

临床研究

DOI: 10.11699/cyxh20130828

新辅助化疗治疗晚期鼻咽癌的系统评价

余 林¹, 沈 艾², 刘 锐², 魏续福², 吴忠均²

(重庆医科大学附属第一医院 1. 耳鼻咽喉科; 2. 普外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)被广泛应用于晚期鼻咽癌的治疗,但其疗效却受到争议。因此,本系统评价旨在评估 NACT 的有效性及其安全性。**方法:**计算机检索 Pubmed, Embase, Cochrane Library 数据库 2013 年 4 月 1 日之前的数据。只纳入以 NACT 为变量的随机对照试验。**结果:**7 篇随机对照试验共 1 463 名患者进入本系统评价。Meta 分析显示 NACT 能明显延长患者的无瘤生存期[风险比(hazard ratio, HR):0.74, 95%置信区间(confidence interval, CI)(0.64, 0.86), $P<0.001$]及总生存期[HR:0.81, 95%CI(0.68, 0.96), $P=0.013$],降低肿瘤局部复发率[相对风险比(relative risk, RR):0.80, 95%CI(0.67, 0.97), $P=0.022$]及远处转移率[RR:0.70, 95%CI(0.58, 0.85), $P<0.001$]。但 NACT 不明显增加治疗相关的死亡率($P=0.806$)。NACT 过程中 3~4 级并发症发生率较高的是脱发(46.4%)、恶心/呕吐(20.1%)、中性粒细胞减少(35.9%),但 NACT 并不明显增加放疗或同期放化疗后的严重并发症发生率。**结论:**NACT 对于晚期鼻咽癌患者是安全有效的。

【关键词】新辅助化疗;放疗;鼻咽癌;系统评价

【中国图书分类法分类号】R762

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-05-17

作者介绍:余 林, Email: 370885467@qq.com,

研究方向:鼻咽癌的防治。

通信作者:吴忠均, Email: wzjtcy@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81171562)。

明显缩短拔管时间,同时患者能保持比较稳定的血流动力学,且不增加恶心呕吐、谵妄等发生率,具有较好的安全性。进一步的研究可期待更大的样本量及 ASA 分级更高患者的观察研究。

参 考 文 献

- [1] Murphy G S. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period[J]. *Minerva Anestesiologica*, 2006, 72(3): 97-109.
- [2] Murphy G S, Szokol J W, Marymont J H, et al. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit[J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(1): 130-137.
- [3] Ely E W, Inouye S K, Bernard G R, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU)[J]. *JAMA*, 2001, 286(21): 2703-2710.
- [4] Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty J, et al. Residual curarization in the recovery room after vecuronium[J]. *Br J Anaesth*, 2000, 84(3): 394-395.
- [5] Naguib M, Kopman A F, Ensor J E. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization: a meta-analysis[J]. *Br J Anaesth*, 2007, 98(3): 302-316.

- [6] Kopman A F, Yee P S, Neuman G G. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers[J]. *Anesthesiology*, 1997, 86(4): 765-771.
- [7] Baurain M J, Demovoi B S, D'Hollander A A, et al. Is recovery of neuromuscular transmission complete after the use of neostigmine to antagonize block produced by rocuronium, vecuronium, atracurium and pancuronium?[J]. *Br J Anaesth*, 1996, 77(4): 496-499.
- [8] Baurain M J, Demovoi B S, D'Hollander A A, et al. The influence of atropine dose on recovery from vecuronium-induced neuromuscular blockade[J]. *Anesthesiology*, 1992, 77(1): 17-20.
- [9] Baillard C, Clec'h C, Catineau J, et al. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management[J]. *Br J Anaesth*, 2005, 95(5): 622-626.
- [10] Suzuki T, Mizutani H, Ishikawa K, et al. Epidurally administered mepivacaine delays recovery of train-of-four ratio from vecuronium-induced neuromuscular block[J]. *Br J Anaesth*, 2007, 99(5): 721-725.
- [11] Chhibber A K, Lustik S J, Thakur R, et al. Effects of anticholinergics on postoperative vomiting, recovery, and hospital stay in children undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy[J]. *Anesthesiology*, 1999, 90(3): 697-700.
- [12] Cheng C R, Sessler D I, Apfel C C. Does neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting?[J]. *Anesth Analg*, 2005, 101(5): 1349-1355.

(责任编辑:关蕴良)

A systematic review of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced nasopharyngeal carcinoma

YU Lin¹, SHEN Ai², LIU Rui², WEI Xufu², WU Zhongjun²

(1. Department of Otolaryngology; 2. Department of General Surgery,
The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in the treatment of advanced nasopharyngeal carcinoma. **Methods:** Literature was searched online in Pubmed, Embase, Cochrane Library before April 1st, 2013. Only randomized controlled trials (RCTs) with regard to NACT were included. **Results:** A total of 7 trials with 1 463 cases were included. Meta analyses demonstrated that NACT significantly improved the recurrence-free survival (HR: 0.74, 95% CI: 0.64, 0.86, $P < 0.001$) and overall survival (HR: 0.81, 95% CI: 0.68, 0.96, $P = 0.013$), decreased the locoregional recurrence (RR: 0.80, 95% CI: 0.67, 0.97, $P = 0.022$) and the distant metastasis (RR: 0.70, 95% CI: 0.58, 0.85, $P < 0.001$). During NACT, the common grade 3–4 adverse events were hair loss (46.4%), nausea/vomiting (20.1%), neutropenia (35.9%). However, NACT didn't increased the treatment-related death ($P = 0.806$) and grade 3–4 adverse events after treatments. **Conclusions:** NACT is an effective and safe modality for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma.

[Key words] neoadjuvant chemotherapy; radiotherapy; nasopharyngeal carcinoma; systematic review

鼻咽癌是世界上发病率相对较低的癌症, 每年约有 80 000 新增病例, 但鼻咽癌有其独特的地理分布, 在中国、南亚、北印度、北非部发病率较高, 尤其在中国的南方地区高发^[1]。EB 病毒感染是鼻咽癌的主要致病因素。另外, 环境因素、吸烟也是鼻咽癌的病因^[2]。由于鼻咽部的解剖位置、其癌细胞的生物学特性, 鼻咽癌目前的主要治疗方式为放射治疗^[3]。但由于癌症早期就可能发生微小转移灶, 因此单存的放射治疗并不是理想的治疗方案。大量实验证实化疗对鼻咽癌较敏感, 因此全身化疗、化疗结合放疗的方式也被逐渐应用于鼻咽癌的治疗^[4–5]。其中, 新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NACT) 是一种较理想的策略, 它可以杀灭癌周和远处的微小转移灶, 缩小肿瘤的体积, 为局部的放射治疗提供更好的辐照范围^[3]。但目前关于 NACT 的研究结论不一。一些研究认为尽管 NACT 能减少远处转移率, 它对患者的总生存率无明显影响^[6–7]。而另一些文献则认为 NACT 能明显延长患者的生存期^[8–9]。因此, 本系统评价主要评估 NACT 对鼻咽癌患者的有效性和安全性。

1 材料与方法

1.1 研究目的

(1) 主要评估 NACT 对晚期鼻咽癌患者的有效性: 总体生存优势、总无瘤生存优势、肿瘤局部复发风险及远处转移风险; (2) 次要评估 NACT 的安全性: 治疗相关的死亡风险和治疗后的并发症。

1.2 检索策略

将新辅助化疗、诱导化疗、鼻咽癌的英文翻译主题词作为检索关键词, 以 “neoadjuvant chemotherapy” or “induction chemotherapy” and “nasopharyngeal carcinoma” 作为检索式, 在线检索 Pubmed、Embase、Cochrane library 数据库的数据, 检索时间截止 2013 年 4 月 1 日。

1.3 入选标准

① 治疗对象必须是经病理或细胞学检查确诊的局部晚期鼻咽癌患者 (无远处转移灶); ② 文献中必须以 NACT 为研究变量, 即 NACT 结合放疗对比单纯放疗, 或者 NACT 结合化疗对比单纯化疗; ③ 必须是随机对照试验。④ 纳入试验必须有 2 个评价指标: 总生存期 (随机化分配入组后至患者任何原因死亡) 和总无瘤生存期 (随机化分配入组后至患者复发或死亡)。

1.4 排除标准

① 综述、个案报告、无对照组、回顾性的研究; ② 不以新辅助化疗为研究变量的试验; ③ 未报告有效性即总生存期的文献。

1.5 文献质量评价

参照 Cochrane 协作组的文献质量评价手册^[10], 2 个系统评价员分别独立地对文献质量进行评价。如出现异议, 则通过讨论得出一致的结论。

1.6 数据提取

2 个独立的系统评价员分别从文献中提取文献的基线资料、有效性、安全性等数据, 部分数据应用 Parmar 提供且 Cochrane 协作组允许的方法提取^[10–11]。

1.7 统计方法

对于生存分析数据, 以合并的风险比 (hazard ratio, HR) 及 95% 的置信区间 (confidence interval, CI) 作为结果报告^[12]。

对于二分类数据,以合并的相对风险比(relative risk,RR)及其 95%CI 做为结果报告。对于单组数据,以合并的事件发生率及其 95%CI 为结果报告。基于卡方检验的 Q 统计量用来评估研究间的异质性;由于纳入的研究数量较少,根据 Cochrane 协作组的建议设定 $P<0.1$ 或 $P>50\%$ 视为研究间有异质性^[13]。若研究间存在异质性,则通过敏感性分析或亚组分析找出异质性可能的来源。如果研究间存在显著异质性,则采用 D-L 随机效应模型进行 Meta 分析^[14],否则采用固定效应模型。Begg 及 Egger 检验方法评估纳入的文献是否存在发表偏倚^[15-16]。 $P<0.05$ 则认为结果有统计学意义。所有的统计运算均通过 STATA 12.0 完成。论文的报告依据 Cochrane 协作组提供的的系统评价手册完成^[10]。

2 结 果

2.1 文献的选择

经过计算机检索相应数据库后,总计 281 篇文献被检出,其中符合本系统评价的文献 7 篇,全为随机对照试验,共有 1 463 名患者纳入本系统评价^[9,17-22]。所纳入文献的基线资料如表 1。

2.2 文献质量评价

经 2 个独立的系统员评价,所有纳入文献均具有不清楚或较低偏倚,主要是纳入的文献未报告相应的患者分配是否隐瞒、治疗措施是否实施双盲、结果是否为盲法评估。但由于治疗方式的特殊性,双盲是不太可能完成的。Chua 等^[18]的试验由于有 48 例患者或未接受任何治疗或违反协议,可能引起减员偏倚。具体的风险评估见图 1。

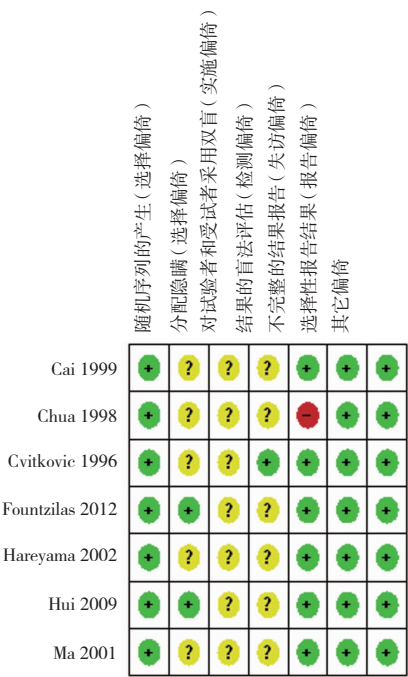


图 1 纳入文献风险偏倚图

Fig.1 Risk bias of each included trials

2.3 有效性

2.3.1 总体生存优势 所有纳入的文献均报告了生存相关的数据,合并的结果显示,NACT 能使鼻咽癌患者受益,HR: 0.81,95%CI(0.68,0.96), $P=0.013$, $I^2=0.0\%$ (图 2)。Begg 及 Egger 检验未发现发表偏倚($P_B=0.548$, $P_E=0.241$)(图 3)。

2.3.2 总体无瘤生存优势 全部纳入的文献报告了无瘤生存相关的数据,Meta 分析结果显示,NACT 能使鼻咽癌患者

表 1 纳入文献基线资料
Tab.1 Baseline characteristic of included trials

文献	治疗对象	治疗方式	病例数	NACT方案	放疗剂量	中位随访期(月)
Cvitkovic 1996	UICC IV期, ≥N2, M0	NACT+放疗	171	争光霉素 + 表柔比星 + 顺铂 × 3 疗程	鼻咽部: 65~70 Gy	49
		放疗	168	无	颈部 + 淋巴结: 50~65 Gy	49
Chua 1998	Ho's III~IV 期, N ≥ 3 cm	NACT+ 放疗	134	顺铂 + 表柔比星 × 2 疗程	鼻咽部: 66~74 Gy	30
		放疗	152	无	颈部: 60~76 Gy	30
Cai 1999	中国 1992 分期, ≥N2	NACT+ 放疗	43	顺铂 + 5-Fu × 2~3 疗程	鼻咽部: 65~80 Gy	36
		放疗	43	无	颈部: 58~72 Gy	36
Ma 2001	中国 1992 分期, III~IV 期	NACT+ 放疗	228	顺铂 + 争光霉素 + 5-Fu × 2~3 疗程	鼻咽部: 68~72 Gy	62
		放疗	228	无	颈部: 60~62 Gy	62
Hareyama 2002	无远处转移的局部晚期	NACT+ 放疗	40	顺铂 + 5-Fu × 2 疗程	鼻咽部: 66~68 Gy	49
		放疗	40	无	淋巴结: 66~68 Gy	49
Hui 2009	UICC III~IV B 期	NACT+ 同期放化疗 (顺铂)	34	多西泰索 + 顺铂 × 2 疗程	鼻咽部: 66 Gy	51.6
		同期放化疗 (顺铂)	31	无		51.6
Fountzilas 2012	AJCC II B~IV B 期	NACT+ 同期放化疗 (顺铂)	72	顺铂 + 表阿霉素 + 紫杉醇 × 3 疗程	鼻咽部: 66~70 Gy	55
		同期放化疗 (顺铂)	69	无	颈部 + 淋巴结: 50~70 Gy	55

5-Fu: 5- 氟尿嘧啶

无瘤生存期明显延长, $HR: 0.74, 95\%CI(0.64, 0.86), P < 0.001, I^2 = 0.0\%$ 。Begg 及 Egger 检验未发现发表偏倚 ($P_B = 0.764, P_E = 0.834$) (图 4)。

2.3.3 肿瘤局部复发风险 所有纳入的文献均报告了局部肿瘤复发的数据, 但合并的结果显示, NACT 能明显减少鼻咽癌患者的局部复发率, $RR: 0.80, 95\%CI(0.67, 0.97), P = 0.022, I^2 = 41.0\%$ 。Begg 及 Egger 检验未发现发表偏倚 ($P_B = 0.260, P_E = 0.101$) (图 5)。

2.3.4 远处转移风险 纳入的文献均报告了肿瘤远处转移的数据, 合并的结果显示, NACT 能明显降低鼻咽癌患者的远处复发风险, $RR: 0.70, 95\%CI(0.58, 0.85), P < 0.001, I^2 = 0.0\%$ 。Begg 及 Egger 检验未发现发表偏倚 ($P_B = 0.230, P_E = 0.218$) (图 6)。

2.4 安全性

2.4.1 治疗相关的死亡风险 3 篇文献报告了治疗相关的死亡风险, Meta 分析显示, NACT 不明显增加放疗或放化疗相关的死亡风险。 $RR: 1.33, 95\%CI(0.13, 13.32), P = 0.806, I^2 = 59.1\%$ (图 7)。

2.4.2 治疗后的并发症 并发症主要采用美国国家癌症研究中心的不良事件常用术语标准评估^[23]。本系统评价主要研究治疗过程中及治疗过程后的严重并发症(3~4 级)。Meta 分析显示, NACT 过程中出现的并发症, 以脱发(46.4%)、恶心呕吐(20.1%)、中性粒细胞减少(35.9%)为主(表 2)。Meta 分析显示 NACT 并不明显增加患者放疗或放化疗后的并发症发生率(表 3)。

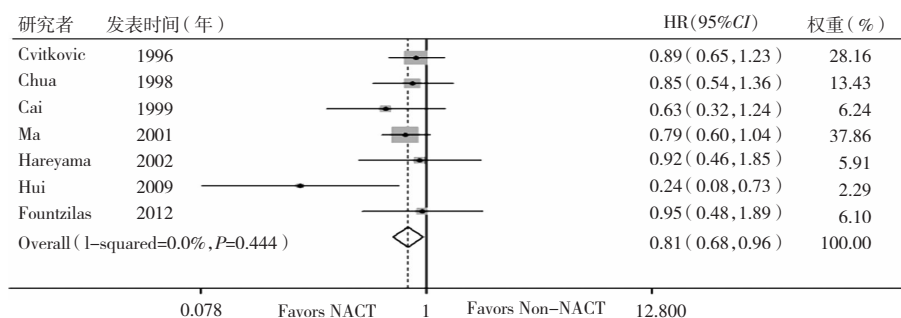


图 2 总生存优势的 Meta 分析
Fig.2 Meta analysis of overall survival

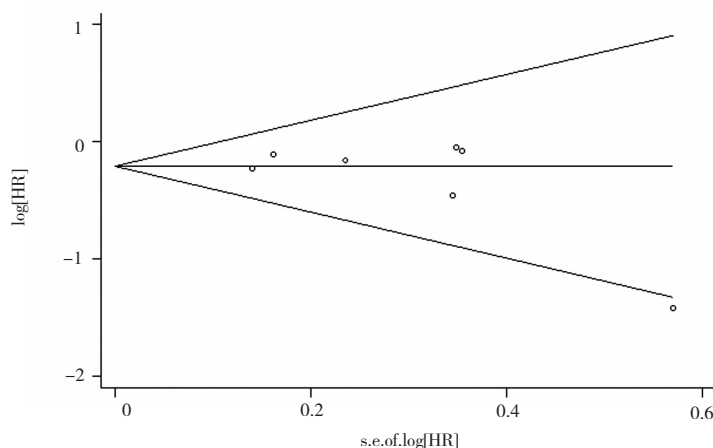


图 3 Begg's 法文献发表偏倚漏斗图
Fig.3 Begg's funnel plot of publication bias

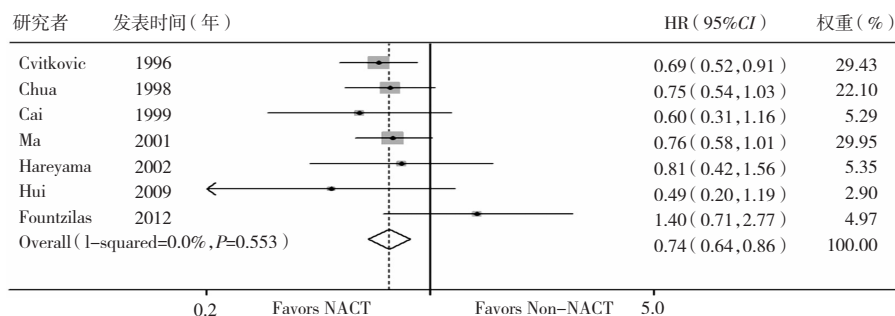


图 4 总无瘤生存优势的 Meta 分析
Fig.4 Meta analysis of overall recurrence-free survival

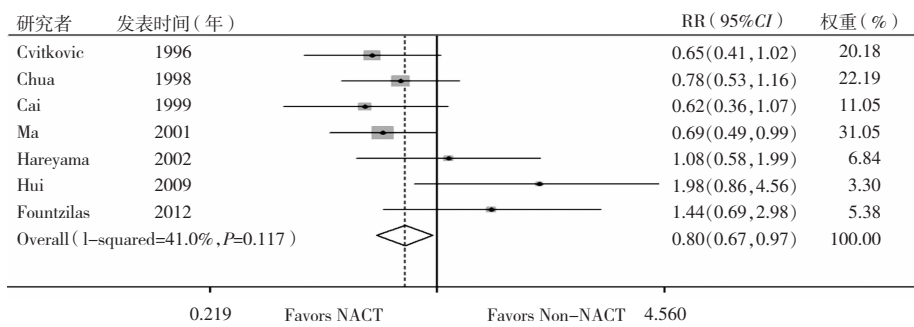


图 5 肿瘤局部复发风险的 Meta 分析

Fig.5 Meta analysis of tumor local recurrence

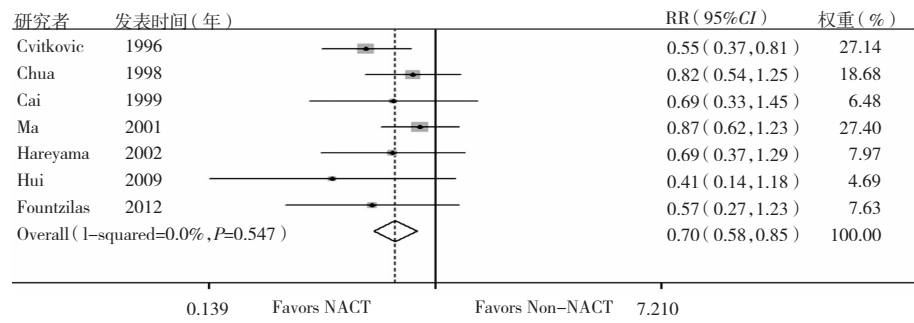
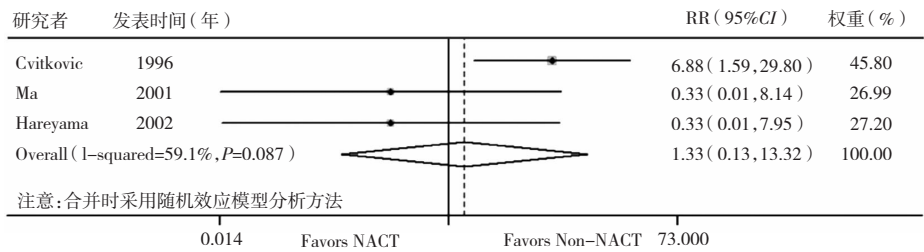


图 6 肿瘤远处转移风险的 Meta 分析

Fig.6 Meta analysis of tumor distant metastasis



注意:合并时采用随机效应模型分析方法

图 7 治疗相关的死亡风险的 Meta 分析

Fig.7 Meta analysis of treatment-related death

表 2 NACT 过程中 3~4 级并发症发生率			
Tab.2 Incidences of grade 3~4 adverse events during neoadjuvant chemotherapy			
并发症	试验	事件发生率 (95%CI)	P 值
恶心/呕吐	6	20.1 (10.0, 36.2)	0.002
贫血	3	2.4 (1.3, 4.4)	0.000
乏力	2	3.7 (1.0, 12.0)	0.000
脱发	2	46.4 (18.4, 76.8)	0.281
白细胞减少症	2	3.3 (1.9, 5.8)	0.000
血小板减少症	3	2.1 (0.4, 9.6)	0.000
中性粒细胞减少	3	35.9 (3.4, 90.0)	0.268
中性粒细胞减少性发热	3	6.1 (3.4, 10.6)	0.000
肾毒性	1	8.8 (5.4, 14.0)	

表 3 NACT 与非 NACT 治疗后的 3~4 级并发症的 Meta 分析			
Tab.3 Meta analyses of grade 3~4 adverse events after NACT treatment and non NACT treatment			
并发症	试验	RR (95%CI)	P 值
恶心/呕吐	3	1.20 (0.65, 2.22)	0.556
乏力	2	0.93 (0.09, 9.91)	0.951
黏膜炎	4	0.92 (0.70, 1.20)	0.520
贫血	2	1.38 (0.12, 16.07)	0.799
白细胞下降	1	0.85 (0.49, 1.47)	0.556
血小板减少症	2	6.12 (1.42, 26.35)	0.015
中性粒细胞减少	2	1.01 (0.24, 4.20)	0.992
中性粒细胞减少性发热	2	0.56 (0.07, 4.46)	0.586

3 讨 论

鼻咽部位置隐蔽,早期症状不明显,故发现时已出现远处转移、神经侵犯症状。鼻咽癌对射线相

当敏感,因此放疗成为了鼻咽癌的主要治疗方式。有文献指出,对 I~VI B 期的患者接受单纯的放射治疗后的 2 年无瘤生存率及生存率分别为 92.6%和 80.2%,但它仍有 14.7%的远处转移率和 2.9%的局部

复发率^[24]。因此,放疗联合其它的治疗方式可能是一种较理想的方案。鼻咽癌细胞对化疗药物尤其是铂类药物也相当敏感,文献[25]指出,放疗与化疗药物联合的方式可使局部Ⅲ、Ⅳ期鼻咽癌获得 69%及76%的 3 年无瘤生存率和总生存率。但大量的文献指出,辅助化疗仅能减少肿瘤的局部复发率,并不能延长患者的生存期^[25-26]。由于辅助化疗仅是术后应用,而放疗时肿瘤细胞及血管受到破坏,不利于化疗药物到达转移灶。最近的研究表明,早期肿瘤即刺激肿瘤细胞发生转移,但由于微小转移灶受到优势(主要的)肿瘤细胞分泌的细胞因子压制而未能形成明显的肿瘤结节,而局部的放疗方式杀灭了优势肿瘤后,远处的微小转移灶由于抵制它生长的细胞因子减少而出现强烈反弹生长^[27],大大降低了化疗的作用。而 NACT 能在放疗前行全身化疗,一方面能杀灭远处转移的微小的可能的潜在的转移灶,另一方面 NACT 能减少肿瘤的体积,增加放疗的敏感性。因此,NACT 结合放疗或放化疗的方式可能是一种更理想的方式。文献[9]指出,NACT[2 个疗程每 3 周 1 次的多西泰索(75 mg/m²)和顺铂(75 mg/m²)]结合放化疗[顺铂 40 mg/(m²·周)]治疗后,Ⅲ、Ⅳ期鼻咽癌患者的 3 年无瘤生存率与总生存率分别为 88.2%和 94.1%,明显较单纯行放化疗(59.5%和 67.7%)的患者高。且本系统评价显示,对于局部晚期鼻咽癌患者,NACT 患者能明显减少肿瘤局部复发率及远处转移率,延长患者的无瘤生存期及总生存期。虽然 Hui 等^[9]及 Fountzilias 等^[21]的研究显示 NACT 并不能明显减少鼻咽癌患者的局部复发率,但这可能是由于他们在治疗时应用了同期放化疗技术以及在放疗时应用了调强适形放疗,而同期放化疗和调强适形放疗具有较好的肿瘤局部控制作用^[28-29]。

由于化疗药物是细胞周期抑制药物,对全身的新生细胞出现杀灭或抑制,可导致一系列的并发症,NACT 结合放疗或放化疗的方式安全性也受到质疑。本系统评价显示,NACT 治疗过程中和治疗后的主要并发症仍为化疗常见并发症,如脱发、恶心/呕吐、中性粒细胞减少等。NACT 后进行放疗或放化疗与单独进行放疗或放化疗的严重并发症除了血小板减少的风险有差异外,其它严重并发症包括治疗相关的死亡风险方面无明显差异,这可能是由于化疗药物的骨髓抑制作用导致的^[9,21]。

最后,本研究组期望本系统评价的证据能够对临床决策作出依据;第一,所纳入文献均为随机对照试验,各试验无明显的高偏倚风险。第二,所有文献质量的评估、数据的提取均由两个独立的系统评价员严格完成。第三,合并的数据采用生存分析的风险比进行,考虑到了截尾数据的因素,且具有统计学意义,可信度较高。

4 结 论

NACT 能明显减少鼻咽癌患者的肿瘤局部复发率及远处转移率,延长无瘤生存期及总生存期。NACT 无显著增加与治疗相关的死亡及严重并发症的作用。

参 考 文 献

- [1] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] Newton R, Carpenter L, Casabonne D, et al. A prospective study of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and Epstein-Barr virus in adults with human immunodeficiency virus-1[J]. Br J Cancer, 2006, 94(10): 1504-1509.
- [3] Xu T, Li Z M, Gu M F, et al. Primary nasopharyngeal adenocarcinoma: a review[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2012, 8(2): 123-131.
- [4] Decker D A, Drelichman A, Al-Sarraf M, et al. Chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a ten-year experience[J]. Cancer, 1983, 52(4): 602-605.
- [5] 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.
- [6] Chua D T, Ma J, Sham J S, 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.
- [7] Liang Z G, Zhu X D, Tan A H, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy with or without adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: meta-analysis of 1,096 patients from 11 randomized controlled trials[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(1): 515-521.
- [8] Oh J L, Vokes E E, Kies M S, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal cancer[J]. Ann Oncol, 2003, 14(4): 564-569.

- [9] Hui E P, Ma B B, Leung S F, 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.
- [10] Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011) [EB/OL]. The Cochrane Collaboration [2011]. <http://handbook.cochrane.org/>.
- [11] Parmar M K, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints [J]. *Stat Med*, 1998, 17(24): 2815-2834.
- [12] Spruance S L, Reid J E, Grace M, et al. Hazard ratio in clinical trials [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(8): 2787-2792.
- [13] Higgins J P, Thompson S G, Deeks J J, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses [J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560.
- [14] DerSimonian R, Kacker R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: an update [J]. *Contemp Clin Trials*, 2007, 28(2): 105-114.
- [15] Begg C B, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias [J]. *Biometrics*, 1994, 50(4): 1088-1101.
- [16] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629-634.
- [17] No authors listed. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (> or = N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International Nasopharynx Cancer Study Group. VUMCA I trial. [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 35(3): 463-469.
- [18] Chua D T, Sham J S, 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. Asian-Oceanian Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group [J]. *Cancer*, 1998, 83(11): 2270-2283.
- [19] Ma J, Mai H Q, Hong M H, 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.
- [20] 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.
- [21] Fountzilas 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.
- [22] 蔡长青, 王 甦, 廖万清, 等. 新辅助化疗后放射治疗 >N2 期鼻咽癌的临床研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 1999, 26(6): 420.
- Cai C Q, Wang S, Liao W Q. Neoadjuvant chemotherapy (plus radiotherapy) in the treatment of patients with N2 nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 1999, 26(6): 420.
- [23] Basch E, Iasonos A, McDonough T, et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(11): 903-909.
- [24] Lee N, Harris J, Garden A S, 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.
- [25] Hu W, Ding W, Yang H, et al. Weekly paclitaxel with concurrent radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Radiation Oncol*, 2009, 93(3): 488-491.
- [26] Lee A W, Tung S Y, Chua D T, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs. radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(15): 1188-1198.
- [27] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [28] Chen Q Y, Wen Y F, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(23): 1761-1770.
- [29] Wang R, Wu F, Lu H, et al. Definitive intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: long-term outcome of a multicenter prospective study [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(1): 139-145.

(责任编辑: 关蕴良)