



· 综述 ·

铂类药物在头颈部鳞癌治疗中的选择与应用

李文成^{1,2} 综述, 王孝深² 审校

1. 安徽医科大学第一附属医院放疗科, 安徽 合肥 230022;
2. 复旦大学附属肿瘤医院放疗科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 以铂类药物为基础的化疗成为晚期头颈部鳞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 综合治疗中不可缺少的部分。化疗可与放疗同步用于局部晚期HNSCC的根治性治疗, 或用于具有高危因素的HNSCC术后辅助治疗, 也可用于诱导化疗 (新辅助化疗) 或者放疗后的辅助化疗。同期放化疗在局部晚期HNSCC的治疗中尤其重要。几种常用的铂类药物在HNSCC的治疗中各有优势。本文简述铂类药物的药理作用及机制, 比较铂类药物在HNSCC的疗效与毒性, 并分析不同给药方式 (单药或多药联合, 每周或每3周) 与给药剂量所带来的疗效与毒性差异, 希望能对医师合理使用铂类药物治疗HNSCC有所裨益。

[关键词] 头颈部鳞癌; 鼻咽癌; 顺铂; 卡铂; 奈达铂; 奥沙利铂

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.04.010

中图分类号: R739.6 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)04-0300-07

The selection and application of platinum drugs in the treatment of head and neck squamous cell carcinomas LI Wencheng^{1,2}, WANG Xiaoshen² (1. Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China; 2. Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WANG Xiaoshen E-mail: ruijin702@163.com

[Abstract] Platinum-based chemotherapy has become an indispensable part in the comprehensive treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). Chemotherapy can be used concurrently with radiotherapy (CCRT) for curative treatment of locally advanced HNSCC. CCRT is also widely applied after surgery for patients with high risk factors. In addition, chemotherapy is used before surgery or radiation (also known as neoadjuvant chemotherapy), or after radiotherapy (adjuvant chemotherapy). CCRT is particularly important for locally advanced HNSCC. Several commonly used platinum drugs all have their own advantages and disadvantages in the treatment of HNSCC. This review includes the anticancer mechanisms and the efficacy and toxicities of the platinum drugs. In addition, several different dosing schedules are listed (high doses given every 3 weeks, moderate doses given weekly, single-agent platinum versus multi-agent platinum-containing regimens), the short and long term survival data and toxicities are also provided, with the hope to give useful information for clinicians.

[Key words] Head and neck squamous cell carcinomas; Nasopharyngeal carcinoma; Cisplatin; Carboplatin; Nedaplatin; Oxaliplatin

头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 是人类常见的肿瘤之一, 全球范围内, 每年发病率超过50万。HNSCC是发生在多器官的复杂疾病, 包括鼻咽、口腔、咽、喉。不同部位的肿瘤有不同的临床表现、预后及治疗策略, 治疗的常用手段包括手术、放疗和化疗。化疗联合放疗在局部晚期HNSCC的治疗

中占有重要地位^[1]。Meta分析显示同期放化疗的获益最大, 可以使患者5年生存率提高6.5%, 若使用以铂类药物为基础的同期化疗方案则患者获益更大^[2]。

1 铂类药物的药理作用及机制

铂类药物为基础的抗肿瘤药物的作用机制是抑制DNA的合成并且诱导DNA凋亡^[3]。铂

类药物的肿瘤治疗史始于150年前第一种铂类合成物——顺铂（cisplatin, CDDP）的诞生。目前，临床上常用的铂类药物有CDDP和卡铂（carboplatin, CBP），其他还包括奥沙利铂（oxaliplatin, L-OHP）、奈达铂（nedaplatin, NDP）、洛铂及依铂。

CDDP是中心以二价铂同两个氯原子和两个氨分子结合的重金属络合物，类似于双功能烷化剂，属细胞周期非特异性药物，具有细胞毒性，可抑制癌细胞的DNA复制，并损伤其细胞膜上结构，具有抗癌谱广、作用强、与多种抗肿瘤药有协同作用、且无交叉耐药等特点，为当前联合化疗中常用的药物之一。

CBP的生化特征与CDDP相似，但肾毒性、耳毒性、神经毒性尤其是胃肠道反应明显低于CDDP，其剂量限制毒性主要为骨髓抑制。CBP与CDDP具有相同的抗癌谱，但CDDP对生殖细胞肿瘤、膀胱癌及头颈部肿瘤患者的疗效优于CBP，而CBP对肺癌和卵巢癌患者的疗效与CDDP相当。

NDP是由日本公司开发合成，其作用机制同CDDP，与肿瘤细胞的DNA碱基结合，阻碍DNA复制，从而发挥抗肿瘤作用。在日本，NDP被批准用于头颈部肿瘤、睾丸肿瘤、肺癌、食管癌、膀胱癌、卵巢癌及宫颈肿瘤患者。

L-OHP属于第三代铂类抗癌药物，其中铂原子与1, 2-二氨环己烷（1,2-diaminocyclohexane, DACH）及一个草酸基结合。因DACH基因空间位阻作用较强，所以，L-OHP虽然作用机制与CDDP类似，但表现出了与CDDP不同的抗肿瘤活性，即与CDDP无交叉耐药。临床主要用于治疗晚期结直肠癌，对乳腺癌、淋巴瘤、肺腺癌等有一定的疗效，但对于头颈部肿瘤以及脑肿瘤作用微弱。

2 铂类药物的选择

哪种铂类药物疗效更好是临床医生最为关注的话题，本节主要讨论几种常用铂类药物在头颈部肿瘤中谁更有优势。

2.1 同期放化疗（concurrent chemoradiotherapy, CCRT）

Fountzilias等^[4]报道了一项关于局部晚期非

鼻咽部的头颈部肿瘤的Ⅲ期随机临床试验，旨在比较单纯放疗与CCRT的疗效。该研究将124例由病理学检查证实的非鼻咽部的局部晚期HNSCC患者分为A组（单纯放疗，41例）、B组（放疗+CDDP，45例，100 mg/m²，第2、22、42天）和C组（放疗+CBP，38例，AUC 7，第2、22、42天），其中，放疗总量都给予70 Gy/1.8次/5周。结果显示，同期放化疗组都比单纯放疗组中位至疾病进展时间（median time to progression, MTP）（A组6.3个月，B组45.2个月，C组17.7个月； $P=0.000$ ）及总生存期（overall survival, OS）（A组12.2个月，B组48.6个月，C组24.5个月； $P=0.000$ ）明显延长。而两组同期放化疗组比较：顺铂组与卡铂组的OS为48.6个月 vs 24.5个月，MTP为45.2个月 vs 17.7个月，从数字上看，顺铂优于卡铂，但差异无统计学意义（ $P=0.270$ ； $P=0.260$ ）。

而Rades等^[5]回顾了105例Ⅲ~Ⅳ期（根据AJCC分期）口咽鳞癌的患者，这些患者均在手术后采用辅助性同期放化疗方案，研究结果显示CDDP组优于CBP组。该研究中，所有的患者都采用常规放疗，2 Gy/次，每周5次。R0（镜下无残留）切除的患者给予60 Gy的治疗剂量，R1（镜下残留）切除的患者给予66 Gy。根据化疗方案的不同，将105例患者分为CDDP组和CBP组，其中CDDP（20 mg/m²，第1~5天，第29~33天）组65例，CBP（AUC=1.5，第1~5天，第29~33天）组41例。结果显示，CDDP组与CBP组3年局部控制率和3年OS率之比分别为85% vs 62%（ $P=0.004$ ）和78% vs 51%（ $P=0.001$ ）。而急性不良反应（黏膜及皮肤毒性、恶心、呕吐、肾毒性及血液系统毒性）和远期毒性（口干、颈部纤维化、皮肤毒性和淋巴结水肿）在两组之间差异无统计学意义。故研究者认为CDDP用于同期放化疗对于局部晚期口咽鳞癌患者疗效优于CBP，而且没有增加不良反应。

Jin等^[6]进行了一项回顾性分析，旨在评估NDP在局部晚期鼻咽癌（nasopharyngeal carcinoma, NPC）患者治疗中的安全性及有效性。研究纳入86例Ⅲ~ⅣB期NPC患者，这些患

者都接受新辅助化疗方案NDP (25 mg/m², 第1~3天)联合吉西他滨 (gemcitabine, GEM) (1 000 mg/m², 第1、5天)每3周方案至少2程后,给予适形调强放疗 (intensity-modulated radiotherapy, IMRT)单独或联合NDP (25 mg/m², 第1~3天)同期每3周化疗方案治疗。分析结果显示,2年无复发生存率 (relapse-free survival, RFS)、无病生存率 (disease-free survival, DFS)、无进展生存率 (progression-free survival, PFS)及OS率分别为96.6%、85.4%、83.3%及96.1%。对比其他新辅助化疗或同期放化疗研究,GEM+NAP组的OS相比CDDP+GEM^[7]、CBP+GEM^[8]及含CDDP^[9]的同期放化疗方案并没有明显的优势。所以,研究者提出,GEM+NDP诱导化疗后单纯放疗或者联合NDP单药CCRT并没有比其他新辅助化疗方案显示出有意义的生存获益,反而还会引起更大概率的不利反应。

Zhang等^[10]的一项前瞻性、随机III期临床试验研究旨在评估L-OHP作为局部晚期NPC患者同期放化疗中的联合化疗药物的可行性及疗效。该研究将115例局部晚期NPC患者随机分为单纯放疗组 (56例)和CCRT组 (59例),放疗采用6 MV光子线,肿瘤原发病灶累积给予70~74 Gy,2 Gy×5次/周,同期化疗药物L-OHP使用方法是每周70 mg/m²。研究结果显示,联合L-OHP的CCRT组2年OS率为100% (放疗组为77%, $P=0.01$),无转移生存率 (metastasis-free survival, MFS)为92% (放疗组为80%, $P=0.020$),RFS为96% (放疗组为83%, $P=0.020$),且没有观察到严重的不良反应。但该研究终点时间是2年。随后,Wu等^[11]报道了该研究的5年随访结果,CCRT组与单纯放疗组OS率为73.2% vs 60.2% ($P=0.028$),MFS为74.4% vs 63.0% ($P=0.027$)。这项长期随访的研究数据提示我们L-OHP或可作为NPC患者CCRT的联合化疗药物。

2.2 诱导化疗

De Andres等^[12]报道的一项随机临床研究,旨在比较用CDDP (100 mg/m²)或CBP

(400 mg/m²)联合5-FU (5 000 mg/m² civ 120 h)作为诱导化疗,哪种方案对IV-M₀期 (AJCC分期)HNSCC患者更有效。研究纳入95例患者,49例进入CDDP组,46例进入CBP组。研究结果显示,CDDP+5-FU组5年OS率明显优于CBP+5-FU组 (49% vs 25%, $P=0.030$),但CDDP组黏膜炎、恶心和呕吐反应更为严重 ($P<0.001$),而CBP组血液系统毒性更为明显。

2.3 其他

还有研究^[13]表明,以CDDP为基础的化疗方案比不含CDDP的方案对于从未治疗过、复发或者转移的NPC患者也都显示出更高的有效率。而Chitapanarux等^[14]、Songthong等^[15]则认为对于NPC患者,含CBP的方案并不比CDDP疗效差,反而因CDDP的肾、耳、神经毒性,及严重的恶心、呕吐反应等使患者不能耐受,而CBP由于其可控的毒性及良好的依从性可作为NPC患者治疗的另一种选择。

张殿宝等^[16]回顾性分析了2003—2009年河南科技大学第一附属医院使用紫杉醇联合铂类药物对105例晚期或复发性HNSCC的疗效。研究中,紫杉醇为135 mg/m²,第1天静脉滴注,根据铂类药物的不同分为CDDP (75 mg/m²,第1~3天)或CBP (AUC=5,第2天)组83例及NDP组 (80 mg/m²,第1~3天)22例,每3周重复。分析研究结果显示,两组疗效之间的差异无统计学意义 ($P=0.159$),但与CBP或者CDDP组相比,NDP在近期使用过其他铂类药物的患者中表现出优势 ($P=0.043$),提示在其他铂类无效或者近期使用过其他铂类药物的情况下,NDP可能有效。

对于HNSCC患者,4种常用铂类药物各有优缺点。以上这些临床研究虽来自不同的单位,但不难看出,以CDDP为基础的治疗方案显示出更高的疗效,但其毒性反应也大;而CBP因其化学稳定性及水溶性好,胃肠道及肾毒性小,可作为不能耐受CDDP患者的另一种选择;NDP疗效虽逊于以上两种铂类药物,但因CDDP及CBP具有相同的载体基因,对CDDP耐药者,再用CBP疗

效也不佳,此时或可选用NDP;L-OHP对头颈部鳞癌反应较差,除Zhang等^[10]研究提示L-OHP可用于NPC患者外,未见更多相关临床研究报道。因此,含CDDP的治疗方案应是局部晚期HNSCC的首选。

3 顺铂的剂量

大量Ⅲ期临床试验和Meta分析表明,对于局部晚期HNSCC,联合CDDP的同期放化疗方案比单纯放疗更有效^[17-18]。但是关于CDDP的剂量,却各有不同,每3周1次的高剂量、每周1次的适中剂量及每天1次的低剂量都分别被用于根治或者术后辅助治疗方案中。到底哪种剂量是CDDP的最优联合方案呢?

INT 0099^[9]是一项前瞻性、随机的Ⅲ期临床研究,目的在于比较常规放疗联合同步化疗与单纯常规放疗对于Ⅲ/Ⅳ期(AJCC分期)无远处转移NPC患者的疗效。该研究纳入了147例患者,其中单纯放疗组69例,CCRT组78例,研究中放疗剂量均为(1.8~2.0) Gy/70 Gy,试验组给予3个周期CDDP(100 mg/m²,第1、22、43天)同期化疗。放疗结束后,分别给予CDDP(80 mg/m²,第1天)联合5-FU(1 000 mg/m²,第1~4天)每4周方案化疗3个周期。研究结果显示,CCRT与单纯放疗组3年OS率分别为78% vs 47%($P=0.005$);PFS为69% vs 24%($P<0.001$)。INT 0126^[19]这项Ⅲ期随机对照研究采用相同的方案对295例不可切除的HNSCC患者进行研究,同步放化疗组与常规放疗组3年OS率分别为37% vs 23%($P=0.014$)。EORTC 22931^[20]研究了Ⅲ/Ⅳ期术后的HNSCC患者,167例采用放疗联合CDDP(100 mg/m²,第1、22、43天)同步化疗方案,167例组予单纯放疗。研究结果显示,CCRT组5年OS率(53% vs 40%, $P=0.020$)及5年PFS率(47% vs 36%, $P=0.040$)明显提高,但同时,CCRT组严重的不良反应也高于单纯放疗组(41% vs 21%, $P=0.001$)。

然而,也有很多临床试验结果显示单纯放疗联合CDDP每周方案可使患者生存获益。Chan等^[21]的一项Ⅲ期对照研究纳入了350例NPC患者,并将患者随机分到CDDP(每周剂量为

40 mg/m²)联合放疗组及单纯放疗组,该研究旨在比较这两种方案对NPC患者的疗效。结果显示,CCRT组提高了5年OS率(70.3% vs 58.6%, $P=0.049$),但亚组分析显示,CCRT组仅在T₃/T₄的患者中有意义($P=0.013$),对于T₁/T₂患者OS率并没有提高($P=0.740$)。故该研究认为,CCRT每周方案可使局部晚期的NPC患者在生存方面获益。而Chen等^[22]的一项Ⅱ期随机对照研究采用CDDP每周30 mg/m²方案,也使NPC患者5年OS率提高(94.5% vs 85.8%; $P=0.007$)。

除了CDDP每3周方案和每周方案外,有研究者也致力于研究放疗联合CDDP每天低剂量方案与单纯放疗方案相比是否使HNSCC患者获益。Jeremic等^[23]研究者发现,放疗联合CDDP低剂量[6 mg/(m²·d⁻¹)]方案也可使患者5年OS率明显提高(46% vs 25%, $P=0.008$)。Huquenin等^[24]采用CDDP(20 mg/m²,第1~5、29~33天)的同步剂量,相比单纯放疗组,LRC和DFS也明显提高($P=0.039$; $P=0.011$)。

不同的化疗方案有不同的不良反应,而现有的证据^[19-20, 25]表明,CCRT最佳方案是常规放疗联合CDDP 100 mg/m²每3周方案。但相关回顾性分析^[26-27]显示,CDDP每3周方案相比每周方案或者每天方案所表现出的肾毒性和呕吐反应都更为严重。这些毒性反应使得患者对CDDP每3周方案的高剂量难以耐受,且仅有不到70%的患者能完成3个疗程的同期化疗^[9, 27],这反而会降低局部控制率和OS率。

因此,相关研究者提出,CDDP的总剂量管理似乎比药物使用方案更重要。Loong等^[28]的一项回顾性研究分析了3项前瞻性临床试验,旨在探索CDDP在局部进展期NPC患者CCRT治疗中的有效总剂量,241例Ⅱ~ⅣB期(AJCC 6分期)NPC患者在6~7周CCRT中都接受CDDP每周40 mg/m²方案治疗。结果显示,患者完成的中位CDDP周期数为5个(总剂量200 mg/m²),而CDDP完成的周期总数在单因素分析中与患者的OS有关。亚组分析结果显示,142例Ⅱ~Ⅲ期的NPC患者中,CDDP完成了5个周期(即CDDP总剂量为200 mg/m²)以上者的OS率明

显高于没有完成的患者 ($P=0.020$)。而Quon等^[29]的研究中采用每周20 mg/m²方案, CDDP总量为180 mg/m², 研究结果差异无统计学意义似乎也说明CDDP总剂量至少应达到200 mg/m²才能使生存获益。

4 单药与多药联合的比较

几种传统的联合化疗方案显示出单药更高的反应率, 但没有一个试验显示出联合用药可以使患者生存获益。对于HNSCC患者而言, 以CDDP为基础的多药联合方案是否可以比单药方案提高生存率呢?

Chauvergne等^[30]的一项研究让209例局部晚期或转移复发的HNSCC患者随机接受单药CDDP (80 mg/m²) 或与长春新碱 (1 mg)、甲氨蝶呤 (10 mg/m², 第1~3天)、博来霉素 (10 mg/m², 第1~3天) 联合用药。联合组反应率高于单药组 (30% vs 15%, $P=0.010$), 且联合组对所有肿瘤部位都有效, 尤其是以前没有放疗照射到的部位, 如肺和皮肤, 但其耐受性却远不及CDDP单药组 ($P=0.001$)。研究结果还显示, 无论是中位缓解时间还是OS, 两组之间差异都无统计学意义。由EORCT组织的一项研究^[31]比较了CDDP (50 mg/m², 第4天) 联合甲氨蝶呤 (40 mg/m², 第1、15天)、博来霉素 (10 mg, 第1、8、15天)、长春新碱 (2 mg, 第1、8、15天) (CABO组) 与CDDP (100 mg/m²) 联合5-FU (1g/m², 第1~4天) (CF组) 及CDDP (50 mg/m², 第1、8天) 单药组对复发或转移HNSCC患者的疗效。两个联合组的总反应率 (34%和31%) 要高于CDDP单药组 (15%) ($P<0.001$ 和 $P=0.003$), 但同样, 高反应率并没有转化为PFS和OS的延长, 反而增加了毒性反应。

Rodriguez等^[32]报道了一项关于Ⅲ~Ⅳ期HNSCC患者根治性治疗的Ⅲ期临床研究, 该研究比较放疗联合两组同期化疗方案, 即单药CDDP (100 mg/m², 第1、22、43天) 组与CDDP (每天剂量为20 mg/m²) 联合5-FU (每天1 g/m², *civ* 96 h) 组的疗效。随访期为29.4个月, 2年生存曲线分析两组OS率相

似, 但联合组放射性皮炎、中性粒细胞低于1 000/mm³及非计划住院率明显高于单药组, 而单药组肾毒性及耳毒性更为严重。Pignon等^[33]的相关Meta分析也显示对于HNSCC患者, 放疗同期联合多药化疗并不比单药有优势 ($P=0.190$)。

在HNSCC的综合治疗中, 化疗占有不可或缺的地位, 而以铂类药物为基础的化疗方案获益更多。几种常用的铂类药物各有优点, 但CDDP相比其他铂类药物显示出更多的优势。在CDDP不能耐受或近期使用过等其他药物的情况下, 可以选择CBP或NDP, 对于NPC患者也可考虑L-OHP。放疗联合同步化疗可以更好地提高患者生存率及器官保留率, 但治疗的毒性反应也是不可忽视的问题。CDDP (100 mg/m²) 每3周方案是放疗的最佳同步联合方案, 但不能耐受该毒性反应的患者也可考虑CDDP每周方案或每天方案, 无论哪种方案, CDDP的总剂量都应该在200 mg/m²以上。虽然以铂类药物为基础的综合治疗方法在HNSCC的治疗中取得了较好的效果, 但其毒性反应仍是不可忽视的重要问题, 更为有效且低毒的治疗方法仍需进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] SHAPIRO L Q, SHERMAN E J, RIAZ N, et al. Efficacy of concurrent cetuximab vs 5-fluorouracil/carboplatin or high-dose cisplatin with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for locally-advanced head and neck cancer (LAHNSCC) [J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(10): 947-955.
- [2] PIGNON J P, LE MAITRE A, MAILLARD E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17 346 patients [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 92(1): 4-14.
- [3] BOULIKAS T, VOUGIOUKA M. Cisplatin and platinum drugs at the molecular level [J]. *Oncol Rep*, 2003, 10(6): 1663-1682.
- [4] FOUNTZILAS G, CIULEANU E, DAFNI U, et al. Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III study [J]. *Med Oncol*, 2004, 21(2): 95-107.
- [5] RADES D, ULBRICHT T, HAKIM S G, et al. Cisplatin superior to carboplatin in adjuvant radiochemotherapy for locally advanced cancers of the oropharynx and oral cavity [J]. *Strahlenther Onkol*, 2012, 188(1): 42-48.
- [6] JIN T, CHEN X Z, LIU J J. Evaluation of the efficacy and

- safety of a neoadjuvant gemcitabine and nedaplatin regimen followed by radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J] . *Oncol Lett*, 2015, 10(2): 1123–1130.
- [7] HE X, OU D, YING H, et al. Experience with combination of cisplatin plus gemcitabine chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J] . *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269(3): 1027–1033.
- [8] LEE A W, TUNG S Y, CHUA D T, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J] . *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(15): 1188–1198.
- [9] AL-SARRAF M, LEBLANC M, GIRI P G, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099 [J] . *J Clin Oncol*, 1998, 16(4): 1310–1317.
- [10] ZHANG L, ZHAO C, PENG P J, et al. Phase III study comparing standard radiotherapy with or without weekly oxaliplatin in treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: preliminary results [J] . *J Clin Oncol*, 2005, 23(33): 8461–8468.
- [11] WU X, HUANG P Y, PENG P J, et al. Long-term follow-up of a phase III study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J] . *Ann Oncol*, 2013, 24(8): 2131–2136.
- [12] DE ANDRES L, BRUNET J, LOPEZ-POUSA A, et al. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and fluorouracil in patients with stage IV–M₀ head and neck cancer [J] . *J Clin Oncol*, 1995, 13(6): 1493–1500.
- [13] CAPONIGRO F, MASSA E, MANZIO 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(2): 199–202.
- [14] CHITAPANARUX I, LORVIDHAYA V, KAMNERDSUPAPHON P, et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial [J] . *Eur J Cancer*, 2007, 43(9): 1399–1406.
- [15] SONGTHONG A, CHAKKABAT C, KANNARUNIMIT D, et al. Efficacy of intensity-modulated radiotherapy with concurrent carboplatin in nasopharyngeal carcinoma [J] . *Radiol Oncol*, 2015, 49(2): 155–162.
- [16] 张殿宝, 郭艳珍, 王新帅. 奈达铂对晚期或复发性头颈部鳞癌的疗效分析 [J] . *河南职工医学院学报*, 2010, 22(1): 16–18.
- [17] BENSADOUN R J, BENEZERY K, DASSONVILLE O, et al. French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: results at 2 years (FNCLCC–GORTEC) [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(4): 983–994.
- [18] BUDACH V, STUSCHKE M, BUDACH W, et al. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95–06 Prospective Randomized Trial [J] . *J Clin Oncol*, 2005, 23(6): 1125–1135.
- [19] ADELSTEIN D J, LI Y, ADAMS G L, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2003, 21(1): 92–98.
- [20] BERNIER J, DOMENGE C, OZSAHIN M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer [J] . *N Engl J Med*, 2004, 350(19): 1945–1952.
- [21] CHAN A T, LEUNG S F, NGAN R K, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J] . *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(7): 536–539.
- [22] CHEN Q Y, WEN Y F, GUO L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial [J] . *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(23): 1761–1770.
- [23] JEREMIC B, SHIBAMOTO Y, MILICIC B, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial [J] . *J Clin Oncol*, 2000, 18(7): 1458–1464.
- [24] HUGUENIN P, BEER K T, ALLAL A, et al. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy [J] . *J Clin Oncol*, 2004, 22(23): 4665–4673.
- [25] COOPER J S, PAJAK T F, FORASTIERE A A, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck [J] . *N Engl J Med*, 2004, 350(19): 1937–1944.
- [26] ESPELI V, ZUCCA E, GHIELMINI M, et al. Weekly and 3-weekly cisplatin concurrent with intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer [J] . *Oral Oncol*, 2012, 48(3): 266–271.
- [27] HO K F, SWINDELL R, BRAMMER C V. Dose intensity comparison between weekly and 3-weekly cisplatin delivered concurrently with radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective comparison from New Cross Hospital, Wolverhampton, UK [J] . *Acta Oncol*, 2008, 47(8): 1513–1518.
- [28] LOONG H H, MA B B, LEUNG S F, et al. Prognostic significance of the total dose of cisplatin administered during concurrent chemoradiotherapy in patients with locoregionally

- advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 104(3): 300-304.
- [29] QUON H, LEONG T, HASELOW R, et al. Phase III study of radiation therapy with or without cis-platinum in patients with unresectable squamous or undifferentiated carcinoma of the head and neck: an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2382) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(3): 719-725.
- [30] CHAUVERGNE J, CAPPELAERE P, FARGEOT P, et al. A randomized study comparing cisplatin alone or combined in the palliative treatment of carcinoma of the head and neck. Analysis of a series of 209 patients [J]. *Bull Cancer*, 1987, 75(1): 9-22.
- [31] CLAVEL M, VERMORKEN J B, COGNETTI F, et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group [J]. *Ann Oncol*, 1994, 5(6): 521-526.
- [32] RODRIGUEZ C P, ADELSTEIN D J, RYBICKI L A, et al. A phase III randomized trial of two cisplatin-based concurrent chemoradiation (CCRT) regimens for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LAHNSCC) [J]. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2013, 31(Suppl 15): 6035.
- [33] PIGNON J P, LE MAITRE A, MAILLARD E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17 346 patients [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 92(1): 4-14.

(收稿日期: 2018-11-29 修回日期: 2019-01-06)

《中国癌症杂志》2019年征订启事

《中国癌症杂志》是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤学术期刊, 读者对象为从事肿瘤基础、临床防治研究的中高级工作者。主要报道内容: 国内外研究前沿的快速报道、专家述评、肿瘤临床研究、基础研究、文献综述、学术讨论、临床病理讨论、病例报道、讲座和简讯等。《中国癌症杂志》已入选中文核心期刊、中国科技核心期刊及全国肿瘤类核心期刊, 并为中国科技论文统计源期刊, 先后被“中国期刊网”、“万方数据——数字化期刊群”和“解放军医学图书馆数据库(CMCC)”等收录。

《中国癌症杂志》为月刊, 大16开, 80页铜版纸(随文彩图), 每月30日出版, 单价15元, 全年180元。国际标准连续出版物号1007-3639, 国内统一连续出版物号CN 31-1727/R, 邮发代号4-575, 读者可在当地邮局订阅。

主 编: 沈镇宙

联系地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院内

《中国癌症杂志》编辑部

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274; 021-64175590-83574

网 址: www.china-oncology.com

电子邮箱: zgazzz@163.com

《中国癌症杂志》编辑部