

尼妥珠单抗联合放射治疗对胶质瘤效果的探究

张巍瀚¹, 闫文明^{2*}

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院放疗科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年3月26日; 录用日期: 2025年4月21日; 发布日期: 2025年4月28日

摘要

源自神经上皮的肿瘤统称为脑胶质瘤, 占颅脑肿瘤的40%~50%, 是最常见的原发性颅内肿瘤。年发病率为3~8人/10万人。尼妥珠单抗是一种人源化单克隆抗体, 可特异性结合人表皮生长因子受体, 阻断受体激活。其放射增敏能力的证据已得到广泛评估。本文整合了已发表的关于尼妥珠单抗在成人和儿童人群中结合放疗或放化疗治疗神经胶质瘤的作用的研究结果。首先, 回顾了尼妥珠单抗的作用机制及其目前在包含放疗和化放疗的临床试验中的应用。其次, 给出了在实验环境中驱动尼妥珠单抗放射增敏的潜在机制的综合解释。最后, 基于尼妥珠单抗有利的毒性特征, 提出了表皮生长因子受体靶向结合放疗方案的未来方向。希望这篇综述可以为合理设计尼妥珠单抗作为胶质瘤治疗的新方法提供进一步的见解。

关键词

尼妥珠单抗, 胶质瘤, 放射治疗, 靶向药物

An Investigation of the Effect of Nimotuzumab Combined with Radiation Therapy on Gliomas

Wei Han Zhang¹, Wen Ming Yan^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

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

Received: Mar. 26th, 2025; accepted: Apr. 21st, 2025; published: Apr. 28th, 2025

Abstract

Tumors originating from neuroepithelium are collectively called gliomas, accounting for 40%~50%

*通讯作者。

文章引用: 张巍瀚, 闫文明. 尼妥珠单抗联合放射治疗对胶质瘤效果的探究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 3098-3108.
DOI: 10.12677/acm.2025.1541276

of brain tumors, and are the most common primary intracranial tumors. The annual incidence rate is 3~8 people/100,000 people. Nimotuzumab is a humanized monoclonal antibody, which can specifically bind to human epidermal growth factor receptor and block its activation. The evidence of its radiosensitizing ability has been widely evaluated. This paper integrates the published research results about the effect of nimotuzumab combined with radiotherapy or chemoradiotherapy in the treatment of glioma in adults and children. Firstly, the mechanism of nimotuzumab and its current application in clinical trials including radiotherapy and chemotherapy were reviewed. Secondly, a comprehensive explanation of the potential mechanism driving nimotuzumab radiosensitization in the experimental environment is given. Finally, based on the favorable toxicity characteristics of nimotuzumab, the future direction of targeted combination of epidermal growth factor receptor and radiotherapy was put forward. It is hoped that this review can provide further insights for the rational design of nimotuzumab as a new treatment for glioma.

Keywords

Nimotuzumab, Gliomas, Radiation Therapy, Targeted Drug

Copyright © 2025 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. 背景介绍

胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发肿瘤, 根据组织病理学特征和世界卫生组织建立的临床标准分为 1~4 级。该分类包括毛细胞星形细胞瘤(1 级)、弥漫性星形细胞瘤(2 级)、间变性星形细胞瘤([AA] 3 级)和多形性胶质母细胞瘤([GBM] 4 级) [1]。3 级和 4 级肿瘤被认为是恶性或高级别胶质瘤(HGG)。HGG 是最具侵袭性的原发性脑肿瘤, 目前尚无有效的治疗方法。尽管其发病率相对较低, 约为每 100,000 人中 5 例[2], 但其高度侵袭性仍然是医师面临的挑战。尽管有新的积极的治疗方法, HGG 通常增殖并广泛侵入周围的脑区, 导致预期生存期短。因此, 迫切需要进一步的治疗选择, 以及评估现有治疗模式的潜在组合的新方法。本文就尼妥珠单抗联合放疗和放化疗治疗 HGG 的研究进展进行综述, 通过积累非临床和临床证据, 关注其对提高放疗疗效的附加价值。

2. 胶质瘤的标准疗法

HGG 目前的标准治疗包括手术和放疗的联合治疗, 或放疗和化疗的联合治疗, 具体取决于疾病部位和患者的健康状况[3] [4]。手术是首选治疗方法, 只要有可能, 就需要进行最大程度的手术切除。然而, 由于其高度浸润性, HGG 无法通过手术完全清除。事实上, 手术在延长患者生存期方面的效果仍然存在争议[5]。在最佳手术切除或活组织检查之后, 放射治疗是主要的术后治疗形式, 可延长中位生存期最多 6 至 8 个月[2]。实际上, 大多数 HGG 患者都接受了放射治疗。然而, 尽管新方法增加了放疗的治疗潜力, 但治愈性治疗仍然不佳。关于放疗的局部失败, 以前也有人讨论过, 应用亚致死剂量的辐射可能会促进胶质瘤细胞的转移和浸润[6]。放射治疗后, 原部位的肿瘤总是发生复发, 对疗效造成负面影响。迁移的肿瘤细胞可能到达术后放疗靶区的边缘, 逃避累积致死剂量的投送, 并形成在放疗几个月期间或之后局部区域复发的基础[7]。放疗也经常用于具有姑息治疗意图的胶质母细胞瘤患者, 但是有很大的局限性。这些限制包括神经胶质瘤细胞对辐射引起的损伤的固有抵抗力[8]。此外, 很大一部分神经胶质瘤细胞可以在辐射后存活, 并诱导它们增殖, 从而在受到辐射期间加速肿瘤细胞的再增殖[9] [10]。而且, 化

疗在恶性胶质瘤的治疗中越来越突出。辅助化疗后, 患者 1 年生存率从 6% 提高到 10% [11]。然而, 尽管几种药物(如替莫唑胺)较为成功, 但目前的常规方案仍然显示出局部复发的高发生率和较低的总生存率(OS)。替莫唑胺的引入显著延长了患者的生存期, 但其疗效在很大程度上取决于 DNA 修复酶 O-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT) [12]。MGMT 的 DNA 启动子甲基化状态是肿瘤中修复酶活性的象征, 特别是在 GBM 中 [13] [14]。未甲基化 MGMT 启动子的患者约占 GBM 患者的一半 [15], 同时接受替莫唑胺化疗联合放疗的 2 年和 5 年生存率分别为 15% 和 8% [16]。这种方式的成功率的限制主要是由于肿瘤出现了对细胞毒药物的显著耐药。试图用更高剂量的化疗药物克服这种耐药性会导致不可接受的毒性和对正常组织的损害。由于传统疗法的疗效有限, 最近进一步尝试增加患者的生存率, 重点是研究 HGG 恶性过程的分子途径。评估恶性进展过程背后的特定分子特征, 并开发针对正常细胞和恶性细胞之间特定差异的新治疗方法。更好地了解肿瘤细胞用来逃避细胞毒性疗法抑制活性的分子机制对于合理设计可能有助于提高其在 HGG 治疗中的有效性的新策略至关重要 [9] [17]。

HGG 的分子特征之一是 EGFR 基因的扩增, 这发生在大约 40% 至 50% 的患者中 [18]。在大约一半的 HGG 患者中发现了 EGFR 过表达, 并显示出与 EGFR 基因扩增的显著关联 [19]。此外, 据报道, EGFR 过表达与更具侵袭性的疾病、对放化疗的耐药性以及患者的预后不良有关 [20]。在 HGG 儿童患者中, 尽管 EGFR 表达频率较低, 但也与更具侵袭性的表型和更差的患者预后相关 [21]。EGFR 被认为是治疗 HGG 的有希望的靶点, 目前正在评估几种治疗药物, 例如酪氨酸激酶抑制剂和特异性抗 EGFR 单克隆抗体 [22]。EGFR 类分子靶向剂具有吸引力有几个原因。首先, EGFR 经常被发现相当大比例的人类肿瘤中过度表达, 值得广泛应用。其次, EGFR 家族驱动的信号转导途径的激活是许多恶性转化过程的核心。第三, EGFR 过表达在很大程度上与许多肿瘤类型的预后不良和对常规疗法的耐药性有关。通常认为有两种措施用于以 EGFR 为靶点的 GBM 治疗: 一是使用 EGFR 抑制剂, 二是使用抗体、疫苗、CAR-T 和其他疗法来限制 EGFR 的含量。EGFR 是 IDH-WT GBM 中最常见的致癌突变位点之一 [23], 与肿瘤细胞的增殖、迁移和逃避免疫有关 [24]。测试各种 EGFR 抑制剂的耐受性和有效性, 既可以作为单药治疗, 也可以与传统的细胞毒性疗法(放疗和化疗)联合使用。然而, 尽管有大量的药物正在评估中, 但这些药物在 HGG 控制中的成功率有限, 临床意义仍然不大。例如, 在 NCT01520870, NCT02447419 等临床试验中, EGFR 抑制剂吉非替尼和达克替尼, 在治疗 EGFR 扩增的 GBM 患者中效果不佳 [25] [26]。这被认为与血脑屏障 (Blood Brain Barrier, BBB) 的阻挡有关。

同样的, 弥漫性内生性脑桥神经胶质瘤(DIPG)是一种侵袭性极强的脑干肿瘤, 主要影响儿童, 通常发生在 4 至 11 岁之间, 但也可能发生在更小或更大的儿童, 包括青少年。它在儿童脑肿瘤中占有相当大的比例, 是儿童因脑肿瘤死亡的主要原因 [25]。Maria 等人先前报道了 H3K27M 突变型 DIPG 管理的最新进展, 旨在支持更好地理解该疾病并推动进一步研究以提高生存率。其文章强调的关键发现包括: 立体定向活检的引入显著改善了对 DIPG 的理解和管理; 几种正在研究的全身性疗法(包括尼妥珠单抗和长春瑞滨、帕比司他、ONC201 和 CAR-T 细胞疗法)显示可以提高生存率; 放射治疗仍然是原发性和复发性 DIPG 的基石, 并有可能根据肿瘤特征进行个体化治疗; H3K27M 突变是 DIPG 的关键驱动因素; 复发的特定模式(如软脑膜播散)会影响治疗计划, 颅脑-脊髓照射可能是一种策略。传统上, DIPG 仅通过 MRI 成像诊断, 并采用姑息性放射治疗。由于肿瘤位于控制生命重要功能的脑干, 通常不会采取手术方法。化疗通常与放疗联合使用, 但尚未发现能延长 DIPG 患者的寿命或提高总生存率, 因此通常不作为 DIPG 的标准治疗。在最近活检技术和分子病理取得进展之前, 由于解剖位置和操作风险, 在过去一直抵制对这些肿瘤进行活检 [26]。弥漫性中线神经胶质瘤(DIPG)患者的平均(中位)总生存期仍然不到 1 年, 通常在 8~11 个月之间 [27]。约 10% 的患者在诊断后存活至少 2 年, 只有约 2% 的患者存活至少 5 年 [28]。一些研究表明, 近年来中位生存期略有延长(例如, 报告的中位总生存期为 13.1 个月), 但总体预后仍然很差。

H3K27M 突变的存在通常与更差的预后相关[29]。DIPG 在脑干的解剖位置使得手术切除风险极高且通常不可行。肿瘤的弥漫性, 即浸润周围脑组织而不是形成明显的肿块, 进一步使手术切除变得复杂。血脑屏障(BBB)对全身性疗法的药物向肿瘤部位的投送构成了重大的挑战。许多在体外可能对 DIPG 细胞有效的药物无法以足够的浓度穿过 BBB, 从而无法在体内发挥治疗作用。对流增强给药(Convection-Enhanced Delivery, CED)和聚焦超声等新型方法正在探索中, 以克服这一障碍。对流增强给药是能避开血脑屏障, 直接将药物输送到大脑的技术。自 CED 概念提出以来, 临床前和临床研究对将 CED 结合用于治疗弥漫性浸润性胶质瘤产生了浓厚兴趣。迄今为止的临床研究主要集中于高级别胶质瘤(HGG)的治疗, 尤其是胶质母细胞瘤(GBM), 因为目前的治疗标准仍然不足, 而且肿瘤复发是不可避免的。即使在安全、最大限度切除并使用辅助化疗和放疗后, 这些肿瘤复杂的分子异质性和弥漫性浸润性仍然限制着生存率[30]。

历史上, 关于肿瘤活检在 DIPG 中的作用一直存在争议。对脑干活检相关风险、可能延迟放射治疗时间以及缺乏直接治疗意义的担忧导致人们不愿进行这种手术。然而, 随着外科技术的进步以及分子诊断重要性的日益增加, 人们的共识已转向建议进行活检, 以获取用于诊断、研究以及可能参与分子分层临床试验的关键信息。化疗治疗 DIPG 的有效性一直存在长期争议。尽管几十年来进行了无数临床试验, 但尚未发现任何化疗方案能显著提高 DIPG 患者的总生存期。这促使人们更加关注探索靶向疗法和免疫疗法[31]。未来研究的一个主要重点是更好地理解 H3K27M 突变肿瘤的异质性基因组图谱, 包括共同发生的改变(如 TP53、PDGFRA 扩增和 ACVR1)的临床意义。调查通过病理活检识别的基因改变、治疗反应、复发模式及其对生存的影响之间的相关性, 对于开发个性化治疗策略至关重要。有必要进一步探索根据分子特征(如 H3K27M 突变谱)调整放射治疗的可能性。这包括研究在后续局部放射疗程中略微增加剂量以及颅脑-脊髓照射在控制局部和软脑膜疾病中的作用。继续研究新型全身性疗法(包括尼妥珠单抗和长春瑞滨、帕比司他、ONC201 和 CAR-T 细胞疗法等药物的组合)至关重要[32]。

3. 尼妥珠单抗: EGFR 单克隆抗体

尼妥珠单抗是一种人源化 IgG1 单克隆抗体, 可识别 EGFR 的细胞外结构域[33]。它与受体竞争性结合, 防止进一步的配体结合和随后的 EGFR 活化。由于这种阻断, 产生了对肿瘤细胞增殖施加拮抗的作用[34]。另外, 在尼妥珠单抗对 EGFR 阻断的反应中, 肿瘤细胞减少了分泌促血管生成因子的能力, 如血管内皮生长因子(VEGF), 导致血管形成的减少和过表达 EGFR 的人类肿瘤异种移植的细胞凋亡增加。导致人肿瘤异种移植中血管形成减少和凋亡细胞死亡增加过度表达 EGFR [35]-[37]。此外, 尼妥珠单抗已显示出诱导其他免疫机制的能力, 例如抗体介导的细胞毒性和补体依赖性细胞毒性作用[26]。目前, 尼妥珠单抗已被批准用于头颈部晚期鳞状细胞癌患者[38] [39], HGG [40] [41], 和晚期食管癌[42]。在所有这些适应症中, 尼妥珠单抗的疗效基于抗体与放疗或放化疗的组合。使用人脑肿瘤细胞系进行的体内实验表明, 与单独放疗相比, 尼妥珠单抗作为单药治疗或与放疗(RT)联合使用时, 在减少 CD133+癌细胞干细胞数量方面具有优势。它还在增加胶质母细胞瘤细胞系的放射敏感性方面发挥作用[43]。

此前有研究者已经证明了尼妥珠单抗在 U87MG 人胶质母细胞瘤异种移植小鼠模型中增加放疗抗肿瘤效果的能力[43]。基于这些研究, 确定在放射治疗中加入尼妥珠单抗显著增加了 EGFR 相关信号通路激活的抑制, 增加了两种疗法的抗肿瘤增殖活性。对于仅用放射治疗的肿瘤, 这种抑制并不明显, 这表明在该肿瘤模型中将抗体与放疗相结合的基本原理。基于对尼妥珠单抗在异种移植模型中的协同作用的观察, 尼妥珠单抗已与放射治疗联合使用, 在许多临床试验中增强其抗肿瘤活性。

Parenrengi 等人的研究系统地回顾了儿童患者中尼妥珠单抗作为胶质瘤辅助疗法的应用, 据作者所知, 此前尚未进行过此类研究[44]。通过对相关文献的检索和筛选, 最终纳入了五项研究进行定性分析。这些研究共涉及 151 名患有神经胶质瘤的儿童和青少年患者。评价的主要目的是评估尼妥珠单抗对患者

的总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)以及不良事件(AEs),包括严重不良事件(SAEs)的影响。纳入研究的随访时间从2.4个月到66个月不等。纳入研究数量有限(五项)表明,在进行本评价时,关于尼妥珠单抗在儿童神经胶质瘤中的研究仍处于早期阶段[44]。纳入的研究涵盖了不同类型的儿童和青少年神经胶质瘤患者,包括新诊断和进展期DIPG,以及其他类型的高级别神经胶质瘤(HGG),如胶质母细胞瘤(GBM)、间变性少突胶质细胞瘤(AO)和间变性星形细胞瘤(AA)。患者的中位年龄在6岁至7.95岁之间。这种患者群体的异质性(DIPG与其他HGG、新诊断与进展期疾病)可能会影响评价的总体结果,因为不同的神经胶质瘤亚型对治疗的反应可能存在差异。在这些研究中,尼妥珠单抗通常与其他治疗方式联合使用,包括放射治疗、化学治疗(如替莫唑胺、长春瑞滨)和手术。尼妥珠单抗与不同治疗方式的联合应用使得评估尼妥珠单抗对观察到的治疗结果的具体贡献变得更加复杂。纳入研究报告的总生存期(OS)差异显著,从3.2个月到22.8个月不等。其中一项研究报告,HGG患者的OS优于DIPG患者(分别为22.8个月和较低值)。系统评价的结论是,在大多数研究中,与标准治疗相比,尼妥珠单抗并未显著改善OS。一项研究中HGG患者的预后优于DIPG患者的趋势,与通常认为DIPG预后更差的观点一致[45],这表明尼妥珠单抗的疗效可能因儿童神经胶质瘤的具体类型而异。无进展生存期(PFS)的报告也显示出差异性,范围从1.7个月到21.6个月。与OS类似,系统评价发现,在大多数研究中,与标准治疗相比,尼妥珠单抗并未显著改善PFS。大多数研究中PFS未见显著改善表明,虽然尼妥珠单抗可能具有一定的疗效,但它并不能持续地延缓儿童神经胶质瘤患者的肿瘤进展。在不良事件(AEs)和严重不良事件(SAEs)方面,各研究报告的严重不良事件(SAEs)的发生率普遍较低,范围从0%到21%。这表明尼妥珠单抗对于儿童神经胶质瘤患者而言相对安全。然而,仍需考虑其他神经胶质瘤治疗(如化疗)相关的常见毒性,例如长春瑞滨可能导致血液和神经系统毒性。尼妥珠单抗相关的SAEs发生率较低是一个有益的发现,因为它表明该药物可以安全地整合到儿童神经胶质瘤的治疗方案中。

4. 驱动尼妥珠单抗放射增敏的潜在机制

一系列非临床研究,包括头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)、非小细胞肺癌(NSCLC)和GBM异种移植瘤,已经显示出尼妥珠单抗的放射增敏能力,因此具有与放射治疗协同作用的能力[46][47]。

辐射对肿瘤细胞增殖的影响已在临床前环境中使用不同的肿瘤模型进行了广泛的评估。先前的发现表明,在过度表达EGFR的细胞系中,受体在给予临床相关剂量的辐射后迅速磷酸化和激活。以及放疗后的快速再增殖,通过增加细胞增殖,缩短了疾病复发的时间,影响了局部肿瘤的控制,并降低了患者的OS。抗EGFR单克隆抗体的抗肿瘤增殖作用在临床前实验中也得到了一致的证明[48]。结合放疗,抗EGFR单克隆抗体诱导的细胞增殖抑制有望导致肿瘤消退或肿瘤生长减慢。在已经提出的几种激活机制中,其中至少一种涉及配体刺激的激活。EGFR辐射诱导的激活与肿瘤细胞增殖增加有关,通过涉及转化生长因子 α 的加工和释放的机制[49]。因此,预计有效阻断EGFR活化的分子试剂可能会增强辐射诱导的抗增殖活性,特别是在那些过度表达受体的肿瘤中。

由单克隆抗体引起的细胞周期控制紊乱也可能增加肿瘤细胞对放射治疗的反应[50]。以前的单独研究一直显示尼妥珠单抗诱导人类上皮细胞系A431的G0/G1细胞周期停滞。因此,尼妥珠单抗的放疗增敏作用可能来自于减少处于相对抗辐射的S期的细胞比例,同时增加细胞周期中对辐射更敏感的G1期。这种观点构成了将表皮生长因子受体抑制剂与放疗相结合的早期前提[51]。此外,联合治疗可能会延长细胞周期,有助于避免放疗后的癌细胞快速再增殖[48]。另外,尼妥珠单抗诱导的G0/G1阶段的细胞周期停滞和辐射介导的G2/M停滞可能导致细胞周期检查点失调和随后的凋亡[52]。

尼妥珠单抗和EGFR抑制剂均存在放射增敏作用,先前的研究报告称,生长因子受体的表达和活性的改变不仅可以直接干扰生长调节,还可以影响癌细胞对包括放疗在内的各种细胞毒治疗的敏感性[53]

[54]。表明与其干扰肿瘤-基质相互作用的能力存在潜在关联。已经假设放射治疗、EGFR 和血管生成过程之间存在复杂的相互作用。VEGF 和 EGFR 是上皮肿瘤生长和播散的关键因素。是两种途径密切相关, 共享共同的下游信号分子[53] [54]。此外, 表皮生长因子(EGF)是驱动 VEGF 表达的生长因子之一[55]。虽然辐射诱导的 EGFR 激活已被假定为会增加 VEGF 的分泌, 但先前的一项研究表明, 尼妥珠单抗在与抗体结合后会减少 A431 肿瘤细胞中的 VEGF 分泌[56]。其他 EGFR 抑制剂也一致地证明了类似的发现[6] [57]。此外, 尽管坚持靶向治疗, 但 A431 突变细胞中的 VEGF 受体表达增加, 突变细胞对尼妥珠单抗治疗获得耐药性[36]。因此, 尼妥珠单抗治疗引起的 EGFR 抑制可能会使内皮细胞对辐射敏感。然而, 与这些发现相反, 有研究者发现与单独用尼妥珠单抗治疗的小鼠相比, 同时用尼妥珠单抗并放疗并没有减少 U87MG 异种移植瘤中肿瘤相关血管的数量[43]。这些观察结果可以通过以下事实来解释: 尼妥珠单抗施加的 EGFR 抑制没有阻断 VEGF, 从而使肿瘤血管生成继续。这些观察结果表明, 尼妥珠单抗血管生成作用的潜在机制相关性应进一步评估。

Zhao 等人发现, 尼妥珠单抗增强了 EGFR 高表达食管鳞状细胞癌(ESCC)细胞中放射治疗的抗肿瘤效果, 无论是在体外还是在体内。其报告中的机制研究表明, 尼妥珠单抗在 EGFR 高表达 ESCC 细胞中增强放疗效果可能依赖于通过 EGFR 依赖途径上调 IGFBP-3 的表达, 尼妥珠单抗增强了体外 KYSE30 细胞(表皮生长因子受体高表达)的辐射反应, 表现为辐射抑制的细胞生长和集落形成以及辐射介导的细胞凋亡增加。机制研究显示, 尼妥珠单抗抑制了 KYSE30 细胞中由表皮生长因子受体诱导的表皮生长因子受体磷酸化(p-EGFR)。此外, 通过短发夹 RNA 敲除 IGFBP-3 可显著降低 KYSE30 细胞的放射敏感性($P < 0.05$), 即使在使用尼妥珠单抗后, 沉默 IGFBP-3 的 KYSE30 细胞的 RT 反应也不会增强($P > 0.05$)。在 KYSE30 细胞异种移植中, 尼妥珠单抗联合放射治疗与单独放射治疗相比, 可显著延缓肿瘤生长($P = 0.029$), 同时肿瘤组织中的 IGFBP-3 也会上调[58]。

Yu 等人研究验证了在用药物和放射线联合处理 ESCC 细胞时, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 caspase-3 减少, 而促凋亡蛋白 Bax 增加, 表明尼妥珠单抗与放射线联合治疗可促进细胞凋亡, 尤其是在 EC109 细胞中。此外, 在该研究中, 联合药物和放射治疗处理后, 细胞周期蛋白 A2、细胞周期蛋白 B1、CDK1 和 Cdc25c 的表达水平明显降低。相比之下, 细胞周期从 G1 期到 S 期的调节中一个必不可少的因素细胞周期蛋白 D1 未受到影响; 表明尼妥珠单抗治疗影响了细胞周期的 G2 期[59]。

异常 EGFR 介导的信号传导在增加肿瘤细胞在肿瘤生长过程中增殖和迁移的能力方面起着至关重要的作用。主要的活化 EGFR 下游信号通路包括 Ras 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联反应、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)级联反应和信号转导器和转录激活因子(STAT)级联反应[60] [61]。然而, EGFR 信号传导的激活也可以由辐射以配体非依赖的方式介导[62]。因此, 过度表达 EGFR 的肿瘤细胞暴露于辐射中, 会通过刺激 PI3K 和 MAPK 信号激活增殖机制[63]。因此, 与放射治疗相结合, EGFR 抑制剂有望增强肿瘤细胞对辐射的敏感性。

Akashi 等人先前报道了尼妥珠单抗在增加不同 EGFR 状态的 NSCLC 细胞系中辐射的抗肿瘤活性的协同潜力[48]。在这项研究中, 尼妥珠单抗抑制了表皮生长因子诱导的 H292 和 Ma-1 细胞中 EGFR 磷酸化, EGFR 表达水平分别为高和中等水平, 与该药物的作用方式一致。相比之下, 尼妥珠单抗没有阻断 EGFR 表达水平低的 H460、H1299 或 H1975 细胞中的 EGFR 磷酸化[48]。这些观察表明, 尼妥珠单抗对 EGFR 信号传导的抑制可能与 EGFR 的表面表达水平有关。此外, 尽管对肿瘤细胞的照射被证明可以激活 EGFR, 但可能解释了辐射诱导的肿瘤细胞再生加速和放疗耐受[64], 这种激活可能会增加尼妥珠单抗有效阻断肿瘤中 EGFR 下游信号传导的能力。当尼妥珠单抗与辐射同时施用时 U87MG 异种移植瘤中, 也记录了类似的发现[45]。在 GBM 模型中, 与单独使用尼妥珠单抗相比, 联合治疗显著提高了尼妥珠单抗抑制 EGFR 磷酸化和细胞外信号调节激酶(ERK)诱导激活的能力。总的来说, 这些发现可以支持这样的

论点, 即尼妥珠单抗对表皮生长因子受体信号的抑制, 至少是部分地对这种药物增强辐射的细胞毒性作用起效。这种辐射诱导的 EGFR 依赖性过程的激活可能代表了支持联合治疗的一个有利因素。但同时, 一些研究表明, 接受厄洛替尼治疗的 GBM 细胞通过产生外显子 DNA 可逆地抑制突变 EGFR, 使 GBM 细胞对 EGFR 抑制产生耐药性。在停止厄洛替尼治疗后, 外显子 DNA 上的突变重新出现, 导致 EGFRvIII 的上调, 从而使 GBM 细胞对 EGFR 抑制重新敏感[39]。

与其他 EGFR 抑制剂相比, 尼妥珠单抗具有非常低的毒性, 其与细胞毒性疗法联合使用不会加剧此类疗法固有的毒性。这些观察结果已在 HGG 患者中大量记录, 但它们不仅限于脑肿瘤。从临床试验和开放性晚期肿瘤人群(包括 HNSCC)中接受抗体治疗的 20,000 多名患者收集的证据[40] [41] [65], 非小细胞肺癌[66] [67], 和胃肠道恶性肿瘤等, 可以支持尼妥珠单抗的治疗有效[44]。尼妥珠单抗的临床获益与其他抗 EGFR 单克隆抗体相同或优于其他抗 EGFR 单克隆抗体, 不良相关事件的发生率非常低(尤其是皮疹, 占治疗患者的不到 10%), 使该抗体成为一种合适的药物, 可以在长期计划下有效给药, 并与标准细胞毒药物联合使用[68]。在 HGG 患者(尤其是儿科患者)中积累的临床经验为延长尼妥珠单抗治疗的可行性提供了证据, 并具有显著的生存获益[69]。

总之, 尼妥珠单抗与细胞毒性治疗同时使用的预期互利性, 加上低毒性特征, 使尼妥珠单抗成为在治疗 HGG 患者时与标准细胞毒药物如放射线结合的有用候选药物。

5. 结语

目前的细胞毒性标准疗法对 HGG 患者的疗效有限。尼妥珠单抗的安全性较为良好, 严重不良事件的发生率较低。尽管大多数研究结果在统计学上不显著, 但谨慎地得出“可能获益”的结论表明, 在特定的患者亚群或特定的治疗背景下, 尼妥珠单抗可能是有益的。尽管新疗法具有侵入性, 但由于出现对这些疗法的耐药, 我们可以观察到少量和短暂的临床缓解。因此, 我们迫切需要克服或避免这些局限性的新型治疗方法, 以提高患者的生存率。在未来的研究中, 应该进行更大规模、设计严谨的临床试验。应根据特定的神经胶质瘤亚型(如携带 H3K27M 突变的 DIPG、其他 HGG)对患者进行分层, 以确定尼妥珠单抗是否具有不同的疗效。鉴于神经胶质瘤的异质性以及一项研究中观察到的 DIPG 与其他 HGG 患者的潜在不同结果, 未来的研究需要关注特定的亚型, 特别是那些以 H3K27M 突变为特征的亚型, 因为 H3K27M 突变是 DIPG 的关键驱动因素。同时探索潜在的生物标志物, 包括 EGFR 表达水平或特定的基因突变, 这些标志物可能预测哪些患者最有可能从尼妥珠单抗治疗中获益。识别生物标志物有助于实现个体化治疗, 从而改善患者预后并减少对无反应患者的不必要治疗。而且, 研究应包括更长的随访时间, 以评估尼妥珠单抗对生存和疾病进展的长期影响。未来的研究需要继续解决 DIPG 的独特挑战, 例如血脑屏障以及对改进药物递送方法的需求。DIPG 由于其位置和血脑屏障的存在, 对治疗构成特殊的障碍。未来的研究必须侧重于克服这些障碍并将有效疗法递送到肿瘤部位的策略。尼妥珠单抗具有放射增敏作用, 与放疗或放化疗联合使用可能与 DNA 损伤性细胞毒性药物产生协同作用, 而不会增加这些标准治疗的毒性。此外, 尼妥珠单抗的低毒性为 HGG 的长期治疗开辟了新的途径。基于目前的研究结果, 更好地理解尼妥珠单抗的放射增敏机制将指导未来在 HGG 中优化放射增敏方法的实施, 为未来的研究奠定了基础。通过更大规模、更精细化的临床试验, 并结合对特定神经胶质瘤亚型和联合治疗策略的探索, 有望进一步明确尼妥珠单抗在该疾病领域的临床价值。

参考文献

- [1] Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K., Burger, P.C., Jouvet, A., *et al.* (2007) The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*, **114**, 97-109.
<https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>

- [2] Laperriere, N., Zuraw, L. and Cairncross, G. (2002) Radiotherapy for Newly Diagnosed Malignant Glioma in Adults: A Systematic Review. *Radiotherapy and Oncology*, **64**, 259-273. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(02\)00078-6](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00078-6)
- [3] Hart, M.G., Grant, R., Garside, R., Rogers, G., Somerville, M. and Stein, K. (2008) Temozolomide for High Grade Glioma [Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2008**, CD007415.
- [4] Koshy, M., Villano, J.L., Dolecek, T.A., Howard, A., Mahmood, U., Chmura, S.J., *et al.* (2011) Improved Survival Time Trends for Glioblastoma Using the SEER 17 Population-Based Registries. *Journal of Neuro-Oncology*, **107**, 207-212. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0738-7>
- [5] Nazzaro, J.M. and Neuwelt, E.A. (1990) The Role of Surgery in the Management of Supratentorial Intermediate and High-Grade Astrocytomas in Adults. *Journal of Neurosurgery*, **73**, 331-344. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.3.0331>
- [6] Wild-Bode, C., Weller, M., Rimmer, A., Dichgans, J. and Wick, W. (2001) Sublethal Irradiation Promotes Migration and Invasiveness of Glioma Cells: Implications for Radiotherapy of Human Glioblastoma. *Cancer Research*, **61**, 2744-2750.
- [7] Garden, A.S., Maor, M.H., Alfred Yung, W.K., Bruner, J.M., Woo, S.Y., Moser, R.P., *et al.* (1991) Outcome and Patterns of Failure Following Limited-Volume Irradiation for Malignant Astrocytomas. *Radiotherapy and Oncology*, **20**, 99-110. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(91\)90143-5](https://doi.org/10.1016/0167-8140(91)90143-5)
- [8] Bao, S., Wu, Q., McLendon, R.E., Hao, Y., Shi, Q., Hjelmeland, A.B., *et al.* (2006) Glioma Stem Cells Promote Radio-resistance by Preferential Activation of the DNA Damage Response. *Nature*, **444**, 756-760. <https://doi.org/10.1038/nature05236>
- [9] Ciardiello, F. and Tortora, G. (2008) EGFR Antagonists in Cancer Treatment. *New England Journal of Medicine*, **358**, 1160-1174. <https://doi.org/10.1056/nejmra0707704>
- [10] Hennequin, C., Quero, L. and Favaudon, V. (2008) Déterminants et facteurs prédictifs pour la radiosensibilité tumorale. *Cancer/Radiothérapie*, **12**, 3-13. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2007.11.007>
- [11] Stupp, R., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M.J.B., *et al.* (2005) Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, **352**, 987-996. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043330>
- [12] Lorenzoni, J., Torricco, A., Villanueva, P., Gederlini, A. and Torrealba, G. (2008) Surgery for High-Grade Gliomas in a Developing Country: Survival Estimation Using a Simple Stratification System. *Surgical Neurology*, **70**, 591-597. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2007.08.004>
- [13] Weller, M., Stupp, R., Reifenberger, G., Brandes, A.A., van den Bent, M.J., Wick, W., *et al.* (2009) MGMT Promoter Methylation in Malignant Gliomas: Ready for Personalized Medicine? *Nature Reviews Neurology*, **6**, 39-51. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.197>
- [14] Yabroff, K.R., Harlan, L., Zeruto, C., Abrams, J. and Mann, B. (2012) Patterns of Care and Survival for Patients with Glioblastoma Multiforme Diagnosed during 2006. *Neuro-Oncology*, **14**, 351-359. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor218>
- [15] Zawlik, I., Vaccarella, S., Kita, D., Mittelbronn, M., Franceschi, S. and Ohgaki, H. (2008) Promoter Methylation and Polymorphisms of The *Mgmt* Gene in Glioblastomas: A Population-Based Study. *Neuroepidemiology*, **32**, 21-29. <https://doi.org/10.1159/000170088>
- [16] Stupp, R., Mayer, M., Kann, R., Weder, W., Zouhair, A., Betticher, D.C., *et al.* (2009) Neoadjuvant Chemotherapy and Radiotherapy Followed by Surgery in Selected Patients with Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multicentre Phase II Trial. *The Lancet Oncology*, **10**, 785-793. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70172-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70172-x)
- [17] Sartor, C.I. (2004) Mechanisms of Disease: Radiosensitization by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors. *Nature Clinical Practice Oncology*, **1**, 80-87. <https://doi.org/10.1038/ncponc0048>
- [18] Viana-Pereira, M., Lopes, J.M., Little, S., *et al.* (2008) Analysis of EGFR Overexpression, EGFR Gene Amplification and the EG-FRvIII Mutation in Portuguese High-Grade Gliomas. *Anticancer Research*, **28**, 913-920.
- [19] Bredel, M., Pollack, I.F., Hamilton, R.L. and James, C.D. (1999) Epidermal Growth Factor Receptor Expression and Gene Amplification in High-Grade Non-Brainstem Gliomas of Childhood. *Clinical Cancer Research*, **5**, 1786-1792.
- [20] Mellinghoff, I.K., Wang, M.Y., Vivanco, I., Haas-Kogan, D.A., Zhu, S., Dia, E.Q., *et al.* (2005) Molecular Determinants of the Response of Glioblastomas to EGFR Kinase Inhibitors. *New England Journal of Medicine*, **353**, 2012-2024. <https://doi.org/10.1056/nejmoa051918>
- [21] Gilbertson, R.J., Hill, D.A., Hernan, R., *et al.* (2003) ERBB1 Is Amplified and Overexpressed in High-Grade Diffusely Infiltrative Pediatric Brain Stem Glioma. *Clinical Cancer Research*, **9**, 3620-3624.
- [22] Yarden, Y. and Pines, G. (2012) The ERBB Network: At Last, Cancer Therapy Meets Systems Biology. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 553-563. <https://doi.org/10.1038/nrc3309>
- [23] Brennan, C.W., Verhaak, R.G.W., McKenna, A., Campos, B., Nounshmehr, H., Salama, S.R., *et al.* (2013) The Somatic Genomic Landscape of Glioblastoma. *Cell*, **155**, 462-477. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.034>
- [24] Rude Voldborg, B., Damstrup, L., Spang-Thomsen, M. and Skovgaard Poulsen, H. (1997) Epidermal Growth Factor

- Receptor (EGFR) and EGFR Mutations, Function and Possible Role in Clinical Trials. *Annals of Oncology*, **8**, 1197-1206. <https://doi.org/10.1023/a:1008209720526>
- [25] Sepúlveda-Sánchez, J.M., Vaz, M.Á., Balañá, C., Gil-Gil, M., Reynés, G., Gallego, Ó., *et al.* (2017) Phase II Trial of Dacomitinib, a Pan-human EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor, in Recurrent Glioblastoma Patients with EGFR Amplification. *Neuro-Oncology*, **19**, 1522-1531. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox105>
- [26] Byeon, S., Hong, J.Y., Lee, J., Nam, D., Park, S.H., Park, J.O., *et al.* (2020) Use of Gefitinib in EGFR-Amplified Refractory Solid Tumors: An Open-Label, Single-Arm, Single-Center Prospective Pilot Study. *Targeted Oncology*, **15**, 185-192. <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00706-0>
- [27] Warren, K.E. (2012) Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: Poised for Progress. *Frontiers in Oncology*, **2**, Article No. 205. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00205>
- [28] Massimino, M., Biassoni, V., Miceli, R., Schiavello, E., Warmuth-Metz, M., Modena, P., *et al.* (2014) Results of Nimotuzumab and Vinorelbine, Radiation and Re-Irradiation for Diffuse Pontine Glioma in Childhood. *Journal of Neuro-Oncology*, **118**, 305-312. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1428-z>
- [29] McVeigh, L., Patel, T., Miclea, M., Schwark, K., Ajaero, D., Momen, F., *et al.* (2025) Updates in Diagnostic Techniques and Experimental Therapies for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Cancers*, **17**, Article No. 931. <https://doi.org/10.3390/cancers17060931>
- [30] Jovanovich, N., Habib, A., Head, J., Hameed, F., Agnihotri, S. and Zinn, P.O. (2023) Pediatric Diffuse Midline Glioma: Understanding the Mechanisms and Assessing the Next Generation of Personalized Therapeutics. *Neuro-Oncology Advances*, **5**, vdad040. <https://doi.org/10.1093/naojnl/vdad040>
- [31] Arms, L.M., Duchatel, R.J., Jackson, E.R., Sobrinho, P.G., Dun, M.D. and Hua, S. (2024) Current Status and Advances to Improving Drug Delivery in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Journal of Controlled Release*, **370**, 835-865. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.05.018>
- [32] Mehta, A.M., Sonabend, A.M. and Bruce, J.N. (2017) Convection-Enhanced Delivery. *Neurotherapeutics*, **14**, 358-371. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0520-4>
- [33] Vanan, M.I. and Eisenstat, D.D. (2015) DIPG in Children—What Can We Learn from the Past? *Frontiers in Oncology*, **5**, Article No. 237. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00237>
- [34] Morales La Madrid, A., Hashizume, R. and Kieran, M.W. (2015) Future Clinical Trials in DIPG: Bringing Epigenetics to the Clinic. *Frontiers in Oncology*, **5**, Article No. 148. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00148>
- [35] Mateo, C., Moreno, E., Amour, K., Lombardero, J., Harris, W. and érez, R. (1997) Humanization of a Mouse Monoclonal Antibody That Blocks the Epidermal Growth Factor Receptor: Recovery of Antagonistic Activity. *Immunotechnology*, **3**, 71-81. [https://doi.org/10.1016/s1380-2933\(97\)00065-1](https://doi.org/10.1016/s1380-2933(97)00065-1)
- [36] Diaz Miqueli, A., Blanco, R., Garcia, B., Badia, T., Batista, A.E., Alonso, R., *et al.* (2007) Biological Activity *in Vitro* of Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies with Different Affinities. *Hybridoma*, **26**, 423-432. <https://doi.org/10.1089/hyb.2007.0516>
- [37] Crombet-Ramos, T., Rak, J., Pérez, R. and Vilorio-Petit, A. (2002) Antiproliferative, Antiangiogenic and Proapoptotic Activity of H-r3: A Humanized Anti-EGFR Antibody. *International Journal of Cancer*, **101**, 567-575. <https://doi.org/10.1002/ijc.10647>
- [38] Vilorio-Petit, A., Crombet, T., Jothy, S., *et al.* (2001) Acquired Resistance to the Antitumor Effect of Epidermal Growth Factor Receptor-Blocking Antibodies *in Vivo*: A Role for Altered Tumor Angiogenesis. *Cancer Research*, **61**, 5090-5101.
- [39] Nathanson, D.A., Gini, B., Mottahedeh, J., Visnyei, K., Koga, T., Gomez, G., *et al.* (2014) Targeted Therapy Resistance Mediated by Dynamic Regulation of Extrachromosomal Mutant EGFR DNA. *Science*, **343**, 72-76. <https://doi.org/10.1126/science.1241328>
- [40] Crombet, T., Osorio, M., Cruz, T., Roca, C., del Castillo, R., Mon, R., *et al.* (2004) Use of the Humanized Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody H-R3 in Combination with Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Head and Neck Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*, **22**, 1646-1654. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.03.089>
- [41] Rodríguez, M.O., Rivero, T.C., Del Castillo Bahi, R., Muchuli, C.R., Bilbao, M.A., Vinageras, E.N., *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>
- [42] Crombet Ramos, T., Figueredo, J., Catala, M., Sandra, G., Selva, J.C., Cruz, T.M., *et al.* (2006) Treatment of High-Grade Glioma Patients with the Humanized Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Antibody H-R3: Report from a Phase I/II Trial. *Cancer Biology & Therapy*, **5**, 375-379. <https://doi.org/10.4161/cbt.5.4.2522>
- [43] Massimino, M., Bode, U., Biassoni, V. and Fleischhack, G. (2010) Nimotuzumab for Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **11**, 247-256. <https://doi.org/10.1517/14712598.2011.546341>

- [44] Ramos-Suzarte, M., Lorenzo-Luaces, P., Lazo, N.G., Perez, M.L., Soriano, J.L., Gonzalez, C.E.V., *et al.* (2012) Treatment of Malignant, Non-Resectable, Epithelial Origin Esophageal Tumours with the Humanized Anti-Epidermal Growth Factor Antibody Nimotuzumab Combined with Radiation Therapy and Chemotherapy. *Cancer Biology & Therapy*, **13**, 600-605. <https://doi.org/10.4161/cbt.19849>
- [45] Diaz Miqueli, A., Rolff, J., Lemm, M., Fichtner, I., Perez, R. and Montero, E. (2009) Radiosensitisation of U87MG Brain Tumours by Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies. *British Journal of Cancer*, **100**, 950-958. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604943>
- [46] Parenrengi, M.A., Suryaningtyas, W., Al Fauzi, A., Hafid Bajamal, A., Kusumastuti, K., Utomo, B., *et al.* (2022) Nimotuzumab as Additional Therapy for GLIOMA in Pediatric and Adolescent: A Systematic Review. *Cancer Control*, **29**, 2. <https://doi.org/10.1177/10732748211053927>
- [47] Kim, H.J., Lee, J.H., Kim, Y., Lim, D.H., Park, S., Ahn, S.D., *et al.* (2023) Suggestions for Escaping the Dark Ages for Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Glioma Treated with Radiotherapy: Analysis of Prognostic Factors from the National Multicenter Study. *Cancer Research and Treatment*, **55**, 41-49. <https://doi.org/10.4143/crt.2021.1514>
- [48] Akashi, Y., Okamoto, I., Iwasa, T., Yoshida, T., Suzuki, M., Hatashita, E., *et al.* (2008) Enhancement of the Antitumor Activity of Ionising Radiation by Nimotuzumab, a Humanised Monoclonal Antibody to the Epidermal Growth Factor Receptor, in Non-Small Cell Lung Cancer Cell Lines of Differing Epidermal Growth Factor Receptor Status. *British Journal of Cancer*, **98**, 749-755. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604222>
- [49] González, J.E., Barquinero, J.F., Lee, M., García, O. and Casacó, A. (2012) Radiosensitization Induced by the Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies Cetuximab and Nimotuzumab in A431 Cells. *Cancer Biology & Therapy*, **13**, 71-76. <https://doi.org/10.4161/cbt.13.2.18439>
- [50] Huang, S.M., Bock, J.M. and Harari, P.M. (1999) Epidermal Growth Factor Receptor Blockade with C225 Modulates Proliferation, Apoptosis, and Radiosensitivity in Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *Cancer Research*, **59**, 1935-1940.
- [51] Dent, P., Reardon, D.B., Park, J.S., Bowers, G., Logsdon, C., Valerie, K., *et al.* (1999) Radiation-Induced Release of Transforming Growth Factor A Activates the Epidermal Growth Factor Receptor and Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway in Carcinoma Cells, Leading to Increased Proliferation and Protection from Radiation-Induced Cell Death. *Molecular Biology of the Cell*, **10**, 2493-2506. <https://doi.org/10.1091/mbc.10.8.2493>
- [52] Shintani, S., Li, C., Mihara, M., Terakado, N., Yano, J., Nakashiro, K., *et al.* (2003) Enhancement of Tumor Radioreponse by Combined Treatment with Gefitinib (Iressa, ZD1839), an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, Is Accompanied by Inhibition of DNA Damage Repair and Cell Growth in Oral Cancer. *International Journal of Cancer*, **107**, 1030-1037. <https://doi.org/10.1002/ijc.11437>
- [53] Liang, K., Ang, K.K., Milas, L., Hunter, N. and Fan, Z. (2003) The Epidermal Growth Factor Receptor Mediates Radioreistance. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **57**, 246-254. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(03\)00511-x](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(03)00511-x)
- [54] Das, A.K., Chen, B.P., Story, M.D., Sato, M., Minna, J.D., Chen, D.J., *et al.* (2007) Somatic Mutations in the Tyrosine Kinase Domain of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Abrogate EGFR-Mediated Radioprotection in Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Cancer Research*, **67**, 5267-5274. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-0242>
- [55] Harari, P.M. and Huang, S. (2001) Head and Neck Cancer as a Clinical Model for Molecular Targeting of Therapy: Combining EGFR Blockade with Radiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **49**, 427-433. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)01488-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)01488-7)
- [56] Nyati, M.K., Maheshwari, D., Hanasoge, S., Sreekumar, A., Rynkiewicz, S.D., Chinnaiyan, A.M., *et al.* (2004) Radiosensitization by Pan ErbB Inhibitor CI-1033 *in Vitro* and *in Vivo*. *Clinical Cancer Research*, **10**, 691-700. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-1041-03>
- [57] Herbst, R.S., Johnson, D.H., Mininberg, E., Carbone, D.P., Henderson, T., Kim, E.S., *et al.* (2005) Phase I/II Trial Evaluating the Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Monoclonal Antibody Bevacizumab in Combination with the Her-1/epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Erlotinib for Patients with Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 2544-2555. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.02.477>
- [58] Zhao, L., He, L., Xi, M., Cai, M., Shen, J., Li, Q., *et al.* (2012) Nimotuzumab Promotes Radiosensitivity of EGFR-Overexpression Esophageal Squamous Cell Carcinoma Cells by Upregulating IGFBP-3. *Journal of Translational Medicine*, **10**, Article No. 249. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-249>
- [59] Yu, Y., Guan, H., Jiang, L., Li, X., Xing, L. and Sun, X. (2020) Nimotuzumab, an EGFR-Targeted Antibody, Promotes Radiosensitivity of Recurrent Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Oncology*, **56**, 945-956. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.4981>
- [60] Schmidt-Ullrich, R.K., Mikkelsen, R.B., Dent, P., Todd, D.G., Valerie, K., Kavanagh, B.D., *et al.* (1997) Radiation-induced Proliferation of the Human A431 Squamous Carcinoma Cells Is Dependent on EGFR Tyrosine Phosphorylation. *Oncogene*, **15**, 1191-1197. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1201275>

-
- [61] Schmidt-Ullrich, R.K., Valerie, K., Fogleman, P.B. and Walters, J. (1996) Radiation-Induced Autophosphorylation of Epidermal Growth Factor Receptor in Human Malignant Mammary and Squamous Epithelial Cells. *Radiation Research*, **145**, 81-85. <https://doi.org/10.2307/3579199>
- [62] Tabernero, J. (2007) The Role of VEGF and EGFR Inhibition: Implications for Combining Anti-VEGF and Anti-EGFR Agents. *Molecular Cancer Research*, **5**, 203-220. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-06-0404>
- [63] Niu, G., Wright, K.L., Huang, M., Song, L., Haura, E., Turkson, J., *et al.* (2002) Constitutive Stat3 Activity Up-Regulates VEGF Expression and Tumor Angiogenesis. *Oncogene*, **21**, 2000-2008. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205260>
- [64] Schmidt-Ullrich, R.K., Contessa, J.N., Lammering, G., Amorino, G. and Lin, P. (2003) ERBB Receptor Tyrosine Kinases and Cellular Radiation Responses. *Oncogene*, **22**, 5855-5865. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206698>
- [65] Ramakrishnan, M.S., Eswaraiah, A., Crombet, T., Piedra, P., Saurez, G., Iyer, H., *et al.* (2009) Nimotuzumab, a Promising Therapeutic Monoclonal for Treatment of Tumors of Epithelial Origin. *mAbs*, **1**, 41-48. <https://doi.org/10.4161/mabs.1.1.7509>
- [66] Bebb, G., Smith, C., Rorke, S., Boland, W., Nicacio, L., Sukhoo, R., *et al.* (2010) Phase I Clinical Trial of the Anti-EGFR Monoclonal Antibody Nimotuzumab with Concurrent External Thoracic Radiotherapy in Canadian Patients Diagnosed with Stage IIb, III or IV Non-Small Cell Lung Cancer Unsuitable for Radical Therapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **67**, 837-845. <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1379-9>
- [67] Choi, H.J., Sohn, J.H., Lee, C.G., Shim, H.S., Lee, I., Yang, W.I., *et al.* (2011) A Phase I Study of Nimotuzumab in Combination with Radiotherapy in Stages IIB-IV Non-Small Cell Lung Cancer Unsuitable for Radical Therapy: Korean Results. *Lung Cancer*, **71**, 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.04.010>
- [68] Bebb, G., Boland, W. and Melosky, B. (2011) Don't Jump to Rash Conclusions. *Cancer Biology & Therapy*, **11**, 639-641. <https://doi.org/10.4161/cbt.11.7.14920>
- [69] Cabanas, R., Saurez, G., Rios, M., Alert, J., Reyes, A., Valdes, J., *et al.* (2013) Treatment of Children with High Grade Glioma with Nimotuzumab: A 5-Y Institutional Experience. *mAbs*, **5**, 202-207. <https://doi.org/10.4161/mabs.22970>