

鼻咽癌治疗的研究进展

马 骏

(华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心放射治疗科, 广东 广州 510060)

个人简介: 教授,主任医师,博士生导师,中山大学肿瘤防治中心副院长,《癌症》杂志常务编委,中华放射学会广东省分会委员,广东省医师协会肿瘤学分会委员,科技部国际合作项目评审专家,国家自然科学基金项目评审专家。2000-2002 年在美国德州大学 M.D. Anderson 癌症中心接受博士后及专业进修。主要研究方向:鼻咽癌的诊断及综合治疗。目前主持卫生部部属(管)医院临床学科重点项目、国家科技部 863 计划分题及广东省科技厅国际合作项目各 1 项,主持多中心前瞻性临床试验各一项。作为第一作者或/和通讯作者,在《J Clin Oncol》,《Clini Cancer Res》,《Cancer》及《Int J Radiat Oncol Biol Phys》等著名专业期刊发表 SCI 收录论著 13 篇。作为第一完成人,“基于现代影像学技术的鼻咽癌综合治疗研究”获得 2009 年度“国家科技进步奖二等奖”,2007 年度“中华医学科技一等奖”、“广东省科技进步一等奖”及“高等学校(教育部)科学技术进步二等奖”。 E-mail:majun2@mail.sysu.edu.cn.



马 骏

摘 要: 调强放射治疗技术提高了鼻咽癌的局部区域性控制率和总生存率,并改善了生存质量,而准确勾画靶区是保证鼻咽癌调强疗效的前提。近年临床研究成果逐渐支持以同步放化疗作为局部晚期鼻咽癌的标准治疗方式,但诱导化疗和辅助化疗的价值尚有待明确。鼻咽癌的分子靶向药物治疗主要处在 I、II 临床试验阶段,为今后的综合治疗模式提供了更多的选择。本文就这三方面的研究进展作一综述。

关键词: 鼻咽癌;调强放射治疗;化学治疗;分子靶向治疗

中图分类号: R73 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2010)02-179-07

Research on Treatment for Nasopharyngeal Carcinoma

MA Jun

(State Key Laboratory of Oncology in Southern China//Department of Radiation Oncology, Cancer Center,
Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract: Intensity modulated radiation therapy (IMRT) not only improved the treatment outcomes of nasopharyngeal carcinoma (NPC) including the local control and overall survival, but also provides improved patients' quality of life. The effective utilization of IMRT in the treatment of NPC relies on accurate delineation of the target volumes. Concurrent chemoradiotherapy has become the standard treatment for the patients with advanced NPC. However, the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and adjuvant chemotherapy have been disputed. The use of molecular targeted agents is still confined to the phase I and II levels of development in the metastatic and recurrent NPC, and it will become an integral part of systemic therapy. The purposes of this review are to summarize the current status and provide the future directions of clinical research for this disease.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; intensity modulated radiation therapy; chemotherapy; molecular targeted therapy

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2010, 31(2): 179-185]

收稿日期: 2010-2-6

基金项目: 卫生部部属(管)医院临床学科重点项目(2007-353); 863 计划分题(编号 2006AA02AA404); 广东省科技厅国际合作项目(2008B050100039)

放射治疗是无远处转移鼻咽癌首选和主要的治疗方法。单纯放疗对早期鼻咽癌有良好的控制,近年临床研究结果逐渐支持以同步放化疗作为局部晚期鼻咽癌的标准治疗方式。调强放射治疗在剂量学和放射生物效应方面较传统放射治疗技术更具优势,已成为鼻咽癌放射治疗的首选。现代影像技术、放疗技术的改进和化疗的应用,使鼻咽癌的局控率得到了明显的提高,远处转移现已成为鼻咽癌治疗失败的主要模式^[1]。放化综合治疗是鼻咽癌治疗研究的热点,其进展迅速,其次为调强放疗和分子靶向治疗。本文从以下几方面介绍近年来鼻咽癌治疗的进展。

1 调强放疗

调强放射技术(intensity modulated radiation therapy, IMRT)是放射肿瘤史上的一次变革,它能最大限度地使放射剂量集中在靶区内以杀灭肿瘤细胞,并使周围正常组织和器官少受或免受不必要的放射,从而提高放射治疗的增益比。多个剂量学研究已经证实 IMRT 较二维放疗(two-dimensional radiotherapy, 2-DRT)、三维适形放疗(three-dimensional conformal radiation therapy, 3-DCRT)具有更佳的剂量学优势^[2-3]。IMRT 的另一个优势在于它的放射生物学效应。在同一次治疗中 IMRT 可以给予不同区域不同剂量照射,在给予预防区传统剂量照射时给予肿瘤区更高剂量照射,即同步加速放疗(simultaneous modulated accelerated radiotherapy, SMART),以获得更佳的放射生物学效应。以下特点使鼻咽癌成为最适合进行调强放射治疗的肿瘤之一:鼻咽周围紧邻重要正常组织(如:脑干、脊髓、视交叉等),无器官运动,体位固定和重复性好;鼻咽癌具有向周围组织浸润的特点,靶区通常较大且极不规则;放射治疗是鼻咽癌最主要的治疗方法,且局部控制率与剂量具有明确的相关性。在条件许可的情况下,鼻咽癌放射治疗应选择 IMRT。

1.1 临床疗效

美国加州大学^[4]2002 年率先报道了应用 IMRT 治疗 I~IV 期鼻咽癌患者 67 例,中位随访时间 31 个月,4 年局部控制率、无远处转移生存率和总生存率均为 97%、66%和 88%。香港威尔斯亲王医院^[5]于 2004 年报道 I~IV 期鼻咽癌患者 69 例

接受 IMRT 治疗,中位随访 29 个月,3 年局部控制率、区域控制率、无远处转移生存率和总生存率为 92%、98%、79%及 90%。广州中山大学肿瘤防治中心^[6]应用单纯根治性 IMRT 治疗 122 例鼻咽癌患者也取得较高的局部区域控制率,中位随访时间 20 个月,3 年局部区域控制率、无远处转移生存率和总生存率分别为 93.6%、85.1%和 85.6%。国内外其他肿瘤治疗中心^[7-12]也分别报道了鼻咽癌 IMRT 的临床结果。这些临床研究的入组病例大多为中晚期鼻咽癌,结果显示,局部控制率、区域控制率大多在 90%以上,总生存率也获得了较好的疗效,但无远处转移生存率仍不够理想,远处转移成为治疗失败的主要原因。正在进行的 RTOG (Radiation Therapy Oncology Groups)0225 号研究将验证多中心治疗的疗效。张瑜等^[13]报道了 190 例调强治疗的初治鼻咽癌患者,并按 1:1 配对选择同期行常规放疗的 190 例患者作为对照组,中位随访时间约 39 个月。结果显示,调强放疗组 4 年无局部复发生存率高于常规放疗组 (89.8% vs. 80.7%, $P = 0.029$),而两组的 4 年无远处转移生存率和总生存率的差异均无统计学意义 (88.6% vs. 83.4%, 88.9% vs. 75.8%, P 值均 > 0.05)。作者认为从总生存曲线上看,已显示调强放疗的优势趋势,两组无统计学意义的差异可能与随访时间不足有关。基于伦理学上的考虑,在任何肿瘤中开展比较常规放射技术与 IMRT 技术治疗疗效的 III 期临床试验都不妥,故无 III 期临床研究直接比较 IMRT 与常规放射治疗。但是,基于同样的检查方法、分期体系及综合治疗策略的调强放疗与常规放疗治疗鼻咽癌的疗效对比值得进一步研究。而且,IMRT 治疗鼻咽癌患者,局部控制率究竟是早期患者还是局部晚期患者获益较大仍有待明确。

1.2 毒副反应

IMRT 是否有助于降低放射急性毒副反应,目前尚无一致结论,可能与分割剂量、总剂量及放射治疗计划的优劣有关。在美国加州大学^[4]的入组病例中,仅 24%病例发生 3 或 4 级急性反应,放射毒性反应的下降使辅助化疗的依从性提高。但是香港威尔斯亲王医院^[5]报道的结果却显示了高达 78%和 46%病例发生 3 级黏膜急性反应和皮肤反应,似乎并不比常规放射技术低。张瑜等^[13]的研究显示调强组与常规组照射野急性皮肤反应发生

率、急性口干发生率的差异有统计学意义,而急性口腔黏膜反应发生率、骨髓抑制发生率的差异无统计学意义。

IMRT对腮腺功能的保护作用已经明确,尤其在早期鼻咽癌中,其对涎腺功能的保护作用已在临床随机对照研究中得到证实^[14,15]。在其中的一项前瞻性研究中,Pow等^[14]比较了IMRT和常规放射技术对早期鼻咽癌治疗后涎腺功能的影响。放疗后12个月随访时发现,在IMRT组,刺激性全唾液流量(stimulated whole salivary, SWS)、刺激性腮腺唾液流量(stimulated parotid salivary flow, SPS flow)至少恢复25%以上的患者分别占50%和83.3%,而常规放射技术组仅有4.8%和9.5%。除了对腮腺功能的保护之外,IMRT还可能降低放疗后张口困难的发生率。刘源等^[16]以IMRT治疗148例鼻咽癌患者,I~II级张口困难发生率4.73%,未观察到III级和IV级颞颌关节损伤。由于IMRT治疗鼻咽癌的时日尚短,随访期不够长,IMRT治疗鼻咽癌的后期毒副反应尚需进一步观察。另外,IMRT明显增加了低剂量放射体积,故可能增加第二原发肿瘤的发生^[17],这也将成为放射肿瘤学家所关心的问题之一。

1.3 靶区勾画

正因为IMRT的剂量分布高度适形^[3],所以准确勾画靶区就成为调强放射治疗过程的关键。鼻咽癌放疗的靶体积各治疗中心均遵循ICRU(International Commission on Radiation Units and Measurements)50号及62号报告的标准确定。大体肿瘤区(gross tumor volume, GTV)的勾画相对较易,且争议较少。临床靶区(clinical target volume, CTV)根据GTV的范围及肿瘤的生物学行为确定,而非简单地将GTV均匀地外放一定边界。界定CTV有较大难度,主要根据传统放射治疗的经验,国内外各肿瘤治疗中心界定的CTV范围大同小异。

Liang等^[18]指出鼻咽癌CTV的勾画是局部肿瘤控制和提高生活质量的关键,IMRT需要更精确的CTV勾画。基于对943例初治鼻咽癌患者的MRI影像的研究,作者将鼻咽周围组织根据侵犯的发生率分成高危、中危和低危区域;研究还指出,当某些解剖结构受侵时,其相邻的区域受侵犯的危险度升高。鼻咽癌有从邻近到远处的局部扩散趋势,所以,选择性的照射鼻咽邻近区域,个体

化勾画CTV是合理的,可以在保证局部控制率的前提下,更好的保护鼻咽周围的正常组织。Lin等^[19]作了IMRT治疗鼻咽癌缩小靶区的研究。作者认为:鼻咽癌的局部区域复发多为靶区内复发,虽然靶区边缘的剂量常偏低,但很少见单独的这些边缘区复发^[20-21];IMRT的主要优势在于减少正常组织的照射剂量,覆盖相邻正常组织的范围需要进一步研究;另已有研究证明IMRT治疗可能使患第二肿瘤的风险提高了两倍^[17],所以,减少照射体积有重要意义。Lin对比RTOG 0225及RTOG 0615所建议的靶区,提出了缩小CTV的建议。由于当今IMRT的靶区认定及勾画来源于过去二维放疗的经验,所以制定一个合理精确的靶区勾画规则势在必行。

2 鼻咽癌化疗

2.1 诱导化疗

到目前为止,国际上关于鼻咽癌诱导化疗共完成了四项III期临床试验,结果均未能提高总生存率。国际鼻咽癌研究小组的研究得出诱导化疗可提高3年无进展生存率,马骏等的研究结果显示诱导化疗能提高局控率及无瘤生存率,而亚太临床肿瘤学会和日本的临床试验结果均为阴性^[22-25]。随后,Chua等和马骏等的两项前瞻性研究合并样本量分析,结果进一步证实诱导化疗提高了中晚期鼻咽癌的5年无瘤生存率及疾病相关生存率^[26-27]。尽管如此,因为既往的化疗方案没有应用新的化疗药物,而且放疗同时没有行同步化疗,故诱导化疗的作用仍值得继续探讨。由于局部晚期鼻咽癌同步化放疗后远处转移率仍较高,而诱导化疗可能降低局部复发和远处转移率,那么诱导化疗+同步化放疗的方案是否可进一步提高疗效?已有的II期研究显示在该类患者中可取得良好效果^[28-30];而在局部晚期头颈部鳞癌的III期临床试验中,加入多西紫杉醇的诱导化疗联合同期放化疗已证明能带来明确的生存获益^[31]。因此,开展相应的鼻咽癌III期临床试验将会是未来研究的发展方向。

2.2 同期化疗

Lin等报道了局部区域晚期鼻咽癌同期放化疗的III期临床研究,该试验化疗组在放疗的同时使用Cisplatin + Fluorouracil方案,每四周一次,对

比单纯放疗,5 年总生存率提高了 18.1% (72.3% vs. 54.2%, $P = 0.002$)^[32]。Chan 等报道了局部区域晚期鼻咽癌每周中等剂量 Cisplatin (40 mg/m²) 同期放化疗的临床研究,其结果表明同期放化疗组对比单纯放疗组 5 年生存率提高 11.7% (70.3% vs. 58.6%, $P = 0.065$),多因素分析有统计学差异 ($P = 0.049$)^[33,34]。张力等的研究结果亦证实局部区域晚期鼻咽癌每周给予 Oxaliplatin 同期放化疗对比单纯放疗,提高了 2 年总生存率^[35]。到目前为止,3 个已发表的 Meta 分析结果均显示在常规放疗的基础上联合化疗能给局部晚期的鼻咽癌患者带来生存获益^[36-38]。其中的两个 Meta 分析^[36,37]包括了 10 个以上的随机对照临床试验和超过 2 500 名 III~IVb 期的鼻咽癌患者(根据第六版美国癌症联合委员会分期标准,American Joint Committee on Cancer, AJCC)。其结果表明化疗可以将 5 年的死亡风险降低 18%,总生存获益 4%~6%,而这些生存上的获益则主要来自同期化疗,它使 III~IVb 期的鼻咽癌患者的死亡风险减少了 40%~52%。随后,香港、新加坡和广州的 III 期临床试验结果也再次证实了同期化疗的优势^[39-42]。至此,基于上述明确的临床证据,同期化疗已成为局部区域晚期鼻咽癌的标准治疗模式。

同步化放疗在提高生存率的同时,并发症的发生率也明显升高。NPC-9901 实验^[39]报道同步化放疗组不仅急性反应增加(84% vs. 53%, $P < 0.01$),晚期毒性反应也明显增加,表现为耳毒性(14% vs. 8%)、周围神经毒性(2% vs. 0)、内分泌功能障碍(4% vs. 1%),毒性反应主要为 3 级。近年来有研究报道同期化疗应用卡铂可取得与顺铂类似的疗效,但粘膜和肾毒性降低^[43];但亦有研究结果显示卡铂同期化疗的疗效较顺铂差^[44]。故在没有取得更明确的临床证据之前,顺铂仍为同期化疗的首选。目前报道的同步放化疗研究的放疗技术仍为常规照射,由于 IMRT 较常规放疗毒性下降,应用 IMRT 的同步化放疗方案是否有更好的耐受性有待进一步研究。此外,通过更准确的分层方法挑选出远处转移和局部复发风险高的病人进行化疗也是未来的研究方向之一^[45]。

2.3 辅助化疗

迄今为止国际上仅有两项关于辅助化疗的前瞻性临床研究,其阴性结果导致辅助化疗在临床中应用较少。Rossi 等首次报道了鼻咽癌辅助化疗

的临床试验,放化疗组与单纯放疗组的 4 年无瘤生存率分别为 57.7% vs. 55.8% ($P = 0.45$),4 年总生存率分别为 58.5% vs. 67.3% ($P = 0.13$)。但该研究的入组患者包括了早期的病人,辅助化疗未采用 Cisplatin 为主的化疗方案并且在放疗后 65 天才进行^[46]。在 Chi 等的 III 期临床试验中,放化疗组与单纯放疗组 5 年无瘤生存率分别为 54.4% vs. 49.5% ($P = 0.38$),5 年总生存率为 54.5% vs. 60.5% ($P = 0.50$)。但该研究试验者顺应性差,试验组仅 51.9% 的患者完成了全部疗程的化疗;加上试验组发生了 6 例治疗相关性死亡,研究小组决定在未达到预期样本量时提前结束了研究^[47]。另外值得注意的是,上述两个临床研究其试验组和对照组均未采用同期放化疗。因此,对于局部区域晚期病人,在同期放化疗的基础上采用顺应性及疗效较好的化疗方案进行辅助化疗,是否较同期放化疗能带来更大的生存获益? 目前已开展的鼻咽癌辅助化疗 III 期临床试验有望较好的回答这个问题。另外,通过寻找有预后意义的分子标记物(如血浆 EBV DNA 水平),将远处转移风险较高的病人准确的筛选出来进行辅助化疗,也是目前研究的热点之一^[48-49]。

3 分子靶向治疗

分子靶向药物首先应用于晚期肿瘤的治疗或联合化疗上。Chan 等对 60 例经过多程铂类药物治疗失败的远处转移鼻咽癌患者应用西妥昔单抗(抗表皮生长因子受体单克隆抗体)和卡铂联合化疗,11.7% 病例达到 PR,48% 达到 SD,且毒副作用可以耐受^[50]。因为分子靶向药物毒副作用相对较轻,与放疗结合有更好的耐受性。2006 年,Bonner 等报道了放疗联合西妥昔单抗对比单纯放疗治疗局部区域晚期头颈部鳞癌的 III 期临床试验,研究结果证实放疗联合西妥昔单抗可延长局部控制时间,降低死亡率,但不增加放疗相关的常见毒性反应^[51]。另外两个应用抗表皮生长因子受体单克隆抗体(尼妥昔单抗)治疗鼻咽癌的 II 期临床研究结果初步显示出其优势。在黄晓东等^[52]的试验中,137 例局部晚期鼻咽癌患者随机分为单纯放疗组和联合治疗组(增加尼妥昔单抗每周 100mg)。在放疗结束、放疗后 5 周和放疗后 17 周,联合放疗组的完全缓解率分别为 65.6%、87.5% 和 90.6%,

而单纯放疗组分别为 27.3%、42.4% 和 51.5% ($P < 0.05$)。尼妥珠单抗没有明显增加放疗的毒副作用,提高了肿瘤对放疗的效应但没有改善生存。另一项研究也得到相似结论^[53]。目前,香港和广州已开展了 II 期临床试验评价西妥昔单抗联合同期放化疗(IMRT + 同期低剂量顺铂)治疗中晚期鼻咽癌的可行性和优势。RTOG 正在进行一项多中心临床试验以明确 bevacizumab (血管内皮生长因子抑制剂) 联合 IMRT 对局部区域晚期鼻咽癌的疗效。今后将会有更多的新的靶向药物进入到鼻咽癌的 I、II 期临床试验中,以评价其联合根治性放化疗或姑息性化疗的治疗价值。

4 小 结

局部复发和远处转移是鼻咽癌治疗失败的两个原因。IMRT 初步治疗结果令人满意,在提高肿瘤局控的同时降低了毒性反应,但远处转移率并未显著下降。目前调强靶区是否过大值得我们深思,制定一个合理精确的靶区勾画规则势在必行。同步化放疗可以提高鼻咽癌局控,但对远处转移改善有限且毒副反应较重,而放化综合治疗的最佳组合模式和新化疗药物的疗效尚有待明确。分子靶向药物结合放化疗在鼻咽癌治疗中的资料有限,主要处在 I、II 临床试验阶段,但对头颈肿瘤已证明有效,为今后的综合治疗模式提供了更多的选择。另外,筛选有效的分子标记物准确的预测疗效和预后,指导个体化治疗,也是将来研究的热点之一。对于临床研究人员而言,其主要任务是将新的治疗手段和策略以最佳的方式应用于临床,从而提高鼻咽癌的疗效和患者的生活质量。那么,积极的开展相应的多中心 III 期临床试验是实现这一目标的重要途径。

参考文献:

- [1] Lee AW, Sze WM, Au JS, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(4): 1107-1116.
- [2] Kam MK, Chau RM, Suen J, et al. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(1): 145-157.
- [3] Wu VW, Kwong DL, Sham JS. Target dose conformity in 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2004, 71(2): 201-206.
- [4] Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An update of the UCSF experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(1): 12-22.
- [5] 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.
- [6] 赵 充,卢丽霞,韩 非,等. 122 例鼻咽癌单纯根治性调强放射治疗疗效研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2006, 15(5): 364-368.
- [7] Liu MT, Hsieh CY, Chang TH, et al. Prognostic factors affecting the outcome of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2003, 33(10): 501-508.
- [8] 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.
- [9] Kwong DL, Sham JS, Leung LH, et al. Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(2): 374-381.
- [10] Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, 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.
- [11] 袁智勇,高 黎,徐国镇,等. 初治鼻咽癌调强放疗的初步结果 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2006, 15(4): 237-243.
- [12] 林少俊,陈传本,潘建基,等. 鼻咽癌调强放射治疗 230 例初步结果 [J]. *福建医科大学学报*, 2007, 41(1): 66-70.
- [13] 张 瑜,林志安,潘建基,等. 初治鼻咽癌调强放疗与常规放疗的同期对照研究 [J]. *癌症*, 2009, 28(11): 1143-1148.
- [14] Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(4): 981-991.

- [15] Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(31): 4873-4879.
- [16] 刘源, 陈明, 赵充, 等. 鼻咽癌患者调强放射治疗后颞颌关节损伤及其影响因素 [J]. *癌症*, 2007, 26(1): 64-67.
- [17] Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: The impact of 3D-CRT and IMRT [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(1): 83-88.
- [18] Shao-Bo Liang, Ying Sun, Li-Zhi Liu, et al. Extension of local disease in nasopharyngeal carcinoma detected by magnetic resonance imaging: improvement of clinical target volume delineation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(3): 742-750.
- [19] Shaojun L, Jianji P, Lu H, et al. Nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy: report on the 3-year outcome of a prospective series [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(4): 1071-1078.
- [20] Chau RM, Teo PM, Kam MK, et al. Dosimetric comparison between 2-dimensional radiation therapy and intensity modulated radiation therapy in treatment of advanced T-stage nasopharyngeal carcinoma: To treat less or more in the planning organ-at-risk volume of the brainstem and spinal cord [J]. *Med Dosim*, 2007, 32(4): 263-270.
- [21] Dawson LA, Anzai Y, Marsh L, et al. Patterns of local-regional recurrence following parotid-sparing conformal and segmental intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(5): 1117-1126.
- [22] International Nasopharynx Cancer Study Group. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression free survival [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 35(3): 463-469.
- [23] Chua DTT, Sham JST, Choy D, et al. Preliminary report of the Asian-Oceanian 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 [J]. *Cancer*, 1998, 83(11): 2270-2283.
- [24] Ma J, Mai H, 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]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(5): 1350-1357.
- [25] Hareyama M, Sakata K, Shirato H, et al. A prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer*, 2002, 94(8): 2217-2223.
- [26] Chua DTT, Ma Jun, Sham JST, et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(6): 1118-1124.
- [27] Chua DTT, Jun M, Sham JST, et al. Improvement of survival after addition of induction chemotherapy to radiotherapy in patients with early stage nasopharyngeal carcinoma: a subgroup analysis of two phase III trials [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(5): 1300-1306.
- [28] Chan AT, Ma B, 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.
- [29] Abdullah Al-Amro, Nasser Al-Rajhi, F.R.C.P.C., 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.
- [30] Hui EP, Ma B, Leung SF, et al. Randomized 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.
- [31] Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(17): 1705-1715.
- [32] Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(4): 631-637.
- [33] Chan ATC, Teo PML, Ngan RKC, et al. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(8): 2038-2044.

- [34] Chan ATC, Leung SF, Ngan RK, 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.
- [35] Li Zhang, Chong Zhao, Pei-Jian Peng, 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.
- [36] Baujat B, Bourhis J, Chan AT, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: An individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(1): 47-56.
- [37] Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(22): 4604-4612.
- [38] Huncharek M, Kupelnick B. Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: results of a meta-analysis of 1528 patients from six randomized trials [J]. *Am J Clin Oncol*, 2002, 25(3): 219-223.
- [39] 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]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(28): 6966-6975.
- [40] Lee AW, Tung SY, Chan AT, et al. Preliminary results of a randomized study (NPC-9902 Trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(1): 142-151.
- [41] Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(27): 6730-6738.
- [42] Chen Y, Liu MZ, Liang SB, et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of China [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(5): 1356-1364.
- [43] 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.
- [44] Yau TK, Lee AW, Wong DH, et al. Treatment of stage IV (A-B) nasopharyngeal carcinoma by induction-concurrent chemoradiotherapy and accelerated fractionation: impact of chemotherapy schemes [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(4): 1004-1010.
- [45] Leung SF, Zee B, Ma BB, et al. Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(34): 5414-5418.
- [46] Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4 year multi-center randomized study [J]. *J Clin Oncol*, 1988, 6(9): 1401-1410.
- [47] Kwan Hwa Chi, Y-C Chang, W-Y Guo, 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.
- [48] Chan AT, Lo YM, Zee B, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(21): 1614-1619.
- [49] Lin JC, Wang WY, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(24): 2461-2470.
- [50] Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3568-3576.
- [51] James A, Bonner PM, Harari JG, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(6): 567-578.
- [52] 黄晓东, 易俊林, 高 黎, 等. 抗表皮生长因子受体单克隆抗体 h-R3 联合放疗治疗晚期鼻咽癌的 II 期临床研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(3): 197-201.
- [53] 吴任瑞, 吴少雄, 赵 充, 等. h-R3 联合放疗治疗局部晚期鼻咽癌的 II 期临床研究 [J]. *癌症*, 2007, 26(8): 874-879.

(编辑 张恩健, 刘清海)