检查鼻咽肿物 1 次,同时测量颈部淋巴结的消退情况。每

两周期进行全面的体格检查(包括颈部淋巴结触诊)、颈部彩超检查及肿瘤病灶测量。放疗前、中、放疗后及放疗结束后 3 个月,行头颈部 CT/MRT 检查以评价客观疗效。采用 RESICT 标准评价近期疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)和进展(PD),有效率(RR) = CR + PR。皮肤和口腔、咽黏膜急性放射损伤采用 RTOG 分级标准。化疗不良反应按常见术语标准 3.0 版评价。

4. 随访:随访采用门诊复查、住院复查及电话、信函随访,前 2 年每 3 个月进行 1 次。以后每半年 1 次。复查血常规、肝肾功能、头颈部 CT/MRI、颈腹部彩超、X 线胸片、纤维鼻内镜、骨 ECT(远处高危者)并记录不良反应。治疗后定期随访,计算 3 年生存率、无瘤生存率、无局部区域复发生存率及无转移生存率。

5. 统计学方法:生存期为化疗开始至死亡或末次随访时间,末次随访时仍存活者生存时间计算截尾值。统计学数据处理采用 SPSS 13.0 软件包,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。生存率采用 Kaplan - Meire 法,Log - rank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗完成情况:74 例患者均完成两周期诱导化疗及同步放化疗。其中 NP 组 3 例患者完成两个周期同期化疗,35 例患者完成 3 个周期同步化疗。FP 组 5 例患者完成两个周期同期化疗,31 例患者完成 3 个周期同步化疗。NP 组 2 例,FP 组 8 例同期化疗延迟时间 > 1 周,NP 组 2 例,FP 组 5 例同期化疗延迟时间 > 两周,两组病例化疗依从性比较差异有统计学意义。

2. 近期疗效:同期放化疗后 3 个月,评价疗效,两组有效率均为 100%。(1)鼻咽部肿瘤缓解情况:NP 组 CR36 例,PR 2 例,FP 组 CR 32 例,PR 4 例。两组的鼻咽部肿瘤完全缓解率分别为 94.7%、88.9% ($P > 0.05$)。NP 组 N0 患者 3 例,FP 组 N0 患者 2 例,参加区域淋巴结疗效评估患者分别为 35 例和 34 例。(2)区域淋巴结缓解情况:NP 组 CR 33 例,PR 2 例,FP 组 CR 30 例,PR4 例,两组的区域淋巴结完全缓解率分别为 94.3%、88.2% ($P > 0.05$)。两组近期疗效相似,差异均无统计学意义。

3. 生存率:随访时间 5 ~ 60 个月,中位随访 46 个月,随访至 2012 年 10 月。两组随访率 100%。NP 组和 FP 组 3 年总生存率、无瘤生存率、无局部、区域复发生存率、无远处转移率相似,差异无统计学意义,分别为 84.2% (32/38) 和 75.0% (27/36) ($P > 0.05$)、71.1% (27/38) 和 61.1% (25/36) ($P > 0.05$)、89.5% (34/38),88.9% (32/36) ($P > 0.05$) 和 81.6% (31/38) 和 72.2% (26/36) ($P > 0.05$)。

4. 不良反应:两组常见的不良反应主要是血液学毒性、消化道反应、皮肤黏膜反应和肝损伤。NP 组患者的恶心呕吐、黏膜反应明显低于 FP 组,血液

学毒性、皮肤炎及肝损伤两组比较,差异无统计学意义(表 2)。

表 2 两组患者不良反应比较

不良反应	NP 组 (n = 38)			FP 组 (n = 36)			χ^2	P
	0 级	1 ~ 2 级	3 ~ 4 级	0 级	1 ~ 2 级	3 ~ 4 级		
白细胞计数减少	2	28	8	4	25	7	1.004	0.577
血红蛋白减少	22	15	1	22	14	0	0.938	0.619
血小板计数减少	23	13	2	23	12	1	0.504	0.485
恶心、呕吐	17	18	3	3	25	8	13.707	0.001
黏膜炎	0	33	5	0	24	12	4.875	0.028
皮肤炎	0	34	4	0	29	7	1.404	0.239
肝损伤	31	6	1	30	5	1	0.021	0.967

讨 论

70% 鼻咽癌诊断时已是局部晚期,综合治疗是晚期鼻咽癌的主要治疗手段^[3]。同步放化疗是局部晚期鼻咽癌目前的标准治疗方案,多项临床研究显示同步放化疗较单纯化疗及单纯放疗能提高患者的生存率^[4,5]。但同步放化疗后的局部晚期鼻咽癌患者远处转移率高达 36% 以上,已成为治疗失败的重要因素^[6]。目前多项随机临床研究均显示了诱导化疗可消灭远处微小转移灶,降低远处转移率^[7],而且已有 II 期临床研究结果显示,诱导化疗联合同期放化疗可使局部晚期鼻咽癌患者生存获益^[8]。因此诱导化疗联合同步放化疗成为局部晚期鼻咽癌新的研究热点,期望降低远处转移率,提高患者生存。FP 方案是目前鼻咽癌常用的诱导化疗方案,但 5 - FU 化疗后多数患者黏膜反应明显,联合放疗时患者口腔黏膜损伤加重,导致患者耐受性及临床依从性降低,且未提高患者总生存。近年来 TP 方案诱导化疗取得了较 PF 方案更高的有效率,但其血液学毒性发生率明显升高^[9]。Chua 等^[10]使用 TP 方案治疗复发转移鼻咽癌,78.9% 的患者出现 4 度中性粒细胞减少。因此需进一步探索新的有效且患者耐受性好的诱导及同期化疗方案。长春瑞滨单药对头颈部肿瘤的有效率高达 30%,长春瑞滨联合顺铂治疗鼻咽癌的有效率为 71.4%,而且对 FP 方案治疗失败的病例有效率达 41%^[11]。本研究采用 NP 与 FP 两种方案诱导化疗 + 同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌,结果显示 NP 组及 FP 组诱导化疗后及同期放化疗后的有效率均为 100%,两组患者肿瘤完全缓解率相似,近期疗效比较无统计学差异($P > 0.05$)。NP 组和 FP 组的 3 年总生存率、无瘤生存率、无局部、区域复发生存率及无远

处转移率分别为 84.2% 和 75.0%、71.1% 和 61.1%、89.5 % 和 88.9%、81.6% 和 72.2%,两组结果差异无统计学意义($P > 0.05$)。

本研究中两组常见不良反应是血液学毒性、消化道反应、皮肤黏膜反应和肝损伤。NP 组的恶心、呕吐、黏膜反应 NP 组明显低于 FP 组,尤其是 III ~ IV 度反应。在血液学毒性、皮肤炎及肝损伤方面两组差异无统计学意义。在治疗完成情况方面,两组患者均完成两周期诱导化疗($P < 0.05$)。在同期放化疗中,NP 组化疗依从性好于 FP 组。FP 组的 III 度以上的恶心呕吐、黏膜反应明显导致患者化疗延迟,临床治疗依从性下降。NP 组的 III ~ IV 度白细胞计数降低 21%,血小板降低 5.3%,与 FP 组相似,血液学毒性不良反应明显低于文献报道的 TP 方案^[9]。

适形调强放疗是近年广泛应用于头颈部肿瘤尤其是鼻咽癌的放疗新技术。IMRT 与常规二维放疗及 3DCRT 相比,具有适形度高,物理剂量分布优势,最大限度的提高了肿瘤控制率,且能降低周围正常组织的照射剂量,有效保护唾液腺、皮肤、黏膜和其他邻近正常组织^[12]。本研究中应用 IMRT 的 NP 组和 FP 组的 3 年局部控制率分别为 89.5% 和 88.9%,均较常规放疗高。两组患者 III ~ IV 度的黏膜炎发生率为 13.2% 和 33%,较常规二维放疗明显减少。汪晓洁等^[13]采用 FP 方案诱导化疗联合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的 III ~ IV 度的口腔黏膜炎发生率为 38.1% 高于本研究中 FP 组的 33%,主要原因可能与采用放疗技术不同有关。

本研究结果表明,NP 方案诱导化疗联合同期放化疗,取得了较好的疗效 3 年无复发生存率为 87.1%,3 年总生存率为 82.3%,高于文献报道的单

纯放疗或同步放化疗^[14,15]。NP 方案诱导化疗联合同期放化疗的 3 年总生存率、无瘤生存率、无局部、区域复发生存率及无远处转移率结果均高于 FP 方案,其差异无统计学意义,可能与入组病例数较少有关。NP 方案诱导化疗联合同期放化疗的不良反较 FP 方案轻,较氟尿嘧啶类、紫杉类药物的腹泻、口腔炎和黏膜炎等毒不良反应轻,患者耐受性及临床依从性较好。

综上所述,NP 方案诱导化疗联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床疗效及生存率与 PF 方案相似,毒不良反应较低,患者临床依从性好,是值得进步扩大病例数,进行多中心的随机研究来探索和证实。

参考文献

- 1 Komatsu M, Tsukuda M, Matsuda H, *et al.* Comparison of concurrent chemoradiotherapy versus induction chemotherapy followed by radiation in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32: 681 – 686
- 2 Chua AT, Ma J, Sham JS, *et al.* Long – time survival after cisplatin – based induction chemotherapy and radiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 1118 – 1124
- 3 陈海霞,金凤,吴伟莉,等. 时间调节诱导化疗联合放疗治疗鼻咽癌的单中心 II 期随机临床研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(6): 336 – 339
- 4 Langendijk JA, Leemans CR, Burer 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
- 5 杨安奎,刘天润,郭翔,等. 同步放化疗与单纯放疗在晚期鼻咽癌中疗效比较的 Meta 分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2008, 43(3): 218 – 223
- 6 Wong ASC, Soo RA, Lu JJ, *et al.* Paclitaxel, 5 – fluorouracil and

hydroxyurea concurrent with radiation in locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17: 1152 – 1157

- 7 Hareyama M, Sakasa K, Shirato H, *et al.* A prospective, randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer*, 2002, 94: 2217 – 2223
- 8 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
- 9 谢方云,邹国荣,胡伟汉,等. TP 方案诱导化疗后同期 TP 与 DDP 治疗局部晚期鼻咽癌的对照研究[J]. *癌症*, 2009, 28(3): 279 – 285
- 10 Chua DT, Sham JS, Au GK. A phase II study of docetaxel and cisplatin as first – line chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2005, 41(6): 589 – 595
- 11 何鸿鸣,黄雪珍. 长春瑞滨联合顺铂方案治疗晚期鼻咽癌的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 10(3): 298 – 299
- 12 O’Meara WP, Lee N. Advances in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Current Opinion in Oncology*, 2005, 17: 225 – 230
- 13 汪晓洁,寿涛,刁宪民,等. 长春瑞滨诱导化疗联合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(24): 4451 – 4453
- 14 Zhang L, Zhao C, Ghimire B, *et al.* The role of concurrent chemoradiotherapy 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
- 15 Bertrand B, Helene A, Jean B, *et al.* Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta – analysis of eight randomized trials and 1753 patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(1): 47 – 56

(收稿日期:2013 – 07 – 22)

(修回日期:2013 – 08 – 27)

地塞米松对体外培养足细胞 nephrin 磷酸化的影响

聂国明 邹敏书 余 健 罗莉漫 徐洪涛 毛娇娇

摘 要 目的 nephrin 磷酸化在维持正常足细胞结构和功能上起重要作用。糖皮质激素是治疗原发性肾小球疾病蛋白尿的最常见药物。本研究观察地塞米松(dexamethasone, Dex)对体外培养足细胞 nephrin 磷酸化的影响。**方法** 体外培养的足细胞给予不同浓度 Dex(0、1、10、100nmol/L)处理 24h, 100nmol/L Dex 处理足细胞不同时间(0、12、24、36h), Dex (100nmol/L)与足细胞一起培养,分别加入糖皮质激素受体拮抗剂及盐皮质激素受体拮抗剂,小干扰 RNA(siRNA)沉默 Nck 或 Fyn 的表达,采用抗 pY1228 nephrin 抗体应用免疫印迹分别测定 nephrin 磷酸化水平的表达变化。**结果** 10、100nmol/L Dex 处理足细胞明显增加 nephrin 的磷酸化,100nmol/L Dex 与足细胞孵育 24、36h 明显增加 nephrin 的磷酸化,100nmol/L Dex 与足细胞孵育 24h 导致 nephrin 磷酸化明显增加,这种增加可被糖皮质激素受体拮抗剂所抑制,但不被盐皮质激素受体拮抗剂所抑制。100nmol/L Dex 与足