

Clinical Research · 临床研究

放疗联合化疗及瘤内注射 EIB 缺失腺病毒(H101)综合治疗鼻咽癌的临床研究

陆永奎^{1*}, 胡晓桦¹, 黎福祥², 刘志辉¹, 李永强¹, 杨云莉²

(1. 广西医科大学附属肿瘤医院化疗一科, 南宁 530021; 2. 广西医科大学附属肿瘤医院放疗科, 南宁 530021)

[摘要] **目的:**观察放疗联合化疗及瘤内注射 EIB 缺失腺病毒(H101)综合治疗鼻咽癌的近期疗效和不良反应。**方法:**符合入选标准的 56 例鼻咽癌患者先行化疗和同期颈部肿瘤瘤内注射 H101, 每天 1 次, 每次 1 支(5×10^{11} 病毒颗粒数/0.5 mL), 连续 5 天, 化疗用 PF 方案(DDP 20mg/m² 静滴, d 1~d 5, 5-FU 500 mg/m² 静滴, d 1~d 5), 21 天为 1 疗程。连续 2 疗程后进行放疗。**结果:**56 例鼻咽癌患者放疗结束时肿瘤消退率为 71.4%, 好转率为 28.6%。放疗后 3 个月肿瘤消退率为 100%。放疗后 6 个月有 2 例颈部肿瘤复发。不良反应为注射部位局部疼痛 19.6%, 非感染性发热 41.7%, 流感样症状 8.9%, 白细胞下降 42.9%, 恶心呕吐 33.9%, 口腔黏膜损害 100%。**结论:**放疗联合化疗及基因治疗鼻咽癌有明确的近期疗效, 毒副反应轻, 可望成为鼻咽癌新的综合治疗模式, 远期疗效有待进一步观察。

[关键词] 鼻咽肿瘤; 抗肿瘤联合化疗方案; 放射疗法; 基因疗法; 腺病毒, 人

[中图分类号] R739.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-7431(2006)05-0453-03

Radiotherapy combined with chemotherapy and intratumoral injection of EIB gene-deleted adenovirus(H101) for nasopharyngeal carcinoma

LU Yong-Kui^{1*}, HU Xiao-Hua¹, LI Fu-Xiang², LIU Zhi-Hui¹, LI Yong-Qiang¹, YANG Yun-Li² (1. First Department of Chemotherapy, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Department of Radiotherapy, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To evaluate the short-term effects and toxicities of radiotherapy combined with chemotherapy and intratumoral injection of an EIB gene-deleted adenovirus (H101) in treating patients with nasopharyngeal carcinoma. **Methods:** A total of 56 patients with nasopharyngeal carcinoma were recruited. They first received chemotherapy based on PF regimen (cisplatin 20 mg/m² ivgtt, qd × 5 d; 5-fluorouracil 500 mg/m² ivgtt, qd × 5 d). Cervical intratumoral injection of H101 (5×10^{11} viral particle/0.5 mL) was simultaneously administered to patients once daily for 5 consecutive days. Treatment repeated every 3 weeks as 1 cycle. Patients received radiotherapy after they completed 2 cycles of chemotherapy. **Results:** Among 56 patients, the complete response rate was 71.4% and partial response rate was 28.6% at the end of radiotherapy. The complete response rate was 100% at 3 months after radiotherapy. Recurrence of cervical tumors was found in 2 patients at 6 months after radiotherapy. Main side effects included injection site reaction (19.6%), fever independent of infection (41.7%), flu-like symptom (8.9%), leukopenia (42.9%), nausea and vomiting (33.9%), and oral cavity mucosal ulcer (100%). **Conclusions:** The combination of radiotherapy and chemotherapy plus H101 injection possessed a distinct efficacy in patients with nasopharyngeal carcinoma with lower toxicities. It may become a new pattern of comprehensive therapy for nasopharyngeal carcinoma. The long-term effect need to be further investigated.

[KEY WORDS] Nasopharyngeal neoplasms; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Radiotherapy; Gene therapy; Adenovirus, human

[Tumor, 2006, 26(5):453-455]

近年来基因治疗成为肿瘤研究的热点, 是综合治疗癌症的新领域。国外学者报道^[1,2], EIB 缺失腺病毒联合化疗治疗头颈部肿瘤取得较好疗效^[1,2]。本院自 2002 年 10 月~2005 年 4 月进行放疗联合

化疗及瘤内注射 EIB 缺失腺病毒(H101)综合治疗鼻咽癌患者 62 例, 其中已完成并可评价的 56 例, 现报告如下。

1 材料与方法

1.1 入组标准 ①经病理组织学确诊的鼻咽癌患者; ②年龄 18~75 岁; ③有可测量的浅表肿瘤病灶, 且 ≤ 5 个; ④体力状况 0~2 级 (WHO) 分级, 预计生存期 > 6 个月; ⑤无明显骨髓抑制及肝肾功能异常;

[基金项目] 广西壮族自治区科技攻关项目(编号:0322025-5)

[作者简介] 陆永奎(1969-), 女(汉族), 医学硕士, 主治医师

* Corresponding author. Tel: 0771-5333058

E-mail: Luyongkui616@126.com

⑥停止原用治疗4周以上;⑦签署知情同意书。

1.2 排除标准 ①有5-FU、DDP或H101等生物制品过敏史;②哺乳、妊娠妇女或重要脏器功能受损者;③有恶性血液系统疾病、中枢神经系统恶性肿瘤或合并其他恶性肿瘤者;④4周内接受过抗肿瘤治疗或使用过免疫抑制剂及正在使用抗病毒药物者。

1.3 病例资料 56例鼻咽癌患者均经鼻咽部活检,病理诊断为低分化鳞状细胞癌,全部为初治患者。其中男性35例,女性21例,年龄21~62岁,中位年龄45岁。病理分期按1992年福州标准:Ⅱ期11例(19.6%),Ⅲ期33例(58.9%),Ⅳ期12例(21.4%)。KPS评分80~100分,中位90分。体表目标肿瘤面积在2.3~9.6 cm²,中位6.8 cm²。

1.4 治疗方法 患者确诊后先行诱导化疗加同期基因治疗。①全身诱导化疗用PF方案(DDP 20 mg/m² 静滴,d1~d5,5-FU 500 mg/m² 静滴,d1~d5),配合水化、碱化尿液、止吐等处理,同时颈部肿物注射H101,每天1次,每次1支(5×10¹¹病毒颗粒数/0.5 mL),连续5 d,21 d为1周期。②瘤内注射H101操作要求:根据病灶部位,取适当体位卧于操作床上,常规消毒,注射针在预定区域内进针,达一定深度回抽无血后给药。肿瘤面积<3 cm²者单点注射,肿瘤面积3~5 cm²者将瘤体平分为2部分,每部分注药1/2总量;肿瘤面积>5 cm²者,将瘤体平分为4个象限,每个象限注药1/4总量。允许进针后在皮下调整方向进行多方向注药,给药后以棉球压迫穿刺点10 min止血,并以创可贴贴敷,密切观察。③连续2周期化疗加基因治疗后,接着进行放疗。先设面颈联合野加下半颈前切野行常规放疗。鼻咽部剂量达3 600 cGy时,将面颈联合野缩成耳前野加全颈前切野继续放疗。如有颈动脉鞘区受侵者,鼻咽部剂量达5 000 cGy左右改为三维适形放疗,否则继续常规放疗。放疗达DT 7 000 cGy时,如原有颅底骨质破坏,则将耳前野缩成颅底野加量600~800 cGy。部分鼻咽肿瘤消退缓慢者,作1~2次鼻咽后装治疗,每次剂量600~700 cGy。颈部全颈前切DT 2 000 cGy后,针对原有颈部淋巴结转移部位,用8~10 MeV电子线加量1 000~1 800 cGy。放疗结束休息15~30 d后,对远处转移危险度高者,再行2~4疗程PF方案化疗。

1.5 疗效及不良反应 将鼻咽部及颈部肿瘤的客观疗效作为评定指标,按照WHO疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、轻微缓解(MR)、病情稳定(SD)、病情进展(PD),其中CR指

病灶完全消失,1个月内无新病灶出现,PR指肿瘤面积(肿块两最大径的乘积)缩小50%以上,MR指肿块缩小不到50%,SD指肿块增大未超过25%,PD指肿块增大超过25%或出现新病灶,CR+PR为有效。不良反应采用NCI标准分为I~Ⅳ级。观察时点:放疗结束、放疗后3个月、放疗后6个月。随访至少6个月。生存期从放疗结束之日起计算。

1.6 统计学方法 数据以百分率、 $\bar{x} \pm s$ 、中位数和95%可信区间表示。

2 结果

2.1 疗效 对56例患者进行随访,至2005年5月30日止,随访率达100%。放疗结束时CR40例(71.4%),PR16例(28.6%),Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期(CR)分别为11例(100%)、24例(72.7%)、5例(41.7%)。放疗3个月后,56例患者均达到CR。放疗6个月后有2例患者颈部肿物复发进行二程放疗。

2.2 生存期 56例患者至随访之日均存活,存活最长29个月,最短2个月。

2.3 不良反应 常见的不良反应有非感染性发热(41.7%),注射部位局部疼痛(19.6%),流感样症状(8.9%),白细胞下降(42.9%),肝功能异常(3.6%),口腔黏膜反应(100%),恶心呕吐(33.9%),见表1。发热多为I~Ⅱ级,常在停止使用H101 24h后未做任何处理自愈,个别患者因无法耐受或体温较高接受了消炎痛或扑热息痛等对症处理,体温很快恢复正常。局部疼痛不严重,多数患者能忍受,不需任何处理。恶心呕吐、白细胞下降多为化疗常见的不良反应,经格拉司琼或恩丹西酮止吐及G-CSF升白处理后好转,而且白细胞下降多为I~Ⅱ级。放疗期间口腔黏膜反应发生率100%,但绝大多数患者能忍受。

表1 放疗联合化疗及H101治疗56例鼻咽癌的不良反
Table 1 The side effects of 56 patients treated with
radiotherapy, chemotherapy and H101

Toxicity	Grade				Total (%)
	I	II	III	IV	
Fever	13	8	2	0	41.7
Injection site pain	8	3	0	0	19.6
Flu-like symptom	5	0	0	0	8.9
Leucopenia	16	8	0	0	42.9
Hepatic dysfunction	2	0	0	0	3.6
Oral cavity mucosal ulcer	33	15	8	0	100.0
Nausea and vomiting	12	7	0	0	33.9

3 讨论

放射治疗一直是鼻咽癌治疗的基本方法。尽管有良好地控制局部肿瘤的作用和减少远处转移的机会^[3],但 2/3 以上的鼻咽癌远处转移仍然是在局部区域良好控制状态下发生,因此,全身综合治疗显得尤为重要,特别是晚期患者的综合治疗已被广泛推崇^[4,5]。运用化学治疗的目的:①作为远处转移或局部区域复发的救援治疗;②对 M₀ 鼻咽癌作为配合放射治疗而运用的根治手段。按照不同的 T、N 情况,外照射、化疗、后装的有机组合可以提高患者的局控率和控制远处转移率^[6]。基因治疗恶性肿瘤是继手术、放疗、化疗后发展起来的一个新领域,目前成为肿瘤治疗研究的热点。基因工程腺病毒(H101)是利用肿瘤细胞与正常细胞内 p53 基因状态的不同,通过基因工程方法删除了人 5 型腺病毒 E1B-55Ku 区及 E3 区 78.3~85.8 mu 基因片段,使腺病毒特异地在 p53 蛋白异常的肿瘤细胞中生长,通过细胞溶解而杀死肿瘤细胞^[7]。I 期临床试验表明 H101 瘤内注射治疗恶性肿瘤有良好的安全性^[8],II、III 期临床试验结果表明,H101 单药治疗头颈、食管恶性肿瘤有明显的疗效,如与化疗联合运用有协同作用,且无严重不良反应^[9~11]。

本组放疗+基因治疗+化疗综合治疗鼻咽癌 56 例,化疗与放疗分前后 2 个阶段进行,不仅化疗可用大剂量,且放疗也能用根治量,因而能最大限度杀灭癌细胞,放疗结束时肿瘤消退率 71.4%。II、III、IV 期近期治愈率分别为 100%、72.7%、41.7%,有效率与文献报道^[7]相似,疗效优于国外同类产品 ONYX-015 在头颈部肿瘤中的结果(60%),表明基因治疗及放化疗综合治疗鼻咽癌有提高近期治愈率作用,且分期越早,疗效越好。毒副反应有发热、局部疼痛、流感样症状、白细胞下降、恶心呕吐及口腔黏膜损害,这与国外同类药品临床试验结果类似,多数患者能忍受,经对症处理后好转。鼻咽癌的远处转移发生率高,在死亡患者中高达 45%~60%^[12],多在放疗后 3 年内发生,尤其 1~2 年内发生率最高。而本组部分病例放疗后已观察 2 年,未发现有远处转移者,可能与运用化疗+基因综合治疗有一定关系。2 例颈部淋巴结转移灶复发,其中 1 例(T₃N₃M₀)患者面颈联合野照射 DT 3 600 cGy 后改为全颈前切照射 DT 1 150 cGy 就停止治疗,颈部总剂量约 5000cGy 左右,对有肿瘤部位所需的剂量

显然不够,故导致复发。另 1 例颈部剂量虽然达到根治量,由于转移灶较深,后程用电子线照射的能量不够深亦即剂量不够而导致复发。以上 2 例病例说明,颈部肿瘤部位的剂量不宜减得太低,尤其是 N₃ 患者。

基因治疗及放化疗综合治疗鼻咽癌是综合治疗恶性肿瘤的新领域。本组 56 例资料显示,无论是近期疗效,还是控制远处转移方面均有较好效果,而且毒副反应轻,患者能忍受,但本组观察时间尚短,其远期疗效有待进一步观察及积累更多的病例进一步分析研究。

[参考文献]

- [1] NEMUNAITIS J, KHURI F, GANLY I, *et al.* Phase II trial of intratumoral administration of ONYX-015, a replication-selective adenovirus, in patients with refractory head and neck cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(2): 289-298.
- [2] KHURI FR, NEMUNAITIS J, GANLY I, *et al.* A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer[J]. *Nat Med*, 2000, 6(8): 879-885.
- [3] KWONG D, SHAM J, CHOY D. The effect of loco-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the nasopharynx: an analysis of 1301 patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 30(5): 1029-1035.
- [4] 洪明晃, 闵华庆. 鼻咽癌的分层综合治疗[J]. *中国肿瘤*, 1997, 6(7): 16-17.
- [5] AL-SARRAF M, LEBLANC M, GIRI P G, *et al.* Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(4): 1310-1314.
- [6] 马 骏, 闵华庆, 洪明晃. 鼻咽癌化疗与放疗的联合应用[M]. // 闵华庆. 鼻咽癌的研究. 广州: 广东科技出版社, 1998: 259.
- [7] BISCHOFF JR, KIRN DH, WILLIAMS A, *et al.* An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells[J]. *Science*, 1996, 274(5286): 373-376.
- [8] 袁中玉, 张 力, 李 苏, 等. E1B 缺失腺病毒瘤内注射治疗恶性肿瘤的安全性研究[J]. *癌症*, 2003, 22(3): 310-313.
- [9] 徐瑞华, 袁中玉, 管忠震, 等. 瘤内注射 E1B 缺失腺病毒治疗恶性肿瘤的 II 期临床研究[J]. *中国癌症杂志*, 2004, 14(1): 12-18.
- [10] 徐瑞华, 袁中玉, 管忠震, 等. 瘤内注射 E1B 缺失腺病毒(H101)与化疗联合治疗恶性肿瘤的 II 期临床试验[J]. *癌症*, 2003, 22(12): 1307-1310.
- [11] 夏忠军, 常建华, 张力, 等. 基因工程腺病毒(H101)瘤内注射联合化疗治疗头颈部及食管鳞癌的 III 期临床研究[J]. *癌症*, 2004, 23(12): 1666-1670.
- [12] 严洁华, 徐国镇. 鼻咽癌[M]. // 段蔚伯, 谷铎之. 肿瘤放射治疗学, 3 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002: 546.

[收稿日期] 2005-08-15

[修回日期] 2005-10-19

[本文编辑] 李明烈