

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202323278

· 专家论坛 ·

鼻咽癌治疗研究进展

谢民强^{1,2}

(1. 珠海市人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东 珠海 519000; 2. 南方医科大学珠江医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 510282)



专家简介 谢民强, 二级教授, 一级主任医师, 博士, 博士生导师。美国外科医师协会2000年国际客座学者,《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》副主编,《国际医药卫生导报》副总编,《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》编委,《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》编委, 广东医学会耳鼻咽喉学分会副主委, 珠海市人民医院耳鼻咽喉头颈外科主任, 珠海市人民医院鼻咽癌专病诊疗中心主任, 曾任南方医科大学珠江医院耳鼻咽喉科中心主任, 广东省干部保健专家。

摘要:鼻咽癌是中国南方常见恶性肿瘤, 治疗方法的不断改进和优化一直是鼻咽癌研究的重要课题。本文介绍了对鼻咽癌患者采取放射治疗、化学治疗、手术治疗和生物治疗4种治疗方法及其研究进展。放射治疗是鼻咽癌的主要治疗方式, 诱导化学治疗加适形调强同步放/化疗已成为晚期鼻咽癌治疗推荐的标准方法, 手术治疗可使部分残留和复发患者获益, 生物治疗越来越凸显其重要作用。在鼻咽癌诊疗指南的指导下实施个体化治疗有助于提高患者的生存质量。

关键词:鼻咽癌; 治疗; 个体化; 生存质量

中图分类号: R739.63

Research progress in the treatment of nasopharyngeal carcinoma

XIE Minqiang^{1,2}

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Zhuhai People's Hospital, Zhuhai 519000, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China)

Abstract: Nasopharyngeal carcinoma is a common malignant tumor in southern China, and the continuous improvement and optimization of treatment has always been an important topic in the research of nasopharyngeal carcinoma. This paper introduces the four methods currently used to treat nasopharyngeal carcinoma, including radiotherapy, chemotherapy, surgery and biological therapy, as well as their research progresses. Radiotherapy is the main treatment for nasopharyngeal carcinoma, induction chemotherapy in combination with concurrent intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy has become the recommended standard method for advanced nasopharyngeal carcinoma. Surgical treatment can benefit some patients with residual and recurrent tumours, and biological therapy is increasingly highlighting its important role. Implementing individualized treatment under the guidance of nasopharyngeal carcinoma diagnosis and treatment guidelines can improve patient's quality of life.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma; Treatment; Individualization; Quality of life

鼻咽癌是一种起源于鼻咽黏膜上皮层的恶性肿瘤, 具有明显的地理分布特点, 而在中国南方尤其是广东省则为头颈部常见的恶性肿瘤, 香港特别行政区男女平均发病率分别为(20~30)/10万和(15~20)/

10万^[1]。2020年, 估计全世界约有13.3万例鼻咽癌新发病例, 占全球所有新诊断癌症的0.7%, 8万例死亡病例, 占全球所有癌症死亡病例的0.8%^[2]。无论新发病例还是死亡病例, 较2018年的统计数据

(129 079 例鼻咽癌新发病例和 72 987 例死亡病例)均有所增加,并且可能每年呈上升趋势^[3]。2022 年,中国估计约有 64 165 例鼻咽癌新发病例,36 315 例死亡病例^[4]。而 2013 年中国鼻咽癌新发病例约 42 100 例,死亡病例约 21 320 例^[5]。2014 年中国鼻咽癌新发病例估计为 4.46 万例,死亡病例 2.42 万例^[6]。无论全球还是中国,尽管诊断和治疗技术在不断的完善,但鼻咽癌的发病率和死亡率并没有明显变化。因此,鼻咽癌治疗的改进和优化仍然十分重要。目前鼻咽癌的治疗包括 4 大方面:放射治疗、化学化疗、手术治疗和生物治疗,现总结分述如下。

1 放射放疗

与其他头颈部癌不同,鼻咽癌 90% 左右为非角化性未分化癌,对放射治疗非常敏感。而且,其位置深在,周围邻近较多重要组织,特别是上行型鼻咽癌,手术很难在避免损伤颈内动脉、视神经、斜坡周围重要结构的前提下切除干净,这些生物学和解剖学特征决定了鼻咽癌的治疗以放射为主。放射治疗是利用各类 X 射线治疗机或加速器产生的 X 射线、电子线、质子束及其他粒子束或其所携带的能量波来破坏靶细胞基因 DNA 和细胞中的一些分子,受影响的细胞失去繁殖和分化能力,导致肿瘤细胞死亡或凋亡。鼻咽癌放射治疗主要有体外照射和腔内照射两类。

1.1 体外照射

体外照射包括常规放射治疗、适形调强放射治疗、立体定向放射治疗以及断层放射治疗等。

1.1.1 常规放射治疗 常规放射治疗即每次照射剂量为 1.8~2.0 Gy,每周照射 5 次。影像学以及放射治疗学的进展,使鼻咽癌常规放射治疗效果得到了显著改善,5 年生存率已达 76.1%^[7]。但鼻咽癌常规放射治疗靶区范围大、适形性较差、对肿瘤周围正常组织包括颈部软组织损伤较大,晚期并发症包括颞叶坏死、垂体机能减退、颈部纤维化、吞咽困难等并发症发生率高^[8],神经系统并发症更是远高于调强放射治疗^[9],患者治疗后的生活质量非常差,常规放射治疗已逐步被调强放射治疗所取代。

1.1.2 适形调强放射治疗 上世纪 70 年代 Kijewski 等^[10-11]最先提出调强放射治疗,并在 90 年代迅速发展起来。适形调强放射治疗通过使用动态多叶准直器,可以调制单个光束的形状和强度,以实现对

肿瘤区域的剂量分布,这种适形的剂量分布在提高靶区剂量的同时可以最大限度地减少对危险器官包括脑干、脊髓和视交叉的剂量输送,是鼻咽癌治疗中的一个重要里程碑。与以前的放射治疗技术[传统二维(2D)和三维(3D)]相比,它在提高患者 5 年生存率和局部以及区域控制率的同时,后期影响较轻,明显改善生存质量^[12-13],这是常规放射治疗达不到的优势。接受调强放射治疗辅助同步化学治疗后,鼻咽癌患者 5 年生存率可达 85% 以上^[14],即使晚期鼻咽癌,5 年生存率也可达到 62%^[15],只有 10%~20% 的患者在初次治疗后会出现局部和/或淋巴结复发^[16],但肿瘤残留或局部复发后再治疗效果很差。香港 Ng 等^[17]对 272 例局部复发鼻咽癌再治疗(包括手术、再放射治疗,单纯化学治疗等方法),结果发现,5 年总的生存率 30.2%,再放射治疗组仅 21.8%。据报道局部晚期鼻咽癌治疗后 5 年远处转移率为 15% 左右^[18-19],这些患者预后更差,中位生存期仅 10~15 个月^[20]。

为了进一步提高适形调强放射治疗的效果,科学家、工程师和临床医师进行了多方面的研究,设备的更新较为凸显。如线性加速器配备先进的机载影像系统(锥束 CT),可实时识别肿瘤的位置,与传统的线性加速器相比,它不受入射角的限制,可以向目标输送高剂量的辐射,同时对正常组织保持较低的剂量,比如螺旋断层治疗技术,已在局部晚期鼻咽癌的治疗中得到验证^[21]。

You 等^[22]牵头报道了一项多中心 3 期临床对照试验,144 例局部晚期复发鼻咽癌患者,按 1:1 随机分为超分割(54 个部分,65 Gy,每天 2 次,照射时间间隔至少 6 h)和标准分割(27 个部分,60 Gy,每天 1 次)2 个组,均采用调强放射治疗,中位随访时间 45 个月。结果,超分割调强放射治疗组 3 级以上晚期严重并发症的发生率显著低于标准分割调强放射治疗组,患者 3 年总的生存率(74.6%)也比标准分割(55.0%)高。

有学者^[23]报道的脉冲低剂量适形调强放射治疗技术,对于挽救局部复发鼻咽癌患者带来了新的希望,但病例数和随访时间都有限,还需要进一步验证。

关于鼻咽癌患者未受累颈部是采用选择性上颈部照射还是全颈部照射,放射治疗专家们一直在进行探索。最近报道了一项开放标签、非劣效性、在中国 3 个医疗中心进行的随机 3 期试验^[24],446 例 II~IVa(NON1M0)患者,中位随访 53 个月,与 222 例

标准全颈照射相比,224例选择性同侧上颈部照射,保留未受累的下颈部,3年局部无复发生存率相同,同侧上颈部照射97.7%,全颈照射96.3%,尽管两组之间的急性放射相关毒性反应相似,但同侧上颈部照射组的晚期毒性发生率低于全颈照射组。该试验提供的证据支持将未受累颈部的下颈部保留作为N0、N1鼻咽癌患者未来治疗指南中考虑的有效选择,这将使大多数非颈部转移患者获益。我们收治过1例43岁男性患者,曾误诊为垂体瘤,于2015年10月10日在外省行鼻内镜下垂体瘤切除术,术后病理检查示鼻咽部非角化性未分化癌,与垂体部位病理切片对比分析,癌细胞形态一致。鼻咽部MRI显示肿瘤侵犯斜坡、蝶骨体及蝶窦;双侧颈部多发淋巴结转移;全身骨扫描未见远处转移,诊断为鼻咽部非角化未分化癌(T4N2M0),垂体肿瘤术后转来我科。本例特点:手术后1月余,晚期肿瘤,手术致蝶窦前壁、鞍底骨质缺损,视交叉失去骨质保护,放射极易伤及双侧视神经,导致双眼失明。患者全身情况一般,并提出如果治疗后视力损失到不能工作就放弃治疗。我们对怎样把握放射剂量和设野进行了多学科讨论,实际实施方案为:2015年12月9日诱导化学治疗:第1天顺铂150 mg,第2~6天加5-Fu 6 g;2015年12月29日同步化学治疗:第1天顺铂120 mg;2016年1月19日,第2次同步化学治疗:第1~2天顺铂100 mg。放射治疗计划总剂量7 233 cGy,共32次约72 Gy/32F,脑干最大剂量6 166 cGy,左颈部6 600 cGy,右颈部6 800 cGy,CTV1为6 200 cGy,CTV2为5 600 cGy。最后1周每天观察鼻咽部、眼底、视神经情况,并进行了鼻咽部MRI和视神经电图检查,经与患者及家属充分沟通,复发风险与视力保留取得共识的情况下,实际完成30次放疗,总剂量6 781 cGy,脑干最大剂量5 781 cGy,CTV1为5 812.5 cGy,CTV2为5 250 cGy。治疗结束半年后恢复工作,随访至今已8年,无复发,无转移,除需要长期服用十一酸睾丸酮软胶囊和醋酸泼尼松片外,视力无明显下降,能正常工作。此例患者的治疗效果启发我们临床工作者对初诊鼻咽癌不推荐手术治疗,在诊疗指南指导的基础上实施个体化治疗意义重大。

放射治疗新技术是MRI与线性加速器相结合,在治疗前提供影像评估,也即MRI模拟定位^[25],已应用于包括鼻咽癌在内的头颈肿瘤的治疗^[26]。利用MRI或PET的直线加速器可以使组织定位更加精确,并可以在治疗过程中随肿瘤大小或位置的变

化进行调整。PET/CT引导放射治疗的局部晚期鼻咽癌患者3年生存率比常规CT引导放射治疗更高,而急性和迟发性毒性反应并没有增加^[27]。国内在鼻咽癌放射治疗中还采用了基于人工智能的CT/MRI的复合图像模式^[28]。

MRI引导放射治疗提高了目标可视化水平,提高了准确性,可以保留更多的健康组织。但MRI引导放射治疗比CT引导放射治疗成本更高。随着技术的不断改进,成本可能有所降低,未来的研究应进一步确定MRI引导放射治疗的适应证^[29]。

1.1.3 立体定向放射治疗 立体定向放射治疗是基于三维影像、立体定位技术和立体定向治疗计划系统,使用大量精确聚焦的辐射束集中在肿瘤靶区内,具有“三高一低”的特点^[30],即高精度、高剂量及高治疗增益比,正常组织受量低,适合作为鼻咽癌残留病灶推量照射或是复发鼻咽癌的再程放射治疗。立体定向放射治疗目前使用的主要有3种技术:①光子刀(使用X线),也即直线加速器(著名品牌包括CyberKnife射波刀和TrueBeam真光刀),该仪器可以在单次治疗中进行立体定向放射治疗;②伽玛刀(使用 γ 射线),主要用于颅内中小型良恶性肿瘤的治疗;③质子刀(使用质子射线),与光子辐射不同,质子治疗的优点是剂量在肿瘤边缘急剧下降,因此输送到邻近正常组织的剂量显著减少。这种强度使危险器官的保护成为可能,并为肿瘤区域的潜在剂量增加提供了机会,是最新的立体定向放射治疗。早在2004年,质子刀就已用于晚期鼻咽癌的治疗,局控率达到92%,3年总生存率74%^[31]。山东淄博万杰肿瘤医院质子治疗中心将质子刀用于鼻咽局部复发的治疗,效果也很满意。与调强放射治疗相比,周围器官所受剂量明显较低,有效地保护了脑干、脊髓、视神经和视交叉、颞叶和腮腺^[32]。质子治疗主要是由于其特有Bragg峰,质子Bragg峰后正常器官的剂量陡降,每一束射线几乎不影响所经过的正常组织,最后均被传送到同一个部位,理论上质子治疗精度非常高,误差仅有1 mm。但质子刀治疗需要准确预测质子束在组织中的范围,这一范围可能受到多种因素的影响,包括患者基础状态、三维成像、靶区和周围器官的运动、生物学效应以及照射剂量算法造成的不确定性等^[33]。质子在横向方向上的分散以及在组织中物理范围的不确定性限制了质子射线向肿瘤靶标的精确递送^[34]。在一项局部晚期非小细胞肺癌的随机试验中,与调强放疗相比,质子治疗没有显示出毒性的减低^[35]。因此,新技术

的使用还需要临床大样本的深入研究。

立体定向放射治疗的精确性意味着对周围健康组织的损伤最小,在大多数情况下,与其他类型的放射疗法相比,立体定向放射治疗的副作用和风险较低。结合图像引导、同步化学治疗、免疫治疗,是鼻咽癌很有前景的治疗方法。

1.2 腔内照射

自1898年居里夫人发现放射性镭元素,1905年进行了第1例镭针插植治疗以来,近距离放射治疗已经有100多年历史。鼻咽癌腔内近距离放射治疗采用的放射源主要为¹⁹²Ir,由于其放射穿透深度有限,其疗效仅限于浅表残留肿瘤,临床结果并不令人满意。Murakami等^[36]带领的团队针对厚度超过5 mm的鼻咽癌残余肿瘤采用图像引导下高分率间质近距离放射治疗增强技术,并设计了鼻咽侧壁、后壁、下壁残存肿瘤放射源植入方式、放射剂量、治疗后的处理等,是鼻咽癌近距离放射治疗具有代表性的新技术,但应用的病例有限。腔内近距离放射治疗剂量按照距离平方反比定理急剧下降,有效治疗范围不超过黏膜下1 cm,而局部软组织和后组脑神经损伤率较高。近距离放射治疗效果差,近年已很少应用。

2 化学治疗

流行地区鼻咽癌95%以上的病理亚型为非角化病例,而角化亚型占全球病例不到20%^[37]。所以,中国的鼻咽癌对化学治疗都比较敏感,诱导化学治疗联合同步放/化疗已成为局部晚期鼻咽癌标准治疗模式,在局部和远处转移控制方面获益^[38-40]。

化学治疗方式按照其进行时间的不同可分为诱导化学治疗、同步化学治疗、辅助化学治疗。

2.1 诱导化学治疗

诱导化学治疗又称新辅助化学治疗,即在放射治疗前所进行的化学治疗^[41]。由于患者还没有接受过治疗,一般情况较好,治疗依从性高;由于鼻咽癌对化学治疗敏感,短时间内使局部肿瘤及淋巴结转移灶迅速减积,从而缓解患者局部症状,增强治疗信心;部分化学治疗药物比如顺铂,具有治疗增敏作用^[42],诱导化学治疗可以增加肿瘤放射治疗敏感性,被认为是鼻咽癌治疗的最佳时机^[43]。

2015年Lee等^[44]发表了鼻咽癌-0501初步试验(706例鼻咽癌患者,中位随访8.4年)结果显示诱导化学治疗优于辅助化学治疗,且不会受到晚期毒

性的不利影响,可为局部晚期鼻咽癌患者提供生存获益,这项研究得到高度评价^[43]。纳入1 193例无异质性患者的研究汇总分析显示,诱导化学治疗组患者的无进展生存期和总生存期得到显著改善^[45]。有研究^[46]显示两个疗程的诱导化学治疗是有效的,增加疗程对生存结果并没有额外的获益。顺铂(100 mg/m²/3周,或40 mg/m²/周)和氟尿嘧啶两联,多西紫杉醇、顺铂和氟尿嘧啶三联疗法是诱导化学治疗的标准组合^[40]。但我们发现三联诱导化学治疗3级或4级晚期毒性反应的发生率较两联高,特别是黏膜反应重,影响患者进食,不利后续治疗。由于鼻咽癌中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)高表达^[47],如果患者经济条件允许,可以联合用抗EGFR制剂(如爱必妥, Erlotinib)。中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、恶心和呕吐的发生率以及3级或4级晚期毒性反应的发生率都会明显降低。另外,吉西他滨和顺铂诱导化学治疗也显示出满意的疗效。Zhang等^[48]在一项多中心、随机、对照的3期试验中将吉西他滨和顺铂作为诱导化学治疗加同期放/化疗与单独同期放/化疗进行了比较。共有480例局部晚期鼻咽癌患者被纳入试验(诱导化学治疗组242例,标准治疗组238例)。患者随机分配接受吉西他滨(第1天和第8天,剂量为1 g/m²)加顺铂(第1天,80 mg/m²),每3周给药3个周期,加上放/化疗(顺铂100 mg/m²/3周)治疗3个周期加调强放射治疗或单独放/化疗,共有96.7%的患者完成了3个周期的诱导化学治疗。在42.7个月的中位随访中,诱导化学治疗组和标准治疗组的3年无复发生存率分别为85.3%和76.5%。在局部晚期鼻咽癌患者中,与单纯放/化疗相比,诱导化学治疗加放/化疗显著提高了无复发生存率和总生存率。更新的网络荟萃分析提示,多西紫杉醇+顺铂和顺铂+吉西他滨诱导化学治疗方案对局部晚期鼻咽癌的生存具有积极影响,应被视为新的标准选择^[49]。值得提出的是,患者每完成一疗程的化学治疗,其一般情况和体重、生化指标等都会降低,我们每次化学治疗前除充分水化外,会根据新计算的体表面积应使用顺铂的量再减少10 mg,我们通常只采用2个疗程的诱导和2个疗程的同步化学治疗,诱导化学治疗结束后立即进行同步放/化疗,治疗过程中无死亡病例。

2.2 同步化学治疗

同步化学治疗是指与放射治疗同期进行的化学治疗,以前的资料表明,晚期鼻咽癌单独放射治疗

5年生存率只有40%,而远处转移率达到36%~40%,同步放/化疗后5年生存率提高到58%^[50]。由于放射治疗设备和技术的不断更新和多模式治疗经验的积累^[51],联合放/化疗后鼻咽癌患者5年生存率达到85%~90%^[52-54]。联合放/化疗显著提高了总生存率,5年绝对获益6.3%^[54]。另一项纳入26个试验组、7 080例晚期鼻咽癌的Meta分析显示,联合放/化疗和联合+辅助化学治疗后,5年和10年绝对生存率分别提高了6.1%和8.4%,联合化学治疗中加入诱导或辅助化学治疗可以提高肿瘤局控率和生存率,但化学治疗的益处随着患者年龄的增加而降低^[55]。同步化学治疗推荐的药物仍然是顺铂,推荐剂量100 mg/m²/3周,或40 mg/m²/周^[38-40]。

尽管鼻咽癌患者接受联合放/化疗后产生了令人满意的生存率,但放射治疗抵抗^[56]和化学治疗耐药^[57]已成为治疗失败的主要原因。我们团队^[58]的研究发现,鼻咽癌中凋亡抑制蛋白-1(inhibitor of apoptosis protein-1, IAP-1)表达升高与顺铂耐药相关。最近Tao等^[59]报道的一项二期临床试验(NCT02022098)发现, IAP-1基因抑制剂加放/化疗(顺铂100 mg/m²/3周,3疗程)在96例局部晚期头颈鳞状细胞癌的治疗中获得良好效果,明显改善患者的5年生存率。这也为鼻咽癌的治疗提供了更多的方法。

Tang等^[60]牵头完成和报道的一项随机临床试验中,341例低危鼻咽癌(Ⅱ期/T3N0M0)患者接受了单独调强放射治疗(172例)与同步放/化疗(169例),3年生存率分别为90.5%和91.9%,两组在总生存率、局部复发或远处转移方面无显著差异,而后者3至4级不良事件包括白细胞减少、中性粒细胞减少、恶心、呕吐、厌食、体重减轻、黏膜炎的发生率(46%)高于前者(17%)。似乎低危型患者不必辅助化学治疗,但影像学分期不能反映病理的真实情况,大多数化学治疗不良事件为可控和非永久性。因此,即使低危型鼻咽癌,是否联合化学治疗,应根据患者的个体情况决定。

2.3 辅助化学治疗

辅助化学治疗是在放射治疗结束后进行的化学治疗,这个时期患者一般情况已远不如治疗初期,放/化疗所致的急性毒性反应包括骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能下降、咽喉黏膜损伤等,致患者非常痛苦。部分患者因放射反应严重、体质差,常并发局部感染^[61],此时还行化学治疗,耐受性非常差,特别是老年患者很难完成^[40]。而且,辅助化学治疗并不

能提高患者的生存率^[62-65],因此不推荐用于常规治疗^[66]。我们的观点是有明确的远处转移或高危远处转移患者,又没有其他更好的治疗方法,全身状况评估可以耐受,才考虑辅助化学治疗。有学者^[67]报道了一项多中心、开放标签、平行组、随机、对照、3期节拍卡培他滨辅助治疗试验。该试验纳入了406例组织学确诊的完成了最终放射治疗剂量的高风险局部晚期(Ⅲ~Ⅳa)鼻咽癌患者,随机分配(1:1)到节拍卡培他滨组($n=204$,口服节拍卡培他滨,650 mg/m²,每天2次,为期1年)或标准治疗组($n=202$),于2017年1月25日—2018年10月25日在中国的14家医院进行,中位随访38个月(IQR 33-42)后,节拍卡培他滨组有29例(14%)复发或死亡,标准治疗组有53例(26%)复发或死亡。节拍卡培他滨组3年无失败生存率85.3%,显著高于标准治疗组75.7%,分层危险比为0.50。节拍卡培他滨组201例患者中35例(17%)报道了3级不良事件,标准治疗组200例患者中也有11例(6%)报道了3级不良事件;手足综合征是与卡培他滨相关的最常见的不良事件(18例患者患有3级手足综合征)。节拍卡培他滨组有1例(<1%)患者出现4级中性粒细胞减少症。两组均未报道与治疗相关的死亡。

卡培他滨是美国食品药品监督管理局批准的一种口服氟嘧啶氨基甲酸酯,本身无细胞毒性,可通过三步酶链反应,在肿瘤细胞内被激活为具有细胞毒性的5-氟尿嘧啶,从而降低了5-氟尿嘧啶对正常细胞的损害,早在20多年前就已用于晚期乳腺癌的治疗^[68]。节拍化学治疗采用的是:“温水煮青蛙”的方式,低剂量、频繁、长期规律给药,早在20多年前就进行了晚期肿瘤标准治疗后的维持治疗的临床试验^[69]。用于鼻咽癌的治疗报道不多,是否优于标准治疗尚有待扩大病例增加随访来证实。

3 手术治疗

参照中国临床肿瘤学会^[38-39]和美国临床肿瘤学会^[38]鼻咽癌诊疗指南,推荐仍以根治性鼻咽部及颈部放射治疗为首选,而且早期鼻咽癌放化疗后5年生存率可达到90%~100%^[70-72]。因此,初诊鼻咽癌不推荐手术治疗。局部晚期鼻咽癌患者接受同步放/化疗后7.5%~14%出现肿瘤残留或局部复发^[48,73-74],此类局部复发患者大多数会发生远处转移。笔者曾收治1例25岁未分化非角化鼻咽癌女性患者,初诊时T2N2M0,接受同步放/化疗后完全

缓解,3年后因怀孕7个月鼻咽局部复发,拒绝再治疗,复发后3年10个月余死于以骨转移为主的全身转移。此例表明,不伴有脑和其他重要脏器转移,鼻咽癌自然生存期还是比较长的。因此,所有再治疗(处理并发症如头痛等除外)至少应基于3年以上的生存率来实施才有意义。复发患者预后通常很差,如何选择合适的治疗方法,有时非常棘手。原则上应根据肿瘤病理类型、侵犯范围和部位,结合年龄、个体差异和患者偏好,制订个体化治疗方案。

尽管早期报道^[75]的复发病灶挽救性手术切除并发症发生率高,切除切缘阳性率高(29.0%),但5年无病生存率已达到42%,显著高于全程放射治疗。Liu等^[76]牵头报道了一项多中心、开放标签、随机对照3期试验,他们将200例鼻咽局部复发患者随机分为手术组和适形调强放射治疗组,中位随访56个月,内镜鼻咽切除组的3年总生存率为85.8%,适形调强放射治疗组为68.0%。与适形调强放射治疗相比,内镜手术显著改善了患者的总生存率。

复发鼻咽癌通常广泛累及鼻咽和咽旁组织,再放射治疗带来的前中颅底骨坏死、张嘴困难、脑损伤、听觉障碍、吞咽困难等并发症使患者的生活质量显著降低。如果可切除,鼻咽切除术是首选的治疗方式。无论是通过开放式方法,还是目前更常用的内镜方法,主要目标是要实现切缘阴性。内镜手术适应症包括早期复发性鼻咽癌 rT1、rT2(中线区)和 rT3(中线区)期^[77-78],但局部复发患者中符合手术条件的只有22.4%^[79]。晚期复发性鼻咽癌内镜下鼻咽切除手术难度高,风险大,海绵窦侵犯、咽基底筋膜侵犯、广泛颅底侵犯尤其是累及神经孔、神经周围侵犯和硬膜或颅内侵犯者,原则上应视为手术禁忌证^[77]。因此类患者在目前技术条件下除手术并发症发生率高外,术后5年生存率随临床分期而显著下降,而且术后辅助放射治疗患者也不能获益^[80]。但随着鼻咽切除相关解剖及进路^[81-82]和鼻咽缺损修复技术^[83]的更深入研究,手术适应症可望稳步扩大。

4 生物治疗

生物治疗包括基因治疗、靶向治疗和免疫治疗。

4.1 基因治疗和靶向治疗

基因治疗是指将外源正常基因导入靶细胞,以治疗因基因缺陷和异常而发生的肿瘤。而靶向治疗,是在细胞分子水平上,针对已经明确的致癌位点

(如一个蛋白分子或一个基因片段)来设计相应的治疗药物,药物进入体内会特异性的与致癌位点相结合,抑制相应蛋白或基因功能,使肿瘤细胞死亡,而不会影响正常组织细胞的治疗。由于鼻咽癌除非角型低分化或未分化癌与EB病毒有相关关系外,目前尚未发现特异的基因缺乏或异常,但非特异性的基因表达异常则很常见,特别是EGFR在鼻咽癌组织中表达高达73.87%~89.5%^[84-85],并且与鼻咽癌的预后相关^[86]。鼻咽癌的基因治疗其实就是针对这些靶点,包括EGFR、血管内皮生长因子受体及其他潜在基因位点。西妥昔单抗是美国食品药品监督管理局批准的EGFR靶向疗法^[87],包括尼妥珠单抗、贝伐珠单抗等。这些单克隆抗体通过阻断EGFR及其介导的下游信号传导途径发挥抗肿瘤及放射治疗增敏作用,抗EGFR疗法在鼻咽癌治疗中已获得有效的临床证据^[88]。一项纳入9个研究总共435例复发或转移鼻咽癌的Meta分析显示,西妥昔单抗或尼妥珠单抗联合化学治疗,5年总生存率31.0%^[89]。

由美国国家癌症试验网络小组和原放射治疗肿瘤学组在7个癌症中心进行的一项纳入了44例局部晚期鼻咽癌,中位随访9年,II期非随机对照试验^[90]得出了下列结果,对于局部或区域晚期鼻咽癌,在同步放/化疗中加用贝伐珠单抗(血管内皮生长因子单克隆抗体)后,未报道发生4级出血或5级治疗相关不良事件,远处转移率相对较低。尽管89%的患者为III期至IVb期。研究结果表明,血管内皮生长因子抑制可以安全地与标准放/化疗相结合。这表明贝伐珠单抗与其他全身性治疗(如PD1或PDL1抑制剂)联合使用,有望进一步改善晚期鼻咽癌患者的预后。

4.2 免疫治疗

免疫治疗包括免疫细胞(如疫苗和T细胞)的治疗和免疫制剂(如抗PD1/PD-L1)的治疗,这是肿瘤学领域的革命性技术。鼻咽癌因其独特的免疫环境而被认为是一种高度免疫的炎性肿瘤。在EB病毒相关的鼻咽癌中,经常观察到与慢性EB病毒感染、大量淋巴细胞浸润、PD-L1的高表达以及调节T细胞活化的几种关键免疫分子(CD40、CD70、CD80和CD86)密切相关,其总体免疫状态可能适合免疫疗法^[91]。鼻咽癌免疫治疗的原则主要围绕EB病毒定向免疫、过继性T细胞治疗和免疫检查点阻断策略。

根据Fang等^[92-93]的研究结果,国家医疗产品管

理局分别于2021年6月和11月,批准免疫检查点抑制剂卡雷珠单抗(camrelizumab)和托里帕利单抗(toripalimab)单药或联合GP(gemcitabine plus cisplatin)方案作为难治性复发或转移(R/M)鼻咽癌的一线治疗。涉及1 163例R/M鼻咽癌患者的10项临床试验结果显示,接受PD-1/PD-L1抑制剂单药治疗后,合并客观有效率为22.5%,疾病控制率为52.1%,3级或4级治疗相关事件的发生率为16%,最常见的不良事件是口腔炎、贫血和肝功能异常^[91]。PD-1/PD-L1抑制剂具有良好的抗肿瘤活性和可控的安全性,可联合化学治疗、靶向治疗、其他免疫治疗剂或放射治疗,而且效果可能更好^[94-95]。

癌症免疫疗法在过去几十年中虽然取得了巨大进展,尤其是免疫检查点抑制剂的应用,但至2022年,我国为期15年的鼻咽癌免疫治疗试验主要是探索性的,仍有一些问题需要解决,包括患者反应率低、不良反应/免疫相关毒性和获得性免疫抵抗等。为了获得高质量的证据,推进免疫疗法在鼻咽癌的临床应用,还需要更多的关注和共同努力^[96]。

5 总结

鼻咽癌的治疗虽然有很多种选择,诱导化学治疗加同步放/化疗已被证明是初诊鼻咽癌的首选方法,挽救性手术治疗可使少数复发患者获益,免疫治疗还有待增加病例、进一步积累经验。部分局部或区域复发和远处转移患者是因为个体情况如乙肝、肝肾功能受累、伴结核等消耗性疾病或此前接受过重大手术而未能完成治疗计划所致。对每个患者而言,首次治疗极为关键。为了提高生存质量,要重视患者的个体化治疗,中医中药在改善患者一般情况和放/化疗后的恢复期有辅助治疗作用。

参考文献:

- [1] Wei WJ, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2005, 365(9476):2041-2054.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [4] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5):584-590.
- [5] 魏矿荣,郑荣寿,张思维,等. 2013年中国鼻咽癌发病和死亡分析[J]. 癌症, 2018, 37(4):170-178.
- [6] 付振涛,郭晓雷,张思维,等. 2014年中国鼻咽癌发病与死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(8):566-571.
- [7] 高黎,易俊林,黄晓东,等. 鼻咽癌根治性放疗10年经验总结[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15(4):249-256.
- [8] Tuan JK, Ha TC, Ong WS, et al. Late toxicities after conventional radiation therapy alone for nasopharyngeal carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2012, 104(3):305-311.
- [9] Pan T, Li X, Zhao B, et al. Radiotherapy-related neurologic complications in patients with nasopharyngeal carcinoma: A multicenter epidemiologic study in Southern China[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2022, 31(5):1119-1129.
- [10] Kijewski PK, Bjärgard BE. The use of computed tomography data for radiotherapy dose calculations[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1978, 4(5-6):429-435.
- [11] Levene MB, Kijewski PK, Chin LM, et al. Computer-controlled radiation therapy[J]. Radiology, 1978, 129(3):769-775.
- [12] Qu S, Liang ZG, Zhu XD. Advances and challenges in intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(5):1687-1692.
- [13] Zhang B, Mo Z, Du W, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Oral Oncol, 2015, 51(11):1041-1046.
- [14] Wu S, Quan R, Han L, et al. Analysis of intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(30):e21325.
- [15] 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.
- [16] Lee AWM, Ng WT, Chan JYW, et al. Management of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Treat Rev, 2019, 79:101890.
- [17] Ng WT, Wong ECY, Cheung AKW, et al. Patterns of care and treatment outcomes for local recurrence of NPC after definite IM-RT-a study by the HKNPCSG[J]. Head Neck, 2019, 41(10):3661-3669.
- [18] Li AC, Xiao WW, Wang L, et al. Risk factors and prediction-score model for distant metastasis in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy[J]. Tumour Biol, 2015, 36(11):8349-8357.
- [19] Chen S, Yang D, Liao X, et al. Failure patterns of recurrence and metastasis after intensity-modulated radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: Results of a multicentric clinical study[J]. Front Oncol, 2022, 11:693199.
- [20] Liu Z, Chen Y, Su Y, et al. Nasopharyngeal carcinoma: Clinical achievements and considerations among treatment options[J]. Front Oncol, 2021, 11:635737.

- [21] Liu Z, Xu C, Jiang R, et al. Treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma by helical tomotherapy: An observational, prospective analysis[J]. *Transl Oncol*, 2019,12(5):757-763.
- [22] You R, Liu YP, Xie YL, et al. Hyperfractionation compared with standard fractionation in intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma; a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023,401(10380):917-927.
- [23] Huang R, Li Z, Yang F, et al. Efficacy and safety of PLDR-IMRT for the re-irradiation of recurrent NPC: A prospective, single-arm, multicenter trial[J]. *Cancer Sci*, 2023,114(6):2534-2543.
- [24] Tang LL, Huang CL, Zhang N, et al. Elective upper-neck versus whole-neck irradiation of the uninvolved neck in patients with nasopharyngeal carcinoma; an open-label, non-inferiority, multicentre, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022,23(4):479-490.
- [25] Chuong MD, Palm RF, Tjong MC, et al. Advances in MRI-guided radiation therapy[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2023,32(3):599-615.
- [26] Lavigne D, Ng SP, O'Sullivan B, et al. Magnetic resonance-guided radiation therapy for head and neck cancers[J]. *Curr Oncol*, 2022,29(11):8302-8315.
- [27] Liu F, Xi XP, Wang H, et al. PET/CT-guided dose-painting versus CT-based intensity modulated radiation therapy in locoregional advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Radiat Oncol*, 2017,12(1):15.
- [28] Song L, Li Y, Dong G, et al. Artificial intelligence-based bone-enhanced magnetic resonance image-a computed tomography/magnetic resonance image composite image modality in nasopharyngeal carcinoma radiotherapy[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2021,11(12):4709-4720.
- [29] Grégoire V, Guckenberger M, Haustermans K, et al. Image guidance in radiation therapy for better cure of cancer[J]. *Mol Oncol*, 2020,14(7):1470-1491.
- [30] 肖建平,徐国镇. 立体定向放射治疗:提高鼻咽癌局部控制的有效方法[J]. *癌症*, 2010,29(2):129-131.
- [31] Holliday EB, Frank SJ. Proton therapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chin Clin Oncol*, 2016,5(2):25.
- [32] Liu SW, Li JM, Chang JY, et al. A treatment planning comparison between proton beam therapy and intensity-modulated x-ray therapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Xray Sci Technol*, 2010,18(4):443-450.
- [33] Chandra RA, Keane FK, Voncken FEM, et al. Contemporary radiotherapy: present and future[J]. *Lancet*, 2021,398(10295):171-184.
- [34] Pompos A, Durante M, Choy H. Heavy ions in cancer therapy[J]. *JAMA Oncol*, 2016,2(12):1539-1540.
- [35] Liao Z, Lee JJ, Komaki R, et al. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy and intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018,36(18):1813-1822.
- [36] Murakami N, Cheng G, Yoshimoto S, et al. Image-guided interstitial brachytherapy boost for nasopharyngeal carcinoma; technical aspects[J]. *J Contemp Brachytherapy*, 2020,12(3):294-302.
- [37] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2019,394(10192):64-80.
- [38] 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.
- [39] Tang LL, Chen YP, Chen CB, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021,41(11):1195-1227.
- [40] Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. Nasopharyngeal carcinoma; ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2021,32(4):452-465.
- [41] 洗献清,谢民强,江刚. 鼻咽癌化疗现状及进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013,27(3):164-168.
- [42] Weng H, Bejjanki NK, Zhang J, et al. TAT peptidomimetic cisplatin-loaded iron oxide nanoparticles for reversing cisplatin-resistant nasopharyngeal carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019,511(3):597-603.
- [43] Cavalieri S, Licitra L. Induction chemotherapy is the best time-keeper in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer*, 2020,126(16):3624-3626.
- [44] Lee AWM, Ngan RKC, 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.
- [45] Chen YP, Tang LL, Yang Q, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy in endemic nasopharyngeal carcinoma: Individual patient data pooled analysis of four randomized trials[J]. *Clin Cancer Res*, 2018,24(8):1824-1833.
- [46] Ahmed AO, Wang J, Wu Q, et al. Determination of optimum number of cycles of induction chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma; a single-center retrospective study[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2023,280(4):1999-2006.
- [47] Fujii M, Yamashita T, Ishiguro R, et al. Significance of epidermal growth factor receptor and tumor associated tissue eosinophilia in the prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2002,29(2):175-181.
- [48] Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019,381(12):1124-1135.
- [49] Bongiovanni A, Vaghegkini 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.

- [50] Wang Y, Ding W, Chen C, et al. Meta-analysis of concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11 Suppl 2: C191 – C195.
- [51] Sun XS, Li XY, Chen QY, et al. Future of radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Br J Radiol*, 2019, 92 (1102): 20190209.
- [52] Perri F, Della Vittoria Scarpati G, Buonerba C, et al. Combined chemo-radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinomas [J], *World J Clin Oncol*, 2013, 4(2): 47 – 51.
- [53] Yang L, Hong S, Wang Y, et al. Development and external validation of nomograms for predicting survival in nasopharyngeal carcinoma patients after definitive radiotherapy [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15638.
- [54] 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.
- [55] Blanchard P, Lee AWM, Carmel A, et al. Meta-analysis of chemotherapy in nasopharynx carcinoma (MAC-NPC): An update on 26 trials and 7 080 patients [J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2021, 32: 59 – 68.
- [56] Guo SS, Liang YJ, Liu LT, et al. Increased angiogenin expression correlates with radiation resistance and predicts poor survival for patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 627935.
- [57] Guan S, Wei J, Huang L, et al. Chemotherapy and chemo-resistance in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 207: 112758.
- [58] Miao X, Deng Z, Wang S, et al. IAP-1 promoted cisplatin resistance in nasopharyngeal carcinoma via inhibition of caspase-3-mediated apoptosis [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(3): 640 – 667.
- [59] Tao Y, Sun XS, Pointreau Y, et al. Extended follow-up of a phase 2 trial of xevinapant plus chemoradiotherapy in high-risk locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck; a randomised clinical trial [J]. *Eur J Cancer*, 2023, 183: 24 – 37.
- [60] Tang LL, Guo R, Zhang N, et al. Effect of radiotherapy alone vs radiotherapy with concurrent chemoradiotherapy on survival without disease relapse in patients with low-risk nasopharyngeal carcinoma: A randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2022, 328(8): 728 – 736.
- [61] 谢民强, 王荣光, 任基浩. 耳鼻咽喉头颈部感染性疾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 98 – 102.
- [62] Kwong DL, Sham JS, Au GK, et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(13): 2643 – 2653.
- [63] Liang Z, Zhu X, Li L, et al. Concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy alone for the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective controlled study [J]. *Curr Oncol*, 2014, 21(3): e408 – e417.
- [64] Fang L, Shi L, Wang W, et al. Which treatment is better than concurrent chemoradiotherapy about survival for stage III or IV locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An updated Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 278(10): 3633 – 3642.
- [65] Li M, Zhang B, Chen Q, et al. Concurrent chemoradiotherapy with additional chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A pooled analysis of propensity score-matching studies [J]. *Head Neck*, 2021, 43(6): 1912 – 1927.
- [66] Zhang W, Dou H, Lam C, et al. Concurrent chemoradiotherapy with or without adjuvant chemotherapy in intermediate and locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(3): 1729 – 1736.
- [67] Chen YP, Liu X, Zhou Q, et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 398(10297): 303 – 313.
- [68] Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(9): 1247 – 1254.
- [69] Penel N, Adenis A, Bocci G. Cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy: after 10 years of experience, where do we stand and where are we going [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 82(1): 40 – 50.
- [70] Su SF, Han F, Zhao C, et al. Long-term outcomes of early-stage nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy alone [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(1): 327 – 333.
- [71] 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.
- [72] Wang L, Miao J, Huang H, et al. Long-term survivals, toxicities and the role of chemotherapy in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity modulated radiation therapy: A retrospective study with 15-year follow-up [J]. *Cancer Res Treat*, 2022, 54(1): 118 – 129.
- [73] 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.
- [74] Murakami N, Mori T, Kubo Y, et al. Prognostic impact of immunohistopathologic features in definitive radiation therapy for nasopharyngeal cancer patients [J]. *J Radiat Res*, 2020, 61(1): 161 – 168.
- [75] King WW, Ku PK, Mok CO, et al. Nasopharyngectomy in the treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma: a twelve-year experience [J]. *Head Neck*, 2000, 22(3): 215 – 222.
- [76] Liu YP, Wen YH, Tang J, et al. Endoscopic surgery compared with intensity-modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, ran-

- domised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (3):381-390.
- [77] Poh SS, Soong YL, Sommat K, et al. Retreatment in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: Current status and perspectives [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(5): 361-370.
- [78] 中国人体健康科技促进会鼻咽癌专业委员会, 中国医学科学院内镜下鼻颅底肿瘤外科治疗技术创新单元(2018RU003). 鼻咽癌外科治疗专家共识[J]. *肿瘤*, 2022, 42(7):466-480.
- [79] Zou X, Han F, Ma WJ, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy and intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy in treating locally recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *Head Neck*, 2015, 37(8):1108-1115.
- [80] Fee WE Jr, Moir MS, Choi EC, et al. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal cancer: A 2-to 17-year follow-up [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002, 128(3):280-284.
- [81] Geltzeiler M, Turner M, Rimmer R, et al. Endoscopic nasopharyngectomy combined with a nerve-sparing transpterygoid approach [J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(10):2343-2348.
- [82] 张焕康, 李静, 蒋晓文, 等. 内镜经口入路岩斜区、颈静脉孔区鼻咽癌切除术[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 58(1):21-27.
- [83] Ma H, Fang J, Zhong Q, et al. Reconstruction of nasopharyngeal defect with submental flap during surgery for nasopharyngeal malignant tumors [J]. *Front Surg*, 2022, 9:985752.
- [84] 陈刚, 林色南, 胡丹, 等. COX-2 和 EGFR 在鼻咽癌组织中的表达及临床意义[J]. *诊断病理学杂志*, 2007, 14(6):453-455.
- [85] Zhang P, Wu SK, Wang Y, et al. p53, MDM2, eIF4E and EGFR expression in nasopharyngeal carcinoma and their correlation with clinicopathological characteristics and prognosis: A retrospective study [J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(1):113-118.
- [86] Sun W, Long G, Wang J, et al. Prognostic role of epidermal growth factor receptor in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis [J]. *Head Neck*, 2014, 36(10):1508-1516.
- [87] Xu MJ, Johnson DE, Grandis JR. EGFR-targeted therapies in the post-genomic era [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36(3):463-473.
- [88] Chen X, Liang R, Zhu X. Anti-EGFR therapies in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131:110649.
- [89] Ni X, Zhang J, Zhu D, et al. Cetuximab or nimotuzumab in combination with chemotherapy for treating recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma: A meta analysis and systemic review [J]. *Oncol Lett*, 2023, 25(5):204.
- [90] Lee NY, Harris J, Kim J, et al. Long-term outcomes of bevacizumab and chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A nonrandomized controlled trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(6):e2316094.
- [91] Xu JY, Wei XL, Wang YQ, et al. Current status and advances of immunotherapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2022, 14:17588359221096214.
- [92] Fang W, Yang Y, Ma Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase I trials [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10):1338-1350.
- [93] Wang FH, Wei XL, Feng J, et al. Efficacy, safety, and correlative biomarkers of toripalimab in previously treated recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a phase II clinical trial (POLARIS-02) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7):704-712.
- [94] Masterson L, Howard J, Gonzalez-Cruz J, et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced nasopharyngeal carcinoma: Beyond an era of chemoradiation [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(8):2305-2314.
- [95] Adkins DR, Haddad RI. Clinical trial data of Anti-PD-1/PD-L1 therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: A review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 109:102428.
- [96] Huang H, Yao Y, Deng X, et al. Characteristics of immunotherapy trials for nasopharyngeal carcinoma over a 15-year period [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1195659.

(收稿日期:2023-09-02)

本文引用格式:谢民强. 鼻咽癌治疗研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(6):1-10. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202323278

Cite this article as: XIE Minqiang. Research progress in the treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2023, 29(6):1-10. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202323278