

局部复发鼻咽癌诊治研究进展

卢泰祥

Advance in Diagnosis and Management of Local Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma

Lu Tai-Xiang

[ABSTRACT] Although radiotherapy is still the first measure of management of nasopharyngeal carcinoma and the curative effect is satisfactory at present, it is hard to avoid the recurrence of local-region in nasopharynx and/or neck lymph nodes in a part of patients after active treatment. Of them, the diagnosis and managements were difficult. This review analyzed the literatures of recent years. The factors of the recurrence, clinical characteristics, modern diagnosis technique and the salvage treatments of modern radiotherapy, chemotherapy, and surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma were introduced.

KEYWORDS: Nasopharyngeal neoplasms; Local recurrence; Diagnosis; Treatment

【摘 要】 目前放射治疗虽仍为鼻咽癌首选治疗手段,且疗效令人满意,但仍有部分患者经积极治疗后难免出现鼻咽和/或颈部淋巴结复发,对这些患者有时诊断和治疗有一定困难。本文对近年来国内外文献进行归纳分析,介绍局部复发鼻咽癌的复发因素、临床特征、现代诊断技术以及现代放射治疗、化疗和手术治疗等挽救治疗的方法。

关键词:鼻咽肿瘤;局部复发;诊断;治疗

中图分类号:R739.63 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2004)02-0230-05

临床上鼻咽癌即使经过及时、正规的根治性放射治疗或综合放、化疗,也难免有部分患者出现鼻咽和/或颈部淋巴结的复发。台湾长庚纪念医院采用常规放射治疗的方法治疗鼻咽癌,无远处转移局部复发率为 20.6%^[1]。香港东区尤德医院在分析 847 例复发鼻咽癌的复发时间与复发率关系时发现,2 年以下复发率仍达 52.0%,2~5 年复发率 29.0%,25 年复发率 9.0%^[2]。中山大学肿瘤医院 1992 年 8 月~1993 年 12 月收治的 621 例鼻咽癌患者经放疗后 5 年内发生鼻咽和/或颈部淋巴结局部复发者,占治疗失败总数的 47.8% (121/237),其中单纯鼻咽复发者占局部复发总数的 66.1% (80/121)^[3]。

1 鼻咽癌复发的原因

鼻咽癌复发的因素是多方面的,其中包括有肿瘤生物学特性、临床分期和治疗技术等因素。

1.1 生物学特性因素

放射治疗对鼻咽癌细胞杀伤是一种指数杀灭,只能达到一级动力学水

平。电离辐射主要对增殖期细胞起杀伤作用。根治剂量放疗结束后,静止期的癌细胞可能仍然残存,这些细胞只要在特定的环境下,就完全有可能出现再增殖,进而成为鼻咽癌复发的根源。宗永生等^[4,5]认为,经放疗后的鼻咽复发上皮大多数为化生的鳞状上皮。这种鳞状上皮虽然没有被 EB 病毒感染,但由于引起鼻咽癌变的其他因素并未因放疗而消失,所以容易诱发基底细胞变异,进而产生癌变。观察生存 10 年以上的所谓复发性鼻咽癌时发现,在癌旁鳞状上皮中又可见一系列癌变过程中的形态学改变。这类所谓局部复发性鼻咽癌实际是在化生鳞状上皮基础上重新发生的新的鼻咽癌 (newly developed nasopharyngeal carcinoma)。

1.2 临床分期因素

众所周知,鼻咽癌的首程放射治疗疗效与临床分期有密切关系,临床越早期疗效越好、治疗后的失败率越低。随着临床 TNM 分期的升高,其复发率也增高。据中山大学肿瘤医院分析 5 年局部复发率 T1、T2、T3、T4 期分别为 7.6%、

中山大学肿瘤防治中心
放疗科,
广东 广州 510060

Department of Radiation Oncology,
Cancer Center, Sun Yat-sen
University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

通讯作者:卢泰祥

Correspondence to: Lu Tai-Xiang

Tel: 86-20-87343372

E-mail: lutaix@public

.guangzhou.gd.cn

收稿日期:2002-12-10

修回日期:2003-01-24

12.9%、24.1%及41.3%；N0、N1、N2、N3期分别为2.3%、7.5%、12.0%和43.6%^[3]。

1.3 治疗技术因素

放射治疗是鼻咽癌的主要治疗手段，放射治疗技术与鼻咽癌的复发有直接的关系。不管是常规放疗还是精确放疗，靶区设计不合理常常成为放疗失败的原因之一。例如，在设计照射靶区时为了遮蔽邻近重要器官，使亚临床灶包括的范围不足或者给予的剂量过低，而导致靶区边缘出现低剂量区，即所谓的“冷点”，使亚临床灶没有得到有效控制而往往成为肿瘤复发的根源，其中包括常规放疗中的颈动脉鞘区靶区剂量过低^[6]，颅底骨区域由于骨质对射线的吸收导致中心平面处方剂量衰减^[7]等等。台湾 Jian 等^[8]报道了照射靶区后界距离斜坡边缘 ≤ 1 cm 的局控率为71.4%， > 1 cm 的局控率为90.6%。

2 鼻咽癌复发的特点

尽管鼻咽癌的复发率各地报道不一，但其复发的特点较为一致。

据文献报道^[2,9,10]，鼻咽癌放射治疗后出现局部复发的时间多在治疗后3年以内，其中在放疗后的第一年内复发率最高。因此在第一年内随访患者时应每隔1~2个月复查一次。

较早复发的患者通常见于一些中、晚期病例；而较迟复发者则多见于一些早期病例^[2]。对于较迟复发的病例不排除鼻咽上皮重新出现新的鼻咽癌病灶^[4]。

复发病例容易产生远处转移。香港玛丽医院 Kwong 等^[11]报道1301例鼻咽癌放疗后获得控制的815例患者中，5年内远处转移率仅为29.4%；而出现复发的486例患者远处转移率则达40.7%（ $P=0.0012$ ）。

3 鼻咽癌复发的诊断

鼻咽腔内复发鼻咽癌的诊断一般不难，可以通过病理活检确诊。但对副鼻窦、颅底、海绵窦和颅内复发的诊断有时较为困难，需要借助现代影像和生物技术鉴别诊断。

3.1 临床表现

在临床中鼻咽癌复发的部位与临床症状密切相关。涕血常常是鼻咽腔复

发的首发症状，耳鸣常为咽旁复发的主要表现，头痛多见于副鼻窦和/或颅内复发，海绵窦复发常伴有上组颅神经损伤的表现。

3.2 病理诊断

鼻咽癌放疗后可以出现炎症肉芽组织增生或者鼻咽粘膜坏死，间接鼻咽镜下所见似肿瘤复发。笔者曾见过一例鼻咽癌放疗后8个月MRI显示鼻咽较大肿物的结节影，诊断为鼻咽癌放疗后鼻咽复发。经手术切除后病理诊断为鼻咽癌放疗后的组织坏死。临床对怀疑有复发危险的患者必须要做病理组织活检确诊，包括副鼻窦镜的病理活检。

3.3 影像诊断

影像检查对复发鼻咽癌的诊断很有帮助，尤其对颅底和/或颅内复发价值更大。从过去CT/MRI的解剖影像到现在PET的生物影像，复发鼻咽癌影像诊断的准确性有了很大的提高。

3.3.1 CT扫描 早在20世纪80年代初，CT扫描对复发鼻咽癌的诊断带来了一定的帮助。然而，鼻咽癌首次放疗后早期可能出现鼻咽粘膜水肿，后期可能出现放射性纤维化。这些改变有时对鉴别鼻咽肿瘤复发有一定困难。临床上在做CT平扫的同时必须加上增强扫描，以供鉴别诊断。鼻咽癌放疗后局部复发与纤维化可以通过螺旋CT动态增强扫描曲线形态特征及病变区域CT值的明显差异，进行鉴别诊断^[12]。

3.3.2 MRI扫描 对鼻咽癌的影像诊断MRI比CT更具优越性^[13]，对复发鼻咽癌的诊断也不例外。肿瘤复发灶在形态上表现为肿块和占位效应， T_2WI 图像上呈偏高或高强度信号，Gd-DTPA增强后有中度以上的强化。放疗后的纤维疤痕是边缘不清的弥漫性改变，随病程的长短不一而呈不同的信号强度表现。成熟的纤维疤痕主要是含细胞和水都较少的胶原组织，在 T_2WI 图像上呈低强度信号改变，Gd-DTPA增强后无明显强化，随访过程显示病灶是稳定的。而未成熟的纤维疤痕由含细胞和血管较丰富的肉芽组织构成，其信号强度和增强后强化程度均与肿瘤复发灶相似，但形态学上两者有一定的差别，肿瘤复发灶趋向于结节状改变^[14]。

3.3.3 PET显像 氟脱氧葡萄糖正电

子发射断层显像（F-18-fluoro-2-deoxy-d-glucose position emission tomography, FDG PET）对鼻咽癌放疗后肿瘤复发早期定性诊断比CT和MRI有优势^[15]。研究者对12例鼻咽癌患者放疗后12~18个月进行FDG PET和CT/MRI检查比较，9例CT/MRI未见肿瘤复发，而PET显示3例有局灶性FDG代谢明显增高改变，2例CT/MRI提示肿瘤复发，FDG PET均显示局部病变有放射性摄取浓聚。这5例FDG摄取浓聚的病变处均经活检病理证实为肿瘤复发。经病理活检证实FDG PET显像与CT扫描的准确率，前者为76.0%，后者为52.2%^[16]。

3.4 分子生物学诊断

鼻咽癌的发生与EB病毒有密切关系^[17]。临床诊断鼻咽癌的肿瘤标志物很多与EB病毒有关。

3.4.1 EB病毒衍生潜伏膜蛋白-1基因 [Epstein-Barr virus (EBV)-derived latent membrane protein-1, LMP-1] Hao 等^[18]收治了15例鼻咽癌放疗后有放射性颅底骨坏死的患者，经内镜镜作颅底坏死骨清除术，术后取坏死骨做LMP-1基因检测，发现有2例出现阳性，而且结果与鼻咽活检证实复发的LMP-1基因一致。作者认为LMP-1基因检测可以作为复发鼻咽癌的鉴别诊断方法之一。

3.4.2 外周血EBV-DNA Lo 等^[19]用实时定量PCR技术研究复发鼻咽癌患者外周血EBV-DNA与肿瘤复发的关系。研究发现10例有鼻咽复发的患者外周血EBV-DNA有32350 copies/ml，而15例没有复发的患者2年内EBV-DNA都是0 copy/ml。作者认为EBV-DNA检查比临床检查可以提早6个月发现鼻咽癌复发，并认为外周血EBV-DNA检查可以作为监测鼻咽癌复发的有价值手段。

3.4.3 p53、bcl-2和PCNA 许多抗癌治疗（包括放射治疗）都可以诱导细胞的凋亡，而p53和bcl-2基因与凋亡有关，PCNA是增殖细胞的标记物。Tsai 等^[20]用免疫组化法对63例曾做过放射治疗的T3和T4期鼻咽癌患者的鼻咽活检标本进行p53、bcl-2和PCNA的检测。结果10例复发患者中有6例（60.0%）、19例远处转移中有4例（21.1%）、34例无病灶中有13例（38.2%）p53表达阳

性。10例复发患者中有8例(80.0%)、19例远处转移中有10例(52.6%)、34例无病灶中有10例(29.4%) bcl-2表达阳性。10例复发患者中有6例(60.0%)、19例远处转移中有7例(36.8%)、34例无病灶中有5例(14.7%) PCNA标记指数高。复发鼻咽癌与无病灶之间有显著性差异($P < 0.05$), 作者认为 bcl-2 基因的过度表达和高 PCNA 标记指数可能与鼻咽癌局部复发有关。

4 鼻咽癌复发的挽救治疗

鼻咽癌治疗的成败, 首次放射治疗相当重要, 我们要尽最大努力减少复发。现今放疗仍为复发鼻咽癌的主要治疗手段, 再程放疗后5年生存率仍有20.0%^[21], 然而, 由于二程放疗常导致鼻咽邻近正常组织器官的损伤, 严重影响了患者的生存质量, 对复发鼻咽癌的挽救治疗, 要根据患者病情和既往治疗史的不同制定合理的个体化治疗方案。

4.1 放射治疗

4.1.1 常规外照射放疗 鼻咽癌首程根治性放疗一年以后出现复发, 可以考虑做常规外照射二程放疗, 照射剂量仍需给予根治剂量66~70 Gy。照射野的设计要根据肿瘤靶区的范围尽量给予不规则小野照射, 以减少邻近正常组织的照射体积和剂量。复发鼻咽癌经二程外照射后的局控率达30%~60%, 5年生存率仍达20.0%^[21, 22]。然而, 其晚期放射性损伤的发生率必然会大大地增加, 尤其对颅底和/或颅内复发的患者更值得注意。

4.1.2 近距离放射治疗 为了减少二程外照射剂量带来放射性损伤, 对复发病例的早期病灶(T1, T2)采用外照射加后装近距离放疗已取得令人满意的疗效^[23~25]。临床可以根据病灶的大小给予外照射56~60 Gy, 每次近距离照射10~20 Gy, 共2~4次。张万团等^[26]对80例rT1和rT2复发鼻咽癌的随机研究显示, 3年生存率外照射加后装组44.8%, 单纯外照射组24.2%; 门齿距 ≤ 2 cm者外照射加后装组73.0%, 单纯外照射组95.8%; 放射性脑病和颅神经损伤外照射加后装组10.8%, 单纯外照射组25.0%。组织间插植近距离放疗对复发鼻咽癌的治疗有一定的效果。Kwong等^[27]用金粒

(Au¹⁹⁸)插植60 Gy治疗第一次复发鼻咽癌53例; 第二次复发8例。5年局控率分别为62.7%和23.4%, 5年无转移生存率分别为60.3%和40%, 总5年生存率分别为53.6%和42.9%, 软腭痿管和插植部位粘膜放射性坏死并发症的发生率分别为18.9%和16.0%。

4.1.3 三维适形放疗 三维适形放疗(3-dimensional conformal radiation therapy, 3-D CRT)可以通过不同入射角度的多野(一般5~7野)照射, 使照射靶区从三维方向与肿瘤靶区形状一致, 使靶区剂量分布更合理, 减少邻近正常组织照射, 与常规放射治疗比较对鼻咽癌的放射治疗具有一定的优越性^[28]。郑小康等^[29]用三维适形放射治疗局部复发鼻咽癌25例, 中位随访17个月, 肿瘤局控率88.5%, 生存率84.6%, 无瘤生存率76.9%, 累计后遗症发生率19.2%, 放射所致正常组织的功能损伤发生率15.4%。

4.1.4 适形调强放疗 适形调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)由于具有分别调节肿瘤靶区和邻近敏感器官照射强度的独特优势^[28, 30], 对复发性鼻咽癌的再程放射治疗也会带来一定的好处。卢泰祥等^[31]用适形调强放射治疗技术治疗了49例复发鼻咽癌患者, 尽管全组经再分期后Ⅲ/Ⅳ期病例占了73.5%, 然而, 在IMRT计划中显示不但不影响肿瘤靶区剂量分布, 而且显示全组鼻咽邻近正常组织器官的平均剂量都低于限定的照射剂量。本组病例中位随访期9个月(3~16个月), 局部无发展生存率100%, IMRT结束时有3例(6.1%)出现鼻咽局部肿瘤残留。临床按照RTOG对急性放射反应评分标准评价患者治疗结束时的口腔粘膜、皮肤急性放射性反应, 有29、19和1例患者分别出现0、1和2级的急性皮肤放射性反应; 有16、10、21和2例患者分别出现0、1、2和3级的急性口腔粘膜反应; 有26、18和5例患者在原来首程常规放射治疗后分别出现1、2和3级口腔干燥。结果显示, 复发鼻咽癌患者完全可以耐受IMRT治疗, 而且近期疗效令人满意, 远期疗效有待进一步随访。

4.1.5 立体定向放射治疗 根据照射次数划分为“分次立体定向放射治疗

(fractionated stereotactic radiation therapy, FSRT)”和“立体定向放射手术(stereotactic radiation surgery, SRS)”。前者治疗更符合肿瘤放射生物学原理和体现放射物理学优势^[32], 可以作为单独的治疗模式, 一般每次照射6~8 Gy, 每周2次, 一共3周。复发鼻咽癌的2年生存率66.7%, 无瘤生存率59.3%^[33]。后者是以单次剂量照射, 临床多作为外照射后的推量治疗, 一般一次照射8~10 Gy, 由于邻近正常组织难以耐受单次大剂量照射, 临床较少应用。分次立体定向放射治疗对局部复发鼻咽癌的部分患者作为挽救治疗有很显著的临床疗效^[34]。

4.2 化学治疗

尽管以DDP为基础的联合化疗方案对原发或复发鼻咽癌的治疗被认为最有效^[35], 然而, 对经过放疗和/或化疗后的复发鼻咽癌, 再次化疗困难很大。主要表现在重复使用经典的PF(DDP/5-FU)方案效果差和患者的一般情况较差。临床医生试图采用改变PF方案的用药量和给药方式提高化疗药物对复发鼻咽癌的疗效。余更生等^[36]用PF/CF双周疗法治疗20例复发或晚期鼻咽癌, 经2疗程化疗后CR 10%, PR 60%, SD 30%, 总缓解率70%。寻找新的更有效的化疗方案治疗复发鼻咽癌, 以提高肿瘤控制率和生存率, 是当前探讨化学疗法治疗复发鼻咽癌的重要任务之一。黄慧强等^[37]用异环磷酰胺和阿霉素(ID)方案治疗36例放、化疗后局部复发和远处转移的鼻咽癌, 结果在34例可评价的病例中, 16例曾用过化疗的患者总有效率67.6%, CR率14.7%, 中位缓解期6个月; 未用过化疗的患者总有效率83.3%, CR率22.2%, 中位缓解期8个月。作者认为ID方案是治疗复发鼻咽癌的有效方案, 可考虑作为DDP+5-FU治疗失败后的挽救方案。

4.3 手术治疗

对复发鼻咽癌的手术挽救治疗由于病例选择性较强, 手术难度较大, 疗效并不尽如人意。这方面工作国内报道病例不多, King等^[38]对31例再分期后(rT1~rT3)的复发鼻咽癌做手术治疗, 术后发现有9例在手术边缘有癌残留。其5年总生存率、无瘤生存率和肿瘤控制率分别为47.0%、42.0%和43.0%。

Hsu 等^[39]回顾了 60 例复发鼻咽癌手术治疗的预后因素。全组中位随访期 43.1 (19~96) 个月, 2 年总生存率和无复发生存率分别为 56.0% 和 60.0%; 5 年总生存率和无复发生存率为 30.0% 和 40.0%。36 例死亡病例中有 29 例死于局部未控, 占 81%。复发鼻咽癌的 T 分期是影响预后的重要因素。术后放射治疗对预后某些好处, 但无统计学意义。Shu 等^[40]回顾了 28 例复发鼻咽癌经上颌骨进路手术治疗研究结果, 9 例术后无瘤生存 20~93 个月, 中位时间 52 个月, 19 例需要术后放疗, 7 例经治疗后 8~21 个月出现局部复发, 4 例出现远处转移, 死亡 8 例, 其中有 4 例死于颈内动脉大出血。作者认为大多数鼻咽复发的 T1 期病例可以单纯手术治疗, T2 期以上患者的治疗需要补充术后放疗。

4.4 光动力学治疗

光动力学治疗 (photo-dynamic therapy, PDT) 是利用注射光敏剂, 药物选择性聚集在肿瘤组织中, 以特定波长的激光, 激活肿瘤组织内相对高浓度的光敏剂, 通过光化学反应产生自由基、单态氧和血栓素 A2, 达到杀伤肿瘤细胞的目的。孙振权等^[41]用氩离子激光泵浦染料激光作光源和血卟啉衍生物 (hematoporphyrin derivative, HPD) 作光敏剂的光动力学治疗 191 例鼻咽癌复发 (120 例) 和残留 (71 例) 病例, 近期显著有效率 89.5%, 3 年和 5 年生存率分别为 44.6% 和 25.4%。近年来出现新的光敏剂——Phontofrin 纯度更高, 疗效较好。然而, 由于目前使用的激光是 630nm 的波长光, 在组织中的透射率较低 (约 7 mm 左右), 因此, 光动力学治疗具有一定的局限性, 仅适用一些较小的表浅肿瘤的治疗, 较大的复发鼻咽癌难以达到治疗目的。

5 结 语

复发鼻咽癌的诊断有时较为困难, 尤其是咽旁和颅内复发难以取得病理结果。临床可以借助 MRI 和 PET 的生物影像以及分子生物学诊断的手段协助诊断。然而, 病理诊断仍然是惟一的黄金标准。目前放射治疗仍是鼻咽癌最有效的治疗方法, 但仍有 30% 左右的病例出现局部复发。化疗虽对提高肿瘤控制

率起积极作用, 但对提高生存率和降低远处转移率仍不确切。手术治疗对早期复发病例的治疗有一定的选择性, 而且手术创伤和合并症不易让患者接受。复发鼻咽癌由于曾做过放化疗, 给重复治疗带来相当大的困难。随着现代放射治疗设备的进步和技术的改进, 化疗药物和方案的不断筛选优化, 新的治疗技术的不断出现, 在选择治疗方案时, 我们要根据病情和既往治疗史合理选择提高患者肿瘤局控率、生存率和生存质量的治疗措施。

[参 考 文 献]

- [1] Yang TS, Ng KT, Wang HM, et al. Prognostic factors of locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma — a retrospective review of 182 cases [J]. *Am J Clin Oncol*, 1996, 19(4): 337–343.
- [2] Lee AW, Foo W, Law SC, et al. Recurrent nasopharyngeal carcinoma: the puzzles of long latency [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44(1): 149–156.
- [3] 马 骏, 麦海强, 莫浩元, 等. 鼻咽癌放射治疗失败原因分析 [J]. *癌症*, 2002, 19(11): 1016–1018.
- [4] 宗永生, 钟碧玲, 梁英杰, 等. 鼻咽癌癌变过程生物学特性研究的进展 [J]. *癌症*, 2002, 21(6): 686–695.
- [5] 宗永生, 姚庆云, 何深云. 复发性鼻咽癌的病理形态学观察 [J]. *中华肿瘤杂志*, 1981, 3(1): 26–29.
- [6] 张恩黑, 罗 伟, 钱剑扬, 等. 改进鼻咽癌放射治疗技术的研究——(I) 靶区剂量分布 [J]. *癌症*, 1996, 15(2): 126–129.
- [7] Hsiung CY, Wu JM, Wang CJ, et al. Attenuation of Radiation Dose by the Skull Base Bone in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: Clinical Importance [J]. *J Radiology*, 2001, 218(2): 457–463.
- [8] Jian JJ, Cheng SH, Prosnitz LR, et al. T classification and clivus margin as risk factors for determining locoregional control by radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer*, 1998, 82(2): 261–267.
- [9] Bedwinek JM, Perez CA, Keys DJ. Analysis of failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx [J]. *Cancer*, 1980, 45(11): 2725–2729.
- [10] Vikram B, Mishra UB, Strong EW, et al. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx: I. Failure at the primary site [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985, 11: 1455–1459.
- [11] Kwong D, Sham J, Choy D. The effect of loco-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the nasopharynx: an analysis of 1301 patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 30(5): 1029–1036.
- [12] 吴沛宏, 李贻卓, 郑 列, 等. 鼻咽癌放疗后局部复发和纤维变的螺旋 CT 动态增强研究 [J]. *癌症*, 1998, 17(5): 368–370.
- [13] Ng SH, Chang TC, Yen DS, et al. Nasopharyngeal Carcinoma: MRI and CT assessment [J]. *Neuroradiology*, 1997, 39: 741–746.
- [14] Ng SH, Wan YL, Ko SF, et al. MRI of nasopharyngeal carcinoma with emphasis on relationship to radiotherapy [J]. *J MRI*, 1998, 8: 327–335.
- [15] 李立伟, 金 泉, 马璐娜, 等. 鼻咽癌放疗治疗后 FDG PET 显像的临床价值 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2001, 10(1): 1–3.
- [16] 陈应瑞, 辜梅新, 李伟雄, 等. FDG PET 判断鼻咽癌放疗后鼻咽灶残留的临床价值 [J]. *癌症*, 2002, 21(6): 651–653.
- [17] Nedobitek G, Meru N, Delecluse HJ. Epstein-Barr virus infection and human malignancies [J]. *Int J Exp Pathol*, 2001, 82(3): 149–170.
- [18] Hao SP, Tsang NM, Chang KP. Differentiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma and skull base osteoradionecrosis by Epstein-Barr virus-derived latent membrane protein-1 gene [J]. *Laryngoscope*, 2001, 111(4 Pt 1): 650–652.
- [19] Lo YM, Chan LY, Chan AT, et al. Quantitative and temporal correlation between circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumor recurrence in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(21): 5452–5455.
- [20] Tsai ST, Jin YT, Leung HW, et al. Bcl-2 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression correlates with subsequent local recurrence in nasopharyngeal carcinomas [J]. *Anticancer Res*,

- 1998, 18(4B): 2849 – 2854.
- [21] Lee AW, Law SC, Foo W, et al. Retrospective analysis of patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985; Survival after local recurrence [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 26(5): 773 – 782.
- [22] Pryzant RM, Wendt CD, Delclos L, et al. Retreatment of nasopharyngeal carcinoma in 53 patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 22: 941 – 947.
- [23] 郎锦义, 许峰, 文浩, 等. 鼻咽癌外照射联合高剂量率后装腔内治疗 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 1995, 4(3): 164 – 165.
- [24] 张万团, 钱剑扬, 陈昆田, 等. I、II期鼻咽癌外照射联合高剂量率腔内后装治疗 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 1996, 5(4): 224 – 227.
- [25] 高黎, 徐国镇, 肖光莉, 等. 鼻咽癌外照射及近距离治疗的前瞻性随机分组研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 1997, 6(4): 206 – 211.
- [26] 张万团, 陈昆田, 何智纯, 等. 鼻咽癌原发灶复发联合外照射和腔内后装治疗 [J]. *癌症*, 1996, 15(5): 361 – 362.
- [27] Kwong DL, Wei WI, Cheng AC, et al. Long term results of radioactive gold grain implantation for the treatment of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer*, 2001, 91(6): 1105 – 1113.
- [28] Xia P, Fu KK, Wong GW, et al. Comparison of treatment plans involving intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(2): 329 – 337.
- [29] 郑小康, 马骏, 陈龙华. 局部复发鼻咽癌三维适形放疗初步观察 [J]. *癌症*, 2001, 20(2): 175 – 179.
- [30] Woo SY, Sanders M, Grant WH, et al. Does the “Peacock” have anything to do with radiation therapy? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 29: 213 – 214.
- [31] Lu TX, Zhao Ch, Han F, et al. Initial Experience of Using Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, suppl. 54(2): 170 – 171.
- [32] Buatti JM. Linac radiosurgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: rationale and technique [J]. *Head and Neck*, 1995, 17(1): 14 – 19.
- [33] 吴少雄, 卢泰祥, 曾智帆, 等. 局部复发鼻咽癌分次立体定向放射治疗的初步疗效 [J]. *癌症*, 2002, 21(7): 804 – 805.
- [34] 肖建平, 徐国镇, 苗延浚. 鼻咽癌复发与残存病变分次立体定向放射治疗 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2000, 9(4): 256 – 259.
- [35] Al-Kourainy K, Crissman J, Ensley J, et al. Excellent response to cis-platinum-based chemotherapy in patients with recurrent or previously untreated advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Am J Clin Oncol*, 1988, 11(4): 427 – 430.
- [36] 余更生, 何友兼, 胡永红, 等. 顺铂和5-氟尿嘧啶/醛氢叶酸双周疗法治疗鼻咽癌初步报道 [J]. *癌症*, 2001, 20(8): 873 – 875.
- [37] 黄慧强, 周中梅, 李宇红, 等. 异环磷酰胺加阿霉素治疗放疗后复发转移鼻咽癌的初步结果 [J]. *癌症*, 2002, 21(4): 409 – 411.
- [38] King WW, Ku PK, Mok CO, et al. Nasopharyngectomy in the treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma: a twelve-year experience [J]. *Head and Neck*, 2000, 22(3): 215 – 222.
- [39] Hsu MM, Hong RL, Ting LL, et al. Factors affecting the overall survival after salvage surgery in patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma at the primary site: experience with 60 cases [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 127(7): 798 – 802.
- [40] Shu CH, Cheng H, Lirng JF, et al. Salvage surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *Laryngoscope*, 2000, 110(9): 1483 – 1488.
- [41] 孙振权, 罗国仪. 激光光动力学疗法治疗复发性鼻咽癌的研究 [J]. *中国激光医学杂志*, 1996, 5(3): 134 – 136.

[编辑:张菊;校对:林志祥]