

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.04.021

• 临床应用 •

顺铂节拍化疗联合放疗治疗局部中晚期鼻咽癌的 I 期临床研究

刘滔^{1,2}, 范娟¹, 吴敬波¹, 吴红¹, 何丽佳¹, 任培容¹

Phase I Clinical Trial of Cisplatin Metronomic Chemotherapy Combined with Radiotherapy in Locoregionally Mid-late Stage Nasopharyngeal Carcinoma

LIU Tao^{1,2}, FAN Juan¹, WU Jingbo¹, WU Hong¹, HE Lijia¹, REN Peirong¹

1.Department of Oncology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China; 2.Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College

Corresponding Author: FAN Juan, E-mail: fj-joan@163.com

Abstract: Objective To explore the phase I clinical dose of cisplatin in the combination of cisplatin metronomic chemotherapy and radiotherapy for locoregionally mid-late stage nasopharyngeal carcinoma, and to evaluate the treatment tolerance and anti-angiogenic effects. **Methods** Phase I clinical trial of cisplatin metronomic chemotherapy was performed twice a week, in order to determine the maximum tolerance dose (MTD) of cisplatin when combined with radiotherapy to treat locoregionally mid-late stage nasopharyngeal carcinoma. CT perfusion scan was used to evaluate the microcirculatory change of tumor tissue before, during and after treatment. **Results** The MTD of cisplatin was 8 mg/m² in twice-weekly cisplatin metronomic chemotherapy combined with radiotherapy. Changes of CT perfusion scanning parameters were greater in combination therapy than that in radiotherapy alone. **Conclusion** Cisplatin metronomic chemotherapy combined with radiotherapy are well tolerable in locoregionally mid-late stage nasopharyngeal carcinoma. Cisplatin metronomic chemotherapy has the effect of anti-angiogenesis on nasopharyngeal carcinoma.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; Metronomic chemotherapy; Cisplatin; Radiotherapy; Phase I clinical trial

摘要:目的 探索顺铂节拍化疗联合放疗治疗鼻咽癌顺铂的 I 期临床剂量, 评价该治疗模式的临床耐受及抗血管效应。**方法** 每周2次顺铂节拍化疗联合放疗治疗局部中晚期鼻咽癌, 经 I 期药物耐受试验, 测定顺铂最大耐受剂量 (MTD); 治疗前、中、后期行CT灌注扫描分析鼻咽癌病灶微循环变化。**结果** 节拍化放疗治疗鼻咽癌顺铂 MTD 为 8 mg/m²。节拍化放疗使CT灌注指标改变幅度较单纯放疗大。**结论** 顺铂节拍化放疗治疗鼻咽癌可耐受, 节拍化疗显示出抗鼻咽癌微血管效应。

关键词: 鼻咽癌; 节拍化疗; 顺铂; 放疗; I 期临床试验

中图分类号: R73-36; R739.63 **文献标识码:** A

0 引言

“节拍化疗 (metronomic chemotherapy)”是以常规化疗药物低剂量、频繁、连续而无较长化疗间歇期治疗肿瘤的新策略, 其治疗靶点是血管内皮细胞, 实质为抗肿瘤血管治疗^[1]。研究显示, 节拍化疗抗肿瘤血管, 改善肿瘤乏氧, 与放疗联合应用可产生协同作用^[2]。本研究应用顺铂节拍化疗

联合放疗治疗局部中晚期鼻咽癌, 行 I 期临床试验探索顺铂节拍化疗的最大耐受剂量, 初步评价节拍化疗联合放疗治疗鼻咽癌的近期毒性和临床耐受, 并探索节拍化疗抗肿瘤血管效应。

1 资料与方法

1.1 研究对象

自2011年2月—2011年12月, 按 I 期临床试验选入15例局部中晚期 (III、VIa、VIb期, UICC分期2003版) 无放疗禁忌证的鼻咽癌患者行节拍化疗联合放疗治疗 (节拍化放疗组), 随机选入7例拒绝行同步化疗但无放疗禁忌证的同期别鼻咽

收稿日期: 2012-12-13; 修回日期: 2013-04-15

作者单位: 1.646000 四川泸州, 泸州医学院附属医院肿瘤科; 2.成都医学院第一附属医院肿瘤科

通信作者: 范娟, E-mail: fj-joan@163.com

作者简介: 刘滔 (1984-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤综合治疗研究

癌患者行单纯放疗（单纯放疗组），两组患者均签署研究知情同意书。两组年龄27~63岁，KPS评分 ≥ 70 分，其中男13例，女9例。病理分型为节拍化放疗组低分化鳞癌13例、未分化癌2例、单纯放疗组低分化鳞癌6例、未分化癌1例；临床分期节拍化放疗组Ⅲ期5例、Ⅳa期2例、Ⅳb期8例；单纯放疗组Ⅲ期2例、Ⅳa期4例、Ⅳb期1例。两组患者各病例特征差异均无统计学意义，具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 放疗 两组患者均行鼻咽癌IMRT放疗，常规分割，鼻咽原发灶剂量70~74 Gy，咽旁及颈部阳性转移淋巴结66~72 Gy，鼻咽癌临近高危区及颈部淋巴结引流区预防剂量52~60 Gy。

1.2.2 节拍化疗 I期临床试验 节拍化放疗组放疗同期联合顺铂节拍化疗治疗，且节拍化疗按药物I期临床试验施用，顺铂从3 mg/m²最小起始剂量起，每周给药2次，按改良Fibonacci法依次拟递增顺铂剂量至5、8、10、13、17、20 mg/m²，每个剂量级入组3例患者，如3例均未发生重度（Ⅲ级或以上程度）不良反应，则升级到下一剂量试验；如有1例患者出现重度不良反应，则再入组3例行同一剂量试验，如再出现重度不良反应，则停止剂量升级，规定此不良反应为剂量限制性毒性（DLT），该剂量的前一剂量为顺铂节拍化疗最大耐受剂量（MTD）。如再入组患者未出现DLT，则继续升级行下一剂量级试验。同一患者仅行一个剂量级试验。

1.2.3 节拍化疗依从性及耐受评价 节拍化放疗总疗程约6.5周，预计使用顺铂13次，计数患者实际使用顺铂次数，评价节拍化疗治疗依从性：规定完成顺铂预计总量（13次）的 $> 75\% \sim 100\%$ 为依从性“好”，完成预计量 $> 25\% \sim 75\%$ 为依从性“中等”，完成 $0 \sim 25\%$ 为依从性“差”。据患者化疗相关不良反应、体重减轻、依从性评价顺铂节拍化放疗治疗耐受性。

1.2.4 急性不良反应 按RTOG/EORTC急性放射损伤分级标准评价两组黏膜、唾液腺、咽和食管、皮肤、耳、眼、神经系统急性毒性。按WHO抗癌药物常见毒副反应分级标准评价血液系统、肝、肾及胃肠道急性毒性。

1.2.5 CT灌注分析 两组患者均于放疗前、放疗40 Gy、放疗结束时行CT灌注扫描3次。扫描设备为GE lightspeed4层螺旋CT，经肘静脉团注碘佛醇，4.5 ml/s，总量50 ml，延迟6 s扫描。以电影扫描模式行CT灌注扫描：扫描矩阵512×512，层厚5 mm，电

压120 kV，电流80 mA，总曝光时间50 s，1秒/转。应用Perfusion3.0灌注软件分析图像。通过软件分析得到肿瘤组织的血流量BF、血流容量BV、平均通过时间MTT及表面渗透性PS等血流灌注参数。

1.3 统计学方法

运用SPSS17.0统计软件行数据分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 节拍化疗 I期临床试验结果

节拍化放疗组依次进行了3、5、8、10 mg/m²顺铂剂量级试验，共15例患者，前3个剂量级患者均未出现重度不良反应。10 mg/m²剂量级，有1例患者出现Ⅳ级口腔黏膜及Ⅲ级颈部皮肤放化疗反应，再入组3例患者行同剂量级实验又有1例出现Ⅳ级颈部皮肤和口腔黏膜反应。因此确定顺铂节拍化放疗治疗鼻咽癌的DLT为口腔黏膜和颈部皮肤不良反应，顺铂节拍化疗MTD为8 mg/m²。

2.2 两组急性放化疗不良反应比较

两组患者急性不良反应比较见表1。两组患者均出现重度治疗不良反应（ \geq Ⅲ级），但两组间各不良反应差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

表1 鼻咽癌患者节拍化放疗组和单纯放疗组的急性毒性分级比较（例）

Table 1 Comparison of acute toxicity grade of nasopharyngeal carcinoma patients between metronomic chemoradiotherapy group and radiotherapy group (cases)

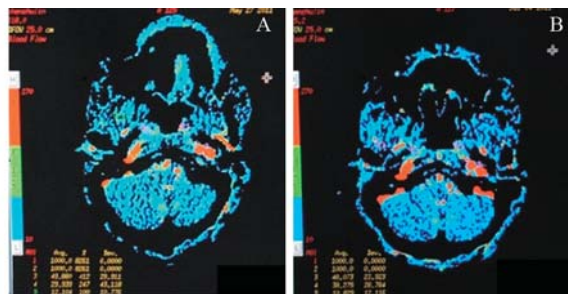
Acute toxicity	Metronomic Chemo-radiotherapy group (n=15)					Radiotherapy group (n=7)					P
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	
Hematologic toxicity	2	2	11	0	0	0	4	3	0	0	0.320
Leukopenia Anemia	8	6	1	0	0	4	2	1	0	0	1.000
Thrombocytopenia	12	2	1	0	0	5	1	1	0	0	0.630
Nausea / vomiting	7	7	1	0	0	4	3	0	0	0	0.577
Constipation	4	11	0	0	0	2	5	0	0	0	1.000
Oral mucositis	0	3	10	0	2	0	0	5	2	0	0.249
Xerostomia	0	11	4	0	0	0	6	1	0	0	0.528
Esophagitis	2	10	3	0	0	0	4	3	0	0	0.185
Radiodermatitis	0	5	8	1	1	0	2	5	0	0	0.840
Ototoxicity	12	1	2	0	0	7	0	0	0	0	0.545

2.3 节拍化疗依从性及耐受情况

15例节拍化放疗患者平均完成顺铂用药11次，完成预计量84.62%，依从性评价为“好”。节拍化放疗组患者无重度血液学、胃肠道、肝、肾等化疗相关毒性，且体重下降较单纯放疗组轻：6.37 kg vs. 7.43 kg（ $P=0.276$ ）。综合评价顺铂节拍化放疗治疗鼻咽癌耐受较好。

2.4 肿瘤组织CT灌注比较

两组患者治疗前鼻咽肿瘤组织体积大,血管丰富,伪彩图中红色、橙色区域面积大,颜色浓密;放化疗后,肿瘤组织血流信号有减弱趋势,颜色变浅变稀疏。图1为1例患者治疗前和治疗后血流量BF比较。经治疗,鼻咽右侧壁肿瘤缩小,伪彩图中表示血流量的红、橙色区域变小,颜色变淡,见图1B。



A: BF before the treatment; B: BF after the treatment

图1 治疗前与治疗后鼻咽癌区血流量(BF)伪彩图比较

Figure1 Comparison of BF pseudo-color pictures of tumor tissues before and after treatment

两组中除1例单纯放疗组患者外,均完成CT灌注检查。两组患者放疗前、放疗40 Gy、放疗结束时鼻咽肿瘤CT灌注参数,其中血流量(BF)、血容量(BV)、表面渗透性(PS)均随治疗而减小,平均通过时间(MTT)随治疗增大,见表2。

两组治疗中和治疗后CT灌注改变量相比较,两组BF、BV、PS经治疗均减小(改变量差值为正),但节拍化放疗组较单放组减少相对明显,其中治疗后BV改变量两组间差异有统计学意义($P=0.017$);两组MTT均随治疗而增大(改变量差值为负),节拍化放疗组增加稍明显,但两组治疗中期及后期改变量相比较差异均无统计学意义($P=0.666$, $P=0.880$),见表3。

3 讨论

节拍化疗联合放疗可协同抗血管内皮细胞,对肿瘤细胞有周期协同杀伤作用^[3]。同时节拍化疗通过作用于血管内皮细胞和降低VEGF、PDGF等促血管生长因子的表达,使肿瘤“血管正常化”,改善肿瘤组织血供和乏氧状态,可增加放疗敏感度,是近年节拍化疗研究的新热点^[4]。节拍化疗因用药灵活,常用常规化疗剂量1/10~1/3,亦有更小或更大剂量应用,至今没有权威机构对其给药剂量做明确规定^[1]。本研究经剂量爬坡试验,测定放疗联合顺铂节拍化疗治疗局部中晚期鼻咽癌时顺铂节拍化疗最大耐受剂量为8 mg/m²。

表2 鼻咽癌患者节拍化放疗组和单纯放疗组肿瘤病灶治疗前、中、后CT灌注参数均值比较($\bar{x}\pm s$)

Table2 Comparison of CT perfusion average parameters of tumor tissues before, during and after treatment of nasopharyngeal carcinoma patients between metronomic chemoradiotherapy group and radiotherapy group ($\bar{x}\pm s$)

CT perfusion parameters	Metronomic chemo-radiotherapy group (n=15)	Radiotherapy group (n=6)
Before treatment		
BF	73.22±22.86	67.69±20.67
BV	5.25±1.44	3.66±1.20
MTT	6.03±1.67	5.02±1.88
PS	17.81±9.65	17.64±12.22
During treatment		
BF	48.75±16.09	51.81±16.06
BV	3.41±1.04	2.86±0.77
MTT	7.10±2.07	6.35±2.02
PS	13.88±8.87	12.28±5.45
After treatment		
BF	36.89±10.47	37.25±13.74
BV	3.02±1.20	2.73±0.48
MTT	7.45±2.05	7.02±1.88
PS	10.03±6.11	10.47±7.37

Notes: BF: blood flow(ml/min.100g);BV: blood volume(ml/100g);MTT: mean transfer time(s);PS: permeability surface(ml/min.100g)

表3 鼻咽癌患者节拍化放疗组和单纯放疗组原发病灶治疗中期和后期CT灌注参数改变量($\bar{x}\pm s$)

Table3 Changes of CT perfusion parameters of tumor tissues during and after treatment of nasopharyngeal carcinoma patients between metronomic chemoradiotherapy group and radiotherapy group ($\bar{x}\pm s$)

CT perfusion parameters	Metronomic chemo-radiotherapy group (n=15)	Radiotherapy group (n=6)	P
Changes during treatment*			
BF	24.48±12.51	15.88±11.57	0.189
BV	1.84±1.15	0.80±0.68	0.054
MTT	-1.07±2.34	-0.58±2.09	0.666
PS	3.93±7.75	5.35±9.22	0.722
Changes after treatment *			
BF	36.34±18.84	30.44±14.17	0.499
BV	2.23±1.11	0.93±0.77	0.017
MTT	-1.41±2.39	-1.25±1.62	0.880
PS	7.79±9.43	7.17±8.12	0.890

Notes: *.changes during treatment equals CT perfusion values before treatment minus CT perfusion values during treatment; changes after treatment equals CT perfusion values before treatment minus CT perfusion values after treatment

节拍化放疗组15例患者平均完成顺铂节拍化疗预计用药84.6%,治疗依从性较好。两组总体急性不良反应差异无统计学意义,节拍化放疗组患者无重度血液学、胃肠道、肝肾等化疗相关毒性,耐受良好。且经研究该组患者近期有效率达

100%，可推荐每周两次顺铂8 mg/m²节拍化疗联合放疗行进一步临床研究。

节拍化疗实质为抗肿瘤血管治疗，故选用CT灌注扫描分析其抗肿瘤血管效应。CT灌注可较好反应肿瘤组织血管生成和微循环功能，分析肿瘤生物活性，为肿瘤诊断、鉴别、疗效评价提供特殊影像学依据^[5]。刘玉林等^[6]研究发现鼻咽癌CT灌注可反应鼻咽癌微血管密度及组织灌注特征。

本研究中血流量（BF）和血容量（BV）代表微血管开放情况和微血管量；平均通过时间（MTT）和表面渗透性（PS）反映微循环血液流速和血管壁通透性。研究显示头颈部肿瘤组织BF、BV、PS高于正常组织，MTT低于正常组织^[7-8]。本研究两组患者经治疗后BF、BV、PS测值减小，MTT增加，血流灌注得到改善，但两组改善程度不同，节拍化放疗组稍显著（其中治疗后BV改善差异达统计学意义），显示节拍化放疗相比单纯放疗可能有更好的抗血管效应。究其原因，我们认为节拍化放疗中加入了顺铂节拍化疗的贡献，相比单纯放疗产生了更明显的抗血管效应和改善微循环功能作用，体现为反映微血管量的BF、BV降低，反映微循环功能的MTT、PS趋向正常化。

节拍化疗联合放疗治疗鼻咽癌时，一方面节拍化疗抗肿瘤血管，产生抗肿瘤效应；另一方面，肿瘤血管正常化，微循环血液流速加快，通透性降低，有可能降低组织间隙压力，增加肿瘤供血，对放疗产生协同和增效作用。我们期待后期大样本临床试验进一步验证顺铂节拍化疗联合放疗治疗鼻咽癌的应用优势。

参考文献:

- [1] Gately S, Kerbel R. Antiangiogenic scheduling of lower dose cancer chemotherapy[J]. *Cancer J*,2001,7(5):427-36.
- [2] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. *Science*,2005,307(5076):58-62.
- [3] Li D, Chu JJ, Huang JF, *et al.* Effect of metronomic chemotherapy on cell cycle and apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma CNE-1 cells[J]. *Shi Yong Ai Zheng Za Zhi*,2009,24(2):129-31. [李丹, 楚建军, 黄建锋, 等. 节拍器化疗对鼻咽癌CNE-1细胞周期和凋亡的影响[J]. *实用癌症杂志*,2009,24(2):129-31.]
- [4] Zhou Q, Guo P, Wang X, *et al.* Preclinical pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of metronomic and conventional temozolomide dosing regimens[J]. *J Pharmacol Exp Ther*,2007,321(1): 265-75.
- [5] Goh V, Halligan S, Daley F, *et al.* Colorectal tumor vascularity: quantitative assessment with multidetector CT—do tumor perfusion measurements reflect angiogenesis? [J]. *Radiology*,2008,249(2):510-7.
- [6] Liu YL, Chen X, Chen J, *et al.* Correlation study between CT perfusion parameters and biologic characters in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Zhonghua Fang She Xue Za Zhi*,2007,41(9):907-12. [刘玉林, 陈宪, 陈军, 等. 鼻咽癌CT灌注成像及其生物学相关性研究[J]. *中华放射学杂志*, 2007,41(9):907-12.]
- [7] Rumboldt Z, Al-Okaili R, Deveikis JP. Perfusion CT for head and neck tumors: pilot study[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*,2005,26(5): 1178-85.
- [8] Bisdas S, Baghi M, Smolarz A, *et al.* Quantitative measurements of perfusion and permeability of oropharyngeal and oral cavity cancer, recurrent disease, and associated lymph nodes using first-pass contrast-enhanced computed tomography studies[J]. *Invest Radiol*,2007,42(3):172-9.

[编辑校对: 黄园玲]