



复发鼻咽癌的治疗:挑战与希望并存

杨振东,王仁生

(广西医科大学第一附属医院放疗科,南宁 530021)



王仁生,广西医科大学第一附属医院放疗科主任医师、二级教授、博士生导师。主要研究方向是鼻咽癌的临床综合诊治及机制研究。现任中华医学会放射肿瘤学分会第七届常委,中国医师协会放射肿瘤治疗学分会常委/鼻咽癌学组组长,中国临床肿瘤学会放疗专委会常委,广西肿瘤放射治疗临床医学研究中心主任,广西医师协会/广西医学会放射肿瘤学分会主任委员,广西肿瘤放射治疗专科联盟主席。牵头制定《中国鼻咽癌放射治疗指南》(2020版、2022版)和广西地方标准《鼻咽癌放射治疗规范》。广西放疗学科学术带头人,在广西率先开展多项先进的放疗技术。已完成各级科研课题7项,在研课题2项,其中国家自然科学基金课题3项,获广西科技进步奖特等奖1项,二等奖1项,三等奖2项,广西医药卫生适宜技术推广奖一等奖2项,二等奖1项。以通信作者和第一作者在国内外高影响力期刊发表科研论文80余篇,其中SCI 40余篇,以及国内中文核心期刊发表论文40余篇。

摘要 尽管随着以调强放疗为主的综合治疗的广泛开展,鼻咽癌的复发率较传统二维放疗时代已经明显降低,但仍有相当一部分患者会在根治性放疗后出现复发。复发鼻咽癌(rNPC)患者的总体预后欠佳,治疗上依然面临着巨大挑战。近年来,随着新技术、新药物和新理念的发展,rNPC治疗的效果和安全性正在逐步提升,为rNPC患者带来了新的希望。为此,本文将就rNPC的治疗现状和最新进展进行归纳、梳理和分析,以期对rNPC临床治疗决策提供更多参考。

关键词 鼻咽癌;复发;手术治疗;放疗;化疗;免疫治疗;靶向治疗

中图分类号:R739.63 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2024)02-0161-07

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.02.001

The treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma: challenges and hopes

YANG Zhendong, WANG Rensheng. (Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract With the extensive development of comprehensive therapy based on intensity modulated radiotherapy, although the recurrence rate of nasopharyngeal carcinoma has been significantly reduced compared with the traditional two-dimensional radiotherapy era, there are still a considerable number of patients who will relapse after radical radiotherapy. The overall prognosis of patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma (rNPC) is poor, and the treatment still faces great challenges. In recent years, with the development of new technologies, new drugs and new concepts, the efficacy and safety of rNPC therapy are gradually improving, bringing new hope to rNPC patients. Therefore, this paper will summarize, sort out and analyze the current treatment status and latest progress of rNPC, so as to provide more references for clinical treatment decision-making of rNPC.

Keywords nasopharyngeal carcinoma; recurrence; surgical treatment; radiotherapy; chemotherapy; immunotherapy; targeted therapy

鼻咽癌起源于鼻咽黏膜上皮细胞,在世界范围内罕见,但在东亚、东南亚和北非等地区却是常见

的恶性肿瘤之一。2020年全球癌症报告显示,世界范围内鼻咽癌年新发13.34万例,死亡8万例,近半

[通信作者] 王仁生, E-mail: 13807806008@163.com

[收稿日期] 2023-10-31

数发生在中国,尤以广西和广东最为高发^[1-2]。与其他头颈恶性肿瘤不同,鼻咽癌解剖位置深且临近脑干、颞叶、视神经等重要器官,手术难度大、风险高,但分化程度低,对放射线高度敏感,使得放射治疗(放疗)成为鼻咽癌最为根本和有效的治疗手段。进入新世纪以后,随着以调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)为主的综合治疗的广泛开展,鼻咽癌的复发率较传统二维放疗时代已经明显降低,5年总生存(overall survival, OS)率达80%以上,局部区域控制(local-regional control, LRC)率达90%以上,但仍有10%~15%的患者会在根治性放疗后出现复发^[3-5]。复发鼻咽癌(recurrent nasopharyngeal carcinoma, rNPC)患者的总体预后欠佳,5年OS率长期徘徊在40%左右^[6-7],治疗上依然面临着巨大挑战。近年来,随着治疗设备的更新迭代、局部治疗技术的创新发展、新型药物的不断涌现、治疗理念的日益更新和治疗模式的持续优化,rNPC治疗的效果和安全性正在逐步提升,为rNPC患者带来了新的希望。为此,本文将就rNPC的治疗现状和最新进展进行归纳、梳理和分析,以期为rNPC临床治疗决策提供更多参考。

1 rNPC的定义和原因

rNPC定义为鼻咽癌经根治性放疗后达到临床或病理完全缓解,在放疗结束6个月之后局部或区域再次出现原病理类型的肿瘤。可分为局部复发和区域复发,前者发生率为5%~10%,后者约5%。局部复发以鼻咽和颅底最为常见,区域复发则以颈Ⅱ区淋巴结为主。

鼻咽癌复发原因主要可归结于3类因素:生物学、临床和治疗因素。生物学因素系部分肿瘤克隆源性细胞存在放射线抵抗,首程放疗无法完全杀灭,残留的微小病灶再增殖导致复发。临床因素则包括了晚T或N分期(T4、N3)、EBV-DNA高负荷等。治疗因素则包括未行化疗、放疗总疗程过长、剂量过低、靶区遗漏等^[8]。

2 rNPC的诊断和分期

组织病理学是确诊rNPC的金标准,对于难以获取病理的患者,需根据其病史、症状、体征、EBV-DNA和影像学资料等综合分析,并密切监测,一旦出现渐进性颅底骨质破坏或肿块逐渐增大,可确定临床诊断。rNPC的分期可参考第8版鼻咽癌UICC/AJCC的TNM分期标准,定义为rTNM。

3 rNPC的治疗

rNPC通常采取局部联合系统治疗的综合模式,局部治疗主要包括外科手术和放疗,全身治疗则包括化疗、靶向和免疫治疗等。上述治疗方法各有其优势及局限性,应该开展多学科联合诊疗,根据患者的复发分期、身体状况、既往治疗史、治疗意愿等,合理制订个体化的综合治疗策略。

3.1 手术治疗

外科手术是可切除rNPC的首选手段,分为开放性手术和内镜手术。

3.1.1 开放性手术

自上世纪80年代以来,开放性手术一直是rNPC的标准术式,按路径不同可分为:颞下窝入路、经腭入路、经上颌骨入路、经下颌翼状肌入路及上颌骨外旋入路等。开放性手术主要的局限性在于手术入径过长、暴露不全和创伤大等,且远期并发症多,包括张口困难、吞咽困难和面部瘢痕等,严重影响患者的生活质量。

3.1.2 内镜手术

近年来,随着成像系统、导航系统和联合消融凝固手术设备的更新迭代,以及对颅底解剖学认识的逐步深入,内镜颅底外科技术发展迅速,rNPC内镜手术日趋成熟。Tang等^[9]报道了内镜手术治疗55例局部rNPC患者的回顾性研究结果,85%的患者实现了完整切除,93%获得了镜下阴性切缘,1年无局部复发率93%,1年OS率98%,且均未发生严重并发症。Li等^[10]开展的meta分析囊括了国内外22项研究共1186例患者,显示内镜手术治疗rT1期~rT3期患者的2年OS均优于开放性手术,而rT4亚组两种术式的2年OS相同。在并发症方面,尽管内镜手术组的常见并发症发生率与开放性手术组相似,最常见为分泌性中耳炎和骨坏死,其他并发症还包括鼻出血、鼻咽坏死、吞咽困难、肺炎、舌下神经功能障碍、颈椎脓肿、软腭穿孔等。然而,内镜手术无颈内动脉死亡事件的报道,而开放性手术则有19例。此外,该研究还提示肿瘤大小、组织学类型、肿瘤坏死、肿瘤分期、手术切除边缘,以及肿瘤扩散区域(淋巴结受累和局部转移)等是影响患者生存的预后因素。值得注意的是,上述研究均为非随机非比较性的,因此在治疗局部rNPC的疗效方面,内镜手术与开放性手术相比孰优孰劣仍然存在争议。尽管如此,内镜手术在其他方面优势明显:更清晰的术野,更小的创伤,更少的并发症,更短的恢复时间和更好的美容效果^[11]。因此,内镜手术正在

逐步取代开放性手术,成为局部rNPC的主流术式。

Liu等^[12]开展了一项纳入了200例可切除rT1期~rT3期NPC患者的多中心Ⅲ期随机对照临床试验(randomized control trial, RCT),结果内镜手术组的3年OS率显著高于IMRT组(85.8% vs. 68.0%, 风险比(hazard ratio, HR)=0.47, $P=0.0015$),内镜手术组有2例患者死于放射性脑病,3例死于鼻咽黏膜坏死;IMRT组有7例患者死于放射性脑病,13例死于鼻咽黏膜坏死。

此外,手术常导致颅底缺损,因此术后颅底重建是降低术后大出血和脑脊液鼻漏风险,促进患者康复的关键环节。重建的常用材料包括鼻腔游离黏膜瓣、带蒂鼻中隔黏膜瓣、颞肌瓣、颞下瓣、股前外侧皮瓣和前臂桡侧皮瓣等。

综上所述,对于可切除的rNPC应首选手术切除,其适应证包括rT1期~rT3期的局部复发和(或)区域复发患者。对于仅局部复发而无颈部淋巴结复发的患者,建议优先选择内镜手术。而对于rT4、肿瘤扩展至咽旁间隙外、超过蝶窦基底部,严重侵犯颈椎、臂丛和颈深肌的转移性淋巴结病变则定义为不可切除^[13],建议选择包括放疗在内的其他治疗手段。

3.2 放疗

对于不可切除或术后切缘阳性的rNPC患者,再程放疗仍是重要的挽救措施。再程放疗存在诸多不利因素:放射抵抗、耐受性差、并发症多,危及器官(organs at risk, OAR)的限量难以准确评估等,使得再程放疗极具挑战性。需充分结合复发间隔时间、复发部位、复发分期、既往治疗史、预后评估、身体状况和治疗意愿等因素综合考虑,选择合理的放疗时机、技术、靶区、剂量、分割模式、OAR限量和联合用药方案,制订个体化的精准放疗策略。

3.2.1 放疗时机的选择

考虑到首程放疗对正常组织的损伤尚未修复,如果短期内开始再程放疗,易导致严重并发症。因此建议在首程放疗结束至少6个月以后,最好是1年以后才考虑再程放疗,期间可尝试用系统治疗控制肿瘤进展,为再程放疗争取更长的间隔时间^[14]。

3.2.2 放疗技术的选择

3.2.2.1 IMRT IMRT在有效满足肿瘤靶区照射剂量的同时能够有效保护周围正常组织。Qiu等^[15]用不同技术治疗rT1期~rT2期局部rNPC患者,显示IMRT与三维适形放疗(three dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)相比,虽然疗效相似,但不良反应更低。Chan等^[16]报道了IMRT治疗38例rT3期~rT4期局部rNPC患者的回顾性研究结

果,其3年OS率、无进展生存(progression-free survival, PFS)率和局部控制率(local control rate, LCR)分别为47.2%、17.5%和44.3%。73.7%的患者发生了至少一种3级以上的晚期毒性,3例患者死于鼻咽部大出血。

3.2.2.2 立体定向放疗(SRT) SRT是通过专用设备对肿瘤进行准确定位和照射的治疗方法,在相对短的治疗时间内实施大剂量低分次照射以获得更显著的生物学效应。Ozyigit等^[17]报道了SRT对比3D-CRT治疗51例局部rNPC的回顾性研究结果,两组的2年LCR和肿瘤特异性生存率均无显著差异,但SRT组的3级以上晚期毒性发生率显著低于3D-CRT组(21% vs. 48%, $P=0.04$)。

3.2.2.3 近距离放疗(brachytherapy, BRT) BRT具有适形性好,剂量衰减迅速,靶区剂量高,周围正常组织剂量低等优点,目前主要适用于病变厚度<1cm的早期rNPC(rT1期~rT2期)。Cheah等^[18]用BRT治疗33例rNPC患者,其5年OS率为28.1%,严重并发症的发生率为21.2%,包括颞叶坏死、腭痿和视神经病变等。

3.2.2.4 质子和重离子放疗 质子和重离子同属粒子线,物理特征独特,能产生Bragg峰,射入人体后沿途剂量释放少,达到射程终末段时才释放能量,使得剂量高度集中在肿瘤靶区,而前部和两侧剂量很低,后部剂量骤降为零,从而更好保护临近重要组织和器官。Hu等^[19]采用碳离子治疗206例rNPC,结果获得了良好的OS和LRC,且3级以上的晚期毒性发生率较低。

3.2.3 靶区勾画、照射剂量、分割模式和OAR限量

3.2.3.1 靶区勾画 rNPC再程放疗靶区勾画的难点在于如何鉴别复发病灶与放疗后改变,这有赖于精准影像的引导,首选多模态MRI,并将模拟CT与MRI图像融合匹配,有条件的单位建议融合匹配PET/CT。通常将局部复发肿瘤定义为GTVnx,区域复发淋巴结定义为GTVnd^[20]。推荐CTV在GTV的基础上外扩不超过5mm,不推荐行颈部淋巴结引流区预防性照射,区域复发仅照射转移淋巴结所在区域,PTV则在CTV的基础上再外扩2~3mm^[14]。

3.2.3.2 照射剂量 选择合适的照射剂量,在疗效和毒性之间寻找平衡点,以期在最大限度杀灭肿瘤的同时最大限度的保护周围正常组织和器官。对于rNPC的再程放疗而言,受首程放疗的影响,平衡疗效和毒性的任务变得更加艰巨。Lee等^[21]的研究表明照射剂量越高,LRC率越高,但严重并发症也明显增加。然而,剂量过低则LRC率明显下降,BED<60 Gy组的LRC率显著低于>60 Gy组。但

BED=60~70 Gy组与>70 Gy组比较,LRC率则无显著差异。Leong等^[22]的meta分析结果显示,在1768例再程放疗的rNPC患者中,总剂量 ≥ 70 Gy组的5年OS率低于<70 Gy组。PRANCIS预后指数提示当总剂量超过68 Gy时,rNPC患者的死亡风险显著增加(HR=1.42, $P=0.03$)^[23]。

3.2.3.3 分割模式 目前,常规分割仍然是rNPC放疗的主要模式,通过对分割模式的优化,能否进一步增效减毒? You等^[24]近期在《柳叶刀》上公布了一项多中心III期RCT的数据,纳入了144例不可手术切除的晚期rNPC患者,等比随机分为超分割组和常规分割组,均采用IMRT。结果超分割组的3年OS显著优于常规分割组(74.6% vs. 55.0%, HR=0.54, $P=0.014$),且3级以上晚期放疗毒性明显更低。其中,超分割组有5例患者死于毒性反应,而常规分割组则有16例。结果提示与常规分割相比,超分割放疗治疗rNPC实现了“增效减毒”,其原因可能在于虽然超分割放疗提高了总剂量,但降低了单次剂量,能够在提高等效生物剂量的同时减轻晚期放射性损伤。

3.2.3.4 OAR 限量 OAR如何限量是设计再程放疗计划的关键难点,需要充分考虑器官组织类型、首程照射体积和首程放疗间隔时长等因素。推荐再程放疗OAR限量为首程的60%~70%,具体可参考2021年rNPC的IMRT国际建议^[14]。

3.2.4 预后评估

通过建立高效能的预后模型对rNPC再程放疗的疗效和毒性进行准确预测,实现对患者的精准分层管理,从而避免治疗不足或过度治疗。Li等^[23]通过对中山大学肿瘤医院和新加坡国家癌症中心的558例局部rNPC患者的生存数据进行分析,建立量化模型,综合肿瘤体积、患者年龄、EDQ2 ≥ 68 Gy、首程放疗发生3级以上毒性和rT3期~rT4期等5个独立预后因素对患者进行评分,分为低危组和高危组。显示该模型能够有效预测两组患者的预后,并对治疗进行指导,提出低危患者是再程IMRT的理想人群,可以获得更好疗效,且毒性反应低;而高危患者再程IMRT疗效欠佳,且毒性反应高,需考虑联合系统治疗。

综上所述,rNPC的再程放疗充满挑战性,在制订放疗计划时不建议一味追求根治,而应该注重疗效和毒性之间的平衡,尽可能减少并发症尤其是严重并发症的发生。推荐的再程放疗时机是首程放疗结束至少6个月以后,最好是1年以后。靶区勾画应该在精准影像的引导下进行,IMRT仍是目前的首选技术,推荐的照射剂量为60~68 Gy,推荐的

分割模式目前仍是常规分割,超分割放疗展现出较大潜力,但尚需更多的循证支持^[24]。OAR的限量既是重点也是难点,需充分掌握患者首程放疗的剂量学资料,根据再程放疗时患者的实际情况,参考国际建议,设置OAR的限量。鼓励在制订临床治疗决策时应用高效能的预后模型,实施rNPC的预后评估和疗效预测,通过对不同风险人群的精准分层管理实现增效减毒的目标。

3.3 rNPC的系统治疗

系统治疗包括了化疗、靶向治疗和免疫治疗,目前主要作为不适宜局部治疗rNPC患者的姑息治疗手段,也可与局部治疗联合在综合治疗中发挥作用。

3.3.1 化疗

对于不宜局部治疗的rNPC患者,通常采用含铂双药联合化疗的姑息治疗方案。Hong等^[25]报道了GEM20110714研究的最终结果,纳入了362例不宜局部治疗的复发转移性鼻咽癌(recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma, R/M NPC)患者,结果显示吉西他滨联合顺铂(GP)组的OS显著优于氟尿嘧啶联合顺铂组,进一步巩固了GP作为一线标准方案的地位。

Ng等^[7]尝试在rNPC再程放疗开始前使用诱导化疗,首先采用多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶联合诱导化疗3个周期,然后序贯多西他赛+西妥昔单抗每周方案同期放化疗,其完全缓解(complete response, CR)率为30.8%,3年LRC率、PFS率和OS率分别为49.2%、35.7%和65.8%。提示诱导化疗能够缩小肿瘤,并延长首程放疗至再程放疗的间隔时间,为再程放疗创造增效减毒的条件。

Guan等^[26]采用同步放化疗治疗rNPC,结果显示同步放化疗组的3年和5年OS率均显著优于单纯放疗组,分别为68.7%对比42.2% ($P=0.016$)和41.8% vs. 27.5% ($P=0.049$)。但另一项回顾性研究则显示,与单纯放疗相比,同步放化疗非但未能提高rNPC患者的2年OS率,反而降低了2年局部PFS率^[27]。因此,对于同步放、化疗在rNPC治疗中的价值目前仍具争议。

3.3.2 靶向治疗

鼻咽癌组织高表达表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和血管内皮因子生长受体(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[28],为抗EGFR和VEGF靶向治疗rNPC提供了理论依据。近期,一项纳入了435例R/M NPC患者的meta分析结果显示,化疗联合西妥昔单抗或尼妥珠单抗的疾病控制率(disease control rate, DCR)和客观缓

解率(objective remission rate, ORR)分别为88.7%和55.6%,5年的OS率为31%,血液学毒性是其最常见的3级以上急性不良事件(adverse events, AEs)^[29]。Zhou等^[30]用紫杉醇、卡铂联合贝伐单抗一线治疗R/M NPC的Ⅱ期RCT结果显示,尽管化疗联合贝伐单抗与单纯化疗相比,其中位PFS和OS并未体现出优势,但在缩瘤率方面却明显占优,且并未增加3级以上AEs的发生风险。Tang等^[31]用阿帕替尼联合卡培他滨二线及以上治疗顺铂难治性R/M NPC,结果ORR和DCR分别为39.1%和85.9%,中位持续缓解时间为14.4个月,中位PFS和OS分别为7.5个月和15.7个月,56.3%的患者出现了3级以上毒性,主要包括高血压、黏膜炎和疲乏。尽管该方案显示出了较好的疗效,但是安全性问题同样突出,需要进一步探明药物的合适剂量。

3.3.3 免疫治疗

免疫治疗具有独特的抗肿瘤作用机制,通过主动或被动的方法激活或增强患者的抗肿瘤免疫功能,从而达到杀灭肿瘤的目的,是当下最具前景的抗肿瘤疗法。其中,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在临床上应用最为广泛,主要包括程序性死亡分子1(programmed death 1, PD-1)抑制剂、程序性死亡分子1配体抑制剂和细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CTLA-4)阻断剂。有研究发现鼻咽癌组织中高表达PD-L1,且肿瘤细胞周围有大量的淋巴细胞浸润,为ICIs在鼻咽癌的应用提供了理论基础^[32]。

免疫治疗最初用于R/M NPC患者的单药后线治疗,Wang等^[33]报道了POLARIS-02研究的结果,显示特瑞普利单抗单药二线及以上治疗R/M NPC患者的ORR、中位PFS和OS分别为20.5%、1.9个月和17.4个月。

既然免疫单药后线治疗R/M NPC的潜力巨大,如果在免疫治疗的基础上联合其他治疗,即“免疫+”疗法能否使疗效进一步提高? Lim等^[34]采用免疫+免疫的模式治疗化疗失败的R/M NPC患者,结果显示PD-1抑制剂纳武单抗联合CTLA-4抑制剂伊匹单抗的PR和DCR分别为37.5%和55%,中位PFS和OS分别为5.3个月和19.5个月,18%的患者出现了3级以上的治疗相关不良事件。Yuan等^[35]用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗顺铂或PD-1单抗耐药的R/M NPC患者,入组患者分为顺铂耐药组(40例)和PD-1单抗耐药组(32例),中期分析显示两组的ORR分别为65%和34.3%,中位PFS分别为12.6个月和4.5个月,1年OS率分别为82.5%和

68.8%,提示抗血管生成靶向治疗有望逆转免疫耐药。Hua等^[36]用特瑞普利单抗联合IMRT治疗25例不宜手术rNPC患者,其ORR为79.2%,DCR为95.8%,1年的PFS率为91.8%,晚期3级以上毒性反应主要包括鼻咽黏膜坏死(28%),鼻咽大出血(12%)和张口困难(4%),表现出了较好的疗效和安全性,为免疫+局部治疗rNPC的模式提供了重要参考。

随着ICIs单药或联合方案在R/M NPC的后线治疗中取得成功,学者们尝试将免疫+化疗的模式推向一线应用。近期,3项PD-1单抗+化疗一线治疗不宜局部治疗的R/M NPC的多中心Ⅲ期RCT(JUPITER-02、CAPTAIN-1st、RATIONALE-309)中期结果陆续公布^[37-39]。分别采用不同的PD-1单抗(特瑞普利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗)联合GP方案治疗R/M NPC,结果显示PD-1单抗联合GP组的ORR、中位PFS分别为69.5%~87.3%、9.2~11.7个月,均显著优于安慰剂联合GP组(55.3%~80.6%、6.9~8个月)。HR为0.52~0.54,显著降低了患者死亡风险,且均未增加3级以上AEs发生风险。此外,RATIONALE-309研究还分析了疗效与生物标志物之间的相关性,结果发现具有基因表达谱免疫“热”肿瘤和活化树突状细胞特征的患者更有可能从免疫治疗当中获益。

随着新药尤其是免疫治疗药物的不断涌现,系统治疗的疗效得以不断提升,其在rNPC治疗中的作用在于:一是作为姑息治疗手段,有效延长了不宜局部治疗rNPC患者的生存时间;二是作为诱导治疗手段,为再程放疗创造了更佳的治疗时机;三是作为联合手段,进一步提升了局部治疗的效果。但是,目前关于R/M NPC系统治疗的研究纳入的多为转移性鼻咽癌患者,有必要开展更具针对性的临床研究,以进一步验证系统治疗对于rNPC患者的确切价值。

4 总结和展望

综上所述,尽管rNPC的治疗依然面临着严峻挑战,但是随着治疗设备、技术、药物、理念和模式的不断创新和发展,rNPC治疗的效果和安全性正在稳步提升,为广大rNPC患者带来了新的希望。未来的方向在于:开展更具针对性的临床研究,探寻新的生物标志物,构建更高效能的疗效预测和预后评估模型,实施更为精细的分层化管理,优化局部联合系统治疗的模式,制订更具个体化的治疗策略。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chinese medical journal*, 2022, 135(5): 584-590.
- [3] PENG G, WANG T, YANG K Y, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Radiotherapy and oncology: journal of the European society for therapeutic radiology and oncology*, 2012, 104(3): 286-293.
- [4] AU K H, NGAN R K C, NG A W Y, et al. Treatment outcomes of nasopharyngeal carcinoma in modern era after intensity modulated radiotherapy (IMRT) in Hong Kong: a report of 3328 patients (HKNPCSG 1301 study) [J]. *Oral oncology*, 2018, 77: 16-21.
- [5] SUN X M, SU S F, CHEN C Y, et al. Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities[J]. *Radiotherapy and oncology: journal of the European society for therapeutic radiology and oncology*, 2014, 110(3): 398-403.
- [6] TIAN Y M, ZHAO C, GUO Y, et al. Effect of total dose and fraction size on survival of patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy: a phase 2, single-center, randomized controlled trial[J]. *Cancer*, 2014, 120(22): 3502-3509.
- [7] NG W T, NGAN R K C, KWONG D L W, et al. Prospective, multicenter, phase 2 trial of induction chemotherapy followed by bio-chemoradiotherapy for locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2018, 100(3): 630-638.
- [8] 林灿峰, 李东升, 林柏翰, 等. 鼻咽癌治疗后局部复发回顾性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(3): 188-191.
- [9] TANG I P, NGUI L X, RAMACHANDRAN K, et al. A 4-year review of surgical and oncological outcomes of endoscopic endonasal transpterygoid nasopharyngectomy in salvaging locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *European archives of otorhinolaryngology*, 2019, 276(9): 2475-2482.
- [10] LI G, WANG J Q, TANG H C, et al. Comparing endoscopic surgeries with open surgeries in terms of effectiveness and safety in salvaging residual or recurrent nasopharyngeal cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Head & neck*, 2020, 42(11): 3415-3426.
- [11] ZHANG Q H, WANG Z L, GUO H C, et al. Endoscopic approach to remove intra-extracranial tumors in various skull base regions: 10-year experience of a single center [J]. *Chinese medical journal*, 2017, 130(24): 2933-2940.
- [12] LIU Y P, WEN Y H, TANG J, et al. Endoscopic surgery compared with intensity-modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multi-centre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *The Lancet. Oncology*, 2021, 22(3): 381-390.
- [13] YOU R, ZOU X, WANG S L, et al. New surgical staging system for patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma based on the AJCC/UICC rTNM classification system [J]. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 2015, 51(13): 1771-1779.
- [14] NG W T, SOONG Y L, AHN Y C, et al. International recommendations on reirradiation by intensity modulated radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2021, 110(3): 682-695.
- [15] QIU S F, LU J, ZHENG W, et al. Advantages of intensity modulated radiotherapy in recurrent T1-2 nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study[J]. *BMC cancer*, 2014, 14: 797.
- [16] CHAN O S, SZE H C, LEE M C, et al. Reirradiation with intensity-modulated radiotherapy for locally recurrent T3 to T4 nasopharyngeal carcinoma[J]. *Head & neck*, 2017, 39(3): 533-540.
- [17] OZYIGIT G, CENGIZ M, YAZICI G, et al. A retrospective comparison of robotic stereotactic body radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for the reirradiation of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2011, 81(4): e263-e268.
- [18] CHEAH S K, LAU F N, YUSOF M M, et al. Treatment outcome with brachytherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Asian pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 2014, 14(11): 6513-6518.
- [19] HU J Y, HUANG Q T, GAO J, et al. Clinical outcomes of carbon-ion radiotherapy for patients with locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer*, 2020, 126(23): 5173-5183.
- [20] 林少俊, 陈晓钟, 李金高, 等. 复发鼻咽癌治疗专家共识 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(1):16-22.
- [21] LEE A W, FOO W, LAW S C, et al. Reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: factors affecting the therapeutic ratio and ways for improvement[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 1997, 38(1): 43-52.
- [22] LEONG Y H, SOON Y Y, LEE K M, et al. Long-term outcomes after reirradiation in nasopharyngeal carcinoma

- with intensity-modulated radiotherapy: a meta-analysis[J]. *Head & neck*, 2018, 40(3): 622-631.
- [23] LI Y Q, TIAN Y M, TAN S H, et al. Prognostic model for stratification of radioresistant nasopharynx carcinoma to curative salvage radiotherapy[J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American society of clinical oncology*, 2018, 36(9): 891-899.
- [24] YOU R, LIU Y P, XIE Y L, 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 (London, England)*, 2023, 401(10380): 917-927.
- [25] HONG S D, ZHANG Y X, YU G S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin as first-line therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: final overall survival analysis of GEM20110714 phase III study[J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American society of clinical oncology*, 2021, 39(29): 3273-3282.
- [26] GUAN Y, LIU S, WANG H Y, et al. Long-term outcomes of a phase II randomized controlled trial comparing intensity-modulated radiotherapy with or without weekly cisplatin for the treatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chinese journal of cancer*, 2016, 35: 20.
- [27] CHEN H Y, MA X M, YE M, et al. Effectiveness and toxicities of intensity-modulated radiotherapy for patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73918.
- [28] ZHANG P, WU S K, 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]. *Oncology letters*, 2015, 9(1): 113-118.
- [29] NI X L, ZHANG J Q, ZHU D, et al. Cetuximab or nimotuzumab in combination with chemotherapy for treating recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis and systemic review[J]. *Oncology letters*, 2023, 25(5): 204.
- [30] ZHOU T, YANG Y, MA S, et al. Bevacizumab versus placebo in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase II trial[J]. *ESMO open*, 2021, 6(6): 100313.
- [31] TANG L Q, LI X Y, LI Z M, et al. The efficacy and safety of apatinib plus capecitabine in platinum-refractory metastatic and/or recurrent nasopharyngeal carcinoma: a prospective, phase II trial[J]. *BMC medicine*, 2023, 21(1): 94.
- [32] HUANG Z L, LIU S, WANG G N, et al. The prognostic significance of PD-L1 and PD-1 expression in patients with nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer cell international*, 2019, 19: 141.
- [33] WANG F H, WEI X L, FENG J F, 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]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American society of clinical oncology*, 2021, 39(7): 704-712.
- [34] LIM D W, KAO H F, SUTEJA L, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of dual PD-1/CTLA-4 blockade in recurrent/metastatic EBV-associated nasopharyngeal carcinoma[J]. *Nature communications*, 2023, 14(1): 2781.
- [35] YUAN L, JIA G D, LV X F, et al. Camrelizumab combined with apatinib in patients with first-line platinum-resistant or PD-1 inhibitor resistant recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma: a single-arm, phase 2 trial[J]. *Nature communications*, 2023, 14(1): 4893.
- [36] HUA Y J, YOU R, WANG Z Q, et al. Toripalimab plus intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma: an open-label single-arm, phase II trial [J]. *Journal for immunotherapy of cancer*, 2021, 9(11): e003290.
- [37] MAI H Q, CHEN Q Y, CHEN D P, et al. Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial[J]. *Nature medicine*, 2021, 27(9): 1536-1543.
- [38] YANG Y P, QU S, LI J G, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *The Lancet. Oncology*, 2021, 22(8): 1162-1174.
- [39] YANG Y P, PAN J J, WANG H, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: a multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309) [J]. *Cancer cell*, 2023, 41(6): 1061-1072.e4.

本文引用格式:

杨振东, 王仁生. 复发鼻咽癌的治疗: 挑战与希望并存 [J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(2): 161-167. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.02.001

YANG Z D, WANG R S. The treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma: challenges and hopes [J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(2): 161-167. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.02.001