

基于 MRI 的淋巴结包膜侵犯与鼻咽癌 3DRT 的预后关系

张相国 梁思贤 潘素明 徐晓南 程英 黄菊红 王教成 马红霞

512026 韶关, 汕头大学医学院附属粤北人民医院放疗科(张相国、梁思贤、潘素明、徐晓南、黄菊红、王教成、马红霞), 影像科(程英)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.06.003

【摘要】 目的 探讨基于 MRI 的鼻咽癌患者区域淋巴结包膜侵犯的临床特征与鼻咽癌 3DRT 的预后关系。**方法** 收集 2009 年—2013 年间本院 477 例采用 3DRT 初治鼻咽癌患者资料, 分析患者区域淋巴结包膜侵犯的临床特征及预后关系。**结果** 区域淋巴结包膜侵犯组 216 例, 无包膜侵犯组 261 例。有包膜侵犯和无包膜侵犯组的中位生存期分别为 38.5 个月和 39.0 个月, 3 年 OS、PFS、LRFS、DMFS 分别为 81.9%、65.8%、87.8%、80.3% 和 90.7%、85.0%、95.8%、92.9% ($P=0.000$)。单因素分析结果显示 N 分期及淋巴结包膜侵犯是影响鼻咽癌患者 OS、PFS、LRFS 及 DMFS 的重要影响因素 ($P=0.000\sim 0.004$), 而 T 分期、TNM 分期与鼻咽癌患者 OS、PFS、DMFS 相关 (P 均 = 0.000)。Cox 模型多因素分析显示 T 分期是影响鼻咽癌患者生存的预测因子, 淋巴结包膜侵犯是影响鼻咽癌患者 PFS、LRFS、DMFS 因素。**结论** 淋巴结包膜侵犯患者容易出现局部复发或远处转移, 是鼻咽癌患者重要预后因素。

【关键词】 鼻咽肿瘤/三维放射疗法; 肿瘤转移, 淋巴结; 预后

基金项目: 广东省医学科研基金项目 (A2012687); 韶关市卫生计生科研项目 (Y16014); 韶关市科技计划项目 (2016ws003)

Prognostic value of extracapsular spread of regional lymph nodes in nasopharyngeal carcinoma with 3DCRT based on magnetic resonance imaging Zhang Xiangguo, Liang Sixian, Pan Suming, Xu Xiaonan, Cheng Ying, Huang Juhong, Wang Jiaocheng, Ma Hongxia

Department of Radiation Oncology (Zhang XG, Liang SX, Pan SM, Xu XN, Huang JH, Wang JC, Ma HX); Department of Image (Cheng Y), Affiliated Yuebei People's Hospital of Shantou University Medical College, Shaoguan 512026, China

Corresponding author: Zhang Xiangguo, Email: 1178906911@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the prognostic value of the extracapsular spread (ECS) of regional lymph nodes in nasopharyngeal carcinoma (NPC) based on magnetic resonance imaging. **Methods** A retrospective review was performed for 477 previously untreated patients with NPC who were treated in Yuebei People's Hospital from January 2009 to December 2013. Univariate and multivariate survival analyses were performed to identify the prognostic value of ECS in NPC. **Results** There were 216 patients with ECS and 261 patients without ECS, and the median survival of the two groups of patients was 38.5 months and 39.0 months, respectively. The 3-year overall survival (OS), progression-free survival (PFS), local recurrence-free survival (LRFS), and distant metastasis-free survival (DMFS) rates of the patients with ECS versus those without ECS were 81.9% versus 90.7%, 65.8% versus 85.0%, 87.8% versus 95.8%, and 80.3% versus 92.9%, respectively (all $P=0.000$). The univariate analysis showed that N stage and ECS were important prognostic factors for OS, PFS, LRFS, and DMFS in NPC patients ($P=0.000-0.004$), and T stage and TNM stage were associated with OS, PFS, and DMFS (all $P=0.000$). The multivariate analysis using the Cox regression model showed that T stage was an independent prognostic factor for the survival of NPC patients, and ECS was an important prognostic factor for PFS, LRFS, and DMFS. **Conclusion** ECS of regional lymph nodes is a risk factor for local recurrence or distant metastasis in patients with NPC.

【Key words】 Nasopharyngeal neoplasms/three-dimensional radiotherapy; Neoplasm metastasis, lymph nodes; Prognosis

Fund programs: Medical Scientific Research Project of Guangdong Province (A2012687); Health and

Family Planning Scientific Research Project of Shaoguan (Y16014); Science and Technology Planning Project of Shaoguan (2016ws003)

鼻咽癌是一种起源于鼻咽粘膜上皮的恶性肿瘤,在我国南方地区常见,又称“广东瘤”。该病容易发生颈部淋巴结转移,颈部淋巴结首诊转移率达 80%,N 分期是影响鼻咽癌患者的重要预后因素^[1]。近来研究发现头颈部鳞状细胞癌中病理组织学确诊的淋巴结包膜侵犯是肿瘤转移的不良预后指标^[2]。目前国内外关于鼻咽癌淋巴结包膜侵犯对患者生存情况的研究较少。笔者回顾分析我院 477 例鼻咽癌患者资料,探讨淋巴结包膜侵犯与鼻咽癌预后关系。

材料与方 法

1. 入组条件:(1)收集 2009 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日在本院放疗科治疗前无远处转移、初治、具有完整随访资料的 477 例鼻咽癌患者;(2)所有病例均行鼻咽活检病理确诊为鼻咽癌;(3)所有病例治疗前均行鼻咽+颅底 MRI 及鼻咽+颈部 CT 检查,采用鼻咽癌 UICC/AJCC 第 7 版分期标准;(4)所有患者均接受根治性 3DCRT (德国西门子直线加速器)或 IMRT (瑞典医科达直线加速器)。

2. 颈部淋巴结包膜侵犯的在影像学上的诊断标准:由 2 名影像科专业副高级以上医师分别对图像进行诊断,淋巴结包膜侵犯在 MRI 表现为:边缘毛刺、不规则强化、周围脂肪模糊或消失、淋巴结相互融合及累及邻近结构^[3]。

3. 治疗方法:所有患者均行 3DCRT 或 IMRT 根治性放疗,2.12~2.27 Gy/次,5 次/周,6~7 周,总剂量 68~74 Gy。靶区定义参考 ICRU50 和 62 号报告的原则。GTV_{nx}为影像学 CT 或 MRI 显示的原发病灶;PGTV_{nx}为 GTV_{nx}外扩 3 mm (与脑干或脊髓邻近时外扩 1~2 mm);GTV_{nd}为影像学 CT 或 MRI 显示的颈部阳性淋巴结;CTV₁ 为高危区,包括 GTV、鼻咽、咽旁间隙、咽后淋巴区、斜坡、颅底、蝶窦、鼻腔和上颌窦后 1/3 及阳性淋巴结的颈部淋巴引流区;CTV₂ 为低危区,包括没有阳性淋巴结的颈部淋巴引流区;PTV₁ 为 CTV₁ 在三维方向各外扩 3 mm (在邻近脑干、脊髓和颞叶处外扩 1~2 mm),限皮下 3 mm;PTV₂ 为 CTV₂ 外扩 3 mm,限皮下 3 mm。OAR 包括脑干、脊髓、腮腺、舌、喉、内耳、颞颌关节、晶体、视神经、视交叉、垂体、颞叶等,限量依据 RTOG0225 标准。化疗方案以铂类为主的新辅助化疗、同步化疗和(或)辅助化疗。

4. 随访与观察:鼻咽部 MRI 影像学随诊放疗后

2 年内每 3 个月复查 1 次,2 年以后每 6 个月复查 1 次。采用患者返院复查、电话或户籍资料等方式进行随访,末次随访时间为 2016 年 3 月 31 日,以患者治疗开始时间定义为各生存期的起点。观察 OS 期为确诊鼻咽癌的时间至末次随访日期或者死亡日期,PFS、LRFS 和 DMFS 为初次治疗鼻咽癌的时间至第 1 次出现局部复发或(和)转移的生存时间。

5. 统计方法:采用 SPSS 17.0 软件对组间比较行 χ^2 检验,采用 Kaplan-Meier 法计算生存率并 Logrank 检验和单因素预后分析,Cox 模型多因素预后分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料分析:共收集完整资料鼻咽癌患者 477 例,中位随访时间 39.0 个月,其中有淋巴结包膜侵犯者 216 例(45.3%),无淋巴结包膜侵犯者 261 例(54.7%),其中淋巴结包膜侵犯合并咽后或颈部淋巴结坏死者 155 例(71.6%),无淋巴结包膜侵犯合并咽后或颈部淋巴结坏死者 35 例(13.4%)。将两组患者临床特征比较结果显示有淋巴结包膜侵犯者肿瘤分期以 T₃—T₄ 期多见(86.6%),N 分期以 N₂ 为主(51.4%),TNM 分期偏晚,IV 期占 58.3%;两组在 T 分期、N 分期及 TNM 分期间均不同;而在性别、年龄、病理类型、治疗前血红蛋白、有无合并糖尿病及放疗方式等临床特征具有可比性(表 1)。

2. 淋巴结包膜侵犯对鼻咽癌生存期的影响:有包膜侵犯和无包膜侵犯的中位生存期分别为 38.5 个月和 39.0 个月,3 年 OS、PFS、LRFS、DMFS 分别为 81.9%、65.8%、87.8%、80.3% 和 90.7%、85.0%、95.8%、92.9% ($P < 0.05$, 余见图 1);提示有包膜侵犯组患者预后更差,容易出现复发或远处转移。

3. 预后因素分析:单因素分析结果见表 2,淋巴结包膜侵犯是影响 OS、PFS、LRFS、DMFS 重要影响因素,淋巴结包膜侵犯的患者容易出现复发或转移,生存期更短,预后更差;而 T 分期及 TNM 分期与鼻咽癌患者 OS、PFS、DMFS 相关,N 分期与 OS、PFS、LRFS、DMFS 均相关。T 分期、N 分期及 TNM 分期越晚的患者更容易发生远处转移。Cox 模型多因素分析结果见表 3,T 分期是影响鼻咽癌患者生存的预测因子,而淋巴结包膜侵犯是 PFS、LRFS、DMFS 的因素。淋巴结包膜侵犯患者更容易局部复发,更容易远处转移。

表 1 477 例鼻咽癌有无淋巴结包膜侵犯患者的临床特征比较[例(%)]

项目	有包膜侵犯 (216 例)	无包膜侵犯 (261 例)	P 值
性别			
男	167(77.3)	192(73.6)	0.345
女	49(22.7)	69(26.4)	
年龄			
<45 岁	61(28.2)	85(32.6)	0.310
45~59 岁	112(51.9)	117(44.8)	
≥60 岁	43(19.9)	59(22.6)	
T 分期			
T ₁ 期	10(4.6)	24(9.2)	0.002
T ₂ 期	19(8.8)	43(16.5)	
T ₃ 期	95(44.0)	119(45.6)	
T ₄ 期	92(42.6)	75(28.7)	
N 分期			
N ₀ 期	0(0.0)	71(27.2)	0.000
N ₁ 期	51(23.6)	117(44.8)	
N ₂ 期	111(51.4)	66(25.3)	
N ₃ 期	54(25.0)	7(2.7)	
TNM 分期			
I + II 期	12(5.6)	47(18.0)	0.000
III 期	78(36.1)	132(50.6)	
IV _a 期	72(33.3)	75(28.7)	
IV _b 期	54(25.0)	7(2.7)	
治疗前血红蛋白			
≥120 g/L	175(81.0)	224(85.8)	0.158
<120 g/L	41(19.0)	37(14.2)	
糖尿病			
有	13(6.0)	19(7.3)	0.584
无	203(94.0)	242(92.7)	
病理类型			
未分类及特殊类型	7(3.2)	6(2.3)	0.162
非角化性未分化型	182(84.3)	235(90.0)	
非角化性分化型	27(12.5)	20(7.7)	
放疗方式			
IMRT	136(63.0)	178(68.2)	0.230
3DCRT	80(37.0)	83(31.8)	

注:2003 年 WHO 病理分型为 I、II、III 型,因鼻咽癌发病的地域性,我院仅有 I 型的两种亚型:非角化性未分化型、非角化性分化型;另有 1 例为泡状核细胞型和 12 例未分类,归为未分类及特殊类型

讨 论

由于鼻咽癌解剖结构及治疗的特殊性,同步放化疗是鼻咽癌患者标准治疗模式,无需手术,无法像其他头颈部肿瘤一样通过手术方式获得肿瘤大体标本,故本研究缺乏病理学上淋巴结包膜侵犯依据。而颈部区域淋巴结转移是包括鼻咽癌在内的头颈部恶性肿瘤一个重要预后因素^[4],区域淋巴结转移为不同分期患者提供治疗依据^[5]。鼻咽癌 2008 中国分期中指出 N 分期因素包括淋巴结大小、淋巴结转

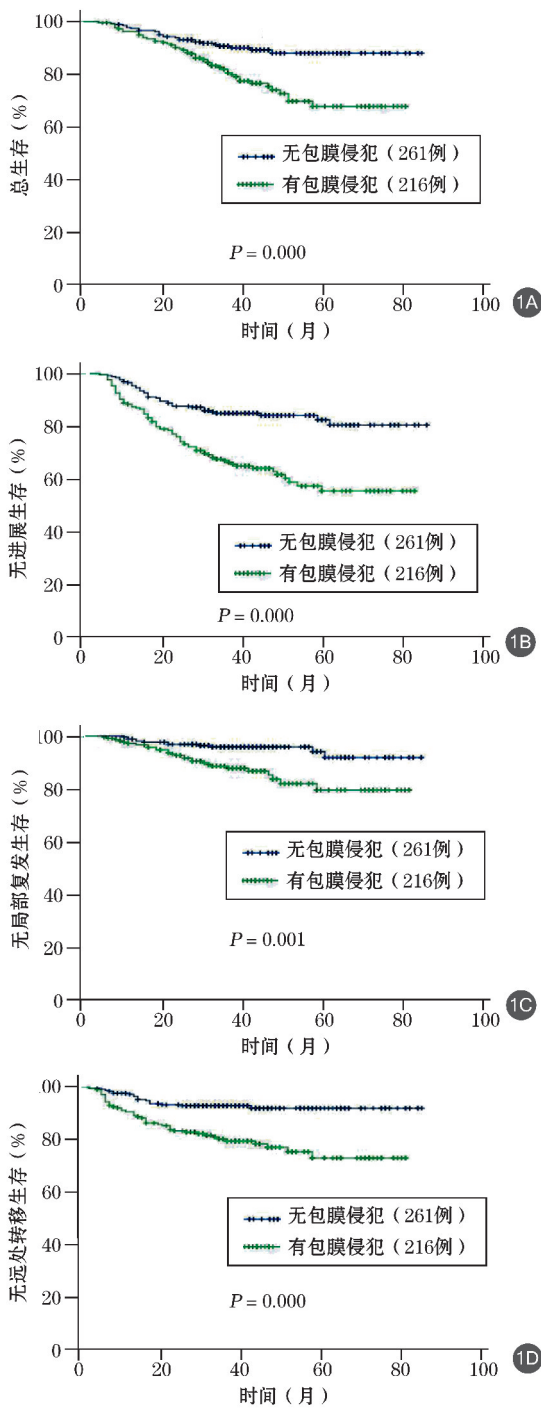


图 1 477 例鼻咽癌有无淋巴结包膜侵犯组生存曲线比较(1A 为总生存,1B 为无进展生存,1C 为无局部复发生存,1D 为无远处转移生存)

移侧数、受累分区、包膜侵犯等;并明确了以 MRI 作为鼻咽癌分期的基本手段和依据,阐明了淋巴结包膜侵犯征象:包括淋巴结边缘不规则强化、周围脂肪间隙部分或全部消失、淋巴结相互融合;其中淋巴结包膜侵犯为 N₂ 期^[3]。Mao 等^[6]将 MRI 诊断的鼻咽癌行 AJCC 分期时发现,当 N 分期基于 MRI 和 RTOG 颈部淋巴结分区评价时,颈部淋巴结部位、侧

表 2 477 例鼻咽癌患者 3 年生存预后的 Logrank 法单因素分析

因素	例数	OS(%)	P 值	PFS(%)	P 值	LRFS(%)	P 值	DMFS(%)	P 值
性别									
男	359	85.6	0.131	74.5	0.100	91.2	0.135	86.7	0.536
女	118	90.0		81.6		95.4		88.6	
年龄									
<45 岁	146	89.8	0.187	75.4	0.816	94.7	0.147	83.8	0.399
45~59 岁	229	86.8		76.7		89.9		88.2	
≥60 岁	102	81.6		76.6		93.9		89.9	
治疗前血红蛋白									
≥120 g/L	399	87.3	0.099	77.4	0.145	92.2	0.863	87.8	0.549
<120 g/L	78	82.9		70.5		92.9		84.2	
病理类型									
非角化性未分化型	417	87.7	0.388	77.6	0.169	92.0	0.884	87.7	0.433
非角化性分化型	47	78.1		67.1		95.5		83.8	
未分类及特殊类型	13	84.6		69.2		90.9		84.6	
糖尿病									
无	445	87.0	0.085	75.8	0.464	92.0	0.332	86.8	0.917
有	32	82.2		83.4		96.4		93.5	
T 分期									
T ₁ 期	34	100.0	0.000	97.1	0.000	97.1	0.139	100.0	0.001
T ₂ 期	62	91.5		90.6		95.5		96.7	
T ₃ 期	214	89.1		77.9		92.8		87.4	
T ₄ 期	167	78.6		64.4		89.2		80.4	
N 分期									
N ₀ 期	71	86.2	0.004	87.2	0.000	97.1	0.004	95.6	0.003
N ₁ 期	168	93.1		82.5		93.9		90.6	
N ₂ 期	177	85.4		70.4		87.3		83.8	
N ₃ 期	61	72.9		62.9		96.6		78.0	
TNM 分期									
I + II 期	59	96.6	0.000	94.1	0.000	97.4	0.056	98.3	0.000
III 期	210	90.3		81.2		92.2		90.0	
IV _a 期	147	82.9		67.5		88.6		82.2	
IV _b 期	61	72.9		62.9		96.6		78.0	
放疗方式									
IMRT	314	86.3	0.879	76.5	0.908	93.1	0.757	88.6	0.247
3DCRT	163	87.0		76.3		91.3		84.9	
淋巴结包膜侵犯									
有	216	81.9	0.000	65.8	0.000	87.8	0.001	80.3	0.000
无	261	90.7		85.0		95.8		92.9	

注:OS 为总生存,PFS 为无进展生存,LRFS 为无局部复发生存,DMFS 为无远处转移生存

数、包膜侵犯为独立的预后因素,并建议 N 分期因素仅包括颈部淋巴结部位、侧数、包膜侵犯,去除大小的因素。这与本研究依靠影像学 MRI 图像上对淋巴结包膜侵犯进行判别及利用包膜侵犯判断预后相一致。

Zoumalan 等^[2]认为在头颈部鳞状细胞癌中,病理组织学确诊的淋巴结包膜侵犯是肿瘤转移是不良预后指标,它导致生存率下降 50%,区域淋巴结复发增加约 1.5~3.5 倍。陈奇松等^[7]报道鼻咽癌淋巴结包膜外侵者为 65.79%,包膜外侵比例随淋巴结

直径增大而增加。而本研究中淋巴结包膜侵犯组 3 年 OS、PFS、LRFS 及 DMFS 较无包膜侵犯组的生存期短,淋巴结包膜侵犯在本研究中不是 OS 预测因子,是 PFS、LRFS、DMFS 影响因素;考虑鼻咽癌患者生存期较长,部分 LRFS 及 DMFS 患者到随访截止时间未出现死亡有关。文献报道淋巴结包膜侵犯与颈部淋巴结坏死相关,且是鼻咽癌的预后不良因子^[2,8]。我们先前研究发现治疗前存在肿瘤坏死的鼻咽癌患者易出现复发或转移,生存期更短^[9]。肿瘤坏死区域中可能存在非常低的氧浓度(乏氧区

表 3 477 例鼻咽癌患者 3 年生存预后的 Cox 模型多因素分析

项目	OS				PFS			
	β 值	HR 值	95%CI	P 值	β 值	HR 值	95%CI	P 值
性别	-0.550	0.577	0.300~1.112	0.101	-0.524	0.592	0.360~0.973	0.038
年龄	0.179	1.196	0.844~1.694	0.314	-0.174	0.840	0.633~1.115	0.228
治疗前血红蛋白	0.335	1.398	0.750~2.604	0.292	0.273	1.313	0.801~2.154	0.280
病理类型	0.138	1.148	0.602~2.187	0.675	-0.073	0.929	0.543~1.592	0.790
糖尿病	0.632	1.882	0.876~4.043	0.105	-0.272	0.762	0.329~1.763	0.525
T 分期	0.518	1.679	1.095~2.574	0.017	0.720	2.055	1.433~2.947	0.000
N 分期	0.145	1.156	0.758~1.764	0.501	0.309	1.362	0.966~1.922	0.078
TNM 分期	0.185	1.203	0.755~1.917	0.437	-0.103	0.902	0.616~1.321	0.597
放疗方式	0.011	1.011	0.613~1.668	0.965	-0.111	0.895	0.604~1.326	0.580
淋巴结包膜侵犯	0.470	1.600	0.880~2.908	0.123	0.513	1.671	1.047~2.666	0.031

项目	LRFS				DMFS			
	β 值	HR 值	95%CI	P 值	β 值	HR 值	95%CI	P 值
性别	-0.667	0.514	0.201~1.309	0.163	-0.295	0.745	0.388~1.430	0.376
年龄	-0.015	0.985	0.607~1.599	0.952	-0.367	0.692	0.466~1.030	0.070
治疗前血红蛋白	-0.078	0.925	0.351~2.441	0.875	0.068	1.071	0.531~2.159	0.849
病理类型	-0.566	0.568	0.210~1.533	0.264	-0.114	0.892	0.433~1.838	0.757
糖尿病	-1.003	0.367	0.049~2.738	0.328	0.176	1.193	0.420~3.390	0.741
T 分期	0.879	2.409	1.191~4.874	0.014	0.748	2.113	1.301~3.432	0.002
N 分期	0.424	1.528	0.822~2.839	0.180	0.314	1.369	0.842~2.224	0.205
TNM 分期	-0.663	0.515	0.247~1.078	0.078	-0.049	0.952	0.564~1.606	0.853
放疗方式	-0.064	2.281	0.470~1.078	0.857	0.206	1.229	0.729~2.072	0.438
淋巴结包膜侵犯	0.824	1.730	1.020~5.100	0.045	0.629	1.876	1.014~3.728	0.039

注:OS 为总生存,PFS 为无进展生存,LRFS 为无局部复发生存,DMFS 为无远处转移生存

域),而乏氧状态会激发肿瘤血管新生、增加耐药性、增强转移能力等,使得肿瘤细胞对放疗及化疗产生抗拒,影响治疗效果^[10-11]。包膜侵犯的鼻咽癌患者预后不良,可能与合并的肿瘤坏死区域乏氧有关,从而引起对放化疗的抵抗。当然,淋巴结包膜侵犯的患者局部屏障破坏,是局部侵袭性的表现,也是预后不良的一个重要因素。目前对于淋巴结包膜侵犯是否需要放疗加量照射尚无文献或指南支持,仍需开展前瞻性研究进一步证实。

另外,由于淋巴结包膜侵犯存在边缘毛刺、不规则强化、周围脂肪模糊或消失、淋巴结相互融合及累及邻近结构的情况。在放疗靶区勾画过程中,需考虑淋巴结包膜侵犯存在局部侵袭性,靶区 GTV_{nd} 及 CTV 在淋巴结靠近包膜侵犯处应该较包膜完整者适当外扩,以免导致局部欠量,影响患者的治疗效果。目前国内多个大的肿瘤放疗中心,对于局部晚期的鼻咽癌患者予新辅助化疗+同步放化疗以提高局部控制率。既然鼻咽癌 2008 中国分期已经将淋巴结包膜侵犯定义为 N₂,我们应该在同步放化疗前加上新辅助化疗,以提高局部控制率。前面提到,淋巴结包膜侵犯与颈部淋巴结坏死相关^[2,8],本研究

中淋巴结包膜侵犯合并咽后或颈部淋巴结坏死者为 71.6%。Lan 等^[12]认为颈部淋巴结坏死患者行新辅助化疗后行同步化放疗比较单纯同步放化疗,无疾病生存和远处无转移生存率显著提高,但 3—4 级白细胞减少和粘膜炎的发生率高于单纯同步放化疗组。此外,多中心研究结果已经将病理确诊的头颈部恶性肿瘤淋巴结包膜侵犯作为患者是否将从辅助化疗中获益的主要因素^[13]。治疗前判断淋巴结包膜侵犯有助于指导随后的治疗,在非外科治疗的恶性肿瘤需要放化疗,而可手术的恶性肿瘤可能需要辅助化疗。Blanchard 等^[14]Meta 分析结果表明局部晚期鼻咽癌患者行同步放化疗加上诱导或辅助化疗对生存期有所提高。

本研究不足之处:(1)本研究部分病例通过户籍资料随访,如患者死亡未行户籍注销,或者注销时间不实;(2)本研究病例为全科鼻咽癌病例,部分采用不同的铂类药物:奈达铂或顺铂化疗,部分行不同新辅助化疗或辅助化疗,如:顺铂或奈达铂+氟尿嘧啶;顺铂或奈达铂+紫杉醇或多西他赛;紫杉醇或多西他赛+顺铂或奈达铂+氟尿嘧啶;(3)本研究为回顾性研究。以上几点可能导致 OS 等相关实验数据

存在一定的偏移。

综上所述,淋巴结包膜侵犯患者容易出现局部复发或远处转移,是鼻咽癌患者重要预后因素,进一步验证了鼻咽癌 2008 中国分期将淋巴结包膜侵犯定义为 N₂ 期的合理性。因此,在 T 分期、N 分期基础上结合淋巴结包膜侵犯有利于制定更加合理的治疗方案,给予个体化的辅助治疗可能有助于改善患者的预后。是否将鼻咽癌淋巴结包膜侵犯纳入 UICC/AJCC 第 8 版分期标准,尚需开展前瞻性研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Ho FC, Tham IW, 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. DOI: 10.1186/1471-2407-12-98.
- [2] Zoumalan RA, Kleinberger AJ, Morris LG, et al. Lymph node central necrosis on computed tomography as predictor of extracapsular spread in metastatic head and neck squamous cell carcinoma; pilot study [J]. *J Laryngol Otol*, 2010, 124(12): 1284-1288. DOI: 10.1017/S0022215110001453.
- [3] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 鼻咽癌'92 分期修订工作报告 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2009, 18(1): 2-6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2009.01.002.
Working Committee on clinical staging of nasopharyngeal carcinoma in China. Nasopharyngeal carcinoma 92 stage revision report [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2009, 18(1): 2-6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2009.01.002.
- [4] Lan M, Huang Y, Chen CY, et al. Prognostic Value of cervical nodal necrosis in nasopharyngeal carcinoma; analysis of 1800 patients with positive cervical nodal metastasis at MR imaging [J]. *Radiology*, 2015, 276(2): 536-544. DOI: 10.1148/radiol.15141251.
- [5] Sullivan B, Shah JP. Head and neck cancer staging and prognosis: perspectives of the UICC and the AJCC [M]. 2011: 135-155.
- [6] Mao YP, Liang SB, Liu LZ, et al. The N staging system in nasopharyngeal carcinoma with radiation therapy oncology group guidelines for lymph node levels based on magnetic resonance imaging [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(22): 7497-7503. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0271.
- [7] 陈奇松, 林少俊, 潘建基, 等. 779 例鼻咽癌颈部淋巴结转移规律分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(1): 50-54. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3639.2010.01.011.
Chen QS, Lin SJ, Pan JJ, et al. Analysis of cervical lymph node metastasis in 779 patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chin J Cancer*, 2010, 20(1): 50-54. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3639.2010.01.011.
- [8] Randall DR, Lysack JT, Hudon ME, et al. Diagnostic utility of central node necrosis in predicting extracapsular spread among oral cavity squamous cell carcinoma [J]. *Head Neck*, 2015, 37(1): 92-96. DOI: 10.1002/hed.23562.
- [9] 张相国, 梁思贤, 韩非, 等. 鼻咽癌术前原发灶及区域淋巴结坏死与 3DRT 预后关系 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2016, 25(12): 1285-1289. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.12.003.
Zhang XG, Liang SX, Han F, et al. The relationship between 3DRT and prognosis of primary tumor and regional lymph node necrosis [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2016, 25(12): 1285-1289. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.12.003.
- [10] Peitzsch C, Perrin R, Hill RP, et al. Hypoxia as a biomarker for radioresistant cancer stem cells [J]. *Int J Radiat Biol*, 2014, 90(8): 636-652. DOI: 10.3109/09553002.2014.916841.
- [11] Xueguan L, Xiaoshen W, Yongsheng Z, et al. Hypoxia inducible factor-1 alpha and vascular endothelial growth factor expression are associated with a poor prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma receiving radiotherapy with carbogen and nicotinamide [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2008, 20(8): 606-612. DOI: 10.1016/j.clon.2008.07.001.
- [12] Lan M, Chen C, Huang Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in nasopharyngeal carcinoma patients with cervical nodal necrosis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42624. DOI: 10.1038/srep42624.
- [13] Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(19): 1937-1944. DOI: 10.1056/NEJMoa032646.
- [14] Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma; an update of the MAC-NPC meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 645-655. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70126-9.

(收稿日期: 2017-02-27)