

·临床研究·

TP方案诱导化疗后同期 TP 与 DDP 治疗局部晚期鼻咽癌的对照研究

谢方云^{1,2}, 邹国荣^{1,2△}, 胡伟汉^{1,2}, 亓姝楠^{1,2*}, 彭苗^{1,2}, 李济时^{1,2}

Induction chemotherapy with docetaxel plus cisplatin (TP regimen) followed by concurrent chemoradiotherapy with TP regimen versus cisplatin in treating locally advanced nasopharyngeal carcinoma

Fang-Yun Xie,^{1,2} Guo-Rong Zou,^{1,2,3} Wei-Han Hu,^{1,2} Shu-Nan Qi,^{1,2} Miao Peng^{1,2} and Ji-Shi Li^{1,2}

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060

2. 中山大学肿瘤防治中心
放疗科,
广东 广州 510060

1. State Key Laboratory of
Oncology in South China,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

2. Department of Radiation
Oncology,
Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

通讯作者: 谢方云

Correspondence to: Fang-Yun Xie
Tel.: 86.20.87343094
Email: xiefangy@mail.sysu.edu.cn

基金项目: 广东省科技计划项目
(No. 2006B36001009)

Grant: Sci-Tech Project Foundation of
Guangdong Province (No.
2006B36001009)

△ 在广州番禺区人民医院肿瘤科工
作,

* 在中国医学科学院肿瘤医院
放疗科工作

收稿日期: 2008-05-08

修回日期: 2008-09-27

[Abstract] **Background and Objective:** Clinical trials on docetaxel plus cisplatin (DDP) (TP regimen) in treating nasopharyngeal carcinoma (NPC) are still uncertain due to limited samples. This study was to compare the short-term efficacy and toxicity of induction chemotherapy with TP regimen followed by concurrent chemoradiotherapy with TP regimen versus DDP in treating locally advanced NPC. **Methods:** Fifty-seven patients with stage T3-4N2-3M0 NPC diagnosed pathologically from December 2005 to December 2006 were randomized into TP group (30 patients) and DDP group (27 patients). Both groups received TP regimen as induction chemotherapy with docetaxel (70 mg/m²) on Day 1 and DDP (80 mg/m²) on Day 2, repeating every 21 days for 2 cycles. For concurrent chemotherapy, TP group were administered docetaxel (60 mg/m²) on Day 1 and DDP (80 mg/m²) on Day 2; DDP group were administered DDP (80 mg/m²) on Day 1. Both schedules were repeated every 21 days for 2 cycles. Linear accelerator was used as radioactive source. Irradiation field was designed with CT-simulation and conventional fractions. **Results:** The 57 patients received 111 cycles of induction chemotherapy, and 53 of them received 103 cycles of concurrent chemotherapy; four patients ceased induction chemotherapy and three ceased concurrent chemotherapy. All patients completed radiotherapy. The major toxicity of induction chemotherapy was hematologic toxicity; the main toxicities of concurrent chemoradiotherapy were hematologic toxicity and mucositis. The occurrence rates of Grade 3-4 leucopenia and Grade 3-4 neutropenia were significantly higher in TP group than in DDP groups ($P < 0.05$). In concurrent chemoradiotherapy, the application rate of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) was significantly higher in TP group than in DDP group (100% vs. 72.0%, $P < 0.05$). After concurrent chemoradiotherapy, the complete remission (CR) rates of the nasopharynx and regional lymph nodes were 93.3% and 92.9% in TP group, and were 96.3% and 91.3% in DDP group ($P > 0.05$). **Conclusions:** The short-term efficacy of induction chemotherapy with TP regimen followed by concurrent chemoradiotherapy with TP regimen on locally advanced NPC is similar to that of TP regimen followed by concurrent chemoradiotherapy with DDP. The toxicity of the former schedule is severer than that of the latter, but it is tolerable with the use of G-CSF. The long-term efficacy of induction chemotherapy with TP regimen followed by concurrent chemoradiotherapy with TP regimen need to be further studied.

Key words: nasopharyngeal neoplasm, radiotherapy, induction chemotherapy, docetaxel, cisplatin, efficacy, comparative study

【摘要】 背景与目的:以往多西紫杉醇(docetaxel)联合顺铂(cisplatin,DDP)(TP 方案)治疗鼻咽癌的临床试验的样本量小,得出的结果不一。本研究比较 TP 方案诱导化疗后 TP 与 DDP 同期放化疗在局部晚期鼻咽癌治疗中的近期疗效、不良反应。方法:57 例初治鼻咽癌患者随机分为两组:同期 TP 方案放化疗组(TP 组)30 例;同期 DDP 放化疗组(DDP 组)27 例。两组诱导化疗采用 TP 方案(Docetaxel 70 mg/m² 第 11 天,DDP 80 mg/m² d1),每 3 周 1 次,共 2 周期。同期化疗(每 3 周 1 次,共 2 周期):TP 组采用 TP 方案(Docetaxel 60 mg/m² d1,DDP 80 mg/m² d2);DDP 组采用 DDP 80 mg/m² d1。照射野采用 CT-Sim 设计,常规分割放疗。结果:57 例患者完成诱导化疗 111 周期;53 例患者完成同期化疗 103 周期。诱导化疗终止 4 例,同期化疗终止 3 例。所有入组患者都完成放疗。诱导化疗不良反应主要为血液毒性,同期放化疗不良反应主要为血液毒性和口腔粘膜反应。TP 组 3~4 度白细胞减少、3~4 度中性粒细胞减少的发生率明显高于 DDP 组,差异有统计学意义($P < 0.005$)。同期放化疗中,TP 组患者 100%使用 G-CSF,明显高于 DDP 组(72.0%),两组比较差异有统计学意义($P < 0.005$)。同期放化疗后鼻咽部病灶完全缓解率:TP 组 93.3%,DDP 组 96.3%;区域淋巴结完全缓解率:TP 组 92.9%,DDP 组 91.3%。两组肿瘤反应比较差异无统计学意义。结论:TP 方案诱导化疗后,TP 同期放化疗的肿瘤缓解率与 DDP 同期放化疗相似。TP 同期放化疗的不良反应发生率比 DDP 同期放化疗高,但在 G-CSF 支持下,患者能耐受。TP 方案的远期疗效值得进一步临床探讨。

关键词: 鼻咽肿瘤;放射疗法;诱导化疗;泰素帝;顺铂;疗效;对照研究

中图分类号:R739.63 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2009)03-0279-07

随着放射影像、放射技术的发展和诱导化疗的介入,鼻咽癌的局部控制率进一步得到提升,接近 100%^[1,2]。而在远处转移方面,尽管给予放化综合治疗,仍有较高的远处转移发生。远处转移已经超越局部控制成为失败的重要因素。许多临床试验探索诱导化疗联合同期放化疗的模式^[3-6],期望减少远处转移,提高生存率。这些试验结果显示化疗顺应性、肿瘤反应性均好,但试验的病例数少,随访期短。多西紫杉醇(Docetaxel)联合顺铂(cisplatin,DDP)治疗鼻咽癌的临床试验的样本量小^[7-11],得出的结果不一,需要进一步评估两药联合应用治疗局部晚期鼻咽癌的疗效、剂量水平及不良反应。我们比较观察诱导化疗后同期 TP 方案与单药 DDP 治疗局部晚期鼻咽癌的疗效、不良反应,现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

入组标准:鼻咽癌病理分型为非角化癌或未

分化癌(WHO 分型),T3-4N2-3M0(鼻咽癌 92 分期);年龄 16~65 岁,无化疗禁忌症;初治病例,未经化疗、免疫治疗、外科治疗、放射治疗;一般状况好,KPS 评分 ≥ 70 ;白细胞 $\geq 4.0 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $\geq 10 g/L$ 、肝肾功能正常、心电图无明显异常。所有入组患者经审核,并签署知情同意书。入组排除标准:心脏病心功能障碍者和其他内科疾病不能化疗者;有鼻咽病灶和区域淋巴结手术史者;曾经接受过放疗或化疗者;妊娠和哺乳妇女;预期生存时间小于 3 个月的患者;既往有其它恶性肿瘤病史者。病例退组标准:病情进展;入组时未发现远处转移而在治疗中发现远处转移;不可耐受的治疗毒性或反应;治疗中合并其它疾病影响治疗计划;患者要求退出治疗计划。

1.2 试验分组

本试验为前瞻性随机临床试验。筛选符合条件的患者按照电脑随机选号分为两组:诱导化疗后同期 Docetaxel 联合 DDP 方案化疗组(TP 组);诱导化疗后同期 DDP 方案化疗组(DDP 组)。

1.3 病例资料

2005 年 12 月 2 日至 2006 年 12 月 11 日共 57 例患者入组,患者年龄 20~74 岁,中位年龄 43 岁;男性 44 例,女性 13 例,男女之比为 3.4:1。TP 组 30 例,患者年龄 20~64 岁,中位年龄 43 岁;DDP 组 27 例,患者年龄 20~63 岁,中位年龄 40 岁。两组患者的临床资料包括年龄、性别、T 分期、N 分期、KPS 评分等具有可比性。(表 1)。

表 1 两组局部晚期鼻咽癌患者临床资料

Table 1 Clinical data of the two groups of locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients

Item	TP group	DDP group	P value
Median age (years)	43	40	0.651
Sex (cases)			
Male	24	20	0.592
Female	6	7	
T stage (92')			
T1	2	1	0.218
T2	6	1	
T3	11	15	
T4	11	10	
N stage (92')			
N0	2	4	0.301
N1	10	12	
N2	16	8	
N3	2	3	
KPS performance	80.3±1.2	81.5±1.3	0.518

1.4 化疗计划和剂量调节

1.4.1 化疗计划设计 两组诱导化疗给予 2 周期,采用 TP 方案(初始剂量为 Docetaxel 70 mg/m² d1, DDP 80 mg/m² d2),每 3 周 1 次。两组同期化疗给予 2 周期,TP 组采用 TP 方案(初始剂量为 Docetaxel 60 mg/m² d1, DDP 80 mg/m² d2),每 3 周 1 次;DDP 组采用单药 DDP(初始剂量为 DDP 80 mg/m² d1),每 3 周 1 次。第一次同期化疗开始的时间与最后一次诱导化疗开始的时间间隔为 21 d。

1.4.2 化学药物剂量调节 药物剂量调节根据治疗中发生的最严重不良反应而定,化学药物的不良作用采用 NCI CTC3.0 标准(The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) 评定。非血液不良反应恢复延迟小于 3 周的患者允许延迟化疗。每个患者允许相对于初始剂量的 2 个 20% 剂量减少,即诱导化疗允许剂量调节水平为:Docetaxel 70 mg/m²→55 mg/m²→45 mg/m²,DDP 80 mg/m²→65 mg/m²→50 mg/m²,同期化疗允许剂量调节水平为:Docetaxel 60 mg/m²→50 mg/m²→40 mg/m²,DDP 80 mg/m²→65 mg/m²→50 mg/m²。如果两次剂量调节后仍有严重的不良反应发生,则终止化疗。诱导化疗减量后如果剂量低于同期化疗起始剂量,则同期化疗剂量参照诱导化疗减量后的剂量。终止化疗标准:首次治疗出现 4 度不良反应;骨髓抑制导致后续化疗延迟≥21 天;除脱发外任何不良反应恢复延迟超过 3 周;3~4 度神经毒性;肝功酶、肾功能评价指标超过正常值的 5 倍(对于 DDP,肾功能评价指标超过正常值的 2.5 倍);总胆红素升高超过正常值的 2.5 倍。减量 20%:粒细胞减少引起的发热,3 度中性粒细胞或白细胞减少;因白细胞或血小板低导致后续化疗延长≥14 d,3 度血小板减少,肝功酶升高为正常值的 2.5~5 倍。减量 40%:4 度中性粒细胞或白细胞减少;4 度血小板减少;粒细胞减少性感染引起的发热 >5 d,肾功能评价指标超过正常值的 1.5 倍。

1.4.3 粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor,G-CSF)使用 下列情况使用 G-CSF:与患者治疗相关的中性粒细胞计数<1.5×10⁹/L;白细胞计数<2.5×10⁹/L;发生与中性粒细胞减少相关的发热;粒细胞减少性感染;白细胞、中性粒细胞恢复延迟>2 周。

1.5 放射治疗计划

末次诱导化疗后 3 周执行放射治疗计划。放

射源采用直线加速器。体位固定采用泡沫枕,面膜固定,等中心照射。靶区按 ICRU50 号和 ICRU62 号的定义设定 GTV(gross tumor volume)、CTV(clinical target volume)、PTV(planning target volume),照射野靶区包括鼻咽原发灶、受累淋巴结、亚临床病灶。照射野设计采用 CT-Sim 设计,面颈联合野+颈前切线野 36 Gy 后改用面颈联合缩野+上颈 β 线+颈前切线野或面颈分野+颈前切线野,根据病灶范围加用鼻前野,咽旁野,颅底野,筛窦野和颈部小野等辅助野进行个体化设计。剂量与分次剂量:原发灶 68~72 Gy;受累淋巴结区 60~70 Gy;亚临床病灶区≥50 Gy;脑干、脊髓限量 <40~50 Gy。采用常规分割 2 Gy/次,每天 1 次,每周 5 次,连续放疗。

1.6 患者治疗前、中、后相关检查

患者治疗前评估包括完整的病史、体格检查、病理活组织检查、胸片、三大常规、血生化常规、血清病毒学评价、心电图、鼻咽和头颈部核磁共振检查、腹部 B 超、电子鼻咽镜检。对 N2-3 患者给予 ECT 或 PET-CT 检查以排除远处转移。诱导化疗后 3 周、同期放疗结束后、结束后 3 月复查鼻咽和头颈部核磁共振检查、电子鼻咽镜检查评价诱导化疗后、治疗结束后鼻咽病灶和颈部区域淋巴结的反应。

1.7 疗效评价和不良反应评价

鼻咽和颈部病灶疗效评价采用 WHO 实体瘤疗效评价标准。即分为完全缓解(Complete remission, CR)、部分缓解(Partial remission, PR)、稳定(Stable disease, SD)、进展(Progression disease, PD)。诱导化疗和同期放疗不良反应评价采用 NCI CTC3.0 的标准。

1.8 随访

患者放疗后第 1~3 个月每月随访 1 次,第 3~12 个月每 3 个月随访 1 次,以后每半年随访 1 次,详细检查患者的鼻咽部、颈淋巴结情况以及是否有远处转移、复发。如有复发、远处转移,则标明部位,同时须记录患者的生存状态、首次治疗失败时间、和失败后所采取的挽救治疗措施。详细记录患者治疗后的远期不良反应。

1.9 统计学分析

应用 SPSS11.0 统计软件完成统计分析,组间计数资料比较采用 χ^2 检验,组间计量资料比较采用 *t* 检验,*P*<0.05 定义为有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗完成情况

2.1.1 退组情况 57 例患者中,有 7 例患者终止化疗。诱导化疗终止 4 例(TP、DDP 两组各 2 例),终止原因:3 例 1 周期化疗后出现 4 度白细胞减少并感染;1 例第 2 周期化疗后出现频发室性早搏。同期化疗终止 3 例(TP 组 2 例,DDP 组 1 例),终止原因:TP 组 1 例同期化疗 1 周期后诱发下肢血栓性脉管炎并足部感染;1 例第 2 周期诱导化疗出现下壁心肌缺血,1 周期同期化疗减量 20%后,下壁心肌缺血持续存在;DDP 组 1 例出现延迟性骨髓抑制超过 3 周。两组病例退组比较差异无统计学意义。

2.1.2 放射治疗 所有入组患者均完成放疗,TP 组鼻咽部中位放疗剂量 72 Gy(73.5±0.6),中位放疗时间 56 d(60.6±1.1);颈部区域淋巴结中位放疗剂量 66 Gy(66.4±0.9),中位放疗时间 53 d(56.1±1.4)d。DDP 组鼻咽部中位放疗剂量 72 Gy(72.9±0.6)d,中位放疗时间 57 d(57.8±1.0)d;颈部区域淋巴结中位放疗剂量 64 Gy(64.5±1.1),中位放疗时间 51 d(51.2±1.3)d。两组的区域淋巴结放疗时间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的放疗剂量、放疗延迟及鼻咽放疗时间比较无统计学意义。

2.1.3 化学治疗 (1)诱导化疗:57 例入组患者预计完成诱导化疗 114 周期,实际完成 111 周期(97.4%)。化疗剂量减少 20%共 8 例(14.1%),8 周期(0.7%);40%减量 1 例(1.8%)。(2)同期化疗:诱导化疗后 53 例(TP 组 28 例,DDP 组 25 例)给予同期化疗。TP 组完成 54 周期(96.4%),DDP 组完成 49 周期(98.0%)。同期化学药物剂量减少 20%的发生率:TP 组 8 例(28.6%),DDP 组 2 例(8.0%)。TP 组 2 例(6.9%)同期化学药物延迟时间大于 1 周;DDP 组 3 例(12.0%)同期化疗延迟时间大于 2 周。两组患者同期化疗周期、化疗延迟、化学药物剂量减少等比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 不良反应

2.2.1 诱导化疗不良反应 57 例患者 3 度及 3 度以上不良反应见表 2。主要为血液毒性,4 度白细胞减少的发生率为 7.0%,4 度中性粒细胞减少的发生率为 5.3%。3 例患者出现心脏毒性。肝功能损伤 10 例(15.8%)。1 度外周神经毒性 1 例,1 度肾毒性 3 例,过敏反应 2 例。1 例患者出现水钠潴留。所有患者出现 1~2 度脱发。

表 2 TP 方案诱导化疗 57 例患者 3~4 度不良反应

Table 2 The occurrence of Grade 3-4 adverse events in the 57 patients during induction chemotherapy with TP regimen

Adverse event	Cases (%)	Cycles (%)
Leukopenia	20(35.1)	22(19.8)
Neutropenia	10(17.5)	11 (9.9)
Thrombocytopenia	2 (3.5)	2 (1.8)
Febrile neutropaenia	10(17.5)	11 (9.9)
Nausea	2 (3.5)	4 (3.6)
Emesia	5 (8.8)	9 (8.1)
Diarrhea	3 (5.3)	4 (3.6)
Fatigue	3 (5.3)	6 (5.4)

2.2.2 同期放化疗不良反应 53 例患者均无 5 度不良反应及 4 度非血液毒性发生。TP 组 4 度白细胞减少 8 例 (28.6%),4 度中性粒细胞减少 8 例 (28.6%);DDP 组无 4 度血液毒性发生。肝脏毒性 8 例,其中 TP 组 6 例,DDP 组 2 例。1 度肾毒性 TP 组和 DDP 组各 1 例。心脏毒性 TP 组和 DDP 组各 1 例。TP 组 3 度及 3 度以上白细胞减少、3 度及 3 度以上中性粒细胞减少、3 度皮肤反应等发生率明显高于 DDP 组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.005$),见表 3。

表 3 两组患者同期放化疗 3~4 度不良反应

Table 3 The occurrence of Grade 3-4 adverse events in the two groups during concurrent chemoradiotherapy

Adverse event	TP group [cases (%)]	DDP group [cases (%)]	P value
Leukopenia	17(60.7)	3(12.0)	<0.001
Neutropenia	15(53.6)	2(11.8)	<0.001
Thrombocytopenia	2(7.1)	0(0.0)	0.522
Febrile neutropaenia	8(28.6)	2(8.0)	0.119
Nausea	7(25.0)	4(16.0)	0.420
Emesia	5(17.9)	8(32.0)	0.232
Diarrhea	2(7.1)	1(4.0)	1.000
Mucous reaction	22(78.6)	19(76.0)	0.823
Cutaneous reaction	7(25.0)	0(0.0)	0.023
Hypoacusia	1(1.9)	0(0.0)	1.000

Twenty-eight patients in TP groups and 25 patients in DDP group received concurrent chemotherapy.

2.2.3 G-CSF 使用和体重变化 诱导化疗中 39 例 (68.4%) 患者使用了 G-CSF, 占化疗周期的 45.9%。同期放化疗中,TP 组使用 G-CSF 支持的患

者明显高于 DDP 组(100% vs 72.0%),差异有统计学意义($P < 0.005$);两组体重变化比较差异无统计学意义(35.7% vs 28.0%)。

2.4 疗效和随访情况

(1) 近期疗效:57 例患者中 N0 期 6 例,其中 TP 组 2 例,DDP 组 4 例。因此 51 例患者进行区域淋巴结疗效评估。诱导化疗后 57 例患者鼻咽部病灶的反应率(Response rate, RR)为 63.2%,CR 率为 1.8%;区域淋巴结反应率:RR 为 70.6%,CR 率为 9.8%。同期放化疗后肿瘤治疗反应情况见表 4,两组间的肿瘤治疗反应比较差异无统计学意义。

表 4 两组患者放化疗后不同部位的肿瘤治疗反应
Table 4 Tumor responses at different sites after chemoradiotherapy in the two groups

Group	Complete remission [cases (%)]		Partial remission [cases (%)]	
	NPC	Lymph nodes	NPC	Lymph nodes
TP	28(93.3)	26(92.9)	2(6.7)	2(7.1)
DDP	26(96.3)	21(91.3)	1(3.7)	2(8.7)

(2) 随访情况:随访日期截止至 2008 年 3 月 31 日,所有病例无失访,随访时间为 4.3 个月~16.6 个月,中位随访时间 10.1 个月。TP 组随访时间为 4.3 个月~16.6 个月,中位随访时间 11.1 个月;DDP 组随访时间为 4.4 个月~16.3 个月,中位随访时间 9.3 个月。TP 组 3 例患者出现肿瘤转移,其中 1 例肝转移,1 例肺转移,随访 13 个月死亡;1 例肝、肺、腰椎转移,随访 15 个月死亡。DDP 组 1 例经病理证实鼻咽部癌复发。

3 讨论

诱导化疗联合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的 II 期临床试验显示治疗的反应率高,CR 率几乎接近 100%^[3,4-6],Chan 等^[4]采用泰素联合卡铂诱导化疗后,单药 DDP 同期化疗局部晚期鼻咽癌 31 例,报道诱导化疗的反应率:鼻咽部病灶 CR 率 0%,PR 率 16%;区域淋巴结 CR 率 58%,PR 率 39%;同期放化疗后鼻咽病灶和区域淋巴结 CR 率 100%。本组诱导化疗的反应率(NP63.2%,LN70.6%)与文献报道两药联合诱导化疗在头颈部肿瘤的反应率(RR 46%~61%)相一致^[12,13],其中鼻咽病灶的 CR 率(1.8%)与 Chan 等的报道接近,但 PR 率(61.4%)明显高于 Chan 的报道。同期放化疗后鼻咽病灶和

区域淋巴结的 CR 率(NP94.7%,LN92.5%)与 Chan 等同期放化疗结果相近。诱导化疗联合同期放化疗的高 CR 率提高了患者的局控率,但是否能减少转移,提高总生存率目前尚不明确。Oh 等^[3]报道采用 TP 方案诱导化疗后同期放化疗治疗初治局部晚期鼻咽癌患者,5 年总生存率、局部控制率、远处转移控制率分别为 77%、93%、92%。Chan 等^[4]的报道 2 年总生存率为 91.8%。本试验随访期间 TP 组 3 例出现远处转移,DDP 组 1 例鼻咽复发,但随访时间短(中位随访时间 10.1 月),样本量小,诱导化疗联合同期放化疗的远期疗效需要进一步观察和随机临床试验证实。

Docetaxel 联合 DDP 方案化疗的主要剂量限制性毒性为骨髓抑制。两药联合在鼻咽癌的应用较少报道。McCarthy 等^[7]使用 TP 方案(Docetaxel,DDP 均为 75 mg/m²)治疗 9 例鼻咽癌转移患者,发现肿瘤反应率低及 3 度以上中性粒细胞减少发生率 100%,因而终止试验。但作者没有详细报道患者的基本资料。Chua 等^[8]使用两药联合治疗复发转移鼻咽癌,78.9%的患者(51.3%化疗周期)出现 4 度中性粒细胞减少;42%的患者(12.5%化疗周期)出现粒细胞减少性感染,2 例患者死于脓血症。调整剂量为 60 mg/m²后,患者 4 度中性粒细胞减少发生率降低,无粒细胞减少性感染发生。因而作者推荐使用 Docetaxel 60 mg/m²,但作者没有报道 G-CSF 的使用情况,且样本量小($n=19$)。

Docetaxel 联合铂类诱导化疗的临床试验报道有美国和阿尔及利亚试验组。Johnson 等^[9]报道了 18 例 T 早期 N 进展期鼻咽癌患者的治疗结果,Docetaxel 剂量为 80 mg/m²,4 度中性粒细胞减少发生率与 Chua 等报道相近;粒细胞减少性感染发生则低于 Chua 等的报道。而 Yamouni 等^[10]报道 Docetaxel 联合 DDP 诱导化疗治疗 IV A~IV B 期鼻咽癌,不但反应率高,而且 3 度以上中性粒细胞减少发生率为 15.5%。所有试验组均报道 3 度(含 3 度)以上的非血液毒性低。Docetaxel 联合 DDP 同期化疗在鼻咽癌应用较少,陆小军等^[11]采用 DDP 方案 Docetaxel (60 mg/m² d1, cisplatin 25 mg/m², d2-5, 5-FU 500 mg/m², d2-5)同期放化疗,主要不良反应为口腔黏膜炎和白细胞减少(3~4 度分别为 50.0%、40.0%),与本试验结果近似。

本试验采用 TP 方案化疗,诱导化疗药物剂量 Docetaxel 70 mg/m²,同期放化疗药物剂量 Docetaxel 60 mg/m²。结果显示本试验无 5 度不良反

应发生,主要毒性为粒细胞抑制,非血液毒性轻。TP 方案诱导化疗中,3~4 度中性粒细胞减少与 Yamouni 等^[10]的报道相近,粒细胞减少感染的发生率则与 Johnson 等^[9]的报道相一致。TP 方案同期放化疗中,53.6%的患者出现 3~4 度中性粒细胞减少,粒细胞减少性感染的发生率为 28.6%,粒细胞抑制与其它同期放化疗组报道相接近^[14]。

本试验 3~4 度中性粒细胞减少、粒细胞减少性感染的发生率较上述部分试验组低^[7-9]的原因可能与 Docetaxel 剂量水平有关,上述试验中两个试验组^[8-10]采用 75 mg/m²,一个试验组^[9]采用 80 mg/m²。而本试验 Docetaxel 使用剂量为:诱导化疗 70 mg/m²,同期化疗 60 mg/m²。TP 方案的粒细胞减少、粒细胞减少性感染毒性主要来自 Docetaxel,且与其剂量相关。Mouridsen 等^[15]报道,单药 Docetaxel 剂量从 100 mg/m² 调整至 60 mg/m²,粒细胞减少性感染则从 14% 下降至 5%,与药物相关的感染从 74% 下降至 2%,这些剂量水平的减少,并不会引起总生存以及无病生存的显著差异。本试验 TP 方案粒细胞减少性感染发生率还低还可能得益于 G-CSF 的使用,试验中诱导化疗 68.4% 患者和同期放化疗 100% 患者使用了 G-CSF。Vogel 等^[16]报道 G-CSF 的使用能降低 Docetaxel 所致的粒细胞减少性感染(17%→1%)。

在试验中,我们发现两组同期放化疗的主要毒性为口腔粘膜炎症和粒细胞抑制,其它非血液毒性轻。TP 方案同期放化疗的 3~4 度中性粒细胞减少明显高于 DDP 同期放化疗(53.6% vs 11.8%),组间比较差异有统计学意义($P < 0.005$)。TP 组粒细胞减少性感染的发生率高于 DDP 组(28.6% vs 8.0%),但差异无统计学意义。TP 组粒细胞减少性感染与 DDP 组无差异的原因可能有以下两方面:G-CSF 的使用降低了粒细胞减少性感染的发生。TP 组 100% 患者使用了 G-CSF,而 DDP 组中 72.0% 患者使用 G-CSF,组间比较差异有统计学意义($P < 0.005$)。

TP 组 3 度皮肤反应高于 DDP 组(25.0% vs 0.0%),组间比较差异有统计学意义。TP 组皮肤反应发生率高的原因可能为 Docetaxel、DDP 均对鼻咽癌细胞有放射增敏作用^[17],有作者认为 Docetaxel 联合 DDP 治疗鼻咽癌的口腔粘膜炎症发生率高于单药 Docetaxel^[18]。本试验虽无 4 度皮肤反应和口腔粘膜炎症,但 TP 组和 DDP 组 3 度口腔粘膜炎症发生率均高(78.6% vs 76.0%)。TP 组口腔粘膜炎症发生率高可用

上述原因解析,而 DDP 组的口腔粘膜炎症发生率高是否与诱导化疗中后 Docetaxel 对放射的后续增敏作用有关?目前未见类似文献报道分析。

与其它关于上述两药联合治疗鼻咽癌的临床试验^[7-11]不同的是,本试验报告了患者同期放化疗中的剂量减少、G-CSF 使用和体重变化情况。TP 组同期化疗剂量减少 20% 的患者比率为 28.6%,DDP 组为 8.0%,差异无统计学意义;TP 组体重减轻的发生率比 DDP 组高(35.7% vs 28.0%),差异无统计学意义。这表明应用 TP 方案诱导化疗联合同期放化疗,患者能耐受。

综上所述,TP 方案诱导化疗后 TP 同期放化疗的近期疗效好,完全缓解率高,TP 同期放化疗的肿瘤缓解率与 DDP 同期放化疗相似。虽然 TP 方案同期放化疗的不良反发生率高于 DDP 同期放化疗,但通过给予 G-CSF 支持治疗,患者能耐受 TP 方案的不良反应。试验中 TP 方案诱导化疗的肿瘤反应率高,血液毒性发生率低,在 G-CSF 支持下,推荐使用 Docetaxel 70 mg/m²,DDP 80 mg/m² 诱导化疗;TP 方案同期放化疗虽然能耐受,但 3~4 度中性粒细胞减少、粒细胞减少性感染的发生率高,治疗依赖 G-CSF,诱导化疗后 TP (Docetaxel 60 mg/m²,DDP 80 mg/m²) 同期放化疗的剂量水平有待进一步临床试验确定。

[参 考 文 献]

- [1] Kwong DL, Pow EH, Sham JS, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function [J]. *Cancer*, 2004, 101(7): 1584-1593.
- [2] Kam MK, Teo PM, Chau RM, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(5): 1440-1450.
- [3] Oh JL, Vokes EE, Kies MS, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(4): 564-569.
- [4] Chan AT, Ma BB, Lo D, et al. Phase II study of neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: therapeutic monitoring with plasma Epstein-Barr virus DNA [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(15): 3053-3060.
- [5] Abdullah AA, Nasser AR, Yasser K, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemo-radiation therapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys, 2005,62(2):508-513.
- [6] Yau TK, Lee AW, Wong DH, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by accelerated radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with IV (A-B) nasopharyngeal carcinoma [J]. Head Neck, 2006,28(10):880-887.
- [7] McCarthy JS, Tannock IF, Degendorfer P, et al. A phase II trial of docetaxel and cisplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. Oral Oncol, 2002,38(7):686-90.
- [8] Chua DT, Sham JS, Au GK. A phase II study of docetaxel and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. Oral Oncol, 2005,41(6):589-595.
- [9] Jonson FM, Grden A, Palmer JL, et al. A phase II study of docetaxel and carboplatin as neoadjuvant therapy for nasopharyngeal carcinoma with early status and advanced N status [J]. Cancer, 2003,100(5):991-998.
- [10] Yamouni M, Benhadji K, Lahfa I, et al. A phase II trial of docetaxel and cisplatin combination in patients with locally advanced undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type (UCNT) [abstract 5599] [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2004, 23:511.
- [11] 陆小军, 吴新光, 雷风, 等. 80 例 III、IV 期鼻咽癌采用 DPF 与 PFB 方案同期化放疗的疗效比较 [J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(17):1008-1011.
- [12] Caponigro F, Massa E, Manzione L, et al. Docetaxel and cisplatin in locally advanced or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase II study of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) [J]. Ann Oncol, 2001,12:199-202.
- [13] Mel JR, Rodriguez R, Constenla M, et al. Multicentre phase II study of docetaxel (D) and cisplatin (C) as induction chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) [J]. Ann Oncol, 2000,11:92.
- [14] Katori H, Tsukuday M. Comparison of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (TPF) followed by radiation vs concurrent chemoradiotherapy with TPF in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. Clin Oncol, 2005,17(3):148-152.
- [15] Mouridsen H, Semiglazov M. Phase III study of docetaxel 100 versus 75 versus 60 mg/m² as second line chemotherapy in advanced breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2002,76 (Suppl 1). Abstract:327.
- [16] Vogel CL, Wojtuldewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study [J]. J Clin Oncol, 2005,23(6):1178-1184.
- [17] 李光, 唐秋, 张硕, 等. 泰索帝对人鼻咽细胞系放射增敏作用机制的初步研究 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2005,14(2):123-124.
- [18] Posner MR, Lefebvre JL. Docetaxel induction therapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. J Cancer, 2003,88(1):11-17.

[编辑及校对:杨允贵]