

• 综述 •

尼妥珠单抗在鼻咽癌治疗中的研究进展*

彭月 综述, 向志碧[△] 审校

416000 湖南 吉首, 吉首大学医学院(彭月、向志碧); 416000 湖南 吉首, 湘西土家族苗族自治州人民医院/吉首大学附属第一医院 肿瘤一科(向志碧)

[摘要] 我国鼻咽癌发病率及病死率均位居世界之首。传统的细胞毒性肿瘤治疗方法与毒性局限性密切相关,且局部晚期及复发转移鼻咽癌的病死率仍居高不下。为此靶向分子治疗成为研究热点之一,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)及其配体的阻断是一种新型无细胞毒性的肿瘤治疗方法。尼妥珠单抗可特异性结合 EGFR, 阻断 EGFR 及其介导的下游信号传导途径, 从而发挥抗肿瘤及放疗增敏作用。本文就尼妥珠单抗治疗鼻咽癌的研究进展进行综述, 以期为临床工作提供参考。

[关键词] 鼻咽癌; 表皮生长因子受体; 尼妥珠单抗; 肿瘤治疗

[中图分类号] R739.62; R739.63; R730.51 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.07.013

引文格式: Peng Y, Xiang ZB. Research progress of nimotuzumab in the treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(7): 619-625. [彭月, 向志碧. 尼妥珠单抗在鼻咽癌治疗中的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(7): 619-625.]

Research Progress of Nimotuzumab in the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma

Peng Yue, Xiang Zhibi

Jishou University School of Medicine, Jishou 416000, Hunan, China (Peng Yue, Xiang Zhibi); First Department of Oncology, People's Hospital of Xiangxi Tujia and Miao Autonomous Prefecture & The First Hospital Affiliated to Jishou University, Jishou 416000, Hunan, China (Xiang Zhibi)

Corresponding author: Xiang Zhibi, E-mail: Xiangzhibi666@163.com

This study was supported by Natural Science Foundation of Hunan Province (NO. S2020JJKWLH0240).

[Abstract] The incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma (NPC) in China rank first in the world. The traditional cytotoxic therapy for cancer is closely related to limitations of the toxicity. The mortality of locally advanced, recurrent and metastatic NPC is still high. For this reason, targeted molecular therapy has become the hotspot of research. The blocking of epidermal growth factor receptor (EGFR) and its ligands is a new cancer treatment without cytotoxicity. nimotuzumab can specifically bind EGFR to block itself and its downstream signal transduction pathway, so as to play a role of anti-tumor and radio-sensitization. In this paper, the research progress of nimotuzumab in the treatment of NPC is summarized, so as to provide a reference for clinical practice.

[Key words] Nasopharyngeal carcinoma; Epidermal growth factor receptor; Nimotuzumab; Cancer treatment

我国鼻咽癌发病和死亡人群均高于世界平均水平(1.9/10万 vs 1.2/10万, 1.2/10万 vs 0.7/10万)^[1], 以南方地区高发, 如广东、广西、福建、湖南等华南省份, 男性发病率为 22.2~27.2/10万, 女性

发病率为 9.8~11.1/10万^[2]。对于早期鼻咽癌患者, 调强放疗(intensity modulated radiotherapy, IM-RT)即可达到良好疗效, 5年局部控制率达到 90%^[3], 但超过 80% 患者初诊时已为局部晚期^[4], 通过以铂类为基础的同步放化疗治疗后仍有 5%~15% 患者发生鼻咽或局部淋巴结复发, 15%~30% 发生远处转移^[5-6]。对局部复发或转移的鼻咽癌患者, 有报道其中位生存时间仅为 11~22 个月, 很少有患者存活时间超过 3 年^[7-8]。因此提高局部

[收稿日期] 2020-03-16 [修回日期] 2020-05-08

[基金项目] * 湖南省自然科学基金(编号: S2020JJKWLH0240)

[通讯作者] [△] 向志碧, E-mail: Xiangzhibi666@163.com

晚期及复发转移鼻咽癌的疗效是亟待解决的问题。

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 在多种实体瘤中过表达, 鼻咽癌高达 80% ~ 90%^[9], 与肿瘤细胞增殖转移、放化疗的抵抗、不良预后及治疗效果密切相关^[10-12]。尼妥珠单抗是一个 IgG1 型的人源化单克隆抗体, 该抗体是通过计算机建模辅助将鼠源性单克隆抗体 ior egf/r3 (IgG 2a) 的互补决定区移植到人体骨架上获得的, 其人源化高达 95%。其抗肿瘤机制为: 1) 特异性阻断 EGFR 通路, 抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭、血管生成, 增强放化疗疗效^[13]; 2) 介导抗体依赖细胞介导的细胞毒效应 (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) 和补体依赖的细胞毒效应 (complement-dependent cytotoxic, CDC) 等免疫效应: 其是 IgG1 型单克隆抗体, Fc γ RIII (CD16) 高表达的自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞与单克隆抗体的 Fc 片段结合, 通过 ADCC 及 CDC 效应杀灭肿瘤细胞^[14]; 3) 导致 EGFR 内吞和降解: 尼妥珠单抗-EGFR 复合物被肿瘤细胞内吞, 促进肿瘤细胞 EGFR 降解, 下调肿瘤细胞的 EGFR 表达^[15]; 4) 激活 NK 细胞和分泌干扰素 γ , 活化树突状细胞 (dendritic cell, DC): 可诱导 NK 细胞与 DC 细胞发生交叉作用, NK 细胞分泌干扰素 γ 使 DC 细胞活化成熟, 诱导 DC 上的 PD-L1 上调, 成熟的 DC 将肿瘤抗原呈递给 CD8 + T 细胞; 5) 上调在 DCs 上 PD-L1 等表达, 诱导产生适应性免疫, 即诱导 HLA-DR、CD83、CD137L、PD-L1 分子在 DCs 的上调, 诱导产生肿瘤抗原特异性 CD8 + T 细胞^[16]。目前已有多个临床研究显示尼妥珠单抗联合放化疗提高了近期疗效, 同时药物不良反应轻微, 对晚期鼻咽癌有很高的临床应用价值^[17-19], 2009 年 4 月尼妥珠单抗治疗鼻咽癌被推荐进入美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南 (中国版), 目前指南推荐在局部晚期鼻咽癌同步放疗中使用。2019 年转移性鼻咽癌治疗专家共识表示靶向药物尼妥珠单抗可提高无论是初治或治疗后转移鼻咽癌的疗效。有鉴于此, 本文将总结尼妥珠单抗用于各期鼻咽癌患者的研究进展, 以期临床工作者提供参考。

1 尼妥珠单抗用于早期鼻咽癌

I 期鼻咽癌 (T1N0M0) 应采用单纯放疗的治疗模式, 强烈推荐 IMRT^[20]。对 II 期鼻咽癌, 多项回顾性研究显示^[21-23] 采用 IMRT 技术的单纯放疗对中期鼻咽癌具有良好效果, 但 T2N1 的患者具有较高的

远处转移率, 更应该同期联合化疗。早期鼻咽癌通过 IMRT 或 IMRT 联合化疗即可达到良好疗效, 目前尼妥珠单抗未推荐应用于早期鼻咽癌。

2 尼妥珠单抗用于局部晚期鼻咽癌

2.1 IMRT + 尼妥珠单抗 vs IMRT

2007 年, 黄晓东等^[24] 公布了一项多中心、随机对照的 II 期临床试验, 将 137 例初治局部晚期鼻咽癌患者分为 IMRT 组 (67 例) 和联合治疗组 (70 例), 联合治疗组增加尼妥珠单抗 100 mg, 1 次/周, 共 7 ~ 8 周。在放疗结束、放疗后 5 周和放疗后 17 周, 联合治疗组的总有效率高于单纯放疗组 ($P < 0.05$), 且药物不良反应轻微。此研究显示尼妥珠单抗可增加局部晚期鼻咽癌的放疗敏感性, 与放疗具有协同作用。另一项前瞻性、多中心的 II 期临床研究亦显示尼妥珠单抗 (100 mg, 1 次/周, 至放疗结束, 放疗结束当天加用 1 次) 有助于增强局部晚期鼻咽癌的放射灭瘤效应, 加快鼻咽原发灶及颈淋巴结转移灶的消退速度, 但对远期疗效似乎无明显影响^[25]。

对老年局部晚期鼻咽癌患者, 权衡疗效及毒副反应后, 专家表明单纯放射更合适此类患者^[26-27], 但有些老年患者可能无法从中获益, 因此需采用有效、毒性耐受的方案。随之 2018 年, 一项研究回顾性分析了 75 例局部晚期老年鼻咽癌患者接受尼妥珠单抗 (每周 100 mg 或 200 mg, 4 ~ 12 个疗程) 联合放疗的疗效及安全性, 中位随访 45 个月, 结果 3 年无复发生存率、区域无复发生存率、无远处转移生存率 (distant metastasis-free survival, DMFS)、无进展无转移生存率 (progression failure-free survival, PFS) 和总生存率 (overall survival, OS) 分别为 95.6%、95.5%、98.6%、89.7% 和 89.2%, 显示疗效良好, 毒副反应轻, 为不能耐受化疗的老年鼻咽癌患者提供更好的选择^[28]。

2.2 IMRT + 尼妥珠单抗 vs 同步放化疗

2017 年, You 等^[29] 公布一项回顾性研究结果。该研究采用倾向评分匹配, 按照 1:4 配对, 试验组 (143 例) 为 IMRT 联合尼妥珠单抗, 对照组 (572 例) 为同步放化疗, 两组患者的 3 年无病生存率 (disease-free survival, DFS)、局部无复发生存率、DMFS 和 OS 的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 对照组 G3 ~ G4 的严重血液学毒性更常见 (26.3% vs 4.7%, $P < 0.001$)。对于 N3 患者, 尼妥珠单抗联合 IMRT 局部区域复发风险高 ($HR_{\text{IMRT plus NTZ} * \text{N3}}$

8.85, 95% CI 2.55 ~ 30.67, $P=0.001$), 在使用尼妥珠单抗替代顺铂时建议排除 N3 患者。由于此研究为回顾性研究, 尚无其他文献支持尼妥珠单抗联合 IMRT 用于 N3 局部晚期鼻咽癌患者时局部区域复发风险高的观点, 期待前瞻性的多中心研究对此进行验证。2018 年, 一项 Meta 分析同样显示^[30], 对不能耐受或拒绝化疗的局部晚期患者, 尼妥珠单抗联合 IMRT 可作为顺铂联合 IMRT 治疗局部晚期鼻咽癌的替代方案, 目前尼妥珠单抗联合放疗作为局部晚期鼻咽癌 2A 类证据推荐使用。

2.3 同步放化疗 + 尼妥珠单抗 vs 同步放化疗

多项研究分析显示^[17-19] 尼妥珠单抗联合顺铂为基础同步放化疗在局部晚期鼻咽癌的治疗中显示出良好效果, 无毒性累积且耐受性好。其联合治疗疗效是否优于单纯同步放化疗? 2017 年, You 等^[31] 一项大样本、长期随访的回顾性研究结果, 采用倾向评分匹配, 按照 1:4 配对, 试验组 (189 例) 为同步放化疗联合尼妥珠单抗, 对照组 (689 例) 为同步放化疗, 结果显示试验组较对照组有更高的 3 年 OS (96.6% vs 92.9%, $P=0.015$)、3 年 DFS (93.5% vs 86.9%, $P=0.028$)、3 年 DMFS (94.6% vs 89.3%, $P=0.030$), 有更低的复发转移风险 (HR 0.57, 95% CI 0.25 ~ 1.25, $P=0.160$) 及死亡风险 (HR 0.40, 95% CI 0.19 ~ 0.84, $P=0.015$), 肝肾毒性、血液毒性及胃肠道反应无显著差异 ($P>0.05$)。另外两项结果^[32-33] 也显示对局部晚期鼻咽癌尼妥珠单抗联合同步放化疗疗效优于同步放化疗。

2.4 诱导化疗 + IMRT + 尼妥珠单抗 vs 诱导化疗 + 同步放化疗

2015 年, Zhai 等^[34] 对 38 例 III ~ IV 期鼻咽癌患者应用 IMRT 联合尼妥珠单抗治疗 (200 mg, ≥ 6 周期), 所有患者至少接受 2 个周期以顺铂为基础的诱导化疗, 结果显示此方案能有效提高局部晚期鼻咽癌患者的局部控制率和生存率, 但需对照、多中心 III 期临床试验加以证实。2016 年, Li 等^[35] 公布一项回顾性研究, 采用倾向评分匹配, 按 1:1 配对, 试验组 52 例 (IMRT + 尼妥珠单抗 200 mg, 每周 1 次, 共 6 ~ 8 周), 对照组 52 例 (IMRT + 顺铂 25 mg/m², d1 ~ 3, 每 3 周 1 次, 共 2 ~ 3 周期), 两组均先行 TPF 诱导化疗 2 周期, 中位随访 50 个月, 试验组和对照组 5 年 OS 为 (63.9% vs 81.4%, $P=0.024$), PFS 为 (58.0% vs 80.6%, $P=0.028$)。在亚分析中, 对 60 岁以上患者, 两组 OS、PFS 差异无统计学意义, 但试

验组消化道反应较轻 ($P=0.020$)。

2.5 诱导化疗 + 同步放化疗 + 尼妥珠单抗 vs 诱导化疗 + 同步放化疗

以往的荟萃分析显示诱导化疗后同步放化疗有助于改善局控制, 但未能提高 2 年及 3 年生存率^[36-37]。TAX324 研究是一项随机、开放标签的 III 期临床试验, 比较 TPF 方案 (多西他赛 75 mg/m² d1, 顺铂 100 mg/m² d1, 5-氟尿嘧啶 1 000 mg/m² d1 ~ 4, 每 3 周重复, 连续 3 周期) 与 PF 方案 (顺铂 100 mg/m² d1, 5-氟尿嘧啶 1 000 mg/m² d1 ~ 5, 每 3 周重复, 连续 3 周期) 诱导化疗在局部晚期鼻咽癌治疗中的疗效, 其中 255 例研究对象采用 TPF 方案, 246 例采用 PF 方案, 诱导化疗后两组均行 7 周放疗 + 化疗 (在曲线下区域给予每周最多 7 个剂量的卡铂), 中位随访 72.2 个月, 结果显示 TPF 方案在局部控制率、总生存率、无进展生存期优于 PF 方案, 差异有统计学意义^[38]。Zeng 等^[39] 公布一项病例对照研究, 其中 TPF (多西他赛 60 mg/m² d1, 顺铂 75 mg/m² d1 或 d1 ~ 3, 5-氟尿嘧啶 600 mg/m² d1 ~ 5, 每 3 周重复, 共 2 ~ 3 周期) 诱导化疗组 58 例, GP (吉西他滨 1 000 mg/m² d1, 8, 顺铂 75 mg/m² d1 或 d1 ~ 3, 每 3 周重复, 共 2 ~ 3 周期) 诱导化疗组 55 例, 诱导化疗 2 ~ 3 周后, 两组均行 IMRT + 单药化疗 (顺铂 80 mg/m² d1 或 d1 ~ 3, 每 3 周重复), 结果显示 TPF 方案有更好的 PFS, 但差异无统计学意义。随之马骏教授团队发表的针对局部晚期鼻咽癌 (排除 T3-4N0) 的前瞻性随机对照研究中^[40-41], 通过给予 3 个周期改良的 TPF 诱导化疗方案 (多西他赛 60 mg/m² d1, 顺铂 60 mg/m² d1, 5-氟尿嘧啶 600 mg/m² d1 ~ 5, 每 3 周重复, 连续 3 周期), 显示 TPF 方案能够在 IMRT 联合顺铂 (顺铂 100 mg/m², 每 3 周 1 次, 连续 3 次) 的同期放化疗基础上显著改善包括总生存期在内的各项研究终点, 因此 2019 年 NCCN 指南推荐 TPF 方案诱导化疗后同步放化疗为局部晚期鼻咽癌治疗的一线选择。在此基础上联用尼妥珠单抗是否能进一步提高局部晚期鼻咽癌的生存期? 既往有回顾性研究结果显示, 诱导化疗后同期放化疗联合尼妥珠单抗治疗局部晚期 (III ~ IVB 期) 鼻咽癌能够显著延长 5 年 DMFS, 其中诱导化疗方案为 TPF、GP、PF、TP, 对于 N2 ~ 3 患者, 联用尼妥珠单抗具有更高的 DMFS 和 OS^[42-43]。诱导化疗后同步放化疗加尼妥珠单抗似乎是一种有效的治疗策略, 但此二项研究均为回顾性研究, 期待开展前瞻性随机对照研究来证实。

综上,尼妥珠单抗具有靶向性强,毒副反应小的特点,在局部晚期鼻咽癌综合治疗中已成为一种新的趋势,无论是联合放疗还是联合化疗,无论在哪个

时机介入,都有临床获益的研究报道,其可作为进一步提高鼻咽癌疗效的合理治疗策略。尼妥珠单抗用于局部晚期鼻咽癌的研究总结于表 1 中。

表 1 尼妥珠单抗在局部晚期鼻咽癌治疗中的疗效及安全性

Table 1. Efficacy and Toxicity of Nimotuzumab in the Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

Variable	Type of study	Number	Research design	Result	P
				+ NTZ vs - NTZ	
Efficacy	Phase II clinical trial ^[24]	137	IMRT + / - NTZ	3y OS: 84.3% vs 77.6%	0.010
	PSM ^[29]	715	IMRT + NTZ vs CCRT	3y OS: 91.7% vs 91.9%	>0.05
				3y DFS: 86.7% vs 86.2%	>0.05
				3y DMFS: 91.1% vs 92.3%	>0.05
Efficacy	PSM ^[31]	878	CCRT + / - NTZ	3y OS: 96.6% vs 92.9%	0.015
				3y DFS: 93.5% vs 86.9%	0.028
				3y DMFS: 94.6% vs 89.3%	0.030
Efficacy	PSM ^[42]	240	IC + CCRT + / - NTZ	5y OS: 94.5% vs 85.6%	0.058
				5y DMFS: 95.8% vs 83.9%	0.007
Toxicity	PSM ^[35]	104	IC + IMRT + NTZ vs IC + CCRT	Leukopenia: 63.4% vs 75%	0.048
				Nausea and vomit: 9.6% vs 78.8%	<0.001

+ : with; - : without; NTZ: Nimotuzumab; IMRT: Intensity modulated radiotherapy; OS: Overall survival; PSM: Propensity score matched; CCRT: Concurrent chemoradiation; DFS: Disease-free survival; DMFS: Distant metastasis-free survival; IC: Induction chemotherapy.

3 尼妥珠单抗用于转移性鼻咽癌

对转移性鼻咽癌,铂类联合 5-FU (PF 方案)是常用一线方案^[44-45],Zhang 等^[46]公布一项前瞻性、多中心、随机、开放标签的 III 期临床试验,结果显示在中位无进展生存期方面,吉西他滨联合顺铂 (GP 方案)明显长于 PF 方案 (7 个月 vs 5.6 个月),并显著改善了肿瘤缓解率和总生存率,目前 GP 化疗方案已成为一线化疗的金标准。那在 GP 或 PF 方案基础上联用尼妥珠单抗是否能进一步延长转移性鼻咽癌患者生存期? 2017 年美国临床肿瘤学会报道的前瞻性多中心的 II 期临床研究,初步结果显示 PF 联合尼妥珠单抗治疗复治转移鼻咽癌近期疗效及治疗耐受性均较好。2019 年,中山大学 Zhao 等^[47]公布一项多中心、开放标签的 II 期临床试验,35 名未经治疗的根治性放疗后转移性鼻咽癌患者每 3 周接受一次尼妥珠单抗 (200 mg) 联合 PF (顺铂 + 5-氟尿嘧啶) 方案化疗,最多 6 个周期,尼妥珠单抗作为单药治疗到疾病进展,其结果客观缓解率 (objective response rate, ORR) 和疾病控制率 (disease control rate, DCR) 分别为 71.4% 和 85.7%, PF + 尼妥珠单抗组中位无进展生存期 (mPFS) 6.47 个月 (95% CI 5.8 ~ 8.2), OS 16.3 个月 (95% CI 11.4 ~ 21.3), 超过单纯 PF 化疗组,接近 Zhang 等^[46]研究中 GP 化疗

组的疗效。接受 ≥ 12 次尼妥珠单抗的患者, ORR 达到 92.6%, mPFS 为 7.29 个月, 疗效明显优于单纯 PF 化疗组及 GP 化疗组, PF 联合尼妥珠单抗可能是一线 GP 方案的替代方案。另一项研究^[48]纳入 13 例既往接受过多方案化疗的晚期转移性鼻咽癌患者, 采用吉西他滨联合尼妥珠单抗 (200 mg), 其 ORR 为 61.5%, 1 年 OS 为 76.9%, 优于吉西他滨单药, 但该研究病例数少, 需扩大病例数进一步研究。关于 GP 联合尼妥珠单抗治疗转移鼻咽癌疗效尚无相关数据显示, 其疗效是否优于 PF 联合尼妥珠单抗, 值得进一步研究。另一项研究^[49], 按 1:1 配对, 对照组采用常规放疗 (37 例), 研究组 (37 例) 在对照组基础上联用尼妥珠单抗 (100 mg 放疗同期的 d1), 显示对不能耐受化疗的复发转移鼻咽癌患者, 研究组总有效率显著高于对照组 (67.6% vs 43.2%, $P < 0.05$), 在肝、肺转移的治疗上疗效显著 ($P < 0.05$), 但研究组患者的粒细胞减少发生率高于对照组 ($P < 0.05$), 通过予重组人粒细胞集落刺激因子治疗, 并不影响患者的治疗进程, 故安全性好。

尼妥珠单抗作为一种新型靶向药, 推荐 II 期临床用药剂量为 100 mg/天, 但上述研究无论是局部晚期或是转移性鼻咽癌用药剂量均有所不同, 也取得良好疗效, 且毒副反应可控, 遵循个体化的治疗原

则,其联合化疗的最佳剂量,缓解病例是否进行维持治疗,如何维持等问题值得大家探讨,需更多的临床数据加以证实。

4 总结与展望

基于上述研究结果,我们认为:1) 尼妥珠单抗具有放疗协同作用,优于单纯放疗;2) 放疗 + 尼妥珠单抗与同步放化疗疗效相当,对于不能耐受或拒绝化疗的患者,可作为同步放化疗的替代方案,但建议排除 N3 患者;3) 同步放化疗 + 尼妥珠单抗优于同步放化疗,能使局部晚期鼻咽癌患者获得更多临床获益;4) 诱导化疗 + IMRT + 尼妥珠单抗其 5 年 OS 和 PFS 优于诱导化疗 + 同步放化疗,对 60 岁以上的局部晚期患者,OS 和 PFS 无差异,但胃肠道副反应更低;5) 诱导化疗 + 同步放化疗 + 尼妥珠单抗 5 年 DMFS 优于诱导化疗 + 同步放化疗,对于 N2-3 患者,联用尼妥珠单抗具有更高的 DMFS 和 OS;6) 对转移性鼻咽癌患者,尼妥珠单抗联合 PF 方案在 ORR、DCR、mPFS 上优于单纯 PF 和 GP 方案,尤其接受尼妥珠单抗 (> 2 400 mg) 的患者获益更明显,有望成为 GP 方案的替代方案,GP 联合尼妥珠单抗治疗转移性鼻咽癌目前尚缺乏数据报道。对难以耐受化疗的复发转移鼻咽癌患者,放疗联合尼妥珠单抗是不错的选择。由于上述研究大多为回顾性的 II 期临床研究,期待更多前瞻性、多中心、大样本的 III 期临床研究。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] 梁铎, 杨剑, 高婷, 等. 中国鼻咽癌流行概况[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(11): 835-840.
[2] Cao SM, Simons MJ, Qian CN. The prevalence and prevention of nasopharyngeal carcinoma in China[J]. Chin J Cancer, 2011, 30

(2): 114-119.

- [3] Au KH, Ngan RKC, Ng AWY, *et al.* Treatment outcomes of nasopharyngeal carcinoma in modern era after intensity modulated radiotherapy (IMRT) in Hong Kong: A report of 3328 patients (HKNPCSG 1301 study)[J]. Oral Oncol, 2018, 77: 16-21.
[4] Mao LW, Tan JF, Wang F, *et al.* Retrospective study comparing anti-EGFR monoclonal antibody plus cisplatin-based chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone for stage II-IVb nasopharyngeal carcinoma and prognostic value of EGFR and VEGF expression[J]. Clin Otolaryngol, 2019, 44(4): 572-580.
[5] Lee AW, Ma BB, Ng WT, *et al.* Management of nasopharyngeal carcinoma: Current practice and future perspective[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(29): 3356-3364.
[6] Wu F, Wang R, Lu H, *et al.* Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Treatment outcomes of a prospective, multicentric clinical study[J]. Radiother Oncol, 2014, 112(1): 106-111.
[7] Bensouda Y, Kaikani W, Ahbeddou N, *et al.* Treatment for metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2011, 128(2): 79-85.
[8] Zheng W, Zong JF, Huang CB, *et al.* Multimodality treatment may improve the survival rate of patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma with good performance status [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146771.
[9] Lang J, Gao L, Guo Y, *et al.* Comprehensive treatment of squamous cell cancer of head and neck: Chinese expert consensus 2013 [J]. Future Oncol, 2014, 10(9): 1635-1648.
[10] Xu MJ, Johnson DE, Grandis JR. EGFR-targeted therapies in the post-genomic era[J]. Cancer Metastasis Rev, 2017, 36(3): 463-473.
[11] Sevelde F, Mayr L, Kubista B, *et al.* EGFR is not a major driver for osteosarcoma cell growth in vitro but contributes to starvation and chemotherapy resistance[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2015, 34: 134.
[12] Aichler M, Motschmann M, Jütting U, *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent adverse prognostic factor in esophageal adenocarcinoma patients treated with cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy[J]. Oncotarget, 2014, 5(16): 6620-6632.
[13] Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: A new paradigm for cancer therapy[J]. Cancer, 2002, 94(5): 1593-1611.
[14] Harari PM, Huang SM. Searching for reliable epidermal growth factor receptor response predictors: Commentary re M. K. Nyati *et al.* Radiosensitization by pan-ErbB inhibitor CI-1033 in vitro and in vivo. Clin. Cancer Res., 10: 691-700, 2004[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(2): 428-432.
[15] Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(9): 714-727.
[16] Mazonra Z, Lavastida A, Concha-Benavente F, *et al.* Nimotuzumab induces NK Cell activation, cytotoxicity, dendritic cell maturation and expansion of EGFR-Specific T cells in head and neck cancer patients[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 382.

- [17] Zhang S, Huang X, Zhou L, *et al.* Efficacy of concurrent chemoradiotherapy combined with nimotuzumab for low-risk T4 stage nasopharyngeal carcinoma: A pilot study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(38): e12503.
- [18] 孙健达, 胡丹, 冯会亭, 等. 尼妥珠单抗治疗局部晚期鼻咽癌的近期疗效及不良反应分析[J]. *中国医药科学*, 2019, 9(8): 54-57.
- [19] Liu ZG, Zhao Y, Tang J, *et al.* Nimotuzumab combined with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: A retrospective analysis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 24429-24435.
- [20] Peng G, Wang T, Yang KY, *et al.* A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 104(3): 286-293.
- [21] Su SF, Han F, Zhao C, *et al.* Long-term outcomes of early-stage nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy alone [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(1): 327-333.
- [22] Luo S, Zhao L, Wang J, *et al.* Clinical outcomes for early-stage nasopharyngeal carcinoma with predominantly WHO II histology treated by intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy in nonendemic region of China [J]. *Head Neck*, 2014, 36(6): 841-847.
- [23] Guo Q, Lu T, Lin S, *et al.* Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma patients with Stage II in intensity-modulated radiation therapy era [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(3): 241-247.
- [24] 黄晓东, 易俊林, 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 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(3): 197-201.
- [25] 吴任瑞, 吴少雄, 赵充, 等. h-R3 联合放疗治疗局部晚期鼻咽癌的 II 期临床研究 [J]. *癌症*, 2007, 26(8): 874-879.
- [26] Sze HC, Ng WT, Chan OS, *et al.* Radical radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma in elderly patients: The importance of comorbidity assessment [J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(2): 162-167.
- [27] Guo QJ, Jiang WP, Lin SJ, *et al.* Radiation therapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in elderly patients [J]. *J Radiat Oncol*, 2012, 13(7): 323-332.
- [28] Wang F, Jiang C, Ye Z, *et al.* Efficacy and safety of nimotuzumab plus radiotherapy with or without cisplatin-based chemotherapy in an elderly patient subgroup (aged 60 and older) with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(2): 338-345.
- [29] You R, Sun R, Hua YJ, *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.
- [30] Liang ZG, Lin GX, Ye JX, *et al.* Cetuximab or nimotuzumab versus cisplatin concurrent with radiotherapy for local-Regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(5): 1397-1404.
- [31] You R, Hua YJ, Liu YP, *et al.* Concurrent chemoradiotherapy with or without anti-EGFR-targeted treatment for stage II-IVb nasopharyngeal carcinoma: Retrospective analysis with a large cohort and long follow-up [J]. *Theranostics*, 2017, 7(8): 2314-2324.
- [32] 陈阳静, 权芳, 王林古, 等. 尼妥珠单抗联合顺铂同步放疗治疗中晚期鼻咽癌的临床效果 [J]. *中国医药导报*, 2016, 13(3): 118-121.
- [33] 余盈, 徐祖敏, 李海文, 等. 三维适形调强放疗同步奈达铂化疗联合尼妥珠单抗靶向治疗鼻咽癌患者的疗效 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2019, 26(5): 525-528.
- [34] Zhai RP, Ying HM, Kong FF, *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.
- [35] Li HM, Li P, Qian YJ, *et al.* A retrospective paired study: efficacy and toxicity of nimotuzumab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 946.
- [36] OuYang PY, Xie C, Mao YP, *et al.* Significant efficacies of neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma by meta-analysis of published literature-based randomized, controlled trials [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(8): 2136-2146.
- [37] Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, *et al.* What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual patient data network meta-analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(5): 498-505.
- [38] Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, *et al.* Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: Long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(2): 153-159.
- [39] Zeng Z, Yan RN, Tu L, *et al.* Assessment of concurrent chemoradiotherapy plus induction chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel versus gemcitabine and cisplatin [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15581.
- [40] Sun Y, Li WF, Chen NY, *et al.* Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase 3, multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1509-1520.
- [41] Li WF, Chen NY, Zhang N, *et al.* Concurrent chemoradiotherapy with/without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of phase 3 randomized controlled trial [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(1): 295-305.
- [42] Wang F, Sun Q, Jiang C, *et al.* Additional induction chemotherapy to concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy with or without nimotuzumab in first-line treatment for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A propensity score matched analysis [J]. *J Cancer*, 2018, 9(3): 594-603.
- [43] Fangzheng W, Chuner J, Zhiming Y, *et al.* Long-term use of nimotuzumab in combination with intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Experience of a single institution [J]. *Oncol Res*, 2018, 26(2): 277-287.
- [44] Au E, Ang PT. A phase II trial of 5-fluorouracil and cisplatin

- in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 1994,5(1):87-89.
- [45] Yeo W, Leung TW, Leung SF, *et al.* Phase II study of the combination of carboplatin and 5-fluorouracil in metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1996,38(5):466-470.
- [46] Zhang L, Huang Y, Hong S, *et al.* Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016,388(10054):1883-1892.
- [47] Zhao C, Miao J, Shen G, *et al.* Anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody combined with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma after radical radiotherapy: A multicentre, open-label, phase II clinical trial[J]. *Ann Oncol*, 2019,30(4):637-643.
- [48] 陆颖, 黄海欣, 李桂生. 尼妥珠单抗联合化疗治疗转移性鼻咽癌的研究[J]. *肿瘤防治研究*, 2012,39(4):449-451.
- [49] 钟琼, 刘建生, 吴仁瑞. 尼妥珠单抗联合放疗治疗复发转移性鼻咽癌的临床研究[J]. *当代医学*, 2017,23(11):40-42.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对统计学处理的有关要求

1. 科研设计:应交代科研方法的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横表目(三线表),并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单线性回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非显著性)的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),应尽可能给出统计量的具体值(如 $t = 3.454$, $\chi^2 = 4.682$, $F = 6.791$ 等)和具体的 P 值(如 $P = 0.023$);当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 置信区间。

本刊编辑部