

TPF诱导化疗或PF诱导化疗联合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床观察

马雄辉, 梁彩霞, 江丹贤, 左瑜芳, 官成浓

广东医学院附属医院肿瘤科, 广东 湛江 524023

[摘要] 背景与目的: TPF(多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶)诱导化疗加同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效尚不清楚。该研究旨在比较TPF诱导化疗或PF(顺铂+氟尿嘧啶)诱导化疗联合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效和耐受性。方法: 将局部晚期鼻咽癌患者随机分为两组。TPF组116例接受TPF诱导化疗(多西他赛60 mg/m², 第1天+顺铂60 mg/m², 第1天+氟尿嘧啶750 mg/m², 持续静脉滴注120 h), 每3周重复, 共3个疗程。PF组116例接受PF诱导化疗(顺铂80 mg/m², 第1天+氟尿嘧啶750 mg/m², 持续静脉滴注120 h), 每3周重复, 共3个疗程。诱导化疗结束后行同期放化疗, 放疗采用调强适形放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)技术, 大体肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)6 810 cGy/30次, 5次/周, 共6周, 同期化疗用顺铂80 mg/m², 第1、22天。评价完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)和有效缓解率(response rate, RR), RR=CR+PR。评价两组患者的近期疗效及不良反应, 并随访比较5年无进展生存(progression-free survival, PFS)和5年总生存(overall survival, OS)。结果: 诱导化疗结束后和治疗结束后13周TPF组的有效缓解率都高于PF组, 两组差异有统计学意义($P=0.001$, $P=0.002$); TPF组中位复发时间为2.98年, 5年的PFS为84.48%, PF组中位复发时间为2.32年, 5年的PFS为82.75%, 差异无统计学意义($P=0.458$); TPF组5年的OS为87.06%, PF组5年的OS为85.34%, 差异无统计学意义($P=0.274$)。TPF组在中性粒细胞下降、血小板下降、肝功能和肾功能损伤、腹泻以及黏膜坏死的发生上均明显高于PF组, 差异有统计学意义($P<0.001$), TPF组发生Ⅲ度和Ⅳ度不良反应较PF组明显增高, 差异有统计学意义($P<0.001$)。结论: TPF方案诱导化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床疗效并不优于PF方案诱导化疗治疗局部晚期鼻咽癌, 且TPF方案诱导化疗的不良反应较PF方案明显, 临床上不适合推广。

[关键词] 局部晚期鼻咽癌; 诱导化疗; 同期放化疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.12.009

中图分类号: R739.62; R739.63 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)12-1018-07

Clinical observation of TPF induction chemotherapy versus PF induction chemotherapy combined with concurrent chemoradiotherapy for the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma MA Xionghui, LIANG Caixia, JIANG Danxian, ZUO Yufang, GUAN Chengnong (Department of Oncology, Affiliated Hospital of Guangdong College, Zhanjiang 524023, Guangdong Province, China)

Correspondence to: GUAN Chengnong E-mail: 191444331@qq.com

[Abstract] **Background and purpose:** The effect of TPF (docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil) induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma is unclear. This study aimed to compare the outcomes and tolerance of neoadjuvant chemotherapy with TPF versus cisplatin and 5-fluorouracil (PF) followed by concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma patients. **Methods:** Patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma were randomly divided into 2 groups: Group TPF and Group PF. Group TPF: One hundred and sixteen nasopharyngeal carcinoma patients received TPF consisting of docetaxel at 60 mg/m² on day 1, cisplatin at 60 mg/m² on day 1, and 5-fluorouracil at a dose of 750 mg/m² by 24 h continuous infusion for 5 days for 3 cycles with a 21 day interval; Group PF: One hundred and sixteen nasopharyngeal carcinoma patients received PF consisting of cisplatin at 80 mg/m² on day 1, and 5-fluorouracil at a dose of 750 mg/m² by 24 h continuous infusion for 5 days for 3 cycles with a 21 day interval. After the completion of neoadjuvant chemotherapy, all the patients received intensity modulated radiation therapy (IMRT) with concomitant

chemotherapy consisting of 2 cycles of cisplatin at 80 mg/m² on day 1 and day 22. The prescribed doses were 6 810 cGy at 2.27 Gy/fraction to the gross tumor volume (GTV) with 5 daily fractions per week for 6 weeks. The acute toxicity and tumor response rate (RR), including complete response (CR) and partial response (PR), were evaluated. Additionally, the 5-year progress-free survival (PFS) rates and overall survival (OS) rates were further evaluated. **Results:** RR of Group TPF was higher than that of group PF at the end of neoadjuvant chemotherapy and within 13 weeks of the completion of concurrent chemoradiotherapy. The median recurrence time of TPF group was 2.98 years, and the 5-year PFS was 84.48%. The median recurrence time of PF group was 2.32 years, and the 5-year PFS was 82.75%. There was no statistically significant difference between the 2 groups ($P=0.458$). The 5-year OS of TPF group was 87.06%, and for the PF group was 85.34%. There was no statistically significant difference between the 2 groups ($P=0.274$). The incidence of leukopenia, thrombocyte penia, liver and kidney damage, diarrhea and mucosa necrosis in TPF group were significantly higher than those in PF group ($P<0.001$). The III and IV degrees adverse reactions in TPF group were significantly higher than those in PF group ($P<0.001$). **Conclusion:** TPF induction chemotherapy was not superior to the PF regimen for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma patients. It should not be recommended in terms of more acute toxicity.

[**Key words**] Locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma; Induction chemotherapy; Concurrent chemoradiotherapy

根据国际癌症研究机构报告,在2008年有84 400人被诊断为鼻咽癌,并有51 600人死于鼻咽癌,鼻咽癌在全球的分布极不平衡,在高加索人流行区域的标准化为0.5/10万,而在中国南方标准化率却达到20~50/10万^[1]。由于鼻咽解剖部位的隐蔽性及鼻咽癌临床症状的多样性,患者就诊时大部分已属中晚期。单纯调强放疗鼻咽癌3年PFS为67%,3年OS为83%^[2]。放疗联合同期化疗可以提高局部缓解率,减少远处转移,降低局部复发率,提高无瘤生存率^[3]。诱导化疗可以减少肿瘤负荷,有利于提高局部控制,并可降低亚临床转移的风险。有研究提出的PF(顺铂+氟尿嘧啶)是头颈部肿瘤常用的传统诱导化疗方案,PF诱导化疗对比单纯放疗可以带来生存获益^[4-5]。紫杉类药物(多西他赛和紫杉醇)对鼻咽癌也具有较好的治疗效果^[6],在局部晚期头颈部鳞癌的III期临床试验中,加入多西他赛的诱导化疗联合同期放化疗可以带来生存获益^[7]。本研究旨在验证TPF(多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶)诱导化疗联合同期放化疗是否比PF诱导化疗联合同期放化疗能够带来生存获益。

1 资料和方法

1.1 病例选择

选取2010年2月—2012年9月广东医学院附属医院收治232例初治鼻咽癌患者按照随机原则分为TPF诱导组和PF诱导组。入组标准:①病理类型是未分化非角化性癌;②分期为T₃₋₄N₂₋₃[根据第7版国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)分期标准];③无远处转移的证据;④年龄18~70岁;⑤ECOG评分小于等于1分;⑥白细胞计数大于等于4×10⁹个/L,血红蛋白大于等于90 g/L,血小板大于等于100×10⁹个/L;⑦谷丙转氨酶、谷草转氨酶小于1.5倍的正常值上限,碱性磷酸酶小于等于2.5正常值上限;⑧肌酐清除率大于等于60 mL/min;⑨签署知情同意书。排除标准:①原发灶或淋巴结已行手术治疗(活检除外);②严重肺部或心脏疾病病史;③孕妇或哺乳期妇女;④有严重的过敏史或特异体质者;⑤合并乙肝病毒阳性且转氨酶升高。退出标准:①疾病进展;②出现难以逆转的治疗毒性;③出现可能明显影响临床状态评估或需要中断试验药物治疗的疾病;④患者强烈要求退出。TPF、PF两组患者的性别、年龄、ECOG评分、原发灶和淋巴结转移灶

等基线特征差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

表1 两组患者的一般资料

Tab. 1 Comparison of clinical characteristics between two groups

Clinical characteristics	TPF group (n=116)	PF group (n=116)	P value
Gender			
Male	60	64	0.710
Female	56	32	
Age/year			
<60	103	96	0.166
≥60	13	20	
ECOG			
0	74	66	0.448
1	42	50	
T stage			
T ₃	70	72	0.849
T ₄	46	44	
N stage			
N ₂	72	74	0.848
N ₃	44	42	

1.2 方法

1.2.1 诱导化疗

TPF组采用TPF诱导化疗(多西他赛60 mg/m², 第1天+顺铂60 mg/m², 第1天+氟尿嘧啶750 mg/m², 持续静脉滴注120 h), 每3周重复, 共3个疗程。PF组采用PF诱导化疗(顺铂80 mg/m², 第1天+氟尿嘧啶750 mg/m²持续静脉滴注120 h), 每3周重复, 共3个疗程。输注多西他赛前1天22:00、当天6:00和第2天9:00口服地塞米松16 mg, 预防水钠潴留。输注顺铂当日、前后1天需水化, 保护肾功能, 并于止呕处理。化疗期间或化疗结束后每周监测血象和肝肾功能, 必要时给予抗感染、升白细胞、升血小板、护肝降酶和护肾等对症处理。

1.2.2 同期放化疗

诱导化疗结束后行同期放化疗, 放疗采用调强适形放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)技术, 使用6MV X线, 7~9野, 大体肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)6 810 cGy/30次, 5次/周, 共6周, GTV包括临床和影像学检查获得的鼻咽病灶和颈部淋巴结转移病灶, 临床靶区(clinical target volume, CTV)包括高危区域和低危区域(包括

颈部淋巴结引流区域), 同时勾画脑干、脊髓、视神经、视交叉、垂体、颞叶、晶体、颞颌关节、腮腺、下颌下腺、甲状腺和喉等给予保护, 同期化疗用顺铂80 mg/m², 第1、22天, 给予水化和止呕。每周监测血象和肝肾功能, 必要时给予抗感染、升白细胞、升血小板、护肝降酶和护肾等对症处理。两组患者化疗后若出现以下情况: 中性粒细胞小于等于 0.5×10^9 个/L、粒细胞缺乏性发热、血小板小于等于 50×10^9 个/L、Ⅲ度消化道反应、肌酐清除率为40~60 mL/min、谷草转氨酶/谷丙转氨酶为2.5~5.0倍正常上限、Ⅱ度神经毒性, 两组诱导化疗和同期化疗中的化疗药物均减量20%进行下1个周期化疗。若出现以下情况: Ⅳ度消化道反应、肌酐清除率小于40 mL/min、谷草转氨酶/谷丙转氨酶大于5.0倍正常上限、Ⅲ度神经毒性和Ⅲ度过敏反应, 两组诱导化疗和同期化疗都终止化疗。

1.2.3 评定标准

近期疗效评价: TPF、PF组都在3个疗程诱导化疗结束后及同期放化疗结束后13周行鼻咽部+颈部MRI及电子鼻咽镜等检查来评价近期疗效, 采用RECIST 1.1版的实体瘤治疗疗效评价标准: 完全缓解(complete response, CR)为所有的靶病灶消失, 病理性淋巴结短径小于10 mm; 部分缓解(partial response, PR)为靶病灶长径总和缩小大于等于30%; 疾病进展(progress disease, PD)为靶病灶长径总和增加大于等于20%, 并且其绝对值增加超过5 mm, 出现新病灶也视为PD; 疾病稳定(stable disease, SD)为靶病灶长径总和与有缩小但未达PR或有增加但未达PD。有效缓解率(response rate, RR)为CR+PR。不良反应: 采用美国国家癌症研究所的癌症治疗评价程序的常见不良事件评价标准(CTCAE V3.0)。

1.2.4 随访

治疗结束后定期随访, 随访截止日期为2015年9月30日, 中位随访时间是48个月, 失访5例。治疗结束后第1年每3个月复查1次, 第2、3年每6个月复查1次。复查包括体格检查、血

常规、肝肾功能、鼻咽部+颈部MRI、电子鼻咽镜、胸片检查、腹部超声及全身骨扫描。通过影像学检查及组织病理学检查等临床证据证实疾病复发、进展或转移。

1.3 统计学处理

两组患者一般资料、近期疗效及两组间不良反应严重程度比较均采用 χ^2 检验；无进展生存(progression-free survival, PFS)和总生存(overall survival, OS)的描述采用寿命表方法；所有统计分析由SPSS 20.0完成， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效比较

诱导3个疗程化疗结束后疗效比较：TPF组CR 24例(20.6%)，PR 82例(70.6%)，SD 6例(5.1%)，PD 4例(3.4%)，RR 106例(91.3%)。PF组CR 6例(5.1%)，PR 70例(60.3%)，SD 30例(25.8%)，PD 10例(8.6%)，RR 76例(65.5%)。TPF组有效率明显高于PF组(91.3% vs 65.5%)，差异有统计学意义($P=0.001$)。

治疗结束后13周两组患者疗效比较：TPF组CR 90例(77.6%)，PR 20例(17.2%)，SD 2例(1.7%)，PD 4例(3.4%)，RR 110例(94.8%)。PF组CR 58例(50.0%)，PR 28例(24.1%)，SD 22例(18.9%)，PD 8例(6.9%)，RR 86例(74.1%)。TPF组有效率高于PF组(94.8% vs 74.1%)，差异有统计学意义($P=0.002$)。

2.2 5年PFS和5年OS

TPF组116例患者在5年内出现复发或转移18例，中位复发时间为2.98年，5年的PFS为84.48%。PF组116例患者在5年内出现复发或转移20例，中位复发时间为2.32年，5年的PFS为82.75%。两组的5年PFS差异无统计学意义($P=0.458$ ，图1)。

TPF组116例患者在5年内死亡15例，5年的OS为87.06%。PF组116例患者在5年内死亡17例，5年的OS为85.34%。两组的5年OS差异无统计学意义($P=0.274$ ，图2)。

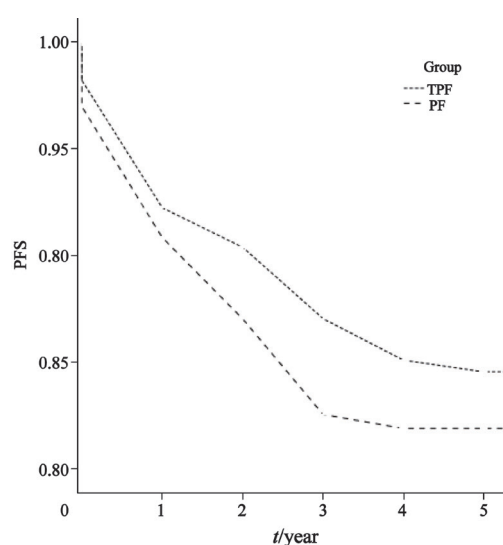


图1 TPF组和PF组的5年DFS

Fig. 1 Group TPF and group PF DFS for 5 years

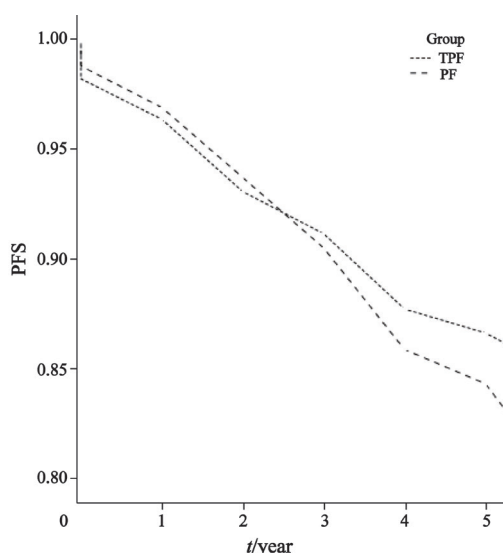


图2 TPF组和PF组的5年OS

Fig. 2 Group TPF and group PF OS for 5 years

2.3 治疗期间两组不良反应情况

TPF组在中性粒细胞下降、血小板下降、肝功能损伤、肾功能损伤及腹泻发生率明显高于PF组，差异有统计学意义($P < 0.001$)，TPF组在发生Ⅲ度和Ⅳ度不良反应较PF组明显增高，差异有统计学意义($P=0.020$ 及 $P < 0.001$)。两组在恶心呕吐和口腔黏膜炎发生情况差异无统计学意义($P=0.723$ 及 $P=0.391$)。两组远期不良反应：TPF组发生放射性脑炎较PF组差异无统计学意义($P=0.495$)，TPF组发生黏膜坏死明显高于PF组，差异有统计学意义($P < 0.001$ ，表2、3)。

表 2 两组不良反应比较

Tab. 2 Comparison the adverse reactions of the two groups

Adverse reactions	n(%)			
	TPF group (n=116)	PF group (n=116)	χ^2 value	P value
Leukopenia	95(81.89)	56(48.27)	28.851	<0.001
Thrombocytopenia	91(78.44)	32(27.58)	60.237	<0.001
Liver and kidney	85(73.27)	57(49.13)	27.778	<0.001
Nausea and vomiting	98(84.48)	96(87.25)	0.126	0.723
Diarrhea	73(62.93)	37(31.89)	22.405	<0.001
Oral mucositis	32(26.89)	38(32.75)	0.737	0.391
Radioactive encephalitis	15(12.93)	12(10.34)	0.855	0.495
Mucosa necrosis	25(21.55)	18(15.51)	18.303	<0.001

表 3 两组不良反应程度比较

Tab. 3 Comparison the degree of adverse reactions of the two groups

Adverse reactions	n(%)			
	TPF group (n=116)	PF group (n=116)	χ^2 value	P value
I	16(13.79)	45(38.79)	18.705	<0.001
II	38(32.75)	35(30.17)	0.180	0.671
III	25(21.55)	12(10.34)	5.434	0.020
IV	29(25.00)	8(6.89)	14.180	<0.001

3 讨 论

Ⅲ~Ⅳ期鼻咽癌单纯放疗5年生存率小于50%，治疗失败最主要原因是远处转移。辅助化疗的主要作用是杀灭局部可能残留的肿瘤细胞及全身亚临床转移灶，以提高局部控制率，减少远处转移，提高生存率。辅助化疗可能成为提高鼻咽癌疗效的重要手段。Chi等^[8]Ⅲ期临床试验共入组157例Ⅳ期鼻咽癌患者(1992 UICC分期)，采用9个疗程PF辅助化疗与单纯放疗比较，结果显示两组5年无瘤生存率和总生存率差异均无统计学意义。中国的Chen等^[9]进行了一项Ⅲ期多中心随机对照研究，同期放化疗加辅助化疗对同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌，共入组了508例患者，分期是Ⅲ和Ⅳ_B期(除了T₃₋₄N₀)，两组的顺铂都是每周1次，每次40 mg/m²，同期放化疗加辅助化疗组是顺铂80 mg/m²+氟尿嘧啶800 mg/m²每天，连续5天，每4周1个疗程，共3个疗程，中位随访时间是

37.8个月，2年的无复发及无远处转移生存同期放化疗组加辅助化疗组是86%，同期放化疗组为84%(P=0.13)，结果显示，同期放化疗后加辅助化疗没有改善无复发及无远处转移生存率。但其随访时间较短，需要更进一步的随访来明确辅助化疗的意义。鼻咽癌行辅助化疗没有带来生存获益。

诱导化疗可缩小鼻咽原发灶和颈部淋巴结体积，减少肿瘤负荷，有利于提高局部控制率，有可能降低亚临床转移的风险。诱导化疗也可能成为提高鼻咽癌疗效的重要手段。Chua等^[10]将334例局部晚期鼻咽癌纳入研究，比较诱导化疗和单纯放疗之间的差异，结果显示，两组3年OS和PFS差异均无统计学意义。Ma等^[11]的Ⅲ期临床研究也比较了诱导化疗+放疗和单纯放疗的疗效，共入组456例局部晚期鼻咽癌患者，结果显示，诱导化疗提高了5年PFS和局部无复发生存率，两组差异有统计学意义，但不能提高无转移生存率和OS。Chua等^[10]和Ma等^[11]的两项前瞻性研究合并

样本量分析, 诱导化疗加放疗与单纯放疗比较, 结果显示, 诱导化疗提高5年无瘤生存率。Lin等^[12]将284例患者分为高危和低危2个亚组, 高危组: ① 颈部淋巴结大于6 cm; ② 有淋巴结包膜外侵犯; ③ T₄N₂期; ④ 多发淋巴结转移且至少1个淋巴结大于4 cm, 结果显示, 放化疗组与单纯放疗组比较, 低危亚组中5年OS、PFS和无远处转移生存率有明显优势, 而在高危亚组比较中差异无统计学意义, 故本研究认为对于高危患者, 应用新辅助化疗也许是一种合理的治疗方式。Hui等^[13]对Ⅲ和Ⅳ期鼻咽癌进行了一项Ⅱ期临床随机研究, 诱导化疗+同期放化疗和同期放化疗比较, 共入组65例患者, 诱导化疗为多西他赛75 mg/m²+顺铂75 mg/m², 每3周1个疗程, 共2个疗程, 同期放化疗药物是顺铂40 mg/m²每周1次, 3年的PFS诱导化疗加同步放化疗组是88.2%, 同期放化疗组是59.5%(*P*=0.12), 3年的OS诱导化疗加同期放化疗组是94.1%, 同期放化疗组是67.7%(*P*=0.012), 而诱导化疗加同期放化疗组出现更高的Ⅲ/Ⅳ级中性粒细胞下降(97%), 结果显示, 鼻咽癌同期放化疗前加诱导化疗对生存有获益。Tan等^[14]进行了一项Ⅲ期临床随机对照试验: 诱导化疗(吉西他滨+卡铂+紫杉醇)加同期放化疗对比同期放化疗, 共入组172例患者, 诱导化疗为吉西他滨1 000 mg/m²+卡铂AUC=2.5+紫杉醇70 mg/m², 同期放化疗药物是顺铂40 mg/m²每周1次, 3年的OS诱导化疗加同步放化疗组是94.3%, 同步放化疗组是92.3%(*P*=0.494), 而诱导化疗加同期放化疗组出现更高的Ⅲ/Ⅳ级中性粒细胞下降(24% vs 12%), 结果显示, 诱导化疗加同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌没有改善生存。诱导化疗是否能为局部晚期鼻咽癌带来生存获益目前还没有明确的结论。

本研究显示, 诱导化疗结束后和治疗结束后13周TPF组的有效缓解率都高于PF组, 差异有统计学意义(*P*=0.001, *P*=0.002); TPF组中位复发时间为2.98年, 5年的PFS为84.48%, PF组中位复发时间为2.32年, 5年的PFS为82.75%, 差异无统计学意义(*P*=0.458); TPF组5年的OS为

87.06%, PF组5年的OS为85.34%, 差异无统计学意义(*P*=0.274)。TPF组在中性粒细胞下降、血小板下降、肝功能和肾功能损伤、腹泻及黏膜坏死的发生上均明显高于PF组, 差异有统计学意义(*P*<0.001), TPF组发生Ⅲ度和Ⅳ度不良反应较PF组明显增高, 差异有统计学意义(*P*<0.001)。因此, TPF方案诱导化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床疗效并不优于PF方案诱导化疗治疗局部晚期鼻咽癌, 且TPF方案诱导化疗的不良反较PF方案明显, 临床上不适合推广。

[参 考 文 献]

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] WOLDEN S L, CHEN W C, PFISTER D G, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(1): 57-62.
- [3] WOLDEN S L, ZELEFSKY M J, KRAWS D H, et al. Accelerated concomitant boost radiotherapy and chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(4): 1105-1110.
- [4] AI-SARRAF M, LEBLANCE M, GERL P G, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomised Intergroup study 0099 [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(4): 1310-1317.
- [5] KWONG D L, SHAM J S, AU G K, et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(13): 2643-2653.
- [6] KOMATSU M, TSUKUDA M, MATSUDA H, et al. Comparison of concurrent chemoradiotherapy versus inducing chemotherapy followed by radiation in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(2): 681-686.
- [7] POSNER M R, HERSHOCK D M, BLAJMANI 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.
- [8] CHI K H, CHANG Y C, GUO W Y, et al. A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52(5): 1238-1244.
- [9] CHEN L, HU C S, CHEN X Z, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma phase 3 multicentre randomized controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): 163-171.
- [10] CHUA D T, SHAM J S, CHOY D, et al. Preliminary

- report of the Asiancoeanian Clinical Oncolgy Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locarejionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J] . *Cancer*, 1998, 83(11): 2270-2283.
- [11] MA J, MAI H, HONG M H, et al. Results of a prospective randomised trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiothearpy alone in patients with locoregionally advanced nasopharygeal carcinoma [J] . *J Clin Oncol*, 2001, 19(5): 1350-1357.
- [12] LIN J C, LIANG W M, JAN J S, et al. Another way to estimate outcome of advanced nasopharyngeal carcinoma is concurrent chemoradiatherapy adequate [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(1): 156-164.
- [13] HUI E P, MA B B, LEUNG S F, et al. Randomised phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma [J] . *J Clin Oncol*, 2009, 27(2): 242-249.
- [14] TAN T, LIM W T, FONG K W, et al. Concurrent chemo-radiation with or without induction gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel: a randomized, phase 2/3 trial in locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91(5): 952-960.

(收稿日期: 2016-05-11 修回日期: 2016-07-12)