

鼻咽癌诊疗总览分析

吴俚蓉, 顾佳佳, 宗丹, 何侠

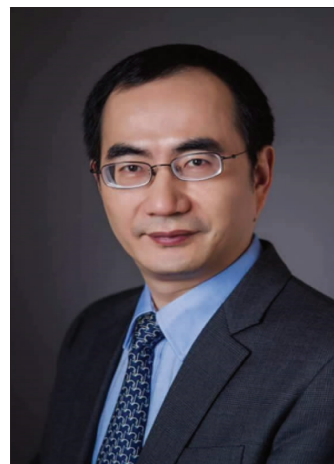
(江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所, 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

摘要:我国鼻咽癌发病人数占全世界总发病人数的40%以上,特别高发于我国华南地区,其发生发展与EB病毒密切相关。在过去的20年间,我国鼻咽癌的死亡率大幅度下降,这得益于放疗设备的发展、放疗技术及影像技术的进步、个体化综合治疗策略的完善。近年来在鼻咽癌的发病机制、早筛、诊断、治疗及不良反应等方面的研究取得了一定的成果,但还存在不少热点问题亟待解决,全文对一些观点和展望做了相关评论,以期对未来鼻咽癌的研究提供参考。

关键词:鼻咽癌;EBV-DNA;放疗;化疗;靶向治疗;免疫治疗

中图分类号:R739.63 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2021)11-0889-11

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2021.11.B001



何侠 教授/主任医师

Overview and Analysis on Diagnosis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma

WU Li-rong, GU Jia-jia, ZONG Dan, HE Xia

(Jiangsu Cancer Hospital, Jingsu Institute of Cancer Research, The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: Nasopharyngeal carcinoma(NPC) is an endemic malignancy in southern China, with the incidence accounted for 40% of worldwide new cases. The oncogenesis and progression of NPC is invariably associated with Epstein-Barr virus(EBV) in endemic region. In the past 20 years, encouraging reductions in mortality of NPC has been reported, which may be attributed to the development of radiotherapy equipment and technology, imaging techniques, and progresses in individualized comprehensive chemoradiotherapy strategies. In this review, we made an overview of key progresses in NPC, including pathogenesis, early screening, diagnosis, treatment strategies, as well as treatment related toxic effects. We also summarized several research questions on NPC that remain to be addressed in the future.

Subject words: nasopharyngeal carcinoma; EBV-DNA; radiotherapy; chemotherapy; targeted therapy; immunotherapy

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma,NPC)是头颈部常见恶性肿瘤,起源于鼻咽部黏膜,好发于咽隐窝,具有明显的地域高发现象,高发于中国及东南亚各国,北非次之^[1]。在我国,鼻咽癌的发病也有明显的地域差异,以华南、西南各省高发。此外,鼻咽癌的发病还具有明显的人种差异和家族高发性。根据2020年国际癌症研究中心发布的GLOBOCAN数据^[2],全球新发病例约133 354例,超过70%病例集中在高发地区,其中,中国南部年龄标准化发病率达3.0/10万,男女发病率之比约为2.5:1^[3]。在过去的二十年中,中国部分地区鼻咽癌的发病率和死亡率均有所下降,这可能与生活方式、饮食结构、环境因素、经济发展及医疗水平等因素有关^[1,4]。本文将从分子诊断、影像

技术、精确放疗及综合治疗等方面,对鼻咽癌近年来的诊疗进展和未来研究方向进行总览分析。

1 分子诊断技术进步

在中国南部,超过95%的鼻咽癌病理类型为非角化性癌。鼻咽癌的病因尚不明确,较为肯定的致病因素包括人类疱疹病毒(Epstein-Barr virus,EBV)感染、宿主易感基因和环境因素。基因突变后的鼻咽部上皮细胞受到EB病毒持续感染,出现异常增殖,是启动致瘤性转化的先决条件。鼻咽部黏膜长期暴露于环境致癌物,则会增加DNA损伤的机会并导致上皮细胞的体细胞遗传突变,促进正常和/或发育不良细胞的永生性、基因组不稳定性及EB病毒易感性。同时,EB病毒感染后相关潜伏基因的表达,可通过多种信号通路调节宿主微环境,促进细胞增殖。由于发病

通信作者:何侠,副院长,主任医师,教授,博士研究生导师,博士;江苏省肿瘤医院/江苏省肿瘤防治研究所/南京医科大学附属肿瘤医院;江苏省南京市玄武区百子亭42号(210009);E-mail: hexiabm@163.com

收稿日期:2021-10-17

机制的复杂性,导致了肿瘤的异质性^[5]。

鼻咽癌起病隐匿,早期症状不典型,易发生淋巴结转移,约 80% 患者初诊时即为局部晚期,初诊时远处转移率达 15%~20%^[6];治疗手段系以放疗为主导的综合治疗。随着近年来肿瘤放疗技术和药物治疗的进展,Ⅰ期患者的 5 年生存率高达 95%,而中晚期患者为 34%~60%^[7-8]。由于患者的预后与临床分期密切相关,因此高发地区的早期筛查、早期诊治尤为重要。随着分子诊断技术的迅速发展,液体活检正成为恶性肿瘤诊疗过程中的重要微创辅助手段,为活检困难的肿瘤提供了一种分子谱分析方法,且可作为疾病的动态监测指标,而且没有传统肿瘤组织活检的风险和潜在并发症^[9]。1998 年, Mutirangura 等^[10]发现了鼻咽癌患者中血浆游离 EBV DNA 的存在,随后大量研究数据证实了其在鼻咽癌的诊断、预后评估和复发监测等方面的作用。目前,新英格兰医学杂志上发表了一篇相关研究,当 EBV 状态呈阳性时,该个体患鼻咽癌的风险比正常人群高 4 倍^[11]。2013 年来自香港的 Chan 团队初步研究发现,血浆 EBV DNA 状态可用于流行地区健康人群鼻咽癌的筛查^[12]。2017 年该团队再次进行了更大样本量的筛查研究^[13],研究共纳入 20 174 例受试者,结果显示,血浆 EBV DNA 检测鼻咽癌的敏感度可达 97.1%,特异性达 98.6%;与以往公布的香港地区鼻咽癌患者资料相比,Ⅰ~Ⅱ期患者的检出率显著性增加((71% vs 20%, $P < 0.001$)。中位随访 24 个月,该患者人群的 3 年无进展生存率显著性延长(97% vs 70%; $HR = 0.10$, 95%CI: 0.05~0.18),但这更可能是源于及时有效的根治性治疗。该研究中血浆 EBV DNA 检测对鼻咽癌的阳性预测率为 11%,虽然这一数值看来不是很高,但目前基于血液的肿瘤标志物群体筛查的典型阳性预测值仅为 3%,且筛查出的患者中Ⅰ期患者比例高达 47%。对比既往数据Ⅰ期患者比例仅占总患者数的 4.5%,也可印证新型检测手段早期筛查的优越性。

EBV 相关检测方法已被广泛应用于鼻咽癌患者的筛查、预后和肿瘤复发的早期监测。在鼻咽癌患者中,血浆 EBV DNA 检测的敏感度和特异性显著性高于血清学检测方法,靶向 EBV DNA 产物 BamHI-W 片段的检测方法的敏感度最佳,在鼻咽癌的疗效及预后监测中均有优势^[14]。约翰霍普金斯大

学血液肿瘤专家 Richard F. Ambinder 博士表示,早期鼻咽癌通常可以通过放疗治愈,而血浆 EBV DNA 水平是检测早期鼻咽癌的一个非常有效的方法,EBV DNA 检测会深刻地改变鼻咽癌在人类中发展的历史轨迹。

尽管如此,血浆游离 EBV DNA 在血浆中的半衰期仅为 2 小时,对于阳性阈值一直没有明确统一的研究证据,治疗后标本采集时间点也不统一,各单位常根据自身检测条件来检测和界定阈值,目前存在标准差异,这为规范实验室检测和相关回顾性研究、多中心前瞻性临床研究的开展带来考验。同时,将血浆 EBV 指标纳入鼻咽癌分期或作为治疗前的风险分层因子也是关注热点,或将实现更精准的综合管理,亟待相关的研究。此外,一些新兴的鼻咽癌相关的实验室检测技术,如唾液或血清 miRNAs、超甲基化基因组和联合检测也将助力推进鼻咽癌分子诊断领域的发展^[15-16]。

2 精准医学影像诊断技术发展

MRI、CT 和 ¹⁸F-脱氧葡萄糖 (FDG) PET/CT 已成为鼻咽癌分期和放疗的主要影像依据。相较于 CT、MRI 具有较高的软组织分辨力,基于多参数 MRI 影像的鼻咽癌管理,如分期、放疗靶区勾画、预后监测等具有很好的应用前景^[17]。PET/CT 在诊断远处转移时比传统检查方法更具优势,¹⁸F-FDG PET/CT 检查可全面反映多种代谢参数指标,如标准摄取值 (standardized uptake value, SUV)、病灶糖酵解总量 (total lesion glycolysis, TLG) 和肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV) 可以反映肿瘤生物学特征,为临床提供额外的预后信息^[18]。根据量化的肿瘤代谢负荷指标 MTV、TLG,在传统 TNM 分期的基础上对患者进行危险分层,作为一种新的分期方式可更好地辅助临床医师实现精准的个体化医疗^[19]。随着人工智能的发展与推广,基于机器学习的 ¹⁸F-FDG PET/CT 图像纹理分析成为一种新兴研究方法,可以量化肿瘤内的异质性,进而更好地了解肿瘤的生物学特征,具有广阔的应用前景^[20]。这些肿瘤代谢负荷指标在鼻咽癌中被证实是独立于 TNM 分期的预后影响因子^[21],是有转移高风险患者的有效预测指标^[18]。因此,对于有较高远处转移风险的患者,

更推荐基于 MRI 和 PET/CT 检查进行分期。

随着临床应用的增加,已有临床试验结果显示,基于全身 PET/MRI 检查的鼻咽癌影像学分期比单纯 MRI 和 PET/CT 更加精准^[22];但也存在一些基础理论、方法、专业以及高费用方面的困难,限制其推广应用。德国埃森大学医院王振光教授总结了 PET/MRI 全身显像的患者就诊、检查准备、工作流程、显像方案以及报告书写等方面的专家共识,提出了标准化流程的建议^[23],这为关于 PET/MRI 多中心研究和大型队列研究提供了基础。

3 放疗技术的前世今生与期待

放射治疗是非转移性鼻咽癌的主要治疗手段,随着计算机数字化介入、多模态影像学技术和数字化控制系统的迅速发展,放疗技术已由传统的二维(two-dimensional, 2D)时代,进入三维(3D)、四维(4D)时代,治疗精度提高,分割模式也发生了深刻变革。适形调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)与传统 2D、3D 放疗技术相比,大大提高了患者的局部控制率和总生存期,同时更好地保护了正常组织,降低毒副反应^[24],成为鼻咽癌的主要放疗技术。对于初诊无转移的鼻咽癌患者,IMRT 治疗后 5 年局部失败率仅为 7.4%^[25]。如何实现精准、高效和低毒的治疗目标是当前鼻咽癌放疗不断攻坚的方向。

众所周知,鼻咽癌对放疗高度敏感,高剂量照射带来的远期毒性反应也是不容忽视的,如吞咽困难、听力障碍、颅神经麻痹和颞叶坏死等^[26]。随着越来越多的研究证实了诱导化疗降低鼻咽癌分期的良好效果,以及对鼻咽癌邻近组织侵犯和淋巴结转移规律认识的提高,多模态影像和分子诊断技术提供了丰富的个体化信息,在精准放疗时代下放疗减毒成为可能。遗憾的是,尚无前瞻性研究数据表明降低当前指南规定的放疗剂量(GTV 70 Gy)与原剂量照射疗效相当。2021 年中国临床肿瘤学会(CSCO)和美国临床肿瘤学会(ASCO)联合论坛上,由中国学者牵头完成的鼻咽癌国际指南中提出,对于原发肿瘤较小或放疗期间肿瘤退缩明显的患者可考虑稍微降低总剂量(66~68 Gy)^[27]。目前已有 2 项在研的关于调整鼻咽癌靶区剂量的临床试验评估降低剂量的可行性

(NCT03668730、NCT03908372)。多年来我们中心在“放疗减毒”方面也做了大量的工作,不断分析总结原发肿瘤及颈部淋巴结侵犯规律、治疗后损伤与靶区、剂量的相关性以及复发模式等,结合多模态影像的指导,为后期靶区优化和减量照射提供了证据支持^[28-32]。“放疗减毒”主要研究结果包括如下:原则上临床靶区(clinical target volume, CTV)中 II B 区上界应达侧颅底,对早期尤其是 N₀ 患者,合理优化 CTV 中 C₁ 横突或 C₂ 椎体以上水平 II B 区,可更好地保护腮腺^[33-34];对于单侧颈淋巴结转移的患者,合理优化对侧颈部 I B 区、II B 区和 IV 区 CTV,可有效地保护颌下腺、腮腺及甲状腺,且未降低区域局部控制率和生存期^[35-36]。N₁ 期(AJCC 分期)时对侧下颈不进行预防照射是安全的,但当影像上对侧中下颈存可疑阳性淋巴结时,需要结合多模态影像及重复定位 CT 的观察结果评估优化^[37];中上颈 CTV 剂量优化是安全的,可明显降低喉咽、前环和后环的剂量^[38]。

常规放疗技术所用的放射线以光子线(包括 X 射线、伽马射线)为主,相比于传统 X 射线为主的放疗技术,质子和重离子因为其可控的“布拉格峰”效应及精准的宽度方向控制,成为新一代放疗的革新手段,在国际上已有机构将质子或重离子放疗用于鼻咽癌的治疗。MD Anderson 癌症中心的临床研究显示,与 IMRT 相比,适形调强质子放疗(intensity-modulated proton therapy, IMPT)具有类似的肿瘤靶区剂量分布特点(CTV₁ 靶区范围、靶区内最高和最低剂量和 D₉₅ 均相似,CTV₁ 平均剂量和 D₅ 更高),但周围组织(如脑干、脊髓、全脑及其他神经结构等)受量更低,小样本短期随访结果显示,2 年局部控制率为 100%,无局部或区域复发,1 例患者出现远处转移后死亡,总生存率达 88.9%^[39]。

近年来,已有多项正在进行中的临床试验(NCT00592501, NCT00797290, NCT03183271)比较了“混合射线”技术(即 IMRT 联合质子放疗局部推量)与常规 IMRT 放疗的疗效和毒副反应,初步研究结果显示,对于局部晚期鼻咽癌患者,序贯的“混合射线”放疗技术与全程 IMRT 放疗相比,急性毒性反应更低,两组早期随访的预后和生存数据无统计学差异,需要长期时间的随访数据^[40]。同样地,适形调加重离子放疗(intensity-modulated carbon ion therapy, IMCT)也已被用于局部区域复发的鼻咽癌患者^[41],

1年总生存率达98.1%,结果令人鼓舞。但值得关注的是,该研究中发生了7例黏膜坏死,其中1例为致死性大出血。因此,对于IMCT的可行性和安全性仍需进一步的研究评估。

放疗技术不断发展,带来了鼻咽癌的精确放疗时代,但靶区勾画和精准的靶区剂量也是成功治疗的关键。国际上制定了关于CTV和危及器官(organs at risk, OARs)的靶区勾画和剂量指南,以保证靶区足量覆盖和降低不良反应^[42-43]。比如诱导化疗后的靶区勾画原则,指南建议遵循如下:①至少保证CTVp2覆盖诱导化疗前的肿瘤范围;②诱导化疗后,颅骨侵犯在MRI上一般不会有明显影像学特征性改变,无法准确评估是否残留,因此建议按治疗前的颅骨侵犯范围来勾画靶区;③软组织侵犯通常会导致OARs移位,因此需按照治疗后的影像资料来勾画靶区,以更好地避开危及器官。当然,对照指南生搬硬套是不可取的,要求临床医师在个体化全面评估患者病情以及各单位放疗设备等因素来确定放疗计划。

尽管遵循指南的建议,针对相同患者,不同单位、不同医师所制定的放疗计划之间往往仍会存在差异,且在治疗期间,因各种因素(如体重下降、大淋巴结或皮下腺体收缩)引起的解剖学改变,必然会导致剂量偏差。自适应放疗(adaptive radiotherapy, ART)是现代放疗继IMRT、IGRT之后新的突破和发展方向,主要目的是解决放疗分次间的靶区位置和形态变化对实际剂量分布影响的问题,实现对肿瘤靶区高剂量高精度照射的同时,最大限度地保护危及器官。据已完成的临床研究报道,自适应放疗在鼻咽癌治疗中可将部分肿瘤局部控制率提高约20%,正常组织受量平均降低约30%,大大提高患者的疗效和预后生存质量^[44-45]。磁共振加速器的出现,既提高了软组织分辨力,又可在线重新勾画靶区、制定放疗计划,实现自适应放疗,已在前列腺癌放疗中显示出了优越性。但是,磁共振加速器治疗对医师、物理师和技师的能力要求非常高,仍有待规范性操作指南以及更大范围、更多的临床研究数据。自适应放疗要求对放疗过程中患者肿瘤和器官的运动、形变、摆位误差等进行持续监测分析,并随时调整治疗计划及剂量,其难度可想而知。随着数据技术及机器学习算法的出现,将数据、机器学习与医学逻辑相结合,

优化了传统算法,使自适应放疗有望成为现实。

目前常用的两种人工智能(artificial intelligence, AI)自动勾画系统包括基于深度学习的自动图像分割(通过卷积神经网络实现)和基于地图集的图像分割^[46]。AI大幅度减少了靶区勾画花费的时间,正常组织的平均勾画时间由108分钟减少至10分钟^[47],遗憾的是,目前的自动勾画还不够精确,可能会导致重要器官的剂量不准确,仍需要人工审核和修改。此外,人工智能在影像重建、自动分割、实时图像引导和剂量分布预测、放疗计划的优选、计划质量保证和肿瘤位置确定等方面均有优异的成绩。相信人工智能会在放疗领域有很大的施展空间,迫切需要人工智能算法领域的深入研究,让更多的肿瘤患者能从高科技信息化时代下的放疗中获益。

4 化疗相关问题剖析

化疗在鼻咽癌治疗中的地位也是重中之重,鼻咽癌的化疗可分为诱导化疗、同步放化疗和辅助化疗。I期(T₁N₀,第八版AJCC分期)患者通常只需要单纯放疗,几乎所有I~II期鼻咽癌患者可接受单纯IMRT放疗或联合化疗,I期和II期患者5年总生存率分别为98%和92%,而对于III~IV期患者,由于放疗技术的革命性改变(从2D到IMRT)和同步化疗的加入,5年总生存率和无进展生存率提高至70.4%和61.1%^[48],由此也确立了同步放化疗在局部晚期鼻咽癌患者治疗中的地位。

4.1 同步放化疗的肯定地位

2015年,MAC-NPC协作组的Meta分析^[48]研究数据来自19项随机临床试验,共纳入4806例II~IV期局部晚期鼻咽癌患者,分析显示同步放化疗对比单纯放疗有重大生存获益(HR=0.79, P<0.001)。研究者认为,同步放化疗或同步放化疗加上辅助化疗有总生存获益,而单独诱导化疗或辅助化疗则对总生存无统计学意义。但值得注意的,排除3项诱导化疗联合同步放化疗或同步放化疗联合辅助化疗的临床试验后,同步放化疗组的生存获益甚至更高,当然这可能与入组患者之间的风险因素的差异相关。随机临床试验数据也证实了同步放化疗(加或不加辅助化疗)在局部晚期鼻咽癌患者中的生存获益^[49]。因

此,同步放化疗是目前局部晚期鼻咽癌患者的标准治疗方案。

关于同步放化疗中化疗方案的选择,顺铂通常是首选,临床试验中大都采用 40 mg/m² 的周剂量给药方案或 80、100 mg/m² 的三周剂量给药方案^[50-51]。因此,在进行回顾性研究或荟萃分析时,两种方案对放疗敏感性的影响和毒性反应的差异被忽略了。其他可选择的同步化疗药物包括尿嘧啶替加氟^[52]、奥沙利铂^[53]和奈达铂^[54]。

4.2 辅助化疗的争议

2017 年 Chen 等^[55]报道了迄今为止最大的一项关于辅助化疗的多中心 III 期随机临床试验,研究对象为 III~IV 期(除 T₃₋₄N₀ 以外,第六版 AJCC 分期)鼻咽癌患者,试验组在同步放化疗后接受 3 个周期的顺铂联合氟尿嘧啶方案化疗,结果显示,与对照组同步放化疗相比,辅助化疗并未增加 3~4 级毒性反应的发生,但 5 年无失败生存率也无显著性差异(75% vs 71%,*P*=0.45)。

辅助化疗组患者的依从性较差,仅 55%~63% 患者按计划完成了所有周期的化疗。加拿大多伦多大学学者 Hanahan 提出了节拍化疗(metronomic chemotherapy)的概念^[56],是指采用低剂量化疗药物,即相当于常规剂量的 1/10~1/3,不间断、持续性或高频率(每周 1~3 次)的给药方式,靶标主要是肿瘤内活化的血管内皮细胞,而不是肿瘤细胞。由于给药剂量降低,节拍化疗具有低毒副作用、低耐药性和高耐受性等优点。在 2 项回顾性研究中,采用节拍化疗的方式口服尿嘧啶替加氟,可改善局部晚期鼻咽癌患者的总生存期、降低远处失败的风险^[57-58]。目前已有 III 期试验(NCT02958111)在评估节拍化疗的作用,该研究纳入的患者为 AJCC III~IV A 期(除外 T₃₋₄N₀ 和 T₃N₁),试验组为同步放化疗后加辅助化疗(卡培他滨,每天 2 次,维持 1 年),对照组为同步放化疗后观察,该研究的发布或可为鼻咽癌的辅助化疗提供新的思路。

其他一些早期的关于辅助化疗的 III 期临床试验同样得到阴性结果,这可能与这些试验的研究队列之间的异质性有关,未充分评估患者的预后和复发风险^[52,59-60]。2015 年 MAC-NPC 的研究虽然确立了同步放化疗在局部晚期鼻咽癌患者治疗中的地位,但大样本的条件下并未能解答同步放化疗后是否要加

上辅助化疗的问题。我们应该思考如何将患者进行分层,以找出加上辅助化疗真正获益的高危人群。比如,将血浆 EBV DNA 状态作为分层因素^[61],高复发或转移风险的患者可予辅助化疗或其他治疗。

4.3 诱导化疗地位的提升

与辅助化疗相比,诱导化疗具有更好的耐受性,且能早期消灭微转移病灶^[62]。因此,研究者们认为诱导化疗联合同步放化疗可能成为鼻咽癌治疗的有效手段。但是,多项临床试验得出的结论并不一致,这可能与样本量不足或诱导化疗方案的不同有关^[63-65]。

近年来,诱导化疗的地位仍不断被探讨中。2019 年来自中山大学癌症中心的一项 III 期随机临床试验(NCT01245959)报道了 5 年的随访结果^[66],3 周期 TPF 方案(顺铂、氟尿嘧啶和多西他塞)的诱导化疗显著性提高了 III~IV B 期(除 T₃₋₄N₀)鼻咽癌患者的总生存率(85.6% vs 77.7%,*P*=0.042)、无失败生存率(77.4% vs 66.4%,*P*=0.019)、无远处转移率(88% vs 79.8%,*P*=0.030)和无局部区域失败生存率(90.7% vs 83.8%,*P*=0.044)。值得注意的是,在放疗期间,试验组仅 30% 患者完成了 3 个周期的顺铂同步化疗,对照组达 56%,患者同步化疗的耐受性下降。尽管之前有研究显示,同步放化疗期间顺铂的总剂量对总生存有影响,顺铂累积剂量超过 200 mg/m² 时,患者有生存优势^[67-68]。同样地,另外 2 项大型 III 期随机临床试验也均报道了诱导化疗在局部晚期鼻咽癌患者中的无病生存和总生存获益,但两者选择的诱导化疗方案均与上述不同,包括 FP(氟尿嘧啶、顺铂)方案^[69]和 GP(吉西他滨、顺铂)方案^[70]。其中,Cao 等人的研究随访 3 年的数据^[71]表明诱导化疗提高了患者的无病生存和无远处转移生存,但无局部区域复发生存和总生存均无明显获益,这一结果与 NCT0124595 研究的 3 年随访结果^[72]类似。随后,研究者对病例数据以及相关研究进行 Meta 分析,结果认为诱导化疗在局部晚期鼻咽癌的生存获益主要原因是减少了远处转移^[73-74],因此,延长随访可能会带来不一样的结果。令人惊喜的是,该研究 2019 年公布了随访 5 年的数据^[69],与单纯同步放化疗相比,诱导化疗组患者的无病生存率(73.4% vs 63.1%,*P*=0.007)、无远处转移生存率(82.8% vs 73.1%,*P*=0.014)和总生存率(80.8% vs 76.8%,*P*=0.040)均有明显获益,而且,诱导化疗组治疗后眼睛损伤的发生率明显低于

对照组(9.7% vs 16.4%, $P=0.029$), 这应该得益于诱导化疗缩小了原发肿瘤体积, 提示诱导化疗的获益不仅仅是在总生存上, 对原发灶较大的局部晚期鼻咽癌患者, 还能降低肿瘤分期, 在放疗时更好地保护危及器官, 改善患者的生存质量。

已有大量数据支持对局部晚期鼻咽癌(Ⅲ~Ⅳ期, 除外 T_3N_0 , 第八版 AJCC 分期)的患者采用诱导化疗后同步放化疗。2021 年 CSCO-ASCO 鼻咽癌指南中, 专家组共提出了 5 种可用于Ⅲ~Ⅳ期鼻咽癌患者的诱导化疗方案, 包括顺铂联合吉西他滨、顺铂联合氟尿嘧啶、顺铂联合卡培他滨、顺铂联合多西他赛以及顺铂、吉西他滨联合氟尿嘧啶^[27]。

5 靶向治疗评价

超过 85% 鼻咽癌患者肿瘤组织中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)过表达, 且与不良预后相关^[75]。迄今为止, 已进入鼻咽癌临床试验的抗 EGFR 单克隆抗体包括西妥昔单抗和尼妥珠单抗^[76]。回顾性研究结果显示, 西妥昔单抗的加入与单纯同步放化疗相比, 可改善无远处转移生存率, 但总生存无获益^[77-78]。Kong 等^[79]报道了尼妥珠单抗的Ⅲ期临床试验结果, TPF 方案诱导化疗后放疗同步联合尼妥珠单抗治疗与传统顺铂同步放化疗方案相比, 2 年无进展生存和总生存无统计学差异, 但靶向治疗组患者的毒性反应显著性降低, 且治疗完成率更高^[79]。近年来, 越来越多的回顾性研究及前瞻性Ⅱ期临床试验证据支持尼妥珠单抗在局部晚期及复发或转移性鼻咽癌患者治疗中的地位^[80-82], 期待更多大型前瞻性Ⅲ期临床试验数据。

除了表皮生长因子受体之外, 超过 2/3 的鼻咽癌患者肿瘤组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)过表达, 且与淋巴结复发和不良结局相关, 抗 VEGF 抗体贝伐珠单抗也已进入鼻咽癌临床试验^[83-84], 肯定了其有效性和安全性, 患者不良反应发生率低、治疗完成率高。2020 年 Chong 等^[84]开展的一项单臂临床试验, 该研究共有 4 个分组, 2 组为舒尼替尼治疗组, 2 组为贝伐珠单抗治疗组, 结果显示 7.5 mg/kg 贝伐珠单抗治疗组完全缓解率最高(95%), 该组 3 年无复发生存率达 88%。在临床前研究中, 恩度显示了其促血管正常化的作用,

在小鼠鼻咽癌移植瘤模型中可改善肿瘤乏氧并提高放疗敏感性。在复发或转移性鼻咽癌中恩度显示了其有效性, 但在局部晚期的一线治疗中尚未有证据提示获益, 已有相关临床试验(NCT02237924、NCT02907710)正在进行中。此外, 已在进行临床试验中的靶向药物还有阿帕替尼(NCT02874651), 主要探讨其在鼻咽癌辅助治疗中的地位, 期待上述研究结果的发布。

6 免疫治疗选择与考量

近年来, 免疫检查点抑制剂在肿瘤免疫治疗中取得了突破性的进展, 在鼻咽癌治疗中也逐渐走入临床。高达 90% 鼻咽癌肿瘤细胞高表达 PD-L1, 且有大量非恶性淋巴细胞浸润。在 KEYNOTE-028 研究中^[85], 纳入了 27 例既往治疗后复发或转移性鼻咽癌患者, 该研究中患者的肿瘤细胞 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 。帕博利珠单抗治疗后患者的客观缓解率为 26%, 1 年总生存率为 63%, 1 年无进展生存率为 33%。对既往接受过多线治疗的复发或转移性鼻咽癌患者, 纳武利尤单抗在Ⅱ期临床试验中也显示了其有效性^[86-87]。国产免疫治疗药物也进入了鼻咽癌相关的临床试验, 如卡瑞利珠单抗^[86], 在既往接受过多线治疗的复发或转移性鼻咽癌患者中, 卡瑞利珠单抗单药治疗客观缓解率达 34%, 1 年无进展生存率达 27%。在未经治疗的复发或转移性鼻咽癌患者中, 卡瑞利珠单抗联合 GP 方案(吉西他滨、顺铂)客观缓解率达 91%, 1 年无进展生存率达 61%。上述研究显示了 PD-1 抑制剂在鼻咽癌中的抗肿瘤活性和安全性, 多项Ⅲ期随机临床试验随后开展起来。KEYNOTE-122 研究(NCT02611960)在经治复发或转移性鼻咽癌患者中比较了帕博利珠单抗单药和标准化疗方案; NCT03581786 和 NCT03707509 研究则进一步评估了 PD-1 抑制剂联合 GP 方案化疗对比单纯 GP 方案化疗在未经治复发或转移性患者中的疗效。这些临床试验的最终结果将评估 PD-1 抑制剂是否可作为化疗失败后的挽救性治疗, 或者是否可加入某些人群的一线标准治疗。关于卡瑞利珠单抗在局部晚期鼻咽癌中的Ⅲ期临床研究也在进行中(NCT03427827、NCT03700476)。2021 年 2 月, 我国自主研发的 PD-1 抑制剂特瑞普利单抗获国家药品监督管理局批准,

用于既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发或转移性鼻咽癌患者的治疗,成为全球首个获批鼻咽癌治疗的抗 PD-1 单抗。该适应证的获批是基于 POLARIS-02 研究(NCT02915432)的数据结果^[88],该研究共纳入 190 例既往接受系统治疗失败的复发或转移性鼻咽癌患者,特瑞普利单抗单药治疗的客观缓解率为 23.9%,中位缓解持续时间达 14.9 个月,疾病控制率为 41.3%,中位总生存时间达 15.1 个月,表现出持久的抗肿瘤活性和生存获益,且无论患者 PD-L1 表达如何,均可获益。

虽然 PD-1 抑制剂在鼻咽癌治疗中已显示出其有效性,但仅有部分人群获益^[89]。遗憾的是,目前尚缺乏有效的生物标志物来识别出可能从 PD-1 免疫治疗受益的患者。未来需要大规模的研究来发掘和验证潜在的与鼻咽癌免疫治疗疗效相关的生物标志物。此外,双重免疫检查点抑制,如针对 PD-1、CTLA-4 和其他免疫检查点的抗体联合或序贯治疗或可进一步提高疗效。

7 总结与展望

尽管在过去的二十年中,鼻咽癌治疗相关的技术和药物快速发展,患者的预后生存和生活质量不断改善。但遗憾的是,绝大部分患者初诊时即为局部晚期。因此,在流行地区实施鼻咽癌筛查十分必要。期待液体活检、DNA 超甲基化等新兴检测技术和条件下,高特异性和敏感度的筛查指标和方案出现。放化疗仍是鼻咽癌治疗的重要组成部分,精准、高效和低毒的治疗目标是当前鼻咽癌放疗不断攻坚的方向,MRI 加速器放疗、质子重离子放疗及 AI 自适应放疗均可能成为未来放疗的有力武器。越来越多的证据支持诱导化疗在局部晚期鼻咽癌治疗中的地位,不仅有生存获益,还可降低放疗前原发肿瘤 T 分期,更好地保护危及器官,改善生存质量。未来研究方向或可基于分子诊断技术寻找基因标志物或影像手段来挑选出诱导化疗的最大获益人群。靶向治疗和免疫治疗作为一种新型肿瘤治疗手段,在局部晚期和复发或转移性鼻咽癌治疗中已显示出其有效性,如何更好地预测疗效、寻找最佳联合治疗方式以及实现个体获益最大化是广大科研人员和临床工作者需要不断努力的方向。

参考文献:

- [1] Wong KCW, Hui EP, Lo KW, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(11): 679–695.
- [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] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132.
- [4] Carioli G, Negri E, Kawakita D, et al. Global trends in nasopharyngeal cancer mortality since 1970 and predictions for 2020: focus on low-risk areas[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(10): 2256–2264.
- [5] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 64–80.
- [6] Ji MF, Sheng W, Cheng WM, et al. Incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma: interim analysis of a cluster randomized controlled screening trial (PRO-NPC-001) in southern China[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10): 1630–1637.
- [7] Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 1012–1024.
- [8] 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.
- [9] Corcoran RB, Chabner BA. Application of cell-free DNA analysis to cancer treatment[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(18): 1754–1765.
- [10] Mutirangura A, Pornthanakasem W, Theamboonlers A, et al. Epstein-Barr viral DNA in serum of patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(3): 665–669.
- [11] Chien YC, Chen JY, Liu MY, et al. Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(26): 1877–1882.
- [12] Chan KC, Hung EC, Woo JK, et al. Early detection of nasopharyngeal carcinoma by plasma Epstein-Barr virus DNA analysis in a surveillance program[J]. *Cancer*, 2013, 119(10): 1838–1844.
- [13] Chan KCA, Woo JKS, King A, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(6): 513–522.
- [14] Tan R, Phua SKA, Soong YL, et al. Clinical utility of Epstein-Barr virus DNA and other liquid biopsy markers in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(11): 564–585.
- [15] Wu L, Wang J, Zhu D, et al. Circulating Epstein-Barr virus

- microRNA profile reveals novel biomarker for nasopharyngeal carcinoma diagnosis[J]. *Cancer Biomark*, 2020, 27(3):365–375.
- [16] Wu L, Zheng K, Yan C, et al. Genome-wide study of salivary microRNAs as potential noninvasive biomarkers for detection of nasopharyngeal carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):843.
- [17] Zhang B, Tian J, Dong D, et al. Radiomics features of multiparametric MRI as novel prognostic factors in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15):4259–4269.
- [18] Lin P, Min M, Lee M, et al. Prognostic utility of (18)F-FDG PET-CT performed prior to and during primary radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: index node is a useful prognostic imaging biomarker site[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 120(1):87–91.
- [19] 王涛, 王振光. ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数在非小细胞肺癌预后评估中的应用及进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(3):167–172.
Wang T, Wang ZG. Application of metabolic parameters measured by (18)F-FDG PET/CT in the evaluation of the prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2019, 22(3):167–172.
- [20] Dittich D, Pyka T, Scheidhauer K, et al. Textural features in FDG-PET/CT can predict outcome in melanoma patients to treatment with vemurafenib and ipilimumab [J]. *Nuklearmedizin*, 2020, 59(3):228–234.
- [21] Huang Y, Feng M, He Q, et al. Prognostic value of pre-treatment ¹⁸F-FDG PET-CT for nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2017, 96(17):e6721.
- [22] Chan SC, Yeh CH, Yen TC, et al. Clinical utility of simultaneous whole-body (18)F-FDG PET/MRI as a single-step imaging modality in the staging of primary nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(8):1297–1308.
- [23] 王洋洋, 王振光. 肿瘤 ¹⁸F-FDG PET_MRI 全身显像专家共识(德国)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(9):549–555.
Wang YY, Wang ZG. Whole-body ¹⁸F-FDG PET/MRI for oncology: a consensus recommendation[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2020, 40(9):549–555.
- [24] 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.
- [25] Mao YP, Tang LL, Chen L, et al. Prognostic factors and failure patterns in non-metastatic nasopharyngeal carcinoma after intensity-modulated radiotherapy[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1):103–112.
- [26] Au KH, Ngan RKC, Ng AWY, 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 Oncol*, 2018, 77:16–21.
- [27] Chen YP, Ismaila N, Chua MLK, et al. Chemotherapy in combination with radiotherapy for definitive-intent treatment of stage II – IV A nasopharyngeal carcinoma: CSCO and ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7):840–859.
- [28] 姚成云, 王丽君, 孔诚, 等. 鼻咽癌 IMRT 脑干损伤的剂量体积研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2017, 26(2):128–132.
Yao CY, Wang LJ, Kong C, et al. A dose volume analysis of brain stem injury after intensity-modulated radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2017, 26(2):128–132.
- [29] 张永芹, 左云, 问静, 等. 鼻咽癌腮腺淋巴结转移危险因素及高危患者腮腺局部调强放疗的探讨[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(9):652–656.
Zhang YQ, Zuo Y, Wen J, et al. The risk factors of parotid lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma and the feasibility of local intensity-modulated radiotherapy for high-risk patients[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2019, 28(9):652–656.
- [30] 顾大勇, 黄生富, 宗丹, 等. 磁共振弥散加权成像对鼻咽癌放疗后颈部淋巴结复发早期诊疗的临床价值[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(8):571–574.
Gu DY, Huang SF, Zong D, et al. Clinical value of magnetic resonance diffusion-weighted imaging in early diagnosis and treatment of cervical lymph node recurrence after radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2019, 28(8):571–574.
- [31] Yao CY, Zhou GR, Wang LJ, et al. A retrospective dosimetry study of intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation-induced brainstem injury and dose-volume analysis[J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1):194–201.
- [32] Kong C, Zhu XZ, Lee TF, et al. LASSO-based NTCP model for radiation-induced temporal lobe injury developing after intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26378.
- [33] 王丽君, 黄生富, 蒋明华, 等. 鼻咽癌调强放疗临床靶区中 II B 区的优化对腮腺剂量的影响研究[J]. *肿瘤学杂志*, 2014, 20(10):812–818.
Wang LJ, Huang SF, Jiang MH, et al. The effect of optimizing clinical target volume in II B region on parotid gland dose in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiotherapy[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2014, 20(10):812–818.
- [34] 王丽君, 郭业松, 张兰芳, 等. 鼻咽癌 IMRT 的 CTV 中 II b 区上界的探讨[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2016, 25(11):

- 1151-1155.
- Wang LJ, Guo YS, Zhang LF, et al. Upper bound of II b region in clinical target volume for intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2016, 25(11): 1151-1155.
- [35] 陈薇, 王丽君, 王飞江, 等. 鼻咽癌调强放疗临床靶区中IV区优化对甲状腺剂量的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(11): 1023-1027.
- Chen W, Wang LJ, Wang FJ, et al. Effect of optimizing clinical target volume in neck node level IV on thyroid dose in nasopharyngeal carcinoma[J]. Chinese Clinical Oncology, 2015, 20(11): 1023-1027.
- [36] 陈薇, 王丽君, 王飞江, 等. 单侧颈淋巴结转移鼻咽癌患者IMRT对侧颈部临床靶区优化的可行性[J]. 江苏医药, 2015, 41(24): 2981-2984.
- Chen W, Wang LJ, Wang FJ, et al. Feasibility of optimizing clinical target volume on contralateral neck by IMRT in nasopharyngeal carcinoma patients with unilateral cervical lymph node metastasis[J]. Jiangsu Medical Journal, 2015, 41(24): 2981-2984.
- [37] 问静, 王丽君, 张兰芳, 等. 鼻咽癌N1患者对侧下颈调强靶区优化的临床研究[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(2): 102-1066.
- Wen J, Wang LJ, Zhang LF, et al. Clinical study of contralateral lower neck intensity-modulated radiotherapy target volume optimization in patients with N1-staged nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Chinese Oncology, 2019, 25(2): 102-1066.
- [38] 徐文静, 陈震章, 王丽君, 等. 鼻咽癌调强放疗中上颈部CTV剂量优化对主要中线结构的保护[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2021, 30(5): 440-445.
- Xu WJ, Chen ZZ, Wang LJ, et al. Effect of CTV dose optimization in upper and middle neck on protecting the main midline structures in intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2021, 30(5): 440-445.
- [39] Lewis GD, Holliday EB, Kocak-Uzel E, et al. Intensity-modulated proton therapy for nasopharyngeal carcinoma: decreased radiation dose to normal structures and encouraging clinical outcomes[J]. Head Neck, 2016, 38(Suppl 1): E1886-E1895.
- [40] Alterio D, D'Ippolito E, Vischioni B, et al. Mixed-beam approach in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: IMRT followed by proton therapy boost versus IMRT-only. evaluation of toxicity and efficacy[J]. Acta Oncol, 2020, 59(5): 541-548.
- [41] Hu J, Bao C, Gao J, et al. Salvage treatment using carbon ion radiation in patients with locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma: initial results[J]. Cancer, 2018, 124(11): 2427-2437.
- [42] Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes(CTV) for nasopharyngeal carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2018, 126(1): 25-36.
- [43] Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline on dose prioritization and acceptance criteria in radiation therapy planning for nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 105(3): 567-580.
- [44] Yang H, Hu W, Wang W, et al. Replanning during intensity modulated radiation therapy improved quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85(1): e47-e54.
- [45] Nishimura Y, Ishikura S, Shibata T, et al. A phase II study of adaptive two-step intensity-modulated radiation therapy (IMRT) with chemotherapy for loco-regionally advanced nasopharyngeal cancer (JCOG1015)[J]. Int J Clin Oncol, 2020, 25(7): 1250-1259.
- [46] Tseng M, Ho F, Leong YH, et al. Emerging radiotherapy technologies and trends in nasopharyngeal cancer[J]. Cancer Commun(Lond), 2020, 40(9): 395-405.
- [47] Fung NTC, Hung WM, Sze CK, et al. Automatic segmentation for adaptive planning in nasopharyngeal carcinoma IMRT: time, geometrical, and dosimetric analysis[J]. Med Dosim, 2020, 45(1): 60-65.
- [48] 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.
- [49] Li XY, Chen QY, Sun XS, et al. Ten-year outcomes of survival and toxicity for a phase III randomised trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur J Cancer, 2019, 110: 24-31.
- [50] Zhang B, Li MM, Chen WH, et al. Association of chemoradiotherapy regimens and survival among patients with nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(10): e1913619.
- [51] Sidaway P. Chemoradiotherapy improves NPC outcomes[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(10): 592.
- [52] 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.
- [53] Wu X, Huang PY, Peng PJ, et al. Long-term follow-up of a phase III study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Ann Oncol, 2013, 24(8): 2131-2136.
- [54] Tang LQ, Chen DP, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in stage II-IVB nasopharyngeal carcinoma: an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(4):

- 461–473.
- [55] Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma; long-term results of a phase 3 multicentre randomised controlled trial[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 75: 150–158.
 - [56] Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly; metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(8): 1045–1047.
 - [57] Twu CW, Wang WY, Chen CC, et al. Metronomic adjuvant chemotherapy improves treatment outcome in nasopharyngeal carcinoma patients with postradiation persistently detectable plasma Epstein-Barr virus deoxyribonucleic acid [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(1): 21–29.
 - [58] Liu YC, Wang WY, Twu CW, et al. Prognostic impact of adjuvant chemotherapy in high-risk nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Oral Oncol*, 2017, 64: 15–21.
 - [59] Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer; results of a 4-year multicenter randomized study[J]. *J Clin Oncol*, 1988, 6(9): 1401–1410.
 - [60] Chi KH, Chang YC, Guo WY, et al. A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52(5): 1238–1244.
 - [61] Hui EP, Li WF, Ma BB, et al. Integrating postradiotherapy plasma Epstein-Barr virus DNA and TNM stage for risk stratification of nasopharyngeal carcinoma to adjuvant therapy[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(6): 769–779.
 - [62] Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, et al. What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? an individual patient data network meta-analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(5): 498–505.
 - [63] Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(2): 242–249.
 - [64] 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.
 - [65] Tan T, Lim WT, Fong KW, et al. Concurrent chemo-radiation with or without induction gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel; a randomized, phase 2/3 trial in locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91(5): 952–960.
 - [66] Li WF, Chen NY, Zhang N, et al. Concurrent chemoradiotherapy with/without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma; long-term results of phase 3 randomized controlled trial[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(1): 295–305.
 - [67] Lee AW, Tung SY, Ngan RK, et al. Factors contributing to the efficacy of concurrent-adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma; combined analyses of NPC-9901 and NPC-9902 Trials[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(5): 656–666.
 - [68] Loong HH, Ma BB, 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.
 - [69] Yang Q, Cao SM, Guo L, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma; long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 119: 87–96.
 - [70] 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.
 - [71] Cao SM, Yang Q, Guo L, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma; a phase III multicentre randomised controlled trial[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 75: 14–23.
 - [72] 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.
 - [73] 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.
 - [74] You R, Cao YS, Huang PY, et al. The changing therapeutic role of chemo-radiotherapy for loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma from two/three-dimensional radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy; a network meta-analysis[J]. *Theranostics*, 2017, 7(19): 4825–4835.
 - [75] Ma BB, Poon TC, To KF, et al. Prognostic significance of tumor angiogenesis, Ki67, p53 oncoprotein, epidermal growth factor receptor and HER2 receptor protein expression in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma; a prospective study[J]. *Head Neck*, 2003, 25(10): 864–872.
 - [76] Chen X, Liang R, Zhu X. Anti-EGFR therapies in na-

- sopharyngeal carcinoma[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131:110649.
- [77] Xia WX, Liang H, Lv X, et al. Combining cetuximab with chemoradiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a propensity score analysis [J]. Oral Oncol, 2017, 67: 167–174.
- [78] Wu LR, Zhu HF, Xu J, et al. Effectiveness of cetuximab in combination with concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a 1:2 propensity score-matched analysis[J]. J Cancer, 2018, 9(9):1642–1651.
- [79] Kong L LQ, Hu C, et al. Radiation plus concurrent nimotuzumab versus CDDP in locally advanced nasopharyngeal cancer: results of a phase III randomised trial[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(15_suppl):6002.
- [80] Liang R, Yang L, Zhu X. Nimotuzumab, an anti-EGFR monoclonal antibody, in the treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Control, 2021, 28: 1073274821989301.
- [81] Lu Y, Chen D, Liang J, et al. Administration of nimotuzumab combined with cisplatin plus 5-fluorouracil as induction therapy improves treatment response and tolerance in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma receiving concurrent radiochemotherapy: a multicenter randomized controlled study[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):1262.
- [82] Chen C, Zhou Y, Zhang X, et al. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody plus palliative chemotherapy as a first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Med, 2020, 9(5):1721–1732.
- [83] Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(2):172–180.
- [84] Chong WQ, Lim CM, Sinha AK, et al. Integration of antiangiogenic therapy with cisplatin and gemcitabine chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(20):5320–5328.
- [85] Hsu C, Lee SH, Ejadi S, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with programmed death-ligand 1-positive nasopharyngeal carcinoma: results of the KEYNOTE-028 study[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(36):4050–4056.
- [86] 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 1 trials[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(10):1338–1350.
- [87] Ma Y, Fang W, Zhang Y, et al. A phase I/II open-label study of nivolumab in previously treated advanced or recurrent nasopharyngeal carcinoma and other solid tumors [J]. Oncologist, 2019, 24(7):891–e431.
- [88] 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.
- [89] Chow JC, Ngan RK, Cheung KM, et al. Immunotherapeutic approaches in nasopharyngeal carcinoma[J]. Expert Opin Biol Ther, 2019, 19(11):1165–1172.

通信作者简介

何侠, 主任医师, 教授, 肿瘤学博士; 江苏省肿瘤医院副院长; 南京医科大学放射医学系主任/肿瘤放射治疗教研室主任、博士研究生导师、博士后流动站/工作站导师; 江苏省 135 重点学科、临床重点专科肿瘤放射治疗科学带头人; 江苏省放射治疗中心主任, 江苏省放射治疗医疗质量控制中心主任。美国 OHSU 大学访问学者, 哈佛大学医学院肿瘤科主任高级研修班学习, 曾在香港大学、美国 MD Anderson 癌症中心、瑞典卡罗林斯卡医学院短期培训。

江苏医学会放射肿瘤治疗学分会前任/候任主任委员; 江苏省抗癌协会常务理事、肿瘤放射治疗专业委员会主任委员、鼻咽癌专业委员会主任委员; 江苏生物医学工程学会副理事长、医学与物理专业委员会主任委员; 江苏省核学会副理事长、放射治疗专业委员会主任委员; 中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会常务委员; CSCO 肿瘤放射治疗专家委员会常委、CSCO 鼻咽癌专家委员会常委。主译《放射治疗中危及器官的勾画》《实用肿瘤调强放射治疗》《亨利放射治疗物理学》《血液系统恶性肿瘤放射治疗: 实用图谱指南》四部; 主编人民卫生出版社《肿瘤放射治疗学》《肿瘤放射治疗计划学》教材, 副主编放射医学专业教材中国原子能出版社《肿瘤放射治疗学》, 参编著作多部。主持国家自然科学基金及省级以上科研项目多项, 发表 SCI 及相关专业学术论文 90 余篇。