

2017年度头颈部肿瘤研究进展

郑登云, 管吉林

(广东省人民医院肿瘤中心头颈肿瘤内科、广东省医学科学院, 广州 510080)

[关键词] 头颈肿瘤; 研究进展; 临床试验

[中图分类号] R739.91

[文献标识码] A

DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2018.01.008

2017 Clinical Advances in Head and Neck Neoplasms//
ZHENG Deng-yun, GUAN Ji-lin

Key words: head and neck neoplasms; research advance;
clinical trial

Authors' address: Department of Head and Neck Oncology,
Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical
Sciences, Guangzhou 510080, China

2017年头颈部肿瘤研究进展迅速,特别在肿瘤标志物及新的治疗策略方面取得了较大进展,现就过去一年里头颈部肿瘤已发表的相关文献及国际学术会议报道的重要研究进展做一综述。

1 鼻咽癌的研究进展

1.1 EBV-DNA对无症状人群鼻咽癌的筛查

一项前瞻性研究,采用血浆EBV-DNA检测,对无鼻咽癌症状的人群进行鼻咽癌的早期筛查。共筛查了20 174名参与者。1 112名(5.5%)参与者血浆标本中检测到EBV-DNA,其中309例(1.5%)重复检测EBV-DAN阳性。这309例中300例行鼻咽镜活检,275例行鼻咽镜活检和鼻咽磁共振检查,最终34人确诊鼻咽癌。仅有1名血浆标本中EBV-DNA阴性参与者在检测后1年内发生鼻咽癌。血浆循环EBV-DNA用于鼻咽癌筛查,敏感性和特异性分别为97.1%和98.6%。血浆循环EBV-DNA检测对于鼻咽癌的早期筛查具有重要价值^[1]。

1.2 新辅助化疗在局部晚期鼻咽癌的作用

一项多中心、随机、Ⅲ期临床研究比较了局部晚期鼻咽癌诱导化疗联合同期放化疗对比单纯同

期放化疗的疗效。该研究对T4或N2~N3期的局部晚期鼻咽癌患者开展2疗程DDP+氟尿嘧啶方案诱导化疗联合DDP同期化放疗对比单纯DDP同期化放疗,共476例患者纳入研究。研究显示,相对于单纯同期化放疗,DDP+氟尿嘧啶诱导化疗联合同期放化疗显示出较高的无进展生存率(82% vs. 74.1%, $P=0.028$)及无远处转移生存率(86.0% vs. 82.0%, $P=0.056$)。从不良反应上来看,DDP+氟尿嘧啶诱导化疗组3~4级的中性粒细胞降低率为16%,高于单纯同期放化疗组^[2]。新辅助化疗在局部晚期鼻咽癌有重要的作用。

1.3 局部晚期鼻咽癌放疗同步化疗药物的使用

临床上常用的顺铂同期放化疗方案有两种:一是放疗期间每3周1次的大剂量化疗,二是放疗期间每周1次的小剂量化疗。一项随机、对照、多中心Ⅲ期临床试验,比较了这两种同期放化疗方式的长期生存率、毒副反应以及生活质量。有526例患者入组研究,尽管两组之间的疗效无明显差异(总反应率:每周化疗组98.9% vs. 每3周化疗组99.6%, $P=0.624$; 2年无疾病生存率:每周化疗组92% vs. 每3周化疗组88.3%, 风险比1.056, 95%可信区间0.58~1.92),然而研究发现,每周顺铂低剂量方案产生的3~4度血液毒性较重(3~4度中性粒细胞减少:每周化疗组24.8% vs. 每3周化疗组15.9%, $P=0.015$; 3~4度血小板减少:每周化疗组5.2% vs. 每3周化疗组1.1%, $P=0.01$)^[3]。研究表明,对于局部晚期鼻咽癌,推荐使用每3周顺铂方案同步化疗。

1.4 复发/转移鼻咽癌的治疗

一项多中心Ⅱ期临床研究对于根治性放疗后转移性的鼻咽癌患者采用尼妥珠单抗联合顺铂和氟尿嘧啶治疗,共入组35例患者,每3周重复直至病情进展或不可接受的毒性或最多6个周期,后续以尼妥珠单抗单药治疗直至病情进展。研究结果显示,中位无进展生存时间为6.47个月,中位总生存时间为11.01个月。因此尼妥珠单抗联合顺铂

[作者简介] 郑登云(1958-),男,广东茂名,主任医师,主要研究方向为头颈部肿瘤的综合治疗。

和氟尿嘧啶对根治性放疗后转移性鼻咽癌的疗效良好,并已达到可接受的安全水平,有必要进行Ⅲ期临床试验进一步研究^[4]。

KEYNOTE-028 研究探讨 Pembrolizumab 在 PD-L1 阳性鼻咽癌患者中的安全性和抗肿瘤活性。KEYNOTE-028 研究是一项非随机、多中心 I B 期临床试验,纳入 27 例不能手术或远处转移、标准治疗失败的 PD-L1 表达阳性的鼻咽癌患者。Pembrolizumab 10 mg/kg 2 周 1 次,治疗时长为 2 年或因肿瘤进展、不能耐受毒性终止治疗。中位随访时间 20 个月,总体客观反应率 25.9%。与药物相关的不良事件主要包括:皮疹(25.9%),瘙痒(25.9%),疼痛(22.2%),甲状腺功能减退(18.5%)和疲劳(18.5%)。发生≥3 级药物相关不良事件 8 例(29.6%),其中 1 例与药物相关的死亡(败血症)^[5]。尽管如此,免疫治疗在鼻咽癌治疗的前景仍然值得期待。

2 非鼻咽癌的头颈部肿瘤研究进展

2.1 局部晚期头颈部肿瘤同期放化疗中化疗方案的使用

一项Ⅲ期随机研究比较了单周顺铂或者 3 周顺铂用于接受同期放化疗的局部晚期头颈癌的疗效。该项研究共入组了 300 例患者,单周顺铂用法为 30 mg/m²,3 周顺铂用法为 100 mg/m²。中位随访时间 20 个月,2 年局部复发率单周顺铂方案组显著高于 3 周顺铂方案组(单周顺铂方案组 42.2% vs. 3 周顺铂方案组 29.6%, $P=0.035$);需要住院治疗的 3 级以上的不良反应尤其是骨髓抑制的比例在 3 周顺铂组显著低于单周顺铂组(单周顺铂方案组 30.7% vs. 3 周顺铂方案组 14%, $P=0.001$)^[5]。局部晚期头颈部肿瘤推荐使用 3 周顺铂同步放化疗^[6]。

2.2 放疗方式在局部晚期头颈肿瘤的作用

一项汇集了 33 个临床研究、11 423 例患者的荟萃分析比较了常规分割放疗与加速分割放疗的疗效^[7],研究结果显示,加速分割放疗有较好的总生存率(5 年和 10 年总生存率分别提高 8.1% 和 3.9%,风险比 0.83,95% 可信区间 0.74~0.92)。该研究同时比较了加速分割与常规分割放疗联合同期化疗的疗效,共 989 例患者。与常规同期放化疗比较,加速分割放疗的总生存率较低(5 年和 10 年总生存率分别下降 5.8% 和 5.1%,风险比 1.22,95% 可信区间 1.02~1.42)。加速分割放疗联合同步化疗与常规同期放化疗的疗效仍有待进一步研究。

2.3 复发/转移头颈部肿瘤的治疗

2.3.1 抗血管生成治疗

复发或转移性头颈部鳞癌的预后差,治疗标准仍然是以铂类为主的化疗联合西妥昔单抗。一项Ⅲ期随机对照研究比较了贝伐单抗联合含铂双药化疗和铂类双药化疗在复发或转移性头颈部鳞癌的疗效。403 例患者随机分组接受多西紫杉醇联合卡铂化疗和化疗联合贝伐单抗。研究显示,贝伐单抗联合化疗能提高总反应率(多西紫杉醇联合卡铂化疗组 25% vs. 化疗联合贝伐单抗组 36%, $P=0.013$)和无进展生存期(多西紫杉醇联合卡铂化疗组 4.4 个月 vs. 化疗联合贝伐单抗组 6.1 个月, $P=0.0012$),但总生存期无差异(多西紫杉醇联合卡铂化疗组 11 个月 vs. 化疗联合贝伐单抗组 12.6 个月, $P=0.13$)^[8]。

2.3.2 免疫治疗

今年《J Clin Oncol》杂志报道了 Pembrolizumab 治疗顺铂联合西妥昔单抗治疗后复发的头颈癌患者的一项单臂Ⅱ期临床试验(KEYNOTE-055 研究)的结果,171 例患者中 75% 接受了>2 线化疗,PD-L1 阳性患者占 82%、人乳头状瘤病毒(human papillomavirus,HPV)阳性患者占 22%。109 例(64%)患者发生治疗相关不良事件,3 级以上不良事件 26 例(15%),其中包括 7 例(4%)中断治疗、1 例死亡。中位随访时间 8 个月(2~12 个月),总体有效率为 16%,中位无进展生存期为 2.1 个月,中位总生存期为 8 个月^[9]。

2.3.3 PI3K 抑制剂

复发/头颈部肿瘤二线治疗以化疗为主,缺乏标准方案。一项多中心的Ⅱ期临床试验对比了化疗(紫杉醇组)和化疗联合 PI3K 抑制剂(Buparlisib)的疗效。研究显示化疗联合 Buparlisib 能改善无进展生存期(紫杉醇组 3.5 个月 vs. 联合组 4.6 个月, $P=0.011$),总生存期为 10.4 个月,与既往一线治疗(氟尿嘧啶+顺铂及西妥昔单抗)的 10.1 个月相似,Buparlisib 在头颈部肿瘤的治疗前景值得期待^[10]。

[参 考 文 献]

- [1] CHAN K, WOO J K S, KING A, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(6): 513-522.
- [2] CHEN M Y, CAO S M, YANG Q, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (NCRT+CCRT) versus CCRT alone in locoregionally advanced

(下转第 28 页)

4 DEB-TACE 前景展望

在载药微球方面,可视化DC-Bead和各种可降解DC-Bead蓬勃发展。在承载药物方面,有学者提出不同于传统载药化疗的方案,利用微球加载和释放 Vandetanib 等小分子多酪氨酸激酶抑制剂(MTKi)、舒尼替尼或特异性抗血管内皮生长因子抗体贝伐珠单抗,可以发挥抗血管生成和抗增殖作用,有效地抵抗栓塞后的不良影响^[9]。总之,随着国内外关于载药微球的研究的不断深入,DEB-TACE必将在中晚期HCC临床治疗中扮演愈来愈重要的角色。

【参 考 文 献】

- [1] FUCHS K, DURAN R, DENYS A, et al. Drug - eluting embolic microspheres for local drug delivery—State of the art [J]. *J Control Release*, 2017, 262: 127-138.
- [2] LEE M, CHUNG J W, LEE KH, et al. Korean multicenter registry of transcatheter arterial chemoembolization with drug-eluting embolic agents for nodular hepatocellular carcinomas: Six-month outcome analysis [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(4): 502-512.
- [3] LUZ J H, LUZ P M, MARTIN H S, et al. DEB TACE for intermediate and advanced HCC - Initial experience in a Brazilian Cancer Center [J]. *Cancer Imaging*, 2017, 17(1): 5.
- [4] SUN J, ZHOU G, ZHANG Y, et al. Chemoembolization of

liver cancer with drug-loading microsphere 50-100 μm [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3): 5392-5399.

- [5] CHEN P, YUAN P, CHEN B, et al. Evaluation of drug - eluting beads versus conventional transcatheter arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017, 41(1): 75-85.
- [6] LEE Y K, JUNG K S, KIM D Y, et al. Conventional versus drug - eluting beads chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Emphasis on the impact of tumor size [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(2): 487-496.
- [7] MORIMOTO M, KOBAYASHI S, MORIYA S, et al. Short-term efficacy of transarterial chemoembolization with Epirubicin-loaded superabsorbent polymer microspheres for hepatocellular carcinoma: Comparison with conventional transarterial chemoembolization [J]. *Abdom Radiol*, 2017, 42(2): 612-619.
- [8] LEE S, KIM K M, LEE S J, et al. Hepatic arterial damage after transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: Comparison of drug - eluting bead and conventional chemoembolization in a retrospective controlled study [J]. *Acta Radiol*, 2017, 58(2): 131-139.
- [9] HAGAN A, PHILLIPS G J, MACFARLANE W M, et al. Preparation and characterisation of Vandetanib - eluting radiopaque beads for locoregional treatment of hepatic malignancies [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 101: 22-30.

[收稿日期] 2018-02-02

(上接第25页)

- nasopharyngeal carcinoma: A phase III multicentre randomised controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (Suppl): Abstr 6005.
- [3] LIANG H, XIA W X, LV X, et al. Comparison of concurrent chemoradiotherapy with 3-weekly versus weekly Cisplatin in patients with local - regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase 3 multicentre randomised controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (Suppl): Abstr 6006.
- [4] ZHAO C, MIAO J J, SHEN G Z, et al. Nimotuzumab combined with Cisplatin plus Fluorouracil chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma after radical radiotherapy: A multicentre, open-label, phase II clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (Suppl): Abstr 6028.
- [5] OTT P A, BANG Y J, BERTON-RIGAUD D, et al. Safety and antitumor activity of Pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1-positive endometrial cancer: Results from the KEYNOTE-028 study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (22): 2535-25410.
- [6] NORONHA V, JOSHI A, PATIL V M, et al. Phase III randomized trial comparing weekly versus three - weekly (W3W) Cisplatin in patients receiving chemoradiation for locally advanced head and neck cancer [J]. *J Clin Oncol*,

2017, 35(Suppl 15): Abstr 6007.

- [7] LACAS B, BOURHIS J, OVERGAARD J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): An updated meta - analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1221-1237.
- [8] ARGIRIS A, LI S, SAVVIDES P, et al. Phase III randomized trial of chemotherapy with or without Bevacizumab (B) in patients (pts) with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/MSCHN): Survival analysis of E1305, an ECOG-ACRIN cancer research group trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (Suppl): Abstr 6000.
- [9] BAUML J, SEIWERT T Y, PFISTER D G, et al. Pembrolizumab for Platinum - and Cetuximab - refractory head and neck cancer: Results from a single-arm, phase ii study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(14): 1542-1549.
- [10] SOULIÈRES D, FAIVRE S, MESÍA R, et al. Buparlisib and Paclitaxel in patients with platinum - pretreated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (BERIL-1): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): 323-335.

[收稿日期] 2018-01-11