

食管鳞状细胞癌 EGFR 表达与放射治疗的关系研究进展

王沙沙 鄂明艳[△]

(哈尔滨医科大学附属第三医院放疗四科 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要 我国是全世界食管癌发病率和死亡率最高的国家之一。食管癌每年新增病例的一半发生在我国,但由于食管癌早期症状不明显及国内医疗技术水平等多种因素,目前的食管癌病人发现时多为中晚期,已失去了手术的机会,此时放疗成为其主要的治疗手段。然而,由于周围正常组织及食管本身因素的限制,导致放疗剂量无法继续提高,限制了放疗的效果,使得食管癌的5年生存率仍然较低。这就迫切的要求我们寻找可以指导我们选择最佳治疗方式的生物指标,以改善当前的治疗现状。伴随着EGFR研究的突破性进展及相关靶向药物在临床中的逐渐应用,近些年EGFR及相关靶向药物在食管癌中研究也在逐渐的开展,成为当前食管癌研究热点。本文将从食管鳞状细胞癌的EGFR表达情况及其与诊断、预后、放射治疗、放化疗综合治疗、放疗与靶向综合治疗的关系等方面的研究进展做简单的阐述。

关键词 EGFR;食管癌;放射治疗

中图分类号 R735.1 文献标识码 A 文章编号:1673-6273(2012)17-3377-04

Esophageal Squamose Cell Cancer's EGFR Expression and Radiotherapy Research Development

WANG Sha-sha, E Ming-yan[△]

(The Third Hospital of Harbin Medical University, Harbin, 150081, China)

ABSTRACT : Esophageal cancer is one of the most common malignant tumors in our country with high incidence and mortality rate. About one half of additional cases of esophageal cancer occurs in our country. However, the incipient symptoms are not obvious and the current medical technology against esophageal cancer need further development. When the disease diagnosed, the stage is frequently late which causes the loss of the opportunity to undertake a surgery. Thus the radiotherapy becomes main treatment in patients with mid-late stage. But because of the periphery normal tissue and the esophagus itself, the radiotherapy dosage become unable to continually enhance which limited the radiotherapy effect. Confronted with such reality, the 5 year survival rate of esophageal carcinoma keeps at a low level. The condition of the therapy of esophageal cancers needs better biological indicators to identify the proper groups. As the progress of relevant research, EGFR served as an target of esophageal cancer therapy are extensively studied. The following pages will briefly introduce the progression of the research on the relationship between EGFR and the diagnosis, prognosis, and radiotherapy in esophageal cancer patients.

Key words: EGFR; Esophageal cancer; Radiotherapy

Chinese Library Classification(CLC): R735.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)17-3377-04

我国是全世界食管癌发病率和死亡率最高的国家之一。食管癌每年新增病例的一半发生在我国,但由于食管癌早期症状不明显及国内医疗技术水平等多方面因素,多数病人发现时已为中晚期,失去了手术的机会,此时放疗成为其主要的治疗手段。虽然近年来随着适形调强放射治疗、图像引导放射治疗等先进的放疗技术在临床中的应用,治疗效果已有一定程度的提高,但由于食管周围正常组织器官及食管本身耐受剂量的限制,使得肿瘤放疗剂量仍无法达到致死剂量,导致食管癌放疗治疗失败的原因主要是局部病以未能控制或局部复发,局部治疗失败占全部失败的68%~88%。而现阶段EGFR(epidermal growth factor receptor,HER-1,C-ErbB-1)型跨膜酪氨酸激酶生

长因子受体,表皮生长因子受体)研究的突破性进展及与之相关靶向药物在临床中的逐渐应用,为我们提高食管癌的治疗效果提供了新的手段。于是本文将从食管鳞状细胞癌EGFR表达情况及其与病理、临床因素、预后、放射治疗、放化疗综合、及放疗与靶向综合治疗等的关系方面阐述相关的研究进展。

1 EGFR 的结构、作用、检测方法

EGFR广泛分布于除血管组织外的上皮细胞膜上。由胞外的配体结合区、疏水跨膜结构域和胞内的蛋白酪氨酸激酶区三部分组成。胞内结构包括1个酪氨酸激酶域和具有多个自身磷酸化位点的羧基末端尾,属于受体酪氨酸激酶家族。胞外区域由配体结合位点和2个富含半胱氨酸区域所构成,能结合具有激动功能的多种配体。配体与EGFR结合后形成二聚体,结合ATP后激活EGFR自身酪氨酸激酶活性,使胞内激酶区的数个酪氨酸位点发生自身磷酸化,EGFR二聚体化和磷酸化后,集合下游的通路,其信号转导通路主要是Ras/Raf/MEK/Erk、

作者简介 王沙沙(1985-)女,硕士研究生,从事肿瘤放射治疗学研究,电话:13945189164,E-mail: wangss129921@163.com

△通讯作者 鄂明艳 教授,硕士研究生导师,

电话:0451-86298500,E-mail: xmingyan0996@126.com

(收稿日期:2012-02-03 接受日期:2012-02-28)

PI3/Akt、JAK/STAT。从而参与肿瘤细胞的增殖、分化、抗凋亡、肿瘤血管形成及转移等方面起重要作用^[1]。

EGFR 表达的检测分为组织中、血液中、细胞中的检测。组织中检测方法包括免疫组化法、组织芯片法、EGFR 的基因检测；血液中检测包括 ELISA（酶联免疫法）、EGFR 基因检测；细胞中的检测包括流式细胞术、Western blotting 法。其中免疫组化法最为简便常用且为 EGFR 表达检测的经典方法，基因检测的方法包括 PCR、RT-PCR、实时定量 PCR、Southern 杂交、Northern 杂交、原位杂交^[2]。

2 EGFR 在食管鳞状细胞癌组织及周围正常组织中的表达差异

目前国内外多项研究关于 EGFR 在食管鳞癌组织中存在过表达，而在正常粘膜组织未发现过表达这一观点已基本达成共识。国内多项研究^[3-5]对比了食管鳞癌组织与周围正常黏膜组织中 EGFR 表达情况，研究结果均显示 EGFR 在食管鳞癌组织中存在过表达（40%-90%），与周围正常黏膜组织中 EGFR 的表达有显著差异，周围正常食管黏膜组织均显示出低表达或无表达。Hanawa^[6]等对 106 例食管鳞癌的研究结果显示 53 例存在 EGFR 过表达，并且 EGFR 过表达只出现在癌细胞中，正常食管细胞仅见低表达或无表达。这与国内研究结果是相符的。这种表达的差异使其做为预测食管鳞癌临床预后、指导相关靶向治疗的生物指标之一成为可能。

3 EGFR 过表达与病理、临床因素及预后的关系

国内 Gongyuan Zhang^[7]等采用 Western blotting 法及 RT-PCR 方法检测了 62 例食管鳞癌患者的癌组织与食管正常组织的 EGFR 表达，结果显示两者间明显可见表达差异，且结果表明 EGFR 在食管鳞状细胞癌中表达与年龄、性别无关，与病理组织学分级（ $P<0.032$ ）及浸润深度（ $P<0.001$ ）、与淋巴结转移（ $P<0.001$ ）的相关性有统计学意义。刘敏^[8]等应用免疫组化法和 Western blotting 法检测了 66 例食管鳞癌组织及癌旁正常组织，同样显示 EGFR 表达情况在两者之间存在显著差异（ $P<0.000$ ），且差异与年龄、性别、肿瘤大小及生长方式方面无统计学差异（ $P>0.05$ ），而在淋巴结转移、TNM 分期、病理分级方面存在显著差异（ $P<0.05$ ）。葛棣^[9]等利用免疫组化法检测了 45 例食管鳞癌患者的癌组织，结果显示 EGFR 过度表达与淋巴结转移（ $P<0.014$ ）及浸润深度（ $P<0.014$ ）相关，但与肿瘤组织的分化程度（ $P<0.48$ ）未显示出相关性，并且 EGFR 过表达的食管鳞状细胞癌患者预后较阴性表达的患者差。王海军^[10]等利用免疫组化法测定了 72 例食管鳞癌患者的原发病灶显示 EGFR 过表达，并且测定 51 例患者转移淋巴结的 EGFR 表达情况，结果表明转移淋巴结 EGFR 过表达的程度与原发病灶一致，这就预示着对于原发病灶较小或取材表浅不便者且处于晚期存在淋巴结转移的患者可以通过检测转移淋巴结的 EGFR 表达情况的方式代替。国外 Dellaportas^[11]荟萃分析结果显示 EGFR 的表达与食管鳞状细胞癌的淋巴结转移、组织分化、分期及浸润深度有关，过表达的患者存在血管受侵且预后差。Gibault^[12]等回顾性研究了 107 例中晚期食管鳞癌 EGFR 的表达（68.2%）与复发、转移及生存率的关系，提示 EGFR 过表达的患者肿瘤组织分化差、局部浸润、淋

巴结转移，易于复发（ $P=0.006$ ）转移，并与低生存率有关（ $P=0.003$ ）。Delektorskaya^[13]等检测了 31 例食管鳞癌患者的 EGFR 表达与局部浸润程度显著相关（ $P=0.038$ ），并且对于预后具有预测意义（ $P=0.019$ ）。综合以上研究可见 EGFR 过表达与淋巴结转移情况相关，提示食管癌的高复发率、高转移率。同时应认识到国内外针对 EGFR 过表达与肿瘤浸润深度及分化程度的研究差异可能与东西方人体质的不同有关，并且虽然大部分研究认为 EGFR 过表达与预后差相关，但 Sunpaweravong^[14]利用 FISH 和免疫组化检测了 55 例食管鳞癌的 EGFR、HER-2 及 CCND1 的基因及蛋白表达状态，结果表明 HER-2 蛋白阴性较阳性者预后生存佳，与 EGFR 的基因及蛋白表达状态无关。

4 食管鳞癌 EGFR 表达与放射治疗的关系

4.1 EGFR 表达与放疗的关系

国内李启凤^[15]等应用免疫组化的方法检测了 40 例未放疗的及 40 例接受放疗后手术切除的食管鳞癌组织的 EGFR 表达情况，研究结果表明食管鳞状细胞癌放射治疗后较放射治疗前 EGFR 表达水平降低，分别为 70%、77.5%，降低程度具有统计学意义。Milas^[16]等针对食管鳞状细胞癌体内研究结果认为 EGFR 表达情况对于预测放射治疗的敏感性可能具有指导性意义。国外部分研究显示患者在头颈部肿瘤及肺癌患者中 EGFR 过表达与肿瘤放射性抗拒有显著相关性^[17,18]，但关于食管鳞状细胞癌临床放射治疗的相关研究暂无明确数据。关于 EGFR 高表达的患者是否较低表达者更容易从单纯放射治疗中获益，目前未见有相关的文献报道。

4.2 EGFR 表达与同步放化疗的关系

国内外多项研究显示 EGFR 过表达的患者较阴性表达的患者更适合采用同步放化疗的治疗方式。黄大福^[19]等回顾分析 59 例中晚期食管鳞状细胞癌患者同步放化疗效果，结果显示 EGFR 阳性组完全缓解率 63.6%（14/22）明显优于 EGFR 阴性组 32.4%（12/37），两组差异有统计学意义。Gotoh^[20]回顾性分析了 62 例晚期食管鳞状细胞癌患者肿瘤组织 EGFR 表达与放化疗敏感性关系，表明 EGFR 的过表达患者原发肿瘤 CR 为 62%（21/34），EGFR 弱表达的为 34%（14/41），原发肿瘤的 CR 表现出 EGFR 过表达组优于弱表达组。可见 EGFR 表达情况可以作为预测食管鳞癌同步放化疗敏感性的指标之一，EGFR 过表达的患者更容易从同步放化疗的治疗方式中获益，治疗前检测 EGFR 的表达情况有利于患者治疗方案的最佳选择，避免了 EGFR 过表达的患者仅行单纯放疗或化疗未行同步放化疗而导致的治疗力度不够，同时也防止了 EGFR 弱表达患者行同步放化疗可能出现的过度治疗。但同时这些临床研究中的入组患者未配合使用 EGFR 靶向药物，无与其之间的对照，所以最优治疗方式仍不明确。

4.3 EGFR 表达与其单克隆抗体

抗 EGFR 的药物主要有 TKI 类和单克隆抗体两类。由于实验表明^[21]食管鳞癌应用 TKI 类药物的有效性与 EGFR 突变相关，而不是与表达相关，这与非小细胞肺癌的研究相同。遂 TKI 类药物及在食管鳞癌中的研究在此不再赘述。目前在临床上应用较为广泛的单克隆抗体的代表性药物有西妥昔单抗（cetuximab，爱必妥，erbitux，C225）、尼妥珠单抗（nimotuzumab，泰欣

生 h-3R), 帕尼单抗(panitumab, ABX.EGF, vectibix)等。

Yoshihiko^[22]等针对 8 种食管鳞癌细胞系进行了体外研究, 发现西妥昔单抗通过激发补体介导的细胞杀伤效应和抗体依赖的细胞杀伤效应作用对抗 EGFR 表达。对于 EGFR 过表达的细胞系杀伤作用明显优于 EGFR 低表达者。Delektorskaya^[13]等临床实验研究结果显示 EGFR 表达情况对于针对性靶向药物的有效性具有重要的指导意义。可见体内及体外研究均表明 EGFR 针对性单克隆抗体对于 EGFR 过表达的食管鳞癌治疗效果更佳, 但这些仅局限于研究阶段且未查阅国内有相关报道, 同时目前仍缺乏筛选适合 EGFR 针对性单克隆抗体治疗的标准。K. Zhao^[23]等尼妥珠单抗注射液联合放疗治疗局部晚期食管癌的递增剂量 I 期临床研究, 研究结果显示 PF 方案配合泰欣生 100 mg/w 及 200 mg/w 患者均可耐受。梁军等食管鳞癌患者放疗配合泰欣生 200 mg/w 的 II 期临床实验, 经过 20 个月的临床试验观察, 中位随访时间 6 个月, 患者耐受性良好, 毒副反应发生率为 21.4%, 疗效评价达 CR、PR、SD 和 PD 的分别有 4、21、2 和 15 例, 疾病控制率为 27/42(64.3%), 局部控制率为 85.7%, 半年和一年生存率分别为 82.4%和 57.8%。由于随访时间较短, 现随访仍在继续进行中, 且国内这些研究未报道同时配合 EGFR 表达检测。

4.4 单克隆抗体与放疗、同步放化疗关系

Jing Zhao^[24]等研究了 C225 对于人食管鳞癌放射抗拒性细胞株 KYSE-150R 的影响, 加入 C225 后 G0/G1、G2/M 期比例增加, S 期比例减少, 研究表明西妥昔单抗对于人食管鳞癌放射性抗拒性细胞株 KYSE-150R 有放射性增敏作用。Akimoto^[25]等体外研究了两种均高表达 EGFR 的食管癌细胞, 比较了 EGFR 抗体体外干预联合放疗后与单纯放疗组, 结果显示 EGFR 抗体可以提高它们的放疗敏感性, 联合敏感性分别为单纯放疗组的 1.1 倍和 1.5 倍。

冯梅^[26]等研究了 16 例 III-IV 期食管鳞癌同步放化疗组和 C225 联合同步放化疗组疗效, 结果显示 C225 联合同步放化疗明显优于同步放化疗组。于金明等西妥昔单抗联合同步放化疗治疗局部晚期食管癌的多中心临床研究, 初步结果显示西妥昔单抗联合同步放化疗治疗局部晚期食管癌方案的局部控制率 93.8%。虽然 C225 与放疗及同步放化疗联合均显示出增敏效果, 但同时关于它联合化疗的研究^[27]中却未显示出增敏效果。由于东西方流行病学差距, 西方关于 EGFR 抗体与食管癌放疗敏感性的研究大部分包含多数比例的腺癌患者^[28-30], 且也仅处于临床实验阶段, 所以对于 EGFR 抗体联合放疗及同步放疗的适应症筛选、时机及用量等一系列问题仍有待于进一步研究。

5 展望

食管癌在我国的发生率及死亡率均较高, 食管每年新增病例的一半发生在我国。虽然现在首选的治疗手段是手术治疗, 但由于发现时大多为中晚期患者。虽然目前的治疗技术已有明显提高, 但是 5 年生存率仍然不容乐观。随着 EGFR 在头颈部鳞癌的研究及相应单克隆抗体的应用, EGFR 在食管鳞癌中研究也正在逐渐开展。EGFR 在食管癌研究中已成为热点。多数研究认为 EGFR 食管鳞癌中存在过表达, 且与其淋巴结转移、病理及组织分化程度、复发、转移、低生存率有关。同时 EGFR

针对性单克隆抗体在食管鳞癌中的 I 期研究显示具有治疗前景, 但仍存在很多问题: 1. 如何从食管鳞癌患者选择出适合应用 EGFR 针对性药物配合放疗的患者, 如今无一确定的筛选标准, 只是处于进行试验性的治疗。2. EGFR 表达的检测方法多样且受多因素影响, 针对检测结果的界定无统一的标准。3. EGFR 表达情况是否可以预测其靶向药物配合放疗在食管鳞癌的有效性并不明确。诸多问题仍待于进一步研究, 希望通过对食管鳞癌 EGFR 表达与放疗敏感性关系的研究为其治疗提供指导性意义。

参考文献(References)

- [1] Charoenrat P, Rhys - Evans PH, Archer DJ, et al. C-erbB receptors in squamous cell carcinomas of the head and neck: clinical significance and correlation with matrix metalloproteinases and vascular endothelial growth factors [J]. Oral. Oncol., 2002, 38 (1): 73-80
- [2] 姜晓丹, 侯庆华, 黄来珍. 表皮生长因子受体检测方法[J]. 医学信息, 2010, 23(04): 1515-1517
Jiang Xiao-dan, Hou Qing-hua, Huang Lai-zhen. Detection of Epidermal Growth Factor Receptor [J]. Medical Information, 2010, 23(04): 1515-1517(In Chinese)
- [3] 熊莉娜, 熊枝繁, 涂艳. CD147、EGFR 在食管鳞状细胞癌组织中的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(20): 2388-2391
Xiong Li-na, Xiong Zhi-fan, Tu Yan. Significance and expression of CD147 and EGFR in Esophageal squamous cell carcinoma [J]. China Journal of Modern Medicine, 2011, 21(20): 2388-2391(In Chinese)
- [4] 王朝阳, 谢宗涛. EGFR、Raf、Akt 在食管鳞癌中的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤学, 2008, 6(15): 742-744
Wang Zhao-yang, Xie Zong-tao. Significance of EGFR, Raf and Akt expression in esophageal carcinoma [J]. Journal of Modern Oncology, 2008, 6(15): 742-744
- [5] 梁朝晖, 张维彬, 胡少为. 食管癌组织中表皮生长因子受体和上皮钙粘附素的表达及其临床意义[J]. 实用医学杂志, 2009, 25 (08): 1249-1251
Liang Chao-hui, Zhang Wei-bin, Hu Shao-wei. Significance of EGFR and E-cadherin expression in esophageal carcinoma [J]. The Journal of Practical Medicine, 2009, 25 (08): 1249-1251(In Chinese)
- [6] Hanawa M, Suzuki S, Dobashi Y, et al. EGFR protein overexpression and gene amplification in squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. Cancer, 2006, 118(5): 1173-1180
- [7] Zhang Gong-yuan, Zhang Qiao, Zhang Qin-xian, et al. Expression of Nucleostemin, epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor in human esophageal squamous cell carcinoma tissues [J]. Cancer Res. Clin. Oncol, 2010, 136: 587-594
- [8] 刘敏, 郭晓娟, 张红霞. 表皮生长因子受体及 Δ 型突变体在食管癌的表达及意义[J]. 中国癌症杂志, 2009, 19(10): 729-734
Liu Min, Guo Xiao-juan, Zhang Hong-xia. Expression and significance of epidermal growth factor receptor and its variant Δ in human esophageal carcinoma [J]. China Oncology, 2009, 19(10): 729-734(In Chinese)
- [9] 葛棣, 冯明祥, 曾亮. 表皮生长因子受体家族在食管癌中表达的临床研究[J]. 中国临床医学, 2004, 10(05): 717-720
Ge Li, Feng Ming-xiang, Zeng Liang. Clinical investigation of EGFR family expression in esophageal carcinoma [J]. Clinical Medical Journal of China, 2004, 10(05): 717-720(In Chinese)

- [10] 王海军, 姚丽芳, 李秀珍. 食管癌转移淋巴结与原发肿瘤 EGFR 和 c-erbB-2 的表达[J]. 实用肿瘤杂志, 2007, 22(03):243-245
Wang Hai-Jun, Yao Li-fang, Li Xiu-zhen. The expression of EGFR and c-erbB-2 in the esophageal tumour's primary infection and metastasised lymph node [J]. Journal of Practical Oncology, 2007, 22(03): 243-245(In Chinese)
- [11] Dellaportas D, Lykoudis P, Gkiokas G, et al. Solitary adrenal metastasis from esophageal adenocarcinoma: a case report and review of the literature [J]. Case Report Med, 2011, 5(8):12-13
- [12] Gibault L, Metges JP, Conan-Charlet V, et al. Diffuse EGFR staining is associated with reduced overall survival in locally advanced of esophageal squamous cell cancer [J]. Br J Cancer 2006, 94(8):1213-1214
- [13] Delektorskaia VV, Chemeris Glu, Kononets PV, et al. Immunohistochemical study of epidermal growth factor receptor expression in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Arkh Patol, 2010, 72(5):3-6
- [14] Sunpawaravong P, Sunpawaravong S, Puttawibul P, et al. Epidermal growth factor receptor and cyclin D1 are independently amplified and overexpressed in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer Res Clin Oncol, 2005, 131(2):111-119
- [15] 李启凤, 吴名耀. EGFR、VEGFR1/Flt_1 在未放疗和放疗后食管鳞癌组织中的表达[J]. 癌变·畸变·突变, 2010, 20(05):386-390
Li Qi-feng, Wu Ming-yao. The expression of EGFR, VEGFR1/Flt_1 in esophageal squamous cell carcinoma tissues with or without radiotherapy [J]. Carcinogenesis, Teratogenesis & Mutagenesis, 2010, 20(05):386-390(In Chinese)
- [16] Milas L, Fan Z, Andratschke NH, et al. Epidermal growth factor receptor and tumor response to radiation :in vivo preclinical studies [J]. Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(3):966-971
- [17] Lammering G. Molecular predictor and promising target :will EGFR now become a star in radiotherapy? [J] Radiotherapy Oncology, 2005, 74(2):89-91
- [18] Dittmann K, Mayer C, Fehrenbacher B, et al. Radiation-induced epidermal growth factor receptor nuclear import is linked to activation of DNA-dependent protein kinase[J]. Biol. Chen, 2005, 280(35):31182-31189
- [19] 黄大福, 陈德玉. EGFR、HER2 预测食管鳞状细胞癌同步放化疗敏感性的价值[J]. 江苏大学学报(医学版), 2009, 19(06):249-250
Huang Da-fu, Chen De-yu. The valuable of EGFR and HER-2 in predicting the sensitivity of esophageal squamous cell carcinoma to concurrent chemoradiotherapy [J]. The paper of Jiang Su university, 2009, 19(06):249-250(In Chinese)
- [20] Gotoh M, Takiuchi H, Kawabe S, et al. Epidermal growth factor receptor is a possible predictor of sensitivity to chemoradiotherapy in the primary lesion of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2007, 37(9):652-657
- [21] Ming zhou-Guo, Shuang Liu, Feng min-Lu. Gefitinib-Sensitizing Mutations in Esophageal Carcinoma [J]. New England Medicine, 2006, 354(20):2193-2194
- [22] Yoshihiko Kawaguchi, Koji Kono, Kousaku Mimura, et al. Cetuximab induce antibody-dependent cellular cytotoxicity against EGFR-expressing esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer, 2006, 120: 781-787
- [23] K. Zhao, X. Hu, X. Wu, et al. Phase I Trial of Escalating-Dose Nimotuzumab Given Weekly with Cisplatin, 5-fluorouracil (5-FU) and Concurrent Radiotherapy in Locally Advanced Esophageal Carcinoma: An interim report [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2010, 78(3):323-324
- [24] Jing Zhao, Ling Gong, Cong-ying Xie, et al. Reverse resistance to radiation in KYSE-150R esophageal carcinoma cell after epidermal growth factor receptor signal pathway inhibition by cetuximab [J]. 2009, 93(03):468-473
- [25] Tetsuo Akimoto, Tetsuo Nonaka, Koichi Harashimai, et al. Selective Inhibition of Survival Signal Transduction Pathways Enhanced Radiosensitivity in Human Esophageal Cancer Cell Lines In Vitro [J]. Anticancer Research, 2004, 24:811-820
- [26] 冯梅, 李涛, 郎锦义. 同步放化疗联合西妥昔单抗治疗恶性肿瘤的临床疗效评价[A]. 中华医学会放射肿瘤治疗学分会六届二次暨中国抗癌协会肿瘤放疗专业委员会二届二次学术会议论文集[C]. 2009 (In Chinese)
Feng Mei, Li Tao, Lang Jin-yi. Cetuximab with concurrent chemoradiation for the treatment of malignancy carcinoma: assessment clinical therapeutic effect[A]. The China Medical Association emits the tumor therapeutics branch six sessions two times up to the Chinese Anticancer treatment Association Tumor Radiotherapy Specialized Committee two academic conference collections[C]. 2009(In Chinese)
- [27] Ku GY, Shah MA, Tang LH, et al. Cetuximab (C225) plus irinotecan/cisplatin for irinotecan/cisplatin-refractory esophageal cancer[J]. Clin Oncol, 2008, 26(04):155
- [28] Safran H, Suntharalingam MT, et al. Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: assessment toxicity [J]. Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 70(2):391-395
- [29] Hurt CN, Nixon LS, Griffiths GO, et al. a randomised phase II/III multicentre clinical trial of definitive chemoradiation, with or without cetuximab, in carcinoma of the oesophagus [J]. BMC Cancer, 2011, 11:466
- [30] Ruhstaller T, Pless M, Dietrich D, et al. Cetuximab in combination with chemoradiotherapy before surgery in patients with resectable, locally advanced esophageal carcinoma: a prospective, multicenter phase phase IB/II Trial (SAKK 75/06)[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(6): 626-631