

2014年局部晚期头颈部鳞癌内科治疗进展

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] 头颈部鳞癌; 治疗进展; 临床试验

[中图分类号] R739.91

[文献标识码] A

DOI:10.3969/j.issn.1671-5144.2015.01.005

2014 Clinical Advances in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma//ZHENG Deng-yun, GUAN Ji-lin

Key words: head and neck squamous cell carcinoma; research advance; clinical trial

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

头颈部鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是第6位常见的恶性肿瘤,但大部分患者在就诊时肿瘤已经处于局部晚期。近年来,局部晚期头颈部鳞癌(locally advanced head and neck squamous cell carcinoma, LASCCHN)的治疗方式发生了很大的变化,由传统的单一手术治疗转变为以手术为主、联合放疗以及化疗等治疗手段的多学科综合治疗。目前内科治疗方面的研究多数集中在同步化放疗、诱导化疗、姑息治疗及寻找新的有效药物,并且取得了较大的进展。

1 同步化放疗的治疗进展

术后辅助同步化放疗是具有不良预后因素的HNSCC患者的标准治疗方案,而铂类是同步化放疗中公认的有效药物。但目前LASCCHN的疗效还不尽人意,因此,靶向药物是近年的研究热点。一项Ⅰ期研究入组69例LASCCHN患者接受西妥昔单抗联合顺铂同步化放疗后,中位无进展生存(progression-free survival, PFS)期为19.4个月,2年PFS率为47%,2年总生存率(overall survival, OS)

为66%,反应率(response rate, RR)为66.7%,为LASCCHN治疗提供了新的治疗模式选择^[1]。美国RTOG-0234研究共纳入238例具有术后预后不良因素的Ⅱ/Ⅲ期HNSCC患者^[2],中位随访时间4.4年,患者术后接受西妥昔单抗联合顺铂或多西紫杉醇同步放疗,2年OS分别为57%和66%,结果无病生存率(disease-free survival, DFS)与RTOG-9501相似,无病生存失败率分别减少24%和31%。不良反应方面,3/4级骨髓抑制率分别为28%和14%,黏膜炎发生率分别为56%和54%。具有术后不良预后因素的HNSCC患者进行术后辅助同步化放疗联合西妥昔单抗是可行的,多西紫杉醇同步化放疗联合西妥昔单抗可以提高DFS和OS,相关Ⅲ期临床研究正在进行。

2 诱导化疗的研究进展

LASCCHN有较高的疾病复发及远处转移风险,为了提高疗效,诱导化疗已在临床广泛应用。尽管诱导化疗有较高的临床缓解率,但能否转变为生存的获益目前尚存在争议。学者们为此进行了多项研究。Cohen等进行了一项Ⅰ期临床试验^[3],该试验入组了285例N2/N3 LASCCHN患者,随机接受同步放化疗或诱导化疗+同步放化疗。主要终点指标为OS,次要终点指标为DFS和无复发生存率。研究结果显示:两组间OS、DFS及无复发生存率的差异均没有统计学意义($P=0.68$ 、 0.37 及 0.16)。

2014年ASCO报道了一项2×2析因设计的研究结果^[4]。共入组包括口腔癌、口咽癌、下咽癌的LASCCHN患者(Ⅱ/Ⅲ期)421例,ECOG PS评分0/1分,随机分为四组。A1组:CRT(顺铂/5氟尿嘧啶×2同步标准分阶段放疗),A2组:CET/放疗,B1组:3周期TPF化疗序贯上述方案CRT,B2组:3周期TPF化疗序贯上述方案CET/RT。结果:其中207例属于诱导化疗组,208例属无诱导化疗组,

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

至 2014 年 3 月, 中位随访时间为 41.3 个月, 243 例观察到 PFS, 201 例死亡。诱导化疗组影像学完全缓解 (complete response, CR) 率为 43.5%, 同步组为 28%, $P=0.002$ 。诱导化疗组中位 PFS 为 29.7 个月, 同步组为 18.5 个月, 3 年 PFS 率分别为 46.8% 和 36.7% [风险比 (hazard ratio, HR) 0.73, 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 0.57~0.94, $P=0.015$]。诱导化疗组中位 OS 为 53.7 个月, 同步组为 30.3 个月, 3 年 OS 分别为 57.6% 和 45.7% (HR 0.72, 95%CI 0.55~0.96, $P=0.025$)。结果提示 TPF 诱导化疗序贯 CRT 或 CET/RT 显著提高了 HNSCC 患者的 PFS 和 OS。

另一项 E2303 研究发表在 2014 年 10 月 Ann Oncol 上^[5]。该研究评估了西妥昔单抗+紫杉醇+卡铂作为诱导化疗和放疗同步化疗的疗效。可切除的 / 期 HNSCC 患者接受诱导化疗, 其中 63 例符合条件。90% 的患者完成了放化疗, 24 例 (59%) 病理学评价 CR, 3 年 OS 和无事件生存率分别为 78% 和 55%。23 例 (37%) 疾病进展, 其中 10 例 (16%) 仅局部, 5 例 (8%) 区域性, 2 例 (3%) 局部和区域性, 5 例 (8%) 远处转移。研究结果提示, 靶向治疗联合诱导化疗对于 LASCCHN 有一定的疗效。

综上所述, 对于 LASCCHN 患者, 诱导化疗能否提高总生存仍有争议, 诱导化疗不失为一个好的选择, 但不推荐作为常规的治疗方式。

3 姑息治疗研究进展

目前各类指南推荐顺铂为主的化疗作为复发和/或转移 HNSCC 的标准治疗方案。但对于初期化疗后发生进展的复发/转移性头颈部肿瘤, 可选择的治疗方案有限并且疗效不佳。Sosa 等^[6]评估紫杉醇+西妥昔单抗每周方案作为二线化疗的有效性。已明确初期治疗后发生进展的 HNSCC 患者被纳入研究, 主要分析指标为 OS 和 PFS。2008-2011 年, 连续治疗 33 例患者。CR 为 55%, 中位缓解时间为 5.0 个月 (95%CI 3.3~11.1 个月)。中位 PFS 为 4.0 个月 (95%CI 2.9~5.0 个月), 中位 OS 为 10.0 个月 (95%CI 7.9~12.0 个月)。最常见的不良反应为痤疮样皮疹/毛囊炎和慢性贫血。结果提示, 紫杉醇+西妥昔单抗每周方案是晚期头颈部肿瘤患者在以铂类为基础的化疗失败后一个很有前景的治疗选择。而另一项名为 ADVANTAGE 的 期临床研究将 182 例复发/转移 HNSCC 患者随机分为三组, 分别接受西

抗、西仑吉肽 2 周联合顺铂/5 氟尿嘧啶化疗+西妥昔单抗和顺铂/5 氟尿嘧啶化疗+西妥昔单抗治疗, 结果显示三组的中位 PFS 分别为 6.4 个月、5.6 个月和 5.7 个月, 差异无统计学意义^[7]。

4 展 望

2014 年报道的 LASCCHN 研究主要集中在诱导化疗和同步化放疗方面, 并且大多是一些小样本量或 期临床研究。所有的阳性结果均与分子靶向药物治疗有关。在未来的一段时间内, 进行大宗病例多中心随机对照研究和针对多个靶点的药物开发、寻找更加个性化治疗方案将是研究重点。

[参 考 文 献]

- [1] Egloff AM, Lee JW, Langer CJ, et al. Phase study of Cetuximab in combination with Cisplatin and radiation in unresectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E3303 [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(19): 5041-5051.
- [2] Harari PM, Harris J, Kies M, et al. Postoperative chemoradiotherapy and Cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234 [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(23): 2486-2495.
- [3] Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M et al. Phase randomized trial of induction chemotherapy in patients with N3 or N3 locally advanced head and neck cancer [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(25): 2735-2743.
- [4] Maria GG. Concomitant chemoradiation (CRT) or Cetuximab/RT (CET/RT) versus induction Docetaxel/Cisplatin/5-Fluorouracil (TPF) followed by CRT or CET/RT in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LASCCHN). A randomized phase factorial study (NCT01086826) [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(15s): Abstr 6004.
- [5] Wanebo HJ, Lee J, Burtness BA, et al. Induction Cetuximab, Paclitaxel, and Carboplatin followed by chemoradiation with Cetuximab, Paclitaxel, and Carboplatin for stage / head and neck squamous cancer: A phase ECOG-ACRIN trial (E2303) [J]. Ann Oncol, 2014, 25(10): 2036-2041.
- [6] Sosa AE, Grau JJ, Feliz L, et al. Outcome of patients treated with palliative weekly Paclitaxel plus Cetuximab in recurrent head and neck cancer after failure of platinum-based therapy [J]. Eur Arc Otorhinolaryngol, 2014, 271(2): 373-378.
- [7] Vermorken JB, Peyrade F, Krauss J, et al. Cisplatin, 5-Fuorouracil, and Cetuximab (PFE) with or without Cilengitide in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Results of the randomized phase / ADVANTAGE trial (phase part) [J]. Ann Oncol, 2014, 25(3): 682-688.

[收稿日期] 2015-01-22