

Clinical Studies on Induction Chemotherapy Followed by Concurrent Lobaplatin Chemoradiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

Yu Chen^{1,2}, Weili Wu^{1,2*}, Feng Jin^{1,2}, Yuanyuan Li^{1,2}, Jinhua Long^{1,2}, Xiuyun Gong^{1,2}, Xiaoxiao Chen^{1,2}, Shiyong Huang^{1,2}, Zhuoling Li^{1,2}, Zhenhua Mao^{1,2}, Ya Zhou^{1,2}

¹Guiyang Medical University, Guiyang

²The Affiliated Cancer Hospital of Guiyang Medical University, Guiyang

Email: alvin_cy_zj@hotmail.com, wwlmhy@163.com

Received: Oct. 20th, 2014; revised: Nov. 18th, 2014; accepted: Nov. 30th, 2014

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Objective: To investigate the efficacy and the adverse effects in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated with the induction chemotherapy (ICT), followed by intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and concurrent chemo therapy (CCC). **Methods:** Chose 16 stages III - IV head and neck squamous cell carcinoma patients with no distant metastases who were enrolled in this study. All people were treated with a protocol of ICT 2 cycles (21 days/cycle) with Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil (TPF). After 2 cycles of induction chemotherapy, it began the concurrent chemoradiotherapy in the third week with the dose of 95% PGTVP 69.96 Gy/33f, 95% PGTVnd 69.96 Gy/33f, 90% PTV1 60.06 Gy/33f, 90% PTV2 50.96 Gy/28f. Concurrent chemotherapy was 50 mg/m² Lobaplatin d1, 21 days/cycle and a total of two cycles. Additionally, a month after the chemotherapy, an adjuvant chemotherapy, with the same scheme as that of induction chemotherapy curative effect of induction chemotherapy was 81%, with CR 6%, PR 75%, NC 19% and PD 0%. The overall response rate was 94%, with CR 38%, PR 56 %, NC 6% and PD 0%. Additionally, a month after the chemotherapy, an adjuvant chemotherapy had the same scheme as that of induction chemotherapy. **Results:** The overall response rate was 94%. The 12 months overall survival rate was 92%. The main side effects from induction chemotherapy were thrombopenia with 1 case, leukopenia with 6 cases, neutropenia with 5 cases in grade 3 to 4. The main side effects from concurrent lobaplatin chemoradiotherapy were oral mucositis with 4 cases, thrombopenia with 11 cases, leukopenia with 7 cases, neutropenia with 5 cases in grade 3 to 4. The reactions of alimentary tract were relatively reduced. The grade glutamic-pyruvic transaminase was 2 cases slightly higher. **Conclusions:** 1) The main side effect from concurrent lobaplatin chemoradiotherapy was thrombopenia. Other side effects: digestive system and renal ears toxicity were soft. 2) The recent efficacy of the linduction chemotherapy followed by Con-

*通讯作者。

current lobaplatin chemoradiotherapy was good, and the exact efficacy and side effects still needed further research to expand the number of cases.

Keywords

Head and Neck Squamous Cell Carcinomas, Lobaplatin, Concurrent Chemoradiotherapy, Toxic Reaction

诱导化疗联合洛铂同期放化疗治疗 局部晚期头颈部鳞癌临床研究

陈宇^{1,2}, 吴伟莉^{1,2*}, 金凤^{1,2}, 李媛媛^{1,2}, 龙金华^{1,2}, 龚修云^{1,2}, 陈潇潇^{1,2}, 黄诗颖^{1,2}, 李卓玲^{1,2}, 毛振华^{1,2}, 周亚^{1,2}

¹贵阳医学院, 贵阳

²贵阳医学院附属肿瘤医院, 贵阳

Email: alvin_cy_zj@hotmail.com, wwlmhy@163.com

收稿日期: 2014年10月20日; 修回日期: 2014年11月18日; 录用日期: 2014年11月30日

摘要

目的: 研究诱导化疗联合洛铂同期放化疗治疗局部晚期头颈部鳞癌的毒副反应及疗效。方法: 16例经病理证实头颈部局部晚期鳞状细胞癌患者, 采用TPF方案(多西他赛 + 顺铂 + 氟尿嘧啶)诱导化疗2周期, 21天/周期。2周期诱导化疗结束后3周开始行同期放化疗, 放疗采用调强放射治疗, 剂量为95% PGTvp 69.96 Gy/33f, 95% PGTvnd 69.96 Gy/33f, 90% PTV1 60.06 Gy/33f, 90% PTV2 50.96 Gy/28f, 同期化疗: 洛铂50 mg/m² d1, 21天/周期, 共两周期。放化疗结束1个月后进行辅助化疗: 方案及方法同诱导化疗, 共2周期。结果: 诱导化疗后的有效率: 81%, CR率6%、PR率为75%、NC率为19%、PD率0%。同期放化疗结束后有效率: 94%, CR率38%、PR率为56%、NC率为6%、PD率0%。1年总生存率92%。诱导化疗的主要毒副反应: 3~4级血小板降低1例, 3~4级白细胞降低6例, 3~4级中性粒细胞降低5例; 同期放化疗的主要毒副反应, 3~4级口腔黏膜炎4例, 3~4级血小板降低11例, 3~4级白细胞降低7例, 3~4级中性粒细胞降低5例, 消化道反应表现为1~2级, 1级谷丙转氨酶升高2例。结论: 1) 诱导化疗联合同期洛铂放化疗毒副反应主要是血小板降低, 但经积极处理后可顺利完成治疗, 其他不良反应如消化系统、肝、肾毒性、耳毒性反应较轻。2) 诱导化疗联合同期洛铂放化疗的近期疗效较好, 但仍需大宗病例进一步研究。

关键词

头颈部鳞癌, 洛铂, 同期放化疗, 毒副反应

1. 引言

每年有超过 500,000 的新增头颈部肿瘤患者, 其中绝大多数是鳞癌。近 70% 患者就诊时已为局部晚期, 且无法手术或手术不能全切, 以同期放化疗的综合治疗是标准的治疗方案。在 2007 年 EORTC 开展

的系列研究(TAX323 和 TAX324) [1] [2]中证实不能手术切除的局部晚期头颈部鳞癌, 含紫杉类方案(TPF 方案)诱导化疗 + 同期放化疗(或放疗)方案较PF 方案诱导化疗 + 同期放化疗(或放疗)方案的疗效有了进一步的改善, 体现在疾病无进展生存及中位总生存的显著延长。本研究为 TPF 方案诱导化疗联合洛铂同期放化疗治疗局部晚期头颈部鳞癌的临床研究方案, 以探讨该方案的毒副反应及疗效。

2. 材料与方法

2.1. 临床资料

自 2011 年 12 月至 2014 年 3 月我科经病理及影像学证实为局部晚期头颈部鳞状细胞细胞癌, 年龄 34~70 岁, 中位年龄为 55 岁, 性别不限, KPS 评分 \geq 70, 有明确可测量病灶, 病理类型分别为: 下咽癌 3 例, 喉癌 7 例, 眼结膜癌 1 例, 舌癌 2 例, 扁桃体癌 2 例, 鼻腔鳞癌 1 例。临床分期(2010UICC)III 期 4 例, IVa 期 9 例, IVb 期 3 例。T₁ 0 例, T₂ 1 例, T₃ 7 例, T₄ 8 例, N₀ 4 例, N₁ 5 例, N₂ 7 例, N₃ 0 例。

2.2. 诱导化疗方案

TPF 诱导化疗方案 2 个周期: 多西他赛 75 mg/m² ivgtt d1; 顺铂: 75 mg/m², 静脉泵入(10 am-10 pm), d1-5; 氟尿嘧啶: 750 mg/m², 静脉泵入(10 pm-10 am), d1-5, 采用电子化疗全自动注药泵静脉输入给药, 21 天/周期。

2.3. 同期放化疗方案

2 周期诱导化疗结束后 3 周后行同期放化疗, 全部病例采用调强放射治疗(IMRT), 靶区及剂量: GTVp (原发病灶): 95% PGTVp69.96Gy/33f, GTVnd(转移淋巴结): 95% PGTVnd 69.96Gy/33f, CTV1(高危临床靶区): 90% PTV1 60.06Gy/33f, CTV2(低危临床靶区): 90% PTV2 50.96Gy/28f, 危及器官计划体积及限量(planning organ at risk volume, PRV)如下: 脊髓 < 40 Gy, 脑干 < 54 Gy, 腮腺 D50 剂量 < 35 Gy, 下颌骨 < 60 Gy, 同期的化疗药物为洛铂, 50 mg/m², ivgtt d1, 21 天/周期, 于放射治疗同一天开始, 共用 2 周期。放化疗结束 1 个月后行辅助化疗: 方案及方法同诱导化疗, 共 2 周期。

2.4. 不良反应及疗效评价

采用 CTCAE 3.0 评价化疗、放疗的不良反应; 采用 RECIST 实体肿瘤的疗效评价标准根据治疗前后的 CT 或 MRI 进行疗效评价。完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)、进展(PD)评价, CR + PR 为有效, 每 3 月采取本科门诊或住院复查评定疗效, 复查项目: 全身体格检查、头颈部 CT 或 MRI, 胸片或及上腹部 B 超等。

3. 结果

3.1. 治疗完成及随访情况

15 例患者顺利完成 2 周期诱导化疗、同期放化疗及辅助化疗, 一例喉癌患者只完成 1 周期辅助化疗。随访时间自首次诊治开始之日计算, 随访截止时间 2014 年 9 月, 中位随访时间达 17 个月(3~30 个月), 随访率 100%。

3.2. 近期疗效

诱导化疗即刻疗效: CR 率 6% (1 例)、PR 率为 75% (12 例)、NC 率为 19% (3 例)、PD 率 0% (0 例)、CR + PR 率 81%。同期放化疗即刻疗效: CR 率 38% (6 例)、PR 率为 56% (9 例)、NC 率为 6% (1 例)、PD 率 0% (0 例)、CR + PR 率 94%。

3.3. 生存情况

16 例病人 1 年总生存率 92%。随访满 2 年有 4 人均存活。1 例分期为 T4aN2bM0IVa 期喉癌患者在同期放化疗结束 3 月后出现肝转移，本例患者在诱导化疗后及同期放化疗结束后评价为 PR，但肿瘤都进一步缩小，患者仅完成 1 周期辅助化疗，未及时返院行第二周期，3 月后返院检查发现肝转移，未继续治疗病人死亡。1 例舌癌患者在诱导化疗结束后评价为 PR，同期放化疗结束后评价为 CR，在同期放化疗结束 9 月后因心脏疾病死亡。

3.4. 急性不良反应

诱导化疗的主要毒副反应：3~4 级血小板降低发生率为 6%，3~4 级白细胞降低发生率为 35%，3~4 级中性粒细胞降低发生率为 29%，消化道反应主要表现在恶心、呕吐表现在 1~2 级；同期放化疗的主要毒副反应：3~4 级口腔黏膜炎发生率为 23%，3~4 级血小板降低发生率为 64%，3~4 级白细胞降低发生率为 41%，3~4 级中性粒细胞降低发生率为 29%，消化道反应主要表现为恶心、呕吐都为 1~2 级，有 1 例患者出现 3 级腹泻反应。所有粒细胞减少症患者均未出现粒细胞减少性发热。放射性脊髓炎，放射性脑病均未出现。肝、肾功能异常表现在 1 级。其他不良反应均可耐受。具体见表 1、表 2。

4. 讨论

每年新增头颈部肿瘤患者中大约三分之二为局部晚期，诱导化疗联合同期放化疗的综合治疗是重要的治疗方案。2010 年 Paccagnella [3] 等进行了一个 II 期随机临床研究，报告显示 TPF 联合方案诱导化疗后给予同期放化疗与同期放化疗比较，在疾病无进展生存及中位总生存的显著延长。本方案化疗药物剂量与国外 TPF 方案推荐剂量相似，只是把常规给药方式改为时辰给药治疗模式，诱导化疗有效率为 81%，主要不良反应为白细胞减少(88%)，多数为轻度反应，3~4 级白细胞减少仅为 37%，中性粒细胞减少症毒副反应低，未出现粒细胞减少性发热，且临床有效率较高，考虑 TPF 时辰诱导化疗的给药模式，在提高疗效的同时并能够减轻药物毒副反应。

同期放化疗患者的 5 年生存较单纯放疗可以得到 8% 的获益，但在提高疗效的同时，也带来了急性不良反应的增加，如口腔黏膜炎的发生率的增加严重影响患者的生活质量。多项随机对照研究发现在晚期头颈部癌治疗中，调强放射治疗比常规放疗疗效好，且能够减轻放疗毒副反应[4]。在同期放化疗中，头颈部鳞癌同期放化疗中常以铂类为主[5] [6]，目前以顺铂为基础的联合化疗方案是近 20 年来循证医学证据最充分的一线标准方案之一。同期放化疗患者的 5 年生存可以得到 8% 的获益，但顺铂由于常见的胃肠道反应、肾毒性、耳毒性等缺点，限制了其在临床长期、广泛的应用。所以积极探索“高效、低毒”的新型铂类药物及其联合化疗方案，是更进一步提高抗肿瘤药物疗效的重要路径之一。洛铂[7] (LBP) 为第三代铂类衍生物，以 DNA 为其作用部位，通过选择性抑制癌细胞的 DNA 合成，及使 DNA 模板失活，导致 DNA 聚合酶的催化作用丧失[8]。LBP 具有抗癌谱广、抗癌活性强、稳定性好、溶解度高以及毒性小等多项优势，并且在药动学方面具有起效快、持续时间长、肿瘤组织选择性强等特点。国外曾经进行洛铂的 II 期临床试验，结果表明 LBP 单药对人类食管癌、鼻咽癌、喉癌[9] 和小细胞未分化肺癌[10] 等均具有抗癌作用。本研究发现 LBP 毒副反应主要为骨髓抑制，基本与文献报道相符[11]，3~4 级血小板发生率为 67%，3~4 级白细胞降低为 44%，3~4 级中性粒细胞降低细胞降低为 33%，中性粒细胞减少症毒副反应低，未出现粒细胞减少性发热。其他不良反应如消化道反应主要表现在 1~2 级，未出现 3~4 级消化道反应，有 2 例出现 1 级谷丙转氨酶增高，未出现肾脏毒性。因常见的毒副反应以骨髓抑制为主，故需定期复查血象，16 例患者中经研究发现化疗结束后骨髓抑制常发在化疗后一周开始下降，但经积极升血 2 周后恢复，故 16 例患者中第二周期 LBP 没有进行减量，血小板减少的严重程度与患者的年龄及化疗周

Table 1. Toxicities during induction chemotherapy (%)**表 1. 诱导化疗不良反应例(%)**

| 不良反应 | 1级 | 2级 | 3级 | 4级 | 合计 |
|---------|----------|---------|---------|--------|-----------|
| 恶心 | 9 (56%) | 6 (38%) | 0 (0) | 0 (0) | 15 (94%) |
| 呕吐 | 7 (44%) | 2 (13%) | 0 (0) | 0 (0) | 9 (56%) |
| 乏力 | 14 (88%) | 2 (13%) | 0 (0) | 0 (0) | 16 (100%) |
| 厌食 | 13 (81%) | 3 (19%) | 0 (0) | 0 (0) | 16 (100%) |
| 肌酐增高 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 白细胞降低 | 2 (13%) | 6 (38%) | 5 (31%) | 1 (6%) | 14 (88%) |
| 中性粒细胞降低 | 2 (13%) | 5 (31%) | 4 (25%) | 1 (6%) | 12 (75%) |
| 血红蛋白降低 | 7 (44%) | 6 (38%) | 0 (0) | 0 (0) | 13 (81%) |
| 血小板降低 | 0 (0) | 1 (6%) | 1 (6%) | 0 (0) | 2 (13%) |
| 谷丙转氨酶增高 | 2 (13%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13%) |
| 谷草转氨酶增高 | 2 (13%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13%) |
| 腹泻 | 2 (13%) | 1 (6%) | 1 (6%) | 0 (0) | 4 (25%) |
| 高胆红素血症 | 0 (0) | 2 (13%) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13%) |
| 口腔粘膜炎 | 3 (19%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (19%) |

Table 2. Toxicities during concurrence chemoradiotherapy (%)**表 2. 同期放化疗不良反应例(%)**

| 不良反应 | 1级 | 2级 | 3级 | 4级 | 合计 |
|---------|----------|---------|---------|---------|-----------|
| 恶心 | 7 (44%) | 3 (19%) | 0 (0) | 0 (0) | 10 (63%) |
| 呕吐 | 6 (38%) | 4 (25%) | 0 (0) | 0 (0) | 10 (63%) |
| 乏力 | 10 (63%) | 6 (38%) | 0 (0) | 0 (0) | 16 (100%) |
| 厌食 | 12 (75%) | 4 (25%) | 0 (0) | 0 (0) | 16 (100%) |
| 肌酐增高 | 0 (0%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0%) |
| 白细胞降低 | 3 (19%) | 4 (25%) | 5 (31%) | 2 (13%) | 14 (88%) |
| 中性粒细胞降低 | 3 (19%) | 5 (31%) | 3 (19%) | 2 (13%) | 13 (81%) |
| 血红蛋白降低 | 5 (31%) | 6 (38%) | 0 (0) | 1 (6%) | 12 (75%) |
| 血小板降低 | 0 (0) | 4 (25%) | 6 (38%) | 5 (31%) | 15 (93%) |
| 谷丙转氨酶增高 | 2 (13%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13%) |
| 谷草转氨酶增高 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 高胆红素血症 | 2 (13%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13%) |
| 口腔粘膜炎 | 4 (25%) | 9 (56%) | 3 (19%) | 0 (0) | 16 (100%) |
| 放射性皮炎 | 8 (50%) | 7 (44%) | 1 (6%) | 0 (0) | 16 (100%) |
| 吞咽疼痛 | 8 (50%) | 7 (44%) | 1 (6%) | 0 (0) | 16 (100%) |
| 口干 | 11 (69%) | 5 (31%) | 0 (0) | 0 (0) | 16 (100%) |
| 放射性食管炎 | 7 (44%) | 8 (50%) | 0 (0) | 0 (0) | 15 (94%) |

期密切相关。对于老龄患者，LBP 引起的血小板减少比较明显，恢复较慢；化疗周期越多，血小板减少可能越严重，恢复也越慢。其他常见的不良反应包括消化道反应如食欲不振、恶心、呕吐及乏力等，其发生率较低，并且无明显的肝肾毒性、周围神经毒性和耳毒性，故 LBP 在临床应用时通常不需要水化。

有研究报道洛铂联合吉西他滨治疗与顺铂联合吉西他滨治疗复发转移性鼻咽癌的治疗比较[12]，LBP 组总有效率 66.7% (32/48)；DDP 组总有效率 58.3%(28/48)，虽然无统计学意义，但 LBP 组有效率有升高趋势。LBP 组血液学毒性中，3~4 级白细胞、血小板减少分别是 27.1%、22.9%；DDP 组血液学毒性中，3~4 级白细胞、血小板减少分别是 33.3%、20.8%，两组血液学毒性相当，但 LBP 有效率有升高趋势。Guo Xian Long 等[13]也报道了多西紫杉醇联合洛铂治疗复发性和转移性鼻咽癌，此项研究中总有效率 (CR + PR) 61.5%，疾病控制率(CR + PR + SD) 84.6%，提示 LBP 联合紫杉治疗复发转移性鼻咽癌有较高有效率。

本研究中 1 年总生存率 92%，随访满 2 年有 4 人均存活。有 1 例喉癌 T4aN2bM0IVa 期的患者同期放化疗后 3 月后出现肝、骨转移，患者同期放化疗结束评价为 PR，未及时完成辅助化疗，考虑患者发生转移与原发灶、淋巴结分期晚及未行辅助化疗有关。有 1 例分期为 T4aN2cM0IVa 期的舌癌患者完成诱导化疗、同期放化疗及辅助化疗，诱导化疗结束后评价为 PR，同期放化疗结束后评价为 CR，但在同期放化疗结束后 9 个月死于心脏疾病，在此期间未出现肿瘤复发及远处转移。本研究结果提示诱导化疗联合 LBP 同期放化疗疗效良好，但仍需扩大病例数，为头颈部鳞癌治疗进一步提供更加可靠的临床依据。

5. 结论

LBP 以其较轻的毒副作用以及较强的抗肿瘤活性，已初步显示了其在肿瘤治疗中的重要作用。通过本研究临床观察，LBP 联合放疗的毒副作用以血小板减少尤为明显，发生的消化系统、耳肾毒性、脱发及乏力等不良反应均可耐受，提示洛铂在头颈部鳞癌治疗中可能有良好的前景。

参考文献 (References)

- [1] Vermorken, J.B., Remenar, E., van Herpen, C., et al. (2007) Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*, **357**, 1695-1704.
- [2] Posner, M.R., Hershock, D.M., Blajman, C.R., et al. (2007) Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*, **357**, 1705-1715.
- [3] Paccagnella, A., Ghi, M.G., Loreqqian, L., et al. (2010) Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: A phase II randomized study. *Annals of Oncology*, **21**, 1515-1522.
- [4] Nutting, C.M., Morden, J.P., Harrington, K.J., et al. (2011) Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): A phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, **12**, 127-136.
- [5] Nwizu, T., Ghi, M.G., Cohen, E.E. and Paccagnella, A. (2012) The role of chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Seminars in Radiation Oncology*, **3**, 198-206.
- [6] Speenier, P.M. and Vermorken, J.B. (2008) Recurrent head and neck cancer: Current treatment and future prospects. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **8**, 375-891.
- [7] 杨柳青, 秦叔逵 (2009) 第 3 代铂类药物洛铂的研究新进展. *临床肿瘤学杂志*, **14**, 1134-1139.
- [8] 刘秀峰, 秦叔逵 (2006) 洛铂的临床研究进展. *临床肿瘤学杂志*, **11**, 549-552.
- [9] 陈文玲, 朱严冰 (2008) 洛铂对喉癌细胞株 Hep-2 作用的初步探讨. 河北医科大学, 石家庄.
- [10] 付强, 宋安萍等 (2013) 洛铂联合足叶乙贰或伊立替康治疗广泛期小细胞肺癌的临床观察. *临床肿瘤学杂志*, **18**, 137-139.
- [11] 孙娜, 杨文燕 (2012) 洛铂治疗肿瘤的研究进展. *国际肿瘤学杂志*, **39**, 907-909.

- [12] 甘廷庆, 蓝东蔡, 正文, 刘汉锋 (2012) 吉西他滨联合洛铂治疗复发转移性鼻咽癌的临床观察. *中国实用医药*, **6**, 179-180.
- [13] Long, G.X., Lin, J.W., Liu, D.B., *et al.* (2014) Single-arm multi-centre phase II study of lobaplatin combined with docetaxel for recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncology*, **50**, 717-720.