

Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial



Ying Sun*, Wen-Fei Li*, Nian-Yong Chen*, Ning Zhang*, Guo-Qing Hu*, Fang-Yun Xie*, Yan Sun*, Xia-Zhong Chen, Jin-Gao Li, Xiao-Dong Zhu, Chao-Su Hu, Xiang-Ying Xu, Yuan-Yuan Chen, Wei-Han Hu, Ling Guo, Hao-Yuan Mo, Lei Chen, Yan-Ping Mao, Rui Sun, Ping Ai, Shao-Bo Liang, Guo-Xian Long, Bao-Min Zheng, Xing-Lai Feng, Xiao-Chang Gong, Ling Li, Chun-Ying Shen, Jian-Yu Xu, Ying Guo, Yu-Ming Chen, Fan Zhang, Li Lin, Ling-Long Tang, Meng-Zhong Liu, Jun Ma

Summary

Background The value of adding cisplatin, fluorouracil, and docetaxel (TPF) induction chemotherapy to concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma is unclear. We aimed to compare TPF induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy with concurrent chemoradiotherapy alone in a suitably powered trial.

Methods We did an open-label, phase 3, multicentre, randomised controlled trial at ten institutions in China. Patients with previously untreated, stage III–IVB (except T3-4N0) nasopharyngeal carcinoma, aged 18–59 years without severe comorbidities were enrolled. Eligible patients were randomly assigned (1:1) to receive induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy or concurrent chemoradiotherapy alone (three cycles of 100 mg/m² cisplatin every 3 weeks, concurrently with intensity-modulated radiotherapy). Induction chemotherapy was three cycles of intravenous docetaxel (60 mg/m² on day 1), intravenous cisplatin (60 mg/m² on day 1), and continuous intravenous fluorouracil (600 mg/m² per day from day 1 to day 5) every 3 weeks before concurrent chemoradiotherapy. Randomisation was by a computer-generated random number code with a block size of four, stratified by treatment centre and disease stage (III or IV). Treatment allocation was not masked. The primary endpoint was failure-free survival calculated from randomisation to locoregional failure, distant failure, or death from any cause; required sample size was 476 patients (238 per group). We did efficacy analyses in our intention-to-treat population. The follow-up is ongoing; in this report, we present the 3-year survival results and acute toxic effects. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01245959.

Findings Between March 1, 2011, and Aug 22, 2013, 241 patients were assigned to induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy and 239 to concurrent chemoradiotherapy alone. After a median follow-up of 45 months (IQR 38–49), 3-year failure-free survival was 80% (95% CI 75–85) in the induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy group and 72% (66–78) in the concurrent chemoradiotherapy alone group (hazard ratio 0.68, 95% CI 0.48–0.97; $p=0.034$). The most common grade 3 or 4 adverse events during treatment in the 239 patients in the induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy group versus the 238 patients in concurrent chemoradiotherapy alone group were neutropenia (101 [42%] vs 17 [7%]), leucopenia (93 [41%] vs 41 [17%]), and stomatitis (98 [41%] vs 84 [35%]).

Interpretation Addition of TPF induction chemotherapy to concurrent chemoradiotherapy significantly improved failure-free survival in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma with acceptable toxicity. Long-term follow-up is required to determine long-term efficacy and toxicities.

Introduzione

Il carcinoma del rinofaringe presenta, nell'ambito dei tumori della testa e del collo, diverse peculiarità, *in primis* nell'epidemiologia: degli oltre 86000 nuovi casi registrati nel 2012, la maggior parte risultava distribuita nel sud-est asiatico, in Micronesia e Polinesia e in nord Africa. Altro aspetto particolare, la radioterapia costituisce il trattamento primario in tutti i casi di malattia non disseminata. Mentre è chiaro il ruolo della chemio-radioterapia concomitante, resta meno chiaro il ruolo della chemioterapia di induzione.

In letteratura si leggono solo tre studi clinici sull'argomento (due di fase 2 e uno di fase 2-3), con risultati divergenti. Tre meta analisi hanno solo mostrato un possibile impatto della chemioterapia di induzione nel ridurre l'incidenza di diffusione a distanza. Nessun lavoro tuttavia aveva impiegato lo schema con docetaxel, cisplatino e fluorouracile (TPF), quello maggiormente efficace nell'ambito dei più diffusi tumori della testa e del collo. Attualmente questo è il primo studio che compara lo standard terapeutico con lo stesso precedente della migliore chemioterapia di induzione. Peraltro, sono in corso almeno altri tre studi disegnati per valutare il ruolo della chemioterapia di induzione prima della radio-chemioterapia nel tumore del rinofaringe.

Materiali e metodi

Lo studio in oggetto è un trial di fase III randomizzato e controllato, multicentrico e non in cieco che ha coinvolto 10 centri cinesi. I pazienti erano tutti affetti da carcinoma del rinofaringe non-cheratinizzante di nuova diagnosi in stadio III-IVB (eccetto T3-4 N0), tra i 18 e i 59 anni, con *Karnofsky Performance status* di almeno 70 e adeguata funzione midollare, epatica e renale. La stadiazione comprendeva di obbligo un esame con fibra ottica, una RM oppure una TC loco-regionale e la stadiazione di torace, fegato e osso (*non risulta specificato il ruolo della PET-TC*).

Il braccio sperimentale prevedeva tre cicli TPF seguiti da chemioterapia concomitante a radioterapia, mentre il braccio standard prevedeva il solo trattamento chemio-radioterapico. Quest'ultimo consisteva in tre cicli ogni tre settimane di cisplatino a 100 mg/m². La radioterapia era unicamente ad intensità modulata (IMRT), con dose giornaliera di 2-2.27 Gy per 5 frazioni a settimana per 6-7 settimane (dosi fino a 2.35 Gy erano consentite in caso di tumore T1-2); le dosi minime raccomandate erano di 66 Gy sulle sedi di malattia e di 50 Gy sui linfonodi del collo. La risposta era valutata ad una settimana dalla chemioterapia TPF e a 16 settimane dalla radioterapia con esame a fibra ottica e RM seguendo i criteri RECIST. La tossicità acuta era registrata secondo la scala CTCAEv3. A seguire i pazienti sono stati valutati ogni 3 mesi per 3 anni e poi ogni 6 mesi, cercando dove possibile di confermare le eventuali recidive con un esame biotico. L'eventuale trattamento di salvataggio per persistenza o recidiva era a discrezione di ciascun centro.

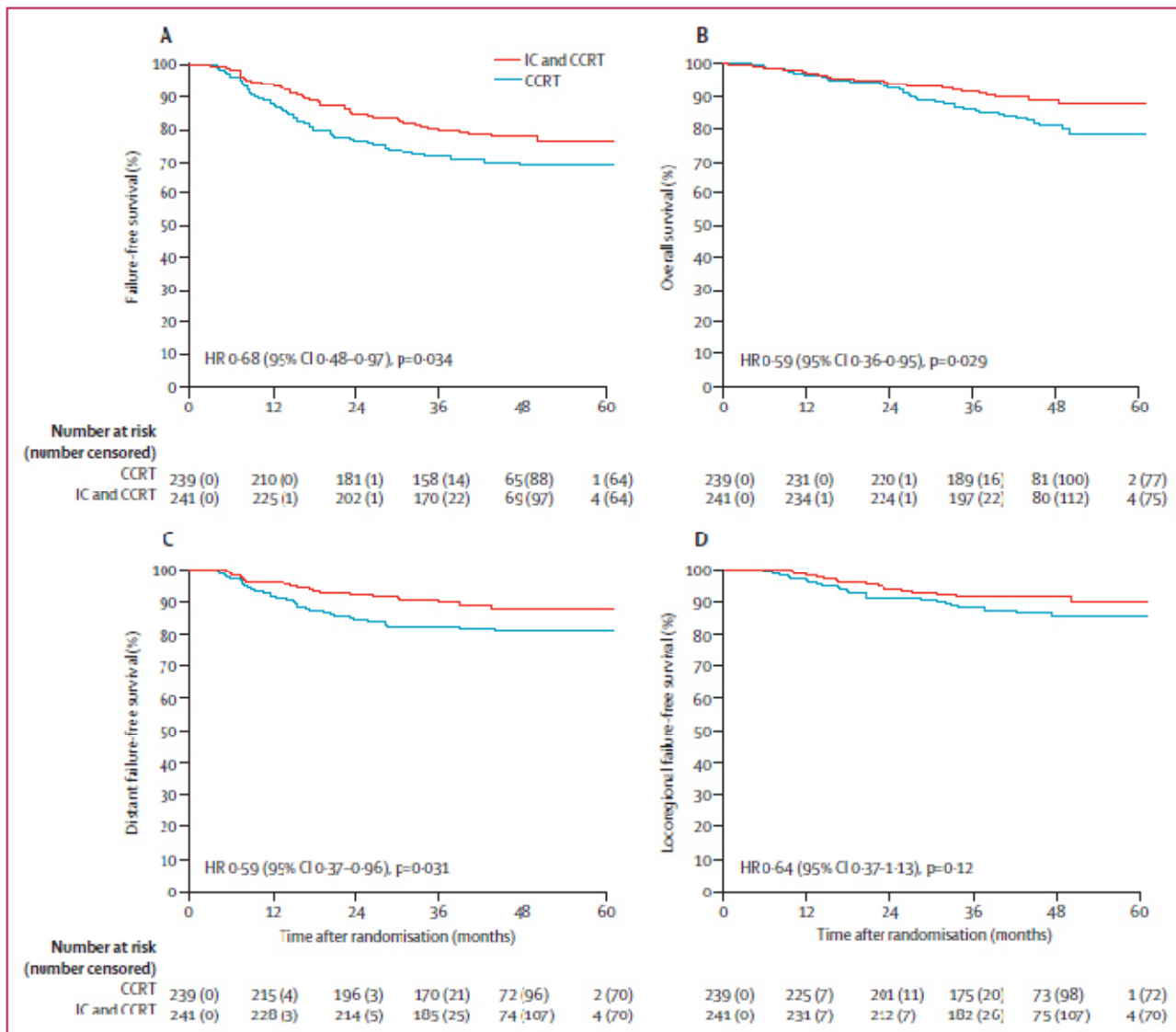
L'endpoint clinico principale era la sopravvivenza libera da recidiva (*failure-free survival*), calcolata dalla randomizzazione. Gli endpoint secondari erano la sopravvivenza globale (*overall survival*), la sopravvivenza libera da metastasi a distanza (*distant failure-free survival*), la sopravvivenza libera da recidiva loco-regionale (*locoregional failure free-survival*), il tasso di risposta, i profili di tossicità, la *compliance* al trattamento e la qualità di vita (*i risultati di tossicità tardiva e qualità di vita faranno parte di una seconda pubblicazione*).

Risultati

Dal 2011 al 2013 sono stati arruolati 480 pazienti (241 nel braccio sperimentale e 239 nel braccio standard), con buon bilanciamento tra i gruppi sotto tutti gli aspetti esaminati. Nel gruppo sperimentale il 99% dei pazienti ha iniziato chemioterapia di induzione e l'88% ha portato a termine i tre cicli. Nell'11% dei pazienti vi è stata una qualche riduzione delle dosi, di solito per tossicità non ematologiche. Il problema che più di frequente ha portato ad interrompere la chemioterapia è stato l'epatotossicità (35% dei casi). Dopo la chemioterapia di induzione il 98% dei pazienti del braccio sperimentale e tutti i pazienti del braccio standard hanno concluso la fase di radioterapia secondo protocollo, con dose mediana globale di 70 Gy e durata mediana dell'irradiazione di 46 giorni. L'aderenza alla chemioterapia concomitante è stata migliore nel braccio standard rispetto al braccio sperimentale (i pazienti che avevano completato i tre cicli erano il 56% e il 30% e quelli che avevano ricevuto almeno 200 mg/m² di cisplatino erano il 99% e il 92% rispettivamente), con il mantenimento di un'intensità di dose media significativamente superiore nel braccio standard (84% vs 71%; p<0.0001). Al termine del tempo di induzione l'11% dei pazienti risultava in risposta completa e il 78% in risposta parziale, senza casi di progressione. A quattro mesi dal termine del trattamento non vi erano differenze tra i gruppi circa i tassi di risposta completa.

Dopo un tempo di follow-up mediano di 45 mesi, la proporzione di pazienti vivi senza recidive era dell'80% nel braccio sperimentale rispetto al 72% nel braccio standard (p=0.034) e anche la sopravvivenza globale era significativamente superiore nel braccio sperimentale. In ciascun gruppo vi sono state 5 morti non correlate alla malattia. Non vi erano differenze in termini di sopravvivenza libera da recidiva loco-regionale tra i gruppi, mentre la sopravvivenza libera da metastasi è stata significativamente migliore nel braccio che comprendeva la chemioterapia di induzione. A conferma

di quanto detto, in analisi multivariata l'appartenenza al gruppo sperimentale era emersa come fattore prognostico positivo in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da metastasi, ma così non è stato per la sopravvivenza libera da malattia loco-regionale.



Durante la fase di induzione il 43% dei pazienti ha sviluppato tossicità G3-4, con un caso di morte per sepsi. Durante l'intero trattamento i tassi di tossicità G3-4 sono stati del 73% e del 54% nei gruppi di induzione e standard rispettivamente ($p < 0.0001$), per lo più casi di neutropenia e leucopenia. Le tossicità non-ematologiche erano simili nei due bracci.

	Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy group (n=239)		Concurrent chemoradiotherapy group (n=238)		p value*	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Any†	132 (55%)	42 (18%)	125 (53%)	3 (1%)	0.55	<0.0001
Haematological						
Neutropenia	64 (27%)	37 (15%)	16 (7%)	1 (<1%)	<0.0001	<0.0001
Febrile neutropenia	5 (2%)	2 (1%)	0	0	0.061	0.50
Neutropenic infection	1 (<1%)	0	0	0	1.00	..
Leucopenia	86 (36%)	12 (5%)	40 (17%)	1 (<1%)	<0.0001	0.0020
Anaemia	4 (2%)	0	5 (2%)	0	0.75	..
Thrombocytopenia	5 (2%)	1 (<1%)	2 (1%)	0	0.45	1.00
Non haematological						
Stomatitis (mucositis)	96 (40%)	2 (1%)	82 (34%)	2 (1%)	0.20	1.00
Vomiting	52 (22%)	4 (2%)	45 (19%)	0	0.44	0.12
Nausea	46 (19%)	4 (2%)	40 (17%)	0	0.49	0.12
Dry mouth	13 (5%)	‡	13 (5%)	‡	0.99	..
Dermatitis	8 (3%)	1 (<1%)	10 (4%)	0	0.62	1.00
Oesophagitis, dysphagia, or odynophagia	5 (2%)	0	9 (4%)	0	0.27	..
Hepatotoxicity	7 (3%)	0	2 (1%)	0	0.18	..
Allergic reaction	2 (1%)	0	0	0	0.50	..

Data are n or n (%). *p values were calculated with the χ^2 test (or Fisher's exact test). †No grade 3-4 nephrotoxicity, ototoxicity, or neurotoxicity was recorded. ‡According to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0) dry mouth has only grade 1-3.

Table 4: Cumulative adverse events during treatment by maximum grade per patient during treatment

Discussione

Lo studio in esame dimostra che far precedere al trattamento chemio-radioterapico standard una chemioterapia di induzione con schema TPF produce un guadagno significativo in sopravvivenza globale, libera da recidiva e libera da metastasi a distanza, ma non in sopravvivenza libera da recidiva loco-regionale nel carcinoma del rinofaringe localmente avanzato. Gli altri studi sull'argomento hanno dato risultati contrastanti: a fronte di uno studio di fase 2 favorevole (Hui et al., 2009), altri due studi di fase 2 (Fountzilias et al., 2012) e fase 2-3 (Tan et al., 2015) non hanno riportato differenze. I motivi possono essere svariati: nessuno studio utilizzava in induzione la combinazione TPF, la potenza statistica era probabilmente insufficiente e nel braccio sperimentale la fase di chemioterapia concomitante arrivava a dosi forse sub-ottimali. Tuttavia, dall'analisi della letteratura si può notare come il braccio standard dello studio in esame abbia raggiunto risultati inferiori rispetto a bracci analoghi di altri studi, probabilmente per la presenza più numerosa di tumori in stadio IVB. I punti di forza di questo studio stanno nello schema di chemioterapia usato in induzione, nell'esclusione degli stadi T3-4N0 (che hanno un rischio di evoluzione metastatica relativamente contenuto) e nella dimensione del campione. In questo lavoro l'impiego di dosi ridotte del 20% rispetto al ciclo TPF classico ha dato un 43% di tossicità di grado 3-4 (specie neutropenia e leucopenia) senza complicanze rilevanti, rispetto a dati del 55-83% registrati da altri autori. Tuttavia la *compliance* allo schema di tre cicli è stata in linea rispetto ai dati di letteratura (75-97%). Relativamente bassa rispetto allo storico invece è stata la *compliance* alla fase di chemioterapia concomitante (il protocollo è stato completato solo dal 30% dei pazienti nel gruppo sperimentale e dal 56% nel gruppo standard), specialmente per rifiuto dei pazienti e per tossicità. Ciononostante la maggior parte dei pazienti è stata trattata con la dose soglia di almeno 200 mg/m² di cisplatino. Tra i punti di debolezza vi sono la mancata analisi di fattori prognostici molecolari (es. la carica virale ematica di EBV), l'esclusione di pazienti di oltre 60 anni (che peraltro epidemiologicamente rappresentano solo il 10% del totale), il calcolo degli *outcome* dopo un tempo ridotto di *follow-up* e senza esibire dati di tossicità tardiva. Inoltre attualmente si ignora quale debba essere il frazionamento ottimale nel trattamento del carcinoma del rinofaringe per cui in questo studio sono stati consentiti schemi leggermente ipofrazionati.

Il problema rimane ancora materia di indagine e comunque si resta in attesa dei dati a lungo termine di questo studio e di almeno altri tre studi randomizzati in corso.

Riferimenti bibliografici

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; **65**: 87–108.
2. Mao YP, Xie FY, Liu LZ, et al. Re-evaluation of 6th edition of AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma and proposed improvement based on magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; **73**: 1326–34.
3. Lai SZ, Li WF, Chen L, et al. How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **80**: 661–68.
4. Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; **13**: 163–71.
5. Cvitkovic E, Eschwege F, Rahal M, et al. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV(> or = N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International Nasopharynx Cancer Study Group. VUMCA I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; **35**: 463–69.
6. Chua DT, Sham JS, Choy D, et al. Preliminary report of the Asian-Oceania Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Asian-Oceania Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group. *Cancer* 1998; **83**: 2270–83.
7. Ma J, Mai HQ, Hong MH, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 1350–57.
8. Hareyama M, Sakata K, Shirato H, et al. A prospective, randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2002; **94**: 2217–23.
9. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1695–704.
10. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1705–15.
11. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101**: 498–506.
12. Zhang QH, Luo W, Zhou QC, Yu Z, Ma J, Liu MZ. TPF induction chemotherapy followed by intensity-modulated radiotherapy and concomitant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer Prev Treat* 2009; **16**: 625–28.
13. Guo L, Lin HX, Xu M, Chen QY, Wang CT, Huang PY. Phase I study of TPF neoadjuvant chemotherapy followed by radical radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer* 2010; **29**: 136–39.
14. Bae WK, Hwang JE, Shim HJ, et al. Phase II study of docetaxel, cisplatin, and 5-FU induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; **65**: 589–95.
15. Du C, Ying H, Zhou J, Hu C, Zhang Y. Experience with combination of docetaxel, cisplatin plus 5-fluorouracil chemotherapy, and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2013; **18**: 464–71.
16. Kong L, Hu C, Niu X, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: interim results from 2 prospective phase 2 clinical trials. *Cancer* 2013; **119**: 4111–18.
17. Xiao WW, Huang SM, Han F, et al. Local control, survival, and late toxicities of locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated by simultaneous modulated accelerated radiotherapy combined with cisplatin concurrent chemotherapy: long-term results of a phase 2 study. *Cancer* 2011; **117**: 1874–83.
18. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; **53**: 12–22.
19. Kam MK, Teo PM, Chau RM, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; **60**: 1440–50.
20. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **64**: 57–62.
21. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; **45**: 228–47.
22. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; **31**: 1341–46.
23. Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 242–49.
24. Chow SC, Shao J, Wang H. Sample size calculations in clinical research. New York: Marcel Dekker, 2003.
25. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet* 2002; **359**: 1686–89.
26. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 1972; **34**: 187–220.
27. Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika* 1982; **69**: 239–41.
28. Fountzilas G, Ciuleanu E, Bobos M, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant radiotherapy and weekly cisplatin versus the same concomitant chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a randomized phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) with biomarker evaluation. *Ann Oncol* 2012; **23**: 427–35.
29. Tan T, Lim WT, Fong KW, et al. Concurrent chemo-radiation with or without induction gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel: a randomized, phase 2/3 trial in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; **91**: 952–60.

30. Lee AW, Tung SY, Ngan RK, et al. Factors contributing to the efficacy of concurrent-adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: combined analyses of NPC-9901 and NPC-9902 trials. *Eur J Cancer* 2011; **47**: 656–66.
31. Loong HH, Ma BB, Leung SF, et al. Prognostic significance of the total dose of cisplatin administered during concurrent chemoradiotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012; **104**: 300–04.
32. Chan AT, Teo PM, Ngan RK, et al. Concurrent chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 2038–44.
33. Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 6966–75.
34. Lin JC, Wang WY, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2461–70.