

局部晚期复发鼻咽癌调强放疗中超分割与标准分割模式有效性和安全性的比较：一项多中心、随机、开放标签、Ⅲ期临床试验结果解读

全晓薇¹, 李佩静², 陈晓钟²

(1. 上海交通大学医学院临床研究中心, 上海 200025; 2. 浙江省肿瘤医院, 中国科学院杭州医学研究所, 浙江省放射肿瘤学重点实验室, 浙江 杭州 310022)

摘要: 局部晚期复发鼻咽癌的再程放疗往往会引起严重的晚期毒性反应, 影响患者的生活质量和生存获益。中国广州开展了一项多中心、随机、开放标签、Ⅲ期临床试验, 对比了两种不同的放疗剂量-分割模式应用于局部晚期复发鼻咽癌的有效性与安全性。该研究于 2015 年 7 月 10 日至 2019 年 12 月 23 日共纳入局部晚期复发鼻咽癌患者 144 例, 1:1 随机分配至超分割放疗组 (65 Gy/54 f, 1.2 Gy/f, 2 f/d, 两次放疗间隔 ≥ 6 h) 和标准分割放疗组 (60 Gy/27 f, 2.2 Gy/f, 1 f/d)。主要研究终点为严重晚期毒性反应发生率和总生存期, 次要研究终点为局部区域无复发生存期和远处转移生存期。中位随访时间 45 (IQR: 37.3~53.3) 个月, 超分割放疗组 ≥ 3 级晚期毒性反应发生率显著低于标准分割放疗组 (34% vs 57%, $P=0.023$), 超分割放疗组患者的 5 级晚期毒性反应发生率低于标准分割放疗组, 分别为 7% (鼻出血) 和 24% (3% 鼻咽部坏死, 16% 鼻出血和 4% 颞叶坏死)。超分割放疗组患者的 3 年总生存率显著优于标准分割放疗组 [74.6% (95% CI: 64.4%~84.8%) vs 55.0% (95% CI: 44.3%~66.6%)], $HR=0.54$ (95% CI: 0.33~0.88), $P=0.014$]。该研究为局部晚期复发鼻咽癌患者再程放疗不同剂量-分割模式的选择提供了可靠的证据。

关键词: 复发鼻咽癌; 放疗分割模式; 临床试验

中图分类号: R739.63

文献标识码: A

文章编号: 1671-170X(2023)05-0434-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.05.B015

Comparison of Efficacy and Safety of Hyper-Fractionation Versus Standard Fractionation in IMRT for Locally Advanced Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: Interpretation of A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Clinical Trial

QUAN Xiao-wei¹, LI Pei-jing², CHEN Xiao-zhong²

(1. Clinical Research Center, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200025, China;

2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou Institute of Medicine (HIM), Chinese Academy of Sciences, Zhejiang Key Laboratory of Radiation Oncology, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Reirradiation for locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma is often associated with substantial late toxicity, which affects patients' quality of life and survival benefits. A multicenter, randomized, open-label, phase III clinical trial was conducted in Guangzhou, China, comparing the efficacy and safety of hyper-fractionation and standard fractionation applied to locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma. Between July 10, 2015, and December 23, 2019, 144 patients were randomly assigned (1:1) to receive either hyper-fractionation (65 Gy/54 f, 1.2 Gy/f, 2 f/d, with an interval of ≥ 6 h between radiotherapy sessions) or standard fractionation (60 Gy/27 f, 2.2 Gy/f, 1 f/d). The primary study endpoints were the incidence of severe late complications and overall survival. The secondary end points were local relapse-free survival and survival without distant metastasis. Median follow-up time was 45 (IQR: 37.3~53.3) months. Incidence of $\geq$ grade 3 radiotherapy-related late toxicities in the hyper-fractionation group was significantly lower than that in the standard fractionation group (34% vs 57%, $P=0.023$). The incidence of grade 5 late complications in the hyper-fractionation group (7% for nasal bleeding) was lower than that in standard fractionation group (24%, including 3% for nasopharyngeal necrosis, 16% for nasal bleeding and 4% for temporal lobe necrosis). Patients in the hyper-fractionation group had significantly better 3-year overall survival [74.6% (95% CI: 64.4%~84.8%) vs 55.0% (95% CI: 44.3%~66.6%)], $HR=0.54$ (95% CI: 0.33~0.88), $P=0.014$]. This study provides reliable evidence for the selection of different dose-fractionation modes in reirradiation for patients with locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma.

Subject words: recurrent nasopharyngeal carcinoma; radiation fractionation schedule; clinical trials

通信作者: 陈晓钟, E-mail: chenxiaozhong2016@163.com

收稿日期: 2023-05-07

局部晚期复发鼻咽癌的再程放疗往往会引起严重的晚期毒性反应,影响患者的生活质量和生存获益。中国广州开展了一项多中心、随机、开放标签、Ⅲ期临床试验^[1],旨在对比两种不同放疗剂量-分割模式治疗局部晚期复发鼻咽癌的安全性和有效性。研究将标准分割放疗(60 Gy/27 f)作为对照组,超分割放疗(65 Gy/54 f)作为试验组,1:1 随机入组。两组分别纳入 72 例患者,中位随访时间 45 个月,超分割放疗组和标准分割放疗组 ≥ 3 级放疗相关晚期毒性反应发生率分别为 34% 和 57% ($P=0.023$),3 年总生存率分别为 74.6% 和 55.0% ($HR=0.54$, 95%CI:0.33~0.88, $P=0.014$)。

1 研究背景与目的

鼻咽癌是一种发生于鼻咽黏膜的上皮癌,其发病有明显的地域及种族差异,东南亚是全球鼻咽癌发病率最高的地区,欧美地区发病率较低。随着放疗技术的发展以及综合治疗的应用,鼻咽癌 5 年局部控制率已经达到 80%~85%^[2-3]。然而,局部复发仍然是晚期鼻咽癌治疗失败的主要原因。

对于局部早期复发鼻咽癌,如 rT_1 及部分 rT_{2-3} 肿瘤可切除的患者,可以选择单纯手术切除的方法^[4-5]。然而,对于不可切除的局部晚期鼻咽癌患者,再程放疗是主要的挽救治疗方法^[6]。由于鼻咽周围诸多的重要危及器官及肿瘤控制剂量高,使得复发鼻咽癌的治疗边界非常窄。尽管采用先进的放疗技术,局部晚期复发鼻咽癌的挽救治疗仍然具有较大的挑战。既往的研究建议,再程放疗中肿瘤的照射剂量不低于 60 Gy,以平衡肿瘤控制和毒性反应发生的风险^[7]。照射剂量 ≥ 60 Gy,采用标准分割模式治疗后晚期毒性反应发生率高达 50.0%~73.7%^[8-9],严重影响患者的生活质量。在调强放疗时代,仍有 23.7%~41.4% 复发鼻咽癌患者死于严重的晚期毒性反应,大大降低了患者的生存率^[8]。同时保障肿瘤控制率和降低晚期毒性反应,这一需求尚未得到满足。因此,探索更为安全、有效的放疗模式对局部晚期复发鼻咽癌患者具有重要意义。

基于放射生物学原理,超分割放疗在不增加治疗时间的情况下,通过降低每分次的照射剂量,每天照射 ≥ 2 次,进一步分开早反应组织和晚反应组织

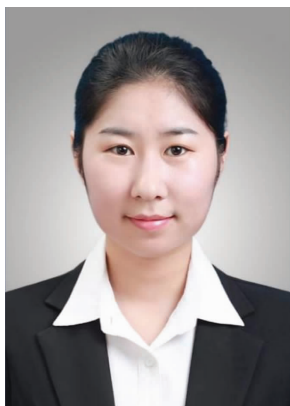
的效应差别。在早反应相同或轻度增加的情况下,改善晚期反应组织亚致死性损伤的修复,从而减轻晚期损伤^[7]。既往的研究显示,超分割放疗方案可以增加治疗的总剂量,改善肿瘤控制率,提高生存率,而没有明显增加副作用^[10-11]。欧洲协作组(European Organisation for Research and Treatment of

Cancer, EORTC)在口咽癌患者中比较标准分割放疗(70 Gy/35 f, 1 f/d, 7 周)与 EORTC 22791 超分割放疗(80.5 Gy/70 f, 2 f/d, 7 周)的疗效和晚期毒性反应^[12]。结果显示,超分割放疗组肿瘤局部控制率显著性高于标准分割放疗组,两组患者 5 年无局部疾病生存率分别为 59% 和 40% ($P=0.02$),超分割放疗有提高患者 5 年总生存率的趋势($P=0.08$),两种治疗方式之间的正常组织晚期毒性反应发生率无显著性差异。RTOG 9003 研究^[13-14]在头颈部鳞癌患者中比较 4 种放疗剂量-分割模式的疗效,以标准分割模式(70 Gy/35 f, 1 f/d, 7 周)作为对照组,超分割(81.6 Gy/68 f, 2 f/d, 7 周)、加速分割 S 方案(38.4 Gy/24 f, 1 f/d, 休息 2 周, 28.8 Gy/18 f, 1 f/d, 共 6 周)、加速分割 C 方案(72 Gy/42 f, 1 f/d, 6 周)作为试验组,与对照组相比,仅超分割组显著改善肿瘤局部控制率(53.3% vs 45.7%, $P=0.045$)和 5 年总生存率($HR=0.81$, $P=0.05$)。目前,在复发性鼻咽癌患者中,此类分割治疗方案的临床数据非常少。Lee 等^[15]报道了一项 20 例患者的回顾性研究,在 $rT_{3-4}N_{0-1}M_0$ 复发鼻咽癌患者中,超分割放疗(64.8 Gy/54 f, 2 f/d, 5.5 周)治疗后总生存率与标准分割放疗(60 Gy/30 f, 1 f/d, 6 周)相似,但超分割放疗模式具有降低放疗后出血发生率的趋势。Karam 等^[16]研究也发现超分割放疗(1.1 Gy/18 f vs 1.4 Gy/f, 2 f/d)与标准分割放疗相比,肿瘤控制方面效果相似,而治疗相关毒性发生率相对较少。

中国广州的这项前瞻性、随机对照临床试验将标准分割放疗作为对照组,探索超分割放疗方案是否可以降低晚期毒性反应的发生率,并进一步提高生存率,以期找到更优的治疗局部晚期复发鼻咽癌



李佩静(临床解读)



全晓薇(统计解读)

的放疗剂量-分割模式。

2 研究设计

2.1 研究对象

该研究是一项多中心、随机、开放标签、Ⅲ期临床试验,在中国广州的3个中心进行患者招募。

纳入标准:①经组织病理学证实为(未)分化型非角化性局部晚期复

发鼻咽癌患者;②复发前接受根治性放疗(> 66 Gy),且间隔时间 > 12 个月;③复发分期为 $T_{2-4}N_{0-2}M_0$,Ⅱ~Ⅳa期(AJCC 7th);④KPS ≥ 70 ;⑤年龄18~65岁;⑥各器官功能正常。

排除标准:①既往或同期恶性肿瘤病史;②复发病灶可切除,如鼻咽、后鼻孔、鼻中隔、咽旁间隙浅表病灶(T_2)或蝶窦底壁(T_3);③已有放射损伤,如软组织坏死、脑损伤、颈部纤维化或其他 ≥ 3 级的放射损伤;④怀孕或哺乳。

2.2 治疗方案

两组患者放疗技术均采用调强放射治疗。标准分割放疗组的放疗处方:PTV_{nx} 60 Gy,PTV_{nd} 60 Gy,PTV 54 Gy,共27 f,1 f/d。超分割放疗组放疗处方:PTV_{nx} 65 Gy,PTV_{nd} 65 Gy,PTV 54 Gy,共54 f,2 f/d,两次治疗至少间隔6 h。

2.3 结局指标

研究设置两个主要研究终点指标:严重晚期毒性反应的发生率和总生存期(overall survival, OS)。严重晚期毒性反应的发生率定义为放疗结束后3个月发生 ≥ 3 级晚期毒性反应的发生率,OS定义为从随机分配到因任何原因死亡的时间。次要研究终点指标为局部区域无复发生存期、无远处转移生存期和生活质量。治疗结束后3年内每3个月随访1次,3年后则每6个月随访1次。

2.4 统计学处理

基于超分割方案主要通过降低严重晚期毒性反应的发生率来提高总生存期的假设,研究采用序贯检验策略控制Ⅰ类错误。首先检验两组间严重晚期毒性反应发生率的差异,若具有统计学意义,进一步

分析OS的差异,否则不会对OS进行假设检验。

根据以往研究,标准分割调强放疗中患者 ≥ 3 级毒性反应发生率约为59%,假设超分割放疗严重毒性反应发生率降低到35%,基于双侧 $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.8$,每组需要64例受试者。再根据以往研究,标准分割放疗后患者的3年OS为57%,超分割治疗后患者3年OS为77%,预计累积期3年,最后入组患者随访3年,双侧 $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.8$,每组需要62例受试者,共观察到55个事件发生。结合两个主要终点并考虑10%脱落率,研究总共需要142例受试者。

该研究采用分层随机,患者被随机分配(1:1)到超分割或标准分割放疗组,分层因素为治疗中心、复发肿瘤分期(T_{2-3} vs T_4)和复发淋巴结分期(N_0 vs N_{1-2})。研究人员和患者知晓分组情况,未参与试验临床阶段的统计师和影像工作人员不知晓每例患者的治疗分配。

在意向性治疗人群中进行主要疗效分析,在符合方案人群中进行敏感性分析。采用Cochran-Mantel-Haenszel分层卡方检验分析晚期严重毒性反应发生率,采用分层Log-rank检验和Cox比例风险模型分析OS,采用竞争风险模型分析无局部复发/无远处转移生存期,采用混合效应模型分析生存质量。

3 研究结果

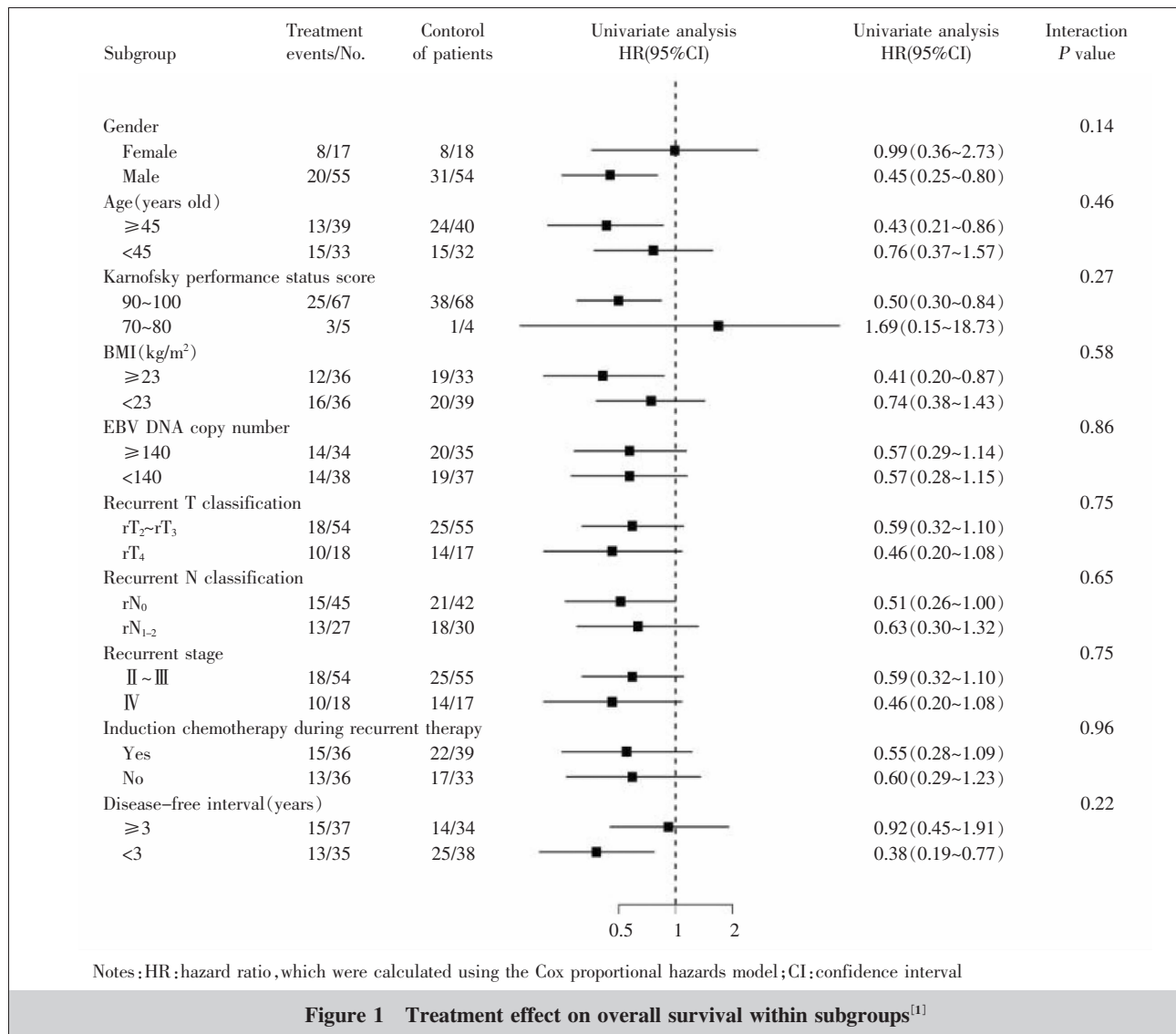
该研究在2015年7月10日至2019年12月23日期间,共招募144例局部晚期复发鼻咽癌患者,随机分配至超分割放疗组($n=72$)或标准分割放疗组($n=72$)。经过45.0(IQR:37.3~53.3)个月的中位随访后,2例患者失访,超分割放疗组和标准分割放疗组各1例。共有75例患者存活,其中63例(84%)至少随访了36个月,最后一例入组患者的随访时间为31.7个月。患者的基线特征和治疗细节在两组分布均匀。

超分割放疗组34%(23/68)的患者出现 ≥ 3 级晚期毒性反应,低于标准分割放疗组的57%(39/68),差异具有显著性(降低23%,95%CI:-39%~-7%, $P=0.023$),尤其是鼻咽部坏死、鼻出血、颞叶坏死等毒性反应的发生率降低。超分割放疗组(7%,鼻出血)的5级晚期毒性反应的发生率低于标准分割放疗组

(24%, 包括 3%鼻咽部坏死、16%鼻出血和 4%颞叶坏死)。两组患者 ≥ 3 级急性毒性反应的发生率相似。超分割放疗组($n=72$)和标准分割放疗组($n=72$)中分别有 28 例(39%)和 39 例(54%)患者死亡。超分割放疗组患者的 3 年 OS 显著优于标准分割放疗组 [74.6% (95%CI:64.4%~84.8%) vs 55.0% (95%CI:43.4%~66.6%)], $HR=0.54$ (95%CI:0.33~0.88), $P=0.014$]。死亡病例中,超分割和标准分割放疗组分别有 21%(6/28)和 44%(17/39)患者死于放疗相关晚期毒性反应。超分割和标准分割放疗组分别有 49%(35/72)和 46%(33/72)患者出现局部复发,以及 7%(5/72)和 10%(7/72)的患者发生远处转移。两组患者的 3 年局部无复发生存率分别为 53.7% (95%CI:41.3%~66.0%) 和 46.8% (95%CI:33.5%~60.1%),

$HR=1.00$ (95%CI:0.62~1.61), Gray 检验 $P=0.96$ 。两组患者 3 年无远处转移生存率分别为 96.5% (95%CI:91.6%~100%) 和 91.1% (95%CI:83.5%~98.7%), $HR=0.67$ (95%CI:0.22~2.10), Gray 检验 $P=0.55$ 。亚组分析(Figure 1)显示,超分割放疗组的生存期优于标准分割放疗组,但差异无显著性。

该研究共收集了超分割放疗组 53 例 (74%)和标准分割放疗组 55 例(76%)患者在所有有效时间点(治疗开始前、放疗结束时、放疗结束后 3 个月和后续随访访视)的生活质量数据。两组患者的基线特征和治疗前生活质量无显著差异。超分割放疗组患者在总体健康状况、角色功能和社会功能的一般生活质量领域,以及疼痛、经济困难和食欲不振等方面优于标准分割放疗组。



4 讨论

4.1 临床解读

中国广州的这项研究是第一个评估局部晚期复发鼻咽癌患者超分割放疗与标准分割放疗方案安全性和有效性的随机、Ⅲ期临床试验。

复发鼻咽癌患者,在前一个疗程大剂量根治性放疗以后,平衡肿瘤控制率和晚期毒性反应发生率是局部挽救性放射治疗面临的巨大挑战。不同放疗剂量-分割模式照射所产生的生物效应剂量(biological effective dose, BED)不同。计算公式为: $BED=nd \times [1+d/(\alpha/\beta)]$ (n :放疗次数; d :单次放疗剂量; α/β :早反应组织>晚反应组织)。据此,衍生出标准等效剂量,即 EQD2,相当于常规 2 Gy 分次放射的“等效生物剂量”,计算公式为: $EQD2=D(d+\alpha/\beta)/(2+\alpha/\beta)$ (D :放疗总剂量; d :单次放疗剂量)。大部分肿瘤组织为早反应组织,因此,超分割放疗一方面可以在维持肿瘤 BED 相似的情况下,降低正常晚反应组织的 BED,从而降低正常晚反应组织的毒性反应;另一方面可以在维持正常晚反应组织 BED 相似的情况下,增加肿瘤的 BED,从而增加肿瘤的控制率;或者同时调节肿瘤和正常晚反应组织的 BED,以达到预期的效果。因此,理论上超分割放疗可能在保证肿瘤局部控制的情况下,降低周围正常组织的晚期毒性反应发生率。

该研究显示标准分割放疗组中致死性晚期毒性反应的发生率为 44%,与过去研究中再程标准分割调强放疗(EQD 2 $\approx$ 60 Gy),约 31.3%~40.0%患者死于严重的放疗相关晚期毒性反应的结果相一致^[8,17]。再程放疗中,尽量减少放疗相关毒性反应的重要性怎么强调都不过分。超分割放疗组中颞叶坏死、鼻咽大出血和鼻咽黏膜坏死的发生率较低,很大程度上得益于超分割放疗降低了正常组织的 EQD2。剂量测定分析表明,在物理剂量相似的情况下,将该研究中不同分割方案的剂量转换为 EQD2(设晚反应组织的 $\alpha/\beta=3$ Gy),超分割放疗组患者的颞叶 EQD2 最大剂量[中位 EQD:左侧 49.5(IQR:1.4~57.5) Gy,右侧 46.6 (IQR:36.7~56.4) Gy] 低于标准分割放疗组[中位 EQD2:左侧 60.0 (IQR:36.6~67.2) Gy,右侧 57.3 (IQR:37.5~68.1) Gy]。同样,超分割放疗组患者的颈内动脉最大剂量(EQD2)也低于标准分割放疗

组。该研究超分割放疗组 34%的晚期毒性反应发生率,与北美研究中报道的发生率相似^[16],证实了超分割在保护正常组织和减少晚期毒性作用方面的生物学优势。相比于标准分割放疗组(44%),超分割放疗组中严重晚期毒性反应相关死亡下降至 21%,这合理解释了 3 年 OS 从标准分割放疗组的 55.0%提高至超分割放疗组的 74.6%。此外,与标准分割放疗相比,超分割放疗在大多数领域中可一定程度提高患者的生活质量,尤其在角色功能方面具有临床意义。但两个治疗组间局部无复发生存率和无远处转移生存率无显著差异。事实上,设肿瘤组织的 $\alpha/\beta=10$ Gy,那么标准分割放疗组和超分割放疗组肿瘤的 BED 分别为 73.8 Gy 和 72.8 Gy,两种方案的 BED 基本相似。再程放疗后的局部复发仍然是这些患者治疗失败的主要原因之一。因此,需要进一步研究超分割调强放疗结合全身治疗的最佳策略,以进一步提高局部控制。该研究将为局部晚期复发鼻咽癌患者放疗剂量-分割模式的选择提供更多的证据。

4.2 统计学解读

4.2.1 多个主要终点指标多重性校正

此项研究设置了两个主要终点指标:严重晚期毒性反应的发生率和 OS。多个终点指标可能导致多次进行假设检验,那么将涉及多重性校正^[18]。多个终点指标的统计分析是否需要进行 α 的校正,主要有以下三种情况:①多个指标同时具有统计学意义,才认为试验有效,无需校正 α ;②只要有一个指标有统计学意义,即认为试验有效,需要校正 α ;③按照指标的重要性排序,进行序贯检验,无需校正 α 。

常见的多重性校正方法有两种:一种是拆分法,即对 α 进行拆分,可以平分,也可以按照重要性进行分配,但是总和为 0.05;另一种是序贯检验,也称顺序检验,即根据指标的重要性排序,依次进行假设检验,当前一个假设检验拒绝 H_0 时,才可以进行下一个假设检验,否则停止后续指标的检验。拆分法适合相互独立的指标,但是每个指标分得的 α 均小于 0.05。序贯检验无需校正 α ,但是检验顺序非常重要,要求研究者能够分辨并确认各个指标之间的重要性。

4.2.2 竞争风险模型

此项研究在分析次要终点指标无局部复发生存期和无远处转移生存期时采用了竞争风险模型。结果显示,超分割放疗组的 3 年局部区域无复发生存率为 53.7% (95%CI:41.3%~66.0%),标准分割放疗

组为 46.8% (95%CI:33.5%~60.1%) (局部区域复发的 subdistribution HR=1.00 (95%CI:0.62~1.61, Gray 检验 $P=0.96$)。超分割放疗组 3 年无远处转移生存率为 96.5% (95%CI:91.6%~100%), 标准分割放疗组为 91.1% (95%CI:83.5%~98.7%) (远处转移的亚分布 HR=0.67, 95%CI:0.22~2.10, Gray 检验 $P=0.55$)。

竞争风险是指在观察队列中, 某种已知事件可能会影响另一种事件发生的概率或者完全阻碍其发生, 该已知事件称为竞争事件。本研究中将局部复发和远处转移之前的死亡定义为竞争事件。竞争风险模型适用于多个终点的生存数据。传统的生存分析只关心一个终点指标, 失访、未发生终点事件、终点事件发生前死亡等事件均按照删失处理, 删失与结局事件应该是独立的。如果用传统生存分析方法分析竞争事件会高估其累积风险概率^[19]。

单因素竞争风险模型采用累积发生函数 (cumulative incidences function, CIF) 方法估计关心的结局事件发生率, 绘制的生存曲线为 Nelson-Aalen 累积风险概率曲线, 采用 Gray 检验分析两组之间的差异。多因素竞争风险模型通常采用 Fine-Gray 检验估计预后影响因素及效应值。

4.2.3 亚组分析结果讨论

此项研究根据基线特征进行了事先制定的亚组分析, 除了复发潜伏间隔 ≥ 3 年、KPS 评分 70~80 分和女性患者亚组之外, 在其他亚组中, 超分割的生存期优于标准分割。但是, 相应森林图结果显示, 多个亚组分析结果 HR 的 95%CI 包含 1, 意味着根据目前的结果尚不能得出两组生存期在该亚组患者中具有统计学差异的结论。造成此现象最可能的原因是亚组分析的样本量不足, 当样本量不足时, 区间估计的精度下降, 95%CI 跨度增加, 则可能导致 95%CI 横跨 1。

若用亚组分析结果证明疗效, 需满足以下几点:

①亚组因素必须事先明确定义; ②样本量计算时, 考虑各亚组分析的检验效能; ③根据亚组因素进行分层随机化; ④考虑多重比较的 I 类错误校正; ⑤事先制定适当的统计分析计划。

5 小 结

中国广州的前瞻性研究表明, 与标准分割调强

放疗相比, 超分割调强放疗降低了严重晚期毒性反应的发生率, 尤其是致死性毒性反应, 从而提高了局部晚期复发性鼻咽癌患者的总生存率, 为临床实践提供了更多的治疗选择。

参考文献:

- [1] You R, Liu YP, Xie YL, et al. Hyperfractionation compared with standard fractionation in intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 401(10380):917-927.
- [2] Lee AWM, Ng WT, Chan LLK, et al. Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer—success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era[J]. Radiother Oncol, 2014, 110(3):377-384.
- [3] Peng G, Wang T, Yang KY, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2012, 104(3):286-293.
- [4] You R, Zou X, Hua YJ, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy is superior to intensity-modulated radiation therapy for local recurrence of selected T1-T3 nasopharyngeal carcinoma—a case-matched comparison[J]. Radiother Oncol, 2015, 115(3):399-406.
- [5] Zou X, Han F, Ma WJ, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy and intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy in treating locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Head Neck, 2015, 37(8):1108-1115.
- [6] Lee AWM, Fee WE, Ng WT, et al. Nasopharyngeal carcinoma: salvage of local recurrence [J]. Oral Oncol, 2012, 48(9):768-774.
- [7] Ng WT, Soong YL, Ahn YC, et al. International recommendations on reirradiation by intensity modulated radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021, 110(3):682-695.
- [8] Tian YM, Zhao C, Guo Y, et al. Effect of total dose and fraction size on survival of patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy: a phase 2, single-center, randomized controlled trial[J]. Cancer, 2014, 120(22):3502-3509.
- [9] Chan OSH, Sze HCK, Lee MCH, et al. Reirradiation with intensity-modulated radiotherapy for locally recurrent T3

- to T4 nasopharyngeal carcinoma[J]. *Head Neck*, 2017, 39(3):533-540.
- [10] Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1221-1237.
- [11] Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2006, 368(9538):843-854.
- [12] Horiot JC, Le Fur R, N'guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC Cooperative Group of Radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 1992, 25(4):231-241.
- [13] Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomised study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(1):7-16.
- [14] Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, et al. Final results of local-regional control and late toxicity of rto 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(1):13-20.
- [15] Lee VHF, Kwong DLW, Leung TW, et al. Hyperfractionation compared to standard fractionation in intensity-modulated radiation therapy for patients with locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(2):1067-1078.
- [16] Karam I, Huang SH, McNiven A, et al. Outcomes after reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: North American experience [J]. *Head Neck*, 2016, 38(Suppl 1):E1102-E1109.
- [17] Ng WT, Ngan RKC, Kwong DLW, et al. Prospective, multicenter, phase 2 trial of induction chemotherapy followed by bio-chemoradiotherapy for locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(3):630-638.
- [18] Vickerstaff V, Ambler G, King M, et al. Are multiple primary outcomes analysed appropriately in randomised controlled trials? A review[J]. *Contemp Clin Trials*, 2015, 45(Pt A):8-12.
- [19] Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting fine-gray model analyses for competing risk data[J]. *Stat Med*, 2017, 36(27):4391-4400.

通信作者简介



陈晓钟 主任医师, 浙江省肿瘤医院鼻咽癌诊治中心主任, 中国抗癌协会鼻咽癌专委会副主委、中国抗癌协会放射医学专委会副主委、CSCO 鼻咽癌专委会副主委、中华医学会肿瘤放射治疗分会全国委员、CSCO 头颈肿瘤专委会常务, 浙江省医学会肿瘤放射治疗学分会主委、浙江省抗癌协会鼻咽癌专委会主委、浙江省肿瘤质控中心副主任肿瘤放射治疗质控组组长; 荣获第四届“国之名医”优秀风范称号, 获中国抗癌协会科技二等奖, 省科技进步三等奖。从事临床肿瘤放疗工作 35 年, 擅长鼻咽癌、头颈部肿瘤、中枢神经系统肿瘤放疗及综合治疗。