CSCO

中国临床肿瘤学进展2011

THE 14TH ANNUAL MEETING OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO) EDUCATIONAL BOOK

名誉主编 吴孟超 孙燕
主编 秦叔逵 马军
副主编 王绿化 梁军 傅剑华 江泽飞
主审 廖美琳 于丁

中国临床肿瘤学进展 2011

人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

EDUCATIONAL BOOK

中国临床肿瘤学进展 2011

中国临床肿瘤学进展 2011

THE 14TH ANNUAL MEETING OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO) EDUCATIONAL BOOK

名誉主编 吴孟超 孙 燕

主 编 秦叔逵 马 军

副主编 王绿化 梁 军 傅剑华 江泽飞

主 审 廖美琳 于 丁

人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目（CIP）数据

中国临床肿瘤学进展2011/秦叔逵等主编. —北京：人民卫生出版社，2011.9

ISBN 978-7-117-14730-9

Ⅰ.①中… Ⅱ.①秦… Ⅲ.①肿瘤学 Ⅳ.①R73

中国版本图书馆CIP数据核字（2011）第167093号

门户网：www.pmph.com 出版物查询、网上书店
卫人网：www.ipmph.com 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有，侵权必究！

中国临床肿瘤学进展2011

主　　编：秦叔逵　马　军
出版发行：人民卫生出版社（中继线010-59780011）
地　　址：北京市朝阳区潘家园南里19号
邮　　编：100021
E - mail：pmph@pmph.com
购书热线：010-67605754　010-65264830
　　010-59787586　010-59787592
印　　刷：北京人卫印刷厂
经　　销：新华书店
开　　本：889×1194　1/16　印张：35　插页：4
字　　数：1485千字
版　　次：2011年9月第1版　2011年9月第1版第1次印刷
标准书号：ISBN 978-7-117-14730-9/R·14731
定　　价：95.00元
打击盗版举报电话：010-59787491　E-mail：WQ@pmph.com
（凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换）

编 委 会

名誉主编 吴孟超 孙 燕

主　　编 秦叔逵 马 军

副 主 编 王绿化 梁 军 傅剑华 江泽飞

主　　审 廖美琳 于 丁

编 委 会（以姓氏拼音为序）

鲍 扬 毕 锋 蔡三军 曹军宁 曹亚兵 陈 功 陈龙邦 陈敏山 陈叶珊 陈振东
程 颖 崔 瑶 丁克峰 董艳娟 杜瀛瀛 樊青霞 范 云 冯继锋 傅剑华 傅小龙
顾 晋 顾康生 管考鹏 郭 军 郭 伟 郭伟剑 郭 琰 郭 晔 韩宝惠 郝纯毅
赫 捷 胡夕春 华海清 黄 诚 黄慧强 黄 镜 黄 娜 黄 伟 黄 香 江泽飞
江志伟 姜文奇 蒋国樑 李长岭 李 丹 李国立 李建彬 李 进 李 军 李 凯
李 力 李娜妮 李 宁 李萍萍 李 秋 李苏宜 李 婷 李文静 李小梅 李扬秋
李晔雄 李 勇 李宇红 李志铭 梁后杰 梁 军 林 锋 林桐榆 林岩松 凌 扬
刘宝瑞 刘基巍 刘 健 刘 凌 刘凌翔 刘鲁明 刘 琪 刘晓晴 刘秀峰 刘云鹏
刘自民 柳 影 卢 铀 鲁庆荣 陆嘉德 陆劲松 陆 舜 罗荣城 马建辉 马 军
马胜林 马宇园 毛伟敏 穆兰花 牛晓辉 潘宏铭 潘跃银 秦叔逵 邱 林 任国欣
芮 欣 邵志敏 申文江 沈 锋 沈 琳 师英强 石远凯 束永前 宋 娜 宋卫峰
宋玉琴 孙国平 孙 哲 唐 嘉 唐金海 唐平章 汪 飞 王阿曼 王长利 王风华
王杰军 王 洁 王 晶 王理伟 王 琳 王绿化 王思愚 王 涛 王伟霞 王潇潇
王秀问 王雅杰 王哲海 王志强 魏红梅 吴令英 吴 穷 吴小华 吴一龙 伍 钢
夏廷毅 肖秀斌 谢广茹 辛敏强 邢镨元 熊建萍 徐兵河 徐惠绵 徐建明 徐瑞华
阳志军 杨 晨 杨 焱 叶定伟 叶润桑 叶胜龙 殷文瑾 殷咏梅 应杰儿 于 丁
于金明 于世英 余子豪 袁响林 曾昭冲 张翠翠 张 俊 张 力 张明智 张清媛
张苏展 张伟京 张小田 张晓东 张 阳 张 越 章 真 仲 飞 周爱萍 周彩存
周 麟 周永昌 周 云 朱 慧 朱 军 朱一平 朱正纲 左文述 宗慎平

学术秘书 陈映霞 吕 方 江 昱 王 耀

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

前　言

第十四届全国临床肿瘤学大会暨2011年CSCO学术年会，定于2011年9月14日至9月18日在福建省厦门市国际会议展览中心隆重举行。本届大会是由中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会（CSCO）和北京市希思科临床肿瘤学研究基金会联合主办，福建省肿瘤医院协办；同时，《临床肿瘤学杂志》社、《中国医学论坛报》社、《医师报》社、丁香园网站和上海捷信医药传媒、中国临床医学频道（CCMTV）、24小时医学频道、北京金叶天盛科技有限公司、万正医网以及基层医院等作为合作媒体，将进行全程支持和协助报道。

大会的重点是积极响应国家卫生部的号召，紧密围绕“进一步推动多学科规范化综合治疗”的主题，广泛开展继续教育和学术交流，积极推动临床研究。大会鼓励和突出原创性研究，重点推介一批国内、外有影响的研究成果报告，还将首次举办“CSCO青年学者优秀创新论文报告会”，特别推荐和鼓励青年专家学者的进步。在广大代表相互分享成果和交流经验的基础上，将邀请一批国际国内著名肿瘤学专家学者进行精彩的报告或讲座；特别是举办一系列的专题学术论坛，就临床肿瘤学领域的热点问题或某种肿瘤进行深入研讨，强调互动，营造良好的学术氛围。同时，将继续安排国内、外临床实践指南和共识解读会，着重学习和领会国家卫生部新颁布的常见肿瘤的诊断治疗规范，大力促进我国肿瘤多学科规范化综合治疗的进程。

组织委员会根据大会主题，专门向国内、外专家约稿共160余篇；后经大会学术委员会的认真审稿和讨论，已经精选出138篇高水平的学术报告或讲座稿，编辑成为《中国临床肿瘤学进展2011》正式出版发行，力求全面、准确地反映临床肿瘤学领域的新观念、新知识和新技术，希望对广大与会代表了解临床肿瘤学的现状和发展动态、积极实践规范化诊治和开展临床研究有所帮助。

为了本书的顺利出版，各位编委专家不辞辛劳，认真撰写和审稿，付出了诸多心血；南京八一医院全军肿瘤中心、《临床肿瘤学杂志》编辑部和CSCO办公室的工作人员克服困难，加班加点，仔细审核和修改校对，谨此一并致以衷心的感谢！由于时间紧张，书中难免出现错误和疏漏之处，敬请作者和读者不吝指正，并予谅解。

秦叔逵　马　军

二〇一一年九月

目　录

头颈部肿瘤

1　口腔颌面 - 头颈部鳞癌 EGFR 单抗靶向治疗的再认识 …… 郭伟　任国欣等(1)
2　头颈部鳞癌的抗 EGFR 靶向治疗——希望与挫折并存 …… 郭晔(5)
3　口咽部鳞癌人乳头状瘤病毒感染的预后意义 …… 唐平章(11)
4　分化型甲状腺癌的诊治进展 …… 林岩松(16)

呼吸系统肿瘤

5　非小细胞肺癌治疗模式的变革——维持治疗演绎 …… 张力(23)
6　非小细胞肺癌分子靶向治疗新进展 …… 陆舜(25)
7　晚期非小细胞肺癌靶向治疗新药研究概况 …… 凌扬(28)
8　晚期非小细胞肺癌维持治疗现状与思考 …… 黄诚(36)
9　EGFR-TKI 在 EGFR 突变型局部晚期 NSCLC 中是否能取代放化疗或成为放化疗的补充? …… 马胜林(40)
10　局部晚期非小细胞肺癌个体化治疗研究进展 …… 傅小龙(43)
11　个体化治疗时代的老年晚期非小细胞肺癌治疗 …… 张越　杨焱(45)
12　可手术非小细胞肺癌综合治疗进展 …… 赫捷(49)
13　非小细胞肺癌多发脑转移治疗选择与并发症 …… 卢铀　周麟等(53)
14　小分子酪氨酸激酶抑制剂治疗非小细胞肺癌脑转移的研究进展 …… 王琳　黄伟(59)
15　EGFR 突变:非小细胞肺癌术后患者预后与疗效预测因子? …… 王思愚(63)
16　晚期 NSCLC 一线治疗研究的启示与临床应用分子病理分型引导真正意义的肺癌个体化治疗 …… 韩宝惠(65)
17　晚期非小细胞肺癌二线治疗的回顾与思考 …… 王哲海(67)
18　非小细胞肺癌:吉非替尼引发的新问题 …… 陈振东(71)
19　广泛期小细胞肺癌治疗现状及新进展 …… 刘晓晴　王伟霞(74)
20　局限期小细胞肺癌的治疗:进步了吗? …… 范云(83)
21　小细胞肺癌分子病理学研究进展 …… 王阿曼　刘基巍(87)
22　小细胞肺癌外科治疗 —— 窘境与希望 …… 王长利(90)
23　小细胞肺癌的未来治疗展望 …… 程颖　柳影(91)
24　放射治疗对小细胞肺癌预后的影响 …… 王绿化　朱慧(96)
25　EGFR-TKI 治疗肺癌耐药的对策和困境 …… 周彩存(100)
26　抗血管生成治疗肺癌疗效:新评价标准还有多远? …… 张翠翠　王晶等(102)
27　肺鳞癌分子靶向治疗研究:曙光乍现 …… 王洁(107)
28　再论肺癌纵隔淋巴结清扫术 …… 吴一龙(109)

乳腺肿瘤

29 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会2011乳腺癌指南和规范更新 …… 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会2011乳腺癌指南和规范专家(111)

30 新辅助治疗对临床治疗乳腺癌的影响…… 李婷 胡夕春(124)

31 乳腺癌临床研究循证医学证据对临床实践的影响…… 王涛 江泽飞(127)

32 乳房再造及胸部修复同时应用血管化的淋巴移植修复乳腺癌术后上肢淋巴水肿…… 穆兰花 辛敏强等(130)

33 乳腺癌前哨淋巴结活检临床应用现状的思考…… 左文述(132)

34 乳腺癌内科治疗研究的新进展…… 冯继锋(135)

35 面对众多指南与共识,如何抉择乳腺癌辅助治疗最佳策略? …… 潘跃银 杜瀛瀛(138)

36 乳腺癌的分子分型与个体化治疗策略…… 徐兵河(140)

37 乳腺癌个体化新辅助治疗和辅助手段的应用…… 叶润燊 鲁庆荣(142)

38 HER-2阳性乳腺癌治疗的问题 …… 于丁(146)

39 HER-2阳性乳腺癌靶向治疗 …… 张清媛(148)

40 部分乳腺照射——乳腺癌保留乳房术后放射治疗的机遇与挑战…… 李建彬 于金明(151)

41 晚期乳腺癌的放射治疗…… 余子豪(157)

42 乳腺癌患者循环肿瘤细胞的检测及其临床应用…… 殷咏梅(158)

43 转移性三阴乳腺癌的治疗思考…… 王雅杰(161)

44 三阴性乳腺癌临床研究进展…… 刘健 李娜妮(163)

45 早期乳腺癌辅助化疗研究进展…… 殷文瑾 陆劲松(171)

消化系统肿瘤

46 中国《食管癌规范化诊治指南》解读——化疗及辅助化疗 …… 樊青霞(174)

47 食管癌术前新辅助治疗进展…… 傅剑华(180)

48 食管癌化疗的目标和在综合治疗中的角色…… 黄镜(185)

49 食管癌的药物治疗——贯穿综合治疗中的新思考与实践…… 张晓东(187)

50 分子标志对食管癌治疗的预测作用…… 周云 崔瑶(195)

51 PET/CT在食管癌综合治疗中的应用进展 …… 刘琪 傅小龙(198)

52 食管胃交界部腺癌的放化疗进展…… 应杰儿 毛伟敏(202)

53 胃癌分子靶向治疗:从理论到实践 …… 毕锋 李秋(205)

54 难以切除的晚期胃癌动静脉结合的术前化疗…… 李国立 鲍扬等(209)

55 进展期胃癌手术前后治疗进展和问题…… 沈琳(214)

56 胃癌外科病理分期中若干问题的探讨…… 徐惠绵 孙哲(217)

57 拨开迷雾,曙光渐现——在争议中发展的胃癌术后辅助放疗…… 袁响林(221)

58 胃癌分子靶向治疗现状与思考…… 张俊 朱正纲(228)

59 胃癌肝转移的治疗——在徘徊中前行…… 张小田(232)

60 结肠癌D3手术的规范化实施和关键点 …… 林锋 李勇(236)

61 结直肠癌腹腔镜手术的临床研究和拓展…… 李军 丁克峰(239)

62 直肠癌多学科综合治疗模式…… 顾晋(241)

63 结直肠癌化疗和靶向治疗新进展…… 李进(243)

64 结直肠癌诊治指南和规范热点解读…… 张苏展(246)
65 大肠癌复发转移的诊断治疗策略…… 蔡三军(248)
66 转移性大肠癌内科治疗方案的选择与优化…… 郭伟剑(250)
67 转移性结直肠癌的维持治疗思考…… 李宇红 王风华(256)
68 晚期结直肠癌的延续治疗策略:回顾与进展 …… 孙国平 仲飞(258)
69 大肠癌的分子靶向治疗…… 徐瑞华 王志强(261)
70 直肠癌术前同步放化疗进展…… 李晔雄(269)
71 直肠癌新辅助放疗的若干影响因素…… 章真(272)
72 肝癌综合治疗规范化和新技术的临床研究…… 沈锋(275)
73 肝癌的射频消融治疗…… 陈敏山(277)
74 立体定向放射治疗对中晚期肝癌的疗效及展望…… 曾昭冲(280)
75 肝癌射频消融治疗规范的专家共识…… 中国抗癌协会肝癌专业委员会等(282)
76 肝癌规范化治疗的思考…… 叶胜龙(285)
77 原发性肝癌的化学药物治疗…… 梁军 刘自民等(288)
78 结直肠癌肝转移的治疗策略与思路…… 陈功(291)
79 胆系肿瘤:被遗忘的肿瘤内科 …… 刘秀峰 秦叔逵(295)
80 局部晚期胰腺癌的多学科综合治疗…… 陆嘉德 章真(300)
81 胰腺癌外科治疗现状…… 郝纯毅(305)
82 胰腺癌靶向治疗的基础与临床进展…… 束永前 刘凌翔等(310)
83 高剂量少分次放射治疗胰腺癌的研究进展…… 夏廷毅(313)
84 晚期胰腺癌的化疗进展…… 熊建萍(316)
85 胰腺癌的内科治疗进展…… 李丹 张阳(320)
86 胃肠间质瘤外科治疗争论与临床研究…… 师英强(328)
87 胃肠间质瘤治疗共识与争议…… 沈琳(330)
88 胃肠道间质瘤腹腔镜手术治疗的优势与问题…… 丁克峰 马宇园(333)
89 胃肠胰腺神经内分泌肿瘤治疗共识…… 梁后杰(337)
90 胃肠胰腺神经内分泌肿瘤诊断共识解读…… 徐建明 杨晨(340)
91 中国胃肠间质瘤诊断治疗专家共识(2011 年版) …… CSCO 胃肠间质瘤专家委员会(345)

泌尿系统肿瘤

92 浸润性膀胱癌新辅助化疗的研究进展…… 芮欣 叶定伟(353)
93 重新认识膀胱部分切除术在膀胱癌治疗中的价值…… 朱一平 叶定伟(357)
94 非肌层浸润性膀胱癌诊治过程中值得注意的几个问题…… 马建辉(360)
95 前列腺癌筛查的研究现状及展望…… 李长岭 管考鹏(363)
96 前列腺癌放疗进展…… 申文江(367)
97 去势抵抗性前列腺癌的内科治疗进展…… 王秀问(380)
98 肾癌靶向治疗方案的优化…… 周爱萍(386)

妇 科 肿 瘤

99 子宫肉瘤的新分期与临床意义…… 阳志军 李力(389)

100 2011年卵巢癌药物治疗进展 …… 吴令英 李宁(392)
101 宫颈癌手术治疗的变革与创新 …… 唐嘉 吴小华(394)

骨与软组织肿瘤

102 骨肉瘤肺转移诊治策略 …… 牛晓辉 王洁等(398)
103 骨肉瘤诊断与治疗临床路径 …… 牛晓辉 王洁等(400)
104 软组织肉瘤的系统性化疗 …… 吴穷 秦叔逵(404)

血液系统肿瘤

105 复发性及难治性非霍奇金淋巴瘤治疗策略 …… 张明智(410)
106 侵袭性T细胞非霍奇金淋巴瘤耐药机制及化疗的研究进展 …… 顾康生 郭琰等(418)
107 2011年非霍奇金淋巴瘤治疗的进展 …… 林桐榆 曹亚兵(424)
108 非霍奇金淋巴瘤治疗焦点解析及最新药物治疗进展 …… 邢镨元 石远凯(427)
109 T细胞肿瘤分子靶向治疗研究进展 …… 李扬秋(431)
110 结外NK/T细胞淋巴瘤治疗新进展 …… 王潇潇 黄慧强(436)
111 分子标志物引导下的恶性淋巴瘤的治疗 …… 李志铭 姜文奇(439)
112 滤泡性淋巴瘤治疗的新证据 …… 曹军宁(441)
113 骨与软组织淋巴瘤治疗现状 …… 陈叶珊 伍钢(445)
114 恶性淋巴瘤免疫治疗进展 …… 肖秀斌 张伟京(450)
115 对当前淋巴瘤诊治过程的一点思考 …… 朱军 宋玉琴(454)
116 急性髓细胞白血病治疗和预后相关分子遗传学异常热点介绍 …… 邱林 马军(456)

肿瘤营养支持治疗和姑息治疗

117 建立“疼痛与症状控制多学科协作组”,全面推进控制疼痛 …… 李萍萍(461)
118 《CSCO恶性肿瘤患者营养支持与治疗的专家共识》肿瘤内科部分解读 …… 李苏宜 潘宏铭等(463)
119 恶性肿瘤姑息与支持治疗的观念争鸣 …… 于世英(466)
120 2011肿瘤相关贫血进展 …… 王杰军(468)
121 恶性肿瘤患者的营养筛选及评定 …… 江志伟(474)
122 癌性神经病理性疼痛的阿片类药物治疗进展 …… 李小梅 董艳娟等(477)
123 非终末期放疗肿瘤患者营养治疗 …… 章真(481)

转化性研究

124 MiRNAs与肿瘤化疗耐药 …… 唐金海 李文静等(484)
125 如何突破抗血管生成治疗的“瓶颈”? …… 刘云鹏 宋娜(489)
126 抗肿瘤血管生成治疗恶性浆膜腔积液的研究进展 …… 魏红梅 秦叔逵(492)
127 肿瘤免疫逃逸机制及治疗新思路 …… 罗荣城 黄娜(499)
128 预处理化疗:重燃过继性细胞免疫治疗希望之光 …… 陈龙邦 黄香(502)
129 外周血生物标志在肿瘤靶向和个体化治疗中的应用与展望 …… 刘宝瑞(508)
130 转化性研究进展给胰腺癌诊治策略带来的思考 …… 王理伟 宋卫峰等(510)

其　他

131　2011 年 ASCO 黑色素瘤新进展 …… 郭军(517)
132　中国黑色素瘤诊治指南 2011 版(修改版) …… CSCO 黑色素瘤专家委员会(519)
133　肿瘤的多学科综合诊断和治疗 …… 蒋国樑(531)
134　“开源”与“节流”——口服氟尿嘧啶的研发理念及疗效优化策略 …… 陈功(534)
135　单孔腹腔镜技术在胃结直肠手术中的应用 …… 江志伟　汪飞等(537)
136　中药对肝癌细胞信号转导通路影响的研究进展 …… 华海清(539)
137　未来 10 年的中西医结合肿瘤学展望 …… 刘鲁明(543)
138　抗肿瘤中成药的合理使用 …… 谢广茹(546)

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

1 口腔颌面-头颈部鳞癌EGFR单抗靶向治疗的再认识

上海交通大学医学院附属第九人民医院 郭伟 任国欣 张陈平 邱蔚六

头颈部恶性肿瘤(head and neck cancer,HNC)发生率约为14/10万,占全身恶性肿瘤的16%-40%,每年新发病例约50万,在我国亦比较常见,约占全身恶性肿瘤的10%。HNC是指除中枢神经系统以外的头颈部各器官的恶性肿瘤,种类繁多,其中绝大部分为鳞状细胞癌。治疗手段各异。目前尚缺少全国性的发病率统计分析。上海CDC公布的最新头颈癌标化发病率男性为9.30/10万,位居全身肿瘤第7位;女性3.06/10万,位居14位[1]。

近十年中,随着头颈部肿瘤分子生物学和分子病理学研究的不断深入和探索,靶向药物治疗逐渐成为头颈部肿瘤综合治疗策略中重要的组成部分。相比于手术、放疗和化疗这些传统治疗方式,靶向药物治疗是更加有效、低毒的治疗方法,显示出了潜在的疗效和良好的发展前景。本文结合国际文献和国内的现状及本单位应用情况,就靶向药物在头颈部恶性肿瘤中的应用重新刍议如下。

一、表皮生长因子受体抑制剂

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR),EGFR属I型受体酪氨酸激酶家族,普遍表达于人表皮细胞和基质细胞中,在多种人恶性肿瘤细胞中高表达,肿瘤的EGFR表达百分比在头颈癌中具全身肿瘤之首,其中在口腔鳞状细胞癌组织中EGFR的表达率达52.1%[2],并能通过自分泌因子和旁分泌因子刺激肿瘤细胞生长,其介导的信号转导途径参与调控细胞的增殖、分化、迁移等细胞反应,与肿瘤的发生、发展密切相关。

(一)西妥昔单抗

西妥昔单抗(cetuximab,商品名Erbitux,爱必妥),是人鼠嵌合型抗EGFR单克隆抗体,2006年FDA批准用于联合放疗治疗局部晚期HNC(head and neck caner—local advanced,HNC-LA)以及单药治疗铂类化疗失败的复发或转移HNC(head and neck cancer-relapse or metastasis,HNC-RM)。西妥昔单抗针对细胞表面的嵌合型抗表皮生长因子受体的单抗,可与自然配体竞争受体结合位点,阻断表皮生长因子与受体结合,从而抑制配体诱导的酪氨酸激酶活化,即通过对与EGF受体结合的酪氨酸激酶(TK)的抑制作用,阻断细胞内信号转导途径,从而抑制癌细胞的增殖,诱导癌细胞的凋亡,减少基质金属蛋白酶和血管内皮生长因子的产生,抑制细胞增生,单药及与其他治疗手段的联合在头颈部肿瘤中应用均取得较好疗效。Trigo等[3]评价了103例应用以铂类作基础的方案后发生疾病进展的患者应用西妥昔单抗单药的疗效,其中78%的患者既往接受过以铂类为基础的2药或3药联合方案化疗,该研究获得的总有效率为13%,其中有5例患者获得完全缓解,中位生存期为5.9个月。在应用西妥昔单抗单药进展的患者给予西妥昔单抗联合铂类治疗,在接受治疗的53例患者并未显示明显疗效。另外两项Ⅱ期临床研究评价了西妥昔单抗联合顺铂或卡铂在应用以铂类为基础的化疗过程中进展的患者中的疗效[4,5],这两项研究中为既往未治疗的复发或转移的患者给予以铂类为基础的两药联合方案化疗,进展后在原方案基础上加用西妥昔单抗治疗,与铂类为基础的化疗耐药的患者给予西妥昔单抗单药治疗相比,疗效并无差别。

一项大规模的临床试验证实西妥昔单抗在复发转移性头颈部肿瘤中的疗效,单抗与顺铂联合时提高到26%,疾病无进展生存期从2.7个月提高到4.2个月,中位生存期从8个月提高至9.2个月,同时该研究还显示发生皮肤毒性的患者预后较好[6]。Vermorken等[7]的临床试验研究显示西妥昔单抗在SCCHN有一定疗效,比单独用顺铂的疗效更好,西妥昔单抗单药治疗难治性复发或转移HNC的客观缓解率10%~13%。并且后续研究证实,对于复发或转移性SCCHN病例,西妥昔单抗和顺铂联合,作为一线治疗药物,可以提高治疗效果,延长无疾病进展生存期和总的生存期。

西妥昔单抗治疗头颈癌有确定的抗肿瘤活性基础,目前,研究者开始尝试将其应用于诱导化疗。Haddad等[8]的I期临床试验显示,晚期SCCHN同期放化疗前给予3个周期的多西紫杉醇、顺铂、氟尿嘧啶联合西妥昔单抗方案诱导化疗,诱导化疗后评价疗效,肿瘤反应率达100%,其中完全缓解率79%,20例患者行原发灶活检,16例获病理学完全缓解,平均随访8个月,85%患者无复发生存。Ⅱ期临床试验研究紫杉类药物联合西妥昔单抗用于HNC-LA诱导化疗,19%患者完全缓解,77%患者部分缓解,诱导化疗后根据局部病灶情况给予同期放化疗或手术治疗,3年疾病无进展生存为87%,总生存率91%,3、4度不良反应主要为皮疹(45%)、中性粒细胞低

下(21%)[9]。

在放疗与西妥昔单抗的联合应用方面,63 例均失去手术机会,且对放化疗不敏感的 SCCHN,采用西妥昔单抗 + 顺铂治疗,其疗效为 26%(6/23),但对病人 1 年和 2 年存活率的改善情况还需要进一步随访。Bonner 等[10]进行的一项多中心、随机临床研究显示,比较单纯放疗和放疗联合西妥昔单抗在局部进展期头颈部肿瘤中的疗效,西妥昔单抗负荷剂量每周为 400mg/m^2 后 250mg/m^2,随访 54 个月,局部控制时间分别为 14.9 个月和 24.4 个月(局部复发和死亡危险比为 0.68,P=0.005),总生存期为 29.3 个月和 49.0 个月(死亡危险比为 0.74,P=0.03),放疗联合西妥昔单抗显著延长疾病进展时间(进展和死亡危险比为 0.70,P=0.006),鉴于该项研究结果,美国 FDA 已经批准西妥昔单抗用于局部进展期头颈部肿瘤的治疗。

最近,Bonner 等[11]研究发现,与单独放疗相比较,放疗联合西妥昔单抗的生存率差别大约为 9%,除此以外,研究提示应用西妥昔单抗后诱导产生明显痤疮样皮疹的患者总生存期优于不产生或见轻度皮疹的患者,这种提高在分期 T1-T3,或 EGFR 表达检测小于 50% 的,或小于 65 岁,或男性的口咽癌患者很明显。

(二) 尼妥珠单抗

尼妥珠单抗(Nimotuzumab,商品名泰欣生)是一个针对 EGFR 的单抗药物,通过与 EGFR 胞外区域 3A 表位结合,竞争性抑制配体与 EGFR 的结合,使受体失去活性,为 IgG1 型单克隆抗体,分子量为 150KD,人源化程度高达 95%,通过激发 ADCC 和 CDC 效应抑制肿瘤细胞。

研究表明:尼妥珠单抗具有较好的安全性,与标准治疗方案联用能够提高 SCCHN 患者的缓解率和生存率,且不增加标准疗法的毒性[12]。在一项研究中,24 名晚期头颈癌的患者经尼妥珠单抗联合放疗治疗后,总生存期增高,3 年生存率是 66.7%[13];同样,在不可切除 SCCHN 患者的Ⅰb/Ⅱa 期临床试验中,有高表达 EGFR 的患者经尼妥珠单抗联合放疗治疗后,其总生存期延长[14]。此外,SCCHN 的一项公开、随机、多中心研究评估,尼妥珠单抗联合化疗和放疗治疗的患者的反应率与常规治疗组比较差异有统计学意义,对于其疗效的确定,仍有待进一步的研究[15]。尼妥珠单抗联合化疗和放疗治疗晚期不能切除的 SCCHN 患者的Ⅰb/Ⅱa 期临床试验显示,患者的生存质量得到提高,疾病症状有所减少[16]。

在 Basavaraj 等[17]的研究证实尼妥珠单抗与放化疗结合可以使过度表达 EGFR 的 HNC 的患者在治疗方面有生存优势的基础上,有双盲的随机对照研究显示,对不可切除的 SCCHN 而言,与对照组对比,尼妥珠单抗联合放疗组的完全反应率增高,对其生存的益处影响有统计学意义,患者的生存质量有提高,疾病症状减少[18]。

国内学者吴润叶等[19]报道尼妥珠单抗与放疗具有协同作用,联合应用可显著提高晚期鼻咽鳞癌(NPC)患者的疗效。黄晓东等[20]报道 136 例鼻咽癌分为 2 组,尼妥珠单抗联合放疗及单纯放疗,随访 17 周,近期 CR 率达 93.%。

其他抗 EGFR 单克隆抗体如帕尼单抗和 zalutumumab 作用机制与西妥昔单抗相似,为全人源化单克隆抗体。这类药物与西妥昔单抗相比,出现皮疹、过敏的概率更低,目前针对 SCCHN 的临床试验结果令人失望。

二、晚期不可切除口腔颌面 - 头颈癌的靶向综合治疗的初步探索

尼妥珠单抗是 2008 年国内批准上市的药物,适应证是鼻咽癌。由于鼻咽癌的组织病理学诊断大多数是(低分化,未分化)鳞状细胞癌,所以由此联系到口腔颌面 - 头颈鳞癌,是否可以应用尼妥珠单抗? 参考国内外相关研究的文献,通过伦理委员会批准和患者知情同意,笔者自 2008 年 4 月,开展了单中心、非随机的、暂无手术指征或者放化疗无效的局部晚期口腔颌面 - 头颈鳞癌 71 例的临床研究。

目的:针对 71 例不可切除晚期口腔颌面 - 头颈鳞癌的患者,应用尼妥珠单抗靶向治疗,探索生物靶向治疗与化疗结合的可能性。旨在临床分期降级,为提高手术根治率创造条件。

方法:2008 年 4 月 -2010 年 4 月,71 例因晚期口腔颌面 - 头颈鳞癌入院患者,其中男性 54 例,女性 17 例,年龄 30-83 岁,平均 60.2 岁。经组织学和影像学证实局部晚期头颈癌患者(UICC,TNM),暂无手术指征。具备生物化疗的适应证,卡氏评分 >70 分。生存预期不少于 6 个月。入组者临床化验室标准:血红蛋白≥110g/L。WBC≥4 × 10^9/L,血小板≥100 × 10^9/L,肝肾功能各项指标均在正常范围,血糖正常。化疗方案:d1 CDDP75mg/m^2,d1 TXT 75mg/m^2,d1-d5 5-Fu 750mg/m^2;d1,d8 尼妥珠 100~200mg/m^2/w。上述药物均静脉给药。

结果:71 例全部完成随访,随访时间 12~36 个月,中位随访期 24 个月。完成化疗 2~4 个疗程,平均 3 个周期;尼妥珠应用 2~8 次,平均应用 5 次,71 例中其中 40 例获得手术治疗(56%),CR 4,PR 39,7 例无法评价,SD 18,PD 3 例。CR+PR=43,近期总有效率 61%。2 例出现轻微的皮疹。未见严重不良反应。

结论:患者对尼妥珠有良好的耐受性。尼妥珠可增加晚期口腔颌面 - 头颈肿瘤的化疗敏感性。特别可以使不可切除的肿瘤患者重获手术机会,远期疗效需进一步观察。

讨论:头颈部无论皮肤还是黏膜均由鳞状上皮覆盖或衬里,因此头颈部鳞状细胞癌占头颈部恶性肿瘤的 80%~90%。目前主要的治疗方法是外科手术、放疗、化疗及生物治疗。特别是靶向治疗近年进展十分迅速。里程碑式的 EXTREME 研究,首次证实含铂一线化疗联合 EGFR 单抗可以显著提高头颈癌患者中位总生存期,EGFR 单抗成为近 30 年来治疗复发或转移头颈鳞癌的首个突破[21]。这主要是因为分子生物学的进展,文献报道头颈部鳞癌 EGFR 过表达率 80%-100%。这正是我们应用尼妥珠单抗的分子生物学基础。由于这些药物主要在发达国家率先研发,所以我们多是参照国外的方法和剂量,我们在学习国外的新疗法的同时,一定结合国内具体情况和人种差异。比如吉非替尼(gefitinib,商品名易瑞沙)是一种苯胺喹啉化合物,是强有力的选择性酪氨酸激酶抑制剂,对肿瘤细胞增殖、生长存活的信号传导通路起阻断作用。国内主要用于临床治疗非小细胞肺癌。通过临床试验研究证明,该药更适合肺腺癌女性,不吸烟的人群。肺癌靶向治疗的经验,提示我们头颈癌在选择靶向综合治疗时,应科学的结合我国实际情况、扬弃的学习国外的经验,不宜照搬照抄。我国有

较丰富的临床资源，应该遵循循证医学，开展多中心、随机的、大样本的临床试验。这不仅是我国临床医学发展的需要，也是我国在国际上有话语权的需要。鉴于此，我们初步开展了单中心的临床试验，通过总结经验为符合国际标准化的临床试验打好基础，预计三甲医院今后的临床试验性研究会越来越多。

靶向药物治疗作为一项极具潜力的新方法在头颈肿瘤治疗中的应用越来越广泛，但作为常规治疗或一线治疗，其特异性和有效性尚待进一步明确，分子靶向药物的毒副作用有待深入解决，虽然大部分靶向药物的研究还停留在临床试验研究阶段，距离广泛临床应用尚有一定距离，但已显示潜在的疗效和良好的发展前景。目前存在的主要问题：靶向治疗药物怎样才能只作用于肿瘤细胞靶点，而不作用于正常细胞的相同靶点；临床上怎样通过检测一些指标了解“靶向药物”对肿瘤产生作用；怎样确定“靶向药物”的最佳生物学剂量；怎样选择“靶向药物”与其他细胞毒药物联合应用才能产生协同作用；怎样选择“靶向药物”与放疗的联合应用，如何联合及时间顺序性；“靶向药物”间如何联用，才能获得更好疗效等。

随着更大数量的多中心随机临床实验的开展，进一步积累和丰富客观的临床试验数据；各学科间技术的相互交叉渗透，新的分子靶向药物的研发和临床应用，将为头颈部恶性肿瘤患者带来新的希望。靶向治疗与传统治疗最佳联合方案的优化，以及个体化肿瘤靶向治疗和多靶点联合治疗的进行，头颈肿瘤靶向治疗效果将得到极大的改进，头颈肿瘤患者的生存率和生存质量将会有明显改善[22]。

参 考 文 献

1. 上海市疾病预防控制中心．肿瘤 2010,30(6)
2. 陈乔尔，吴继锋，王道斌，等．表皮生长因子受体在口腔鳞癌组织中的表达及意义[J]．临床与实验病理学杂志，2000,16(1):31-33
3. Trigo J,Hitt R,Koralewski P,et al. Cetuximab monotherapy is active in patients(pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). J Clin Oncol,2004,22:487
4. Baselga J.Trigo JM.Bourhis J,et al. Phase Ⅱ multicenter study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005,23(24):5568-5577
5. Herbst RS,Arquette M,Shin DM,et al. Epub 2005 Jul 11.Phase Ⅱ multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005,20;23(24):5578-5587
6. Vermorken JB,Trigo J,Hitt R et al. Open-label,uncontrolled,multicenter Phase Ⅱ study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. J. Clin. Oncol,2007,25(16):2171-2177
7. Vermorken JB,Mesia R,Rivera F,et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N. Engl. J. Med,2008,359(11):1116-1127
8. Haddad RI.Tishler RB.Norris C,et al. Phase Ⅰ study of C-TPF in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol,2009,27(27):4448-4453
9. Kies MS,Holsinger FC,Lee JJ. Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck:results from a phase Ⅱ prospective trial. J Clin Oncol,2010,28(1):8-14
10. J Bonner,Paul M Harari,Jordi Giralt. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med,2006;354:567-578
11. Bonner J,Harari P,Giralt J,et al. Radiotherapy plus cetuximab for loco-regionally advanced head and neck cancer:5-year survival data from a Phase 3 randomised trial,and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol,2010,11(21):21-28
12. Reddy BK,Vidyasagar M,Shenoy K,et al. BIOMAb EGFRTM (Nimotuzumab/h-r3) in combination with standard of care in squamous cell carcinoma of head and neck(SCCHN)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2007,69(3):S450
13. Crombet T,Osorio M,Cruz T,et al. Use of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients[J]. J Clin Oncol,2004,22(9):1646-54
14. Spicer J. Technology evaluation:nimotuzumab,the Center of Molecular Immunology/YM BioSciences/Oncoscience[J]. Curr Opin Mol Ther,2005,7(2):182-191
15. Ramakrishnan M,Eswaraiah A,Crombet T,et al. Nimotuzumab,a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin[J]. Mabs,2009;1(1):41-48
16. Rodríguez MO,Rivero TC,del Castillo Bahi R. Nimotuzumab plus radiotherapy for unresectable squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. Cancer Biol Ther,2010,9(5):343-349
17. Basavaraj C,Sierra P,Shivu J,et al. Nimotuzumab with chemoradiation confers a survival advantage in treatment-naïve head and neck tumors over expressing EGFR[J]. Cancer Biol Ther,2010,10(7):673-681
18. Rodríguez MO,Rivero TC,del Castillo Bahi R,et al. Nimotuzumab plus radiotherapy for unresectable squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. Cancer Biol Ther,2010,9(5):343-349
19. 吴润叶，高黎，杨伟志，等．头颈部癌表皮生长因子受体表达及对预后判断价值[J]．肿瘤学杂志，2007,13(5):384-387

20. 黄晓东，徐国镇，高黎等．抗表皮生长因子受体单克隆抗体 h-R3 联合放疗治疗晚期鼻咽癌的Ⅱ期临床研究．中华肿瘤杂志，2007，29：197-201
21. 唐平章，高丽．多学科协作时代的头颈肿瘤治疗．中国医学论坛报，2010. 4.1 B8
22. 邱蔚六主编．邱蔚六口腔颌面外科学．上海：上海科技出版社，2008

2 头颈部鳞癌的抗 EGFR 靶向治疗——希望与挫折并存

复旦大学附属肿瘤医院　郭晔

作为全球第 6 位常见的恶性肿瘤，头颈部鳞癌具有其独特的生物学行为和治疗模式。在东南亚及我国南方地区，鼻咽癌是一种更为常见的恶性肿瘤，近年来在放疗技术的进步和放疗中化疗药物更多参与的基础之上，其治疗效果有了很大的提高。与此相反，非鼻咽头颈部鳞癌的治疗效果虽然也有了一定的改善，但总体上仍不令人满意。近年来，抗 EGFR（epidermal growth factor receptor）靶向治疗的发展，特别是西妥昔单抗（cetuximab）这一人鼠嵌合单克隆抗体的问世，使头颈部肿瘤学家有了更多的治疗选择。作为目前唯一一个批准用于头颈部鳞癌的靶向药物，西妥昔单抗早在 2006 年就获得了美国 FDA 关于局晚期和复发 / 转移性头颈部鳞癌的治疗适应证。在过去的 5 年中，虽然有很多其他 EGFR 抑制剂（单克隆抗体或小分子酪氨酸激酶抑制剂）的相关研究，但绝大部分都是阴性结果。在今年刚刚结束的 ASCO 会议上，有关西妥昔单抗的 2 项随机试验也未能取得预期的结果。对于 EGFR 表达率超过 90% 的头颈部鳞癌而言，抗 EGFR 靶向治疗无疑是重要的治疗手段，但是什么原因阻碍我们进一步发展值得深思。本文将对头颈部鳞癌的抗 EGFR 靶向治疗作一全面的介绍，分别针对局晚期和复发 / 转移性头颈部鳞癌，并对一些重要的临床研究进行分析解读。

一、局晚期头颈部鳞癌

（一）靶向药物联合放疗

对于不可切除的头颈部鳞癌或者涉及器官保留的喉癌或下咽癌而言，同期放化疗是标准的治疗模式。荟萃分析显示在放疗同期给予化疗，与单纯放疗相比，可以使这部分患者的 5 年生存率提高 8%。但是同期放化疗会显著增加放疗急性毒性如口腔炎等的发生率，并不适合所有的患者，同时该项荟萃分析发现老年（>70 岁）患者并不能从联合治疗中获益。此外，在一项基于 3 个 RTOG 前瞻性研究数据的汇总分析发现，43% 的患者在接受同期放化疗后发生了严重的远期毒性包括咽部和（或）喉部的功能障碍，13% 在治疗后 2 年仍然依赖饲管进食，甚至有 10% 的患者在治疗后 3 年之中死于治疗相关毒性。因此，虽然同期放化疗具有很高的循证学证据，但其近期和远期毒性是阻碍其广泛应用的瓶颈所在。

众所周知，头颈部鳞癌是所有实体肿瘤中 EGFR 表达率最高的。并且研究显示在接受同样放疗的条件下，EGFR 高表达肿瘤的预后明显差于低表达肿瘤，并且更容易局部复发。此后，多个体外研究显示，在单纯放疗或放化疗同时联合抗 EGFR 单克隆单体——西妥昔单抗能够明显增加抗肿瘤效果。随着体外和 Ⅰ / Ⅱ 期研究的顺利结束，一项 Ⅲ 期随机试验随后得以开展。在该研究中，424 例局晚期头颈部鳞癌患者随机接受单纯放疗（常规或非常规分割）或者放疗联合 8 周西妥昔单抗（每周 1 次，第 1 周，400mg/m^2，以后每周 250mg/m^2）的治疗。结果显示，与单纯放疗相比，联合治疗显著延长了中位无复发生存期（24.4 个月 vs. 14.9 个月，P=0.005）和总生存期（49 个月 vs. 29.3 个月，P=0.006）；除了西妥昔单抗的特征性毒性（痤疮样皮疹和输液相关反应）外，联合治疗并没有显著增加放疗相关毒性。随后，该研究的更新报道显示，在放疗同期联合西妥昔单抗可以提高 9.2% 的 5 年生存率，这一获益与前述荟萃分析中同期放化疗的获益（8%）具有可比性，同时发生 2 级或 2 级以上皮疹的患者更能从联合治疗中获益。该研究的争议之一在于对照组采用的是单纯放疗，而并非是同期放化疗，这使得头颈肿瘤学家对放疗同期联合化疗还是西妥昔单抗的问题上犹豫不决。另一个争议在于毒性，很多后续的非随机研究发现放疗同期联合西妥昔单抗仍然可能加重放疗的急性毒性，从而对西妥昔单抗较之化疗安全性上的优势产生怀疑。但总体而言，目前没有证据显示放疗联合西妥昔单抗会产生严重的远期毒性，另外这一治疗模式没有年龄上的限制，因此其得到越来越广泛的使用。

在今年 ASCO 会议的头颈部肿瘤分会场中，最令人期待的莫过于 Ang 教授所报告的 RTOG 0522 这一 Ⅲ 期随机对照试验，这一研究的结果将决定在同期放化疗的基础上联合西妥昔单抗是否有益。该项研究总共入组了 940 例局晚期（去除 T1 病灶和 T2N1 分期）的头颈部鳞癌患者，随机接受加速分割放疗（accelerated-fractionation radiotherapy）联合 2 个疗程的大剂量顺铂（100mg/m^2 第 1，22 天）或者在此基础上再联合西妥昔单抗的同期治疗。在患者和疾病资料方面，2 组在年龄、性别、PS 评分、原发部位、肿瘤分期以及治疗强度等各方面均没有差别。遗憾的是，该研究的主要研究终点无进展生存在 2 组分别为 64.3% 和 63.4%（2 年，P=0.66），2 年的总生存率则

分别为79.7%和82.6%(P=0.17),丝毫没有显示出联合西妥昔单抗的获益。虽然在局控和远处转移的数据倾向于西妥昔单抗组,但差别并没有统计学意义。相反在毒性方面,联合西妥昔单抗明显增加了3/4级口腔炎(43% vs. 33%)和放射性皮炎(25% vs. 15%)的发生率。该研究70%的入组患者为口咽癌,其中51%的患者进行了p16的免疫组化检测,但并没有发现HPV(human papillomavirus)感染与否对治疗结果的影响。虽然这一研究的初步结果是阴性的,但毕竟只是第3次的中期报道,最终结果有赖于更长时间的随访。此外,口咽癌患者作为本研究的主要入组人群,在之前的RTOG 0129研究中显示HPV阳性口咽癌在接受顺铂同期联合放疗已经可以获得很好的治疗效果(3年总生存率为82.4%),因此,本研究中这部分患者(235例,另外有307例缺乏标本进行HPV检测)可能并不能从联合更多药物中获益,从而降低了本项随机试验的统计学效力。因此,即将开始的RTOG 1016会针对HPV阳性的口咽癌开展放疗联合顺铂或者西妥昔单抗的Ⅲ期随机对照试验,而西妥昔单抗在联合放疗中最佳的给药方案(如加入维持治疗等)仍然值得进一步探索。

此外,如果需要在放疗期间同时联合化疗和靶向药物,顺铂是否是西妥昔单抗的理想拍档值得商榷,因为2者具有类似的抗肿瘤机制即抑制DNA修复和增殖。在RTOG 0234这一Ⅱ期随机试验中,203例具有切缘阳性或者淋巴结包膜外侵犯的局晚期鳞癌患者手术后随机接受了放疗联合西妥昔单抗再加顺铂(30mg/m^2,每周1次)或者多西他赛(15mg/m^2,每周1次)的辅助治疗。结果显示,2年的总生存率分别为69%和79%;2年的无病生存率分别为57%和66%,后者显著优于历史对照数据(对比RTOG 9501研究,HR 0.72,P=0.031),而前者反而没有差别。在毒性上,3/4级口腔炎和放射性皮炎的发生率2组类似,而严重骨髓抑制的发生率在顺铂组2倍于多西他赛组(28% vs. 14%)。由于紫杉类药物具有独特的抗肿瘤机制(抑制有丝分裂),并且已在诱导和姑息治疗领域证明其对头颈部鳞癌有效,因此放疗联合西妥昔单抗以及紫杉类药物的组合值得进一步研究。

以往针对需要器官保留的局晚期喉癌和下咽癌患者,最常用的治疗模式为同期放化疗。RTOG 9111研究显示,与单纯放疗或序贯放化疗相比,同期放化疗获得了最高的喉保留率(84%),但同时也具有最高的严重口腔炎发生率以及非肿瘤相关死亡率。此外,直接行同期放化疗的弊端在于一旦治疗后肿瘤有残留或者出现局部复发,手术解救治疗的成功率较低并且并发症较高,这很大程度上是由于患者同时接受了全量放疗以及大剂量顺铂所致。在欧洲,很流行的做法是先给诱导化疗(PF方案,顺铂联合5-FU),如果肿瘤有缓解则行局部放疗,否之则代表肿瘤生物学行为差不适合进行器官保留的治疗。近年来,随着紫杉类药物加入到诱导治疗领域,器官保留率得到了进一步的提高。在一项名为"GORTEC 2000-01"的Ⅲ期随机试验中,213例需要进行全喉切除术的喉癌和下咽癌患者随机接受3个疗程的TPF(多西他赛,顺铂联合5-FU)或者PF方案的诱导化疗,肿瘤至少达到部分缓解者随后接受单纯放疗。结果显示,3年的保喉率在TPF组达到70.3%,显著高于PF组的57.5%(P=0.03)。在今年的ASCO会议上,Lefebvre教授报告了一项名为"TREMPLIN"的Ⅱ期随机试验结果,试图揭示在TPF方案诱导化疗后放疗联合化疗或者靶向药物孰优孰劣的问题。该研究入组了116例经诱导化疗后肿瘤缓解的喉癌和下咽癌患者,随机接受放疗联合顺铂(100mg/m^2,第1,22,43天)或者西妥昔单抗(400mg/m^2,放疗前1周;250mg/m^2,放疗时每周1次,连用7周)。作为该研究的主要终点,治疗后3个月的保喉率2组没有统计学差别(95% vs. 93%,P=0.63);而次要研究终点中,治疗后喉功能保留率分别为87%和82%(P=0.68),总生存率分别为92%和89%(P=0.44)。在毒性上,3/4级口腔炎的发生率在2组均为43%,由于西妥昔单抗独特的皮肤反应造成放射野内的皮肤毒性显著高于顺铂组(52% vs. 24%,P<0.001);但在其他毒性如骨髓抑制、肾毒性以及一般状况恶化方面,顺铂的发生率较高,由此57%的顺铂组患者需要进行方案调整,而在西妥昔单抗这一组的比例仅有29%(P=0.02)。虽然"TREMPLIN"研究只是一个Ⅱ期试验,但是为需要进行器官保留的头颈部鳞癌患者提供了一种全新的治疗模式。该研究证明在放疗同期联合西妥昔单抗,既能够安全有效地与标准的TPF诱导化疗方案进行组合,又达到同期放化疗同样的治疗效果。在方案的依从性上,放疗联合西妥昔单抗显著优于同期放化疗组,同时有可能避免后者所导致的严重远期毒性。对于治疗后局部复发的患者,挽救性手术的成功率在西妥昔单抗组明显高于顺铂组,这反映了同期放化疗失败后手术治疗的相当难度。

(二)靶向药物联合化疗

针对局晚期头颈部鳞癌,近年来出现了一种治疗模式,即TPF方案诱导化疗继以局部放疗。这一做法的优点在于:①快速缩小肿瘤负荷,有可能提高后续局部放疗效果;②早期给予系统治疗,有可能降低远处转移发生率;③与同期放化疗相比,毒性明显较低。迄今为止,有2项Ⅲ期随机试验(TAX 323和TAX 324)证明诱导化疗的疗效与总体预后具有相关性。可能是出于毒性的考虑,在这2项研究中所采用的局部放疗并非是标准的联合大剂量顺铂的同期放化疗,遗憾的是另2项采用这一设计的Ⅲ期随机试验由于入组缓慢而提前终止。对于TPF诱导化疗方案的另一个担忧是大剂量5-FU的使用可能会加重后续放疗的口腔黏膜反应。由于在晚期头颈部鳞癌治疗领域,西妥昔单抗联合化疗获得了成功,有些研究开始将这一靶向药物探索性地用于诱导治疗领域。在已经发表的2篇文献中发现,无论诱导化疗采用TP方案(多西他赛联合顺铂)还是PC方案(紫杉醇联合卡铂),在联合西妥昔单抗以后均能获得与TPF方案类似的肿瘤缓解率,并且毒性较低。此外,将西妥昔单抗用于诱导治疗的一个潜在作用在于,可以根据患者是否发生皮疹以及毒性分级来决定后续放疗是继续联合西妥昔单抗还是换用顺铂,因为在前述的Bonner研究中发现发生严重皮疹的患者更能从联合西妥昔单抗中获益。

综上所述,对于局晚期头颈部鳞癌,抗EGFR靶向治疗的加入为整个治疗模式提供了更多的选择,其在诱导治疗领域的作用以及最佳的联合放化疗的组合是下一步研究的目标。虽然RTOG 0522研究获得了阴性的结果,但仍然是有启示意义的。以往的局晚期头颈部鳞癌研究往往是基于肿瘤分期基础之上的,缺乏生物标记物等因素的引导。这一研究告诉我们,针对未加选择的患者人群,单纯在原有治疗的基础上盲目增加药物可能不是最佳的选择。我们应该区分具有独特肿瘤

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com