

复发性鼻咽癌的治疗研究进展

高碧玮¹, 许瑞莲^{2*}

¹暨南大学第二临床医学院 广东深圳

²深圳市人民医院肿瘤内科 广东深圳

【摘要】随着近年来放疗技术、手术方式及内科治疗的不断进步发展,鼻咽癌患者的治疗疗效已显著提高,但仍约 20%~30%的鼻咽癌患者在初治后会出现局部和/或颈部淋巴结的复发或远处转移,这一问题成为当前医学界的重要挑战。再程放疗、手术治疗、全身系统治疗等方法均可以有效地提高鼻咽癌复发患者的生存率,本文就复发性鼻咽癌的诊断及治疗方式研究现状展开综述。

【关键词】复发性鼻咽癌;再程放疗;挽救性手术;研究进展

【收稿日期】2024 年 1 月 17 日

【出刊日期】2024 年 2 月 19 日

【DOI】10.12208/j.ijcr.20241036

Progress in research on the treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma

Biwei Gao¹, Ruilian Xu^{2}*

¹*The Second Clinical Medical College, Jinan University, Shenzhen, Guangdong*

²*Oncology department, Shenzhen people's hospital, Shenzhen, Guangdong*

【Abstract】With the continuous progress of radiotherapy technology, surgery and internal medicine treatment in recent years, the therapeutic efficacy of nasopharyngeal cancer patients has been significantly improved, but about 20%-30% of nasopharyngeal cancer patients will have recurrence or distant metastasis in local and/or cervical lymph nodes after primary treatment, which has become an important challenge in the medical field at present. Reprogrammed radiotherapy, salvage surgery, chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy can effectively improve the survival rate of patients with recurrent nasopharyngeal cancer, and this article reviews the current status of research on the diagnosis and treatment modalities of recurrent nasopharyngeal cancer.

【Keywords】Recurrent nasopharyngeal carcinoma; Re-radiotherapy; Salvage surgery; Research progress

前言

鼻咽癌(Nasopharyngeal Carcinoma, NPC)是全球范围内被认定为发病情况较为罕见的恶性肿瘤,起源于鼻咽上皮细胞,然而该疾病的流行特征呈现出较为显著的地域差异性,据 2020 年全球肿瘤数据统计结果显示,鼻咽癌的发病率仅占所有肿瘤的 0.7%,但 70%的新发病例来自于我国东南沿海、东南亚及地中海等地区^[1-2]。随着影像诊断、放疗技术及内科治疗的进步发展,初治鼻咽癌的疗效较为理想,放疗已成为初治鼻咽癌的首要治疗手段,其 5 年总生存率已达到近 80%,但仍有大约 20%~30%的病人在接受初步治疗后会出现局部和/或颈部淋巴结的复发或者发生远处转移现象。此外,约 65%~85%的患者在接受治疗后的 3 年

内会面临局部复发,其中未发现远处转移的比例约为 50%^[3]。鼻咽癌复发病例之间呈现出明显的个体差异,同时还存在有效治疗依据不足、解剖结构上的特殊性以及缺乏先进治疗手段等多种不利条件,这些因素共同构成了当前失败后再治疗的主要难点。大量的研究数据显示,再程放疗、挽救性手术、化疗、靶向治疗及免疫治疗等方法均可以有效地提高鼻咽癌复发患者的生存率^[4]。本文就复发性鼻咽癌的诊断及治疗方式研究现状展开综述。

1 复发性鼻咽癌的诊断

复发性鼻咽癌的定义为原发性鼻咽癌治疗后完全消退,并再放化疗结束 6 个月后再次出现。当前,对于复发型鼻咽癌的诊断,病理活检仍为“金标准”,但鼻咽

作者简介:高碧玮(1997-)女,湖北荆州人,汉族,研究方向:常见恶性肿瘤的放化疗。

*通讯作者:许瑞莲

部解剖复杂且放疗后产生黏膜炎症, 临床医生难以鉴别导致无法取到合适的病理活检标本。针对鼻咽腔外的复发病变, 许多学者一致认为 MRI 所呈现的软组织成像效果及对诊断的帮助优于 CT^[5]。对于骨转移相关病变, PET/CT 技术能够有效揭示出骨转移所引起的肿瘤的高代谢状态, Yen 等人^[6]的研究结果指出, PET/CT 能够准确识别鼻咽癌的局部复发, 其灵敏度达到 100%, 特异率达到 93%, 而 MRI 技术的灵敏度及特异率仅有 62%、44%。此外 EB 病毒 (Epstein-Barr Virus, EBV) DNA 检测也是帮助判断复发的常规检查项目, 一项回顾性研究对接受调强放疗的鼻咽癌患者进行治疗后的随访, 回顾性分析随访期间血浆 EB 病毒 DNA 的动态变化, 探索其预后价值, 结果显示在 57.0% 复发和 93.9% 远处转移的患者中检测到 EB 病毒 DNA 升高, 这证明 EB 病毒 DNA 是预测鼻咽癌患者远处复发/转移的良好标志物^[7]。

2 复发性鼻咽癌的治疗模式

对于复发性鼻咽癌的治疗, 若局部复发且符合手术标准的患者, 我们能够实现一次性完整切除肿瘤, 避免二次放疗带来的并发症风险; 然而, 切缘的阳性结果是影响手术治疗复发、局部复发鼻咽癌效果的危险因素, 针对这类患者, 术后需加用放、化疗。某些研究学者基于对患者临床病理的研究, 采用多个评估因素 (例如年龄、病变的复发或残留情况、局部分期、瘤体体积等) 开发了一套完整评分体系, 旨在预测患者的预后评分情况, 以制定个性化治疗方案^[8]。

2.1 再程放疗

即便复发性鼻咽癌患者的肿瘤病灶对于再次放射治疗具有抵抗性, 但对于那些不适宜接受手术治疗的患者, 放疗仍然是当前的主要治疗手段之一。与传统的放疗技术相比, IMRT 技术可以提供更全面的肿瘤控制效果, 且可以显著降低对周围正常组织的照射剂量。多项针对复发性鼻咽癌患者的临床试验都证实, IMRT 是一种较为理想的治疗方案。根据 Chen 等人^[9]的研究, 54 例接受了 IMRT 技术的局部复发鼻咽癌病例中, 其中 rT3 期 9 例、rT4 期 34 例, 结果显示其 1 年的总体生存率为 71.7%, 2 年期的为 44.3%, 然而晚期出现严重副作用的比例达到 48.1%。据 Kong 等人的研究报告表明^[10], 在 77 例复发性鼻咽癌患者接受再次加强逆向式调强放射治疗后, 其 3 年总体生存率达到了 51.5%; 而 3 年无进展生存率则为 32.3%。而在这些患者中, 有 53% 死于治疗相关的不良反应。这提示放疗过程中产生的并发症是导致总体生存率下降的重要因素。IMRT 治疗复发性鼻

咽癌在疗效方面存在较大的差异, 其可能与治疗方案、放疗剂量等因素相关^[11]。

相关药理学研究表明, 碳离子放疗 (Carbon Ion Radiotherapy, CIRT) 及质子或重离子治疗可对靶点实现高剂量放疗作用^[12-13], 同时保护放疗可能影响的器官。相较于光子, CIRT 具备独特的物理学特性, 其放射强度分布方式也极为特殊, 射至人体内部后能够产生具有清晰生理效应特征的 Bragg 峰, 从而有效减轻周围正常组织受到射线的不良影响, 理论基础主要是以破坏癌细胞中的 DNA 双链为中心点, 加强其杀灭作用。据 HU 等学者的研究结果显示^[14], CIRT 治疗复发鼻咽癌患者的 2 年总生存率达到 83.7%, 而同期接受 IMRT 治疗的患者 2 年生存率仅 44.3%^[15], 表明 CIRT 疗法相比于 IMRT 疗法而言, 在治疗 III 期、IV 期鼻咽癌患者方面, 具有显著改善预后和减轻毒性的效果。不过, 其高昂的价格和患者实行能力的差异, 导致缺乏对该治疗的大样本实验证实。

2.2 挽救性手术

针对早期鼻咽癌的治疗方案, 手术治疗方式并不常见, 但通常被用于治疗复发性鼻咽癌。手术方法的选择依赖于术后复发的病理类型, 对于治疗颈部淋巴结转移后的鼻咽癌复发患者, 颈淋巴结清扫术被普遍作为首选治疗方式。据文献报道, 对于鼻咽肿瘤较小的患者可选择鼻咽癌切除术, 其远期控制率可达 50% 以上^[16]。目前, 鼻咽癌的手术治疗方式已经从传统的上颌骨入路和咽外侧入路逐渐演变到内镜技术, 使患者能够更加有效地接受治疗, 从而获得更好的疗效。

通过鼻内镜下的鼻咽癌切除术 (Endoscopic Naso Pharynx Gectomy, ENPG) 可以获得更为精准、准确的病灶显示, 这一技术明显优于传统的开放性外科手术, 而且可以显著降低患者发生上颌骨坏死、面部麻痹、大量出血的风险^[17]。鼻内窥镜技术的显著优势包括微创、低风险、视野完美、治疗效果良好, 这些都使得该方案成为 rT1、rT2 期患者首选的手术方式之一, 且能够极大提升治疗效果和患者的生活品质。相较于根治性调强放射治疗 (IMRT), ENPG 所具备的最主要优势是能够有效避免再程放射治疗所导致的严重晚期不良反应。一项 III 期多中心开放试验对经鼻内窥镜切除术后复发鼻咽癌的临床疗效进行了比较研究, 发现经鼻内窥镜切除术后 3 年生存率为 85.8%, 而再程放疗仅为 68%, 且使用鼻内镜手术切除治疗的患者的毒副作用程度显著低于再程放疗^[18]。此外, 达芬奇机器人微创鼻咽癌切除术也是一种可供选择的治疗手段。TSANG^[19]等人对 12 名复

发鼻咽癌病人采用达芬奇机器人微创手术, 发现其局控率为 86%, 总体存活率为 83%, 但关于此方面研究国内外较少。

2.3 全身治疗

2.3.1 化学治疗

复发性鼻咽癌通常采用含铂的双药化疗, 其广泛被认定为标准治疗方法, 吉西他滨联合顺铂是复发性鼻咽癌的一线治疗药物。为评估吉西他滨联合顺铂与 5-FU 联合顺铂的治疗效果和毒性, Zhang^[20]人进行了一项 III 期随机临床试验, 包含 362 例复发性鼻咽癌患者, 结果表明吉西他滨联合顺铂的治疗效果显著。采用放疗加化疗的综合治疗方法对于复发性鼻咽癌的治疗可以起到一定的积极作用, 并有效提高患者的生存率, 其他研究也得到相似结果^[21], 因此建议将该方案作为复发转移鼻咽癌的一线治疗方案。

一项对比单纯放疗与同步放化疗的 II 期随机对照研究发现^[22], 联合化疗可改善局部复发鼻咽癌患者的生存及预后, 本研究总结出两种疗法的 5 年总生存率有显著差异 (27.5%vs41.8%), 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。研究表明^[23], 在复发性鼻咽癌患者中, 单药培美曲塞作为二线治疗药物的应用中位生存时间方面达到了 13.3 个月的良好效果, 因此, 建议当铂类化疗药物治疗失败时, 可以考虑使用单一的培美曲塞药物进行二线治疗。在治疗复发性鼻咽癌的过程中, 单纯化疗并不能达到较大的治疗效果, 其原因可能与局部病变区纤维化、血液供应不足以及化疗药物难以有效到达病灶等因素有关, 然而化疗联合手术或放疗方案可在一定程度上提高疗效, 同时化疗对亚临床病灶及转移灶等也具有一定的治疗效果。

2.3.2 靶向及免疫治疗

据文献报道^[24], 超过 90% 的鼻咽癌患者存在表皮生长因子受体 (Epidermal Receptor, EGFR) 的过度表达, 这与鼻咽癌疾病的发展、淋巴结转移以及放化疗的耐受性密切相关^[25], 故对于复发性鼻咽癌患者, 抗 EGFR 靶向治疗是极为重要的治疗方式, 有助于我们更好地控制肿瘤发生、发展^[26]。在鼻咽癌患者中, EGFR 的突变通常与病程恶化和不良预后密切相关, 因此, EGFR 成为鼻咽癌病情演变评估的重要标志之一, 同时也靶点。目前临床上较为常用的 EGFR 单克隆抗体包括西妥昔单抗、尼妥珠单抗和帕尼单抗等, 根据张力教授团队的回顾性研究结果^[27], 203 名复发转移的鼻咽癌患者采用以西妥昔单抗或尼妥珠单抗靶向治疗联合姑息性化疗方法作为一线治疗, 其 5 年 PFS、OS 分别为 11.6%、23.6%。

免疫治疗是肿瘤学领域的一项革命性技术, 其包括两种治疗方式: 一是利用疫苗和 T 细胞等免疫细胞进行治疗, 二是通过应用抗 PD1/PD-L1 等免疫制剂进行治疗。PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗在临床应用中效果显著, 两项 I 期实验的研究^[28]都探讨了它的临床疗效, 特别是用来治疗复发性或转移性鼻咽癌, 实验结果显示总体缓解率达 91%, 其疗效显著且安全性良好。一项对 27 名复发或转移性鼻咽癌患者进行非随机、多组别的 I 期临床研究结果显示^[29], 这些患者的疾病控制率高达 77.8%, 中位反应持续时间为 10.8 个月, 并且免疫相关的 3-4 级不良事件只占比 14.8%, 由此我们发现派姆单抗具备良好的抗肿瘤活性和安全性, 故化疗联合免疫治疗可有效提高鼻咽癌复发和/或转移患者治疗的近期疗效。

3 小结与展望

综上所述, 在调强放疗时代, 鼻咽恶性肿瘤的复发率较前已改善颇多, 但仍为 20~30% 左右。对于复发鼻咽癌患者的诊断主要依赖于病理活检、EB 病毒 DNA 检测、MRI、全身 PET-CT 等检查。治疗方面, 符合切除标准的患者可采用内镜下鼻咽部切除术, 达芬奇机器人微创鼻咽癌切除术也是另一个重要选择; 无法进行手术的患者则可选择再程放疗, 而质子、重离子治疗有望成为理想的治疗方式; 全身内科治疗方面, 复发性鼻咽癌的一线化疗药物是吉西他滨联合顺铂, 多项研究证实其能明显改善肿瘤的控制率, 联合应用靶向药物同样也可改善患者预后。此外, 抗 PD1/PD-L1 等免疫制剂在治疗复发性鼻咽癌时展现出显著的疗效且安全性良好, 但需根据患者的一般情况和耐受程度而定。

参考文献

- [1] Hyuna S, Jacques F, L. R S, 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.
- [2] Chen Y P, Chan A T C, Le Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. The Lancet, 2019, 394(10192):64-80.
- [3] Su S F, Han F, Zhao C, et al. Treatment outcomes for different subgroups of nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiation therapy[J]. Chinese journal of cancer, 2011, 30(8):565-73.
- [4] Xu T, Tang J, Gu M, et al. Recurrent nasopharyngeal carcinoma: a clinical dilemma and challenge[J]. Current Oncology, 2013, 20(5):E406-E419.
- [5] Teo P T H, Tan N I C, Khoo J. Imaging appearances for recurrent nasopharyngeal carcinoma and post-salvage nasopharyngectomy[J]. Clin Radiol, 2013(11).
- [6] Yen R F, Hung R L, Pan M H, et al. 18-Fluoro-2-deoxyglucose

- positron emission tomography in detecting residual/recurrent nasopharyngeal carcinomas and comparison with magnetic resonance imaging[J].Cancer, 2010, 98(2):283-287.
- [7] Prognostic value of plasma Epstein-Barr virus DNA level during posttreatment follow-up in the patients with nasopharyngeal carcinoma having undergone intensity-modulated radiotherapy[J].Chinese Journal of Cancer, 2017.
- [8] Sun X S , Liang Y J , Jia G D ,et al. Establishment of a prognostic nomogram to identify optimal candidates for local treatment among patients with local recurrent nasopharyngeal carcinoma[J].Oral oncology, 106:104711 [2024-03-11].
- [9] Hai-Yan C , Xiu-Mei M , Ming Y ,et al. Effectiveness and Toxicities of Intensity-Modulated Radiotherapy for Patients with Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma[J].Plos One, 2013, 8(9):e73918.
- [10] Kong L , Wang L , Shen C ,et al. Salvage Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Locally Recurrent Nasopharyngeal Cancer After Definitive IMRT: Treatment Outcomes of a Clinically Distinct Condition in the Modern Era[J].International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2016, 96(2):E329-E329.
- [11] Kong F F , Zhou J , Du C ,et al. Long-Term Survival and Late Complications of Intensity-Modulated Radiation Therapy for Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma[J]. International Journal of Radiation Oncology*Biological Physics, 2018, 102(3):e293-.
- [12] Lin R , Slater J D , Yonemoto L T ,et al.Nasopharyngeal Carcinoma: Repeat Treatment with Conformal Proton Therapy—Dose-Volume Histogram Analysis1[J]. radio-logy, 1999, 213(2): 489-494.
- [13] Feehan P E , Castro J R , Phillips T L ,et al. Recurrent locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with heavy charged particle irradiation.[J].International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1992, 23(4):881-4.
- [14] Hu J , Huang Q , Gao J ,et al.Clinical outcomes of carbon-ion radiotherapy for patients with locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J].Cancer, 2020.
- [15] Hai-Yan C , Xiu-Mei M , Ming Y ,et al. Effectiveness and Toxicities of Intensity-Modulated Radiotherapy for Patients with Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma[J].Plos One, 2013, 8(9):e73918.
- [16] William,I,Wei,et al.Surgical salvage of persistent or recurrent nasopharyngeal carcinoma with maxillary swing approach - Critical appraisal after 2 decades[J].Head & Neck, 2010, 33(7).
- [17] 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):4.
- [18] B Y P L A , A Y H W , D J T ,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]. 2021.
- [19] Ho,Wai-kuen,Chan,et al.Early results of robotic assisted nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Head & Neck Journal for the Sciences & Specialities of the Head & Neck, 2015.
- [20] Zhang L , Huang Y , Hong S .Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial (vol 388, pg 1883, 2016)[J].The Lancet, 2016(10054):388.
- [21] Hu J , Bao C , Gao J ,et al.Salvage treatment using carbon ion radiation in patients with locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma: Initial results[J].Wiley-Blackwell Online Open, 2018(11).
- [22] 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.
- [23] Zhang Y , Zhao L , Huang P ,et al. Open-label, single-arm phase II study of pemetrexed in the treatment of patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma who have had prior platinum-based chemotherapy[J]. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2012, 70(4):p.611-615.
- [24] Ma X , Huang J , Wu X ,et al. Epidermal growth factor receptor could play a prognostic role to predict the outcome of nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis[J]. Cancer Biomarkers, 2014, 14(4):267-77.
- [25] Jia,Shen, Changling,et al. Combination treatment with cetuximab in advanced nasopharyngeal carcinoma patients: a meta-analysis.[J]. Oncotargets & Therapy, 2019.
- [26] Bossi P , Locati L , Licita L .Emerging tyrosine kinase inhibitors for head and neck cancer[J].Expert Opin Emerg Drugs, 2013, 18(4):445-459.
- [27] Anti - epidermal growth factor receptor monoclonal antibody plus palliative chemotherapy as a first - line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma[J].Cancer Medicine, 2020, 9(5):1721-1732.
- [28] Yang Y , Fang W , Ma Y . Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials[J].Retour au numéro, 2018.
- [29] Hsu C , Lee S H , 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].Journal of Clinical Oncology, 2017, 35(36):4050-4056.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS