

# 紫杉醇与5-氟尿嘧啶分别联合奈达铂治疗晚期鼻咽癌的临床观察

杨广胜<sup>1\*</sup>, 陈林<sup>2#</sup>, 李玉<sup>3</sup>(1.连云港市第一人民医院药学部, 江苏连云港 222002; 2.连云港市第一人民医院耳鼻喉科, 江苏连云港 222002; 3.连云港市第一人民医院肿瘤科, 江苏连云港 222002)

中图分类号 R739.63 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)17-2397-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.17.31

**摘要** 目的:观察紫杉醇与5-氟尿嘧啶分别联合奈达铂治疗晚期鼻咽癌(NPC)的临床疗效及安全性。方法:将42例晚期NPC患者按随机数字表法分为观察组和对照组,各21例。两组患者均同步进行放疗。与此同时,观察组患者化疗方案为紫杉醇135 mg/m<sup>2</sup>,d1,联合奈达铂80 mg/m<sup>2</sup>,d2~4;对照组患者化疗方案为5-氟尿嘧啶500 mg/m<sup>2</sup>,d1~5,联合奈达铂80 mg/m<sup>2</sup>,d1~3。3周为1个疗程,两组患者均治疗2个疗程。观察两组患者临床疗效、生存率及不良反应。结果:观察组患者总有效率为95.2%,与对照组的90.5%比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组患者3年总生存率和无进展期生存率分别为81.0%和71.4%,对照组分别为76.2%和66.6%,组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组患者恶心、呕吐发生率明显低于对照组,口腔黏膜炎症发生率明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:紫杉醇与5-氟尿嘧啶分别联合奈达铂治疗晚期NPC疗效相当,治疗中应严密监测患者不良反应并及时给予对症处理。

**关键词** 晚期鼻咽癌;奈达铂;紫杉醇;5-氟尿嘧啶

## Clinical Observation of Paclitaxel or 5-Fluorouracil Combined with Nadaplatin in the Treatment of Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

YANG Guangsheng<sup>1</sup>, CHEN Lin<sup>2</sup>, LI Yu<sup>3</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Lianyungang First People's Hospital, Jiangsu Lianyungang 222002, China; 2.Dept. of Otorhinolaryngology, Lianyungang First People's Hospital, Jiangsu Lianyungang 222002, China; 3.Dept. of Oncology, Lianyungang First People's Hospital, Jiangsu Lianyungang 222002, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of paclitaxel or 5-fluorouracil combined with nadaplatin in the treatment of advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). METHODS: 42 patients with advanced NPC were randomly divided into observation group and control group ( $n=21$ ). 2 groups of patients were treated with radiotherapy. Observation group received chemotherapy of paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>, d1) and nadaplatin (80 mg/m<sup>2</sup>, d 2-4); control group received chemotherapy of 5-fluorouracil (500 mg/m<sup>2</sup>, d1-5) and nadaplatin (80 mg/m<sup>2</sup>, d1-3); a treatment course lasted for 3 weeks, and both groups received 2 courses of treatment. Clinical efficacy, survival rate and ADR were observed in 2 groups. RESULTS: The overall response rate was 95.2% in observation group and 90.5% in control group, with no significant difference between 2 groups ( $P>0.05$ ). The 3-year overall survival rate and progression-free survival rate were 81.0% and 71.4% in observation group and 76.2% and 66.6% in control group, with no significant difference ( $P>0.05$ ). The incidence of nausea and vomiting in observation group were lower than in control group, while the incidence of oral mucosa inflammation was higher than control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: The chemoradiotherapy of paclitaxel or 5-fluorouracil combined with nadaplatin have similar therapeutic efficacy for advanced NPC. ADR by chemoradiotherapy should be monitored closely and treated timely.

**KEYWORDS** Advanced nasopharyngeal carcinoma; Nadaplatin; Paclitaxel; 5-fluorouracil

院生物学监测中的应用[J].中华医院感染学杂志,2013,23(13):3 291.

[10] Guo W, Wang P, Liu Z, *et al.* The activation of pyrin domain-containing-3 inflammasome depends on lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* and extracellular adenosine triphosphate in cultured oral epithelial cells[J]. *BMC Oral Health*, 2015,15(1):133.

[11] 周影,胡建铭.八种常用化疗药物组合对人类宫颈癌细胞体外药物敏感试验研究[J].中国生化药物杂志,2015,35(1):57.

[12] 楚慧丽,关雅萍.RNA结合蛋白HuR在肿瘤耐药及药物敏感性中的作用[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2014,21(6):707.

[13] 温海琦,谌晓燕,张银辉,等.肿瘤患者医院感染病原菌分布与药物敏感性分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(8):1 728.

[14] Decollogne S, Joshi S, Chung SA, *et al.* Alterations in the mitochondrial responses to PENAO as a mechanism of resistance in ovarian cancer cells[J]. *Gynecol Oncol*, 2015,138(2):363.

[15] 田静,瞿全新.GRP78在卵巢癌顺铂耐药中作用的体外研究[J].现代妇产科进展,2013,22(9):716.

[16] 白萍,舒桐,孙慧.靶向治疗对复发性耐药性卵巢癌的治疗价值[J].中国实用妇科与产科杂志,2015,31(3):211.

(收稿日期:2015-11-02 修回日期:2015-12-15)  
(编辑:胡晓霖)

鼻咽癌(NPC)是一种较常见的头颈部肿瘤,其发病率和死亡率在发达国家分别为0.6/10万和0.3/10万,发展中国家分别为2.1/10万和1.4/10万<sup>[1]</sup>。由于鼻咽部解剖位置特殊,疾病相对隐匿,70%患者确诊时已为中晚期。放疗作为NPC治疗的首选方式,其5年期总生存率高达80%<sup>[2]</sup>;但是,晚期NPC单纯放疗复发率和远端转移率较高,患者术后生存质量较差。在NPC治疗中,同步放化疗疗效相比单纯放疗或化疗更为显著<sup>[3]</sup>,但对于化疗药物的选择、放化疗剂量等尚未统一。鉴于此,本研究观察了紫杉醇与5-氟尿嘧啶分别联合奈达铂治疗晚期NPC的临床疗效及安全性,为其临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经病理学或细胞学诊断确诊为NPC;(2)依据美国癌症分期联合委员会/国际抗癌联盟(AJCC/UICC)临床分期为Ⅲ~Ⅳa期<sup>[4]</sup>;(3)初次确诊,原发灶或转移病灶可明确测量;(4)预计生存期>3个月。排除标准:(1)年龄<18岁者;(2)伴有其他恶性肿瘤、严重肝肾功能疾病或骨髓功能异常者。

### 1.2 研究对象

选取2011年6月—2012年12月我院收治的NPC患者42例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各21例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	性别,例		年龄,岁	AJCC/UICC临床分期,例		肿瘤T分期,例		肿瘤N分期,例	
		男	女		Ⅲ	Ⅳa	T <sub>1</sub> ~T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub> ~T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub> ~N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub> ~N <sub>3</sub>
观察组	21	13	8	49.2±7.3	13	8	5	16	9	12
对照组	21	14	7	49.9±8.5	11	10	6	15	8	13
$\chi^2$		0.103	0.286		0.388		0.123		0.098	
P		0.747	0.776		0.532		0.725		0.753	

### 1.3 治疗方法

两组患者均同步进行放疗。观察组患者采用紫杉醇注射液(扬子江药业集团有限公司,批准文号:国药准字H20058719,规格:16.7 ml:100 mg)135 mg/m<sup>2</sup>, ivgtt, d1;联合奈达铂(南京先声东元制药有限公司,批准文号:国药准字H20030884,规格:10 mg/支)80 mg/m<sup>2</sup>, d2~4;对照组患者采用5-氟尿嘧啶(上海旭东海普药业有限公司,批准文号:国药准字H31020593,规格:10 ml:0.25 g)500 mg/m<sup>2</sup>, d1~5,联合奈达铂80 mg/m<sup>2</sup>, d1~3。3周为1个疗程,两组患者均治疗2个疗程,并同时进行放疗。观察组患者应用紫杉醇前30 min给予地塞米松(辰欣药业股份有限公司,批准文号:国药准字H37021969,规格:1 ml:5 mg)10 mg一次性静脉推注预处理。化疗期间常规检查,若出现骨髓抑制则给予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或重组人促红素对症治疗。

### 1.4 观察指标与疗效评价标准

(1)依据实体瘤评价标准(RECIST)<sup>[5]</sup>进行疗效评价。完全缓解(CR):所有目标病灶消失;部分缓解(PR):基线病灶长径总和和缩小>30%;疾病稳定(SD):基线病灶长径总和和缩小,但未达PR或有增加但未达疾病进展(PD);PD:基线病灶长径总和和增加>20%或出现新病灶。总有效率=(CR+PR)/总

例数×100%。(2)所有患者术后随访3次/月,2年后改为每半年1次,复查内容包括血常规、鼻咽部纤维镜、鼻炎或颈部核磁共振检查、胸部CT等,随访时间定为患者入组时间至末次随访时间或死亡时间。比较两组患者总生存期和无进展生存率。(3)观察两组患者不良反应发生率。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以%表示,采用 $\chi^2$ 检验;运用Kaplan-Meier法计算相关生存率。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者临床疗效比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者临床疗效比较见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	21	14(66.7)	6(28.6)	1(4.8)	0	20(95.2)
对照组	21	13(61.9)	6(28.6)	2(9.5)	0	19(90.5)

### 2.2 两组患者生存函数比较

患者随访6个月~3年,观察组和对照组中位随访时间分别为20个月和18个月。随访期间,观察组患者4例患者死亡,包括2例远端转移和2例鼻咽癌复发。对照组患者4例患者死亡,包括3例远端转移和1例NPC复发;观察组患者3年期总生存率和无进展生存率分别为81.0%和71.4%,对照组分别为76.2%和66.6%,组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者Kaplan-Meier生存曲线比较见图1。

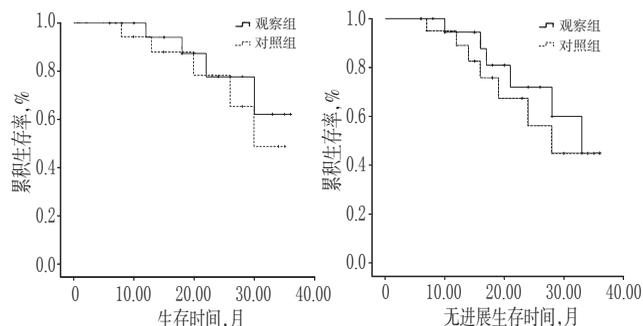


图1 两组患者Kaplan-Meier生存曲线比较

Fig 1 Kaplan-Meier survival curves of patients between 2 groups

### 2.3 不良反应

两组患者白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、肾功能损害、肝功能损害等不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组患者恶心、呕吐发生率低于对照组,口腔黏膜炎症高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。所有患者均给予对症处理后缓解,无患者因不良反应退出治疗。两组患者不良反应发生率比较见表3。

## 3 讨论

NPC侵袭性较强,30%~40%中晚期患者存在复发和远端转移,最终导致治疗失败<sup>[6-7]</sup>。目前,晚期NPC治疗以综合治疗为主,包括诱导化疗、辅助化疗等,但并未能有效降低远端转移率<sup>[8]</sup>。同期放化疗中,化疗药物除了具有肿瘤细胞杀伤作

表3 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups[case(%)]

组别	n	白细胞减少	中性粒细胞减少	贫血	血小板减少	肾功能损害	肝功能损害	恶心、呕吐	口腔黏膜炎症
观察组	21	6(28.57)	3(14.29)	4(19.05)	6(28.57)	3(14.29)	5(23.81)	3(14.29)	8(38.10)
对照组	21	4(19.05)	1(4.76)	4(19.05)	5(23.81)	4(19.05)	4(19.05)	12(27.14)	1(4.76)
$\chi^2$		0.52	1.11	0.00	0.12	0.17	0.14	8.40	3.08
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.05

用、干扰肿瘤细胞DNA修复能力,还能协同放疗,增加肿瘤放射敏感性<sup>[6]</sup>。Meta分析显示,同期放化疗能显著提高患者1、3、5年期生存率<sup>[10]</sup>。

奈达铂作为第二代铂类抗肿瘤药物,在头颈部肿瘤中应用广泛。相比顺铂,奈达铂药品不良反应小,相对安全,与其他化疗药物联用协同作用较好<sup>[11]</sup>。紫杉醇是一种作用于微管的抗肿瘤药物,其放射增敏作用与肿瘤细胞增殖停止同步于G2/M期,有利于射线杀灭。本研究分别运用紫杉醇和5-氟尿嘧啶联合奈达铂同步放化疗治疗晚期NPC,两组患者总有效率及3年期总生存率和无进展生存率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。Xu J等<sup>[12]</sup>报道了奈达铂联合紫杉醇同期放化疗患者术后3年期总生存率和无进展生存率分别为83.7%和71.1%,略高于本研究结论,可能和本研究样本量偏小有关。

胃肠道不良反应是导致患者延迟化疗或退出的常见原因,即使给予常规止吐预处理,铂类化合物联合放疗方案中胃肠道不良反应发生率仍高达30%<sup>[13]</sup>。一项包含13项随机对照研究的Meta分析中,铂类药物放化疗的相关死亡率为1.7%,远高于单独放疗<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,观察组患者恶心、呕吐发生率明显低于对照组,口腔黏膜炎症明显高于对照组。观察组白细胞减少和血小板减少发生率均为28.7%,略高于相关文献<sup>[15]</sup>报道结果,但患者经对症治疗后症状均缓解。

综上所述,紫杉醇与5-氟尿嘧啶分别联合奈达铂治疗晚期NPC疗效及生存期相当,但治疗过程中应严密监测患者不良反应并及时给予对症处理。由于本研究样本量偏小,且未考虑调强放疗照射剂量等因素对试验结果的影响,还需开展多中心随机对照研究,以进一步评价奈达铂联合其他化疗药物的安全性和远期疗效。

### 参考文献

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011,61(2):69.  
 [2] 徐瑾,郝俊芳.局部晚期鼻咽癌放射治疗的研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*,2011,18(2):156.  
 [3] 张秀萍,黄赖机,张林德,等.局部晚期鼻咽癌BPP方案同期放化疗与常规放化疗比较[J]. *中国药房*,2007,18

(14):1 091.

[4] Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, et al. *Pharynx. In AJCC cancer staging atlas*[M]. New York: Springer, 2012:55.  
 [5] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline: version 1.1[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228.  
 [6] 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.  
 [7] 李高峰,李桂生,宁四海,等.小剂量紫杉醇同步化疗联合调强放疗治疗复发性鼻咽癌[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011,17(11):259.  
 [8] 付杰,胡超苏.局部晚期鼻咽癌同期放化疗及辅助化疗的临床研究[J]. *中国癌症杂志*,2010,20(5):369.  
 [9] Xiao WW, Huang SM, Han F, et al. Local control, survival, and late toxicities of locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated by simultaneous modulated accelerated radiotherapy combined with cisplatin concurrent chemotherapy[J]. *Cancer*, 2011,117(9):1 874.  
 [10] 邹长林,景钊,张薛榜.中晚期鼻咽癌同期放化疗疗效的Meta分析[J]. *温州医学院学报*,2008,38(3):237.  
 [11] 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.  
 [12] Xu J, He X, Cheng K, et al. Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin plus paclitaxel or fluorouracil for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: survival and toxicity[J]. *Head Neck*, 2014,36(10):1 474.  
 [13] Shimada M, Itamochi H, Kigawa J. Nedaplatin: a cisplatin derivative in cancer chemotherapy[J]. *Cancer Manag Res*, 2013,8(5):67.  
 [14] 吴志军,卓志娟.奈达铂联合紫杉醇同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌[J]. *临床肿瘤学杂志*,2010,15(1):44.  
 [15] 韩淑红,于兰,张佩娟,等.局部晚期鼻咽癌诱导化疗后调强放疗同期化疗疗效评价[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2013,22(1):47.

(收稿日期:2015-10-15 修回日期:2016-05-09)

(编辑:黄欢)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅