

西妥昔单抗治疗鼻咽癌的研究进展

陈 猛,何 侠

(南京医科大学附属江苏省肿瘤医院,江苏 南京 210009)

摘 要:鼻咽癌表皮生长因子受体(EGFR)过表达与不良预后相关,西妥昔单抗竞争性阻断EGFR与配体结合,阻断酪氨酸激酶磷酸化及下游胞内信号通路活化,发挥抗肿瘤作用。西妥昔单抗联合放、化疗用于治疗局部晚期及复发转移性鼻咽癌,耐受性良好,近期疗效显著,不良反应可控。在现有研究证据上应设计有针对性的临床研究,以确定西妥昔单抗与放、化疗的合理联合模式,进一步提高鼻咽癌疗效。该文就西妥昔单抗的作用机制及其用于鼻咽癌治疗的研究现状和进展进行综述。

主题词:西妥昔单抗;鼻咽癌;放射疗法;药物治疗

中图分类号:R739.63 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2015)03-0165-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.03.B001

Progress in the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma with Cetuximab

CHEN Meng, HE Xia

(Affiliated Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: EGFR overexpression in nasopharyngeal carcinoma is related with poor prognosis, cetuximab has anti-tumor effect by competitive blocking EGFR ligand binding, tyrosine kinase phosphorylation and downstream intracellular signaling pathway. Treatment with cetuximab combined with radiotherapy and chemotherapy in locally advanced or metastatic nasopharyngeal carcinoma is well tolerable, effective and controllable. Clinical studies should be designed to determine the reasonable treatment mode of cetuximab, radiotherapy and chemotherapy to further improve the efficacy of nasopharyngeal carcinoma, based on the existing evidence. The mechanism of cetuximab and its progress in the treatment of nasopharyngeal carcinoma are reviewed.

Subject words: cetuximab; nasopharyngeal neoplasms; radiotherapy; drug therapy

西妥昔单抗(cetuximab, C225)是一种嵌合型单克隆抗体,特异性靶向作用于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)。研究表明EGFR在包括鼻咽癌在内的头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)中呈现高表达,达40%~90%^[1],并与疾病的预后差、病情进展、病理类型等相关,而鼻咽癌系我国南方及亚洲中国人种的高发头颈部肿瘤,目前公认和有效的根治性治疗手段是放射治疗,或以放射治疗为主的综合治疗。早期鼻咽癌单纯放疗有效率达80%以上,晚期病例即使采用放化疗综合治疗,仍有20%~30%患者治疗失败^[2],靶向药物为鼻咽癌的治疗带来了新

的曙光^[3]。以EGFR为靶点的单克隆抗体——西妥昔单抗2006年3月被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于头颈部肿瘤的治疗。本文就近年来西妥昔单抗在鼻咽癌中的临床应用作一综述。

1 EGFR信号通路及西妥昔单抗作用机制

EGFR是细胞表面Her/erbB受体酪氨酸激酶家族中的一员,其配体主要有转化生长因子- α (TGF- α)、表皮生长因子(EGF)及 β 纤维素等生长因子,受体发生磷酸化后引起细胞内一些适配器分子与之结合,或其它受体分子形成各种同源或异源二聚体,从而引起下游一系列信号通路的活化,如PI3K/Akt和Ras/Raf/MAP激酶(有丝分裂原激活蛋白激酶)通

通讯作者:何侠,主任,主任医师,教授,博士生导师,博士;南京医科大学附属江苏省肿瘤医院放疗科,江苏省南京市玄武区百子亭42号(210009);E-mail:hexia200302@tom.com
收稿日期:2014-11-19;修回日期:2014-12-09

路等。EGFR 信号通路的异常与肿瘤的恶性表型、细胞凋亡、肿瘤血管生成以及侵袭转移等密切相关。鼻咽癌组织 EGFR 表达率为 83%~100%^[4,5], Ma 等^[6]研究发现 EGFR 过表达是影响鼻咽癌患者生存的独立预后因素, Chua 等^[7]研究也发现, EGFR 表达强度与疾病相关生存、无复发生存相关, 提示 EGFR 靶向治疗可能使鼻咽癌患者获益。西妥昔单抗是一种特异性针对 EGFR 的人鼠嵌合型免疫球蛋白 IgG1 的单克隆抗体, 由小鼠股静脉内抗表皮生长因子(EGF)抗体与人体免疫球蛋白 IgG1 重链和轻链恒定区组成。西妥昔单抗以高亲和力与内源性配体竞争结合 EGFR 胞外域, 与 EGFR 亲和力强于 EGF、TGF- α , 从而阻断其与 EGFR 结合, 阻断下游一系列信号通路活化, 阻止肿瘤的发生及进展。西妥昔单抗通过以下途径起作用: ①增加凋亡促进基因(*Bax*)表达, 减少凋亡抑制基因(*Bcl-2*)表达, 诱导肿瘤细胞凋亡。②上调细胞周期抑制蛋白 N7kip 表达, 阻止细胞从 G₁ 期进入 S 期, 抑制细胞增殖。③抑制肿瘤细胞侵袭和转移, 可能与抑制在肿瘤细胞黏附中起作用的基质金属蛋白酶(MMP-9)的表达和活性有关。④减少 TGF- α 、双向调节因子等生长因子和血管内皮生长因子(VEGF)、IL-8 等促血管生成因子的表达, 抑制肿瘤血管形成。⑤与抗肿瘤药物有协同作用, 促进放疗诱导的肿瘤细胞凋亡。⑥阻断 EGFR 造成肿瘤细胞的放射抵抗作用^[8], 抑制乏氧诱导因子 1- α (hypoxia-inducible factor 1- α , HIF1- α), 增加放疗的敏感性^[9]。⑦通过其 Fc 区域诱导细胞毒性免疫效应细胞攻击表达 EGFR 的肿瘤细胞, 从而诱导抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC), 导致肿瘤细胞溶解^[10]。

2 西妥昔单抗单药

在 Vermorken 等^[11]进行的一项开放的多中心 II 期临床试验中, 以西妥昔单抗单药治疗(首次剂量 400mg/m², 随后 250mg/m², 每周 1 次, 至少治疗 6 周)103 例(100 例患者 EGFR 表达阳性)经 2~6 周期铂类化疗后疾病进展的 III 或 IV 期复发、转移的 HNSCC, 结果显示有效率为 13%, 疾病控制率(完全缓解、部分缓解、病情稳定)为 46%, 中位进展时间 70d。常见不良反应为皮肤反应, 49% 的病例出现皮

疹, 主要为 1~2 级, 仅 1 例因输液反应致死。103 例患者中有 39 例鼻咽癌患者, 虽然文中并未对病情控制的患者进行分类, 但此项临床研究提示西妥昔单抗对复发、转移的鼻咽癌患者是有效的, 并且患者有良好的耐受性。Lopez-Albaitero 等^[12]在体外分别将西妥昔单抗、帕尼单抗(panitumumab, 完全人源化 EGFR 抗体, IgG2 型)用于头颈部鳞癌细胞株, 发现两者具有与 EGFR 结合的相似水平, 诱导细胞凋亡, 细胞裂解, 抑制 EGFR 磷酸化的能力。

3 西妥昔单抗联合放疗

杨东红等^[13]进行体外研究发现, 鼻咽癌 CNE-2Z 细胞株 EGFR 呈高表达水平, 将鼻咽癌 CNE-2Z 细胞株分为对照组、单纯照射组、单纯用药组、放疗联合使用西妥昔单抗组, 放疗联合用药组的细胞凋亡率明显高于单纯处理组和对照组, 说明西妥昔单抗增加了鼻咽癌细胞对放疗的敏感性, 其机制可能与其诱导细胞凋亡有关。杨洁等^[8]研究发现, C225 联合放疗对鼻咽癌 CNE1 细胞具有放射增敏作用, CNE1 细胞在放疗过程中存在 EGFR 的激活, C225 通过抑制放疗诱发的 EGFR 激活可能是其放射增敏的主要机制。

2005 年报道的国际多中心临床研究(NCT4227)即 Bonner 研究^[14]是首个证实 C225 增强头颈部鳞癌放疗效应的随机 III 期临床研究, 424 例患者随机分为放疗联合西妥昔单抗治疗组(n=211, 西妥昔单抗首剂 400mg/m², 随后在放疗期间每周 250mg/m²)和单独放疗组(n=213), 两组均接受等剂量的根治性放疗。联合治疗组局部病变控制的中位持续时间为 24.4 个月, 单独放疗组为 14.9 个月, 联合治疗组的第 1、2、3 年的局部控制率分别为 63%、50% 和 47%, 高于单独放疗组的 55%、41% 和 34%。联合治疗组的 2 年生存率高于单独放疗组(62%:55%), 3 年生存率明显改善(55%:45%, $P=0.05$)。与单独放疗相比, 西妥昔单抗联合放疗治疗局部晚期头颈部鳞癌, 显著提高疗效, 延长患者无病生存期及长期生存, 且患者耐受良好, 不增加放疗相关不良反应。Bonner 等^[15]随后进一步的研究发现, 放射治疗联合西妥昔单抗治疗局部晚期头颈部肿瘤, 较单纯放疗组 5 年总生存率提高了 9.2%, 为包括鼻咽癌在内的

头颈部鳞癌的治疗带来了新的活力。郭文杰等^[16]将西妥昔单抗(首剂 400mg/m²,以后每周 250mg/m²,共 8 周)联合放疗(鼻咽部及转移淋巴结 7000cGy/33 次,颈部淋巴结高危引流区 6000cGy/33 次,颈部淋巴结低危引流区 5000cGy/28 次,每天 1 次,每周 5 次)应用于 21 例初治中晚期鼻咽癌患者,中位随访 13 个月,无治疗相关性死亡发生,21 例患者 1 年局部控制率、区域控制率及无远处转移生存率为 100.0%、100.0%及 95.2%。虽然未设立对照组且病例数较少,但仍可以从一定程度上说明放疗同步加用西妥昔单抗治疗初治中晚期鼻咽癌,近期疗效较好且不良反应可耐受。叶奕菁等^[17]的研究弥补了这一缺陷,将 58 例初治局部晚期鼻咽癌患者随机分为治疗组和对照组两组,对照组采用适形调强放射治疗,治疗组采用西妥昔单抗(首次 400mg/m²,以后每次 250mg/m²,共 7~8 周)联合调强放射治疗,随访 1 年,治疗组鼻咽和颈部淋巴结完全缓解率均显著高于对照组,局部控制率显著高于对照组(89.3% vs 73.3%),而远处转移率显著低于对照组(3.6% vs 23.3%)。两组患者不良反应均在 1~2 度,且差异无统计学意义。以上研究均证实,西妥昔单抗联合调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌患者,临床疗效显著,而且不增加患者的不良反应。

2012 年 Li 等^[18]报道,应用西妥昔单抗联合低剂量率再程放疗(总量 70Gy)治疗 1 例 56 岁颈部复发的男性鼻咽癌患者,病灶达完全缓解,且未见明显的正常组织并发症,提示西妥昔单抗联合再程放疗对于复发转移鼻咽癌,是一种值得深入探讨的治疗策略。

4 西妥昔单抗联合化疗

顺铂致肿瘤细胞 DNA 损伤的同时,可通过 c-Src 激酶激活 EGFR 通路,增加肿瘤细胞生存,西妥昔单抗干扰顺铂引起的 EGFR 通路激活,能起化疗增敏作用。体外实验证实^[19],西妥昔单抗对 EGFR 中度或高表达的 HK1 和 HONE-1 细胞株的生长抑制作用较强,西妥昔单抗与顺铂或紫杉醇联合应用时起相加作用。对于既往接受含铂方案化疗失败的复发或转移性鼻咽癌患者,再次以二线含铂方案化疗,客观反应率约 14%~77%,化疗有效病例中位疾病进

展时间(TTP)为 4~25.3 个月,病情稳定者 TTP 为 2.5~6 个月^[20]。Chan 等^[21]开展了一项多中心 II 期研究,以西妥昔单抗联合卡铂用于铂类治疗失败的复发或转移性鼻咽癌,共纳入 60 例患者,其中 11.7%达部分缓解,48.3%病情稳定。总体平均总生存期 233d,中位 TTP 81d,其中西妥昔单抗治疗有效患者的中位 TTP 达 173d。6 例患者出现严重不良反应,31 例患者出现 3 级或 4 级不良反应,但只有 19 例被认为与西妥昔单抗相关。该研究结果证实西妥昔单抗与化疗联合起化疗增敏作用,甚至能逆转耐药,具较好的临床疗效和安全性。高惠冰等^[22]应用西妥昔单抗联合吉西他滨加铂类治疗一线化疗失败后晚期鼻咽癌患者(n=10 例),与化疗组(n=12)相比,化疗组完全缓解+部分缓解 2 例(16.7%),病情稳定 8 例(66.7%),病情进展 2 例(16.7%),联合组完全缓解+部分缓解 4 例(40.0%),病情稳定 6 例(60.0%),联合组疗效优于化疗组,但两组的差异无统计学意义(P=0.247)。Jensen 等^[23]的研究结果则显示,即使是对有多种合并症的老年头颈部鳞癌患者,西妥昔单抗联合化疗治疗原发或复发肿瘤亦可得到较好疗效。龚修云等^[24]对 8 例局部晚期鼻咽癌患者进行三联疗法,随访 36 个月,无死亡病例,完全缓解 7 例,部分缓解 1 例,证实此方法具有较好的安全性及耐受性,近期疗效好。

在局部晚期鼻咽癌的研究方面,唐冬寒等^[25]将 110 例晚期鼻咽癌患者随机分成两组,每组 55 例,其中对照组给予调强适形放射治疗(70~74Gy/30~32 次),实验组给予西妥昔单抗(首剂 400mg/m²,之后每周 250mg/m²)联合同期顺铂(20mg/m²,4 周 1 次)化疗加调强适形放射治疗(70~74Gy/30~32 次),一共治疗 4 个周期。实验组治疗总有效率明显高于对照组,分别为 92.7%(25 例完全缓解,26 例部分缓解,3 例病情稳定,1 例病情进展)和 74.5%(18 例完全缓解,23 例部分缓解,11 例病情稳定,3 例病情进展)。实验组患者皮肤痤疮样皮疹及口腔黏膜炎的发生率明显高于对照组,但并没有患者因不良反应而停药或者死亡,表明西妥昔单抗联合同期顺铂化疗加放疗对局部晚期鼻咽癌的近期疗效较好,患者耐受性良好。2012 年基于以往复发转移鼻咽癌的临床研究结果,香港中文大学开展了一项 II 期研究^[26],旨在评估西妥昔单抗联合调强放疗和顺铂化疗的可行

性。研究共入组30例Ⅲ~ⅣB期局部晚期鼻咽癌患者,26例(87%)患者发生3~4级口咽黏膜炎,10例(33%)患者需要短期鼻饲。6例(20%)发生3级放疗相关性皮炎,3例(10%)发生3级痤疮样皮疹。3~4级皮肤、黏膜不良反应可控可逆。平均随访31.8个月[95%可信区间(CI)26.2~32.1个月],2年无进展生存率为86.5%(95%CI为74.3%~98.8%)。研究证实西妥昔单抗同期联合每周顺铂和调强放疗用于局部晚期鼻咽癌是一个可行的策略,有必要继续深入研究。Niu等^[27]对西妥昔单抗联合调强放疗加或不加化疗治疗局部晚期鼻咽癌的安全性和有效性进行了评估,2007~2010年共33例患者入组,其中90.9%的患者接受了铂类为基础的诱导、同期或辅助化疗。中位随访40.0个月,3年无进展生存率、无远处转移生存率和总生存率分别为70.5%(95%CI为54.0%~87.0%)、83.6%(95%CI为70.3%~96.9%)和90.9%(95%CI为81.1%~100.0%)。75.8%的患者接受 ≥ 7 个周期的西妥昔单抗治疗,该组患者的3年无进展生存率优于接受 < 7 个周期(79.1% vs 31.2%, $P=0.050$)治疗的患者。最常见的急性治疗毒性是口腔炎,发生3级和4级口腔炎的比例分别是69.7%和15.2%,7例出现颞叶坏死。该研究提示西妥昔单抗联合调强放射治疗加或不加化疗治疗局部晚期鼻咽癌,耐受性良好,安全有效。综合以上研究结论,未来有必要开展Ⅲ期临床研究以进一步明确西妥昔单抗与放、化疗联合的最佳模式及疗效。

5 治疗相关并发症及生活质量

近年来随着影像技术、放疗新技术及化疗、分子靶向药物的临床应用,鼻咽癌的5年生存期有了很大的提高,患者的生活质量受到了越来越多的关注。众多研究表明西妥昔单抗治疗鼻咽癌有效,而关于西妥昔单抗是否增加治疗相关毒副反应,研究报道不一。Bonner等^[14]和Curran等^[28]报道,与单纯放疗患者相比,联合西妥昔单抗并未增加患者口腔黏膜炎、放射性皮炎或吞咽困难等不良反应发生率或严重程度; ≥ 3 级口腔黏膜炎发生率在单纯放疗和联合治疗组分别为52%和56%, ≥ 3 级放射性皮炎的发生率分别为18%和23%,且两组患者短期生存质量也无差异。

最近发表的多篇文献则报道了较为严重的口腔黏膜炎和放射性皮炎, ≥ 3 级的发生率约为49%~77%^[29,30]。因此研究者们认为西妥昔单抗的加入增加了放射性皮炎和口腔黏膜炎的发生,从而导致了患者依从性降低和治疗总时间延长。Walsh等^[31]在比较了放疗同时使用顺铂化疗及西妥昔单抗治疗所带来的不良反应后,认为西妥昔单抗可导致较同期顺铂化疗更为严重的3级口腔黏膜炎($P=0.014$)和放射性皮炎($P=0.000$)。Koutcher等^[32]进行相似比较后却认为,与顺铂同期放化疗相比,西妥昔单抗联合放疗并未增加3~4级不良反应发生率或严重程度。Feng等^[33]分析了西妥昔单抗联合顺铂加放疗治疗局部晚期鼻咽癌患者不良反应,28例患者中3~4级口腔黏膜炎20例(71.4%);3级放射性皮炎7例(25%);西妥昔单抗相关的痤疮型皮疹3级3例(14.3%),4级1例(3.6%);所有3、4级的皮肤及黏膜反应均能耐受且均可恢复;2年无进展生存率为89.3%(95%CI为76.4%~98.1%)。作者认为西妥昔单抗联合顺铂加放疗安全、可行。Koukourakis等^[34]最近亦尝试在局部晚期头颈部鳞癌中使用西妥昔单抗联合同期放化疗并加用了阿米福汀,结果仅有16.2%患者出现了 ≥ 3 级口腔黏膜炎,且放射性皮炎并未加重。陈春燕等^[35]进行的开放性、多中心临床研究也表明,西妥昔单抗联合同期顺铂化疗加调强放疗局部晚期鼻咽癌,患者依从性好,不良反应可耐受。

总之,西妥昔单抗作为一种新型的靶向治疗药物用于鼻咽癌的治疗,其近期效果显著,且安全可靠,耐受性好,不增加患者的不良反应。西妥昔单抗联合同期顺铂化疗加调强放疗目前被认为是治疗初治中晚期及复发鼻咽癌患者的有效治疗方案,并且患者的不良反应少,可以满足患者对生活质量的追求。但是多数研究均为近期疗效研究且规模较小,大宗病例及长期随访结果的西妥昔单抗临床研究有限,尚需进一步设计有针对性的临床研究,以确定西妥昔单抗与放、化疗的最合理联合模式,以进一步提高鼻咽癌疗效,我们期待更完善的西妥昔单抗临床研究结果报道,从而更好地指导临床治疗。

参考文献:

- [1] Lothaire P, De Azambuja E, Dequanter D, et al. Molecular markers of head and neck squamous cell carcinoma

- promising signs in need of prospective evaluation [J]. *Head Neck*, 2006, 28(3): 256–269.
- [2] Kwong D, Sham J, Choy D. The effect of loco-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the nasopharynx: a analysis of 1301 patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 30(5): 1029–1036.
 - [3] Chan SL, Ma BB. Novel systemic therapeutic for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16 (Suppl 1): S63–S68.
 - [4] A Leong JL, Loh KS, Putti TC, et al. Epidermal growth factor receptor in undifferentiated carcinoma of the nasopharynx [J]. *Laryngoscope*, 2004, 114(1): 153–157.
 - [5] Yuan TZ, Li XX, Cao Y, et al. Correlation of epidermal growth factor receptor activation to metastasis-free survival of nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2008, 27(5): 449–454. [袁太泽, 李晓霞, 曹云, 等. 表皮生长因子受体活化与鼻咽癌患者无转移生存的关系[J]. *癌症*, 2008, 27(5): 449–454.]
 - [6] Ma BB, Poon TC, To KF, et al. Prognostic significance of tumor angiogenesis, Ki67, p53 oncoprotein, epidermal growth factor receptor and Her-2 receptor protein expression in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma—a prospective study [J]. *Head Neck*, 2003, 25(10): 864–872.
 - [7] Chua DT, Nicholls JM, Sham JS, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor expression in patients with advanced stage nasopharyngeal carcinoma treated with induction chemotherapy and radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(1): 11–20.
 - [8] Yang J, Zhu SC. Effects of cetuximab expression on radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma and its mechanism [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2013, 33 (22): 5669–5671. [杨洁, 祝淑叔. 西妥昔单抗对鼻咽癌放疗敏感性的增加作用及机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33 (22): 5669–5671.]
 - [9] Lu H, Liang K, Lu Y, et al. The anti-EGFR antibody cetuximab sensitizes human head and neck squamous cell carcinoma cells to radiation in part through inhibiting radiation-induced upregulation of HIF-1 α [J]. *Cancer Lett*, 2012, 322(1): 78–85.
 - [10] Kurai J, Chikumi H, Hashimoto K, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by cetuximab against lung cancer cell lines [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(5): 1552–1561.
 - [11] 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]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(16): 2171–2177.
 - [12] Lopez-Albaitero A, Ferris RL. Immune activation by epidermal growth factor receptor-specific monoclonal antibody therapy for head and neck cancer [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133(12): 1277–1281.
 - [13] Yang DH, Yu ZH, Wang ZN, et al. Enhancement of radiosensitivity by cetuximab in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2012, 19(14): 1053–1056. [杨东红, 余忠华, 王镇南, 等. 西妥昔单抗联合放疗对鼻咽癌细胞凋亡影响的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(14): 1053–1056.]
 - [14] Bonner JA, Harari PM, 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.
 - [15] Bonner JA, Harari PM, Giralt J. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1): 21–28.
 - [16] Guo WJ, Xu JH, Bian XH, et al. Preliminary results of cetuximab combined with intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and TP regimen chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Journal of Oncology*, 2012, 18(12): 923–926. [郭文杰, 许建华, 卞秀华等. 西妥昔单抗联合调强放疗及 TP 方案化疗治疗局部晚期鼻咽癌初步研究[J]. *肿瘤学杂志*, 2012, 18(12): 923–926.]
 - [17] Ye YJ, Lu XJ, Lei F. Clinical analysis of cetuximab combined with intensity modulated radiation therapy in treatment of local regionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy*, 2011, 18(24): 3323–3325. [叶奕菁, 陆小军, 雷风. 西妥昔单抗联合适形调强放疗对局部晚期鼻咽癌的临床疗效分析[J]. *中国基层医药*, 2011, 18(24): 3323–3325.]
 - [18] Li GH, Zhu B, Yang F, et al. Use of cetuximab in combination with pulsed reduced dose-rate radiotherapy in a patient with recurrence of nasopharyngeal carcinoma in the neck [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 3(5): 869–872.
 - [19] Sung FL, Poon TC, Hui EP, et al. Antitumor effect and enhancement of cytotoxic drug activity by cetuximab in nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *In Vivo*, 2005, 19(1): 237–245.
 - [20] Licita L, Bossi P, Locati LD, et al. Is restoring platinum sensitivity the best goal for cetuximab in recurrent/metastatic nasopharyngeal cancer? [J]. *J Clin Oncol*, 2005,

- 23(30):7757-7758.
- [21] Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent of metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15):3568-3576.
- [22] Gao HB, Zheng DY. Application of cetuximab combined with gemcitabine and cisplatin chemotherapy for the locally advanced nasopharyngeal carcinoma failed to yew drugs[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2013, 34(14):2244-2246. [高惠冰, 郑登云. 西妥昔单抗联合吉西他滨加铂类在紫杉类药物失败晚期鼻咽癌中的应用 [J]. *广东医学*, 2013, 34(14):2244-2246.]
- [23] Jensen AD, Bergmann ZP, Garcia-Huttenlocher H, et al. Cetuximab and radiation for primary and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) in the elderly and multi-morbid patient: a single-centre experience [J]. *Head Neck Oncol*, 2010, 2:34.
- [24] Gong XY, Jin F, Wu WL, et al. Clinical observation of cetuximab combined with cisplatin chemotherapy and concurrent intensity-modulated radiation therapy for the first-treated locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2012, 17(10):919-922. [龚修云, 金凤, 吴伟莉, 等. 西妥昔单抗联合顺铂同步三维适形调强放疗治疗初治局部晚期鼻咽癌的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(10):919-922.]
- [25] Tang DH, Zhang YX, Cai J. The clinical efficacy of cetuximab combined with radiotherapy and chemotherapy in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Anti-Tumor Pharmacy*, 2013, 3 (2):119-121. [唐冬寒, 张钰霞, 蔡静. 西妥昔单抗联合放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床疗效观察 [J]. *肿瘤药学*, 2013, 3(2):119-121.]
- [26] Ma BB, Kam MK, Leung SF, et al. A phase II study of concurrent cetuximab-cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(5):1287-1292.
- [27] Niu X, Hu C, Kong L. Experience with combination of cetuximab plus intensity-modulated radiotherapy with or without chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(6):1063-1071.
- [28] Curran D, Giralt J, Harari PM, et al. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(16):2191-2197.
- [29] Walsh L, Gillham C, Dunne M, et al. Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHN-SCC) [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 98(1):38-41.
- [30] Budach W, Bolke E, Homey B. Severe cutaneous reaction during radiation therapy with concurrent cetuximab [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(5):514-515.
- [31] Walsh L, Gillham C, Dunne M, et al. Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHN-SCC) [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 98(1):38-41.
- [32] Koutcher L, Sherman E, Fury M, et al. Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(4):915-922.
- [33] Feng HX, Guo SP, Li GR, et al. Toxicity of concurrent chemoradiotherapy with cetuximab for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(9):170.
- [34] Koukourakis MI, Tsoutsou PG, Karpouzis A, et al. Radiochemotherapy with cetuximab, cisplatin, and amifostine for locally advanced head and neck cancer: a feasibility study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(1):9-15.
- [35] Chen CY, Zhao C, Gao L, et al. Multicenter safety study on cetuximab combined with intensity modulated radiotherapy and concurrent chemotherapy of cisplatin in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2012, 21(3):201-204. [陈春燕, 赵允, 高黎, 等. 西妥昔单抗联合同期顺铂化疗加调强放疗局部晚期鼻咽癌的安全性研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2012, 21(3):201-204.]