

局部晚期鼻咽癌综合治疗的现状

黄璐¹ 综述, 郎锦义^{2△} 审校

(1. 西南医科大学, 四川 泸州 646000; 2. 四川省肿瘤医院, 成都 610041)

[摘要] 鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是亚洲地区常见的肿瘤疾病,放射治疗是主要的治疗方式。临床研究结果已证实同步放化疗为局部晚期鼻咽癌的标准治疗方案。随着现代影像技术、放疗技术的改进和放化疗综合治疗的临床应用,鼻咽癌的生存得到了明显的提高,远处转移仍是其主要失败模式。分子靶向药物联合放化疗的作用还处于研究阶段,结果令人期待。局部晚期患者系统性综合治疗的作用变得日益突出。

[关键词] 调强适形放疗;靶区勾画;生物靶区;自适应放疗;同步放化疗;分子靶向治疗

[中图分类号] R739.63;R730.5 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2016.02.011

鼻咽癌是中国南部和东南亚好发的恶性肿瘤,每年10万人中发病人数为15~50人^[1]。早期阶段单纯放疗的5年总生存率(overall survival, OS)达90%以上^[2],由于其生物学行为特殊,早期病变的症状和体征常不明显,约70%的患者确诊时已属于局部晚期(Ⅲ~Ⅳb American Joint Committee on Cancer AJCC 7th)。目前调强适形放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)的应用使局部晚期鼻咽癌的局部控制率(local control, LCR)及生存明显提高,远处转移是治疗失败的主要原因。随着影像学的发展和放射技术更新换代,对靶区的精细勾画及剂量雕刻日益严格。生物靶区(biological target volume, BTV)及生物适形放疗理念的提出,给鼻咽癌放射治疗提供了新的研究方向。自适应放疗(adaptive radiation therapy, ART)通过采集患者治疗中图像、剂量等反馈信息对原治疗计划重新优化,及时调整PTV和CTV的间距及处方剂量,使放射治疗更加精确化、个体化。基于多个Ⅲ期研究和Meta分析,以顺铂为基础的同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)是目前局部晚期鼻咽癌的标准治疗,而更有效,毒性更小的化疗方案及靶向治疗为晚期鼻咽癌患者提供新的治疗机会。

1 鼻咽癌放射治疗的进展

鼻咽癌在某些方面不同于非鼻咽的头颈部鳞癌。我国常见病理类型为低分化或未分化癌,放射

和化疗敏感性强,具有更明显的远处转移倾向^[3],因其复杂的解剖位置和周围危及器官的限制,目前国内肿瘤界公认放射治疗是鼻咽癌主要的根治手段。在过去的20年中,影像学和放射技术的进展,IMRT已成为鼻咽癌的放射治疗技术中的标准方式,它的优势在于剂量分布高度适形,对各分期的鼻咽癌,尤其是局部晚期患者颅底广泛侵犯,肿瘤贴近脊髓、脑干、视神经、视交叉等重要高危器官更显现其优势。Ⅲ、Ⅳ期患者5年OS分别为53%~80%、28%~61%^[4-6],并显示较低的放疗毒性反应^[6-8]。

1.1 IMRT 鼻咽癌靶区勾画方式

在制定鼻咽癌放疗计划中,靶区勾画、分次剂量、总剂量决定其治疗效果,对于晚期病例局部广泛侵犯者,高精度的靶区勾画尤为重要。现代成像和分辨技术高速发展,MRI比CT能更精确地提供肿瘤侵犯范围(如咽旁间隙、咽后区域及斜坡等)。目前,CT与MRI影像融合是确定鼻咽癌靶区的最佳手段。按照ICRU(国际辐射单位与测量委员会)第50、62文件准则,肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)勾画,基于临床、内镜和影像学检查的结合,目前少有争议。临床靶区(clinical target volume, CTV)确定在肿瘤控制和正常组织保护的取舍中起关键作用,其界定并没有统一规律,主要根据传统GTV外放和经验。基于鼻咽癌的进展规律的研究^[9]、CTV并非简单地将GTV均匀地外放一定边界,需综合颅底复杂精细局部解剖的关系,肿瘤生物学行为并结合头颈部影像学知识就每一个CT层面进行勾画。Liang等^[10]研究证实鼻咽癌周围分为高中低三个危险区域,受侵率由近向远逐渐减低,并且遵循一定的途径,双侧解剖结构同时受侵的几率低。Tang等^[11]

[收稿日期] 2015-10-19 **[修回日期]** 2016-02-16

[作者简介] 黄璐(1983-),女,陕西安康人,在读硕士研究生,主要从事肿瘤放疗研究工作。

[通讯作者] △郎锦义,博士生导师,教授, E-mail: langjy610@163.com

回顾性研究结果证实对于 NO 的鼻咽癌病例仅照射环状软骨下缘以上的颈部,不但没有降低无远处转移生存率(distal disease-free survival, DDFS),还可使甲状腺等正常组织得以很好的保护。基于上述规律选择性预防性照射 CTV 是可行的,可以更好地保护周围正常组织。Wang 和 Ng 等^[12-13]分别总结了 138 例和 193 例鼻咽癌患者治疗失败的原因,主要为远处转移,转移例数分别 26 例、23 例,在局部复发的病例中主要为野内复发(95% 剂量线以内),而在剂量较低边缘区内复发少见。结果间接证明各肿瘤治疗中心所定义的靶区完全足够,那么靶区是否过大值得深思。Lin 等^[14]提出了减少鼻咽癌靶区体积的勾画方法,测量 GTV-CTV2 的距离并进行数据分析,经过随访有很高的 5 年 OS、DFS、LC,分别是 80%、77% 和 95%。综上规律,CTV 勾画范围与鼻咽癌局部解剖结构肿瘤侵犯行为有关,非均匀性外扩 GTV,还需临床试验进一步探讨总结。

1.2 影像技术的进展对确定鼻咽癌靶区的影响

CT 和传统 MRI 只能检查肿瘤的形态学变化,随着新技术的发展,MRI 研究已步入分子影像学高度。磁共振弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)通过观察 DWI 图及表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)从而检测出与组织含水量改变相关的早期形态学及生理学变化,为病变的诊断,疗效评估与预后判断提供了全新的方法。有效的抗肿瘤治疗后 ADC 值会很快升高,且多早于形态学的改变。相反,当治疗后病灶 ADC 值较治疗前降低,则说明病灶的疗效欠佳^[15]。Qi 等^[16]研究表明,DWI 显示肿瘤的大小与手术病理最为接近,因此利用 DWI 能更准确地勾画鼻咽癌靶区。BTV 指由肿瘤生物学因素决定的靶区内放射敏感性不同的区域,如果能精确地勾画出这些区域,给予不同剂量的照射(生物调强),避免不必要的正常组织照射将获得理想的治疗增益比。PET/CT(正电子发射断层显像)是生物功能影像与解剖形态影像的优化组合,在此领域起着越来越重要的作用。研究较多的 18F-FDG(18F-脱氧葡萄糖)PET-CT 高代谢显像定位可以得到全面和准确的分期,进而改进和优化治疗计划的实施^[17]。通常 PET/CT 勾画的肿瘤靶区明显小于 MRI/CT 勾画的靶区,并不全部包含 MRI/CT 勾画区^[18]。尤其对于鼻咽癌局部晚期颅底侵犯的显示不及 MRI^[19],故无法取代 MRI 在颅底骨质破坏中的靶区勾画。张光林等^[20]将 67 例晚期鼻咽癌患者分为 3 组,A 组为 CT 引导的均匀剂量

的调强放射治疗组(CT-IMRT)(24 例),B 组为 CT 引导的同步加量调强放射治疗组(CT-SMART)(22 例),C 组为 FDG 高代谢显像引导的同步加量调强放射治疗组(HIG-SMART),采用 CT 与 PET-CT 融合图像勾画靶区评价。结果 B、C 组总有效率(overall response rate, ORR)均高于 A 组, $(P < 0.05)$ 。C 组 2 年局部 DFS 和 DDFS 均高于 A 组与 B 组,但与 A 组相比差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ 。可见 PET-CT 与 CT 同机图像融合技术勾画靶区是可行的,较 CT-IMRT 相比有改善生存的趋势,并未增加毒性反应。近年来 18F-FLT(18F-氟脱氧胸苷)作为一种能反映肿瘤细胞增殖状态的 PET 显像剂,具有较高的肿瘤敏感度和特异性,可作为 18F-FDG 的有益补充。王建平等^[21]探讨了 13 例鼻咽癌患者 18F-FLT/CT 与 CT 在显像鼻咽癌原发灶上有相似表现,较 18F-FDG 显像特异性更高已逐渐应用于临床。肿瘤病灶存在的乏氧细胞对放疗不敏感是放疗抵抗的重要原因,目前检测肿瘤乏氧的方法有多种:99mTc-HL91((4,9-氮杂 3,3,10,10-四甲基十二烷-2,22-二酮二脞)是一种非常有应用价值和前景的非硝基咪唑类的酮脞(AO)类乏氧组织显影剂。吴建国等^[22]对 12 例鼻咽癌初诊患者注射 99mTc-HL91 后应用计算机感兴趣区(ROI)分别勾画各时相的鼻咽肿瘤和颈部淋巴结(T)与对侧相应部位(N)的感兴趣区,计算 T/N 值结果始终高于平面图像 $(P < 0.01)$,而且图像更清晰。乏氧显像剂 18F-FMISO(8F-氟硝基咪唑)已广泛用于临床研究,但对显像鼻咽癌靶区的报道甚少。区晓敏等^[23]探讨 18F-FMISO PET/CT 引导下对鼻咽癌乏氧靶区进行同步加量的可行性,计算肿瘤肌肉摄取比值(tumor muscle ratio, TMR)、乏氧体积(hypoxia volume, HV)等参数, HV 为原发灶、阳性淋巴结内 $TMR \geq 1.3$ 的区域,并选取 5 名 HV 较大患者行同步加量研究:18F-FMISO PET/CT 与定位 CT 融合,采用阈值勾画法自动勾画 HV 乏氧靶区(GTVh)。原发灶 GTV 给予 70Gy/35 次, GTVh 分别给予 77Gy、84Gy、87.5Gy,结果 $TMR \geq 1.3$ 的 GTVh 重叠系数在 0~44% 之间。应用同步加量技术,可将鼻咽癌乏氧亚区的剂量从 70Gy 提高至 87.5Gy(提升 10%~25%),而正常组织基本满足剂量学限制,从剂量学上是可行的。综上,影像技术的进展,结构影像与功能影像互补运用将是未来确定靶区的重要手段。对于晚期鼻咽癌患者来说,IMRT 后局部失败可能的原因有:肿瘤负荷大根治剂量不够;肿瘤体积大中心血供不良造成细胞乏

氧;肿瘤细胞分布的不均一性及其固有的放射敏感性。如何更好地设计 BTV 尚需要进一步研究。

1.3 自适应放疗在鼻咽癌靶区设计中的作用

在鼻咽癌 IMRT 过程中由于肿瘤缩小、体质量减轻和患者外轮廓改变引起的靶区内实际接受剂量与计划剂量之间的“偏差”,会影响初始 IMRT 计划,考虑到以上变化,临床治疗中采用计划靶区(PTV)确保肿瘤组织没有被漏照^[24],但往往以更大范围的正常组织的受照为代价。局部晚期患者鼻灶灶外侵广泛,如不及时调整必引起正常组织放疗损伤。自适应放疗(adaptive radiation therapy, ART)能一定程度上修正靶区适形和风险器官的偏差^[25-28],Lu 等^[29]在鼻咽癌放疗 25 次时修改计划,初始计划“融合”到再次 MRI,并用变形配准法量化靶区剂量和靶体积变化,得出 ART 可使靶区剂量改善并使正常组织得到保护,尤其是脊髓和脑干的剂量与单程放疗比明显降低,确保在正常剂量控制以内。Wang 等^[30]发现鼻咽癌 IMRT 进行到后半阶段时脑干剂量改变明显,50%计划的正常组织超量,重新计划后均未超量。Hansen 等^[31]以 13 例局部晚期头颈部肿瘤为研究对象,在放疗第 19 次左右时重新行计划设计,发现新计划改善了靶区的 D99、D95 和 V93,所有患者脊髓的最大剂量均减少 0.2 ~ 15.4Gy ($P=0.003$),85%患者脑干的最大剂量减少 0.6 ~ 8.1Gy($P=0.007$)。可见在放疗过程中及时调整治疗计划不但可减少危及器官的剂量,而且也能提高靶区剂量。目前的相关研究病例数较少,缺乏长期的临床随访,ART 修改时机和次数报道不一。对于鼻咽癌晚期患者来说,及时修正靶区避免正常组织超量,提高局控及生存是未来治疗趋势。

1.4 放疗分割方式及剂量

鼻咽癌常规分割的外照射方案为 60 ~ 70Gy/30 ~ 35 次/6 ~ 7 周,放射生物学的发展显示常规分割放疗并不是最佳放疗模式。分割次数和总疗程时间会对放疗生物效应产生影响。IMRT 的应用使靶区总剂量得以提高,目前报道的肿瘤分割剂量分布在 2.12 ~ 2.5Gy^[32-34]。许多学者从生物学角度提出超分割及加速超分割等方法治疗鼻咽癌,以提高鼻咽癌的 LCR 及 OS,国内做了较多的研究。朱小东等^[35]的 Meta 分析中,后期加速超分割放疗不仅提高了 1、3 年鼻咽癌 LCR,还提高了 1、3 年 OS。李金伟^[36]等在 40 ~ 50Gy 以后给予研究组鼻咽部 1.5 Gy/次超分割治疗,总剂量 73 ~ 76 Gy,对照组仍按常规分割法,放疗至 70 ~ 76 Gy,总剂量相近,总疗

程缩短 0.5 ~ 1.5 周,研究组、对照组 5 年鼻咽肿瘤 LCR 分别为 86% (25/29)、59% (17/29) ($P=0.021$)。何震云等^[37]在超分割 1.2 Gy/次,48Gy/40 次后,采用加速超分割后 2 周 1.5 Gy/次,30 Gy/20 次,常规组和超分割后加速组 5 年 LCR 分别为 75.9%、87.6% ($P<0.05$),OS 分别为 58.0%、74.1% ($P<0.05$),晚期毒性反应差异无统计学意义。可见分割放疗技术同样适用于鼻咽癌,可使患者生存受益,还可通过其特殊剂量给予形式缩短总疗程。

2 同步放化疗的作用

目前以顺铂为基础的同步放化疗(CCRT)是局部晚期鼻咽癌的标准治疗。美国 0099 试验^[38]是第一个关于局部晚期鼻咽癌 CCRT 的 III 期随机试验,CCRT + 顺铂,5Fu 辅助化疗比单纯放疗 3 年 OS 提高了 31%,5 年 OS 明显改善, $P=0.001$ 。随后相同模式和相似放化疗剂量的其他 4 组临床随机试验^[39-42]证实了相似的结果。另外 3 组 CCRT(高剂量顺铂、每周低剂量顺铂及奥沙利铂) III 期随机试验^[43-45],5 年 OS 相比单纯放疗同样显示相同优势(P 值分别为 0.0022,0.049,0.01)。Baujat 等^[46]的 Meta 分析证实了同步放化疗在局部晚期鼻咽癌患者治疗中的价值,认为其系最有效的放化疗联合方式。以上研究奠定了顺铂为基础的同步放化疗在局部晚期鼻咽癌治疗中的地位。

3 CCRT + 辅助化疗的作用

在上述 8 项 CCRT 随机试验中^[38-45],有 3 组是 CCRT 试验^[43-46]。而其他 5 组是 CCRT + 辅助化疗试验^[38-42],这很难说明辅助化疗部分的获益情况,目前又缺乏证实辅助化疗作用的 Meta 分析。Chen 等 III 期随机试验中^[47],辅助化疗顺铂 + 氟尿嘧啶在 CCRT 后并没有提高局部晚期鼻咽癌的无失败生存率(failure-free survival, FFS),这项试验结果对比 0099 试验需要考虑的是:有 18% 的患者在实验组中实际上仅算同步化放疗,因为 CCRT + 辅助化疗的毒性反应使 20% 的患者中断治疗,49% 的患者剂量减少,完成治疗的患者 69% 治疗时间不同程度延长,患者治疗顺从性差限制了辅助化疗的应用,其治疗价值仍有广泛争议。辅助化疗的重要目的是预防远处转移,所以未来的相关研究应该集中在通过有效的生物标记物筛选出同步 CCRT 后仍有远处转移高风险的患者,进行辅助化疗才更有意义。Chan 等人^[48]报道,在同步 CCRT 治疗后 6 周,血浆 EB 病毒

DNA 仍高出检测水平的高风险患者,给予 6 个周期顺铂和吉西他滨辅助化疗可明显降低远处复发。此研究提示了局部晚期鼻咽癌患者行辅助化疗应遵循个体化原则,使治疗更有针对性并且避免不必要的毒性反应发生。关于有效的生物标记物的筛选及个体化模式也是今后临床课题研究的方向。

4 诱导化疗 + CCRT 的作用

和辅助化疗相比,诱导化疗 + CCRT 显示出更好的顺应性和耐受性。理论上来说,早期使用足够剂量的有效的细胞毒性药物,能够消除微转移,缩小原发肿瘤,给予接下来的放射治疗提供更有优势的照射范围,特别是针对局部晚期颅底广泛侵犯的患者提高局部控制率。Hui 等进行的 II 期试验^[49]结果显示,多西紫杉醇诱导 + 顺铂化疗联合 CCRT 治疗方案对于局部晚期鼻咽癌患者来说是可行的,实验组相对同步对照组 3 年 OS 为 94.1% 和 67.7% ($P=0.012$),主要的益处是降低远处转移率。希腊肿瘤协作治疗组的一项随机 II 期试验^[50],平均随访 55 个月,比较诱导化疗(顺铂,阿霉素,紫杉醇) + CCRT 与对照组 3 年无进展生存率(progression-free survival, PFS)分别为 64.5%、63.5% ($P=0.708$),3 年的 OS 分别为 66.6% 和 71.8% ($P=0.652$)。可见目前的研究结果对于诱导化疗治疗的效果仍不确定,还要待正在进行的、及以后更多的 III 期试验结果证实,其在 II 期试验中显示良好顺应性和可执行性,期待更精确可信的试验结果。

5 靶向治疗的作用

西妥昔单抗(C225, Cetuximab)是抗 EGFR 的单克隆抗体,为第 1 个被批准用于头颈部鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN)的分子靶向药物,单药及与其他治疗手段的联合在头颈部肿瘤中均取得较好疗效,目前 EGFR 拮抗剂主要有:西妥昔单抗、尼妥珠单抗等及小分子酪氨酸激酶抑制剂如:吉非替尼、索拉非尼等。研究最多的为西妥昔单抗,Bonner 等^[51]进行的试验具有重要临床意义。试验将 424 例局部晚期头颈部癌患者随机分为西妥昔单抗联合放疗组及单纯放疗组,中位生存期分别为 49 个月和 29.3 个月($P=0.005$),同时降低死亡风险率 27%,指出这是头颈部肿瘤治疗的一个重要方法。Ma 等^[52]报道的局部晚期鼻咽癌 II 期单中心研究结果显示:中位随访时间 31.8 个月,西妥昔单抗联合同期放化疗的 2 年

PFS 为 86.5%,2 年 OS 为 89.9%,我国 8 个肿瘤中心联合进行的一项 II 期临床试验^[53],运用西妥昔单抗联合同步放化疗对 100 例局部晚期鼻咽鳞癌患者进行了临床研究。2 年 OS,DFS,无远处转移生存率(distant metastasis-free survival, DMFS)分别为 91%,89% 和 89%。这两项 II 期试验显示较好的有效率和生存趋势,毒副作用可耐受。其他,血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth-factor receptor VEGFR)的表达与血管生成和转移有关,Lee 等^[54]进行的 II 期多中心试验(RTOG 0615)表明,贝伐单抗(抗 VEGF 药物) + 标准同步 CCRT 治疗局部晚期鼻咽癌是可行的,可延缓远处转移的发生,2 年 DMFS 为 90.8% (95% CI 82.2~99.5),2 年 PFS 为 74.7% (95% CI 61.8~87.6),2 年 OS 为 90.9% (95% CI 82.3~99.4)。综上,西妥昔单抗治疗头颈部鳞癌的效果是肯定的,目前尚未有西妥昔单抗联合 CCRT 治疗局部晚期鼻咽癌的 III 期临床试验结果,但可见优异的生存趋势。其他单克隆抗体药物也在进行初步的临床试验。

6 结 语

精确放疗是局部晚期鼻咽癌的主要治疗手段,局部侵犯广的晚期患者只有保证准确勾画靶区、严谨设计和剂量控制下才能真正使患者受益。IMRT 的发展使靶区内放疗剂量分布的物理适形达到了相当高的程度,而功能性影像学开创了一个生物适形的新时代,由物理适形和生物适形紧密结合的多维调强放疗必将成未来肿瘤放疗的发展趋势。为提高晚期鼻咽癌患者的生存率,放化疗综合治疗已成共识,同步放化疗已成为标准手段,诱导化疗 + 同期放化疗的组合方式似乎更有效。分子靶向治疗的加入使鼻咽癌治疗前景可观。未来个体化综合治疗将使更多局部晚期患者从中受益。

[参考文献]

- [1] Wee JT, Ha TC, Loong SL, et al. Is nasopharyngeal cancer really a "Cantonese cancer"? [J]. Chin J Cancer, 2010, 29(5): 517 - 526.
- [2] 辛玲玲, 尤庆山. 鼻咽癌的放疗和综合治疗[J]. 实用肿瘤学杂志, 2006, 20(4): 356 - 359.
- [3] Lee AW, Ng WT, Chan YH, et al. The battle against nasopharyngeal cancer. [J]. Radiother Oncol, 2012, 104(3): 272 - 278.
- [4] Leung TW, Tung SY, Sze WK, et al. Treatment results of 1070 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and failure patterns[J]. Head Neck, 2005, 27(7): 555 - 565.
- [5] Lee AW, Sze WM, Au JS, et al. Treatment results for nasopha-

- ryngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(4):1107-1116.
- [6] Lai SZ, LiWF, Chen L, et al. How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(3):661-668.
- [7] Lee NY, Le QT. New developments in radiation therapy for head and neck cancer: intensity-modulated radiation therapy and hypoxia targeting [J]. *Semin Oncol*, 2008, 35(3):236-250.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Liang SB, Sun Y, Liu LZ, 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.
- [11] Tang L, Mao Y, Liu L, et al. The volume to be irradiated during selective neck irradiation in nasopharyngeal carcinoma: analysis of the spread patterns in lymph nodes by magnetic resonance imaging [J]. *Cancer*, 2009, 115(3):680-688.
- [12] Wang J, Shi M, Hsia Y, et al. Failure patterns and survival in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiation in Northwest China: a pilot study [J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7(1):2.
- [13] Ng WT1, 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.
- [14] Lin S, Pan J, Han L, et al. Update report of nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy and hypothesis of the optimal margin [J]. *Radiat Oncol*, 2014, 110(3):385-389.
- [15] Vandecaveye V, Dirix P, De Keyser F, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging early after chemoradiotherapy to monitor treatment response in head-and-neck squamous cell carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(3):1098-1107.
- [16] Qi LP, Zhang XP, Tang L, et al. Using diffusion-weighted MR imaging for tumor detection in the collapsed lung: a preliminary study [J]. *Eur Radiol*, 2009, 19(2):333-341.
- [17] Hung GU, Wu IS, Lee HS, et al. Primary tumor volume measured by FDG PET and CT in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Clin Nucl Med*, 2011, 36(6):447-451.
- [18] 孔旭东, 杨伟强, 张健, 等. 基于 PET-CT 与 MRI-CT 融合图像的鼻咽癌 IMRT 剂量学特点比较 [J]. *中国医学物理学杂志*, 2013, 30(5):4413-4416.
- [19] Zhang SX, Han PH, Zhang GQ, et al. Comparison of SPECT/CT, MRI and CT in diagnosis of skull base bone invasion in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Biomed Mater Eng*, 2014, 24(1):1117-1124.
- [20] 张光林, 王建设, 王旭东, 等. 18F-FDG PET-CT 引导下靶区勾画在同期推量调强放疗联合化疗治疗局晚期鼻咽癌的疗效观察 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 12(14):185-189.
- [21] 王建平, 翟小明, 邓胜明, 等. 18F-FDG PET-CT 显像在肿瘤分期和治疗策略中的应用 [J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(12):1447-1449.
- [22] 吴建国, 李金高. 鼻咽癌 99mTc-HL91 乏氧显像与 HIF-1 α 的相关性研究 [J]. *实用癌症杂志*, 2010, 7(4):354-357.
- [23] 区晓敏. 18F-FMISO PET/CT 在鼻咽癌临床应用中的研究 [D]. 上海:复旦大学, 2012, 1-73.
- [24] International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy. (supplement to ICRU Report 50) [R]. Bethesda, MD: ICRU, 1999.
- [25] Wu Q, Chi Y, Chen PY, et al. Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(3):924-932.
- [26] Schwartz DL, Garden AS, Thomas J, et al. Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(3):986-993.
- [27] Loo H, Fairfoul J, Chakrabarti A, et al. Tumour shrinkage and contour change during radiotherapy increase the dose to organs at risk but not the target volumes for head and neck cancer patients treated on the TomoTherapy HiArt™ system [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2011, 23(1):40-47.
- [28] Capelle L, Mackenzie M, Field C, et al. Adaptive radiotherapy using helical tomotherapy for head and neck cancer in definitive and postoperative settings: initial results [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2012, 24(3):208-215.
- [29] Lu J, Ma Y, Chen J, et al. Assessment of anatomical and dosimetric changes by a deformable registration method during the course of intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. 2014, 55(1):97-104.
- [30] Wang W, Yang H, Hu W, et al. Clinical study of the necessity of replanning before the 25th fraction during the course of intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(2):617-621.
- [31] Hansen EK, Bucci MK, Quivey JM, et al. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(2):355-362.
- [32] 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 BM Phys*, 2002, 53(1):12-22.
- [33] 杜镭, 马林, 冯林春, 等. 121 例鼻咽癌螺旋断层治疗结果分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2012, 12(2):97-100.
- [34] Du C, Ying H, Zhou J, et al. Experience with combination of docetaxel, cisplatin plus 5-fluorouracil chemotherapy, and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18(3):464-471.
- [35] 朱小东, 黄志碧, 曲颂, 等. 鼻咽癌后程加速超分割放射治疗

- 的循证医学研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2008, 15(1): 16 - 24.
- [36] 李金伟, 李小波, 肖海, 等. 鼻咽癌后程加速超分割放疗的远期疗效分析[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(14): 851 - 854.
- [37] 何霞云, 郭小毛, 章真, 等. 鼻咽癌常规和超分割后加速放疗的疗效分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2003, 8(4): 392 - 395.
- [38] Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099 [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(4): 1310 - 1317.
- [39] 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.
- [40] Lee AW, Tung SY, Chua DT, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(15): 1188 - 1198.
- [41] 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.
- [42] Lee AW, Tung SY, Chan AT, et al. A randomized trial on addition of concurrent-adjuvant chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Radiat Oncol*, 2011, 98(1): 15 - 22.
- [43] 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.
- [44] Chan AT, Ngan RK, Teo PM, 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.
- [45] Zhang L, Zhao C, Peng PJ, 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.
- [46] Baujat B, Audry H, Bourhis J, 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.
- [47] 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): 163 - 171.
- [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] Hui EP, Ma BB, Chan AT, 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.
- [50] Fountzilias 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 [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(2): 427 - 435.
- [51] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck [J]. *N Engl J Med*, 2006, 3(54): 567 - 578.
- [52] Ma BB, Kam MK, Leung SF, et al. A phase II study of concurrent cetuximab-cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(5): 1287 - 1292.
- [53] Chen CY, Zhao C, Gao L, et al. An open-labeled, multicentric clinical study of cetuximab combined with intensity-modulated radiotherapy (IMRT) plus concurrent chemotherapy in locoregionally advanced (LA) nasopharyngeal carcinoma (NPC): a 2-year follow-up report. 2012 ASCO Annual Meeting [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 Suppl: 5535.
- [54] Lee N, Zhang Q, Kim J, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): 172 - 180.