

诱导化疗序贯尼妥珠单抗和放疗同步治疗局部晚期鼻咽癌患者的临床观察

张朋菲^{1*}, 战东超², 李明¹, 宋轶鹏^{1#}

¹青岛大学附属烟台毓璜顶医院放疗科, 山东 烟台

²青岛大学附属烟台毓璜顶医院放射科, 山东 烟台

收稿日期: 2021年12月21日; 录用日期: 2022年1月11日; 发布日期: 2022年1月26日

摘要

目的: 评价诱导化疗联合尼妥珠单抗注射液联合放疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效和副反应。方法: 收集2019年1月至2021年1月烟台毓璜顶医院收治的31例局部晚期鼻咽癌患者, 先行TP方案(紫杉醇 + 顺铂)化疗2周期, 然后同步尼妥珠单抗联合放疗。评估患者的治疗疗效、客观缓解率(overall response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、无进展生存期(progression free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)和不良反应发生情况。结果: 随访12~36个月, 中位随访时间为24个月。所有患者的ORR为80.65% (25/31), DCR为100%; 治疗相关不良反应发生率为93.55% (29/31); 不良反应以1~2级为主, ≥3级不良反应发生率为12.9% (4/31); 随访期间, 无患者死亡。结论: 诱导化疗联合尼妥珠单抗注射液联合放疗治疗为局部晚期鼻咽癌患者的综合治疗提供了有益的尝试, 安全性好, 改善患者的生存质量。

关键词

尼妥珠单抗, 诱导化疗, 放疗, 局部晚期鼻咽癌

Clinical Observation of Induction Chemotherapy Followed by Nimotuzumab and Radiotherapy in the Treatment of Patients with Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

Pengfei Zhang^{1*}, Dongchao Zhan², Ming Li¹, Yipeng Song^{1#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张朋菲, 战东超, 李明, 宋轶鹏. 诱导化疗序贯尼妥珠单抗和放疗同步治疗局部晚期鼻咽癌患者的临床观察[J]. 临床医学进展, 2022, 12(1): 425-430. DOI: 10.12677/acm.2022.121064

¹Department of Radiation Oncology, Qingdao University Medical College Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai Shandong

²Department of Radiology, Qingdao University Medical College Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai Shandong

Received: Dec. 21st, 2021; accepted: Jan. 11th, 2022; published: Jan. 26th, 2022

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy and side effects of induction chemotherapy followed by nimotuzumab injection combined with radiotherapy in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. **Methods:** A collection of 31 patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma admitted to Yantai Yuhuangding Hospital from January 2019 to January 2021 were treated with TP regimen (paclitaxel + cisplatin) for 2 cycles of chemotherapy, and then concurrent nimotuzumab combined with radiotherapy was enrolled in the study. The patient's treatment efficacy, overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression free survival (PFS), overall survival (OS) and adverse effects were evaluated. **Results:** The follow-up period was 12~36 months, and the median follow-up time was 24 months. The ORR of all patients was 80.65% (25/31), and the DCR was 100%; the incidence of treatment-related adverse reactions was 93.55% (29/31), and the main adverse reactions were grade 1~2, the incidence of grade ≥ 3 adverse reactions was 12.9% (4/31); during the follow-up period, no patients died. **Conclusions:** Induction chemotherapy followed by nimotuzumab injection combined with radiotherapy provides a useful attempt for comprehensive treatment of patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma, which is safe and improves the quality of life of patients.

Keywords

Nimotuzumab, Induction Chemotherapy, Radiotherapy, Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

根据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer)在 2018 年统计的数据表明,鼻咽癌新发病例约为 12.9 万例,仅占有所有癌症确诊病例的 0.7%,但其发病率有明显的地理分布特征[1]。它在中国南方最为流行,每年的发病率约为每 10 万人 30 例,而美国和欧洲的发病率不到每 10 万人 1 例[2]。近 70%的患者在出现[3]时被诊断为局部晚期疾病。鼻咽癌的发生与多种危险因素有关,包括 EB 病毒(EBV)感染、遗传易感性和环境因素等。由于鼻咽癌的放射敏感性和解剖结构的限制,放射治疗(Radiotherapy, RT)被确定为鼻咽癌的最终治疗方法,尤其是调强放疗(Intensity modulated radiotherapy, IMRT) [4]。已有研究证实在美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第八版分期系统中确诊的早期鼻咽癌患者(I 期),单纯放疗疗效较好,5 年总生存(OS)率超过 90%。然而,对于局部晚期鼻咽癌患者(II-IVA 期),放疗联合化疗被国家癌症综合网络指南推荐(2018 年 2 月 2 日),其中,III 期相应的 5 年 OS 为 81%,而 IV 期疾病则为 65% [4] [5]。表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)的过表达可致

鼻咽肿瘤的侵袭性增加,对化疗和放疗的耐药性增加,是一个独立的不良预后因素[6]。尼妥珠单抗也是一种抗 EGFR 的单克隆抗体,与其他抗 EGFR 药物相比,具有较长的半衰期和较高的有效剂量浓度[7]。因此,我们评估了诱导化疗序贯尼妥珠单抗和放疗治疗局部晚期鼻咽癌患者的疗效及副反应,并分析了影响预后的因素及生存结果。

2. 资料与方法

2.1. 病例选择

本研究采用回顾性研究方法,收集 2019 年 1 月至 2021 年 1 月烟台毓璜顶医院收治的 31 例局部晚期鼻咽癌患者。入选标准:1) 年龄 18~70 岁,性别不限;2) 病理学确诊为鼻咽癌,既往未经抗放化疗治疗;3) 据 AJCC 第八版分期标准,临床分期为 III-Iva 期;4) 自愿参加并书面签署知情同意书;5) 根据 RECIST 1.1 标准,至少有一个可测量病灶,CT 或 MRI 扫描病灶 ≥ 10 mm;6) 预计生存时间 ≥ 6 个月;7) 体力状况 ECOG 状态评分为 0 或 1 分;8) 治疗前血常规:血红蛋白 ≥ 9.0 g/dL、白细胞 $\geq 4.0 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $\geq 2.0 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 10.0 \times 10^9/L$;9) 肝肾功能无异常;10) 依从性较好,能按方案要求进行随访者。排除标准:1) 对本方案中使用药物或其成分过敏者;2) 正在接受慢性或多剂量皮质激素治疗的患者(允许吸入性类固醇或按临床指征的短期口服皮质醇);3) 入组前既往治疗相关的毒性未恢复(毒性 > 1 级)者;4) 合并严重心血管疾病;5) 伴严重并发症者;6) 有慢性腹泻疾病及肾功能不全者。最终符合标准的局部晚期鼻咽癌患者 31 例。见表 1。

Table 1. Clinical characteristics of 31 patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma

表 1. 31 例局部晚期鼻咽癌患者的临床资料

临床资料	病例数(%)
性别	
男性	22 (70.97)
女性	9 (29.03)
病理类型	
腺癌	0
鳞癌	31
分期	
III 期	16 (51.61)
Iva 期	15 (48.39)
吸烟史	
有	11 (35.48)
无	20 (64.52)
饮酒史	
有	7 (22.58)
无	24 (77.42)

2.2. 治疗方法

诱导化疗阶段：TP 方案(紫杉醇 175 mg/m², IV, D1, q21d + 顺铂 100~120 mg/m², IV, q21d), 2~3 周。

尼妥珠单抗与放疗同期治疗阶段：尼妥珠单抗(200 mg, IV, qw × 8 wks); 放射治疗应用调强放疗技术, 对鼻咽癌原发灶及颈部淋巴结转移灶给予根治性剂量放疗。

2.3. 观察指标

2.3.1. 临床疗效评价

治疗结束后根据 RECIST 1.1 版实体肿瘤疗效评价标准评价疗效。完全缓解(complete response, CR): 所有靶病灶完全消失, 全部病理淋巴结短直径减少至<10 mm; 部分缓解(partial remission, PR): 靶病灶直径之和比基线水平减少<30%; 稳定(stable disease, SD): 介于 PR 和 PD 之间; 进展(progress disease, PD): 以所测量的靶病灶直径之和的最小值为参照, 直径和相对增加>20%; 除此之外, 必须满足直径和的绝对值增加至少 5 mm (出现一个或多个新病灶也视为疾病进展)。总有效率(ORR) = (CR + PR)/总例数。

2.3.2. EB 病毒 DNA 含量水平

治疗前后分别采取患者外周静脉血 3~5 mL, 采用电化学发光全自动免疫分析仪检测 EB 病毒 DNA 含量。

2.3.3. 治疗副反应

本研究主要观察患者骨髓抑制程度、胃肠道反应及皮肤黏膜反应。同一患者并发 2 种或 2 种以上毒副反应分别按 2 例或 2 例以上计算。

2.4. 数据处理

所有数据采用 SPSS 22.0 进行分析, 计数资料采用率(%)表示, 计量资料采用均数 ± 标准差表示, 用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。

3. 结果

3.1. 疗效

随访截止至 2021 年 12 月, 随访时间为 12~36 个月, 中位随访时间为 24 个月; 入组的 31 例患者, 其中 CR 5 例(16.13%), PR 20 例(64.52%), SD 6 例(19.35%), PD 0 例, ORR 为 80.65% (25/31), DCR 为 100%, 中位 PFS 和中位 OS 尚未达到, 随访截止时, 最长 PFS 已达 30 个月。

3.2. EB 病毒 DNA 含量水平

患者治疗后 EB 病毒 DNA 含量水平有所下降, 见表 2。

Table 2. Comparison of EB virus DNA content before and after treatment
表 2. 治疗前后 EB 病毒 DNA 含量水平比较

	<400	400~3000	>3000
治疗前	12	17	1
治疗后	20	11	0

3.3. 治疗副反应

最常见的治疗相关不良反应为骨髓抑制 67.74% (21/31)，胃肠道反应 41.94% (13/31)，皮肤粘膜反应 70.97% (22/31)，治疗相关不良反应发生率为 93.55% (29/31)；不良反应以 1~2 级为主， ≥ 3 级不良反应发生率为 12.9% (4/31)，见表 3。

Table 3. Incidence of adverse reactions in 31 patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma [cases (%)]

表 3. 31 例局部晚期鼻咽癌患者的副反应发生情况[例(%)]

治疗相关副反应	CTCAE 分级/例(%)			
	0 级	1 级	2 级	3~4 级
所有治疗相关副反应				
骨髓抑制	10 (32.26)	12 (38.71)	5 (16.13)	4 (12.9)
胃肠道反应	18 (58.06)	10 (32.26)	3 (9.68)	0
皮肤粘膜反应	9 (29.03)	15 (48.39)	7 (22.58)	0

4. 讨论

鼻咽癌是一种起源于鼻咽部黏膜的上皮性癌，肿瘤常位于咽隐窝，其有三种病理亚型：角化鳞状、非角化和基底状鳞状，非角化亚型占多数(>95%)，主要与 EB 病毒感染有关[1]。由于鼻咽癌对放疗敏感，早期仅以放疗作为主要的治疗手段，但对局部晚期肿瘤需要更多的治疗。具有里程碑意义的 III 期随机组间研究 0099 (INT-0099) 确立了化疗在治疗局部晚期鼻咽癌中的基础性作用。同步放化疗(CCRT)后辅助化疗显示 5 年 OS 率增加了 30% [8]。由于诱导化疗可以缩小肿瘤体积，有较好的耐受性和允许进一步化疗，从而提高了对微转移的根除效果并且更好地保护重要器官。迄今为止，已有多项临床试验对 CCRT 外加诱导化疗的有效性进行了研究，发现同步放化疗前联合多西他赛、顺铂和氟尿嘧啶诱导治疗可显著提高无失败生存期和总生存期，肯定了诱导化疗为局部晚期鼻咽癌患者提供的生存益处[4] [9] [10]。国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐同步放化疗与辅助化疗或诱导化疗后同步放化疗作为 II-IVA 期鼻咽癌的 2A 类证据，单独同期放化疗为 2B 类证据[11]。尽管联合治疗有公认的疗效，但会引起不良反应，如皮炎、粘膜炎症和吞咽困难、骨髓抑制、增加出血或感染的威胁等。

表皮生长因子受体 I 型受体(EGFR 或 HER1)是一种癌基因，属于 ErbB/HER 家族，在细胞内结构域具有酪氨酸激酶活性。EGFR 的激活转导了一个涉及细胞增殖、凋亡抑制、血管生成和转移的信号。表皮生长因子受体过表达在 90% 的头颈部鳞癌患者中被检测到。最近的一项多变量分析表明，在 II-IV 期头颈部肿瘤患者中，EGFR 过表达与早期复发、较低的无病生存率和总生存率相关[12]。尼妥珠单抗是一种人源化抗 EGFR 单抗，其是同类抗体中最安全的，因为它有选择性地针对那些受体高表达的肿瘤细胞，而不与正常组织结合，皮肤粘膜不良反应发生率低，抗肿瘤活性好。2009 年尼妥珠单抗进入 NCCN 头颈部肿瘤指南中国版。有学者对 730 例采用综合治疗的局部晚期鼻咽癌患者回顾性研究发现，联合使用了尼妥珠单抗的 184 例患者 5 年总生存率(OS)明显提高[13]。5 近年来，越来越多的证据表明，尼妥珠单抗的应用可提高鼻咽癌患者局部控制率和总生存率，具有更好的耐受性[14] [15] [16] [17]。本研究结果显示，局部晚期鼻咽癌患者经诱导化疗序贯尼妥珠单抗和放疗治疗后显示出良好的疾病缓解率及控制率，有生存获益趋势，与以上研究结果一致。由于本研究纳入的病例数相对较少，结果可能会存在偏倚。其次，本研究随访时间相对较短，生存差异未能显著突出，需要更长时间的随访以明确其远期疗效。

5. 总结与展望

综上, 对于局部晚期鼻咽癌患者, 在诱导化疗和同步尼妥珠单抗及放疗阶段不良反应未明显增加, 安全性较高。对于联合治疗无法耐受不良反应的患者, 可考虑联合靶向药物同步治疗, 但其花费较高, 尚不能成为大众所能共同接受的治疗方案。在治疗过程中仍潜存许多问题, 相信随着医学研究的不断发展, 治疗会更加完善, 使患者更大获益。

参考文献

- [1] Chen, Y.P., *et al.* (2019) Nasopharyngeal Carcinoma. *The Lancet*, **394**, 64-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30956-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30956-0)
- [2] Lam, W.K.J. and Chan, J.Y.K. (2018) Recent Advances in the Management of Nasopharyngeal Carcinoma. *F1000Research*, **7**, F1000 Faculty Rev-1829. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15066.1>
- [3] Mao, Y.P., *et al.* (2009) Re-Evaluation of 6th Edition of AJCC Staging System for Nasopharyngeal Carcinoma and Proposed Improvement Based on Magnetic Resonance Imaging. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **73**, 1326-1334. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.07.062>
- [4] Peng, L., *et al.* (2019) The Next Decade of Clinical Trials in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *The British Journal of Radiology*, **92**, Article ID: 20181031. <https://doi.org/10.1259/bjr.20181031>
- [5] Ng, W.T., *et al.* (2020) Current Management of Stage IV Nasopharyngeal Carcinoma without Distant Metastasis. *Cancer Treatment Reviews*, **85**, Article ID: 101995. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.101995>
- [6] Wang, F.Z., *et al.* (2018) Treatment Outcomes of 257 Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Nimotuzumab Plus Intensity-Modulated Radiotherapy with or without Chemotherapy: A Single-Institution Experience. *Translational Oncology*, **11**, 65-73. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.11.002>
- [7] Du, F., *et al.* (2015) S-1 and Cisplatin with or without Nimotuzumab for Patients With Untreated Unresectable or Metastatic Gastric Cancer: A Randomized, Open-Label Phase 2 Trial. *Medicine*, **94**, e958. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000958>
- [8] Al-Sarraf, M., *et al.* (1998) Chemoradiotherapy versus Radiotherapy in Patients with Advanced Nasopharyngeal Cancer: Phase III Randomized Intergroup Study 0099. *Journal of Clinical Oncology*, **16**, 1310-1317. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1310>
- [9] Zhang, Y., Sun, Y. and Ma, J. (2019) Induction Gemcitabine and Cisplatin in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Communications*, **39**, 1-4. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0385-5>
- [10] Cavalieri, S. and Licitra, L. (2020) Induction Chemotherapy Is the Best Timekeeper in Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer*, **126**, 3624-3626. <https://doi.org/10.1002/cncr.32971>
- [11] Colevas, A.D., *et al.* (2018) NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **16**, 479-490. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0026>
- [12] Crombet Ramos, T., *et al.* (2020) Nimotuzumab for Patients with Inoperable Cancer of the Head and Neck. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 817. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00817>
- [13] Wang, Z.Q., *et al.* (2019) The Long-Term Survival of Patients with III-IVb Stage Nasopharyngeal Carcinoma Treated with IMRT with or without Nimotuzumab: A Propensity Score-Matched Analysis. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 1122. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6156-5>
- [14] Argiris, A. and Lefebvre, J.L. (2019) Laryngeal Preservation Strategies in Locally Advanced Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 419. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00419>
- [15] Tian, X., *et al.* (2020) Nimotuzumab Combined with Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy in Unresectable Locally Advanced Hypopharyngeal Carcinoma: A Single Institution Experience in China. *Cancer Management and Research*, **12**, 3323-3329. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S248392>
- [16] Huang, J.F., *et al.* (2017) Intensity-Modulated Radiotherapy plus Nimotuzumab with or without Concurrent Chemotherapy for Patients with Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *OncoTargets and Therapy*, **10**, 5835-5841. <https://doi.org/10.2147/OTT.S151554>
- [17] Wang, F.Z., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Nimotuzumab with Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Concurrent Chemoradiotherapy for Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Oncotarget*, **8**, 75544-75556. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17357>