

颈部淋巴结阴性鼻咽癌的治疗现状及进展

王燕^{1,2}, 田晓康^{1,3}, 费倩^{1,2}, 张文君^{1,2}, 彭凡禹^{1,2}, 江宁¹, 何侠^{1,2,3}, 尹丽^{1,2}

(1.南京医科大学附属肿瘤医院 & 江苏省肿瘤医院 & 江苏省肿瘤防治研究所, 江苏南京 210009; 2. 南京医科大学第四临床医学院, 江苏南京 210000; 3. 徐州医科大学, 江苏徐州 221000)

摘要:鼻咽癌是头颈肿瘤的独特亚型, 有较高的淋巴结转移倾向, 放疗是其主要的根治手段, NCCN 指南推荐适形调强放疗 (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) 或放化疗综合治疗为鼻咽癌的标准治疗。对于未达到影像诊断淋巴结阳性标准的 N₀ 期患者, 其最佳治疗模式尚存在争议。近年随着医学影像学、放疗技术、新药物及发病分子机制研究的进步, 鼻咽癌诊疗体系较过去有所更新, 全文就 N₀ 期患者的治疗方式及疗效等进行综述。

关键词:鼻咽癌; 颈部淋巴结; 放射疗法; 药物治疗

中图分类号: R739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)02-0091-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.02.B004

Treatment Status and Progress of Neck Lymph Node-negative Nasopharyngeal Carcinoma

WANG Yan^{1,2}, TIAN Xiao-kang^{1,3}, FEI Qian^{1,2}, ZHANG Wen-jun^{1,2}, PENG Fan-yu^{1,2}, JIANG Ning¹, HE Xia^{1,2,3}, YIN Li^{1,2}

(1. Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University & Jiangsu Cancer Hospital & Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China; 2. The Fourth School of Clinical Medical University, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China; 3. Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

Abstract: Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a unique subtype of head and neck cancer, with high tendency to spread to regional lymph nodes and radiation therapy have been the main curative treatment. The NCCN guidelines recommend intensity-modulated radiotherapy and chemoradiotherapy as the standard treatment for nasopharyngeal carcinoma. The optimal treatment mode for N₀-stage patients who did not reach the diagnostic criteria for imaging diagnosis of lymph nodes are still controversial. In recent years, with the progress of medical image science, radiotherapy techniques, new drugs and molecular mechanism of pathogenesis, the diagnosis and treatment system of nasopharyngeal carcinoma has been updated. This article reviews the treatment methods and curative effects of N₀-stage patients.

Subject words: nasopharyngeal carcinoma; neck lymph node; radiotherapy; chemotherapy

鼻咽癌起源于鼻咽部黏膜上皮, 我国发病率和

基金项目: 国家自然科学基金 (81672989); 江苏省第五期“333 工程”培养基金 (BRA2016523); 江苏省卫生与计划生育委员会青年基金 (Q201501); 江苏省肿瘤医院重点项目 (ZK201602)

通讯作者: 何侠, 教授, 主任医师, 博士; 南京医科大学附属肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: hexiabm@163.com
尹丽, 副主任医师, 硕士生导师, 博士; 南京医科大学附属肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: yinli_2012@126.com

收稿日期: 2018-11-26

死亡率都高于世界平均水平。最新一项研究数据^[1]表明, 2018 年全球范围内将有 129 079 例新发鼻咽癌病例, 并预计将有 72 987 例患者死于该病; 鼻咽癌发病的地理和种族差异非常显著, 80% 发生于亚洲国家。流行病学调查资料显示, 我国广东、广西、湖南、福建和江西为世界鼻咽癌高发地区。初治鼻咽癌约有 80% 以上伴有淋巴结转移^[2,3], 放疗为主要根治性手段, 在当前治疗模式下, 基于肿瘤放射治疗协会

(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 颈部淋巴结分区标准和 MRI 影像定义的 N 分期更为准确^[4-6]。对于未达到影像诊断淋巴结阳性标准的 N₀ 期患者,其最佳治疗模式尚存在争议,临床转归也存在较大差异,本文将就颈部淋巴结阴性鼻咽癌患者的治疗方式及疗效等作一综述。

1 颈部淋巴结阴性鼻咽癌的特点及预后

1.1 N₀ 期鼻咽癌临床特点

基于国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control, UICC)/美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 第 8 版分期,颈部淋巴结阴性的鼻咽癌即 T₁₋₄N₀M₀ 鼻咽癌,该类患者在肿瘤生物学特点上不同于存在颈部淋巴结转移的鼻咽癌患者,其预后相对较好,局部复发和远处转移的发生率较低,5 年生存率达 80% 以上,早期患者达 90% 以上^[7,8]。对于淋巴结阳性的患者, NCCN 临床实践指南推荐单纯同步放化疗 (concurrent chemoradiotherapy, CCRT) 或联合新辅助/辅助化疗为标准治疗方案,但对于颈淋巴结阴性的患者尚未提出放射治疗指南^[9]。因此,对于 N₀ 期患者治疗相关研究进展进行综合分析十分必要。

1.2 颈部转移淋巴结的评估

鼻咽癌放疗敏感性高,放射治疗为无远处转移患者的根治手段,多数患者治疗前均未行颈部淋巴结活检,临床上常规通过影像学资料进行颈部淋巴结的评估,对颈部淋巴结的检查和诊断主要依靠 CT、MRI 及 PET/CT,这导致淋巴结的诊断存在假阳性及假阴性的可能,临床上对无病理的肿大淋巴结的良恶性存在较多争议。颈部结构较为复杂,淋巴结分布广, MRI 能较好的显示颈部淋巴结的位置及大小,临床上主要依据 MRI 进行淋巴结的诊断。

鼻咽癌颈部转移淋巴结中,咽后淋巴结转移的发生率较高, UICC/AJCC 第 7、8 版分期将咽后淋巴结阳性归为 N₁ 期,但咽后淋巴结位置较深,在体格检查时不易触及,针吸穿刺难度大,对其大小无统一的诊断标准, Li 等^[10,11]认为咽后淋巴结短径 6mm 是影响预后的预测因子。 Xu 等^[12]认为长径 <10mm 的小淋巴结不影响局控和生存,可归为 N₀ 期。有学者归纳颈部淋巴结的 MRI 诊断标准为: ①咽后淋巴

结 ≥5mm, 颈内静脉二腹肌淋巴结 ≥11mm, 其他颈部淋巴结 ≥10mm; ②同一高危区 3 个或 3 个以上的淋巴结, 其中一个最大横断面的最短径 ≥8mm; ③伴有坏死或包膜外浸润的淋巴结 (不论大小)^[13]。对于颈部淋巴结特别是咽后淋巴结目前仍缺乏统一的诊断标准, 仍需要结合多模态影像进行评估以达到更精准的分期。

1.3 预后因素

1.3.1 一般因素

N₀ 期鼻咽癌预后一般因素主要为年龄和性别。 Huang 等^[14]、Xue 等^[15]认为性别差异对预后无明显影响, 年龄 ≥60 岁是鼻咽癌的不良预后因素, 提示老年人群生存率相对较低。 Ouyang 等^[16]指出, 吸烟不仅是鼻咽癌的发病因素, 更会增加死亡、进展、局部复发及远处转移的风险; 另外, 该团队对 5860 例患者进行分析^[17], 结果显示 121 例合并糖尿病的患者预后与正常组无明显差异, 这与 Guo 等^[18]的荟萃分析结果一致。

1.3.2 肿瘤及治疗相关因素

目前, 基于调强放疗的放化综合治疗已成为鼻咽癌的主要治疗模式, 对于当前治疗模式下可能影响预后的因素, 相关机构进行了研究并报道, 多认为肿瘤分期及治疗模式是鼻咽癌患者的预后相关因素。 Lin 等^[7]研究行同步放化疗的患者, N₀₋₁ 期的 5 年无局部区域复发生存 (local-regional failure-free survival, LRFFS)、无远处转移生存 (distant metastasis-free survival, DMFS), 无失败生存 (failure free survival, FFS) 和总生存 (overall survival, OS) 分别为 97.1%、94.9%、90.9% 和 92.8%, 较晚的 N 分期是不良预后因素。颈部淋巴结阴性患者的预后较好, T₁ 至 T₄ 的 5 年生存率为: OS 分别为 97.3%、100%、86.1% 和 82.8% (P=0.007), 无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 分别为 94.6%、96.9%、76.5% 和 76.7% (P=0.002), 无局部复发生存 (local recurrence-free survival, LRFS) 分别为 98.5%、100%、92.2% 和 86.7% (P<0.001) 和 DMFS 分别为 97.3%、96.9%、85.5% 和 85.7% (P=0.042), T₃₋₄ 相较于 T₁₋₂ 期的预后较差^[8]。鼻窦受侵是 OS、DMFS 和 LRFS 的独立预后因素 (P<0.05)^[19]。高广禄^[20]回顾性分析颈部淋巴结阴性鼻咽癌患者 200 例, 认为放疗治疗颈部淋巴结阴性鼻咽癌患者可在一定程度上延长生存时间, 且

贫血、颅底骨质破坏、颈动脉鞘区受侵、鼻咽肿瘤残留及 T 分期为影响疗效的危险因素。台湾的一项研究^[21]探讨了 2008~2011 年收治的 5026 例鼻咽癌患者,发现对于放疗等待时间>4 周且放疗时间>10 周的患者,时间是重要的预后因素。广州机构的一项大型队列研究^[22]也支持这一观点,根治性放疗前等待时间是独立预后因素,建议放疗前等待时间不宜超过 30d。

2 治疗策略

2.1 单纯放疗

2.1.1 放射治疗技术

鼻咽癌位于头颈部,手术困难较大,对放疗敏感,NCCN 指南推荐 IMRT 单纯放疗或放化综合治疗为鼻咽癌的标准治疗。临床上常用的放疗技术为常规二维放疗(2-dimensional radiotherapy,2D-RT)、三维适形放疗(3-dimensional conformal radiation therapy,3D-CRT)和适形调强放疗(intensity-modulated radiotherapy,IMRT)等。RTOG 0225 研究论证了 IMRT 的可行性^[23]。Co 等^[24]、Chen 等^[25]认为 IMRT 在剂量分布和危及器官保护方面均优于 2D-RT,2D-RT 更易导致患者出现放射性脑病、口腔干燥症等并发症。一项健康调查问卷研究表明,适形放疗可以改善患者的生存质量^[26]。KROG 11-06^[27]对比了 2D-RT、3D-CRT 与 IMRT 的治疗效果,与 2D-RT 相比,3D-CRT 和 IMRT 有更好的 LPFS 和 OS,并且 IMRT 在晚期肿瘤(T₃₋₄期)的 OS 方面显著获益。近年多数机构采用 IMRT 及 3D-CRT 作为常规治疗手段。

在 IMRT 时代,对于早期颈部淋巴结阴性的鼻咽癌患者,单纯放疗与放化疗综合治疗的 5 年局控率及生存相当,而单纯放疗对于局部晚期鼻咽癌的治疗效果并不令人满意^[15,28,29]。NCCN 指南推荐 T₁N₀M₀ 患者行根治性放疗,T₂₋₄ 期患者行放化疗综合治疗。

由于影像技术的提升,多项放疗新技术如基于扇形束 CT (fan-beam computed tomographic,FBCT) 和锥形束 CT (cone-beam computed tomographic,CBCT) 影像技术开展的图像引导放射治疗(image guided radiotherapy,IGRT)、容积弧形调强放疗(volumetric modulated arc therapy,VMAT)、螺旋断

层放疗(helical tomotherapy,HT)、自适应放疗(adaptive radiotherapy,ART)等被运用于临床。与 IMRT 相比,VMAT 和 HT 可以降低危及器官的剂量,更好的保护正常组织;与 HT 相比,VMAT 更具有剂量学优势^[30]。HT 在适形性和剂量均一性上都具有明显优势,能更好的保护脑干、颞叶、晶状体和腮腺等危及器官,尤其适用于头颈部肿瘤等复杂计划^[31],适用于颈部淋巴结阴性的鼻咽癌,尤其是 T₄ 期患者。CT 对电子密度差异小的相邻解剖结构分辨能力较差,目前 CT 引导下的图像配准多依据体表标记及骨性标志,并不能反应出肿瘤的实际情况,MRI 可以明显改善软组织分辨能力,更准确、更细致地显示肿块与周围组织结构的解剖关系,PET/CT 可以提供肿瘤代谢、乏氧、血管生成等信息,基于 MRI 和 PET-CT 的图像引导技术有望指导精确的生物学图像引导放疗。质子、重离子放射治疗技术能为肿瘤靶区提供更精准、更具杀伤性的照射,而肿瘤周围的正常组织能获得更好地保护,但尚未广泛运用于临床,期待更多的研究验证其疗效及安全性。

2.1.2 颈部预防性照射的选择

对于 N₀ 期鼻咽癌,早期患者根治性放疗疗效佳,但 T₃₋₄ 期患者,局部复发和远处转移仍是主要失败模式。行根治性放疗的患者,未达放射诊断标准的颈部肿大淋巴结是否需要预防性照射及照射范围,指南中尚未明确,仍存在较多争议。对于 N₀ 期鼻咽癌患者,RTOG 0225^[23]建议无论淋巴结转移情况如何,均应行咽后和 II~V 区以及锁骨上淋巴结区的预防性照射;Zeng 等^[32]提出需行 II、III 区及 V A 区淋巴结的预防性照射;而 Li 等^[33]认为只需行预防性上颈部照射。一项纳入了 9 项研究,包括 2521 例患者的荟萃分析不建议行下颈部的预防性照射^[34]。中山大学肿瘤医院的一项 2 期临床研究纳入 N₀ 期患者 128 例,N₁ 期患者 84 例,N₀ 期患者接受上半颈预防照射,N₁ 期患者健侧颈部接受上半颈预防照射,5 年区域控制率 N₀ 和 N₁ 期患者分别为 98.2% 和 91.3%^[35]。Xu 等^[12]研究认为行上颈部预防性照射的 N₀ 期患者,单侧和双侧小淋巴结组之间在生存上相近。近年更多的研究赞成无颈部淋巴结转移的患者需要行颈部预防性照射,争议主要集中于颈部预防照射的范围,仅行上颈部的预防性照射与行全颈部预防性照射疗效相当,考虑对正常组织的保护,建议

N_0 期患者行上颈部预防性照射, 迄今为止, 尚无临床研究探讨不同的颈部预防性照射范围对患者长期生活质量的影响。

2.2 同步放化疗

一项 70 岁以上老年患者的研究中纳入 $T_{2-4}N_0$ 期患者 296 例, 193 例接受 CCRT, 103 例接受单纯放疗, 在身体可耐受情况下, CCRT 组的总生存优于单纯放疗组^[36]。局部晚期鼻咽癌的治疗, ESMO 及 NCCN 指南均推荐以铂类为基础的 CCRT, 顺铂作为一种周期非特异性抗肿瘤药物, 具有抗癌谱广的特点, 以顺铂为基础的 CCRT 联合尼妥珠单抗在 T_4 期低危组患者 (N_0 期 9 例, N_1 期 40 例) 中获得了较好的疗效^[37]; 尽管顺铂具有较好的疗效, 因其存在严重的肾毒性和胃肠道反应, 部分患者不能耐受。最近, 一项三期、随机对照、非劣效性研究^[38]评估了二代铂类奈达铂的安全性及有效性, 共 412 例 II~IVB 期患者, 包含 $T_{3-4}N_0$ 期患者 38 例, 结果发现以奈达铂为基础的 CCRT 与以顺铂为基础的 CCRT 相比 (两组各 19 例), 疗效相当, 安全性在一定程度上更优, 可作为顺铂同步放化疗的有效替代方案。在同步放化疗方案中, 铂类化疗药举足轻重, 但相关研究中 N_0 期患者较少, 仍需要更多的临床试验明确顺铂与奈达铂对于无颈部淋巴结肿大鼻咽癌患者的疗效与安全性, 期待寻找 N_0 期患者最适宜的化疗方案。

2.3 诱导化疗 (induction chemotherapy, IC)+同步放化疗

2016 年, 由马骏教授团队主导的一项 3 期、多中心、随机对照的大型前瞻性临床试验报道了 TPF 方案 (多西他赛+顺铂+5-氟尿嘧啶) 诱导化疗+CCRT 能改善局部晚期鼻咽癌的无失败生存、总生存和无远处转移生存, 肯定了诱导化疗的作用^[39]。该研究肯定了 IC 在局部晚期鼻咽癌患者中的疗效, 但并未纳入 N_0 期患者, 对于 N_0 期患者能否通过 IC 获益, 目前缺乏针对性的研究进行论证。Li 等^[40]纳入 75 例 II 期鼻咽癌患者, 其中 N_0 期 25 例, IC+CCRT 组 9 例, CCRT 组 16 例。结果显示, 行诱导化疗的患者 OS、PFS 和 LRFS 显著降低 (分别为 87.9% vs 95.5%, $P=0.033$; 74.0% vs 86.1%, $P=0.035$; 80.0% vs 91.2%, $P=0.016$)。研究观察到与 CCRT 组相比, IC+CCRT 组 II 期患者的治疗效果不佳, 因此建议该部分患者行 CCRT。无颈部淋巴结转移的 T_4 期患者,

CCRT 能获得较好的疗效, 但仍有部分患者治疗后疾病进展, 考虑这部分患者病期较晚, 仅 CCRT 不足以达到最佳疗效^[37]。Gabani 等^[41]从美国癌症数据库中筛选出符合条件的 4857 例鼻咽癌患者, CCRT 组 N_0 期患者 844 例, IC 组 150 例, 结果显示不同 N 分期在 IC 组无统计学差异, 与 CCRT 相比, IC 并不能改善 OS。Wu 等^[42]分析 2004~2014 年收治的 685 例 $T_{3-4}N_{0-1}M_0$ 期鼻咽癌患者, 发现多西他赛+顺铂加或不加氟尿嘧啶联合诱导化疗均不能使 $T_{3-4}N_{0-1}$ 期 NPC 患者的 3 年 OS、DFS 和 LRFS 获益。Kong 等^[43]推荐以 TPF 方案为基础的 IC+CCRT 作为局部晚期鼻咽癌的标准治疗方案^[43]。对比顺铂与奈达铂, 氟尿嘧啶联合奈达铂诱导化疗后行奈达铂同步放疗对于局部晚期鼻咽癌包括 N_0 期患者的疗效与顺铂组相近, N_{0-1} 期患者的 5 年 OS、PFS、RRFS 和 DMFS 优于 N_{2-3} 期者, 但不良反应相对较轻, 可作为多数患者的选择^[44]。TPF 诱导化疗方案的疗效得到了初步肯定, 但尚未被国际指南纳入, 已有研究缺乏对 N_0 期患者行诱导化疗+同步放化疗疗效及安全性的单独分析, 目前尚无关于 N_0 期患者治疗模式的长期研究为医生提供诱导治疗方面的指导, 仍需要更多机构对该类患者的治疗方式作进一步探讨分析, 以明确不同 T 分期的 N_0 期患者的最佳治疗方案及放化综合治疗的较优的组合模式。

3 小 结

临床上多依据 MRI 进行肿瘤原发灶及淋巴结的分期, 但由于 MRI 的人工测量误差且无法判断良恶性, 在诊断及分期上存在争议。故建议结合 CT、MRI、PET/CT 等多模态影像判别肿瘤灶及淋巴结的性质。未达到影像诊断淋巴结阳性标准的 N_0 期患者具有特殊的生物学特性, 其最佳治疗模式尚存在争议。近年来随着医学影像学、放疗技术、新药物及发病分子机制研究的进步, 鼻咽癌诊疗体系较过去有所更新, 根治性放射治疗为主要治疗手段, 对于 $T_1N_0M_0$ 的患者, 单纯根治性放疗疗效与放化疗相当, NCCN 指南推荐行单纯放疗。主要的争议集中于颈部淋巴结的预防性照射, 一般认为行上颈部淋巴结的预防性照射可降低转移的发生, N_0 期鼻咽癌生存期较长, 仍需大型、多中心、长期的前瞻性研究论证

上颈部预防性照射的作用并明确照射范围。对于病期较晚的鼻咽癌患者,放化疗综合治疗为标准治疗方式,可行以铂类为基础的同步放化疗,T₄N₀期患者是否仍行诱导化疗+同步放化疗要更多的研究进一步证实。近年来随着医学影像学、放疗技术、新药物及发病分子机制研究的进步,鼻咽癌诊疗体系较过去有所更新,但尚无国际标准指导未达到影像诊断淋巴结阳性标准的N₀期患者的治疗,对现有治疗方案疗效及安全性的验证及进一步探索尤为重要。影像技术的提升在鼻咽癌的诊断及放射治疗方面都将带来帮助,制定更加优化的治疗方案,从而达到更为精准的诊断及精确放疗,尽可能的使患者获益,减少并发症,提高生活质量。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394–424.
- [2] Ho FC, Tham IK, Earnest A, et al. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 98.
- [3] Wang X, Hu C, Ying H, et al. Patterns of lymph node metastasis from nasopharyngeal carcinoma based on the 2013 updated consensus guidelines for neck node levels[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 115(1): 41–45.
- [4] Kang M, Zhou P, Wei T, et al. A novel N staging system for NPC based on IMRT and RTOG guidelines for lymph node levels: Results of a prospective multicentric clinical study[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 308–316.
- [5] Grégoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(1): 172–181.
- [6] Jin GQ, Yang J, Liu LD, et al. The diagnostic value of 1.5-T diffusion-weighted MR imaging in detecting 5 to 10mm metastatic cervical lymph nodes of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Medicine*, 2016, 95(32): e4286.
- [7] Lin YH, Huang TL, Chien CY, et al. Pretreatment prognostic factors of survival and late toxicities for patients with nasopharyngeal carcinoma treated by simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 45.
- [8] Chen YP, Tang LL, Zhang WN, et al. Prognostic value and grading of mri-based T category in patients with nasopharyngeal carcinoma without lymph node metastasis undergoing intensity-modulated radiation therapy[J]. *Medicine* (Baltimore), 2015, 94(43): e1624.
- [9] Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, et al. NCCN guidelines insights: head and neck cancers, Version 1.2018[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5): 479–490.
- [10] Li YZ, Li HY, Qing ZY, et al. Analysis of nodal size criterion of retropharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal cancer patients[J]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2017, 33(7): 989–992. [李贻卓, 李华雨, 秦志勇, 等. 鼻咽癌咽后淋巴结转移的最大短径标准分析[J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(7): 989–992.]
- [11] Li YZ, Xie CM, Wu YP, et al. Nasopharyngeal carcinoma patients with retropharyngeal lymph node metastases: a minimum axial diameter of 6 mm is a more accurate prognostic predictor than 5 mm[J]. *Am J Roentgenol*, 2015, 204(1): 20–23.
- [12] Xu P, Min Y, Blanchard P, et al. Incidence of small lymph node metastases in patients with nasopharyngeal carcinoma: clinical implications for prognosis and treatment[J]. *Head Neck*, 2017, 39(2): 305–310.
- [13] Ai QY, King AD, Mo FKF, et al. Staging nodal metastases in nasopharyngeal carcinoma: which method should be used to measure nodal dimension on MRI? [J]. *Clin Radiol*, 2018, 73(7): 640–646.
- [14] Huang SJ, Tang YY, Liu HM, et al. Impact of age on survival of locoregional nasopharyngeal carcinoma: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results program database, 2004–2013[J]. *Clin Otolaryngol*, 2018, 43(5): 1209–1218.
- [15] Xue F, Ou D, Hu C, et al. Local regression and control of T1–2 nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy[J]. *Cancer Med*, 2018 Nov 8. [Epub ahead of print]
- [16] Ouyang PY, Su Z, Mao YP, et al. Prognostic impact of cigarette smoking on the survival of patients with established nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(12): 2285–2294.
- [17] Ouyang PY, Su Z, Tang J, et al. Diabetes, prediabetes and the survival of nasopharyngeal carcinoma: a study of 5,860 patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e111073.
- [18] Guo G, Fu M, Wei S, et al. Impact of diabetes mellitus on the risk and survival of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 1193–1201.
- [19] Tian L, Li YZ, Mo YX, et al. Nasopharyngeal carcinoma with paranasal sinus invasion: the prognostic significance and the evidence-based study basis of its T-staging category according to the AJCC staging system[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 832.
- [20] Gao GL. Analysis of the effect and therapeutic effect of radiotherapy in patients with cervical lymph node-negative nasopharyngeal carcinoma[J]. *China Foreign Medical Treatment*, 2018, 37(13): 4–6. [高广禄. 放疗在颈部淋巴结阴性鼻咽癌患者中的应用效果与疗效影响因素分析[J]. *中外医疗*, 2018, 37(13): 4–6.]

- [21] Chen PC, Liu WS, Huang WL, et al. The impact of time factors on overall survival in patients with nasopharyngeal carcinoma: a population-based study [J]. *Radiat Oncol*, 2016, 11: 62.
- [22] Liang H, Xiang YQ, Lv X, et al. Survival impact of waiting time for radical radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: a large institution-based cohort study from an endemic area [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 73: 48–60.
- [23] Lee N, Harris J, Garden AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22): 3684–3690.
- [24] Co J, Mejia MB, Dizon JM, et al. Evidence on effectiveness of intensity-modulated radiotherapy versus 2-dimensional radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: Meta-analysis and a systematic review of the literature [J]. *Head Neck*, 2016, 38(S1): E2130–E2142.
- [25] Chen L, Zhang Y, Lai SZ, et al. 10-year results of therapeutic ratio by intensity-modulated radiotherapy versus two-dimensional radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncologist*, 2018, pii: 2017–0577.
- [26] Fang FM, Tsai WL, Chen HC, et al. Intensity-modulated or conformal radiotherapy improves the quality of life of patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer*, 2007, 109(2): 313–321.
- [27] Moon SH, Cho KH, Lee CG, et al. IMRT vs. 2D-radiotherapy or 3D-conformal radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: survival outcome in a Korean multi-institutional retrospective study (KROG 11-06) [J]. *Strahlenther Onkol*, 2016, 192(6): 377–385.
- [28] Sun Y, Tang LL, Chen L, et al. Promising treatment outcomes of intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma patients with N₀ disease according to the seventh edition of the AJCC staging system [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 68.
- [29] Verma V, Ryckman JM, Simone CB 2nd, et al. Patterns of care and outcomes with the addition of chemotherapy to radiation therapy for stage I nasopharyngeal cancer [J]. *Acta Oncol*, 2018, 57(2): 257–261.
- [30] Lu SH, Cheng JC, Kuo SH, et al. Volumetric modulated arc therapy for nasopharyngeal carcinoma: a dosimetric comparison with TomoTherapy and step-and-shoot IMRT [J]. *Radiation Oncol*, 2012, 104(3): 324–330.
- [31] Li S, Zhou Q, Shen LF, et al. Dosimetric comparisons of volumetric modulated Arc therapy and tomotherapy for early T-stage nasopharyngeal carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 2653497.
- [32] Zeng L, Sun XM, Chen CY, et al. Comparative study on prophylactic irradiation to the whole neck and to the upper neck for patients with neck lymph node-negative nasopharyngeal carcinoma [J]. *Head Neck*, 2014, 36(5): 687–693.
- [33] Li JG, Yuan X, Zhang LL, et al. A randomized clinical trial comparing prophylactic upper versus whole-neck irradiation in the treatment of patients with node-negative nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer*, 2013, 119(17): 3170–3176.
- [34] Huang CL, Xu C, Zhang Y, et al. Feasibility of ipsilateral lower neck sparing irradiation for unilateral or bilateral neck node-negative nasopharyngeal carcinoma: systemic review and meta-analysis of 2,521 patients [J]. *Radiation Oncology*, 2018, 13(1): 141.
- [35] Chen JZ, Le QT, Han F, et al. Results of a phase 2 study examining the effects of omitting elective neck irradiation to nodal levels IV and Vb in patients with N (0–1) nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(4): 929–934.
- [36] Verma V, Surkar SM, Moreno AC, et al. Practice patterns and outcomes of chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for older patients with nasopharyngeal cancer [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(5): 1604–1611.
- [37] Zhang S, Huang X, Zhou L, et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy combined with nimotuzumab for low-risk T4 stage nasopharyngeal carcinoma: a pilot study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(38): e12503.
- [38] Tang LQ, Chen DP, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in stage II–IVB nasopharyngeal carcinoma: an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4): 461–473.
- [39] Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1509–1520.
- [40] Li PJ, Mo HY, Luo DH, et al. The efficacy of induction chemotherapy in the treatment of stage II nasopharyngeal carcinoma in intensity modulated radiotherapy era [J]. *Oral Oncol*, 2018, 85: 95–100.
- [41] Gabani P, Barnes J, Lin AJ, et al. Induction chemotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: Clinical outcomes and patterns of care [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(8): 3592–3603.
- [42] Wu LR, Yu HL, Jiang N, et al. Prognostic value of chemotherapy in addition to concurrent chemoradiotherapy in T₃₋₄N₀₋₁ nasopharyngeal carcinoma: a propensity score matching study [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 76807–76815.
- [43] Kong L, Zhang Y, Hu C, et al. Effects of induction docetaxel, platinum, and fluorouracil chemotherapy in patients with stage III or IV A/B nasopharyngeal cancer treated with concurrent chemoradiation therapy: final results of 2 parallel phase 2 clinical trials [J]. *Cancer*, 2017, 123(12): 2258–2267.
- [44] Liu T, Sun Q, Chen J, et al. Neoadjuvant chemotherapy with fluorouracil plus nedaplatin or cisplatin for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study [J]. *J Cancer*, 2018, 9(20): 3676–3682.