

西妥昔单抗联合调强放疗及 TP 方案化疗治疗局部晚期鼻咽癌初步研究

郭文杰, 许建华, 卞秀华, 姜雪松, 郭业松, 何 侠

(江苏省肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

摘 要: [目的] 研究西妥昔单抗联合调强放疗及 TP 方案化疗治疗局部晚期鼻咽癌的近期疗效及不良反应。[方法] 21 例局部区域晚期鼻咽癌患者接受调强放射治疗及 TP 方案同步化疗 2 个周期, 同时接受每周 1 次的西妥昔单抗治疗。采用 CTCAE 3.0 记录治疗期间的最大不良反应; 观察局部区域控制及远处转移情况。[结果] 21 例患者都完成预定调强放射治疗计划, 20 例 (95.2%) 患者完成了预定的西妥昔单抗治疗, 19 例 (90.5%) 患者完成了 2 个周期的 TP 方案化疗。无治疗相关性死亡发生, 4 级不良反应包括白细胞减少 (7 例, 33.4%), 中性粒细胞减少 (3 例, 14.3%), 血小板减少 (1 例, 4.8%) 及 4 级痤疮样皮疹 (1 例, 4.8%)。口腔及咽喉黏膜炎、骨髓抑制、放射性皮炎、呕吐为常见的 3 级毒性。中位随访 13 个月, 21 例患者 1 年局部控制率、区域控制率及无远处转移生存率为 100.0%、100.0% 及 95.2%。[结论] 西妥昔单抗联合调强放疗及 TP 方案化疗治疗局部晚期鼻咽癌近期疗效令人鼓舞, 不良反应可控可逆。

主题词: 西妥昔单抗; 鼻咽肿瘤; 调强放疗; 同步放化疗

中图分类号: R739.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)12-0923-04

Preliminary Results of Cetuximab Combined with Intensity-modulated Radiotherapy (IMRT) and TP Regimen Chemotherapy for Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

GUO Wen-jie, XU Jian-hua, BIAN Xiu-hua, et al.

(Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the short term response and toxicity of cetuximab combined with intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and TP regimen chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). [Methods] Twenty-one cases with locally advanced NPC were treated with IMRT, two cycles of concurrent TP regimen chemotherapy, and cetuximab weekly. The severest acute toxicities were recorded according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0, and the local control and distance metastasis were observed. [Results] All the 21 patients finished planned radiation dose, 20 patients (95.2%) finished planned cetuximab therapy, 19 patients (90.5%) finished planned two cycles of TP regimen chemotherapy. No treatment related death happened. Grade 4 toxicities included leukopenia (7 cases, 33.4%), neutropenia (3 cases, 14.3%), thrombocytopenia (1 case, 4.8%), acneiform rash grade 4 (1 case, 4.8%). Oral and oropharyngeal mucositis, marrow depression, radiotherapy induced dermatitis, and vomiting were common toxicity with grade 3. With a median follow-up of 13 months, the local, regional, and distant control rate for the 21 cases were 100.0%, 100.0% and 95.2% respectively. [Conclusion] Cetuximab in combination with IMRT and TP regimen chemotherapy is a feasible strategy against locally advanced NPC with controllable and reversible toxicities.

Subject words: cetuximab; nasopharyngeal neoplasms; intensity-modulated radiotherapy (IM-RT); concurrent radiochemotherapy

对于局部区域晚期鼻咽癌, 调强放射治疗联合以铂类为基础的同步化疗已经被证实优于单纯放

疗, 并已经逐渐成为标准治疗^[1,2]。西妥昔单抗联合放疗在局部晚期头颈部鳞癌中也被证实优于单纯放疗, 但目前仍无确凿充分的证据表明西妥昔单抗联合放疗可以替代同步放化疗。本研究中, 我们将西妥昔单抗加入标准的同步放化疗方案中, 评价这种综

通讯作者: 何 侠, 主任医师, 硕士生导师, 博士; 江苏省肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: hexia206@163.com。

收稿日期: 2012-10-11; **修回日期:** 2012-11-30

合治疗方案的近期疗效及不良反应。

1 资料与方法

2010年5月至2012年4月,共21例局部晚期鼻咽癌入组。局部区域晚期病例定义为 $T_{3-4}N_{0-1}M_0$ 或 $T_{1-2}N_{2-3}M_0$ 或 $T_{3-4}N_{2-3}M_0$ (AJCC第7版)。所有患者都在治疗前进行了全面检查,包括头颈部增强MRI、胸部X线、腹部超声、全身骨扫描,以排除远处转移。所有病例入组时都要求血象、肝肾功能基本正常,并签署知情同意书。21例患者中男性17例,女性4例,>50岁者12例,≤50岁者9例;ECOG评分,≤I级者17例,2级者4例;Ⅲ期10例,Ⅳa期11例,其中, T_{1-2} 期8例, T_{3-4} 期13例, N_{0-1} 期3例, N_{2-3} 期18例。

放射治疗靶区规定参照ICRU50及62号文件并参照相关文献勾画靶区及危及器官^[3]。原发灶GTV1中位剂量72Gy/33次(范围:69.75Gy/31次~78Gy/38次)。颈部转移淋巴结GTV2中位剂量68Gy/33次(范围:60Gy/28次~72Gy/33次)。高危预防区CTV1剂量为56~60Gy/28~30次。低危预防区CTV2剂量为50Gy/28次。患者每周照射5次。GTV1/GTV2分次剂量2.05~2.28Gy/次。CTV1/CTV2分次剂量为1.7~2.0Gy/次。

同步化疗采用紫杉醇135~175mg/m² d₁,奈达铂80~100mg/m²,平均予第2~4d给药,要求每21~28d重复。在放疗期间同步化疗共2个周期。放疗治疗后的巩固化疗仅用于耐受性较好的患者。化疗总疗程不超过6个周期。

西妥昔单抗在放疗治疗开始的第1d给药,初始剂量400mg/m²,以后每周1次,每次250mg/m²,共6~8次。每次西妥昔单抗使用前均采用地塞米松5mg静脉推注,预防过敏。第1次滴注时间120min,以后每次60min。

治疗过程中密切监测血象,白细胞低于 $3.5 \times 10^9/L$ 时使用粒细胞集落刺激因子。血小板小于 $25 \times 10^9/L$ 时予血小板输注并予以白细胞介素11或促血小板生成素药物治疗。出现4度骨髓抑制时,放疗及化疗均暂停并予积极药物处理,如出现粒细胞减少性发热,则使用抗生素。对于出现4度骨髓抑制的患者,在下次化疗中减少化疗药物总剂量的25%。如出现4度痤疮样皮疹,则立即停用西妥昔单抗。对于2~3度

的痤疮样皮疹则使用类固醇软膏及抗组胺药物处理。

所有治疗后的患者均要求按时随访,随访频率为治疗后2年内,每3个月1次,2~5年每6个月1次,5年后每年随访1次。随访内容包括:头颈部MRI、直接或间接鼻咽镜、胸部X线、腹部超声。如患者有疼痛不适,则予骨扫描。21例患者的中位随访时间为13个月(范围3~23个月)。复发或转移的诊断依据:病理或连续影像学观察。急性不良反应评价采用CTCAE 3.0,疗效评价采用RECIST 1.1标准。

数据统计采用SPSS 13.0软件统计包。

2 结果

21例患者的治疗完成情况见表1。所有患者完成预定的放射治疗剂量。19例(90.5%)患者完成了2个周期同步化疗,仅2例(9.5%)只完成了1个周期同步化疗。20例(95.2%)患者完成预定的西妥昔单抗治疗。仅1例患者在3次西妥昔单抗治疗后出现4度皮疹而停药,但放射治疗未暂停。总体治疗计划完成率85.7%。7例(33.3%)接受了同步放化疗后的巩固化疗,总化疗周期不超过6个周期。巩固化疗的病例选择一般为 N_{2-3} ,且对放化疗耐受性较好的患者。Ⅲ期患者1例完成4个周期、1例完成2个周期、1例完成1个周期巩固化疗,Ⅳa期患者2例完成1个周期巩固化疗,Ⅳb期1例完成4个周期、1例完成1个周期巩固化疗。

根据CTCAE 3.0记录治疗期间的最大不良反应,见表2。无治疗相关性死亡发生(5级不良反应),4级不良反应包括白细胞减少(7例,33.3%),中性粒细胞减少(3例,14.3%),血小板减少(1例,4.8%)及4度痤疮样皮疹(1例,4.8%)。口腔及咽喉黏膜炎、骨髓抑制、放射性皮炎、呕吐为常见的3级不良反应。2例(9.5%)发生肝功能异常,经保肝治疗后好转。所有病例均未发生血肌酐的异常升高。以上不良反应经积极处理均可控可逆。

21例患者中位随访时间13个月(范围3~23个月),仅1例66岁 $T_3N_3M_0$ 患者在治疗开始后的2个月发生肝转移,15个月后死于远处转移。死亡前的最后1次随访无局部及区域复发证据。21例患者1年局部控制率、区域控制率及无远处转移生存率为100.0%、100.0%及95.2%。

表 1 不同分期患者的治疗完成情况

治疗	Ⅲ期 (n=10)	Ⅳa期(n=11)	合计
同步化疗			
1个周期	2	0	2
2个周期	8	11	19
巩固化疗			
有	3	4	7
无	7	7	14
IMRT 放疗			
≥70Gy	2	4	6
<70Gy	8	7	15
西妥昔单抗			
完成	9	11	20
未完成	1	0	1
总体治疗计划			
完成	7	11	18
未完成	3	0	3

表 2 治疗期间急性不良反应发生情况

急性不良反应	≤2级	3级	4级
唑疮样皮疹	17(81.0)	3(14.3)	1(4.8)
放射性皮炎	16(76.2)	5(23.8)	0(0)
口腔及口咽黏膜炎	7(33.3)	14(66.7)	0(0)
过敏	18(85.7)	3(14.3)	0(0)
呕吐	15(71.4)	6(28.6)	0(0)
血小板减少	16(76.2)	4(19.0)	1(4.8)
贫血	20(95.2)	1(4.8)	0(0)
中性粒细胞减少	11(52.4)	7(33.3)	3(14.3)
白细胞减少	7(33.3)	7(33.3)	7(33.4)
肌酐升高	21(100.0)	0(0)	0(0)
ALT升高	19(90.5)	2(9.5)	0(0)

注:ALT:丙氨酸氨基转移酶。括号前为例数,括号内为百分数。

3 讨 论

本项研究中,86%的患者完成了综合治疗方案,初步揭示将西妥昔单抗加入目前标准的同期放化疗治疗局部区域晚期鼻咽癌是可行的,患者耐受性良好,不良反应可控可逆。

口腔及口咽黏膜炎是最常见的急性不良反应,通常伴有中度甚至重度的疼痛及进食障碍,严重影响患者的休息、营养甚至治疗信心。在本研究中,共8例患者(38.1%)短期使用了芬太尼透皮贴控制口腔及咽喉部位的疼痛,效果良好,无1例发生药物依赖。对于进食困难的患者,多数需要短期使用肠外营养。仅有1例,由于进食困难时间较长而使用胃管鼻

饲。与其他含顺铂的方案相比,本研究采用了奈达铂作为替代,该药1990年研发于日本并于2008年被用来治疗复发鼻咽癌^[4,5]。恶心、呕吐及胃炎症状较顺铂方案轻微,但血液学毒性较顺铂方案为常见,共7例(33.3%)的患者发生一过性的4度骨髓抑制,经短暂处理后恢复。1例出现4度血小板减少,输注血小板并予白细胞介素11治疗后血象很快恢复。出现4度白细胞减少的患者因当时一般状况良好且用药后很快恢复故未予暂停放疗,1例4度血小板减少患者暂停放疗1周。所有21例患者都不同程度地出现唑疮样皮疹,3~4度占19.0%,与Burtneess等^[6]报道相似。我们发现皮疹一般在西妥昔单抗使用3~4次后变得显著,口腔、咽喉疼痛及舌炎也在这一时期变得显著,患者常需要不同级别的镇痛药物,并时常需要肠外营养。外用皮质类固醇药物可以有效地减轻皮疹症状。晚期不良反应与不用西妥昔单抗患者类似,以1~2级口干和/或1~2级听力损害为常见。

最近Ma等^[7]发表了一项Ⅱ期临床研究的初步结果,他们将西妥昔单抗联合周剂量顺铂及调强放疗治疗局部区域晚期鼻咽癌,结果令人鼓舞,1年PFS为90%~95%(生存曲线推断),2年PFS 86.5%,优于同期放化疗(2年PFS 75%左右),不良反应可控可逆。本研究1年PFS 95.2%,与之相似。1年局部及区域控制率更令人满意,为100.0%。但由于入组患者少,且随访时间短,结论只是初步的。另外,在这项研究中,我们没有测定患者样本中的表皮生长因子受体(EGFR)过表达情况,因为既往已经有研究表明,在鼻咽癌患者中,80%以上的患者存在过表达,且与患者对西妥昔单抗治疗的反应无关^[8,9]。最近,Li等^[10]人尝试将西妥昔单抗联合脉冲放疗治疗放疗后复发鼻咽癌患者取得了良好疗效,虽是个案报道但也为复发鼻咽癌治疗提供了一种参考方法。另一种针对EGFR的单克隆抗体药物尼妥珠单抗由于对肿瘤的选择性更高,含鼠源蛋白比例更低,因此皮肤、黏膜不良反应更低,人抗鼠抗体反应(HAMA反应)发生率更低,同样在头颈部局部晚期鳞癌包括鼻咽癌治疗中初步显示出了治疗优势^[11,12],而且由于其不良反应比西妥昔单抗低,理论上可能更适合与同期放化疗联合,但仍需前瞻性比较研究证实。

总之,我们的研究显示西妥昔单抗联合调强放疗及TP方案化疗治疗局部晚期鼻咽癌近期疗效令

人鼓舞,不良反应可控可逆,值得扩大样本量并延长随访时间加以验证。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Airolidi M, Gabriele AM, Garzaro M, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in locally advanced nasopharyngeal carcinoma observed in a non-endemic population[J]. Radiother Oncol, 2009, 92(1):105-110.
- [3] 赵充, 卢泰祥. 鼻咽癌放射治疗技术规范浅析[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 7(4): 609-612.
- [4] Fukuda M, Shinkai T, Eguchi K, et al. Phase II study of (glycolate-O, O') diammineplatinum(II), a novel platinum complex, in the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1990, 26(6):393-396.
- [5] Nakamura T, Kodaira T, Tachibana H, et al. Chemoradiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment outcome and prognostic factors [J] Jpn J Clin Oncol, 2008, 38(12):803-809.
- [6] Burtneess B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(34):8646-8654.
- [7] Ma BB, Kam MK, Leung SF, et al. A phase III study of concurrent cetuximab-cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Ann Oncol, 2012, 23(5):1287-1292.
- [8] Ma BB, Poon TC, To KF, et al. Expression and prognostic significance of epidermal growth factor receptor and HER2 protein in nasopharyngeal carcinoma [J]. Head Neck, 2003, 25(10): 864-872.
- [9] Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15): 3568-3576.
- [10] Li GH, Zhu B, Yang F, et al. Use of cetuximab in combination with pulsed reduced dose-rate radiotherapy in a patient with recurrence of nasopharyngeal carcinoma in the neck[J]. Exp Ther Med, 2012, 3(5):869-872.
- [11] Rodríguez MO, Rivero TC, del Castillo Bahi R, et al. Nimotuzumab plus radiotherapy for unresectable squamous-cell carcinoma of the head and neck [J]. Cancer Biol Ther, 2010, 9(5):343-349.
- [12] Basavaraj C, Sierra P, Shivu J, et al. Nimotuzumab with chemoradiation confers a survival advantage in treatment-naïve head and neck tumors over expressing EGFR [J]. Cancer Biol Ther, 2010, 10(7):673-681.

中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会 第十二届全国学术大会征文及第一轮通知

中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会第十二届全国学术大会将于2013年9月在杭州召开。会议由中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会主办,浙江省肿瘤医院承办,肿瘤学杂志社协办。

大会将介绍妇科肿瘤领域的新进展、新技术,总结和交流临床诊断与治疗中存在的问题,包括妇科肿瘤的基础研究、诊断学探索、规范化治疗、手术技巧、放化疗应用、靶向治疗及一些热点问题。对全程参会者将按规定授予国家级I类继续教育学分。

征文内容重点:①妇科肿瘤诊断与治疗的临床总结与评价;②妇科肿瘤相关基础研究;③妇科肿瘤流行病学研究、筛查、实验室检查新技术等。欢迎全国各地相关专业的临床医师、科研人员和研究生踊跃报名和投稿。

征文要求:①未公开发表的妇科肿瘤相关学术论文均可投稿,务请注重科学性、先进性和实用性,要求文字精炼、数据可靠。②投稿一律通过电子邮件完成,文稿以附件形式发送至zjsgyn@163.com,提交全文的同时必须有500~800字以内的中文摘要。请注明第一作者的姓名、单位、科室、地址、邮编、联系电话、手机号码等,邮件主题请标注“妇科肿瘤学术大会投稿”。③大会学术委员会将组织专家对论文进行审阅,评审通过论文将收入《第十二届全国妇科肿瘤学术大会论文摘要汇编》。经作者同意,优秀论文可推荐到有关杂志发表。④截稿日期2013年8月20日。所有论文恕不退还,请作者自留底稿。