

# EGFR靶向药物在结直肠癌中的研究进展

王丽, 余英豪

王丽, 余英豪, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科  
福建省福州市 350025

王丽, 福建省人民医院病理科 福建省福州市 350004  
中国人民解放军南京军区科研基金资助项目, No. 10MA107

作者贡献分布: 本文综述由王丽完成; 余英豪审校。

通讯作者: 余英豪, 教授, 主任医师, 350025, 福建省福州市, 中  
国人民解放军南京军区福州总医院病理科。

yuyinghao0808@126.com

电话: 0591-83717703

收稿日期: 2010-12-27 修回日期: 2011-03-09

接受日期: 2011-03-16 在线出版日期: 2011-04-08

## EGFR-targeted drugs for colorectal cancer: current status and future challenges

Li Wang, Ying-Hao Yu

Li Wang, Ying-Hao Yu, Department of Pathology, Fuzhou  
General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese  
PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Li Wang, Department of Pathology, the People's Hospital  
of Fujian Province, Fuzhou 350004, Fujian Province, China  
Supported by: the Science Foundation of Nanjing Military  
Command of Chinese PLA, No. 10MA107

Correspondence to: Professor Ying-Hao Yu, Department  
of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military  
Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Pro-  
vince, China. yuyinghao0808@126.com

Received: 2010-12-27 Revised: 2011-03-09

Accepted: 2011-03-16 Published online: 2011-04-08

## Abstract

Colorectal cancer is a common gastrointestinal malignancy. The effects of traditional chemotherapy and radiation therapy against colorectal cancer are not satisfactory. The epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling pathway plays an important role in tumor proliferation, angiogenesis, invasion, and metastasis in colorectal cancer. EGFR-targeted drugs have been developed and applied to the treatment of colorectal cancer. This paper provides a literature review on the current status and future challenges of EGFR-targeted therapy of colorectal cancer.

Key Words: Colorectal cancer; Epidermal growth factor receptor; Targeted therapy; Epidermal growth factor receptor-targeted drugs

Wang L, Yu YH. EGFR-targeted drugs for colorectal can-

cer: current status and future challenges. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(10): 1057-1062

## 摘要

结直肠癌是常见的消化系恶性肿瘤, 传统的化疗和放疗效果均不甚理想。表皮生长因子受体(EGFR)信号转导通路在结直肠癌细胞的增殖、血管生成、侵袭、转移等方面有重要作用。因此, 针对EGFR的靶向药物已陆续开发, 并应用于结直肠癌治疗的临床实践。本文就EGFR靶向药物在结直肠癌中的研究现状及其相关问题进行综述。

关键词: 结直肠癌; 表皮生长因子受体; 靶向治疗; 表皮生长因子受体靶向药物

王丽, 余英豪. EGFR靶向药物在结直肠癌中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(10): 1057-1062

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1057.asp>

## 0 引言

结直肠癌是全球范围内第3位常见的恶性肿瘤, 其相关死亡占第4位<sup>[1]</sup>。近年来, 在世界范围内发病率及死亡率呈明显上升趋势, 我国结直肠癌的发病率亦呈逐年上升趋势, 尤其在大中城市, 每年以4%的增长速度上升<sup>[2]</sup>。手术仍是治疗结直肠癌的主要手段<sup>[3]</sup>, 但效果并不理想, 近40年来手术患者5年生存率为50%-60%<sup>[4]</sup>, 治疗失败的主要原因是肿瘤复发和转移。辅助放化疗只能够延长部分晚期患者的生存期<sup>[5]</sup>。近年来, 靶向药物治疗结直肠癌取得了重要进展, 在目前抗肿瘤分子靶向治疗中, 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是最受关注的治疗靶点之一<sup>[6]</sup>。针对EGFR的靶向药物已陆续开发, 并应用于结直肠癌治疗的临床实践, 本文就EGFR靶向药物在结直肠癌中的研究现状及其相关问题进行综述。

## 1 EGFR的结构和功能

人EGFR基因定位于7p13-q22区, 全长200 bp, 由28个外显子组成, 编码的蛋白质相对分子质量

## ■背景资料

结直肠癌是全球范围内第3位常见的恶性肿瘤, 其相关死亡占第4位; 手术仍是治疗结直肠癌的主要手段, 但效果并不理想; 近年来, 靶向药物治疗结直肠癌取得了重要进展, 而EGFR是最受关注的治疗靶点之一。

## ■同行评议者

田晓峰, 教授, 大连医科大学附属第二医院普通外科

## ■ 研发前沿

目前临床上常见的EGFR TK抑制剂有吉非替尼(gefitinib, ZD1839)、埃罗替尼(erlotinib, OSI-774)、EKB-569。此类药物也是目前靶向治疗研究的热点,但多用于胰腺癌、肺癌、胃癌等。

为170 000 Da, 具有酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)活性, 是一种细胞膜表面的糖蛋白受体, 是传递细胞外信号到细胞核内的重要途径蛋白。

迄今发现, EGFR共有6种配体, 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子- $\alpha$ (transforming growth factor  $\alpha$ , TGF- $\alpha$ )、双调蛋白(amphiregulin, AR)、 $\beta$ -细胞素(beta-cellulin, BTC)、肝素结合的EGF(heparinbinding EGF, HBEGF)及表皮素(epiregulin, EPR), 其中最重要的是EGF和TGF- $\alpha$ <sup>[7]</sup>。EGFR与其配体的结合具有高亲和性、可饱和性和特异性的特性。

EGFR与其配体结合后形成同源二聚体, 也可与其他TK受体形成异源二聚体, 导致胞内TK区的激活, 启动一系列级联反应, 将信号传到细胞核内, 最终引起一系列相关基因活化, 导致肿瘤细胞增殖、凋亡抑制, 促使肿瘤细胞转移并导致放、化疗耐受, 在肿瘤发生发展过程中扮演着重要角色<sup>[8]</sup>。多个文献报道显示, EGFR在胃癌、胰腺癌、卵巢癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、头颈部鳞癌以及胶质瘤等恶性肿瘤中存在过表达, 并在其发生、发展中起重要作用<sup>[9-13]</sup>。

## 2 结直肠癌EGFR蛋白过表达与EGFR基因突变

**2.1 EGFR蛋白过表达** 免疫组织化学法常用于检测结直肠癌中EGFR蛋白表达, 阳性定位于细胞膜。在许多关于结直肠癌EGFR蛋白表达的报道中, 阳性表达率为8%-83%, 存在较大的差异<sup>[14,15]</sup>, 其表达意义也一直有争议。阳性表达率差异较大的原因可能由于阳性判定标准不同引起, 此外采用不同的抗体、不同的检测方法学以及标本储存时间(影响染色强度)等, 也可能是造成研究结果迥异的原因。Sawhney等<sup>[16]</sup>认为EGFR过表达与肿瘤侵袭行为和预后不佳有关。相反, Doger等<sup>[17]</sup>认为EGFR过表达与预后无关, 且表达与原发肿瘤及淋巴结转移之间亦无相关性。尽管Cunningham等<sup>[15]</sup>的数据显示与其他研究不同的EGFR高表达率(83%), 但却也未发现其表达与临床病理参数和生存期之间有任何关联。国内的多项研究表明<sup>[18-21]</sup>, EGFR表达水平与患者年龄、性别、肿瘤生长部位、浸润深度、大体形态、组织学类型、分化程度无明显相关性, 而与结直肠癌TNM分期和淋巴结转移相关, 其高表达与肿瘤的高侵袭转移性有关, 可作为判断结直肠癌进展和预后的指标。

**2.2 EGFR基因突变** EGFR基因检测多采用荧光定量PCR或荧光原位杂交的方法。目前发现肿

瘤细胞EGFR基因的突变形式主要包括<sup>[22]</sup>: (1)点突变: 主要集中在EGFR-TK区, 导致翻译后的氨基酸变异或翻译提前终止; (2)基因扩增: 指基因整体拷贝数量的增加; (3)基因片段插入或缺失, 主要见于3种情况, 一是20外显子的小片段插入; 二是19外显子内部出现短序列的缺失-框内缺失; 三是EGFR突变变异体III的出现, 这是由于基因重排或选择性mRNA剪切导致细胞膜外配体结合区2-7外显子缺失。基于上述突变形式产生变异的不完整蛋白可以自身激活TK, 并引发下游信号通路的激活。

Nagahara等<sup>[23]</sup>采用荧光定量PCR检测了33例结肠癌患者EGFR突变情况, 发现4例(12%)存在3个位点突变: 2例19外显子E749K; 1例20外显子E762G; 1例20外显子A767T。Ooi等<sup>[14]</sup>用荧光原位杂交方法检测244例结直肠癌标本, 发现11例(4.5%)存在基因扩增。Shia等<sup>[24]</sup>用显色原位杂交技术检测147例结直肠癌标本, 发现17例(11.6%)有基因扩增。Cappuzzo等<sup>[25]</sup>报道, 根据结直肠癌EGFR扩增检测结果, 有EGFR扩增患者较无基因扩增的患者抗EGFR单抗治疗反应率提高, 至疾病进展时间(time to progression, TTP)延长(6.6 mo vs 3.7 mo)。Moroni等<sup>[26]</sup>分析了9例转移性结直肠癌化疗失败后采用抗EGFR单抗治疗有效的患者, 发现其中8例有EGFR基因拷贝数增加, 认为EGFR基因拷贝数可作为选择该类生物靶向药物敏感人群的遗传学标记。

## 3 EGFR靶向药物与结直肠癌治疗

以5-FU为主的化疗一直是晚期结直肠癌的主要治疗手段, 过去十多年间, 一些新型化疗药物如伊立替康、奥沙利铂、卡培他滨等相继引入结直肠癌化疗, 尽管在一定程度上提高了疗效, 但其中位生存期仍不超过2年<sup>[27]</sup>。近年来, 随着对肿瘤生长的分子生物学机制研究的不断深入, 肿瘤治疗进入了分子靶向治疗的年代, 一些新型分子靶向药物用于结直肠癌治疗取得令人鼓舞的疗效, 并成为结直肠癌的标准内科治疗。

EGFR是结直肠癌靶向治疗的主要靶点之一。目前针对EGFR的靶向治疗策略主要有两大类: 一类是针对EGFR受体胞外区的单克隆抗体; 另一类是抑制EGFR胞内区TK的小分子化合物。虽然两类药物的作用部位不同, 但通过竞争性阻滞配体与EGFR的结合及阻断下游信号通路转导, 最终产生相似的效果, 即阻滞肿瘤细胞在G<sub>1</sub>期、促进凋亡、抑制新生血管形成、抑制侵

袭和转移,从而起到治疗肿瘤的作用<sup>[28]</sup>.

3.1 EGFR单抗 目前,有两种EGFR单抗被批准用于结直肠癌的临床治疗<sup>[29]</sup>.

3.1.1 西妥昔单抗: 2004-02-12, 美国FDA批准西妥昔单抗(cetuximab, C225, Erbitux)用于经盐酸伊立替康(irinotecan hydrochloride, CPT-11)为基础化疗仍无法控制病情的转移性结直肠癌患者,或者单一用药治疗对CPT-11为基础化疗耐受的转移性结直肠癌患者. 这是第一个在美国正式批准用于结直肠癌的分子靶向药物. C225是一种人鼠嵌合性IgG1型抗EGFR单抗,较天然配体亲和力高100倍以上<sup>[30]</sup>,通过与受体胞外区结合,导致受体内化、降解、抑制EGFR信号转导,并通过抗体依赖的细胞毒(antibody dependent cytotoxicity, ADCC)效应杀伤肿瘤细胞<sup>[31]</sup>. Saltz等<sup>[32]</sup>报道采用C225单药治疗57例EGFR过表达的难治性结直肠癌患者,结果5例(9%)达部分缓解(partial response, PR),轻微缓解(mild remission, MR)及稳定(stable disease, SD)达21例(35%),中位存活期(median overall survival, MOS)6.4 mo,表明单药治疗有一定的疗效. 对于化疗失败患者, Folprecht等<sup>[33]</sup>对一组CPT-11/5-FU治疗失败的121例晚期结直肠癌患者,加用C225后,仍有27例取得PR,有效率达22%,中位缓解时间为183 d,为结直肠癌的药物治疗提供了一个新思路. Cunningham等<sup>[34]</sup>报道对329例EGFR表达阳性, CPT-11为基础方案化疗失败的转移性结直肠癌患者单用C225或与CPT-11联用,结果两组的PR分别为10.8%和22.9%, SD分别为21.6%和32.6%, TTP分别为1.5 mo和4.1 mo( $P<0.01$ ), MOS分别为6.8 mo和8.6 mo( $P=0.48$ ). 提示对于CPT-11失败的病例, C225+CPT-11联合方案可以作为优先选择.

3.1.2 帕尼单抗: 2006-09美国FDA批准帕尼单抗(panitumumab, ABX-EGF)用于标准化疗方案治疗失败的晚期结直肠癌患者,作为单药三线治疗<sup>[35]</sup>. 帕尼单抗是一种完全人源化单抗,对EGFR有着很高的亲和力和特异性,且较西妥昔单抗免疫原性低,治疗前不需要预处理. Hecht等<sup>[36]</sup>报道的一项单用帕尼单抗治疗148例EGFR阳性,既往化疗失败的转移性结直肠癌患者的II期临床研究结果为PR 9%, SD 29%, 中位PFS 14 wk, 中位OS 9 mo. Van Cutsem等<sup>[37]</sup>报道的一项463例结直肠癌患者的III期研究中,分别给予帕尼单抗+支持治疗、单纯支持治疗,结果显示帕尼单抗组PR率为8%,单纯支持治疗组为

0%, 帕尼单抗组SD率为28%,单纯支持治疗组为10%,帕尼单抗组疾病进展率下降了46%,中位PPS延长(13.8 mo vs 8.5 mo).

3.2 EGFR TK抑制剂 目前临床上常见的EGFR TK抑制剂有吉非替尼(gefitinib, ZD1839)、埃罗替尼(erlotinib, OSI-774)、EKB-569. 此类药物也是目前靶向治疗研究的热点,但多用于胰腺癌、肺癌、胃癌等. 用于结直肠癌的治疗也取得一定疗效,但是临床意义似乎不大,因此近年来此类药物应用于结肠直肠癌方面的研究基本停滞<sup>[38]</sup>.

3.3 不同机制或途径联合阻滞EGFR 为进一步观察阻滞EGFR对结直肠癌患者的疗效,可将不同机制或途径的阻滞剂联合应用. Matar等<sup>[39]</sup>联合C225和吉非替尼治疗9例结直肠癌患者,5例(56%)获得了PR,治疗前和治疗后14 d进行肿瘤组织及皮肤活检,提示两药抑制EGFR磷酸化更明显,减少了肿瘤的增殖,促进凋亡.

#### 4 EGFR靶向药物疗效预测

由于EGFR靶向药物费用昂贵,很多患者没有机会获得这些最新的治疗,另外,即使有条件获得这种治疗,多数患者也不一定能获得理想的疗效. 所以,准确预测EGFR靶向治疗的意义非常重大. 但到目前为止仍未找到可靠的、能够准确预测疗效的分子或临床标记<sup>[29]</sup>. 目前,主要有以下方法用于EGFR抑制剂使用或疗效判断依据.

4.1 EGFR蛋白表达状态 EGFR单抗最初仅被用于EGFR表达阳性的患者,但随后的研究表明,EGFR的表达与否或表达水平与肿瘤缓解率、中位无进展时间和总生存期无显著相关性<sup>[40]</sup>. 并且有试验发现C225对EGFR表达阴性的患者亦有效. Chung等<sup>[41]</sup>对16例伊立替康耐药并经免疫组织化学检测EGFR表达阴性的转移性结直肠癌患者给予C225联合伊立替康治疗,4例缓解,提示由免疫组织化学分析EGFR表达结果筛选适合C225治疗的患者有一定局限性. 目前, NCCN指南已明确否定将EGFR蛋白表达状态作为患者接受EGFR单抗治疗的依据.

4.2 *k-ras*基因状态 *K-ras*是EGFR信号转导通路中最重要的下游分子,对肿瘤的发生、发展、增生、转移及血管形成发挥关键作用<sup>[42]</sup>. 值得注意的是,多个研究表明, *K-ras*突变与EGFR单抗的耐药有关. Lièvre等<sup>[43]</sup>对30例接受含C225方案治疗的结直肠癌患者进行分析,结果11例有效患者肿瘤组织标本均未检出*K-ras*突变,而19例无效患

#### ■相关报道

2008年ASCO会议推荐*k-ras*基因突变患者不适合接受西妥昔单抗治疗. 2008版NCCN指南亦推荐对复发或转移的患者,肿瘤组织进行基因突变检测,对于存在*K-ras*突变的患者,不推荐使用西妥昔单抗进行治疗,不论单用还是与化疗联合应用.

## ■应用要点

近年来,国内外围绕EGFR单抗治疗结直肠癌进行了广泛深入的研究,亦取得了重要进展,相信随着研究的不断深入,EGFR靶向治疗应能在结直肠癌治疗中发挥更大的作用,使更多患者受益。

者中13例存在K-ras突变。Khambata-Ford等<sup>[44]</sup>对80例接受C225单抗治疗的结直肠癌患者基因检测结果进行了分析,结果显示K-ras突变组的疾病控制率为10%,而无突变组疾病控制率为48%。Van Cutsem等<sup>[37]</sup>将帕尼单抗单药与BSC治疗作对照,结果发现在帕尼单抗治疗组中,k-ras基因突变患者无论是有效率还是PFS时间均明显逊于野生型患者。2008年ASCO会议<sup>[45]</sup>推荐k-ras基因突变患者不适合接受西妥昔单抗治疗。2008版NCCN指南<sup>[46]</sup>亦推荐对复发或转移患者肿瘤组织进行基因突变检测,对于存在K-ras突变患者,不推荐使用西妥昔单抗治疗,不论单用还是与化疗药物联合应用。因此K-ras突变有可能成为筛选EGFR单抗耐药的一个重要标记。

4.3 EGFR配体 在早期的细胞研究中发现,EGFR配体如EGF、TGF- $\alpha$ 等的存在对于EGFR单抗的抗肿瘤作用有明显影响<sup>[47]</sup>。Khambata-Ford等<sup>[44]</sup>和Jacobs等<sup>[48]</sup>对C225单药或联合伊立替康治疗的转移性结直肠癌患者分析发现,AREG和EREG高表达与临床获益密切相关。同样,C225联合化疗治疗晚期胃癌的结果亦表明血清EGF与TGF- $\alpha$ 高水平与临床获益相关<sup>[49]</sup>。但目前有关配体水平与EGFR单抗临床疗效的研究还存在较大分歧,需要进一步深入的研究<sup>[50]</sup>。

4.4 基因遗传多态性 细胞研究表明,EGFR基因第1内含子CA重复数目与EGFR表达相关<sup>[51]</sup>,EGF A61G多态性对EGF表达也有明显影响<sup>[52,53]</sup>。

4.5 “痤疮样”皮疹 皮疹被认为是预测EGFR单抗疗效的另一重要临床标记。BOND-1研究<sup>[34]</sup>比较了含伊立替康方案一线化疗失败的转移性结直肠肿瘤患者,二线使用伊立替康或伊立替康联合C225的疗效,结果发现,皮疹严重程度与临床疗效明显相关。多个应用C225或帕尼单抗治疗的研究也都发现了这一现象<sup>[36,37,54,55]</sup>。为进一步验证皮疹程度与疗效的关系,国外设计了EVEREST试验<sup>[56]</sup>,该研究共入组166例伊立替康耐药患者,应用标准剂量C225+伊立替康治疗3 wk,对于皮疹发生较轻(0、I级)的89例患者,再随机分为继续C225标准剂量治疗组和C225剂量爬坡组(增加C225剂量,直至患者耐受良好且皮疹至II级,最大剂量500 mg/m<sup>2</sup>),结果显示,C225爬坡组3、4级皮肤毒性发生率明显升高,同时有效率也明显提高(30% vs 13%),TTP及OS尚在随访观察中。据此认为特征性的“痤疮样”皮疹是一种较理想的临床疗效预测指标,但因该预测只有在用药后才能显示,所以与其说是疗效的预

测标志,不如说是有效的临床征兆更为恰当<sup>[29]</sup>。

## 5 结论

EGFR是一种在肿瘤细胞信号转导过程中扮演重要角色的蛋白质,近年来,国内外围绕EGFR单抗治疗结直肠癌进行了广泛深入的研究,亦取得了重要进展,但仍有许多问题尚待解决<sup>[57]</sup>。哪些患者适合EGFR靶向药物治疗;治疗反应与受体表达之间存在何种关系;靶向药物与化疗、放疗及其他分子靶向药物之间如何联用等等,都需要进一步深入研究。相信随着研究的不断深入,EGFR靶向治疗应能在结直肠癌治疗中发挥更大的作用,使更多患者受益。

## 6 参考文献

- 1 Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet* 2005; 365: 153-165
- 2 刘云鹏. 2008年转移性结直肠癌个体化治疗进展回顾. *中国癌症杂志* 2009; 19: 406-408
- 3 Goodwin RA, Asmis TR. Overview of systemic therapy for colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22: 251-256
- 4 龚志军, 任镜清, 孔刚, 卿笃桔, 梁永全, 刘虹, 周伟. VEGF、EGFR、CD44V6、Cath-D及nm23-H1在结直肠癌组织中的表达及意义. *结直肠肛门外科* 2008; 14: 17-20
- 5 Cohen SJ, Cohen RB, Meropol NJ. Targeting signal transduction pathways in colorectal cancer--more than skin deep. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5374-5385
- 6 王玉, 方明治, 金黑鹰. 表皮生长因子受体靶向治疗结直肠癌的临床进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1804-1809
- 7 Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 2001; 37 Suppl 4: S3-S8
- 8 Ng M, Cunningham D. Cetuximab (Erbix)--an emerging targeted therapy for epidermal growth factor receptor-expressing tumours. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 970-976
- 9 Mimori K, Nagahara H, Sudo T, Ishii H, Yamashita K, Barnard GF, Mori M. The epidermal growth factor receptor gene sequence is highly conserved in primary gastric cancers. *J Surg Oncol* 2006; 93: 44-46
- 10 Chan JK, Pham H, You XJ, Cloven NG, Burger RA, Rose GS, Van Nostrand K, Korc M, Disaia PJ, Fan H. Suppression of ovarian cancer cell tumorigenicity and evasion of Cisplatin resistance using a truncated epidermal growth factor receptor in a rat model. *Cancer Res* 2005; 65: 3243-3248
- 11 Wu X, Deng Y, Wang G, Tao K. Combining siRNAs at two different sites in the EGFR to suppress its expression, induce apoptosis, and enhance 5-fluorouracil sensitivity of colon cancer cells. *J Surg Res* 2007; 138: 56-63
- 12 Thienelt CD, Bunn PA Jr, Hanna N, Rosenberg A, Needle MN, Long ME, Gustafson DL, Kelly K. Multicenter phase I/II study of cetuximab with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8786-8793
- 13 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T,

- Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabarbara P, Seymour L. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-132
- 14 Ooi A, Takehana T, Li X, Suzuki S, Kunitomo K, Iino H, Fujii H, Takeda Y, Dobashi Y. Protein over-expression and gene amplification of HER-2 and EGFR in colorectal cancers: an immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2004; 17: 895-904
- 15 Cunningham MP, Essapen S, Thomas H, Green M, Lovell DP, Topham C, Marks C, Modjtahedi H. Co-expression of the IGF-IR, EGFR and HER-2 is common in colorectal cancer patients. *Int J Oncol* 2006; 28: 329-335
- 16 Sawhney RS, Zhou GH, Humphrey LE, Ghosh P, Kreisberg JL, Brattain MG. Differences in sensitivity of biological functions mediated by epidermal growth factor receptor activation with respect to endogenous and exogenous ligands. *J Biol Chem* 2002; 277: 75-86
- 17 Doger FK, Meteoglu I, Tuncyurek P, Okyay P, Cevikel H. Does the EGFR and VEGF expression predict the prognosis in colon cancer? *Eur Surg Res* 2006; 38: 540-544
- 18 杨树钢, 叶建新. DCR3和EGFR在结直肠癌中的表达及临床意义. *中国医药导报* 2009; 6: 30-32
- 19 梁君林, 万德森, 潘志忠, 周志伟. Dukes'A、B期结直肠癌c-erbB-2, EGFR和TGF- $\alpha$ 表达与复发转移的关系. *癌症* 2007; 26: 647-651
- 20 侍立志, 王兆春. EGF, EGFR和PCNA表达与大肠癌临床病理学特征及关系. *中国普通外科杂志* 2004; 13: 253-256
- 21 冯俊, 吴云飞, 徐惠绵. EGFR、VEGF表达与大肠癌淋巴结及肝转移的相关性. *现代肿瘤医学* 2008; 16: 388-390
- 22 武晓楠. 表皮生长因子受体基因在多种肿瘤中的突变情况及临床意义. *中国全科医学* 2008; 11: 1197-1201
- 23 Nagahara H, Mimori K, Ohta M, Utsunomiya T, Inoue H, Barnard GF, Ohira M, Hirakawa K, Mori M. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor in colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1368-1371
- 24 Shia J, Klimstra DS, Li AR, Qin J, Saltz L, Teruya-Feldstein J, Akram M, Chung KY, Yao D, Paty PB, Gerald W, Chen B. Epidermal growth factor receptor expression and gene amplification in colorectal carcinoma: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2005; 18: 1350-1356
- 25 Cappuzzo F, Finocchiaro G, Rossi E, Jänne PA, Carnaghi C, Calandri C, Bencardino K, Ligorio C, Ciardiello F, Pressiani T, Destro A, Roncalli M, Crino L, Franklin WA, Santoro A, Varella-Garcia M. EGFR FISH assay predicts for response to cetuximab in chemotherapy refractory colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2008; 19: 717-723
- 26 Moroni M, Veronese S, Benvenuti S, Marrapese G, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Gambacorta M, Siena S, Bardelli A. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 2005; 6: 279-286
- 27 Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 476-487
- 28 李峰, 严家芹, 陈壬寅, 赵国强, 李晨磊, 曹娟娟. EGFR基因单核苷酸多态性与结直肠癌的相关性. *山东医药* 2009; 49: 4-6
- 29 刘慧龙, 徐建明. EGFR单抗治疗结直肠癌研究进展. *临床肿瘤学杂志* 2008; 13: 948-953
- 30 Campigilio M, Locatelli A, Olgiati C, Normanno N, Somenzi G, Viganò L, Fumagalli M, Ménard S, Gianni L. Inhibition of proliferation and induction of apoptosis in breast cancer cells by the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor ZD1839 ('Iressa') is independent of EGFR expression level. *J Cell Physiol* 2004; 198: 259-268
- 31 施敏, 张俊, 朱正纲. EGFR单抗治疗晚期结直肠癌的疗效预测标志物的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3831-3837
- 32 Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1201-1208
- 33 Folprecht G, Lutz MP, Schöffski P, Seufferlein T, Nolting A, Pollert P, Köhne CH. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006; 17: 450-456
- 34 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345
- 35 郁宝铭. 结直肠癌分子靶向治疗药物研究现状. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3705-3712
- 36 Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, Venook A, Malik I, Tchekmedyian S, Navale L, Amado RG, Meropol NJ. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2007; 110: 980-988
- 37 Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658-1664
- 38 田源, 蔡欣, 刘基巍. 结肠直肠癌的分子靶向治疗进展. *癌症进展* 2010; 8: 151-155, 179
- 39 Matar P, Rojo F, Cassia R, Moreno-Bueno G, Di Cosimo S, Tabernero J, Guzmán M, Rodríguez S, Arribas J, Palacios J, Baselga J. Combined epidermal growth factor receptor targeting with the tyrosine kinase inhibitor gefitinib (ZD1839) and the monoclonal antibody cetuximab (IMC-C225): superiority over single-agent receptor targeting. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6487-6501
- 40 刘欣, 李进. 西妥昔单抗治疗胃肠肿瘤的研究进展. *肿瘤* 2009; 29: 1094-1097
- 41 Chung KY, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A, Hamilton A, Pan D, Schrag D, Schwartz L, Klimstra DS, Fridman D, Kelsen DP, Saltz LB. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1803-1810
- 42 王丽, 余英豪. 结直肠癌k-ras基因检测及其靶向治疗的研究现状. *世界华人消化杂志* 2010; 19: 62-67
- 43 Lièvre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D,

# 同行评价

本文层次清晰, 逻辑性强, 为EGFR抑制剂治疗结直肠癌奠定理论基础。

- Buc E, Ychou M, Bouché O, Landi B, Louvet C, André T, Bibeau F, Diebold MD, Rougier P, Ducreux M, Tomasic G, Emile JF, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26: 374-379
- 44 Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, Basik M, Harbison CT, Wu S, Wong TW, Huang X, Takimoto CH, Godwin AK, Tan BR, Krishnamurthi SS, Burris HA 3rd, Poplin EA, Hidalgo M, Baselga J, Clark EA, Mauro DJ. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3230-3237
- 45 Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-671
- 46 步召德, 季加孚. 2008年版NCCN结肠癌临床实践指南解读. 世界华人消化杂志 2009; 17: 343-346
- 47 Liu B, Fang M, Lu Y, Mendelsohn J, Fan Z. Fibroblast growth factor and insulin-like growth factor differentially modulate the apoptosis and G1 arrest induced by anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody. *Oncogene* 2001; 20: 1913-1922
- 48 Jacobs B, De Roock W, Piessevaux H, Van Oirbeek R, Biesmans B, De Schutter J, Fieuws S, Vandesompele J, Peeters M, Van Laethem JL, Humblet Y, Penault-Llorca F, De Hertogh G, Laurent-Puig P, Van Cutsem E, Tejpar S. Amphiregulin and epiregulin mRNA expression in primary tumors predicts outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5068-5074
- 49 刘慧龙, 张小田. 西妥昔单抗联合卡培他滨和顺铂一线治疗晚期胃癌相关预测因子的研究. 临床肿瘤学杂志 2009; 13: 385-389
- 50 刘慧龙, 刘端琪. 表皮生长因子受体单抗相关生物标志研究进展. 肿瘤研究与临床 2009; 21: 501-503
- 51 Amador ML, Oppenheimer D, Perea S, Maitra A, Cusatis G, Iacobuzio-Donahue C, Baker SD, Ashfaq R, Takimoto C, Forastiere A, Hidalgo M. An epidermal growth factor receptor intron 1 polymorphism mediates response to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Cancer Res* 2004; 64: 9139-9143
- 52 Shahbazi M, Pravica V, Nasreen N, Fakhoury H, Fryer AA, Strange RC, Hutchinson PE, Osborne JE, Lear JT, Smith AG, Hutchinson IV. Association between functional polymorphism in EGF gene and malignant melanoma. *Lancet* 2002; 359: 397-401
- 53 Bhowmick DA, Zhuang Z, Wait SD, Weil RJ. A functional polymorphism in the EGF gene is found with increased frequency in glioblastoma multiforme patients and is associated with more aggressive disease. *Cancer Res* 2004; 64: 1220-1223
- 54 Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, Mayer RJ, Gold P, Stella P, Mirtsching B, Cohn AL, Pippas AW, Azarnia N, Tsuchihashi Z, Mauro DJ, Rowinsky EK. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4914-4921
- 55 Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbicki R, Langer C, Moore MJ. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-2048
- 56 De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S, Lamba S, Arena S, Frattini M, Piessevaux H, Van Cutsem E, O'Callaghan CJ, Khambata-Ford S, Zalcberg JR, Simes J, Karapetis CS, Bardelli A, Tejpar S. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010; 304: 1812-1820
- 57 吴晴, 李兆申. 消化系统肿瘤的分子靶向治疗. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3666-3672

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 汤姆森-路透公布 2009 年 WJG 影响因子 2.092

本刊讯 根据2010-06-18汤姆森-路透发布的2009年度期刊引证报告, *World Journal of Gastroenterology*(WJG)(中文刊名《世界胃肠病学杂志》)影响因子为2.092, 论文总被引次数12 740次, 特征因子0.05832, 分别位于65种国际胃肠肝病学期刊的第33位, 8位和5位。

与2008年的影响因子(2.081), 总被引次数(10 822次), 特征因子(0.05006)相比, WJG在2009年国际胃肠肝病学期刊中的排名分别增加了7个百分点, 4个百分点和3个百分点。(WJG编辑部主任: 程剑侠 2010-06-18)