

21 Cochener B, Concerto Study Group. Clinical outcomes of a new extended range of vision intraocular lens: International Multicenter Concerto Study[J]. J Cataract Refract Surg, 2016, 42(9):1268-1275.

22 Sachdev GS, Ramamurthy S, Sharma U, et al. Visual outcomes of patients bilaterally implanted with the extended range of vision intraocular lens: A prospective study[J]. Indian J Ophthalmol, 2018, 66(3):407-410.

23 Kaymak H, Höhn F, Breyer DR, et al. Functional Results 3 Months after Implantation of an "Extended Range of Vision" Intraocular Lens[J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2016, 233(8):923-927.

24 Gundersen KG. Rotational stability and visual performance 3 months after bilateral implantation of a new toric extended range of vision intraocular lens[J]. Clin Ophthalmol, 2018, 12:1269-1278.

25 Black S. Successful Restoration of Visual Acuity with an Extended Range of Vision Intraocular Lens after Multifocal Laser Ablation[J]. Case Rep Ophthalmol, 2016, 7(3):193-197.

26 Ferreira TB, Pinheiro J, Zabala L, et al. Comparative analysis of clinical outcomes of a monofocal and an extended-range-of-vision intraocular lens in eyes with previous myopic laser in situ keratomileusis[J]. J Cataract Refract Surg, 2018, 44(2):149-155.

27 McNeely RN, Pazo E, Spence A, et al. Visual quality and performance comparison between 2 refractive rotationally asymmetric multifocal intraocular lenses [J]. J Cataract Refract Surg, 2017, 43(8):1020-1026.

28 McNeely RN, Pazo E, Spence A, et al. Visual outcomes and patient satisfaction 3 and 12 months after implantation of a refractive rotationally asymmetric multifocal intraocular lens[J]. J Cataract Refract Surg, 2017, 43(5):633-638.

29 Tchah H, Nam K, Yoo A. Predictive factors for photic phenomena after refractive, rotationally asymmetric, multifocal intraocular lens implantation[J]. Int J Ophthalmol, 2017, 10(2):241-245.

30 Akella SS, Juthani VV. Extended depth of focus intraocular lenses for presbyopia[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2018, 29(4):318-322.

31 Kretz FTA, Tarib I, Teisch S, et al. Clinical Evaluation of a Novel Intraocular Lens with Enhanced Depth of Focus(EDOF) to Increase Visual Acuity for Intermediate Distances[J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2018, 235(8):874-880.

32 Mesa RR, Monteiro T. Continuous Transitional Focus (CTF): A New Concept in Ophthalmic Surgery[J]. Ophthalmol Ther, 2018, 7(2):223-231.

[收稿日期 2018-09-02] [本文编辑 潘洪平 韦 颖]

新进展综述

复发鼻咽癌治疗的新进展

梁雷锋(综述), 林 展(审校)

作者单位: 537000 广西, 玉林市第一人民医院肿瘤科

作者简介: 梁雷锋(1980-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 头颈部及胸部肿瘤的放化疗。E-mail: liangleifeng170@163.com

通讯作者: 林 展(1974-), 男, 在职研究生学历, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 头颈部及胸部肿瘤的放化疗。E-mail: yulan.501@163.com

[摘要] 鼻咽癌是我国南方地区最常见的头颈部恶性肿瘤之一, 治疗后 10.00% ~ 36.00% 的患者可出现鼻咽局部复发, 其再治疗效果难以令人满意。新治疗方法的出现, 使部分复发鼻咽癌患者取得较好的疗效。该文就复发鼻咽癌治疗方法的新进展作一综述。

[关键词] 鼻咽癌; 复发; 治疗

[中图分类号] R 739.6 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2019)03-0342-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.03.29

New progress in the treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma LIANG Lei-feng, LIN Zhan. Department of Oncology, the First People's Hospital of Yulin City, Guangxi 537000, China

[Abstract] Nasopharyngeal carcinoma(NPC) is one of the most common malignant tumors occurring in the head and neck in southern parts of China. About 10.00% to 36.00% of the patients with NPC suffer from local recurrence, and the effects of retreatment are unsatisfactory. With the advent of new treatments, more patients with recurrent NPC have better curative effect. In this paper, we review the treatment methods and advanced research on treatment of recurrent NPC.

[Key words] Nasopharyngeal carcinoma(NPC); Recurrence; Treatment

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国南方地区最常见的头颈部恶性肿瘤之一,发病率为(25~50)/10万^[1]。据报道^[2],首程治疗后有10.00%~36.00%的患者可出现鼻咽局部复发,其中治疗后的前3年内复发率为65.00%~85.00%,5年累计鼻咽和颈淋巴结复发率为8.60%~23.70%。在标准治疗后,复发率1年内为23.70%,2年内为48.70%,3年内为63.20%,5年后为16.90%,10年后为3.30%;且男性多见,男女比例为3.6:1^[3]。复发后再治疗5年生存率为12.60%~22.30%,效果难以令人满意^[4]。因此,选择合理有效的治疗手段对提高复发NPC患者生存率及减少治疗毒副反应,提高生活质量具有重要意义。本文就复发NPC治疗的新进展作一综述。

1 放疗

鼻咽部的解剖特点,决定了放射治疗是初治及复发NPC的主要治疗方法。但因首程放疗后黏膜组织血供差,鼻咽自洁作用减弱,机体免疫力下降,导致组织修复能力减弱,因此再程放疗效果不佳且可能出现严重并发症。故放疗方式的选择至关重要。随着计算机技术的发展,普通放疗基本已不再应用于复发NPC的放疗。目前用于治疗复发NPC的放疗技术主要有三维适形、调强及立体定向放疗。

1.1 三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT) 3DCRT是一种高精度的放射治疗。它利用CT图像重建三维的肿瘤结构,通过在不同方向设置一系列不同的照射野,并采用与病灶形状一致的适形挡铅,使得高剂量区的分布形状在三维方向(前后、左右、上下方向)上与靶区形状一致,同时使得病灶周围正常组织的受照射剂量及体积降低。Pan等^[5]2017-06报道了141例复发NPC患者接受了不同剂量的3DCRT,分别为58/1.80~2.00 Gy组、62/1.80~2.00 Gy组、68/1.80~2.00 Gy组,三组5年总生存率分别为43.20%、64.53%、75.00%,无疾病生存率分别为29.13%、42.82%、39.70%,局部无复发率分别为30.76%、44.19%、45.40%。68/1.80~2.00 Gy组与62/1.80~2.00 Gy组比较,疗效相当,但毒副反应更为显著。由此可见,增大放疗剂量并未明显获益,且有可能加重毒副反应,但最佳放疗剂量仍需进一步探索。

1.2 调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT) 在精准放疗时代,要求靶区内及靶表面剂量分布均匀,通过逆向计算机技术优化算法,使每个照射野内剂量率能按要求调整,提高靶区剂量,降低周围组织剂量,该照射方式称为IMRT,是目前治疗

复发NPC的首选治疗措施。

1.2.1 影响IMRT治疗效果的因素 Xiao等^[6]回顾性分析了291例局部复发NPC患者,均接受了IMRT挽救性治疗,明确了肿瘤体积为影响远处转移、总生存期、毒副反应的因素。当肿瘤体积 $<22\text{ cm}^3$ 及肿瘤体积 $\geq 22\text{ cm}^3$ 时,5年总生存期(OS)分别为63.15%、20.80% ($P < 0.01$)。建议在制定个体化治疗时,肿瘤体积应作为重要考虑因素。Han等^[7]回顾性分析了239例患者并分析了影响IMRT治疗效果的预后因素,结果发现更小的肿瘤体积、更高的放疗剂量、年龄更小、无淋巴结复发、更早的复发分期均为影响总生存率的独立影响因子。周珺珺等^[8]应用IMRT治疗复发NPC,指出年龄较小、T分期以及总分期较早是IMRT治疗的良好预后因素,其中T分期亦是无进展生存及无转移生存的重要预后因素。该研究结果提示IMRT为复发NPC比较有效的治疗方式,但高剂量的再次放疗易导致鼻咽黏膜坏死和大出血,多数患者因此突然死亡;且再次放疗后部分患者后遗症较严重,影响生活质量。综上表明,年龄、是否合并淋巴结复发、复发分期、总分期、肿瘤体积、再程放疗剂量均为影响IMRT疗效的因素。在可控因素里,早期发现肿瘤复发将获得更好的疗效。在实际工作中,密切随访能尽早发现肿瘤复发及淋巴结复发。

1.2.2 IMRT治疗效果及并发症 Tian等^[9]分析了60例复发分期为 rT_{1-2} 的NPC患者,均接受了二程IMRT治疗。随访了40个月,5年局部控制率为85.70%,无疾病生存率为96.10%,总生存率为67.20%。65.00%的患者出现了严重并发症,18例死于并发症。由此可见,复发早期NPC疗效比较理想,但晚期放疗并发症较高,且30.00%出现严重致命并发症。晚期并发症仍是主要挑战。Tian等^[10]回顾性分析了245例局部复发 rT_{3-4} NPC患者,5年局部无复发率为60.90%,无疾病生存率为78.30%,总生存率仅为27.50%,其中分期为 T_4 及肿瘤体积 $>30\text{ cm}^3$ 生存率极低。黏膜坏死占22.00%,颞叶损伤占14.60%,颅神经损伤占27.00%,牙关紧闭占14.60%。可见,复发晚期NPC行再程IMRT为有效的治疗手段,疗效较差,总生存率低,生存获益被严重的后期并发症抵消。该研究样本量相对较大,有一定的说服力。但目前仍缺少前瞻性研究数据进一步证实。另有报道^[11]分析了70例复发NPC患者接受IMRT挽救性放疗的疗效及并发症。其中56例为 rT_{3-4} ,放疗剂量为59.40~60.00/1.80~2.00 Gy,

加或者不加化疗。中位随访 25 个月,2 年局部无复发率为 65.80%,无疾病生存率为 65.80%,总生存率为 67.40%。该研究认为对于局部复发 NPC 患者,二程放疗使用 IMRT 获得较好控制率。但该研究病例数较少,且随访时间不长,期待更大样本量及长期随访结果。综上表明,IMRT 为治疗复发 NPC 的有效手段, rT_{1-2} 者,疗效比较理想; rT_{3-4} 者,疗效较差。无论复发早期及晚期,晚期并发症仍是主要挑战。部分生存获益被严重的后期并发症抵消。

1.3 立体定向放疗 (stereotactic radiotherapy, SRT)
SRT 是通过非共面多野三维集束照射和多次分割治疗,使靶区得到较高的剂量而减少周围正常组织器官受量的一种治疗方式,其特征是三维、小野、集束、分次、大剂量照射。多项研究表明,SRT 为目前治疗复发 NPC 有效方法之一。

1.3.1 SRT 的疗效 Wu 等^[12] 回顾性分析了 90 例顽固性残留及局部复发 NPC 患者。其中 36 例 6 个月内复发(1 组),放疗剂量为 18 Gy/3 F;56 例 6 个月以上复发(2 组),放疗剂量为 48 Gy/6 F。完全缓解率和 3 年无进展生存率两组分别为 68.00%、63.00% 和 72.30%、42.90%。多因素分析显示复发间隔时间及肿瘤体积为独立预后因素。17 例患者合并严重晚期并发症,2 例因大出血致命。由以上结果可以看出,对于复发 NPC,SRT 为有效治疗手段。对比以往报道,SRT 能获得满意的肿瘤控制率及生存率,且出现并发症更少。Chua 等^[13] 报道了 18 例局部顽固性残留及局部复发 NPC,均使用 SRT,整个治疗耐受性较好,1 例患者出现放射性颞叶坏死。2 年总生存率为 86.00%。这项研究提示 SRT 治疗局部顽固性残留及局部复发 NPC 安全有效,短期控制率佳,且并发症较少。剂量为 12.50 Gy 治疗有效。但该研究病例数较少,随访时间较短,期待更多病例及更长时间随访的研究报道。为比较 3DCRT 与 SRT 的疗效及毒副反应,Ozyigit 等^[14] 对此进行了研究,共纳入 51 例患者,中位随访 24 个月,局部控制率 SRT 组和 3DCRT 组分别为 82.00%、80.00% ($P = 0.6$);2 年肿瘤特异生存率分别为 64.00%、47.00% ($P = 0.04$);3 级以上毒副反应为 21.00%、48.00% ($P = 0.04$)。SRT 与 3DCRT 疗效相当,且毒副反应更低,为局部复发 NPC 可取治疗手段。由此可见,利用 3DCRT 及 IMRT 治疗复发 NPC,晚期放疗并发症为最难攻克的难题,SRT 有望减少放疗并发症。SRT 治疗复发 NPC 效果满意,且并发症较少。但目前该项技术缺少大样本随机对照研究,缺少与 IMRT

对比相关依据,有待进一步研究。

1.3.2 SRT 的剂量及主要并发症 目前 SRT 总剂量、分次剂量等尚未有统一标准。Leung 等^[15] 回顾性分析了 SRT 治疗 30 例没有远处转移、局部复发的 NPC 患者。放疗剂量为每天 2.50~4.50 Gy,总共 18~22 次(中位 18 次)。多因素分析显示总剂量为影响局部控制率的唯一因素。总剂量 ≥ 55 Gy 能获得更好的局部控制率。对于 rT_{1-2} 患者,晚期放疗不良反应可接受,但对于 rT_{3-4} 期患者,需要做更多工作进一步减少晚期并发症。SRT 可使肿瘤获得较高剂量,剂量越高,肿瘤消退越快。特别是肿瘤侵犯血管时出血风险更大。SRT 的并发症主要为鼻咽大出血。Tate 等^[16] 应用 SRT 对常规照射后瘤体残存者加量,治疗后无明显并发症发生。而赵水喜等^[17] 观察了 16 例 NPC 局部残存和复发患者。中位随访 27.50 个月,4 例死于鼻咽大出血。累积吸收剂量 > 130 Gy 的 3 例患者均发生鼻咽出血;4 例初次治疗时曾行近距离腔内治疗患者均发生鼻咽出血。复发肿瘤侵犯血管、累积吸收剂量大、再程放疗组织修复差等因素是导致出血的主要原因。鼻咽大出血死亡率 $> 90.00\%$,一旦出现,极可能致命。SRT 剂量应严格把握,需根据肿瘤复发的部位,血管是否受侵等,谨慎选择病例,总剂量 < 130 Gy 具有一定的参考价值,但最佳剂量仍需进一步研究。

2 手术治疗

基于鼻咽部解剖特点,开放手术创伤大,并发症严重,基本已被摒弃。近年来,内镜下鼻咽癌切除术(endoscopic nasopharyngeal carcinoma, ENPG)治疗复发 NPC 取得一定的成绩。陈明远等^[18] 使用 ENPG 治疗 25 例局部复发的 NPC 患者,1 年总生存率为 100.00%,局部无复发生存率为 86.00%,且无张口、吞咽、发音困难和其他手术并发症发生,无围手术期死亡,手术效果令人满意。Wong 等^[19] 观察了 15 例使用 ENPG 治疗局部复发并且分期较晚(rT_{3-4})的 NPC 患者,2 年总生存率为 66.70%,疾病特异生存率为 73.30%,但随访时间较短,疗效需进一步观察。Weng 等^[20] 报道了鼻咽镜下病灶切除术联合同步放化疗对比单纯同步放化疗治疗复发 NPC 疗效。62 例局部顽固残留或复发 NPC 入组。36 例接受了鼻咽镜下病灶切除术,术后联合同步放化疗,26 例患者接受同步放化疗。治疗前后均进行 EB 病毒脱氧核糖核酸(EBV-DNA)检测。中位随访时间 31 个月。结果显示手术联合同步放化疗优于单纯同步放化疗($P = 0.044$)。对比 EBV-DNA 阳性患者,EBV-DNA 阴性患者有更优

的总生存率($P=0.002$)。多因素分析表明局部分期、治疗前 EBV-DNA 水平、治疗手段是生存的独立影响因子。亚组分析提示治疗 EBV-DNA 阴性患者接受手术联合同步放疗较单纯同步放疗有更好的总生存率。中晚期复发 NPC 患者尤其 EBV-DNA 阴性患者,可考虑选择手术联合术后放疗或同步放疗。该研究提出 EBV-DNA 水平与复发 NPC 的预后相关,为我们指出了一个新研究方向。但该研究病例数较少,需进一步研究支持。

3 颈部淋巴残留或复发的治疗

周明和徐昕^[21]分析了 NPC 首程放疗后 578 例颈部淋巴结复发因素,结果提示 NPC 放疗后颈淋巴结复发与 N 分期高以及疗程长、靶区漏照或剂量不足有关。因此,在人为可控因素中,应尽量避免放疗中断、靶区漏照及剂量不足。NPC 放疗后区域淋巴结复发治疗手段主要有手术清扫及放疗。唐秋和胡巧英^[22]观察了 82 例 NPC 放疗后颈淋巴结复发患者的疗效。以放疗为主治疗组 1、3、5 年总生存率分别为 80.80%、37.10%、19.10%,以手术为主治疗组 1、3、5 年总生存率分别为 86.70%、66.00%、34.20%。以手术为主的治疗效果优于以放疗为主的治疗效果。提出 NPC 放疗后颈淋巴结复发再治疗应选择以颈清术为主的综合治疗的观点。王勇利等^[23]和叶飞等^[24]亦有类似结论。综合以上报道,对于放疗后区域淋巴结复发患者再治疗应选择以颈清术为主的综合治疗。对于 NPC 放疗后颈部淋巴结复发或残留患者的手术方式选择,楼建林等^[25]做了相关研究,指出 NPC 放疗后颈部挽救性手术治疗安全有效,可合理选择改良或择区性颈淋巴清扫术以改善功能,颈部 I 区和腮腺区淋巴结未见转移者可不做常规清扫,但需高度警惕。

4 化疗及靶向治疗

对于复发 NPC 治疗,化疗是主要辅助治疗手段之一,但单纯化疗不能达根治目的。NPC 化疗以铂类为基础的单药或联合化疗。李能平等^[26]的一项随机对照研究发现,对比 IMRT 联合氟尿嘧啶加顺铂(PF)方案化疗,IMRT 联合吉西他滨加顺铂(GP)方案化疗治疗复发 NPC 有较好的近期疗效,不良反应可耐受,值得临床推广应用。Zhang 等^[27]开展的一项开放的、多中心、随机对照 III 期临床研究,共纳入 362 例复发或转移 NPC 患者,181 例接受 GP 化疗,181 例接受 PF 化疗,结果发现,相比 PF 方案,GP 方案具有较高的客观缓解率,可显著改善复发或转移 NPC 患者的无进展生存期。由这两个随机对

照研究发现,GP 方案治疗复发 NPC,疗效得到提高,且未增加不良反应,可作为优先选择的方案。Chan 等^[28]采用 II 期临床研究评价西妥昔单抗联合卡铂治疗 60 例既往以铂类为基础方案化疗失败的晚期局部复发或转移 NPC 患者的疗效及安全性,结果显示总有效率和疾病控制率分别为 11.70% 和 60.00%。Guan 等^[29]使用恩度联合放疗治疗 22 例复发 NPC 的回顾性分析显示,该联合化疗近期疗效显著,耐受性好,恩度可减少再程放疗鼻咽黏膜坏死的发生,且已开展前瞻性研究证实。由此可见,靶向治疗对复发 NPC 有效,耐受性好,且恩度可能减少再程放疗鼻咽黏膜坏死的发生。

5 其他治疗

Lee 等^[30]使用口服环磷酰胺节拍化疗作为三线用药治疗局部晚期复发及远处转移 NPC 患者,中位无进展生存期(PFS)和 OS 分别为 4.47 个月和 9.20 个月,28.60% 的患者出现 3 级以上不良反应(不适感、血液毒性、胃肠道反应、出血),治疗费用平均为 51.65 美元。该研究证明,对局部复发晚期或远处转移 NPC 患者,口服环磷酰胺节拍化疗是一种可接受的三线或超三线治疗,化疗毒性可接受,且经济实惠。Peng 等^[31]发现洛伐他汀具有诱导肿瘤干细胞凋亡、细胞周期停滞及改善肿瘤干细胞对放疗的敏感性的作用。对于复发 NPC,洛伐他汀是否能提高放疗疗效有待进一步研究。

6 结语

局部和(或)区域复发是 NPC 治疗失败的主要模式之一,复发后的治疗仍是一个临床难题,尽管一些新型治疗技术的发明和应用提高了局部控制率和总生存率,但复发 NPC 解剖特点、对放射线抗拒等影响患者整体治疗疗效的问题并不容乐观,且晚期放射性反应无有效的治疗方法,因此,设计更多精密的临床随机对照试验来进一步探索其复发机制,制定出优化的个体化精准治疗措施,是未来治疗复发 NPC 的研究方向。

参考文献

- 1 Kamran SC, Riaz N, Lee N. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2015, 24(3):547-561.
- 2 卢泰祥,韩非,李嘉欣. 复发鼻咽癌临床研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18(9):661-666.
- 3 Li JX, Lu TX, Huang Y, et al. Clinical features of 337 patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Cancer, 2010, 29(1):82-86.
- 4 钟毓,黎静. 复发鼻咽癌的治疗研究进展[J]. 医疗卫生装

- 备, 2009, 30(7):37-40.
- 5 Pan R, Wang J, Qi F, et al. Dosimetric comparison and observation of three-dimensional conformal radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4):4741-4745.
 - 6 Xiao W, Liu S, Tian YM, et al. Prognostic significance of tumor volume in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with salvage intensity-modulated radiotherapy [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0125351.
 - 7 Han F, Zhao C, Huang SM, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy[J]. *Clin Oncol*, 2012, 24(8):569-576.
 - 8 周珺珺, 应红梅, 胡超苏, 等. 复发鼻咽癌调强放疗的应用疗效及预后分析[J]. *中国癌症杂志*, 2012, 22(11):835-841.
 - 9 Tian YM, Guan Y, Xiao WW, et al. Long-term survival and late complications in intensity-modulated radiotherapy of locally recurrent T1 to T2 nasopharyngeal carcinoma[J]. *Head Neck*, 2016, 38(2):225-231.
 - 10 Tian YM, Huang WZ, Yuan X, et al. The challenge in treating locally recurrent T3-4 nasopharyngeal carcinoma: the survival benefit and severe late toxicities of re-irradiation with intensity-modulated radiotherapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26):43450-43457.
 - 11 Qiu S, Lin S, Tham IW, et al. Intensity-modulated radiation therapy in the salvage of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(2):676-683.
 - 12 Wu SX, Chua DT, Deng ML, et al. Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy for 90 patients with locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(3):761-769.
 - 13 Chua DT, Sham JS, Kwong PW, et al. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for limited, locally persistent, and recurrent nasopharyngeal carcinoma: efficacy and complications[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(1):177-183.
 - 14 Ozyigit G, Cengiz M, Yazici G, et al. A retrospective comparison of robotic stereotactic body radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for the reirradiation of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(4):e263-e268.
 - 15 Leung TW, Wong VYW, Tung SY. Stereotactic radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(3):734-741.
 - 16 Tate DJ, Adler JR, Chang SD, et al. Stereotactic radiosurgical boost following radiotherapy in primary nasopharyngeal carcinoma: impact on local control[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45(4):915-921.
 - 17 赵水喜, 王迎选, 崔书祥, 等. 局部残存和复发鼻咽癌立体定向放疗后诱发鼻咽出血[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2003, 23(4):278-279.
 - 18 陈明远, 郭翔, 文卫平, 等. 局限性残留/复发鼻咽癌的鼻内镜进路救援性外科治疗[J]. *癌症*, 2007, 26(7):673-678.
 - 19 Wong EHC, Liew YT, Abu Bakar MZ, et al. A preliminary report on the role of endoscopic endonasal nasopharyngectomy in recurrent rT3 and rT4 nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(1):275-281.
 - 20 Weng J, Wei J, Si J, et al. Clinical outcomes of residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with endoscopic nasopharyngectomy plus chemoradiotherapy or with chemoradiotherapy alone: a retrospective study[J]. *Peer J*, 2017, 5(suppl 1):e3912.
 - 21 周明, 徐昕. 鼻咽癌首程放疗后578例颈部淋巴结复发因素分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2004, 10(5):367-368.
 - 22 唐秋, 胡巧英. 鼻咽癌放疗后颈淋巴结复发再治疗临床分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2010, 37(1):13-15.
 - 23 王勇利, 兰桂萍, 司勇锋, 等. 鼻咽癌放疗后颈淋巴结复发的治疗及预后分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(3):183-188.
 - 24 叶飞, 傅敏仪, 陈国平, 等. 颈淋巴结清扫术治疗鼻咽癌根治性放疗后颈部残留或复发[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2015, 21(3):217-219.
 - 25 楼建林, 王升晔, 郭良, 等. 鼻咽癌放疗后颈部淋巴结复发或残留的手术治疗[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(4):300-304.
 - 26 李能平, 黄瑞文, 冯庆, 等. 调强放疗联合吉西他滨加顺铂化疗治疗复发性鼻咽癌的近期疗效观察[J]. *肿瘤基础与临床*, 2017, 30(5):407-409.
 - 27 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.
 - 28 Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15):3568-3576.
 - 29 Guan Y, Li A, Xiao W, et al. The efficacy and safety of Endostar combined with chemoradiotherapy for patients with advanced, locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32):33926-33934.
 - 30 Lee VH, Kwong DL, Lam KO, et al. Metronomic oral cyclophosphamide as third-line systemic treatment or beyond in patients with inoperable locoregionally advanced recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(15):e6518.
 - 31 Peng Y, He G, Tang D, et al. Lovastatin Inhibits Cancer Stem Cells and Sensitizes to Chemo- and Photodynamic Therapy in Nasopharyngeal Carcinoma[J]. *J Cancer*, 2017, 8(9):1655-1664.
- [收稿日期 2018-03-12][本文编辑 潘洪平 韦颖]