

鼻咽癌的研究概况及新型系统性治疗理念

李元霞

鼻咽癌是一类来源于鼻咽部黏膜的恶性肿瘤,亦是我国最常见的头颈部恶性肿瘤,其发生是一个多阶段、多途径的复杂过程^[1]。放射治疗是鼻咽癌的主要治疗手段,早期的鼻咽癌经放疗后治疗率较高,但50%以上的患者就诊时为局部晚期病变或已发生远处转移,单一放疗效果欠佳^[2]。对于局部晚期的鼻咽癌患者,目前治疗指南推荐同期放化疗联合辅助化疗,以控制局部病变发展、减少远处转移。对于远处转移的鼻咽癌患者,化疗仅能起到缓解作用。本文就鼻咽癌的流行病学、基因改变等概况及最新的病理学分类和治疗理念做一综述。

一、鼻咽癌的流行病学、病理学和病因学

鼻咽癌的疾病分布具有明显的种族聚集性和地域性。在我国南方,鼻咽癌属于地方病,发生率高达25/10万;东南亚、地中海流域、北极地区次之;在欧洲和美洲的发生率较低,约为(0.5~2)/10万^[3]。2005年世界卫生组织(WHO)出版了《头颈部肿瘤病理学与遗传学》,将鼻咽癌按照组织学特点重新分类:WHO第1类:表面溃疡的典型肿瘤抑或表面上皮平整光滑的黏膜下肿瘤,肿瘤成片状、岛状排列,周边有淋巴细胞、浆细胞浸润,根据肿瘤细胞的分化程度,又将非角化性癌划分为分化型和未分化型;WHO第2类:角化性鳞状细胞癌,与头颈部其他部位黏膜起源的鳞癌相似,细胞分化良好,细胞之间有间桥,可见角化及角化珠;WHO第3类:基底细胞样鳞状细胞癌,是2005年版WHO新增加的一个鼻咽癌亚型,可见基底细胞样肿瘤细胞即小圆形细胞,胞质稀少,紧密连接或细丝状相连,间有黏液样背景,肿瘤的中间有典型的鳞状细胞癌结构^[4]。

病因学研究显示,鼻咽癌的发病与EB病毒感染密切相关,还与环境、基因等因素有关^[2]。在我国鼻咽癌高发区,所有患者中WHO第1类占2%,第2类占3%,第3类占95%,且普遍与EB病毒感染、遗传

因素和长期摄取腌制食物有关。在北美地区,所有患者中WHO第1类占12%,第2类占25%,第3类占63%,且与头颈部疾病的主要致病因素烟酒等密切相关^[5]。

二、鼻咽癌的诊断和EB病毒检测

鼻咽癌的确诊主要依靠鼻内镜活组织检查。另外,常规的影像学检查主要采用鼻咽部、颅底和颈部的磁共振成像。对于局部晚期及发生远处转移的患者,可能需要PET-CT协助诊断^[6]。此外,EB病毒的IgA病毒衣壳抗原(viral capsid antigen, VCA)和早期抗原(early antigen, EA)滴定度已被广泛用作鼻咽癌筛选和诊断的标志物,尽管二者均缺乏特异性^[3]。相比之下,通过real-time PCR对EB病毒DNA定量的方法灵敏度和特异性较高,且与肿瘤的负荷高度相关。研究已证实,EB病毒质粒DNA水平可供鼻咽癌TNM(肿瘤-淋巴结-远处转移)分期参考,是检测鼻咽癌患者治疗反应和复发可能的有效依据^[7]。

三、基因表达改变

1. EB病毒基因:在鼻咽癌患者中,可检测到3种EB病毒编码基因,即小核RNAs、潜伏膜蛋白(latent membrane protein, LMP)1和2A^[8]。其中,LMP1对众多肿瘤转移相关的生物学行为均起到有利作用,如下调细胞间黏附作用、降解基膜和间质、上调肿瘤细胞的能动性 and 成管活性等,这些都反映了鼻咽癌易远处转移的特点,与临床上最常见的颈部包块症状相符^[5]。而LMP2A的作用尚不清楚。

2. 肿瘤抑制基因:(1)鼻咽癌中p53高表达:p53是具有代表性的肿瘤抑制基因,可诱导细胞周期停滞。在大多数头颈部肿瘤中,p53发生基因突变使其表达水平较低,而在鼻咽癌中并非如此^[9]。鼻咽癌细胞中p53突变相对较少,大多数为野生型且表达水平上升,但具体原因不清。有文献报道,具有正常功能p53的肿瘤细胞可以免于JNK诱导的细胞凋亡。因此,学者们推测p53的高表达可能对鼻咽癌的发展有利,有可能仅仅是EB病毒感染的自然反应^[5]。p63是p53的同族体,与p53具有类似的DNA结合

序列。研究发现,鼻咽癌中存在 p63 的突变体 DN - p63,可与正常的 p63 和 p53DNA 序列结合,从而阻断 p63 和 p53 间的结合。由于 DN - p63 缺少 N - 末端反式激活结构域,因此结合后不会激活细胞凋亡^[10]。

(2)鼻咽癌中 p16 活性下降:p16 是一种细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子,其正常功能是抑制 cdk4 酶,该酶可通过负向调节细胞周期蛋白 D1 的活性,调控细胞的 G₁/S 期转变。在肿瘤中 p16 的活性常受到抑制,甚至失活^[11]。在头颈部鳞状细胞癌中,p16 失活普遍机制为纯合子基因缺失引起甲基化。同样,鼻咽癌细胞中 p16 表达较低,且发生甲基化,但这种表观遗传学改变可能是 LMP1 诱导的 c - Jun/JunB 二聚体活化 DNA 甲基转移酶所致^[12]。E2F4/5 和 Ets2 是维持 p16 正常活性的核蛋白,Ets2 是 p16 表达的关键转录因子,LMP1 可直接使其从胞核转移到胞质内。E2F4/5 是 p16 诱导细胞周期停留在 G₁ 期的关键蛋白,其特点是与核 pRb 结合后分布于细胞核内,LMP1 可使 E2F4/5 和 pRb 解离,从而诱导 E2F4/5 从胞核转移到胞质。LMP1 通过促进 E2F4/5 和 Ets2 在胞质内积聚,并使其与核运输蛋白(chromosome maintenance region 1,CRM - 1)结合,从而使 p16 失活^[5]。研究表明,约 3/2 的鼻咽癌患者 p16 呈低表达,且 p16 表达较低者预后更差,这可能是由于 DNA 合成期之前细胞的放疗敏感度最高,p16 缺失后增加了处于 S 期的细胞数目,导致肿瘤放疗敏感度下降、复发率上升^[13]。另有数据显示放疗前给予 p16 基因治疗的患者预后更佳,可能是 p16 表达正常化后,G₁/S 期的转变延缓、处于 G₁ 期的细胞数目增加所致,但仍需进一步临床试验进行评估^[14]。

四、鼻咽癌的新型系统性靶向治疗

传统化疗尽管早期治疗作用显著,但持久性差,且大多数患者难以承受其带来的毒性反应。因此,系统性治疗对于局部晚期或转移性鼻咽癌患者来说尤为重要。近年来,针对鼻咽癌发病机制的新型系统性靶向治疗受到越来越多的关注,主要包括靶向表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)、靶向血管生成和靶向表观遗传学调节异常。

1. 靶向 EGFR 治疗鼻咽癌:EGFR 信号通路已被证实对鼻咽癌的发生发展有重要作用,因此,EGFR 成为了新的治疗靶点。研究发现约 80% 的非角化型鼻咽癌过表达 EGFR。鼻咽癌患者的病变中普遍存在 EGFR 基因放大,且鼻咽癌的临床前模型中亦有相同发现^[2]。另有研究显示,EGFR 及其相关的信号通

路如 Akt - PI₃K 和 MAPK 在鼻咽癌的局部肿瘤、移植瘤和细胞系中普遍处于活化状态^[15]。

鼻咽癌的临床前研究显示 EGFR 的单克隆抗体(如西妥昔单抗)和抗 EGFR 酪氨酸酶的小分子药物(如吉非替尼、PD153035)均可影响鼻咽癌细胞的生长、凋亡、细胞周期及侵袭行为^[16]。有学者报道鼻咽癌细胞系 HK1 细胞中 EGFR 活性水平上升并存在 EGFR 基因放大;相比其他鼻咽癌细胞系(如 HONE - 1、CNE2、C666 - 1)而言,西妥昔单抗、吉非替尼对 HK1 细胞生长、侵袭的抑制作用更显著^[16]。此外,EGFR 抑制剂可增强顺铂、紫杉醇等化疗药物对细胞生长的抑制效应。西妥昔单抗是第 1 个经过鼻咽癌临床试验的 EGFR 抑制剂,一项包含 60 名鼻咽癌复发及远处转移患者的多中心试验显示,其不良反应率为 11.7%,病情稳定率为 48.3%,且患者耐受性强,仅有 5% ~ 10% 的患者出现 3 ~ 4 级的白细胞、血小板减少症,如此高的灵敏度之前从未达到^[17]。

2. 靶向血管生成治疗鼻咽癌:众所周知,血管生成对于肿瘤的生长和转移来说至关重要。VEGF 是当前研究最多的血管生成因子之一。研究发现,鼻咽癌中 VEGF 的表达水平与肿瘤血管生成和转移有显著相关性,且与鼻咽癌患者的预后呈负相关^[18]。

在鼻咽癌的临床前模型研究中,抗血管生成治疗已获得可喜的疗效。舒尼替尼是一种口服的酪氨酸酶抑制剂,靶向于 VEGFR1 ~ 3 及其他血管生成受体。研究表明,舒尼替尼在鼻咽癌细胞系和移植瘤模型中均具有显著的抗肿瘤作用^[19]。索拉非尼是酪氨酸酶和 B - RAF 介导的信号通路抑制剂。在一项包含 27 名鼻咽癌患者的临床二期试验中,给予患者索拉非尼每天两次,每次 400mg,未见局部不良反应^[20]。此外,贝伐单抗(抗 VEGF 的单克隆抗体)联合顺铂和调强放疗在局部晚期鼻咽癌患者应用,帕唑帕尼(小分子抗血管生成药物)在转移的鼻咽癌中患者应用,这些研究的统计数据均表明抗血管生成治疗在鼻咽癌中有广泛的应用前景^[21]。

3. 靶向表观遗传学调节异常治疗鼻咽癌:当前研究的表观遗传学调节异常主要包括 DNA 甲基化和组蛋白修饰。甲基化主要存在于 CG 核苷酸丰富的区域,含有肿瘤抑制基因的激活子,而组蛋白修饰又称乙酰化,可以压缩染色质的结构,抑制其转录过程。以上二者都已在鼻咽癌中得到证实,且学者们发现越来越多的肿瘤抑制基因在鼻咽癌中失活^[21]。

不同于其他遗传假说,表观遗传学调节异常可通

过使用 DNA 甲基化或组蛋白去乙酰化酶抑制剂等方式来逆转。鼻咽癌的临床前模型研究显示,联合使用 DNA 甲基化或组蛋白去乙酰化酶抑制剂可诱导肿瘤抑制基因的再表达,且可激活 EB 病毒的溶菌性循环,从而杀死 EB 病毒感染的肿瘤细胞^[22]。此外,在多项多中心临床试验中,研究者收集了 EB 病毒感染的肿瘤患者(包括鼻咽癌)经 DNA 甲基化抑制剂阿扎胞苷治疗前后的活检标本,经免疫组织化学染色后发现原来沉默的毒菌抗原在肿瘤中获得再表达,证明通过使用药物逆转 DNA 甲基化可在人体内实现^[23]。当前,鼻咽癌表观遗传学治疗正处于临床试验阶段。

鼻咽癌的复发和远处转移一直是影响其预后的主要因素。近年来,虽然人们对鼻咽癌的认识程度有所提高,但仍显不足。诱导化疗、同步放化疗和辅助化疗的综合治疗方式对局部晚期或颈淋巴结有转移的鼻咽癌患者有着积极的治疗意义。此外,新型系统性疗法在局部晚期性及远处转移的鼻咽癌治疗方面提供了新的视野,具有广泛的应用前景。探索有效的化疗药物、分子靶向治疗药物以及更合理的联合治疗方案,是未来工作中亟待解决的问题。

参考文献

- Gao W, Li JZ, Ho WK, *et al.* Biomarkers for use in monitoring responses of nasopharyngeal carcinoma cells to ionizing radiation [J]. *Sensors (Basel)*, 2012, 12(7): 8832 – 8846
- Chan SL, Ma BB. Novel systemic therapeutic for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16 (Suppl 1): S63 – 68
- Chan AT. Nasopharyngeal carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(7): 308 – 312
- 王舒宜, 朱莉, 李诗敏, 等. 2005 年 WHO 鼻咽部肿瘤的分类及鼻咽癌的 TNM 分期 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 42(8): 638 – 640
- Yoshizaki T, Ito M, Muro S, *et al.* Current understanding and management of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2012, 39(2): 137 – 144
- Liu FY, Chang JT, Wang HM, *et al.* [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography is more sensitive than skeletal scintigraphy for detecting bone metastasis in endemic nasopharyngeal carcinoma at initial staging [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(4): 599 – 604
- Wang WY, Twu CW, Chen HH, *et al.* Plasma EBV DNA clearance rate as a novel prognostic marker for metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(3): 1016 – 1024
- Yoshizaki T, Endo K, Ren Q, *et al.* Oncogenic role of Epstein – Barr virus – encoded small RNAs (EBERs) in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2007, 34(1): 73 – 78
- Chen MK, Lee HS, Chang JH, *et al.* Expression of p53 protein and primary tumour volume in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Otolaryngol*, 2004, 33(5): 304 – 307

- Potapova O, Gorospe M, Dougherty RH, *et al.* Inhibition of c – Jun N – terminal kinase 2 expression suppresses growth and induces apoptosis of human tumor cells in a p53 – dependent manner [J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(5): 1713 – 1722
- Liu X, Lu J, He ML, *et al.* Antitumor effects of interferon – alpha on cell growth and metastasis in human nasopharyngeal carcinoma [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2012, 12(5): 561 – 570
- Song X, Tao YG, Deng XY, *et al.* Heterodimer formation between c – Jun and Jun B proteins mediated by Epstein – Barr virus encoded latent membrane protein 1 [J]. *Cell Signal*, 2004, 16(10): 1153 – 1162
- Gonzalez Serrano MT, Rios Moreno MJ, de Miguel Rodriguez M, *et al.* Molecular findings of nasopharyngeal carcinoma in a European population [J]. *Anal Quant Cytol Histol*, 2011, 33(6): 316 – 322
- Wang GL, Lo KW, Tsang KS, *et al.* Inhibiting tumorigenic potential by restoration of p16 in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 1999, 81(7): 1122 – 1126
- Ma BB, Lui VW, Hui EP, *et al.* The activity of mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in nasopharyngeal carcinoma and cisplatin – resistant cell lines [J]. *Invest New Drugs*, 2010, 28(4): 413 – 420
- Ma BB, Lui VW, Poon FF, *et al.* Preclinical activity of gefitinib in non – keratinizing nasopharyngeal carcinoma cell lines and biomarkers of response [J]. *Invest New Drugs*, 2010, 28(3): 326 – 333
- Chan AT, Hsu MM, Goh BC, *et al.* Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3568 – 3576
- Zhang JX, Cai MB, Wang XP, *et al.* Elevated DLL4 expression is correlated with VEGF and predicts poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 390
- Hui EP, Lui VW, Wong CS, *et al.* Preclinical evaluation of sunitinib as single agent or in combination with chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(6): 1123 – 1131
- Elser C, Siu LL, Winkquist E, *et al.* Phase II trial of sorafenib in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck or nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(24): 3766 – 3773
- Li LL, Shu XS, Wang ZH, *et al.* Epigenetic disruption of cell signaling in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30(4): 231 – 239
- Countryman JK, Gradoville L, and Miller G. Histone hyperacetylation occurs on promoters of lytic cycle regulatory genes in Epstein – Barr virus – infected cell lines which are refractory to disruption of latency by histone deacetylase inhibitors [J]. *J Virol*, 2008, 82(10): 4706 – 4719
- Zhang X, Li W, Li H, *et al.* Genomic methylation profiling combined with gene expression microarray reveals the aberrant methylation mechanism involved in nasopharyngeal carcinoma taxol resistance [J]. *Anticancer Drugs*, 2012, 23(8): 856 – 864

(收稿日期:2013 – 03 – 16)

(修回日期:2013 – 03 – 25)