



· 专家述评与论著 ·



王孝深，复旦大学附属肿瘤医院放疗中心教授、研究生导师，复旦大学附属肿瘤医院十大杰出医务青年。现兼任中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会秘书长、中华医学会放射肿瘤学分会青年委员、世界华人肿瘤放疗协作组副秘书长兼常委、上海市抗癌协会鼻咽癌专业委员会秘书长、中国医师协会头颈肿瘤专业委员会常务委员、中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会青年副主任委员。已发表SCI论文15篇，最高影响因子18.9；参与编辑著作多部。获2013年教育部科学技术进步奖二等奖，2016年荣获中国抗癌协会科技奖三等奖。

## 抗EGFR单抗类靶向药物在头颈部鳞癌综合治疗中的应用

王孝深，胡超苏

复旦大学附属肿瘤医院放疗中心，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

**[摘要]** 头颈部肿瘤是世界上第6大常见的肿瘤。超过70%的头颈部肿瘤患者在首次确诊时即为局部晚期。尽管不断地努力改进治疗方法，但晚期病例的死亡率仍然居高不下。为了提高疗效，患者通常接受化疗、手术、放射治疗和分子靶向药物综合治疗。大量研究证实，表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）与肿瘤细胞的增殖和转移密切相关，EGFR在大多数头颈部肿瘤中高表达，对这些患者的预后有明显影响。抗EGFR单克隆抗体已经在一些国家被批准用于治疗局部晚期头颈鳞状细胞癌（head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC）。本文综述了西妥昔单抗和尼妥珠单抗治疗HNSCC的研究进展。HNSCC的单克隆抗体靶向治疗，是选择西妥昔单抗还是尼妥珠单抗？本综述将围绕这一临床医生尤为关心的问题展开讨论。

**[关键词]** 头颈部鳞癌；西妥昔单抗；尼妥珠单抗；表皮生长因子受体；肿瘤治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.12.001

中图分类号：R73-37 文献标志码：A 文章编号：1007-3639(2018)12-0881-07

**Anti-EGFR monoclonal antibodies combined with other modalities in treatment of head and neck squamous cell carcinoma** WANG Xiaoshen, HU Chaosu (Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Fudan University Shanghai Medical College, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: HU Chaosu E-mail: hucsu62@163.com

**[Abstract]** Head and neck cancer is the sixth most common cancer worldwide. More than 70% of the patients with head and neck carcinoma present with locally advanced disease when initially confirmed. Despite intense efforts to improve different treatment modalities, mortality rates in advanced cases remain high. In order to improve the outcome, patients usually receive combined treatment with chemotherapy, surgery, radiotherapy and molecular targeted drugs. Lots of studies have confirmed that epidermal growth factor receptor (EGFR) is closely related to the proliferation and metastasis of tumor cells, and EGFR is overexpressed in

most head and neck cancer, which significantly affects the prognosis of those patients. Anti-EGFR monoclonal antibodies have been approved for the treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in several countries. Here, we reviewed the scientific advances in HNSCC treated with cetuximab and nimotuzumab. Which one is better for treating the patients with HNSCC? Cetuximab or nimotuzumab? You will get some ideas from this review.

[Key words] Head and neck squamous cell carcinoma; Cetuximab; Nimotuzumab; Epidermal growth factor receptor; Tumor therapy

全球范围内, 头颈部鳞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 是第6位常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。由于其病变部位隐蔽, 而且缺乏特异性症状, 早期难以发现, 70%以上的患者在确诊时其病变已属于局部晚期, 此时单一的治疗手段 (手术、放疗、化疗和靶向治疗) 无法获得令人满意的疗效, 因此多学科综合治疗的模式被广泛采纳。一系列研究证实表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 与肿瘤细胞的增殖、转移密切相关, EGFR在绝大多数HNSCC中高表达, 明显影响HNSCC预后<sup>[2]</sup>。临床上常用的抗EGFR的治疗性抗体主要包括西妥昔单抗 (cetuximab) 和尼妥珠单抗 (nimotuzumab), 前者为人鼠嵌合型<sup>[3]</sup>, 后者为人源化型<sup>[4]</sup>。西妥昔单抗的抗肿瘤作用包括抑制细胞周期进程、诱导凋亡、抑制血管生成、抑制转移, 且具有增强化疗和放疗反应的能力<sup>[5]</sup>, 早在2004年就获得欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 的批准, 2006年获得美国食品和药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的授权, 用于联合放疗治疗局部晚期头颈部鳞状细胞癌<sup>[6]</sup>。尼妥珠单抗的作用位点和特异性与西妥昔单抗相同, 故其抗肿瘤作用相仿; 但由于该产品为人源化抗体, 因而相较于西妥昔单抗而言, 其不良反应明显减轻<sup>[7]</sup>。大量临床研究表明, 尼妥珠单抗可用于鼻咽癌等头颈部肿瘤<sup>[8-9]</sup>、神经胶质瘤<sup>[10]</sup>、食管癌<sup>[11]</sup>和胰腺癌<sup>[12]</sup>等上皮源性恶性肿瘤的治疗, 并已取得可喜的临床获益。本文着重论述抗EGFR抗体类靶向治疗药物在HNSCC综合治疗中的应用时机。

### 1 联合化疗作为复发/转移HNSCC的挽救治疗

既往接受过手术、放疗、化疗后出现复发/转移的HNSCC患者预后很差, 治疗方面通常是

姑息性化疗或者最佳支持治疗。联合抗EGFR靶向治疗能够在一定程度上增加化疗的敏感性, 更有效地控制疾病进展。一项多中心随机双盲安慰剂对照Ⅲ期临床试验比较了西妥昔单抗联合化疗与单纯化疗治疗复发或转移性HNSCC的疗效。结果显示西妥昔单抗可提高客观缓解率 (26% vs 10%,  $P=0.03$ )<sup>[13]</sup>, 中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 分别为4.2个月和2.7个月 ( $P=0.09$ ), 中位总生存期 (overall survival, OS) 为9.2个月和8.0个月 ( $P=0.21$ )。另一项大样本量临床Ⅲ期随机分组研究<sup>[14]</sup>共入组442例局部治疗无效的复发或转移性HNSCC患者, 治疗方案为试验组: 西妥昔单抗+顺铂/卡铂+5-FU, 对照组: 顺铂/卡铂+5-FU, 结果显示, 加入西妥昔单抗将中位OS从7.4个月延长至10.1个月 ( $P=0.04$ ), 中位PFS从3.3个月延长至5.6个月 ( $P<0.001$ ), 客观缓解率也从20%上升至36% ( $P<0.001$ )。需要注意的是, 西妥昔单抗可能会增加败血症发生的风险: 联合治疗组有9例发生了败血症, 而单独化疗组只有1例发生 ( $P=0.02$ )。

一项研究分析了尼妥珠单抗联合化疗治疗34例头颈部肿瘤患者, 其中90%的患者为Ⅳ期, 85%为鳞癌, 结果显示, 以肿瘤疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为研究终点, 患者年龄小于60岁者优于年龄较大者, 两者DCR分别为100%和72.7% ( $P=0.032$ ); 以总生存期为研究终点, 经对数秩多因素检验, 则发现年龄小于60岁的患者OS为457 d (15.0个月), 而年龄较大者为228 d (7.5个月), 两者差异有统计学意义 ( $P=0.019$ )。尼妥珠单抗联合一线化疗方案的疗效优于联合二线、三线和三线以上方案, 其缓解率分别为50.0%、32.1%、31.7%和16.3%<sup>[15]</sup>。

## 2 联合放疗作为HNSCC的根治性治疗

Bonner等<sup>[16]</sup>将424例初治的局部晚期HNSCC患者随机分为放疗组以及放疗联合西妥昔单抗组，两组的放疗技术与放疗剂量完全一致，但西妥昔单抗组在放疗期间每周使用（400 mg/m<sup>2</sup>，第1周，随后250 mg/m<sup>2</sup>，每周重复）。结果显示，与单纯放疗相比，放疗联合西妥昔显著改善了中位局控时间（24.4个月 vs 14.9个月， $P=0.005$ ）；此外，联合治疗组的中位OS也显著长于单纯放疗组（49.0个月 vs 29.3个月， $P=0.018$ ），5年生存率分别为45.6%和36.4%。亚组分析显示，患者在接受西妥昔单抗期间发生2度及以上痤疮样皮疹是良好的预后因素（ $P=0.002$ ）。在针对治疗造成的不良反应和生活质量的分析中，联合西妥昔单抗并没有显著增加放疗的急性不良反应如口腔炎，也没有降低患者的生活质量。由于同期放化疗是局部晚期HNSCC手术之外的标准治疗，而Bonner研究仅证明放疗联合西妥昔单抗疗效优于单纯放疗，但放疗联合西妥昔单抗是否优于同期放化疗需要验证。针对局部晚期口咽癌的RTOG-1016随机对照研究就试图回答该问题，既往的众多报道显示，人乳头瘤病毒（human papillomavirus, HPV）阳性口咽癌对放化疗敏感，预后良好，由此推断HPV阳性口咽癌可以降低治疗强度。Bonner研究表明放疗基础上联合西妥昔单抗在增加疗效的同时并没有增加放疗相关的毒性反应；而众所周知，同期放化疗虽然可提高肿瘤控制率，但毒性反应也明显增加。因此，RTOG1016研究<sup>[17]</sup>探讨利用西妥昔单抗替代顺铂的可能性，该研究属于非劣效检验，来自美国和加拿大的182家医疗单位，总共纳入了849例HPV阳性的局部晚期口咽癌，按照1:1随机分组，研究组接受根治性放疗联合每周西妥昔单抗治疗，对照组接受根治性放疗联合顺铂单药3周方案同期化疗。两组的基线特征差异无统计学意义，中位随访4.5年之后，发现放疗联合西妥昔单抗并没有达到非劣效的结果，尽管两组之间急性毒性和后期毒性反应差异均无统计学意义，但是，肿瘤控制方面西妥昔单抗组无论PFS还是局部区域控制率，都显著低于顺铂组。该研究提

示，即使对于预后良好的HPV阳性口咽癌，西妥昔单抗也不能替代顺铂。

在一项缩写为TREMPLIN的Ⅱ期随机研究中<sup>[18]</sup>，153例局部晚期喉癌和下咽癌患者首先接受了3个周期的TPF方案诱导化疗，其中获得明显缓解的116例被随机分为放疗（总量70 Gy/35次）联合西妥昔单抗（方案同前）或顺铂（100 mg/m<sup>2</sup>，第1、22、43天）的同期治疗。结果显示，在治疗后3个月的喉保留率（主要研究终点）方面，西妥昔单抗组（93%）与顺铂组（95%）差异无统计学意义；西妥昔单抗组3年的局部复发率高于顺铂组（21.4% vs 11.7%），但由于该组患者具有较高的手术挽救成功率，从而使两组总体局部复发率差异无统计学意义（8.9% vs 10.0%）；在不良反应方面，西妥昔单抗组3/4级的照射野内皮炎发生率高于顺铂组（57% vs 26%， $P<0.001$ ），而口腔黏膜炎发生率两组差异无统计学意义；西妥昔单抗组治疗完成率较高（71% vs 43%），可能与顺铂导致的肾功能不全（15.5%）以及血液学不良反应（14.0%）有关。

另外一项多中心、双盲、随机对照临床试验，对比单纯放疗与放疗联合尼妥珠单抗在局部晚期HNSCC中的毒性和疗效差异<sup>[19]</sup>，该研究总共入组106例不可切除的Ⅲ期或Ⅳa期HNSCC患者，随机分为对照组和试验组，对照组接受了6~7周放疗（每次200 cGy，第1~5天）联合安慰剂治疗，试验组接受了放疗联合尼妥珠单抗（每周200 mg）的治疗，试验组能显著提高患者中位生存期（12.5个月 vs 9.5个月， $P=0.0028$ ）及完全缓解率（59.5% vs 34.2%， $P=0.0028$ ）；EGFR（+）患者的中位OS明显高于EGFR（-）患者（16.5个月 vs 7.2个月），且尼妥珠单抗不增加放疗引起的不良反应。

鼻咽癌是我国最常见的头颈部恶性肿瘤，也有学者设计了一项多中心Ⅲ期随机研究<sup>[20]</sup>，临床Ⅲ/Ⅳ期鼻咽癌患者接受3个周期的TPF方案诱导化疗，随后被分为两组，试验组（82例）接受调强放疗（intensity-modulated radiation therapy, IMRT）70 Gy/35次，同期顺铂每周40 mg/m<sup>2</sup>治

疗, 对照组 (73例) 接受IMRT 70 Gy/35次, 同期尼妥珠单抗每周200 mg治疗。两组的基线特征类似, 在研究方案完成率方面, 尼妥珠单抗组有97.3%完成了既定方案, 而DDP同期放化疗组仅40.2%完成了既定方案; 短期随访结果显示两组的PFS、局部无进展生存期 (locoregional progression-free survival, LRPFS)、无远处转移生存率 (distant metastasis-free survival, DMFS) 和OS差异无统计学意义, 但放疗过程中尼妥珠单抗组的血液学毒性和消化道毒性明显降低。

### 3 联合同期放化疗作为HNSCC的根治性治疗

以DDP为基础的同时期放化疗是局部晚期HNSCC非手术治疗的标准方案, Bonner研究表明放疗联合西妥昔单抗也比单纯放疗更有效, 那么在同期放化疗基础上联合西妥昔单抗能否进一步提高疗效, RTOG 0522的Ⅲ期随机临床研究试图回答这个问题。该研究总共入组了895例局部晚期HNSCC, 随机接受同期放化疗 (超分割放疗: 总剂量70 Gy/42次; 化疗: 顺铂100 mg/m<sup>2</sup>, 第1、22天) 或在此基础上联合每周西妥昔单抗。经过2.4年的随访显示, 两组患者中90%能够完成2个周期的DDP同期化疗, 但联合西妥昔单抗组的3/4级口腔炎和照射野内皮炎发生率明显高于同期放化疗组 (43% vs 33%和25% vs 15%)。在疗效方面, 西妥昔单抗组与同期放化疗组差异均无统计学意义。2年无进展生存率 (63.4% vs 64.3%,  $P=0.67$ )、总生存率 (82.6% vs 79.7%,  $P=0.17$ )、局部复发率 (24.5% vs 19.8%,  $P=0.92$ ) 以及远处转移率 (7.6% vs 12.0%,  $P=0.07$ )。该研究表明在同期放化疗基础上加用西妥昔单抗并不能进一步提高肿瘤控制率, 反而增加了治疗引起的不良反应, 因此不提倡常规使用该方案<sup>[21]</sup>。

另有一项前瞻性Ⅱ期临床研究<sup>[22]</sup>入组了22例局部晚期HNSCC, 顺铂单药 (100 mg/m<sup>2</sup>) 3周方案同期放化疗基础上每周应用西妥昔单抗, 总共用10周, 放疗采用后程超分割技术 (每周5次, 1.8 Gy/次, 连续6周, 第5和6周每天再加照1次, 1.6 Gy/次, 总共70 Gy)。2例患者治疗过程中死亡, 其他的毒性反应也不容小觑, 研究者

认为该治疗方案毒性太大, 因此提前终止了该研究。除了临床试验, 该作者也不提倡常规应用该方案。

法国的GORTEC 2007-01前瞻性多中心Ⅲ期临床研究<sup>[23]</sup>探讨了在放疗同步西妥昔单抗治疗的基础上联合卡铂及5-FU同步化疗能否进一步改善肿瘤控制情况, 其中204例为放疗+西妥昔单抗+化疗组 (三联组), 202例为放疗+西妥昔单抗组 (二联组), 两组的基线特征均衡, 三联治疗组和二联治疗组的3年PFS分别为52.3%和40.5% ( $P=0.015$ ), 中位PFS分别为37.9个月和22.4个月; 局部区域失败率分别为21.6%和38.8% ( $P<0.001$ ); 但两组的3年OS差异无统计学意义, 远处转移发生率及非肿瘤相关死亡率差异无统计学意义。在毒性发生率方面两组之间总的3~4度不良反应差异无统计学意义。然而, 三联组比二联组有更多的早期死亡率, 需要鼻饲饮食的比率更高; 另外三联组3级及以上的黏膜反应发生率更高, 并出现更多的肝功能损伤。

Reddy等<sup>[24]</sup>设计了一项小样本的2×2随机试验, 92例不可切除的局部晚期HNSCC被分成同步放化疗+尼妥珠单抗组 (CRT+Nimo组) 和同步放化疗组 (CRT组), 放疗+尼妥珠单抗组 (RT+Nimo组) 和单纯放疗组 (RT组), 治疗方案放疗总剂量为60~66 Gy, 顺铂50 mg每周1次 (连续6周), 尼妥珠单抗每周200 mg (连续6周)。结果显示, CRT+Nimo组的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 显著高于CRT组 (100% vs 70%,  $P=0.02$ ), RT+Nimo组的ORR显著高于RT组 (76% vs 37%,  $P=0.02$ ), RT+Nimo组与RT组相比降低了24%的死亡风险; 合并尼妥珠单抗者 (46例) 与未合并者 (46例) 相比, 中位OS分别为49.38个月及16.36个月, 组间差异有统计学意义 ( $P=0.012$ ), 合并尼妥珠单抗者死亡风险降低了48%, 且安全性良好。经过4年的随访, 尼妥珠单抗联合同期放化疗显著提高了总生存率 (47% vs 21%,  $P=0.01$ ), 由于这项研究中每组的患者人数只有23例, 选择性偏倚的影响不容忽视, 该结果有待于更大样本量的随机研究来验证。

2018年ASCO会议上报道了一项大规模前瞻性随机对照Ⅲ期临床研究的结果<sup>[25]</sup>，536例Ⅲ/Ⅳ期HNSCC按照1:1随机分为同期放化疗组（对照组）和同期放化疗联合尼妥珠单抗组（研究组），放疗70 Gy/35次，同期化疗采用顺铂（DDP）单药每周30 mg/m<sup>2</sup>，尼妥珠单抗每周200 mg，两组患者的基线特征差异无统计学意义。结果显示，同期放化疗基础上加入尼妥珠单抗后，无论是PFS、DFS、LRC都显著提高，两组2年PFS分别为58.9%和49.5%（ $P=0.023$ ），2年DFS分别为59.2%和49.0%（ $P=0.028$ ），2年LRC分别为65.1%和56.5%（ $P=0.018$ ），但OS差异无统计学意义。不良反应方面，除了3~5级黏膜炎研究组明显增高之外（66.7% vs 55.8%， $P=0.01$ ），其他毒性反应两组差异均无统计学意义。

#### 4 联合同期放化疗作为HNSCC的术后辅助治疗

RTOG-9501以及EORTC-22931研，已经充分证明，同期放化疗是HNSCC术后具有高危因素（切缘阳性或者淋巴结包膜外侵犯）患者的标准治疗，但大剂量顺铂同期化疗的毒性不可小觑，尤其是老年患者以及肾功能不全患者无法耐受顺铂<sup>[26-27]</sup>。术后具有高危因素的患者是否可以替换为低剂量顺铂或者多西他赛每周方案同期放化疗？在此基础上联合西妥昔单抗是否有进一步生存获益？RTOG-0234研究<sup>[28]</sup>定义的术后高危因素为：切缘阳性或者淋巴结包膜外侵犯，或者≥2个阳性淋巴结。这类患者术后随机分组，根据化疗药物不同分为DDP组（放疗+西妥昔单抗+每周DDP 30 mg/m<sup>2</sup>）和多西他赛组（放疗+西妥昔单抗+每周多西他赛15 mg/m<sup>2</sup>），放疗总量为58~66 Gy（2 Gy/次，每天1次，1周5次），中位随访期为4.4年（范围0.2~6.0年），2年OS分别为69%和79%，2年DFS分别为57%和66%，3/4级的骨髓抑制率分别为28%和14%，多西他赛组的毒性轻但疗效优于DDP组。两组无论是OS还是DFS，都明显优于RTOG-9501研究的结果，但局部区域控制率彼此接近；此外，多西他赛组与RTOG-9501相比明显降低了远处转移率。

#### 5 联合新辅助化疗作为HNSCC的根治性治疗

抗EGFR靶向治疗联合新辅助化疗的灵感来

自于EXTRME研究，既然西妥昔单抗联合化疗提高了复发/转移HNSCC的缓解率和PFS，那么对于初治的局部晚期HNSCC（尤其是大肿块和希望保喉治疗的患者），西妥昔单抗联合诱导化疗或许更能获益。临床上已经有多个前瞻性单臂Ⅱ期研究<sup>[29]</sup>，无论肿瘤缓解率还是近期的OS确实令人鼓舞，但包含的病例数较少，难免有选择性偏倚，而且随访时间尚短。国内也有学者针对尼妥珠单抗开展了类似的研究。一项针对鼻咽癌的回溯性研究<sup>[30]</sup>分析了296例接受抗EGFR靶向治疗的患者，其中149例在诱导化疗阶段联合抗EGFR靶向治疗，147例在同期放化疗过程中联合抗EGFR靶向治疗，中位随访时间为42个月（1.27~64.8个月），结果显示抗EGFR靶向治疗早期介入明显提高了DFS（84.3% vs 74.3%， $P=0.027$ ），但两组之间OS、DMFS以及LRRFS差异无统计学意义；两组总的3/4级不良反应发生率差异无统计学意义。曾峥<sup>[31]</sup>报道了104例晚期头颈肿瘤患者（其中上颌窦癌10例，舌癌30例，腭癌15例，口底癌20例，颊黏膜癌20例，牙龈癌9例）行尼妥珠单抗联合化疗，其中尼妥珠单抗注射2~8次。104例患者中60例获得手术治疗，完全缓解10例，部分缓解50例，10例无法评价，病灶稳定29例，疾病进展5例，近期缓解率为57.7%。仅有5例出现轻微皮疹，其余患者没有出现严重不良反应。另有一项研究<sup>[32]</sup>入组了初治的40例可切除的HNSCC患者，以尼妥珠单抗（400 mg第1天）联合顺铂（75 mg/m<sup>2</sup>，第1天）和5-FU（750 mg/m<sup>2</sup>，第1~5天）3周方案作为诱导化疗，两个周期诱导化疗后肿瘤缓解率为85.0%（34/40）；24例（60.0%）影像学降期，其中21例（52.5%）达T降期，8例（20.0%）达N降期；27例患者行诱导化疗后手术治疗，其中20例（74.1%）为保留器官功能的局部切除手术；4例术后原发灶病理完全缓解，占总入组患者数的10.0%（4/40），占总手术患者的14.8%（4/27）。研究中仅2例（5.0%）出现Ⅲ~Ⅳ度中性粒细胞减少，Ⅲ~Ⅳ度恶心呕吐、口腔炎、血小板减少各1例（2.5%），1例患者出现Ⅱ度肾功能不全，1例患者出现Ⅰ度皮疹。诱导化疗阶

段联合抗EGFR靶向治疗是否能够带来肿瘤控制率的提高有必要进行大样本、多中心随机对照Ⅲ期临床研究来证实。

## 6 西妥昔单抗与尼妥珠单抗的选择

至于西妥昔单抗和尼妥珠单抗哪个毒性更低, 疗效更好, 目前尚缺少大规模的随机对照临床研究结果来证实。实际用药的选择依靠临床医生自己的偏好。西妥昔单抗属于人鼠嵌合型抗体, 其人源化程度为70%; 而尼妥珠单抗为人源化抗体, 其人源化程度为95%, 因而后者较前者出现人抗小鼠抗体 (human anti-mouse antibody, HAMA) 反应的概率和程度明显降低, 后者皮肤黏膜反应也少于前者。有一篇基于公开发表文献资料的meta分析<sup>[33]</sup>纳入了19项随机对照研究, 1 201例鼻咽癌患者在综合治疗过程中或接受了西妥昔单抗, 或接受了尼妥珠单抗, 结果显示尼妥珠单抗组对于鼻咽原发病灶的完全缓解率、总体缓解率高于西妥昔单抗组; 两组在骨髓抑制、放射性皮炎、口腔黏膜炎和胃肠道反应等不良反应发生率方面差异无统计学意义; 两组在1年和2年的OS率方面差异无统计学意义, 但是尼妥珠单抗组的3年OS率优于西妥昔单抗组。由于该meta分析的原始数据不是基于头对头的随机对照研究, 而是多项临床研究的汇总, 不同研究中心的参与以及应用不同的方案进行临床研究, 故存在较大的异质性, 所以要慎重对待结果。希望今后能开展多中心大样本的西妥昔单抗和尼妥珠单抗头对头比较的随机对照研究, 以明确其优劣。

抗EGFR靶向治疗在局部晚期HNSCC综合治疗中扮演重要角色, 无论与化疗联合还是与放疗联合, 无论在哪个时机介入, 都有临床获益的研究报道; 但是如何联合、何时联合才能在实际临床应用中学生获益最大, 同时将毒性反应控制在最小的限度, 使得成本效益比最高, 尚需要进一步探索研究。

### [参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] PSYRRI A, SEIWERT T Y, JIMENO A. Molecular pathways in head and neck cancer: EGFR, PI3K, and more [J]. *Am Soc*

*Clin Oncol Educ Book*, 2013: 246-255.

- [3] GALIZIA G, LIETO E, DE V F, et al. Cetuximab, a chimeric human mouse anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, in the treatment of human colorectal cancer [J]. *Oncogene*, 2007, 26(25): 3654.
- [4] STRUMBERG D, SCHULTHEIS B, SCHEULEN M E, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of nimotuzumab, a humanized monoclonal anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody, in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010, 48(7): 473-475.
- [5] HERBST R S, KIM E S, HARARI P M. IMC-C225, an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, for treatment of head and neck cancer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2001, 1(4): 719-732.
- [6] CONCU R, CORDEIRO M N D S. Cetuximab and the head and neck squamous cell cancer [J]. *Curr Top Med Chem*, 2018, 18(3): 192-198.
- [7] YOU R, SUN R, HUA Y J, et al. Cetuximab or nimotuzumab plus intensity-modulated radiotherapy versus cisplatin plus intensity-modulated radiotherapy for stage II-IVb nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(6): 1265-1276.
- [8] LOEFFLER-RAGG J, SCHWENTNER I, SPRINZL G M, et al. EGFR inhibition as a therapy for head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, 17(10): 1517-1531.
- [9] ZHAI R P, YING H M, KONG F F, et al. Experience with combination of nimotuzumab and intensity-modulated radiotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 3383-3390.
- [10] SOLOMON MT, MIRANDA N, JORRÍN E, et al. Nimotuzumab in combination with radiotherapy in high grade glioma patients: a single institution experience [J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(5): 504-509.
- [11] SAUMELL Y, SANCHEZ L, GONZÁLEZ S, et al. Overall survival of patients with locally advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma treated with nimotuzumab in the real world [J]. *Adv Ther*, 2017, 34(12): 2638-2647.
- [12] SCHULTHEIS B, REUTER D, EBERT M P, et al. Gemcitabine combined with the monoclonal antibody nimotuzumab is an active first-line regimen in KRAS wildtype patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter, randomized phase II b study [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2429-2435.
- [13] BURTNESS B, GOLDWASSER M A, FLOOD W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(34): 8646-8654.
- [14] VERMORKEN J B, MESIA R, RIVERA F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer

- [ J ] . *N Engl J Med*, 2008, 359(11): 1116–1127.
- [ 15 ] XU S, RAMOS-SUZARTE M, BAI X, et al. Treatment outcome of nimotuzumab plus chemotherapy in advanced cancer patients: a single institute experience [ J ] . *Oncotarget*, 2016, 7(22): 33391–33407
- [ 16 ] BONNER J A, HARARI P M, GIRALT J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck [ J ] . *N Engl J Med*, 2006, 354(6): 567–578.
- [ 17 ] GILLISON M L, TROTTI AM, HARRIS J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial [ J ] . *Lancet*, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X. [ Epub ahead of print ] .
- [ 18 ] LEFEBVRE J L, POINTREAU Y, ROLLAND F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPLEIN randomized phase II study [ J ] . *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): 853–859.
- [ 19 ] RODRÍGUEZ M O, RIVERO T C, DEL CASTILLO BAHÍ 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.
- [ 20 ] KONG L, LIN Q, HU C, et al. Radiation plus concurrent nimotuzumab versus cisplatin-based chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal cancer: an interim analysis of a phase 3 randomized clinical trial [ J ] . *Int J Radiat Oncol*, 2015, 93(3): 129.
- [ 21 ] ANG K K, ZHANG Q, ROSENTHAL D I, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522 [ J ] . *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 2940–2950.
- [ 22 ] PFISTER D G, SU Y B, KRAUS D H, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm [ J ] . *J Clin Oncol*, 2006, 24(7): 1072–1078.
- [ 23 ] TAO Y, AUPERIN A, SIRE C, et al. Improved outcome by adding concurrent chemotherapy to cetuximab and radiotherapy for locally advanced head and neck carcinomas: results of the GORTEC 2007–01 phase III randomized trial [ J ] . *J Clin Oncol*, 2018, JCO2017762518.
- [ 24 ] REDDY B K, LOKESH V, VIDYASAGAR M S, et al. Nimotuzumab provides survival benefit to patients with inoperable advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized, open-label, phase II b, 5-year study in Indian patients [ J ] . *Oral Oncol*, 2014, 50(5): 498–505.
- [ 25 ] PATIL V M, NORONHA V, JOSHI A, et al. Results of a randomized phase III study of nimotuzumab in combination with concurrent radiotherapy and cisplatin versus radiotherapy and cisplatin alone, in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck [ C ] . *ASCO*, 2018, abstract 6000.
- [ 26 ] COOPER J S, ZHANG Q, PAJAK T F, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck [ J ] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(5): 1198–1205.
- [ 27 ] BERNIER J, COOPER J S, PAJAK T F, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501) [ J ] . *Head Neck*, 2005, 27(10): 843–850.
- [ 28 ] HARARI P M, HARRIS J, KIES M S, et al. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234 [ J ] . *J Clin Oncol*, 2014, 32(23): 2486–2495.
- [ 29 ] NUMICO G, FRANCO P, CRISTOFANO A, et al. Is the combination of cetuximab with chemo-radiotherapy regimens worthwhile in the treatment of locally advanced head and neck cancer? A review of current evidence [ J ] . *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 85(2): 112–120.
- [ 30 ] PENG H, TANG L L, LIU X, et al. Anti-EGFR targeted therapy delivered before versus during radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a big-data, intelligence platform-based analysis [ J ] . *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 323.
- [ 31 ] 曾 峥. 晚期口腔颌面-头颈肿瘤单靶向治疗的分析 [ J ] . *中外医学研究*, 2017, 15(9): 105–106.
- [ 32 ] 赵晓莹, 郭 晔, 朱永学, 等. 尼妥珠单抗联合顺铂和氟尿嘧啶方案诱导化疗治疗可切除的头颈部鳞癌初步临床分析 [ J ] . *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47(7): 536–539.
- [ 33 ] YUAN C, XU X H, XU L, et al. Cetuximab versus nimotuzumab for the treatment of advanced nasopharyngeal carcinoma: a network meta-analysis [ J ] . *J BUON*, 2017, 22(4): 1004–1010.

( 收稿日期: 2018-07-03 修回日期: 2018-11-06 )