

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2014.16.0923

·论著·

不同剂量希罗达维持性治疗晚期鼻咽癌的临床研究

谭洁媚¹, 李明毅¹, 梁颖²

(1. 江门市中心医院 中山大学附属江门医院肿瘤科, 广东 江门 529000;

2. 中山大学附属肿瘤医院内科, 广东 江门 529000)

【摘要】目的 探讨应用不同剂量希罗达维持性治疗晚期鼻咽癌的疗效及不良反应。方法 120例确诊晚期鼻咽癌患者随机分为三组,每组40例。对照组患者应用紫杉醇135 mg/m²+顺铂80 mg/m²,d1,每3周为一个周期,连用4个周期。高剂量维持组患者应用紫杉醇135 mg/m²+顺铂80 mg/m²,d1,每3周为一个周期,连用4个周期;尔后应用希罗达1 000 mg/m² bid, d1~14,进行维持治疗直至疾病进展。低剂量维持组患者应用紫杉醇135 mg/m²+顺铂80 mg/m²,d1,每3周为一个周期,连用4个周期;尔后应用希罗达1 000 mg/m² qd, d1~14,进行维持治疗直至疾病进展。结果 120例均可评价疗效。对照组、高剂量维持组和低剂量维持组的有效率分别为45.0%(18/40)、50%(20/40)和47.5%(19/40);中位进展时间为(5.650±0.207)个月、(8.900±0.849)个月和(8.400±1.684)个月;中位生存时间为(11.3±0.434)个月、(17.8±1.641)个月和(16.9±3.422)个月;1年生存率分别为27.5%(11/40)、70.0%(28/40)和52.5%(21/40)。三组患者的有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$),但1年生存率、中位进展时间和中位生存时间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。高剂量维持组和低剂量维持组在恶心/呕吐等胃肠道反应方面差异有统计学意义($P<0.05$),而在血液毒性和手足综合征方面则差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 口服希罗达维持治疗晚期鼻咽癌疗效佳,并且在毒副反应上,低剂量明显较高剂量消化道反应轻,应用方便,利于长期使用。

【关键词】 晚期鼻咽癌;药物疗法;希罗达;维持治疗;抗肿瘤药;多剂联用

【中图分类号】 R739.63 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2014)16—2362—04

Clinical study on different dose of capecitabine in the maintenance treatment for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. TAN Jie-mei¹, LI Ming-yi¹, LIANG Ying². 1. Department of Oncology, Jiangmen Hospital of Sun yat-sen University, Jiangmen 529000, Guangdong, CHINA; 2. Department of Internal Medicine, Cancer Center of Sun yat-sen University, Jiangmen 510060, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the efficacy and adverse effects of different dose of capecitabine in the maintenance treatment for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. **Methods** One hundred and twenty patients with advanced nasopharyngeal carcinoma were randomized into three groups evenly. In control group, patients were given Taxol 135 mg/m² plus Cisplatin 80 mg/m² d1, which were repeated every three weeks and totally for four cycles. In high dose maintenance group, patients were given Taxol 135 mg/m² plus Cisplatin 80 mg/m² d1, which were repeated every three weeks and totally for four cycles, then Capecitabine maintenance treatment was carried out with

通讯作者: 谭洁媚。E-mail: wullilanmao@163.com

- [3] 李小燕, 邓修建, 李端明. 萨勃心肺复苏机对心肺复苏的效果观察(附 214 例)[J]. 广西医学, 2008, 30(9): 1339-1341.
- [4] 余湛, 张利远. 2010 年心肺复苏指南解读[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(8): 1225-1226.
- [5] 陈文彬. 两种不同通气方法在紧急心肺复苏中的效果比较[J]. 河北医学, 2011, (10): 1284-1287.
- [6] 唐从耀, 黄欣, 张晓瑜, 等. 心肺复苏方式的临床效果对比分析[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(12): 2000-2001.
- [7] 夏家栋, 李从圣, 程立顺. 主动加压减压心肺复苏术在心脏骤停患者初期复苏中的临床研究[J]. 安徽医药, 2008, 12(9): 817-818.
- [8] Kolar M, Krizmaric M, Klemen P, et al. Partial pressure of end-tidal carbon dioxide successful predicts cardiopulmonary resuscitation in the field: a prospective observational study [J]. Crit Care, 2008, 12(5): R115.
- [9] 刘景峰, 段美丽, 苏伟, 等. 呼气末二氧化碳分压评估两种心肺复苏方式的临床效果[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(2): 103-104.

(收稿日期: 2014-01-17)

1 000 mg/m² bid for 14 days. In low dose maintenance group, patients were given Taxol 135 mg/m² d1 plus Cisplatin 80 mg/m² d1, which were repeated every three weeks and totally for four cycles and Capecitabine maintenance treatment was then carried out with 1 000 mg/m² qd for 14 days. **Results** All 120 patients involved had evaluable lesions. The PR+CR rates of control group, high dose maintenance group and low dose maintenance group were 45.0% (18/40), 50% (20/40) and 47.5% (19/40) respectively. The ratios of TTP of those three groups were (5.650±0.207) months, (8.900±0.849) months and (8.400±1.684) months respectively, and the ratios of MST were (11.3±0.434) months, (17.8±1.641) months, and (16.9±3.422) months respectively. One-year survival rates of the three groups were 27.5% (11/40), 70.0% (28/40) and 52.5% (21/40) respectively. There were no significant differences among the three groups in PR+CR rate ($P>0.05$), while there were significant differences among the three groups in one-year survival rate, TTP and MST ($P<0.05$). For the toxicity, there was significant difference between high dose maintenance group and low dose maintenance group in gastrointestinal reaction, while there were no significant differences in hematological toxicity or hand-foot syndrome ($P<0.05$). **Conclusion** For patients with advanced nasopharyngeal carcinoma, the efficacy of Capecitabine maintenance treatment is good. The gastrointestinal toxicity of low dose group is milder than that of high dose one. Low dose Capecitabine maintenance treatment is convenient for long-term use.

[Key words] Advanced nasopharyngeal carcinoma; Drug therapy; Capecitabine; Maintenance treatment; Anti-neoplastic agents; Multiple agents combination

鼻咽癌是在中国南方频发的最主要的恶性肿瘤之一,由于其解剖位置的特殊性及其对放射线的敏感性较高,首选根治性治疗方法是放射治疗;发生远处转移是引起单纯化疗失败的首要因素;目前临床优先采用全身化疗为主的综合疗法来处理放化疗后引起的复发和远处转移的晚期鼻咽癌;含铂化疗方案平均无进展时间为5~7个月,1年生存率为45%~65%^[1],于缓解时间较短,为此临床治疗过程中必须寻求疗效更佳的化疗方案。本文通过研究应用不同剂量希罗达维持性治疗晚期鼻咽癌的疗效及不良反应,探讨新的治疗方法。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2008年1月至2010年12月于本院进行治疗的晚期转移性鼻咽癌患者。入选标准:①经病理或细胞学确诊为鼻咽癌;②影像学等检查确诊有远处转移病灶;③有可评价疗效的客观肿瘤指标;④无明显化疗禁忌证;⑤患者知情并同意接受治疗。除骨转移病灶外无其他可测量病灶者不能入选。共有120例患者入选,将其随机分为对照组、高剂量维持组和低剂量维持组各40例,三组患者的临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

1.2 治疗方法 对照组应用紫杉醇135 mg/m²+顺铂80 mg/m² d1,每3周为一个周期,连续4个周期。高剂量维持组患者应用紫杉醇135 mg/m²+顺铂80 mg/m² d1,同样以3周为一个周期,连续4个周期后

表1 三组患者的临床资料比较(例)

特征	对照组	高剂量维持组	低剂量维持组
平均年龄(岁)	45.1	46.3	47.0
KPS评分			
80~100分	30	32	31
70~80分	10	8	9
病理			
鳞状细胞癌	40	40	40
I级	1	4	1
II级	15	19	16
III级	24	17	23
体表面积(m ²)	1.53(范围 1.31~1.84 m ²)	1.54(范围 1.20~1.77 m ²)	1.57(范围 1.30~1.85 m ²)
既往治疗			
放疗后复发转移	10	11	9
多处转移未行放疗	16	16	17
曾化疗	23	19	20
未化疗	17	21	20
累及一个部位	14	10	11
累及二个部位	11	14	13
累及三个部位	15	16	16

采用希罗达维持治疗,1 000 mg/m² bid,d1~14。低剂量维持组患者应用紫杉醇135 mg/m²+顺铂80 mg/m² d1,每3周为一个周期,连续4个周期,后应用希罗达进行维持治疗,1 000 mg/m² qd,d1~14。

1.3 疗效评价 根据近期WHO实体瘤客观疗效评定标准来评价^[2],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),(CR+PR)%为有效率。毒

性作用按照 WHO 统一的评价标准^[3]分为 5 个级别:0(无)、I(轻度)、II(中度)、III(重度)、IV(威胁患者生命)。肿瘤进展时间(TTP)是指从化疗开始直至肿瘤出现进展的时间。

1.4 统计学方法 应用 SPSS15.0 统计软件进行数据分析。数据双份录入计算机后进行校对复核。采用 Kaplan-Meier(K-M)法、寿命表法计算中位生存期,绘制生存函数曲线。应用 Cox 比例风险回归模型对本项目中患者的年龄、性别、肿瘤分期、肿瘤的体表面积、既往治疗、治疗方案等多因素对于生存率或生存时间的影响进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验和精确概率法,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两两配对的 t 检验和组内前后配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组患者的近期疗效比较 120 例患者均遵照方案中的要求完成 4 个周期的化疗,故均可评价其疗效。对照组、高剂量维持组和低剂量维持组的有效率分别为 45.0% (18/40)、50% (20/40) 和 47.5% (19/40); 中位进展时间为 (5.650 ± 0.207) 个月、 (8.900 ± 0.849) 个月和 (8.400 ± 1.684) 个月; 中位生存时间为 (11.3 ± 0.434) 个月、 (17.8 ± 1.641) 个月和 (16.9 ± 3.422) 个月; 1 年生存率分别为 27.5% (11/40)、70.0% (28/40) 和 52.5% (21/40)。三组患者的有效率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),但三组患者的 1 年生存率、中位进展时间和中位生存时间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

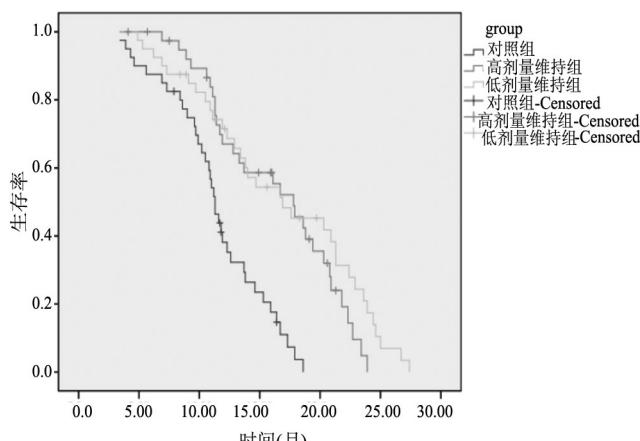


图 1 三组患者的生存曲线比较

2.2 毒副反应 高剂量维持组和低剂量维持组在恶心/呕吐等胃肠道反应方面差异均有统计学意义($P < 0.05$),而在血液毒性以及手足综合征方面差异则均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 高剂量维持组和低剂量维持组患者的毒副反应[例(%)]

项目	高剂量维持组	低剂量维持组	χ^2 值	P 值
恶心	24(60.0)	5(12.5)	19.527	0.0001
III/IV 恶心	8(20.0)	4(10.0)	1.569	0.210
呕吐	19(47.5)	6(15.0)	9.833	0.002
III/IV 呕吐	9(22.5)	3(7.5)	3.529	0.060
食欲不振	33(82.5)	23(57.5)	5.952	0.015
III/IV 食欲不振	16(40.0)	4(10.0)	9.600	0.002
腹泻	20(50.0)	9(22.5)	6.545	0.011
III/IV 腹泻	9(22.5)	1(2.5)	7.314	0.007
便秘	3(7.5)	2(5.0)	0.0001	1.000
III/IV 便秘	1(2.5)	0(0)	1.000	0.500
口腔炎	37(92.5)	24(60.0)	26.654	0.0001
III/IV 口腔炎	28(70.0)	16(40.0)	7.273	0.007
脱发	9(22.5)	2(5.0)	5.165	0.023
III/IV 脱发	4(10.0)	1(2.5)	0.853	0.356
Hb 下降	34(85.0)	38(95.0)	1.250	0.264
III/IV Hb 下降	9(22.5)	23(57.5)	10.208	0.001
WBC 下降	9(22.5)	9(22.5)	0.0000	1.000
III/IV WBC 下降	4(10.0)	2(5.0)	0.180	0.671
ANC 下降	26(65.0)	24(60.0)	0.213	0.644
III/IV ANC 下降	14(35.0)	23(57.5)	4.073	0.044
周围神经炎	8(20.0)	6(15.0)	0.346	0.556
手足综合征	35(87.5)	31(77.5)	1.385	0.239
III/IV 手足综合征	21(52.5)	9(22.5)	7.680	0.006

3 讨 论

鼻咽癌是广东地区常见、特有恶性肿瘤,具有明显地域性及遗传性,目前的放射治疗技术的发展使得早中期鼻咽癌患者取得治愈成为可能,但是由于本病发病初期的隐匿性,较多患者就诊时已经发生其他器官转移,一旦患有鼻咽癌,其复发/转移疗效将会显著下降。患者放化疗后复发或是远处转移的晚期鼻咽癌对化疗相对敏感,常用方案为含紫杉类及铂类方案全身化疗,研究显示,国内外临床研究均采用紫杉醇与铂类联合用药治疗晚期转移性鼻咽癌,其短期有效率可高达 73.33%^[4],但是该方案容易产生耐药性而影响疗效,远期效果极差^[5]。该类晚期患者经 4~6 个周期化学治疗后,目前标准后续治疗是观察及营养支持治疗,未有更进一步的标准疗法。其中有部分学者持有后续静脉化疗的观点,但无论是采用原有的一线药物还是改用新开发药物,一旦治疗周期超过 6 个周期均被认为是没有治疗意义,同时也可能因其毒副作用大反而缩短患者的生存时间。因此,寻找新的更有效的化疗组合方案是目前提高疗效的关键。

得益于现代维持治疗理论建立^[6~7],有研究指出接受指定疗程化疗后的患者当肿瘤达到最大控制时继续接受适当维持药物治疗,若不发生严重不良反应,那么维持类药物的治疗将会持续较长时间或直到

病情出现进展,从而达到最大的肿瘤缓解和最长的生存。维持药物可选用不同的有效的并且相对低毒副作用、非交叉耐药的药物,或是延续选择诱导治疗时用的药物。Goldie and Coldman假设是维持治疗的理论基础,该假设主要观点为在疾病早期使用非交叉耐药的药物能够在耐药性产生之前使肿瘤细胞大量致死,在巩固治疗期应采用药效最强的药物从而达到最大治疗效果^[8]。希罗达是一种口服型的肿瘤内激活5-FU前体药物,其代谢原在肿瘤组织中集聚从而起到对正常组织副作用很小、对肿瘤具有选择性细胞毒副作用。不同剂量希罗达治疗的疗效、副反应的对比值得研究。Chua等^[9]采用希罗达对铂类治疗无效或耐药的头颈部鳞癌患者的研究发现,其有效率高达23%以上。也有研究表明对经过一线化疗治疗后的晚期鼻咽癌患者来说,使用一定剂量的卡培他滨维持治疗有良好的安全性及有效性^[10];同时应用低剂量希罗达维持治疗晚期非小细胞肺腺癌患者也取得了较好的疗效^[11]。本研究正是基于上述情况选用希罗达作为维持用药,研究不同剂量的希罗达维持治疗的疗效及不良反应,探讨晚期鼻咽的治疗新方法。

本研究结果显示120例患者均可进行疗效评价。其中,对照组、高剂量维持组、低剂量维持组的1年生存率、中位进展时间、中位生存时间比较差异均有统计学意义($P<0.05$),但有效率间的比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。在胃肠道反应,如恶心呕吐方面,低剂量维持组和高剂量维持组差异具有统计学意义,而在其他方面,如血液毒性/手足综合征方面,二者差异则无统计学意义。低剂量维持组毒副反应明显较高剂量组低,显示该组患者更能耐受维持治疗。在临幊上同样反映了该项事实,患者由于毒副作用较轻,更易于坚持长期治疗,肿瘤控制较好,或者表现为肿瘤发展较缓慢,生存期改善。因此,低剂量维持组无论1年生存率、还是中位进展时间、中位生存时间上都较其他两组有明显优势。提示患者的维持性治疗与希罗达是否达到治疗剂量无关,而是在低剂量情况下,毒副反应决定疗程的长短,决定生存期的长短,更多疗程的维持治疗,并且可以获得显著延长的中位生存时间/中位进展时间。在本研究观察过程中同时发现,除了CR/PR/SD之外,在临幊上出现轻度进展

的患者继续服用希罗达与立刻停用者比较,前者显示出中位生存期更长的趋势,提示希罗达此时对肿瘤仍有一定的抑制作用,与现代理论中与瘤共存等理论较为符合。

综上所述,低剂量希罗达临幊上用于晚期鼻咽癌维持治疗,可明显延长其中位生存时间,无不能耐受的毒副作用,其具有低毒且安全、使用方便、易于临床推广及长期应用等特点,为晚期鼻咽癌提供了新的化治疗方法,可以推广使用。

参考文献

- [1] 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): 235-237.
- [2] Li YH, Wang FH, Jiang WO, et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin combination as first -line chemotherapy in Chinese patients withmetastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 62(3): 539-544.
- [3] Ho JC, Lam DC, Wong MK, et al. Capecitabine as salvage treatment forlymphoepithelioma-like carcinoma of lung [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(9): 1174-1177.
- [4] 蔡锐成,叶金辉,何宝贞. TP与DF化疗方案治疗鼻咽癌肝、肺转移的疗效比较[J].热带医学杂志,2006,2(6): 156-158.
- [5] 孙 燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 994-995.
- [6] Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA. Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy [J]. Cancer Treat Rep, 1982, 66: 439-449.
- [7] Ciuleanu TE, Brodowicz T, Belani CP, et al. Maintenance Pemetrexed Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC; a Phase III Study [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 8011.
- [8] Hida T, Okamoto I, KASHII T, et al. Randomized Phase III Study of Platin Hida T; Okamoto I; Kashii T Randomized phase III study of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib versus continued platinum-doublet chemotherapy in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of West Japan Thoracic Oncology Group trail (WJTOG) [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 8012.
- [9] Chua D, Wei WI, Sham JS, et al. Capecitabine monotherapy for recurrent and metastatic nasopharyngeal cancer [J]. Jpn J Clin Oncol, 2008, 38(4): 244-249.
- [10] 殷兆锋,彭杰文,萧建军,等.晚期鼻咽癌使用卡培他滨维持治疗的疗效评价[J].中国当代医药,2012,19(8): 37-39.
- [11] 李 勇,符碧琪,徐丽瑶,等.低剂量卡培他滨维持治疗晚期非小细胞肺腺癌患者的临床研究[J].实用医学杂志,2012,28(6): 982-983.

(收稿日期:2014-5-05-20)