

顺铂、持续 5-Fu 灌注、联合放疗对鼻咽癌治疗效果观察

吴伟, 邢月明, 宋翔, 赵新萍, 黄柏

中图分类号: R816 文献标识码: B 文章编号: 1004-714X(2005)03-0223-02

【摘要】 目的 观察顺铂加持续 5-Fu 灌注化疗联合放疗治疗 III、IV 鼻咽癌近期疗效观察。方法 50 例 III、IV 鼻咽癌患者随机分成两组, 观察组 25 例采用顺铂加持续 5-Fu 灌注化疗联合放疗, 对照组 25 例单纯放疗。结果 观察组治疗半年内肿瘤完全消退率为 84% (21/25)。颈部淋巴结转移灶完全消退率为 94.4% (17/18), 对照组分别为 60% (15/25) 和 63% (12/19)。经统计学检验差异具有显著性 ($P < 0.05$), 而毒副作用相近。结论 顺铂加持续 5-Fu 灌注化疗联合放疗能提高 III、IV 鼻咽癌近期疗效。

【关键词】 持续灌注化疗; 放疗; 鼻咽癌

鼻咽癌是我国常见的恶性肿瘤, 放射治疗是鼻咽癌的主要治疗方法, 其 5 a 生存率在 32.1% ~ 53% 之间^[1], 但首次治疗后的局部复发及远处转移率仍很高, 这是由于鼻咽癌原发部位隐蔽, 不易早期发现, 病理分化差, 恶性程度高, 易呈浸润性生长及早期转移, 很多患者就诊时多属晚期。对于 III、IV 期鼻咽癌患者, 单纯放疗其近期疗效及 5 a 生存率均不甚理想, 我科自 2001 年 5 月 ~ 2004 年 5 月随机将 50 例 III、IV 鼻咽癌患者随机分成两组, 观察组 25 例采用顺铂加持续 5-Fu 灌注化疗联合放疗, 对照组 25 例单纯放疗。对其近期疗效进行对比和分析, 现报告如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料 全组鼻咽癌 50 例, 男 32 例, 女 18 例, 年龄 35 ~ 71 岁, 平均 48 岁, 全组病例经鼻咽 CT 检查及病理活检确诊为低分化鳞状细胞癌, 经摄胸部 X 光片、腹部 B 超、脑 CT 等检查均未发现肺、肝、脑等器官转移灶。全组患者按 1989 年国际抗癌联盟 (UICC) 鼻咽癌 TNM 分期法分期: III 期 28 例 (其中 T₃N₀M₀ 16 例 T₂N₁M₀ 8 例 T₃N₁M₀ 4 例), IV 期 22 例 (其中 T₂N₃M₀ 8 例 T₃N₂M₀ 3 例 T₃N₃M₀ 4 例 T₄N₂M₀ 5 例 T₄N₃M₀ 2 例), 有颈部淋巴结转移者 17 例, 全组患者均未接受过放、化疗、免疫治疗或者其他抗肿瘤治疗, 卡氏评分均在 70 分以上, 外周血白细胞及心、肺、肝、肾功能正常, 无放化疗禁忌症。

1.2 分组情况 全组患者随机分为顺铂加持续 5-Fu 灌注化疗加放疗组 (观察组): 25 例, 男 15 例, 女 10 例, 年龄 35 ~ 68 岁, 平均 52 岁。III 期 16 例 IV 期 12 例 (其中 T₃N₀M₀ 9 例 T₂N₁M₀ 4 例 T₃N₁M₀ 2 例 T₂N₃M₀ 5 例 T₃N₂M₀ 2 例 T₃N₃M₀ 2 例 T₄N₂M₀ 3 例 T₄N₃M₀ 1 例), 有颈部淋巴结转移者 18 例; 单纯放疗组 (对照组) 25 例, 男 17 例, 女 8 例, 年龄 37 ~ 71 岁, 平均年龄 53 岁, III 期 12 例 IV 期 10 例 (其中 T₃N₀M₀ 7 例 T₂N₁M₀ 4 例 T₃N₁M₀ 2 例 T₂N₃M₀ 3 例 T₃N₂M₀ 1 例 T₃N₃M₀ 2 例 T₄N₂M₀ 2 例 T₄N₃M₀ 1 例), 有颈部淋巴结转移者 19 例。两组在年龄、性别及分期上具有可比性。

1.3 治疗方法 观察组: 予鼻咽原发灶设面颈联合照射野, 采用⁶⁰Co 外照射, 2Gy/次, 5 次/周, 放疗至 40 Gy 后缩成耳前野, 加放疗至 70 ~ 75 Gy, 在放疗第一天, 观察组患者开始同步进行化疗, 化疗方案为: 静滴 DDP 30 mg/d, 第一至第五天; 静滴四氢叶酸钙 100 mg, 第一至第五天; 5-Fu 1500 mg 加入 0.9% 生理盐水至 275 ml, 用艾克孚持续性化疗泵连续 5 d 滴注, 21 d 为 1 个化疗周期, 连用 2 个周期。化疗期间每天补液 2000 mL, 嘱患者多饮水, 保持每天尿量 2000 mL, 并用 DXM 5 mg/d 静滴, 胃复安 10 ~ 20 mg 肌注 2 次/d 共 5 d 以减轻消化道反应。对照组: 予单纯放疗, 其放疗方案与观察组相同。

1.4 疗效及毒性反应观察 治疗前和治疗结束时做全面体格

检查, 化疗前后检查血象及肝肾功能并作对照, 放疗期间每周检查血象, 检查记录鼻咽部及颈部淋巴结变化情况, 治疗前后作胸部 X 射线、B 超、心电图。放疗前后, 出院后 3 个月做临床及 CT 检查, 以后每 3 个月随访一次, 6 个月时复查鼻咽 CT, 详细记录鼻咽及颈部病灶变化情况。毒性分级按 1981 年 WHO 统一标准分 0 ~ IV 级。

2 结果

2.1 疗效 治疗结束 6 个月内: 观察组的疗效优于对照组, 经比较 $\chi^2 = 4.05$, $P < 0.05$, 差异具有显著性 (详见表 1); 颈部淋巴结转移者, 观察组疗效优于对照组, 经比较 $\chi^2 = 4.43$, $P < 0.05$, 差异具有显著性 (详见表 2)。

表 1 治疗结束 6 个月内体检及 CT 检查鼻咽肿瘤消退率 (%)

组别	例数	完全消退率	部分消退率
观察组	25	84(21/25)	12(3/25)
对照组	25	60(15/25)	40(10/25)

表 2 治疗结束 6 个月内体检颈部转移灶消退率 (%)

组别	例数	完全消退率	部分消退率
观察组	18	94.4(17/18)	5.5(1/18)
对照组	19	63(12/19)	36.8(7/19)

2.2 毒副作用 两组患者均无明显肝、肾功能损害及心电图改变, 白细胞、血红蛋白、血小板下降率、胃肠道反应发生率、放射性皮肤反应率、口腔粘膜反应发生率, 两组比较差异无显著性 ($P > 0.05$) (详见表 3)。

表 3 观察组、对照组毒副作用比较

毒性反应	观察组				发生率 (%)	对照组				P	
	I	II	III	IV		I	II	III	IV		
白细胞下降	3	2	0	0	20(5/25)	4	3	0	0	28(7/25)	> 0.05
血小板下降	0	0	0	0	0(0/25)	0	0	0	0	0(0/25)	
血红蛋白下降	0	0	0	0	0(0/25)	0	0	0	0	0(0/25)	
恶心呕吐	4	5	0	0	36(9/25)	3	4	0	0	28(7/25)	> 0.05
腹泻	3	2	0	0	20(5/25)	2	1	0	0	12(3/25)	> 0.05
皮肤反应	13	3	1	0	68(17/25)	12	4	2	0	72(18/25)	> 0.05
口腔粘膜反应	16	5	2	0	92(23/25)	15	6	3	0	96(24/25)	> 0.05

3 讨论

鼻咽癌放射治疗失败的主要原因是远处转移和局部复发^[2], 由于鼻咽癌的组织病理学特征和鼻咽的特殊解剖结构, 其发生部位隐蔽, 具有易于在粘膜下向临近器官直接浸润或淋巴结转移的生物学行为, 临床表现复杂多变, 晚期病例多见, 鼻咽癌放射治疗是其首选的治疗方法。鼻咽局部复发与放疗后的肿瘤有否残留关系密切, 可见, 对中晚期鼻咽癌, 如何提高肿瘤局控率是临床上一重要课题。由于绝大部分鼻咽癌对放疗

和化疗有较大的敏感性,因此,近年有关鼻咽癌同期放化疗的研究报告越来越多。但是近 30 年来,鼻咽癌放疗总的存活率仍徘徊在 32.1%~53%之间,晚期(III、IV期)疗效更差,5 年存活率仅 22.7%~34.4%。到目前为止,国内外研究报道均认为鼻咽癌化疗以含顺铂的联合方案疗效较好。这是由于顺铂能与 DNA 产生交联作用,使 DNA 变性,肿瘤细胞坏死,从而增强放射后 DNA 的损伤,^[3]此外,在肿瘤放射治疗过程中,肿瘤内干细胞会产生快速的指数性增加^[4],因此,放射中应用顺铂有利于杀灭正在快速再增殖的细胞,顺铂还能抑制放射性亚致死性损伤的修复及潜在致死性损伤的修复。5-FU 是鼻咽癌诱导化疗方案中最常用的药物之一,它和 DDP 合用的最大优点是没有明显的骨髓抑制,一般不影响随之进行的外照射治疗。本临床观察提示,顺铂加持续 5-Fu 灌注化疗联合放疗组治疗后 6 个月内鼻咽肿瘤及颈部淋巴结转移灶完全消退率分别为 84%(21/25)和 94.4%(17/18),单纯放疗组完全消退率分别为 60%(15/25)和 63%(12/19),两组比较差异具有显著性

($P < 0.05$)。两组患者均可出现恶性、呕吐、骨髓抑制等毒副反应,两组比较无明显差异($P > 0.05$),且两组均未出现心、肝、肾损害,故认为在 III、IV 期鼻咽癌放疗过程中,同步使用顺铂加持续 5-Fu 灌注化疗可提高其近期疗效,远期疗效正在随诊观察中。

参考文献:

[1] 严洁华. 鼻咽癌. 见:谷铎之主编. 现代肿瘤学[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1993, 197.
 [2] 谷铎之,殷蔚伯,刘泰福,等. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1993, 443.
 [3] Dewit L, Begg AC, Barlelink M, et al. Combined treatment of radioation and Cis-platin(II): Review of experinment and clinical data[J]. Int J. Radiat Oncol Biol Phys[J]. 1987, 2: 403-414.
 [4] 刘泰福. 现代放射肿瘤学[M]. 上海:复旦大学出版社,上海医科大学出版社, 2001, 10.

(收稿日期: 2004-11-30)

【工作报告】

扶正颗粒对辐射小鼠造血损伤的影响

吕慧兰

中图分类号: R818 文献标识码: D

扶正颗粒是纯中药复方制剂, 主要由人参、苡仁、黄芪、枸杞等中药组成, 具有益气养血, 滋补肝肾, 健脾和胃, 扶正祛邪等功效, 经临床观察对癌症病人放疗、化疗引起的红细胞、白细胞、血小板减少、恶心、呕吐疗效良好, 笔者就其其对小鼠⁶⁰Co 照射后导致造血损伤的治疗作用进行了实验研究。

1 材料与方法

1.1 药物 扶正颗粒, 由山东大学齐鲁医院肿瘤中心提供, 批号: 951120; ⁶⁰Co 射线由山东省农业科学院提供。

1.2 动物 昆明种小鼠, 由山东鲁抗医药集团有限公司提供。

1.3 仪器 KX-21 型全自动血球计数仪, 由日本东亚电子株式会社生产。

1.4 方法 取体重 20~22 g 小鼠 40 只, 雌雄各半, 设空白对照组(不照射)、照射对照组和扶正颗粒大、小剂量组, 后三组用 ⁶⁰Co 射线一次性照射^[1], 剂量为 4.5 Gy, 剂量率 1.076 Gy/min, 照射后随机分为扶正颗粒大剂量组 20.0 g/kg, 小剂量组 10.0 g/kg。各剂量组分别于照射当日开始灌胃给药 0.5 ml/20g, 空白对照组及照射对照组给等容积的生理盐水, 每日一次, 连续给药 14 d, 分别在照射后第 8、14 天尾静脉取血测其红细胞, 白细胞及血小板。

2 结果 (表 1~3)

表 1 扶正颗粒对⁶⁰Co 照射所致小鼠 RBC 减少的影响

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	RBC($\times 10^{12}/L \bar{x} \pm s$)	
			8 d	15 d
空白对照组	—	10	8.66±0.95	7.82±1.05
照射对照组	—	10	3.25±0.87	3.42±0.84
扶正颗粒组	20.0	10	6.20±1.27 ¹⁾	7.33±0.67 ²⁾
	10.0	10	4.20±1.51	6.51±1.01 ²⁾

注: 与照射对照组相比: 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$ 。

结果表明扶正颗粒大剂量组动物的红细胞、白细胞、血小板数目明显高于照射对照组, 扶正颗粒小剂量组除对红细胞有

明显提升外, 对白细胞及血小板作用不明显, 但也有增加趋势。表明该药对⁶⁰Co 照射造成的红细胞、白细胞、血小板减少有明显的提升作用。

表 2 扶正颗粒对⁶⁰Co 照射所致小鼠 WBC 减少的影响

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	WBC($\times 10^9/L \bar{x} \pm s$)	
			8 d	15 d
空白对照组	—	10	7.30±2.54	7.73±1.37
照射对照组	—	10	3.27±1.08	3.82±0.54
扶正颗粒组	20.0	10	4.72±1.27 ¹⁾	5.95±1.94 ²⁾
	10.0	10	4.08±1.76	4.15±1.70

注: 与照射对照组相比: 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$ 。

表 3 扶正颗粒对⁶⁰Co 照射所致小鼠血小板减少的影响

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	PLT($\times 10^{12}/L \bar{x} \pm s$)	
			8 d	15 d
空白对照组	—	10	240.0±21.8	225.8±27.6
照射对照组	—	10	112.7±24.6	117.6±25.5
扶正颗粒组	20.0	10	115.4±33.9	161.1±29.7 ¹⁾
	10.0	10	112.2±21.4	118.9±20.9

注: 与照射对照组相比: 1) $P < 0.05$ 。

3 讨论

目前应用放疗治疗癌症是临床常用方法, 但其副作用极为明显。放疗后, 患者正气耗竭, 脾胃失健, 常出现红细胞、白细胞及血小板减少、恶心、呕吐等不良反应, 造成机体免疫力低下, 从而影响其疗效。扶正颗粒对⁶⁰Co 照射造成的红白细胞及血小板减少均有明显的保护及提升作用, 使损伤后的血象得到恢复, 从而提高机体抗病能力, 以达到扶正消瘤的目的, 促进机体恢复健康。本实验为扶正颗粒治疗癌症患者由于放疗引起的红白细胞及血小板减少提供了药理学依据。

参考文献:

[1] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 第三版, 北京: 人民卫生出版社, 2002, 1259. (收稿日期: 2005-05-17)