

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.03.019

头颈部肿瘤靶向治疗的研究进展

Research of targeted therapy in head and neck cancer

马岩¹, 孙磊¹, 于雷¹, 于洋², 池琦³, 贾晓晶¹ (1. 吉林大学第二医院 放疗科, 吉林 长春 130041; 2. 吉林大学基础医学院 药理学系, 吉林 长春 130021; 3. 吉林大学第二医院 影像科, 吉林 长春 130041)

[摘要] 近年来,放疗、化疗及手术联合治疗成为了头颈部鳞癌的主要治疗手段。然而,由放化疗带来的毒性作用不可避免地影响了治疗的依从性。分子靶向治疗作为一种新的生物治疗模式,在治疗头颈部肿瘤方面具有毒性作用小的特点,越来越受到关注。头颈部肿瘤的靶向治疗药物主要包括西妥昔单抗和贝伐单抗等,目前西妥昔单抗等靶向治疗药物已被 FDA 批准用于头颈部鳞癌的治疗。本文以西妥昔单抗和贝伐单抗为主,同时介绍一些正处于研究中的靶向治疗药物,探讨靶向药物在头颈部肿瘤治疗中的应用和进展。

[关键词] 头颈部肿瘤;头颈部鳞癌;分子靶向治疗

[中图分类号] R739.91; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)03-0342-06

头颈部肿瘤(head and neck cancer, HNC)是世界第五大肿瘤,在欧美占全部恶性肿瘤的10%以下,在我国则较为多见。组织类型以头颈部鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)为主^[1]。头颈部肿瘤以往主要以手术及放疗、化疗单独或联合治疗为主,但手术和放化疗并不能起到满意的治疗效果^[2];且放化疗后局部复发和远处转移患者的中位总生存期只有6~8个月,也是头颈部肿瘤治疗过程中的棘手问题^[3]。靶向治疗是生物治疗的一种,靶向治疗的引入无疑为头颈部肿瘤治疗带来了新的活力。头颈部肿瘤的靶向治疗药物根据不同的作用机制,主要有^[4]:(1)表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的单克隆抗体:西妥昔单抗(cetuximab, C225),帕尼单抗(panitumumab), zalutumumab, 尼妥珠单抗(nimotuzumab);(2)表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂:吉非替尼(gefitinib), 厄洛替尼(erlotinib), 拉帕替尼(lapatinib), afatinib, dacomitinib;(3)血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)抑制剂:贝伐单抗(bevacizumab), 索拉非尼(sorafenib), 舒尼替尼(sunitinib), 凡德他尼(vandetanib);(4)其它靶向治疗药物:如蛋白酶体抑制剂硼替佐米(bortezomib)、组蛋白乙酰化抑制剂伏立诺他(vorinostat)、Auraro 激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂等。目前,一些靶向药物如 C225 已被批准应用于临床,另一些则处于临床试验中。批准上市的靶向治疗药物主要有 C225 和贝伐单抗等,其中对 C225 的研究较多。本文以 C225 和贝伐

单抗为主,同时介绍一些正处于研究中的靶向治疗药物,探讨靶向药物在头颈部肿瘤治疗中的应用和进展。

1 EGFR 单抗 C225 对头颈部肿瘤的治疗

1.1 EGFR 的生物学特性

表皮生长因子受体(EGFR)是一种具有酪氨酸酶活性的膜蛋白,是研究最多的酪氨酸激酶。其分子量为152 000,含有1186个氨基酸残基,由四条多肽链组成,包括两条相同的重链(C链)和两条相同的轻链(J链)。其中,重链包括449个氨基酸残基,轻链包括214个氨基酸残基。两条重链与两条轻链通过共价键结合和非共价键结合。每条轻链和重链分别包括一个和两个N糖基化的连续序列。重链的N末端残基为焦谷氨酸,其中含有32个半胱氨酸,分为胞内区、胞外区、跨膜区3部分。EGFR参与的膜受体信号转导途径较为复杂,目前尚不十分明确,已报道的EGFR参与的信号转导途径有200多种,研究较明确的途径主要有Ras-Raf-MAPK途径、PI3K-PKC-IKK途径和JAK-STAT途径三种。EGFR的信号转导异常和EGFR的过表达肿瘤的产生

[基金项目] 吉林大学青年科研基金资助项目(No. 201103051)。Project supported by the Youth Scientific Research Foundation of Jilin University (No. 201103051)

[作者简介] 马岩(1987-),男,黑龙江省大庆市人,硕士生,主要从事肿瘤治疗的研究工作。E-mail: jiminysswm@163.com

[通信作者] 贾晓晶(Jia Xiaojing, corresponding author), E-mail: jiaxiaojing@yahoo.com.cn

生与进展及预后关系密切。有资料^[5-7]表明,头颈部肿瘤患者的 EGFR 表达率在 80% ~ 90% 之间,与头颈部肿瘤的局部控制率、无病生存期和远处转移率有关。是 HNSCC 预后不良的因素之一。

1.2 C225 治疗头颈部肿瘤的有效性

表皮生长因子受体抑制剂 C225 是一种特异性阻断表皮生长因子(EGF)单克隆抗体,其抗肿瘤的机制主要是与 EGFR 的胞外激酶特异性结合,阻断与 EGFR 有关的细胞信号传导通路,从而起到抑制肿瘤细胞生长,诱导肿瘤细胞凋亡的作用。C225 具体的抗肿瘤机制可能与以下几个方面有关:(1)细胞周期调节作用:C225 可使处于分裂状态的肿瘤细胞出现 G₁ 期阻滞,诱导肿瘤细胞凋亡^[8-10]。(2)抑制血管生成:C225 可抑制新生血管的形成,同时可减少肿瘤微血管的数量,干扰已生成的血管向肿瘤内部生长^[11-12]。(3)抑制肿瘤细胞的浸润和转移^[11-12]。(4)C225 介导的抗体依赖细胞毒作用:C225 通过引起抗体依赖的细胞毒作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC),增强免疫细胞的细胞毒作用,间接起到抗肿瘤作用^[13-14]。

与单纯放疗相比,在不增加毒性作用的前提下,放疗联合 C225 治疗晚期头颈部肿瘤患者更为有效。2001 年,Robert 等^[15]的研究表明,在对头颈部鳞癌患者进行常规分割放疗(conventionally fractionated RT)[DT:70 Gy, 2 Gy/(F·d)]和超分割放疗(hyperfractionated RT)[DT:76.8 Gy, 1.2 Gy/(F·2 d)]时,给予 C225 的安全剂量为负荷剂量(loading dose)400 mg/m²(或 500 mg/m²)及 250 mg/(m²·W)的维持剂量。2006 年,Bonner 等^[16]进行了一项随机研究,入组的 424 例局部晚期头颈部鳞癌患者有 213 例接受了单纯高剂量放疗,212 例患者在接受放疗的同时给予初始剂量为 400 mg/m² 的 C225,放疗过程中给予 250 mg/(m²·W)的 C225。结果与单纯放疗相比,在没有增加常见毒副作用的情况下,C225 联合高剂量放疗提高了局部晚期头颈部肿瘤患者的中位局控时间(median duration of locoregional control),中位总生存时间(median duration of overall survival),显著延长了无进展生存期(progression free survival, PFS),同时降低了病死率。此外,Curran 等^[17]进行的 III 期多中心临床试验以及 Bonner 等^[18]对其进行的 III 期临床试验及其 5 年总生存率的总结,都说明了 C225 联合放疗治疗头颈部鳞癌的有效性。

但是,相比于以顺铂为基础的放化疗联合治疗,目前仍没有明确证据显示 C225 联合放疗治疗晚期

HNSCC 上的优势。2011 年,Koutcher 等^[19]回顾性分析了两种不同治疗模式的疗效。入组的 174 例初诊头颈部鳞癌患者有 125 例接受了以顺铂为基础的放化疗,49 例接受了 C225 联合放疗。2 年的局部复发率(locoregional failure rate, LCR)分别为 5.7% 和 39.9%。2 年的无失败生存率(failure-free survival, FFS)分别为 87.4% 和 44.5%。总生存率(overall survival rates)分别为 92.8% 和 66.6%。同年,Ang 等^[20]发表了其进行的一项随机 III 期临床试验(RTOG 0552),入组的 960 例患者均为 III ~ IV 期头颈部鳞癌患者,444 例患者接受了放化疗,方案为:超分割放疗(DT:72 Gy; 1.7 Gy/F) + 两疗程顺铂(100 mg/m²)方案化疗。447 例患者在接受放化疗同时给予负荷剂量为 400 mg/m² 及 250 mg/(m²·W)的维持剂量的 C225, PFS 分别为 64.3% 和 63.4%, OS 分别为 79.7% 和 82.6%,均未显示出明显差别。Merlano 等^[21]完成的一项有关于 C225 联合放化疗治疗头颈部鳞癌的随机 II 期临床试验达到了较高的完全缓解率(complete remission, CR),入组的 45 例无远处转移的 III ~ IV 期头颈部鳞癌患者接受了 3 周期的顺铂[20 mg/(m²·d), 共 5 d]和 5-Fu 方案化疗及总剂量为 70 Gy 的常规放疗,同时给予每周同步 C225 治疗,其中 71% 的患者达到了 CR,但 71% 的患者出现了 3 级放射性皮炎。说明 C225 + 顺铂 + 5-Fu + 放疗的方案具有较高的 CR,但同时也不可避免的增加了治疗的毒副作用。2012 年,香港大学的 Ma 等^[22]发表了一项应用 C225 联合顺铂 + IMRT 治疗局部晚期鼻咽癌的 II 期试验,中位随访时间为 31.8 个月。入组 30 例患者在接受 IMRT 前给予 400 mg/(m²·W) C225,放疗过程中给予 250 mg/(m²·W)的 C225 及 30 mg/(m²·W)的顺铂治疗。2 年的 PFS 为 86.5%。但在试验中,87% 的患者出现了口腔黏膜反应,33% 的患者需要短期鼻饲。另有 20% 的患者出现了放射性皮炎,10% 的患者出现了 C225 相关的 3 级痤疮样皮疹(cetuximab-related acneiform rash)。此外, Walsh 等^[23]、Chew 等^[24]、Pryor 等^[25]对 C225 联合放疗对比放化疗毒副作用的研究也并未显示出 C225 联合放疗的优势。目前,对于局部复发/远处转移的头颈部肿瘤患者,标准的治疗方案仍为放化疗联合治疗。

综上所述,与单纯放疗相比,放疗 + C225 的治疗模式提高了 LC 和 OS,显示出了一定的优越性。C225 联合放化疗治疗晚期头颈部鳞癌是可行的,但联合治疗的有效性和安全性仍在研究中,以铂类为基础的放化疗仍是不适宜手术的晚期头颈部鳞癌患

者的标准治疗方案。

1.3 C225 治疗头颈部肿瘤的安全性

C225 的毒副作用主要分为两个方面, 一是 C225 本身的毒副作用; 二是 C225 与放化疗联合治疗时是否会加重放化疗的毒副作用, 降低患者对治疗的依从性。C225 的毒副作用主要有皮疹、疲倦、腹泻、恶心等, 少数严重不良反应包括输液反应、皮肤毒性(主要为痤疮样皮疹)等。C225 联合放化疗治疗晚期头颈部鳞癌的毒副作用研究结果则不尽相同, Bonner 等^[18]进行的 III 期临床试验结果表明, 与单纯放疗相比, C225 + 放疗的联合治疗模式并未显著增加除输液反应和痤疮样皮疹外的毒副作用。而随后其他一些有关于 C225 的临床实践中则并未完全支持 Bonner 的观点^[23-25]。C225 作为一种靶向治疗药物, 对其安全性的研究仍在进行中。但总体上, C225 联合放化疗治疗晚期头颈部鳞癌仍是可耐受的。

目前, C225 已经成为由美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品评审组织(The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA)批准上市的特异性针对 EGFR 的治疗 HNSCC 的 IgG1 单克隆抗体。C225 可联合放疗用于一线治疗局部/区域晚期 HNSCC 或 C225 单药二线治疗铂类药物化疗失败的复发/转移头颈部鳞癌。但 C225 的临床应用中仍存在一些有待于研究的问题, 如: (1) C225 的最佳用药剂量的方案, 是否需要根据人种、性别、年龄等因素对用药剂量进行调整。(2) C225 联合放化疗时 C225 与化疗药物的最佳用药时间、用药剂量的选择, 放疗的技术、总剂量、剂量分割模式的选择。(3) 明确具体哪些头颈部肿瘤患者适合应用 C225 等。(4) 如何降低应用 C225 治疗的费用, 减少病人负担等。

2 贝伐单抗对头颈部肿瘤治疗

2.1 贝伐单抗治疗头颈部肿瘤的有效性

血管生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种在头颈部鳞癌患者中过表达的血管生成调节因子。Krishna 等^[26]的研究表明, VEGF 在 67% 的鼻咽癌患者中过表达, 对于 EB 病毒阳性的鼻咽癌患者, VEGF 的过表达还与较高的局部复发率和死亡率有关。贝伐单抗是一种重组的人源化的单克隆抗体, 可与 VEGF 结合, 阻碍 VEGF 与其受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)在内皮细胞表面的相互作用, 从而抑制微血管生成并抑制肿瘤转移。2004 年, 贝伐单抗由 FDA

批准上市, 主要用于转移性结直肠癌和晚期非小细胞癌(NSCLC)的治疗。目前, 有关于贝伐单抗治疗 HSC 的研究仍在进行中, 但仍主要集中在贝伐单抗和放化疗联合治疗方面。Seiwert 等^[27]应用贝伐单抗联合放化疗治疗 43 例 HNC 患者的 I 期临床试验显示出了贝伐单抗的抗肿瘤活性。2012 年, 美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)的 Lee 等^[28]报道了为期 3 年的 II 期多机构临床试验(RTOG 0156), 入组的 46 例为 18 岁以上的 II B-IV B 期鼻咽癌患者, 联合治疗方案为 3 周期贝伐单抗(15 mg/kg) + 顺铂(100 mg/m²) + IMRT 联合治疗, 放疗结束后继续给予 3 周期[贝伐单抗(15 mg/kg) + 顺铂(80 mg/m²) + 氟尿嘧啶(1 000 mg/(m²·d), 共 4 d)]的联合治疗。中位随访期为 2.5 年, 2 年的局部无进展间隔(locregional progression-free interval)、无远处转移时间间隔(distant metastasis-free interval)、PFS、OS 为 83.7%、90.8%、74.7%、90.9%。结果表明贝伐单抗在治疗晚期头颈部鳞癌中的有效性。另外, 贝伐单抗联合其它靶向药物治疗 HNC 的研究也在进行中^[29-30]。

2.2 贝伐单抗治疗头颈部肿瘤的安全性

贝伐单抗常见的毒副作用主要有(1)心血管毒性: 充血性心力衰竭、高血压、出血、血栓;(2)肾脏毒性: 肾病综合征;(3)消化道反应: 胃肠道穿孔;(4)皮肤黏膜反应;(5)其他反应: 输液反应、骨髓抑制等。其中以高血压最为常见。出血则是贝伐单抗较为严重的毒副作用。另外, 再与化疗药物联合应用时还会显著增加胃肠道穿孔的可能性。但贝伐单抗作为一种 FDA 批准上市的 VEGF 单克隆抗体, 仍具有较高的安全性。

3 其他靶向药物头颈部肿瘤的治疗

3.1 除 C225 外的 EGFR 单克隆抗体

帕尼单抗、Zalutumumab 和尼妥珠单抗是除 C225 外作用于 EGFR 的三种单克隆抗体。帕尼单抗是一种完全人源化的单克隆抗体, 与 EGFR 具有高度的亲和性, 因帕尼单抗中不含鼠蛋白, 由此产生的输液反应等毒性反应相对较小, 目前已被批准用于治疗转移性结直肠癌的治疗。帕尼单抗在 HNSCC 中的应用仍处于研究中, Vermorken 等^[31]于今年发表了有关帕尼单抗联合化疗治疗复发/远处 HNSCC 的开放标签的大型 III 期随机试验, 入组的 657 例患者有 330 例接受了 6 周期的顺铂 + 氟尿嘧啶化疗(单纯化疗组), 具体方案为: 顺铂(100 mg/m², 每周期的第 1 天静脉给药, 3 周为 1 周期); 氟尿

嘧啶(1 000 mg/m²,每周期的第1~4天静脉给药,3周为1周期),327例(帕尼单抗组)在接受化疗的同时给予帕尼单抗治疗(9 mg/kg,每周期的第1天静脉给药,3周为1周期),帕尼单抗组和单纯化疗组的中位总生存期(median overall survival)为(11.1 vs 9.0 months),中位无病生存期(median progression-free survival)为(5.8 vs 4.6 months)。较单纯化疗组,帕尼单抗组出现更多的3~4级毒性反应,结果表明帕尼单抗联合化疗未提高转移/复发HNSCC患者的总生存率(overall survival),但提高了患者的无病生存期,并具有较好的耐受性。此外,Ver-morcken的研究还指出,帕尼单抗的应用并未改善HPV阳性HNSCC患者的预后。另外,Zalutumumab和尼妥珠单抗治疗头颈部肿瘤的疗效和安全性也在研究中^[32-34]。值得注意的是,2010年中国版NCCN头颈部肿瘤实践指南已将尼妥珠单抗作为联合放疗治疗鼻咽癌的方案之一。

3.2 EGFR酪氨酸激酶受体抑制剂

EGFR酪氨酸激酶受体抑制剂主要有吉非替尼和厄洛替尼两种,分别于2003年和2004年被FDA批准用于非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗。吉非替尼是一种苯胺奎那唑啉化合物(anilinoquinazoline),具有较强的EGFR酪氨酸激酶抑制作用,可对癌细胞的增殖、生长、存活的信号转导通路起阻断作用。厄洛替尼是一种I型人表皮生长因子受体/表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,厄洛替尼的抗肿瘤机制目前尚未完全明确。吉非替尼和厄洛替尼用法为口服,从而避免了输液反应的产生。但目前,吉非替尼和厄洛替尼在头颈部肿瘤的应用仍缺乏III期临床试验研究。对吉非替尼和厄洛替尼的临床试验也主要集中于与放化疗联合治疗晚期HNSCC和复发/转移HNSCC的疗效和安全性上^[35-37]。

3.3 Aurora激酶抑制剂

Aurora是一种和细胞有丝分裂有关的丝/苏氨酸蛋白激酶,包括Aurora A、Aurora B、Aurora C三种,在结构上具有高度的同源性,Aurora A、Aurora B在细胞有丝分裂中的作用明显,与恶性肿瘤关系密切。其中,Aurora A的基因被认为是一种原癌基因,在包括HNSCC在内的实体肿瘤中高表达,并影响放化疗的疗效。Aurora B是一种染色体过客蛋白(chromosomal passenger protein),和其他三种染色体过客蛋白即存活蛋白(survivin)、着丝粒内蛋白(inner centromere protein, INCENP)、Borealin共同构成染色体过客蛋白复合物(chromosomal passenger complex, CPC),具有促进细胞有丝分裂的作用,在多种

肿瘤细胞中均存在Aurora B的高表达。Aurora C也属于一种染色体过客蛋白,与Aurora B作用相似,存在于有丝分裂的细胞中。

Aurora激酶抑制剂根据药物化学结构的不同,可分为:喹唑啉类(如AZD1152)、吡啶啉类(如GSK1070916)、吡咯-吡啶类(如PHA-739358)、苯并咪唑类(如BI811283)、嘧啶环类(如CYC-116)等。目前大部分的Aurora激酶抑制剂仍处于I、II期临床试验中。其中,barasertib(AZD1152)为第一个进入临床研究的选择性Aurora B激酶抑制剂,AZD1152为磷酸吡啶氨基喹唑啉前体药物,在血浆中可以转化成可以穿过细胞膜的barasertib-羟基喹唑啉吡啶酰基苯胺(barasertib-hQPA)。相关研究证实,AZD1152对许多实体瘤具有抑制作用,目前对AZD1152的研究则主要集中在用药剂量和耐受性上。纪念斯隆-凯特琳癌症中心的Schwartz等^[38]近期发表了一项有关AZD1152治疗实体瘤最大耐受剂量(maximum-tolerated dose, MTD)的I期临床试验,入组的35例患者被随机分成了两个给药组,其中48h连续静滴的MTD为150 mg(14 d/次;28 d为1周期),两个2h连续静滴的MTD为220 mg(第1、2、15、16天给药;28 d为1周期),其中34%患者出现了3级以上中性粒细胞减少,未见客观肿瘤反应出现。结果显示出了AZD1152治疗实体瘤的良好耐受性。

3.4 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂

细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)是调控细胞周期进程的关键蛋白,当CDKs在调控细胞周期的过程中出现异常时,就会导致肿瘤的发生。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂具有抑制CDKs的作用,从而从细胞周期层面上起到抑制肿瘤细胞增殖的作用。早在1998年,Patel等就发现细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂夫拉平度对HNSCC细胞具有抗肿瘤活性。目前,包括SNS-032和7-hydroxystaurosporine(UCN-01)在内的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂正处于研究中^[39-40],但主要集中在血液系统肿瘤方面,在HNSCC方面的研究仍需进一步阐明。

3.5 多靶点靶向抗肿瘤药物

多靶点的靶向治疗药物(如索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼等)治疗HNC的研究也在不断进行中,以II期临床试验为主^[41-43]。索拉非尼具有双重抗肿瘤作用,一方面可抑制RAF/MEK/ERK信号转导通路;另一方面可抑制VEGFR和血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor,

PDGF)阻断肿瘤新生血管生成,直接或间接抑制肿瘤生长。索拉非尼已被FDA批准用于晚期肾细胞癌的治疗。Williamson等^[41]进行的Ⅱ期临床试验中,41例局部晚期/远处转移HNSCC患者在应用索拉非尼治疗后的中位PFS和OS分别为4个月和9个月;试验中出现的毒性反应较轻,但却显示出了索拉非尼良好的耐受性。

4 结 语

头颈部肿瘤是指颅底至锁骨上、颈椎前这一解剖范围内的所有肿瘤,包括头面部软组织、耳鼻喉、口腔、涎腺、颈部软组织、甲状腺等部位的恶性肿瘤,不包括颅内、颈椎及眼内的恶性疾病。以往的手术、放疗和化疗单一或联合的治疗模式无疑取得了一定的疗效,但治疗过程中造成的组织损伤、器官功能丧失等相关副作用也给患者带来了不小的痛苦。因此,头颈部肿瘤传统治疗模式的局限已成为包括靶向治疗在内新的治疗模式研究的推动力。靶向治疗与传统放化疗联合治疗以及多种靶向药物的联合应用的研究成果使得有效性和安全性(耐受性)两个以往相互矛盾的因素不再那么对立,为提高肿瘤患者生存质量的目标带来了新的途径。诚然靶向治疗显然已经成为头颈部肿瘤治疗的选择之一。但肿瘤靶向治疗研究起步较晚,有关靶向药物治疗头颈部肿瘤的有效性和安全性仍有待于进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Forastiere A, Koch W, Trotti A, et al. Head and neck cancer [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(26): 1890-1900.
- [2] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009, 718-719.
- [3] Cohen EE, Lingen MW, Vokes EE, et al. The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9): 1743-1752.
- [4] Dorsey K, Agulnik M. Promising new molecular targeted therapies in head and neck cancer [J]. *Drugs*, 2013, 73(4): 315-325.
- [5] Grandis JR, Tweardy DJ. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer [J]. *Cancer Res*, 1993, 53(15): 3579-3584.
- [6] Dassonville O, Formento JL, Francoual M, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract [J]. *Cancer J Clin Oncol*, 1993, 11(10): 1873-1878.
- [7] Ang KK, Andratschke NH, Milas L. Epidermal growth factor receptor and response of head-and-neck carcinoma to therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(3): 959-965.
- [8] Peng D, Fan Z, Lu Y, et al. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 225 up-regulates p27KIP1 and induces G1 arrest in prostatic cancer cell line DU 145 [J]. *Cancer Res*, 1996, 56(16): 3666-3669.
- [9] Wu X, Rubin M, Fan Z, et al. Involvement of p27KIP1 in G1 arrest mediated by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody [J]. *Oncogene*, 1996, 12(7): 1397-1403.
- [10] Liu B, Fang M, Lu Y, et al. Fibroblast growth factor and insulin-like growth factor differentially modulate the apoptosis and G1 arrest induced by anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody [J]. *Oncogene*, 2001, 20(15): 1913-1922.
- [11] Huang SM, Li J, Harari PM. Molecular inhibition of angiogenesis and metastatic potential in human squamous cell carcinomas after epidermal growth factor receptor blockade [J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1(7): 507-514.
- [12] Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(2): 257-265.
- [13] Kurai J, Chikumi H, Hashimoto K. Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by cetuximab against lung cancer cell lines [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(5): 1552-1561.
- [14] Specenier P, Vermorken JB. Cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Expert Rev Anti-cancer Ther*, 2011, 11(4): 511-524.
- [15] Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(13): 3234-3243.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. 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.
- [19] 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.
- [20] Ang KK, Zhang QE, Rosenthal DI, et al. A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinomas (HNC) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(Suppl): Abstr 5500.
- [21] Merlano M, Russi E, Benasso M, et al. Cisplatin-based chemoradiation plus cetuximab in locally advanced head and neck cancer: A phase II clinical study [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(3): 712-717.
- [22] Ma BB, Kam MK, Leung SF, et al. A phase II study of concur-

- rent cetuximab-cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(5): 1287-1292.
- [23] 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 (LAHNSCC) [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 98 98(1): 38-41.
- [24] Chew A, Hay J, Laskin JJ, et al. Toxicity in combined modality treatment of HNSCC: Cisplatin versus cetuximab [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 Suppl: Abstr 5526.
- [25] Pryor DI, Porceddu SV, Burmeister BH, et al. Enhanced toxicity with concurrent cetuximab and radiotherapy in head and neck cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 90(2): 172-176.
- [26] Krishna SM, James S, Balaran P. Expression of VEGF as prognostic factor in primary nasopharyngeal cancer and its relation to EBV status [J]. *Virus Res*, 2006, 115: 85-90.
- [27] Seiwert TY, Haraf DJ, Cohen EE, et al. Phase I study of bevacizumab added to fluorouracil- and hydroxyurea-based concomitant chemoradiotherapy for poor-prognosis head and neck cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(10): 1732-1741.
- [28] Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): A phase 2 multi-institutional trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): 172-180.
- [29] Yoo DS, Kirkpatrick JP, Craciunescu O, et al. Prospective trial of synchronous bevacizumab, erlotinib, and concurrent chemoradiation in locally advanced head and neck cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(5): 1404-1414.
- [30] Hainsworth JD, Spigel DR, Greco FA, et al. Combined modality treatment with chemotherapy, radiation therapy, bevacizumab, and erlotinib in patients with locally advanced squamous carcinoma of the head and neck [J]. *Cancer J*, 2011, 17(5): 267-272.
- [31] Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): An open-label phase 3 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(8): 697-710.
- [32] Capdevila J, Elez E, Macarulla T, et al. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer treatment [J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(4): 354-363.
- [33] Meng J, Gu QP, Meng QF, et al. Efficacy of nimotuzumab combined with docetaxel-cisplatin-fluorouracil regimen in treatment of advanced oral carcinoma [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 68(1): 181-184.
- [34] Schick U, Gujral DM, Richards TM, et al. Zalutumumab in head and neck cancer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12: 119-225.
- [35] Sharafinski ME, Ferris RL, Ferrone S, Grandis JR. Epidermal growth factor receptor targeted therapy of squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Head Neck*, 2010, 32(10): 1412-1421.
- [36] Giusti RM, Cohen MH, Keegan P, et al. FDA review of a panitumumab (Vectibix) clinical trial for first-line treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *Oncologist*, 2009, 14(3): 284-290.
- [37] Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(11): 1864-1871.
- [38] Schwartz GK, Carvajal RD, Midgley R, et al. Phase I study of barasertib (AZD1152), a selective inhibitor of Aurora B kinase, in patients with advanced solid tumors [J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(2): 370-380.
- [39] Meng H, Jin Y, Liu H, et al. SNS-032 inhibits mTORC1/mTORC2 activity in acute myeloid leukemia cells and has synergistic activity with p-e-rifosine against Akt [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6: 18-31.
- [40] Gojo I, Perl A, Luger S, et al. Phase I study of UCN-01 and perifosine in patients with relapsed and refractory acute leukemias and high-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(5): 1217-1227.
- [41] Williamson SK, Moon J, Huang CH, et al. Phase II evaluation of sorafenib in advanced and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group Study S0420 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20): 3330-3335.
- [42] Del Campo JM, Hitt R, Sebastian P, et al. Effects of lapatinib monotherapy: Results of a randomised phase II study in therapy-naive patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(5): 618-627.
- [43] Ledermann JA, Hackshaw A, Kaye S, et al. Randomized phase II placebo-controlled trial of maintenance therapy using the oral triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 after chemotherapy for relapsed ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(28): 3798-804.

[收稿日期] 2014 - 02 - 26

[修回日期] 2014 - 05 - 05

[本文编辑] 阮芳铭, 韩丹

《 中国肿瘤生物治疗杂志 》 欢迎投稿、欢迎订阅