

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.26.030

EGFR 在晚期声门上型喉鳞癌组织中的表达及其临床意义

庄明 王瑞芝 曲媛媛 周 菁 盖 凯 鄂明艳[△]

(哈尔滨医科大学附属第三临床医学院放疗四病区 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要 目的:研究表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在晚期声门上型喉鳞癌组织中的表达情况及其与临床各相关因素的关系,探讨 EGFR 能否作为判断晚期声门上型喉鳞癌患者预后的预测性指标。**方法:**收集我院 2004 年 1 月~2008 年 4 月共 52 例晚期(III 期、IV 期)声门上型喉鳞癌患者手术后切除的肿瘤组织,应用免疫组化技术检测 EGFR 表达情况,运用统计学方法,结合临床资料分析其与肿瘤分期、淋巴结转移、病理分化程度、生存率及术后放疗对预后的影响等临床病理特征的关系。**结果:**EGFR 在晚期声门上型喉鳞癌组织中存在阳性表达,阳性表达物质呈棕黄色,表达率为 76.92%(40/52),其中过表达率为 44.23%。EGFR 的表达与晚期声门上型喉鳞癌患者的年龄、性别、吸烟无关,与浸润程度($P=0.005$),淋巴结转移数目($P=0.018$),TNM 分期($P=0.003$),病理分化程度($P=0.011$)有关。单因素分析得出 EGFR 表达程度、T、N 分期以及病理分化程度是影响无复发生存时间的危险因素($P<0.05$),T、N 分期、病理分化程度是影响总生存时间的危险因素($P<0.05$)。多因素分析显示只有肿瘤浸润程度(T 分期)和淋巴结转移(N 分期)是影响无复发生存时间和总生存时间的独立预后因素。EGFR 的阴性表达组与阳性表达组的 3 年、5 年生存率不具有统计学差异($P>0.05$)。**结论:**EGFR 在晚期声门上型喉鳞癌组织中存在过表达,证实了 EGFR 的过度表达与肿瘤的侵袭、转移相关,检测其表达水平对晚期喉癌的个体化治疗、靶向治疗有重要参考价值。但 EGFR 尚不能作为晚期声门上型喉鳞癌行手术及术后辅助放疗患者对无复发生存时间和总生存时间的预测指标。

关键词:EGFR 的表达;晚期声门上型喉鳞癌;预后

中图分类号:R739.65 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)26-5119-05

EGFR Expression in Advanced Supraglottic Squamous Cell Carcinoma and its Clinical Significance

ZHUANG Ming, WANG Rui-zhi, QU Yuan-yuan, ZHOU Qiang, GAI Kai, E Ming-yan[△]

(The Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Radiotherapy of fourth ward, Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of EGFR in advanced supraglottic laryngeal squamous cell carcinoma, and its correlation with clinicopathologic parameters and prognosis. **Methods:** From Jan. 2004 to Apr. 2008, a total of 52 patients with advanced supraglottic laryngeal squamous cell carcinoma(stage III, IV) received the surgical operation. The expression of EGFR in the tumor tissue was detected by immunohistochemistry. The statistical methods, combined with the clinical data were applied to analyze the relationship between expression of EGFR and pathological differentiation, tumor staging, lymph node metastasis, survival rate and the effect of postoperative radiotherapy. **Results:** This article confirmed the existence of EGFR overexpression in advanced supraglottic laryngeal squamous cell carcinoma. The positive-expressed substance was brown, and expression rate was 76.92%(40/52), and the rate of overexpression was 44.23%. The expression of EGFR had no relationship with the patient's age, sex, smoking status ($P>0.05$), but had significant correlation with the degree of infiltration ($P=0.005$), lymph node metastasis ($P=0.018$), and TNM staging ($P=0.003$), pathological differentiation ($P=0.011$). In single factor analysis, the degree of the EGFR expression, T, N stage and pathological differentiation were independently associated with the relapse-free survival time ($P<0.05$). The status of T, N stage and pathological differentiation were both prognostic factors for the overall survival time ($P<0.05$). In multiple-factor analysis, only the degree of tumor infiltration (T stage) and lymph node metastasis (N stage) were independent prognostic factor of relapse-free survival and overall survival time. The negative expression and overexpression of EGFR didn't have significant differences in 3-year and 5-year survival rate ($P>0.05$). **Conclusion:** This paper confirmed the overexpression of EGFR in advanced supraglottic laryngeal squamous carcinoma tissue. It had a great relationship with tumor's invasion and metastasis. To detect its expression level has an important reference value in individual therapy and target therapy of advanced supraglottic laryngeal squamous carcinoma. However, the EGFR could not yet be taken as a predictor of recurrence-free survival and overall survival time of the advanced supraglottic laryngeal squamous cell carcinoma patients who have surgery and postoperative radiotherapy.

作者简介:庄明(1985-),女,硕士研究生,肿瘤放射治疗方向,

电话:15904606704, E-mail:zhuangming8545@163.com

[△]通讯作者:鄂明艳(1963-),女,教授、硕士生导师、主任医师,

电话:13936662229

(收稿日期:2014-03-05 接受日期:2014-04-02)

Key words: Expression of EGFR; Advanced supraglottic squamous cell carcinoma; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R739.65 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)26-5119-05

前言

喉癌为头颈部肿瘤中最常见的一种疾病,其中主要为鳞状细胞癌。近年来其发病率呈逐年上升趋势。60%的病人确诊时为肿瘤的中晚期,需要手术、放疗、化疗及靶向治疗等综合治疗。随着近些年来对基因研究的深入了解,我们认识到的肿瘤发生是一个多因素参与的复杂过程,其中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在血管生成、细胞衍生、肿瘤细胞转移和凋亡抑制等过程中起重要作用。国内外报道证实 EGFR 在喉癌组织中确实存在过表达,但关于 EGFR 与晚期声门上型喉鳞癌的临床相关研究尚少,且 EGFR 能否作为预测其预后的分子标记物尚存在争议。本研究拟通过免疫组织化学法检测 EGFR 在晚期声门上型喉鳞癌组织中的表达情况,探讨与其他临床病理因素的相关性,探讨 EGFR 能否作为判断晚期声门上型喉鳞癌术后及辅助放疗患者的预后的独立预测性指标,为基础研究及临床治疗方案的选择提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集我院 2004 年 1 月~2008 年 4 月共 52 例晚期(III 期、IV 期)声门上型喉鳞癌患者手术后切除的肿瘤组织石蜡包埋存档组织块,患者男性 40 例,女性 12 例;发病年龄 38~77 岁,中位年龄 55.44 ± 8.52 岁;既往有吸烟史 39 例。根据 2002 年 UICC 喉癌 TNM 分期标准:III 期 26 例,IV 期 26 例,T₁16 例、T₂14 例、T₃13 例、T₄9 例,N₀8 例,N₁20 例,N₂24 例,无 N₃ 病例。入组病例均为 M₀。入组条件:①均为首次治疗患者,本次手术前未接受过喉部任何形式外科手术、放疗和化疗,KPS 评分在 70~90 之间,中位评分为 80.5。②经我院病理科明确诊断为喉部鳞状细胞癌;③根据术中所见肿瘤侵袭范围确定为声门上型;④均接受开放式喉部手术治疗及颈部淋巴结清扫,术后均于 30~45 天内接受放疗(给予 ⁶⁰Co γ 线或直线加速器 6-8MV-X 线局部放疗,1.8-2Gy/次,总剂量 40-70Gy,中位剂量为 58.5Gy,靶区均包括原发病灶范围及双颈部淋巴结引流区)。

1.2 标本选择

所有入选病例的诊断均经常规病理切片,HE 染色证实。所有标本皆为病理科存档蜡块,组织均经甲醛固定,石蜡包埋,选择原发肿瘤组织蜡块进行厚 4 μm 连续切片,留作免疫组化染色。

1.3 主要仪器设备

(一) SHANDON-AS325 石蜡切片机,YT-6 生物组织烤片机。

(二) KMY-103 型电热干燥箱,电热恒温培养箱。

(三) 免疫组织化学专用湿盒,免疫组织化学专用抗原修复架及抗原修复盒。

1.4 主要试剂

(一)一抗系统:兔抗-EGFR 单克隆抗体(ab2430)购于美国

abcam 公司。

(二)二抗系统:非生物素二步法免疫组化检测试剂盒 PV-6001 购于北京中杉金桥生物技术公司,检测试剂为山羊抗兔 IgG 抗体-HRP 多聚体。

1.5 实验步骤

实验采用常规免疫组织化学法进行检测。

1.6 结果判读

由两位有经验的病理医生采用双盲法独立观察切片,对免疫组化结果进行评估,最终综合两位医生判读结果对其表达情况进行最终评判。

(一)染色强度分级:1)无染色:组织显色强度与背景无明显差别 2)弱染色:组织显色呈淡黄色 3)中度染色:组织显色呈黄色至棕黄色 4)强染色:组织显色呈棕褐色。

(二)细胞膜染色分级

采用 Herceptest 评分方法,阳性表达采用 ≥ 1+ 的标准,过表达采用 ≥ 2+ 的标准。

1)+:超过 10%的细胞膜弱染色 2)++:超过 10%的细胞膜中度染色 3)+++:超过 10%的细胞膜强染色。

(三)细胞核和细胞质染色分级

采用 HistoScore 方法,根据染色范围百分比进行评分(0-100),根据染色强度进行 1-3 级的评分,二者乘积作为最终得分。最小评分 0,最大评分 300。阳性表达常采用组织学评分 >10 的标准,过表达采用 >100 的标准。

1)+:11-100 2)++:101-200 3)+++:201-300

1.7 随访

术后辅助放疗结束后即开始对患者进行密切随访,随访时间截至 2012 年 4 月。随访方式为患者住院复查病例、门诊复查以及结合电话随访。治疗结束后第 1 年内每 3 个月随访 1 次,第 2-3 年每半年随访 1 次,其后每年随访 1 次。失访者以最后一次随访为准。

总生存时间(overall survival,OS)指治疗开始时间到死于任何疾病、最后随诊日期或截止观察日期。无复发生存时间(re-lapse-free survival,RFS)指治疗开始时间到肿瘤出现复发进展、最后随诊日期或截止观察日期。

1.8 统计学方法

年龄、生存时间等连续型变量服从正态分布,采用($\bar{x} \pm s$);计数资料采用频数表示。EGFR 在不同临床特征中的比较,采用非参数检验。EGFR 与 T 分期、N 分期、TNM 分期以及病理分化程度相关性,采用 Spearman 秩相关检验。探讨复发率、生存率的危险因素采用 COX 回归模型。EGFR 阴性、阳性组复发率、生存率差异显著性检验应用 Long-rank 法,1、2、3、5 年采用寿命表 Gehan 比检验。所有数据采用 SPSS18.0 统计软件处理,双侧检验,α=0.05 为检验水准,P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EGFR 在局部晚期声门上型喉鳞癌组织中的表达情况

EGFR 染色位于晚期声门上型喉鳞癌组织细胞膜及细胞浆中,阳性表达物质呈棕黄色(图 1),患者男 40 例,女 12 例;发病年龄 38~77 岁,中位年龄 55.44 ± 8.52 岁;既往有吸烟史 39 例。根据 2002 年 UICC 喉癌 TNM 分期标准 III 期 26 例,IV 期 26 例, T_1 16 例、 T_2 14 例、 T_3 13 例、 T_4 9 例, N_0 8 例、 N_1 20 例, N_2 24 例平均随访时间为 47.06 ± 23.51 月。经免疫组化检测显示 EGFR 阳性表达数为 40 例,阳性表达率为 76.92%,其中过表达数为 23 例,过表达率为 44.23%。

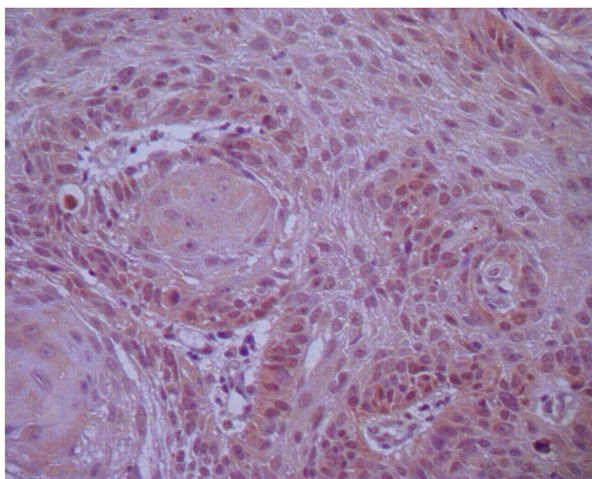


图 1 EGFR 在晚期声门上型喉鳞癌组织中的过表达(SP×400)

Fig.1 The overexpression of EGFR in advanced supraglottic laryngeal squamous cell carcinoma(SP×400)

2.2 EGFR 的表达与无复发生存时间(RFS)及总生存时间(OS)的关系

(1)EGFR 的表达在不同临床特征中的比较得出结论 EGFR 的表达在不同性别、不同年龄组、是否吸烟组中表达差异不具有显著性($P>0.05$),但 EGFR 的表达在 T 分期、N 分期、TNM 分期以及病理分化程度分布具有显著差异($P<0.05$)。入组 52 个患者中共有 34 例出现复发/转移,复发/转移率为 65.38%,自发病至复发/转移的中位时间为 36 个月。

(2)无复发生存时间在不同临床特征中的单因素分析,由表 1 可见,EGFR 的+++表达、 T_2/T_4 分期、 N_2 分期、TNM 分期以及病理分化程度中的低分化为影响 RFS 的危险因素($P<0.05$),即随着 EGFR 表达增高、T、N 分期增加、以及病理分化程度越低,无疾病进展时间越短。对于年龄、性别、T 分期、N 分期、TNM 分期、EGFR 的表达等临床病理学资料进行单因素分析初步筛选后,多因素 COX 回归分析发现, T、N 分期为 RFS 的独立影响因素,肿瘤浸润程度深、淋巴结转移数目多提示早期复发,而 EGFR 的表达程度及病理分化程度均与无复发生存时间无关。

(3)据统计,52 例患者中共死亡 24 例,死亡率为 46.15%;中位生存时间为 62 个月;3 年生存率为 75%,5 年生存率为 55%。总生存时间与不同临床特征的单因素分析由表 1 可见 T_4 分期、 N_2 分期、TNM 分期以及病理分化程度中的低分化为影响总生存时间的危险因素($P<0.05$),即随着 T、N 分期增加、

以及病理分化程度越低,总生存时间越短。对临床病理学资料进行单因素分析初筛,T 分期、N 分期、TNM 分期、病理分化程度入选,进行多因素 COX 回归分析发现,最终结果显示 T、N 分期为总生存时间的独立影响因素,肿瘤浸润深度,淋巴结转移数目为不良预后因素。

3 讨论

喉鳞癌是头颈部常见的恶性肿瘤,约占头颈肿瘤的 13.9%,占全身肿瘤 5.7%^[1]。近年来,随着对肿瘤发病机制研究发现失控性细胞增殖和转移是恶性肿瘤的最基本特征,且受多种因素的控制,其中人表皮生长因子(human epidermal growth factor,HER)家族起着关键作用。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是原癌基因的表达产物^[6],是人表皮生长因子家族的重要一员,其家族共有 EGFR、HER2(c-erb-2)、HER3(c-erb-3)、HER4(c-erb-4)四个成员^[1]。EGFR 广泛分布于血管组织和哺乳动物的上皮细胞膜上,属于 I 型酪氨酸激酶受体基因家族,具有细胞表面的配体结合区、跨膜区和细胞内的酪氨酸激酶区。EGFR 在非活性状态下是单体,当受体与配体结合后可形成同源或异源二聚体,激发胞内区启动一系列胞内信号级联,最终改变蛋白质构象,导致酪氨酸激酶活化和受体自身磷酸化,后者通过多种信号传导途径将信号传递到核内,从而在细胞增殖、血管生成、肿瘤细胞转移和抑制凋亡等过程起重要作用^[2,3]。

EGFR 在正常组织中存在少量表达,而在恶性肿瘤中存在着过度表达。EGFR 的过度表达与预后差、转移快、生存期短和放化疗不敏感等密切相关。大量研究表明,EGFR 在喉癌组织中存在着过表达,阳性表达率为 60%-90%,李福才等^[4]采用荧光原位杂交技术证实了 EGFR 在人喉癌组织中存在不同程度的基因扩增。本实验中 EGFR 的阳性表达率为 76.92%(40/52),其中过表达数为 23 例,过表达率为 44.23%,这与文献结果符合。有学者认为 EGFR 表达程度与喉癌期别、分化程度有关。Hirsch FR 等^[5]研究报道不同的组织类型 EGFR 蛋白表达有明显的区别,分化好的肿瘤 EGFR 蛋白表达多,而蛋白表达最多的是鳞状细胞癌(SCC)。因喉癌以鳞状细胞癌最多,占其 90% 以上,因此本研究入组患者病理类型均选取喉鳞状细胞癌。大量研究表明 EGFR 的表达与喉癌的增殖和恶变有着密切的关系。文献报道 EGFR 的阳性表达与临床各因素,例如性别、年龄、肿瘤侵袭程度、淋巴结转移数目等均有不同程度的相关性。王林古等^[9]采用 LSAB 免疫组化法检测 54 例声门上型喉鳞癌手术切除标本的 EGFR 的表达,结果显示 EGFR 的阳性表达率为 53.7%,与肿瘤的 TNM 分期、浸润范围、淋巴结转移及癌细胞的分化程度有相关性($P<0.05$)。但也有一些相反的结论,JIANG 等^[7]对 75 例喉鳞癌术后及术后辅助放疗后的患者行免疫组化法检测 EGFR 的表达情况,尽管其进行了大样本的采集,但结果显示 EGFR 的表达与临床各因素无显著关系,且 EGFR 不能作为预测喉鳞癌术后及术后辅助放疗患者的预后的指标。然而本研究结果显示 EGFR 的表达与晚期声门上喉鳞癌患者的年龄、性别、吸烟无关($P>0.05$),与浸润程度($P=0.005$),淋巴结转移数目($P=0.018$),TNM 分期($P=0.003$),病理分化程度($P=0.011$)有关。不同的结果可能是由于采用不同的免

表 1 临床各因素与无复发生存时间及总生存时间的关系
Table 1 The relationship between clinical factors with RFS and OS

Clinical factors	Number	P(OS)	P(DFS)
Gender			
Male	40	0.8	0.47
Female	12		
Age			
<55y	38	0.72	0.56
≥ 55y	14		
Smoking			
No	13	0.32	0.15
Yes	39		
EGFR			
-	13		
+	17	0.56	0.88
+ +	12	0.43	0.22
+ + +	10	0.67	0.005
T-staging			
T1	16		
T2	14	0.26	0.029
T3	13	0.39	0.79
T4	9	<0.001	<0.001
N-staging			
N ₀	8		
N ₁	20	0.96	0.061
N ₂	24	0.004	0.002
TNM-staging			
III	26	0.003	<0.001
IV	26		
Pathological			
High	21		
Median	13	0.55	0.62
Low	18	0.006	0.001

疫组化检测方法读取标准不同所致。

从喉的胚胎学和解剖学特点来看,声门上区的胚胎来源与声门区和声门下区的胚胎来源不同,有些学者认为胚胎来源的不同可能直接导致肿瘤的发生的机制不同^[1],且声门上区与声门区、声门下区来源的肿瘤预后也有明显不同。据统计国外多见声门癌,而我国则以声门上型癌多见,KOUREL JS 等[8]采用免疫组化法检测了 61 例声门型或声门上型喉癌组织中的 EGFR 表达情况。结果显示 EGFR 在声门型喉癌中过表达,证实了 EGFR 过表达能导致声门型喉癌的发生。然而本实验入组患者均为声门上型喉鳞癌石蜡标本,证实了 EGFR 在声门上型

喉鳞癌组织中也存在过表达。王林古等^[9]采用 LSAB 免疫组化法检测 54 例声门上型喉鳞癌手术切除标本的 EGFR 的表达,也得出了相似的结果。

既往的研究显示 EGFR 在头颈部鳞癌中存在阳性高表达,其与肿瘤放疗抗拒,无复发生存时间和总生存时间下降关系密切^[9,10]。众多临床预后研究分析也显示出,淋巴结转移、肿瘤浸润深度、TNM 分期、病理分化程度、EGFR 的表达等都可能是局部控制率和总生存率的独立因素。最近 E-H.Tan^[11]等报道了 31 例局部晚期头颈部鳞癌患者 EGFR 的蛋白表达情况,结果指出 EGFR 蛋白标记物不能作为预测头颈部鳞癌患者

存活率的指标。AHMED 等^[12]研究表明在放疗不敏感型喉癌中 EGFR 表达和标记指数明显高于放疗敏感型, 故得出结论 EGFR 的表达对放射治疗没有意义。在本研究中, 对全部 52 例患者均进行随访, 失访 3 例, 随访率为 94.23%, 死亡病例数为 24 例, 死亡率为 46.15%, 中位生存时间为 62 个月。其中 3 例患者死于心血管疾病。一例不明原因死亡, 其余均因肿瘤复发/转移死亡。笔者通过单因素分析得出 EGFR 表达程度、T、N 分期以及病理分化程度是影响无复发生存时间的危险因素($P < 0.05$), T、N 分期、病理分型是影响总生存时间的危险因素($P < 0.05$)。但纳入多因素分析显示只有肿瘤浸润程度(T 分期)和淋巴结转移(N 分期)是影响无复发生存时间和总生存时间的独立预后因素, 对于临床预后有重要意义。单因素与多因素分析出现的差异可能的原因是各因素之间的互相影响所致。本实验入组 52 例晚期声门上型喉鳞癌患者均行手术及术后辅助放疗, EGFR 的表达与无复发生存时间及总生存时间均无显著相关性, EGFR 的阴性表达组与阳性表达组的 3 年及 5 年生存率不具有显著差异($P > 0.05$)。因存在多种基因可能影响喉鳞癌的发生、侵袭及预后, 故 EGFR 不能独立作为预测晚期声门上型喉鳞癌患者术后及术后辅助放疗患者预后的生物标志。

将 EGFR 作为药物治疗的靶点是近年来肿瘤靶向治疗的方向。EGFR 的靶向药物目前主要有两类: 一类为单克隆抗体, 如西妥昔单抗(Cetuximab, Erbitux)。另一类为小分子酪氨酸激酶抑制剂, 如吉非替尼(Gefitinib, Iressa, ZD1839)等^[16]。这两类 EGFR 靶向药物作为单独使用并不能达到临床预期的效果, 仅能起到抑制肿瘤细胞生长, 不能直接杀伤肿瘤细胞, 故而需联合其他治疗方式。Specenier P 等^[13]报道了在头颈癌病例中单药西妥昔单抗治疗存在局限性, 有效性较差。然而 BonnerJA 等^[14, 15]报告首次国际多中心 III 期临床试验(NCT4227), 采用西妥昔单抗联合高剂量放疗与单纯放疗治疗晚期头颈部鳞癌患者, 结果表明西妥昔单抗联合放疗与单纯放疗相比可明显提高局部晚期头颈部癌的局部控制时间和生存率。本实验入组病人中均未行靶向治疗, 无可靠数据证实该理论。本实验为回顾性的研究, EGFR 在晚期声门上型喉鳞癌组织中的表达情况及其与临床各因素及预后的关系将为下一步的基础研究及临床治疗提供有力的理论支持。

参考文献(References)

- [1] 钟启龙, 王双乐. EGFR, Cyclin D1、K-RAS 与喉癌的关系研究进展 [J]. 广东医学, 2010, 31(8): 1069-1071
Zhong Qi-long, Wang Shuang-le. EGFR, Cyclin D1, K-RAS and the throat cancer relational research progresses [J]. Guangdong medicine, 2010, 31(8): 1069-1071
- [2] Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies[J]. Cancer Res, 2007, 67(6): 2643-2648
- [3] Raufiman JP, Shant J, Guo CY, et al. Deoxycholytaurine rescues human colon cancer cells from apoptosis by activating EGFR-dependent PI3K/Akt signaling[J]. J Cell Physiol, 2008, 215(2): 538-549
- [4] 李福才, 康宁, 富伟能, 等. 应用荧光原位杂交检测人喉癌中 EGFR 基因扩增[J]. 中华医学遗传学杂志, 2000, 17(4): 278-280
Li Fu-cai, Kang Ning, Fu Wei-neng, et al. Fluorescence in situ hybridization detection of gene amplification of EGFR in human laryngeal carcinoma [J]. Chinese Journal of medical genetics, 2000, 17(4): 278-280
- [5] Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr, et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis[J]. Clin Oncol, 2003, 21(20): 3798-807
- [6] 王林古, 张少强, 李随勤. 声门上喉癌 E-cd 和 EGFR 表达的临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14(12): 87-91
Wang Lin-gu, Zhang Shao-qiang, Li Sui-qin. The clinical significance of the expression of EGFR and E-cd in the supraglottic laryngeal carcinoma[J]. Modern Oncology, 2006, 14(12): 87-91
- [7] Jiang H, Yang B. P53, epidermal growth factor receptor and proliferating cell nuclear antigen in laryngeal squamous cell carcinoma are not predictive markers for the effect of adjuvant radiotherapy[J]. Acta Otolaryngol, 2009, 129(1): 101-107
- [8] Kourel Is K, Papadas T, Vandroos G, et al. Glottic versus supraglottic tumors: differential molecular profile [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2008, 265(1): 79 - 84
- [9] Chua DT, Nicholls JM, Au GK, et al. 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
- [10] Burtneess B, Goldwasser MA, Flood W, et al. 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[J]. Clin Oncol, 2005, 3(34): 8646-8654
- [11] E.-H.Tan, C.Goh, W.T.Lim, et al. Gefitinib, cisplatin, and concurrent radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: EGFR FISH, protein expression, and mutational status are not predictive biomarkers [J]. Annals of Oncology advance access, 2011, 6(18): 1-6
- [12] Ahmed W A, Suzukik, Maeda Y, et al. Ki-67, p53 and epidermal growth factor receptor expression in early glottic cancer involving the anterior commissure; treated with radiotherapy [J]. Auris Nasus Larynx, 2008, 35(2): 213-219
- [13] Specenier P, Vermorken JB. Cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2011, 11(4): 511-24
- [14] Bonner JA, Harai PM, Giralt J, et al. 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[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(1): 21-28
- [15] Bonner JA, Harai PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of head and neck [J]. N Engl J Med, 2006, 354(6): 567-578
- [16] 庄明, 郭明艳. EGFR 的表达与头颈部鳞癌放射敏感性的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 17: 3350-3353
Zhuang Ming, Gao Ming-yan. Expression of EGFR and Progress of Study on the Correlation of Radiosensitivity in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 17: 3350-3353