

- (8) 梁天佳, 莫明玉, 周开斌, 等. 气道廓清术在脑卒中相关性肺炎气管切开患者康复中的应用 (J). 中国呼吸与危重监护杂志, 2021, 20(4): 270-273.
- (9) 王娟, 石婷婷. 气道廓清技术在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的效果观察 (J). 医学食疗与健康, 2021, 19(4): 56-57.
- (10) 贾尊, 贾严, 郭文. 震荡呼气正压在基层稳定期慢性阻塞性肺疾病患者家庭气道廓清中的应用 (J). 中国药物与临床, 2021, 21(2): 252-254.
- (11) 唐云丽. 高渗盐水联合布地奈德雾化吸入治疗新生儿肺部感染的疗效分析 (J). 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(2): 70-72.
- (12) 熊佰如, 沈美芳, 陈梦霞. 气道廓清技术在气道黏液高分泌相关疾病中的应用现状 (J). 中国临床护理, 2020, 12(4): 383-385.
- (13) 石章娥, 赵家亮, 刘元. 胸部物理治疗对 ICU 昏迷患者肺部感染的临床观察 (J). 中外医学研究, 2020, 18(14): 7-10.
- (14) 谭旭, 许娟, 罗薇娜, 等. 两种气道廓清技术在慢性阻塞性肺疾病急性加重病人中的应用效果比较 (J). 护理研究, 2020, 34(9): 1662-1665.
- (15) 李利香. 高渗盐水联合布地奈德雾化吸入对肺部感染新生儿炎症因子及 Th1/Th2 的影响 (J). 内蒙古医学杂志, 2020, 52(3): 276-277.

(文章编号) 1007-0893(2022)17-0074-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.17.024

TNF 和 TPF 化疗对局部晚期鼻咽癌的临床效果分析

黄杰波¹ 刘华盛^{1*} 傅向军² 郭立兵² 郑明奋² 肖平²

(1. 广州市番禺区中医院, 广东 广州 511400; 2. 广东省第二人民医院, 广东 广州 510317)

[摘要] **目的:** 探讨 TNF(多西他赛+奈达铂+氟尿嘧啶)、TPF(多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶)两种诱导化疗方案, 联合顺铂每周同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的近期疗效及安全性。**方法:** 选取广东省第二人民医院 2017 年 8 月至 2019 年 6 月确诊的 58 例局部晚期鼻咽癌患者, 基于美国癌症联合委员会 (AJCC) 第 8 版分期局部晚期鼻咽癌 (III ~ IVa 期) 标准选取, 随机分为 A 组 (TNF 诱导化疗 2 期+顺铂每周同步放化疗) 28 例和 B 组 (TPF 诱导化疗 2 期+顺铂每周同步放化疗) 30 例, 放疗采用调强适形放疗 (IMRT), 综合治疗结束后对两组患者的近期疗效及各种不良反应发生率的差异进行统计学分析。**结果:** 两组患者疗效比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); B 组的同步化疗完成度高于 A 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 诱导化疗为 2 期时, TNF 及 TPF 两种诱导化疗方案联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的近期疗效及不良反应相当, 但 TPF 组的同步顺铂化疗完成度更高, 提示 TNF 诱导化疗存在更高风险、更近期的骨髓抑制。

[关键词] 局部晚期鼻咽癌; TNF 方案; TPF 方案; 诱导化疗; 同步放化疗

[中图分类号] R 739.6 **[文献标识码]** B

鼻咽癌在我国南方地区高发, 全世界 80% 鼻咽癌病例发生在中国。放疗是鼻咽癌首选治疗手段, 早期患者 5 年总体生存率 80% ~ 90%^[1]。但鼻咽癌发病隐匿、早期症状不明显、未分化癌或低分化癌恶性程度高、容易转移, 故首诊时 75% ~ 90% 已达局部晚期^[2]。虽然顺铂同步放化疗是目前局部晚期鼻咽癌治疗的推荐方案, 但 5 年生存获益仍欠满意, 复发和远处转移发生率为 25% ~ 30%^[3]。近 10 年国内外大量研究表明在局部晚期

鼻咽癌同步放化疗基础上加入诱导化疗, 能明显提高局部控制率及降低转移率。临床多建议局部晚期鼻咽癌可采用诱导化疗联合同步放化疗, 并推荐 TPF (多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶) 或其他诱导方案。本研究基于诱导化疗优势、新分期、奈达铂安全性优于顺铂这三点依据, 对 TNF (多西他赛+奈达铂+氟尿嘧啶)、TPF 两种诱导化疗方案联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌展开临床分析, 具体如下。

[收稿日期] 2022-07-15

[作者简介] 黄杰波, 男, 主治医师, 主要研究方向是头颈肿瘤方向。

[*通信作者] 刘华盛 (E-mail: 179478946@qq.com; Tel: 13560351671)

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取广东省第二人民医院 2017 年 8 月至 2019 年 6 月确诊的 58 例局部晚期鼻咽癌患者，随机分为 A 组 28 例和 B 组 30 例。A 组年龄 18 ~ 60 岁，平均年龄 (44.39 ± 13.32) 岁；体表面积：男性 (1.63 ± 0.30) m²，女性 (1.56 ± 0.12) m²。B 组年龄 19 ~ 60 岁，平均年龄 (45.93 ± 11.39) 岁；体表面积：男性 (1.70 ± 0.22) m²，女性 (1.53 ± 0.12) m²。两组患者一般资料比较，差异均无统计学意义 (P > 0.05)，具有可比性，见表 1。

表 1 两组癌患者的一般资料比较 (例)

组别	n	性别		临床分期				T 分期				N 分期			
		男	女	III	IVa	T1	T2	T3	T4	N0	N1	N2	N3		
A 组	28	21	7	21	7	9	3	10	6	0	0	25	3		
B 组	30	21	9	23	7	11	4	10	5	0	0	25	5		

注：A 组— TNF 诱导化疗 2 期+顺铂每周同步放疗；
B 组— TPF 诱导化疗 2 期+顺铂每周同步放疗。

(1) 纳入标准：①经病理学确诊鼻咽非角性未分化癌患者；②美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 第 8 版分期^[4]为 III ~ IVa 期 (T1 ~ 2, N2 ~ 3 或 T3 ~ 4, 任何 N)；③年龄 18 ~ 60 岁；④卡氏行为状态评分 (Karnofsky performance status, KPS) ≥ 80 分；⑤外周血白细胞计数 ≥ 4.0 × 10⁹ · L⁻¹，中性粒细胞计数 ≥ 2.0 × 10⁹ · L⁻¹，血小板计数 ≥ 100 × 10⁹ · L⁻¹，血红蛋白 ≥ 100 g · L⁻¹，肝肾功能及心电图正常；⑥既往无放疗、化疗、靶向治疗及免疫治疗史；⑦根治性放疗全部采用调强适形放疗 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT)。(2) 排除标准：①经正电子发射断层计算机断层扫描 (positron emission tomography computer tomography, PET-CT) 检查为隐匿型 M1 的 IVb 期患者；②顺铂不耐受。

1.2 方法

A 组患者采用 TNF 诱导化疗 2 期+顺铂每周同步放疗，B 组患者采用 TPF 诱导化疗 2 期+顺铂每周同步放疗。

两组患者先行诱导化疗，A 组 TNF 方案：第 1 天多西他赛 (扬子江药业集团有限公司，国药准字 H20174009) 60 mg · m⁻²、第 1 ~ 3 天奈达铂 (江苏奥赛康药业有限公司，国药准字 H20143132) 80 mg · m⁻² · d⁻¹、第 1 ~ 5 天氟尿嘧啶 (辽宁新高制药有限公司，国药准字 H21024236) 500 mg · m⁻² · d⁻¹。B 组 TPF 方案：第 1 天多西他赛 60 mg · m⁻²、第 1 ~ 5 天顺铂 (齐鲁制药有限公司，国药准字 H37021357) 60 mg · m⁻² · d⁻¹、第 1 ~ 5 天氟尿嘧啶 500 mg · m⁻² · d⁻¹，每 3 周为 1 个周期，共 2 个周期。多西他赛使用前 12 h、6 h 分别口服醋酸地塞米松片 (广

东恒健制药有限公司，国药准字 H44021161) 9.75 mg，使用过程中中心电监护，警惕低血压及心律失常，化疗每日静注地塞米松 (沈阳光大制药有限公司，国药准字 H20052187) 10 mg、肌注苯海拉明 (广州白云山明兴制药有限公司，国药准字 H44022387) 20 mg、静注奥美拉唑 (阿斯利康制药有限公司，国药准字 H20033394) 40 mg 防止应激性溃疡及过敏。

诱导化疗结束后行 IMRT，鼻咽肿瘤靶区 (planning gross tumor volume of nasopharynx, PGTVnx) 剂量为 73.92 Gy/33 次，颈部淋巴结肿瘤靶区 (planning gross tumor volume of lymph node, PGTVnd) 剂量为 69.96 Gy/33 次，高危临床靶区 (planning clinical target volume 1, PCTV1) 剂量为 60.06 Gy/33 次，低危临床靶区 (planning clinical target volume 2, PCTV2) 剂量为 50.96 Gy/28 次。放疗期间同时开始同步化疗，第 1 天顺铂 40 mg · m⁻²，每周 1 次。

1.3 观察指标

(1) 采用美国国家癌症研究所的癌症治疗评价程序的常见不良事件评价标准^[5]记录两组患者的不良反应。

(2) 两组患者同步化疗完成度情况。(3) 两组患者完成综合治疗后 3 个月进行近期疗效评价，通过磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 及 PET-CT 综合评估原发灶、颈部转移淋巴结及远处转移灶，结合治疗疗效评价标准^[5]，完全缓解 (complete response, CR) 为所有的靶病灶消失，病理性淋巴结短径小于 10 mm；部分缓解部分缓解 (partial response, PR) 为靶病灶长径总和缩小大于等于 30%；疾病进展 (progressive disease, PD) 为靶病灶长径总和增加大于等于 20%，并且其绝对值增加超过 5 mm，出现新病灶也视为 PD；疾病稳定 (stable disease, SD) 为靶病灶长径总和缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理，两组患者临床资料的比较用 χ^2 和 *t* 检验，两组患者近期疗效及不良反应比较用独立样本秩和检验，P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不良反应情况

第 1 期诱导化疗开始至结束后 2 周，不良反应表现为 I ~ II 度白细胞减少及恶心呕吐，两组患者比较，差异无统计学意义 (P > 0.05)，其他不良反应不明显。第 2 期诱导化疗开始至结束后 1 ~ 2 周，主要不良反应仍为白细胞减少、贫血、恶心呕吐，两组患者比较，差异无统计学意义 (P > 0.05)，其他不良反应少见。A 组

1 例血小板减少并发月经淋漓不尽 2 周。B 组 2 例腹泻并急性肠炎。同步放化疗期间不良反应包括白细胞减少、贫血、恶心呕吐、口腔黏膜炎、电解质紊乱，两组患者比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

表 2 两组患者不良反应情况 (例)

项 目	A 组 (n=28)			B 组 (n=30)			Z	P
	0 度	I~II 度	III~IV 度	0 度	I~II 度	III~IV 度		
第 1 期化疗								
白细胞减少	21	7	0	23	7	0	-0.147	0.883
恶心、呕吐	21	7	0	20	10	0	-0.691	0.490
第 2 期化疗								
白细胞减少	14	10	4	19	8	3	-1.001	0.317
贫血	19	9	0	23	7	0	-0.744	0.457
血小板减少	27	1	0	30	0	0	-1.035	0.301
恶心、呕吐	8	20	0	5	25	0	-1.077	0.281
腹泻	28	0	0	28	0	2	-1.378	0.168
同步放化疗								
白细胞减少	4	14	10	6	19	5	-1.467	0.142
贫血	6	22	0	6	24	0	-0.133	0.894
恶心、呕吐	0	24	4	0	23	7	-0.871	0.384
口腔黏膜炎	0	25	3	0	28	2	-0.544	0.586
电解质紊乱	10	15	3	9	14	7	-0.945	0.345

注：A 组— TNF 诱导化疗 2 期+顺铂每周同步放化疗；
B 组— TPF 诱导化疗 2 期+顺铂每周同步放化疗。

2.2 两组患者同步化疗完成度情况

同步化疗过程中，部分病例因 III~IV 度白细胞减少无法完成 6 个周期，B 组的同步化疗完成度高于 A 组，差异具有统计学意义 ($Z = -1.999, P = 0.046$)，见表 3。

表 3 两组患者同步化疗完成度情况 (例)

组 别	n	6 期	5 期	4 期	3 期	2 期	1 期
A 组	28	4	3	4	7	6	4
B 组	30	6	9	6	4	2	3

注：A 组— TNF 诱导化疗 2 期+顺铂每周同步放化疗；
B 组— TPF 诱导化疗 2 期+顺铂每周同步放化疗。

2.3 两组患者近期疗效比较

两组患者完成综合治疗后 3 个月复查，两组患者疗效组间对比，差异无统计学意义 ($Z = -0.376, P = 0.707$)，见表 4。

表 4 两组患者近期疗效比较 (n(%))

组 别	n	CR	PR	SD	PD
A 组	28	22(78.57)	5(21.43)	0(0.00)	1(3.57)
B 组	30	25(83.33)	3(10.00)	0(0.00)	2(6.67)

注：A 组— TNF 诱导化疗 2 期+顺铂每周同步放化疗；
B 组— TPF 诱导化疗 2 期+顺铂每周同步放化疗；CR—完全缓解；PR—部分缓解；SD—疾病稳定；PD—疾病进展。

3 讨 论

鼻咽癌的病理类型大多数属于未分化/低分化鳞状细胞癌，恶性程度高、容易发生血道和淋巴道转移。相

关研究报道^[6]，鼻咽癌单纯放射治疗，35% 局部复发而死亡，74% 远处转移发生时并无局部复发，不排除放疗前隐蔽病灶已存在。而且多个临床实验结果显示，N 分期是影响鼻咽癌远处转移生存率和总生存率，可能也与 IMRT 在区域淋巴结引流区的剂量覆盖上无明显提高有关，从而导致区域淋巴结内隐匿的病灶扩散转移^[1]。根据以上的理论基础，以铂类药物联合的诱导化疗在局部晚期鼻咽癌的治疗的指南推荐和证据级别越来越高，TPF (多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶) 共识为一线方案。而奈达铂是第二代铂类抗肿瘤的药物，与顺铂的抗癌活性相似，TNF (多西他赛+奈达铂+氟尿嘧啶) 诱导化疗也逐渐应用于临床。本研究结果提示 TNF 与 TPF 诱导化疗联合顺铂同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌，近期疗效比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

多项研究发现^[7-10]，尽管诱导化疗未能提高总生存率，但 5 年疾病特异生存率可以提高 5%。诱导化疗可降低远处转移率。一项 Meta 分析也表明诱导化疗可使鼻咽癌病人的 3 年总生存期增加 5.13%，远处转移率降低，但局部复发率无明显下降^[11]。目前局部晚期鼻咽癌诱导化疗联合同步放化疗仍有争议，但其迅速缓解症状，减少肿瘤量，提高缓解率，已被广泛使用^[12]。但笔者认为，同步放化疗是目前鼻咽癌治疗的核心阶段，提高同步化疗完成度和保证根治性放疗全程完成才是关键。在多项同步放化疗的 III 期临床试验中^[13-14]，全数完成 6 期顺铂同步化疗的仅占入组的 50%~70%。本研究发现，TNF 和 TPF 诱导化疗联合顺铂同步放化疗的两组患者，虽然其同期不良反应差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，但两组同步化疗完成度差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，提示 TPF 组的同步化疗完成度更高。

影响同步化疗完成度的主要原因是发生 III~IV 度白细胞减少属于严重的骨髓抑制^[15]。本研究中两组患者在同步放化疗期中，III~IV 度白细胞减少在 TNF 诱导化疗的 A 组出现 10 例 (35.7%)，TPF 诱导化疗的 B 组出现 5 例 (16.7%)，可认为 TNF 诱导化疗联合顺铂同步放化疗存在更高风险、更远期的骨髓抑制。在两组患者数据中，同步化疗期的口腔黏膜炎两组发生率均为 100%，口腔黏膜炎引发饮食不佳、吞咽困难、电解质紊乱、营养不良、免疫力低下等必然导致化疗完成度下降或放疗延期。但铂类药物的不良反应主要是胃肠道反应及骨髓抑制，因此口腔黏膜炎应考虑为放射损伤导致。当出现口腔黏膜炎时，笔者的经验是给予肠内营养乳剂/粉剂口服或鼻饲，保证食量及营养支持，可以降低白细胞减少、贫血、电解质紊乱的发生率。因此 TNF 诱导化疗组可能需要更多和更早的进行营养支持。

为了改善局控及降低远处转移加入诱导化疗, 但又保证同步放化疗如期完成, 可能是提高总生存率的关键。将 TPF 诱导化疗方案改进成 TNF 方案, 以求降低顺铂毒副作用, 保证同步放化疗完成度, 期望提高治疗效果, 这是本研究的初衷。通过本研究, 笔者认为相对 TNF 方案, TPF 方案作为诱导化疗联合顺铂同步放化疗确实更值得推荐。然而针对顺铂不耐受、不适合大量水化、肾功能损害、胃肠反应大的患者, TNF 诱导化疗可作为备选方案。顺铂同步放化疗作为目前治疗鼻咽癌最稳定有效的共识方案, 联合诱导化疗时必须减少诱导化疗的不良应对同步放化疗完成度的影响, 才能取得最大获益。无法完成 6 期同步化疗的病例在后续的治疗中, 可在病情需要、营养状态有所恢复、无慢性骨髓抑制的情况下适当补充放疗后的新辅助治疗, 以保证远期疗效, 但同样增加了远期毒副作用。

鉴于本研究样本量偏小, 观察时间短, 可能存在不足, 随着扩大病例数, 延长随访的时间, 可进一步观察研究远期疗效和不良反应, 探索不同诱导化疗方案联合同步放化疗与生存率和生存质量的关系。

〔参考文献〕

- (1) 司勇锋, 陶仲强. 鼻咽癌的综合治疗研究 (J). 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2014, 21(5): 236-240.
- (2) Lee AW, Ma BB, Ng WT, et al. Management of nasopharyngeal carcinoma: current practice and future perspective (J). J Clin Oncol, 2015, 33(29): 3356-3364.
- (3) Sun X, Su S, Chen C, et al. Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities (J). RadiotherOncol, 2014, 110(3): 398-403.
- (4) Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual (M). 8th ed. New York: Springer, 2017.
- (5) 马雄辉, 梁彩霞, 江丹贤, 等. TPF 诱导化疗或 PF 诱导化疗联合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床观察 (J). 中国癌症杂志, 2016, 26(12): 7.
- (6) Hao SP, Tsang NM, Chang CN, et al. Salvage surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma (J). Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 128: 63-67.
- (7) 杨佑琦, 区晓敏, 周鑫, 等. GP、PF 及 TPF 方案化疗联合调强适形放疗治疗鼻咽癌的临床疗效 (J). 中国癌症杂志, 2018, 28(8): 602-608.
- (8) Shueng PW, Shen BJ, Wu LJ, et al. Concurrent image-guided intensity modulated radiotherapy and chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma (J). Radiat Oncol, 2011, 6(1): 95.
- (9) Ouyang PY, Xie C, Mao YP, et al. Significant efficacies of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma by meta analysis of published literature-based randomized, controlled trials (J). Ann Oncol, 2013, 24(8): 2136-2146.
- (10) 林焕新, 孙蕊, 徐敏, 等. TPF 方案诱导化疗加同期顺铂化放疗治疗晚期鼻咽癌的临床研究 (J). 肿瘤研究与临床, 2010, 22(8): 515-518.
- (11) Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial (J). Lancet Oncol, 2016, 17(4): 1509-1520.
- (12) 宗井风, 许元基, 潘建基, 等. 鼻咽癌分期研究进展 (J). 中国癌症防治杂志, 2017, 9(4): 247-250.
- (13) Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety (J). J Clin Oncol, 2005, 23(27): 6730-6738.
- (14) Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong nasopharyngeal cancer study group (J). Clin Oncol, 2005, 23(28): 6966-6975.
- (15) 陈骏, 王文华, 顾健. 奈达铂与顺铂治疗晚期鼻咽癌的有效性和安全性系统分析 (J). 中国药学杂志, 2016, 51(2): 144-150.