

本地一项临床试验，悄悄地改变了鼻咽癌（nasopharyngeal cancer）复发或晚期患者的命运。

历经多年的临床试验，医疗团队突破传统治疗的框架，尝试将两种现有免疫药物组合起来使用，研究出一种更温和、有效的抗癌方式。参与研究的医生说，派姆单抗（pembrolizumab）与抗血管生成药物贝伐单抗（bevacizumab）组成的药物组合，疗效显著优于单独使用派姆单抗，不仅能显著缩小鼻咽癌肿瘤，还成功避开传统化疗所带来的剧烈副作用，如恶心与呕吐等。医生更动情地说，他们看到了希望——希望这个药物组合取得更大疗效，可提升病患的生活品质。

这项研究成果，已在国际权威医学期刊《柳叶刀·肿瘤学》（The Lancet Oncology）上发表，标志着本地医疗在癌症免疫治疗上的重要突破。据知，美国制药公司默沙东（MSD）将这项试验取得的数据提交给美国国家综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network，简称NCCN，制定肿瘤科医生广泛采用的治疗指南）审核，本地医生期待NCCN采纳这项研究成果，为更多鼻咽癌患者，带来一条更光明、更温柔的求生之路。

药物组合延长免疫反应

新加坡国立大学新加坡癌症科学研究所副总监吴文子教授接受《联合早报》访问时说：“目前，单靠免疫疗法（immunotherapy）并不足以激活足够的免疫反应，来控制已扩散的鼻咽癌。我们的研究发现，在使用派姆单抗前，先以贝伐单抗对肿瘤做‘预处理’，可以显著改变肿瘤周围的微环境，使得免疫反应更强、更持久，可能为鼻咽癌治疗带来范式转变。”

吴教授同时也是新加坡国立大学癌症中心肿瘤血液科高级顾问医生兼副主任（科研）。另一位主要研究医生是新加坡国立大学癌症中心肿瘤血液科顾问医生张苑苓。她说：“对已用尽标准治疗的复发或转移性鼻咽癌患者来说，预后极具挑战性。我们的研究，凸显了结合使用免疫疗法（派姆单抗）与抗血管生成疗法（anti-angiogenic therapy，即贝伐单抗）的协同潜力。这种组合不仅耐受性好，还显著延长无进展生存期，并有助于改善患者的生活质量。”

派姆单抗是一种免疫疗法药物，作用机制是阻断存在于某些免疫细胞表面的PD-1蛋白，解除其对免疫细胞的抑制，从而激发免疫系统识别并杀死癌细胞。另一方面，贝伐单抗通过阻断一种称为血管内皮生长因子（VEGF）的蛋白质发挥作用。鼻咽癌细胞会大量产生VEGF，导致形成复杂而紊乱的微小血管。阻断VEGF有助于恢复这些微血管的正常结构，并促进免疫细胞进入癌组织。

逾半数组合用药者癌症缩小或消失

在这项共48名患者参与的第二阶段临床试验中，患者被随机分成两组，一组单独接受派姆单抗治疗，另一组则同时接受派姆单抗和贝伐单抗治疗。这些患者分别来自国立大学医院、国大癌症中心和陈笃生医院。研究团队还与新加坡癌症科学研究所（Cancer Science Institute of Singapore）及新加坡基因组研究院（Genome Institute of Singapore）合作，分析患者的肿瘤与血液样本。

在中位随访28个月 后，研究人员发现，超过一半（即58.3%）接受药物组合治疗的患者，其癌症出现缩小或消失的情况；相比之下，仅有12.5%的

本地医疗团队在历经多年临床试验，突破传统治疗框架，组合使用两种免疫药物，研究出一种更温和、有效的抗癌方式，为鼻咽癌复发或晚期患者带来福音。这种药物组合治疗，让患者免受化疗可能带来的副作用，改善生活品质。这项研究成果有待美国国家综合癌症网络审核，即可让更多患者受益。参与试验的最年长患者，亲述治疗如何增强其免疫系统，让她成功抗癌。



本地研究有成果 免去化疗副作用

双药合璧对抗鼻咽癌



吴文子医生（左）与张苑苓医生已经开始根据他们的临床试验结果，使用组合药物来治疗鼻咽癌患者，两人都说效果良好。（吴先邦摄）

单药治疗患者出现类似效果。组合用药组的无进展生存期中位数为13.8个月，而单药组仅为1.6个月。无进展生存期中位数（median progression-free survival）是指在临床试验中，一半患者的疾病没有出现进展或死亡的时间长度。简单来说，也就是从开始治疗到一半，患者病情没有出现恶化、复发或死亡的时间。

这是首个将抗VEGF（贝伐单抗）与抗PD-1（派姆单抗）组合治疗方案，与单独使用抗PD-1药物进行比较的随机对照试验。值得一提的是，两组中超过三分之一的患者此前曾接受过两种或更多种化疗药物。更引人注目目的是，原本在单药组病情进展的患者可“交叉”转入组合治疗组，约三分之一的这类患者在转组后肿瘤明显缩小。



鼻咽癌症状多种多样，且在早期可能不明显，容易与其他疾病混淆。常见症状包括颈部肿块、听力下降等。（iStock图片）

这种组合药物治疗会增强人体免疫系统，将肿瘤识别为异物，并对抗它，但不会影响到好的细胞。

——吴文子医生

适用于晚期鼻咽癌患者

哪些标准可用来衡量鼻咽癌患者适合这种组合药物的疗法？

张苑苓医生说：“这项试验所招募的患者，必须是癌症第四期，或者他们的癌症不一定扩散，但必须是复发，而且不能再做放疗或手术治疗，换言之是无法治愈。”

组合药物治疗与传统化疗有什么不同？

吴文子医生解释，化疗的直接作用是杀死肿瘤细胞，但无法避免的是，它会同时影响好细胞，“这种组合药物治疗会增强人体免疫系统，将肿瘤识别为异物，并对抗它，但不会影响到好的细胞。一般来说，多数病人的耐受性都很好，因为它不是化学药物，可以长期使用，即使在停止治疗后，效果也会持续，这正是我们现在所乐见的。”

张苑苓医生说，组合药物的免疫疗法是一个让患者不必接受化疗的选择，也就不会出现化疗的副作用，包括血小板低等。但，组合药物治疗有其他副作用，比如免疫系统可能过于活跃，她说：“我们称之为免疫相关副作用。我们添加的第二种药

物是用于治疗血管，它的副作用是，会增加血栓和出血的风险。在我们的研究中，可能有17%的患者（24人中有四人）仍有严重的血栓和出血。”

吴文子医生补充说：“因为我们的目标是血管，可能会引起血管的变化，加上不幸的是，这些病人中，很多人的头颈部都已承受过辐射，所以血管壁变得很薄，或许会破裂并流血。发生这种情况时，要赶快到医院来，让医生止血，待一切恢复正常，再继续组合药物治疗。”

做临床试验造福亚洲人

鼻咽癌是发生在鼻咽部（即鼻子后方、喉咙上方组织）的一种癌症。其症状多种多样，且在早期可能不明显，容易与其他疾病混淆。常见症状包括，颈部肿块、听力下降或耳鸣（常为单侧），以及面部麻木或疼痛等。根据《2022年新加坡癌症注册年报》，鼻咽癌是本地30至49岁男性中，排名第三的常见癌症。



鼻咽癌是本地30至49岁男性中，排名第三的常见癌症。（iStock图片）

被问到试验为何是针对鼻咽癌，而不是女性更为常见的乳癌，或男性的前列腺癌？

吴文子医生说：“鼻咽癌在西方并不常见，所以西方国家不会有大型试验。不过鼻咽癌在亚洲很常见，我们必须对此进行临床试验，因为西方国家不会来解决你的问题。鼻咽癌在亚洲更常见，可能与遗传和环境有关，还有第四型人类疱疹病毒（Epstein Barr virus），也许不同种族对这种病毒的反应各异，这也一直被谈论着。爱斯基摩人、北非、中国广州人、香港人、马来西亚人等常见鼻咽癌。鼻咽癌或许与食用腌制食、吸烟

个案：最年长试验者抗癌有成

阳光透过玻璃窗，洒进国大医院候诊厅，许宝莲（86岁）优雅地坐在窗边，身穿黑白条纹的上衣与及膝裤，眉眼温和，脸上不施脂粉，透出一种岁月沉淀后的从容与安宁。她曾是一名幼儿园教师，婚后当起家庭主妇，也在家收学生教钢琴。她一生清简，不烟不酒，家族也从未有人患上鼻咽癌。但在2019年时，命运突如其来地改写了她的平静人生——她被确诊为第四期鼻咽癌，且癌细胞已悄然蔓延至身体其他部位。初期尝试化疗，但副作用猛烈，许宝莲疲惫到几乎整日卧床，体力和精神一日比一日枯竭，连平时爱弹的琴，也尘封在屋子角落，她说：“也吃不下，没胃口。”

因无法忍受化疗的副作用，她停止化疗，然后加入试验，并持续了约两年半，2022年最终达成完全缓解的疗效。她说：“没有那些副作用，感觉重新活了过来。”

许宝莲的丈夫过世33年，唯一的女儿已结婚有小孩，她认为可以自理，没让女儿为她聘请女佣。她独自煮饭、搭车到医院复诊，以雨伞当拐杖，步伐相当稳健，丝毫觉察不出她曾患癌，并饱受化疗副作用之苦。

许宝莲忆述被诊断患癌前，没有症状，某天其中一只耳朵突然听不到，求医时才发现患癌。化疗副作用让她苦不堪言，后来带着女儿的祝福，踏上试验之路，组合药物不似化疗那般摧毁她的身体，相反地，它为她缓缓拉开了一道光。访问当天，她刚好来复诊，她扬起嘴角笑说：“医生说一切正常。”那一刻，她眼中泛着光芒，仿佛又是当年在教室里教天真无邪孩子的老师。

她勉励其他抗癌勇士，每一步治疗，都是自己向生命说“我不放弃”的坚定宣言——你比自己想象的更坚强。

吴文子医生说，为许宝莲看诊时她已79岁，患鼻咽癌第四期，癌细胞已扩散到脖子淋巴结等，“因为她的年纪，有糖尿病，肾功能也不是很好，无法承受化疗副作用，所以终止化疗。”她是参与试验的病患中最年长的，肿瘤完全缓解，吴医生认为是她的免疫系统增强足以对抗肿瘤，如今走过七年，医生也忘不了赞许她在抗癌路上积极正面。



许宝莲不烟不酒，却在2019年被诊断出患第四期鼻咽癌，她积极接受治疗并取得良好效果。（吴先邦摄）

等有关，而不吸烟的患者，可能是接触到化学物质如油漆、甲醛等。

吴文子医生说：“新加坡是一个学术中心，我们可以进行大量深入的科学研究，这是很多国家做不到的。”

医学文献显示，当复发或晚期鼻咽癌患者接受含铂类（metal platinum）的化疗药物治疗时，多达六成患者可能出现癌症缩小或消失的情况。然而，其中大多数患者最终会复发，而那些对铂类药物无效的患者预后

效果更差，通常在四到六个月内癌症会进展。

制药公司默沙东将试验取得的数据提交给美国国家综合癌症网络审核，吴文子医生说，如果对方采纳这项研究成果，这可能会改变现有的临床治疗规范。

对于没参加临床试验的患者，他们如何获得组合药物治疗？

两位医生透露，目前已经开始根据该临床试验结果，使用这种组合药物来治疗鼻咽癌患者，效果良好。

鼻咽癌在西方国家并不常见，在亚洲地区却相当普遍，本地医疗团队对此进行临床试验，并取得让人振奋的成果。（iStock图片）