

# 儿童及青少年鼻咽癌研究进展

袁芳琴<sup>1</sup>, 王 藤<sup>1</sup>, 郭文杰<sup>1</sup>, 何 侠<sup>1,2</sup>, 尹 丽<sup>1</sup>

(1. 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所, 江苏 南京 210009; 2. 南京医科大学肿瘤个体化医学省部共建协同创新中心, 江苏 南京 210000)

**摘要:**我国属鼻咽癌高发区, 主要发生于中老年成人患者, 儿童及青少年罕见。随着放疗技术进步和综合治疗研究的开展, 鼻咽癌疗效和预后发生变化。未成年鼻咽癌发病率低, 针对此组患者人群的前瞻性临床试验较少, 缺乏诊治及临床管理方面统一的国际指南与标准, 主要参考成年患者结果。鉴于未成年鼻咽癌患者处于生长发育阶段, 有其独特的临床特点、治疗毒性反应和预后表现, 全文对儿童及青少年鼻咽癌的临床表现、诊断、治疗进展及预后进行综述, 以期对儿童及青少年鼻咽癌患者的治疗提供参考。

**关键词:**鼻咽癌; 儿童及青少年; 放射疗法; 药物疗法; 预后

**中图分类号:** R739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)08-0704-10

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.08.B011

## Research Progress on Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Adolescents

YUAN Fangqin<sup>1</sup>, WANG Teng<sup>1</sup>, GUO Wenjie<sup>1</sup>, HE Xia<sup>1,2</sup>, YIN Li<sup>1</sup>

(1. The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University & Jiangsu Cancer Hospital & Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China; 2. Collaborative Innovation Center for Cancer Personalized Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China)

**Abstract:** China is a high-incidence area for nasopharyngeal carcinoma, which mainly occurs in middle-aged and elderly adults and is rare in children and adolescents. With the advancement of radiotherapy and comprehensive therapy, the efficacy and prognosis of nasopharyngeal carcinoma have changed. The incidence of juvenile nasopharyngeal carcinoma is low, there are few prospective clinical trials for this group of patients, and there is a lack of unified international guidelines and standards of diagnosis, treatment and clinical management for juvenile nasopharyngeal carcinoma, which usually follow those of adult patients. In view of the fact that juvenile nasopharyngeal carcinoma patients are in the growth and development stage, with their unique clinical characteristics, adverse effects of treatment and prognosis, this paper reviews the clinical manifestations, diagnosis, treatment progress and prognosis of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents to provide reference for clinical application.

**Subject words:** nasopharyngeal carcinoma; child and adolescent; radiotherapy; pharmacotherapy; prognosis

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是起源于鼻咽部黏膜上皮细胞的恶性肿瘤, 其发病具有非常典型的地理及种族分布特征, 亚洲及非洲部分地区高发, 而欧洲、美洲属于低发区。NPC 是我国常见的头颈部恶性肿瘤之一, 放射治疗是初诊 NPC 的主

要根治手段<sup>[1]</sup>。有报道 NPC 发病年龄呈双峰分布, 分别为 10~20 岁和 40~60 岁<sup>[2-4]</sup>, 但我国主要高发于中老年人, 在儿童及青少年中非常罕见, 仅占儿童及青少年恶性肿瘤的 1%~3%<sup>[5]</sup>。与成年 NPC 患者相比, 儿童及青少年 NPC 群体具有独特的临床特点和治疗毒性, 虽然近年来该组患者人群的生存数据与历史数据相比有所改善, 但目前仍没有针对儿童及青少年 NPC 诊断和管理的广泛认可的标准化指南。本文就国内外儿童及青少年 NPC 诊疗方面的相关

**基金项目:** 江苏省卫生健康委员会面上项目(M2022108); 南京医科大学肿瘤个体化医学省部共建协同创新中心基金(JZ21449020210616)

**通信作者:** 尹 丽, E-mail: yinli7878@sina.com

**收稿日期:** 2023-02-10; **修回日期:** 2023-03-30

研究进行总结,特别是在近年来精确放疗技术和综合治疗策略广泛应用的背景下,探讨该组人群的预后、进展模式与治疗结局的变化,并提出未来可能的探索方向。

## 1 流行病学、病因和临床表现

根据国际癌症研究署(International Agency for Research on Cancer,IARC)统计,2020年NPC全球新发病例数约133 354例<sup>[6]</sup>,发病率因地理区域而异,低风险区不到1/10万,高发区(中国南部、东南亚、阿拉斯加和地中海地区)高达40/10万。如前所述,NPC大多发生在40~60岁成年人,在低、中等程度发病率国家所报告的第二个小高峰出现在青春期/成年早期。NPC占儿童及青少年鼻咽部恶性肿瘤的20%~50%,仅次于横纹肌肉瘤和非霍奇金淋巴瘤<sup>[5,7]</sup>。目前关于儿童及青少年NPC的年龄界定尚无共识,大部分文献报道以18~20岁为界,最大年龄上限为25岁,中位发病年龄在12~15岁之间,男性相对多见,男女性发病比例约为1.8:1<sup>[5,8]</sup>。

儿童及青少年NPC发病原因与地理环境、遗传因素和EB病毒(Epstein-Barr virus,EBV)感染密切相关,与成人患者类似。根据2017年世界卫生组织(World Health Organization,WHO)头颈部癌症病理分型标准,鼻咽癌分为Ⅰ型角化型鳞状细胞癌、Ⅱ型非角化型癌和Ⅲ型基底样鳞状细胞癌,其中非角化型又分为分化和未分化两型<sup>[9]</sup>。不论是高发区还是低发区,儿童及青少年NPC最常见的病理类型均是非角化未分化型癌,占儿童及青少年病例的90%以上,且与EBV感染有关,循环EBV-DNA呈阳性,几乎所有病例NPC肿瘤样本中都存在病毒蛋白<sup>[5,8,10]</sup>,提示儿童及青少年发病与EBV感染呈高度相关性<sup>[11-13]</sup>。此外,SEER数据库显示,在儿童及青少年和年轻NPC患者中,非洲裔美国人较高加索人种发病率更高,这反映了环境因素和遗传因素在NPC发病机制中存在相互作用<sup>[3,7]</sup>。在家族性NPC研究中,还发现多个易感基因和环境因素之间的复杂相互作用。但迄今为止,尚未见报道与NPC特殊相关的遗传易感综合征<sup>[14]</sup>。儿童NPC多与*C-kit*表达相关,在成人NPC病例中则更常见*TP53*和*Bcl-2*突变,表明未成年人和成人NPC肿瘤发生可能有不同的基因突变机制<sup>[15]</sup>。

临床表现方面,由于NPC起源于鼻咽深部,可长期无症状,同时儿童及青少年患者的表达能力相对偏弱、家长忽视等原因,导致这部分患者就诊时往往已进展至中晚期。初诊时临床表现以无痛性颈部肿块最为常见,其次包括鼻塞、回吸性血涕、头痛、耳鸣、听力下降以及复视、面麻等颅神经受侵症状<sup>[16]</sup>。

## 2 诊断与分期

儿童及青少年NPC的诊断思路与成人一致,在出现上述任一典型临床表现且持续时间超过1个月并能排除已知的其他疾病时,应高度怀疑NPC<sup>[17]</sup>。由于EBV感染与NPC发病密切相关,EBV-DNA水平已在多项成人NPC研究中被证实可作为反映肿瘤负荷和判断预后的有效分子标记,在儿童NPC的回顾性研究中,也显示治疗前血浆EBV-DNA水平是预后的影响因素,目前EBV-DNA表达量及相关抗体水平定量检测常用于临床NPC的辅助诊断<sup>[18-20]</sup>。建议进行鼻咽内镜检查,以准确判断原发肿瘤范围和出血、溃疡等情况。间接鼻咽镜检查目前广泛运用于临床,对于原发鼻咽顶前壁的肿瘤可选用前鼻镜检查,但儿童对此项检查配合度较差,可行充分鼻咽部黏膜表面麻醉后再行检查。纤维鼻咽镜下可全面仔细地观察鼻咽部病变情况,新生物取活检病理检查是诊断的金标准<sup>[21]</sup>。病理免疫组织化学检查结果提示上皮来源及鳞状分化(细胞角蛋白抗体如AE1/AE3、细胞角蛋白5/6、转录因子p63和p40的表达)。同时需评估肿瘤样本EBV感染状况,例如通过免疫组织化学检测病毒蛋白EBNA1、LMP2和LMP1,以及通过原位杂交法评估EBV小非编码RNA、Epstein-Barr编码区(EBER)等。在鼻咽部组织活检不足以明确诊断情况下,颈部转移淋巴结的细胞学检查也可作为明确诊断和分期提供一定信息<sup>[22]</sup>。当病理确诊为NPC时,应结合临床表现、体格检查(包括颈部、锁骨上淋巴结和神经系统检查)和影像学检查,以准确评估疾病分期、原发肿瘤范围和局部浸润情况,以及颅底、颈血管和神经受累情况。

为准确评估局部肿瘤侵犯范围和淋巴结转移情况,影像学检查包括鼻咽及颈部MRI或CT,首选MRI。无论成人还是儿童NPC,MRI在评估原发肿瘤和咽后、颈部淋巴结方面均优于传统CT<sup>[23-24]</sup>。<sup>18</sup>F-FDG

PET/CT 在诊断转移淋巴结和远处病灶方面具有重要参考价值,但由于价格昂贵,尚未在临床常规运用。阳性淋巴结的判断标准包括 MRI 或 CT 影像学短轴直径超过 10 mm,或者明显中心性坏死或包膜外侵犯,或  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显示病理性高摄取,即为受侵淋巴结<sup>[25]</sup>。在有疑问的情况下,颈部肿大淋巴结的细胞学检查可补充信息。初诊儿童与青少年 NPC 患者远处转移(非区域淋巴结、骨、肺、肝等)不常见,可通过胸腹部 CT 扫描检查判断。近年研究发现, $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 在检测骨转移方面,无论是在成人还是未成年 NPC 中均优于锇显像<sup>[26-28]</sup>。有多项研究支持  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 的代谢衍生参数可作为成年 NPC 患者无事件生存(event-free survival, EFS)和总生存(overall survival, OS)的预后参数<sup>[29]</sup>,但在儿童及青少年人群中,尚没有此类研究数据。此外,除远处转移和可疑淋巴结的判断外, PET/CT 能够更早地确定疾病缓解,在儿童疾病评估和监测、随访方面也具有一定优势<sup>[27]</sup>。

最新 NPC 分期为国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)/美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第 8 版系统。成年 NPC 研究显示了治疗前血浆 EBV-DNA 水平与 TNM 临床分期相结合的预后价值,但目前仍处于研究水平,需要标准化定量分析 EBV-DNA 水平的截断值<sup>[30]</sup>。

除临床分期外,2021 年欧洲儿童罕见肿瘤合作研究小组发布的 EXPeRT/PARTNER 儿童 NPC 欧洲共识指南中,建议治疗前还应进行包括口腔科、营养发育状况和听力的评估等,以及 5-FU 治疗前二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)缺乏症的评估<sup>[31]</sup>。根据患者的年龄,治疗前与患者和家属讨论保留生育能力的选择等。分子基因检测,例如包括整个外显子组的胚系和体细胞突变等,迄今为止仅限于研究尚不推荐常规使用<sup>[32-33]</sup>。由于未成年人的特点,其中对于发育和生育能力方面的检测与评估尤为重要,无论在诊断还是治疗阶段,均要求进行多学科讨论。

### 3 治疗进展

由于未成年人 NPC 发病率较低,临床上关于

NPC 的大部分研究入组对象都是成年 NPC 患者,目前儿童及青少年 NPC 患者并没有特定的治疗模式,多参考成人指南。根据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南(2021 年版)和中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)NPC 诊疗指南(2021 年版),放疗是 NPC 的根治手段和治疗基石,Ⅰ期患者单纯放疗,Ⅱ期患者建议同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT),Ⅲ~ⅣA 期的局晚期患者推荐 CCRT、诱导化疗(induction chemotherapy, IC)联合 CCRT 或 CCRT 联合辅助治疗,ⅣB 期的患者主要采用姑息性系统治疗<sup>[34-35]</sup>。尽管儿童及青少年 NPC 初诊时高达 90% 已处于Ⅲ~Ⅳ期,但远处转移率并不高(<10%),且非角化未分化型 NPC 对放射治疗敏感性更高,故国内外多项研究显示儿童及青少年 NPC 总体治疗效果较成人好<sup>[12, 36-39]</sup>。但由于未成年患者处于生长发育期,治疗后的远期反应,可能会严重影响患者生存质量。2000 年以来,有多项回顾性和前瞻性非比较研究,证实了基于顺铂的化疗方案在 NPC 中的良好反应率,奠定了铂类化疗的标准地位。而在放化疗联合模式上,放疗前进行 IC,可减少扩散转移风险,并降低肿瘤容积和负荷,进而有减少照射范围和调整剂量的优势,从而改善这部分特殊患者群体的长期生活质量。尽管缺乏未成年 NPC 人群随机研究的循证数据,但 IC 目前被认为是局部晚期(Ⅱ N<sub>1</sub>~Ⅳa 期)儿童及青少年 NPC 的标准治疗。EXPeRT/PARTNER 儿童 NPC 欧洲共识指南中,建议 2~3 个周期 IC 后进行 MRI 和  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 影像学评估疗效,后续开始放疗<sup>[31]</sup>。而对于放疗后的维持治疗,目前作用仍未明确。

#### 3.1 放射治疗

回顾 20 世纪 NPC 放射治疗技术的发展,先后经历了二维放疗、三维适形放疗(three-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)、调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)以及影像引导放疗(image-guided radiation therapy, IGRT)、自适应放疗等。二维放疗时代由于照射野与肿瘤形状出入较大,无法达到良好的肿瘤局部控制,且周围正常组织受照过量,产生严重的并发症。3D-CRT 技术肿瘤适形度提高,但靶区内剂量分布单一,仍无法很好地保护正常组织。Hu 等<sup>[40]</sup>回顾性研究 95 例儿童

及青少年 NPC 患者接受二维放疗及 3D-CRT 治疗后的长期生存情况和并发症, 结果发现 5 年 OS 为 54.7%, 5 年无病生存率 (disease-free survival, DFS) 为 49.1%, 28% 的患者出现严重的治疗相关的远期并发症, 如口干、龋齿、听力丧失、颈部纤维化、内分泌功能失调、甲状腺功能减退、生长激素缺乏、生长发育受限等。IMRT 可实现良好的肿瘤局部控制并显著减少严重晚期毒性, 现在被认为是 NPC 的标准放疗模式<sup>[41]</sup>。Qiu 等<sup>[42]</sup>研究发现接受 IMRT 的初治无远处转移的儿童及青少年 NPC 患者 5 年 OS 可达 90.4%, 5 年 DFS 为 85.7%, 且在减少 2~4 级口干和听力丧失方面均与二维放疗存在显著性差异。Kristensen 等<sup>[43]</sup>的研究同样证实 IMRT 与 3D-CRT 相比明显改善了 NPC 患者的治疗效果及预后。我国一项横跨 1989—2020 年的关于 810 例未成年 NPC 诊疗效果的回顾性研究数据显示, 随着放疗技术的更新换代、治疗模式的不断完善以及诊断技术如 MRI、PET/CT 的发展, 儿童及青少年 NPC 的 5 年 OS 从 69.9% 提高至 95.0%<sup>[44]</sup>。近年, 通过影像引导技术对靶区和危及器官进行实时监控, 可确保照射野与肿瘤的重合, 减少放疗过程中可能出现的各种误差。2021 年 CSCO 指南推荐有条件的治疗中心行每日 IGRT, 真正意义上实现精准放疗<sup>[45]</sup>。质子重离子放疗等新技术, 也正处于逐步发展过程当中<sup>[46-47]</sup>, 未来还需要进一步评估 NPC 质子重离子技术的晚期毒性优势 (尤其儿童和青春期末成年患者)。

2018 年发表的 NPC IMRT 靶区勾画国际指南中, 肿瘤靶区 (primary gross target volume, GTVp) 定义为所有临床检查可见的肿瘤范围, 临床靶区 1 (primary clinical target volume 1, CTVp1) 定义为高危区, 包括 GTVp 外放 5 mm 范围, CTVp2 定义为低危区, 包括 GTVp 外放 10 mm 范围<sup>[48]</sup>。2021 年 CSCO 指南指出在 GTVp 外放过程中, 邻近重要结构时可缩小外放范围, 并对相关危及器官规定了详细的限制剂量<sup>[49]</sup>, 对于处于生长发育阶段的儿童及青少年 NPC 患者来说尤为重要, 例如垂体和甲状腺功能的保护可最大程度的减少放疗对生长发育的影响。此外, 严格限制危及器官受照剂量可减少远期毒副作用的发生, 改善长期生活质量。儿童及青少年 NPC 颈部淋巴结转移多见, 和成人相同的是一般遵循自上而下同侧循序转移的规律, 治疗上阳性淋巴结侧

行全颈预防照射, 阴性侧推荐颈部预防照射范围为咽后、Ⅱ~Ⅲ区、Ⅴa 区淋巴结<sup>[50]</sup>。近年来结合 MRI、PET/CT 等影像技术基于患者不同病灶侵犯范围的基础上实行个体化靶区勾画在不断探索中, 以期达到最佳的治疗效果。

NCCN 及 CSCO 指南推荐 NPC GTV 的剂量通常设定为 66~70 Gy, CTV 根据风险程度高低分别给予不同的剂量范围<sup>[51-52]</sup>。对于未成年 NPC 患者, 目前没有最佳放疗剂量的数据, 以往儿童及青少年 NPC 研究中, 原发部位和受累淋巴结剂量在 45~68 Gy<sup>[53-54]</sup>。历史数据显示, 高剂量 (65~70 Gy) 实现了高治愈率, 但对患儿产生相对严重的长期影响, 包括口干症、龋齿、儿童生长异常、甲状腺功能减退症和继发性恶性肿瘤<sup>[8,10,55]</sup>。从优化患者放疗后生活质量的角度考量, 为减少治疗相关毒性的发生, 在保证疗效的前提下降低照射剂量是非常重要的临床探索方向, 这在未成年 NPC 患者中尤为重要, 由于辐射诱导的晚期毒性效应会在患者治疗后的长期随访过程中逐渐体现, 包括生长发育、认知和生育能力等。1992 年德国儿童及青少年 NPC 前瞻性临床试验 NPC-91-GPOH 研究<sup>[56]</sup>中, 放疗剂量鼻咽原发部位为 59.4 Gy, 淋巴引流区为 45.0 Gy, 在随访期间仅 1 例出现局部复发, 提示了放疗降量的可能性。另外, 儿童及青少年 NPC 患者多数分期偏晚, 多采用 IC, 如 IC 后达到完全缓解 (complete response, CR), 后续放疗剂量是否可做调整已有相关研究。由同一研究中心开展的 NPC-2003-GPOH/DCOG 研究<sup>[53]</sup>中, IC 后达到 CR 的患者放疗剂量降低至 54.0 Gy, 5 例患者在延长随访期内均未复发。中期队列中还有另外 2 例患者也接受了 54.0 Gy 的降量照射, 分别在随访 72 个月和 45 个月后均没有出现复发。以上研究结果表明, 在联合有效化疗的模式下, IC 后获 CR 的患者放疗降量是可行的。2008 年法国研究中心 Orbach 等<sup>[10]</sup>发表的关于儿童及青少年 NPC 根据 IC 后的疗效, 调整颈部阳性淋巴结照射剂量的回顾性研究, 同样证实了在 IC 后达到 CR 适当降低放疗剂量是安全可行的。美国儿童肿瘤协作组 2006—2012 年开展的迄今为止最大规模的有关儿童及青少年 NPC 的前瞻性临床试验 ARAR0331<sup>[54]</sup>, 共入组 111 例患者, 治疗模式采用 IC 联合 CCRT, IC 后疗效评价为 CR 或部分缓解 (partial response, PR) 者占 77%, GTV 剂量

61.2 Gy, 疗效未达 CR 或 PR 者 GTV 剂量 71.2 Gy,5 年 EFS 及 OS 分别为 84.3%、89.2%,5 年局部复发率、远处转移率和局部复发合并远处转移率分别为 3.7%、8.7%、1.8%,进一步说明了对于儿童及青少年 NPC 患者有效 IC 后,可适当降低放疗剂量,不影响预后生存且可减少不良反应尤其是远期毒副作用的发生,改善长期生活质量。国内目前相关研究不多,但多数研究结果均提示对于儿童及青少年 NPC 进行放疗减量处理是安全可行的。2016 年中山大学肿瘤防治中心 Lu 等<sup>[57]</sup>发表回顾性研究,不论放疗技术采用 CRT 还是 IMRT,原发灶总剂量大于 66 Gy 与 60~66 Gy 相比,并未显著提高生存率,但远期不良反应包括口干、颈部纤维化、听力障碍、牙关紧闭发生率明显增高。2022 年 Yao 等<sup>[58]</sup>发表的有关比较儿童 NPC 在有效 IC 后接受标准剂量放疗(66~72 Gy)与减量放疗(60.0~65.9 Gy)的预后情况的回顾性研究同样显示,两组患者在预后生存方面无明显差异,但减量组的严重后遗症发生率明显低于标准剂量放疗组。当然,由于发病率低及相关研究入组患者人数较少,针对放疗剂量减量的问题未来还需要更多的研究共同探讨。考虑到未成年 NPC 的良好预后,根据 IC 后肿瘤反应 EXPeRT/PARTNER 指南中,建议给予原发肿瘤剂量 54~67 Gy,1.8 Gy/d(Table 1)<sup>[31]</sup>。

3.2 药物治疗

多数儿童及青少年 NPC 患者就诊时为局部晚期,基于根治性放疗的系统性全身治疗至关重要。有效化疗药物包括顺铂、白蛋白紫杉醇、多西他赛、5-FU、吉西他滨等,靶向药物抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)抗体如西妥

昔单抗、尼妥珠单抗。抗病毒药物 INF-β 和免疫治疗药物抗 PD1/PD-L1 抗体等。

未成年 NPC 的 IC 方案,除 1998 年 Ghim 报道的首个儿童 NPC 前瞻性临床研究,针对儿童 NPC 开展的前瞻性研究均采用 5-FU 联合顺铂(FP)方案,也有部分研究尝试增加甲氨蝶呤或多西他赛<sup>[53-54,56,59-63]</sup>,但并未显著提高治疗效果,反而导致急性毒性增加。鉴于当前未成年 NPC 前瞻性临床研究结果,OS 和 EFS/DFS 数据均较高,因此未成年 NPC 化疗方案的调整,仅在随机试验显示存在显著获益时才考虑更改。而对于 IC 的最佳周期数以及是否适用于所有的未成年 NPC 患者,目前仍未可知。Li 等<sup>[64]</sup>进行的一项回顾性 1:1 倾向性评分匹配研究比较 IC 联合 CCRT 与 CCRT 在局晚期儿童及青少年 NPC 患者中的预后差异,结果发现 IC 并没有显著的额外生存获益。另一项由 Jin 等<sup>[65]</sup>开展的回顾性研究,纳入 143 例接受 IC 联合 CCRT 的局晚期儿童及青少年 NPC 患者,应用递归分区分析(recursive partitioning analysis,RPA)的方法将患者分为高危组(T<sub>4</sub>且 EBV-DNA≥4 000 copies/mL)和低危组(T<sub>1-3</sub>或 EBV-DNA<4 000 copies/mL),分别涵盖接受 2 个周期或 3 个周期 IC 的患者,结果显示高危组中应用 3 个周期、2 个周期 IC 者,5 年 DFS 分别为 86.7% 和 59.1%,有显著性差异,而低危组间并没有显著性差异。同样应用 RPA 基于 TNM 分期(UICC/AJCC 第 8 版)和 EBV-DNA 水平进行风险分层探讨不同放化疗结合模式预后差异的回顾性研究显示,仅在中危组(ⅣA 期且 EBV-DNA<4 000 copies/mL)患者中除 CCRT 外额外加入 IC 或辅助化疗有生存获益<sup>[66]</sup>。此

Table 1 Radiotherapy dose adjustment based on response to initial chemotherapy

| Index                    | PTV2<br>(residual tumor following IC)                           | PTV1 (macroscopic tumor and<br>involved nodes prior to IC) | PTV N0<br>(uninvolved nodal areas) |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Reduced dose             |                                                                 |                                                            |                                    |
| CR or VGPR>80% (T and N) | PTV T2=54.0 Gy (no boost)<br>PTV N2=54.0 Gy (no boost)          | PTV T1=54.0 Gy<br>PTV N1=54.0 Gy                           | 45.0 Gy                            |
| Standard dose            |                                                                 |                                                            |                                    |
| PR(50%~80%)(T or N)      | PTV T2=59.4 Gy (boost 5.4 Gy)<br>PTV N2=59.4 Gy (boost 5.4 Gy)  | PTV T1=54.0 Gy<br>PTV N1=54.0 Gy                           | 45.0 Gy                            |
| High dose                |                                                                 |                                                            |                                    |
| MR (<50%) or SD or PD    | PTV T2=66.6 Gy (boost 7.2 Gy)<br>PTV N2=66.6 Gy (boost 12.6 Gy) | PTV T1=59.4 Gy<br>PTV N1=54.0 Gy                           | 45.0 Gy                            |

Notes:cavum=T;lymph nodes=N;CR:complete response; VGPR:very good partial response;PR:partial response;MR:minor response;SD:stable disease;PD:progressive disease;IC:induction chemotherapy;PTV:planning target volume (1=macroscopic tumor and involved nodes before induction chemotherapy;2=tumor residue after induction chemotherapy,including invaded nodes at diagnosis)

外,NPC 肿瘤细胞中约85%存在免疫效应细胞抑制配体 PD-L1 表达,这为应用 PD-L1/PD-1 特异性抗体以阻断其相互作用提供了基础。有研究尝试在新辅助/诱导治疗中增加 PD-1 检查点抑制剂(EudraCT-Number:2021-006477-32)。儿童及青少年 NPC 放疗化疗最佳的结合模式及相应的适用患者人群,仍有待于未来更多的研究探索。

对于放疗同步治疗,尚没有对比 CCRT 与单独放疗的未成年 NPC 随机对照研究,但有几项前瞻性试验对比了放疗期间联合不同基于顺铂的化疗方案,与历史数据相比,生存结果有所改善,但应注意到,放疗同步联合化疗与急性毒性反应增加有关,包括黏膜反应和营养支持增加<sup>[8,10,53-54,60]</sup>。考虑到 CCRT 的耐受性和毒性,部分国家如法国的医疗中心对于未成年儿童 NPC 开展 IC 后 CR 或较好部分缓解(very good partial response, VGPR)患者中,放疗期间省略同步化疗的临床可能性。儿童肿瘤组(COG) ARAR0331 研究中,接受基于顺铂 CCRT 治疗患者 5 年 EFS 有所改善,但由于毒性增加,CCRT 期间顺铂累积剂量从 300 mg/m<sup>2</sup> 减少至 200 mg/m<sup>2</sup>。因此,未成年 NPC 患者 CCRT 最佳策略仍然存在争议,推荐为放疗同期顺铂 3 周方案或每周方案。在儿童及青少年 NPC 中有大约 65% 的患者 EGFR 过表达<sup>[67]</sup>,因此在 CCRT 期间若无法耐受化疗反应,在 EGFR 过表达基础上可考虑更换抗 EGFR 靶向药物。

放疗后的辅助或维持治疗作用,目前仍未能取得确定结论。有研究显示辅助化疗在淋巴结受侵明显的儿童及青少年 NPC 患者中有获益<sup>[68]</sup>,Guo 等<sup>[69]</sup>回顾性研究 95 例局晚期儿童及青少年 NPC 患者接受 IC 联合 CCRT 加或不加辅助化疗,4 年 OS 及无进展生存率(progression-free survival, PFS)分别为 90.8%、79.1%。除化疗外,辅助使用 IFN- $\beta$  也在儿童及青少年 NPC 中进行了探索。有关联合使用 IFN- $\beta$  的机制,临床前试验表明,通过肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)信号通路诱导 NPC 细胞凋亡,并通过 IFN- $\beta$  激活肿瘤细胞消除 NK 细胞,而 IFN- $\beta$  具有免疫调节作用,可有助于改善 NPC 患者的全身疾病控制。两项前瞻性单臂研究 NPC-91-GPOH 及 NPC-2003-GPOH/DCOG 中,基于顺铂方案的 IC 后行 CCRT,随后使用 6 个月 IFN- $\beta$  维持治疗均取得了令人满意的

疗效<sup>[53,56,70]</sup>。总体而言,尽管两项研究中的放疗剂量与其他未成年 NPC 研究相比偏低,但 EFS 和 OS 数据结果却令人满意,均>90%。值得关注的是 NPC-2003 队列中有 1 例男性青少年在 IFN- $\beta$  治疗结束 8 个月后自杀。患者在 IFN- $\beta$  治疗期间有报告睡眠障碍,作为干扰素治疗的副作用,抑郁和自杀是不容忽视的问题。既往在多发性硬化症病例报告中,虽然未能从统计学上证实两者具有相关性,但观察与干扰素治疗相关的患者抑郁症和自杀意念发生率增加<sup>[71]</sup>。治疗前应进行心理状态评估以排除可能的治疗风险,对既往有严重抑郁症或有自杀倾向的患者谨慎使用 IFN- $\beta$ 。根据目前所有可用数据,EXPeRT/PARTNER 指南中,建议治疗医师充分评估后,决定是否使用 IFN- $\beta$  作为局部晚期疾病和/或对 IC 反应不佳的患者的维持治疗<sup>[31]</sup>。

### 3.3 手术治疗

手术治疗目前仅在可耐受手术的一线治疗后残留或复发的 NPC 患者中应用,且与再程放疗相比可能具有更好的疗效<sup>[72]</sup>。对于儿童及青少年 NPC 患者,对放化疗不敏感的残留病灶或局部复发病灶可选择经鼻咽内窥镜切除微创手术(endoscopic nasopharyngectomy, ENPG)治疗,有可能给患者带来更大的生存获益并显著减少再程放疗的后遗症。此外,Liu 等<sup>[73]</sup>进行的关于部分初诊 I 期 NPC 患者由于各种原因无法耐受放疗而接受 ENPG 治疗的回顾性研究,中位随访 59 个月后无 1 例患者出现死亡、复发或远处转移,且与同期接受 IMRT 治疗的患者相比预后无显著性差异。虽然该研究纳入的人数较少且均为成年 NPC 患者,但仍为早期儿童及青少年 NPC 患者提供了一种新的治疗思路。

## 4 毒性、随访与预后

铂类化疗后应进行听力和肾功能的相关检查,放疗后应定期监测牙齿和内分泌功能。治疗后不良反应包括急性期和晚期反应。急性期由放疗导致的不良反应常见有口腔黏膜炎、皮肤破溃等,化疗期间最常见骨髓抑制反应,并且同步放疗期间有可能加重放疗带来的损伤<sup>[74]</sup>。晚期不良反应主要由放疗引起,包括口干、听力减退甚至丧失、甲状腺功能低下、颈部纤维化、牙关紧闭、生长激素缺乏等<sup>[7,75]</sup>。阿米福

汀作为目前临床验证可减少放疗后口干发生的药物,可显著改善儿童及青少年 NPC 患者放疗后远期口干的表现<sup>[54]</sup>。对未成年 NPC 需进行 5 年以上的严格随访,建议在治疗后 36 个月内,每 6 个月接受一次听力测试和听力评估、牙科检查和内分泌系统评估,之后每年一次。治疗后放射线导致的第二肿瘤有时在数十年后发生,需要医生和患者关注。

## 5 小 结

儿童及青少年 NPC 患者整体治疗效果比成人好,影响预后的主要因素有年龄、初诊时分期、血浆 EBV-DNA 载量、EBV 相关抗体水平、治疗模式、治疗后疗效评价等,治疗失败的主要原因是局部复发和远处转移,尤其以骨转移最为常见<sup>[18,76-77]</sup>。

总之,儿童及青少年 NPC 属于罕见癌种,与成人 NPC 相比在流行病学、临床表现、病理特征、治疗效果及预后方面存在差异。由于发病率低且长期随访较为困难,国内外关于儿童及青少年 NPC 的治疗、预后方面的研究仍较为匮乏,目前关于这部分人群并没有统一的诊疗方案,总体上仍采用成人的诊疗模式。随着调强放射治疗时代的到来以及各种化疗、靶向、免疫治疗等药物甚至手术方式的发展,相关研究显示尽管儿童及青少年 NPC 患者初诊分期更晚,但治疗后整体生存预后情况比成人好。但生存时间的延长必然带来关于长期生活质量问题的思考,尤其是儿童及青少年患者处于生长发育的重要阶段,如何能在不影响预后生存的前提下尽量减少远期不良反应的发生成为当前亟需解决的问题,其中放疗技术和剂量的优化、放化疗结合的方式、靶向及免疫药物等其他治疗药物的选择等一系列问题仍需要大规模的临床试验来寻找答案。

## 参考文献:

- [1] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 64-80.
- [2] Bray F, Haugen M, Moger TA, et al. Age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma worldwide: bimodality in low-risk populations and aetiological implications[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(9): 2356-2365.
- [3] Wu SG, Liao XL, He ZY, et al. Demographic and clinicopathological characteristics of nasopharyngeal carcinoma and survival outcomes according to age at diagnosis: a population-based analysis[J]. *Oral Oncol*, 2017, 73: 83-87.
- [4] Jia WH, Collins A, Zeng YX, et al. Complex segregation analysis of nasopharyngeal carcinoma in Guangdong, China: evidence for a multifactorial mode of inheritance (complex segregation analysis of NPC in China)[J]. *Eur J Hum Genet*, 2005, 13(2): 248-252.
- [5] Dourthe M E, Bolle S, Temam S, et al. Childhood nasopharyngeal carcinoma: state-of-the-art, and questions for the future[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40(2): 85-92.
- [6] 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.
- [7] Claude L, Jouglar E, Duverge L, et al. Update in pediatric nasopharyngeal undifferentiated carcinoma[J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1102): 20190107.
- [8] Jouin A, Helfre S, Bolle S, et al. Adapted strategy to tumor response in childhood nasopharyngeal carcinoma: the French experience [J]. *Strahlenther Onkol*, 2019, 195(6): 504-516.
- [9] Stelow EB, Wenig BM. Update from the 4th edition of the world Health Organization classification of head and neck tumours: nasopharynx[J]. *Head Neck Pathol*, 2017, 11(1): 16-22.
- [10] Orbach D, Brisse H, Helfre S, et al. Radiation and chemotherapy combination for nasopharyngeal carcinoma in children: radiotherapy dose adaptation after chemotherapy response to minimize late effects[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50(4): 849-853.
- [11] Rumayor Pina A, Dos Santos HT, Carlos R, et al. Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma of Guatemalan and Brazilian patients [J]. *Int J Surg Pathol*, 2017, 25(4): 304-309.
- [12] Sultan I, Casanova M, Ferrari A, et al. Differential features of nasopharyngeal carcinoma in children and adults: a SEER study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 55(2): 279-284.
- [13] Young LS, Dawson CW. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chin J Cancer*, 2014, 33(12): 581-590.
- [14] Liu ZW, Chang ET, Liu Q, et al. Quantification of familial risk of nasopharyngeal carcinoma in a high-incidence area [J]. *Cancer*, 2017, 123(14): 2716-2725.
- [15] Bar-Sela G, Ben Arush MW, Sabo E, et al. Pediatric nasopharyngeal carcinoma: better prognosis and increased c-kit expression as compared to adults [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2005, 45(3): 291-297.

- [16] Zhang J, Luo X, Huang Q, et al. Clinicopathological and prognostic features of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: a retrospective study of 196 cases in South China[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(5): 1087–1096.
- [17] Yan Z, Xia L, Huang Y, et al. Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents in an endemic area: a report of 185 cases [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013, 77(9): 1454–1460.
- [18] Yao JJ, Lin L, Jin YN, et al. Prognostic value of serum Epstein-Barr virus antibodies in patients with nasopharyngeal carcinoma and undetectable pretreatment Epstein-Barr virus DNA[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(8): 1640–1647.
- [19] Peng L, Yang Y, Guo R, et al. Relationship between pretreatment concentration of plasma Epstein-Barr virus DNA and tumor burden in nasopharyngeal carcinoma: an updated interpretation[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(12): 5988–5998.
- [20] Shen T, Tang LQ, Gu WG, et al. Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid predicts worse outcomes in pediatric nonmetastatic nasopharyngeal carcinoma patients: an observational study of 89 cases in an endemic area[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(50): e1945.
- [21] 许响, 宗井凤, 林少俊. 鼻咽癌的内镜诊断及鉴别诊断[J]. *肿瘤学杂志*, 2013, 19(3): 189–192.  
Xu Y, Zong JF, Lin SJ. Endoscopic diagnosis and differential diagnosis for nasopharyngeal cancer [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2013, 19(3): 189–192.
- [22] Viguer JM, Jiménez-Heffernan JA, López-Ferrer P, et al. Fine-needle aspiration cytology of metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Diagn Cytopathol*, 2005, 32(4): 233–237.
- [23] King AD, Teo P, Lam WW, et al. Paranasopharyngeal space involvement in nasopharyngeal cancer: detection by CT and MRI[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2000, 12(6): 397–402.
- [24] Zhang SX, Han PH, Zhang GQ, et al. Comparison of SPECT/CT, MRI and CT in diagnosis of skull base bone invasion in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Biomed Mater Eng*, 2014, 24(1): 1117–1124.
- [25] Adams S, Baum RP, Stuckensen T, et al. Prospective comparison of F-18-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer[J]. *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(9): 1255–1260.
- [26] Mohandas A, Marcus C, Kang H, et al. FDG PET/CT in the management of nasopharyngeal carcinoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 203(2): W146–W157.
- [27] Cheuk DK, Sabin ND, Hossain M, et al. PET/CT for staging and follow-up of pediatric nasopharyngeal carcinoma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39(7): 1097–1106.
- [28] Chang MC, Chen JH, Liang JA, et al. Accuracy of whole-body FDG-PET and FDG-PET/CT in M staging of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(2): 366–373.
- [29] John C, Venkatasai J, Kondaveeti SS, et al. Prognostic significance of metabolic tumour volume and maximum standard uptake value of fluor-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2021, 25(3): 153–159.
- [30] Lee VH, Kwong DL, Leung TW, et al. The addition of pretreatment plasma Epstein-Barr virus DNA into the eighth edition of nasopharyngeal cancer TNM stage classification [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(7): 1713–1722.
- [31] Ben-Ami T, Kontny U, Surun A, et al. Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: the EXPERT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(Suppl 4): e29018.
- [32] Zheng H, Dai W, Cheung AK, et al. Whole-exome sequencing identifies multiple loss-of-function mutations of NF- $\kappa$ B pathway regulators in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(40): 11283–11288.
- [33] Dai W, Zheng H, Cheung AK, et al. Whole-exome sequencing identifies MST1R as a genetic susceptibility gene in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(12): 3317–3322.
- [34] Liu W, Yu B, Luo Y, et al. Survival benefit of induction chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: prognosis based on a new risk estimation model[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 639.
- [35] 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.
- [36] Li C, Wang Y. Factors associated with early diagnosis in pediatric vs adult nasopharyngeal carcinoma[J]. *Acta Otolaryngol*, 2018, 138(1): 56–59.
- [37] Chen BB, Lu SY, Peng H, et al. Comparison of long-term outcomes and sequelae between children and adult nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 106(4): 848–856.
- [38] 刘菊英, 魏宝清, 陆进成, 等. 145 例儿童及青少年鼻咽癌临床与疗效分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2003, 12(4): 234–238.

- Liu JY,Wei BQ,Lu JC,et al. Clinical analysis of radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma in 145 children and adolescents [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2003,12(4):234-238.
- [39] 裴苏,高黎,易俊林,等. 148 例儿童及青少年鼻咽癌疗效及预后因素分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2011,20(3): 175-180.
- Pei S,Gao L,Yi JL,et al. The outcome and prognosis factors of adolescent nasopharyngeal carcinoma treated in a single institute- analysis of 148 patients [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2011,20(3):175-180.
- [40] Hu SL,Xu XY,Xu JY,et al. Prognostic factors and long-term outcomes of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents [J]. Pediatr Blood Cancer, 2013,60(7): 1122-1127.
- [41] Peng G,Wang T,Yang KY,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]. Radiother Oncol, 2012,104(3):286-293.
- [42] Qiu WZ,Peng XS,Xia HQ,et al. A retrospective study comparing the outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy versus two-dimensional conventional radiotherapy for the treatment of children and adolescent nasopharyngeal carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017,143(8):1563-1572.
- [43] Kristensen CA,Kjaer-Kristoffersen F,Sapru W,et al. Nasopharyngeal carcinoma. Treatment planning with IMRT and 3D conformal radiotherapy [J]. Acta Oncol, 2007,46(2):214-220.
- [44] Liang YJ,Liu LT,Li Y,et al. Association of treatment advances with survival rates in pediatric patients with nasopharyngeal carcinoma in China, 1989—2020 [J]. JAMA Netw Open, 2022,5(3):e220173.
- [45] Muirhead R. Image-guided radiotherapy-the unsung hero of radiotherapy development[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2020,32(12):789-791.
- [46] 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.
- [47] Park SG,Ahn YC,Oh D,et al. Early clinical outcomes of helical tomotherapy/intensity-modulated proton therapy combination in nasopharynx cancer [J]. Cancer Sci, 2019,110(9):2867-2874.
- [48] 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.
- [49] 梁忠国,朱小东. 鼻咽癌放疗技术与靶区的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2021,13(3):316-320.
- Liang ZG,Zhu XD. Research progress of radiotherapy technique and target area for nasopharyngeal carcinoma[J]. Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment, 2021,13(3):316-320.
- [50] Huang CL,Xu C,Zhang Y,et al. Feasibility of ipsilateral lower neck sparing irradiation for unilateral or bilateral neck node-negative nasopharyngeal carcinoma: systemic review and meta-analysis of 2,521 patients[J]. Radiat Oncol, 2018,13(1):141.
- [51] Pfister DG,Spencer S,Adelstein D,et al. Head and neck cancers, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020,18(7):873-898.
- [52] 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.
- [53] Buehrlen M,Zwaan CM,Granzen B,et al. Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults: preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/DCOG[J]. Cancer, 2012,118(19):4892-4900.
- [54] Rodriguez-Galindo C,Krailo MD,Krasin MJ,et al. Treatment of childhood nasopharyngeal carcinoma with induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy: results of the children's oncology group ARAR0331 study [J]. J Clin Oncol, 2019,37(35):3369-3376.
- [55] Ben-Ami T,Ash S,Ben-Harosh M,et al. Nasopharyngeal carcinoma in children and young adults-beyond 5-year survival[J]. Pediatr Blood Cancer, 2020,67(9):4.
- [56] Mertens R,Granzen B,Lassay L,et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents-definitive results of a multicenter study (NPC-91-GPOH) [J]. Cancer, 2005,104(5):1083-1089.
- [57] Lu SY,Chang H,Sun XF,et al. Long-term outcomes of nasopharyngeal carcinoma in 148 children and adolescents[J]. Medicine (Baltimore), 2016,95(17):e3445.
- [58] Yao JJ,Jin YN,Lin YJ,et al. The feasibility of reduced-dose radiotherapy in childhood nasopharyngeal carcinoma with favorable response to neoadjuvant chemotherapy[J].

- Radiother Oncol, 2022, 178: 109414.
- [59] Ghim TT, Briones M, Mason P, et al. Effective adjuvant chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma in children: a final update of a long-term prospective study in a single institution [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 1998, 20(2): 131–135.
- [60] Casanova M, Bisogno G, Gandola L, et al. A prospective protocol for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: the Italian Rare Tumors in Pediatric Age (TREP) project [J]. Cancer, 2012, 118(10): 2718–2725.
- [61] Rodriguez-Galindo C, Wofford M, Castleberry RP, et al. Preradiation chemotherapy with methotrexate, cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for pediatric nasopharyngeal carcinoma—Results of pediatric oncology group (Now children's oncology group) study 9486 [J]. Cancer, 2005, 103(4): 850–857.
- [62] Casanova M, Ozyar E, Patte C, et al. International randomized phase 2 study on the addition of docetaxel to the combination of cisplatin and 5-fluorouracil in the induction treatment for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 77(2): 289–298.
- [63] Zaghloul MS, Eldebawy E, Ahmed S, et al. Does primary tumor volume predict the outcome of pediatric nasopharyngeal carcinoma? A prospective single-arm study using neoadjuvant chemotherapy and concomitant chemotherapy with intensity modulated radiotherapy [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2016, 12(2): 143–150.
- [64] Li Y, Tang LQ, Liu LT, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: a matched cohort analysis [J]. Cancer Res Treat, 2018, 50(4): 1304–1315.
- [65] Jin YN, Cao HJ, Gong XH, et al. Does three cycles of neoadjuvant chemotherapy prior to concurrent chemoradiotherapy provide benefits for all childhood patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma? [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2022, 148(10): 2569–2579.
- [66] Liang YJ, Wen DX, Luo MJ, et al. Induction or adjuvant chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in paediatric nasopharyngeal carcinoma in the IMRT era: a recursive partitioning risk stratification analysis based on EBV DNA [J]. Eur J Cancer, 2021, 159: 133–143.
- [67] Fang FM, Li CF, Chien CY, et al. Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 in pediatric nasopharyngeal carcinomas: no significant correlations with clinicopathological variables and treatment outcomes [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2007, 71(3): 447–455.
- [68] Xu TT, Shen CY, Ou XM, et al. The role of adjuvant chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma with bulky neck lymph nodes in the era of IMRT [J]. Oncotarget, 2016, 7(15): 21013–21022.
- [69] Guo QJ, Cui XF, Lin SJ, et al. Locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: analysis of 95 patients treated with combined chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy [J]. Head Neck, 2016, 38 Suppl 1: E665–E672.
- [70] Römer T, Franzen S, Kravets H, et al. Multimodal treatment of nasopharyngeal carcinoma in children, adolescents and young adults—extended follow-up of the NPC-2003-GPOH study cohort and patients of the interim cohort [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(5): 1261.
- [71] Plosker GL. Interferon- $\beta$ -1b: a review of its use in multiple sclerosis [J]. CNS Drugs, 2011, 25(1): 67–88.
- [72] You R, Zou X, Hua YJ, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy is superior to intensity-modulated radiation therapy for local recurrence of selected T1–T3 nasopharyngeal carcinoma—a case-matched comparison [J]. Radiother Oncol, 2015, 115(3): 399–406.
- [73] Liu YP, Lv X, Zou X, et al. Minimally invasive surgery alone compared with intensity-modulated radiotherapy for primary stage I nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 75.
- [74] Jin YN, Yao JJ, You YF, et al. Optimal cumulative cisplatin dose during concurrent chemoradiotherapy among children and adolescents with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a real-world data study [J]. Radiother Oncol, 2021, 161: 83–91.
- [75] Lu S, Wei J, Sun F, et al. Late Sequelae of childhood and adolescent nasopharyngeal carcinoma survivors after radiation therapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 103(1): 45–51.
- [76] Zrafi WS, Tebra S, Thessi S, et al. Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type in children: Clinical features and outcome [J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2017, 134(5): 321–324.
- [77] Sahai P, Mohanti B K, Sharma A, et al. Clinical outcome and morbidity in pediatric patients with nasopharyngeal cancer treated with chemoradiotherapy [J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(2): 259–266.