

EGFR基因在头颈部鳞状细胞癌中表达及临床应用的研究进展

艾力非热·帕尔哈提¹, 阿力比亚提·艾尼^{2*}

¹新疆医科大学第三临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学附属肿瘤医院头颈外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月18日; 录用日期: 2023年12月12日; 发布日期: 2023年12月19日

摘要

头颈部肿瘤目前是世界第六大肿瘤。超过一半的头颈部肿瘤患者在首次诊断时已经是晚期。多年来, 人们一直致力于研究头颈部肿瘤患者的治疗方法, 但晚期患者仍然有较高的死亡率。近年来, 研究发现表皮生长因子受体(EGFR)在许多恶性肿瘤中的高表达与肿瘤细胞增殖和转移密切相关, 而EGFR在头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)中也呈现高表达, 因此EGFR基因在头颈部鳞癌中表达的研究和靶向治疗成为了热点。尽管许多相关临床试验显示出良好的前景, 但在研究内容上比较局限, 缺乏大量的III期临床试验数据加以支持。因此, 本文主要通过探讨EGFR基因在头颈部鳞癌中的临床意义及研究现状, 总结EGFR靶向治疗的研究进展, 来提出未来的研究方向, 为HNSCC的治疗提供更多的理论依据。

关键词

表皮生长因子受体, 头颈部鳞状细胞癌, 靶向治疗

Research Progress on the Expression and Clinical Application of EGFR Gene in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

Alfira·Parhat¹, Halbiyat·Ani^{2*}

¹The Third Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Head and Neck Surgery Department, Cancer Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 18th, 2023; accepted: Dec. 12th, 2023; published: Dec. 19th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 艾力非热·帕尔哈提, 阿力比亚提·艾尼. EGFR 基因在头颈部鳞状细胞癌中表达及临床应用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19295-19302. DOI: 10.12677/acm.2023.13122716

Abstract

Head and neck tumors are currently the sixth largest tumor in the world. More than half of patients with head and neck tumors are already in advanced stages at the initial diagnosis. For many years, people have been striving to find treatment methods for patients with head and neck tumors, but the mortality rate of advanced cases is still high. In recent years, studies have shown that the high expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in many malignant tumors is closely related to tumor cell proliferation and metastasis, and EGFR also exhibits high expression in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Therefore, the study of EGFR gene expression and targeted therapy in head and neck squamous cell carcinoma has become a hot topic. Although many related clinical trials have shown good prospects, the research content is relatively limited, and the data from phase three clinical trials is insufficient to support it. Therefore, this article explores the clinical importance and current research status of EGFR gene in head and neck epidermal cancer, summarizes the research progress of EGFR targeted therapy, and provides suggestions for future research directions, in order to provide additional theoretical basis for the treatment of HNSCC.

Keywords

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC), Targeted Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 头颈部鳞癌的概述

头颈部肿瘤是全球第六大肿瘤[1], 大多起源于上呼吸道和上消化道的黏膜, 常见的病理类型为鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)。肿瘤发生部位主要是口腔内颊黏膜、舌部、鼻咽、口咽、下咽以及喉部等[2]。这种疾病发生的危险因素主要与抽吸烟、饮酒、嚼食槟榔、感染人乳头状瘤病毒和暴露于辐射等因素相关。

近年来, 我国头颈部肿瘤的年发病率逐年上升, 其中口咽癌是我国最常见的类型, 且男性患者居多。该类疾病由于病变部位隐匿且无特异性症状, 早期难以察觉, 因此约 3/2 的患者在确诊时就已经处于晚期, 且短期内发生复发或远处转移的概率极高[3], 预后较差, 经 2020 年全球癌症数据统计来看, 全球大约有 75 万患者被诊断出患有头颈癌, 而这些患者当中, 将近 50 万人被诊断为晚期。其中 2020 年中国新增头颈部癌患者达到了 14.2 万, 死亡人数将近 7.5 万。头颈部鳞癌对患者外貌、基本生理及语言功能的破坏较大, 很容易使患者生活质量下降, 因此早发现早治疗对提升患者生活品质及延长患者生命具有至关重要的作用。

2. EGFR 与头颈部鳞癌

近年来, 大量研究发现表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在多种恶性肿瘤细胞中呈现高表达, EGFR 的信号传导机制与肿瘤的复发、转移、细胞凋亡以及恶性程度有着紧密的联系。过度表达的 EGFR 可能会引起细胞内异常信号传导, 导致细胞 DNA 的过度复制及细胞的过度分裂, 引

发细胞癌变[2] [3] [4]。研究发现, EGFR 在头颈部鳞状细胞癌中的表达率与患者年龄、种族、肿瘤发生部位无直接关系,但研究发现 EGFR 的表达随着肿瘤的临床分期上升而增高,这表明 EGFR 可能对 HNSCC 的预后具有预测作用[1]。EGFR 高表达在头颈部鳞癌患者中同时作为决定治疗失败及死亡的负预后因素而成为抗癌治疗中较为理想的靶点。

3. EGFR 的结构及作用机制

EGFR 是 EGFR 家族的重要成员之一,主要由细胞外的配体结合区、跨膜区以及细胞内的酪氨酸激酶活性区组成。EGFR 位于细胞膜的表面,通过与其配体相结合来进行激活。由于它对多种细胞生长、分化有重要调控作用,因此成为肿瘤治疗领域研究热点之一。表皮生长因子受体(EGFR)与其配体结合,使该受体发生同二聚或异二聚作用,随后酪氨酸残基会发生自磷酸化,从而适配相关蛋白及与额外酪氨酸激酶底物相结合。因此,通过调节这两种机制可以活化酪氨酸激酶,诱导抗肿瘤治疗药物达到治疗效果。受体复合物被激活后,蛋白质之间的相互作用会激活 ras 蛋白,从而导致磷酸化级联反应等一系列传导路径的激活,比如 PI3K、SAPK 通路等,一项由张丹丹做的大型动物实验是为了研究京尼平苷这种药物对小鼠的抗炎作用,而通过分析该试验中添加 EGFR 激动剂的组的作用机制,可以发现京尼平苷抗炎镇痛的作用主要是通过调控 EGFR/PI3K/AKT 通路来实现的[5] [6]。下游的许多信号通路被异常激活往往与细胞发生更多的恶性生物行为有关。而当这些信号通路受到抑制时,则会引起细胞周期异常增殖,从而诱导肿瘤生长[5] [7]。

4. EGFR 靶向治疗的研究现状

根据 EGFR 的表达特性、结构以及信号转导的通路,主要存在两大靶点:第一个是降低 EGFR 的表达水平,这可以通过反义寡核苷酸技术及蛋白质在基因的转录、翻译过程中起到的正相关作用来实现 EGFR 表达水平的下调,也可以通过加速 EGFR 降解来减少其表达水平;另一个是阻断 EGFR 的信号传导通路来实现,这可以从信号通路的任意阶段进行干预,比如阻断 EGFR 与配体相结合及减少配体表达量、抑制酪氨酸激酶活性,阻断下游信号通路中主要信号分子来达到整个通路信号阻断的目标[8]。针对上述靶点,主要有单克隆抗体和酪氨酸蛋白激酶抑制剂(TKIs)两大靶向药物最受瞩目。而对于单克隆抗体的研究主要聚集在了西妥昔单抗上,尼妥珠单抗目前只广泛应用于鼻咽癌的患者,但作为酪氨酸蛋白激酶抑制剂的吉非替尼和厄洛替尼,无论是单药还是联合治疗,均未能对晚期 HNSCC 患者提供较为有益的帮助,相关研究数据也较为匮乏,还需进一步指证。

4.1. 单克隆抗体

西妥昔单抗是目前研究最多的 EGFR 单克隆抗体类药物,早在 2006 年就被 FDA 批准用于联合化疗或放疗治疗手术无法切除的局部晚期患者。它可以选择性与 EGFR 胞外区结合并使其异构,继而阻止酪氨酸残基自身磷酸化作用,使信号无法向下继续传导,这样一来,EGFR 的信号传导过程也就受到了中断。目前有多项临床试验数据已经证实,西妥昔单抗无论单药治疗或是联合治疗都对 HNSCC 患者有着不容小觑的作用[9] [10] [11] [12]。Bonner 等[9]进行了一项大样本的 III 期临床试验(n = 424),这项试验的结果表明:针对局部晚期患者,相比起单纯放疗组,西妥昔单抗联合放疗组的疗效更好。可以改善患者对化疗的敏感性。一项多中心随机双盲安慰剂对照 III 期临床试验(ECOG)及一项研究了 442 例局部治疗无效并发生复发或转移性 HNSCC 患者的大规模临床试验,比较了西妥昔单抗联合化疗与单纯化疗方案治疗复发或转移性 HNSCC 的疗效。结果可见,实验组的客观缓解率、mPFS 及 mOS 均比单纯化疗组增高[11] [12]。从以上实验结果可得知,针对复发、转移性 HNSCC 患者使用西妥昔单抗联合化疗或放疗方案

会提高客观缓解率, 延长中位生存期及无进展生存期, 并且西妥昔单抗联合化疗可提高患者对化疗药物的敏感性, 取得更好的治疗效果。

但这项试验我们需要关注的是西妥昔单抗所带来的不良反应, 患者可能会有发生败血症的风险, 联合治疗组有 9 例发生了败血症, 而单独化疗组只有 1 例发生($P = 0.02$)。Pfister [13] 等人在 II 期临床试验中曾尝试解答这一问题, 但由于出现了严重不良反应而导致研究者被迫终止。由此可见, 虽然西妥昔单抗联合化疗对控制肿瘤进展及延长患者生存期有着不可忽视的影响, 但其带来的不良反应也是导致患者停药、无法使患者收益的最大原因。

帕尼单抗(panitumumab)的人源化程度可高达 100%, 但对于帕尼单抗治疗 HNSCC 患者的临床研究试验并不太多。在一项使用帕尼单抗联合卡铂、紫杉醇和 IMRT 方案治疗局部进展期 HNSCC 患者的 I 期临床试验中($n = 19$), 可以看到几乎所有患者都达到了部分缓解(partial response, PR)以及在无进展生存期内保持无瘤生存[14], 并且研究表现此药在安全性方面也比较乐观。但在一项 II 期临床试验(PRISM)中结果就大有不同, 该试验评估了化疗后给予帕尼单抗靶向治疗复发、转移性 HNSCC 患者的治疗效果($n = 52$), 疗效并未显著, 但皮疹、消化道反应及低镁血症的发生率较高[15]。目前对帕尼单抗用于治疗 HNSCC 患者的 III 期临床试验已完成的只有 1 项, 该试验将帕尼单抗联合化疗与单纯化疗组作对比, 结果显示联合治疗组与单纯化疗的中位生存期无明显差异(11.1 个月 vs 9.0 个月, $P = 0.14$), 但联合治疗组的中位无进展生存期有所延长(5.8 个月 vs 4.6 个月, $P = 0.004$) [16], 具有统计学意义。由此可见, 帕尼单抗在不良反应主要集中在皮疹及消化道反应上, 通过积极治疗可完全缓解, 但在增加患者中位生存期方面并无显著效果, 并且目前在结直肠癌中使用较多, 在头颈部肿瘤患者的治疗中缺乏大量临床实验来进一步证明帕尼单抗联合化疗方案的疗效, 因此使用帕尼单抗治疗头颈部鳞癌患者还有待更多数据加以考证。

对于 EGFR 的另一种单克隆抗体--尼妥珠单抗(nimotuzumab)的抗肿瘤作用在鼻咽癌、HNSCC、胶质瘤等已被广泛研究, 尼妥珠单抗是人源化抗体, 人源化程度高达 95%, 人源化程度越高, HAMA 反应(人抗鼠抗体反应)的发生率也随之降低, 尼妥珠单抗与皮肤、肝脏结合较弱, 降低了毒副作用, 靶向作用于肿瘤更明显, 它具有独特的药代动力学特性。数学模型分析显示, 当抗体浓度达解离常数时, 肿瘤和正常组织的曲线下面积的差值最大。一项药效动力学试验($n = 10$)证实了尼妥珠单抗联合放疗能在无法手术切除的 HNSCC 患者中取得良好的效益, 几乎所有患者都达到了客观缓解, 且未产生皮疹等不良反应[17]。还有一项随机双盲对照试验结果表明: 尼妥珠单抗联合放疗对进展期 HNSCC 患者有效, 且延长了生存期, 完全缓解率为 59.5% vs 34.2% ($P = 0.038$); mOS 为 12.5 月 vs 9.5 个月($P = 0.049$) [18]。以上试验结果表明尼妥珠单抗能在副作用最小的情况下起到最大的治疗效果, 不仅延长了患者的生存期, 还使其达到完全缓解。目前尼妥珠单抗只被适用于鼻咽癌患者的治疗方案当中, 但可见尼妥珠单抗与西妥昔单抗有着相同的抗肿瘤作用, 其人源化抗体结构能有效避免输液相关反应, 故不良反应较轻, 并且尼妥珠单抗具有与 EGFR 双价结合的特点, 故尼妥珠单抗能够共价结合至 EGFR 表达较高的肿瘤细胞上并且不易解离, 而对于表达 EGFR 正常的细胞可以单价结合且易于解离[19] [20], 这种选择性结合 EGFR 表达过高的组织的特点大大下降了皮疹/胃黏膜反应的不良反应的发生率, 对于尼妥珠单抗是否能取代西妥昔单抗用于治疗局部晚期 HNSCC 患者还需要更多的实验数据来证明。针对尼妥珠单抗联合新辅助化疗来治疗头颈部鳞癌患者也有待进一步的临床试验数据支持。

4.2. TKIs

在 HNSCC 的治疗方面, 吉非替尼(Gefitinib)和厄洛替尼(Erlotinib)是目前研究较多的 TKIs。TKIs 通过与 EGFR 的胞内区结合使其异构来使酪氨酸激酶失活, 达到抑制肿瘤细胞生长的作用。

Cohen 等[21] [22]做的两项 II 期临床试验, 分别比较了不同剂量的吉非替尼单药治疗复发、转移性

HNSCC 患者的疗效, 而 500 mg/d 组无论是从客观缓解率还是中位生存期来说, 都优于 250 mg/d 组。由此推测吉非替尼的疗效与其剂量有一定相关性, 剂量越大, 抗肿瘤活性越好, 治疗效益更高, 可以对复发、转移性 HNSCC 有一定的治疗效果。而另一项 Hainsworth 等[23]做的前瞻性对照临床试验对 62 名进展期的患者采取了诱导化疗 + 吉非替尼联合同步放化疗方案, 并进行长达 33 的随访, 可结果不容乐观, 相比起对照组不但没有表现出显著疗效, 实验组反倒有不少患者出现不良反应。由此可见, 进展期 HNSCC 患者在诱导化疗联合同步放化疗中加入吉非替尼的使用无显著疗效, 无治疗效益的同时增加了患者不良反应的发生率。此外, 对于吉非替尼使用于 HNSCC 患者的相关 III 期临床试验较少, 对于不同阶段、不同分期患者的试验数据较少, 仅有的试验缺乏大量数据对比及试验方案, 因此需要更多的临床数据来进一步证明吉非替尼在 HNSCC 患者在不同阶段治疗中的地位。

对于厄洛替尼的 I、II 期临床试验结果表明, 厄洛替尼单药应用或联合铂类化疗药物可提高疾病的控制率及延长患者生存期, 不良反应可被耐受[24]。Herchenhorn 等[25]的一项 I、II 期临床试验则肯定了厄洛替尼联合放化疗治疗进展期 HNSCC 的疗效和安全性, 最常见的不良反应为恶心、呕吐为主的消化道反应, 为 III 期临床试验建立了良好基础。Kao 等[26]对厄洛替尼的最大耐受剂量方面进行了有益的探究, 认为每日 150 mg 厄洛替尼联合塞来昔布和放疗, 对于 HNSCC 患者是一个可行的并有临床效果的治疗方法。Gilbert 等[27]则采用每日 150 mg 厄洛替尼联合每日低剂量的放化疗, 同样证实了该剂量是有效的并可以被患者很好的耐受。现阶段仅有的少量试验数据来看, 厄洛替尼在 HNSCC 患者的治疗中是有显著疗效的, 并且发生的不良反应较为轻微, 对症治疗能够环境。但也需要进行大量的 III 期临床试验来进一步验证厄洛替尼在不同分期 HNSCC 患者中的具体治疗方案, 来对比不同剂量的厄洛替尼单药治疗、联合放化疗治疗或联合诱导化疗方案之间的疗效差异, 并找出在药物不良反应最小的前提下能达到最大临床效益的方案, 使不同的 HNSCC 患者获益。

5. EGFR 在头颈部鳞癌中的临床意义

通过对头颈部鳞癌相关文献进行分析发现: EGFR 在鳞癌中表达水平普遍较高, 可作为预后判断指标; 但需要注意的是, 并非所有 HNSCC 组织均存在 EGFR 的高表达。有研究报道, EGFR 基因也被证实与鳞癌的恶性程度相关; 恶性程度较高或较低分化的 HNSCC 可能存在 EGFR 表达上调或下调; 而肿瘤分化程度的不同于 EGFR 的高表达并没有相关性。因此, 探讨 EGFR 基因水平在不同部位头颈部鳞癌中的差异表达, 以及探讨 EGFR 表达水平与临床病理因素之间的关系显得很有必要。随着近几年基因检测技术的发展及其在分子诊断领域中运用的日益成熟和广泛使用, 通过测序或转录组测序获得不同肿瘤类型中与 EGFR 相关基因突变信息及表达量分析已成为当今研究热点, 有研究发现, EGFR 在头颈部鳞癌中发生突变率较高, 主要表现为基因扩增, 也有约 20%~40% 的病例存在 EGFR 基因重排现象, 可作为治疗的靶点。EGFR 在头颈部恶性肿瘤患者中的表达存在着异质性: 对于不同年龄、性别和分期的患者, EGFR 的表达水平也存在差异, 这一差异可能会影响患者的治疗方案。

6. 抗 EGFR 联合免疫治疗在头颈部鳞癌中的应用

免疫检查点是人体免疫系统中的保护性分子, 可避免 T 细胞过度激活导致正常组织的炎症损伤。研究表明, 肿瘤细胞通过异常表达免疫检查点分子而逃避免疫系统的消除作用, 实现免疫逃逸, 促进肿瘤细胞的生长[28] [29]。随着免疫治疗的推广, 头颈部鳞癌患者的治疗模式也产生了新的变化。近年来, 免疫检查点抑制剂的引入在多种肿瘤类型中取得了显著的临床疗效。PD-1 和 PD-L1 是免疫检查点分子, 其通过相互结合抑制 T 细胞的活化, 从而使肿瘤细胞逃避免疫系统的攻击。在一项研究中可见 EGFR、MEK 和 PD-L1 三重阻断在结直肠癌模型中具有抗肿瘤活性, 这与 MAPK 信号激活和 PD-L1 过表达有关[30]; 肿瘤细胞通过激活不同的上游信号通路, 在转录水平上提 PD-L1 mRNA 的表达, 使肿瘤细胞逃避免疫监

视, 而 EGFR 抑制剂的使用可以降低 PD-L1 的表达[31], 从而达到更好的协同抗肿瘤效果。

在头颈部鳞癌患者中, EGFR 与 PD-L1 的共表达率较高, 这提示 EGFR 联合免疫治疗可能具有较好的疗效。一项临床研究发现, 使用 PD-1 抑制剂联合 EGFR 抑制剂治疗头颈部鳞癌患者, 可以显著提高患者的生存期和治疗反应率。这是因为 EGFR 抑制剂可以降低肿瘤细胞的增殖和侵袭能力, 而 PD-1 抑制剂则可以恢复 T 细胞的功能, 增强对肿瘤的免疫攻击。此外, EGFR 联合免疫治疗还可以减轻治疗的毒副作用, 提高患者生活质量。EGFR 单抗联合抗 PD-1 抗体这一全新的治疗模式, 能够基于双通路信号抑制肿瘤的生长, 并提高抗肿瘤疗效, 为免疫与靶向强强联合抗肿瘤奠定了理论基础。

然而, EGFR 联合免疫治疗在头颈部鳞癌患者中仍面临一些挑战。首先, EGFR 抑制剂的耐药性问题需要解决。目前已有研究表明, EGFR 抑制剂的耐药机制与免疫逃逸有关, 这可能会影响联合免疫治疗的疗效。其次, EGFR 联合免疫治疗的最佳治疗方案尚不清楚, 需要进一步的研究来确定最佳的药物组合和治疗方案。

7. 总结与展望

由于对 EGFR 在头颈部鳞癌中表达及作用机制的研究不断深入, 越来越多的证据表明它与头颈部鳞癌增殖、浸润等重要生物学行为相关, 与患者预后密切相关。随着近几年基因检测技术的发展及其在分子诊断领域中运用的日益成熟和广泛使用, 通过测序或转录组测序获得不同肿瘤类型中与 EGFR 相关基因突变信息及表达量分析已成为当今研究热点。近年来有关 HNSCC 治疗的文献也逐年增多, 目前对于头颈部鳞癌分子分型的研究多集中于其组织学类型、分化程度及分子分型等方面, 而对于基因表达水平和免疫微环境的分析较少。并且国内、外研究有一定差距。主要表现在国内发表的论文数量较少, 国内研究主要集中在 EGFR 及其配体、EGF 及其受体的差异表达对 HNSCC 预后的影响上。且以研究 EGFR 在鼻咽癌或鼻腔鼻窦癌中表达及临床意义为主, 在其余头颈部鳞癌中及复发、转移及难治性 HNSCC 的研究较少。对研究 EGFR 表达与不同临床因素之间的关系及对靶向治疗的疗效影响方面也相对较少, 并且由于样本量不足及实验方法的不同, 得出结论都有所不同。目前尚缺乏大量的研究数据证明 EGFR 的差异性表达在头颈部鳞癌中的意义, 对于 EGFR 在头颈部鳞癌的预后方面及独立危险因素方面仍存在争议。对于 EGFR 的表达差异对其靶向治疗疗效有无影响的研究也相对较少。

对 EGFR 靶向药物治疗的研究也主要聚集在了西妥昔单抗上, 尼妥珠单抗目前只广泛应用于鼻咽癌的患者中, 在其余头颈部鳞癌中应用较少, 作为与西妥昔单抗有相同抗肿瘤作用, 但不良反应较西妥昔单抗大大减少的药物, 尼妥珠单抗在治疗晚期头颈部鳞癌中有一定的研究及发展前景。

免疫治疗在各大恶性肿瘤中的地位逐年上升, 通过相关研究数据可见, 抗 EGFR 单抗联合免疫治疗这一新的治疗策略取得了非常不错成绩, 但仍需要更多的研究数据来进一步证实。

综上, 分析 EGFR 基因在不同人群中的表达差异, 探讨其表达差异与不同临床因素及靶向治疗疗效之间的关系, 对患者治疗方式的选择及预后都有很高的临床价值, 可以为患者争取更多的生存时间及治疗方式。筛选出对靶向治疗更敏感的群体也显得尤为重要, 探索不同人群对靶向治疗方式的获益情况, 可以建立更个体化的治疗体系。研究 EGFR 靶向治疗联合新辅助化疗的具体方案可以为更多的不可手术切除的患者提供手术机会。而对头颈部肿瘤患者运用靶向联合免疫的治疗方法会在耐药机制及新的治疗策略上提供更加有价值的参考数据。

参考文献

- [1] Parkin, D.M. (2005) Global Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **55**, 74-108. <https://doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74>

- [2] 马玲玲. 头颈部鳞癌 HPV 感染与 p16、EGFR 表达的关系及预后关系的研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2013.
- [3] 冯守昊, 嵇庆海, 王玉龙. 表皮生长因子受体靶向治疗在头颈部鳞癌中的研究现状[J]. 中国癌症杂志中国癌症杂志, 2012, 22(12): 934-941.
- [4] 顾倩平, 孟箭, 孟庆飞, 张杰, 李志萍. 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.
- [5] 刘芬. 基于炮制原理的麸炒苍术药效及作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [6] 张丹丹, 姚立. 京尼平昔通过抑制 EGFR/PI3K/AKT 通路和 Ca²⁺通道减轻 CCI 大鼠的神经性疼痛[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江中医药大学, 2023.
- [7] 伦立鑫, 钟振滨, 赵新宇, 等. 抗 EGFR 治疗在头颈部鳞癌中的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2023, 37(3): 276-280.
- [8] Falls, D.L. (2003) Neuregulins: Functions, Forms, Signalings Strategies. *Experimental Cell Research*, **284**, 14-30. [https://doi.org/10.1016/S0014-4827\(02\)00102-7](https://doi.org/10.1016/S0014-4827(02)00102-7)
- [9] Bonner, J.A., Harari, P.M., Giralt, J., et al. (2006) Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England Journal of Medicine*, **354**, 567-579. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053422>
- [10] Bonner, J.A., Harari, P.M., Giralt, J., et al. (2010) 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. *The Lancet Oncology*, **11**, 21-28. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70311-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70311-0)
- [11] Burtneess, B., Goldwasser, M.A., Flood, W., et al. (2005) Phase III Randomized Trial of Cisplatin plus Placebo Compared with Cisplatin plus Cetuximab in Metastatic/Recurrent Head and Neck Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 8646-8654. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.4646>
- [12] Vermorken, J.B., Mesia, R., Rivera, F., et al. (2008) Platinum Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **359**, 1116-1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802656>
- [13] Pfister, D.G., Su, Y.B., Kraus, D.H., et al. (2006) Concurrent Etuximab, Cisplatin, and Concomitant Boost Radiotherapy for Locoregionally Advanced, Squamous Cell Head and Neck Cancer: A Pilot Phase II Study of a New Combined-Modality Paradigm. *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 1072-1078. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.1792>
- [14] Wirth, L.J., Allen, A.M., Posner, M.R., et al. (2010) Phase I Dosefinding Study of Paclitaxel with Panitumumab, Carboplatin and Ntensity-Modulated Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. *Annals of Oncology*, **21**, 342-347. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp477>
- [15] Rischin, D., Spigel, D.R., Adkins, D., et al. (2010) Panitumumab (PMAB) Regimen in Second-Line Onotherapy (PRISM) in Patients (PTS) with Recurrent (R) or Metastatic (M) Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (HNSCC): Interim Safety Analysis. *Annals of Oncology*, **21**, Article 323.
- [16] Vermorken, J.B., Stohlmacher, J., Davidenko, I., et al. (2010) Primary Efficacy and Safety Results of SPECTRUM, a Phase 3 Trial in Patients (PTS) with Recurrent and/or Metastatic (R/M) Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (HNSCC) Receiving Chemotherapy with or without Panitumumab (PMAB). *Annals of Oncology*, **21**, Article LBA26.
- [17] 王亚琛, 郑昉, 杨月美, 等. 尼妥珠单抗与 TPF 的联合运用在头颈鳞癌中治疗效果的初步分析[J]. 口腔医学, 2023, 43(4): 312-316.
- [18] Rodríguez, M.O., Rivero, T.C., Del-Castillo, B.R., et al. (2010) Nimotuzumab plus Radiotherapy for Unresectable Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Cancer Biology & Therapy*, **9**, 343-349. <https://doi.org/10.4161/cbt.9.5.10981>
- [19] 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.
- [20] 郭伟, 孙沫逸, 冉炜, 等. 尼妥珠单抗克隆抗体注射液治疗口腔颌面-头颈部鳞癌专家共识[J]. 实用口腔医学杂志, 2021, 37(4): 445-450.
- [21] Cohen, E.E.W., Rosen, F., Stadler, W.M., et al. (2003) Phase II Trial of ZD1839 in Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Journal of Clinical Oncology*, **21**, 1980-1987. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.10.051>
- [22] Cohen, E.E.W., Kane, M.A., List, M.A., et al. (2005) Phase II Trial of Gefitinib 250 mg Daily in Patients with Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clinical Cancer Research*, **11**, 8418-8424. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1247>
- [23] Hainsworth, J.D., Spigel, D.R., Burris, H.A., et al. (2009) Neoadjuvant Chemotherapy/Gefitinib Followed by Concur-

- rent Chemotherapy/Radiation Therapy/Gefitinib for Patients with Locally Advanced Squamous Carcinoma of the Head and Neck. *Cancer*, **115**, 2138-2146. <https://doi.org/10.1002/cncr.24265>
- [24] Siu, L.L., Soulieres, D., Chen, E.X., *et al.* (2007) Phase I/II Trial of Erlotinib and Cisplatin in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Princess Margaret Hospital Phase II Consortium and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 2178-2183. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.6547>
- [25] Herchenhorn, D., Dias, F.L., Viegas, C.M., *et al.* (2010) Phase I/II Study of Erlotinib Combined with Cisplatin and Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **78**, 696-702. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.079>
- [26] Kao, J., Genden, E.M., Chen, C.T., *et al.* (2011) Phase 1 Trial of Concurrent Erlotinib, Celecoxib, and Reirradiation for Recurrent Head and Neck Cancer. *Cancer*, **117**, 3173- 3181. <https://doi.org/10.1002/cncr.25786>
- [27] Gilbert, J., Rudek, M.A., Higgins, M.J., *et al.* (2012) A Phase I Trial of Erlotinib and Concurrent Chemoradiotherapy for Stage III and IV (M0) Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clinical Cancer Research*, **18**, 1735-1742. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2544>
- [28] Verma, J., Dhingra, V., Srivastava, S., *et al.* (2018) Evaluation of Epidermal Growth Factor Receptor Expression by a New Scoring System in Head-and-Neck Squamous Cell Carcinoma and Its Association with Various Pathological Prognostic Factors. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, **22**, 11-17. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_137_16
- [29] 陈晓钟, 金祁峰. 免疫检查点抑制剂在头颈部鳞癌治疗中的应用研究进展[J]. *浙江医学*, 2023, 45(10): 1009-1012, 1018.
- [30] Napolitano, S., Matrone, N., Muddassir, A.L., Martini, G., Sorokin, A., De Falco, V., Giunta, E.F., Ciardiello, D., Martinelli, E., Belli, V., Furia, M., Kopetz, S., Morgillo, F., Ciardiello, F. and Troiani, T. (2019) Triple Blockade of EGFR, MEK and PD-L1 Has Antitumor Activity in Colorectal Cancer Models with Constitutive Activation of MAPK Signaling and PD-L1 Overexpression. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 492. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1497-0>
- [31] Zhang, J., Dang, F., Ren, J. and Wei, W. (2018) Biochemical Aspects of PD-L1 Regulation in Cancer Immunotherapy. *Trends in Biochemical Sciences*, **43**, 1014-1032. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.09.004>