

综述

鼻咽癌的免疫与靶向治疗

闫杰成, 彭玲巧, 庄佳丰, 黄静*

(广东医科大学附属肿瘤医院肿瘤科, 湛江 510095)

摘要: 鼻咽癌的发生与EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)密切相关, 当前临床主要运用单纯放疗或同步放化疗对鼻咽癌开展治疗。虽然该方法对放化疗敏感的患者有效, 但是局部晚期或远处转移的鼻咽癌患者预后仍然不佳。随着近年来免疫治疗和分子靶向治疗的发展, 过继性细胞疗法、免疫检查点以及多分子靶向治疗逐渐成为鼻咽癌临床治疗的研究热点。本文就鼻咽癌的免疫治疗和靶向治疗两方面展开综述, 以期对鼻咽癌治疗手段和药物的发展提供一定依据。

关键词: 鼻咽癌; Epstein-Barr病毒; 免疫治疗; 分子靶向治疗

Immune and targeted therapy for nasopharyngeal carcinoma

YAN Jiecheng, PENG Lingqiao, ZHUANG Jiafeng, HUANG Jing*

(Department of Oncology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 510095, China)

Abstract: Nasopharyngeal carcinoma is closely related to Epstein-Barr virus (EBV) and is currently clinically treated with radiotherapy alone or concurrent radiotherapy. Although this approach is effective in patients who are sensitive to radiotherapy, the prognosis for patients with locally advanced or distant metastatic nasopharyngeal cancer remains poor. With the development of immunotherapy and molecular targeting therapy in recent years, peripatetic cell therapy, immune checkpoints and multi-molecular targets and pathways have gradually become hot spots in the clinical treatment of nasopharyngeal carcinoma. This paper reviews the immunotherapy and targeted therapy for nasopharyngeal carcinoma, with a view to provide a basis for the development of therapeutic tools and drugs for nasopharyngeal carcinoma.

Key Words: nasopharyngeal carcinoma; Epstein-Barr virus; immunotherapy; molecularly targeted therapy

鼻咽癌是一种与EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)密切相关的恶性肿瘤, 在中国华南地区及东南亚患病率较高^[1]。国际癌症研究机构的相关数据表明, 每年被诊断为鼻咽癌的患者约有129 000例, 死亡率高达0.8%^[2]。目前, 关于鼻咽癌的治疗方式主要包括单纯放疗或同步放化疗, 且随着放疗技术与化疗方案的不断发展与完善, 通过放疗技术治疗早期鼻咽癌的生存率已达到90%以上^[3,4]。然而, 由于鼻咽癌的局部复发和转移的发生, 放化疗方案仍存在较高的失败率。有研究发

现, 鼻咽癌的靶向和免疫治疗可产生较为持久的临床反应, 具有可以在不破坏机体免疫环境结构和功能的前提下发挥抗肿瘤作用的特点, 可能为鼻咽癌的治疗提供新的前景^[5]。本文总结了目前免疫及生物靶向治疗在鼻咽癌中的研究进展, 以期对开发新的临床有效的鼻咽癌治疗策略提供一定的理论基础。

1 免疫治疗

EB病毒在鼻咽癌的发生与发展过程中具有重

收稿日期: 2022-12-29

第一作者: E-mail: 2201853602@qq.com

*通信作者: E-mail: hj841023@163.com

要作用, 同时也为鼻咽癌的免疫治疗创造了一定的机会。现有的免疫疗法主要通过免疫效应细胞识别抗原, 进而活化和增强机体的免疫系统, 实现对肿瘤细胞的抑制和杀灭, 主要的治疗手段包括过继性细胞疗法、免疫检查点抑制剂和肿瘤疫苗等。

1.1 过继性细胞疗法

过继性细胞疗法又称细胞治疗, 主要指从鼻咽癌患者体内提取具有活性的免疫细胞, 经过体外筛选和扩增, 诱导产生具有高度特异性抗肿瘤活性的免疫细胞, 再将其输入患者体内从而实现抗肿瘤作用^[6], 主要可分为自体淋巴因子激活的杀伤细胞、自体肿瘤浸润性淋巴细胞、自然杀伤细胞、细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)、树突状细胞(dendritic cell, DC)以及细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)等^[7]。

由于T细胞与EB病毒抗原具有高亲和性, 且能在体外高效扩增, 因此在临床实践中的应用较为广泛。Louis等^[8]在Ⅱ期临床试验中使用细胞疗法治疗23例EB病毒阳性的难治性鼻咽癌患者时发现, 接受过继性T细胞疗法的患者EB病毒DNA拷贝数显著降低, CTL细胞数量明显增高, 部分患者对化疗的敏感性也得到了改善, 整个研究队列的总生存率在1年时达到了87%。这提示过继性T细胞疗法对复发或难治性鼻咽癌患者是安全有效的, 并能够带来长期的临床益处。鼻咽癌细胞中的EB病毒可表达四种蛋白质产物, 包括潜伏膜蛋白1(latent membrane protein 1, LMP1)、潜伏膜蛋白2(latent membrane protein 2, LMP2)、核抗原1以及转录的核内小RNA。AdE1-LMP多聚体是一种编码潜伏膜蛋白1、潜伏膜蛋白2和核抗原1相关表位的新型腺病毒载体, 有学者在24名鼻咽癌患者中利用AdE1-LMP多聚体扩增T细胞, 其中有超过70%的患者成功扩增了EB病毒特异性T细胞, 与未接受T细胞治疗的患者相比, 总生存期中位数从220天增加到了523天, 因此AdE1-LMP多聚体的过继免疫治疗有望为鼻咽癌患者提供新的临床治疗策略^[9]。化疗手段结合过继性CTLs治疗在延缓、稳定鼻咽癌进程中也表现出较好的治疗效果。Chia

等^[10]为了评估化疗结合EB病毒-CTL治疗的安全性和有效性, 纳入38例患者开展临床试验, 其中接受化疗联合CTL治疗方案的患者的应答率高达71.4%, 两年和三年总生存率分别为62.9%和37.1%, 显著高于接受PGC-5-FU和PGC方案治疗的患者。更为重要的是, 与PGC组17.7个月和PGC-5-FU组21.4个月相比, GC-CTL治疗组的患者中位总生存率达到了29.9个月, 该研究为化疗联合或不联合CTL治疗的随机临床研究奠定了基础。然而, Wang等^[11]发现, 虽然在经过CTL治疗后, 鼻咽癌患者的2年总生存率达到了60%以上, 但仍有相当一部分患者未能从中获益, 这可能与患者间不同的T细胞受体序列有关。

CIK细胞是人外周血单核细胞在体外诱导获得的一种特异质免疫细胞, 目前已被广泛应用于多种实体肿瘤的治疗中^[12]。在一项病例报道中, 研究者采用传统放化疗联合DC-CIK免疫疗法, 对术后的鼻咽癌患者进行治疗。在跟踪随访的13年间, 患者未出现肿瘤复发或转移, 并且无严重不良反应, 提示了CIK免疫治疗在鼻咽癌中的潜在应用价值^[13]。另有研究通过纳米材料将*TNF-α*基因转入CIK细胞, 从而进一步发挥对鼻咽癌细胞生长的抑制作用^[14]。值得注意的是, 有学者在对比输入CIK细胞治疗联合化疗与单纯性化疗方案对鼻咽癌患者的疗效时发现, 联合CIK细胞与化疗方案治疗患者的总生存期和无进展生存期显著高于单纯性化疗组, 而且在肿瘤侵袭性较强(T3/4)或TNM晚期的鼻咽癌患者中差异更加明显, 这可能得益于CIK细胞治疗与化疗的协同效应。同时, 该研究还发现, CIK细胞治疗是鼻咽癌患者生存的独立预后因素。因此, 化疗结合CIK细胞治疗或许可成为鼻咽癌治疗的一项新选择^[15]。

1.2 免疫检查点抑制剂

免疫检查点分子是T细胞实现其免疫功能所必需的负性免疫调节蛋白。在肿瘤患者体内, 由于T细胞免疫检查点表达增加, 削弱了T细胞靶向肿瘤细胞的免疫功能, 进而导致免疫逃逸现象的发生^[16]。目前, 有关免疫检查点的研究主要集中于细胞程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)、细胞程序性死亡配体1(programmed cell death 1

ligand 1, PD-L1)和细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)等^[17]。

PD-1主要表达于活化的T细胞表面,肿瘤细胞表面的PD-L1在与PD-1结合后实现了对T细胞免疫功能的调控,靶向PD-1/PD-L1已成为转移性头颈鳞状细胞癌的首选治疗方案之一^[18]。卡瑞利珠单抗是一种具有高度亲和力的人源化PD-1抑制剂。有学者在两项 I 期实验中分别研究了卡瑞利珠单抗在复发性或转移性和早期鼻咽癌患者中的诊疗效果,结果发现,卡瑞利珠单抗在治疗复发或转移性鼻咽癌时表现出了安全有效的治疗结果,在22名患者中有20人(91%)获得了总体缓解,且耐受性较好,与吉西他滨和顺铂联用时毒性可控^[19]。派姆单抗作为人源化的抗PD-1单克隆抗体,能够靶向PD-1并有效阻断与配体的结合,2014年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准其用于治疗晚期或不可切除的恶性黑色素瘤^[20]。Hsu等^[21]纳入27名患者展开非随机性、多组别的 I 期临床研究,结果显示,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,免疫相关的3-4级不良事件占比为14.8%。通过评估患者的反应率和不良反应发生情况,派姆单抗被证实在复发或转移性鼻咽癌中具有较好的抗肿瘤活性和安全性。有研究表明,在复发或转移的鼻咽癌患者中,与单纯化疗相比,抗PD-1治疗加上吉西他滨和顺铂的一线治疗方案展现出了更好的治疗效果以及更好的耐受性,因此抗PD-1疗法有望成为该类鼻咽癌患者的治疗新标准^[22]。

CTLA-4又名CD152,是一种具有激活T细胞表达功能的膜蛋白,对T细胞增殖起负调节作用,其中伊匹单抗作为一种抗CTLA-4抗体已获FDA批准应用,被证明对晚期转移性恶性黑色素瘤患者有显著的治疗效果,且拥有较好的安全性^[23]。Fukuda等^[24]在26例鼻咽癌患者中展开研究,评估CTLA-4在鼻咽癌中的表达情况及其治疗的有效性和安全性。通过免疫组化法,研究者在88.4%的病例中观察到CTLA-4的表达,并发现淋巴细胞中CTLA-4的表达程度与EB病毒相关,揭示了CTLA-4的高表达与恶化疾病进展、缩短总生存期之间的紧密关系。目前,相较于细胞免疫治疗,免疫检

查点抑制剂的临床研究更为成熟,应用更加广泛,进一步的 I - III 期试验正在开展中,以明确临床治疗效果,充分确定制剂安全性,并优化药物组合和给药时间,从而为难治性或复发性鼻咽癌的临床治疗提供新的策略^[25]。

1.3 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗又称癌症疫苗,主要通过诱导鼻咽癌患者免疫T细胞的产生,从而发挥杀伤作用,是一种机体主动免疫的过程^[26,27]。树突状细胞具有肿瘤抗原提呈能力,可以显著活化T细胞。EB病毒表达的潜伏膜蛋白2是最近几年新发现的恶性肿瘤相关分子,在恶性肿瘤的发生发展过程中起到重要作用。潜伏膜蛋白2作为CD8⁺ T细胞识别的潜在靶标,在鼻咽癌晚期患者体内表达水平较高,能够诱导CTL反应,常用于抗原激活免疫反应^[28]。Ge等^[29]研究发现,rAd-LMP2疫苗诱导的潜伏膜蛋白2特异性CTL对表达EB病毒-潜伏膜蛋白2的鼻咽癌细胞具有选择性的杀伤作用,其免疫应答反应可能涉及两种独立但互补的途径:穿孔素/颗粒酶以及Fas/FasL通路,这将为基于EB病毒-潜伏膜蛋白2的疫苗开发提供新的参考。有研究发现,树突状细胞疫苗诱导的CTL比肽疫苗多五倍,明显抑制了肿瘤生长,证明树突状细胞疫苗诱导的瘤内CTL具有显著的抗肿瘤能力^[30]。另有研究表明,利用潜伏膜蛋白2脉冲构建的树突状细胞疫苗能够显著活化抗原表位特异性CD8⁺ T细胞应答,对于鼻咽癌的治疗具有潜在的可行性^[31]。Si等^[32]为确定树突状细胞疫苗的剂量,开展了一项 I 期临床试验,试验结果表明,疫苗总体耐受性良好,高剂量的疫苗能够显著提高外周CD3⁺、CD4⁺细胞的数量,并产生有效的抗肿瘤反应,因此研究者建议在 II 期研究中采用高剂量(2×10^{11} vp)试验以进一步明确该疫苗接种的长期效果。

DNA疫苗也能通过编码肿瘤抗原,从而抑制肿瘤的生长和转移。Lin等^[33]通过在C57BL/6J小鼠皮下或尾静脉注射表达LMP1的细胞建立鼻咽癌动物模型,进而应用该模型评估潜伏膜蛋白1疫苗的治疗潜力,结果表明,潜伏膜蛋白1疫苗能明显抑制动物体内的肿瘤生长与转移,这可能与潜伏膜蛋白1疫苗诱导了更多数量的活化CTL和潜伏膜蛋白1特异性T淋巴细胞有关。

2 靶向治疗

靶向治疗药物基于抗体或配体与肿瘤细胞上的靶位特异性结合, 进而阻断下游与癌症发展有关的信号通路^[34]。随着对鼻咽癌发病机制中相关信号通路研究的逐渐深入, 鼻咽癌的靶向治疗方法也得到了长足的发展。

2.1 表皮生长因子受体

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)又名ErbB1和HER1, 是一种存在于细胞表面的 I 型跨膜糖蛋白, 其信号通路如图1所示^[35]。EGFR信号在调节细胞增殖、生长和分化中发挥着重要作用, 其过表达或活性过度增加与恶性肿瘤的发生和发展关系密切^[36]。在鼻咽癌患者中, *EGFR*突变多指向不良的预后^[37]。因此, 作为判断鼻咽癌病程发展的重要指标, EGFR也为晚期或复发的鼻咽癌患者提供了潜在的药物治疗靶点^[38]。

EGFR靶向的相关药物主要有单克隆抗体、EGFR酪氨酸激酶抑制剂以及抗体偶联药物等^[39]。其中, EGFR单克隆抗体已经被广泛应用于临床治疗中, 其中西妥昔单抗、尼妥珠单抗和帕尼单抗等均已获得FDA批准, 在治疗EGFR突变后的鼻咽

癌晚期患者时表现出了较好的临床治疗效果^[40]。西妥昔单抗又名IMC-C225, 是目前临床上较为常用的抗EGFR人鼠嵌合单克隆抗体, 最早于瑞士被批准用于对伊立替康不敏感的结肠癌患者, 能够选择性地与EGFR受体结合, 并竞争性阻断表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和其他配体的结合, 抑制酪氨酸激酶的活性, 阻断细胞内信号的传导, 从而在临床前实验中表现出较为广谱的抗肿瘤活性^[41]。有研究表明, 在局部晚期的鼻咽癌患者中, 联合西妥昔单抗和化疗方案后2年的无进展生存率为86.5%^[42]。此外, 西妥昔单抗可通过结合CD16促进自然杀伤细胞介导的抗体依赖性细胞毒性。研究者在用西妥昔单抗联合自体扩增自然杀伤细胞治疗鼻咽癌患者时发现, 7名受试者中有3名患者的病情较为稳定, 且未出现不可耐受的不良反应, 表明在EGFR阳性鼻咽癌患者中联合西妥昔单抗和自然杀伤细胞治疗具有良好的临床价值^[42]。Schuler等^[43]在评估尼莫曲单抗和一线化疗对中国 III-IV 期鼻咽癌患者的疗效时, 发现接受尼莫曲单抗方案患者的长期生存率显著提高。最近的 I 期非随机临床试验结果显示, 抗体-偶联药物MRG003(包含抗EGFR人源化免疫球蛋白G1单克

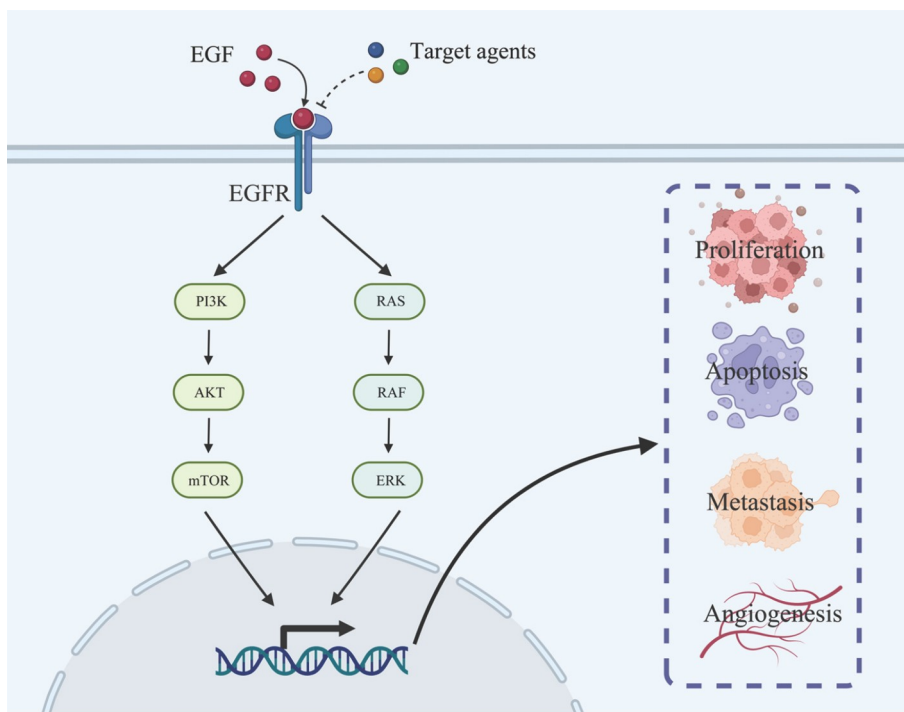


图1 EGFR信号通路

隆抗体)对于EGFR阳性的鼻咽癌患者具有良好的抗肿瘤效果与生物安全性,当剂量为2.5 mg/kg时大多数患者似乎都可以较好地耐受,但是最佳的给药方案以及MRG003的风险和效益比依然需要进一步的研究^[44]。吉非替尼是一种已经上市的EGFR酪氨酸激酶抑制剂,能够通过阻断ATP与EGFR细胞内酪氨酸激酶的结合,阻断信号的传递,实现靶向抑制肿瘤的作用^[45]。虽然有研究表明,吉非替尼在头颈部鳞状细胞癌中可能存在剂量-反应关系^[46],但是在头颈部鳞状细胞癌中观察到的类似剂量-反应关系是否也适用于鼻咽癌患者仍有待进一步的研究探讨。

2.2 血管内皮生长因子受体

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor receptor, VEGF)又称血管通透因子,是一种碱性的二聚体糖蛋白,由血管周围的细胞产生后经旁分泌途径作用于内皮细胞,在许多肿瘤组织中高度表达,并诱导刺激异常肿瘤血管的生成,而新形成的血管通路与肿瘤的生长、转移传播等过程密切相关。在鼻咽癌患者肿瘤组织中,VEGF的表达水平与肿瘤组织的微血管密度呈正相关^[47]。血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)家族信号通路及其相关生理效应如表1和图2所示。

有研究表明,VEGF表达水平较高的鼻咽癌患者对放疗的敏感性相对较低,且预后更差^[40]。抗血管内皮生长因子作为鼻咽癌的潜在治疗手段之一,近年来的相关药物研发进展迅速,发展出了包括VEGF-mAB、VEGF-TKI、重组人血管内皮抑制素等在内的多种靶向药物^[48,49]。目前应用较广的VEGF/VEGFR抑制剂类药物如表2所示。

VEGFR-2又名激酶插入区受体,是VEGFR的亚型之一,主要分布于血管内皮细胞、巨噬细胞和造血干细胞中,能够介导VEGF引起的血管内皮增生、内皮细胞迁移、增加血管通透性等,是

VEGF的主要调控分子,目前已发展出贝伐单抗和雷珠单抗等靶向药物^[50]。贝伐单抗是一种靶向VEGF的人源化单抗,作为美国第一个获批上市的肿瘤血管抑制类药物,于2004年被FDA批准应用于大肠癌的治疗^[51]。Lee等^[52]为了研究化疗联合贝伐单抗治疗局部晚期鼻咽癌的可行性与安全性,招募46名成年晚期鼻咽癌患者,发现给予化疗联合贝伐单抗治疗的患者2年总生存率约为90.9%,证明鼻咽癌患者在标准化疗的基础上联用贝伐单抗是安全有效的,且能在一定程度上延缓病程。

阿帕替尼是一种新型的小分子酪氨酸激酶抑制剂,由我国自主研发,能够高选择性地作用于VEGFR-2受体,对肿瘤生长有着强效的抑制作用,其Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期注册临床试验结果表明,阿帕替尼对于化疗不敏感的晚期胃癌患者具有积极的治疗效果,且毒性可控^[53]。Ruan等^[54]对化疗失败的转移及复发性的18~70岁鼻咽癌患者进行了Ⅱ期研究,共纳入了33名患者,完成了261.2个周期的阿帕替尼治疗,结果表明,阿帕替尼在转移或局部复发鼻咽癌患者中表现出较高的客观反应率和良好的安全效应,然而其与免疫检查点抑制剂或化疗药物联合应用的疗效和安全性有待进一步的实验评估。Liu等^[55]的研究结果显示,单独使用阿帕替尼治疗能够抑制小鼠肿瘤内的血管生成,而在联合放疗后表现出了更强的抗肿瘤效应,这可能与联合治疗能更好地抵抗肿瘤血管生成有关。但是,如何确定阿帕替尼与放疗联用的剂量与时长从而更好地服务临床亟待更多的研究。

重组人血管内皮抑制素注射液又名恩度,是由我国科学家在内皮抑素的基础上添加9个氨基酸制成的抗血管生成药物。目前重组人血管内皮抑制素与化疗联合已经成为国内非小细胞肺癌一线治疗的标准方案之一,其抗肿瘤的作用机制主要为抑制肿瘤组织中血管内皮细胞的增殖。Li等^[56]为

表1 VEGF受体家族及其生理效应

VEGF	受体	细胞效应	生理效应
VEGF-B、VEGF-A	VEGFR-1	造血相关干细胞,单核细胞,巨噬细胞	血细胞的形成
VEGF-E、VEGF-A; VEGF-C、VEGF-D	VEGFR-2	血管内皮细胞	血管生成
VEGF-D、VEGF-C	VEGFR-3	淋巴管内皮细胞	血管和淋巴管的形成

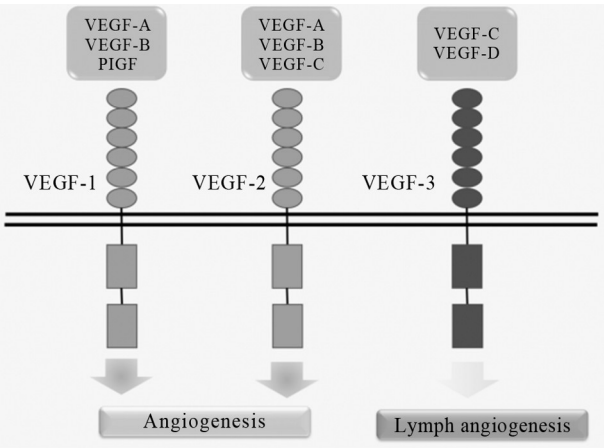


图2 VEGF家族及其受体家族活化与其下游功能

表2 VEGF/VEGFR抑制剂类代表药

类别	代表性药物	特性
单源抗体	贝伐单抗、雷珠单抗	相对分子质量约为170 000，多次静脉给药，间接激活ADCC和CDC作用杀死肿瘤细胞，可能具有免疫原性
口服小分子抑制剂	舒尼替尼、帕唑帕尼、索拉菲尼、阿西替尼、瑞戈非尼	相对分子质量约为500，可以进入细胞发挥作用。肿瘤穿透率和血液清除率高于典型的大分子药物
抗体诱导物	阿昔单抗	靶向多种VEGF配体，以更广泛地抑制血管生成途径和抑制可能的耐药机制

了研究在标准化疗中加入重组人血管内皮抑制素注射液治疗局部晚期鼻咽癌的可行性和安全性，分别对56名患者给予标准化疗联合恩度治疗，58名患者仅给予多西他赛和顺铂化疗。两个周期后接受联合治疗的患者客观反应率较高，而在毒性不良反应方面，两组未表现出明显差异，说明恩度联合化疗的治疗方案安全有效，但该结论仍有待Ⅲ期随机试验验证。恩度可诱导血管正常化，这使肿瘤血管微环境能够暂时正常化，从而有利于抗癌药物渗入到肿瘤组织中，这也解释了恩度联合化疗效果显著的可能原因^[57]。

3 总结与展望

综上所述，鼻咽癌的放化疗虽对部分敏感型患者具有一定的治疗作用，但对于复发和转移性患者仍具有明显的局限性。值得注意的是，免疫和靶向治疗在该领域表现出了巨大的发展前景，

其中过继性免疫治疗、免疫检查点抑制剂和肿瘤疫苗的出现为鼻咽癌的治疗提供了新的发展方向，表皮生长因子、VEGFR抑制剂为肿瘤抑制开拓了更多的靶点通路，贝伐单抗、阿帕替尼、重组人血管内皮抑制素注射液等新药物的出现为攻克复发或转移性鼻咽癌带来了新的希望。尽管目前许多实验仍处于临床前或临床早期阶段，然而众多学者的研究结论仍为鼻咽癌的免疫和靶向治疗的安全性、有效性提供了一定的理论和实验支撑。

鼻咽癌的免疫和分子靶向治疗具有广阔前景，个体化、精准化和生物靶向化正不断成为肿瘤治疗方法发展上的显著特征。如何更精确地定位最佳靶点并在此基础上开发出更加安全有效的药物，正不断成为肿瘤治疗发展道路上的热点和方向。

参考文献

[1] Leong YH, Soon YY, Lee KM, et al. Long-term outcomes after reirradiation in nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: a meta-analysis. *Head Neck*, 2018, 40(3): 622-631

[2] Chen YP, Chan A T, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*, 2019, 394(10192): 64-80

[3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424

[4] Wong KCW, Hui EP, Lo KW, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(11): 679-695

[5] Kang Y, He W, Ren C, et al. Advances in targeted therapy mainly based on signal pathways for nasopharyngeal carcinoma. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 245

[6] Carioli G, Negri E, Kawakita D, et al. Global trends in nasopharyngeal cancer mortality since 1970 and predictions for 2020: focus on low-risk areas. *Int J Cancer*, 2017, 140(10): 2256-2264

[7] Roskoski Jr. R. Small molecule inhibitors targeting the EGFR/ErbB family of protein-tyrosine kinases in human cancers. *Pharmacol Res*, 2019, 139: 395-411

[8] Louis CU, Straathof K, Bollard CM, et al. Adoptive transfer of EBV-specific T cells results in sustained clinical responses in patients with locoregional nasopharyngeal carcinoma. *J Immunother*, 2010, 33(9): 983-990

[9] Smith C, Tsang J, Beagley L, et al. Effective treatment of metastatic forms of Epstein-Barr virus-associated naso-

- pharyngeal carcinoma with a novel adenovirus-based adoptive immunotherapy. *Cancer Res*, 2012, 72(5): 1116-1125
- [10] Chia WK, Wang WW, Teo M, et al. A phase II study evaluating the safety and efficacy of an adenovirus- Δ LMP1-LMP2 transduced dendritic cell vaccine in patients with advanced metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*, 2012, 23(4): 997-1005
- [11] Wang G, Mudgal P, Wang L, et al. TCR repertoire characteristics predict clinical response to adoptive CTL therapy against nasopharyngeal carcinoma. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1955545
- [12] Fayyaz F, Yazdanpanah N, Rezaei N. Cytokine-induced killer cells mediated pathways in the treatment of colorectal cancer. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 41
- [13] Gan YX, Li GH, Ou X, et al. Case report: chemotherapy and radiotherapy combined with DC-CIK for pulmonary and mediastinal metastases from nasopharyngeal carcinoma. *Front Oncol*, 2022, 12: 778643
- [14] Han X, Wang X, Wang L, et al. Inhibition human nasopharyngeal carcinoma cells TNF- α gene transfected cytokine-induced killer cells based on nanomaterial polyphthalamide monoamine dendrimer nanomaterial. *J Nanosci Nanotechnol*, 2020, 20(10): 6133-6139
- [15] Zhao JJ, Zhou S, Chen CL, et al. Clinical effect of adjuvant cytokine-induced killer cells immunotherapy in patients with stage II-IVB nasopharyngeal carcinoma after chemoradiotherapy: a propensity score analysis. *J Cancer*, 2018, 9(22): 4204-4214
- [16] Tang Q, Chen Y, Li X, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers. *Front Immunol*, 2022, 13: 964442
- [17] Steven A, Fisher SA, Robinson BW. Immunotherapy for lung cancer. *Respirology*, 2016, 21(5): 821-833
- [18] Huang PY, Guo SS, Zhang Y, et al. Tumor CTLA-4 overexpression predicts poor survival in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 13060-13068
- [19] Fang W, Yang Y, Ma Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase I trials. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1338-1350
- [20] Wang F, Wei XL, Wang FH, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemo-refractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase Ib/II clinical trial NCT02915432. *Ann Oncol*, 2019, 30(9): 1479-1486
- [21] Hsu C, Lee SH, Ejadi S, et al. 2801 Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with PD-L1-positive nasopharyngeal carcinoma: Interim results from a phase Ib study. *Eur J Cancer*, 2015, 51: S558
- [22] Adkins DR, Haddad RI. Clinical trial data of Anti-PD-1/PD-L1 therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a review. *Cancer Treatment Rev*, 2022, 109: 102428
- [23] Mandal R, Chan TA. Personalized oncology meets immunology: the path toward precision immunotherapy. *Cancer Discov*, 2016, 6(7): 703-713
- [24] Fukuda T, Kamai T, Masuda A, et al. Higher preoperative serum levels of PD-L1 and B7-H4 are associated with invasive and metastatic potential and predictable for poor response to VEGF-targeted therapy and unfavorable prognosis of renal cell carcinoma. *Cancer Med*, 2016, 5(8): 1810-1820
- [25] Masterson L, Howard J, Gonzalez-Cruz J, et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced nasopharyngeal carcinoma: beyond an era of chemoradiation? *Int J Cancer*, 2020, 146(8): 2305-2314
- [26] Mandal R, Chan TA. Personalized oncology meets immunology: the path toward precision immunotherapy. *Cancer Discov*, 2016, 6(7): 703-713
- [27] Lei L, Li J, Liu M, et al. CD40L-adjuvanted DNA vaccine carrying EBV-LMP2 antigen enhances anti-tumor effect in NPC transplantation tumor animal. *Cent Eur J Immunol*, 2018, 43(2): 117-122
- [28] Wolf B, Zimmermann S, Arber C, et al. Safety and tolerability of adoptive cell therapy in cancer. *Drug Saf*, 2019, 42(2): 315-334
- [29] Ge Y, Zhou Z, Wang X, et al. *In vitro* evaluation of the therapeutic effectiveness of EBV-LMP2 recombinant adenovirus vaccine in nasopharyngeal carcinoma. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109626
- [30] Tanaka K, Ito A, Kobayashi T, et al. Intratumoral injection of immature dendritic cells enhances antitumor effect of hyperthermia using magnetic nanoparticles. *Int J Cancer*, 2005, 116(4): 624-633
- [31] Taylor GS, Steven NM. Therapeutic vaccination strategies to treat nasopharyngeal carcinoma. *Chin Clin Oncol*, 2016, 5(2): 23
- [32] Si Y, Deng Z, Lan G, et al. The safety and immunological effects of rAd5-EBV-LMP2 vaccine in nasopharyngeal carcinoma patients: a phase I clinical trial and two-year follow-up. *Chem Pharm Bull*, 2016, 64(8): 1118-1123
- [33] Lin MC, Lin YC, Chen ST, et al. Therapeutic vaccine targeting Epstein-Barr virus latent protein, LMP1, suppresses LMP1-expressing tumor growth and metastasis *in vivo*. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 18
- [34] Chen X, Liang R, Zhu X. Anti-EGFR therapies in nasopharyngeal carcinoma. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110649

- [35] Peng L, Liu ZL, Xu C, et al. The efficacy and safety of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in nasopharyngeal carcinoma: literature-based meta-analyses. *J Cancer*, 2018, 9(23): 4510-4520
- [36] Levantini E, Maroni G, Del Re M, et al. EGFR signaling pathway as therapeutic target in human cancers. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 253-275
- [37] Shen J, Sun C, Zhou M, et al. Combination treatment with cetuximab in advanced nasopharyngeal carcinoma patients: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 2477-2494
- [38] Bossi P, Locati L, Licitra L. Emerging tyrosine kinase inhibitors for head and neck cancer. *Expert Opin Emerging Drugs*, 2013, 18(4): 445-459
- [39] Ramani S, Samant S, Manohar SM. The story of EGFR: from signaling pathways to a potent anticancer target. *Future Medicinal Chem*, 2022, 14(17): 1267-1288
- [40] Hu Y, E H, Yu X, et al. Correlation of quantitative parameters of magnetic resonance perfusion-weighted imaging with vascular endothelial growth factor, microvessel density and hypoxia-inducible factor-1 α in nasopharyngeal carcinoma: evaluation on radiosensitivity study. *Clin Otolaryngol*, 2018, 43(2): 425-433
- [41] Ma BBY, Kam MKM, Leung SF, et al. A phase II study of concurrent cetuximab-cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*, 2012, 23(5): 1287-1292
- [42] Wang Z, Mei Q, Li JB, et al. The long-term survival of patients with III-IVb stage nasopharyngeal carcinoma treated with IMRT with or without Nimotuzumab: a propensity score-matched analysis. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1122
- [43] Schuler M, Tan EH, O'Byrne K, et al. First-line afatinib vs gefitinib for patients with EGFR mutation-positive NSCLC (LUX-Lung 7): impact of afatinib dose adjustment and analysis of mode of initial progression for patients who continued treatment beyond progression. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(6): 1569-1579
- [44] Qiu MZ, Zhang Y, Guo Y, et al. Evaluation of safety of treatment with anti-epidermal growth factor receptor antibody drug conjugate MRG003 in patients with advanced solid tumors. *JAMA Oncol*, 2022, 8(7): 1042-1046
- [45] Chua DTT, Wei WI, Wong MP, et al. Phase II study of gefitinib for the treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*, 2008, 30(7): 863-867
- [46] Cohen EEW, Rosen F, Stadler WM, et al. Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*, 2003, 21(10): 1980-1987
- [47] Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 325-340
- [48] Peng QX, Han YW, Zhang YL, et al. Apatinib inhibits VEGFR-2 and angiogenesis in an *in vivo* murine model of nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 52813-52822
- [49] Jin J, Du J, Wu Y. Apatinib monotherapy for advanced VEGFR-2-negative nasopharyngeal carcinoma. *Medicine*, 2019, 98(1): e13491
- [50] Jin T, Li B, Chen XZ. A phase II trial of Endostar combined with gemcitabine and cisplatin chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma (NCT01612286). *Oncol Res*, 2014, 21(6): 317-323
- [51] Kang M, Wang F, Liao X, et al. Intensity-modulated radiotherapy combined with endostar has similar efficacy but weaker acute adverse reactions than IMRT combined with chemotherapy in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Medicine*, 2018, 97(25): e11118
- [52] Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): 172-180
- [53] Zhou T, Yang Y, Ma S, et al. Bevacizumab versus placebo in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase II trial. *ESMO Open*, 2021, 6(6): 100313
- [54] Ruan X, Liang J, Pan Y, et al. Apatinib for the treatment of metastatic or locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma after failure of chemotherapy: a multicenter, single-arm, prospective phase 2 study. *Cancer*, 2021, 127(17): 3163-3171
- [55] Liu S, Wu F, Zhang Y, et al. Apatinib combined with radiotherapy enhances antitumor effects in an *in vivo* nasopharyngeal carcinoma model. *Cancer Control*, 2020, 27(1): 1073274820922553
- [56] Li Y, Tian Y, Jin F, et al. A phase II multicenter randomized controlled trial to compare standard chemoradiation with or without recombinant human endostatin injection (Endostar) therapy for the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term outcomes update. *Curr Problems Cancer*, 2020, 44(1): 100492
- [57] Chen Z, Xu XH. Combining antiangiogenic therapy and radiation in nasopharyngeal carcinoma. *Saudi Med J*, 2015, 36(6): 659-664