

## 复发或转移性鼻咽癌维持治疗药物应用的现状及研究进展

张艳贤, 陆颖, 杨慧

中国广西壮族自治区柳州市工人医院肿瘤科 广西柳州

**【摘要】**鼻咽癌是我国高发恶性肿瘤之一, 鼻咽癌经放化疗后能取得较好的肿瘤控制率, 但仍有约 20% 的患者面临复发或转移。虽然辅助化疗可能进一步降低复发和死亡风险, 但其在鼻咽癌中的疗效仍存在争议。因为大部分患者经历了放化疗后身体耐受性变差, 无法完成这类高强度传统化疗。因此, 寻找低毒有效、耐受性好的辅助治疗策略是目前临床上迫切需要解决的一大难题。近年来众多学者开始对转移性鼻咽癌维持治疗方案进行探索研究。目前在维持药物的选择、维持治疗的时长等问题上, 还存在一定争议。全文对复发或转移性鼻咽癌的维持治疗现状及目前最新进展进行综述。

**【关键词】**鼻咽癌; 维持治疗; 进展

**【收稿日期】**2023 年 2 月 16 日 **【出刊日期】**2023 年 3 月 23 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20230114

### Current situation and research progress of maintenance therapy for recurrent or metastasis nasopharyngeal carcinoma

Yanxian Zhang, Yin Lu, Hui Yang

Department of Oncology, the fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou, Guangxi

**【Abstract】** Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is one of the most common malignant tumors in China. NPC can achieve a good tumor control rate after radiotherapy and chemotherapy, but about 20% of the patients still face recurrence or metastasis. Although adjuvant chemotherapy may further reduce the risk of recurrence and death, the efficacy of adjuvant chemotherapy in NPC is still controversial. Because most patients experience poor physical tolerance after radiotherapy and chemotherapy, they are unable to complete this kind of high-intensity traditional chemotherapy. Therefore, finding an effective and tolerant adjuvant therapy strategy is an urgent problem to be solved in clinic at present. In recent years, many scholars began to explore the maintenance treatment of metastatic NPC. At present, there are still some disputes on the choice of drugs and the length of treatment. In this paper, the current situation and latest progress of maintenance and treatment of recurrent or metastatic NPC were reviewed.

**【Keywords】** Nasopharyngeal Carcinoma; Maintenance Therapy; Progress

鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma), 是指发生于鼻咽粘膜的恶性肿瘤。2020 年全球新发鼻咽癌患者 13 万余例, 死亡 8 万余例<sup>[1]</sup>, 中国新发患者约占全球新发患者的 50%<sup>[2, 3]</sup>。鼻咽癌患者经放疗、化疗及靶向治疗后能取得较好的肿瘤控制率, 但初诊或经过治疗后仍有 15%-30% 的患者会出现复发或远处转移。复发或转移性鼻咽癌具有高度异质性, 预后也存在一定差异<sup>[4]</sup>。复发或转移性鼻咽癌目前主要的治疗策略是全身治疗必要时联合局部放疗, 但 4-6 疗程的化疗后仍有部分患者肿瘤未完全消退, 继续化疗常常导致不良

反应不可耐受<sup>[5]</sup>, 暂停治疗后短时间内肿瘤容易再次生长, 造成总体预后较差, 为尽可能延长肿瘤控制时间, 改善患者生活质量, 近年来众多学者开始对转移性鼻咽癌进行维持治疗方案的探索<sup>[6]</sup>。目前在维持药物的选择、维持治疗的时长等问题上, 还存在一定争议。全文对复发或转移性鼻咽癌的维持治疗现状及目前最新进展进行综述。

#### 1 氟尿嘧啶类化疗药物维持

转移性鼻咽癌化疗用药以铂类药物为基石<sup>[2, 5]</sup>, 可联合氟尿嘧啶类或紫杉类药物。化疗的主要缺点是耐

受性较差, 4-6 周期的联合化疗之后, 因受细胞毒类化疗药物的限制, 患者很难长久的耐受之前使用的双药或三药方案维持, 无法取得令人满意的肿瘤缓解持续时间。对于存在高危因素的患者, 放化疗结束后通过给予长时间、低剂量、口服的节拍给药模式使药物长时间维持在相对较低的血药浓度从而发挥抗肿瘤作用的同时降低副反应。

### 1.1 卡培他滨

卡培他滨是氟尿嘧啶 (5-FU) 的前体物, 口服后在体内肿瘤所在的部位转化为具有细胞毒性的 5-氟尿嘧啶, 具有服用方便, 毒性轻, 长期口服无累加毒性等优点, 是维持治疗的理想药物<sup>[7, 8]</sup>。中山大学附属肿瘤医院孙颖教授团队牵头的一项多中心、随机、对照、III 期临床试验<sup>[8]</sup>, 将 406 例局部晚期 (III-IVA 期, 不包括 T3-4N0 和 T3N1) 鼻咽癌患者, 在完成标准治疗 (同期放化疗±诱导化疗) 后随机分配 (1:1) 为口服卡培他滨 (650 mg/m<sup>2</sup>, 每日两次, 持续 1 年) 节拍化疗组或观察组。中位随访时间 38 个月, 节拍化疗组有 14% (29/204 例) 复发或死亡, 观察组有 26% (53/202 例) 复发或死亡。两组 3 年无失败生存率分别为 85.3%、75.7%。节拍化疗组中有 17% (35/201) 出现 3 级不良事件, 观察组有 6% (11/200) 发生 3 级不良事件; 卡培他滨组最常见不良事件为手足综合征。节拍化疗组中出现 4 级中性粒细胞减少症患者不到 1%。两组都没有治疗期间死亡的报告。研究提示, 对于局部晚期合并高危因素的鼻咽癌患者, 放化疗后继续口服低剂量卡培他滨维持化疗有望提高患者生存率, 安全性可控, 可作为这部分患者辅助治疗的有效选择。

对于新诊断转移性鼻咽癌的维持治疗方面, 中山大学肿瘤医院向燕群教授团队进行了一项 III 期、随机对照临床研究<sup>[7]</sup>。该研究共纳入 104 例一线接受紫杉、顺铂和卡培他滨三药化疗 4-6 疗程并达到疾病控制的转移性鼻咽癌患者, 按 1:1 随机分配到卡培他滨维持化疗组 (1000 mg/m<sup>2</sup>, bid, d1-14, Q3W) 或最佳支持治疗组 (BSC)。中位维持化疗周期数为 24 周期。卡培他滨组进展或死亡患者比例低 (44.2% vs 71.2%), 中位 PFS 较 BSC 组显著延长 (35.9 个月 vs. 8.2 个月, P = 0.002), 客观有效率更高 (25% vs. 11.5%), 中位有效时间持续更长 (40 个月 vs. 13.2 个月), 具有 OS 获益的优势 (维持治疗组中位 OS 未达到 vs. 41.5 个月)。不良反应方面, 卡培他滨维持期间没有与治疗相关的死亡病例, 最常见的 3-4 级不良事件有贫血、手足综合征、恶心呕吐、疲乏和粘膜炎, 整体安全可控, 治

疗依从性好。该研究结果为改善转移性鼻咽癌疗效提供了一个低毒有效的治疗选择。

### 1.2 替吉奥

替吉奥是一种氟尿嘧啶衍生物口服抗癌剂。杨慧等<sup>[9]</sup>研究入组一线化疗临床获益的转移性鼻咽癌 143 例, 按 1:2 比例随机分为替吉奥维持组 (51 例) 和观察组 (92 例), 中位随访 20.2 月。结果示替吉奥维持组中位首次无疾病进展生存期 (mfPFS) 较观察组显著延长 (8.4 月 vs. 16.0 月, P < 0.001), 全程无疾病进展生存期 (mtPFS) 也显著长于观察组 (14.8 月 vs. 16.0 月, P = 0.006); 并显著改善患者中位总生存 (mOS) (21.1 月 vs. 27.5 月)。提示转移性鼻咽癌患者在一线治疗获益后行替吉奥维持治疗能进一步延长患者的生存时间, 提高疗效。

## 2 靶向药物维持

### 2.1 抗 EGFR 维持治疗

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) 是上皮生长因子 (EGF) 细胞增殖和信号传导的受体, 与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移及细胞凋亡的抑制有关<sup>[10]</sup>。鼻咽癌细胞通常含有超过正常量的 EGFR, 研究者们则试图通过研究生产对抗 EGFR 的药物来缓或阻止肿瘤细胞生长。

西妥昔单抗是一种针对表皮生长因子受体 (EGFR) 的单克隆抗体。通过阻断 EGFR, 减缓或阻止肿瘤细胞生长。西妥昔单抗在治疗鼻咽癌中的确切作用仍在研究中。在最初化疗后癌症扩散, 复发或继续生长的情况下, 最常与化疗和/或放射一起使用。早在 2005 年临床肿瘤学杂志 (JCO) 就刊登了一项多中心、开放性、单臂 II 期临床研究<sup>[11]</sup>证明西妥昔单抗联合卡铂治疗对铂类治疗耐药的复发性或转移性鼻咽癌有一定的作用。该研究入组 60 例经含铂方案治疗进展的复发或转移性鼻咽癌患者, 给予西妥昔单抗 (初始剂量为 400 mg/m<sup>2</sup>, 随后每周剂量为 250 mg/m<sup>2</sup>) 联合卡铂 (曲线下面积 5, 每 3 周给药一次) 治疗。其中 59 例可评估的患者中, 有 7 例 (11.7%) 部分缓解, 29 例 (48.3%) 疾病稳定, 23 例 (38.3%) 疾病进展, 总缓解率为 11.7%。所有患者的中位进展时间为 81 天, 中位总生存时间为 233 天。6 例患者 (10%) 经历了严重的治疗相关不良事件。31 例 (51.7%) 出现 3、4 级毒副反应, 但只有 19 例 (31.7%) 被认为存在与西妥昔单抗相关的毒性。据此, 研究认为, 西妥昔单抗联合卡铂应用于复发性或转移性鼻咽癌患者, 临床有效, 安全可耐受。

## 2.2 抗血管生成药物维持

阿帕替尼属于小分子血管内皮生长因子受体-2 (VEGFR-2) 酪氨酸激酶抑制剂, 通过抑制肿瘤组织新血管的生成, 抑制肿瘤生长。赵舒娟等人<sup>[12]</sup>共入组 80 例转移性鼻咽癌化疗后患者, 给予口服阿帕替尼单药维持, 500mg/次, 1 次/天, 每 3 周为 1 个周期, 直至进展或死亡。结果显示, 转移性鼻咽癌化疗后采用阿帕替尼维持的有效率和疾病控制率分别为 52.50%、88.75%, 主要不良反应是高血压、手足综合征和鼻出血。冯俊岭等人<sup>[13]</sup>也做了类似研究, 发现阿帕替尼治疗复发/转移性鼻咽癌的有效率为 25%, 疾病控制率为 50%。中位无进展生存时间为 3.3 个月, 中位总生存时间为 14.4 个月。患者耐受性良好, 常见的不良反应与赵舒娟研究结果类似。

## 3 免疫治疗维持

免疫检查点抑制剂中程序性细胞死亡受体 1 (programmed cell death protein-1, PD-1)/程序性死亡受体配体 1 (programmed cell death 1-ligand, PD-L1) 单抗是一种重要的免疫抑制分子, PD-1 抗体通过与 PD-1 抗原结合, 阻止 PD-1 和 PD-L1 的识别, 阻断 PD-1/PD-L1 信号通路, 去除免疫抑制, 重启免疫系统, 部分增强 T 细胞杀死肿瘤细胞<sup>[14, 15]</sup>。鼻咽癌的肿瘤微环境中富含免疫细胞, 检测发现鼻咽癌 PD-L1 表达较高 (阳性表达率为 67.2%-95%)<sup>[14-16]</sup>, 提示鼻咽癌很可能从抗 PD-1/L1 治疗中获益。多项 PD-1/L1 抗体治疗晚期鼻咽癌显示良好的治疗活性。目前, 国家药品监督管理局 (NMPA) 已批准特瑞普利单抗、卡瑞利珠单抗及替雷利珠单抗联合化疗用于复发或转移性鼻咽癌患者一线治疗。在 2022 年中国临床肿瘤学会 (CSCO) 鼻咽癌指南中, 复发/转移性鼻咽癌推荐使用帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、卡瑞利珠单抗和特瑞普利单抗等 PD-1/PD-L1 单抗。对于上述推荐免疫药物的用法, 目前一般为建议持续维持至疾病进展或者毒性不可耐受, 可作为维持治疗的一种选择。

### 3.1 帕博利珠单抗 (派姆单抗, pembrolizumab)

一项单臂、非随机、多中心、II 期临床研究: KEYNOTE-028 研究。研究入组了 27 例晚期经铂类方案治疗进展且 PD-L1 阳性的鼻咽癌患者, 给予帕博利珠单抗单药治疗。结果显示, PR 患者占 25.9% (7 例), SD 14 例, 整体耐受性良好<sup>[17]</sup>。

### 3.2 纳武利尤单抗 (nivolumab)

一项单臂、多中心 II 期临床研究 (NCI-9742) 结果于 2018 年发表于 JCO。研究入组了 44 例晚期经铂

类方案治疗进展的鼻咽癌患者, 给予纳武利尤单抗单药治疗。结果显示, 1 例患者获得 CR, 且持续时间 >12 个月 (2.3%), 8 例患者获得 PR (ORR 20.5%; 中位缓解时间 9.3 个月), 1 年 OS 率为 59%, 耐受性良好<sup>[18]</sup>。结果提示, 纳武利尤单抗单药治疗可能对晚期鼻咽癌有效, 且安全性可控。

### 3.3 特瑞普利单抗 (Toripalimab)

一项多中心、单臂、II 期临床研究 (POLARIS-02)<sup>[19]</sup>, 纳入 190 例 RM-NPC 患者, 大部分为二线及以上, 使用特瑞普利 3 mg/kg q2w, 直至疾病进展或不可耐受。结果显示, ORR 为 20.5%, 中位 PFS 为 1.9 个月, 中位 OS 为 17.4 个月。特瑞普利单抗表现出持久的抗肿瘤活性和生存获益, 安全性可控, 且无论患者 PD-L1 表达如何, 均可获益。研究中还发现, 血浆 EBV DNA 的动态变化可预测临床疗效, 为选择获益人群、实施个体化精准治疗提供参考, 与多位学者认为 EB 病毒 DNA 能够预测临床疗效的观点相似<sup>[20]</sup>。

### 3.4 卡瑞利珠单抗 (camrelizumab)

一项在中国 8 个研究中心开展的开放标签、单臂、II 期研究 (CAPTAIN 研究)<sup>[21]</sup>, 纳入 156 例复发或转移性鼻咽癌三线及以后患者, 接受卡瑞利珠单抗 (200 mg, q2w, IV), 共 2 年, 或直到疾病进展或无法耐受。结果显示 ORR 为 28.2%, 中位 PFS 为 3.7 个月, 中位 OS 为 17.1 个月。结果表明, 卡瑞利珠单抗对于三线及以后的复发/转移性鼻咽癌患者带来可观的生存获益, 安全性好。

### 3.5 替雷利珠单抗 (Tislelizumab)

一项针对晚期实体瘤患者的多中心、I/II 期研究 (BGB-A317-102)<sup>[22]</sup>, 研究替雷利珠单抗单药后线治疗复发/转移 NPC。入组的患者主要为 3 线及以后, 远处转移为主; 结果显示 ORR 43%, mPFS 为 10.4 个月; 疾病控制率 86%, 目前中位总生存期仍未达到, 且无论 PD-L1 表达均观察到肿瘤缓解。多线经治的患者也可以从替雷利珠单抗治疗中获益。21 例患者中 6 例 (29%) 发生 3 级治疗相关不良事件, 大部分不良反应为轻度及中度, 无严重不良反应相关的死亡事件及相关的治疗中断。

## 4 结语

目前鼻咽癌治疗失败的主要原因为远处转移, 针对复发或转移性鼻咽癌患者, 目前的治疗模式仍较为单一, 疗效欠佳, 维持治疗模式处于探索阶段, 维持药物的选择、维持时间等问题上仍有争议。目前相关的文献报道多为 I、II 期临床研究, 我们期待更多的 III

期临床试验研究进一步明确维持治疗在复发或转移性鼻咽癌的作用及阐明维持药物选择、维持时间等问题。

### 参考文献

- [1] Chang E T, Ye W, Zeng Y X, et al. The Evolving Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021,30 (6) :1035-1047.
- [2] Jin Y, Shi Y X, Cai X Y, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012,138 (10) :1717-1725.
- [3] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021,71 (3) :209-249.
- [4] Tang L L, Chen Y P, Mao Y P, et al. Validation of the 8th Edition of the UICC/AJCC Staging System for Nasopharyngeal Carcinoma From Endemic Areas in the Intensity-Modulated Radiotherapy Era[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017,15 (7) :913-919.
- [5] Ma S X, Zhou T, Huang Y, et al. The efficacy of first-line chemotherapy in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2018,6 (11) :201.
- [6] 张溪夏, 曹志伟. PD-1/PD-L1 单抗在复发/转移性鼻咽癌中的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2020,47 (23) :1231-1235.
- [7] Liu G Y, Li W Z, Wang D S, et al. 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*, 2022,8 (4) :553-561.
- [8] Chen Y P, Liu X, Zhou Q, et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021,398 (10297) :303-313.
- [9] 杨慧, 黄海欣, 吴思蓓, 等. 替吉奥维持干预在转移性鼻咽癌治疗中的时机优势研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2022,30 (22) :4082-4086.
- [10] Zhang H J, Yuan G L, Liang Q L, et al. Addition of bevacizumab to systemic therapy for locally advanced and metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2018,15 (5) :7799-7805.
- [11] Chan A T, Hsu M M, Goh B C, 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.
- [12] 赵舒娟, 罗利芳. 阿帕替尼单药维持治疗转移性鼻咽癌化疗后的有效性及安全性研究[J]. *中国医学文摘(耳鼻喉科学)*, 2021,36 (04) :8-9.
- [13] 冯俊岭, 孔飞, 张明智. 阿帕替尼治疗复发/转移性鼻咽癌的效果[J]. *河南医学研究*, 2019,28 (14) :2586-2588.
- [14] Koelblinger P, Emberger M, Drach M, et al. Increased tumour cell PD-L1 expression, macrophage and dendritic cell infiltration characterise the tumour microenvironment of ulcerated primary melanomas[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019,33 (4) :667-675.
- [15] Yarchoan M, Albacker L A, Hopkins A C, et al. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers[J]. *JCI Insight*, 2019,4 (6) .
- [16] 彭辉, 钟碧玲, 李亦明, 等. 共刺激分子 PD-L1 在鼻咽癌组织中的表达和意义[J]. *热带医学杂志*, 2012,12 (02) :154-156.
- [17] Hsu C, Lee S H, Ejadi S, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2017,35 (36) :4050-4056.
- [18] Ma B, Lim W T, Goh B C, et al. Antitumor Activity of Nivolumab in Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: An International, Multicenter Study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742) [J]. *J Clin Oncol*, 2018,36 (14) :1412-1418.
- [19] Wang F H, Wei X L, Feng J, et al. Efficacy, Safety, and Correlative Biomarkers of Toripalimab in Previously Treated Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Phase II Clinical Trial (POLARIS-02) [J]. *J Clin Oncol*, 2021,39 (7) :704-712.
- [20] Lee A, Lee V, Ng W T, et al. A systematic review and recommendations on the use of plasma EBV DNA for

- nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur J Cancer, 2021, 153: 109-122.
- [21] Yang Y, Zhou T, Chen X, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of Camrelizumab in Previously Treated Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma (CAPTAIN study) [J]. J Immunother Cancer, 2021,9 (12) .
- [22] Shen L, Guo J, Zhang Q, et al. Tislelizumab in Chinese patients with advanced solid tumors: an open-label,

non-comparative, phase 1/2 study[J]. J Immunother Cancer, 2020,8 (1) .

**版权声明:** ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**