

## 替吉奥联合根治性放疗与根治性放疗治疗早期鼻咽癌的比较

杨洁, 李晓江, 任艳鑫, 李磊

(昆明医科大学第三附属医院头颈外科, 云南省肿瘤医院, 云南省头颈肿瘤研究中心,  
云南昆明 650118)

**[摘要]** **目的** 比较根治性放疗联合替吉奥与单纯根治性放疗治疗早期鼻咽癌的近期疗效和毒性反应。 **方法** 2009年1月1日至2010年1月1日, 88例早期鼻咽癌患者, 随机分为试验组和对照组, 每组44例。对照组单一放疗, 每周5次, 每次2.0 Gy, 放疗总剂量为60~66 Gy; 试验组于放疗同时口服替吉奥胶囊, 替吉奥初始剂量为65 mg/(m<sup>2</sup>·d), 2次/d, 周期为第1至第8天, 间歇期为2周。 **结果** 88例患者全部完成治疗, 均评价为CR, 有效率为100%。试验组和对照组2a局部控制率分别为100% (44/44)和90.9% (40/44), 2组相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。毒副作用主要为骨髓抑制、胃肠道反应。 **结论** 根治性放疗同时联合替吉奥治疗早期鼻咽癌局部控制率优于单纯放疗, 远期疗效和毒性反应尚待进一步研究。

**[关键词]** 鼻咽癌; 替吉奥; 根治性放疗

**[中图分类号]** R739.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706(2012)10-0093-04

## Comparison of S-1 Combined with Radical Radiation Therapy and Single Radical Radiation Therapy in Treatment of Early Nasopharyngeal Carcinoma

YANG Jie, LI Xiao-jiang, REN Yan-xin, LI Lei

(Dept. of Head and Neck Surgery, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Provincial Tumor Hospital, Yunnan Provincial Research Center of Head and Neck Tumor, Kunming Yunnan 650118, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the curative effect and toxicity of radical radiation therapy combined with S-1 for early nasopharyngeal carcinoma. **Methods** From Jan.1st 2009 to Jan.1st 2010, 88 cases of early early nasopharyngeal carcinoma were divided into two groups: the joint S-1 and radiotherapy group (experimental group) and the single radiotherapy group (control group), and 44 cases in each group. Patients in the control group only received radiation therapy, they were adopted ordinary radiation therapies, five times a week, 2.0 Gy each time, total dose was 60 ~ 66 Gy. Patients in the experimental group took S-1 capsules orally while receiving radiation therapy, the initial dose was 65 mg/(m<sup>2</sup>·d), bid, d1 ~ d8 and the intermittent period was two weeks. **Results** All of the 88 patients completed treatment, and were evaluated as CR, the effective rate was 100%. 2-year local control rates were 100% (44 / 44) for experimental group and 90.9% (40/44) for control group, there was significant difference ( $P < 0.05$ ) between two groups. The main side effects were myelosuppression and gastrointestinal reactions. **Conclusions** Radiation therapy combined with S-1 get higher local control ratio than single radiation therapy. But the long-term outcomes and toxicities need to be further investigated.

**[Key words]** Nasopharyngeal carcinoma; S-1; Radical radiation therapy

---

**[作者简介]** 杨洁 (1975~), 女, 云南昆明市人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事头颈肿瘤的临床及研究工作。

**[通讯作者]** 李晓江. E-mail: xiaojiangle@yahoo.com.cn

鼻咽癌是我国南方常见的恶性肿瘤之一,占头颈部恶性肿瘤的78.1%。鼻咽癌是放射敏感性肿瘤,放射治疗是其最主要的根治手段。随着放疗技术的进步,鼻咽癌的局部控制率近年可达85%<sup>[1]</sup>,但局部复发仍是治疗失败以及死亡的主因之一。昆明医科大学第三附属医院从2009年1月至2010年1月开展根治性放疗联合替吉奥(主要成分为替加氟、奥替拉西钾以及吉美拉西)<sup>[2]</sup>治疗早期鼻咽癌,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

2009年1月至2010年1月,88例早期鼻咽癌患者按照临床分期与性别分层随机抽签进入试验组和对照组。试验组和对照组中位年龄分别为46岁和44岁,2组患者临床资料基本一致,差异无统计学意义。

入组标准:年龄15~78岁;病理确诊为鼻咽癌;UICC第6版分期为T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>;初治病例,未经放化疗、手术治疗;一般情况好,KPS评分≥80分,无化放疗禁忌。

排除标准:年龄<15岁或>78岁;病理类型非鼻咽癌,临床分期为T<sub>3-4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0-1</sub>;曾接受过任何形式治疗;有心肺基础疾病,肝肾功能异常者,KPS评分<80分。

男性64例,女性24例。病理类型:鳞状细胞癌68例,腺癌5例,腺样囊性癌8例,未分化癌7例。TNM分期:I期患者48例,II期患者40例。

### 1.2 方法

(1)3-DCRT模拟机下定位,采用瓦里安CL-20直线加速器10MV-X线放疗。具体方法:用热塑网状体模及真空负压垫固定体位,增强CT扫描整个鼻咽腔底,全颈段5mm层厚连续扫描。勾画大体肿瘤体积(GTV),临床靶体积(CTV),计划靶体积(PTV)及危及器官(OAR)。设计放射治疗野,计划以95%的剂量曲线包括全部PTV。每次2.0Gy,总剂量60~66Gy/30~33次;(2)试验组患者分别于放疗第1天开始口服替吉奥胶囊(商品名:维康达,山东新时代药业有限公司生产),80mg/(m<sup>2</sup>·d),实际具体用量为:60mg,2次/d(早晚饭后口服),同时给予积极的辅助治疗,14d为1个疗程,休息1周后继续口服第2个周期,直至放疗结束。治疗期间每周检查血常规1次,口服替吉奥1个疗程后复查肝肾功能,注意观察毒副

反应。临床结果和主要的急性毒性的分析基于病历和临床门诊随访。

### 1.3 疗效评价

(1)近期疗效:根据治疗结束后4周的CT及X线钡餐结果评价近期疗效。按照WHO实体瘤疗效评定<sup>[3]</sup>标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(ND)、进展(PD),以CR+PR计算有效率。2组均在放化疗结束后评定疗效;(2)毒副反应:参照WHO抗癌药物毒副反应的分级标准。评价2组血白细胞和血小板下降发生率,胃肠道反应发生率,按RTOG急性放射损伤分级标准评价2组放射性食管炎和放射性气管炎反应。

### 1.4 随访

随访起始时间为患者接受放射治疗时间,截止时间2012年1月1日。治疗后1~2a分别按时间间隔在昆明医科大学第三附属医院复查。复查内容:记录相关症状、体格检查、及影像检查(胸部X线、颈部腹部超声、头颈部CT),可疑复发者行组织活检。复查以患者死亡为终止事件。复发定义为随访期内临床或影像表现,病理检查结果证实。

### 1.5 统计学处理

用Kaplan-Meier法计算患者2a局部控制率。失访病例作为删失数据标记,将失访时间定为截至时间,所有统计处理采用SPSS软件包进行,以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

试验组CR44例,PR0例,ND0例,PD0例;对照组CR42例,PR2例,ND0例,PD0例。2组的完全缓解率分别是100%和95.5%,差异无统计学差异(P>0.05),2组有效率是100%,差异无统计学意义。

### 2.2 随访结果及生存分析

88例患者中失访6例,随访率达93%。患者治疗后一般情况好,长期随访肿瘤无复发,生存状态良好。Kaplan-Meier法生存分析结果为:试验组患者2a局部控制率100%,对照组2a局部控制率90.5%,差异有统计学意义(P<0.05),见图1。

### 2.3 毒副反应

副反应主要为口腔粘膜反应,骨髓抑制和胃肠道不良反应,多为I~II级,经对症治疗可缓解;极少患者发生III~IV级的血液毒性,均出现

在试验组. 2 组均无放射性脊髓炎及放射性脑损伤发生.

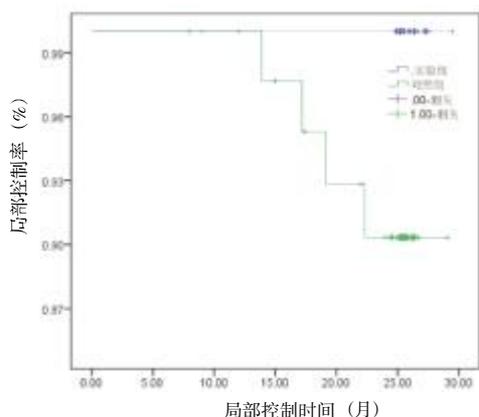


图 1 88 例患者的局部控制率

Fig. 1 The local control rate of 88 patients

### 3 讨论

世界上 80%左右的鼻咽癌发生在我国, 主要见于南方的广东、广西及湖南等省, 高发病率的中心区域为珠江三角洲和西江流域一带, 男性发病率达 30/10 万以上, 女性也超过 15/10 万. 目前鼻咽癌公认和有效的根治性治疗手段是放射治疗, 或以放射治疗为主的综合治疗. 早期鼻咽癌单纯放疗后生存率达 80%以上, 如何进一步提高早期鼻咽癌的生存率仍是难题.

替吉奥 (S-1) 是一种复方抗癌药, 其主要成分是以替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾按摩尔比 1:0.4:1 组成的口服复方制剂. 其主要活性物质替加氟为 5-氟尿嘧啶 (fluorouracil, 5-Fu) 的衍生物, 通过替加氟在体内转变为氟尿嘧啶发挥抗肿瘤作用; 吉美嘧啶能够提高血浆中 5-Fu 的浓度, 并延长有效药物浓度的保持时间; 奥替拉西钾可减少 5-Fu 对消化道黏膜的损害, 抑制 5-Fu 的磷酸化, 减小其对胃肠道的副作用<sup>[4-5]</sup>. 在日本 S-1 于 1999 年首先被批准用来治疗晚期胃癌, 2001 年被批准用于治疗头颈部肿瘤. 与 5-Fu 比较, S-1 能维持较高的血液浓度并且提高抗癌活性; 药物毒性明显减少; 作为口服药物也使治疗过程更加方便. S-1 在过去的几年里已广泛用于多种肿瘤的临床治疗, 作为 5-Fu 的替代药如今已成为晚期胃癌治疗的一线药物. 从近年的相关文献报道不难看出, S-1 在晚期头颈鳞状细胞癌的治疗方面也日益受到重视.

根治性放射联合替吉奥治疗是提高头颈肿瘤

局控率和生存率的一种有效手段, 日本的一项临床研究结果<sup>[6]</sup>评估了从 2002 年至 2007 年间 38 位口咽癌患者同时运用 S-1 联合根治性放疗的治疗效果. 该研究将纳入的 38 例患者按 AJCC 分为 I 期 4 例、II 期 7 例、III 期 7 例、IV 期 20 例. 患者口服 S-1, 初始剂量为 65mg/(m<sup>2</sup>·d), bid, d1 ~ d28, 间歇期为 2 周. 所有患者都采用中位总剂量为 65.1Gy (幅度, 60.0 ~ 71.0 Gy) 的三维适形放疗. 临床结果和主要的急性毒性的分析基于病历和临床门诊随访. 评估结果为, 中位随访时间是 33 个月, 评估患者 3 a 内局部和区域控制、无远处转移生存率、无病存活率和总生存率分别占所总患者数的 75%、80%、65%和 80%. 根据临床分期评价 3 a 的局部和区域控制率, I 期、II 期均为 100%, III 期 86%, IV 期 56%. 3 级的毒副反应事件有急性黏膜炎 (发生率 32%), 血液学毒性 (发生率 8%). 这项评估的结论是, 同时运用 S-1 的放化疗被认为是有效的, 尤其是对于早期的病症. 治疗相关的药物毒性可以耐受, 骨髓毒性发生率低. 日本一项针对喉癌的临床试验<sup>[7]</sup>, 化疗联合放疗对于提高患者的耐受性和喉功能保留是最为有效的. Morimoto 等评价了 S-1/ 蔡达铂联合放疗的治疗效果, 其结果使试验者确信, 这种新的行之有效的治疗方案给渴望保留喉的患者带来了希望. 试验纳入了于 2001 年至 2007 年间在该医院接受过治疗的 16 例 II 期至 IV 期 (包括 T4 期的患者) 病检结果均为鳞状细胞癌的喉癌患者, 为他们实施了 S-1/ 蔡达铂 / 根治性放疗方案的治疗. 结果, 所有 II 期 IV 期的患者得到持续完全缓解 (CCR), 全部都保留了喉组织. 观察到的严重毒性反应有中性粒细胞减少, 血小板减少, 3 级皮肤炎. 该研究统计 5 a 生存率为 72%. 另外一项是 Ohashi 等<sup>[8]</sup>进行的研究将 S-1 和蔡达铂分别作为 5-Fu 和顺铂的替代药物运用到头颈肿瘤的化疗联合放疗治疗中, 并对其药物效力及毒力进行了评估. 31 例患者入组, S-1 口服 2 周, 间歇期 2 周, 蔡达铂在 S-1 服药后的第 4 天通过静脉给药, 在予 S-1 治疗的同时实行放疗. 该研究结果中 81% 的患者获得完全缓解 (CR), 2 a 总生存率 96%, 2 a 无复发生存率为 94%. 出现的主要不良反应是血液学毒性、黏膜炎以及皮炎. 这项研究的结果提示, 采用这种最佳用药方案与传统的顺铂 / 5-Fu 出现的药物毒性相似, 或者更低, 从临床反应和短期治疗效果来看, 也具有相同的效力. 此外, 这一联合治疗方案也有望能够应用于对门诊患者的处理.

本组患者中口腔黏膜反应均较以往单纯放疗的

鼻咽癌患者稍重,鼻咽癌患者在治疗期间皮肤黏膜反应,疼痛及全身症状等均对患者的生活质量有一定的影响,加用 S-1 是否会加重对患者生活质量的影响?根据本组患者的主观叙述,治疗对其生活质量有一定的影响,但因本研究未进行关于患者生活质量相关资料的收集,故未有结论.另外,有研究发现鼻咽癌的复发大多在初始 2 a<sup>[9-11]</sup>,本研究通过随访发现试验组局部复发病例明显低于对照组,但因病例数较少,还需做继续进一步研究.

早期鼻咽癌患者放疗同步联合替吉奥的近期疗效好,毒副反应可以耐受,辅以营养支持及对症治疗,患者可以完成全部治疗,但其远期疗效及是否加重鼻咽癌患者的皮肤黏膜反应有待长期的随访和更深入的研究.

#### [参考文献]

- [1] LEE A W, SZE W M, AU J S, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(4):1 107 - 1 116.
- [2] 孙莉. HPLC法测定替吉奥片中 3 种成分的含量[J]. *中国药事*, 2008, 22(11):984 - 986.
- [3] WHO. Handbook for reporting of cancer treatment[M]. Geneva (Switzerland): World Health Organization Offset Publication, 1979:48.
- [4] BROCKSTEIN B E. Management of recurrent head and neck cancer: recent progress and future directions [J]. *Drugs*, 2011, 71(12):1 551 - 1 559.
- [5] SAIF M W, ROSEN L S, SAITO K, et al. A phase I study evaluating the effect of CDHP as a component of S-1 on the pharmacokinetics of 5-fluorouracil [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(2):625 - 632.
- [6] OHNISHI K, SHIOYAMA Y, NAKAMURA K, et al. Concurrent chemoradiotherapy with S-1 as first-line treatment for patients with oropharyngeal cancer [J]. *J Radiat Res*, 2011, 52(1):47 - 53.
- [7] MORIMOTO M, TAKEMURA H, YUI T, et al. Efficacy of concomitant therapy with S-1, CDGP, and radiation for laryngeal cancer [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2010, 37(10):1 903 - 1 906.
- [8] OHASHI T, OHNISHI M, TANAHASHI S, et al. Efficacy and toxicity of concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin and S-1 for head and neck cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(3):348 - 352.
- [9] BEDWINEK J M, PEREZ C A, KEYS D J. Analysis of failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx[J]. *Cancer*, 1980, 45(4):2 725 - 2 729.
- [10] SANGUINETI G, GEARA F, GARDEN A, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37(7):985 - 996.
- [11] LIN S, LU J J, HAN L, et al. Sequential chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy in the management of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: experience of 370 consecutive cases [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(2):39.

(2012 - 07 - 23 收稿)