

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2011.11.020

替吉奥胶囊联合奈达铂及紫杉醇治疗远处转移鼻咽癌疗效观察

李远东¹, 吴 灿¹, 余汉毅¹, 许晓峰², 黄壬峰²

Clinical Efficacy of Compound Tegafur Capsule Plus Nedaplatin and Paclitaxel in Treatment of Patients with Distant Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma

LI Yuan-dong¹, WU Can¹, YU Han-yi¹, XU Xiao-feng², HUANG Ren-feng²

1. Department of Oncology, Shaoguan Hospital of Guangdong Medical College, Shaoguan 51200, China, 2. Department of Radiotherapy

Corresponding Author: WU Can, E-mail: 76991973@qq.com

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and toxicity Compound tegafur capsule(S-1) plus Nedaplatin and Paclitaxel (SNP) regimen in the treatment of distant metastatic nasopharyngeal carcinoma. **Methods** Twenty-one patients with distant metastatic nasopharyngeal carcinoma were enrolled and treated with S-1 capsule 80 mg/m² twice daily for 14 days plus nedaplatin 80 mg/m² and paclitaxel 135 mg/m² by intravenous drip on d1. Treatment was administered every 3 weeks for 2~4 cycles. **Results** The total effective rate was 71.4%. Three cases were complete response(14.3%), 12 cases were partial response (57.1%), 5 cases was stable disease (23.8%), 1 case were progressing disease (4.8%). The main adverse effect was myelosuppression, such as grade III~IV neutropenia in 71.5% of all cases and grade II~III thrombocytopenia in 52.3% of all cases. Other adverse effects could be tolerated. **Conclusion** SNP regimen was a safe and effective therapy for patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma although the long-term effects still need further evaluation.

Key words: Nasopharyngeal neoplasms; Compound tegafur capsule; Nedaplatin; Paclitaxel

摘要:目的 评价替吉奥胶囊(compound tegafur capsule, S-1)联合奈达铂(NDP)及紫杉醇(PTX)方案治疗晚期鼻咽癌的临床疗效及不良反应。**方法** 治疗晚期远处转移鼻咽癌患者 21 例,给予 S-1 80 mg/m²,分 2 次,餐后口服,d1~14; NDP 80 mg/m² 及 PTX 135 mg/m² 静脉滴注,第 1 天;每 4 周为 1 周期,所有患者均治疗 2~4 周期,按 RECIST 1.1 标准评价客观疗效和不良反应。**结果** CR 3 例(14.3%),PR 12 例(57.1%),SD 5 例(23.8%),PD 1 例(4.8%),RR 71.4%。该方案最主要的不良反应为骨髓抑制,III~IV 度粒细胞减少占 71.5%;II~III 度血小板下降占 52.3%,其余不良反应则可以耐受。**结论** 替吉奥联合奈达铂、紫杉醇治疗晚期远处转移鼻咽癌的近期临床疗效较好,不良反应可以耐受,值得临床进一步研究验证。

关键词: 鼻咽肿瘤;替吉奥胶囊;奈达铂;紫杉醇

中图分类号: R739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2011)11-1296-03

0 引言

鼻咽癌是我国华南地区常见的恶性肿瘤,放射治疗是其首选和主要的治疗手段。早期鼻咽癌单纯放疗后生存率达 80%以上,而局部晚期鼻咽癌即使采用放化疗综合治疗,仍有 20%~30%患者治疗失败,原因主要为局部复发和远处转移^[1]。对于晚期

远处转移和治疗后远处转移的鼻咽癌,主要采取以化疗为主的综合治疗手段。目前认为 5-Fu + DDP 是一线标准方案,但其有效率不甚理想。近几年来替吉奥、铂类、紫杉类药物在头颈癌的治疗中逐渐显示出一定的优势。自 2009 年 6 月—2010 年 9 月,我们率先应用国产替吉奥(维康达,山东鲁南制药)联合奈达铂及紫杉醇治疗晚期鼻咽癌 21 例,取得了明显的临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收稿日期:2010-11-22;修回日期:2011-05-31

作者单位:1. 512000 广东韶关,广东医学院附属韶关医院肿瘤科,2. 放疗科

通信作者:吴灿, E-mail: 76991973@qq.com

作者简介:李远东(1964-),男,本科,主治医师,主要从事晚期肿瘤的综合治疗研究

共收治晚期远处转移鼻咽癌患者 21 例,男 16 例,女 5 例。年龄 33~64 岁,中位年龄 45 岁。原发灶均经病理诊断,明确为非角化性鳞癌 14 例,未分化癌 7 例。所有患者均曾行鼻咽局部根治性放疗,其中 7 例曾行 DDP + 5-Fu 辅助化疗。入组病例中存在肝转移 12 例,肺转移 10 例,骨转移 7 例。肺门及腹腔淋巴结转移多与脏器转移合并存在,未列其中。其中单脏器转移 14 例(肝、肺、骨转移各 6、5、3 例),多脏器转移 7 例。所有病例均符合以下条件:有可评价的肿瘤病灶(如 MRI、CT、ECT、X 线、B 型超声等检查结果);活动状态 Karnofsky 评分 ≥ 80 分;预计生存时间 >3 月;血常规、肝肾功能、心电图等检查结果基本正常;无脑转移;全身无活动性感染。所有患者的签署知情同意书并愿意接受随访。

1.2 治疗方法

所有病例均采用 SNP 方案联合化疗(S-1 80 mg/m²,分 2 次,餐后口服,d1~14;NDP 80 mg/m²及 PTX 135 mg/m²静脉滴注,d1;每 4 周为 1 周期)。化疗前一天开始常规使用地塞米松 7.5 mg,口服,2 次/天,连服 3 天,预防紫杉醇过敏反应和水钠潴留综合征。使用奈达铂时常规水化利尿 3 天,化疗前静推 5-HT₃受体拮抗剂预防胃肠道反应,以及保肝及支持对症治疗等。化疗后 48 h 根据患者血象情况选择性予以重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)预防粒细胞下降及升白治疗。每 4 周为一个疗程,完成 2 个疗程后做出疗效评价。无疾病进展、可耐受化疗的患者继续化疗 2 疗程后再评价疗效。

1.3 疗效评价

以国际抗癌联盟(UICC)实体瘤客观疗效评价标准分为完全缓解(CR)、缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。不良反应评价采用 WHO 毒性分级标准,分为 0~Ⅳ度。

2 结果

2.1 近期疗效

21 例患者经接受 SNP 联合方案治疗 2~4 个疗程后,CR 3 例(14.3%),PR 12 例(57.1%),SD 5 例(23.8%),PD 1 例(4.8%)。总有效率 71.4%,临床获益率(CR + PR + SD)为 95.2%。3 例 CR 患者全部为肺转移病例,1 例 PD 患者为包括肝的多脏器转移病例。

2.2 不良反应

按 WHO 毒性分级标准(0~Ⅳ度),所有病例象均发生不同程度的骨髓抑制,以中、重度骨髓抑制

为主,Ⅲ~Ⅳ度粒细胞减少占 71.5%;Ⅱ~Ⅳ度血小板下降占 52.3%;其次为恶心呕吐、口腔溃疡、脱发,其余各项不良反应均较轻,见表 1。

表 1 SNP 方案治疗 21 例晚期鼻咽癌患者不良反应
临床观察(n,%)

Table 1 Side effects of 21 cases of advanced nasopharyngeal carcinoma after chemotherapy with SNP regimen(n,%)

Side effects	0	I	II	III	IV
Leukopenia	0	1(4.8)	5(23.8)	9(42.9)	6(28.6)
Thrombocytopenia	1(4.8)	9(42.9)	7(33.3)	4(19.0)	0
Anaemia	2(9.5)	6(28.6)	9(42.9)	4(19.0)	0
Nausea and vomiting	1(4.8)	11(52.4)	7(33.3)	2(9.5)	0
Oral mucositis	5(23.8)	9(42.9)	5(23.8)	2(9.5)	0
Diarrhea	7(33.3)	9(42.9)	5(23.8)	0	0
Alopecia	6(28.6)	11(52.4)	4(19.0)	0	0
Hepatic dysfunction	7(33.3)	9(42.9)	5(23.8)	0	0
Renal dysfunction	16(76.2)	5(23.8)	0	0	0
Fever	12(57.1)	7(33.3)	2(9.5)	0	0
Skin reaction	18(85.7)	3(14.3)	0	0	0

3 讨论

鼻咽癌是我国南方最常见的头颈部恶性肿瘤,绝大部分为低分化或未分化型鳞癌,其恶性程度高,生长快,易发生远处转移。鼻咽癌对化学治疗较敏感,对于复发或转移鼻咽癌,化疗是重要的有时甚至是唯一的手段。以铂类为基础的联合化疗方案在晚鼻咽癌的治疗中取得了较好疗效,客观有效率为 30%~80%,其中 5-Fu + DDP 或 CF + 5-Fu + DDP 方案是一线标准方案。近年来有学者在治疗晚期鼻咽癌时在以顺铂为基础的方案上尝试加用一些新药,如紫杉类、吉西他滨、诺维本等,取得了一定的临床疗效^[2-3]。

S-1 是第三代氟脲嘧啶衍生物口服抗癌剂,主要适应症为胃癌和头颈部癌,它包括替加氟(FT)和两种生化修饰剂:吉美嘧啶(gimeracil, CDHP)及奥替拉西(oteracil potassium, OXO),按 1 : 0.4 : 1 (摩尔比值)组成,FT 是 5-Fu 的前体药物,在肝脏经细胞色素 P450 系统作用生成 5-Fu,具有优良的口服生物利用度,半衰期长达 12h。CDHP 能够抑制二氢嘧啶脱氢酶,阻止 5-Fu 不被降解。S-1 代谢后在血中产生 5-Fu 的持效时间保持较长,其半衰期为(13.1 $\pm$ 3.1)h,平均滞留时间为(13.2 $\pm$ 1.7)h,从而取得了与 5-Fu 持续静脉输注类似的疗效。OXO 的作用是能够特异性抑制肠道黏膜细胞内乳清酸核糖转移酶,阻断 5-Fu 的磷酸化,而 5-Fu 的磷酸化产物是造成 5-Fu 胃肠道不良反应的主要原因。

目前,国内应用 S-1 治疗头颈癌的研究比较少,日本一项最新的临床研究提示 S-1 单药用于头颈部肿瘤初期化疗后残留患者的有效率为 55.6%^[4],另一项 I/II 期临床研究联合应用 S-1 和顺铂治疗进展期和再发性头颈癌的有效率为 67.7%^[5]。奈达铂是第二代铂类化合物,对多种实体瘤有较好疗效,多中心研究结果显示,其对头颈鳞癌有效率 42.2%(38/90),胃肠道反应及肾毒性较顺铂轻^[6]。而紫杉醇作为抗有丝分裂的细胞毒药物,目前已广泛用于头颈癌的治疗中,其联合顺铂治疗复发、转移性头颈癌的缓解率有 41.1%^[7],联合 5-Fu 治疗同类病例的缓解率达 65%^[8]。因此,S-1 联合 NDP 及 PTX(SNP) 治疗晚期鼻咽癌可能取得更好的疗效。

本研究中 21 例晚期鼻咽癌采用 SNP 方案化疗,CR 3 例,PR 12 例,总有效率 71.4%,临床获益率(CR+PR+SD)为 95.2%。其中 3 例 CR 患者全部为肺转移病例,1 例 PD 患者为包括肝的多脏器转移病例。肺转移患者与骨、肝转移患者相比,有效率及生存期均较好。而且该组中 4 名难治病例,既往均接受含 DDP 的化疗多次,其中 3 例达 PR,说明此方案具有很好的疗效,而且与 DDP 无完全交叉耐药。文献报道 PF 方案治疗头颈部癌的有效率为 30%~35%^[9],而我们研究报道的化疗方案的有效率远远高于 PF 方案,可见新药的联合化疗可能取得疗效的进一步提高。S-1、NDP 和 PTX 等新药治疗鼻咽癌已逐渐显示出较好的疗效,尤其是对于复发及难治性的鼻咽癌。因此 S-1 联合一个或两个新药治疗头颈部鳞癌是以后的发展方向。

我们研究初步显示,NDP 方案不良反应较大,但可以耐受。最近,一项 III 期临床随机对照研究(TAX324)报告 PF 方案不良反应主要是 III~IV 级白细胞下降、II~III 度血小板下降、口腔黏膜炎和恶心呕吐,发生率分别为 56%、9%、38% 和 36%^[10]。相比较,NDP 骨髓抑制较 PF 重,III~IV 度白细胞减少占 71.5%,其中 2 例(9.5%)患者出现粒细胞缺乏性发热,需接受抗生素治疗,但通过积极升白(G-CSF 或 GM-CSF)治疗后患者粒细胞数均能较快上升,可以耐受下一疗程化疗;II~III 度血小板下降占 52.3%,一般不需特殊处理,停止化疗后一段时间即可恢复,个别患者给予促血小板生成药物后亦能恢

复;另外,除其中 1 例粒细胞缺乏性发热患者合并 III 度腹泻外,其余患者的恶心呕吐、口腔黏膜炎、腹泻、脱发等各项不良反应均可以耐受。患者耐受性及依从性较好,可重复应用,本组所有患者均能顺利完成 2~4 个周期的 SNP 方案联合化疗,未有患者中断治疗。

综上所述,国产替吉奥(S-1)胶囊联合奈达铂、紫杉醇治疗晚期鼻咽癌近期临床疗效较好,不良反应可以耐受,是一个安全有效的方案。由于本研究随访时间较短,难以准确判断 SNP 方案对晚期远处转移鼻咽癌患者生存期的改善情况,但仍能从近期随访结果预测该方案可以改善预后。具体疗效值得临床进一步研究验证。

参考文献:

- [1] Kwong D, Sham J, Choy D. The effect of loco-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the nasopharynx; an analysis of 1301 patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 30(5): 1029-1036.
- [2] Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, et al. Phase II trial of paclitaxel, ifosfamide, and Cisplatin in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(4): 1325-1330.
- [3] 杨瑜,肖锦榕,林剑扬,等. 顺铂紫杉醇与顺铂长春瑞滨治疗晚期鼻咽癌的疗效比较[J]. *福建医科大学学报*, 2004, 38(4): 464-466.
- [4] Shirasaki T, Maruya S, Namba A, et al. Treatment results of chemotherapy with S-1 for head and neck cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36(2): 237-240.
- [5] Fujii M. Combination therapy with S-1 and CDDP for head and neck cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2006, 33 (Suppl 1): 150-154.
- [6] 周际昌主编. 实用肿瘤内科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 398.
- [7] Adamo V, Ferraro G, Pergolizzi S, et al. Paclitaxel and cisplatin in patients with recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncology*, 2004, 40(5): 525-531.
- [8] 潘达超,梁启廉,张英. 紫杉醇加 5-氟尿嘧啶持续滴注治疗晚期鼻咽癌[J]. *实用癌症杂志*, 2002, 17(4): 407-409.
- [9] Khattab J, Urba SG. Chemotherapy in head and neck cancer. Overview of newer agents[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1999, 13(4): 753-768.
- [10] Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(17): 1705-1715.

[编辑校对: 安 凤]