

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.05.018

· 临床研究 ·

## 长疗程尼妥珠单抗联合放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的可行性

王方正<sup>a,b</sup>, 蒋春儿<sup>c</sup>, 叶智敏<sup>a,b</sup>, 孙权权<sup>a,b</sup>, 闫凤琴<sup>a,b</sup>, 王磊<sup>a,b</sup>, 秦卫丰<sup>a,b</sup>, 李斌<sup>a,b</sup>, 胡福军<sup>a,b</sup>, 傅真富<sup>a,b</sup> (浙江省肿瘤医院 a. 放疗科; b. 浙江省放射治疗学重点实验室; c. 乳腺外科, 浙江 杭州 310022)

**[摘要]** **目的:** 评价长疗程尼妥珠单抗(nimotuzumab)联合调强放疗和化疗治疗局部晚期鼻咽癌有效性和安全性。**方法:** 分析从2008年11月至2014年3月在浙江省肿瘤医院39例确诊为Ⅲ-Ⅳ期鼻咽癌患者,其中男性29例,女性10例;Ⅲ期20例,Ⅳa期14例,Ⅳb期5例。患者接受长疗程尼妥珠单抗联合调强放、化疗,尼妥珠单抗200 mg/次,1次/周,所有患者治疗9~18周。观察长疗程尼妥珠单抗联合调强放、化疗的疗效及毒副作用,参考RTOG标准分析患者急、慢性毒副作用;采用Kaplan-Meier方法、Log-rank法检验分析生存情况。**结果:** 所有患者接受9周期以上尼妥珠单抗联合调强放、化疗的治疗后,中位随访时间46月(22~86个月),3年无局部复发生存率(LRFS)、无区域复发生存率(RRFS)、无远处转移生存率(DMFS)、PFS和OS分别为92.1%、89.7%、82.5%、77.6%和86.8%。单因素分析显示临床分期和新辅助化疗周期对生存率重要影响(3年DMFSⅢ、Ⅳ期分别为100.0%和63.2% ( $P < 0.01$ ); 3年LRFS1~2周期、3~4周期分别为75.0%和96.8% ( $P < 0.05$ )。 **结论:** 长疗程尼妥珠单抗联合调强放疗、化疗提高局部晚期鼻咽癌的疗效,并不增加毒、副作用,其远期疗效有待于长期随访结果。

**[关键词]** 鼻咽癌肿瘤;调强放疗;调强化疗;尼妥珠单抗;预后

**[中图分类号]** R392-33, R735.7

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2016)05-0692-06

## Feasibility of nimotuzumab combined with radiotherapy and chemotherapy for long-term in the treatment of patients with local advanced nasopharyngeal carcinoma

WANG Fangzheng<sup>a,b</sup>, JIANG Chuner<sup>c</sup>, YE Zhimin<sup>a,b</sup>, SUN Quanquan<sup>a,b</sup>, YAN Fengqin<sup>a,b</sup>, WANG Lei<sup>a,b</sup>, QIN Weifeng<sup>a,b</sup>, LI Bin<sup>a,b</sup>, HU Fujun<sup>a,b</sup>, FU Zhenfu<sup>a,b</sup> (a. Department of Radiation Oncology; b. Zhejiang Key Laboratory of Radiotherapy; c. Department of Breast Surgery, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, 310022, Zhejiang, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of nimotuzumab combined with intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy (IMRT) for long-term in treatment of the patients with local advanced nasopharyngeal carcinoma. **Methods:** Thirty nine patients who diagnosed as Ⅲ-Ⅳ stages nasopharyngeal carcinoma in the Zhejiang Cancer Hospital during November, 2008 to March, 2014 were analyzed, among them 29 cases are male and 10 cases female, 20 cases are at Ⅲ stage, 14 cases at Ⅳ a stage and 5 cases at Ⅳ b stage. All the patients received a long-term treatment of nimotuzumab (200 mg at a time, one time per week) combined with IMRT for 9-18 weeks. Curative efficacy and toxic side effects of the long-term treatment of nimotuzumab combined with IMRT were observed, as well as the acute and chronic toxic side effects of the patients were analyzed according to the criteria of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Accumulated survival rates of the patients were calculated and analyzed by Kaplan-Meier method and Log-rank test. **Results:** With a median follow-up period of 46 months (22-86 months), after the long-term treatment of nimotuzumab combined with IMRT for more than nine months local recurrence free survival rate (LRFS), regional recurrence free survival rate (RRFS), distant metastasis free survival rate (DMFS), progression free survival rate (PFS) and overall survival rate

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年项目(No. 81502647)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 81502647)

**[作者简介]** 王方正(1976-),男,安徽马鞍山人,硕士,副主任医师,从事头颈部恶性肿瘤的放射治疗研究工作,E-mail: wangfz76@126.com

**[通信作者]** 傅真富(FU Zhenfu, corresponding author), E-mail: fzf1000@126.com

( OS ) for three years of all the patients were 92.1% , 89.7% , 82.5% , 77.6% and 86.8% respectively. Univariate analysis showed that clinical stages and cycle of new adjuvant chemotherapy have key effect on the survival rates , DMFS for three years of the patients at III stage and IV stage were 100.0% and 63.2% respectively (  $P < 0.01$  ) , LRFS for three years of the patients received the treatment 1-2 cycles and 3-4 cycles 75.0% and 96.8% respectively (  $P < 0.05$  ). **Conclusion:** The long-term treatment of nimotuzumab combined with intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy could improve curative efficacy of the patients with local advanced nasopharyngeal carcinoma , but not increase toxic side effect. However long-term curative efficacy of the treatment might wait on results of follow up for a long period.

[ **Key words** ] nasopharyngeal carcinoma ; intensity-modulated radiotherapy ; intensity-modulated chemotherapy ; nimotuzumab ; prognosis

[ Chin J Cancer Biother, 2016, 23( 5 ): 692-697. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.05.019 ]

鼻咽癌是中国南方高发的恶性肿瘤之一<sup>[1-2]</sup>,放疗是其首选治疗手段。Meta 分析结果<sup>[3]</sup>显示,放疗联合化疗并发症降低 18%、5 年生存率提高 4%~6%。同步放化疗是局部晚期鼻咽癌的标准治疗方案,明显提高患者总生存率<sup>[4]</sup>。在调强放疗的时代,同步放化疗获益并不明确。因此,临床需要新的药物增加放化疗的疗效。EGFR 是癌基因 *c-erbB1* 的表达产物,广泛存在哺乳动物正常上皮细胞表面,在细胞周期、血管发生、细胞增殖、分化和存活方面发挥作用。许多肿瘤细胞存在 EGFR 过表达(如结肠癌、头颈部鳞癌、非小细胞肺癌等)。EGFR 过表达是不良预后因素,与肿瘤侵袭性强、放化疗抵抗等相关<sup>[5-8]</sup>。尼妥珠单抗(nimotuzumab)是高度人源化的抗 EGFR 单抗药物,基础实验<sup>[9-10]</sup>证实,其对鼻咽癌细胞具有抗增殖、促凋亡、干扰细胞周期和抗血管生成等活性。II 期临床实验显示,尼妥珠单抗与放疗联合应用可显著提高鼻咽癌患者的疗效<sup>[11]</sup>。已有报道<sup>[12]</sup>显示,尼妥珠单抗联合调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌,3 年无局部复发生存率(LRFS)、无区域复发生存率(RRFS)、无远处转移生存率(DMFS)、PFS、OS 分别为 92.8%、92.9%、89.5%、76.3% 和 87.5%,口腔黏膜炎 3 度以上发生率为 36.8%。目前鲜见长疗程尼妥珠单抗治疗鼻咽癌疗效的研究报道。本研究通过分析浙江省肿瘤医院放疗科应用长疗程尼妥珠单抗联合调强放、化疗治疗 39 例局部晚期鼻咽癌患者的临床资料,旨在探讨其治疗鼻咽癌的安全性、有效性和预后因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

2008 年 11 月 1 日至 2014 年 3 月 31 日在浙江省肿瘤医院确诊的 39 例鼻咽癌病例,均经病理证实,其中,男 29 例,女 10 例。年龄 24~68 岁,中位年龄 48 岁。卡氏评分大于 70 分。病理类型非角化

性癌 34 例,角化性癌 3 例,未分化癌 2 例,无远处转移,无内科疾病、精神疾病等禁忌证。根据 2010 年第七版 UICC 分期进行 TNM 分期,T2、T3、T4 分别为 4、19 和 16 例;N0、N1、N2、N3 分别为 3、13、18 和 5 例;III、IVa、IVb 分别为 20、14 和 5 例。

### 1.2 晚期鼻咽癌患者的适形调强放疗

所有患者取仰卧位,头颈面膜固定,GE 公司 CT 模拟机定位,薄层增强扫描,层厚、层距 2.5 mm,扫描范围从头顶至胸锁关节下 2 cm。参照鼻咽癌调强放疗的靶区定义,参考 ICRU50 和 62 号报告的原则<sup>[13-14]</sup>,勾画鼻咽及颈部靶区与危及器官,靶区包括 GTV<sub>nx</sub>、PGTV<sub>nx</sub>、CTV<sub>nx</sub>、PTV<sub>nx</sub>、GTV<sub>nd</sub>、CTV1、CTV2、PTV1、PTV2。GTV<sub>nx</sub> 包括影像学 and 内镜可见的鼻咽部大体肿瘤体积,PGTV<sub>nx</sub> 是 GTV<sub>nx</sub> 外用 2~3 mm 区域,CTV<sub>nx</sub> 包括 GTV<sub>nx</sub> 外放 7 mm 及鼻咽各壁的临床靶区,PTV<sub>nx</sub> 是 CTV<sub>nx</sub> 外放 3 mm 计划靶区;GTV<sub>nd</sub> 包括影像学 and 触诊可确定的转移淋巴结的大体肿瘤体积;CTV1 包括 GTV<sub>nx</sub> + 周围高危区域 + 上颈淋巴结引流区的临床靶区,其中高危区包括颅底、翼腭窝、咽旁间隙、鼻腔或上颌窦后 1/3;CTV2 包括中下颈引流区的临床靶区,PTV1 为 CTV1 外放 3~5 mm 的计划靶区,PTV2 为 CTV2 外放 3~5 mm 的计划靶区;并定义了危及器官的计划靶区( PRV )。

鼻咽癌调强放疗应用医科达 6 mvx 线加速器,采用同期整合技术,处方剂量:PGTV<sub>nx</sub> 6 900~7 200 cGy/30~33F、GTV<sub>nd</sub> 6 600~6 900 cGy/30~33F、PTV<sub>nx</sub> 6 300~6 600 cGy/30~33F、PTV1 6 000~6 300 cGy/30~33F、PTV2 5 100~5 400 cGy/30~33F。

### 1.4 晚期鼻咽癌患者的化疗

所有晚期鼻咽癌患者接受 1~4 周期新辅助化疗。化疗方案主要有:(1) TPF[多西他赛 60 mg/(m<sup>2</sup>·d),第 1 天;顺铂 25 mg/(m<sup>2</sup>·d),第 1~3

天;氟尿嘧啶 500 mg/(m<sup>2</sup>·d),第 1~3 天]。(2) TP[多西他赛 60 mg/(m<sup>2</sup>·d),第 1 天;顺铂 25 mg/(m<sup>2</sup>·d),第 1~3 天]。(3) GP[吉西他滨 1 000 (m<sup>2</sup>·d),第 1 天,顺铂 25 mg/(m<sup>2</sup>·d),第 1~3 天]。(4) FP[顺铂 25 mg/(m<sup>2</sup>·d),第 1~3 天;氟尿嘧啶 500 mg/(m<sup>2</sup>·d),第 1~3 天],每 21 d 重复 1 周期化疗。新辅助化疗后第 1 天开始,预防性给予患者 G-CSF 3~5 d。38 例患者接受同步化疗,采用 P 方案(奈达铂 80 mg/m<sup>2</sup>,分 3 d 给药),每 21 d 重复 1 周期化疗,同步化疗 2 周期;其中只有 4 例接受巩固化疗,于放疗后 21 d 开始重复 1~3 个周期,方案及剂量同新辅助化疗。

1.5 晚期鼻咽癌患者的靶向治疗

尼妥珠单抗应用在新辅助化疗和/或同步放疗期 200 mg/周,加入 250 ml 0.9% 生理盐水静滴 1 h,1 次/周,共 9~18 周,其中 19 例患者使用尼妥珠单抗大于 12 周期。

1.5 检查项目与复查

放疗期间患者每周进行体检和血液学相关检测。而随访于治疗结束后 3 个月开始,2 年内每 3 个月复查一次,第 3~5 年每半年复查一次。复查项目包括:完善的体检、血液学检查、胸 CT、腹部超声、纤维鼻咽镜、鼻咽 MR。其中鼻咽 MRI 每 6 个月复查一次,所有局部或颈淋巴结复发均需病理学证据。同时根据 RTOG 标准<sup>[15]</sup>进行放疗毒副作用分级,并

根据 NCI CTCAE v4.0 标准评价化疗毒副作用。

1.6 统计学处理

应用 SPSS19.0 统计学软件进行统计分析,采用 Kaplan-Meier 方法分析 LRFS、RRFS、DMFS、PFS 及 OS 等,Log-rank 法检验差异性,以 P<0.05 或 P<0.01 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 尼妥珠单抗联合调强放疗的疗效高

尼妥珠单抗联合调强放疗治疗鼻咽癌 9 周后,患者鼻咽部病灶的近期疗效 CR 为 87.2%(34/39),PR 为 12.8%(5/39),OS 为 100%;淋巴结 CR 为 89.7%(35/39),PR 为 10.3%(4/39),OS 为 100%。残留病灶随访 3~9 个月逐渐消退至完全消失。

2.2 尼妥珠单抗联合调强放疗治疗的局部控制率和生存率高

随访时间为 22~86 个月,中位随访时间为 46 个月,随访率 100%。3 年 LRFS、RRFS、DMFS、PFS 和 OS 分别为 92.1%、89.7%、82.5%、77.6% 和 86.8%(图 1A)。接受 3~4 周期新辅助化疗的患者 3 年 LRFS 明显高于 1~2 周期患者(96.8% vs 75.0%, $\chi^2=3.859, P<0.05$ )(图 1B)。而 III 期患者 DMFS 也高于 IV 期患者(100.0% vs 63.2%, $\chi^2=7.445, P<0.01$ )(图 1C)。

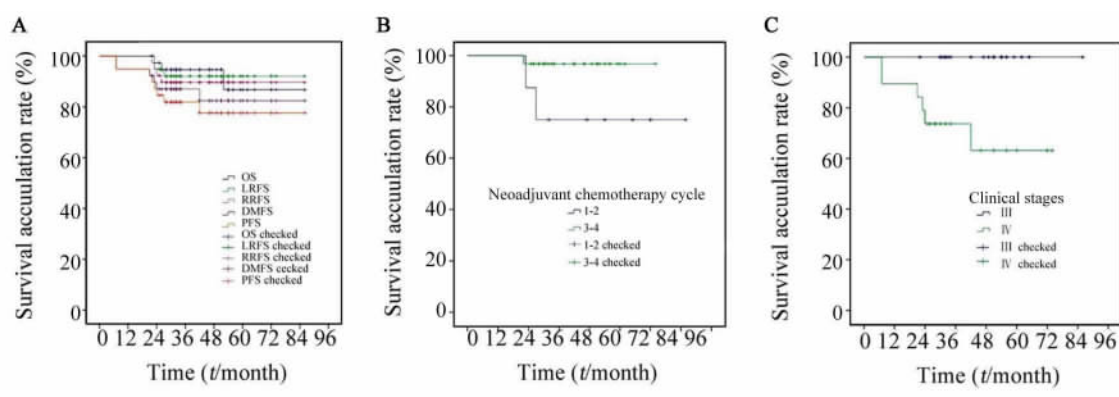


图 1 尼妥珠单抗联合调强放疗治疗鼻咽癌患者的生存曲线

Fig. 1 Kaplan-Meier curves of the nasopharyngeal carcinoma patients received nimotuzumab combined with IMRT and chemotherapy

A:Kaplan-Meier survival curves of LRFS, RRFS, DMFS, PFS and OS; B:Kaplan-Meier survival curves of LRFS for induction chemotherapy; C:Kaplan-Meier survival curves of DMFS for clinical stage

2.3 尼妥珠单抗联合调强放疗失败病例分析

尼妥珠单抗联合调强放疗治疗 39 例鼻咽癌病例中,7 例(17.9%)治疗失败,其中单纯鼻咽部复

发 1 例;鼻咽局部复发或颈部淋巴结复发 1 例;经过再程放疗,目前仍存活;5 例出现远处转移,其中 1 例合并颈部淋巴结复发,接受颈部淋巴结清扫术,2

例死于肿瘤进展。

#### 2.4 尼妥珠单抗联合调强放化疗的预后因素分析

鼻咽癌的预后因素有年龄、性别、T分期、N分期、临床分期、靶向治疗周期数、新辅助化疗周期、辅

助化疗及肿瘤反应情况等。单因素分析结果(表1)显示,新辅助化疗周期数对LRFS是重要预后因素,而临床分期对DMFS是重要预后因素,可能与病例数少有关。

表1 尼妥珠单抗联合调强放化疗治疗鼻咽癌的预后因素分析  
Tab. 1 Prognostic factors for the treatment results of nasopharyngeal carcinoma patients received nimotuzumab combined with IMRT and chemotherapy

Variable	OS (3a)		LRFS (3a)		RRFS (3a)		DMFS (3a)		PFS (3a)	
	%	P	%	P	%	P	%	P	%	P
Sex										
Man	82.4	0.300	89.2	0.29	86.1	0.225	95.0	0.133	70.1	0.078
Female	100.0		100.0		100.0		100.0		100.0	
Age (t/a)										
≥60	94.1	0.890	94.1	0.731	94.1	0.453	82.4	0.702	74.4	0.805
<60	84.7		90.7		86.4		82.4		82.4	
T stage										
T1-T2	50.0	0.211	50.0	0.14	50.0	0.150	66.7	0.508	50.0	0.109
T3-T4	94.2		94.2		94.3		83.7		80.8	
N stage										
N0-N1	93.8	0.766	93.8	0.776	93.8	0.500	93.8	0.165	93.8	0.066
N2-N3	95.2		86.7		87.0		73.2		65.5	
Clinical stage										
III	100.0	0.061	90.0	0.62	95.0	0.284	100.0	0.006	90.0	0.077
IV	71.3		94.7		83.9		63.2		63.2	
Tumor response										
CR	96.7	0.100	90.1	0.376	93.5	0.150	84.6	0.404	78.4	0.707
PR	65.6		100.0		75.0		75.0		75.0	
Cycle of target										
≥12	94.4	0.718	94.7	0.618	89.5	0.969	82.9	0.462	78.3	0.517
<12	83.1		89.7		90.0		80.0		74.7	
Cycle of IC*										
1-2	87.5	0.723	75.0	0.049	87.5	0.808	87.5	0.748	75.0	0.846
3-4	84.5		96.8		90.2		80.8		83.9	
Adjuvant chemotherapy										
Yes	75.0	0.557	80.0	0.493	91.2	0.461	82.3	0.901	76.7	0.872
No	93.8		91.1		80.0		80.0		80.0	

\* IC: Induced chemotherapy

#### 2.5 尼妥珠单抗联合调强放化疗的毒副反应

2.5.1 急性毒副反应 全组病例血液性毒副反应和非血液性毒副反应详见表2,经升白细胞药物等对症治疗后,均能耐受,未延迟化疗和中断放疗计

划,在新辅助化疗期间出现5例粒细胞缺失性发热,放化疗期间出现2例,并无1例出现严重的痤疮样皮疹。

表2 尼妥珠单抗联合调强放疗治疗的毒副反应发生例数(*n*)Tab.2 Frequency of adverse effects during nimotuzumab combined with IMRT and chemotherapy(*n*)

Advers events	During the induction chemotherapy					During the concurrent chemotherapy				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Leukocypenia	8	3	8	8	12	6	14	15	4	0
Anemia	31	5	2	1	0	19	8	11	1	0
Thrombocytopenia	25	8	4	2	0	23	5	8	3	0
Hepatitis	24	12	2	1	0	23	5	8	3	0
Renal insufficiency	37	2	0	0	0	38	1	0	0	0
Mucositis	33	5	1	0	0	0	7	26	6	0
Dermatitis	39	0	0	0	0	0	34	5	0	0
Diarrhea	32	7	0	0	0	37	2	0	0	0
Nausea/vomiting	28	8	2	1	0	30	9	0	0	0

2.5.2 远期毒副反应 该组病例远期毒副作用包括口干、龋齿、耳聋、张口困难、放射性脑病、颈部纤维化,其中重度口干占 12.8%(5/39)、放射性脑病为 5.1%(2/39),3 例出现第二原发肿瘤,分别为甲状腺癌、结肠癌、乳腺癌。都经手术治疗,并未出现严重张口困难、听力障碍和颈部纤维化(可能与随访时间短有关)。

### 3 讨论

自 1998 年 Al-Sarraf 等<sup>[4]</sup>证实与单纯放疗相比,治疗局部晚期鼻咽癌明显提高局部控制率和总生存率,同步放化疗一直被认为是局部晚期鼻咽癌的标准治疗方案。然而在调强放疗时代,同步放化疗的地位有所争议,目前国外各中心报道的调强放疗联合同步化疗治疗局部晚期鼻咽癌的 3 年总生存率为 84%~93%<sup>[16-19]</sup>,同步放化疗明显增加放射性黏膜炎的发生,3 级以上发生率为 41%~78%<sup>[19-21]</sup>。因此,放射性黏膜炎限制了同步放化疗的应用,需要引入新的药物参与局部晚期鼻咽癌的综合治疗。

随着对肿瘤的发生、发展的分子机制研究的深入,分子靶向治疗将成为当前肿瘤治疗的研究热点。94% 的鼻咽癌患者出现 EGFR 过表达<sup>[7]</sup>。西妥昔单抗是最常用的 EGFR 单抗药物,在鼻咽癌治疗中取得良好的疗效,2 年 PFS 为 86.5%~89.3% 和 3 年 OS 为 90.9%<sup>[22]</sup>,但严重的口腔黏膜炎和座疮样皮疹限制其在鼻咽癌治疗中的应用。尼妥珠单抗是一个以 EGFR 为靶点的人源化单克隆抗体药物,笔者在体外实验<sup>[9]</sup>证实,尼妥珠单抗对鼻咽癌 CNE-2 细胞系有一定放射增敏作用,可降低癌细胞增殖能

力,并可诱导细胞凋亡,改变细胞周期分布。研究<sup>[11]</sup>显示,尼妥珠单抗联合放疗治疗局部晚期鼻咽癌疗效明显优于单纯放疗,不良反应轻,对局部晚期鼻咽癌的治疗有较高的临床价值。研究<sup>[22]</sup>表明,尼妥珠单抗联合同步放化疗与同步放化疗相比,近期疗效相近,但并不增加急性毒副作用。Zhai 等<sup>[12]</sup>回顾性分析尼妥珠单抗联合调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌,与历史资料相比,取得与同步放化疗相近的疗效,其严重的口腔黏膜炎发生率低,因此提高了治疗的耐受性。尼妥珠单抗是否联合同步放化疗或代替同步化疗,尚有争议。目前大多数临床研究中,尼妥珠单抗应用 6~8 周,延长尼妥珠单抗应用周期数是否提高鼻咽癌的疗效? 患者的耐受情况又如何?

在本研究中应用尼妥珠单抗 9~18 周期,中位应用 12 周期,与本院报道的尼妥珠单抗联合同步放化疗的结果<sup>[23]</sup>相比,近期疗效有所提高,CR 鼻咽部为 87.2%、颈部为 89.7%。长期结果显示,3 年 LRFS、RRFS、DMFS、PFS 和 OS 分别为 92.1%、89.7%、82.5%、77.6% 和 86.8%,单因素分析结果显示,新辅助化疗周期数和临床分期是预后的重要影响因素。而失败病例提示,局部复发(3 例)和远处转移(5 例)仍是治疗失败的主要原因。从急性毒副作用来看,虽然有 3 级以上血液性毒性,有 6 例(15.8%)发生 3 级以上放射性黏膜炎,经过治疗后并未影响治疗计划;远期并发症出现 2 例放射性脑病,5 例发生重度口干。

本研究回顾性分析了 39 例长疗程尼妥珠单抗治疗鼻咽癌患者的疗效和毒副作用,结果显示长疗程尼妥珠单抗联合调强放、化疗是安全有效的。因病例数少,需要进一步增加病例及长期随访,同时只

有部分患者进行了 *EGFR* 基因和蛋白表达的检测, 需要完善这部分资料, 且进一步分层分析, 为尼妥珠单抗个体治疗晚期鼻咽癌提供理论依据。

### [ 参考文献 ]

- [ 1 ] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [ J ]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66( 2 ):115-132. DOI: 10.3322/caac.2138.
- [ 2 ] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics [ J ]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61( 1 ):69-90. DOI: 10.3322/caac.20107.
- [ 3 ] BLANCHARD P, LEC A, MORGUET S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis [ J ]. *Lancet Oncol*, 2015, 16( 6 ):645-655. DOI: 10.1016/S1470-2045( 15 )70126-9.
- [ 4 ] AL-SARRAF M, LEBLANC M, GIRI P G, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099 [ J ]. *J Clin Oncol*, 1998, 16( 4 ): 1310-1317. DOI:
- [ 5 ] HERBST R S, SHIN D M. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy [ J ]. *Cancer*, 2002, 94( 5 ):1593-1611. DOI: 10.1002/cncr.10372.
- [ 6 ] CHUA D T, NICHOLLS J M, SHAM J S, AU G K. 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. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.038
- [ 7 ] MA B B, POON T C, TO K F, et al. Prognostic significance of tumor angiogenesis, Ki 67, p53 oncoprotein, epidermal growth factor receptor and HER2 receptor protein expression in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma-a prospective study [ J ]. *Head Neck*, 2003, 25( 10 ): 864-872. DOI: 10.1002/hed.10307
- [ 8 ] LEONG J L, LOH K S, PUTTI T C, et al. Epidermal growth factor receptor in undifferentiated carcinoma of the nasopharynx [ J ]. *Laryngoscope*, 2004, 114( 1 ): 153-157. DOI: 10.1097/00005537-200401000-00029.
- [ 9 ] 花永虹, 马胜林, 傅真富, 等. 尼妥珠单抗对鼻咽癌 cne-2 细胞放射敏感性的影响 [ J ]. *浙江医学*, 2011, 33( 6 ):836-839. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2785.2011.06.017.
- [ 10 ] CROMBET-RAMOS T, RAK J, PEREZ R, et al. Antiproliferative, antiangiogenic and proapoptotic activity of h-R3: a humanized anti-EGFR antibody [ J ]. *Int J Cancer*, 2002, 101( 6 ): 567-575. DOI: 10.1002/ijc.10647
- [ 11 ] 黄晓东, 徐国镇, 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( 1 ): 197-201.
- [ 12 ] ZHAI R P, YING H M, KONG F F, et al. Experience with combination of nimotuzumab and intensity-modulated radiotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [ J ]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8( 5 ):3383-3390. DOI: 10.2147/OTT.S93238
- [ 13 ] LANDBERG T, CHAUDAUDRA J, DOBBS J, et al. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy [ J ]. Bethesda ICRU50, 1993: 6-7.
- [ 14 ] LANDBERG T, AKANUMA A, GERARD J P, et al. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy ( supplement to ICRU report 50 ) [ J ]. Bethesda ICRU62, 1999:4-10.
- [ 15 ] COX J D, STETZ J, PAJAK T F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group ( RTOG ) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer ( EORTC ) [ J ]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31( 5 ): 1341-1346. DOI: 10.1016/0360-3016( 95 )00060-C.
- [ 16 ] THAM I W, HEE S W, YEO R M, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy-the National Cancer Centre Singapore experience [ J ]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75( 5 ): 1481-1486. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.018
- [ 17 ] WOLDEN S L, CHEN W C, PFISTER D G, et al. Intensity-modulated radiation therapy ( IMRT ) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience [ J ]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64( 1 ):57-62. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.03.057
- [ 18 ] KAM M K, TEO P M, CHAU R M, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience [ J ]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60( 5 ): 1440-1450. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.022
- [ 19 ] KWONG D L, SHAM J S, LEUNG L H, et al. Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma [ J ]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64( 2 ):374-381. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.968.
- [ 20 ] NG W T, LEE M C, HUANG W M, et al. Clinical outcomes and patterns of failure after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [ J ]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79( 2 ):420-428. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.11.024.
- [ 21 ] 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. DOI: 10.1007/s00432-013-1419-z
- [ 22 ] FENG H X, GUO S P, LI G R, et al. Toxicity of concurrent chemoradiotherapy with cetuximab for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [ J ]. *Med Oncol*, 2014, 31( 9 ):170. DOI: 10.1007/s12032-014-0170-x
- [ 23 ] 李斌, 胡福军, 陈晓钟, 等. 尼妥珠单抗联合同步放化疗治疗进展期鼻咽癌的临床研究 [ J ]. *浙江医学*, 2011, 33( 6 ):800-802. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2785.2011.06.005.

[ 收稿日期 ] 2016 - 03 - 26

[ 修回日期 ] 2016 - 08 - 10

[ 本文编辑 ] 党瑞山