

尼妥珠单抗在鼻咽癌治疗中的应用进展

梁天赐^{1,2}, 赵悦^{1,2}, 宋陈晨^{1,2}, 张超贻^{1,2}, 陈晨^{1,2}, 李俏苒^{1,2}, 戎彪学¹

Progress of Nimotuzumab Application in Nasopharyngeal Carcinoma

LIANG Tianci^{1,2}, ZHAO Yue^{1,2}, SONG Chenchen^{1,2}, ZHANG Chaoyi^{1,2}, CHEN Chen^{1,2}, LI Qiaoran^{1,2}, RONG Biaoxue¹

1. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, China; 2. Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, China

Corresponding Author: RONG Biaoxue, E-mail: rbx3666610@163.com

Abstract: Compared with the global average, the incidence rate of nasopharyngeal carcinoma (NPC) in China is higher, particularly in the southern regions where the mortality rate has remained persistently high. Nimotuzumab, a targeted therapy that acts on the epidermal growth factor receptor, has prompted continuous progress in NPC treatment. The combination of nimotuzumab with traditional radiotherapy and chemotherapy can enhance treatment efficacy, reduce adverse reactions, and improve patients' quality of life. This article summarizes current research findings from this perspective to provide diagnostic and therapeutic strategies for NPC treatment.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; Nimotuzumab; Epidermal growth factor receptor; Targeted therapy; Antitumor treatment

Funding: Shaanxi Province Science and Technology Program (General Project) (No. 2021JM-491); Xi'an Science and Technology Program Project (No. 20YXYJ0001-8)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 我国鼻咽癌的发病率高于世界平均发病率, 尤其在我国南方地区, 该病的死亡率长期居高不下。尼妥珠单抗作为作用于表皮生长因子受体 (EGFR) 的靶向治疗药物, 在鼻咽癌治疗领域不断进展。近年来, 大量研究显示, 尼妥珠单抗与传统放疗方案联合, 能够提高治疗效果, 降低不良反应, 改善患者生活质量, 本文从此角度出发, 总结当前研究成果, 以期对鼻咽癌的治疗提供更好的诊疗思路。

关键词: 鼻咽癌; 尼妥珠单抗; 表皮生长因子受体; 靶向治疗; 抗肿瘤治疗

中图分类号: R739.6

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

据2020年全球癌症统计结果显示, 全球鼻咽癌 (Nasopharyngeal carcinoma, NPC) 的发病人数约为13.3万人, 死亡人数为8万人, 其中东亚和东南亚地区占比超过了70%^[1]。据统计, 2022年底我国NPC的发病人数为8.8万人, 死亡人数达到2.8万人, 占全球NPC死亡人数的38%^[2]。近年来, 尽管因NPC所致的死亡率在全球范围内整体呈下降趋势, 但由于NPC高侵袭性和易早期转移的特点, 以

及地域因素的影响, 我国南方地区因该病致死率仍较高^[3]。NPC是一种常见的恶性上皮肿瘤, 多发于鼻咽腔顶部和侧壁, 尤其在咽隐窝部位较为多见。该病具有高度侵袭性特性, 其致病高危因素除与EB病毒感染及遗传易感性有关, 还与吸烟^[4]、食用咸鱼及腌制食品、职业暴露及环境污染等因素密切相关^[5], 而经常饮茶^[6]和多吃柑橘类水果等生活习惯可能有助于显著降低鼻咽癌的发病风险^[7]。

鼻咽癌对放疗和化疗具有较高的敏感性^[8]。当前, 针对鼻咽癌的内科治疗主要是放疗、化疗和分子靶向治疗^[9]。单独放疗或者放化疗联合是早期及局部晚期鼻咽癌患者的主要治疗方式^[10]。虽然放化疗联合治疗获得了令人满意的5年生存率 (85%~90%), 但仍有8%~10%的患者肿瘤复发或转移^[11]。而对于那些复发性或转移性NPC, 目前NCCN头颈癌临床实践指南推荐吉西他滨加顺铂 (GP) (1类推荐) 作为首选的一线全身治疗^[12]。然而, 这些患

收稿日期: 2024-04-22; 修回日期: 2024-05-30

基金项目: 陕西省科技计划 (面上项目) (2021JM-491); 西安市科技计划项目 (20YXYJ0001-8)

作者单位: 1. 710077 西安, 西安医学院第一附属医院肿瘤内科; 2. 710077 西安, 西安医学院研究生院

通信作者: 戎彪学 (1974-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事肿瘤的诊断及分子调控机制的研究, E-mail: rbx3666610@163.com, ORCID: 0009-0004-0423-5429

作者简介: 梁天赐 (2000-), 男, 硕士在读, 主要从事肿瘤的临床治疗方面的研究, ORCID: 0009-0008-6335-3627

者的预后仍然不理想, 中位总生存期为20~30个月。因此, 复发或转移性鼻咽癌已成为临床管理的挑战和研究重点^[13]。我们迫切需要新的治疗策略来改善晚期鼻咽癌患者的预后。

1 鼻咽癌的分子靶向治疗

根据目前的研究成果, 鼻咽癌的靶点众多, 但临床试验主要集中在人表皮生长因子受体 (EGFR) 和血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体 (VEGF/VEGFR) 上, 且处于临床试验早期。因此, 迫切需要更多的临床试验来探索其他靶点, 为鼻咽癌治疗提供新的策略。目前, 靶向EGFR的药物包括吉非替尼、尼妥珠单抗和西妥昔单抗, 靶向VEGF/VEGFR的药物主要有阿昔替尼、贝伐单抗和索拉非尼。

尽管鼻咽癌患者对吉非替尼的耐受性良好, 但应答率较低, 因此不适合临床治疗。而西妥昔单抗在鼻咽癌放疗中可以增强放疗敏感性。阿昔替尼以良好的安全性实现了持久的疾病控制。另外, 索拉非尼在复发或转移的鼻咽癌中表现出一定的抗肿瘤作用, 且患者耐受性良好^[14-15]。VEGF在肿瘤生长和新生血管形成中发挥关键作用。据报道, 67%的鼻咽癌患者中VEGF过表达, 且鼻咽癌中VEGF高表达与复发率高、淋巴结转移率高及生存率低相关^[16]。然而, 目前针对这一靶点的药物临床试验数据仍显不足。因此, 未来的研究应该加大对其他靶点的临床试验, 以拓宽鼻咽癌靶向治疗的范围, 为患者提供更多治疗选择和更好的治疗效果。

2008年, 我国批准上市了第一种用于治疗恶性肿瘤的功能性单克隆抗体药物尼妥珠单抗 (Nimotuzumab, NTZ), 其主要作用靶点是肿瘤相关表面抗原—EGFR。EGFR是ErbB受体酪氨酸激酶家族的一员^[17], 其在许多类型的癌症中都有过度表达, 在头颈部鳞状细胞癌中的表达占90%, 且过表达的EGFR可作为NPC患者总生存期 (OS) 和无进展生存期 (DFS) 预后不良的生物标志物^[18]。尼妥珠单抗则可通过识别并结合EGFR的细胞外结构域, 阻断其他特殊配体与EGFR的结合和受体的自磷酸化, 最终抑制肿瘤生长^[19]。作为针对恶性肿瘤的创新药物, 尼妥珠单抗为高度表达EGFR的鼻咽癌患者的治疗提供了新的方向和方法^[20]。

2 尼妥珠单抗在恶性肿瘤中的应用进展

尼妥珠单抗 (NTZ) 是中国第一个上市的人源化抗EGFR单克隆抗体, 是中国生物技术领域的新

成就, 展示了中国生物制药领域的研发实力。自1998年以来, NTZ在世界范围内进行广泛的临床试验, 2008年在中国被批准用于与放疗联合治疗Ⅲ/Ⅳ期EGFR表达阳性的鼻咽癌患者^[21-22]。NTZ的特点包括其高度人源化、较低的不良反应和优越的肿瘤选择性^[23]。

近年来, 中国国家药监局 (NMPA) 批准NTZ应用范围扩大到胰腺癌和头颈部肿瘤。2023年6月, NMPA正式批准了NTZ治疗胰腺癌的新适应证^[24]。大量研究表明^[25-30], NTZ在儿童和成人的肺癌、头颈癌、食管癌、胰腺癌和胶质瘤等多种恶性肿瘤中表现出良好的疗效。在全球范围内, NTZ已被批准用于多种恶性肿瘤治疗, 进一步证明了其在癌症治疗领域的潜力和价值。

3 尼妥珠单抗在鼻咽癌中的应用

当前, 在早期鼻咽癌 (Ⅰ、Ⅱ期) 中, 通常不推荐尼妥珠单抗作为一线治疗选择, 而是采用标准治疗方案, 包括放疗或放疗联合化疗。在中晚期鼻咽癌 (Ⅲ、Ⅳ期) 中, 尼妥珠单抗可作为一线治疗选择之一, 通常与化疗和 (或) 放疗联合使用。对于复发性或转移性鼻咽癌, 尼妥珠单抗可能作为一种有效的治疗选择, 可单独使用或与其他治疗手段结合。

3.1 尼妥珠单抗在早期鼻咽癌中的进展

对于Ⅰ期鼻咽癌, 包括肿瘤局限于鼻咽部或邻近口咽部、鼻腔、未累及咽旁 (T1)、无淋巴结 (N0) 或远处转移 (M0) 的患者。目前针对这一治疗阶段的管理效果良好。单独放射治疗 (RT) 在局部控制效果方面已经取得了显著进展, 国际共识推荐单独放射治疗, 调强放疗 (Intensity-modulated radiation therapy, IMRT) 也被强烈建议作为此阶段的主要治疗方式^[31]。针对T2N0 (AJCC-8) 型鼻咽癌患者, 化疗不作为常规推荐, 但若有不良特征, 如肿瘤体积大或EBV DNA拷贝数高, 则推荐联合化疗。对于T1-2N1 (AJCC-8) 型鼻咽癌患者, 可以提供同步化疗, 该联合方案特别被推荐用于T2N1M0期患者^[32]。对于早期鼻咽癌, 放疗及联合化疗已实现疾病较好的控制, 故尚未发现尼妥珠单抗用于治疗早期鼻咽癌的相关研究。

3.2 尼妥珠单抗在局部中晚期鼻咽癌中的进展

3.2.1 NTZ+IMRT vs. CCRT (IMRT) 2021年, Zong等^[33]回顾性研究比较了局部复发性鼻咽癌 (LR-NPC) 观察组32例患者接受尼妥珠单抗 (NTZ 200 mg, ≥8 w) +IMRT的联合治疗与对照组55例同步放

化疗 (Concurrent chemoradiotherapy, CCRT) (含铂基础化疗方案, 顺铂80 mg/m², 3天+IMRT, 以上行2周期) 的效果和安全性。结果显示, 4年OS (37.1% vs. 40.7%, $P=0.735$)、DFS (20.0% vs. 28.6%, $P=0.713$)、局部区域无复发生存率 (local-regional relapse-free survival, LRFFS) (50.3% vs. 45.3%, $P=0.375$) 和远处无复发生存率 (distant metastasis-free survival, DMFS) (均为80.0%, $P=0.813$) 方面, NTZ+IMRT组合与CCRT方案没有显著差异。然而, NTZ+IMRT组急性和晚期不良反应发生率显著低于CCRT组, 这表明尼妥珠单抗联合IMRT在减少治疗相关不良反应方面可能具有更大优势, 相较于对照组可能更为安全, 有助于减少不良反应的发生, 从而提高患者对放化疗的耐受性。这些发现对于局部复发性鼻咽癌治疗的临床选择具有一定的指导意义, 尤其是在传统CCRT方案可能引起不良反应的情况下, IMRT联合NTZ可以作为一种替代治疗方案。尽管初步结果显示NTZ+IMRT可能具有某些优势, 但仍需要进行更多的大型、随机、对照临床试验来验证这些发现, 并进一步探究尼妥珠单抗联合IMRT在治疗局部复发性鼻咽癌中的长期疗效和安全性。此外, 还应考虑患者的内在差异、肿瘤特性和治疗偏好, 为患者制定个体化的治疗计划。

3.2.2 NTZ+CCRT vs. CCRT (IMRT+TPF) 2022年, Cai等^[34]发布了一项大样本长期随访的回顾性研究, 将213例CCRT联合NTZ治疗作为研究对象, 按照倾向评分原则匹配 (PSM) 原则1:1配对, 试验组接受了尼妥珠单抗 (NTZ) (每周200 mg, 疗程 ≥ 6 周期)+CCRT, 对照组只接受CCRT (IMRT+TPF), 中位随访时间为60个月, 结果显示NTZ治疗患者的OS (5年OS, 76.1% vs. 72.3%, $P=0.004$)、PFS (5年PFS, 73.2% vs. 69.0%, $P=0.002$) 和LRFS (5年LRFS, 73.2% vs. 69.0%, $P=0.028$), 与仅接受CCRT的患者相比, NTZ+CCRT治疗方案能够延长患者1、3、5年的OS (6.6%、4.2%、3.8%)、PFS (6.6%、9.4%、4.2%) 和LRFS (5.2%、6.1%、4.2%) 生存率, 这表明该联合治疗方案有助于改善患者预后。同时, 比较了两组主要不良反应 (如贫血、血小板减少、白细胞减少、皮疹、黏膜炎和器官毒性等), 结果两种治疗方案的不良反应相似 ($P>0.05$)。同年, Wang等^[35]的回顾性研究显示, 加入NTZ的试验组客观有效率为98.3%, 对照组为87.4% ($P=0.001$)。试验组的疗法提高了鼻咽癌患者的5年OS (94.1% vs. 81.8%, $P=0.014$) 和5年DFS (84.2%

vs. 75.5%, $P=0.031$)。在不良反应方面, 试验组黏膜炎发生率更高 (86.5% vs. 68.1%, $P=0.001$), 两组在白细胞和中性粒细胞减少方面也有差异 ($P<0.05$)。关于该研究NTZ引起黏膜炎的原因, 推测可能与其同EGFR的结合亲和力以及组织中EGFR的分布密度有关。在EGFR密度较低的正常组织中, 如皮肤和黏膜, NTZ的结合力较低, 从而导致了轻微的细胞毒性, 但这并不会对人体造成明显影响且大多可耐受, 这表明NTZ安全性较好且有助于改善预后^[36]。同时, 多项研究^[37-39]也显示出与上述研究相似的结论。因此, 建议CCRT联合NTZ作为中晚期鼻咽癌的潜在治疗选项。

3.2.3 诱导化疗+CCRT+NTZ vs. 诱导化疗+CCRT 对于晚期鼻咽癌患者, 诱导化疗能够更好地为放疗创造条件, 并可降低转移风险。2022年, 吕科友等^[40]发表了一项回顾性研究成果, 观察组32例采用NTZ (每周200 mg) 联合TP方案 (多西他赛75 mg/m², 奈达铂80 mg/m², 以上3周/次) 诱导化疗, 对照组36例仅采用TP方案诱导化疗, 2~3周期后, 两组均接受顺铂化疗 (40 mg/m², 周/次, 疗程 ≥ 6 次) 联合IMRT, 结果显示, 观察组联合NTZ诱导化疗有助于提高颈部淋巴结的缓解率 (90.6% vs. 70%, $P=0.031$), 并且两组近、远期不良反应差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。Luan等^[41]也进行了一项回顾性研究, 分析41例接受TP诱导化疗的对照组患者和50例接受NTZ+TP诱导化疗的试验组患者的数据, 在完成诱导化疗后, 两组均接受了顺铂化疗联合IMRT, 研究结果进一步验证了NTZ+TP联合的诱导化疗方案对于提高局部晚期鼻咽癌的存活率具有积极作用 ($P<0.05$), 并且两组不良反应结果相似 ($P>0.05$)。2024年, 宋娟等^[42]发布的一则回顾性研究显示, 24例试验组患者采用NTZ联合TP诱导化疗, 对照组则采用TP方案治疗局部晚期鼻咽癌, 该研究也进一步验证并显示, NTZ做诱导化疗有助于颈部淋巴结的缓解 (75% vs. 45.8%, $P=0.039$), 并且具有较好的安全性, 具体表现为试验组白细胞减少、胃肠道反应等发生率低于对照组 ($P<0.05$)。在2023年的治疗指南中, TPF方案被确立为局部晚期鼻咽癌的首选诱导化疗方法。尽管如此, 对于TPF/TP方案的疗效和安全性, 业界仍存在不同的看法。因此, 仍需开展更多的临床研究。

在2023年, Yang等^[43]对52例Ⅲ~Ⅳ期局部晚期鼻咽癌患者进行了研究, 这些患者在接受化疗 (TPF) 后接受CCRT和NTZ治疗, 结果表明患者的缓解率

和生存时间有所提升。同年, Jiang等^[44]回顾性研究中, 观察组54例患者接受了诱导化疗(TPF/TP方案)和NTZ+CCRT治疗, 63例对照组只接受了诱导化疗+CCRT治疗, 观察组在CRR和ORR上显著高于对照组, 并且OS和PFS也有所改善。Gao等^[45]比较两种诱导化疗方案, 观察组使用NTZ+PF(顺铂+氟尿嘧啶)方案, 对照组使用TPF方案, 研究结果显示观察组的ORR和DCR明显优于对照组。综上, TPF诱导化疗加上IMRT和NTZ的方案在疗效上优于不联合NTZ的对照方案, 可有效提高客观有效率和5年无进展生存率, 安全性良好, 因此推荐作为局部晚期鼻咽癌的一线治疗方案; 对于TP联合NTZ诱导化疗的方案, 即使TP单独作诱导化疗仍存在争议, 但该研究表明, 与NTZ联合作为诱导化疗能够有效改善鼻咽癌患者的预后, 具有可行性。然而, 这些发现是基于回顾性研究的结果, 未来需要通过前瞻性随机对照试验来进一步证实。

Song等^[46]回顾性研究中, 对比三种不同治疗策略在头颈癌治疗中的疗效: A组(120例)接受了TPF诱导化疗加上CCRT; B组(30例)在诱导化疗期间开始使用NTZ; C组(30例)在放疗期间开始使用NTZ。随访61.4个月后, 加入NTZ的方案提高了患者的生存率且未增加不良反应。当前, 对于接受诱导化疗+抗EGFR单克隆抗体治疗后的局部晚期鼻咽癌患者, 目前尚未有具体治疗策略的数据报道。为此, Yuan等^[47]在2022年发起了一项多中心、开放标签、单臂、前瞻性的II期临床试验, 预计于2025年底完成。

3.3 尼妥珠单抗在局部进展及转移性晚期鼻咽癌中的进展

对于有远处淋巴结转移的鼻咽癌患者, 目前NCCN肿瘤学临床实践指南推荐, 同步放疗加或不加辅助化疗作为II~IV期鼻咽癌的标准治疗^[48]。晚期鼻咽癌患者接受姑息性化疗时, 与EGFR抗体联用似乎能带来益处。2019年, Chen等^[49]研究显示, 203例患者接受EGFR抗体和姑息性化疗联合治疗, 对照组仅接受姑息性化疗(TPF/TP/PF/GP(吉西他滨+顺铂/奈达铂/卡铂))。经过34.3个月的平均随访, 联合治疗组在1年、3年、5年的PFS和OS的比例均较高, 表明EGFR抗体联合化疗可能有助于提高晚期鼻咽癌患者的生存率($P=0.01$)。2023年Lu等^[50]开展了一项具有大规模样本和长期随访的回顾性研究, 运用了1:1倾向评分匹配法(PSM)来保证两组间的基线特征一致。试验组包括381例患者, 接受了CCRT联合尼妥珠单抗(NTZ, 每周

100 mg, 共7周)的治疗方案, 对照组仅接受CCRT, 包括IMRT和PF化疗方案(顺铂, 30 g/m², 1~3 d, 氟尿嘧啶2 000 mg/m², 5 d, 以上连续2~3疗程)。研究结果显示, 试验组相较于对照组, 3年OS(81.6% vs. 75.0%)、DFS(74.0% vs. 69.7%)、RFS(85.6% vs. 88.3%)和DMFS(84.1% vs. 77.8%)方面均展现出显著的优势, 并且两组在OS、DFS和DMFS方面的差异均具有统计学意义($P<0.05$)。该研究表明, 对于N1~N3期鼻咽癌伴有淋巴结转移的患者, 在同步放化疗中加入尼妥珠单抗可能会带来额外的生存益处。Zhu等^[51]回顾性研究指出, 在治疗转移性鼻咽癌的过程中, NTZ与化疗TP方案相结合的方法, 相较于仅使用化疗, 能显著地延长患者的中位OS(48.6月 vs. 25.6月, $P=0.017$)。尽管在PFS方面, 两组之间的差异并不显著($P=0.424$), 但这一结果仍显示出联合治疗潜在的益处。在治疗选择方面, Fei等^[52]进行了一项NTZ在治疗局部进展期鼻咽癌中的成本与效果的研究, 依照PSM原则, 按1:2配对, 50例试验组接受诱导化疗+NTZ+CCRT, 100例对照组接受诱导化疗+CCRT, 中位随访45个月, 结果试验组3年OS(98.0% vs. 91.0%, $P=0.032$), 仅较对照组高7%。尽管晚期鼻咽癌患者在治疗中加入NTZ, 生存率有所提升, 但这种改善程度有限。进一步成本效益分析表明, 每额外提高1%的OS, 治疗成本约增加2 052美元。

综上, 尼妥珠单抗联合其他治疗方式在治疗局部进展和转移性NPC方面有助于改善患者预后且不良反应可控, 但由于其较高的经济成本以及没有显著的生存获益, 该研究建议在采用IC+CCRT方案时, 仅将NTZ推荐给高危险性鼻咽癌患者。

4 小结

上述研究结果概括了鼻咽癌治疗的一些最新进展和推荐方案, 需要注意的是, 这些推荐是基于回顾性研究结果, 而前瞻性研究的验证是非常必要的, 以确保这些治疗策略在广泛应用中的有效性和安全性。在考虑上述治疗方案时, 还应综合患者的具体情况, 包括疾病阶段、患者整体状况以及对治疗的耐受性等因素。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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] 王少明, 郑荣寿, 韩冰峰, 等. 2022年中国人群恶性肿瘤发病与死亡年龄特征分析[J]. *中国肿瘤*, 2024, 33(3): 165-174. [Wang SM, Zheng RS, Han BF, *et al.* Analysis of age characteristics of incidence and mortality of malignant tumors in the Chinese population in 2022[J]. *Zhongguo Zhong Liu*, 2024, 33(3): 165-174.]
- [3] Long Z, Wang W, Liu W, *et al.* Trend of nasopharyngeal carcinoma mortality and years of life lost in China and its provinces from 2005 to 2020[J]. *Int J Cancer*, 2022, 151(5): 684-691.
- [4] Kueh MTW, Rahim FF, Rashid A. Development and validation of the health belief model questionnaire to promote smoking cessation for nasopharyngeal cancer prevention: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(9): e057552.
- [5] 吕昀鸿, 林爱华. 鼻咽癌的危险因素研究进展[J]. *中国医院统计*, 2021, 28(2): 188-192. [Lv Yh, Lin Ah. Research progress on risk factors of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Zhongguo Yi Yuan Tong Ji*, 2021, 28(2): 188-192.]
- [6] Okekpa SI, SMN Mydin RB, Ganeson S, *et al.* The Association between Tea Consumption and Nasopharyngeal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(8): 2183-2187.
- [7] Feng XX, Wang MX, Li M, *et al.* Citrus fruit intake and the risk of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2019, 28(4): 783-792.
- [8] Guan S, Wei J, Huang L, *et al.* Chemotherapy and chemo-resistance in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 207: 112758.
- [9] 康敏. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2022版)[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(9): 611-622. [Kang M. Chinese Nasopharyngeal Carcinoma Radiotherapy Guidelines (2022 Edition)[J]. *Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi*, 2022, 29(9): 611-622.]
- [10] Bossi P, Chan AT, Licitra L, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(4): 452-465.
- [11] Xiao XT, Wu YS, Chen YP, *et al.* Patterns and prognosis of regional recurrence in nasopharyngeal carcinoma after intensity-modulated radiotherapy[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(2): 1399-1408.
- [12] Tang LL, Chen YP, Chen CB, *et al.* The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(11): 1195-1227.
- [13] Lee AWM, Ng WT, Chan JYW, *et al.* Management of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 79: 101890.
- [14] 丁锴, 陈仁杰. 鼻咽癌的治疗进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(6): 921-926. [Ding K, Chen RJ. Treatment advances in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Nanjing Yi Ke Da Xue Xue Bao (Zi Ran Ke Xue Ban)*, 2021, 41(6): 921-926.]
- [15] 张斌, 莫运燕. 局部晚期及复发或转移鼻咽癌的治疗进展[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(17): 192-195. [Zhang B, Mo YY. Treatment advances in locally advanced, recurrent, or metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lin Chuang Yi Xue Yan Jiu Yu Shi Jian*, 2022, 7(17): 192-195.]
- [16] 许艳芳, 王振国, 王倩倩. 局部晚期鼻咽癌的治疗研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(14): 2642-2646. [Xu YF, Wang ZG, Wang QQ. Research progress on the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Xian Dai Zhong Liu Yi Xue*, 2022, 30(14): 2642-2646.]
- [17] Liang R, Yang L, Zhu X. Nimotuzumab, an Anti-EGFR Monoclonal Antibody, in the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma[J]. *Cancer Control*, 2021, 28: 1073274821989301.
- [18] Hong X, Wang G, Xu G, *et al.* Prognostic value of EGFR and p-EGFR in nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(3): e28507.
- [19] Chen X, Liang R, Zhu X. Anti-EGFR therapies in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110649.
- [20] Kyrodimos E, Chrysovergis A, Mastronikolis N, *et al.* Targeting EGFR in nasopharyngeal carcinoma[J]. *J BUON*, 2021, 26(3): 759-761.
- [21] Rivera F, Vega-Villegas ME, Lopez-Brea, MF, *et al.* Current situation of Panitumumab, Matuzumab, Nimotuzumab and Zalutumumab[J]. *Acta Oncol*, 2008, 47(1): 9-19.
- [22] Boland WK, Bebb G. Nimotuzumab: a novel anti-EGFR monoclonal antibody that retains anti-EGFR activity while minimizing skin toxicity[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2009, 9(9): 1199-1206.
- [23] Ramakrishnan MS, Eswaraiah A, Crombet T, *et al.* Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin[J]. *MAbs*, 2009, 1(1): 41-48.
- [24] Sánchez Y, Concepción ML, Amador Y, *et al.* Nimotuzumab Concurrent with Gemcitabine as First-Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2023, 2023: 1496072.
- [25] Si X, Wu S, Wang H, *et al.* Nimotuzumab combined with chemotherapy as first-line treatment for advanced lung squamous cell carcinoma[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(8): 1056-1061.
- [26] Crombet Ramos T, Mestre Fernández B, Mazonra Herrera Z, *et al.* Nimotuzumab for Patients With Inoperable Cancer of the Head and Neck[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 817.
- [27] González Fernández S, Amador García Y, Boris Porras L. G, *et al.* Nimotuzumab in the Treatment of Inoperable Esophageal Tumors of Epithelial Origin[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 4128946.
- [28] 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.
- [29] Qin S, Li J, Bai Y, *et al.* Nimotuzumab Plus Gemcitabine for K-Ras Wild-Type Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(33): 5163-5173.
- [30] Fleischhack G, Massimino M, Warmuth-Metz M, *et al.* Nimotuzumab and radiotherapy for treatment of newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a phase III clinical study[J]. *J Neurooncol*, 2019, 143(1): 107-113.
- [31] Juarez-Vignon Whaley JJ, Afkhami M, Sampath S, *et al.* Early

- Stage and Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Treatment from Present to Future: Where Are We and Where Are We Going?[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2023, 24(7): 845-866.
- [32] Chen YP, Ismaila N, Chua MLK, *et al*. Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVa Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7): 840-859.
- [33] Zong JF, Liang QD, Lu QJ, *et al*. Comparison of radiotherapy combined with nimotuzumab vs. chemoradiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1274.
- [34] Cai Z, Chen D, Qiu W, *et al*. Concurrent chemoradiotherapy combined with nimotuzumab in stage III-IVa nasopharyngeal carcinoma: a retrospective analysis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(6): 2327-2344.
- [35] Wang L, Zhuang H, Xu X, *et al*. Efficacy and survival analysis of nimotuzumab combined with concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1129649.
- [36] 徐洪波, 张亚军, 黄志飞, 等. 同步放化疗联合尼妥珠单抗治疗局部晚期鼻咽癌患者的近期疗效和毒副反应分析[J]. *中华全科医学*, 2024, 22(2): 206-208. [Xu HB, Zhang YJ, Huang ZF, *et al*. Analysis of short-term efficacy and toxic side effects of concurrent chemoradiotherapy combined with nimotuzumab in the treatment of patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Zhonghua Quan Ke Yi Xue*, 2024, 22(2): 206-208.]
- [37] Sun Y, Wang Y, Guan L. A systematic analysis in efficacy and safety of nimotuzumab combined with chemoradiotherapy in treatment of advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2023, 280(3): 1183-1190.
- [38] 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.
- [39] Wang ZQ, Mei Q, Li JB, *et al*. The long-term survival of patients with III-IVb stage nasopharyngeal carcinoma treated with IMRT with or without Nimotuzumab: a propensity score-matched analysis[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1122.
- [40] 吕科友, 刘肃静, 李红伟, 等. 尼妥珠单抗联合TP方案诱导化疗并序贯同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效、不良反应及预后因素[J]. *滨州医学院学报*, 2022, 45(1): 9-13. [Lyu KY, Liu SJ, Li HW, *et al*. Efficacy, adverse reactions, and prognostic factors of nimotuzumab combined with TP regimen induction chemotherapy followed by sequential concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Binzhou Yi Xue Yuan Xue Bao*, 2022, 45(1): 9-13.]
- [41] Luan W, Yuan H, Hou W, *et al*. Improvement and prognosis analysis of nimotuzumab combined with TP regimen induction chemotherapy and sequential concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(8): 5630-5640.
- [42] 宋娟, 孙轶, 廖加群, 等. 尼妥珠单抗联合TP方案诱导化疗并序贯同期放化疗对EGFR阳性局部晚期鼻咽癌的近期疗效[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(6): 623-628. [Song J, Sun Y, Liao JQ, *et al*. Short-term efficacy of nimotuzumab combined with TP regimen induction chemotherapy followed by sequential concurrent chemoradiotherapy in EGFR-positive locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Jiefangjun Yi Xue Za Zhi*, 2024, 49(6): 623-628.]
- [43] Yang Z, Zuo Q, Liu R, *et al*. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy with or without nimotuzumab in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 1140.
- [44] Jiang D, Cao J, Guo L, *et al*. Induction chemotherapy with sequential nimotuzumab plus concurrent chemoradiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: A retrospective real-world study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(4): e32732.
- [45] Gao M, Yuan T, Zhang F. Effect of nimotuzumab and PF induction chemotherapy combined with concurrent chemoradiotherapy in treating locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *J BUON*, 2021, 26(1): 116-123.
- [46] Song X, Wang S, Li J, *et al*. Induction chemotherapy plus nimotuzumab followed by concurrent chemoradiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Arch Med Sci*, 2021, 17(5): 1317-1324.
- [47] Yuan JJ, Ding JW, Li JW, *et al*. Nimotuzumab plus induction chemotherapy followed by radiotherapy/concurrent chemoradiotherapy plus nimotuzumab for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: protocol of a multicentre, open-label, single-arm, prospective phase II trial [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(8): e051594.
- [48] Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, *et al*. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5): 479-490.
- [49] Chen C, Zhou Y, Zhang X, *et al*. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody plus palliative chemotherapy as a first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(5): 1721-1732.
- [50] Lu J, Wei J, Xiao X, *et al*. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy combined with nimotuzumab in the treatment of nasopharyngeal carcinoma with cervical lymph node metastasis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2023, 280(5): 2479-2488.
- [51] Zhu Y, Yang S, Zhou S, *et al*. Nimotuzumab plus platinum-based chemotherapy versus platinum-based chemotherapy alone in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920953738.
- [52] Fei Z, Xu T, Li M, *et al*. Effectiveness and cost-effectiveness analysis of nimotuzumab for the radiotherapy of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1): 230.

[编辑: 邱颖慧; 校对: 黄园玲]

作者贡献:

梁天赐: 归纳文献及文章撰写

赵悦、宋陈晨、张超贻、陈晨、李俏苒: 查阅文献

戎彪学: 文章选题、指导及修改