

905 例鼻咽癌远期疗效及失败模式的探讨

邱慧芝¹,王琳婧¹,莫浩元²,黄春月¹,田允鸿¹,史建军¹,张伟军¹

(1. 广州医科大学附属肿瘤医院,广东 广州 510095;

2. 中山大学肿瘤防治中心,广东 广州 510060)

摘要:[目的] 分析 905 例鼻咽癌患者的远期生存情况及治疗失败模式并探讨其预后因素。[方法] 回顾性分析 2004 年 10 月至 2005 年 12 月中山大学肿瘤防治中心收治的 905 例经病理证实的初治无转移鼻咽癌患者的临床资料。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,Cox 回归模型进行多因素预后分析。[结果] 全组中位随访时间为 118.6 个月(1.6~152.4 个月),5 年及 10 年总生存率(OS)、无局部区域复发率(LRFS)、无远处转移生存率(DMFS)、无病生存率(DFS)分别为 77%、91%、86%、79%和 67%、88%、85%、75%。211 例(23.3%)患者治疗失败,出现远处转移、局部复发、区域复发的患者分别为 126 例、82 例、14 例。远处转移(13.9%)最常见,其次是鼻咽局部复发(9.1%),颈部淋巴结复发(1.5%)较少。多因素分析显示 T、N 分期是影响总生存、无远处转移生存及无病生存的独立因素,年龄是影响总生存的独立因素。[结论] 早期鼻咽癌治疗效果良好,但局部晚期患者治疗效果较差,远处转移是鼻咽癌治疗失败的首要原因。

关键词:鼻咽肿瘤;治疗失败;预后

中图分类号:R739.62 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2018)06-0555-07

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.06.B006

Long-term Outcomes and Treatment Failure of 905 Nasopharyngeal Carcinoma Patients Treated with Radiotherapy

QIU Hui-zhi¹,WANG Ling-jing¹,MO Hao-yuan²,et al.

(1. Affiliated Cancer Hospital & Institute of Guangzhou Medical University,Guangzhou 510095,China;

2. Sun Yat-sen University Cancer Center,Guangzhou 510060,China)

Abstract:[Objective] To analyze the long-term outcomes and treatment failure patterns and to investigate the prognostic factors of 905 nasopharyngeal carcinoma patients.[Methods] From October 2004 to December 2005,905 patients with histology-proven newly diagnosed non-metastatic nasopharyngeal carcinoma treated in Sun Yat-sen university cancer center were reviewed. Survival analysis was performed with Kaplan-Meier method. Multivariate prognostic factors were analyzed by Cox regression model.[Results] During a median follow up of 118.6 months (range 1.6~152.4m). The 5,10-year OS, LRFS,DMFS and DFS were 77%,91%,86%,79% and 67%,88%,85%,75% respectively. Of 905 patients,211 patients developed failure after treatment. And 126,82,14 had developed distant metastasis,primary recurrence and regional nodal recurrence. Distant metastasis(13.9%) was the major failure after treatment,followed by primary recurrence(9.1%),the rate of regional nodal recurrence(1.5%) was comparatively low. Multivariate analysis showed that T stage and N stage were independent prognostic factors for OS,DMFS and DFS;age was an independent prognostic factor for OS.[Conclusions] Satisfactory survival outcomes are obtained in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients,but patients with advanced stage had unfavorable survivals,distant failure is the most common failure pattern after treatment for NPC.

Subject words:nasopharyngeal carcinoma;patterns of treatment failure;prognosis

鼻咽癌是东南亚地区最常见的头颈部恶性肿瘤,最高发于我国,尤以南方多见^[1]。放射治疗为无

远处转移鼻咽癌的首选治疗方式,目前放化疗为主的综合治疗是鼻咽癌的标准治疗模式。近年来国内外研究发现,随着诊疗技术的发展,采用放化综合治疗后,鼻咽癌患者生存率逐渐提高。本研究通过回顾性分析 905 例初治鼻咽癌患者的临床资料及随访结果,分析影响预后的因素,探讨鼻咽癌治疗后失败的

邱慧芝、王琳婧并列第一作者

通讯作者:莫浩元,主任医师,学士;中山大学肿瘤防治中心鼻咽科,广东省广州市越秀区东风东路 651 号(510060);E-mail: mohy@sysucc.org.cn

收稿日期:2017-09-15;修回日期:2017-11-15

原因，以期为提高鼻咽癌患者长期预后和鼻咽癌的综合治疗积累经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料

连续收集 2004 年 10 月 1 日至 2005 年 12 月 31 日中山大学肿瘤防治中心收治的 905 例病理确诊且无远处转移的初治鼻咽癌患者，所有患者均接受临床体检、鼻咽内窥镜、鼻咽颈部 MR、胸部 X 线片/胸部 CT、腹部超声、全身骨扫描/PET-CT 等检查。其中男性 698 例，女性 207 例，男:女比 3.4:1；年龄 16~78 岁，中位年龄 46 岁；病理类型 WHO I 型 38 例，II 型及 III 型 867 例。患者资料详见 Table 1。按照 UICC/AJCC 第 7 版分期标准，905 例患者中 I 期 54 例（6.0%），II 期 200 例（22.1%），III 期 323 例（35.7%），IVa 期 280 例（30.9%），IVb 期 48 例（5.3%）。全组患者 T、N 分期分布情况详见 Table 2。

1.2 治疗方式

905 例患者均接受规范放射治疗，520 例（57.5%）患者接受常规二维放射治疗，246 例（27.2%）例患者接受三维适形放射治疗，139 例（15.4%）患者接受适形调强放射治疗。放射治疗采用采用 ⁶⁰Co γ 射线或直线加速器 6~8MV 高能 X 射线外照射，治疗体位热塑面罩固定，常规二维放射治疗采用低熔点挡铅技术等中心治疗，常规分割放疗（每周 5 次，每次 2Gy），鼻咽原发灶剂量为 60~80Gy/30~40 次，颈部淋巴引流区剂量为 50~70Gy/25~35 次；三维适形或适形调强放射治疗前常规行 CT 定位扫描，根据 I-CRU50 号报告在 CT-sim、3D-TPS 或 IMRT 工作站的 CT 图像上逐层勾画鼻咽大体肿瘤体积(GTVnx)、颈部大体肿瘤体积(GTVnd)、临床靶体积 1(CTV1)、临床靶体积 2(CTV2)及脑干、脊髓、视神经、视交叉等危及器官。三维适形放疗计划处方剂量，采用常规分割（每周 5 次，每次 2Gy）：GTVnx 给予 68~72Gy，GTVnd 给予 60~70Gy，CTV1 给予 60Gy，CTV2 给予 50Gy。IMRT 计划处方剂量：GTVnx 68Gy/30 次，GTVnd 60~66Gy/30 次，CTV1 给予 60Gy/30 次，CTV2 给予 54Gy/30 次。

655 例(72.4%)患者接受了全身化疗，包括诱导

Table 1 Characteristics of 905 patients with NPC

Index	n(%)
Age(years)	
<46	174(20.0)
≥46	413(47.5)
Gender	
Male	698(17.3)
Female	207(17.3)
ECOG PS	
0~1	886(97.9)
2	19(2.1)
Histological type	
WHO I	38(14.2)
WHO II/III	867(95.8)
Chemotherapy	
Yes	250(27.7)
No	655(72.3)
Type of radiotherapy	
Two-dimension radiotherapy	520(57.5)
Three-dimension radiotherapy	246(27.2)
IMRT	139(15.3)

Table 2 Distribution of T and N categories according the 7th edition UICC/AJCC NPC staging system

Category	T ₁ (%)	T ₂ (%)	T ₃ (%)	T ₄ (%)	Total(%)
N ₀	54(6)	30(3.3)	47(5.2)	50(5.5)	181(20.0)
N ₁	75(8.3)	96(10.6)	141(15.6)	165(18.2)	477(52.7)
N ₂	28(3.1)	41(4.5)	65(7.2)	65(7.2)	199(22.0)
N _{3a}	1(0.1)	3(0.3)	9(1.0)	5(0.6)	18(2.0)
N _{3b}	7(0.8)	8(0.9)	10(1.1)	5(0.6)	30(3.3)
Total	165(18.2)	178(19.7)	272(30.1)	290(32.0)	905(100)

化疗、同期化疗及辅助化疗。诱导化疗或辅助化疗采用铂类联合氟尿嘧啶类的两药联合方案，每 3 周为 1 个周期；同期化疗采用单药铂类 3 周或每周方案，在放疗的第 1、4、7 周给予或每周给予。临床证实有残留或进展的鼻咽癌患者，采用挽救性治疗如后装、手术或化疗等。

1.3 随访

随访方法包括查阅病历诊疗资料、查阅随访室随访资料、电话随访及询问主管医生等。随访内容包括：生存状态、死亡时间及原因、复发情况及时间、远处转移情况及时间等。随访自治疗之日起截止到 2017 年 7 月 10 日，全组病例中位随访期为 118.6 个月（1.6~152.4 个月），生存患者的中位随访时间为 126.7 个月，全组患者失访率为 7.5%。主要的预后指标包括总生存率(overall survival, OS)、无局部区域

复发生存率(local relapse-free survival,LRFS)、无远处转移生存率(distant metastasis-free survival,DMFS)及无病生存率(disease free survival,DFS)。总生存时间定义为治疗开始之日至患者死亡时间,随访结束时未发生死亡患者的生存时间为删失数据,无局部复发生存时间及无远处转移生存时间的定义依此类推。

1.4 生存分析

(1)生存率以肿瘤造成的死亡为事件终点,生存、失访或死于其它疾病为终检值,观察分析肿瘤的总的生存情况;(2)无复发生存率以出现复发为事件终点,在所随访观察的时间内未出现复发为终检值;(3)无远处转移生存率以出现远处转移为事件终点,在所观察到的时间内未出现远处转移为终检值。

1.5 统计学处理

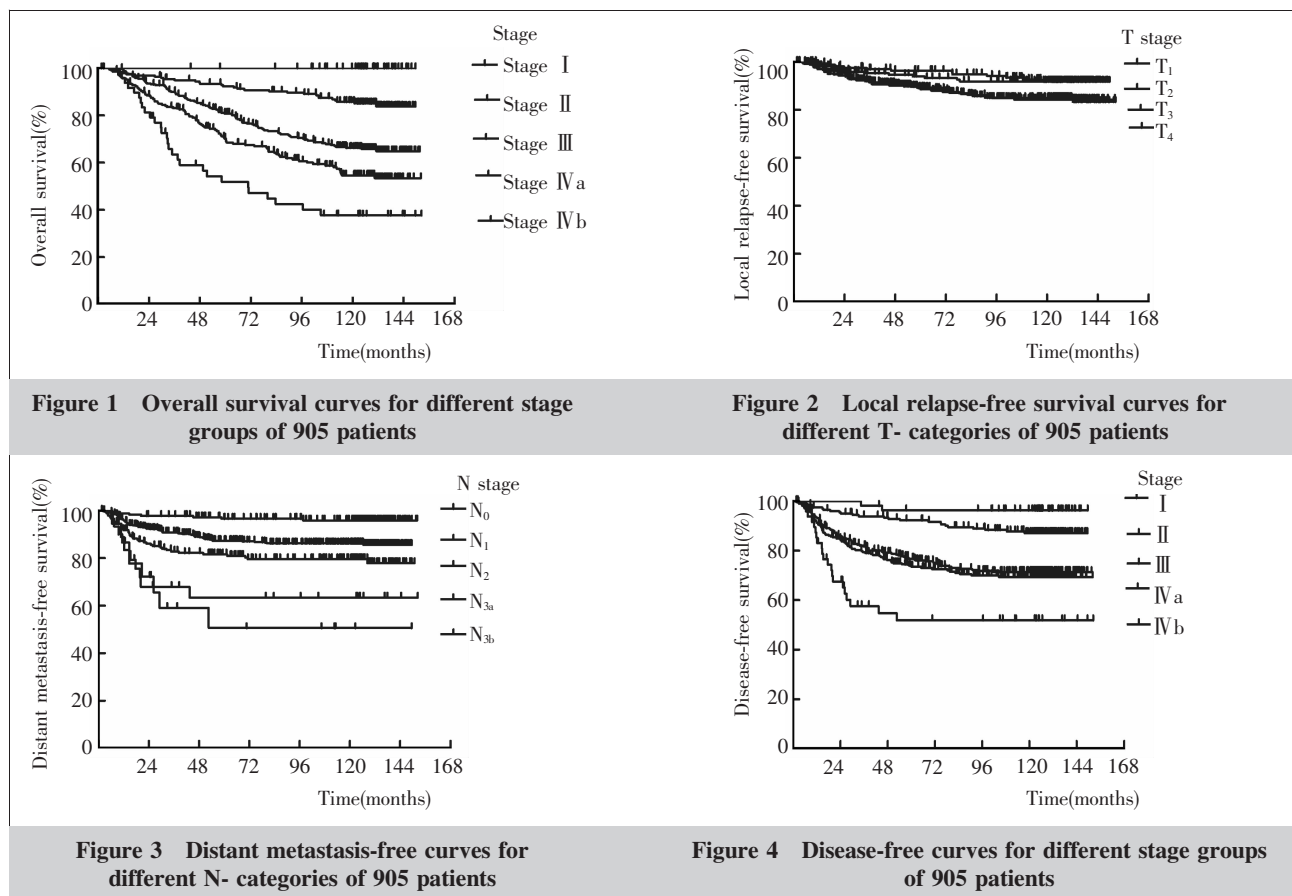
采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,Kaplan-Meier 法计算生存率,Log-rank 法进行生存率的显著性检验,COX 模型进行多因素分析。采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存及治疗失败情况

全组 905 例鼻咽癌患者,1、3、5、10 年总生存率分别为 93%、84%、77%、67%,死亡 286 例,其中死于肿瘤者 278 例,死于非肿瘤者 8 例。1、3、5、10 年无局部区域复发生存率分别为 96%、93%、91%、88%,1、3、5、10 年无远处转移生存率分别为 91%、88%、86%、85%,1、3、5、10 年无病生存率分别为 88%、81%、79%、75%。生存曲线详见 Figure 1~4。

905 例患者中 211 例患者累计治疗失败,其中男性 171 例,女性 40 例,年龄 22~70 岁,中位年龄 47 岁。96 例患者出现复发,占治疗失败总数的 45.9%,占全组患者的 10.5%,中位复发时间为 27.9 个月;其中鼻咽复发 63 例,咽旁复发 3 例,颅底复发 7 例,鼻咽+颅底复发 3 例,颅内复发 6 例,颈部淋巴结复发 14 例(包括颈部 II 及 III 区、咽后淋巴结复发者 11 例,颌下淋巴结复发 2 例,腮腺淋巴结复发 1 例)。



126 例患者出现远处转移, 占治疗失败总数的 60.4%, 占全组患者的 13.8%, 单纯转移患者 115 例。126 例转移患者中骨转移 35 例, 肺转移 23 例, 肝转移 21 例, 多脏器转移(骨、肝、肺等)45 例, 另有 1 例腋下淋巴结转移及 1 例椎管转移。复发合并远处转移 11 例, 占全组患者的 1.2%。治疗失败情况在各分期中的分布详见 Table 3。

Table 3 Patterns of treatment failure

Treatment failure	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃
Local recurrence	7	9	35	31	-	-	-	-
Regional recurrence	-	-	-	-	0	9	3	2
Distant metastasis	11	15	50	50	7	62	39	18

2.2 第二原发肿瘤及继发肿瘤

随访期内共有 14 例患者出现第二原发肿瘤, 其中 3 例肺癌, 3 例肝癌, 2 例白血病, 1 例乳腺癌, 1 例结肠癌, 1 例前列腺癌, 1 例肾癌, 1 例腮腺癌, 1 例硬膜瘤; 第二原发肿瘤中位发生时间为 92.13 个月(3.47~138.97 个月)。4 例患者出现继发肉瘤, 2 例发生于上颌窦, 1 例发生于上颌窦及鼻腔, 1 例发生于蝶窦; 中位发生时间为 75.97 个月(69.03~134.70 个月)。随访期内 14 例出现第二原发肿瘤及肉瘤患者均未出现鼻咽癌复发和转移。

2.3 预后因素分析

将年龄、性别、T 分期、N 分期、放射治疗技术及化疗等因素采用后退法进行 COX 模型多因素分析。结果显示 T、N 分期是影响总生存、无远处转移生存及无病生存的独立预后因素, T 分期不是影响无局

部区域复发生存的独立预后因素。年龄是影响总生存的独立预后因素; 性别不是影响总生存、无局部区域复发生存、无远处转移生存及无病生存的独立预后因素。详见 Table 4。

3 讨论

Qin 等^[2]报道 20 世纪 50~70 年代鼻咽癌总的 5 年生存率仅为 41.4%; III 期和 IV 期的患者占 78%, 5 年生存率仅为 35.4%。20 世纪 70 年代末直线加速器开始应用于肿瘤放疗, 鼻咽癌放疗采用面颈联合野及缩野技术进行照射, 鼻咽、咽旁间隙和颈部淋巴结引流区等可受到较为准确、足量的照射, 鼻咽癌的生存率较前提高。易俊林等^[3]报道 1990~1999 年收治 905 例鼻咽癌患者, 5、10 年局部控制率分别为 81.7%、76.7%, III+IV 期患者的 5 年局部控制率、总生存率和无瘤生存率分别为 81.2%、71.3% 和 54.5%。21 世纪初诊疗技术进一步发展, MRI 等影像技术及调强放射治疗(IMRT)技术应用于临床。IMRT 较常规二维、三维适形放疗具有明显的剂量学优势, 在靶区适形度及均匀度上优于后两者; 同时铂类同期化疗的应用增加了放疗敏感性, 降低了局部复发率, 鼻咽癌生存率逐步提高。赵充等^[4]的研究显示 2001~2006 年收治的接受调强放射治疗的 419 例鼻咽癌患者中, 5 年总生存率、局部控制率、区域控制率和无远处转移率分别为 83.3%、92.7%、95.8% 和 85.5%。本研究全组患者 5 年总生存率(OS)、无局部区域复

Table 4 Summary of multivariate analysis of prognostic survival factors from Cox regression analyses

Endpoint	Factors	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95%CI
OS	Gender	-0.330	0.154	4.558	0.063	0.719	0.531~0.973
	Age	0.714	0.124	33.184	<0.001	2.043	1.602~2.634
	T category	0.507	0.065	61.845	<0.001	1.661	1.464~1.885
	N category	0.449	0.060	56.413	0.002	1.321	1.109~1.573
LRFS	Gender	-0.462	0.274	2.838	0.092	0.630	0.368~1.078
	T category	0.202	0.105	3.738	0.053	1.224	0.997~1.503
	Chemotherapy	0.497	0.281	3.125	0.077	1.644	0.947~2.855
DMFS	Age	0.328	0.179	3.362	0.067	1.388	0.978~1.971
	T category	0.382	0.092	17.127	<0.001	1.465	1.223~1.755
	N category	0.573	0.082	48.881	<0.001	1.774	1.511~2.084
DFS	Gender	-0.301	0.176	2.915	0.088	0.740	0.524~1.046
	Age	0.231	0.140	2.735	0.098	1.260	0.958~1.657
	T category	0.350	0.070	24.725	<0.001	1.419	1.236~1.629
	N category	0.410	0.070	34.253	<0.001	1.507	1.313~1.728

生存率(LRFS)、无远处转移生存率(DMFS)及无疾病生存率(DFS)分别为 77%、91%、86%、79%; 10 年 OS、LRFS、DMFS 和 DFS 分别为 67%、88%、85%、75%。I~IVb 各分期生存差异明显。多数患者(71.9%)属于局部晚期(III+IVa+IVb 期), 10 年 OS、LRFS、DMFS 及 DFS 分别为 58%、85%、80%、70%, 而早期(I+II)患者分别为 87%、93%、95%、

90%,与赵充等的研究基本一致,表明早期鼻咽癌治疗效果良好;而局部晚期鼻咽癌患者治疗效果较以往也有提高,但仍欠理想;初次治疗后随着患者生存时间延长,远处转移逐渐成为主要的失败模式。其他多项研究也证实鼻咽癌局部晚期病变治疗效果较差,局部复发和远处转移是常见的失败原因^[5,6];所以如何更有效地降低远处转移率、局部复发率及提高总生存率成为鼻咽癌治疗的研究热点及发展方向^[7]。

本研究局部区域复发病例中,绝大多数(81%)患者为局部晚期(T₃、T₄),鼻咽原发灶复发占多数,淋巴结复发主要集中在治疗前阳性淋巴结区,即颈部Ⅱ、Ⅲ区及咽后淋巴结,而颌下淋巴结及腮腺淋巴结复发较少见。故认为提高T₃₋₄期患者的局控率是减少总局部复发率的关键。全部复发患者中95.8%(92/96)的患者为野内复发,这与Xue等^[8]的研究基本一致。其他学者的研究也证明接受调强放疗的鼻咽癌患者局部复发以野内复发为主^[9,10]。而野内复发的原因可能与肿瘤乏氧等因素^[11]有关。由于大部分T₄期肿瘤与脑干、视交叉、视神经关系密切,受这些重要器官的剂量限制,原发肿瘤难以得到足够控制剂量。如何在不影响正常组织的情况下提高这部分患者的肿瘤剂量从而提高局控率,是提高局部晚期鼻咽癌疗效面临的问题。进一步单纯提高原发灶的剂量可能不会改善患者预后,反而会增加正常组织受照剂量导致正常组织反应增加^[5]。超分割治疗是提高肿瘤剂量的一种方式,多数研究证实非常规分割放疗对提高局部晚期肿瘤局控率较为明确。目前国内外学者尝试用加速超分割等非常规分割治疗鼻咽癌,在不增加患者严重毒副反应的前提下,通过超分割与加速放疗的结合来提高总剂量、缩短总疗程进而提高局控率;但目前国内外尚无统一明确模式,仍需更多临床实践研究。

另本研究结果显示各T分期无局部区域复发生存曲线交叉,多因素分析提示T分期不是影响OS、LRFS、DMFS及DFS的独立预后因素。但筛选出接受二维放疗的患者,对其进行多因素分析时发现T分期是影响以上指标的独立因素,说明与常规放疗相比,调强放射治疗中的T分期不是影响总生存率及局控率的预后因素。高颖川等^[12]报道了339例鼻咽癌IMRT的多因素分析结果,提示T分期不是影响3年OS、DFS和DMFS的独立因素。冯梅等^[13]

也报道了T分期不是OS的影响因素。考虑原因是常规二维放疗由于技术条件的限制,易造成靶区遗漏及照射剂量不足,从而导致肿瘤复发;而调强放疗克服了常规放疗技术剂量分布的缺陷,肿瘤照射剂量大、靶区定位准确、剂量分布均匀,提高了局控率^[14],从而改善了局部晚期患者的预后,局部晚期患者与早期患者的生存差别进一步缩小,使得T分期变为非制约提高局控的因素^[15,16]。此结论有待更多研究结果的证实。

本研究全组远处转移占治疗失败的大多数(60.4%),其中以骨转移最多,其次是肺、肝转移;39.1%的患者存在多脏器转移;显示远处转移是本组鼻咽癌治疗失败的首要原因,这与苏胜发等^[17]、Mao等^[18]的研究较一致。多因素分析显示T分期是影响无远处转移生存的预后因素,考虑T分期影响无远处转移生存的可能原因是T分期高(T₃、T₄)的患者肿瘤侵犯范围广,容易侵及周围正常组织血管发生血行转移从而导致远处转移。邹国荣等^[19]发现伴有颅底骨质破坏的局部晚期鼻咽癌患者易发生骨转移,且单一骨转移发生率高,颅底骨质破坏是引起骨转移发生的不良预后因素;分析可能原因是颅底骨质破坏使邻近椎静脉受损,肿瘤细胞进入椎静脉发生血行转移。本组发生单纯骨转移的患者多数治疗前存在颅底骨质破坏,且颅底骨质受侵患者其远处转移发生率较无颅底骨质受侵患者高($P<0.05$),与Li等^[20,21]的结论较一致。提示提高局部晚期尤其是颅底骨质破坏患者的局控率及早期发现微转移可能是减少远处转移的有效方法。本研究也显示不同N分期DMRS曲线分离趋势明显,多因素分析N分期是影响DMRS、DFS及OS的预后因素,N₃期患者的5年OS、DMFS、DFS分别仅为47.0%、59.0%及52.0%,显著低于N₀₋₂期患者,表明N分期越晚,远处转移风险越大。

另外本研究发现性别不是影响各生存指标的独立预后因素;而年龄是影响总生存的独立预后因素,大于46岁患者总生存相对较差。这可能与年龄较大患者身体机能衰退、抗肿瘤免疫力变差有关。性别与年龄是否影响鼻咽癌患者生存国内外报道不一,多位学者^[22,23]认为性别是影响总生存的预后因素,男性预后差于女性;徐丽贤等^[24]的研究显示性别是影响5年DMFS和DFS的独立因素。但也有研究^[25]发

现,性别与鼻咽癌患者预后之间无明显关系,年龄是否影响生存也无统一结论。易俊林等^[16]、Lin等^[26]的研究显示年龄是影响患者预后的独立因素,认为60岁以上患者的预后相对较差,而刘凯等^[27]、徐丽贤等^[24]等认为年龄对患者预后没有影响。性别及年龄是否为影响生存的预后因素,尚需更多临床研究进一步明确。

本研究随访期内共有14例患者出现肺癌、乳腺癌、结肠癌等第二原发肿瘤,4例患者在射野范围内或周围出现肉瘤,第二原发肿瘤发生率为1.99%,与其他研究发现的第二肿瘤发生率大致相同。已有研究发现肿瘤放疗后易出现第二原发肿瘤,射野周围低剂量辐射会导致肉瘤发生。本研究中4例肉瘤患者均发生在鼻窦及鼻腔等靶区周围,提示在制定放疗计划时减少肿瘤周围正常组织的低剂量范围是必要的;应使正常组织的受照剂量达到最低限度,放疗过程中应注意采取措施减少射线的漏射与散射,从而减少放疗致癌。对于鼻咽癌放疗后长期生存的患者,需关注其照射野及周围组织器官的状况,警惕放疗致癌从而早期发现及诊治。

综上所述,本研究发现远处转移是鼻咽癌治疗失败的首要原因,降低远处转移率已经成为提高鼻咽癌疗效的关键。随着鼻咽癌局控率的逐步提高,T分期对预后的影响可能将越来越弱。本研究不足之处为常规二维放疗例数较多,调强治疗患者比例相对较低,结论尚待更多大样本量研究的支持。

参考文献:

- [1] Lam KO, Lee AW, Choi CW, et al. Global pattern of nasopharyngeal cancer; correlation of outcome with access to radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 94(5): 1106–1112.
- [2] Qin DX, Hu YH, Yah JH, et al. Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation [J]. *Cancer*, 1988, 61(6): 1117–1124.
- [3] Yi JL, Gao L, Huang XD, et al. The failure patterns of nasopharyngeal carcinoma treated by radiation therapy [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2004, 13(3): 145–148. [易俊林, 高黎, 黄晓东, 等. 鼻咽癌放射治疗的失败模式[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2004, 13(3): 145–148.]
- [4] Zhao C, Xiao WW, Han F, et al. Long-term outcome and prognostic factors of patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2010, 19(3): 191–196. [赵充, 肖巍巍, 韩非, 等. 419例鼻咽癌患者调强放疗疗效和影响[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2010, 19(3): 191–196.]
- [5] Ng WT, Lee MC, Hung WM, et al. Clinical outcomes and patterns of failure after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(2): 420–428.
- [6] Lee AW, Ng WT, Chan YH, et al. The battle against nasopharyngeal cancer[J]. *Radiother*, 2012, 104(3): 272–278.
- [7] Huang SW, Deng GQ, Huang GY, et al. Efficacy of induction chemotherapy combined with concurrent chemoradiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2012, 39(11): 788–791. [黄升武, 邓柑雀, 黄广优, 等. 诱导化疗序贯同期化放疗治疗局部晚期鼻咽癌[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(11): 788–791.]
- [8] Xue F, Hu CS, He XY. Long-term pattern of regional failure for nasopharyngeal carcinoma following Intensity-modulated radiation therapy[J]. *Cancer*, 2017, 8(6): 993–999.
- [9] Li JG, Venigalla P, Leeman JE, et al. Patterns of nodal failure after intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(2): 377–382.
- [10] Kong F, Ying H, Du C, et al. Patterns of local-regional failure after primary intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 60.
- [11] Hong B, Lui VW, Hashiguchi M, et al. Targeting tumor hypoxia in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Head Neck*, 2013, 35(1): 133–145.
- [12] Gao YC, Zhu XD, Li L, et al. Intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: treatments and outcomes in a monoinstitutional experience[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2012, 39(24): 2029–2035. [高颖川, 朱小东, 李龄, 等. 339例鼻咽癌调强放疗临床疗效分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(24): 2029–2035.]
- [13] Feng M, Fan ZX, Li J, et al. Long-term results and prognostic factors in 582 nasopharyngeal carcinoma treated by intensity-modulated radiotherapy[J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2011, 20(5): 369–373. [冯梅, 范子焯, 黎杰, 等. 582例鼻咽癌调强放疗5年远期疗效及预后分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2011, 20(5): 369–373.]
- [14] Wang W, Feng M, Fan Z, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of 695 nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 814948.
- [15] Chen L, Mao YP, Xie FY, et al. The seventh edition of the UICC/AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma is prognostically useful for patients treated with intensity-

- modulated radiotherapy from an endemic area in China[J]. Radiother Oncol, 2012, 104(3):331-337.
- [16] Yi JL, Gao L, Huang XD, et al. Nasopharyngeal carcinoma treated by intensity-modulated radiotherapy: long term result of 416 patients [J]. Chin J Radiat Oncol, 2012, 21(3): 196-200.[易俊林, 高黎, 黄晓东, 等. 416例鼻咽癌调强放疗远期生存与影响因素分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(3): 196-200.]
- [17] Su SF, Zhao C, Han F, et al. Long term of nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2013, 20(11):853-858.[苏胜发, 赵充, 韩非, 等. 鼻咽癌适形调强放疗远期疗效分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(11):853-858.]
- [18] Mao YP, Tang LL, Chen L, et al. Prognostic factors and failure patterns in non-metastatic nasopharyngeal carcinoma after intensity-modulated radiotherapy[J]. Chin J Cancer, 2016, 35(1):103-112.
- [19] Zou GR, Li YH, Zeng WH, et al. Correlation between skull base invasion and bone metastases in locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients[J]. Cancer Res Prev Treat, 2016, 43(10):854-857.[邹国荣, 黎益华, 曾伟华, 等. 局部晚期鼻咽癌颅底骨质破坏与骨转移的相关性[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(10):854-857.]
- [20] Li YZ, Cai PQ, Xie CM, et al. Nasopharyngeal cancer: impact of skull base invasion on patients prognosis and its potential implications on TNM staging[J]. Eur J Radiol, 2013, 82(3):107-111.
- [21] Li AC, Xiao WW, Shen GZ, et al. Distant metastasis risk and patterns of nasopharyngeal carcinoma in the era of IMRT: long-term results and benefits of chemotherapy[J]. Oncotarget, 2015, 6(27):24511-24521.
- [22] Teo PM, Kwan WH, Lee WY, et al. Prognosticators determining survival subsequent to distant metastasis from nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer, 1996, 77(12):2423-2431.
- [23] Xiao GL, Qiu XB, Wang WH, et al. Long-term outcome and prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma treated by intensity-modulated radiotherapy [J]. Chin J Radiat Oncol, 2012, 21(6):488-491.[肖光莉, 丘熹彬, 王卫华, 等. 鼻咽癌调强放疗长期疗效及预后分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(6):488-491.]
- [24] Xu LX, Huang SF, Chen YN, et al. Long-term outcome and prognostic factor analysis in 195 cases of nasopharyngeal carcinoma treated by intensity-modulated radiotherapy[J]. Chin Clin Oncol, 2015, 20(9):813-818.[徐丽贤, 黄生富, 陈亚楠, 等. 195例鼻咽癌调强放疗的远期疗效及预后分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(9):813-818.]
- [25] Chen XM, Huang SH, Yang F, et al. Analysis of factors related to the NPC patients' prognosis [J]. Military Med J South China, 2014, 16(11):584-586.[陈贤明, 黄少华, 杨帆, 等. 影响鼻咽癌预后的相关因素分析[J]. 东南国防医药, 2014, 16(11):584-586.]
- [26] Lin S, Pan J, Han L, 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.
- [27] Liu K, Han YY, Ma BL. The study of clinical long-term effect and prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma after intensity-modulated radiation therapy[J]. Clin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2013, 27(21):1177-1183.[刘凯, 韩艳艳, 马斌林. 鼻咽癌调强适形放疗 137 例远期疗效及预后因素分析 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 27(21):1177-1183.]