

替吉奥胶囊联合尼妥珠单抗治疗晚期头颈部鳞癌的疗效观察

孟昭忠, 李 闯, 王 超

郑州大学附属肿瘤医院 甲状腺头颈外科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨替吉奥胶囊联合尼妥珠单抗治疗晚期头颈部鳞状细胞癌的临床疗效。**方法** 收集2012年5月—2015年5月在郑州大学附属肿瘤医院治疗的晚期头颈部鳞状细胞癌患者78例, 随机分为对照组(39例)和治疗组(39例)。对照组静脉滴注尼妥珠单抗注射液, 100 mg加入5%葡萄糖注射液250 mL, 1次/周, 治疗8周; 治疗组在对照组的基础上口服替吉奥胶囊, 第1周25 mg/次, 2次/d, 若可耐受则增至50 mg/次, 2次/d, 服用3周停1周, 再服用3周。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者生活质量调查表(QLQ-C30)评分和两年生存率差异。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为38.46%, 疾病控制率为74.36%, 分别显著低于治疗组患者的61.54%和92.31%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者各项QLQ-C30评分均显著升高, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组患者各项QLQ-C30评分显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗两年后, 治疗组总生存率为89.74%, 显著高于对照组的71.79%, 两组两年生存率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 替吉奥胶囊联合尼妥珠单抗注射液治疗晚期头颈部鳞状细胞癌疾病具有较高的控制率和生存率, 可有效改善患者生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 替吉奥胶囊; 尼妥珠单抗注射液; 头颈部鳞状细胞癌; 疾病控制率; 生活质量调查表; 生存率

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)11-2212-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.037

Clinical observation of Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Capsules combined with nimotuzumab in treatment of advanced head and neck squamous cell carcinoma

MENG Zhao-zhong, LI Chuang, WANG Chao

Department of Thyroid Head and Neck Surgery, Zhengzhou University Cancer Hospital, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Capsules combined with nimotuzumab in treatment of advanced head and neck squamous cell carcinoma. **Methods** Patients (78 cases) with advanced head and neck squamous cell carcinoma in Zhengzhou University Cancer Hospital from May 2012 to May 2015 were randomly divided into control (39 cases) and treatment (39 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Nimotuzumab Injection for 8 weeks, 100 mg added into 5% glucose injection 250 mL, once weekly. Patients in the treatment group were po administered with Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Capsules on the basis of the control group, 25 mg/time for the first week, then 50 mg/time for the tolerable patient, withdraw 1 week after taking 3 weeks, then they were treated for another 3 weeks, twice daily. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the difference of QLQ-C30 scores and two-year survival rate in two groups before and after treatment was compared. **Results** After treatment, clinical efficacy and disease control rate in the control group were 38.46% and 74.36%, which were significantly lower than 61.54% and 92.31% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the QLQ-C30 scores in two groups were significantly increased and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And the QLQ-C30 scores in the treatment group were significantly higher than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for two years, the overall survival rate in the treatment group was 89.74%, which was significantly higher than 71.79% in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Capsules combined with nimotuzumab has high control rate and survival rate in treatment of advanced head and neck squamous cell carcinoma, and can effectively improve the quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Capsules; Nimotuzumab Injection; head and neck squamous cell carcinoma; disease control rate; QLQ-C30; survival rate

收稿日期: 2017-07-29

作者简介: 孟昭忠(1963—), 男, 副主任医师, 主要从事甲状腺及头颈部肿瘤的研究。Tel: 13383865288 E-mail: cenhaofenglkin@163.com

在全身恶性肿瘤中,头颈部肿瘤占6%~7%,其中绝大多数为头颈部鳞状细胞癌。虽然传统手术、放疗和化疗都取得了较大进步,但这些方法对晚期头颈部鳞状细胞癌患者的治疗预后均较差^[1]。随着医学界对肿瘤机制的不断认识和分子生物学技术的发展,分子靶向治疗逐渐用于肿瘤临床治疗中。尼妥珠单抗可阻断表皮生长因子受体(EGFR)与其配体的结合,并对EGFR过度表达的肿瘤具有抗血管生成、抗细胞增殖和促凋亡作用^[2]。替吉奥胶囊口服给药后可在体内缓慢转变为氟尿嘧啶(5-FU)而发挥抗肿瘤作用^[3]。因此,本研究对晚期头颈部鳞状细胞癌患者采用替吉奥胶囊联合尼妥珠单抗注射液进行治疗,获得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2012年5月—2015年5月在郑州大学附属肿瘤医院进行治疗的78例晚期头颈部鳞状细胞癌患者为研究对象,其中男42例,女36例;年龄30~75岁,平均年龄(58.47±1.53)岁;III期35例,IVa期22例,IVb期21例。

纳入标准:(1)均符合头颈部鳞状细胞癌诊断标准^[4];(2)临床分期为III~IV期者^[5];(3)预计生存期>3个月者;(4)KPS评分>60分者;(5)可测量病灶最长径超过2 cm,或CT检查病灶最长径超过1 cm;(6)取得知情同意者。

排除标准:(1)接受过本研究药物治疗者;(2)对本研究药物过敏者;(3)伴有严重心、肝、肾等重要脏器功能不全者;(4)伴有全身严重感染及其他恶性肿瘤者;(5)近期应该过其他药物治疗或手术者;(6)伴有精神疾病者;(7)未取得知情同意者。

1.2 药物

尼妥珠单抗注射液由百泰生物药业有限公司生产,规格50 mg/瓶,产品批号120306、140105、150304;替吉奥胶囊由Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima Plant生产,规格25 mg/粒,产品批号120205、131016、140907。

1.3 分组及治疗方法

随机将患者分为对照组(39例)和治疗组(39例),其中对照组男22例,女17例;年龄30~73岁,平均年龄(58.36±1.48)岁;III期17例,IVa期12例,IVb期10例。治疗组中男20例,女19例;年龄30~75岁,平均(58.52±1.57)岁;III期18例,IVa期10例,IVb期11例。两组患者一

般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予止吐、补充维生素等常规治疗。对照组静脉滴注尼妥珠单抗注射液,100 mg加入5%葡萄糖注射液250 mL,1次/周,治疗8周;治疗组在对照组的基础上口服替吉奥胶囊,第1周25 mg/次,2次/d,若可耐受则增至50 mg/次,2次/d,服用3周停1周,再服用3周。

1.4 疗效评价标准^[6]

完全缓解(CR):所有靶病灶均全部消失,至少持续4周;部分缓解(PR):靶病灶两径之和较基线水平减少30%以上;稳定(SD):基线病灶长径和未达到PR或增加未达到PD;进展(PD):基线病灶长径增加≥20%或出现新病灶。

总有效率=(CR+PR)/总例数

疾病控制率=(CR+PR+SD)/总例数

1.5 观察指标

采用生活质量调查表(QLQ-C30)评价患者功能领域生活质量^[7],其中包括躯体、认知、情绪、社会功能及角色,满分100分,得分越高表示生活质量越好;对所有患者随访两年,比较两年生存率。

1.6 不良反应

毒副反应评定采用CTCAEv4.0评定标准^[8]。

1.7 统计学分析

采用统计学软件SPSS 17.0进行分析。两组治疗前后QLQ-C30评分的比较采用 t 检验,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者CR 3例,PR 12例,SD 14例,总有效率为38.46%,疾病控制率为74.36%;治疗组患者CR 11例,PR 13例,SD 12例,总有效率为61.54%,疾病控制率为92.31%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者QLQ-C30评分比较

治疗后,两组患者各项QLQ-C30功能评分均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组患者各项QLQ-C30评分显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者两年生存率比较

治疗组两年后有35例存活,总生存率为89.74%,对照组有28例存活,生存率为71.79%,两组两年生存率比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 两组患者不良反应比较

两组患者治疗过程中均发生恶心呕吐、白细胞减少、血小板减少、口腔黏膜炎和转氨酶升高等不

良反应,对照组不良反应发生率为43.59%,高于治疗组的35.90%,但两组比差异没有统计学意义,见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%	疾病控制率/%
对照	39	3	12	14	10	38.46	74.36
治疗	39	11	13	12	3	61.54*	92.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组 QLQ-C30 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

Table 2 Comparison on QLQ-C30 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

组别	观察时间	躯体评分/分	认知评分/分	情绪评分/分	角色评分/分	社会功能评分/分
对照	治疗前	51.51 ± 4.34	49.77 ± 5.68	45.72 ± 6.29	31.52 ± 3.76	26.86 ± 5.31
	治疗后	73.64 ± 9.56*	74.32 ± 8.14*	69.45 ± 8.76*	58.25 ± 4.63*	51.16 ± 7.45*
治疗	治疗前	51.47 ± 4.38	49.72 ± 5.63	45.76 ± 6.25	31.57 ± 3.74	26.83 ± 5.27
	治疗后	82.65 ± 9.72* [▲]	88.16 ± 8.25* [▲]	81.54 ± 8.83* [▲]	68.94 ± 4.76* [▲]	65.79 ± 7.48* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例		白细胞减少/例	
		I ~ II 级	III ~ IV 级	I ~ II 级	III ~ IV 级
对照	47	2	3	1	1
治疗	47	1	2	2	2
组别	n/例	血小板减少/例		口腔黏膜炎/例	
		I ~ II 级	III ~ IV 级	I ~ II 级	III ~ IV 级
对照	47	3	1	2	1
治疗	47	2	1	1	1
组别	n/例	转氨酶升高/例		总发生率/%	
		I ~ II 级	III ~ IV 级		
对照	47	2	1	43.59	
治疗	47	1	1	35.90	

3 讨论

头颈部鳞状细胞癌是我国常见的恶性肿瘤,绝大多数患者在发现时就已处于中晚期。优于肿瘤对周围组织侵犯范围较广,手术很难达到满意效果,而相比手术来说放化疗可有效控制淋巴结转移及隐性肿瘤,可极大降低远处转移和复发的风险^[9]。目前临床对晚期头颈部鳞状细胞癌的治疗仍以同步放

化疗为主,但对肿瘤长期控制仍不是很理想。因此,诱导化疗、靶向药物治疗等逐渐应用于临床。

尼妥珠单抗是新一代特异性结合 EGFR 胞外结构域的人源化单克隆抗体,可阻断 EGFR 与其配体的结合,并对 EGFR 过度表达的肿瘤具有抗血管生成、抗细胞增殖和促凋亡作用^[2]。替吉奥胶囊是由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾组成的复方制剂,

口服给药后替加氟可在体内缓慢转变为 5-FU 而发挥抗肿瘤作用, 吉美嘧啶对 5-FU 分解代谢酶 DPD 具有选择性拮抗作用, 从而使由替加氟转变成 5-FU 的浓度增加, 继而使肿瘤内 5-FU 的磷酸化代谢产物 5-FUMP 以高浓度持续存在, 增强了抗肿瘤作用, 奥替拉西钾对消化道内分布的乳酸酸磷酸核糖基转移酶有选择性拮抗作用, 从而选择性地抑制 5-FU 转变为 5-FUMP^[3]。因此, 本研究对晚期头颈部鳞状细胞癌患者采用替吉奥胶囊联合尼妥珠单抗注射液治疗, 获得了满意的效果。

本研究中, 对照组和治疗组总有效率分别为 38.46%、61.54%, 疾病控制率分别为 74.36%、92.31%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者 QLQ-C30 功能领域评分均升高, 且治疗组升高更显著 ($P < 0.05$)。治疗组两年总生存率为 89.74%, 明显高于对照组的 71.79%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明, 替吉奥胶囊联合尼妥珠单抗注射液治疗晚期头颈部鳞状细胞癌效果确切。

综上所述, 替吉奥胶囊联合尼妥珠单抗注射液治疗晚期头颈部鳞状细胞癌的疾病控制率和生存率

均较高, 并可有效改善患者生活质量, 具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 李 芳, 朱跃红. 头颈部鳞癌的综合治疗进展 [J]. 肿瘤药学, 2016, 6(1): 4-10.
- [2] 方 晶, 朱 远. 尼妥珠单抗联合放疗的临床研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2014, 23(3): 228-233.
- [3] 刘江华, 戚苏明, 陈国俊, 等. 替吉奥胶囊临床研究进展 [J]. 中国现代医生, 2008, 46(30): 62-63.
- [4] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 277-78.
- [5] 张本华, 冯圣平, 李庆水, 等. 临床肿瘤学 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2007: 136-138.
- [6] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90.
- [7] 孟 琼, 万崇华, 罗家洪. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 的应用 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2005, 14(3): 273-274.
- [8] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统: 通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.
- [9] 宿伟鹏. 头颈部肿瘤治疗进展 [J]. 新疆医科大学学报, 2013, 36(2): 259-265.