

- 28 Min L, Xu X, Song Y, et al. Breath-hold after forced expiration before removal of the biopsy needle decreased the rate of pneumothorax in CT-guided transthoracic lung biopsy[J]. Eur J Radiol, 2013, 82

(1):187-190.

[收稿日期 2014-01-14][本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

鼻咽癌生物治疗临床研究进展

章扬达(综述), 司勇锋(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈肿瘤科

作者简介: 章扬达(1967-), 男, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 鼻咽癌诊治。E-mail: qinyangda@163.com

[摘要] 生物治疗(biotherapy)是手术、放疗和化疗后的第四类肿瘤治疗方法, 有细胞生物治疗和非细胞生物治疗, 该文对鼻咽癌生物治疗的临床应用现状和研究进展作一综述。

[关键词] 鼻咽癌; 生物治疗

[中图分类号] R 739.6 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2014)07-0670-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.07.32

Research progress in clinical application of biotherapy of nasopharyngeal carcinoma QIN Yang-da, SI Yong-feng. Department of Otolaryngology Head and Neck Oncology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guangxi 530021, China

[Abstract] Biotherapy is the 4th treatment modalities after surgery, radiotherapy and chemotherapy, and it was divided into two types-the cellular and the non-cellular. This paper reviews the progress on research and clinical application of biological treatment of nasopharyngeal carcinoma.

[Key words] Nasopharyngeal carcinoma; Biotherapy

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国南方地区高发的恶性肿瘤之一, 因为早期发病隐匿, 故患者在临床上确诊时 70% 以上是中晚期。鼻咽癌对放射治疗敏感, 放疗一直是鼻咽癌的主要治疗手段, 虽然同步放、化疗可提高鼻咽癌患者的总生存率及无瘤生存率^[1], 但仍有相当一部分患者预后不佳, 因此有必要寻找一些新的治疗手段。随着分子生物学的发展, 近年来肿瘤的生物治疗得到了迅猛发展, 生物治疗有细胞生物治疗和非细胞生物治疗, 本文就鼻咽癌的生物治疗临床应用现状和研究进展作一综述。

1 鼻咽癌的细胞生物治疗

细胞治疗往往需要采集患者自体的细胞, 在体外进行分离、扩增制备后将具有抗肿瘤活性的自体淋巴细胞再回输至患者体内。肿瘤的细胞治疗有以下几种: 淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine acti-

vated killer cells, LAK), 肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL), 细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL), 自然杀伤细胞(natural killer cell, NK), 细胞因子诱导的杀伤细胞(Cytokine-induced killer cell, CIK)和树突状细胞(dendritic cell, DC)。

1.1 淋巴因子激活的杀伤细胞 淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)是最早研究和应用于临床的细胞治疗, 上世纪 90 年代有较多 LAK 细胞治疗鼻咽癌的临床研究, 曾春林等^[2]用 LAK 细胞治疗放疗后的鼻咽癌患者, 发现患者治疗后 CD4⁺/CD8⁺ 比值明显升高, NK 活性较治疗前显著提高, 对鼻咽癌患者的免疫功能有正向调节作用。

1.2 肿瘤浸润淋巴细胞 肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)具有一定的抗肿瘤活性, Tang 等^[3]研究证实未分化的鼻咽癌其 TILs 数量明显优于非鼻咽癌组

织,其在未分化的鼻咽癌中处于活化状态,他们进一步研究发现,活化的肿瘤反应性 T 细胞激活白细胞迁移到鼻咽癌肿瘤组织中。T 细胞通过抗原特异性模式迁移浸润肿瘤组织,先驱 T 淋巴细胞分泌 IFN- γ 促使组织中的巨噬细胞表达趋化因子,从而促进更多的 T 细胞和巨噬细胞浸润肿瘤组织。Oudejans 等^[4]研究证实几乎所有的鼻咽癌中均发现 TILs,高表达的 TILs (>25%) 预后较差。

1.3 细胞毒 T 淋巴细胞 细胞毒 T 淋巴细胞 (CTL) 是目前研究较多的免疫活性细胞,鼻咽癌常见的病理类型是未分化非角化性癌,这一类型的鼻咽癌与 EB 病毒的感染有关,因而,针对 EBV 特异性多克隆 CTL 研究成为目前的研究热点。Comoli 等^[5]在 I 期临床研究(入组 10 例鼻咽癌患者)中证实 CTL 治疗鼻咽癌的安全性。Straathof 等^[6]报告用 EBV 特异性多克隆 CTL 治疗 6 例复发的鼻咽癌患者,2 例完全缓解、2 例部分缓解、1 例稳定、1 例进展,有 5 例患者治疗后外周血 EBV 拷贝数明显降低,患者在输注 EBV 特异性多克隆 CTL 后没有明显毒副作用。Comoli 等^[5]用 EBV 特异性 CTL 治疗 10 例难治性鼻咽癌患者(IV 期),治疗后所有患者的外周血均检测出 EBV 特异性 CTL,治疗结果:部分缓解(PR)2 例、稳定(SD)4 例、进展(PD)4 例。

1.4 细胞因子诱导的杀伤细胞 细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)是一类新型抗肿瘤效应细胞,兼具 CTL 细胞抗肿瘤活性和 NK 细胞非 MHC 限制性杀瘤的优点,能在体外被诱导并大量增殖,是目前抗肿瘤过继细胞免疫治疗最为有效的方案。Li 等^[7]采用 CIK 细胞联合放、化疗治疗鼻咽癌患者疗效肯定。隋军等^[8]对 84 例鼻咽癌患者行 CIK 治疗研究发现,CIK 细胞回输后效应 T 细胞(CD3⁺)、辅助 T 细胞(CD4⁺)百分率上升,抑制性 T 细胞(CD8⁺)百分率下降,CD4⁺/CD8⁺ 比值上升,扭转 Th1/Th2 倒置现象,NK 细胞百分率升高,CIK 治疗后机体直接杀伤肿瘤细胞的能力较治疗前获得提高,但 CIK 治疗前后 B 细胞变化差异无统计学意义($P > 0.05$),表明 CIK 细胞对体液免疫的影响不明显。副反应方面除少数(4/84)有轻微烦躁感外,未发现其他明显不良反应,认为 CIK 治疗鼻咽癌安全可靠。方慧云等^[9]将 DC 细胞与 CIK 细胞一起培养,与 CIK 细胞单独培养为对照,DC-CIK 细胞杀伤鼻咽癌细胞活性高于 CIK 细胞($P < 0.05$),杀伤 CNE1 细胞活性高于 CNE2 细胞($P < 0.05$),为临床应用 DC-CIK 细胞治疗鼻咽癌提供依据。

2 鼻咽癌的非细胞生物治疗

2.1 鼻咽癌的细胞因子治疗 细胞因子治疗属于非特异性刺激范畴。细胞因子(cytokines)是目前生物治疗中应用最广泛的一类生物反应调节剂,与肿瘤生物治疗有关的细胞因子主要有白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、集落刺激因子(CSF)和转化生长因子(TGF)等五类。目前应用于临床取得较稳定疗效的主要有 IL、IFN、TNF。司勇锋等^[10]研究发现,鼻咽癌患者放化疗联合应用 IL-2,原发病灶及颈淋巴结转移灶消退率明显高于常规放化疗组($P < 0.05$)。IFN 是最早用于恶性肿瘤治疗的细胞因子,主要由 IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 三类分子及其亚型组成,其生物活性主要有诱导细胞凋亡、抗病毒、细胞生长分化等。研究^[11]证实,IFN- γ 转染的鼻咽癌细胞株 60 d 后未见明显增殖,提示 IFN- γ 诱导细胞分化介导肿瘤休眠。Buehrlen 等^[12]主持的一项多中心临床研究结果显示:接受 IFN- β 联合放化疗的 45 例患者有 43 例肿瘤完全缓解,中位随访 30 个月,无瘤生存率 92.4%,总生存率达 97.1%,治疗的主要副作用:急性毒性主要包括白细胞减少、黏膜炎、恶心,晚期毒性包括听力损失和甲状腺功能减退症。TNF 是由巨噬细胞和单核细胞分泌的一种重要细胞因子,具有抗肿瘤等多种生物活性,包括 IFN- α 、IFN- β 两种。Cui 等^[13]用特制装置收集 20 名健康者和 52 例鼻咽癌患者的鼻咽分泌物,应用放射免疫技术进行 TNF- α 含量测定,结果发现健康对照组鼻咽分泌物中 TNF- α 含量为 (12.95 ± 4.62) pmol/L,肿瘤组为 (33.68 ± 15.13) pmol/L,肿瘤坏死组为 (64.00 ± 11.57) pmol/L;肿瘤组含量明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);肿瘤坏死组含量进一步升高,与肿瘤组比较,差异亦有统计学意义($P < 0.01$)。他们认为鼻咽癌患者鼻咽分泌物中 TNF- α 含量高于正常人,测定鼻咽分泌物中 TNF- α 含量有助于鼻咽癌的诊断。

2.2 鼻咽癌的基因治疗 目前鼻咽癌的基因治疗研究较多的是 p53 基因疗法。p53 基因是目前研究最透彻、结构了解最清晰和功能最强大的一种抑癌基因,人类 p53 基因定位于 17p13.1,长约 20kb,由 11 个外显子和 10 个内含子组成,表达产物为 p53 蛋白,分子量为 53 000 道尔顿,对细胞的生长和分化起重要调节作用。p53 基因具有转录因子的功能,作为细胞周期检查点,使受损细胞阻滞于 G1 期(或 G2 期)并引导细胞凋亡。作为抑癌基因,p53 突变与肿瘤发生有关。在鼻咽癌中,p53 基因的突

变率报道差异较大。国外^[14,15]报道鼻咽癌 p53 发生突变率 < 10%。国内^[16,17]报道鼻咽癌 p53 突变率位于 76.4% ~ 77.8% 之间,明显高于国外。尽管 p53 基因突变率存在较大的差异,但 p53 蛋白在鼻咽癌组织及癌旁组织中的过量表达已成为共识^[18,19],这提示 p53 突变在鼻咽癌发病过程中起一定的作用。实验研究^[20]显示,下调 p53 表达可抑制鼻咽癌细胞株 CNE2 的生长。最近的研究^[21]发现,EB 病毒膜潜伏蛋白(LMP1)通过 TRAF2 促进 p53 泛素化从而破坏 p53 诱导细胞周期阻滞和凋亡,目前已知 LMP1 与鼻咽癌的发生密切相关。目前 p53 基因治疗已经在临床上得到较广泛应用,国外学者 Clayman 等^[22]将 Ad-p53 应用于晚期的局部复发的头颈部鳞癌,方法为瘤体内注射,结果:可评价的 17 例不能行手术切除的头颈癌患者,2 例患者肿瘤消退率 > 50%,6 例患者稳定,9 例患者进展;进一步增加病例进行长期研究,结果显示 p53 基因可有效治疗复发的头颈鳞癌。国内应用 p53 基因治疗鼻咽癌证实临床使用安全,无明显不良反应,肿瘤消退率、总生存率提高,局部复发率、转移率降低,疗效满意^[23~25]。

2.3 鼻咽癌的分子靶向治疗

2.3.1 表皮生长因子受体靶向治疗 表皮生长因子受体(EGFR)是 ERBB 家族成员之一,还包括 ERBB2(HER-2)、ERBB3、ERBB4,分别是原癌基因 C-erbB-1 ~ 4 的表达产物。EGFR 具有酪氨酸激酶活性,是一种重要的跨膜受体。通过免疫组化法分析发现,EGFR 在鼻咽癌患者中呈高表达^[26],并与预后相关。以 EGFR 为靶向的肿瘤治疗主要有以下两种。

2.3.1.1 西妥昔单抗 西妥昔单抗(C-225,商品名:爱必妥)为 IgG1 单克隆抗体,是一种人鼠嵌合型单克隆抗体的重组体,可与人体细胞外 EGFR 特异性结合,从而阻断受体内区域的酪氨酸酶磷酸化,抑制细胞生长,诱导细胞凋亡,并减少基质金属蛋白酶和血管内皮因子的产生,从而抑制肿瘤细胞的生成和转移。2012 年报道的一项关于 C-225 治疗局部晚期的鼻咽癌的 II 期临床试验^[27]表明,接受 C-225 治疗的患者中,有 26 例(87%)患者发生 3 ~ 4 级口咽黏膜炎,其中 10 例(33%)患者需要短期鼻饲;6 例(20%)患者发生 3 级放疗相关的皮炎,3 例(10%)患者发生 3 级 C-225 相关的痤疮样皮疹,这些 3 ~ 4 级的皮肤和黏膜的毒性作用均是可逆的,平均随访 31.8 个月,2 年无进展生存期为 86.5% (95% CI 为

74.3% ~ 98.8%)。对鼻咽癌治疗后复发和远处转移患者,C-225 也显示一定的疗效^[28]。

2.3.1.2 尼妥珠单抗 尼妥珠单抗(商品名:泰欣生),是我国第一个用于治疗恶性肿瘤的功能性单抗药物。研究证实它对鼻咽癌等头颈癌有效。刘学啸等^[29]对 46 例晚期鼻咽癌患者给予尼妥珠单抗联合 TP 方案和仅给予 TP 方案治疗,结果:治疗组 23 例中 CR 率为 43.5%,PR 率为 39.1%,RR 率为 82.6%;对照组 23 例仅接受 TP 方案治疗,CR 率仅为 8.7%,PR 13.0%,RR 为 21.7%,两组 CR、PR、RR 比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗组和对照组主要的毒副反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示尼妥珠单抗联合 TP 方案能进一步提高晚期鼻咽癌患者的治疗效果,且未增加毒副反应。有研究还证实它对鼻咽癌转移灶亦有效,一项观察尼妥珠单抗联合吉西他滨治疗晚期转移性鼻咽癌的近期疗效和不良反应的临床研究^[30]显示:13 例既往接受过多方案化疗的晚期转移性鼻咽癌患者,接受尼妥珠单抗每周 200 mg 静脉滴注;吉西他滨 1 000 mg/m² 静脉滴注,d1、d8,每 3 周重复,结果 13 例患者中,CR 2 例(15.2%),PR 6 例(46.2%),CR + PR 5 例(61.5%),1 年生存率 76.9%;不良反应主要为 I ~ II 度骨髓抑制。

2.3.2 肿瘤血管生成抑制剂治疗 血管生成是一个多步骤复杂过程,需要大量细胞因子参与调控,其中血管内皮生长因子(VEGF)是起核心作用的血管形成正调节因子。VEGF 家族主要包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和 VEGF-E。研究发现 VEGF-A 包含以下两种:血管内皮生长因子受体(VEGFR)-1、VEGFR-2,它们均位于内皮细胞膜上。VEGF-A 刺激内皮细胞的迁移,增殖,浸润,主要是催化新血管形成,增加局部微血管通透性。研究显示,39.5% ~ 45.7% 鼻咽癌表达 VEGF,与鼻咽癌分期有关,而且与总体生存预后不良有关^[31]。贝伐单抗属于单克隆抗体(monoclonal antibodies, MAbs),是直接作用于 VEGF 的人源化单克隆抗体,可与 VEGF-A 结合,阻止与内皮细胞表面的 VEGFR 结合。在各种靶向 VEGF、VEGFR 的血管生成抑制剂中,贝伐单抗(avastin)研究较多,它是一种人源化单克隆抗 VEGF 抗体。Bozec 等^[32]证实贝伐单抗联合放疗对头颈癌细胞有联合抑制作用。大规模的临床前与临床试验肯定了贝伐单抗作为新型靶向抗肿瘤药物应用于鼻咽癌的有效性和安全性^[33]。最近研究还发现,贝伐单抗对复发和转移的头颈癌有效,II

期临床试验显示贝伐单抗联合培美曲塞治疗复发和转移的头颈癌总体有效率为 30%，其中完全缓解率为 5%，疾病控制率为 86%^[34]。不过有学者持不同的意见，一项 II 期临床试验认为贝伐单抗与 5-FU 联合应用并没有使患者受益，不推荐贝伐单抗联合放化疗应用于治疗头颈部鳞癌^[35]。

2.4 鼻咽癌的肿瘤疫苗免疫治疗 肿瘤疫苗 (tumor vaccine) 治疗是肿瘤特异性主动免疫治疗，主要有肿瘤细胞疫苗、肿瘤核酸疫苗、肿瘤多肽疫苗、抗独特型抗体肿瘤疫苗、肿瘤基因工程疫苗和树突状细胞 (DC) 疫苗。Schirmmacher 等^[36]设计了自体病毒修饰的肿瘤细胞疫苗 ATV-NDV，他们认为疫苗可作用于免疫记忆细胞进而促进残留肿瘤细胞凋亡以及维持无瘤患者长期生存。岳惠芬等^[37]将鸡新城疫病毒 IV 系 (newcastle disease virus IV, NDV IV) 活疫苗以喷雾吸入途径接种于家兔，得到了安全、有效的结果之后，再以相同途径接种于放射治疗后的鼻咽癌患者，观察其安全性、免疫学效果和辅助治疗的临床效果，结果显示该疫苗接种于实验动物和肿瘤患者的近期毒副反应都属轻微，未见严重肝肾功能损害；血清均可测出相应的抗体，其几何平均滴度随接种程序的推进而相应升高；鼻咽癌患者接种该疫苗之后，3 年复发率低于对照组 (疫苗组 4.0%，对照组 26.0%)，差异有统计学意义；5 年复发率亦低于对照组 (疫苗组 14.0%，对照组 28.0%)。杜海军等^[38]用 DC 负载 LMP2 多肽激活 CTLs 细胞在体外实验表明能够有效抑制鼻咽癌细胞株生长。Lin 等^[39]用 DC 负载 LMP2 多肽对 16 例鼻咽癌患者进行了临床治疗试验，治疗后有 2 例患者出现肿瘤缩小，有 9 例患者检出对 LMP-2 特异强的 CTLs。由中国疾病预防控制中心 (CDC) 研制的治疗性重组腺病毒 EB 病毒潜伏膜抗原 2 (Ad-LMP2) 疫苗治疗鼻咽癌目前已经完成了 I 期临床试验，试验显示安全性好。

3 结语

目前，有关鼻咽癌的生物治疗有了较大进展，且部分已经应用在临床上，部分还处于临床试验阶段，已有一些令人振奋的研究结果报道；但是还存在大量亟待解决的问题，如稳定疗效、安全性等许多问题需要进一步研究探讨。这些问题的解决，将更有利于生物治疗应用于鼻咽癌临床治疗上，以期提高鼻咽癌的远期疗效。

参考文献

1 Agulnik M, Siu LL. State-of-the-art management of nasopharyngeal

- carcinoma: current and future directions[J]. Br J Cancer, 2005, 92 (5): 799-806.
- 2 曾春林, 孙安涛, 杜娟. 白细胞介素-II 和 LAK 细胞对放疗后鼻咽癌患者细胞免疫功能的影响[J]. 湖南医学, 2000, 17(2): 88-89.
- 3 Tang KF, Chan SH, Loh KS, et al. Increased production of interferon-gamma by tumour infiltrating T lymphocytes in nasopharyngeal carcinoma: indicative of an activated status[J]. Cancer Lett, 1999, 140 (1-2): 93-98.
- 4 Oudejans JJ, Harijadi H, Kummer JA, et al. High numbers of granzyme B/CD8-positive tumour-infiltrating lymphocytes in nasopharyngeal carcinoma biopsies predict rapid fatal outcome in patients treated with curative intent[J]. J Pathol, 2002, 198(4): 468-475.
- 5 Comoli P, Pedrazzoli P, Maccario R, et al. Cell therapy of stage IV nasopharyngeal carcinoma with autologous Epstein-Barr virus-targeted cytotoxic T lymphocytes[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(35): 8942-8949.
- 6 Straathof KC, Bollard CM, Papat U, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with Epstein-Barr virus-specific T lymphocytes[J]. Blood, 2005, 105(5): 1898-1904.
- 7 Li JJ, Gu MF, Pan K, et al. Autologous cytokine-induced killer cell transfusion in combination with gemcitabine plus cisplatin regimen chemotherapy for metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Immunotherapy, 2012, 35(2): 189-195.
- 8 隋军, 李晓江, 张世文. CIK 细胞治疗鼻咽癌的临床研究[J]. 肿瘤学杂志, 2008, 14(1): 35-37.
- 9 方慧云, 程伟民, 李晓玲, 等. DC-CIK 细胞抗鼻咽癌细胞的作用[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(3): 469-470.
- 10 司勇锋, 张政, 周日晶, 等. 白细胞介素-2 在鼻咽癌常规治疗中协同作用的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27(11): 850-851.
- 11 Chou AS, Chen HC, Li CR, et al. Tumor dormancy resulting from subcutaneous injection to SCID mice with cultured nasopharyngeal carcinoma cells is mediated via IFN-gamma induction of a highly differentiated phenotype[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2011, 26 (4): 417-426.
- 12 Buehrlen M, Zwaan CM, Granzen B, et al. Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults[J]. Cancer, 2012, 118(19): 4892-4900.
- 13 Cui D, Zhao Y, Deng Y, et al. Clinical observation of TNF-alpha content in nasopharyngeal secretion of patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi, 2001, 15 (5): 202-203.
- 14 Sun Y, Hegamyer G, Cheng YJ, et al. An infrequent point mutation of the p53 gene in human nasopharyngeal carcinoma[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992, 89(14): 6516-6520.
- 15 Spruck CH, 3rd, Tsai YC, Huang DP, et al. Absence of p53 gene mutations in primary nasopharyngeal carcinomas[J]. Cancer Res, 1992, 52(17): 4787-4790.
- 16 张维彬, 胡少为, 何青莲, 等. PTEN 和突变型 p53 蛋白在鼻咽癌组织中的表达及临床意义[J]. 山东医药, 2009, 49(3): 62-63.

- 17 徐丽娜, 范松青, 李美蓉, 等. 应用组织微阵列技术研究 EB 病毒在鼻咽癌变中的作用[J]. 诊断病理学杂志, 2008, 15(3): 206-210.
- 18 Agaoglu FY, Dizdar Y, Dogan O, et al. P53 overexpression in nasopharyngeal carcinoma[J]. *In Vivo*, 2004, 18(5): 555-560.
- 19 Taweewisit M. Overexpression of p53 and neoplastic cell proliferation in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma[J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2007, 38(1): 136-140.
- 20 Sun Y, Yi H, Yang Y, et al. Functional characterization of p53 in nasopharyngeal carcinoma by stable shRNA expression[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(4): 1017-1027.
- 21 Li L, Li W, Xiao L, et al. Viral oncoprotein LMP1 disrupts p53-induced cell cycle arrest and apoptosis through modulating K63-linked ubiquitination of p53[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(12): 2327-2336.
- 22 Clayman GL, el-Naggar AK, Lippman SM, et al. Adenovirus-mediated p53 gene transfer in patients with advanced recurrent head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(6): 2221-2232.
- 23 陈传本, 潘建基, 徐鹭英. 重组人 p53 腺病毒注射液结合放射治疗鼻咽癌 II 期临床试验观察[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(23): 2033-2035.
- 24 Pan JJ, Zhang SW, Chen CB, et al. Effect of recombinant adenovirus-p53 combined with radiotherapy on long-term prognosis of advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(5): 799-804.
- 25 覃扬达, 翁敬锦, 兰桂萍, 等. p53 基因治疗对鼻咽癌患者局部免疫及疗效的影响[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 26(21): 980-983.
- 26 Cao XJ, Hao JF, Yang XH, et al. Prognostic value of expression of EGFR and nm23 for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(1): 263-271.
- 27 Ma BB, Kam MK, Leung SF, et al. A phase II study of concurrent cetuximab-cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(5): 1287-1292.
- 28 Li GH, Zhu B, Yang F, et al. Use of cetuximab in combination with pulsed reduced dose-rate radiotherapy in a patient with recurrence of nasopharyngeal carcinoma in the neck[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 3(5): 869-872.
- 29 刘学啸, 朱虹. 尼妥珠单抗联合 TP 方案治疗晚期鼻咽癌的临床观察[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(5): 761-763.
- 30 陆颖, 黄海欣, 李桂生. 尼妥珠单抗联合化疗治疗转移性鼻咽癌的研究[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(4): 449-451.
- 31 Segawa Y, Oda Y, Yamamoto H, et al. Close correlation between CXCR4 and VEGF expression and their prognostic implications in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(5): 1197-1202.
- 32 Bozec A, Sudaka A, Fischel JL, et al. Combined effects of bevacizumab with erlotinib and irradiation: a preclinical study on a head and neck cancer orthotopic model[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(1): 93-99.
- 33 Yoo DS, Kirkpatrick JP, Craciunescu O, et al. Prospective trial of synchronous bevacizumab, erlotinib, and concurrent chemoradiation in locally advanced head and neck cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(5): 1404-1414.
- 34 Argiris A, Karamouzis MV, Gooding WE, et al. Phase II trial of pemetrexed and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(9): 1140-1145.
- 35 Salama J, Haraf D, Stenson K, et al. A randomized phase II study of 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy compared with bevacizumab plus 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy for intermediate-stage and T4N0-1 head and neck cancers[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(10): 2304-2309.
- 36 Schirmacher V. Clinical trials of antitumor vaccination with an autologous tumor cell vaccine modified by virus infection: improvement of patient survival based on improved antitumor immune memory[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(6): 587-598.
- 37 岳惠芬, 刘名光, 梁新强, 等. 新城疫病毒 IV 系活疫苗辅助治疗鼻咽癌患者的临床效果观察研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(16): 1219-1221.
- 38 杜海军, 周玲, 左建民, 等. EBV-LMP2 多肽激活的特异性 CTL 抑制同 HLA-I 亚型的鼻咽癌移植瘤形成[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2004, 11(3): 157-160.
- 39 Lin CL, Lo WF, Lee TH, et al. Immunization with Epstein-Barr Virus (EBV) peptide-pulsed dendritic cells induces functional CD8 + T-cell immunity and may lead to tumor regression in patients with EBV-positive nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer res*, 2002, 62(23): 6952-6958.

[收稿日期 2014-05-05][本文编辑 谭毅 韦颖]