

## 鼻咽癌的生物靶向治疗进展

李燕巍<sup>1</sup> 谢广茹<sup>1</sup> 潘战宇<sup>1△</sup>

[关键词] 鼻咽肿瘤;靶向治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.07.029

[中图分类号] R739.63 [文献标志码] A

### Advancement biological target therapy of nasopharyngeal carcinoma

**Summary** Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is one of the most common malignant tumor in China, South-east Asia and North Africa region. The main treatment of NPC is radiation therapy, and concurrent chemoradiotherapy has become the standard treatment for locally advanced NPC. Up to date, the targeted therapy in NPC has been gradually appreciated recently, in this paper, NPC biological targeted therapy in recent years as a progress of treatment were reviewed.

**Key words** nasopharyngeal neoplasms; targeted therapy

鼻咽癌是我国最常见的恶性肿瘤,发病具有明显的地区聚集性,世界卫生组织材料显示,40%的鼻咽癌发生在中国,严重威胁我国人民生命健康<sup>[1]</sup>。随着医学科学技术的不断进步,早期鼻咽癌的局部控制率达到90%以上,但中晚期鼻咽癌的远处转移率仍高达30%<sup>[2]</sup>。目前靶向治疗是鼻咽癌研究热点之一,鼻咽癌的发生发展是一个多基因参与、多阶段变异累积形成的病理过程。免疫功能、基因表达、信号通路、miRNA、肿瘤干细胞等在鼻咽癌的发生发展过程中扮演着重要角色,从而构成鼻咽癌发生发展过程中复杂的调控网路<sup>[3]</sup>。目前,生物靶向治疗是鼻咽癌治疗瓶颈的突破口,本文就其进展做一综述。

#### 1 免疫细胞治疗

将具有杀伤肿瘤活性的免疫效应细胞输注给肿瘤患者,使效应细胞在患者体内起到抗肿瘤作用。目前,临床上主要应用细胞毒T细胞(cytotoxic T-lymphocyte, CTL)、树突状细胞、细胞因子激活杀伤细胞等。众所周知,鼻咽癌跟EB病毒感染密切相关,EB病毒被国际癌症研究机构(International Agency of Research on Cancer, IARC)定为I类致癌原。EB病毒协助鼻咽癌细胞逃脱机体免疫监视,因此,针对EB病毒特异性多克隆CTL有多项II~III期临床试验正在进行。台湾近2年也在关注这个方面:如NF- $\kappa$ B信号通路是EB病毒(+)鼻咽癌进展的关键因子;炎症相关的前列腺素E(2)调控(C/EBPdelta)诱导巨噬细胞产生免疫抑制,延缓鼻咽癌进展<sup>[4-5]</sup>。目前鼻咽癌可应用的免

疫治疗手段主要包括:①应用确定的CTL多肽或EB病毒CTL抗原以诱发免疫反应或者回输在体外被激活的CTL细胞进行治疗,即过继性免疫治疗<sup>[6]</sup>。美国研究者应用自体EB病毒特异性CTL治疗10例晚期鼻咽癌患者耐受性都较好,提示这是一种可行、安全且行之有效的方法<sup>[7]</sup>。②非特异性免疫治疗:非特异性免疫又称天然免疫或固有免疫。例如,巨噬细胞吞噬抗原传递给淋巴细胞,使其产生抗体或淋巴因子,加强杀伤靶细胞的能力加强吞噬作用,这种循环趋化的趋势,减少复发转移,可使多种肿瘤患者获益,也包括鼻咽癌患者。③肿瘤疫苗治疗:主要含有肿瘤细胞疫苗、肿瘤多肽疫苗、肿瘤核酸疫苗、肿瘤基因工程疫苗、抗独特型抗体肿瘤疫苗和树突状细胞疫苗<sup>[8]</sup>。

中国预防医学科学院曾毅院士研制EB病毒疫苗在动物试验阶段取得良好效果,其研制的鼻咽癌疫苗在2012年经国家药监局批准上临床试验研究,目前结果尚未公布。

#### 2 单克隆抗体

##### 2.1 表皮生长因子受体抑制剂

表皮生长因子受体抑制剂(epithelial growth factor receptor, EGFR)在头颈部鳞状细胞癌中表达高达88%以上,头颈部鳞状细胞癌在EGFR的表达上有着极强的个体差异,经多因素分析后提示与无进展生存期及总生存期相关,但与远处转移无关<sup>[6,9-10]</sup>。但鼻咽癌的EGFR表达低于头颈肿瘤,约在80%以上,其表达升高与鼻咽癌不良预后密切相关。西妥昔单抗(cetuximab, C225)是一种IgG1单克隆抗体,早已被FDA批准可用于治疗鼻咽癌。但对于一线化疗失败的复发或转移性鼻咽癌,加用C225虽然有一定的临床效果但不良反应较重,

<sup>1</sup>天津医科大学肿瘤医院 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市“肿瘤防治”重点实验室(天津,300060)

<sup>△</sup>审校者

通信作者:李燕巍, E-mail: liyanwei127@hotmail.com

50%的患者出现 3~4 级毒副反应<sup>[9-10]</sup>。2011 年 Encore 研究证实了 C225 联合同步放化疗治疗鼻咽癌,局部控制率及总生存率均有提高,或可成为局部晚期鼻咽癌治疗的新途径<sup>[11]</sup>。此外,尼妥珠单抗、帕尼单抗和 Zalutumumab 也是 EGFR 的单克隆抗体。2010 NCCN 年中国版头颈部肿瘤实践指南已将尼妥珠单抗作为联合放疗治疗鼻咽癌的方案之一。比利时 Antwerp 大学医院 Vermorken 报告的 III 期随机对照临床研究(Spectrum 研究)和丹麦一项多中心 III 期临床研究显示:首先,Zalutumumab 并未增加头颈部鳞状细胞癌患者(310 例)的 3 年局部控制率(78%对 79%),也未改善其 3 年疾病特异性生存[风险比(HR)=1.0]及 OS(HR=0.9)。其次,化疗联合帕尼单抗未能显著改善 657 例复发和(或)转移性头颈部鳞状细胞癌患者总生存时间(11.1 个月对 9.0 个月),帕尼单抗组患者无进展生存期显著长于单纯化疗组(5.8 个月 vs. 4.6 个月,HR=0.78,P=0.004),有效率也显著高于单纯化疗组(36% vs. 25%),2 组不良反应发生率差异无统计学意义(P>0.01),即 PSF 和 ORR 有显著改善<sup>[8,12-13]</sup>。

## 2.2 血管生长因子抑制剂

血管生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)是一种在头颈部鳞状细胞癌患者中过表达的血管生成调节因子。Krishna 等<sup>[14]</sup>的研究表明,VEGF 在 67%的鼻咽癌患者中过表达,VEGF 的过表达还与较高的局部复发率和死亡率有关。Lee 等<sup>[15]</sup>报道为期 3 年的 II 期多机构临床试验(RTOG 0156)入组的 46 例 18 岁以上中晚期鼻咽癌患者,结果表明贝伐单抗在 PFS、OS 皆显示出了一定优势。另外,贝伐单抗联合其他靶向药物治疗鼻咽癌的研究也在进行中,这些证据都支持抗 VEGF 治疗鼻咽癌,而贝伐单抗是中晚期鼻咽癌患者的新选择<sup>[15-16]</sup>。张力等正在进行一个 II 期多中心研究(RTOG 0615)来评估转移性鼻咽癌患者中贝伐单抗联合紫杉醇/卡铂的有效性和安全性,初步结果提示联合贝伐单抗治疗可延缓患者的病情进展,延长 PFS<sup>[17]</sup>。

## 2.3 其他

动物实验水平提示针对 Her-2 靶向性治疗的单克隆抗体赫赛汀(Herceptin)也显示出了一定优势<sup>[18]</sup>,但未见有临床试验结果报道。

## 3 EGFR 酪氨酸激酶受体抑制剂

如吉非替尼(Iressa)或厄洛替尼(Tarceva)单药治疗晚期头颈部鳞状细胞癌,用于晚期头颈部鳞状细胞癌的 II 期治疗,患者耐受性好,有效率高<sup>[19-20]</sup>。另有报道<sup>[21]</sup>吉非替尼、依维莫司单独或联合作用人鼻咽癌细胞株 HONE1 后均有抑制作用,但没有表现出协同效应,表皮生长因子受体/丝

氨酸苏氨酸蛋白激酶(EGFR/AKT)信号通路与雷帕霉素蛋白(mTOR)信号通路在鼻咽癌细胞中的关系正在进一步研究<sup>[22]</sup>。此外,吉非替尼可以在鼻咽癌中增强化疗药物(顺铂)的抗肿瘤作用<sup>[23]</sup>。2014 ASCO 报道了 III 期临床试验研究,旨在针对阿法替尼相较于甲氨蝶呤应用于复发性(或)转移性头颈部鳞状细胞癌患者的疗效和安全性进行评估。此项在 19 个国家纳入 483 例患者的全球性临床试验的结果中显示,阿法替尼成为相较于化疗能够延缓之前治疗失败的头颈部鳞状细胞癌患者的肿瘤生长的首个 TKI<sup>[19]</sup>。

## 4 多靶点靶向抗肿瘤药物

如索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼等治疗鼻咽癌的研究也在不断进行中,多以 II 期临床试验为主,结果均显示出一定优势。南方医科大学的新型多靶点药物 ZD1839 在鼻咽癌治疗的细胞学水平有效却未进入临床试验阶段(陈卫国,2010)。磷酸化 3-激酶(PI3K)/Akt/雷帕霉素蛋白(mTOR)通路是细胞内的信号转导通路是鼻咽癌治疗的新靶点,有研究报道通过双向 PI3K/mTOR 抑制剂 NVP-BEZ235 靶向 PI3K/mTOR 通路,可以在鼻咽癌中增强化疗药物(顺铂)的抗肿瘤作用。

## 5 基因治疗方法

基因治疗方法包括 p53 基因疗法、bax 基因疗法及与 EB 病毒相关的 BHRF1、LMP1 疗法等。此外,中南大学自主克隆的鼻咽癌表达下调的基因 LPLUNC1 编码的分泌性蛋白具有杀菌抗炎作用,LPLUNC1 基因可通过抑制炎症因子及 NF- $\kappa$ B 延缓鼻咽癌发生发展。用 RNAi 敲除 bcl-xL 表达诱导鼻咽癌细胞凋亡,si-RNA 技术也为鼻咽癌的治疗提供了新的思路<sup>[24]</sup>。

## 6 天然植物药

发现异去氧地胆草素(ESI)有抗鼻咽癌作用,利用定量蛋白质组学鉴定出 124 个蛋白的表达,分析后认为其通过抗肿瘤炎症因子表达发挥作用<sup>[25]</sup>。蟛蜞菊可抑制鼻咽癌 CNE-1 细胞的生长,诱导 G2/M 期细胞周期阻滞和适度的细胞凋亡,机制也与炎症途径相关<sup>[26]</sup>。

靶向治疗的研究成果不断更新,已经成为鼻咽癌治疗的选择之一,更多的靶向治疗药物还在研发,大部分药物还在临床试验阶段,写入治疗指南的药物寥寥可数。肿瘤治疗越来越提倡在循证医学基础上的个体化治疗,靶向治疗是其重要的治疗手段,而鼻咽癌的个体化治疗起步较晚,因而鼻咽癌的生物靶向治疗任重而道远。

## 参考文献

- [1] FORASTIERE A, KOCH W, TROTTI A, et al. Head and neck cancer[J]. N Engl J Med, 2001, 345 : 1890-1900.

- [2] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:718-719.
- [3] COHEN E E, LINGEN M W, VOKES E E. The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 1743-1752.
- [4] GIUSTI R M, COHEN M H, KEEGAN P, et al. FDA review of a panitu-mumab (Vectibix) clinical trial for first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *Oncologist*, 2009, 14: 284-290.
- [5] STEWART J S, COHEN E E, LICITRA L, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 1864-1871.
- [6] LI G, XIE L, ZHOU G, et al. A clinical trial of active immunotherapy with anti-idiotypic vaccine in nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115: 567-570.
- [7] BIAGI E, DOTTI G, YVON E, et al. Molecular transfer of CD40 and OX40 ligands to leukemic human B cells induces expansion of autologous tumor-reactive cytotoxic T lymphocytes[J]. *Blood*, 2005, 105: 2436-2442.
- [8] GROTHEY A, SOBRERO A F, SIENA S. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies [abstract]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (Suppl 4): LBA385.
- [9] CHUA D T, NICHOLLS J M, SHAM J S. Prognostic value of epidermal growth factor receptor expression in patients with advanced stage nasopharyngeal carcinoma treated with induction chemotherapy and radiotherapy[J]. In *J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59: 11-20.
- [10] CHAN A T, HSU M M, GOH B C. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 3568-3576.
- [11] MA B B, KAM M K, LEUNG S F et al. A phase II study of concurrent cetuximab-cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23: 1287-1292.
- [12] MENG J, GU Q P, MENG Q F, et al. Efficacy of nimotuzumab combined with docetaxel-cisplatin-fluorouracil regimen in treatment of advanced oral carcinoma[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 68: 181-184.
- [13] 郭兵. 帕尼单抗联合化疗治疗晚期头颈部肿瘤的研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2013, 12(22): 1811-1814.
- [14] KRISHNA S M, JAMES S, BALARAM P. Expression of VEGF as prognostic factor in primary nasopharyngeal cancer and its relation to EBV status[J]. *Virus Res*, 2006, 115: 85-90.
- [15] LEE N Y, ZHANG Q, PFISTER D G. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 172-180.
- [16] YOO D S, KIRKPATRICK J P, CRACIUNESCU O, et al. Prospective trial of synchronous bevacizumab, erlotinib, and concurrent chemoradiation in locally advanced head and neck cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 1404-1414.
- [17] HAINSWORTH J D, SPIGEL D R, GRECO F A. Combined modality treatment with chemotherapy, radiation therapy, bevacizumab, and erlotinib in patients with locally advanced squamous carcinoma of the head and neck: a phase II trial of the Sarah Cannon oncology research consortium[J]. *Cancer J*, 2011, 17: 267-272.
- [18] 顾康生, 吴秋良, 侯景辉. HER-2/neu 基因在鼻咽癌中的表达及其临床意义[J]. *癌症*, 2001, 20(8): 869-872.
- [19] DUNGO R T, KEATING G M. Afatinib: first global approval[J]. *Drugs*, 2013, 73: 1503-1515.
- [20] COHEN E E, KANE M A, LIST M A, et al. Phase II trial of gefitinib 250 mg daily in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 8418-8424.
- [21] SOULIERES D, SENZER N N, VOKES E E. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 77-85.
- [22] 刘媛, 刘东伯, 龙国贤, 等. 吉非替尼和依维莫司对 EGFR-TKI 耐药鼻咽癌细胞的作用[J]. *医药导报*, 2014, 33(1): 43-48.
- [23] 陈楠, 张红雨, 彭培建, 等. 顺铂联合吉非替尼对鼻咽癌细胞生长抑制及其机制的探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(8): 575-579.
- [24] 梁中敏, 姚岐, 刘维奇, 李青. 鼻咽癌组织中血管内皮生长因子和生存素的表达[J]. *中国基层医药*, 2010, 17(11): 1480-1482.
- [25] YAN G R, TAN Z, WANG Y. Quantitative proteomics characterization on the antitumor effects of isodeoxyelephantopin against nasopharyngeal carcinoma[J]. *Proteomics*, 2013, 13: 3222-3232.
- [26] LIU M, WANG W, LI X, et al. Wedelia chinensis inhibits nasopharyngeal carcinoma CNE-1 cell growth by inducing G2/M arrest in a Chk1-dependent pathway[J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41: 1153-1168.