

# Application of EGFR monoclonal antibody combined with radiotherapy and chemotherapy in locally advanced head and neck tumors

Xiao Dong<sup>1</sup> Xinhong Li<sup>2\*</sup>

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China

2. Department of Radiotherapy, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010010, China

## Abstract

Epidermal growth factor receptor (epidermal growth factor receptor, EGFR) plays a key role in the proliferation and metastasis of head and neck tumors, and its overexpression is closely related to tumor development, invasion and poor prognosis. At the time of first diagnosis, more than 70% of patients with head and neck tumors are already locally advanced. Targeted monoclonal antibody (MAbs) combined with chemoradiotherapy is considered a potential strategy to improve therapeutic efficacy and is expected to improve patient outcomes. The use of EGFR mAb combined with chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA HNSCC) is discussed.

## Keywords

EGFR monoclonal antibodies; Locally advanced head and neck tumors; Radiotherapy; Chemotherapy

# EGFR 单抗联合放化疗在局部晚期头颈部肿瘤中的应用

董笑<sup>1</sup> 李心红<sup>2\*</sup>

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010059

2. 内蒙古医科大学附属医院放疗科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010010

## 摘要

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)在头颈部肿瘤的增殖和转移中扮演着关键角色,其过度表达与肿瘤的发展、侵袭性及预后不良密切相关。在首次确诊时,超过70%的头颈部肿瘤患者已处于局部晚期。以EGFR为靶点的单克隆抗体(单抗)联合放化疗被认为是提升治疗效果的一个潜在策略,并有望改善患者的预后。本文讨论了EGFR单抗联合放化疗在局部晚期头颈部鳞癌(LA HNSCC)治疗中的应用。

## 关键词

EGFR单抗; 局部晚期头颈部肿瘤; 放疗; 化疗

## 1 引言

头颈部肿瘤是世界上常见的恶性肿瘤之一,其中头颈部鳞癌占头颈部肿瘤的90%<sup>[1]</sup>。目前HNSCC的治疗计划涉及多模式方法,手术或放射治疗是早期疾病的治疗选择<sup>[2]</sup>。靶向免疫治疗药物,如抗EGFR单克隆抗体西妥昔单抗,以及后来靶向PD-L1的免疫检查点抑制剂,如帕博利珠单抗和纳武利尤单抗,拓宽了LA HNSCC患者的治疗渠道。

HNSCC的系统疗法包括放疗(Radiotherapy,RT)、化疗(Chemotherapy)和靶向治疗等术后辅助手段。研究表明,局部晚期病例存在更高的复发和转移风险,因此对于这类病例,通常需要采用手术、放疗和全身治疗的组合来进行综合管理。通过采取综合治疗方案,可以最大限度地降低局部晚期HNSCC患者的复发和转移风险,提高治疗效果和生存率。

## 2 表皮生长因子受体和下游信号通路

EGFR,又称为HER1或ErbB1,是酪氨酸激酶受体家族中最早发现的成员,其功能和肿瘤生理活动密切相关。EGFR在大部分上皮细胞膜上广泛表达,其结构由胞外区、单链跨膜区和胞内酪氨酸激酶活性区组成。胞外区是配体结合部位,跨膜区则将受体锚定在细胞膜上,而胞内区包含多个功能性亚区。表皮生长因子(EGF)、转化生长因子- $\alpha$

【作者简介】董笑(1994-),女,满族,中国河北保定人,在读硕士,从事头颈部肿瘤放射治疗研究。

【通讯作者】李心红(1977-),女,中国内蒙古呼和浩特人,硕士,主任医师,从事头颈部肿瘤放射治疗研究。

(TGF- $\alpha$ )、双调蛋白、肝素结合的表皮生长因子(HBEGF)和 $\beta$ 细胞素是可以结合到EGFR结构域的配体,当EGFR处于活化状态时,会形成同/异源二聚体来与配体结合,然后通过胞内信号传导引起胞核内的靶基因激活和转录,从而调节细胞生长。已经确认EGFR下游信号通路主要包括ras-raf-MEK-erk/MAPK通路和PI3K-AKT-PKC-IKK通路。这些通路会导致细胞核内发生一系列的反应,从而促使肿瘤细胞不断增殖,抑制凋亡,合成多种细胞因子,包括血管生成因子,导致肿瘤细胞的迁移并产生对放疗的耐药性。EGFR下游信号通路受到多种因素调控,例如Ras-Raf等下游分子的异常会影响抗EGFR靶向药物治疗效果。

### 3 抗EGFR单抗药物治疗的分子机制

在头颈癌中,EGFR在90%以上的肿瘤中过度表达,并与较差的预后相关。分子靶向治疗是一种专门针对已知致癌位点设计的治疗方法,其目的是通过特定分子来促使癌细胞发生特异性死亡,同时最大程度减少对正常组织的影响。以EGFR为治疗靶点的两类药物已进入临床:一类是小分子抑制剂(TyrosineKinaseInhibitor,TKI),作用于EGFR受体酪氨酸激酶区,包括吉非替尼、厄洛替尼等。另一类是作用于受体胞外区的单克隆抗体(MAB),包括西妥昔单抗、尼妥珠单抗等。

西妥昔单抗是FDA批准的第一个头颈癌靶向治疗药物。它是一种与人IgG连接的嵌合鼠抗体。西妥昔单抗与EGFR的结合亲和力比正常配体高10倍,它靶向EGFR胞外结构域Ⅲ亚区,通过与配体竞争结合受体起到抑制受体磷酸化来阻断信号向胞内传导的作用。尼妥珠单抗是一种针对EGFR的全人源抗体,可提高放疗的临床反应(分别为59.5%和34.2%),不良事件发生率较低,并且还批准用于HNSCC治疗,它是我国研制的首个具有治疗恶性肿瘤功能的单抗药物,目前已在食管癌、胶质瘤、鼻咽癌和其他恶性肿瘤治疗中得到广泛应用。

## 4 西妥昔单抗在局部晚期头颈部鳞癌中的应用

### 4.1 西妥昔单抗结合放疗

临床前研究已经证实西妥昔单抗与单纯放疗同步使用能够提高肿瘤局部控制,机制有:增加肿瘤细胞的放疗敏感性、减少肿瘤细胞克隆数量、增加肿瘤细胞的再氧和、抑制再群体化。西妥昔单抗联合常规治疗被批准用于治疗LA HNSCC于2006年首次确立,Bonner等人在局部晚期(LA)疾病患者中进行了一项III期试验,将RT加每周西妥昔单抗组与单独RT组与进行比较。局部疾病控制的持续时间在RT加西妥昔单抗组患者中显著较高(24.4个月vs14.9个月),中位总生存期(OS)也有所改善(49.0个月vs29.3个月),此实验结果可见,西妥昔单抗+RT比单纯RT能显著提高LA HNSCC患者的5年生存率,同时也肯定了西妥昔单抗+RT可作为此类患者一种重要的治疗选择。但是西妥昔单抗-RT未能证明与顺铂-RT的非劣效性,以及长期毒性的

改善。ARTSCAN III试验是一项比较顺铂-RT和西妥昔单抗-RT治疗LA HNSCC患者的大型III期试验,该实验入组目标为hpv相关的LA HNSCC患者618例,中期结果证明了与顺铂-RT相比,西妥昔单抗-RT的劣效性,并且一项实验后亚组分析显示,在HPV相关HNSCC患者中发现顺铂的OS获益。之后多项基于铂类RT与西妥昔单抗-RT的回顾性研究显示,无论顺铂还是卡铂,铂类方案都优于西妥昔单抗,具有优越的临床结果。

### 4.2 西妥昔单抗结合化疗

EXTREME试验显示,在卡铂或顺铂+5-氟尿嘧啶化疗中加入西妥昔单抗可增加铂敏感复发转移性头颈部鳞癌(RM-HNSCC)患者的OS。EXTREME方案(西妥昔单抗+顺铂+氟尿嘧啶)的安全性和有效性在日本RM-HNSCC患者的2期试验中得到证实。基于这些试验,西妥昔单抗在许多国家被临床批准用于一线治疗,在免疫检查点抑制剂出现之前,铂化疗加西妥昔单抗是铂敏感的RM-HNSCC的标准治疗方案。2018年法国的一项前瞻性多中心I期临床研究旨在进一步探讨EGFR单抗结合化疗对肿瘤控制的影响,该研究在RT加西妥昔单抗治疗的基础上,联合卡铂、5-FU进行同步化疗,该研究将406名患者分为两组,其中204例为三联组:RT+西妥昔单抗+化疗,202例为二联组:RT+西妥昔单抗,两组3年的无进展生存期(PFS)分别为52.3%和40.5%,局部区域失败率分别为21.6%和38.8%;两组的3年OS差异、远处转移(DM)发生率、非肿瘤相关死亡率差异、3-4度不良反应差异无统计学意义;三联组比二联组早期死亡率、鼻饲饮食比率、3级及以上的黏膜反应发生率更高,并有更多的肝功能损伤。2021年的一项前瞻性观察研究评估了一线化疗加西妥昔单抗治疗复发或转移头颈部鳞癌患者的疗效和安全性,在招募的120名患者中,对114名患者进行了分析,86例患者选用西妥昔单抗联合铂+5-FU(EXTREME方案),中位OS为12.4个月,1年生存率的点估计为51.1%,总有效率为26.3%,3级或更严重的不良事件包括中性粒细胞减少(22.8%)、低钾血症(9.6%)、痤疮样皮疹(7.0%)、肺炎(1.8%)和输液相关反应(0.9%),局部淋巴结转移、缺乏皮肤科医生的干预、对治疗缺乏反应、皮肤转移被确定为OS的独立不利预后因素。结论为西妥昔单抗联合化疗对RM-HNSCC患者是可耐受且有效的。与单独使用相同的化疗相比,西妥昔单抗与基于顺铂的化疗联合治疗可改善RM-HNSCC患者的OS,现在应被视为所有适合联合化疗的患者的标准治疗方案。

### 4.3 西妥昔单抗结合放化疗

在目前HNSCC治疗中并不常规应用同步放化疗加西妥昔单抗,研究显示,使用西妥昔单抗作为辅助放化疗治疗未能增加肿瘤控制效果,却增加了不良反应的发生率。一项前瞻性II期临床研究纳入22例LA HNSCC患者,该研究采用以顺铂为基础的同期放化疗方案,在此基础上每周使用西妥昔单抗,在治疗过程中有2例患者死亡,并出现其他严

重毒性反应,因该方案的毒性过大,研究者提前终止了该研究。2023年NRGOcology报道了一项III期试验,以验证在RT和顺铂中加入西妥昔单抗将提高无进展生存期(PFS)的假设,该实验将891名患者随机分为两组,在接受RT和顺铂化疗基础上,不使用西妥昔单抗为A组,使用西妥昔单抗为B组,10年随访后A组和B组PFS分别为43.6%和40.2%,3级至4级晚期毒性率分别为57.4%和61.3%,此外B组没有减少局部功能衰竭、远处转移和提高整体存活率。此实验说明在局部晚期头颈癌中将西妥昔单抗添加到RT和顺铂中并不能改善PFS、OS、DM。

## 5 尼妥珠单抗在局部晚期头颈部鳞癌中的应用

### 5.1 尼妥珠单抗结合放疗

有研究表明,尼妥珠单抗联合放疗对头颈部鳞癌具有协同作用,一项研究发现,尼妥珠单抗结合放疗治疗不可切除的HNSCC患者安全性良好,初步疗效显著,且该疗法具有良好的耐受性,患者的3年总生存率为66.7%。药物相关的不良反应主要是输液反应,但没有药物相关的皮肤反应或过敏反应。使用高剂量(400mg)的尼妥珠单抗结合放疗后,患者生存率显著提高,不可切除的HNSCC患者的治愈率也有所提升。另有一项随机对照临床研究将不适合同期放疗的106位LA-HNSCC患者随机分为RT+尼妥珠单抗组和RT+安慰剂组,结果显示:RT结合尼妥珠单抗治疗是安全的,最常见的毒副反应是轻中度的乏力、头痛、发热、发冷,无皮疹反应;研究组的肿瘤完全缓解率明显高于对照组。目前已经初步证实了尼妥珠单抗与放疗结合的有效性,其可增加肿瘤对放疗的敏感性。相较于西妥昔单抗,尼妥珠单抗与放疗结合使用时显示出更低的毒副作用,尤其是在药物过敏和皮肤反应方面,发生率较低且反应轻微。

### 5.2 尼妥珠单抗结合化疗

一项研究对34例接受尼妥珠单抗联合化疗治疗的头颈部鳞癌患者进行了分析,其中90%的患者为IV期。结果示,在头颈部肿瘤中,年龄小于60岁的男性患者对尼妥珠单抗治疗有更大的生存获益;年龄小于60岁患者的肿瘤疾病控制率(DCR)、OS、PFS均优于年龄较大者。尼妥珠单抗+化疗作为一线治疗方案,其疗效优于二线、三线及以上方案(分别为50.0%、32.1%、31.7%和16.3%)。为比较使用尼妥珠单抗加化疗与单独使用化疗后LA HNSCC患者的生活质量,一项III期随机临床试验抽取新诊断为非转移性、口腔III/IV期、口咽、低咽和喉的LA HNSCC患者共536名,平均分为两组,尼妥珠单抗加顺铂为A组,单用顺铂为B组,最终结果显示在基于顺铂的化疗中添加尼妥珠单抗可以改善患者的PFS、局部区域控制持续时间(LRC)和无病生存期(DFS),而不会对患者的生活质量产生负面影响。

### 5.3 尼妥珠单抗结合放疗

2019年报道的一项III期临床实验,将536例不可切除

的LA HNSCC患者以1:1的比例分成同步放疗+尼妥珠单抗组(A组)和同步放疗组(B组),结果显示,A组与B组比较可改善PFS(61.8% vs 50.1%)、LRC(67.5% vs 57.6%),DFS(60.2% vs 48.5%)并且OS有改善的趋势(63.8% vs 57.7%)。不良反应方面,两组之间的3~5级不良事件相似,但A组黏膜炎发生率较高(66.7% vs 55.8%)。此项研究结果示与单独使用顺铂相比,在接受根治性放疗的LAHNSCC患者中,顺铂联合尼妥珠单抗可延长患者PFS,并将进展风险降低31%。在LRC和DFS时间中也观察到类似的好处。OS的改善并不显著。此外,一项前瞻性研究将87名III、IVa或IVb期HNSCC患者随机分为两组,尼妥珠单抗联合CRT(A组)和单独CRT(B组)。结果显示,24个月生存率为48.0%(A组)和29.0%(B组)。中位OS分别为20个月(A组)和13个月(B组)。24个月无进展生存率(PFS)分别为37.4%(A组)和21.3%(B组),两组毒性发生情况相似,该研究表明尼妥珠单抗可以安全地与CRT联合使用治疗HNSCC,在不增加毒性的情况下实现更好的治疗效果和改善患者的生存预后。

## 6 结语

随着抗EGFR靶向治疗药物在临床应用的普及,研究者们对EGFR分子及其下游信号传导通路的理解有了显著的提升。因此,如何进一步提高抗EGFR靶向治疗的疗效,以及如何更精确地筛选适合接受这种治疗的患者群体已成为研究的焦点。近年来,多种针对程序性死亡蛋白配体-1(PD-L1)的免疫检查点抑制剂在RM HNSCC中展现出显著的治疗效果,对那些免疫治疗效果不佳的患者来说,西妥昔单抗联合治疗可能会成为一个有希望的新选择。2023年CSCO头颈部肿瘤诊疗指南推荐中,在III级推荐中增加了靶免联合药物的推荐。当然目前还需要一些更大样本的随机研究来验证未来靶免联合是否能替代传统的化疗联合靶向或化疗联合免疫治疗,以确证其对于复发转移性头颈部鳞癌患者的重要价值。

综上所述,EGFR的靶向治疗在肿瘤临床治疗中扮演重要角色,我们期待治疗效果相关的文献更加丰富,为LA HNSCC患者的综合治疗提供坚实的基础,给广大肿瘤患者带来新的希望。

### 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: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Pfister D G, Spencer S, Adelstein D, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2020, 18(7): 873-898.