



郭晔，副主任医师，现任复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科副主任，中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO)委员，中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会委员，上海市抗癌协会头颈肿瘤专业委员会副主任委员，擅长头颈部肿瘤、淋巴瘤以及软组织肉瘤的内科治疗。1996年毕业于上海医科大学临床医学系，2003年获复旦大学肿瘤学系硕士学位，2006年曾在新加坡国立大学医院肿瘤-血液科接受了Clinical Fellow的系统临床培训。迄今已在包括《中华肿瘤杂志》、Oral Oncology、American Journal of Hematology以及Radiation Oncology等国内外杂志发表中英文论文10余篇，参编书籍数部。

局部晚期头颈部鳞癌的靶向治疗进展

郭晔

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

【摘要】 多学科联合治疗是局部晚期头颈部鳞癌的最佳治疗模式，而分子靶向药物也在近年应用到这一领域。由于头颈部鳞癌具有普遍的表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的高表达，目前的靶向治疗主要针对这一靶点。西妥昔单抗作为一个人鼠嵌合的单克隆抗体，是目前唯一批准用于头颈部鳞癌的分子靶向药物。与单纯放疗相比，放疗联合西妥昔单抗能够显著改善局部晚期头颈部鳞癌患者的无进展生存和总生存，但与传统同期放化疗的比较无论在疗效还是不良反应方面尚不充分。随着诱导化疗在局部晚期头颈部鳞癌的研究进展，放疗联合西妥昔单抗为后续的治疗模式提供了新的研究思路。虽然RTOG 0522研究初步证明了在同期放化疗基础上再联合西妥昔单抗无法进一步提高疗效，但对于西妥昔单抗的化疗药物配伍的问题仍然值得探讨。而对于其他抗EGFR抑制剂而言，如何在现有证据基础上设计有针对性的临床研究是能否取得治疗更新的关键。

【关键词】 局部晚期头颈部鳞癌；靶向治疗；西妥昔单抗；同期放化疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.12.003

中图分类号: R739.91 文献标识码: A 文章编号: 1007-3639(2013)12-0949-05

The progress of targeted therapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinomas

GUO Ye (Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: GUO Ye E-mail: hangzhoudzx73@126.com

【Abstract】 Multi-disciplinary modality treatment is the optimal therapeutic strategy for locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN). Recently, molecular targeted agents have been tested in this setting. Epithelial growth factor receptor (EGFR) is the major therapeutic target because of its universally high expression in SCCHN. As a human-mouse chimeric monoclonal antibody, cetuximab is the only molecular targeted agent approved in SCCHN. As compared with radiotherapy alone, radiotherapy in combination with cetuximab was proved to improve progression-free and overall survival in patients with locally advanced SCCHN. However, randomized comparison between radiotherapy plus cetuximab and conventional concurrent chemoradiotherapy (CCRT) is limited in term of efficacy and toxicity. Although RTOG 0522 study demonstrated it is ineffective to combine cetuximab with CCRT, the optimal chemotherapy agent partner with cetuximab warrants further investigation. For other

anti-EGFR inhibitors, how to wisely design pertinent clinical studies based on available evidence is the key for success.

[Key words] Locally advanced head and neck squamous cell carcinomas; Targeted therapy; Cetuximab; Concurrent chemoradiotherapy

全球范围内, 头颈部鳞癌是第6位常见的恶性肿瘤, 通常按解剖部位细分为鼻咽、口咽、口腔、喉、下咽等类型。在我国的南方地区, 鼻咽癌是最常见的头颈部鳞癌, 其治疗通常以单纯放疗或同期放化疗为主。而对于非鼻咽的头颈部鳞癌, 由于大部分患者在就诊时肿瘤已经处于局部晚期, 因此多学科联合治疗的模式被广泛地采纳, 现就靶向治疗在这一领域的应用作一重点介绍。

在头颈部鳞癌的内科治疗中, 针对表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的分子靶向治疗近年来得到了快速发展, 西妥昔单抗(cetuximab)是目前唯一一批用于头颈部鳞癌的分子靶向药物。在所有的恶性肿瘤中, EGFR在头颈部鳞癌的表达最为普遍, 早期参与鳞状上皮细胞的癌变过程^[1]。同时, EGFR的过表达也被证明是一个重要的独立预后不良因素^[2]。通过使用EGFR抑制剂, 能够阻断EGFR的功能, 进而下调下游的一系列信号传导通路, 使肿瘤细胞停滞在G₁期停止生长。西妥昔单抗是一个鼠嵌合的单克隆抗体, 与EGFR的天然配体相比, 其与EGFR的结合力高5~10倍, 能够有效阻断EGFR并导致受体内陷丧失功能。有研究显示, 西妥昔单抗能够与放疗和(或)化疗联合发挥协同作用^[3-5], 因此后续开展了很多的相关临床试验。

1 联合放疗

由于西妥昔单抗具有放疗增敏作用, Robert等^[6]进行了一项I期临床研究。该研究表明, 在联合使用西妥昔单抗(400~500 mg/m², 第1周; 250 mg/m², 每周重复)的基础上, 无论是常规分割(总量70 Gy, 每次2 Gy)还是超分割(总量76.8 Gy, 每次1.2 Gy, 每天2次)放疗的耐受性良好。随后, Bonner等^[7-8]开展一项多中心、随机对照的III期临床试验, 头对头比较单纯放疗或放疗联合西妥昔单抗的疗效。该研究总共

入组了424例局部晚期口咽、下咽和喉癌患者, 放疗采用常规分割(总量70 Gy, 每次2 Gy)、超分割(总量72.0~76.8 Gy, 每次1.2 Gy, 每天2次)或者后程加速分割(总量72 Gy, 每次1.8 Gy, 总共30 d, 后12 d在第1次照射间隔至少6 h后增加第2次照射, 每次1.5 Gy), 而西妥昔单抗在放疗期间每周使用(400 mg/m², 第1周, 250 mg/m², 每周重复)。结果显示, 与单纯放疗相比, 放疗联合西妥昔单抗显著改善了中位局控时间(24.4个月 vs 14.9个月, HR=0.68, P=0.005), 达到了该研究的主要研究终点。此外, 联合治疗组的中位总生存也显著优于单纯放疗组(49个月 vs 29.3个月, HR=0.73, P=0.018), 5年生存率分别为45.6%和36.4%。亚组分析显示, 患者在接受西妥昔单抗期间发生2度或2度以上的痤疮样皮疹是良好的预后因素(HR=0.49, P=0.002)。在针对治疗造成的不良反应和生活质量的分析中, 联合西妥昔单抗并没有显著增加放疗的急性不良反应如口腔炎, 也没有降低患者的生活质量^[9]。

尽管Bonner研究获得了巨大的成功, 但仍然具有一定的争议。首先, 虽然西妥昔单抗联合放疗显示出优于单纯放疗的治疗效果, 但并没有与传统联合大剂量顺铂的同期放化疗进行过随机比较。在之前样本量超过1万例的经典荟萃分析中, 与单纯放疗相比, 同期放化疗能够提高6.5%的5年生存率, 因此Bonner研究中的对照组并非最佳选择^[10]。而在随后一些比较西妥昔单抗或者化疗联合放疗的回顾性分析中, 由于选择性偏移以及治疗方案中的不一致性等因素使得分析结果存在冲突。Caudell等^[11]的单中心分析结果显示, 放疗无论联合西妥昔单抗还是化疗, 在局控率、无远处转移生存率和总生存率方面差异无统计学意义。而在另一项来自美国斯隆-凯特琳肿瘤中心的回顾性分析中, 125例患者接受了顺铂联合放疗(顺铂组), 49例患者接受了西妥昔单抗联合放疗(西妥

昔单抗组), 该研究剔除了之前接受过手术切除或诱导化疗、接受辅助治疗以及使用顺铂每周方案增敏的病例^[12]。结果显示, 顺铂组的2年无治疗失败生存率(92.8% vs 66.6%, $P=0.0003$)和总生存率(87.4% vs 44.5%, $P<0.0001$)显著优于西妥昔单抗组。在近期的一项配对分析中, 放疗采用了较为先进的调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)技术^[13]。经过2年的随访, 西妥昔单抗组和化疗组虽然在局控和远处转移方面差异无统计学意义, 但总生存率的结果倾向于化疗组(58% vs 83%, $P=0.001$)。在今年的美国临床肿瘤学(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议上, 来自意大利的学者报道了迄今为止唯一一项头对头比较西妥昔单抗或者化疗联合放疗的III期随机试验^[14]。该研究总共入组421例局部晚期口腔、口咽和下咽癌患者, 采用2×2的设计, 在比较不同放疗增敏药物的基础上同时比较TPF方案(多西他赛、顺铂联合5-FU)诱导化疗的作用。经过32.9个月的随访, 无论在肿瘤总体缓解率(88% vs 83%)、中位无进展生存(20.7个月 vs 21.6个月)还是中位总生存(44.7个月 vs 44.7个月)方面, 西妥昔单抗组与化疗组差异均无统计学意义^[14]。值得注意的是, 虽然该项研究初步证实了放疗联合西妥昔单抗或者化疗的等效性, 但诱导化疗带来的影响很难估计, 而化疗采用了2个周期的顺铂联合5-FU作为增敏方案, 而并非国际上更常用的大剂量顺铂的单药方案。目前国际上在进行的头对头比较西妥昔单抗或大剂量顺铂联合放疗的III期研究是RTOG 1016, 其主要针对人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)阳性的头颈部鳞癌。Bonner研究的另一个争议在于不良反应方面, 后续很多学者都报道了放疗同期联合西妥昔单抗会明显增加放疗的急性不良反应如口腔黏膜反应。Walsh等^[15]配对分析了放疗联合西妥昔单抗或者顺铂的不良反应和治疗顺应性, 结果发现西妥昔单抗组在3/4级皮炎(62% vs 18%, $P=0.0004$)和口腔炎(74% vs 42%, $P=0.014$)方面的发生率高于顺铂组, 但是西妥昔单抗组在治疗顺应

性(74% vs 48%, $P<0.05$)和放疗5 d以上中断率(15% vs 36%, $P<0.05$)方面却优于顺铂组, 研究者将其归咎于顺铂组发生了较多的血液学和肾脏不良反应所致。

除了西妥昔单抗以外, 尼妥珠单抗作为一个人源化的单克隆抗体也在联合放疗方面进行了一些研究。尼妥珠单抗的特点在于其痤疮样皮疹的反应较轻, 目前正在包括我国在内的许多第3世界国家上市。在近期一项小样本的随机双盲临床试验中, 106例不可切除的局部晚期头颈部鳞癌随机接受单纯放疗或者放疗联合尼妥珠单抗的治疗^[16]。结果显示, 尼妥珠单抗组的肿瘤完全缓解率明显高于单纯放疗组(59.5% vs 34.2%, $P=0.038$), 并且中位总生存也延长了3个月(12.5个月 vs 9.5个月, $P=0.0491$)。通过针对肿瘤标本EGFR的免疫组化检测, 亚组分析显示, EGFR阳性患者更能从联合尼妥珠单抗的治疗中获益(总生存: 16.5个月 vs 7.2个月, $P=0.0038$)。目前有关尼妥珠单抗的III期研究正在进行之中, 由于不良反应相对较轻, 很多研究将这一药物联合同期放化疗。

2 诱导化疗后联合放疗

在过去的10年间, 以TPF方案为主的诱导化疗在局部晚期头颈部鳞癌中得到了很多的应用。虽然目前没有充分证据表明, 诱导化疗继以单纯放疗或同期放化疗优于传统的大剂量顺铂联合放疗, 但在涉及器官保留的治疗中具有较高的灵活性, 有助于通过化疗敏感性筛选肿瘤的生物行为, 从而指导后续的局部治疗模式。

由于TPF方案本身具有较严重的血液学和非血液学不良反应, 后续再进行联合顺铂的同期放化疗会由于累积的不良反应而导致顺应性下降, 因此在后续放疗期间联合西妥昔单抗不失为一个诱人的治疗策略。在一项名为TREMPLIN的II期随机研究中, 110例需要保喉的局部晚期喉癌和下咽癌患者在接受了3个周期的TPF方案诱导化疗后, 肿瘤缓解率的患者后续随机接受放疗(总量70 Gy, 每次2 Gy)联合西妥昔单抗(方案同前)或顺铂(100 mg/m², 第1、22、

43天)的同期治疗^[17]。结果显示, 在治疗后3个月的喉保留率(主要研究终点)方面, 西妥昔单抗组(93%)与顺铂组(95%)差异无统计学意义($P > 0.05$); 虽然3年的局部复发率西妥昔单抗组高于顺铂组(21.4% vs 11.7%), 但由于该组患者具有较高的手术挽救成功率, 从而使得总体局部复发率2组差异无统计学意义(8.9% vs 10%, $P > 0.05$)。在不良反应方面, 3/4级的照射野内皮炎发生率西妥昔单抗组高与顺铂组(57% vs 26%, $P < 0.001$), 而口腔炎发生率2组差异无统计学意义($P > 0.05$); 与之前的研究结果类似, 治疗完成率西妥昔单抗组较高(71% vs 42%), 可能与顺铂组中肾功能不全患者较多(22.4%)有关。Keil等^[18]同样采用TPF方案继以放疗联合西妥昔单抗的模式治疗了49例局部晚期头颈部鳞癌患者, 其中75%的患者肿瘤分期达到IVA和IVB期。39%的肿瘤位于下咽。治疗后3个月和2年的肿瘤完全缓解率分别为67%和51%, 3/4级皮炎和口腔炎发生率分别为30%和27%, 而2年的无进展生存率和总生存率分别为59%和63%。

3 联合同期放化疗

由于Bonner研究结果显示, 西妥昔单抗联合放疗在不增加不良反应的情况下显著改善了疗效, 而联合顺铂的同期放化疗是公认标准, 美国RTOG很快开展了名为RTOG 0522的III期随机试验, 试图检验西妥昔单抗的获益能否在同期放化疗的治疗背景中实现。该研究总共入组了895例局部晚期头颈部鳞癌患者, 随机接受同期放化疗(放疗: 总量70 Gy/42次; 化疗: 顺铂100 mg/m², 第1、22天)或在此基础上联合西妥昔单抗(方案同前)的治疗。经过2.4年的随访, 结果显示, 2组患者中90%均能够完成2个周期的顺铂治疗, 但联合西妥昔单抗组的3/4级口腔炎和照射野内皮炎发生率明显高于同期放疗组(43% vs 33%和25% vs 15%)。在疗效方面, 西妥昔单抗组与同期放化疗组差异均无统计学意义。2年无进展生存率(63.4% vs 64.3%, $P=0.67$)、总生存率(82.6% vs 79.7%, $P=0.17$)、局部复发率(24.5% vs 19.8%, $P=0.92$)以及远处

转移率(7.6% vs 12.0%, $P=0.07$)^[19]。

由于在联合放疗期间相对较轻的不良反应, 尼妥珠单抗也进行了联合同期放化疗的研究。在一项小样本的2×2随机试验中, 92例不可切除局部晚期头颈部鳞癌患者被分成4组, 分别接受单纯放疗/同期放化疗以及联合尼妥珠单抗的治疗^[20]。经过4年的随访, 尼妥珠单抗联合同期放化疗显著提高了总生存率(47% vs 21%, $P=0.01$)^[21]。由于这项研究中每组的患者人数只有23例, 选择性偏倚的影响不可忽视, 其结果需要更大样本量的随机研究验证。

4 小结

近年来, 局部晚期头颈部鳞癌的治疗效果达到了瓶颈, 而分子靶向药物特别是抗EGFR治疗在Bonner研究以后的成果也十分有限。目前的证据表明, 在放疗基础上单纯增加包括EGFR单抗在内的增敏药物似乎并不可行。今后的研究方向在于如何筛选适合靶向治疗的人群, 如何考虑包括HPV在内的因素进行分层治疗, 如何实现手术、放疗、化疗和靶向治疗的优化组合和治疗顺序, 而探索除了抗EGFR以外的靶向药物将是能否进行治疗更新的关键。

[参 考 文 献]

- [1] GRANDIS J R, TWEARDY D J. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer [J]. *Cancer Res*, 1993, 53: 3579-3584.
- [2] ANG K K, ANDRATSCHKE N H, MILAS L. Epidermal growth factor receptor and response of head-and-neck carcinoma to therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58: 959-965.
- [3] HUANG S M, BOCK J M, HARARI P M. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck [J]. *Cancer Res*, 1999, 59: 1935-1940.
- [4] FAN Z, BASELGA J, MASUI H, et al. Antitumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cis-diamminedichloroplatinum on well established A431 cell xenografts [J]. *Cancer Res*, 1993, 53: 4637-4642.
- [5] ZHANG N, ERJALA K, KULMALA J, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and radiation for squamous cell carcinoma of the head and neck in vitro [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 92: 388-392.

- [6] ROBERT F, EZEKIEL M P, SPENCER S A, et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer [J] . J Clin Oncol, 2001, 19: 3234-3243.
- [7] BONNER J A, HARARI P M, GIRALT J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck [J] . N Engl J Med, 2006, 354: 567-578.
- [8] BONNER J A, HARARI P M, GIRALT J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival [J] . Lancet Oncol, 2010, 11: 21-28.
- [9] CURRAN D, GIRALT J, HARARI P M, et al. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab [J] . J Clin Oncol, 2007, 25: 2191-2197.
- [10] PIGNON J P, LE MAÎTRE A, MAILLARD E, et al. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients [J] . Radiother Oncol, 2009, 92: 4-14.
- [11] CAUDELL J J, SAWRIE S M, SPENCER S A, et al: Locoregionally advanced head and neck cancer treated with primary radiotherapy: A comparison of the addition of cetuximab or chemotherapy and the impact of protocol treatment [J] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71: 676-681.
- [12] KOUTCHER L, SHERMAN E, FURY M, et al. Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer [J] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81: 915-922.
- [13] HUANG J, BASCHNAGEL A M, CHEN P, et al. A matched-pair comparison of intensity-modulated radiation therapy with cetuximab versus intensity-modulated radiation therapy with platinum-based chemotherapy for locally advanced head neck cancer [J] . Int J Clin Oncol, 2013. [Epub ahead of print]
- [14] GHI M R, PACCAGNELLA A, FERRARI D, et al. A phase II-III study comparing concomitant chemoradiotherapy (CRT) versus cetuximab/RT (CET/RT) with or without induction docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LASCCHN): Efficacy results (NCT01086826) [J] . J Clin Oncol, 2013, 31(Suppl): Abstr 6003.
- [15] WALSH L, GILLHAM C, DUNNE M, et al. Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC) [J] . Radiother Oncol, 2011, 98: 38-41.
- [16] RODRÍGUEZ M O, RIVERO T C, DEL CASTILLO BAHIR, et al. Nimotuzumab plus radiotherapy for unresectable squamous-cell carcinoma of the head and neck [J] . Cancer Biol Ther, 2010, 9(5): 343-349.
- [17] LEFEBVRE J L, POINTREAU Y, ROLLAND F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: The TREMPIN randomized Phase II study [J] . J Clin Oncol, 2013, 31: 853-859.
- [18] KEIL F, SELZER E, BERGHOLD A, et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil followed by radiotherapy with cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck [J] . Eur J Cancer, 2013, 49: 352-359.
- [19] ANG K K, ZHANG Q, ROSENTHAL D I, et al. A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinomas (HNC) [J] . J Clin Oncol, 2011, 29(Suppl): Abstr 5500.
- [20] RAMAKRISHNAN M S, ESWARAI AH, CROMBET T, et al. Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin [J] . MAbs, 2009, 1(1): 41-48.
- [21] BABU K G, VISWANATH L, REDDY B K, et al. An open-label, randomized study of h-R3mAb (nimotuzumab) in patients with advanced (stage III or IVa) squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN): four-year survival results from a phase IIb study [J] . J Clin Onco, 2010, 28(Suppl): Abstr 5530.

(收稿日期: 2013-11-28)