临床研究 文章编号:0253-3626(2011)09-1003-04

诱导化疗联合同步放化疗治疗局部晚期头颈部鳞癌的随机对照研究

陈建武[1],张幸平[2],郑建清[1],苏菁菁[1],吴 敏[1],肖丽华[1]
(1. 福建医科大学附属第二医院放疗科,泉州 362000;2. 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科,重庆 400016)

【摘 要】目的:局部晚期(T_3T_4/N_2N_3)头颈部鳞癌的标准治疗为同步放化疗,在同步放化疗基础上加上诱导化疗是否能进一步提高生存率国际上仍有争议。本文随机对照研究分析诱导化疗+同步放化疗治疗局部晚期头颈部鳞癌的结果。方法:2005 年 1 月至 2007 年 6 月我院首次接受治疗的局部晚期头颈部鳞癌患者 120 例,所有患者均不能手术,绝大多数为 T4 或 N3,分别占 92.5%及 70.0%,随机分组研究,试验组(NAC+CCR):诱导化疗+同步放化疗 60 例;对照组(CCR):单纯同步放化疗 60 例。NAC+CCR组先用紫杉醇 135~150 mg/m² d1+顺铂 75~100 mg/m² d1,21 d 为 1 个周期,连续使用 2 个周期,之后用同样的化疗方案于放疗 d1,d22 予以同步放化疗;CCR 组仅予以同步放化疗,于放疗 d1,d22,d43 予以紫杉醇 135~150 mg/m² +顺铂 75~100 mg/m²。2 组放疗剂量及放疗时间相仿,原发灶照射剂量中位数为 70 Gy(66~74 Gy),颈部淋巴结阳性区域照射剂量 66~70 Gy,中位放疗时间 51 d(46~59 d)。用 Kaplan-Meier 及 Log-rank 法计算和比较 2 组病人的生存率。结果:(1)NAC+CCR 组与 CCR 组相比,有提高总生存率(Overall survivial,OS)及无进展生存率(Progression-free survival,PFS)的趋势,2 组 1、3 年、5 年 OS 分别为 86.94% vs 73.16%、36.82% vs 33.59%、25.09% vs 20.11%,χ^2=1.288,P=0.256,1、3、5 年 PFS 分别为:70.18% vs 61.84%、31.84% vs 28.71%、21.66% vs 16.71%,χ^2=1.972,P=0.160。NAC+CCR 组与 CCR 组中位总生存时间分别为 26.97 月及 23.66 月。(2)治疗结束后观察 12 周,NAC+CCR 组及 CCR 组的完全缓解率(Complete remission,CR)分别为 65.0%及 26.7%(χ^2=17.76,P=0.00)。(3)NAC+CCR 组及 CCR 组 3~4 级急性毒副反应及远期并发症发生率差异无统计学意义。(4) NAC+CCR 组远处转移率明显低于 CCR 组,分别为 15.0% 及 33.3%,χ^2=5.50,P=0.02。结论:NAC+CCR 组与 CCR 组相比能显著提高近期 CR,减低远处转移发生率,提高 OS 和 PFS 的趋势,未见增加近期及远期毒副反应,可望成为局部晚期头颈部鳞癌的标准治疗之一。

【关键词】局部晚期头颈部鳞癌;诱导化疗;同步放化疗
【中国图书分类法分类号】R739.91 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-06-03

A randomized control trial of induction chemotherapy combined with concurrent chemoradiotherapy for patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma

CHEN Jian-wu[1], ZHANG Xing-ping[2], ZHENG Jian-qing[1], SU Jing-jing[1], WU Ming[1], XIAO Li-hua[1]
(1. Department of Radiation Oncology, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University;
2. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: Concurrent chemoradiotherapy is considered to be the standard for patients with locally advanced (T_3T_4/N_2N_3) head and neck squamous cell carcinoma. Whether induction chemotherapy before concurrent chemoradiation could further improve survival or not is still controversial internationally. This randomized control trial will analyze the results of induction chemotherapy combined with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LAHNSCC). *Methods*: 120 cases with LAHNSCC treated in our hospital from January 2005 to June 2007 were randomized to Treatment Group (NAC+CCR) and Control Group (CCR). 60 cases in the Treatment Group received induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy, while 60 cases in the Control Group accepted concurret chemoradiotherapy alone. All the patients were inoperable. The majority had T_4 or N_3 (92.5% and 70.0%, respectively). NAC+CCR was given two cycles neo-chemotherapy of paclitaxel, 135~150 mg/m², and cisplatin, 75~100 mg/m² on day 1, every 3 weeks followed by chemoradiotherapy with the same regimen on day 1, day 22 and 43 during radiotherapy. CCR received chemoradiotherapy of paclitaxel, 135~150 mg/m², and cisplatin, 75~100 mg/m² on day 1, day 22 and 43 during radiotherapy. The radiation dose and radiation time of both groups were comparable. The median radiation dose of primary tumor was 70 Gy (66~74 Gy). Radiation dose of neck

作者介绍:陈建武(1968-),男,副主任医师,副教授,博士,研究方向:头颈部肿瘤基础研究与临床。
通信作者:张幸平,女,主任医师,Email:zhangxingping@163.com。

positive lymph node drainage region was 66~70 Gy.The median radiation time was 51 days(46~59 days).The survival rates were analyzed and compared by Kaplan-Meier and Log-rank. *Results*: (1)Group NAC+CCR tends to improve the overall survival(OS) and progression free survival(PFS) but no reach significant difference, compared with group CCR. the 1,3 and 5-year OS of group NAC+CCR and CCR was 86.94% vs 73.16%;36.82% vs 33.59%;25.09% vs 20.11%, respectively, χ^2=1.288, P=0.256, while the 1,3 and 5-year PFS was 70.18% vs 61.84%;31.84% vs 28.71%;21.66% vs 16.71%, respectively, χ^2=1.972, P=0.160.The median OS time of group NAC+CCR and CCR was 26.97 and 23.66 months respectively.(2)Complete response rates at 12 weeks from the end of therapy were 65.0% with group NAC+CCR and 26.7% with group CCR (χ^2=17.76, P=0.00).(3)There was no significant difference between group NAC+CCR and CCR in both the incidences of grade 3 or 4 acute adverse reactions and long-term complications.(4)The distant metastasis rate of group NAC+CCR was obviously lower than that of group CCR, 15.0% vs 33.3% (χ^2=5.50, P=0.02). *Conclusion*: Compared with group CCR, NAC+CCR could significantly improve the recent complete response rates and reduce metastasis incidence, and it also had a trend to improve OS and PFS, having no increased the incidence of recent and long-term adverse reaction, therefore, it may become one of the standard treatment for LAHNSCC.

【Key words】locally advanced head and neck squamous celled carcinoma; induction chemotherapy; concurrent chemoradiotherapy

局部晚期(T_3T_4/N_2N_3)头颈部鳞癌的标准治疗为同步放化疗，但其无病生存率及总生存率仍然较差[1]，很多学者越来越重视同步放化疗前的诱导化疗，然而加上诱导化疗是否能提高局部晚期头颈部鳞癌总生存率国际上仍有争议。我院从2004 年 6 月份开始采用紫杉醇+顺铂同步放化疗治疗局部晚期头颈部鳞癌，近期疗效较为满意，毒副反应可以耐受。从2005 年 1 月开始，我们在原来同步放化疗方案基础上，加上诱导化疗 2 周期，观察加上诱导化疗后是否能够给患者带来生存益处，现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2005 年 1 月至 2007 年 6 月我院首次接受治疗的局部晚期(按 UICC2002 TNM 分期标准)头颈部鳞癌患者 120 例，随机分组研究，试验组(NAC+CCR)：诱导化疗+同步放化疗 60 例；对照组(CCR)：同步放化疗 60 例。病例入组条件：①年龄≤60 岁；②PS 评分 0~1 分(按 ECOG 评分标准)；③T_3T_4/N_2N_3 无法手术；④无远处转移；⑤心电图、肝功能及肾功能均正常。病例排除标准：①病理为未分化癌、淋巴瘤、恶性黑色素瘤、肉瘤等非鳞癌患者；②已经出现远处转移者；③中途退出临床研究的患者。绝大多数为 T_4 或 N_3 患者，分别占 92.5%(111/120)、70.0%(84/120)。2 组病人的临床资料特点具有可比性，详见表 1。

表 1 2 组临床特点比较

	NAC+CCR(例)	CCR(例)	χ^2	P值
病例总数(例)	60	60		
性别			0.196	0.658
男	48	46		
女	12	14		
年龄			0.175	0.92
平均值(岁)	55.1	56.5		
范围值(岁)	35~68	39~70		
原发部位			0.193	0.979
口咽	20	21		
口腔	17	16		
喉	18	19		
下咽	5	4		
TNM分期			1.289	0.936
T_1	0	0		
T_2	1	0		
T_3	4	4		
T_4	55	56		
N_1	2	3		
N_2	15	16		
N_3	43	41		
所采用的放疗技术			0.459	0.795
常规放疗	45	44		
三维适形放疗	11	10		
调强放疗	4	6		
原发灶放疗剂量			0.125	0.731
中位值(Gy)	70	70		
范围值(Gy)	66~74	66~74		
放疗时间			0.045	0.835
中位值(d)	51	50		
范围值(d)	48~59	46~58		

1.2 治疗方法

1.2.1 化疗 ①试验组(NAC+CCR)：先用紫杉醇+顺铂诱导化疗 2 个周期，化疗方案为：紫杉醇 135~150 mg/m² d1+顺铂 75~100 mg/m² d1，21 d 为 1 个周期，连续使用 2 个周期，之后用同样的化疗方案于放疗 d1、d22、d43 予以行同步放化疗；②对照组(CCR)：同步放化疗，于放疗 d1、d22、d43 予以紫杉醇 135~150 mg/m²+顺铂 75~100 mg/m²。

1.2.2 放疗 放射源采用 6MVX 电子直线加速器。原发灶靶区中心参考点剂量为 66~74 Gy，颈部淋巴结阳性区域照射剂

2.5 失败原因分析

观察到 2010 年 12 月，NAC+CCR 及 CCR 组分别死亡 45 例(75.0%)及 48 例(80.0%)，均死于局部/区域治疗失败及/或远处转移，2 组死于局部/区域治疗失败的发生率相仿，但 NAC+CCR 组远处转移率明显低于 CCR 组，分别为 15.0% vs 33.3%，χ^2=5.50，P=0.02(见表 4)。

表 4 治疗失败分析比较

	NAC+CCR [例数(%)]	CCR [例数(%)]	χ^2	P
局部/区域失败	36(60.0)	28(46.7)	2.14	0.14
远处转移	9(15.0)	20(33.3)	5.50	0.02
总计	45(75.0)	48(80.0)	0.43	0.51

3 讨 论

局部晚期(T_3T_4/N_2N_3)头颈部肿瘤失败的主要原因为局部复发及远处转移，其国际上公认的治疗策略为联合放化疗，然而是采取诱导化疗+同步放化疗还是同步放化疗？放疗后是否辅助化疗？选用何种化疗药物最优，如何配伍？等等问题，迄今为止仍未定论。国际上的多项荟萃分析[1,2]结果支持将同期化放疗视作局部晚期头颈部鳞癌的标准方案，Pignon 等的荟萃分析[2]包括 93 个试验 17 346 例头颈部肿瘤患者的研究结果表明，同步放化疗比放疗配合诱导化疗或辅助化疗提高了 6.5%的 5 年生存率(死亡风险比为 0.81，P<0.000 1)。然而同步放化疗治疗局部晚期头颈部鳞癌的 5 年生存率仍然较差，文献[2]报道为 27.8%，本研究结果同步放化疗的 5 年生存率为 20.11%，略低于文献所报道的结果，这可能与本组病人绝大多数为 T_4(92.5%)或 N_3(70.0%)有关。

为了进一步提高局部晚期头颈部鳞癌生存率，越来越多学者尝试在同步放化疗方案基础上加用诱导化疗[3-9]，Paccagnella 等[3,4]设计了 TPF(泰索帝+顺铂+5-氟尿嘧啶)诱导化疗联合 PF(顺铂+5-氟尿嘧啶)同步放化疗方案与 PF 同步放化疗方案的Ⅱ期随机对照研究，结果显示加上诱导化疗的患者肿瘤 CR 率优于对照组(P=0.004)；加上诱导化疗后有延长生存时间的趋势，两者中位 OS 分别为 39.6 月及 33.3 月，1 年 OS 分别为 86%及 78%。西班牙学者 Hitt 等[5]于 2009 年 ASCO 会议上首次报道了他们的Ⅲ期随机对照研究结果，支持将诱导化疗加同步放化疗作为局部晚期头颈部鳞癌的标准治疗。

头颈部鳞癌经典的诱导化疗方案为 PF，在 PF 方案基础上加上紫杉类药物可进一步提高生存率[7,8]。然而，带 5-氟尿嘧啶的放化疗方案，其 3~4 级口腔黏膜急性毒副反应发生率高达 42%~46%[9]，患者对治疗的顺应性和依从性较差。我们对 TPF 方案进行改良，选用未带 5-氟尿嘧啶的紫杉醇+顺铂方案，3~4 级的口腔黏膜损伤发生率远较文献报道的低，为 30%~32%，患者较易于完成全程放化疗。我们的研究结果还显示，在同步放化疗基础上加上 2 个周期的紫杉醇+顺铂诱导化疗方案与单纯同步放化疗方案相比能显著提高近期完全缓解率，减低远处转移发生率，有提高 OS 和 PFS 的趋势，加上诱导化疗后并没有增加近期及远期的毒副反应和延长同步放化疗的治疗时间，这与文献[3-5]报道的结果相仿。由此可见，在同步放化疗基础上加上 2~3 周期的诱导化疗是安全可行的，可望成为局部晚期头颈部鳞癌新的标准治疗，但因加上诱导治疗后治疗时间显著延长，医疗费用明显增高，在目前还没定论的情况下，结合中国国情，在考虑加用诱导化疗时应充分尊重病人的意愿及患者的经济承受能力，并努力寻找最能从诱导化疗中获益的影响因素，如容易出现远处转移的淋巴转移 N_3、切除修复交叉互补基因 1 阳性[6]等病人可能最能从诱导化疗中获益。在诱导化疗联合同步放化疗方案基础上加上分子靶向治疗可能会有更多的生存获益，这将有待于进一步的临床研究加以证实。

参 考 文 献

[1] Bourhis J, Le Maître A, Baujat B, et al. Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2007, 19(3): 188-194.

[2] Pignon J P, Le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer(MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17346 patients [J]. Radiother Oncol, 2009, 92(1): 4-14.

[3] Paccagnella A, Mastromauro C, D'Amanzo P, et al. Induction chemotherapy before chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: the future[J]? The Oncologist, 2010, 15(s3): 8-12.

[4] Paccagnella A, Ghi M G, Loreggian L, et al. 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[J]. Ann Oncol, 2010, 21(7): 1515-1522.

[5] Hitt R, Grau J J, Lopez-Pousa A, et al. Final results of a randomized phase Ⅲ trial comparing induction chemotherapy with cisplatin/5-FU or docetaxel/cisplatin/5-FU followed by chemoradiotherapy (CRT) versus CRT alone as first-line treatment of unresectable locally advanced head and neck cancer(LAHNC)[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(s15): 6009.

[6] Fountzilas G, Bamias A, Kalogera-Fountzila A, et al. Induction chemotherapy with docetaxel and cisplatin followed by concomitant chemoradiotherapy in patients with inoperable non-nasopharyngeal carcinoma of the head and neck[J]. Anticancer Research, 2009, 29(2): 529-538.

[7] Vermorken J B, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer[J]. N Engl J Med, 2007, 357(17): 1695-1704.

[8] Posner M R, Hershock D M, Blajman C R, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer[J]. N Engl J Med, 2007, 357(17): 1705-1715.

[9] Volker B. TPF sequential therapy: when and for whom[J]? The Oncologist, 2010, 15(s3): 13-18.

（责任编辑：张学颖）