



林少俊 教授,主任医师,硕士研究生导师。现任福建医科大学附属肿瘤医院头颈部肿瘤放疗科主任医师,擅长头颈部肿瘤尤其是鼻咽癌的放射治疗。兼任中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会副主任委员,中国抗癌协会鼻咽癌青年委员会主任委员,中国鼻咽癌临床分期委员会秘书,中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会肿瘤放疗学组委员,中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会委员,福建省抗癌协会鼻咽癌专业委员会主任委员,福建省医学会放射肿瘤学分会常务委员,福建省抗癌协会放射肿瘤学专业委员会委员。福建省卫生系统学术技术带头人后备人选,2014年被评为全国优秀科技工作者。承担国家自然科学基金、福建省自然科学基金等多项课题。获得中国抗癌协会科技奖二等奖,福建省科学技术进步奖一等奖、二等奖,福建省科学技术协会紫金科技创新奖,福建医学科技奖三等奖。发表论文110篇,SCI论文30余篇。

儿童鼻咽癌的治疗进展*

朱丽丽 林少俊

摘要 鼻咽癌在儿童疾病中较罕见,在儿童恶性肿瘤中发病率<5%,遗传易感性可能是儿童鼻咽癌发病特性。放化疗综合治疗是局部晚期鼻咽癌的主要治疗模式,调强放疗是目前儿童鼻咽癌首选放疗方式。化疗同样选择铂类为基础的诱导化疗、同步化疗或辅助化疗。84%的鼻咽癌患儿放疗后产生不同程度的放射性损伤,目前仍缺乏最佳放疗剂量、化疗和放化疗联合方案,以期减少并发症,改善远期生存质量。此外,新型靶向治疗、免疫治疗等是未来研究方向,对儿童鼻咽癌治疗需要前瞻性多中心试验进一步探讨。本文就目前儿童鼻咽癌的临床科研成果和未来研究方向进行论述。

关键词 鼻咽癌 儿童 放射疗法 化疗 预后 放射性损伤

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.13.368

Progress on treatment for childhood nasopharyngeal carcinoma

Lili Zhu, Shaojun Lin

Department of Head & Neck Radiation Oncology, Fujian Medical University Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China

Correspondence to: Shaojun Lin; E-mail: linshaojun@yeah.net

This work is supported by the Natural Science Foundation of Fujian Province (No. 2018J01275)

Abstract Nasopharyngeal carcinoma is a rare condition, accounting for <5% of all malignant tumors in children, and genetic susceptibility may be its pathogenesis. Chemoradiotherapy is the main treatment modality for locoregional advanced nasopharyngeal carcinoma. Intensity-modulated radiotherapy with platinum-based induction chemotherapy, synchronous chemotherapy, or adjuvant chemotherapy is the preferred treatment for childhood nasopharyngeal carcinoma. After radiotherapy, 84% of patients with childhood nasopharyngeal carcinoma have different degrees of radiation injury. For now, there is still a lack of the best combination regimen of radiation dose, chemotherapy, and chemoradiotherapy to reduce complications and improve the long-term quality of life. In addition, future studies should focus on the new type of targeted immunotherapy for childhood nasopharyngeal carcinoma; moreover, further prospective multicenter trials should be conducted. This review illustrates the clinical research achievements and future research directions for childhood nasopharyngeal carcinoma.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma, childhood, radiotherapy, chemotherapy, prognosis, radiation injury

儿童鼻咽癌虽在临床较罕见、初诊时多为局部晚期,但通过放化疗综合治疗后总体疗效好,失败模式主

要是远处转移和复发。现对目前国内外儿童鼻咽癌的治疗模式、疗效及并发症进行论述,为探索疗效好、毒

作者单位:福建医科大学附属肿瘤医院头颈部肿瘤放疗科(福州市350014)

*本文课题受福建省自然科学基金项目(编号:2018J01275)资助

通信作者:林少俊 linshaojun@yeah.net

性低的联合方案以及新型疗法开启方向。

1 儿童鼻咽癌的特点

鼻咽癌发病具有非常独特的地理和种族分布,亚洲东部和东南部高发,欧美等地区低发。鼻咽癌在儿童疾病中较罕见,在儿童恶性肿瘤中发病率<5%^[1]。相比而言,低发区儿童鼻咽癌发病率高于高发区,其原因尚不清楚,可能与种族遗传及环境因素有关^[2]。

鼻咽癌低发区患者的发病年龄呈双峰分布,第1个高峰在10~20岁,第2个高峰分布在更高的年龄段40~60岁,而高发区发病高峰一般在50~60岁^[3]。根据年龄,儿童(0~20岁)可分为多阶段,其中包含青春期(10~20岁)^[4]。鼻咽癌患儿中位发病年龄为14岁,处于青春期阶段,其中男性儿童发病率较女性儿童高,男女比约1.3:1^[5]。

非高发区成人鼻咽癌病理类型角化癌和分化型角化癌比例较高,高发区成人鼻咽癌以非角化未分化型为主^[6]。但是对于儿童鼻咽癌,高发区和非高发区均以非角化未分化型为主,提示其发病原因可能与高发区成人鼻咽癌的病因相似,与EB病毒、基因易感遗传性、环境因素有关^[7]。

儿童鼻咽癌的另一个特点是初诊时高达90%为局部晚期^[6],而成人患者中晚期鼻咽癌比例约60%~70%。因此,对鼻咽癌患儿应给予足够的重视,尤其当同时存在两种临床表现时,建议采用EB病毒检测、鼻咽纤维镜进行排查^[8]。虽然总体上晚期病例居多,但儿童鼻咽癌治疗后群体疗效优于成人,10年总生存期(overall survival, OS)为77.7%、无病生存期(disease-free survival, DFS)可达75%^[5]。

2 治疗措施

2.1 放射治疗

与成人鼻咽癌特点相似,儿童鼻咽癌对放射治疗敏感,放射治疗也是儿童鼻咽癌首选的治疗方法^[9]。尽管儿童鼻咽癌大多数属于局部晚期,但OS优于成人^[3]。因此如何把握最佳放疗剂量,在保证疗效的同时降低正常组织照射剂量,减轻放射性损伤,提高生存质量成为儿童鼻咽癌治疗的关键问题,放疗剂量以及放化综合治疗模式成为临床关注的焦点。

在常规放疗时代,研究报道10岁以上儿童放疗剂量以50~72 Gy为宜,但10岁以内者,应在总剂量基础上减少5%~10%^[10]。20世纪末,随着调强放疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT)时代来临,多项研究结果显示,对于各期鼻咽癌IMRT的剂量分布具有更好的靶区覆盖适形度以及保护周围正常组织的作用,已经取代了传统的放疗成为鼻咽癌的标准治疗方式^[11]。Laskar等^[12]分析了36例儿童患者的治疗情况,结果显示IMRT

的应用明显延缓了Ⅱ度放疗不良反应的中位时间,且降低了Ⅲ度放射性皮炎和放射性黏膜炎的发生率。一项回顾性研究^[9]比较了IMRT与2D-CRT(two dimensional conformal radiation therapy)在儿童鼻咽癌中的疗效及不良反应,结果显示IMRT组5年OS、无局部区域复发生存(local recurrence free survival, LRRFS)、DFS相比于常规放疗的76.1%、88.3%、71.2%分别提高至95%、97.9%、85.7%。该研究中的多因素分析也表明了放疗技术是OS、LRRFS及DFS的独立预后因素,因而确立了IMRT在儿童鼻咽癌治疗中的地位。

国内研究报道^[13]1991~2010年收治的148例鼻咽癌患儿,其中114例使用CRT,34例使用IMRT,原发灶平均放疗剂量为70 Gy,转移淋巴结平均剂量为60 Gy;排除Ⅳc期患者后,38例原发灶放疗总剂量为60~66 Gy(亚高剂量组),余104例给予>66 Gy(高剂量组);中位随访81个月后,10例复发,32例远处转移。虽然两组之间5年OS及DFS无显著性差异,然而接受IMRT治疗的34例患者均无复发,仅4例出现远处转移。该研究再次表明IMRT可以提高鼻咽癌患儿的治疗疗效、降低治疗损伤。

国内外多项研究显示以顺铂为基础的化疗联合高剂量的放疗可以有效提高鼻咽癌患者的预后。Cheuk等^[14]研究结果显示顺铂+放疗剂量≥50 Gy组患者预后比单纯放疗剂量≥50 Gy组、放疗剂量<50 Gy组患者预后好,5年OS分别为81%±10.7%、60%±13.4%、50%±11.8%。Hu等^[15]研究发现放疗剂量60~70 Gy疗效与剂量>70 Gy结果相似。另有报道开展放疗剂量与局部失败、OS之间相关性的研究。Laskar等^[1]报道高剂量可提高局部控制率。Ozyar等^[3]进行多变量分析发现当总剂量低于66 Gy时提示预后较差。国内的回顾性分析^[16]则发现,放疗剂量低于60 Gy,局部控制率及OS均下降。然而,较高的剂量可能会导致严重的放射性损伤。有研究发现^[17],通过多方式联合的治疗模式可以弥补低剂量照射的不足,放疗剂量<60 Gy是可行的。然而对于何种情况减少放疗剂量以及减少的程度目前尚无标准,有待于进一步探索。

2.2 药物治疗

儿童鼻咽癌对化疗敏感,早期患者单纯放疗,局部晚期患者则采用放化疗的综合治疗模式。新近的Meta分析^[18]发现,放化疗联合治疗较单纯放疗可提高局部晚期鼻咽癌患儿的生存。化疗方案分为诱导化疗、同期化疗和辅助化疗。

2.2.1 诱导化疗 既往研究报道以铂类为基础的联合化疗方案优于非铂类化疗,在此基础上近年开展了一些含铂类诱导化疗的研究。

一硕前瞻性Ⅱ期临床研究^[19],纳入1990~1994

年收治的18例儿童患者,其中Ⅲ~Ⅳ期患者接受了4个周期甲氨蝶呤+顺铂+5-氟尿嘧啶方案(MPF)的诱导化疗。诱导化疗的总有效率为93.7%,4年局部控制率、无事件生存率及OS分别为100%、77%和75%。最近一项比较PF(5-氟尿嘧啶+顺铂)与MPF两种诱导化疗方案的多中心回顾性研究报告^[20],16例接受PF方案,另一组9例接受MPF方案诱导化疗,两组间5年无事件生存及OS无显著性差异,表明诱导化疗是否加甲氨蝶呤对疗效无影响。一些回顾性研究显示诱导化疗联合同步放化疗取得了较好的疗效。虽然TAX 324研究^[21]推荐TPF(紫杉醇+顺铂+5-氟尿嘧啶)方案作为局部晚期的头颈部鳞癌诱导化疗的首选方案,但一项国际多中心随机对照Ⅱ期临床研究^[22]中,将多西他赛加入PF方案的诱导化疗联合同期放化疗,未发现三药联合治疗儿童鼻咽癌的疗效更优,因此诱导化疗推荐PF方案。此外,N2期及N3期的鼻咽癌患儿以铂类为基础的诱导化疗的联合治疗安全性良好^[23]。

2.2.2 同期化疗 同期化疗以通过放疗增敏及细胞毒药物的全身效应达到根除局部病灶及潜在转移灶的目的。

来自意大利关于诱导化疗联合同期放化疗的多中心前瞻性临床研究^[24],共纳入46例儿童患者,其中87%为晚期鼻咽癌,16例接受PF诱导化疗+顺铂同期放化疗,诱导化疗结束后,40例患者获部分缓解,诱导化疗缓解率为91%,5年OS和DFS分别为80.9%和79.3%。该研究认为PF诱导化疗联合同期放化疗方案在鼻咽癌患儿中疗效较好。日前,一项诱导化疗+同期放化疗与同期放化疗的对比研究^[25]结果显示,在局部晚期儿童鼻咽癌中增加诱导化疗无延长生存优势。在2D-RT放疗年代,同步放化疗已被证实是局部晚期鼻咽癌的标准治疗,相比于单纯放疗,同期化疗的联合使累计急性毒性反应增加了30%,但5年内晚期毒性表现无显著性差异。与成人鼻咽癌的研究相似,对于使用IMRT技术治疗的鼻咽癌患儿,因同期放化疗而导致的不良反应与成人鼻咽癌患者无明显差别,可显著影响其生存质量^[26]。及早采取针对性预防或干预措施,可提高儿童患者治疗的依从性和耐受性,但同期化疗的作用仍有争议。

2.2.3 辅助治疗 辅助治疗包括化疗及抗病毒治疗。有研究^[27]认为EB病毒感染与鼻咽癌发生发展关系密切,经规范治疗后EBV-DNA转阴者有助于提高预后。既往研究证实了干扰素 β (interferon- β , INF- β)在EB病毒阳性的鼻咽癌患者中具有抗增殖及直接细胞毒性的抗肿瘤效应。德国一项前瞻性多中心试验^[17],对鼻咽癌进展期患儿在放化疗后给予INF- β 辅助治疗(10 U/kg,

3次/周,维持6个月),以增强患者免疫能力,使其识别包含EB病毒DNA的细胞,并消除对放化疗有耐药性的微小残留病灶。上述治疗方法在22例患者中耐受好,有效率高达91%。

INF- β 在鼻咽癌患儿治疗中的可行性被证实后,随即于2012年NPC-2003-GPOH/DCOG报道了前瞻性综合治疗临床研究的初步结果^[28]。放疗结束后,所有患者均接受了为期6个月的INF- β 抗EB病毒治疗。中位随访30个月,无事件生存率(event free survival, EFS)及OS分别为92%、97%,急性不良反应主要为白细胞减少、黏膜炎和恶心;晚期不良反应则包括耳毒性和甲状腺功能减退症,但总体对不良反应耐受性良好。

辅助化疗在儿童鼻咽癌中的研究较少,成人对于辅助化疗的耐受性仅50%左右^[29],可能与儿童患者更难以耐受有关,而诱导化疗可避免此类问题。上述诱导化疗+放疗+INF- β 的联合治疗方案较当前其他研究小组报道的结果显示疗效更佳,这可能得益于诱导化疗与干扰素在儿童鼻咽癌治疗中的辅助作用。但何种起到作用,有必要行进一步探究。

2.3 复发、转移性鼻咽癌的治疗

目前针对复发及转移性儿童鼻咽癌尚无令人满意的治疗方案,探索新的高效低毒化疗方案以及新型疗法是当前研究的重要方向之一。由于儿童鼻咽癌复发、转移人群缺乏临床试验,其治疗方案通常根据成人治疗指南中推断而出。

Chen等^[30]报道TPF姑息化疗在复发、转移性鼻咽癌患者中,总有效率和疾病控制率分别为78.9%和93.6%。Zhang等^[31]在362例复发、转移性鼻咽癌患者Ⅲ期试验中比较了GP(吉西他滨+顺铂)和PF姑息化疗方案,研究发现吉西他滨组可改善无进展生存期(progression-free survival, PFS)(中位PFS分别为7.0个月 vs. 5.6个月),与氟尿嘧啶组相比疾病进展(或死亡)的风险降低了45%,说明吉西他滨具有更强、更持久的抗癌作用。初步数据显示,GP相比于PF可能改善复发、转移性鼻咽癌患者的OS,这一结果为复发性转移的人群将吉西他滨作为一线用药提供了有力的证据。然而,能否将两组姑息化疗方案的PFS优势转化为OS的延长,结果有待于随后更长时间的随访。上述研究虽然证明吉西他滨对成人复发、转移性鼻咽癌具有积极的作用,但对于儿童鼻咽癌吉西他滨+顺铂是否存在类似疗效仍待探索。

由于EBV相关的鼻咽癌发病率较高,具备病毒相关蛋白的免疫原性,同时鼻咽癌细胞高表达PD-L1,这些均构成鼻咽癌免疫治疗的基础。对于鼻咽癌的治疗,免疫疗法具有较好的发展前景,如T细胞疗法和免疫检查点抑制剂。在I/Ⅱ期临床试验阶

段,57例难治性或复发鼻咽癌患者接受了细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)治疗,其中26/49例达到疾病控制。8例完全缓解(complete response, CR)患者中,5例无病生存25~82个月^[32]。另一项Ⅱ期研究中对局部晚期和(或)转移复发性EBV阳性鼻咽癌患者进行联合化疗(4个周期的吉西他滨和卡铂方案),其次是多达6次剂量的EBV-CTL^[33],总缓解率为71.4%,2、3年的OS分别为62.9%、37.1%。关于免疫检查点抑制剂,抗PD-1抗体在早期临床试验中显示出可喜的成果^[34],在先前44例接受治疗的转移性鼻咽癌患者中,对派姆单抗(抗PD-1抗体)的反应率为22.2%,总的疾病控制率为77.8%。有报道^[35]26例复发转移鼻咽癌接受PD-1抗体治疗的患者,中位随访20个月,客观缓解率(objective response rate, ORR)达到25.9%。但目前免疫疗法仅作为复发、转移性鼻咽癌治疗失败后的补充治疗手段,不能直接用于复发、转移性鼻咽癌的一线治疗。免疫治疗在鼻咽癌中的应用,有待于Ⅲ期大样本临床研究证实。

3 治疗不良反应

近年来,大多数儿童患者接受了放化疗综合治疗,5年OS、DFS显著提高。德国NPC-91-GPOH试验结果^[17]提示,59例患者中13.5%临床诊断甲状腺功能减退,8.4%张口困难,3.4%发生3级耳毒性。另外,Ozyar等^[3]报道165例非转移性儿童鼻咽癌中,17例患者发生轻度至中度的口干、张口困难、听力损伤、龋齿、皮肤肌肉纤维化、面部骨骼发育不全、垂体功能减退以及生长发育迟缓。严重晚期(3~4级)的并发症包括:7例甲状腺功能减退,1例颈部纤维化,1例失明,1例脊髓炎,2例照射野内第二原发癌(颈部组织纤维肉瘤和皮肤基底细胞癌)。另有中心随访发现84例鼻咽癌患儿放疗后2例发生照射野外的第二原发癌,1例为无性细胞瘤,1例为肾细胞瘤。

有研究^[14]对59例鼻咽癌患儿长期随访发现,15年放疗剂量相关后遗症发病率高达84%,研究人群中8.5%可引起第二原发肿瘤。其中,放疗后26%的患者后期生存质量受到严重影响,尤其是15岁以下的儿童。我国相关报道年轻患者罹患与治疗相关并发症的风险更高,常见于15岁以下的患者(54%),尤其是<12岁患者(68%),主要的晚期并发症包括软组织纤维化(54%)、口干(41%)以及感音性听力受损(38%),也包括较少见的第二原发癌。Sumitsawan等^[36]也报道了相似的结果。颅神经麻痹发生的中位时间在8年之后^[37],而生长激素、黄体生成激素(luteinizing hormone, LH)/垂体分泌卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)缺乏和甲状腺功能减退的

风险可能出现在放疗结束后30年^[38]。这些放疗后遗症的相关报道说明随着放疗结束时间的延长,并发症发生率呈现上升趋势,然而目前多数研究随访时间相对较短,因此对鼻咽癌患儿晚期放射性损伤仍需进一步随访。

放疗不良反应与照射体积和剂量密切相关,为了减少放疗不良反应,应该考虑以下措施:1)使用IMRT、适应性放疗(adaptive radiotherapy, ART)、离子与质子放射治疗(ion and proton radiotherapy, IPRT)等先进放疗技术,尽量保护正常组织;2)调整联合治疗方案顺序,应用诱导化疗减少靶区体积和放疗总剂量;3)采用近距离短程疗法;4)研究新型低毒化疗药物。此外,在制定放疗计划及勾画靶区过程中应认真仔细,尽量减少不必要的照射,尽可能减少正常组织照射剂量,降低放射损伤,提高儿童患者生存质量。

4 结语

儿童鼻咽癌是一种较罕见的肿瘤,具有其独特的流行病学、病因学及临床表现,临床诊断与分期参照成人鼻咽癌。放化疗综合治疗是局部中晚期鼻咽癌的主要治疗模式,放疗技术方面首选IMRT,目前最佳放疗剂量及化疗方案尚未明确,远处转移和复发是儿童鼻咽癌治疗失败的主要原因,探索高效低毒化疗方案以及新型疗法是当前研究的重要方向之一。大部分鼻咽癌患儿治疗后可获得长期生存,因此如何掌控合适放疗剂量,减少晚期放射性损伤、提高生存质量备受关注。根据诱导化疗疗效调整放疗剂量以及运用新的放疗技术如ART、IPRT等,降低放疗不良反应,在儿童鼻咽癌治疗中尤为重要。

参考文献

- [1] Laskar S, Sanghavi V, Muckaden MA, et al. Nasopharyngeal carcinoma in children: ten years' experience at the tata memorial hospital, mumbai[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(1):189-195.
- [2] Pastor M, Lopez Pousa A, Del Barco E, et al. SEOM clinical guideline in nasopharynx cancer (2017)[J]. Clin Transl Oncol, 2018, 20(1):84-88.
- [3] Ozyar E, Selek U, Laskar S, et al. Treatment results of 165 pediatric patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma: a rare cancer network study[J]. Radiother Oncol, 2006, 81(1):39-46.
- [4] 李淑志. 儿童各年龄分期的特点与保健[J]. 世界最新医学信息文摘(电子版),2013,13(1):231-233.
- [5] Zrafi WS, Tebra S, Tbesi 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.
- [6] Li C, Wang Y. Factors associated with early diagnosis in pediatric vs adult nasopharyngeal carcinoma[J]. Acta Oto-Laryngologica, 2017, 138(1):56-59.
- [7] Rumayor Piña A, Dos Santos H, Carlos R, et al. Epstein-barr virus in nasopharyngeal carcinoma of guatemalan and brazilian patients[J]. Int Jurg Pathol, 2017, 25(4):304-309.
- [8] 李家祥,何柱光,梁煜,等. 儿童与青少年鼻咽癌的临床特点及早期诊

- 断研究[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(13): 2374-2376.
- [9] 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.
- [10] Ayan I, Kaytan E, Ayan N. Childhood nasopharyngeal carcinoma: from biology to treatment[J]. The Lancet Oncol, 2003, 4(1): 13-21.
- [11] 赵喆, 李录, 何小慧. 青少年鼻咽癌的临床特点和治疗策略[J]. 癌症进展, 2017, 15(7): 745-748.
- [12] Laskar S, Bahl G, Muckaden M, et al. 25 Nasopharyngeal carcinoma in children: comparison of conventional and intensity-modulated radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 72(3): 728-736.
- [13] Lu S, Chang H, Sun X, et al. Long-term outcomes of nasopharyngeal carcinoma in 148 children and adolescents[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(17): e3445.
- [14] Cheuk DK, Billups CA, Martin MG, et al. Prognostic factors and long-term outcomes of childhood nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer, 2011, 117(1): 197-206.
- [15] Hu S, Xu X, Xu J, et al. Prognostic factors and long-term outcomes of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents[J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60(7): 1122-1127.
- [16] 林少俊, 韩露, 廖希一. 儿童鼻咽癌50例预后分析[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(11): 933-935.
- [17] Mertens R, Granzen B, Lassy 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.
- [18] Gioacchini FM, Tulli M, Kaleci S, et al. Prognostic aspects in the treatment of juvenile nasopharyngeal carcinoma: a systematic review [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 274(3): 1205-1214.
- [19] Rodriguez-Galindo C, Wofford M, Castleberry RP, et al. Preradiation chemotherapy with methotrexate, cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for pediatric nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer, 2005, 103(4): 850-857.
- [20] Al Mousa A, Abu-Hijli R, Salem A, et al. Induction methotrexate, cisplatin, and 5-fluorouracil versus cisplatin and 5-fluorouracil followed by radiotherapy in pediatric nasopharyngeal carcinoma: A retrospective analysis in a tertiary cancer center[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2017, 39(8): e437-e442.
- [21] Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(2): 153-159.
- [22] 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.
- [23] 陈晶, 胡福军, 叶智敏. 32例儿童及青少年鼻咽癌预后影响因素的临床分析[J]. 中国现代医生, 2016, 54(22): 70-73.
- [24] 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.
- [25] 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, [Epub ahead of print].
- [26] 陈婷婷, 郭其云, 刘佳琪, 等. 探讨同期放化疗对儿童青少年鼻咽癌患者生活质量的影响[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2017, 31(2): 55-58.
- [27] 李家祥, 李绮雯. 儿童与青少年鼻咽癌治疗结束时EBV-DNA拷贝数可预测生存[J]. 中国药物经济学, 2016, 11(5): 127-130.
- [28] 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.
- [29] Lee AW, Tung SY, Chua DT, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(15): 1188-1198.
- [30] Chen C, Wang F, An X, et al. Triplet combination with paclitaxel, cisplatin and 5-FU is effective in metastatic and/or recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71(2): 371-378.
- [31] Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2016, 388(10054): 1883-1892.
- [32] Basso S, Zecca M, Merli P, et al. T cell therapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. J Cancer, 2011, (2): 341-346.
- [33] Chia W, Teo M, Wang W, et al. Adoptive T-cell transfer and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic and/or locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Mol Ther, 2014, 22(1): 132-139.
- [34] Jain A, Chia WK, Toh HC. Immunotherapy for nasopharyngeal cancer—a review[J]. Chin Clin Oncol, 2016, 5(2): 22.
- [35] 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.
- [36] Sumitsawan Y, Chaiyasate S, Chitapanarux I, et al. Late complications of radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Auris Nasus Larynx, 2009, 36(2): 205-209.
- [37] Kong L, Lu JJ, Liss AL, et al. Radiation-induced cranial nerve palsy: a cross-sectional study of nasopharyngeal cancer patients after definitive radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(5): 1421-1427.
- [38] Saeed H, Zaidi A, Adhi M, et al. Pediatric nasopharyngeal carcinoma: A review of 27 cases over 10 years at shaukat khanum memorial cancer hospital and research center, pakistan[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2009, 10(5): 917-920.

(2018-04-17 收稿)

(2018-06-19 修回)

(编辑: 邢颖 校对: 武斌)

作者简介

朱丽丽 专业方向为头颈部肿瘤放射治疗学研究。
E-mail: lilizhu1103@163.com

