

晚期和区域性局部晚期头颈部鳞癌的内科治疗进展

储大同

〔作者简介〕 储大同,教授,主任医师,中国医学科学院/北京协和医学院肿瘤内科学专业首席科学家。现任中国老年学会老年肿瘤专业委员会(CGOS)主任委员。并在中国医学科学院肿瘤医院任伦理委员会(IRB/EC)主任,临床药理基地和国家抗肿瘤药 GCP 中心副主任。国家药品监督管理局(SFDA)专家委员会委员,国家药典委员会委员。1997 年参与创建并当选为中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心(CSCO)主任委员,历时两届 8 年,积极开展了全国的临床肿瘤学教育和交流;先后组织开展了 10 余项全国多中心协作研究;努力与国际接轨并积极参与国际临床研究工作。与美国临床肿瘤学会(ASCO)发展了友好的长期合作关系。于 2004 年 6 月又与欧洲肿瘤内科学会(ESMO)达成互认互惠姊妹学会关系。积极带领我国肿瘤界参加了世界范围的多中心临床研究和教育活动,于 2006 年获吴恒兴纪念奖。

50%~60% 新诊断的头颈部鳞癌都是不能被治愈的,迟早都会发生局部复发或远处转移。约 10% 的初诊病例已存在有远处转移。对于他们的治疗选择只有化疗、局部再放疗、抢救性手术或最佳支持治疗。但是,这些都是姑息性质,对病人状况的实质性改善是有限的。由于头颈部鳞癌治疗的复杂性,多种手段联合的广泛选择性和一些新药的不断出现,头颈部鳞癌已成为多学科联合治疗的很好的模式。本文就近年来的一些治疗进展进行回顾和总结,以对不断提高我们在临床上的认识和处理能力有所帮助。

一、晚期头颈部鳞癌的化学治疗现状

在过去用过的药物中,对于复发性、转移性头颈部的鳞状细胞癌,MTX 的有效率最高能达到 40%,常被看作是单药治疗的标准方案。由于不良反应不大,常在门诊病人使用^[1,2]。应用 cisplatin 后有比 MTX 更长的生存期报告^[1],也是常选的单药(表 1)。近代的新药虽然研发了不少,但对晚期头颈部鳞癌似乎没有什么优势。在众多的药物中,美国东部肿瘤协作组(ECOG)的一个临床研究结果表明,单药 paclitaxel 的总有效率可达 40%^[3]。因此,有可能该药也是治疗晚期头颈部肿瘤活性较强的药物。docetaxel 的情况类似,也是在头颈部鳞癌近代治疗中常选的药物。值得提出的是,这类单药治疗对于晚期头颈部肿瘤来说都是姑息性质的,与最佳支持治疗相比,有可能只是中等程度提高生存期和改善因肿瘤造成的各类症状。但在提高生存质量上尚缺少结论性的资料。

表 1 复发转移头颈部鳞癌中单药有效率

药物	病例数 (n)	有效率 (%)
methotrexate	1038	42
bleomycin	435	26
cisplatin	310	21
ifosfamide	225	32
5 - Fluorouracil	146	27
cyclofosfamide	77	36
vinblastine	59	27
doxorubicin	34	23

edetrexate 有效率为 6%~21%, gemcitabine 为 11%~13%, pemetrexed 为 26%, vinorelbine 为 6%~22%, topotecan 为 0%~14%, irinotecan 为 21%, paclitaxel 为 20%~40%, docetaxel 为 21%~42%。在联合化疗中,以含铂为主的化疗方案只有约 30% 的有效率,中位生存期仅为 6~9 个月(表 2)。其中,PF 方案最具代表性。在过去的 10 年中,尽管做了大量的努力来发展更有效的新方案进行治疗,PF 方案仍然是使用最广泛的一个标准方案(PDD:100mg/m², iv, 第 1 天给,并水化 3 天; 5 - FU:1000mg/(m² · d), iv, 96h 连续输注, 第 1~4 天; 21 天为 1 个周期)^[2]。Rooney 等在 20 世纪 80 年代中叶就观察到此方案有 93% 的有效率和 54% 的完全临床缓解率^[4]。与其他同类方案相比能明显改进生存期。这一结果虽然难以令人置信得好,但经过广泛评估,一般有效率可以在 1/3 的病人中获得,其中 5%~15% 可达完全缓解。Browman 等也认为在生存期上顺铂单药要超过甲氨蝶呤,PF 是 20 世纪 90 年代最好的方案之一^[1]。2005 年,ECOG 1395 III 期随机对照研究比较了 PT 和 PF 方案(表 2),发现中位生存期为 8.1 个月比 8.7

作者单位:100021 中国医学科学院/北京协和医学院肿瘤医院

个月,1 年生存率为 32% 比 41%,有效率为 26% 比 27%^[5]。疗效与泰素顺铂方案无统计学意义上的区别,只是在胃肠和血液学的不良反应上 PT 好些。要指出的是他们用的是泰素 175mg/m² 3h 输注,而不是以前用过的 135mg/m² 24h 输注或 200mg/m² 24h 输注加 G-CSF 的方法。至此为止,对于晚期头颈部鳞癌单纯化疗的探索进步并不大。

表 2 PDD/5-FU(PF)与其他方案对比在复发转移头颈部鳞癌中的疗效

报告者	n	药物或方案	有效率 (%)	中位生存期 (月)
Jacobs 等(1992)	249	PF	32 ^a	5.5
		P	17	5.0
		F	13	6.1
Forastiere 等(1992)	277	PF	32 ^b	6.6
		CF	21	5.0
		M	10	5.6
Clavel 等(1994)	382	PMBV	34 ^c	7.0
		PF	31 ^d	7.0
Gibson 等(2005)	218	P	15	7.0
		PF	27	8.7
		PT	26	8.1

a. $P=0.035$; b. $P<0.001$; c. $P<0.001$; d. $P=0.003$

C. carboplatin; M. methotrexate; B. bleomycin; V. vincristine; T. paclitaxel

二、西妥昔单抗应用后晚期头颈部鳞癌疗效的实质性提高

西妥昔单抗(cetuximab)是 IgG1 的单克隆靶向抗体,针对表皮细胞生长因子受体(EGFR)并具有高度亲和性。它结合在 EGFR 的胞外主区并促进受体的内吞,因此能阻止配体结合后的激活。此外,它还能形成抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)抗肿瘤免疫反应。EGFR 几乎涉及肿瘤生长、浸润、转移、血管生成、修复等各个方面。几乎所有头颈部鳞癌都有 EGFR 的表达而且过表达往往与预后差、放疗不敏感、治疗后高度区域局部复发风险相关。临床前的研究证明它与放疗和化疗均有一定的协同作用。在过去的 30 年中,尽管做了大量的努力来发展更有效的化疗药和新方案,但作用有限,晚期头颈肿瘤治疗效果基本停滞不前。但在过去的标准方案 PF 上加西妥昔单抗(cetuximab 首次 400mg/m²,iv,2h,以后每次 250mg/m²,iv,1h,每周 1 次,化疗后可单药维持治疗)后生存期取得了突破性的进展。Vermorken JB 等最近在一个 440 名可评价病人的随机 III 期临床

研究(EXTREME 研究)中报道 PFC 组比 PF 组的中位生存期为 10.1 个月比 7.4 个月,HR 为 0.8($P=0.04$),减少 20% 的死亡风险^[6]。无进展生存期(PFS)为 5.6 个月比 3.3 个月,HR 为 0.54,减少 46% 的肿瘤进展风险。而范围为 0.34~0.80, $P<0.001$,说明这一受益波及各个亚组。有效率为 36% 比 20%, $P<0.001$ 。西妥昔单抗使用的依从性很好,不管是在联合化疗中还是在其后的单药维持中强度基本都在 80% 以上。论文已经在新英格兰医学杂志刊登^[6]。这一研究也印证了过去 ECOG 曾经做过的一项随机 III 期研究:即西妥昔单抗加含铂的方案可以增加疗效^[7]。两组的 3、4 度血液学不良反应基本相似,贫血为 13% 比 19%,中性粒细胞减少为 22% 比 23%,血小板减少均为 11%。但在单抗组有 9 名病人发生败血症,而化疗组仅 1 名($P=0.02$),值得警惕。主要的差别是皮肤反应,在 219 名接受单抗治疗的病人中有 9% 发生 3 度不良反应($P<0.001$),3% 发生 3、4 度感染相关性反应但无死亡。另外单抗组发生厌食和低镁血症的各有 5%。由于疗效明显提高而没有负面影响生活质量,因此提出,PFC 可以做为晚期头颈肿瘤治疗的新的标准方案。

三、区域性局部晚期头颈部鳞癌的治疗进展

关于区域性局部晚期头颈部鳞癌的治疗,放疗是一重要手段,87 项荟萃分析表明如果再把化疗加进去可以提高 5 年绝对生存率 5%,若使用同步放化疗则提高 8%,含铂方案比非铂方案更有效($P<0.01$)^[8]。因此,同步放化疗是当前公认的流行标准方法。但是,同步放化疗也带来比单纯放疗毒性不良反应更大,对一部分老年人不适合,不能有效解决远处转移等问题。近年来,为了减少远处转移率提高生存期,尽管对毒性不良反应有所担忧,临床研究人员对正式治疗前的诱导化疗(induction chemotherapy)有所关注。EORTC 24971 III 期研究证明用泰索蒂-顺铂-氟尿嘧啶(DPF)方案做诱导化疗比 PF 更好,对一组不能切除肿瘤病人治疗的中位生存期为 18.6 个月比 14.2 个月($P=0.0052$)^[9],而且有较好的耐受性。在美国的 TAX 324 研究对 501 名可切除和不可切除肿瘤病人治疗用同样方案对比取得中位生存期为 71 个月比 30 个月的成绩, $P=0.006$ ^[10]。现在欧美国家正在研究在已确立的同步放化疗基础上序贯加上诱导化疗的方案是否会有更好的疗效,目前入组已经结束。此项研究的最大挑战是毒性不良反应是否也增加。因此,在最后结论出来之前这类方案均

是研究性质,不宜推荐临床使用。西妥昔单抗问世后,也给区域性局部晚期头颈部鳞癌的治疗带来了新的机会。Bonner JA 等 2006 年报道了一项 424 名局部晚期头颈肿瘤病人参加的Ⅲ期随机对照研究^[11]。试验设计的第一终目标是区域局部肿瘤控制时间。结果加单抗组与单纯放疗组比为:24.4 个月比 14.9 个月,HR = 0.68,减少肿瘤进展机会 32%, $P = 0.005$ 。3 年局控率 47% 比 34%, $P < 0.01$ 。3 年生存率 55% 比 45%, $P = 0.05$ 。中位生存期 49.0 个月比 29.3 个月,HR = 0.74,减少死亡风险 26%, $P = 0.03$,整整多出 20 个月。这在近代肿瘤临床研究中还是很少见的。然而在不良反应上并没有因单抗的加入而明显增加。除了 3/4 度痤疮样皮疹 17% 比 1% ($P < 0.001$),输液相关反应 3% 比 0% ($P = 0.01$) 外,两组间在黏膜/口角炎,吞咽困难,放射性皮炎,口干症,疲倦虚弱等均无明显区别。更为重要的是,与当代流行的同步放化疗中位生存期延长情况相比,加化疗延长 7~18 个月,其中最好的是顺铂单药加超分割放疗为 18 个月 ($P = 0.15$)^[12]。而加西妥昔单抗延长 20 个月 ($P = 0.03$)。对使用药物的依从性单抗明显好于化疗,为 90% 比 71%,其他化疗方案就更差了,为 50% 或更低。因此,对于需要同步放化疗而不能适应化疗或不愿做化疗的,西妥昔单抗为一个很好的替代药物。

目前,RTOG 0522 研究正在进行放化疗同步加或不加西妥昔单抗的Ⅲ期临床试验,意图在保障生活质量的前提下进一步提高病人的生存期。西妥昔单抗能否在这一联合治疗中发挥作用,当拭目以待。

参考文献

- 1 Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: What we have learned from randomized trials. *Semin Oncol*, 1994,21;311-319
- 2 Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, *et al*. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous - cell carcinoma of the head and

- neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1992,10; 1245-1251
- 3 Forastiere AA, Urba SG. Single - agent paclitaxel and paclitaxel plus ifosfamide in the treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol*, 1995,22;24-27
- 4 Rooney M, Kish J, Jacobs J, *et al*. Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three - course neo - adjuvant chemotherapy with 120 - hour 5 - Fu infusion and cisplatin. *Cancer*, 1985,55;1123-1128
- 5 Gibson MK, Li Y, Murphy B, *et al*. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2005,23;3562-3567
- 6 Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, *et al*. Platinum - based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2008,359;1116-1127
- 7 Burtneess B, Goldwasser MA, Flood W, *et al*. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*,2005,23;8646-8654
- 8 Bourhis, Amand C, Pignon J - P, *et al*. Update of MACH - NC (Meta - Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol*,2004,22 (July 15 suppl):5505
- 9 Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, *et al*. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*,2007,357;1695-1704
- 10 Posner MD, Herschock DM, Blajman CR,*et al*. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2007,357;1705-1715
- 11 Bonner JA, Harari PM, Giralt J, *et al*. Radiotherapy plus cetuximab for squamous - cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 2006,354;567-578
- 12 Huguenin P, Beer KT, Allal A, *et al*. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol*,2004,22;4665-4673

(收稿:2009-11-05)

(修回:2009-11-17)

德科学家研制出新型助听器

德国汉诺威医学院耳鼻喉专科医院发布新闻公报说,该医院已为一名有中耳疾病患者成功种植一种新型助听装置,它可将外界声波直接导入患者内耳。这种名为“直接声波耳蜗刺激器”的助听装置适用于中度至重度中耳传导性耳聋患者。这些患者内耳听觉功能正常,但通过中耳内 3 个听小骨连接到内耳的声音传导存在障碍。普通的骨导式或气导式助听器对他们无效,并且因为内耳功能仍然完好,人工耳蜗移植手术也不适合他们。新型助听装置由一个音频处理器和直接连接内耳的种植式电磁换能器组成。与人工耳蜗通过电流刺激听觉神经不同,该换能器是直接将声波传入内耳。