

# 转移性鼻咽癌的靶向治疗进展状况

熊新拓 段和新 彭小宁 向志碧\*

湖南吉首大学医学院 湖南 吉首 416000

**【摘要】**：转移性鼻咽癌以药物治疗为主，目前主要使用化疗和免疫治疗。虽然转移性鼻咽癌的治疗方案有了较多的进展，但是并没有取得令人满意的治疗效果。随着分子生物学研究的深入，靶向药物治疗成为转移性鼻咽癌研究方向，临床上有系列研究验证了靶向治疗在转移性鼻咽癌取得的进展。本文综述将结合近年来的相关文献探讨靶向治疗在转移性鼻咽癌中的价值，探索进一步研究方向。

**【关键词】**：转移性鼻咽癌；靶向治疗；进展状况

## Progress in Targeted Therapy of Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma

Xintuo Xiong Hexin Duan Xiaoning Peng Zhibi Xiang\*

Medical College of Jishou University Hunan Jishou 416000

**Abstract:** Metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC) is mainly treated with drugs. Currently, chemotherapy and immunotherapy are mainly used. Although there has been much progress in the treatment of metastatic nasopharyngeal carcinoma, the therapeutic effect has not been satisfactory. With the deepening of molecular biology research, targeted drug therapy has become the research direction of metastatic nasopharyngeal carcinoma, and a series of clinical studies have verified the progress of targeted therapy in metastatic nasopharyngeal carcinoma. This review will explore the value of targeted therapy in metastatic nasopharyngeal carcinoma based on relevant literature in recent years, and explore the direction of further research.

**Keywords:** Metastatic nasopharyngeal carcinoma; Targeted therapy; Progress

鼻咽癌是头颈部最常见的恶性肿瘤之一，精准放疗时代，早中期鼻咽癌治愈率明显提高，转移性鼻咽癌成为治疗难题。常见的转移部位包括骨、肺、肝等部位，具有较高的死亡率<sup>[1]</sup>。药物治疗是转移性鼻咽癌主要治疗手段，虽然目前化疗和免疫治疗转移性鼻咽癌有了较多的进展，但是并没有取得令人满意的治疗效果，尤其化疗及免疫治疗耐药后后线治疗陷入困境。复发或转移性鼻咽癌是一组具有异质性的疾病，通常分为初诊转移性、局部区域复发和局部区域复发伴全身转移三种类型。转移性鼻咽癌治疗，以姑息性化疗为主，参照转移性鼻咽癌治疗共识予以治疗。仅在转移灶取得好的控制后才可考虑复发病灶的放疗。随着分子生物学研究的深入，分子靶向药物治疗在多种恶性肿瘤中取得了比较显著的疗效，靶向药物治疗亦成为转移性鼻咽癌研究方向。鼻咽癌靶向药物治疗主要分为抗血管内皮生长因子受体通路（VEGFR）和抗表皮生长因子受体（EGFR）信号通路治疗。早期研究中显示出在转移性鼻咽癌治疗中应用靶向取得了比较令人满意的疗效，且具有较高的安全性。

### 1 抗VEGFR治疗

肿瘤血管为肿瘤组织提供新陈代谢所必需的营养和氧气，可诱导肿瘤细胞进入循环系统向远处器官转移。抗VEGFR治疗可使VEGF及其受体表达减少，抑制肿瘤血管的生成、切断肿瘤血供，进而起到抑制肿瘤生长、发展和转移

的目的。以VEGF及其受体为靶点，通过使 VEGF和VEGFR表达减少，阻断其信号转导通路或耗竭肿瘤细胞产生的VEGF而抑制肿瘤血管的生成、切断肿瘤血供，从而抑制肿瘤生长、发展和转移的目的。鼻咽癌患者大约60%~67%表达血管内皮生长因子。高VEGF表达与远处转移发生率及预后差呈正相关。

#### 1.1 VEGF-mAB

VEGF信号通路在调节肿瘤新血管的生成机制中起到了十分重要的作用，其中VEGFR-2系统是诱导血管生成信号的最大因素。贝伐单抗是一种单克隆抗体，通过诱导细胞凋亡，对细胞周期精确而严密的调控，抑制VEGF表达，在治疗各种转移性恶性肿瘤疾病中取得了明显的效果。临床研究表明<sup>[2]</sup>，对于转移性鼻咽癌患者采用贝伐单抗结合化疗对比单纯化疗，研究组客观缓解率（Objective Response Rate, ORR）高于对照组（75.0%vs.48.7%， $P<0.05$ ），总生存期（Overall Survival, OS）较对照组延长，治疗后未出现严重不良反应。说明在转移性鼻咽癌治疗过程中加用贝伐单抗治疗可提高疗效，目前贝伐单抗用于转移性鼻咽癌的研究较少，值得进一步研究。

#### 1.2 索拉非尼

索拉非尼是首个口服多激酶抑制剂，既可直接抑制肿瘤细胞的增殖，还可抑制新生血管的形成和切断肿瘤细胞的营

养供应而达到遏制肿瘤生长的目的。此外，索拉非尼是一种治疗肝癌、肾癌等多种癌症的口服多激酶抑制剂，既可对肿瘤细胞的增殖起到抑制效果，又可抗新生血管生成，切断肿瘤细胞的营养供应，达到抑制肿瘤生长的目的。以往在复发或转移性鼻咽癌和头颈部鳞癌中采用索拉非尼治疗有效。随后Xuc等<sup>[3]</sup>报道，采用索拉非尼联合顺铂+氟尿嘧啶（PF）治疗转移性鼻咽癌，ORR为77.8%，中位总生存期（mOS）和中位无进展生存期（Median Progress Free Survival, mPFS）分别是11.8个月和7.2个月。基于索拉非尼联合PF化疗取得良好疗效，耐受性好，但主要毒性反应包括I-II级手足皮肤反应、骨髓抑制和胃肠道反应，可进一步展开索拉非尼联合化疗对比单纯化疗的大样本、III期、多中心、随机对照研究。

### 1.3 阿帕替尼

阿帕替尼是一种新研发的多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂，选择性地抑制VEGFR-2，进而抑制肿瘤的生长，最终实现控制肿瘤的效果。几项研究表明，阿帕替尼单药维持治疗转移性鼻咽癌取得了确切的疗效，阮晓兰等<sup>[4]</sup>报道，在治疗转移性鼻咽癌疾病中采用阿帕替尼单药维持治疗，ORR为36.4%，疾病控制率（Disease Control Rate, DCR）为54.5%，mPFS为5.0个月，mOS为16个月，治疗后患者的临床多项症状得到了良好的改善，临床上常见的不良反应包括：高血压、鼻出血、手足综合征。阿帕替尼联合化疗疗效如何呢？潘媛媛等<sup>[5]</sup>报道，阿帕替尼联合吉西他滨+顺铂（GP）化疗对比单纯GP化疗治疗转移性鼻咽癌，联合组ORR（59.1% vs. 25%， $P < 0.05$ ）、DCR（81.8% vs. 75%， $P < 0.05$ ）、PFS（7.3个月 vs. 4.8个月， $P = 0.01$ ）均优于非联合组。治疗过程中副作用比较轻微。虽然阿帕替尼联合GP化疗在转移性鼻咽癌患者中取得了一定的效果，安全性高。但此项研究样本量少，且分组不均，值得扩大样本量再进行评估。阿帕替尼联合替吉奥治疗转移性鼻咽癌疗效较好，安全性良好，可作为转移性鼻咽癌后线治疗的选择之一。

### 1.4 重组人血管内皮抑制素

恩度是一种重组人血管内皮抑制素，我国学者自主研发的创新药品，恩度具有抗血管生成的作用，进而起到抑制肿瘤血管生成的目的。据报道，恩度联合化疗治疗多种恶性肿瘤的安全性及耐受性好，Jin等采用恩度与GP化疗联合治疗30例复发转移性鼻咽癌，mPFS为19.4个月，1年OS率为90.2%，后又增加了72名研究患者，方案同前，mPFS和mOS分别为12个月、19.5个月<sup>[6]</sup>，耐受性良好。恩度联合化疗治疗恶性肿瘤患者的复发和转移具有良好的疗效，同时未明显增加化疗的不良反应。在治疗转移性鼻咽癌中，恩度联合GP化疗是一种有效、耐受性良好的治疗方案。2021年CSCO指

南将恩度联合GP方案作为复发或转移性鼻咽癌一线治疗的III级推荐。

## 2 抗EGFR治疗

表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）是原癌基因c-erb-B1的表达产物，也是酪氨酸激酶I型受体家族的成员之一。EGFR与其配体结合后会导致二聚化，激活了胞内酪氨酸蛋白激酶的活性，使C末端特异的酪氨酸残基磷酸化，活化下游酶从而启动下游一系列复杂交叉的信号转导途径。表皮生长因子受体与细胞增殖、凋亡、化生以及血管生成存在一定的相关性。大约有80%以上的鼻咽癌患者EGFR水平过表达，并且与治疗的敏感性、肿瘤的大小以及预后不良存在紧密关联。抗EGFR靶向治疗药物可以阻断EGFR与配体结合，阻断多重细胞结局，具体包括：细胞生存、有丝分裂的发生以及促血管生成活性等。在治疗转移性鼻咽癌疾病中EGFR成为有效抗肿瘤治疗靶点之一。

### 2.1 西妥昔单抗

西妥昔单抗是一种针对EGFR靶点的人鼠嵌合IgG1型单克隆抗体，通过竞争性阻断EGFR与配体结合，阻断酪氨酸激酶磷酸化及细胞内信号通路活化，起到抗肿瘤的目的，同时还发挥抗血管生成作用。早年临床研究转移性鼻咽癌应用西妥昔单抗联合卡铂治疗患者的中位进展时间为81天，mOS为233天，说明西妥昔单抗联合卡铂在转移性鼻咽癌患者中的有效性和安全性。Ueda等报道采用西妥昔单抗+紫杉醇+卡铂方案治疗转移性鼻咽癌患者，ORR为58.3%，mPFS为4.1个月。该研究提示西妥昔单抗联合TP化疗方案治疗转移性鼻咽癌具有一定的价值，能提高疗效。如果使用GP方案或白蛋白紫杉醇+铂类（TP）方案联合西妥昔单抗疗效是否更可观呢？值得开展相关研究。另一项回顾性研究表明，西妥昔单抗联合化疗治疗复发或转移性鼻咽癌的总有效率为70%，R组、M组和R+M组的有效率为85.7%、46.2%和100%。中位生存时间、进展时间和2年OS率分别为23.6个月、12.2个月和53.3%。在临床意义上，将西妥昔单抗添加到放化疗中治疗复发或转移性鼻咽癌是有效的，具有可耐受的毒性。由于上述研究的样本量少，期待更多大样本、随机对照、III期试验为临床治疗提供指导。

### 2.2 尼妥珠单抗

尼妥珠单抗是一种针对EGFR靶点的IgG1人源化单克隆抗体，尼妥珠单抗作用机制与西妥昔单抗相似，但由于其人源化单克隆抗体优势，具有较西妥昔单抗更低的不良反应，安全性更高。钟琼等报道，在治疗转移性鼻咽癌的过程中，通过比较尼妥珠单抗联合放疗和单一采用放疗，联合组的ORR显著高于单一放疗组（67.6% vs. 43.2%， $P < 0.05$ ），但粒

细胞计数减少发生率显著高于单一放疗组(89.2%vs.59.5%,  $P < 0.05$ )。Zhao等报道对转移鼻咽癌患者采用尼妥珠单抗联合PF方案治疗,其ORR为71.4%,DCR为85.7%,mPFS为7个月,mOS为16.3个月,不良反应可控。尼妥珠单抗(NTZ)具有潜在优势:一是人源化结构允许低免疫原性,防止中和抗体可能导致的无效性。二是它对EGFR的中间亲和力产生的毒性更轻,有助于提高患者的依从性。另外有研究表明,尼妥珠单抗+化疗对比单纯化疗治疗转移性鼻咽癌,联合组的mPFS、mOS均较单纯组延长,两组间的不良反应发生率无明显差异。说明尼妥珠单抗联合化疗在治疗转移性鼻咽癌中的疗效是确切的,联合化疗疗效更加显著,且不增加不良反应,值得在转移性鼻咽癌治疗中推荐应用。尼妥珠单抗+化疗对比单纯化疗(吉西他滨联合铂类、紫杉类联合铂类、氟尿嘧啶联合铂类),CT组中位PFS短于NTZ+CT组(7.5 vs.8.5,  $p=0.424$ ),中位OS分别为25.6个月和48.6个月,

$p=0.017$ 。多变量分析将治疗组(CT对比NTZ+CT)确立为OS的独立预后因素(HR, 0.5; 95%CI, 0.255-0.979;  $p=0.043$ )。两组之间在毒性方面没有观察到显著差异。对53例接受NTZ治疗或未接受治疗的患者进行了亚组分析,结果相似。上述相关研究结果提示,NTZ+CT显著延长了RM-NPC的生存期,为转移性鼻咽癌患者提供了治疗选择。

### 3 结束语

总之,转移性鼻咽癌目前主要治疗方法是化疗、免疫治疗、分子靶向治疗三大类。其中化疗和免疫治疗研究有较显著进展,已经推荐为一线优选方案。分子靶向治疗在转移性鼻咽癌后线治疗研究显示可观疗效,且具有较高的安全性。但是能否进入一线治疗缺乏高级别的大样本研究,需要进一步深入探索,开展更多的III期临床试验,目前有系列研究正在进行中。还需要积极探索新的靶点和研发新型药物,为转移性鼻咽癌患者的治疗提供新的选择。

### 参考文献:

- [1] 吕志倩,等.局部区域晚期鼻咽癌同期放化疗联合尼妥珠单抗靶向治疗前瞻性临床研究[J].中国现代药物应用.2019,13(23):114-116.
- [2] 梁勇军,等.贝伐珠单抗疗法在局部晚期及转移性鼻咽癌中的应用[J].中国肿瘤临床与康复,2019,26(07):804-807.
- [3] Xue, C., Phase II study of sorafenib in combination with cisplatin and 5-fluorouracil to treat recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. Ann Oncol, 2013. 24(4):1055-61.
- [4] 阮晓兰,阿帕替尼治疗复发或转移性鼻咽癌化疗失败后的多中心、单臂、前瞻性II期临床研究[D].2021,桂林医学院.
- [5] 潘媛媛,阿帕替尼联合GP方案治疗复发或转移性鼻咽癌的临床观察[D].2020,郑州大学.
- [6] Jin, T., Endostar Combined with Gemcitabine and Cisplatin Chemotherapy for Patients with Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: an Update[J]. Transl Oncol, 2018. 11(2): 286-291.