

晚期喉癌药物治疗的研究进展

张西¹, 邓启成², 赵锐³, 刘海³

(1. 川北医学院第二临床医学院 南充市中心医院 耳鼻咽喉头颈外科, 四川 南充 637000; 2. 成都公共卫生临床医疗中心, 四川 成都 610066; 3. 川北医学院附属医院 耳鼻咽喉头颈外科, 四川 南充 637000)

摘要:喉癌是头颈部最常见的恶性肿瘤之一,大多数喉癌患者在确诊时已经处于晚期,预后通常较差,虽然切除全喉的手术治疗配合高强度放射治疗为喉癌患者提供了癌症治愈的机会,但切除全喉后可能导致患者失去语音能力、改变呼吸通道等,严重影响患者的生活质量。随着国内外喉癌治疗的不断深入研究,新的治疗技术如诱导化疗、放化同步治疗和生物治疗已经相继问世。本文通过对用于喉癌治疗的药物进行了综述,旨在为临床治疗提供借鉴。

关键词:喉癌;喉保留;细胞毒性药物;靶向治疗;免疫治疗
中图分类号:R739.65

Research progress of drug therapy for advanced laryngeal cancer

ZHANG Xi¹, DENG Qicheng², ZHAO Rui³, LIU Hai³

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Nanchong Central Hospital, the Second Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; 2. Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610066, China; 3. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China)

Abstract: Laryngeal cancer is one of the most common malignant tumors of the head and neck. Most laryngeal cancer patients are diagnosed at an advanced stage and the prognosis is usually poor. Although total laryngectomy combined with high-intensity radiotherapy provides a cure opportunity for laryngeal cancer patients, total laryngectomy may lead to loss of speech ability and change of breathing channels, etc., which seriously affects the quality of life of patients. With the continuous in-depth research on the treatment of laryngeal cancer at home and abroad, new treatment techniques such as induction chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy and biological therapy have been developed. The purpose of this paper is to review the drugs used in the treatment of laryngeal cancer and provide reference for clinical treatment.

Keywords: Laryngeal cancer; Laryngeal preservation; Cytotoxic drugs; Targeted therapy; Immunotherapy

头颈癌是世界上最常见的癌症之一^[1],喉癌约占所有头颈部恶性肿瘤的三分之一^[2]。对于局限期(T1、T2期)喉癌患者,治疗效果较好,治愈率可达80%~90%,行放疗或保喉手术其患者生存率相似,单一治疗方式对局限期喉癌便有良好的治疗效果,临床常避免使用联合治疗与药物治疗,以免对患者造成更多毒副损害^[3,4]。但早期喉癌多无明显症状,大约60%的喉癌患者在确诊时已经为晚期(根据AJCC第7版分期为Ⅲ、Ⅳ期),目前该人群的5年生存率不足50%^[5]。在最近的一项全球癌症统计中,2020年全球喉癌新增病例约占所有新发癌症病

例的1.0%^[6],尽管喉癌在新发癌症中所占比例较小,但该疾病对患者的影响极大,说话、呼吸和吞咽困难只是对喉癌患者的几个直接影响。在20世纪80年代之前,全喉切除后配合高强度的放射治疗是晚期肿瘤的标准治疗,尽管这提供了喉癌治愈的可能性,但这种模式的治疗往往会导致患者生活质量下降,吞咽、呼吸和发声功能进一步恶化^[7],部分患者难以接受这种治疗方式所带来的影响。近些年,诱导化疗、放化同步治疗、生物治疗等新的治疗技术相继问世,晚期喉癌患者的生存率虽未得到明显改善,但患者有了更多的选择^[8]。

基金项目:四川省医学科研课题计划项目(S19055)。
第一作者简介:张西,男,硕士,住院医师。
通信作者:刘海,Email:liuhai100@sina.com

药物治疗是晚期喉癌综合治疗的一部分,对于保喉愿望强烈、不愿接受手术治疗、T4bN0-3M0 喉癌无法手术切除的患者,诱导化疗+放射治疗、放化同步治疗、诱导化疗+放化同步治疗、生物治疗等非手术治疗方案(除无法手术切除,均以全喉切除为挽救手术)可以作为选择之一,高的保喉率及无明显下降的生存率,说明其有较好效果。本文通过对3种已经应用于喉癌治疗的药物进行综述,旨在为晚期喉癌临床治疗提供帮助。

1 细胞毒性药物

细胞毒性药物是具有较强的肿瘤细胞杀伤能力的一类化疗药物,其机制是直接作用于DNA或通过作用于细胞有丝分裂干扰蛋白质合成。研究显示顺铂、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)、多西紫杉醇等是喉保留治疗的细胞毒性化疗主要药物^[9]。顺铂是一种临床先进、高效的抗癌药物,可用于治疗包括喉癌在内的多种恶性肿瘤,但存在以肾毒性为主的较为明显的毒副作用,且毒副作用与顺铂的剂量呈正相关,临床应谨慎运用。5-Fu是鳞癌和腺源性实体肿瘤治疗工具中必不可少的一部分,是治疗实体肿瘤的第3种最常见的化疗药物,5-Fu存在心脏毒性,已知文献报道中,心脏毒性的发生率为0%~35%^[10]。多西紫杉醇对于大多数实体肿瘤,特别是转移性癌症的治疗有明显效果,它通常与其他药物(通常是铂类药物)一起作为一线治疗方案使用,多西紫杉醇的主要副作用为周围神经病变、脱发和中性粒细胞减少等,特别是周围神经病变,一旦出现需减少多西紫杉醇的剂量,导致最佳的癌症杀伤活性丧失,从而限制了该药的潜力^[11]。

1991年,美国退伍军人喉癌研究小组完成了这样一项试验^[12],在这项研究中,晚期喉癌患者被随机分成两组,一组接受持续输注5-Fu加顺铂的诱导化疗,然后接受放射治疗,另一组接受全喉切除术手术治疗,然后接受较低剂量的放射治疗,对诱导化疗组的患者进行肿瘤反应监测,那些对诱导化疗没有反应的人接受全喉切除术,放疗完成12周后,再次进行评估,如果有证据表明喉癌仍存在局部病灶,则进行全喉切除术。之后,喉癌研究小组对两组进行了长达10年的随访观察,结果显示2组的总体10年生存率无差别,虽然两组的总体存活率没有差异,但随机接受序贯放化疗的患者中有64%能够保留他们的喉,这项试验为喉癌的喉保留开启了新篇章,因此,诱导化疗和放射治疗成为首个喉保留策略

的标准方案^[13]。这样的结论在后续的试验中被验证,且得到了进一步的研究,2006年,Urba等^[14]完成了一项第二阶段的喉保留试验,这项试验利用5-Fu/顺铂单周期诱导化疗来选择适合保留喉的患者,对缓解率达50%以上的患者继续同步放化疗,用5-Fu和铂类药物进行2个周期的辅助化疗,对无反应者立即进行全喉切除手术,随后进行辅助放射治疗。该试验对97例符合条件的患者进行长期随访,结果显示,3年时喉保留率为70%,喉癌研究小组试验的历史数据为64%,3年总存活率为85%,而喉癌研究小组试验的2年总存活率为68%^[15],在美国放射治疗肿瘤学组(radiation therapy oncology group, RTOG)所进行的试验(RTOG 91-11)以及所进行的10年随访中,也得到了类似的结果^[16-17]。之后,有试验^[18]对5-Fu(F)+顺铂(P)诱导化疗的主干方案(PF方案)中加用多西紫杉醇(T),探索能否通过加用多西紫杉醇(TPF方案)提高喉保留率,该试验结果显示TPF诱导化疗方案在5年时获得了更高的喉保留率,为74%(PF方案为58%),10年后,TPF方案有70%的喉保留率(PF方案为47%)。在后续的其他试验^[19-20],也支持使用TPF方案作为诱导化疗来提高喉保留率。但是,Olsen^[21]对喉癌研究小组试验和RTOG 91-11试验提出了质疑,作者认为这两个试验所纳入的研究患者是经过挑选的,纳入患者中,大部分都很年轻、身体状况良好、颈部疾病较少、声带活动度较好,所以当喉癌研究小组试验和RTOG 91-11试验的建议被用于治疗大多数喉癌晚期患者时,便出现了生存率下降的情况。之后也有部分研究得出结果与喉癌研究小组试验和RTOG 91-11试验不符,如Nocon等^[22]得出诱导化疗+全喉切除术相比于诱导化疗+放射治疗,有更好的生存率,Bates等^[23]得出全喉切除术+放射治疗相比于放化同步治疗有更高的生存率,Dyckhoff等^[24]得出T4期患者接受同步放化疗治疗后的死亡风险,相比于全喉切除术+放射治疗高出2倍,因此以诱导化疗+放射治疗、放化同步治疗为主,喉全切除术用于挽救的治疗方案并未成为主流方案。

2 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单克隆抗体

到目前为止,EGFR单克隆抗体(西妥昔单抗、尼妥珠单抗等)是头颈部鳞状细胞癌(head neck squamous cell carcinoma, HNSCC)靶向治疗药物中唯

一被批准用于临床的单克隆抗体靶向药物^[25]。EGFR 单克隆抗体通过结合 EGFR 的胞外域发挥作用,该受体在大约 90% 的 HNSCC 患者中上调,有研究^[26-27]发现,EGFR 在喉癌中被异常激活,这样的异常激活会导致细胞分裂失控、产生放疗抗性,并最终导致患者生存时间减少。EGFR 是表皮细胞正常发育和发挥正常生理功能的重要受体,在健康的上皮中,EGFR 的表达位于表皮基底层未分化角质形成细胞中,当角质形成细胞离开基底层时,EGFR 的表达逐渐下降。表皮生长因子和转化生长因子- α 等天然配体与 EGFR 胞外域结合,诱导受体二聚化,激活胞内的酪氨酸激酶活性,最终诱导正常细胞和肿瘤细胞中生长因子的转录。抗 EGFR 的单抗,如西妥昔单抗、尼妥珠单抗,拥有比天然配体更高的亲和力,竞争性的结合到 EGFR 的胞外域,阻断了由胞内激活诱导的酪氨酸激酶依赖的信号转导通路,从而阻止细胞存活,诱导细胞凋亡,并减少基质金属蛋白酶和血管内皮生长因子的产生,因此,西妥昔单抗的抗肿瘤作用相较于传统的细胞毒性化疗药物,具有更强的靶向性。

有研究^[28-29]证明 EGFR 的抑制增强了喉鳞状细胞癌的放射敏感性,增加了放射治疗的疗效,这项研究以局部区域控制持续时间为指标,在放射治疗的基础上加用西妥昔单抗,局部区域控制时间为 24.4 个月,而单纯放射治疗为 14.9 个月,这种协同作用可能是由于西妥昔单抗能够增强放疗敏感性,促进细胞凋亡,且 Egloff 等^[30]发现西妥昔单抗并不会增加放疗引起的毒副作用。2016 年, Bonner 等^[31]研究了在喉癌患者中采用西妥昔单抗与放疗结合下患者喉保留率,通过长期随访发现采用西妥昔单抗 + 放疗的患者 3 年喉保留率高达 87.9%,而只采用放疗患者喉保留率为 76.8%,由此可看出西妥昔单抗药物在喉癌患者喉保留药物治疗中发挥重要作用。我国学者赵晓莹等^[32]对 40 例 HNSCC 患者的保喉治疗进行了研究,该研究采用尼妥珠单抗联合顺铂、5-Fu 对 HNSCC 患者进行诱导化疗,经过 2 个周期治疗,27 例 HNSCC 患者完成诱导化疗,其中 20 例患者未进行喉切除,HNSCC 患者喉保留率为 74.1%,且药物毒性轻微可控,虽该研究的样本人群不仅仅是喉癌患者,但尼妥珠单抗在喉癌患者保喉药物中也表现出积极的趋势,说明尼妥珠单抗在喉癌患者治疗中提高喉功能保留率方面具有一定作用。其他研究也证实抗 EGFR 单克隆抗体在喉癌患者保喉治疗中发挥重要作用^[33]。RTOG 10-16 曾

开展过这样一项随机对照试验^[34],该试验对西妥昔单抗和顺铂在人乳头状瘤病毒阳性口咽癌患者中进行了比较,结果显示放射治疗 + 西妥昔单抗的总生存率较低,5 年总生存率为 77.9%,而顺铂 + 放射治疗的 5 年总生存率为 84.6%,该研究得出结论,在可以接受顺铂的患者中使用西妥昔单抗可能会影响患者的预后,但是由于顺铂存在较为明显的细胞毒性作用和耐药性,如存在不耐受顺铂或对顺铂产生耐药的情况下,西妥昔单抗是一个较好的替代选择。虽然西妥昔单抗在 HNSCC 治疗方面具有良好的作用,但是西妥昔单抗只能在部分患者中诱导发挥长期有效的反应,因此需要选择符合这种单克隆抗体靶向治疗条件的患者,在符合条件的患者中使用才能更好发挥其效能。

3 免疫检查点抑制剂

在过去的几年中,免疫检查点抑制剂在 HNSCC 中的运用逐渐成熟,扩大了复发或转移性 HNSCC 的治疗选择,美国食品药品监督管理局于 2016 年批准纳武单抗和帕博利珠单抗用于铂类难治复发性/转移性 HNSCC 患者^[35]。包括 HNSCC 在内的许多癌症,利用人体下调免疫检查点途径来逃避免疫识别和减弱对肿瘤细胞的杀伤,免疫治疗药物,如纳武单抗和帕博利珠单抗,可以增强免疫监视,诱导肿瘤细胞杀伤。程序性细胞死亡 1 (programmed cell death1, PD-1)/程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death ligand1, PD-L1) 可以通过下面的方式控制 T 细胞的激活:PD-1 是 CD28 家族成员之一,广泛表达于活化 T 细胞、B 细胞、自然杀伤 T 细胞和单核细胞等免疫细胞中,它与 PD-L1 结合,通过激活免疫受体酪氨酸抑制基序,使下游的磷脂酰肌醇 3-激酶去磷酸化,从而阻断磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B 通路的激活,阻碍活化的 T 细胞的形成,从而起到下调免疫检查点达到逃避免疫的作用^[36]。而纳武单抗和帕博利珠单抗是一种高选择性的单抗,可以结合 PD-1 并阻止 PD-1 与其配体 PD-L1 的结合,它利用了这一途径,起到增强免疫达到杀伤癌细胞的作用。

在 Keynote-012 试验^[37]中,试验使用帕博利珠单抗治疗复发或转移的 HNSCC 患者,试验结果显示有效可行。在后续的一项名为 Keynote-048^[38]的随机、开放 3 期试验中,试验结果显示,在单独使用帕博利珠单抗时,在 PD-L1 综合阳性评分 ≥ 20 的患者中,总生存率为 14.9 个月,在 PD-L1 综合阳性评分 ≥ 1 的患者中,总生存率为 12.3 个月,同时,相比

于西妥昔单抗 + 细胞毒性化疗药,帕博利珠单抗 + 细胞毒性化疗药物能提高患者总的生存率,帕博利珠单抗 + 化疗总的生存时间为13个月,西妥昔单抗 + 化疗总的生存时间为10.7个月,因此,帕博利珠单抗被美国食品药品监督管理局批准作为 HNSCC 复发的一线治疗药物,转移性 HNSCC 可使用于下面两种情况:①PD-L1 综合阳性评分 ≥ 1 ;②无论 PD-L1 综合阳性评分如何,帕博利珠单抗联合顺铂加 5-Fu。在后续的一项试验号为 NCT02759575 的临床试验中,该试验评估了帕博利珠单抗 + 顺铂 + 放疗对尚未接受过治疗的局部晚期喉癌的疗效,试验结果显示在确定的放化疗基础上增加免疫治疗是安全可行的,且这种方式增加了患者的存活率,同时将治疗的负面影响降至最低^[39]。纳武单抗同样是喉癌免疫治疗中一项重要的药物,纳武单抗和帕博利珠单抗一样,可以通过结合 PD-L1,防止肿瘤细胞使 T 细胞失活来发挥作用。在 CheckMate 141 试验^[40]中,该试验调查了纳武单抗对铂类药物无效的复发或转移性 HNSCC 患者的长期疗效,报道显示接受纳武单抗的患者的中位总存活率有所提高,1 年存活率为 36%,而接受化疗的患者为 15%。到目前为止,有很多临床试验仍在进行中,评估免疫检查点抑制剂的疗效和最佳剂量,探索其他免疫靶点,为喉癌的治疗提供新的靶点、新的药物,这一领域在未来极有可能成为研究的热点。

4 结语

经过许多的研究与试验,在一定程度上改变了我们治疗晚期喉癌的方式。在细胞毒性药物中,顺铂和 5-Fu 的辅助治疗上添加多西紫杉醇已证明是有益的,且以顺铂 + 5-Fu + 多西紫杉醇为主的 TPF 方案已成为喉癌药物治疗的主要方案。在单克隆抗体治疗喉癌研究中,EGFR 在喉癌发展中的作用已得到探索,且试验证明西妥昔单抗在喉癌的治疗中是有益的,使得西妥昔单抗已成为喉癌治疗的方案之一。免疫系统在治疗和预防复发中也起着至关重要的作用,人们在帕博利珠单抗和纳武单抗的基础上,继续研究各种针对 PD-1/PD-L1 的免疫检查点抑制剂或针对其他免疫靶点的药物,以期能够发现更多更具有效益的喉癌免疫治疗药物。

当前,晚期喉癌治疗仍存在争议,随着手术和非手术治疗的不断研究与改进,多学科合作治疗越来越得到重视,药物治疗在晚期喉癌的治疗中也占有一定地位,在保证生存率的前提下,提高患者治疗后

生活质量是晚期喉癌治疗的重点。

参考文献:

- [1] Patterson RH, Fischman VG, Wasserman I, et al. Global burden of head and neck cancer: economic consequences, health and the role of surgery[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 162(3): 296–303.
- [2] Piotrowski I, Zhu X, Saccon TD, et al. miRNAs as biomarkers for diagnosing and predicting survival of head and neck squamous cell carcinoma patients[J]. *Cancers*, 2021, 13(16): 3980.
- [3] 曾泉,李旻珉,胡国华. 功能保全策略在喉癌治疗中的应用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 55(12): 1186–1190.
- [4] Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, et al. Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(11): 1143–1169.
- [5] Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, et al. An update on larynx cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 31–50.
- [6] 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.
- [7] Obid R, Redlich M, Tomeh C. The treatment of laryngeal cancer [J]. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2019, 31(1): 1–11.
- [8] 张政,葛晓峰. 喉癌治疗策略及进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(11): 2090–2093.
- [9] 梁佳. 苦参碱对喉癌 TU686 细胞及转染 EBV 后增殖和迁移作用的研究[D]. 银川:宁夏医科大学,2020.
- [10] More LA, Lane S, Asnani A. 5-Fu cardiotoxicity: vasospasm, myocarditis, and sudden death[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23(3): 1–8.
- [11] Amaya C, Smith ER, Xu XX. Low intensity ultrasound as an Antidote to taxane/paclitaxel-induced cytotoxicity [J]. *J Cancer*, 2022, 13(7): 2362.
- [12] Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(24): 1685–1690.
- [13] Campbell G, Glazer TA, Kimple RJ, et al. Advances in organ preservation for laryngeal cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(4): 594–608.
- [14] Urba S, Wolf G, Eisbruch A, et al. Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: A new treatment paradigm[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(4): 593–598.
- [15] Hong WK, Lippman SM, Wolf GT. Recent advances in head and neck cancer—larynx preservation and cancer chemoprevention: the seventeenth annual richard and hinda rosenthal foundation award lecture[J]. *Cancer Res*, 1993, 53(21): 5113–5120.

- [16] Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): 845.
- [17] Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(22): 2091-2098.
- [18] Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, ± docetaxel for larynx preservation [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(4): 368.
- [19] Lorch JH, Golubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: Long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(2): 153-159.
- [20] Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(17): 1695-1704.
- [21] Olsen KD. Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer[J]. *Head Neck*, 2010, 32(1): 1-7.
- [22] Nocon CC, Yesensky J, Ajmani GS, et al. Failed larynx preservation and survival in patients with advanced larynx cancer[J]. *Am J Otolaryngol*, 2019, 40(4): 542-546.
- [23] Bates JE, Amdur RJ, Morris CM, et al. Curative-dose chemoradiotherapy versus total laryngectomy for stage T3-T4 squamous cell carcinoma of the larynx[J]. *Am J Clin Oncol*, 2019, 42(6): 527-533.
- [24] Dyckhoff G, Plinkert PK, Ramroth H. A change in the study evaluation paradigm reveals that larynx preservation compromises survival in T4 laryngeal cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 1-9.
- [25] Taberna M, Oliva M, Mesía R. Cetuximab-containing combinations in locally advanced and recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 383.
- [26] Liang K, Ang KK, Milas L, et al. The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(1): 246-254.
- [27] Kalyankrishna S, Grandis JR. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(17): 2666-2672.
- [28] Harari PM, Huang SM. Head and neck cancer as a clinical model for molecular targeting of therapy: Combining EGFR blockade with radiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49(2): 427-433.
- [29] Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(8): 1935-1940.
- [30] Egloff AM, Lee JW, Langer CJ, et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and radiation in unresectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Eastern cooperative oncology group trial E3303 phase II trial of cetuximab, cisplatin, and radiotherapy for LA-SCCHN [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(19): 5041-5051.
- [31] Bonner J, Giral J, Harari P, et al. Cetuximab and radiotherapy in laryngeal preservation for cancers of the larynx and hypopharynx: A secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 142(9): 842-849.
- [32] 赵晓莹, 郭晔, 朱永学, 等. 尼妥珠单抗联合顺铂和氟尿嘧啶方案诱导化疗治疗可切除的头颈部鳞癌初步临床分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47(7): 536-539.
- [33] Bonner JA, Harari PM, Giral 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.
- [34] Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10166): 40-50.
- [35] Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, et al. The society for immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) [J]. *Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 1-31.
- [36] Patsoukis N, Brown J, Petkova V, et al. Selective effects of PD-1 on Akt and Ras pathways regulate molecular components of the cell cycle and inhibit T cell proliferation [J]. *Sci Signal*, 2012, 5(230): ra46.
- [37] Okada T, Fushimi C, Matsuki T, et al. Comparison of dosage of nivolumab in efficacy and safety for recurrent metastatic squamous cell carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(3): 1607-1613.
- [38] Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): A randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1915-1928.
- [39] Frankart AJ, Sadraei NH, Huth B, et al. A phase I/II trial of concurrent immunotherapy with chemoradiation in locally advanced larynx cancer [J]. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*, 2022, 7(2): 437-443.
- [40] Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression[J]. *Oral Oncol*, 2018, 81: 45-51.

(收稿日期:2023-10-25)

本文引用格式:张西,邓启成,赵锐,等.晚期喉癌药物治疗的研究进展[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2024,30(5):122-126.
DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423360

Cite this article as:ZHANG Xi, DENG Qicheng, ZHAO Rui, et al. Research progress of drug therapy for advanced laryngeal cancer[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2024,30(5):122-126.
DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423360