

希罗达 + 伯尔定结合同期放疗治疗老年晚期鼻咽癌的临床体会

郭 灵, 林焕新, 邱 枋, 罗东华, 孙 蕊, 郭 翔, 洪明晃

Concurrent Chemoradiotherapy Using Oral Capecitabine and Carboplatin in the Treatment of Elderly Patients with Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

GUO Ling, LIN Huan-xin, QIU Fang, LUO Dong-hua, SUN Rui, GUO Xiang, HONG Ming-huang
Cancer Center, Sun Yat-Sen University, GuangZhou 510060, China

Corresponding Author: LIN Huan-xin, E-mail: belleingling@vip.163.com

Abstract: Objective To investigate the efficacy and tolerability of Concurrent chemoradiotherapy in the treatment of elderly patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. **Methods** Between July 2002 and July 2005, 25 Patients aged over 60 years with locally advanced nasopharyngeal carcinoma received concurrent chemoradiotherapy. Chemotherapy consisted of 2 cycles oral capecitabine (750 ~ 850mg/m² twice daily) on day₁₋₁₄ and i. v. carboplatin (AUC = 6mg/min) on day₁. The cycle was repeated every 3 weeks. Radiation with standard dose was given concurrently with the second cycle of chemotherapy. **Results** 25 patients were enrolled. All were assessable for efficacy and toxicity. 22 patients (88 %) had got CR. Grade 3 mucocitis were found in 18 patients (72 %). Grade 3 dermatitis occurred in 4 patients (16 %). 3 were no treatment-related deaths. **Conclusion** These preliminary results suggest that chemoradiotherapy with capecitabine and carboplatin is a safe, well-tolerated and effective treatment modality for advanced NPC. It can be safely used even in elder patients.

Key words: Chemoradiotherapy; Nasopharyngeal carcinoma; elder patients

摘要:目的 探讨同期放化疗对老年晚期鼻咽癌患者治疗的安全性和有效性。方法 从 2002 年 7 月 ~ 2005 年 7 月, 25 例初诊 60 岁以上的老年局部晚期 (III、IV 期) 鼻咽癌病人接受了希罗达和伯尔定化疗和同期放疗。化疗方法为希罗达 750 ~ 850mg/m², 每天 2 次口服, 第 1 ~ 14 天, 伯尔定 (AUC = 6mg/min) 静脉注射, 第 1 天, 3 周为 1 个疗程, 共 2 个疗程。放射治疗于第 2 程化疗的第 1 天开始, 给予常规分割根治性放疗。结果 25 例病人均可评价疗效和毒性反应。总有效率 (OR) 100 %, 临床完全缓解 (CR) 22 例 (88 %)。18 例 (72 %) 病人出现 III 度口腔黏膜炎, 4 例 (16 %) III 度放射性皮炎, 无治疗相关死亡。结论 初步结果显示对于老年晚期鼻咽癌病人, 希罗达 + 伯尔定同期放化疗是一个安全方便、耐受良好且疗效高的治疗方法, 值得临床推广应用。

关键词: 放化疗; 鼻咽癌; 老年病人

中图分类号: R739.63 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2006)05-0368-03

0 引言

据统计在美国 50 % 的头颈部癌症患者年龄超过 65 岁^[1]。我院 2000 年和 2001 年住院治疗的初治鼻咽癌患者共 1 309 例, 年龄超过 65 岁的老年患者有 189 例, 占病人总数的 14.4 %, 其中晚期 (III、IV 期) 患者占 75.1 % (142/189)。放化结合治疗是晚期鼻咽癌的首选治疗方案, 目的是提高局部控制

同时降低远处转移^[2]。为此我们选择了对鼻咽癌有效性较高而毒性反应相对较低的铂类药物: 伯尔定 (施贵宝: Carboplatin) 与服用方便疗效肯定的新型口服氟尿嘧啶氨基甲酸盐: 希罗达 (罗氏: Capecitabine) 作为首选方案, 以探讨放化结合治疗老年晚期鼻咽癌的可行性、安全性与有效性。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准

经病理学证实的鼻咽癌, 临床分期 (中国 1992 福州分期) 为 III、IVa 期; 年龄 > 60 岁; 预计生存期大于 6 个月; 全身功能状态评分 (ECOG) 0 ~ 2 分; 外

收稿日期: 2005-10-20; 修回日期: 2006-01-05

作者单位: 510060 广州, 中山大学肿瘤防治中心

作者简介: 郭灵 (1966-), 女, 学士, 副主任医师, 主要从事肿瘤放射治疗工作

通讯作者: 林焕新, E-mail: belleingling@vip.163.com

周血白细胞计数 $> 3.5 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $> 1.5 \times 10^9/L$, 血小板计数 $> 100 \times 10^9/L$; 心电图基本正常; 肝肾功能正常; 以往未接受过化疗。所有患者填写知情同意书。治疗前常规行胸部 X 光照片、腹部 B 超和全身骨扫描检查以排除远处转移。

1.2 病例资料

从 2002 年 7 月 ~ 2005 年 7 月共入组 25 例患者, 男 20 例, 女 5 例; 年龄 61 ~ 65 岁 8 例, 66 ~ 70 岁 10 例, 71 ~ 75 岁 7 例, 中位年龄 66 岁; ECOG 体力状况评分: 0 ~ 1 分 23 例, 2 分 2 例; 病理类型全部为非角化型未分化性癌; 临床分期 III 期 12 例, IV 期 13 例。患者临床特征见表 1。

表 1 患者临床特征

参数	例数
病例总数	25
可评价例数	25
年龄(岁)	
中位年龄	66
61 ~ 65	8
66 ~ 70	10
71 ~ 75	7
性别	
男性	20
女性	5
身体状况 (ECOG)	
0	18
1	5
2	2
病理	
未分化型非角化性癌	25
临床分期	
III T3N0M0	4
T3N1M0	5
T3N2M0	3
IV T3N3M0	1
T4N0M0	4
T4N1M0	4
T4N2M0	2
T4N3M0	2

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (东部肿瘤合作组)

1.3 治疗方案

化疗方法为希罗达第 1 ~ 14d 每天 2 次口服, 其中晨服 1 500mg, 间隔 12h 后再服 1 000mg, 均为餐后 30min 用 200ml 温开水送服; 伯尔定 AUC = 6mg/min 于第 1d 静脉注射, 3 周为 1 个疗程, 共行 2 个疗程化疗。放射治疗于第 2 程化疗的第 1d 开始, 第 1 段用面颈联合野和颈部前切线野, 剂量 36 Gy/18 次, 接着用双耳前野或面颈联合小野对鼻咽部追加剂量 (32 ~ 36) Gy/ (16 ~ 18) 次, 颈淋巴结区预防剂量 50 Gy/25 次, 颈淋巴结阳性区剂量为 60 ~ 66 Gy/30 ~ 33 次。治疗方案示意图见图 1。

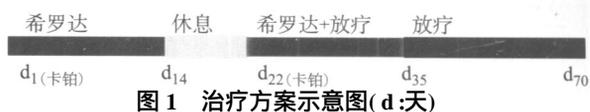


图 1 治疗方案示意图(d:天)

1.4 疗效和毒性反应评价

按照 WHO 实体瘤标准评价疗效。分为完全缓解 (CR): 肿瘤全部消失; 部分缓解 (PR): 肿瘤消退 $> 50\%$; 稳定 (SD): 肿瘤消退 $< 50\%$; CR + PR 为有效 (OR)。根据加拿大国家癌症研究院常见毒性反应评价: 2.0 版 (NCIC CTC: National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria: Version 2.0) 标准, 每周评价急性毒性反应 (除外手足综合征)^[3]。手足综合征的评价标准为, I 级: 感觉异常、麻木、刺痛、无痛性肿胀或红斑, 但不影响正常日常活动; II 级: 肿痛性红斑, 影响正常日常活动; III 级: 湿性脱皮、溃疡、水泡、严重疼痛或任何使日常活动无法进行的症状^[4]。治疗中每周评价毒性反应, 分别于 2 程化疗结束和放疗结束后进行疗效评价。以后继续随访。

2 结果

2.1 疗效

2 程化疗结束后, 总有效率 (OR) 100%, 6 例鼻咽及颈部均达临床 CR (24%), 单纯鼻咽部 CR 10 例 (40%), 单纯颈部淋巴结 CR 者 11 例 (44%); 放射治疗结束后, 临床 CR 22 例 (88%), 其中 1 例鼻咽部残留, 2 例颈部淋巴结残留, 均为 N2 ~ 3 颈部淋巴结巨大者, 随访 3 月后, 3 例残留鼻咽肿物及淋巴结临床及影像检查均消失。目前随访 3 ~ 36 月, 未发现局部复发及远处转移。

2.2 毒性反应

18 例病人 (72%) 出现 III 度口腔黏膜炎, 均发生于放疗 2 周后, 持续时间 2 ~ 4 周, 6 例停止放疗 3 ~ 10 天; 4 例 III 度放射性皮炎, 停止放疗 1 ~ 2 周; 7 例于第 2 程化疗第 7 ~ 10 天出现 I ~ II 度血小板减少而中止化疗 (无需中止放疗), 未见其他严重毒性反应。I ~ II 级毒性包括: 白细胞减少 (15/25); 血小板减少 (17/25); 手足综合征 (2/15); 疲劳 (18/25); 恶心呕吐 (9/25); 心悸 (4/25); 腹泻 (5/25) 和放射性皮炎 (21/25)。无治疗相关死亡。

3 讨论

一般认为老年人各种生理机能衰退, 对化疗药物的吸收、代谢、排泄及药物造成的骨髓抑制的修复明显降低, 使老年癌症患者的治疗始终处于保守状态, 而且临床试验一般将老年人排除在外, 因此对老

年癌症治疗经验不足^[5]。

卡铂较顺铂疗效相当而肾脏毒性、神经毒性及呕吐反应明显减轻,适合应用于老年患者。卡铂最明显的毒性反应为血小板减少,运用 AUC 法计算所需剂量可以避免给药不足导致的疗效降低或给药过量带来的严重毒性反应^[6]。本组有 7 例病人于第 2 程化疗中的第 7、10 天出现 I、II 度血小板减少而中止化疗,另外还有 10 例均在化疗结束后出现 I、II 度血小板减少,无需中断治疗。

希罗达单药对多种实体瘤包括鼻咽癌有效^[7,8]。该药是罗氏(Roch)公司近年研制出的新型口服氟尿嘧啶氨基甲酸盐,在体内经过三步酶的代谢最终转化为 5-Fu 而发挥其抗癌作用。首先由主要存在于肝脏的羧酸酯酶转化为 5'-脱氧-5-氟胞苷(5'-DFCR),其次由在肝脏和肿瘤组织含量最丰富的胞苷脱氨酶转化为 5'-脱氧-5-氟尿苷(5'-DFUR),最后由胸苷磷酸化酶(TP)转化为 5-Fu。由于 TP 在肿瘤组织中的浓度是正常组织的数倍,因此希罗达主要于肿瘤组织中发挥其抗癌作用,从而避免了正常组织的损伤^[9]。5-Fu 是时间依赖性药物,只有连续静脉注射才能发挥最大的抗癌活性,而口服希罗达的药物代谢规律与 5-Fu 连续静脉灌注相似,口服的给药方式给病人生活带来了极大的方便,避免了因静脉插管而带来的危险和医疗负担的加重。多数老年人对静脉化疗有恐惧心理,而口服给药方式则能更好地减轻心理负担。唐健雄等^[10]对一组老年胃肠癌患者进行口服 5-FUDR 与静脉连续灌注 5-Fu 的对照研究,发现口服组病人生活质量明显高于静脉组。本组 25 例患者均愿行口服化疗而拒绝静脉化疗。希罗达最主要的毒性反应之一是手-足综合征,但本组只有 2 例出现 I 级手-足综合征,可能与剂量较低,疗程较少有关。文献还有关于希罗达引起过敏反应、心脏毒性、神经毒性甚至胰腺炎症的各例报道^[11-14]。本组虽然全部为老年患者,未发现这些毒副作用。但对于过敏体质、心功能不全及合并其他内科疾病的患者,临床医生应慎重选择希罗达。

本组最主要的毒性反应是 III 度口腔粘膜炎,出现于 72% 的患者,发生于放疗 2 周左右,经止痛、抗炎等对症处理,6 例病人停止放疗 3~10d。4 例 III 度放射性皮炎,也发生于口腔反应较重者,需终止治疗 1~2 周。其他毒性反应轻微,不影响治疗。

本组近期疗效肯定。2 程化疗结束后,总有效率已达 100%,其中 6 例临床 CR(24%);治疗结束后,临床 CR22 例(88%),1 例鼻咽肿物残留,2 例颈

部淋巴结残留,放疗后 3 个月残留肿物经临床和影像学评价全部消失。该临床结果与多数 DDP+5-Fu 同期放化疗近期疗效报道一致^[15]。目前随访 3~36 月,未发现局部复发及远处转移。

本组初步临床结果显示,化疗不是老年病人的禁忌症,合理的化疗方案可以提高老年癌症的治疗效果。伯尔定+希罗达化放疗同期治疗老年晚期鼻咽癌安全而有效,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] Argiris A, Li Y, Murphy BA, et al. Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(2): 262-268.
- [2] Spano JP, Busson P, Atlan D, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an update[J]. Eur J Cancer, 2003, 39(1): 2121-2135.
- [3] Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. Common Toxicity Criteria: Version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47(1): 13-17.
- [4] Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(2): 485-493.
- [5] Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach[J]. Oncologist, 2000, 5(3): 224-37.
- [6] Yeo W, Leung TWT, Chan ATC, et al. A phase II study of combination paclitaxel and carboplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur J Cancer, 1998, 13(34): 2027-2031.
- [7] Chua DT, Sham JS, Au GK. A phase II study of capecitabine in patients with recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinum-based chemotherapy[J]. Oral Oncol, 2003, 39(4): 361-366.
- [8] 郭灵, 林焕新, 李风岩, 等. 早期鼻咽癌希罗达增敏放疗的临床 I 期研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 4(26): 250-253.
- [9] Miwa M, Ura M, Nishida M, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, Capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue[J]. Eur J Cancer, 1998, 34(8): 1274-1281.
- [10] 唐健雄, 黄磊, 罗恩钊, 等. 老年患者胃和结、直肠癌根治术后 5-DFUR 化疗与 5-FU 联合化疗(附 100 例分析)[J]. 肿瘤, 2000, 5(20): 369-372.
- [11] Liu CY. Fluorouracil for allergic reactions to capecitabine[J]. Ann Pharmacother, 2002, 36(12): 1897-1899.
- [12] Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, et al. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil[J]. Ann Oncol, 2002, 13(5): 797-801.
- [13] Pirzada NA, Ali II, Dafer RM. Fluorouracil-induced neurotoxicity[J]. Ann Pharmacother, 2000, 34(1): 35-38.
- [14] Jones KL, Valero V. Capecitabine-induced pancreatitis[J]. Pharmacotherapy, 2003, 23(8): 1076-1078.
- [15] 张茵, 孟建国. 鼻咽癌 40 例放化疗同步治疗近期疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2002, 6(9): 87-88.

[编辑:贺文]