

尼妥珠单抗联合治疗对局部晚期头颈部鳞状细胞癌的疗效及安全性分析

周勇森¹, 李会政², 孙子涵¹, 杨见明³, 李双双¹

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九六六医院耳鼻咽喉科, 辽宁 丹东 118000; 2. 辽宁省大连市友谊医院耳鼻咽喉头颈外科, 辽宁 大连 116007; 3. 安徽医科大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 安徽 合肥 230032)

摘要: **目的** 探讨尼妥珠单抗联合治疗对局部晚期头颈部鳞状细胞癌的疗效及安全性。**方法** 选取2021年7月—2023年6月收治的局部晚期头颈部鳞状细胞癌患者72例,按照治疗方法分为观察组和对照组,每组各36例,对照组采用阿帕替尼联合紫杉醇和顺铂(TP)化疗方案,观察组在对照组基础上联合尼妥珠单抗治疗。治疗3个周期后,比较两组的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)、胸腺激酶1(TK1)及细胞角质蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)、不良反应、1年总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)。**结果** 观察组ORR、DCR均高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,观察组和对照组的SCC-Ag分别为(1.12 ± 0.16)、(1.37 ± 0.25);TK1分别为(1.65 ± 0.21)、(1.95 ± 0.18);CYFRA21-1分别为(5.46 ± 0.75)、(7.02 ± 0.91),观察组低于对照组($P < 0.05$)。两组白细胞减少、红细胞减少、血小板降低、中性粒细胞减少、转氨酶升高、肌酐升高、电解质紊乱、恶心/呕吐、便秘、低蛋白血症、皮肤黏膜过敏、外周神经障碍的发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组死亡3例,1年OS为91.43%,1年PFS为71.43%;对照组死亡5例,1年OS为78.79%,1年PFS为57.58%,两组均未达到中位OS、中位PFS,观察组的PFS曲线高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 尼妥珠单抗联合阿帕替尼等药物治疗局部晚期头颈部鳞状细胞癌患者,有助于提高ORR、DCR,延长PFS,疗效及安全性良好。

关键词: 头颈部鳞状细胞癌;局部晚期;尼妥珠单抗;阿帕替尼
中图分类号: R739.91

Analysis of efficacy and safety of nimotuzumab combination therapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma

ZHOU Yongsen¹, LI Huizheng², SUN Zihan¹, YANG Jianming³, LI Shuangshuang¹

(1. Department of Otolaryngology, the 966th Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Dandong 118000, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Friendship Hospital, Dalian 116007, China; 3. Department of Head and Neck Surgery, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect and safety of nimotuzumab combination therapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. **Methods** A total of 72 patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma, who were admitted to the hospital between July 2021 and June 2023, were selected. According to the treatment methods, the patients were divided into the observation group and the control group, with 36 cases in each group. The control group received apatinib combined with taxol-platinum chemotherapy, while the observation group was treated with nimotuzumab in addition to the regimen of the control group. After 3 cycles of treatment, the objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), squamous cell carcinoma associated antigen (SCC-Ag), thymidine kinase 1 (TK1), and cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1), adverse reactions, one-year overall survival (OS), and progression free survival (PFS) were compared between the two groups. **Results** The ORR and DCR of the observation group were both higher than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the SCC-Ag levels of the observation

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82071055)。
第一作者简介:周勇森,男,硕士,副主任医师。
通信作者简介:李双双,女,主治医师。

group and the control group were (1.12 ± 0.16) and (1.37 ± 0.25) , TK1 levels were (1.65 ± 0.21) and (1.95 ± 0.18) , and CYFRA21-1 levels were (5.46 ± 0.75) and (7.02 ± 0.91) , respectively. The levels of the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences were observed in the incidences of leukopenia, erythropenia, thrombocytopenia, neutropenia, transaminase elevation, creatinine elevation, electrolyte imbalance, nausea/vomiting, constipation, hypoalbuminemia, skin and mucosal allergic reactions, and peripheral nerve disorders between the two groups ($P > 0.05$). In the observation group, 3 patients died with a 1-year OS of 91.43% and a 1-year PFS of 71.43%. There were 5 deaths in the control group, with a 1-year OS of 78.79% and a 1-year PFS of 57.58%. Neither group achieved the median OS or median PFS, and the PFS curve of the observation group was superior to that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of nimotuzumab and apatinib and other drugs in the treatment of patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma can improve ORR and DCR, prolong the PFS, and has good efficacy and safety.

Keywords: Head and neck squamous cell carcinoma; Locally advanced stage; Nimotuzumab; Apatinib

头颈部鳞状细胞癌是全球范围内常见的恶性肿瘤之一,患病率、病死率较高^[1]。早期诊断和治疗能够显著改善头颈部鳞状细胞癌患者的预后,但在晚期或复发性头颈部鳞状细胞癌患者中,治疗效果仍然不理想,生存期较短,且伴随着较高的复发率和转移率^[2-3]。近年来,靶向治疗和免疫治疗逐渐成为晚期头颈部鳞状细胞癌治疗的新方向。研究发现,作为多数头颈部鳞状细胞癌患者的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)表达阳性,与肿瘤的发生、发展及转移密切相关^[4]。尼妥珠单抗是一种靶向EGFR的单克隆抗体,在局部晚期鼻咽癌^[5]、非手术食管鳞状细胞癌^[6]、子宫颈癌^[7]等多种肿瘤的临床治疗中显示出良好的抗肿瘤活性。尼妥珠单抗能够通过结合并抑制EGFR的激活,阻断磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素靶蛋白、大鼠肉瘤病毒/促分裂原激活蛋白激酶等下游信号通路,抑制肿瘤细胞的增殖、迁移及侵袭,降低肿瘤细胞的生存能力^[8-9]。此外,肿瘤血管生成是头颈部鳞状细胞癌增殖、侵袭的典型病理改变^[10]。研究发现,血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)是肿瘤血管新生的信号传感器,与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)结合后能够发生磷酸化反应,诱导血管生成^[11]。阿帕替尼作为一种靶向VEGFR-2的小分子抑制剂,能够通过抑制VEGF/VEGFR-2信号通路,减少肿瘤血管的生成,限制肿瘤细胞的氧气和营养供应,抑制肿瘤的生长与转移,延缓疾病进展^[12]。目前,尼妥珠单抗联合阿帕替尼在晚期头颈部鳞状细胞癌中的临床应用尚处于探索阶段。本文旨在通过系统评估该联合治疗在临床应用中的疗效和安全性,为晚期头颈部鳞状细胞癌患者治疗策略的优化提供理论依据和实践指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年7月—2023年6月收治的局部晚期头颈部鳞状细胞癌患者72例,其中男60例,女12例;年龄41~73岁,平均年龄 (56.02 ± 7.59) 岁。纳入标准:①符合局部晚期头颈部鳞状细胞癌的临床诊断^[13],经病理学检查确诊头颈部鳞状细胞癌;②TNM分期III~IVb期;③卡氏健康状态评分 ≥ 65 分;④东部肿瘤协作组评分0~3分;⑤至少存在1个可测量病灶;⑥年龄 ≥ 18 岁;⑦患者签署知情同意书。排除标准:①严重骨髓抑制;②肝、肾功能异常,转氨酶 ≥ 2.5 倍正常值上限,血清肌酐 ≥ 1.5 倍正常值上限;③妊娠期、哺乳期妇女;④凝血功能异常;⑤心肺功能障碍;⑥合并其他原发性肿瘤;⑦预计生存期 < 6 个月。按照治疗方法分为观察组和对照组,每组各36例,两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体数据见表1。该研究经院内医学伦理会审批(审批号:NO. YXLL20210223)。

1.2 治疗方法

对照组采用阿帕替尼联合紫杉醇和顺铂化疗方案:口服阿帕替尼片(规格:250 mg,国药准字:H20140103)250 mg/次,每天1次。静脉滴注白蛋白紫杉醇(规格:100 mg,国药准字:H20183378)260 mg/m²,第1天;静脉滴注顺铂(规格:6 mL:30 mg,国药准字:H20040813)75 mg/m²,第2~4天。紫杉醇、顺铂每3周治疗1次。维持治疗至病情进展或无法耐受。

观察组在对照组基础上联合尼妥珠单抗治疗:静脉滴注尼妥珠单抗(规格:50 mg,国药准字:S20080001)200 mg/次,每3周治疗1次。维持治疗至病情进展或无法耐受。

表1 两组一般资料比较 [例(%), $\bar{x}\pm s$]				
指标	观察组($n=36$)	对照组($n=36$)	$\chi^2(t)$	P
性别(男/女)	28/8	32/4	1.600	0.206
年龄(岁)	56.93 $\pm$ 7.81	55.01 $\pm$ 6.63	(1.124)	0.265
吸烟	26(72.22)	27(75.00)	0.071	0.789
饮酒	21(58.33)	20(55.56)	0.057	0.812
发病部位			0.269	0.966
口腔	16(44.44)	15(41.67)		
口咽	8(22.22)	9(25.00)		
喉	4(11.11)	5(13.89)		
下咽	8(22.22)	7(19.44)		
临床分期			0.510	0.475
Ⅲ期	14(38.89)	17(47.22)		
Ⅳ期	22(61.11)	19(52.78)		
肿瘤分化程度			0.563	0.755
低分化	18(50.00)	15(41.67)		
中分化	14(38.89)	17(47.22)		
高分化	4(11.11)	4(11.11)		
EGFR 表达			0.966	0.326
阳性	32(88.89)	29(80.56)		
阴性	4(11.11)	7(19.44)		
HPV 表达			0.510	0.475
阳性	17(47.22)	14(38.89)		
阴性	19(52.78)	22(61.11)		

两组患者在化疗基础上同步放疗,通过模拟机定位,采用6MV-X加速器实施调强放疗,总剂量60 Gy,分割每次剂量2 Gy,每周治疗5次。

1.3 观察指标

1.3.1 短期疗效 治疗3个周期后,参考实体瘤疗效评价标准分为进展(disease progression,DP)、稳定(stable disease,SD)、部分缓解(partial remission,PR)和完全缓解(complete remission,CR),计算客观缓解率(objective response rate,ORR)、疾病控制率(disease control rate,DCR)^[14]。

1.3.2 肿瘤标志物 治疗3个周期后,采集患者外周静脉血1 600 g离心10 min,采用ELISA法检测血

清鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma antigen,SCC-Ag)、胸腺激酶1(thymidine kinase 1,TK1)及细胞角质蛋白19片段抗原21-1(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1,CYFRA21-1)水平。

1.3.3 不良反应 参考美国国家癌症研究所不良反应术语标准评估不良反应^[15]。

1.3.4 生存分析 所有患者自首次用药始,跟踪随访12个月,记录患者的1年总生存期(overall survival,OS)和无进展生存期(progression-free survival,PFS)。PFS定义为首次用药始至疾病进展的证据,OS定义为首次用药始至死亡的证据。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0分析研究数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验;生存分析采用Kaplan-Meier分析与对数秩检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组短期疗效比较

观察组ORR、DCR高于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.2 两种肿瘤标志物水平比较

治疗后,两组血清SCC-Ag、TK1、CYFRA21-1水平降低($P<0.05$),观察组低于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组不良反应发生情况比较

两组红细胞减少、血小板降低、白细胞减少、中性粒细胞减少、转氨酶升高、肌酐升高、电解质紊乱、恶心/呕吐、便秘、低蛋白血症、皮肤黏膜过敏、外周神经障碍的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表2 两组患者短期疗效比较 [例(%)]							
组别	例数	CR	PR	SD	DP	ORR	DCR
观察组	36	0(0.00)	24(66.67)	11(30.56)	1(2.78)	24(66.67)	35(97.22)
对照组	36	0(0.00)	15(41.67)	15(41.67)	6(16.67)	15(41.67)	30(83.33)
χ^2						4.531	3.956
P						0.033	0.047

注:CR(完全缓解);PR(部分缓解);SD(稳定);DP(进展);ORR(客观缓解率);DCR(疾病控制率)。

表3 两组患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x}\pm s$)							
组别	例数	SCC-Ag(ng/mL)		TK1(pmol/L)		CYFRA21-1(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	36	1.87 $\pm$ 0.63	1.12 $\pm$ 0.16 [#]	2.23 $\pm$ 0.26	1.65 $\pm$ 0.21 [#]	12.75 $\pm$ 4.06	5.46 $\pm$ 0.75 [#]
对照组	36	1.92 $\pm$ 0.58	1.37 $\pm$ 0.25 [#]	2.29 $\pm$ 0.31	1.95 $\pm$ 0.18 [#]	12.01 $\pm$ 3.59	7.02 $\pm$ 0.91 [#]
t		0.350	5.054	0.890	6.508	0.819	7.937
P		0.727	0.001	0.377	0.001	0.415	0.001

注:与治疗前比较,[#] $P<0.05$ 。SCC-Ag(鳞状细胞癌相关抗原);TK1(胸腺激酶1);CYFRA21-1(细胞角质蛋白19片段抗原21-1)。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 (例)

组别	例数	白细胞减少		红细胞减少		血小板降低		中性粒细胞减少		转氨酶升高		肌酐升高	
		I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级
观察组	36	8	1	20	3	12	1	6	0	3	0	1	0
对照组	36	7	0	18	1	11	1	5	0	2	0	1	0
χ^2		1.138		1.639		0.065		0.107		0.215		0.000	
P		0.566		0.411		0.968		0.743		0.643		1.000	

组别	例数	电解质紊乱		恶心/呕吐		便秘		低蛋白血症		皮肤黏膜过敏		外周神经障碍	
		I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级
观察组	36	13	1	15	1	9	0	15	0	5	0	15	0
对照组	36	11	1	12	1	7	0	11	0	3	0	12	0
χ^2		0.254		0.543		0.321		0.963		0.562		0.533	
P		0.881		0.762		0.571		0.326		0.453		0.465	

2.4 生存分析

截止随访日期,观察组失访 1 例、对照组失访 3 例,有效随访率为 94.44% (68/72)。观察组死亡 3 例,1 年 OS 为 91.43% (32/35),1 年 PFS 为 71.43% (25/35)。对照组死亡 5 例,1 年 OS 为 78.79% (26/33),1 年 PFS 为 57.58% (19/33)。观察组的 PFS 曲线高于对照组 ($P < 0.05$)。见图 1、2。

3 讨论

头颈部鳞状细胞癌是临床上常见的鳞状细胞癌变类型,能够源于口、咽、喉等多个部位的黏膜上皮,病理机制复杂,且局部晚期的确诊率高,预后生存较差^[16]。目前,同步放/化疗是国内外指南中推荐的常规抗肿瘤治疗方案,能够延缓肿瘤的病理进展,但疾病缓解率低,且 5 年生存率不足 50%^[17-18]。研究发现,80%~90% 头颈部鳞状细胞癌患者的 EGFR 表达阳性,且与肿瘤细胞的增殖及组织侵袭密切相关^[19]。因此,近些年 EGFR 靶向药联合化疗被逐渐应用于晚期头颈部鳞状细胞癌的临床实践中。目

前,晚期头颈部鳞状细胞癌的 EGFR 靶向药主要以吉非替尼、奥希替尼、阿法替尼、尼妥珠单抗、西妥昔单抗为主。Keil 等^[20]研究报道,西妥昔单抗联合铂类药物诱导化疗局部晚期或不可切除的 III 期或 IV 期头颈部鳞状细胞癌,治疗后患者的皮肤黏膜等不良反应加重。而研究发现,尼妥珠单抗在治疗局部晚期食管鳞状细胞癌^[21]、局部晚期鼻咽癌^[22]患者中均取得良好的临床获益且不良反应轻微。此外,VEGF 在头颈部鳞状细胞癌的治疗中一直作为临床研究的重点。研究表明,VEGF 的上调可使肿瘤细胞对 EGFR 抑制剂产生耐药性^[23]。Deng 等^[24]研究发现,同时阻断 EGFR 与 VEGF 信号传导,能够抵消 EGFR 与 VEGF 串扰诱发的耐药性风险,提升抗肿瘤活性。因此,制定头颈部鳞状细胞癌的新型治疗方案提升患者的抗肿瘤效果,成为亟需探索的关键。

本研究结果提示,观察组方案治疗局部晚期头颈部鳞状细胞癌患者,有助于提高治疗效果。研究分析,尼妥珠单抗能够通过靶向 EGFR 发挥抗肿瘤效应^[27]。EGFR 作为肿瘤细胞表面的酪氨酸激酶受体,其激活可通过下游的 RAS/RAF/MEK/ERK、PI3K/Akt/mTOR 等通路促进肿瘤细胞增殖、存活、

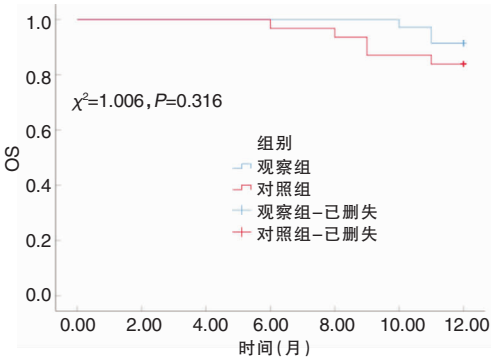


图 1 两组 OS 曲线比较 注:OS(1 年总生存期)。

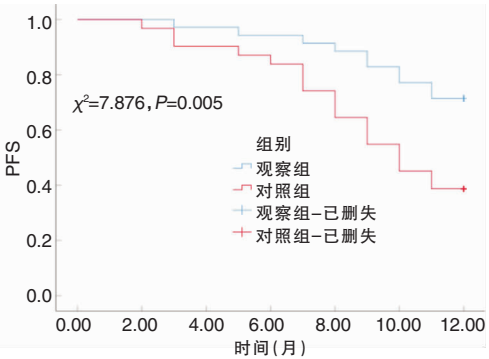


图 2 两组 PFS 曲线比较 注:PFS(无进展生存期)。

迁移以及血管生成^[25]。研究发现,在头颈部鳞状细胞癌中,EGFR 的过度表达与肿瘤的发生、进展以及预后密切相关^[26]。尼妥珠单抗作为一种靶向 EGFR 的单克隆抗体,能够特异性结合 EGFR 并抑制其激活,阻断 EGFR 介导的信号转导路径,从而减缓肿瘤细胞的增殖,增强肿瘤细胞对凋亡的敏感性,抑制肿瘤的生长。阿帕替尼能够通过抑制 VEGFR-2 的激活,抑制肿瘤新生血管的形成。研究表明,肿瘤血管生成是促进肿瘤细胞增殖及组织侵袭的客观条件^[27]。不同于正常血管,肿瘤血管在解剖学结构方面存在基底膜不完整、乏周细胞环绕等缺陷,导致肿瘤细胞的通透性较高。同时肿瘤组织内部缺少功能性淋巴管,肿瘤组织内部表现为缺氧、酸中毒等异常代谢环境,进而激活 VEGF、血小板衍生生长因子等促血管生成因子的表达,持续诱导肿瘤血管的新生,形成病理性正反馈^[28]。且肿瘤缺乏正常血液循环的解剖学结构可间接对部分化疗药物产生抗性,导致目标靶点的化疗药物浓度偏低,抗肿瘤疗效较差^[29]。阿帕替尼能够通过靶向 VEGFR-2,抑制肿瘤血管的生成,改善肿瘤微环境,增强免疫细胞的浸润及功能,减少肿瘤对免疫反应的抑制。

肿瘤标志物是间接反映抗肿瘤治疗方案有效性的客观指标。SCC-Ag 是一种由鳞状细胞癌细胞分泌的糖蛋白,SCC-Ag 水平的持续升高通常与肿瘤的进展、复发及转移相关。研究表明,二分化的 SCC-Ag 值(HR=3.01,95% 置信区间 CI:2.17~4.18)可预测头颈部鳞状细胞癌的 PFS^[30]。TK1 是一种与细胞增殖和 DNA 合成密切相关的酶,广泛存在于快速分裂的细胞中。TK1 的升高能够反映肿瘤的增殖活性及细胞周期的异常。研究报道,TK1 预测头颈部鳞状细胞癌患者尼妥珠单抗疗效的效能较高^[31]。CYFRA21-1 是由细胞角蛋白 19 降解产生的片段,在多种鳞状细胞癌中的表达呈升高趋势。研究表明,CYFRA21-1 水平的升高能够评估肿瘤的恶性程度及不良预后^[32]。本研究结果显示,相较于对照组,观察组治疗后的 SCC-Ag、TK1、CYFRA21-1 水平更低,提示尼妥珠单抗联合阿帕替尼治疗局部晚期头颈部鳞状细胞癌患者,有助于抑制 SCC-Ag、TK1、CYFRA21-1 的表达,其机制与抑制肿瘤细胞增殖有关。药物不良反应是影响抗肿瘤治疗方案正常推进的关键因素。本研究中对两组患者的血细胞减少、肝肾功

能异常、胃肠道反应、皮肤黏膜过敏反应及外周神经功能障碍等不良反应进行观察,提示安全性良好。本研究生存分析提示观察组患者的 1 年 PFS 更高,表明尼妥珠单抗联合阿帕替尼等药物治疗局部晚期头颈部鳞状细胞癌患者,有助于延长患者的 PFS,提升长期抗肿瘤效果,与伦立鑫等^[33-34] 研究观察结果接近。尼妥珠单抗与阿帕替尼等药物的联合疗法,通过靶向 EGFR 和 VEGFR-2 的双重机制,为患者提供了新的治疗选择,打破了传统放/化疗疗效的局限性,能够提供良好的生存获益。但尽管本研究结果提示这一治疗策略在局部晚期头颈部鳞状细胞癌患者中显示出了较好的疗效,但其安全性和耐受性仍需大样本临床试验进一步验证。此外,患者的个体化差异可能对联合治疗的疗效产生影响,因此在临床应用时可综合评估患者的肿瘤生物标志物,以实现精准治疗。

综上所述,尼妥珠单抗联合阿帕替尼等药物治疗局部晚期头颈部鳞状细胞癌患者,有助于提高 ORR、DCR,延长 PFS,疗效及安全性良好。

参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2024,74(3):229-263.
- [2] 汪李琴,陈海兵,龚霄阳,等. 新辅助抗 PD-1/PD-L1 在可手术切除的头颈部鳞状细胞癌中的疗效及安全性分析与评价[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2024,30(3):23-33.
- [3] Huang Z, Rui X, Yi C, et al. Silencing LCN2 suppresses oral squamous cell carcinoma progression by reducing EGFR signal activation and recycling[J]. J Exp Clin Cancer Res,2023,42(1):60.
- [4] Schinke H, Shi E, Lin Z, et al. A transcriptomic map of EGFR-induced epithelial-to-mesenchymal transition identifies prognostic and therapeutic targets for head and neck cancer[J]. Mol Cancer,2022,21(1):178.
- [5] 杨志,左权,段和新,等. 局部晚期鼻咽癌同步放化疗加或不加尼妥珠单抗的临床研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2024,33(2):103-109.
- [6] 戴李宸,黄建锋,胡莉钧,等. 同步放化疗联合尼妥珠单抗治疗非手术食管鳞状细胞癌患者的有效性与安全性分析[J]. 中华放射医学与防护杂志,2023,43(3):182-188.
- [7] 卓延红,王尤佳,陈丽民,等. 尼妥珠单抗同步调强放射治疗对老年局部晚期子宫颈癌的安全性和有效性研究[J]. 中华放射医学与防护杂志,2022,42(12):928-934.
- [8] 何美霖,张烨,吴润叶,等. 尼妥珠单抗治疗局部晚期头颈部肿瘤疗效与安全性 meta 分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2023,32(11):963-969.
- [9] 王亚琛,郑旸,杨月美,等. 尼妥珠单抗与 TPF 的联合运用在头颈鳞状细胞癌中治疗效果的初步分析[J]. 口腔医学,2023,43(4):312-316.

- [10] 李萌萌,李婷婷,蔡丰,等. 阿帕替尼联合放化疗治疗晚期头颈部鳞状细胞癌的前瞻性研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2022,31(2):125-130.
- [11] 卢大松,冯勇军,王武峰,等. 特瑞普利单抗联合阿帕替尼二线治疗复发/转移性鼻咽癌的疗效及安全性[J]. 现代肿瘤医学, 2024,32(10):1809-1814.
- [12] 张娣,韦雨策,柴玥,等. 化学疗法、靶向治疗、免疫疗法在晚期头颈部腺样囊性癌治疗中的应用进展[J]. 山东医药, 2022, 62(21):95-98.
- [13] 刘磊,向中正,李一,等. 头颈部鳞状细胞癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识[J]. 华西口腔医学杂志, 2022,40(6):619-628.
- [14] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009,45(2):228-247.
- [15] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.0[S]. 2009.
- [16] 刘宇,皇甫辉. 新辅助免疫治疗在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023,29(2):73-79.
- [17] Nair S, Bonner JA, Bredel M. EGFR mutations in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(7):3818.
- [18] Daste A, Larroquette M, Gibson N, et al. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: current status and perspectives[J]. Immunotherapy, 2024,16(3):187-197.
- [19] Bhatia A, Burtneess B. Treating head and neck cancer in the age of Immunotherapy: a 2023 Update[J]. Drugs, 2023,83(3):217-248.
- [20] Keil F, Hartl M, Altorjai G, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-FU compared with docetaxel, cisplatin and cetuximab as induction chemotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Results of a randomised phase II AGMT trial[J]. Eur J Cancer, 2021,151(1):201-210.
- [21] Meng X, Zheng A, Wang J, et al. Nimotuzumab plus concurrent chemo-radiotherapy in unresectable locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma (ESCC): interim analysis from a Phase 3 clinical trial[J]. Br J Cancer, 2023,129(11):1787-1792.
- [22] Rachman A, Sari SR, Munandar A, et al. Combining nimotuzumab with chemotherapy for patients with locally advanced and intermediate-stage nasopharyngeal cancer: a retrospective comparison study using five-year, real-world survival data[J]. Cureus, 2023, 15(11):e48804.
- [23] Wang Q, Zeng A, Zhu M, et al. Dual inhibition of EGFR/VEGF: an effective approach to the treatment of advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation (Review)[J]. Int J Oncol, 2023,62(2):26.
- [24] Deng L, Wang L, Zhang J, et al. The mechanism of action and biodistribution of a novel EGFR/VEGF bispecific fusion protein that exhibited superior antitumor activities[J]. Heliyon, 2023,9 (6):e16922.
- [25] Okamoto K, Ando T, Izumi H, et al. AXL activates YAP through the EGFR-LATS1/2 axis and confers resistance to EGFR-targeted drugs in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Oncogene, 2023,42(39):2869-2877.
- [26] Papa S, Adami A, Metoudi M, et al. Intratumoral pan-Erb B targeted CAR-T for head and neck squamous cell carcinoma: interim analysis of the T4 immunotherapy study[J]. J Immunother Cancer, 2023,11(6):e7162.
- [27] 潘新华,李彪彪,叶露露,等. 全反式维甲酸联合阿帕替尼抑制口腔鳞状细胞癌细胞增殖体外研究[J]. 口腔生物医学, 2022,13(1):15-19,25.
- [28] 侯继院,祁佩红,王海霞,等. 阿帕替尼后线治疗晚期食管鳞状细胞癌患者的疗效及安全性[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(3):219-224.
- [29] 朱加作,赵吉光,程志原,等. 信迪利单抗联合阿帕替尼治疗老年晚期复发转移食管鳞状细胞癌患者效果观察[J]. 肿瘤研究与临床, 2022,34(8):606-609.
- [30] Schepens E, Al-Mamgani A, Karssemakers L, et al. Squamous cell carcinoma antigen in the follow-up of patients with head and neck cancer[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2024, 170(2): 422-430.
- [31] 纪芳芳. Cyfra21-1、SCC-Ag、TK1 在头颈部鳞状细胞癌患者尼妥珠单抗治疗预测疗效中的应用[J]. 检验医学与临床, 2021,18(12):1761-1763.
- [32] 李旺,龚霄阳,张立庆,等. CYFRA 21-1 在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2023, 31(3):236-239.
- [33] 伦立鑫,罗佳宁,赵新宇,等. 尼妥珠单抗治疗头颈部鳞状细胞癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2024,29(3):298-301.
- [34] 雷宏彬,马瑞兰,陈诗倩,等. 尼妥珠单抗联合诱导化疗在局晚期头颈部鳞状细胞癌中的疗效及安全性分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2024,44(9):741-748.

(收稿日期:2025-02-24)

本文引用格式:周勇森,李会政,孙子涵,等. 尼妥珠单抗联合治疗对局部晚期头颈部鳞状细胞癌的疗效及安全性分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2025,31(4):15-20. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202525080

Cite this article as:ZHOU Yongsen, LI Huizheng, SUN Zihan, et al. Analysis of efficacy and safety of nimotuzumab combination therapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2025,31(4):15-20. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202525080