



## 尼妥珠单抗注射液治疗口腔颌面 - 头颈部鳞癌专家共识

郭伟<sup>1</sup> 孙沫逸<sup>2</sup> 冉炜<sup>3</sup> 唐瞻贵<sup>4</sup> 李龙江<sup>5</sup> 孙志军<sup>6</sup> 孟箭<sup>7</sup> 郑家伟<sup>1</sup> 尚伟<sup>8</sup> 杨凯<sup>9</sup>  
 龚忠诚<sup>10</sup> 武和明<sup>11</sup> 席庆<sup>12</sup> 谢卫红<sup>13</sup> 孔琳<sup>14</sup> 鞠侯雨<sup>1</sup> 任国欣<sup>1</sup>

1. 200011, 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面 - 头颈肿瘤科; 2. 第四军医大学口腔医院口腔颌面外科; 3. 中山大学第一附属医院; 4. 中南大学湘雅口腔医学院; 5. 四川大学华西口腔医学院; 6. 武汉大学口腔医院头颈肿瘤外科; 7. 徐州市中心医院口腔科; 8. 青岛大学附属医院口腔颌面外科; 9. 重庆医科大学附属第一医院口腔颌面外科; 10. 新疆医科大学第一附属医院口腔颌面外科; 11. 南京医科大学口腔医学院口腔颌面外科; 12. 中国人民解放军总医院(北京 301 医院) 口腔科; 13. 郑州大学第一附属医院口腔颌面外科; 14. 上海市质子重离子医院

**【摘要】** 口腔颌面 - 头颈部恶性肿瘤发病率位居人类恶性肿瘤的第 6 位, 大部分患者就诊时已到局部晚期阶段, 经过手术、放化疗后仍有很高比例的患者会发生局部复发和/或远处转移。针对复发和/或转移性口腔颌面 - 头颈部鳞癌患者, 以 EGFR 靶向治疗药物为基础的靶向化疗是目前一线治疗常规应用方案。国际上已批准的治疗头颈部肿瘤的靶向药物有尼妥珠单抗(单克隆抗体, 以下简称单抗)和西妥昔单抗, 目前西妥昔单抗的指南很多, 而尼妥珠单抗在口腔颌面 - 头颈部恶性肿瘤的应用尚无明确规范。本文结合文献及相关专家的经验, 制定专家共识, 对尼妥珠单抗的抗肿瘤机制以及目前临床应用情况进行阐述, 制定了尼妥珠单抗治疗口腔颌面 - 头颈部鳞癌的建议方案, 供临床医师参考。

**【关键词】** 尼妥珠单抗; 口腔颌面 - 头颈部恶性肿瘤; 靶向治疗; 专家共识

### Expert consensus on nimotuzumab injection in the treatment of squamous cell carcinoma in oro-maxillofacial regions and head and neck

GUO Wei<sup>1</sup>, SUN Moyi<sup>2</sup>, RAN Wei<sup>3</sup>, TANG Zhangui<sup>4</sup>, LI Longjiang<sup>5</sup>, SUN Zhijun<sup>6</sup>, MENG Jian<sup>7</sup>, ZHENG Jiawei<sup>1</sup>, SHANG Wei<sup>8</sup>, YANG Kai<sup>9</sup>, GONG Zhongcheng<sup>10</sup>, WU Heming<sup>11</sup>, XI Qing<sup>12</sup>, XIE Weihong<sup>13</sup>, KONG Lin<sup>14</sup>, JU Houyu<sup>1</sup>, REN Guoxin<sup>1</sup>

1. 200011, Department of Oral Maxillofacial-Head and Neck Oncology, Ninth People's Hospital affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, China; 2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an; 3. The First Affiliated Hospital of Sun Yat sen University; 4. Central South University School, Xiangya School of Stomatology; 5. West China School of Stomatology, Sichuan University; 6. Department of Oral Maxillofacial Surgery, Stomatological Hospital of Wuhan University; 7. Department of Stomatology, Xuzhou Central Hospital; 8. Department of Oral Maxillofacial Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University; 9. Department of Oral Maxillofacial Surgery, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 10. Department of Oral Maxillofacial Surgery, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University; 11. Department of Oral Maxillofacial Surgery, Stomatological College of Nanjing Medical University; 12. Department of Stomatology, Chinese PLA General Hospital, Beijing; 13. Department of Oral Maxillofacial Surgery, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University; 14. Shanghai Proton Heavy Ion Hospital

通信作者: 任国欣 E-mail: renguoxincn@sina.com

郭伟 E-mail: guoweicn@sjtu.edu.cn

**【Abstract】** The incidence of malignant tumors in oro-maxillofacial regions and head and neck is at the sixth place of human malignant tumors. Most of the patients have reached the local advanced stage when they are treated. After surgery and radiotherapy, a large proportion of the patients may have local recurrence and/or distant metastasis. For patients with recurrent and/or metastatic oro-maxillofacial squamous cell carcinoma of oro-maxillofacial or head and neck, targeted chemotherapy based on EGFR targeted drugs is the conventional first-line treatment. Currently, nimotuzumab and cetuximab have been approved as the targeted drugs for the treatment of head and neck tumors in the world. There are many guidelines for cetuximab, but there is no clear standard for the application of nimotuzumab in oro-maxillofacial head and neck cancer. Therefore, in this paper, combined the reference documents with the experience of relevant experts, the expert consensus was established, and the anti-tumor mechanism and current clinical application of nimotuzumab were elaborated, and the recommended scheme of nimotuzumab in the treatment of oro-maxillofacial region and head and neck squamous cell carcinoma was formulated for clinicians' reference.

**【Key words】** *Nimotuzumab; Malignancy of oro-maxillofacial regions and head and neck; Targeted therapy; Expert consensus*

中图分类号: R739.8 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1001-3733.2021.04.001

头颈部肿瘤是临床常见的恶性肿瘤,包括唇癌、口腔癌、口咽癌、下咽癌及喉癌等。2020 年全球癌症统计分析报告显示<sup>[1]</sup>: 头颈部肿瘤新发病例约 75 万,新增死亡病例约 36 万。而在我国口腔颌面-头颈部恶性肿瘤形势亦不乐观。2015 年中国肿瘤登记处报道<sup>[2]</sup>: 我国唇、口腔、咽部(除外鼻咽)及喉部肿瘤年新发病例 7.45 万例,年死亡病例 3.66 万例。虽然针对口腔颌面-头颈部鳞癌的诊疗水平有显著进步,但 5 年生存率仍只有 50% 左右<sup>[3]</sup>。

近年来,随着基因组学、表观遗传学等学科的迅速发展,分子靶向治疗在肿瘤治疗中的地位不断提升。其中,表皮生长因子受体(epithelia growth factor receptor, EGFR)在多种实体瘤中过表达,其中在头颈部肿瘤中的过表达比例可达 80%~100%<sup>[4]</sup>。EGFR 过表达是导致肿瘤细胞增殖、凋亡抑制并促进肿瘤浸润转移的关键因素之一,同时 EGFR 过表达还预示着肿瘤对放疗和化疗的抵抗性增强,是肿瘤不良预后的关键预测性因素<sup>[5-6]</sup>。因此,EGFR 靶向药物为口腔颌面-头颈部肿瘤的治疗提供了可能。

目前国际上已批准的治疗头颈部肿瘤的靶向药物有尼妥珠单抗(单克隆抗体,以下简称单抗)和西妥昔单抗,均为抗 EGFR 单抗。

西妥昔单抗(Cetuximab)为人鼠嵌合单抗,于 2004 年被美国食品药品监督管理局批准其治疗晚期头颈部鳞癌<sup>[7]</sup>; 2020 年被国家药品监督管理局批准其用于一线治疗复发/转移性头颈部鳞状细胞癌。

尼妥珠单抗(Nimotuzumab)是人源化单抗。截至 2021 年 6 月,尼妥珠单抗已在全球 18 个国家获批治疗头颈部肿瘤。2008 年 NMPA 批准尼妥珠单抗与放疗联合治疗 EGFR 表达阳性的 III/IV 期鼻咽癌。由于其人源化程度高于西妥昔单抗(95% vs 70%),且具有

最适亲和力,因此尼妥珠单抗具有更好的安全性<sup>[8]</sup>。而随着更多临床研究的开展,尼妥珠单抗在口腔颌面-头颈部鳞癌中的治疗优势也更加凸显。

目前尚无相关尼妥珠单抗治疗口腔颌面-头颈部恶性肿瘤的专家共识或临床指南为临床医生提供参考。鉴于此,中国抗癌协会口腔颌面肿瘤整合医学专委会组织相关专家,通过参考国内外有关尼妥珠单抗治疗晚期口腔颌面-头颈部鳞癌的研究成果,同时结合尼妥珠单抗在我国治疗晚期口腔颌面-头颈部鳞癌的应用现状,讨论并制订“尼妥珠单抗治疗晚期口腔颌面-头颈部鳞癌的专家共识”。目的在于推广并规范尼妥珠单抗在晚期口腔颌面-头颈部鳞癌患者中的临床应用,进而提高晚期口腔颌面-头颈部鳞癌患者的生存预后。

## 1 尼妥珠单抗的作用机制

尼妥珠单抗是一种 IgG 1 型单克隆抗体,其人源化程度高达 95%,且具有高度专一性、半衰期长、选择性高的特点。尼妥珠单抗的作用机制包括以下几个方面<sup>[9-11]</sup>: (1) 与 EGFR 胞外区特异性结合,使其构象发生变化,从而阻断 EGFR 与其两个主要配体(EGF 和 TGF- $\alpha$ )的结合,抑制 EGFR 磷酸化,终止信号向胞内传导; (2) 尼妥珠单抗能在 G1-S 期阻滞细胞周期,具有显著的抗增殖作用; (3) 尼妥珠单抗可介导抗体依赖细胞介导的细胞毒效应(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)和补体依赖的细胞毒效应(complement dependent cytotoxicity, CDC)等免疫效应,促进 NK 细胞等效应细胞识别杀灭肿瘤细胞,同时激活经典补体途径,形成膜攻击复合物,杀灭肿瘤细胞; (4) 尼妥珠单抗与 EGFR 结合后形成复合体,促进肿瘤细胞表面的 EGFR 内吞和降解,从而抑制肿瘤细胞

增殖并促进肿瘤细胞凋亡,从分子水平逆转肿瘤细胞的恶性生物学行为。

尼妥珠单抗与正常上皮细胞低表达的 EGFR 几乎不结合,与肿瘤组织高表达的 EGFR 进行特异性双价结合。此外,尼妥珠单抗的结合解离常数为  $1 \times 10^{-9}$  mol/L,与 EGFR 的亲合力更适度。当抗体浓度达解离常数时,肿瘤与皮肤、肝脏等正常组织 AUC 差值最大。因此,从分子机制上可以看出,尼妥珠单抗具有更高的临床安全性且靶向作用更强。

## 2 尼妥珠单抗治疗口腔颌面-头颈肿瘤的临床依据

### 2.1 联合新辅助化疗治疗头颈部鳞癌

为了观察尼妥珠单抗联合新辅助化疗治疗头颈部鳞癌的有效性及安全性,赵晓莹等<sup>[12]</sup>以 40 例可切除的头颈部鳞癌患者为研究对象进行了一项前瞻性、单臂研究。40 例患者均采用尼妥珠单抗(400 mg, d1)联合顺铂( $75 \text{ mg/m}^2$ , d1)和 5-Fu( $750 \text{ mg/m}^2$ , d1-5) 3 周方案作为诱导治疗。2 个周期的诱导治疗后予以根治性手术或根治性放疗。主要研究终点为肿瘤的客观缓解率,次要研究终点为病理完全缓解率及治疗相关不良反应。研究结果显示:2 个周期诱导化疗后肿瘤缓解率为 85% (34/40)。24 例患者发生了影像学降期,其中 21 例(52%)达到 T 降期,8 例(20%)达到 N 降期。2 例患者出现 III~IV 度中性粒细胞减少,另外,III~IV 度恶心呕吐、口腔黏膜炎、血小板减少各 1 例,II 度肾功能不全 1 例, I 度皮疹 1 例。结果提示尼妥珠单抗联合化疗作为诱导治疗相较于既往研究数据,能提高可切除头颈部鳞癌患者的客观缓解率,同时具有良好的治疗耐受性,较大比例的患者通过诱导化疗实现了肿瘤降期,从而保存了器官功能。另外,郭伟等<sup>[13]</sup>对 71 例局部晚期头颈癌患者进行了一项回顾性分析。在该研究中,患者均完成了 2~4 个周期的 TPF 方案(d1,多西紫杉醇  $75 \text{ mg/m}^2$ , d1,顺铂  $75 \text{ mg/m}^2$ , d1-d5, 5-Fu  $750 \text{ mg/m}^2$ )及 2~8 次的尼妥珠单抗(d1 200 mg/周)治疗。结果显示:71 例患者中,40 例(56%)获得了相对彻底的手术治疗。在治疗反应率方面,除去 7 例患者无法评价以外,肿瘤达到完全缓解 4 例,部分缓解 39 例,疾病稳定 18 例,疾病进展 3 例。不良反应方面,仅有 2 例患者出现轻微皮疹,未见其他严重不良反应。董频等<sup>[14]</sup>也得出了类似的结论:该研究共纳入了 91 例可切除的下咽鳞状细胞癌患者,入组患者采用尼妥珠单抗(300 mg 第 1 天)联合奈达铂( $90 \text{ mg/m}^2$  第 1 天)和 5-FU( $750 \text{ mg/m}^2$  第 1~5 天) 3 周方案作为诱导化疗,2 个周期诱导化疗后行根治性手

术及术后放疗。该研究的主要研究终点为客观缓解率,次要研究终点为病理完全缓解率、保喉率和治疗相关不良反应。结果显示:肿瘤的客观缓解率为 86.8% (79/91),其中 52 例(57.1%)患者发生了影像学降期,47 例次(51.6%)达 T 降期,20 例次(22.0%)达 N 降期。诱导化疗(1 或 2 个周期)后病理完全缓解率为 8.8% (8/91),保喉率达 77.3% (68/88)。以上研究提示尼妥珠单抗联合新辅助化疗有助于提高头颈部肿瘤的器官保留率,提高患者的生活质量,让一些不可手术的肿瘤患者重新获得了手术机会。这些研究也为尼妥珠单抗联合新辅助化疗治疗头颈部肿瘤提供了有力的证据支持。

### 2.2 联合同步放化疗治疗局晚期头颈部鳞癌

已有研究表明,与放化疗相比,尼妥珠单抗联合放化疗可提高头颈部局晚期鳞癌患者的生存获益<sup>[15-16]</sup>。Reddy 等<sup>[15]</sup>发表了一项关于尼妥珠单抗联合放疗/放化疗治疗局晚期头颈部鳞癌的开放、随机、对照临床试验,该研究共入组了 92 例晚期不可手术患者(III 期或 IVa 期),随机分为第 1 组(同步放化疗)46 例和第 2 组(同步放疗)46 例,将以上两组受试者进一步随机分组,第 1 组随机分为同步放化疗+尼妥珠单抗组(CRT+Nimo 组)和同步放化疗组(CRT 组);第 2 组随机分为同步放疗+尼妥珠单抗组(RT+Nimo 组)和同步放疗组(RT 组),治疗方案为放疗总剂量 60~66 Gy,顺铂  $50 \text{ mg}$  每周 1 次(连续 6 周),尼妥珠单抗  $200 \text{ mg/周}$ (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%,  $P=0.023$ ),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( $n=46$ )与未合并者( $n=46$ )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( $P=0.012$ ),合并尼妥珠单抗者比未合并者降低了 48% 的死亡风险,且安全性良好。来自印度的一项 III 期临床试验<sup>[16]</sup>对尼妥珠单抗联合顺铂加同步放疗与放疗加顺铂治疗局晚期头颈部鳞癌进行了对比。该研究共纳入了 536 例患者,这些患者随机 1:1 接受根治性放疗(66~70 Grays)加顺铂( $30 \text{ mg/m}^2$ ) (CRT)或尼妥珠单抗(200 mg) (NCRT)治疗,主要终点为无进展生存期;次要终点是无病生存期、局部控制持续时间和总生存期。结果显示:尼妥珠单抗组可显著延长患者的 PFS、LRC 及 DFS,并有改善 OS 的趋势,预计加用尼妥珠单抗后患者的死亡风险可降低 16%。另外,亚组分析结果显示:年龄低于 60 岁、非口咽癌、IV

期患者以及传统放疗模式(非 IMRT) 加用尼妥珠单抗后 PFS 及 LRC 改善程度更大。依据肿瘤部位的生存分析表明, 口腔癌、下咽癌患者应用尼妥珠单抗联合化疗相比其他治疗方案生存获益更显著, 风险比(hazard ratio, HR) 分别为 0.484 和 0.294 9。安全性方面, 尼妥珠单抗组仅增加黏膜炎的发生率, 两组之间其他不良反应发生率相当, 说明尼妥珠单抗的不良反应较轻, 耐受性良好。来自新加坡和泰国的一项研究也对尼妥珠单抗联合化疗治疗局晚期头颈部鳞癌的疗效及安全性进行了报道<sup>[17]</sup>; 该研究采用 Simon 二阶段的研究设计, 共纳入了 37 例局晚期头颈部鳞癌患者(III/IV 期 HNSCC)。这些患者接受 3 个治疗周期的顺铂(100 mg/m<sup>2</sup>, Q3W) 及 8 周的尼妥珠单抗(200 mg/周, QW) 和同步放疗治疗。主要研究终点为最佳总体缓解率(best overall response, BOR), 次要终点为无进展生存期(PFS)。中位随访时间为 105.1 个月(95% CI 81.9 - 115.5)。生存分析结果表明: 尼妥珠单抗联合同步化疗治疗局晚期头颈部鳞癌的中位 PFS、中位 OS 分别为 17.5 个月和 63.5 个月, 3 年 PFS 率和 3 年 OS 率分别为 40.4% 和 61.2%。与非口咽癌相比, 口咽癌患者具有更长的 PFS 和 OS(3 年 PFS 率 62.5% vs. 22.0%; 3 年 OS 率: 81.3% vs. 42.2%)。在国内, 尼妥珠单抗也积累了较多的临床研究证据<sup>[18-19]</sup>。吴事海等<sup>[18]</sup>发起的一项尼妥珠单抗联合化疗治疗局部晚期头颈部恶性肿瘤的临床效果观察研究中, 研究共入组 78 名患者, 对照组单用根治性同步放化疗, 每周同步顺铂化疗 25 ~ 40 mg/m<sup>2</sup>, 1 次/周, 并行适形调强放疗; 试验组在对照组基础上使用尼妥珠单抗, 100 ~ 200 mg/次, 1 次/周, 共治疗 6 周。结果显示试验组临床控制率为 66.67%、治疗有效率为 94.87%, 高于对照组的临床控制率 43.59% ( $P < 0.05$ ) 和治疗有效率 76.92% ( $P < 0.05$ ); 试验组 1 年生存率为 89.74%, 明显高于对照组的 53.85% ( $P < 0.01$ ); 2 组不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.3 联合化疗治疗复发/转移头颈部鳞癌

尼妥珠单抗联合化疗在治疗复发/转移头颈部鳞癌方面初现成效。一项来自印度的前瞻性、干预性、非随机对照研究<sup>[20]</sup>, 对尼妥珠单抗联合化疗治疗复发性/转移性头颈部鳞癌的疗效和耐受性进行了评价。该研究共纳入了 124 例患者, 按 1:1 分配到尼妥珠单抗 + 化疗组或化疗组。结果表明: 尼妥珠单抗 + 化疗组 ORR 为 38.2%, 显著高于化疗组 19% ( $P = 0.023$ )。尼妥珠单抗 + 化疗组的疾病控制率(disease control rate, DCR) 为 74.5%, 显著高于化疗组 43.1% ( $P =$

0.000 7); 其中位 PFS 为 5.2 个月, 显著长于化疗组 3.2 个月 ( $P = 0.009$ )。顾倩平等<sup>[21]</sup>对尼妥珠单抗联合化疗(多西他赛 - 顺铂 - 氟尿嘧啶) 治疗晚期口腔癌的短期疗效及安全性进行了观察。该研究共纳入了 9 例晚期口腔癌患者, 采用尼妥珠单抗联合 DCF 化疗方案: 尼妥珠单抗 200 mg, 每周 1 次, 连用 6 个周期; 多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 天; 顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 天; 氟尿嘧啶 750 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 ~ 5 天, 每天持续静脉输注 8 h。21 d 为 1 周期。短期疗效评价结果显示: 该方案的有效率为 88.89%, 疾病控制率为 100%。该研究为尼妥珠单抗联合化疗治疗晚期口腔癌提供了参考。王红等<sup>[22]</sup>通过对 245 例晚期头颈部鳞癌进行回顾性分析也得出了相似的结论。该研究共入组 245 例 III/IV 期晚期头颈部鳞癌患者, 经诊断分为原发组和复发组, 其中原发组 152 例, 复发组 93 例。所有患者均采用以铂类为主的化疗联合尼妥珠单抗(100 ~ 200 mg/次) 进行治疗。结果显示: 在原发组中, 42 例口咽癌患者总有效率为 81.0%, 110 例口腔癌患者总有效率为 45.4%; 在复发组中, 9 例口咽癌患者总有效率为 44.4%, 84 例口腔癌患者总有效率为 27.4%。原发组中位生存期为 57 个月, 复发组中位生存期为 8 个月; 治疗 5 年后, 原发组总生存率为 47.7%, 复发组总生存率为 8.0%。其中, 皮疹是 EGFR 抑制剂的主要不良反应, 但发生率仅为 1.63%。另一项来自 2020 年 ASCO 会议上的研究<sup>[23]</sup>对尼妥珠单抗联合化疗治疗复发/转移性头颈部鳞癌的安全性和有效性进行了报道。该研究共纳入了 2018 年 10 月 ~ 2019 年 10 月诊断为复发/转移性头颈部鳞癌, 且不适合行根治性放疗或手术的复发/转移性患者(不包括鼻咽癌)。所有患者采用紫杉醇(75 mg/m<sup>2</sup>) + 顺铂(75 mg/m<sup>2</sup>) 或吉西他滨(1 000 mg/dl 8) + 顺铂(75 mg/m<sup>2</sup>) 联合尼妥珠单抗(200 mg) 进行治疗。结果表明: 尼妥珠单抗联合化疗是一种安全有效的治疗复发/转移性头颈部鳞癌的方案。经治疗, 患者中位 PFS 为 5.8 个月, 而中位 OS 可达 11.2 个月。另外, 在国内开展的多项随机对照临床研究也表明<sup>[24-26]</sup>, 尼妥珠单抗联合化疗可显著改善晚期头颈部肿瘤患者的抗肿瘤效果、延长生存期。以上研究为尼妥珠单抗联合化疗治疗复发性/转移性头颈部鳞癌提供了证据。

### 2.4 联合放疗治疗局晚期头颈部鳞癌

来自古巴的一项尼妥珠单抗联合放疗治疗局部晚期(不可切除) 头颈部鳞癌的随机、双盲、安慰剂对照的 II/III 期临床研究<sup>[27]</sup>, 共纳入了 106 例局部晚期(不可切除) 头颈部鳞癌患者, 其中尼妥珠单抗 + 同步放

化疗组 54 例,安慰剂+同步放化疗组 52 例。尼妥珠单抗 1 次/周,每次 200 mg,共使用 8 次。研究结果显示:尼妥珠单抗联合放疗组完全缓解率 59.5%,安慰剂联合放疗组完全缓解率 34.2%,尼妥珠单抗联合放疗组完全缓解率显著高于对照组( $P=0.038$ )。另外,生存分析也显示,尼妥珠单抗联合放疗组具有明显的生存获益,尼妥珠单抗联合放疗组及安慰剂联合放疗组的中位生存期分别为 12.5 个月和 9.47 个月( $P < 0.05$ )。

综上所述,尼妥珠单抗在口腔颌面-头颈部鳞癌中具有较好的应用前景。不管是作为新辅助治疗方案,还是联合放/化疗及免疫治疗,均显示出了良好的抗肿瘤疗效及良好的安全性。

### 3 尼妥珠单抗在口腔颌面头颈部肿瘤治疗中的用法用量

建议尼妥珠单抗 200~400 mg,每周给药 1 次,若无化疗禁忌,推荐尼妥珠单抗联合化疗用于头颈部肿瘤的新辅助治疗,推荐尼妥珠单抗联合放化疗/放疗用于局晚期头颈部肿瘤,推荐尼妥珠单抗联合化疗用于复发转移头颈部肿瘤。若患者无法耐受化疗,则建议单药治疗,可酌情提高单药用药剂量。所联合的化疗药物需为临床所采用的治疗口腔颌面-头颈鳞癌的一线药物。根据此原则,专家组建议多西他赛+顺铂/卡铂+氟尿嘧啶(TPF 方案)、多西他赛+顺铂/卡铂(TP 方案)、顺铂/卡铂+5-Fu(PF 方案)方案均可作为目前联合化疗的一线方案,二线治疗的化疗药物可选择甲氨喋呤、博来霉素、奈达铂等。其中新辅助化疗优先推荐 TPF 方案,联合放疗或靶向治疗优先推荐 PF 或 TP 方案<sup>[28]</sup>。

### 4 尼妥珠单抗的不良反应及处理措施

尼妥珠单抗不良反应一般较轻,常见不良反应为皮疹,可使用糖皮质激素类药物静脉注射或局部涂擦,严重者需暂时停药。其他不良反应较为少见,主要是震颤、发热、呕吐、恶心、口干、无力、血压降低等,大多为 I/II 级不良反应,可自行缓解,若出现 III 级以上不良反应,可应用抗组胺药物对症进行处理。

### 5 小结

目前,EGFR 靶向治疗已经包括 NCCN 在内的多个治疗指南列为头颈部鳞状细胞癌的一线治疗,相关研究成果为尼妥珠单抗靶向治疗头颈部鳞癌提供了坚实的基础。从临床实践的情况来看,尼妥珠单抗靶向

治疗能增强头颈部鳞癌患者对化疗或放疗的反应率及远期疗效,且具有良好的耐受性,值得在临床上进一步进行推广。虽然已有证据证实尼妥珠单抗在头颈部鳞癌中的治疗作用,但高级别循证医学证据仍较少,尤其是国内大样本、随机、多中心的前瞻性临床试验证据较为缺乏。本专家共识旨在进一步推广和规范尼妥珠单抗在口腔颌面-头颈部鳞癌患者中的治疗,提高患者对治疗的反应率、生存获益及生活质量。随着新的高级别的循证医学证据和有关尼妥珠单抗在头颈部鳞癌中的研究成果的不断出现,专家委员会将定期更新专家共识,从而更好地适应人民对健康生活的需求<sup>[29]</sup>。

(声明:本共识是参与讨论的专家经验结合文献而成,仅作为医疗诊治活动的参考,不作为任何医疗纠纷及诉讼的法律依据!)

### 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [4] HARARI P M. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology [J]. Endocr Relat Cancer, 2004, 11(4): 689-708.
- [5] NICHOLSON R I, GEE J M, HARPER M E. EGFR and cancer prognosis [J]. Eur J Cancer, 2001, 37 Suppl 4: S9-15.
- [6] HANSEN A R, SIU L L. Epidermal growth factor receptor targeting in head and neck cancer: Have we been just skimming the surface? [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(11): 1381-1383.
- [7] 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.
- [8] YADAV A, GOYAL P, AGRAWAL C R, et al. Efficacy and tolerability of nimotuzumab in combination with chemotherapy in recurrent and metastatic squamous cell carcinoma

- of head and neck at a cancer center in Northern India [J]. *Indian J Cancer*, 2020, 57(1): 76-83.
- [9] CROMBET RAMOS T, RAK J, PEREZ R, et al. Antiproliferative, antiangiogenic and proapoptotic activity of hR3: A humanized antiEGFR antibody [J]. *Int J Cancer*, 2002; 101: 567-575.
- [10] MAZORRA Z, CHAO L, LAVASTIDA A, et al. Nimotuzumab: Beyond the EGFR signaling cascade inhibition [J]. *Semin Oncol*, 2018, 45(1-2): 18-26.
- [11] SPICER J. Technology evaluation: Nimotuzumab, the center of molecular immunology/YM biosciences/oncoscience [J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2005, 7(2): 182-191.
- [12] 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.
- [13] 郭伟, 任国欣, 李朝军, 等. 晚期口腔颌面-头颈鳞癌 EGFR 单抗靶向治疗—71 例临床分析 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2013, 11(2): 128-130.
- [14] 董频, 英信江, 陈歆维, 等. 新辅助化疗方案尼妥珠单抗联合奈达铂和 5-氟尿嘧啶治疗下咽鳞癌初步临床分析 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2016, 30(3): 10-14.
- [15] 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 IIb, 5-year study in Indian patients [J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(5): 498-505.
- [16] PATIL V M, NORONHA V, JOSHI A, et al. A randomized phase 3 trial comparing nimotuzumab plus cisplatin chemoradiotherapy versus cisplatin chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer [J]. *Cancer*, 2019, 125(18): 3184-3197.
- [17] ANG M K, MONTOYA J E, THARAVICHITKUL E, et al. Phase II study of nimotuzumab (TheraCim-hR3) concurrent with cisplatin/radiotherapy in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Head Neck*, 2021, 43(5): 1641-1651.
- [18] 吴事海, 韩灵, 徐纲, 等. 尼妥珠单抗联合化疗治疗局部晚期头颈部恶性肿瘤的临床效果观察 [J]. *临床合理用药杂志* 2019, 12(5): 17-18.
- [19] 王丽权, 张立杰, 孙继才, 等. 尼妥珠单抗联合奈达铂同步化疗治疗晚期头颈部鳞癌临床观察 [J]. *中国医师杂志*, 2016, 18(10): 1564-1566.
- [20] YADAV A, GOYAL P, AGRAWAL C R, et al. Efficacy and tolerability of nimotuzumab in combination with chemotherapy in recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of head and neck at a cancer center in Northern India [J]. *Indian J Cancer*, 2020, 57(1): 76-83.
- [21] 顾倩平, 孟箭, 孟庆飞, 等. 尼妥珠单抗联合多西他赛-顺铂-氟尿嘧啶治疗晚期口腔癌的短期疗效观察 [J]. *国际口腔医学杂志*, 2011, 38(6): 652-655.
- [22] 王红, 吴云腾, 马旭辉, 等. EGFR 单抗联合化疗治疗 245 例晚期头颈鳞癌疗效分析 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2019, 17(2): 129-133.
- [23] HOU T, LU M, ZHAO X, et al. Safety and efficacy of nimotuzumab in combination with chemotherapy in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): A phase II study [abstract] [J]. *Proceed Ann Meet Am Assoc Cancer Res*, 2020, 80(16 Suppl): 266.
- [24] 顾倩平, 孟箭, 庄乾伟, 等. 尼妥珠单抗联合多西他赛-顺铂-氟尿嘧啶治疗晚期头颈鳞状细胞癌 [J]. *中华口腔医学研究杂志(电子版)*, 2013, 7(6): 466-469.
- [25] 孟昭忠, 李闯, 王超. 替吉奥胶囊联合尼妥珠单抗治疗晚期头颈部鳞癌的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(11): 2212-2215.
- [26] 马宏志. 顺铂同步化疗联合尼妥珠单抗用于局部晚期头颈部鳞癌的近期疗效 [J]. *航空航天医学杂志*, 2019, 30(6): 728-730.
- [27] RODRÍGUEZ M O, RIVERO T C, DEL CASTILLO BAHIR, et al. Nimotuzumab plus radiotherapy for unresectable squamous-cell carcinoma of the head and neck [J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9(5): 343-349.
- [28] SUN Y, WANG Z, QIU S, et al. Therapeutic strategies of different HPV status in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(4): 1104-1118.
- [29] 郭伟. 口腔颌面-头颈部恶性肿瘤靶向治疗临床应用述评 [J]. *口腔颌面外科杂志*, 2020, 30(3): 132-136.

(收稿: 2021-04-05)