

局部晚期鼻咽癌化疗进展

罗燕容 蔡博宁 马 林

摘 要 鼻咽癌是常见恶性肿瘤,放射治疗是主要治疗方法,以调强放疗疗效为佳,调强放疗联合化疗提高了鼻咽癌的局部控制率和患者总生存率,同步放化疗已成为鼻咽癌的标准治疗。鼻咽癌治疗后的主要失败模式是远处转移,在局部晚期鼻咽癌的治疗中,足量的全身化疗是减少远处转移的关键。以下就鼻咽癌全身化疗进展做一综述。

关键词 鼻咽癌 诱导化疗 同步化疗 辅助化疗

中图分类号 R739.81

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.03.005

鼻咽癌是我国十大常见恶性肿瘤之一,高发于南方沿海地区,但北方地区的发生率逐年升高。放射治疗是鼻咽癌的主要治疗手段,随着技术的不断改进,调强放疗可以精确地使放射剂量集中于肿瘤靶区,提高鼻咽癌的局控率,同时有效地保护周围正常组织,减少了放疗毒性不良反应,提高了患者生活质量,调强放疗已成为鼻咽癌放疗首选^[1]。既往的研究显示,同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)提高了局部控制率和总生存率,并已成为鼻咽癌的标准治疗^[2]。虽然同步放化疗提高了的局控率,但远处转移仍是鼻咽癌同步放化疗后的主要失败原因^[3]。所以在局部晚期鼻咽癌的治疗中,需要足剂量的化疗以保证疗效。化疗主要通过以下3种模式参与到目前的综合治疗过程中,放疗前的诱导化疗(induction chemotherapy, IC)、放疗时的同步化疗及放疗后的辅助化疗(adjuvant chemotherapy, AC)。NCCN指南(2016年第1版)针对局部晚期鼻咽癌推荐CCRT+AC(ⅡA类证据)或CCRT(ⅡB类证据)、IC+CCRT(Ⅲ类证据)。而EHNS/ESMO/ESTRO指南针对局部晚期鼻咽癌推荐CCRT±AC(ⅠA类证据),或IC+CCRT(ⅡB类证据)^[4]。

一、诱导化疗

为行放疗前缩小鼻咽部肿瘤及颈部淋巴结,减少照射范围,减轻放疗反应,在放疗前行2~3周期诱导化疗是目前鼻咽癌综合治疗新趋势,而诱导化疗也逐渐成为研究热点。中山大学附属肿瘤医院马骏教授继2012年报道了局部晚期鼻咽癌辅助化疗未能提高2年无失败生存率(failure-free survival, FFS)后,

2016年报道了诱导化疗的研究结果^[5]。NCT01245959为局部晚期(除外T₃₋₄N₀的Ⅲ~Ⅳ期)鼻咽癌诱导化疗联合同步放化疗对比同步放化疗的前瞻性多中心随机对照Ⅲ期临床研究,241例患者行TPF方案(多西他赛+顺铂+5-FU)诱导化疗联合同步放化疗对比239例患者行同步放化疗,中位随访45个月,研究发现诱导化疗提高3年FFS(80% vs 72%, HR=0.68, 95% CI:0.48~0.97; P=0.034),此研究结果令人振奋。诱导化疗联合同步放化疗可能改善局部晚期鼻咽癌患者的预后,有望使诱导化疗联合同步放化疗成为局部晚期鼻咽癌患者的标准治疗。

在Jin等^[6]的PF(顺铂+5-FU)两药方案与TPF三药方案诱导化疗的对比研究中,发现两组3年总生存率(overall survival, OS)(91.1% vs 91.1%, P=0.821)疾病进展生存率(progression-free survival, PFS)(84.5% vs 77.9%, P=0.380)差异均无统计学意义。TPF组3级以上骨髓抑制不良反应较PF组严重,包括中性粒细胞减少症(63.8% vs 28.3%, P=0.000)、贫血(24.6% vs 12.3%, P=0.008)、血小板减少症(23.2% vs 12.3%, P=0.018)。且TPF组患者因出现严重不良反应导致治疗向后推延的发生率也高于PF组(33.3% vs 18.1%, P=0.004)。故研究者认为TPF方案诱导化疗与PF方案诱导化疗疗效相当,但TPF方案诱导化疗不良反应较重,不建议临床给予三药联合诱导化疗,认为PF方案双药联合诱导化疗相对适用。在Ji等^[7]的研究显示诱导化疗联合同步放化疗对比同步放化疗和单纯放疗提高了3年无复发生存率(relapse-free survival, RFS)及无病生存率(disease-free survival, DFS)。

Ouyang等^[8]的一项Meta分析显示,鼻咽癌同步

作者单位:100853 北京,中国人民解放军总医院放射治疗科

通讯作者:马林,电子信箱:malinPharm@sina.com

放化疗前行诱导化疗相对辅助化疗,可提高 OS,降低远处转移率(distant metastasis rate,DMR),相对而言,辅助化疗仅局控率较高。也有研究显示诱导化疗不能提高鼻咽癌患者疗效,早期 Komatsu 等^[9]的研究发现,PFML 方案(顺铂 + 5-FU + 甲氨蝶呤 + 亚叶酸钙)的诱导化疗联合同步放化疗治疗方式比较 TPF 方案同步放化疗,3 年及 5 年 OS 差异并无统计学意义。Fountzilas 等^[10]对 141 例局部晚期(ⅡB ~ ⅣB 期)鼻咽癌随机分组Ⅱ期临床研究发现,同步放化疗前接受 3 周期 TPE(紫杉醇 - 顺铂 - 表柔比星)方案的诱导化疗与单纯同步放化疗相比,完全缓解率(complete remission rate,CR)及 3 年 PFS、OS 差异均无统计学意义,且诱导化疗组 3 级以上毒性不良反应发生高。

Lee 等^[11]报告的 NPC-0501 研究的初步结果发现,局部晚期鼻咽癌(Ⅲ ~ ⅣB 期)诱导化疗联合同步放化疗对比同步放化疗联合辅助化疗,OS 及 PFS 差异无统计学意义。Wu 等^[12]的连续 128 例局部晚期(ⅡB ~ ⅣB 期)鼻咽癌非随机分组研究显示,MEP-FL(丝裂霉素 - 表柔比星 - 顺铂第 1 天,氟 5-FU - 甲酰四氢叶酸第 8 天)或 P-FL(顺铂第 1 天,5-FU - 甲酰四氢叶酸第 8 天)方案诱导化疗联合调强放疗与顺铂每 3 周期重复或 PF4(顺铂 - 5-FU,每 4 周重复)方案同步放化疗比较发现,两组的 5 年 DFS(51.5% vs 65.1%, $P=0.28$)及 OS(71.7% vs 74.3%, $P=0.91$)差异均无统计学意义,但诱导化疗联合调强放疗组 2 年内的复发率高于同步放化疗组($HR=2.57$; 95% CI: 1.02 ~ 6.47, $P=0.046$)。2013 年一项 Meta 分析发现,诱导化疗既不能提高鼻咽癌患者的 OS,也不能降低局部复发率及远处转移率^[13]。

丘文泽等^[14]比较局部晚期鼻咽癌 240 例顺铂联合 5-FU 方案诱导化疗联合调强放疗和同步放化疗联合顺铂 + 5-FU 方案辅助化疗的疗效,两组 5 年总生存率、无瘤生存率、无转移生存率、无鼻咽复发生存率和无颈部复发生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。诱导化疗联合调强放疗组Ⅲ、Ⅳ级恶心、呕吐和白细胞计数减少的发生率明显低于同步放化疗联合辅助化疗组。一项 338 例局部晚期鼻咽癌Ⅲ期随机分组研究,比较同步放化疗联合辅助化疗与诱导化疗(PF 方案化疗 2 周期) + 调强放疗 + 辅助化疗(PF 方案化疗 4 周期),中位随访 60 个月,虽然 5 年 OS 无差异,但同步放化疗显著提高了无远处转移

生存率(distant metastasis-free survival, DMFS),特别是在 $T_{3-4}N_{0-1}$ 的患者获益明显^[15]。根据目前的研究结果,认为诱导化疗可能对改善局部晚期鼻咽癌预后有意义,诱导化疗可能纳入局部晚期鼻咽癌标准综合治疗,以两药联合诱导化疗耐受性好。

二、同步化疗

同步放化疗已成为鼻咽癌的标准治疗,NCCN 指南(2016 版)推荐局部晚期鼻咽癌标准治疗方案为强调放疗同步单药顺铂化疗。由于顺铂的消化道反应及耳毒性、肾毒性发生率高,目前临床上局部晚期鼻咽癌放疗同步化疗的方案多样,根据现有的研究结果主要有顺铂、奈达铂、替吉奥、紫杉醇、多西他赛、氟尿嘧啶等。这其中有单药同步化疗,也有多种化疗药物联合的同步化疗,不同方案疗效不等,不良反应出现的类型及严重程度也各异。在单药同步化疗对比研究中,Wen 等^[16]研究 105 例局部晚期鼻咽癌替吉奥与顺铂同步放化疗的疗效及安全性比较的Ⅱ期随机对照研究,55 例根治性放疗同步单药替吉奥(40 ~ 60mg, 2 次/日,连服 4 周)化疗对比 60 例单药顺铂每周方案化疗发现,两组 OS、PFS 差异比较均无统计学意义,而顺铂组出现 3、4 级不良反应率明显高于替吉奥组。

在多药联合方案同步化疗研究中,Komatsu 等^[17]研究 24 例 70.2Gy(66.0 ~ 70.2Gy)根治性放疗同步 TPF 方案化疗 2 周期,17 例(70.8%)按研究设计完成同步放化疗,但有 4 例是因骨髓抑制、2 例因肾功能不全未按设定方案完成治疗。治疗后客观缓解率(objective response rate, ORR)达 100%, 21 例完全缓解率(complete remission rate, CR)、3 例部分缓解(particular response, PR), 5 年 OS 82.4%、PFS 78.3%。最严重的不良反应是黏膜炎,14 例(58.3%)出现 3 级黏膜炎,2 例(8.3%)出现 4 级黏膜炎。Nakahara 等^[18]研究 31 例局部晚期鼻咽癌给予低剂量多西他赛(5 ~ 10mg/m²)联合顺铂(20mg/m²)每周方案同步放化疗 6 周期,放疗后再行含铂辅助化疗至少 2 周期,研究中 90% 按试验设计完成同步化疗,但 3 年 OS 和 PFS 分别为 76% 和 56%,同步化疗期间最严重的不良反应黏膜炎,而辅助化疗期间最严重的不良反应是中性粒细胞减少症。在多药联合方案同步化疗对比研究中,基于 N 分期与肿瘤远处转移关系密切,Yin 等^[19]研究 128 例 N_{2-3} 鼻咽癌,67 例奈达铂 + 紫杉醇(NP)方案同步化疗,61 例奈达铂 + 紫杉醇 + 氟尿嘧啶(NPF)方案同步化疗,

NPF 组 5 年 OS (75.4% vs 88.5%, $P=0.046$)、DMFS (75.1% vs 89.0%, $P=0.042$) 高于 NP 组。但 NPF 组急性毒性不良反应包括 3~4 级骨髓毒性及肝肾功能损伤的发生率高于 NP 组,而晚期毒性不良反应两组差异无统计学意义。同样的, Xu 等^[20]做的放疗联合不同方案同步化疗研究中,放疗同步奈达铂 + 紫杉醇方案 (NP) 化疗组 79 例 (51%) 与奈达铂 + 5-FU 方案 (NF) 化疗组 76 例 (49%) 比较,两组 3 年 LRFS、DMFS、PFS、OS 分别为 87.8% vs 90.3% ($P=5.895$)、81.1% vs 79.7% ($P=0.930$)、71.1% vs 77.3% ($P=0.499$) 和 83.7% vs 81.6% ($P=0.890$), 差异均无统计学意义。NP 组出现 3~4 度骨髓抑制、3~4 度口腔黏膜炎及 2 级以上丙氨酸氨基转移酶升高率高于 NF 组。对比文献,其结果与其他含顺铂方案同步化疗的研究结果比较,认为 NP 方案或 NF 方案同步化疗与含顺铂方案同步化疗疗效相当,相关的急性和晚期不良反应也是可耐受的。所以,目前报道显示,在不能耐受顺铂同步化疗的人群中,选择其他化疗方案进行同步化疗是有依据的。

近两年研究者在探索鼻咽癌根治性放疗同步何种方案化疗最有效的同时,也开始关注同步化疗药物的累积剂量与鼻咽癌患者预后的关系。Guo 等^[21]研究 491 例鼻咽癌患者行顺铂同步放化疗,按顺铂累积总剂量分成 3 个组,分别是低剂量组 ($\leq 100\text{mg}/\text{m}^2$) 14 例,中剂量组 ($100 \sim 200\text{mg}/\text{m}^2$) 378 例,高剂量组 ($>200\text{mg}/\text{m}^2$) 99 例,结果 5 年 OS 在低、中、高剂量组分别是 64.1%、91.1%、89.4% ($P=0.002$), 5 年 DMFS 分别是 69.2%、88.7%、88.6% ($P=0.027$)。患者的总体死亡情况,相对于低剂量组,中剂量组 $\text{OR}=0.135$ (95% CI: 0.045 ~ 0.405, $P=0.000$)、高剂量组 $\text{OR}=0.225$ (95% CI: 0.069 ~ 0.734, $P=0.013$)。研究结果得出低剂量组预后较中高剂量组差,提示临床需关注同步放化疗时顺铂的确累积总剂量,因其与鼻咽癌患者预后相关。而中剂量组与高剂量组的预后及不良反应比较,差异均无统计学意义。同样的 Peng 等也在研究顺铂同步化疗时发现,顺铂的累积剂量 (CCD) $\geq 240\text{mg}/\text{m}^2$ 对比 $<240\text{mg}/\text{m}^2$ 时,4 年 DFS (89.1% vs 81.3%, $P=0.097$)、OS (92.4% vs 90.0%, $P=0.369$)、LFFS (95.6% vs 91.2%, $P=0.156$)、DMFS (91.3% vs 88.4%, $P=0.375$)。多因素分析显示 CCD 是鼻咽癌同步放化疗后 DFS 的独立预后因素 ($\text{HR}=0.515$; 95% CI: 0.267 ~ 0.995, $P=0.048$), 但 $\text{CCD} \geq 240\text{mg}/\text{m}^2$ 不是远处转

移的独立预后因素,也不是影响疗效的剂量截点, $200\text{mg}/\text{m}^2$ 是相对合适的剂量^[22]。因此,在临床工作和科研中,在选择合适同步化疗药物的同时,也应该考虑到所给化疗药物剂量对患者预后的影响,在能得到较好疗效而不出现严重不良反应的基础上,给予同步化疗药物最佳剂量。

为能改善提高局部晚期鼻咽癌患者的预后,提高局部控制率及降低远处转移率,在放疗的基础上同步给予化疗或靶向治疗,使同步放化疗成为局部晚期鼻咽癌的标准治疗方案,已得到肯定。目前研究显示同步放化疗能提高治疗疗效,但不良反应也相应增加。2015 年一项对鼻咽癌同步放化疗对比单纯放疗的 5 个随机对照研究 1102 例患者进行的 Meta 分析显示,同步放化疗组严重晚期毒性不良反应发生率为 30.7% (95% CI: 18% ~ 47.2%), 放疗组为 21.7% (95% CI: 13.3% ~ 33.4%), 同步放化疗增加出现严重晚期毒性不良反应的风险 ($\text{RR}=1.349$, 95% CI: 1.108 ~ 1.643, $P=0.005$), 以出现耳聋或耳炎为著 ($\text{RR}=1.567$; 95% CI: 1.192 ~ 2.052), 两组比较 $\text{RR}=1.349$ (95% CI: 1.108 ~ 1.643, $P=0.005$)^[23]。分析发现每 3 周高剂量顺铂 ($100\text{mg}/\text{m}^2$) 同步化疗与出现耳聋或耳炎相关 ($\text{RR}=1.672$, 95% CI: 1.174 ~ 2.382, $P=0.026$), 但与非每 3 周高剂量顺铂同步化疗 (顺铂 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 每周、顺铂 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 每周、奥沙利铂 $70\text{mg}/\text{m}^2$ 每周) 不相关 ($\text{RR}=1.433$, 95% CI: 0.946 ~ 2.171, $P=0.095$)。最后根据现有的相关研究结果得出结论认为鼻咽癌同步放化疗可能会增加严重晚期毒性不良反应的风险,尤其是顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 每 3 周同步化疗。

Zeng 等^[24]研究 87 对 >60 岁鼻咽癌病例进行同步放化疗对比单纯放疗回顾性对照研究发现,同步放化疗组 5 年 OS、LFFS 均高于单纯放疗组,同步放化疗组不良反应较轻,因此建议老年鼻咽癌患者的治疗应选择同步放化疗。而后,他进一步研究老年人鼻咽癌诱导化疗联合同步放化疗对比诱导化疗联合单纯放疗时发现,同步放化疗组出现不良反应明显较单纯放疗组严重,而两组疗效相当,最后他推荐老年人鼻咽癌的治疗方案为诱导化疗联合单纯放疗^[6]。

三、辅助化疗

鼻咽癌的辅助化疗研究中, Lee 等的研究显示,同步放化疗联合辅助化疗的治疗模式较单纯放疗提高了 5 年 FFR (67% vs 55%, $P=0.014$)、PFS (62% vs 53%, $P=0.035$) 及 OS (38% vs 24%, $P=0.008$),

虽然急性毒性不良反应发生率较高 (83% vs 53%; $P=0.000$), 但两组的晚期反应发生率差异无统计学意义 (30% vs 24%, $P=0.30$)。由于同步放化疗引起患者放疗急性反应相对较重, 部分患者在坚持完成放疗后, 拒绝或者放弃后续的辅助治疗, 从而影响了疗效。同时目前一些前瞻性研究结果认为辅助在鼻咽癌综合治疗中的作用并不明显。

NCT00677118 为一项局部晚期鼻咽癌 (除外 $T_{3-4}N_0$ 的 III ~ IV 期) III 期多中心随机分组研究, 其中辅助化疗组入组患者 251 例, 同步放化疗组 257 例, 研究发现辅助化疗并未提高 2 年 FFS, 长期随访仍在进行中。Chen 等 Meta 分析纳入了 2144 例行同步放化疗的局部晚期鼻咽癌患者, 结果显示患者并未从辅助化疗中获益。Han 等对 305 例鼻咽癌行预后分析研究发现, 在 III ~ IV 期患者, 辅助化疗对预后无影响。故目前认为辅助化疗可能对改善局部晚期鼻咽癌患者的预后再无价值。

四、展 望

鼻咽癌诱导化疗和辅助化疗两者是否提高局部晚期鼻咽癌患者的疗效目前仍未完全明确, 两种化疗模式在局部晚期鼻咽癌综合治疗中的作用仍存在争议, 有必要开展相关大样本前瞻性临床研究对两种化疗模式进行比较。

目前对于如何选择最合理的同步化疗方案结论未定。NCCN 指南推荐局部晚期鼻咽癌标准治疗方案为强调放疗同步单药顺铂化疗。顺铂具有恶心、呕吐、肾毒性、耳毒性等毒性不良反应, 尤其应用在老年人、年轻女性、体弱者及合并有严重肝肾功能不全的患者时毒性不良反应较重。这部分人群是否可选择非顺铂的同步化疗方案, 国内外的研究较少且研究结果并不一致。因此, 应在各种指南的指导下结合个体化治疗原则, 对局部晚期鼻咽癌患者的不同人群给予不同的同步化疗方案, 且有必要对同步化疗不同方案疗效及安全性进行大样本前瞻性临床研究。

参考文献

- 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
- 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
- Sun X, Su S, Chen C, *et al.* Long - term outcomes of intensity - modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(3): 398 - 403
- Chan AT, Gregoire V, Lefebvre JL, *et al.* Nasopharyngeal cancer: EHNS - ESMO - ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow - up [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23 (Suppl 7): vii83 - 85
- 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
- Jin T, Qin WF, Jiang F, *et al.* Interim analysis of a prospective randomized non - inferiority trial of cisplatin and fluorouracil induction chemotherapy with or without docetaxel in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, doi: 10.18632/oncotarget.10903
- Ji X, Xie C, Hu D, *et al.* Survival benefit of adding chemotherapy to intensity modulated radiation in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56208
- Ouyang PY, Xie C, Mao YP, *et al.* Significant efficacies of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma by meta - analysis of published literature - based randomized, controlled trials [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(8): 2136 - 2146
- Komatsu M, Tsukuda M, Matsuda H, *et al.* Comparison of concurrent chemoradiotherapy versus induction chemotherapy followed by radiation in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(2): 681 - 686
- 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
- Lee AW, Ngan RK, Tung SY, *et al.* Preliminary results of trial NPC - 0501 evaluating the therapeutic gain by changing from concurrent - adjuvant to induction - concurrent chemoradiotherapy, changing from fluorouracil to capecitabine, and changing from conventional to accelerated radiotherapy fractionation in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer*, 2015, 121(8): 1328 - 1338
- Wu SY, Wu YH, Yang MW, *et al.* Comparison of concurrent chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy followed by radiation in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic area: experience of 128 consecutive cases with 5 year follow - up [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:787
- Liang ZG, Zhu XD, Tan AH, *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
- 丘文泽, 黄培钰, 施君理, 等. 调强放疗结合诱导化疗或同期加辅助化疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效比较 [J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(4): 231 - 235
- Xu T, Zhu G, He X, *et al.* A phase III randomized study comparing neoadjuvant chemotherapy with concurrent chemotherapy combined

with radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: updated long-term survival outcomes [J]. Oral Oncol, 2014, 50(2): 71-76

- 16 Wen L, You C, Lu X, *et al.* Phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with S-1 versus weekly cisplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Mol Clin Oncol, 2015, 3(3): 687-691
- 17 Komatsu M, Arai Y, Yabuki K, *et al.* Concurrent chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Anticancer Res, 2015, 35(12): 6861-6867
- 18 Nakahara S, Hanamoto A, Seo Y, *et al.* Chemoradiotherapy with weekly low-dose docetaxel and cisplatin concurrent with radiation for patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma, followed by adjuvant chemotherapy for selected patients [J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(10): 903-910
- 19 Yin L, Bian XH, Wang X, *et al.* Long-Term Results of Concurrent Chemoradiotherapy for Advanced N2-3 Stage Nasopharyngeal Carcinoma [J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0137383
- 20 Xu J, He X, Cheng K, *et al.* Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin plus paclitaxel or fluorouracil for locoregionally advanced

nasopharyngeal carcinoma: Survival and toxicity [J]. Head Neck, 2014, 36(10): 1474-1480

- 21 Guo SS, Tang LQ, Zhang L, *et al.* The impact of the cumulative dose of cisplatin during concurrent chemoradiotherapy on the clinical outcomes of patients with advanced-stage nasopharyngeal carcinoma in an era of intensity-modulated radiotherapy [J]. BMC Cancer, 2015, 15:977
- 22 Peng H, Chen L, Li WF, *et al.* The cumulative cisplatin dose affects the long-term survival outcomes of patients with nasopharyngeal carcinoma receiving concurrent chemoradiotherapy [J]. Sci Rep, 2016, 6:24332
- 23 Du CR, Ying HM, Kong FF, *et al.* Concurrent chemoradiotherapy was associated with a higher severe late toxicity rate in nasopharyngeal carcinoma patients compared with radiotherapy alone: a meta-analysis based on randomized controlled trials [J]. Radiat Oncol, 2015, 26(10):70
- 24 Zeng Q, Xiang YQ, Wu PH, *et al.* A matched cohort study of standard chemo-radiotherapy versus radiotherapy alone in elderly nasopharyngeal carcinoma patients [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119593
(收稿日期:2017-06-13)
(修回日期:2017-06-22)

(上接第 11 页)

- 9 Zheng L, Jia X, Zhang C, *et al.* Angiotensin II in atrial structural remodeling: the role of Ang II/JAK/STAT3 signaling pathway[J]. Am J Transl Res, 2015, 7(6):1021-1031
- 10 Malik A, Pal R, Gupta SK. Interdependence of JAK-STAT and MAPK signaling pathways during EGF-mediated HTR-8/SVneo cell invasion[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0178269
- 11 Al-Jamal HA, Mat Jusoh SA, Hassan R, *et al.* Enhancing SHP-1 expression with 5-azacytidine may inhibit STAT3 activation and confer sensitivity in lestaurtinib (CEP-701)-resistant FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia[J]. BMC Cancer, 2015, 15:869
- 12 Kim C, Baek SH, Um JY, *et al.* Resveratrol attenuates constitutive STAT3 and STAT5 activation through induction of PTPepsilon and SHP-2 tyrosine phosphatases and potentiates sorafenib-induced apoptosis in renal cell carcinoma[J]. BMC Nephrol, 2016, 17:19
- 13 Peyser ND, Freilino M, Wang L, *et al.* Frequent promoter hypermethylation of PTPRT increases STAT3 activation and sensitivity to STAT3 inhibition in head and neck cancer[J]. Oncogene, 2016, 35(9):1163-1169
- 14 Yuzugullu H, Von T, Thorpe LM, *et al.* NTRK2 activation cooperates with PTEN deficiency in T-ALL through activation of both the PI3K-AKT and JAK-STAT3 pathways[J]. Cell Discov, 2016, 2: 16030
- 15 Wu W, Takanashi M, Borjigin N, *et al.* MicroRNA-18a modulates STAT3 activity through negative regulation of PIAS3 during gastric adenocarcinogenesis[J]. Br J Cancer, 2013, 108(3): 653-661
- 16 Wang H, Su X, Yang M, *et al.* Reciprocal control of miR-197 and IL-6/STAT3 pathway reveals miR-197 as potential therapeutic target for hepatocellular carcinoma[J]. Oncoimmunology, 2015, 4(10): e1031440
- 17 Yeh CM, Chang LY, Lin SH, *et al.* Epigenetic silencing of the

NR4A3 tumor suppressor, by aberrant JAK/STAT signaling, predicts prognosis in gastric cancer[J]. Sci Rep, 2016, 6:31690

- 18 Timofeeva OA, Chasovskikh S, Lonskaya I, *et al.* Mechanisms of unphosphorylated STAT3 transcription factor binding to DNA[J]. J Biol Chem, 2012, 287(17):14192-14200
- 19 Heo TH, Wahler J, Suh N. Potential therapeutic implications of IL-6/IL-6R/gp130-targeting agents in breast cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(13):15460-15473
- 20 Kim C, Kim JH, Oh EY, *et al.* Blockage of STAT3 Signaling pathway by morusin induces apoptosis and inhibits invasion in human pancreatic tumor cells[J]. Pancreas, 2016, 45(3):409-419
- 21 Miyata H, Ashizawa T, Iizuka A, *et al.* Combination of a STAT3 inhibitor and an mTOR inhibitor against a temozolomide-resistant glioblastoma cell line[J]. Cancer Genomics Proteomics, 2017, 14(1): 83-91
- 22 Liu M, Wang F, Wen Z, *et al.* Blockage of STAT3 signaling pathway with a decoy oligodeoxynucleotide inhibits growth of human ovarian cancer cells[J]. Cancer Invest, 2014, 32(1):8-12
- 23 Han Z, Feng J, Hong Z, *et al.* Silencing of the STAT3 signaling pathway reverses the inherent and induced chemoresistance of human ovarian cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 435(2):188-194
- 24 Pan Y, Zhang L, Zhang X, *et al.* Synergistic effects of eukaryotic co-expression plasmid-based STAT3-specific siRNA and LKB1 on ovarian cancer in vitro and in vivo[J]. Oncol Rep, 2015, 33(2): 774-782
- 25 Wang GM, Ren ZX, Wang PS, *et al.* Plasmid-based Stat3-specific siRNA and GRIM-19 inhibit the growth of thyroid cancer cells in vitro and in vivo[J]. Oncol Rep, 2014, 32(2):573-580
(收稿日期:2017-06-26)
(修回日期:2017-07-05)