

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.09.029

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220125.1648.008.html\(2022-01-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220125.1648.008.html(2022-01-26))

## 复发型鼻咽癌的治疗进展\*

吴巧媛 综述, 陈芳, 罗清<sup>△</sup> 审校

(遵义医科大学附属医院肿瘤实验室, 贵州遵义 563000)

**[摘要]** 鼻咽癌(NPC)是发生于鼻咽黏膜的恶性肿瘤,伴有明显的地域分布特点,在我国南方常见。随着调强放疗(IMRT)技术的应用,鼻咽癌患者的生存率有了显著提高,但仍有约 20% 的患者发生局部或区域复发,且复发后预后不良。虽然 2018 年中国抗癌协会制定了《复发鼻咽癌治疗专家共识》,但各个治疗中心仍在探索不同的治疗方式,故该文针对复发型鼻咽癌治疗进展综述如下。

**[关键词]** 鼻咽癌;复发;内镜手术;放射治疗

**[中图分类号]** R739.63 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)09-1585-05

## Progress in treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma\*

WU Qiaoyuan, CHEN Fang, LUO Qing<sup>△</sup>

(Oncology Laboratory, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University,  
Zunyi, Guizhou 563000, China)

**[Abstract]** Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignant tumor of nasopharyngeal mucosa, which is accompanied by obvious regional distribution characteristic and is common in the south of our country. With the application of intensity modulated radiation therapy (IMRT) technology, the overall survival rate of NPC has increased significantly, but about 20% of the patients still have local or regional recurrence, moreover the prognosis of the patient with recurrence is poor. Although the Chinese Anti-Cancer Association formulated the Consensus of Experts in the Treatment of Recurrent NPC in 2018, various treatment centers are still exploring different treatment methods. So, this article reviews the treatment of recurrent NPC.

**[Key words]** nasopharyngeal carcinoma; recurrence; endoscopic surgery; radiotherapy

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是发生于鼻咽上皮细胞的恶性肿瘤,在全球肿瘤发病中少见,但在东南亚地区尤其在中国是常见的头颈部恶性肿瘤。根据 2020 年的全球肿瘤统计数据显示,鼻咽癌的发病率只占所有肿瘤的 0.7%<sup>[1]</sup>,但 70% 的新发病例来自我国东南沿海、东南亚及地中海等地区<sup>[2]</sup>。目前,初治鼻咽癌的效果已经比较理想,但仍有 20% 的患者出现局部复发<sup>[3]</sup>,且预后常常不佳,这使得其治疗成为目前的难点。

### 1 鼻咽癌复发的类型及原因

复发型鼻咽癌是指经病理确诊,根治性放疗后肿瘤达到病理完全缓解(pCR)或临床完全缓解(cCR)6 个月后,局部或区域再次出现相同病理类型的肿

瘤<sup>[4]</sup>。鼻咽癌复发的原因主要受生物学特性和治疗技术的影响,近几年提出野内复发和边缘复发的生物学特性的原因可能是肿瘤干细胞的生物因素。干细胞因分裂增殖能力强、有自我更新能力及分化潜能和对放化疗抵抗性较强的特点,使得肿瘤缓解后易出现野内和边缘复发<sup>[5]</sup>。野外复发多是由于肿瘤组织照射剂量不足所致,与医生靶区勾画准确性、给予的放疗剂量不足、计划评估欠准确、体位固定和摆位误差过大等临床因素有关。另外,也有学者探讨鼻咽癌的复发机制,认为核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)相关基因克隆突变的数量在复发鼻咽癌中明显高于初诊鼻咽癌,且 NF- $\kappa$ B 通路的突变是鼻咽癌根治后复发的独立影响因子,能够驱动鼻咽癌局部复发<sup>[6-7]</sup>。

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81860469);贵州省科技合作计划项目([2015]7485 号)。 作者简介:吴巧媛(1995-),住院医师,在读硕士研究生,主要从事肿瘤的早期研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:luoqing730@126.com。

## 2 局部复发鼻咽癌的治疗

### 2.1 局部复发鼻咽癌(local recurrent of nasopharyngeal carcinoma,LRNPC)的手术治疗

与传统开放性手术相比,鼻内镜下鼻咽癌切除术(endoscopic nasopharyngectomy, ENPG)能直接、清晰地暴露病灶。该治疗方式在疗效上保持与传统手术相同的优点的同时,还减少了上颌骨坏死、面部麻木、大出血等的发生<sup>[8]</sup>。

与根治性调强放疗(IMRT)相比,ENPG的最大优势是能避免再程放疗所带来的严重晚期副反应。针对可切除的复发鼻咽癌,一项Ⅲ期多中心开放试验研究了鼻内镜手术切除和再程放疗的生存获益,发现鼻内镜切除的3年总生存率为85.8%,再程放疗的3年总生存率为68%,3级以上的毒副反应远低于再程放疗<sup>[9]</sup>。

鼻内镜手术具有相对安全、创面小、副作用较少和术后生活质量较高等优点,这使得内镜下手术成为rT1、rT2期患者在医疗技术允许的情况下首要选择之一。另外,患者若在根治性放疗后1年内复发,考虑为放疗抗拒,会导致再程放疗效果不佳,故应尽可能地选择手术治疗。

然而并非所有复发鼻咽癌都适用ENPG,它有其严格的纳入标准:(1)放射治疗后复发,分期多集中于rT1、rT2及少数rT3;(2)对放射治疗不敏感的病理类型;(3)颈内动脉、颅神经及颅底骨质尚未受累,或病变范围为内镜外科的可控区域;(4)无远处转移;(5)可耐受手术<sup>[9-11]</sup>。可见,ENPG更适合早期、局部复发鼻咽癌。由于鼻咽癌发病部位的隐匿性和毗邻重要的颅内器官,对术者的操作技术要求较高,并且全国各地并未普及该技术。故再程放疗仍是目前复发鼻咽癌患者普遍采用的治疗方式。

### 2.2 局部复发鼻咽癌的再程放疗

#### 2.2.1 再程放疗的适应证

对复发鼻咽癌进行分层,有助于判断患者是否适合再程放疗。中山大学肿瘤防治中心对复发鼻咽癌是否适用IMRT再程放疗进行临床研究并制订了治疗评分标准。评分标准为:KPS<70分(3分),年龄>50岁(2分),晚期并发症(3分),rT3~4期(3分),同时伴有淋巴结复发(2分)和肿瘤的体积大小>30cm(2分)。根据评分分为低危(0~4分)、中危(5~8分)和高危组(9~15)。结果显示IMRT在低危和中危患者中有生存获益,高危患者获益不明显,因此建议高危患者可选择其他治疗方式或进行临床试验<sup>[12]</sup>。另外,根治性放疗后的鼻咽癌患者如果在6个

月内复发,一般不再建议行再程放疗<sup>[13]</sup>。

#### 2.2.2 再程放疗的方式

再程放疗经常受到两个重要因素的限制:在解剖学上接近之前受到辐射的关键正常结构、在复发性肿瘤中可能存在耐辐射性<sup>[14]</sup>。再程放疗包括IMRT、质子和重离子放疗等<sup>[15]</sup>。一项纳入了所有分期的复发患者的研究,发现再程放疗的5年总生存率只有21.8%,明显低于手术治疗,但远高于单纯化疗<sup>[16]</sup>。

#### 2.2.3 IMRT

IMRT仍然是目前使用最多的模式,大多数临床研究建议不低于60Gy的总剂量覆盖到复发的肿瘤总体积(rGTV)<sup>[3]</sup>。由于复发鼻咽癌存在放疗抵抗,研究发现放射总剂量每增加1Gy,局部失败率就下降1.7%<sup>[17]</sup>,故得出结论:放射总剂量太低达不到治疗的效果,太高会引起严重的放疗副反应。在剂量上,建议IMRT的再照射剂量超过70Gy和低于70Gy的3年总生存、3年无远处转移生存、3年无局部复发生存无明显差异。但更高剂量引起致命的并发症可能并不会让患者从高剂量放疗中获益<sup>[18]</sup>。不同的放射总剂量和分次剂量的疗效见表1。

以上临床试验发现复发患者放射治疗的总剂量为60~68Gy,才能使患者获得更好的生存获益。但结合IMRT的有效性和副作用之间的利弊,总剂量和分次剂量的范围还需要更多的试验结果去支持。

#### 2.2.4 IMRT的副反应

IMRT的副反应是医生和患者不接受IMRT的主要原因。Ⅲ、Ⅳ级副反应比较常见。这些副反应显著降低了患者的生活质量。来自中山大学的一项随访结果,显示了IMRT对复发鼻咽癌的影响,其中,5级副反应(死亡)高达34.7%,3~4级副反应达35.6%<sup>[19-21]</sup>。因此在临床上需综合考虑患者的适应证、放疗和技术人员综合实力等,合理选用IMRT技术。

#### 2.2.5 碳离子放射治疗(intensity-modulated carbon-ionradiotherapy,IMCT)

与光子相比,碳离子有独特的物理特性,放射剂量分布有明显的优势,射线进入人体后形成的Brag峰,有利于保护肿瘤周围的正常组织;而且射线对肿瘤DNA的破坏以双链断裂为主,因此对肿瘤的杀灭效应更强。

在WANG等<sup>[22]</sup>的研究中,与IMRT相比,IMCT在治疗局部复发的鼻咽癌时显著降低了危及器官的辐射剂量,同时保持了对目标体积的剂量覆盖。这种特征对于以前经历过高剂量照射的患者尤为重要。

HU 等<sup>[23]</sup> 研究发现,和 IMRT 相比,IMCT 能显著改善Ⅲ期、Ⅳ期鼻咽癌患者的预后和减轻毒性;其中生物等效剂量 >81.9 Gy 时,生存获益更加明显( $HR = 0.56, 95\%CI: 0.35 \sim 0.90, P = 0.017$ )。

以上研究显示了 IMCT 对于复发鼻咽癌的治疗是安全和有效的,但是 IMCT 价格昂贵,患者实行能力差,故缺少大样本实验去证实其优点。

表 1 不同的总剂量和分次剂量的疗效

序号	放疗方式	患者人数	观察终点	副反应	来源
1	A组:60 Gy/27 f B组:68 Gy/34 f	117	5年生存率分别是 44.2%和 30.3% ( $P = 0.06$ )	发生黏膜坏死和大出血的可能性分别是 50.8%和 28.8% ( $P = 0.02$ )	TIAN 等 <sup>[18]</sup>
2	GTV 的平均剂量 $\leq 70$ Gy 和 $> 70$ Gy  分次剂量为 $\leq 2.3$ Gy 和 $> 2.3$ Gy	239	5年总生存率分别为 58.9%和 35.9% ( $P = 0.004$ )  5年总生存率分别为 38.2%和 50.0% ( $P = 0.011$ )	$\leq 2.3$ Gy 组和 $> 2.3$ Gy 组的 3~5 级毒副反应分别是 73.8%、62.7% ( $P < 0.05$ )	HAN 等 <sup>[19]</sup>
3	GTV 的平均剂量 60 Gy 和 $< 60$ Gy,分次剂量为 1.8~2.0 Gy	41	5年总生存率为 46%和 14% ( $P = 0.001$ ),5年无局部进展率分别是 35%和 14% ( $P = 0.0008$ )	口干、听力障碍、牙关紧闭症、耳鸣、牙齿完全脱落	OKSUZ 等 <sup>[20]</sup>
4	GTV 的平均剂量 $\geq 68$ Gy 和 $< 68$ Gy,分次剂量 2 Gy	558	危险比:1.42 (1.04~1.94), $P = 0.030$	—	KONG 等 <sup>[21]</sup>

### 2.3 全身治疗

化疗多为不能局部治疗的患者提供姑息性治疗,也可延长再程放疗的间隔时间<sup>[24]</sup>。GUAN 等<sup>[17]</sup> 给予患者每周顺铂 30 mg/m<sup>2</sup> 的同步放化疗,结果显示 3 年、5 年的总生存率在同期放化疗组和单独放疗组分别为 68.7%、42.2% ( $P = 0.016$ ) 和 41.8%、27.5% ( $P = 0.049$ )。尤其在 T3~T4 和 2 次放疗间期超过 30 个月的患者更有明显的获益;程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 是一个关键的免疫检查点受体,是治疗各类肿瘤的研究热点。在 124 例可评估的患者中,抗 PD-1 治疗的客观缓解率 (ORR) 为 29.8%,持久的临床受益率为 60.5%。中位 OS (mOS) 和中位 PFS (mPFS) 分别为 17.1 个月 (95% CI: 14.2~24.7) 和 3.8 个月 (95% CI: 3.4~6.0)<sup>[25]</sup>。最近的一项研究纳入了 2 线化疗失败后的 PD-L1 阳性或 PD-L1 阴性的患者,其 ORR 是 20.5% (PD-L1 阳性的患者为 27.1%, PD-L1 阴性的患者为 19.4%),中位客观缓解率为 12.8 个月,中位总生存期为 17.4 个月<sup>[26]</sup>。吉西他滨+铂类会因恶心、呕吐等不良反应影响患者的生活质量,一项小样本研究采用紫杉醇、铂类联合西妥昔单抗治疗复发转移鼻咽癌,结果展示了 58.3% 的客观缓解率和 4.1 个月的无

进展生存期<sup>[27]</sup>。

免疫治疗是一个新的领域,因缺乏大样本Ⅲ期临床试验而不作为复发鼻咽癌的首选治疗方式,但免疫检查点抑制剂联合化疗针对不能局部治疗的患者给予了新的治疗方式<sup>[28]</sup>。

### 3 区域复发鼻咽癌的治疗

单纯的颈部淋巴结复发并不少见,颈部淋巴结切除是治疗区域淋巴结复发的首选治疗方式。3 年、5 年总生存率分别约为 67%、40.5%。切缘阳性、N 分期等都是手术预后的影响因子。由于首次治疗时放射治疗会破坏淋巴管,从而限制了复发鼻咽癌通过淋巴管转移的可能<sup>[29]</sup>,故手术一般只切除复发的淋巴结,保证肿瘤周围安全边界即可。然而,胡晨等<sup>[30]</sup> 发现根治性淋巴结区域清扫术和选择性淋巴结区域清扫术对患者的生存获益无明显差异,3 年、5 年总生存率分别为 46.67%、17.78%。总之,针对区域淋巴结复发的患者,大多推荐手术治疗。

### 4 小结和展望

在 IMRT 时代,鼻咽癌的复发率为 20% 左右。针对复发鼻咽癌患者,有以下几种治疗方式:针对可切除的复发患者,结合综合疗效及副反应,选择内镜下鼻咽部切除术更有优势;在无法实施手术的情况

下,也可考虑再程放疗,放疗的总剂量为 60~68 Gy,分次剂量约 2.3 Gy。考虑再程放疗的利弊,最适合的 IMRT 放疗总剂量和 IMCT 还需大量的临床试验去探索。对于区域淋巴结复发的患者,有条件的情况下首选手术切除淋巴结,如不能耐受手术可考虑放疗,放疗部位为局部复发的淋巴结。分期较晚、无法行局部治疗时,可给予化疗联合免疫抑制剂治疗,安全性和反应率都比较满意,但需根据患者的一般情况和耐受化疗的程度而定。

## 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 Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] CHEN Y P, CHAN A T C, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *The Lancet*, 2019, 394: 64-80.
- [3] LEE A W M, NG W T, CHAN J Y W, et al. Management of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 79: 101890.
- [4] STOKER S D, VAN DIESEN J N, DE BOER J P, et al. Current treatment options for local residual nasopharyngeal carcinoma [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2013, 14(4): 475-491.
- [5] KE Y, WU C, ZENG Y, et al. Radiosensitization of clioquinol combined with zinc in the nasopharyngeal cancer stem-like cells by inhibiting autophagy in vitro and in vivo[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(5): 777-789.
- [6] YOU R, LIU Y P, LIN D C, et al. Clonal mutations activate the NF-kappaB pathway to promote recurrence of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2019, 79: 5930-5943.
- [7] SEHGAL K, BARBIE D A. Clonal selection drives NF- $\kappa$ B activation in recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2019, 79: 5915-5916.
- [8] 徐文瑞, 姜彦. 复发鼻咽癌挽救性手术方法研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(2): 35-38.
- [9] LIU Y P, WEN Y H, TANG J, et al. Endoscopic surgery compared with intensity-modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *The Lancet Oncol*, 2021, 22: 381-390.
- [10] LIU Y P, 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: 75.
- [11] 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]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276: 2475-2482.
- [12] TIAN Y M, TIAN Y H, ZENG L, et al. Prognostic model for survival of local recurrent nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110: 297-303.
- [13] NG W T, SOONG Y L, CHAN A Y, et al. International recommendations on re-irradiation by intensity-modulated radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 110(3): 682-695.
- [14] NAM H, AHN Y C, YANG K, et al. Re-irradiation with moderate hypo-fractionation using intensity modulated photon or proton radiation therapy in locally recurrent squamous cell carcinoma of nasopharynx [J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 54(1): 96-108.
- [15] 张攀, 张迪, 戴晓波. 复发鼻咽癌再程放射治疗的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2019, 33(1):
- [16] NG W T, WONG E C Y, CHEUNG A K W, et al. Patterns of care and treatment outcomes for local recurrence of NPC after definite IMRT-A study by the HKNPCSG [J]. *Head Neck*, 2019, 41: 3661-3669.
- [17] GUAN Y, LIU S, WANG H Y, et al. Long-term outcomes of a phase II randomized controlled trial comparing intensity-modulated ra-

- diotherapy with or without weekly cisplatin for the treatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35: 20.
- [18] 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: 3502-3509.
- [19] HAN F, ZHAO C, HUANG S M, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2012, 24: 569-576.
- [20] OKSUZ D C, MERAL G, UZEL O, et al. Reirradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment results and prognostic factors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60: 388-394.
- [21] KONG F, ZHOU J, DU C, et al. Long-term survival and late complications of intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18: 1139.
- [22] WANG L, HU J, LIU X, et al. Intensity-modulated carbon-ion radiation therapy versus intensity-modulated photon-based radiation therapy in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a dosimetric comparison [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 7767-7777.
- [23] HU J, HUANG Q, GAO J, et al. Clinical outcomes of carbon-ion radiotherapy for patients with locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer*, 2020, 126: 5173-5183.
- [24] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 中国鼻咽癌放射治疗指南 2020 版[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(3): 167-177.
- [25] MA Y, CHEN X, WANG A, et al. Copy number loss in granzyme genes confers resistance to immune checkpoint inhibitor in nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e002014.
- [26] WANG F H, WEI X L, 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: 1-17.
- [27] UEDA Y, ENOKIDA T, OKANO S, et al. Combination treatment with paclitaxel, carboplatin, and cetuximab (pce) as first-line treatment in patients with recurrent and/or metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 571304.
- [28] JIN T, ZHANG Q, JIN Q F, et al. Anti-PD1 checkpoint inhibitor with or without chemotherapy for patients with recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. *Transl Oncol*, 2021, 14: 100989.
- [29] LIU Y P, LI H, YOU R, et al. Surgery for isolated regional failure in nasopharyngeal carcinoma after radiation: selective or comprehensive neck dissection [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129: 387-395.
- [30] 胡晨, 薛继尧, 龚洪立, 等. 鼻咽癌放射治疗或放射化学治疗后颈淋巴结残留或复发的颈淋巴结清扫术[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2020, 20(5): 352-355.

(收稿日期: 2021-09-10 修回日期: 2022-03-11)