

## 高低累积顺铂剂量同步放化疗治疗鼻咽癌的疗效分析

孙春晓<sup>1</sup>, 王文晴<sup>2</sup>, 岳田<sup>1</sup>, 刘济生<sup>1</sup>

1. 苏州大学附属第一医院 耳鼻咽喉科/苏州市耳鼻咽喉头颈外科临床医学中心, 江苏 苏州 215006

2. 常熟市第二人民医院 耳鼻咽喉科, 江苏 常熟 215500

**摘要:** **目的** 通过 Meta 分析量化比较累积顺铂剂量 (cumulative cisplatin dose, CCD)  $\leq 200$  mg/m<sup>2</sup> 与  $> 200$  mg/m<sup>2</sup> 的生存获益及毒性差异, 为个体化治疗提供循证依据。 **方法** 系统检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国生物医学数据库, 检索时限为建库至 2025 年 2 月。观察指标包括 5 年总生存期 [5-OS (overall survival)]、5 年无进展生存期 [5-PFS (progression free survival)]、5 年无远处转移生存期 [5-DMFS (distant metastasis free survival)] 和毒性反应 (adverse events, AEs)。使用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析, 根据  $I^2$  值对纳入的文献进行异质性检验, 并采用漏斗图筛选潜在的发表偏倚。 **结果** 共纳入 9 项队列研究, 收集 7 418 例鼻咽癌患者相关数据, 其中 CCD  $\leq 200$  mg/m<sup>2</sup> 队列 5 899 例, CCD  $> 200$  mg/m<sup>2</sup> 队列 1 519 例。与 CCD  $> 200$  mg/m<sup>2</sup> 相比, CCD  $\leq 200$  mg/m<sup>2</sup> 的治疗在 5-OS (RR = 0.98, 95% CI: 0.96 ~ 1.00)、5-PFS (RR = 0.96, 95% CI: 0.91 ~ 1.01) 及 5-DMFS (RR = 0.97, 95% CI: 0.93 ~ 1.01) 方面差异无统计学意义。进一步对 5-OS 及 5-DMFS 进行的亚组分析也同样支持这一结果。在 AEs 方面, 急性毒性中, CCD  $\leq 200$  mg/m<sup>2</sup> 队列 1~4 级白细胞减少症 (RR = 0.91, 95% CI: 0.86 ~ 0.97)、1~4 级 ALT 升高 (RR = 0.69, 95% CI: 0.58 ~ 0.82)、肌酐升高 (1~4 级: RR = 0.73, 95% CI: 0.60 ~ 0.88; 3~4 级: RR = 0.20, 95% CI: 0.04 ~ 0.89) 发生率均低于 CCD  $> 200$  mg/m<sup>2</sup> 队列; 晚期毒性中, 1~4 级听力损伤 (RR = 0.81, 95% CI: 0.70 ~ 0.94) 和皮肤纤维化 (1~4 级: RR = 0.77, 95% CI: 0.64 ~ 0.92; 3~4 级: RR = 0.43, 95% CI: 0.21 ~ 0.89) 在 CCD  $\leq 200$  mg/m<sup>2</sup> 队列也表现出较低的发生趋势。其他各级别 AEs 如 3~4 级白细胞减少症、3~4 级 ALT 升高、3~4 级听力损伤及贫血、血小板减少症、嗜中性白血球减少症、AST 升高、口干、牙关紧闭、颅神经病变等毒性在队列间的差异均无统计学意义。 **结论** 在鼻咽癌同步放化疗治疗中, CCD  $\leq 200$  mg/m<sup>2</sup> 在疗效方面可能与 CCD  $> 200$  mg/m<sup>2</sup> 相似, 但 AEs 的发生风险有所降低。

**关键词:** 鼻咽癌; 顺铂; 化放疗; 疗效比较研究; Meta 分析

中图分类号: R766.3

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2025)04-0031-11

**引用格式:** 孙春晓, 王文晴, 岳田, 等. 高低累积顺铂剂量同步放化疗治疗鼻咽癌的疗效分析 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(4): 31-41. SUN Chunxiao, WANG Wenqing, YUE Tian, et al. Efficacy analysis of concurrent chemoradiotherapy with high and low cumulative cisplatin doses in the treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(4): 31-41.

### Efficacy analysis of concurrent chemoradiotherapy with high and low cumulative cisplatin doses in the treatment of nasopharyngeal carcinoma

SUN Chunxiao<sup>1</sup>, WANG Wenqing<sup>2</sup>, YUE Tian<sup>1</sup>, LIU Jisheng<sup>1</sup>

1. Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou Clinical Medical Center for Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Suzhou 215006, Jiangsu, China

2. Department of Otorhinolaryngology, Changshu Second People's Hospital, Changshu 215500, Jiangsu, China

**Abstract: Objective** The objective of this study is to conduct a quantitative comparison of the survival efficacy and adverse reactions between the cumulative cisplatin dose (CCD)  $\leq 200$  mg/m<sup>2</sup> cohort and the CCD  $> 200$  mg/m<sup>2</sup> cohort through meta-analysis, providing an evidence-based rationale for individualised treatment. **Methods** A systematic search was conducted across PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library and Chinese Biomedical Literature Database up to February 2025. The observational indexes included 5-year overall survival (5-OS), 5-year progression free survival (5-PFS), 5-year distant metastasis free survival (5-DMFS) and adverse events (AEs). RevMan 5.4 software was utilized to perform the meta-analysis. The heterogeneity among the included studies was assessed using  $I^2$  values. Furthermore, funnel plots were used to evaluate potential publication bias.

收稿日期: 2025-03-18

基金课题: 国家自然科学基金 (82171159)

通信作者: 刘济生. E-mail: ljswq@sina.com



pharyngeal Neoplasms)) OR (Nasopharyngeal Neoplasm)) OR (Neoplasm, Nasopharyngeal)) OR (Nasopharynx Neoplasms)) OR (Nasopharynx Neoplasm)) OR (Neoplasm, Nasopharynx)) OR (Neoplasms, Nasopharynx)) OR (Neoplasms, Nasopharyngeal)) OR (Cancer of Nasopharynx)) OR (Nasopharynx Cancers)) OR (Cancer of the Nasopharynx)) OR (Nasopharyngeal Cancer)) OR (Cancer, Nasopharyngeal)) OR (Cancers, Nasopharyngeal)) OR (Nasopharyngeal Cancers)) OR (Nasopharynx Cancer)) OR (Cancer, Nasopharynx)) OR (Cancers, Nasopharynx)) AND((((((((((((((((((((cisplatin) OR (cis-Diamminedichloroplatinum)) OR (cis-Diamminedichloroplatinum)) OR (cis-Diamminedichloroplatinum (II))) OR (cis-Dichlorodiammineplatinum(II))) OR (cis-Platinum)) OR (cis Platinum)) OR (Dichlorodiammineplatinum)) OR (Platinum Diamminodichloride)) OR (Diamminodichloride, Platinum)) OR (Biocisplatinum)) OR (Platidiam)) OR (Platino)) OR (Platinol)) OR (NSC-119875))) AND (cumulative dose)。中文检索: (“鼻咽癌”[常用字段] OR “Nasopharyngeal Carcinoma”[常用字段] OR “鼻咽癌”[主题词]) AND (“顺铂”[常用字段] OR “Cisplatin”[常用字段] OR “二氯二氨铂”[常用字段] OR “顺二氨二氯铂”[常用字段] OR “顺-二氯二氨铂(II)”[常用字段] OR “NSC-119875”[常用字段] OR “顺氯氨铂”[常用字段] OR “顺-二氨二氯铂(II)”[常用字段] OR “二氨二氯铂”[常用字段] OR “顺铂”[主题词]) AND “剂量”[常用字段])。

手工筛选原始论文、既往系统评价和会议摘要,以确定合格的研究。如果数据重叠(例如,来自同一临床试验的数据被纳入两个或两个以上的出版物中),则选择最完整或最近的报告纳入 Meta 分析。纳入标准如下:①研究类型为观察性研究,包括队列研究、病例对照研究、横断面研究。②研究对象经组织学证实为鼻咽癌,且肝、肾、骨髓功能正常,无其他恶性疾病;③治疗均采用以顺铂为基础的 CCRT,按  $CCD \leq 200 \text{ mg/m}^2$  或  $CCD > 200 \text{ mg/m}^2$  分组;④两组均接受相同的治疗方案,如单独 CCRT、IC+CRRT、靶向治疗(Targeted Therapy, TT)+CRRT、IC+TT+CRRT;⑤直接提供或能直接从文中提供的

数据计算得到主要结局指标 5 年 OS(5-OS),次要结局指标 5 年 PFS(5-PFS)、5 年 DMFS(5-DMFS)或根据不良事件通用术语标准分为 1~4 级和 3~4 级的 AEs。排除标准:①重叠或重复发表;②无法提取必要数据的研究;③会议摘要、综述、信件、案例报告等。

### 1.2 资料提取

由 2 名研究者独立提取相关数据和主要、次要结局指标,包括 5-OS、5-PFS、5-DMFS 和不同级别的 AEs,若信息未直接提供,则通过数字化确定生存数据。如遇分歧,咨询另一位作者,经小组讨论后作出决定。记录的其他独立信息包括第一作者的姓名、发表年份、国家/地区、样本量、治疗方案、研究设计、受试者年龄、放疗方案等。

### 1.3 统计学处理

通过纽卡斯尔-渥太华(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)量表对纳入文献进行质量评估,该量表分别从研究人群的选择、研究方法的可比性、暴露或结果的评价 3 个部分进行评估,共 8 个条目,满分为 9 分,≥6 分为高质量,评估中的任何分歧通过小组讨论解决。使用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析,根据 CCD 分组进行统计分析,之后按治疗方案分亚组(CCRT 组、IC+CCRT 组)进行亚组分析,二分类变量分析以相对危险度(relative risk, RR)为效应指标,所有分析均计算 95% 可信区间(confidence interval, CI)。采用  $I^2$  值评估纳入文献的异质性,检验水准设置为 0.1,有统计学意义的异质性定义为  $I^2 \geq 50\%$  或  $P \leq 0.1$ 。若纳入研究无明显异质性,采用固定效应模型;否则,采用随机效应模型。通过留一法逐一剔除单篇文献验证结果稳定性进行敏感性分析,采用漏斗图筛选潜在的发表偏倚。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 文献概况

研究流程如图 1 所示。经检索获得 823 篇文献,剔除重复文献 139 篇后,通过审查标题和摘要排除文献 663 篇,原因包括肿瘤位于胃、食道和甲状腺等其他器官、未提供 CCD 信息和不是单一的基于顺铂的 CCRT 试验,对剩余的 21 项研究进行全文筛选,删除其中 12 项研究,原因为未提供需要的数据或不能提供  $CCD > 200 \text{ mg/m}^2$  组和  $CCD \leq 200 \text{ mg/m}^2$  组的数据比较。最终纳入 9 项队列研究。

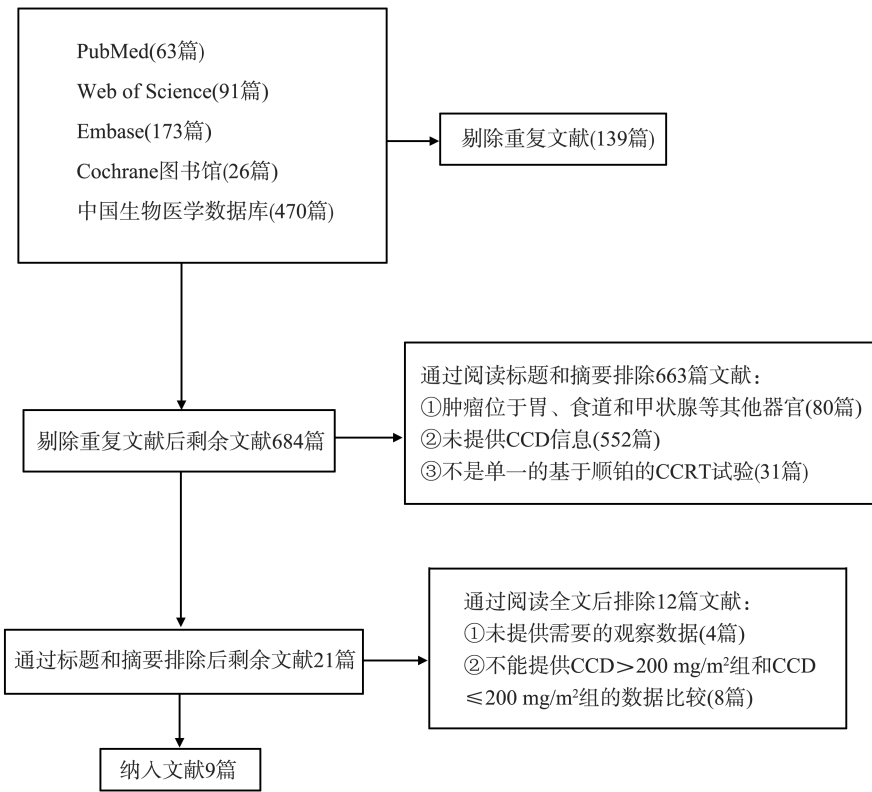


图 1 文献筛选流程图  
Figure 1 Flow chart of literature screening

## 2.2 纳入研究的基本特征

共纳入 9 项队列研究,均来自中国,研究对象共计 7 418 例,其中  $CCD > 200 \text{ mg/m}^2$  队列 1 519 例,  $CCD \leq 200 \text{ mg/m}^2$  队列 5 899 例,中位年龄在 30~49 岁,男性占比高于女性。研究的肿瘤分期主要为

II-IV 期,治疗方案包括单独 CCRT、IC+CRRT、TT+CRRT、IC+TT+CRRT,中位随访时间为 28.2~67.5 个月,结局指标主要涵盖 5-OS、5-PFS、5-DMFS 和不同级别的 AEs。见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征  
Table 1 Basic characteristics of the included literature

文献	年份	国家	研究类型	样本量(例)		中位年龄 /岁	性别 (男/女, 例)	肿瘤分期	治疗方案	中位随访时间 /月	结局指标
				$CCD \leq 200 \text{ mg/m}^2$	$CCD > 200 \text{ mg/m}^2$						
Yu-Ting Jiang <sup>[10]</sup>	2021	中国	队列研究	111	111	43	191/31	III-IV a	IC+CCRT	46	5-OS、5-PFS、5-DMFS、AEs
Jia-Wei Lv <sup>[13]</sup>	2017	中国	队列研究	509	74	44	443/140	III-IV b	IC+CCRT	62	5-OS、5-PFS、5-DMFS
Weihong Wei <sup>[18]</sup>	2014	中国	队列研究	62	111	49	129/44	II-IV a	CCRT	60.1	5-OS、5-PFS、5-DMFS
Shan-Shan Guo <sup>[14]</sup>	2015	中国	队列研究	392	99			II-IV	CCRT	49	5-OS、5-DMFS
XingLi Yang <sup>[19]</sup>	2022	中国	队列研究	2 938	185	44	2 325/798	III-IV a	IC+CCRT	67.5	5-OS、5-DMFS
Sai-Lan Liu <sup>[16]</sup>	2019	中国	队列研究	770	220	43	750/240	II-IV	IC+CCRT	28.2	5-OS、5-PFS、5-DMFS、AEs
Jie-Yi Lin <sup>[20]</sup>	2024	中国	队列研究	714	182	43	677/219	III-IV a	IC+CCRT	62	5-OS、5-DMFS、AEs

续表

文献	年份	国家	研究类型	样本量(例)		中位年龄 /岁	性别 (男/女, 例)	肿瘤分期	治疗方案	中位随访时间 /月	结局指标
				CCD≤200 mg/m <sup>2</sup>	CCD>200 mg/m <sup>2</sup>						
Kaiqi Lan <sup>[11]</sup>	2024	中国	队列研究	380	395	45	563/212	II ~ IVa	TT+CCRT	51.6	5-OS、5-PFS、5-DMFS、AEs
Yecai Huang <sup>[12]</sup>	2019	中国	队列研究	23	142	30	108/57	II ~ IVa	CCRT、IC+ CCRT、IC+ TT+CCRT	65	5-OS、5-PFS、5-DMFS

注:CCRT:同步放化疗;IC:诱导化疗;TT:靶向治疗;5-OS:5年总生存期;5-PFS:5年无进展生存期;5-DMFS:5年无远处转移生存期。

2.3 质量评估

9项研究均为中高质量的观察性研究,均设有对照

通过 NOS 量表进行评估, ≥6 分为高质量。 组。见表 2。

表 2 基于 NOS 量表的质量评估

Table 2 Quality assessment based on the NOS scale

第一作者	国家	病例代表性	对照组的选择	暴露的确定	研究开始前没有结局事件的发生	可比性	结果的测量方式	随访时间是否充足	随访的完整性	评分
Yu-Ting Jiang <sup>[10]</sup>	中国	*	*	*	*	**	*	*	—	8
Jia-Wei Lv <sup>[13]</sup>	中国	*	*	*	*	*	*	*	—	7
Weihong Wei <sup>[18]</sup>	中国	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Shan-Shan Guo <sup>[14]</sup>	中国	*	*	*	*	**	*	*	—	8
XingLi Yang <sup>[19]</sup>	中国	*	*	*	*	*	*	*	—	7
Sai-Lan Liu <sup>[16]</sup>	中国	*	*	*	*	*	*	*	—	7
Jie-Yi Lin <sup>[20]</sup>	中国	*	*	*	*	**	*	*	—	8
Kaiqi Lan <sup>[11]</sup>	中国	*	*	*	*	*	*	*	—	7
Yecai Huang <sup>[12]</sup>	中国	—	*	*	*	*	*	*	—	6

注:\* :给分点,每1个\*为1分,除可比性项目给分最多2分外,其余项目最多1分;—:相关数据不明确,不予给分。

2.4 疗效分析

不存在异质性( $P=0.45, I^2=0\%$ )和发表偏倚(图 2、3)。

2.4.1 5-OS

CCD≤200 mg/m<sup>2</sup> 组与 CCD>200 mg/m<sup>2</sup> 组的 5-OS 无显著差异 (RR = 0.98, 95% CI: 0.96 ~ 1.00),

进一步亚组分析,CCRT 组 (RR = 0.99, 95% CI: 0.92 ~ 1.07) 和 IC + CCRT 组 (RR = 0.98, 95% CI: 0.95 ~ 1.01) 中 5-OS 差异无统计学意义 (图 4)。

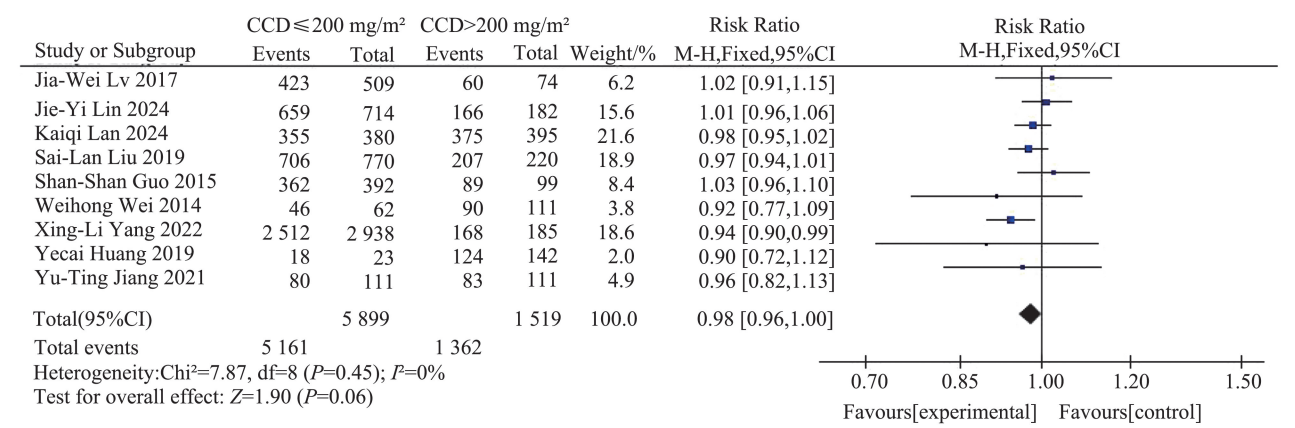


图 2 5-OS 的 Meta 分析森林图  
Figure 2 Forest plot of 5-OS

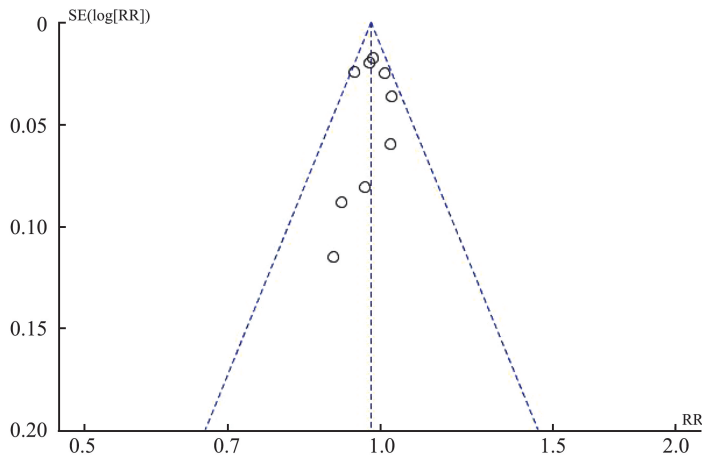


图 3 5-OS 漏斗图  
Figure 3 Funnel plot of 5-OS

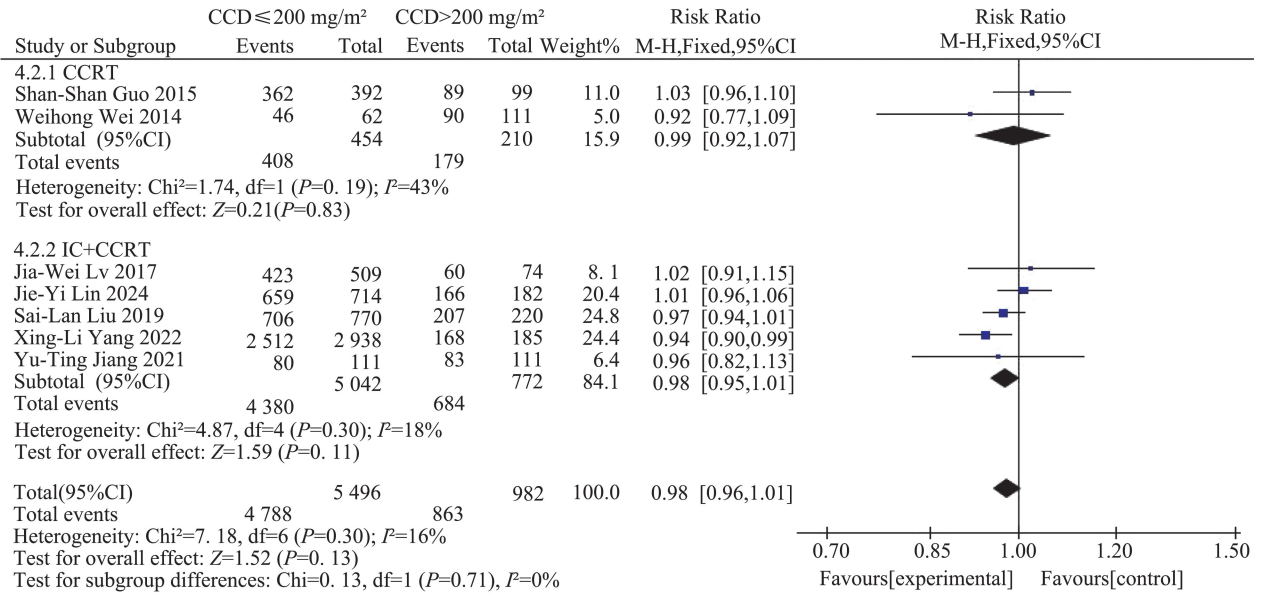


图 4 5-OS 亚组分析森林图  
Figure 4 Forest plot for subgroup analysis of 5-OS

2.4.2 5-PFS

CCD 表达差异的两组 5-PFS 无明显差异 (RR = 1.00, 95%CI: 0.86 ~ 1.15) (图 5)。因比较中存在显著异质性 (P < 0.001, I<sup>2</sup> = 83%), 通过留一法进行敏感性分析。排除了 1 项试验后, 比较 CCD ≤

200 mg/m<sup>2</sup> 队列 (n = 1085) 和 CCD > 200 mg/m<sup>2</sup> 队列 (n = 833), 两组 5-PFS 差异无统计学意义 (RR = 0.96, 95%CI: 0.91 ~ 1.01), 不存在异质性 (P = 0.38, I<sup>2</sup> = 4%) (图 6)。结果无发表偏倚 (图 7)。

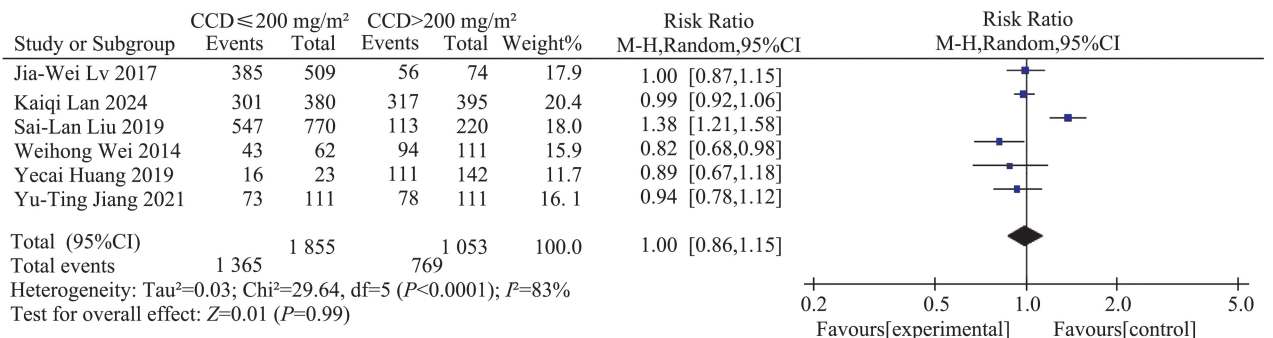


图 5 5-PFS 的 Meta 分析森林图 (留一法前)  
Figure 5 Forest plot of 5-PFS (Before Leave-One-Out)

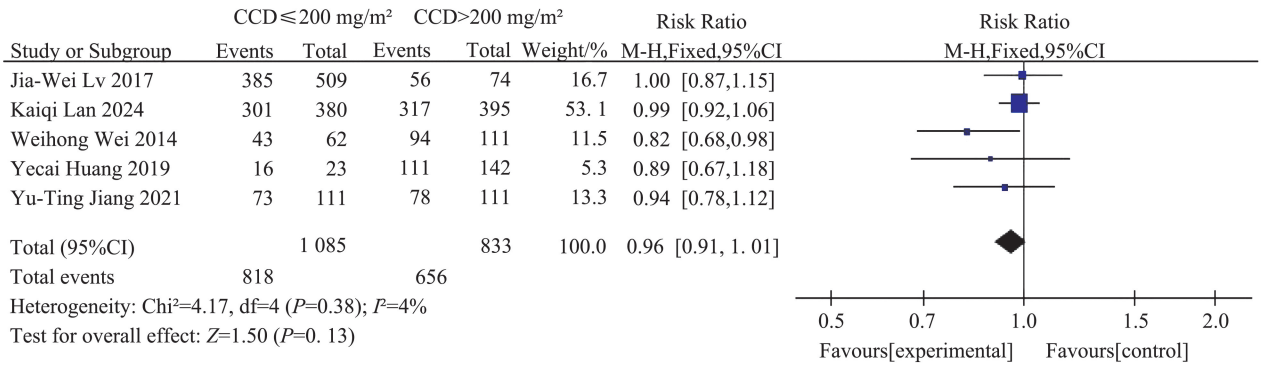


图 6 5-PFS 的 Meta 分析森林图 (留一法后)  
 Figure 6 Forest plot of 5-PFS (After Leave-One-Out)

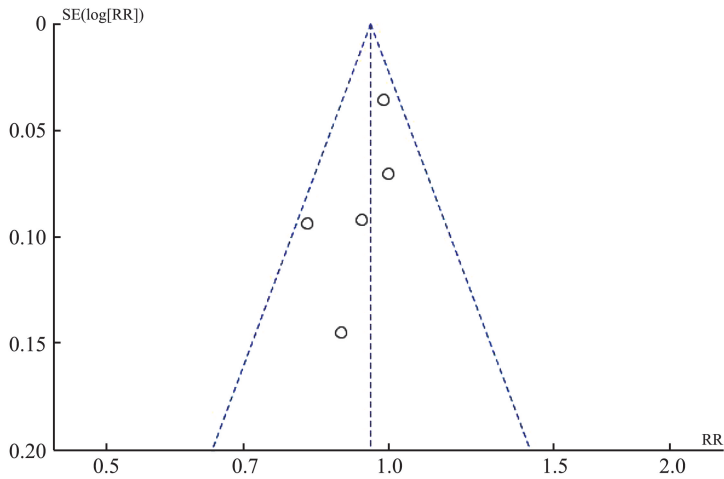


图 7 5-PFS 漏斗图  
 Figure 7 Funnel plot of 5-PFS

2.4.3 5-DMFS

9 项研究 (n = 7 418) 提供了 CCD 表达队列的 5-DMFS 事件率。与 CCD ≤ 200 mg/m<sup>2</sup> (n = 5 899) 相比, CCD > 200 mg/m<sup>2</sup> 队列 (n = 1 519) 的 5-DMFS 无差异 (RR = 0.97, 95% CI: 0.93 ~ 1.01) (图 8)。因该报告中存在一定异质性 (P = 0.01, I<sup>2</sup> = 60%), 采用

随机效应模型进行分析。结果无发表偏倚 (图 9)。进一步亚组分析结果显示, CCRT 组 (n = 664) (RR = 0.97, 95% CI: 0.85 ~ 1.09) 与 IC+CCRT 组 (n = 5 814) (RR = 0.96, 95% CI: 0.91 ~ 1.01) 的 5-DMFS 均无明显差异 (图 10)。

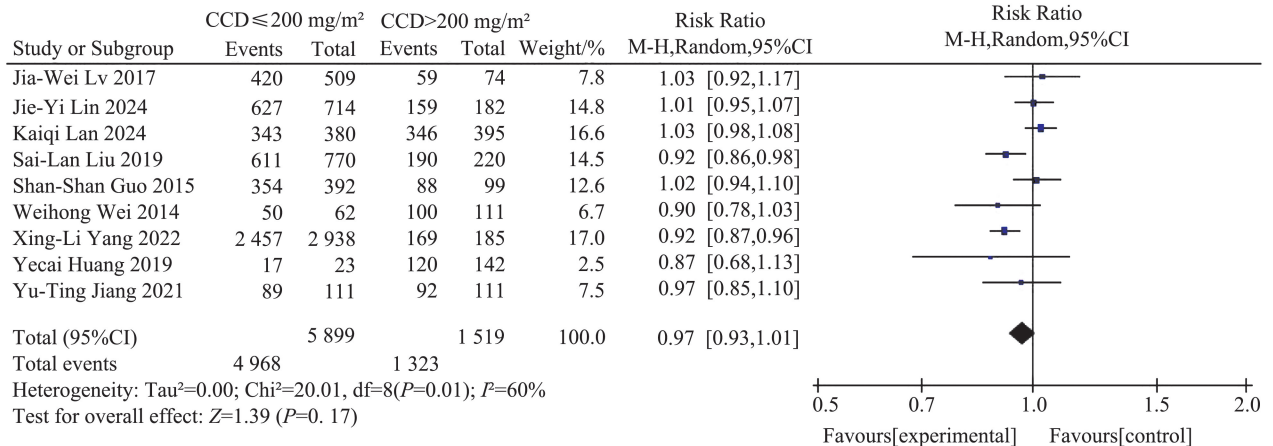


图 8 5-DMFS 的 Meta 分析森林图  
 Figure 8 Forest plot of 5-DMFS

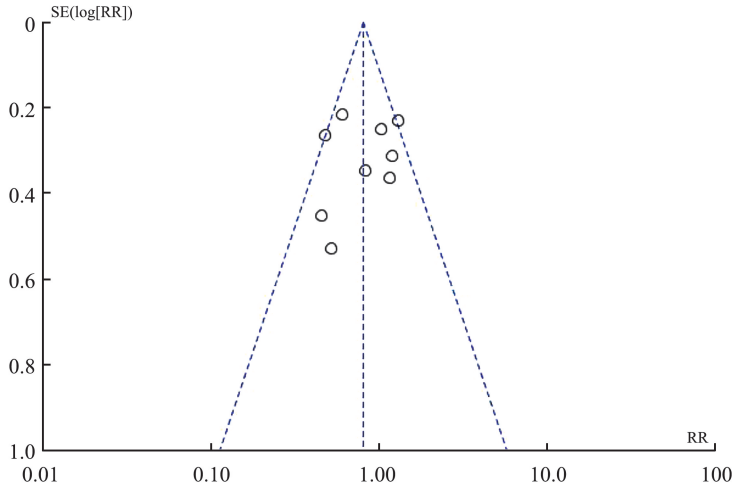


图 9 5-DMFS 漏斗图  
Figure 9 Funnel plot of 5-DMFS

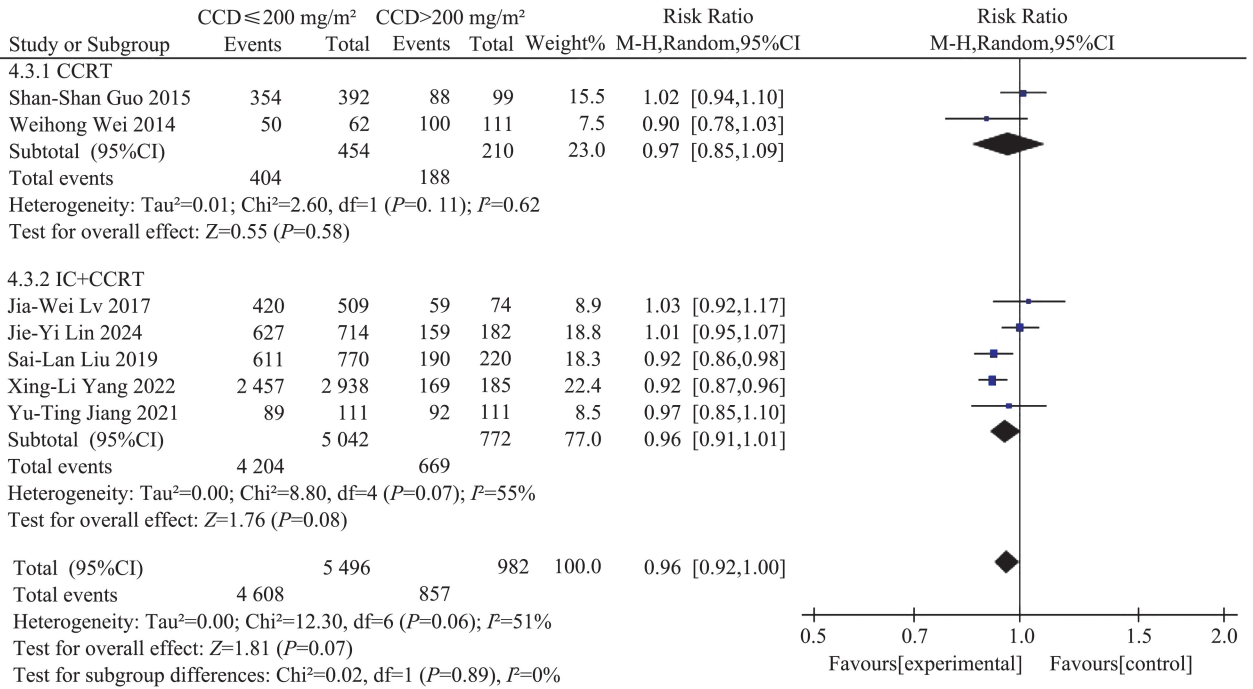


图 10 5-DMFS 亚组分析森林图  
Figure 10 Forest plot for subgroup analysis of 5-DMFS

### 2.5 毒性分析

4 项研究评估了不同 CCD 联合 CCRT 在急性毒性和晚期毒性的表现。急性 AEs 中, CCD ≤ 200 mg/m<sup>2</sup> 队列和 CCD > 200 mg/m<sup>2</sup> 队列在 3~4 级白细胞减少症、3~4 级 ALT 升高及任何级别的贫血、血小板减少症、嗜中性白血球减少症、AST 升高方面发生率均无显著差异,但在 1~4 级白细胞减少症 (RR = 0.91, 95% CI: 0.86~0.97), 1~4 级 ALT 升高 (RR = 0.69, 95% CI: 0.58~0.82) 和肌酐升高 (1~4 级: RR = 0.73, 95% CI: 0.60~0.88; 3~4

级: RR = 0.20, 95% CI: 0.04~0.89) 中观察到 CCD ≤ 200 mg/m<sup>2</sup> 队列的发生率明显减低。在晚期 AEs 中, 与 CCD > 200 mg/m<sup>2</sup> 队列相比, CCD ≤ 200 mg/m<sup>2</sup> 队列在 3~4 级听力损伤及任何级别的口干、牙关紧闭、颅神经病变方面发生率均无差异,但在 1~4 级听力损伤 (RR = 0.81, 95% CI: 0.70~0.94)、皮肤纤维化 (1~4 级: RR = 0.77, 95% CI: 0.64~0.92; 3~4 级: RR = 0.43, 95% CI: 0.21~0.89) 晚期毒性的发生率方面差异有统计学意义,提示 CCD ≤ 200 mg/m<sup>2</sup> 队列的晚期毒性发生率更低。见表 3。

表 3 AEs 分析  
Table 3 Group analysis of AEs

AEs	文献数目	人数		RR [ 95% CI ]	P
		CCD ≤ 200 mg/m <sup>2</sup>	CCD > 200 mg/m <sup>2</sup>		
急性毒性					
贫血 (1~4 级)	3	1 789	524	0.96 [ 0.91, 1.01 ]	0.09
贫血 (3~4 级)	3	1 789	524	0.71 [ 0.39, 1.29 ]	0.26
血小板减少症 (1~4 级)	3	1 789	524	0.89 [ 0.68, 1.18 ]	0.43
血小板减少症 (3~4 级)	3	1 789	524	1.02 [ 0.63, 1.63 ]	0.95
白细胞减少症 (1~4 级)	3	1 789	524	0.91 [ 0.86, 0.97 ]	<0.01
白细胞减少症 (3~4 级)	3	1 789	524	0.84 [ 0.55, 1.28 ]	0.43
嗜中性白血球减少症 (1~4 级)	3	1 789	524	0.90 [ 0.80, 1.02 ]	0.10
嗜中性白血球减少症 (3~4 级)	3	1 789	524	1.07 [ 0.83, 1.37 ]	0.60
AST 升高 (1~4 级)	3	1 789	524	0.79 [ 0.59, 1.04 ]	0.09
AST 升高 (3~4 级)	3	1 789	524	0.27 [ 0.04, 1.91 ]	0.19
ALT 升高 (1~4 级)	3	1 789	524	0.69 [ 0.58, 0.82 ]	<0.01
ALT 升高 (3~4 级)	3	1 789	524	0.98 [ 0.27, 3.60 ]	0.98
肌酐升高 (1~4 级)	2	1 484	402	0.73 [ 0.60, 0.88 ]	<0.01
肌酐升高 (3~4 级)	2	1 484	402	0.20 [ 0.04, 0.89 ]	0.04
晚期毒性					
听力损伤 (1~4 级)	2	940	389	0.81 [ 0.70, 0.94 ]	<0.01
听力损伤 (3~4 级)	2	940	389	0.60 [ 0.33, 1.08 ]	0.09
口干 (1~4 级)	2	940	389	0.94 [ 0.85, 1.03 ]	0.18
口干 (3~4 级)	2	940	389	1.24 [ 0.60, 2.55 ]	0.56
牙关紧闭 (1~4 级)	2	940	389	1.05 [ 0.77, 1.44 ]	0.74
牙关紧闭 (3~4 级)	2	940	389	1.94 [ 0.64, 5.89 ]	0.24
颅神经病变 (1~4 级)	2	940	389	0.87 [ 0.65, 1.15 ]	0.32
颅神经病变 (3~4 级)	2	940	389	0.50 [ 0.21, 1.18 ]	0.11
皮肤纤维化 (1~4 级)	2	940	389	0.77 [ 0.64, 0.92 ]	<0.01
皮肤纤维化 (3~4 级)	2	940	389	0.43 [ 0.21, 0.89 ]	0.02

注:CCD: 累积顺铂剂量;ALT: 丙氨酸转氨酶;AST: 天冬氨酸转氨酶。

### 3 讨论

本研究比较了以顺铂为基础的 CCRT 中 CCD ≤ 200 mg/m<sup>2</sup> 队列和 CCD > 200 mg/m<sup>2</sup> 队列的 5-OS、5-PFS、5-DMFS 和不同级别的 AEs, 系统地总结了 CCD 对 NPC 疗效的影响。

顺铂作为 NPC 治疗中放化疗的核心药物, 一直扮演着至关重要的角色。众多实验证据表明, 以顺铂为基础的 CCRT 能够有效提升患者的生存率<sup>[7-8, 21]</sup>。然而, 目前的研究在 CCD 的应用方面存在一定分歧。当前的主流治疗思路为, 在 CCRT 过程中 CCD > 200 mg/m<sup>2</sup> 能够实现生存率的提升。Wei 等<sup>[18]</sup> 的回顾性分析也显示, 与 CCD ≤ 200 mg/m<sup>2</sup> 相比, CCD > 200 mg/m<sup>2</sup> 能够显著提高 5-PFS, 并有效改善 5-DMFS。在对两项鼻咽癌随机试验的联合分析中同样发现<sup>[22]</sup>, 高顺铂剂量对 OS 具有显著影响。然而, Lv 等<sup>[13]</sup> 的研究结果表明, 与 CCD

<200 mg/m<sup>2</sup> 的患者相比, 接受 >200 mg/m<sup>2</sup> 顺铂治疗的患者在 5-OS 和 5-PFS 方面并无显著提升。Peng 等<sup>[23]</sup> 的研究也支持这一观点, 他们认为累积剂量 <200 mg/m<sup>2</sup> 的顺铂治疗即可实现生存获益。

本研究对此进行了深入分析, 发现接受 CCD ≤ 200 mg/m<sup>2</sup> 与 >200 mg/m<sup>2</sup> 的 NPC 患者在 5-OS 方面未见显著差异。进一步的亚组分析显示, 单独 CCRT 或 IC + CCRT 患者的 5-OS 仍无差异, 表明 CCD ≤ 200 mg/m<sup>2</sup> 能够达到与 >200 mg/m<sup>2</sup> 相似的生存获益, 这与 Lv 等<sup>[13]</sup> 研究结果一致。与此相反, Loong 等<sup>[24]</sup> 的研究认为, 在 II - III 期 NPC 中, CCD > 200 mg/m<sup>2</sup> 与更高的 OS 相关。这种差异可能源于患者特征的不同, 如 EBV DNA 水平、肿瘤分期及对 IC 反应等因素。此外, 当代治疗技术的进步 (如 IMRT 的应用) 可能降低了患者对高剂量顺铂的依赖。同样, 累积剂量 ≤ 200 mg/m<sup>2</sup> 与 >200 mg/m<sup>2</sup> 两组间的 5-PFS 亦未见显著差异。PFS 分析表明, 组

间存在显著的异质性,鉴于患者年龄、化疗方案、化疗剂量、放疗剂量及种族等因素均无显著差异,故推测肿瘤分期差异的可能性,留一法敏感性分析亦支持此推测。对 DMFS 的分析也表明,不同剂量的 CCD 队列 5-DMFS 无显著差异,进一步亚组分析发现仍存在相同趋势,这表明高剂量顺铂并未提高患者 DMFS。

对不同累积剂量组进行多项 AEs 评估发现,CCD>200 mg/m<sup>2</sup> 队列在急性毒性反应(如白细胞减少症、ALT 升高和肌酐升高方面)中发生率较高,提示高剂量 CCD 治疗更可能对患者造成危害。与此同时,在晚期毒性反应方面的研究发现,大剂量顺铂更易引发听力损伤和皮肤纤维化。这些发现与顺铂作用于人体后通过与 DNA 结合干扰细胞复制,同时释放活性氧损伤正常细胞的特征相符合<sup>[25]</sup>。本研究中发现的 ALT 和肌酐升高的趋势提示顺铂对肝肾组织可能存在直接毒性作用,大剂量顺铂通过在人体内损害肝细胞和肾小管细胞,从而影响了正常的肝肾正常功能<sup>[26]</sup>。在晚期毒性方面,顺铂造成听力损伤的相关机制可能与顺铂产生的活性氧有关,随着顺铂累积剂量的增加,内耳中的毛细胞受到大量活性氧的影响,从而造成损伤<sup>[25]</sup>。此外,皮肤纤维化可能与长期组织修复过程中胶原蛋白过度沉积有关。这些反应不仅影响生活质量,还可能限制后续治疗选择。因此,临床实践中应权衡顺铂剂量与毒性反应,寻找疗效与安全性的平衡点。

本研究主要局限于纳入文献的回顾性特性可能导致多种偏倚,由于研究是在事后进行的,我们无法完全控制或调整所有潜在的混淆变量,可能会对研究结果造成干扰。在不良反应的分析方面,由于比较 CCD 的文献数量有限,在进行不良反应分析时仅能纳入有限数量的研究。最后,基于现有数据和分析,我们目前还无法提出一个具体的顺铂给药方案。临床实践中,患者接受的剂量是连续分布的,中间剂量范围的患者可能有着独特的生存情况和疾病进展规律,为了更准确地确定合适的顺铂累积剂量以及优化顺铂的给药方案,在后续研究中可以考虑对剂量进行更精细的分层,通过更多高质量、设计严谨的研究来进一步探索和验证不同剂量水平下患者的生存预后。

综上所述,在临床治疗过程中,当 CCD 不超过 200 mg/m<sup>2</sup> 时,就可能达到令人满意的疗效,并且降低 AEs 的发生率。未来的研究应基于更多高质量的临床试验,确认不同 CCD 对 NPC 患者疗效及预后的影响,进一步优化治疗方案,提高患者的生存率

和生活质量。

## 参考文献:

- [1] Fang WN, Wu HX, Wu ZP, et al. A scoring system based on inflammatory and nutritional indicators to predict the long-term survival of patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 20229. doi: 10.1038/s41598-024-71360-z
- [2] 刘佳钰, 樊慧明, 邹游, 等. 人工智能在鼻咽癌诊断与治疗中的应用研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2023, 37(2): 135-142. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.089  
LIU Jiayu, FAN Huiming, ZOU You, et al. Research progress on the application of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(2): 135-142. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.089
- [3] Yip PL, Lee AWM, Chua MLK. Adjuvant chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(7): 713-715. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00266-8
- [4] You R, Liu YP, Huang PY, et al. Efficacy and safety of locoregional radiotherapy with chemotherapy vs chemotherapy alone in de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicenter phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(9): 1345-1352. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.1808
- [5] Tian X, Zhu QX, Zhang ZY. Efficacy and safety of weekly versus triweekly cisplatin treatment concomitant with radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and pooled analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 13: 999027. doi: 10.3389/fphar.2022.999027
- [6] Zhang YN, Chen YP, Li JB, et al. Concurrent chemotherapy using taxane plus cisplatin versus cisplatin alone in high-risk nasopharyngeal carcinoma patients with suboptimal response to induction chemotherapy[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2023, 15: 17588359231177016. doi: 10.1177/17588359231177016
- [7] Xu GQ, Wang QL, Wu XR, et al. Comparison of induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy and concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 1533033821990017. doi: 10.1177/1533033821990017
- [8] Bongiovanni A, Vagheggini A, Fausti V, et al. Induction chemotherapy plus concomitant chemoradiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an updated network meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 160: 103244. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103244
- [9] Chen YP, Ismaila N, Chua MLK, et al. Chemotherapy in

- combination with radiotherapy for definitive-intent treatment of stage II-IVA nasopharyngeal carcinoma: CSCO and ASCO guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (7): 840-859. doi: 10.1200/JCO.20.03237
- [10] Jiang YT, Chen KH, Yang J, et al. Efficiency of high cumulative cisplatin dose in high- and low-risk patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2022, 11 (3): 715-727. doi: 10.1002/cam4.4477
- [11] Lan KQ, Mao JR, Sun XS, et al. Combined pre-treatment and middle-treatment Epstein-Barr virus DNA load contributes to prognostication and treatment modification in nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16: 17588359231221343. doi: 10.1177/17588359231221343
- [12] Huang YC, Zhang JQ, He Q, et al. Clinical outcome and prognostic analysis of young adults nasopharyngeal carcinoma patients of a nonendemic area in intensity-modulated radiotherapy era [J]. *Future Oncol*, 2019, 15 (4): 381-389. doi: 10.2217/fon-2018-0547
- [13] Lv JW, Qi ZY, Zhou GQ, et al. Optimal cumulative cisplatin dose in nasopharyngeal carcinoma patients receiving additional induction chemotherapy [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109 (3): 751-763. doi: 10.1111/cas.13474
- [14] 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. doi: 10.1186/s12885-015-1964-8
- [15] Li XY, Luo DH, Guo L, et al. Deintensified chemoradiotherapy for pretreatment Epstein-Barr virus DNA-selected low-risk locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma; a phase II randomized noninferiority trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (11): 1163-1173. doi: 10.1200/JCO.21.01467
- [16] Liu SL, Sun XS, Yan JJ, et al. Optimal cumulative cisplatin dose in nasopharyngeal carcinoma patients based on induction chemotherapy response [J]. *Radiother Oncol*, 2019, 137: 83-94. doi: 10.1016/j.radonc.2019.04.020
- [17] Wen DW, Li ZX, Chen FP, et al. Individualized cumulative cisplatin dose for locoregionally-advanced nasopharyngeal carcinoma patients receiving induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy [J]. *Oral Oncol*, 2020, 107: 104675. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104675
- [18] Wei WH, Huang ZL, Li SE, et al. Pretreatment Epstein-Barr virus DNA load and cumulative cisplatin dose intensity affect long-term outcome of nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemotherapy: experience of an institute in an endemic area [J]. *Oncol Res Treat*, 2014, 37 (3): 88-95. doi: 10.1159/000360178
- [19] Yang XL, Zhang LL, Kou J, et al. Cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy improved the survival of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma after induction chemotherapy by reducing early treatment failure [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22 (1): 1230. doi: 10.1186/s12885-022-10237-8
- [20] Lin JY, Lu ZJ, Li SC, et al. Individualised cumulative cisplatin dose for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma patients based on induction chemotherapy response and tumour volume [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16: 17588359241286222. doi: 10.1177/17588359241286222
- [21] Tang HF, Yang DH, Luo GQ, et al. Durable response of tislelizumab plus cisplatin, nab-paclitaxel followed by concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma; a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102 (7): e32924. doi: 10.1097/MD.00000000000032924
- [22] Alsavaf MB, Marquardt M, Abouammo MD, et al. Patient characteristics and treatment outcomes of nasopharyngeal carcinoma in nonendemic regions [J]. *JAMA Netw Open*, 2025, 8 (3): e251895. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.1895
- [23] Peng H, Chen L, Zhang Y, et al. Prognostic value of the cumulative cisplatin dose during concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a secondary analysis of a prospective phase III clinical trial [J]. *Oncologist*, 2016, 21 (11): 1369-1376. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0105
- [24] Loong HH, Ma BBY, Leung SF, et al. Prognostic significance of the total dose of cisplatin administered during concurrent chemoradiotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 104 (3): 300-304. doi: 10.1016/j.radonc.2011.12.022
- [25] Li C, Wang X, Qiao XY, et al. 5, 7-Dihydroxy-4-methylcoumarin modulates the JNK/FoxO1 signaling pathway to attenuate cisplatin-induced ototoxicity by suppressing oxidative stress and apoptosis in vitro [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2023, 1870 (4): 119437. doi: 10.1016/j.bbamcr.2023.119437
- [26] 杨欣欣, 吴珊珊, 马俊杰, 等. 免疫细胞亚群在顺铂肾毒性中的作用研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41 (20): 2884-2894. doi: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20240734
- YANG Xinxin, WU Shanshan, MA Junjie et al. Research Progress on the Role of Immune Cell Subsets in Cisplatin Nephrotoxicity [J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2024, 41 (20): 2884-2892. doi: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20240734