

## 多西他赛单药同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌疗效研究

宋亚颀

(南京医科大学附属淮安第一医院肿瘤放疗科,江苏 淮安 223300)

**[摘要]** 目的:探讨放疗联合多西他赛单药同步化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床疗效。方法:选取影像及病理证实的局部晚期( $T_{2-3}N_{2-3}M_0$ )鼻咽癌 68 例,其中顺铂[(cis-dichlorodiamineplatinum(II)),PDD]联合放疗组 32 例和多西他赛(docetaxel,TXT)联合放疗组 36 例;放疗均采用调强放疗技术,6/15 MV X 线外照射,肿瘤剂量 66 Gy。治疗结束后,比较两组近期疗效、总生存率、无进展生存率及不良反应。结果:PDD 联合放疗组完全缓解 25 例,部分缓解 7 例,TXT 联合放疗组完全缓解 27 例,部分缓解 9 例,两组比较差异无统计学意义( $P = 0.762$ )。两者总生存率、无进展生存率比较亦均无统计学差异( $P > 0.05$ )。不良反应比较中,TXT 联合放疗组仅血液毒性明显高于 PDD 联合放疗组( $P = 0.01$ ),但均可控制,其余不良反应比较,两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:TXT 单药同步放化疗,具有 PDD 单药同步放化疗相似的近、远期疗效,虽然具有较大的血液毒性,但均在可控范围内,值得在临床上推广运用。

**[关键词]** 多西他赛;同步放化疗;局部晚期;鼻咽癌

**[中图分类号]** R739.6

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2014)03-343-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20140313

鼻咽癌是我国最常见的头颈部恶性肿瘤之一,多发于我国南方,其病死率居我国恶性肿瘤病死率的第 8 位<sup>[1]</sup>。因其解剖结构的特殊性,及对放、化疗等敏感性,临床上主要采取单纯放疗或放化综合治疗。而对于局部晚期鼻咽癌,同步放化疗是其标准的治疗方案。对于同步化疗的药物,目前临床上多选择顺铂[(cis-dichlorodiamineplatinum(II)),PDD]单药化疗,而缺乏关于其他替代性药物的研究。对此,本研究回顾性分析了 2007 年 5 月~2010 年 7 月间收治的 68 例分别以 PDD 与多西他赛(docetaxel,TXT)单药同步放化疗的局部晚期鼻咽癌患者的治疗资料,以探讨 TXT 在局部晚期鼻咽癌治疗中的作用,并将结果报道如下。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

本研究选取 2007 年 5 月~2010 年 7 月南京医科大学附属淮安第一医院收治的局部晚期( $T_{2-3}N_{2-3}M_0$ ,2002 UICC 分期)鼻咽癌患者 68 例,全部以鼻内镜及(或)颈部穿刺活检病理证实,并于治疗前完成鼻咽(含颅底)及颈部 MRI、胸部 CT、腹部增强 CT 或 MRI、ECT 等分期检查。其中 36 例患者为 TXT 联合放疗组,接受 TXT 联合调强放疗的同步放化疗方案;32 例患者为 PDD 联合放疗组,接受 PDD 联合调强放疗的同步放化疗方案。两组资料比较差异无

统计学意义(表 1)。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 放射治疗

采用调强放疗技术:增强 CT 下定位,导入图像,并行三维重建,结合鼻咽及颈部平扫+增强 MRI 在定位图像上勾画靶区。定义:大体鼻咽肿瘤及咽后淋巴区为 GTV<sub>nx</sub>;大体颈部转移淋巴结为 GTV<sub>nd</sub>;GTV<sub>nx</sub>/GTV<sub>nd</sub> 外放 1 cm 为 PGTV<sub>nx</sub>/PGTV<sub>nd</sub>;鼻咽肿瘤易侵犯的结构和高危淋巴引流区为 CTV1;颈部预防照射区为 CTV2;CTV1/CTV2 外放 5 mm 为 PTV1/PTV2。累及关键保护器官时距关键器官(如脑干、脊髓、皮肤等)不外放或缩小外放。依正常器官耐受量进行重要组织剂量限制:腮腺 50%体积< 35 Gy;脑干 100%体积< 54 Gy;脊髓 100%体积< 45 Gy;视交叉、视神经、垂体< 55 Gy;晶体< 9 Gy。定义处方剂量:GTV<sub>nx</sub> 66 Gy/30 次,GTV<sub>nd</sub> 66 Gy/30 次,PTV1 60 Gy/30 次,PTV2 54 Gy/30 次。两组患者放射治疗均采用同一西门子 primus 直线加速器。

##### 1.2.2 化学治疗

PDD 联合放疗组:放疗开始后当天开始采用 PDD 100 mg/m<sup>2</sup>(d1,d22,d43)同步化疗<sup>[2]</sup>;TXT 联合放疗组:放疗开始后当天开始采用 TXT 35 mg/m<sup>2</sup>,每周 1 次,同步化疗,共 6 周。

##### 1.2.3 评价指标

表1 两组患者临床资料比较

临床资料	PPD联合放疗组(n=32)	TXT联合放疗组(n=36)	$\chi^2$ 值	P值
性别			0.001	0.973
男	25	28		
女	7	8		
年龄			0.123	0.940
≤40岁	2	3		
40~60岁	27	30		
≥60岁	3	3		
病理类型			-	0.545
低分化鳞癌	31	34		
未分化	1	2		
T分期			0.005	0.942
T2	6	7		
T3	26	29		
N分期			0.066	0.797
N2	15	18		
N3	17	18		
卡氏评分			-	0.545
≤70分	1	2		
>70分	31	34		

近期疗效:于治疗结束后第4周、第12周分别行平扫增强CT检查,采取RECIST实体瘤评价标准评价近期疗效,分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)、进展(progression disease, PD)。

远期疗效:所有患者均随访至2012年5月或死亡,各病例随访间隔时间统一为:前2年每3个月随访1次,第3~5年每6个月随访1次,5年后每年随访1次,无遗失病例,平均随访时间为42个月,无失访,随访率为100%。记录并分析无进展生存率、总生存率。

不良反应:参照RTOG急性放射损伤分级标准(口腔黏膜、皮肤)及药物毒性标准CTC 3.0(血液、胃肠道),记录并分析口腔黏膜、皮肤、唾液腺、血液、胃肠道等急性反应。

### 1.3 统计学方法

使用stata11.0统计分析软件,生存(复发)时间从治疗结束之日计算,以Kaplan-Meier法计算生存(发生)率,并做生存曲线,以logrank法检验各组生存(发生)率差异。构成比的比较采用卡方检验。 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

PDD联合放疗组CR 25例,PR 7例,TXT联合

放疗组CR 27例,PR 9例,因两组患者均无SD及PD病例,故舍弃SD、PD进行统计分析,两组比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.092, P = 0.762$ )。

### 2.2 生存率及生存时间

两组总生存率及无进展生存率差异均无统计学意义( $P = 0.810, P = 0.884$ ,图1)。

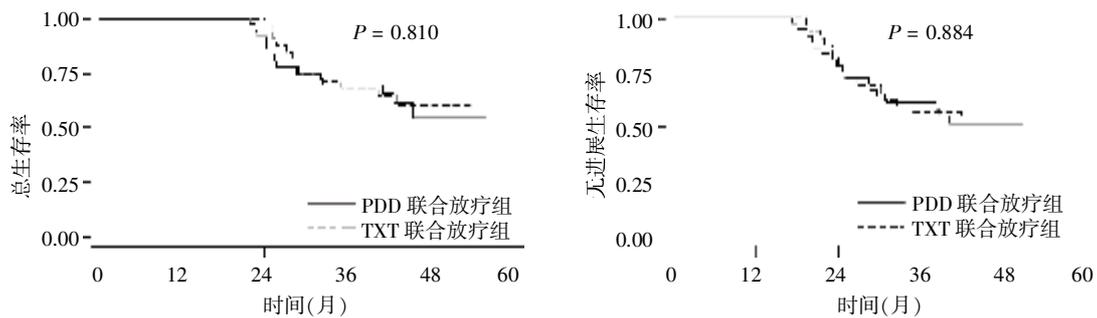
### 2.3 不良反应

两组治疗期间不良反应主要表现为急性放射性口腔黏膜炎、放射性皮肤反应、胃肠道反应及血液反应。两组各不良反应均集中在0~3级(表2)。其中血液毒性方面两组差异有统计学意义( $P = 0.010$ ),但均经积极治疗后在3个月内完全消失,无后遗症。

## 3 讨论

对于局部晚期鼻咽癌的治疗,目前临床共识为放化同步治疗,而同步化疗药物,目前临床公认有效的是PDD单药,每3周或每周方案同步化疗<sup>[3]</sup>,而其他药物同步化疗的效果,目前临床上研究较少。

TXT属紫杉类抗肿瘤药物,其作用机制主要是通过促进微管双聚体装配成微管,同时通过防止去多聚化过程而使微管稳定,阻滞细胞于G2和M期,从而抑制癌细胞的有丝分裂和增殖。其药理作用强于紫杉醇<sup>[4]</sup>。临床研究显示其在晚期乳腺癌、晚期非小细胞肺癌及晚期胃癌等恶性肿瘤的治疗中疗效显著<sup>[4-8]</sup>,同时对头颈部肿瘤也有治疗作用<sup>[9]</sup>。此外,研



A:两组总生存时间比较;B:两组无进展生存时间比较。

图 1 两组总生存及无进展生存时间比较

表 2 两组治疗方案不良反应比较

组别	口腔黏膜			皮肤			胃肠道			血液		
	0~1 级	2 级	3 级	0~1 级	2 级	3 级	0~1 级	2 级	3 级	0~1 级	2 级	3 级
PPD 联合放疗组 (n=32)	2	21	9	7	22	3	3	24	5	7	20	5
TXT 联合放疗组 (n=36)	2	23	11	8	26	2	8	26	2	1	21	14
$\chi^2$ 值	0.056			0.366			3.531			9.290		
P 值	0.972			0.833			0.171			0.010		

究表明 TXT 与放疗联用治疗头颈部肿瘤时也体现出一定的放疗增敏作用<sup>[10]</sup>。

因此,本研究选取 TXT 作为 PDD 的替代药物,观察其在局部晚期鼻咽癌同步放化疗中的作用。结果显示:短期疗效方面,TXT 联合放疗组与 PDD 联合放疗组患者的近期疗效相近,差异无统计学意义;长期疗效方面,两组的总生存期及无进展生存期,亦未显示出显著差异。表明 TXT 同步放疗治疗局部晚期鼻咽癌有着与 PDD 同步放疗相近的近远期疗效。不良反应方面:TXT 联合放疗组主要的不良反应是血液毒性,体现在白细胞及中性粒细胞下降上,3 级血液毒性明显高于 PDD 联合放疗组(14/36 vs 5/32,  $P = 0.01$ ),但所有血液毒性经积极处理后均可在 3 个月内恢复。而 TXT 联合放疗组 3 级消化道反应低于 PDD 联合放疗组,但无统计学意义(2/36 vs 5/32,  $P = 0.171$ )。其余口腔黏膜反应及皮肤反应两者相似。此外,TXT 联合放疗组还有部分患者存在脱发及轻中度水钠潴留,但都无大碍。可见联合放疗虽然存在一定的不良反应,尤其是血液毒性,但都可以控制,患者具有一定的耐受性。

[参考文献]

[1] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 3 版. 上海:复旦大学出版社, 2011:754  
[2] Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG. et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced na-

sopharyngeal cancer; Phase III randomized Intergroup Study 0099[J]. J Clin Oncol, 1998, 16(4): 1310-1317  
[3] National Comprehensive Cancer Networks (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: head and neck cancers Version v.2[S]. 2013;34  
[4] 周际昌. 实用肿瘤内科治疗[M]. 北京:北京科学技术出版社, 2010:69-70  
[5] 覃莉, 黄海欣. 多西他赛联合吉西他滨治疗晚期乳腺癌的疗效分析[J]. 河北医学, 2013, 19(5): 674-676  
[6] 安青, 章永红, 苏锡龙, 等. 三维适形放疗联合艾素卡铂化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2010, 30(9): 1349-1351  
[7] Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III Study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer; results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904)[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(22): 3657  
[8] 惠红霞, 王晓炜, 刘华, 等. 多西紫杉醇联合奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶的 DOF 方案治疗晚期胃癌的初步研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2012, 32(5): 700-702  
[9] 金永东, 梅开, 陈萍, 等. 多西他赛联合顺铂治疗晚期头颈部肿瘤的疗效观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2013(3): 243-244  
[10] 谭洪文, 谢清兰, 朱彤. 联合多西紫杉醇同步化疗对鼻咽癌(III、IV A 期)放疗的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(10): 1812-1813

[收稿日期] 2013-10-24