

转移性鼻咽癌的化疗进展

熊新拓¹ 向志碧^{2*} 彭小宁¹

1 吉首大学医学院 2 湘西土家族苗族自治州人民医院

DOI:10.12238/bmtr.v4i2.4999

[摘要] 鼻咽癌发病率占头颈部恶性肿瘤第一位,对放化疗敏感。随着精准放疗技术及综合治疗模式开展,鼻咽癌预后明显提高。但转移性鼻咽癌预后差,成为鼻咽癌治疗难点。全身化疗是转移性鼻咽癌最基本的有效治疗方式。常用铂类为基础的联合方案,其中PF方案是最经典的一线化疗方案,近年研究显示GP方案化疗疗效优于传统方案,延长了生存期,TP方案也是一线优化推荐;维持化疗在转移性鼻咽癌中也发挥了重要作用,可控制疾病进展;一线及维持化疗失败后转移性鼻咽癌,二线及后线化疗是一种补救治疗,改善患者生存质量。随着分子靶向及免疫治疗在各种实体瘤深入研究,它们与化疗的联合治疗鼻咽癌也已成为新的研究方向,但化疗仍然是转移性鼻咽癌治疗的基石。

[关键词] 转移性鼻咽癌; 化疗; 一线化疗; 维持化疗; 二线及后线化疗

中图分类号: R739.6 **文献标识码:** A

Progress in chemotherapy of metastatic nasopharyngeal carcinoma

Xintuo Xiong¹ Zhibi Xiang^{2*} Xiaoning Peng¹

1 Jishou University School of Medicine

2 Xiangxi Tujia and Miao Autonomous Prefecture People's Hospital

[Abstract] The incidence of nasopharyngeal carcinoma ranks first among head and neck malignant tumors, and it is sensitive to radiotherapy and chemotherapy. With the development of precision radiotherapy technology and comprehensive treatment mode, the prognosis of nasopharyngeal carcinoma has been improved significantly. However, the prognosis of metastatic nasopharyngeal carcinoma is poor, making it difficult to treat nasopharyngeal carcinoma. Systemic chemotherapy is the most basic and effective treatment for metastatic nasopharyngeal carcinoma. Platinum-based combination regimens are commonly used, among which PF is the most classical first-line chemotherapy regimens. In recent years, the studies have shown that GP regimens have better chemotherapy efficacy than traditional regimens and prolong survival. TP regimens are also recommended for first-line optimization. Maintenance chemotherapy also plays an important role in metastatic nasopharyngeal carcinoma and can control disease progression; Metastatic nasopharyngeal carcinoma after failure of first-line and maintenance chemotherapy, second-line and posterior line chemotherapy is a remedial treatment that improves the quality of life of patients. With the in-depth study of molecular targeting and immunotherapy in various solid tumors, their combination with chemotherapy in the treatment of NPC has become a new research direction, but chemotherapy is still the cornerstone of the treatment of metastatic NPC.

[Keywords] Metastatic nasopharyngeal carcinoma; Chemotherapy; First-line chemotherapy; Maintenance chemotherapy; Second line and posterior line chemotherapy

引言

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是最常见的头颈部恶性肿瘤,中国鼻咽癌发病率及死亡率居全球第一,又以南方地区如广东、广西、湖南等地高发。好发40-60岁中青年,中位发病年龄50岁,对家庭及社会危害极大。鼻咽癌发生部位隐秘,症状不典型,待出现头疼、复视面麻等症状时已为晚期。放射治疗

是鼻咽癌主要治疗方式。随着调强适形放疗(IMRT)技术应用,鼻咽癌治疗疗效得到了提高,但远处转移率仍高达26.2%^[1],远处转移成为精准放疗时影响鼻咽癌疗效的主要原因,而且鼻咽癌初诊即伴有远处转移者约6%-15%^[2]。鼻咽癌常见远处转移部位为骨、肺、肝脏,转移性鼻咽癌预后差,5年生存不足10%,成为鼻咽癌治疗的难点。转移性鼻咽癌以药物治疗为主,包括化学治疗、分子

靶向药物治疗、免疫药物治疗以及中医中药治疗等。其中全身化疗是转移性鼻咽癌最常用、最主要的有效治疗方式,在转移性鼻咽癌中占据重要地位,是转移性鼻咽癌标准治疗方式;随着免疫治疗在各种实体瘤深入研究取得的成效,免疫治疗已成为转移性鼻咽癌的研究热潮,与化疗的联合使用在转移性鼻咽癌获得可观疗效;分子靶向治疗联合化疗治疗鼻咽癌也逐渐成为研究方向。但化疗仍然是转移性鼻咽癌治疗的基石,是各种联合治疗的根本和重要组成,值得进一步研究。本文就转移性鼻咽癌的化疗及其进展进行综述,探索转移性鼻咽癌化疗及其联合治疗研究方向。

1 一线化疗

化学治疗是转移性鼻咽癌最常用、最主要的有效治疗手段,常用化疗药物有铂类:顺铂、卡铂、奈达铂等,氟尿嘧啶类:5-氟尿嘧啶、卡培他滨、替吉奥;紫杉醇类:紫杉醇、多西他赛、白蛋白紫杉醇、紫杉醇脂质体等;以及吉西他滨、伊立替康、长春瑞滨等。以铂类为基础的联合化疗是转移性鼻咽癌的一线化疗方案,其中顺铂联合氟尿嘧啶(PF)是最经典的方案,已沿用20余年,其客观缓解率(Objective response rate, ORR)为66%,中位进展时间(Time to progression, TTP)大约8个月。用口服氟尿嘧啶制剂代替注射剂在局部晚期及转移性晚期鼻咽癌均有研究, Li, Y. H. 等采用顺铂联合卡培他滨治疗转移性鼻咽癌中位TTP为7.7个月,中位总生存期(Overall survival, OS)为13.3个月^[3],口服方便快捷,不良反应轻,缩短住院时间,是不错选择,已经成为转移性鼻咽癌一线治疗II级推荐。顺铂联合替吉奥是否可获得更优疗效?值得进一步研究。顺铂联合紫杉醇类也是转移性鼻咽癌一线治疗常用方案, Ji, J. H. 等报道顺铂+多西他赛(TP)治疗转移性鼻咽癌ORR为70.2%,中位无进展生存期(Progress Free Survival, PFS)为9.6个月,中位OS达28.5个月^[4]。进一步三药联合方案研究: Chen等^[5]采用紫杉醇+顺铂+5-氟尿嘧啶(TPF)三药治疗复发或转移性鼻咽癌, ORR和疾病控制率(disease control rates, DCR)分别为78.9%和93.6%。中位PFS和中位OS分别为8.6个月和22.7个月。对比两药方案生存上未进一步获益,且不良反应增加,目前三药联合方案不作为转移性鼻咽癌治疗推荐,新的三药联合方案有待进一步探索。2016年张力教授前瞻性随机对照研究,对比顺铂+吉西他滨(GP)和PF治疗复发转移性鼻咽癌,结果显示, GP方案的疗效明显优于PF方案,中位PFS分别为7.0个月vs. 5.6个月,中位OS为29.1个月vs. 20.9个月^[6]。2019年CSCO指南将GP方案作为治疗复发或转移性鼻咽癌一线治疗的优选方案。杨慧等^[7]进一步研究GP对比TP一线治疗转移性鼻咽癌,比较缓解率、中位PFS、中位OS结果GP均优于TP。但相比吉西他滨,白蛋白结合型紫杉醇具有高肿瘤组织分布、高疗效、低毒性,无过敏反应,使用方便的特点。Huang等^[8]报道白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂治疗转移性鼻咽癌的研究取得了较好的疗效,其ORR为66%,中位PFS为9个月。2020年CSCO指南亦将白蛋白紫杉醇联合顺铂作为复发或转移性鼻咽癌的一线治疗推荐。而且基于白蛋白结合型紫杉醇广谱高效低毒,无过敏反应,成为PD-1抑制剂最佳搭档,免疫治疗时代,基于白蛋白结合型紫

杉醇的TP方案能否替代GP成为最优一线推荐?目前尚缺乏GP与白蛋白紫杉醇TP的III期、随机、多中心、对照研究,更缺乏PD-1抑制剂+GP或白蛋白紫杉醇TP的随机、多中心、对照研究。笔者认为这是转移性鼻咽癌一线化疗值得研究的方向,为免疫治疗时代一线化疗选择探索出最佳的化疗方案。

2 维持化疗

维持治疗是指患者经一线治疗后获得疾病缓解或稳定再继续有效低毒的药物治疗,直至疾病进展或不能耐受。维持治疗的目的是防止肿瘤的复发及转移。20世纪90年代有学者首次采用亚叶酸钙联合氟尿嘧啶方案维持治疗转移性鼻咽癌取得较好的疗效,从此拉开了转移性鼻咽癌维持化疗的帷幕。临床上常用于维持治疗的化疗药物为氟尿嘧啶类,主要包括卡培他滨、替吉奥。2019年Sun等^[9]探讨了卡培他滨在新发转移性鼻咽癌患者中作为维持治疗的作用,维持治疗组比非维持治疗组获得更高的3年OS率(68.5% vs. 61.8%, P=0.037)。亚组分析显示,基线水平EBV DNA水平低的患者可从卡培他滨维持治疗中获益(90.0% vs. 68.1%, P=0.003)。而EBV DNA水平高的患者无明显获益(54.8% vs. 45.8%, P=0.835)。向艳群等^[10]报道最新研究结果:接受紫杉醇+顺铂+卡培他滨化疗后达疾病控制状态的转移性鼻咽癌患者,使用卡培他滨维持治疗+最佳支持治疗(BSC), PFS显著长于单纯BSC(35.9个月vs. 8.2个月, HR=0.44, P=0.002), DOR明显延长(40个月vs. 13.2个月HR=0.44, P=0.002)。ORR显著优于BSC组,中位OS继续观察中。替吉奥是新一代5-氟尿嘧啶类药物,多项研究证实替吉奥在鼻咽癌中的有效性和安全性。2021年韦柳君等^[11]报道单药替吉奥维持治疗转移性鼻咽癌的中位PFS为16.2个月,中位OS为32.1个月。多个进一步随机对照比较替吉奥在复发转移性鼻咽癌维持治疗中的研究取得较一致的阳性结果,显示替吉奥维持组的中位PFS、中位OS均较非维持组延长。其中廖凯等^[12]报道,替吉奥维持组的ORR显著优于非维持组(70.9% vs. 53.5%, P<0.05);维持组的中位PFS较非维持组延长(10.1个月vs. 8.1个月, P<0.05),多因素分析显示无进展生存是替吉奥维持治疗的独立预后因素;杨慧等^[13]发表的转移性鼻咽癌一线化疗后替吉奥维持治疗的多中心随机对照研究,替吉奥组患者的中位PFS较对照组显著延长(16.2个月vs. 8.7个月, P<0.001)。提高疗效的同时,发生白细胞下降、消化道反应、口腔黏膜反应均相应的上升,但都在控制范围内,用药方便、安全。上述的系列研究提示,一线化疗后口服卡培他滨/替吉奥维持治疗转移性鼻咽癌延长了患者的生存期,不良反应可耐受。那么,转移性鼻咽癌一线口服氟尿嘧啶类联合铂类化疗继口服氟尿嘧啶类维持的治疗模式值得进一步研究。

3 二线及后线化疗

对一线治疗失败的转移性鼻咽癌患者,后线化疗选择较少,且效果欠佳,既往后线化疗多选用单药治疗,常用药物有伊立替康、卡培他滨、多西他赛、吉西他滨等,大都中位PFS不超过半年。其中吉西他滨二线治疗复发转移性鼻咽癌的生存期获益相对较好, Zhang, L. 等^[14]研究吉西他滨单药二线治疗转移性鼻咽癌的中位TTP为5个月,中位OS为16个月。2018年钟大妮等^[15]报道吉

西他滨联合长春瑞滨(GV)治疗转移性鼻咽癌的ORR为42.9%,中位PFS为6.0个月,中位OS为16.4个月。元建华等^[16]采用吉西他滨联合替吉奥治疗含铂类方案化疗失败后晚期鼻咽癌对比研究,联合组ORR高于吉西他滨单药组(40.6%vs. 17.6%, $P=0.048$),联合组DCR稍高于单药组(75.0%vs. 67.6%, $P=0.510$),联合组中位PFS(6.0个月vs. 5.0个月, $P=0.098$)和中位OS(15.2个月vs. 13.0个月, $P=0.288$)较单药组稍延长。主要不良反应为骨髓抑制及消化道反应。上述相关研究结果显示,转移性鼻咽癌的二线化疗中位PFS仅5个月左右,中位OS约11-16个月,疗效不尽人意且耐受性差,化疗药物选择少,亟待探索新的治疗药物、新的治疗模式及多种组合方案。其中免疫联合化疗、血管靶向药物、以及免疫联合血管靶向药的去化疗的治疗模式是后线治疗的研究方向,也是后线治疗患者延长生存的希望,鼓励后线治疗患者参加临床研究。

4 结语

随着精准放疗技术及综合治疗模式开展,鼻咽癌预后明显提高。但转移性鼻咽癌预后无明显改善,成为鼻咽癌治疗难点。全身化疗是转移性鼻咽癌的基本治疗方案,是各种联合治疗的基石,值得不断研究。以铂类联合的两药方案是标准方案,其中PF方案是既往一线治疗转移性鼻咽癌的经典方案,GP方案已成为目前一线优化推荐。铂类联合紫杉醇类(TP)也是一线方案选择,尤其白蛋白紫杉醇高效低毒无过敏反应的优势,是PD-1抑制剂最佳联合,当前免疫联合化疗已经成为转移性鼻咽癌主要治疗手段,免疫治疗时代,白蛋白紫杉醇联合顺铂的TP方案能否取代GP方案的地位,值得开展III期、随机、多中心、对照研究;一线口服药物联合铂类化疗也值得深入研究。对于一线化疗获得缓解或稳定的转移性鼻咽癌,卡培他滨/替吉奥维持治疗研究均显示无进展生存期的获益。因此,一线口服氟尿嘧啶类化疗药联合铂类化疗继口服氟尿嘧啶类维持的治疗模式值得进一步研究;而对于一线及维持化疗失败后的患者,二线及后线化疗目前尚无新的突破,无论单药治疗或双药联合,中位PFS不超过半年,中位OS仅1年左右,需要探索新的治疗模式。新的药物、免疫治疗+血管靶向治疗新的模式或许是转移性鼻咽癌探索的方向。随着靶向及免疫治疗的加入,转移性鼻咽癌患者有了新的希望,转移性鼻咽癌将成为一种慢性管理疾病,新的药物、新的治疗方式、以及新的联合治疗模式值得不断探索研究。

[参考文献]

- [1]李斌. 恩度联合化疗治疗转移性鼻咽癌的II期临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2012.39(24):2022-2025.
- [2]潘琦津, 龚建忠, 韦燕. 转移性鼻咽癌维持治疗研究现状及进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018.26(21):3505-3508.
- [3]Li, Y.H. Phase II study of capecitabine and cisplatin combination as first-line chemotherapy in Chinese patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008.62(3):539-44.
- [4]Ji, J.H. A prospective multicentre phase II study of cisplatin and weekly docetaxel as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer (KCSG HN07-

01)[J]. Eur J Cancer, 2012.48(17):3198-204.

[5]Chen, C. Triplet combination with paclitaxel, cisplatin and 5-FU is effective in metastatic and/or recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013.71(2):371-8.

[6]Zhang, L. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2016.388(10054):1883-1892.

[7]杨慧. 吉西他滨/多西他赛联合铂类一线治疗转移性鼻咽癌的临床对照研究[J]. 现代肿瘤医学, 2018.26(24):3932-3936.

[8]Huang, Y. Phase I/II dose-finding study of nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab[®]-Paclitaxel) plus Cisplatin as Treatment for Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma[J]. BMC Cancer, 2016.16:464.

[9]Sun, X.S. The role of capecitabine as maintenance therapy in de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma: A propensity score matching study[J]. Cancer Commun(Lond), 2020.40(1):32-42.

[10]Liu, G.Y. Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Plus Best Supportive Care vs Best Supportive Care Alone on Progression-Free Survival Among Patients With Newly Diagnosed Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Who Had Received Induction Chemotherapy: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. [J]. JAMA Oncol, 2022.

[11]韦柳君. 一线化疗临床获益后替吉奥维持治疗在转移性鼻咽癌患者中的应用效果[J]. 广西医学, 2021.43(15):1789-1791+1800.

[12]廖彬. 初诊转移性鼻咽癌一线治疗后维持治疗研究[J]. 实用医学杂志, 2020.36(14):1929-1933.

[13]杨慧. 转移性鼻咽癌一线化疗后替吉奥维持治疗的多中心随机对照研究[J]. 中国肿瘤临床, 2021.48(01):25-29.

[14]Zhang, L. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008.61(1):33-8.

[15]钟大妮. 吉西他滨联合长春瑞滨二线治疗转移性鼻咽癌的临床疗效[J]. 中国癌症防治杂志, 2018.10(04):295-298.

[16]元建华. 吉西他滨联合替吉奥治疗铂类方案化疗失败晚期鼻咽癌患者临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019.26(3):170-174.

作者简介:

熊新拓(1994--),女,汉族,湖南邵阳人,研究生,研究方向:肿瘤内科。

通讯作者:

向志碧(1965--),女,土家族,湖南湘西人,本科,主任医师,研究方向:肿瘤内科学,从事工作:肿瘤科。

彭小宁(1967--),男,土家族,湖南保靖人,博士研究生,教授,研究方向:转化医学;从事工作:临床教学与科研。