

基因突变与结直肠癌靶向治疗的新进展

涂金花, 余英豪

涂金花, 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

涂金花, 在读研究生, 主要从事肿瘤病理学方面的研究.

中国人民解放军南京军区医学科学技术研究“十一五”计划课题基金资助项目, No. 10MA107

作者贡献分布: 本文综述由涂金花完成; 余英豪审校.

通讯作者: 余英豪, 教授, 主任医师, 350025, 福建省福州市西二环北路156号, 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: 2012-01-29 修回日期: 2012-02-20

接受日期: 2012-04-25 在线出版日期: 2012-06-08

New progress in understanding implications of gene mutations for targeted therapies in colorectal cancer

Jin-Hua Tu, Ying-Hao Yu

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

Supported by: the Science Foundation of Nanjing Military Command of Chinese PLA, No. 10MA107

Correspondence to: Ying-Hao Yu, Professor, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, 156 Xierhuan North Road, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. yuyinghao0808@126.com

Received: 2012-01-29 Revised: 2012-02-20

Accepted: 2012-04-25 Published online: 2012-06-08

Abstract

The discovery of mutant KRAS as a predictor of resistance to epidermal growth-factor receptor (EGFR) monoclonal antibodies has brought a major change to the treatment of metastatic colorectal cancer. However, changes in multiple oncogenes, tumor suppressor genes and signal transduction pathways occur in colorectal cancer, and there are inextricable relationships among different signal transduction pathways. In order to avoid unnecessary toxicity and invalid expense, how to select patients appropriate for this therapy has become a hot spot of current research. The purpose of this review is to discuss some biomarkers which may predict efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody therapy and corresponding strategies.

Key Words: Colorectal cancer; KRAS; BRAF; Muta-

tion; Targeted therapy

Tu JH, Yu YH. New progress in understanding implications of gene mutations for targeted therapies in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(16): 1447-1452

摘要

KRAS基因突变作为表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单抗疗效预测指标的发现, 给转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)的治疗带来了巨大的改变. 然而, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发生涉及到多个癌基因、抑癌基因和信号传导通路的改变, 而不同的信号传导通路之间存在着千丝万缕的联系, 形成了复杂的信号传导网络. 如何寻找使用抗EGFR单抗的适合人群, 从而避免不必要的不良反应和无效治疗是目前研究的热点. 本文就目前国内外研究较多的预测抗EGFR单抗疗效的生物靶标及相应对策进行综述.

关键词: 结直肠癌; KRAS; BRAF; 基因突变; 靶向治疗

涂金花, 余英豪. 基因突变与结直肠癌靶向治疗的新进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(16): 1447-1452

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1447.asp>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种常见的由高死亡率疾病, 世界范围内肿瘤引起的死亡病例中, CRC占第4位. 随着我国经济的快速发展, 国人的生活方式发生改变, CRC的发病率和死亡率在我国迅速上升^[1,2]. 因此, CRC的治疗一直是国内外学者研究的重要方向. 随着靶向药物表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂西妥昔单抗(cetuximab)的问世, 标志着CRC的治疗进入了靶向治疗时代. 近年来, 多项临床研究表明, KRAS基因突变状态与转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)EGFR单抗治疗的疗效密切相关. 许多国

■背景资料

结直肠癌(CRC)是人类常见的恶性肿瘤, 发病率和死亡率逐年上升, 严重影响着人类的身体健康. 近年来, 靶向药物治疗结直肠癌取得了重要进展, 而基因状态与靶向治疗的疗效成为了人们研究的热点.

■同行评议者

李革, 副教授, 延边大学附属医院

■研发前沿

许多国家已经将KRAS基因突变作为是否选择EGFR抑制剂治疗的必检指标。如何预测肿瘤患者应用靶向药物是否有效, 更好地进行个体化治疗, 与患者体内基因突变状态有关。

家已经将KRAS基因突变作为是否选择EGFR抑制剂治疗的必检指标^[3,4]。如何预测肿瘤患者应用靶向药物是否有效, 更好地进行个体化治疗, 与患者体内基因突变状态有关。

1 KRAS基因突变及其与CRC治疗的相关性

1.1 KRAS基因突变 KRAS是RAS癌基因家族(包括HRAS、NRAS和KRAS)中最重要的成员, 为EGFR信号传导通路的下游基因, 参与细胞生长和分化的调控, 与CRC关系密切。KRAS基因位于12号染色体上, 编码具有GTP酶活性、分子量为21 kDa的蛋白(Ras蛋白)。人类大多数细胞都表达野生型KRAS基因, 32%-40% CRC存在KRAS突变^[5-8], 85%-90%突变位点主要在2号外显子的第12、13密码子, 其余大多发生在第61密码子(5%)及146密码子(5%)^[5,6,8]。其中3种常见的突变类型是GGT>GAT(G12D)、GGT>GTT(G12V)、GGC>GAC(G13D)^[9]。KRAS突变导致其编码的Ras蛋白改变, 与鸟苷三磷酸牢固结合而不被水解, 一直处于激活状态, 持续刺激细胞增殖而引起恶变。

1.2 KRAS基因突变与治疗的相关性 近年来, CRC的治疗领域中最大亮点是确定KRAS基因状态与抗EGFR单抗疗效的相关性。Allegra等^[5]总结了10个回顾性研究进一步证实了由Lièvre等^[10]发现的KRAS是cetuximab靶向治疗的疗效预测指标。这个发现使得CRC的个体化治疗率先进入临床实践阶段。研究表明, cetuximab治疗KRAS野生型CRC, 单药有效率为15%-20%, 合并化疗的有效率为50%-61%, KRAS突变型CRC无法从cetuximab治疗中获益并且增加了药物的毒性^[11,12]。所有转移性CRC(mCRC)患者在接受EGFR单抗(cetuximab和panitumumab)治疗之前均需要检测KRAS12和13密码子的突变情况^[13]。然而, 最近体外试验表明联合cetuximab与酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)抑制剂dasatinib能够促进KRAS突变型mCRC细胞凋亡, 抑制细胞增殖。联合cetuximab与dasatinib在KRAS野生型CRC治疗中能否获益值得进一步深入研究^[14]。

欧洲一项研究^[6]发现密码子61突变与密码子12突变一样会使cetuximab耐药。然而, 密码子146突变并不影响cetuximab的疗效, 提示密码子146和其他KRAS基因突变可能不是重要的致癌密码子。体外试验和小鼠模型研究表明, 虽然G12V突变型CRC细胞对cetuximab不敏感, 但和

KRAS野生型细胞一样, G13D突变型CRC细胞对cetuximab敏感。一项大型回顾性研究发现和其他KRAS突变相比, G13D突变的化疗耐受CRC患者用cetuximab治疗总生存期(中位生存7.6 mo vs 5.7 mo)和无进展生存期(中位生存4.0 mo vs 1.9 mo)更长。前瞻性随机试验中cetuximab对这些肿瘤的疗效可能得到确认^[15]。

接受EGFR单抗治疗的mCRC患者KRAS基因突变状况不是其预后因素(不依赖于任何治疗), 而是疗效的预测性因素(与治疗相关)。2010年, 研究CRC一线治疗的CRYSTAL试验也证实了KRAS突变与mCRC的客观有效率、无进展生存期、总生存期密切相关^[16]。随着抗EGFR单抗在临床上越来越广泛应用, 寻找预测其疗效的生物靶标的深入, 发现50%-65%的KRAS野生型患者也对EGFR单抗耐药^[5,6], 其他基因的突变可能导致原发性耐药。众多研究亦发现BRAF^[17,18]和PIK3CA^[5,19]可以影响EGFR单抗疗效。KRAS突变对其他小分子酪氨酸激酶抑制剂(receptor tyrosine kinase inhibitor, TKI)是否有相同的影响还不甚清楚。

2 BRAF基因突变及其与治疗的相关性

2.1 BRAF基因突变 BRAF是BRAF基因家族(包括BRAF、ARAF1和RAF1)成员之一, 他编码一种丝/苏氨酸特异性激酶, 是RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK通路的重要转导因子, 即KRAS激活后的重要下游效应分子, 参与调控细胞内多种生物学事件, 如细胞生长、分化和凋亡等。BRAF突变状态与多种肿瘤的发生、发展及临床预后有关。尽管基因突变与研究人类种族、地域有关, 在CRC中仍有大约15%BRAF发生突变^[20], 而且BRAF突变提示预后差。大约95%的BRAF基因突变发生在外显子15的1799核苷酸上, T突变为A, 导致其编码的谷氨酸由缬氨酸取代(V600E), 然而由V600E的突变引起的通路信号改变还不清楚^[21,22]。

BRAF基因与KRAS基因虽然同处于RAS-RAF-MAPK通路, 但KRAS与BRAF的突变是相互排斥的, 如果肿瘤有RAS基因突变, 那么就不会同时具有RAF基因突变, 反之亦然^[23,24]。提示他们会产生不同类型的肿瘤并有不同的预后。Roth等^[25]研究发现BRAF突变肿瘤的病理形态及临床特征与KRAS基因突变也是不同的, 亦提示不同的基因突变产生不同类型的肿瘤。而且BRAF突变与CpG岛甲基化表型和微卫星不稳

定有关. 然而, KRAS突变型患者很少发生CpG岛甲基化, 并且通常微卫星稳定^[17,25].

2.2 BRAF基因突变与治疗的相关性 绝大多数研究发现BRAF基因突变的患者对EGFR单抗(cetuximab和panitumumab)治疗无效^[16,17,26]; Di Nicolantonio等^[18]检测了113例接受cetuximab和panitumumab治疗的mCRC患者BRAF V600E突变状态, 发现BRAF V600E突变病例组无1对EGFR单克隆抗体有效, 其无进展生存率及总生存率都低于BRAF野生型组. 之后更多大样本研究结果显示BRAF基因状态与进展期CRC患者的总生存率及无进展生存率相关, 是KRAS野生型mCRC的一个独立预后因素^[25,27]. 在CRYSTAL研究发现可评价的1 000例患者中, 60例(6%)存在BRAF V600E突变. 这类患者无论是接受单独化疗或是cetuximab联合化疗生存期均较差, 但其中接受cetuximab联合化疗的患者仍可从cetuximab的治疗中获益, 但可能由于样本量较少, 与单独FOLFIRI化疗相比, 尚未显示出显著差异^[28]. 这也提示BRAF基因状态只是预后因素, 而非cetuximab疗效的临床预测因素, 与KRAS基因突变是不同的. 当然这还需要更大规模的临床研究支持.

3 PIK3CA基因突变及其与治疗的相关性

3.1 PIK3CA基因突变 PI3K是一类特异性磷酸化肌醇磷脂3位羟基的激酶, 称为PI3Ks家族. 依据PI3Ks结构和底物的特异性不同, 将PI3Ks分为I、II、III型, I型又可分A和B两个亚型. 其中研究最多的I A型PI3Ks具有类脂激酶和蛋白激酶的双重活性, 是由催化亚基p110和调节亚基p85构成的异二聚体, 在肿瘤的发生、发展中起重要作用. PIK3CA编码I类磷脂酰肌醇-3激酶的p110催化亚单位, PIK3CA基因在人体正常的脑、肺、乳腺、食管等多个组织中均有表达, 可能参与体内细胞重要的生理功能^[29,30], 然而在癌组织中PIK3CA突变可导致PIK3CA蛋白的过表达, 从而引起PI3K的催化活性增强, 激活PI3K/AKT通路, 促使细胞癌变. 研究发现在CRC中大约有15%-18%的PIK3CA发生突变^[31-33], 80%以上的PIK3CA发生在外显子9, 即螺旋区(60%-65%)和外显子20, 即激酶区(20%-25%). PIK3CA突变可与KRAS及BRAF突变同时发生^[6,34]. Zhao等^[35]研究发现PIK3CA激酶区和螺旋区这2个热点区突变可能通过不同的机制引起酶功能性的改变. 外显子9突变诱导获得性功能改变时不依赖与p85的结合, 但却需要与RAS-GTP的相互作用; 恰

恰相反, 外显子20突变在缺少RAS-GTP时有效, 但却高度依赖p85^[35]. 可见, 激酶区和螺旋区的突变是通过2个不同且独立的机制发挥作用, 在同一个分子中这两种机制的突变是相互协同的.

3.2 PIK3CA基因突变与治疗的相关性 最近研究发现在KRAS野生型CRC中仅有PIK3CA外显子20突变与cetuximab疗效有关, 而外显子9突变与cetuximab的疗效无关^[6]. 然而由于外显子20突变的频率低, 这些研究还需要进一步的证实, 如基因表达谱分析等. 外显子20与外显子9突变的不同意义也就解释了PIK3CA突变导致的一些相互矛盾的证据. Sartore-Bianchi等^[34]发现PIK3CA突变的mCRC应用EGFR单抗客观疗效差, 而Prenen等^[36]发现PIK3CA突变与cetuximab的客观疗效无关. 这可能与前者样本中外显子20突变的病例更多, 而外显子9突变病例更少有关.

研究发现, 总体而言, PIK3CA突变在KRAS野生型的I-III级CRC患者的复发率较高, 生存期更短, 但并没有对外显子20及外显子9突变进行分别研究^[37]. 外显子20突变及外显子9突变与预后的关系还有待于进一步的研究. 在CRC中PIK3CA突变型EGFR抑制剂疗效差, 与此相反, 在HER-2(ERBB2)阳性的PIK3CA突变型乳腺癌中应用赫赛汀的疗效却更好^[38]. ERBB2和ERBB3信号传导通路的重要下游基因是PI3K(即主要激活PI3K), 而EGFR主要激活MAPK1/3, 这或许可以解释PIK3CA突变型肿瘤应用不同TKI后的不同效应; 另一个原因就是组织特异性所致^[39].

4 EGFR单抗的获得性耐药

目前获得批准应用于mCRC的EGFR抑制剂可分为2大类: 阻断EGFR胞外配体结合域的单克隆抗体, 如cetuximab和panitumumab以及针对受体胞内ATP结合域的小分子TKI, 如吉非替尼(gefitinib)和埃罗替尼(erlotinib). EGFR抑制剂现已在临床中广泛使用, 不论是单用还是与化疗药物联合使用都表现出了较强的作用, 延长了患者生存时间, 改善了患者生存质量, 但由于最终几乎所有的患者都会产生耐药, 限制了其长期疗效. EGFR抑制剂的耐药机制主要包括以下几个方面: EGFR下游通路中细胞内的信号分子异常活化, 非依赖于EGFR的血管生成增加, EGFR以外的其他酪氨酸激酶受体的信号传导通路的激活, 以及EGFR激酶区域特异性继发突变等. 为了克服EGFR抑制剂的耐药问题, 新的靶向药物已经

■ 相关报道

De等发现KRAS密码子61突变与密码子12突变一样会使cetuximab耐药. 然而, 密码子146突变并不影响cetuximab的疗效, 提示密码子146和其他KRAS基因突变可能不是重要的致瘤密码子.

■应用要点

个体化治疗是未来肿瘤治疗的方向,研究结直肠癌相关基因状态与靶向治疗的疗效预测,为结直肠癌的个体化治疗提供指导。

广泛应用于临床前试验并将进入临床实验。

5 RAS抑制剂

Lancet等^[40]报道了对于患顽固性和复发性白血病的成年人,一种能干扰Ras信号转导通道的抗白血病药物R115777(RAS抑制剂)比传统的化疗更为安全。然而在难治性晚期CRC的三期临床试验中发现R115777与安慰剂对照组相比,总生存期(中位生存时间, 174 d vs 185 d), R115777并不能改善疾病预后^[41]。R115777的不良反应多为剂量限制性的,其神经毒性有共济失调、精神错乱、头痛、感觉异常、下降等,此外还有恶心呕吐、腹泻、骨髓抑制、皮疹、肾功减退、肝功异常乃至感染性发热等^[42]。

6 BRAF抑制剂

Sorafenib是研究较多的BRAF的抑制剂,但不是—个特异的BRAF抑制剂,而是一个多靶点激酶抑制剂,其包括以下靶点:血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGFR)、PDGFR- β 、Raf-1、干细胞因子受体(stem-cell growth factor receptor, SCFR)。因此Sorafenib的抗肿瘤效应并非单一抑制BRAF靶点^[43]。相反,PLX4720是高选择性的V600E BRAF蛋白的抑制剂。含有V600E BRAF突变的肿瘤细胞系中PLX4720抑制MAPK磷酸化,阻滞细胞周期和促进细胞凋亡。在异种移植动物模型上,PLX4720能够延缓肿瘤细胞生长及浸润,且没有明显不良反应^[44]。PLX4032(RG7204)也是BRAF抑制剂,主要用于BRAF V600突变阳性的转移性黑色素瘤。然而在mCRC中PLX4032疗效甚微,有效率为5%(1/19)^[45]。

GDC-0879也是一个高选择性强效的小分子BRAF抑制剂,在GDC-0879治疗的BRAF突变CRC小鼠动物模型显示良好的疗效,而且与KRAS突变型的肿瘤相比生存期更长^[46]。虽然BRAF是KRAS—个很重要的调节因子,然而BRAF抑制剂对KRAS突变型的肿瘤不起作用。而且最近研究显示在KRAS突变型肿瘤的动物模型中GDC-0879和PLX4720能够激活RAS/MAP2K/MAPK通路,并促进肿瘤的生长^[47]。

7 PI3K抑制剂

临床前实验证明PI3K抑制剂(wortmannin和LY294002)能够抑制肿瘤细胞、血管内皮细胞生长,尤其是PI3K过度表达的细胞^[48,49]。LY294002能有效提高化疗药物5-Fu、奥沙利

铂体外对大肠癌HCT-8细胞系抑制作用的敏感性,抑制PI3K介导的信号转导通路,可明显提高大肠癌的化疗效果^[50]。然而由于选择性低及不良反应大而未能进入临床试验。改善药物动力学,针对性强不良反应小的一些药物正在研发及试验中,如PX-866(PI3K抑制剂)、BEZ235、BGT226、PF04691502、GDC-0941及SF1126(PI3K和mTOR双重抑制剂)等正在进入1期和2期临床试验^[48]。

8 结论

作为未来肿瘤发展的方向,个体化治疗主要基于基因的检测。KRAS基因突变作为EGFR单抗耐药疗效的预测指标为肿瘤的靶向治疗敏感性预测翻开了全新的一页,为研究CRC发生、发展提供了新的方向。然而,人类恶性肿瘤的发生与多种因素有关,具有复杂的分子基础,是多步骤、多基因改变的复杂过程。几乎没有一种肿瘤只存在一个治疗靶点,往往是多个位点同时与肿瘤的发生发展起作用,由美国国家癌症研究所发起的一项多个靶向药物联合治疗的临床试验(NCT00326495)目前正在进行中。因此,发现新的靶向、开发多靶点的靶向治疗药物已成为肿瘤靶向治疗的一个重要发展方向。当前,循证医学基础上的个体化治疗将是肿瘤治疗的更高阶段,也必将给患者带来更多的福音。

9 参考文献

- 1 Zhao P, Dai M, Chen W, Li N. Cancer trends in China. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 281-285
- 2 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249
- 3 Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zube 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
- 4 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
- 5 Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, McAllister PK, Morton RF, Schilsky RL. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2091-2096
- 6 De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, Kalogeris KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, Capuzzo F, Frattini M, Molinari F, Saletti P, De Dosso

- S, Martini M, Bardelli A, Siena S, Sartore-Bianchi A, Tabernero J, Macarulla T, Di Fiore F, Gangloff AO, Ciardiello F, Pfeiffer P, Qvortrup C, Hansen TP, Van Cutsem E, Piessevaux H, Lambrechts D, Delorenzi M, Tejpar S. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 753-762
- 7 刘伟, 王丽, 余英豪, 王旭洲, 武一曼, 吴在增, 欧阳学农, 王烈. k-ras基因在中国结直肠癌患者中的突变状态. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1367-1374
- 8 Samowitz WS, Curtin K, Schaffer D, Robertson M, Leppert M, Slattery ML. Relationship of Ki-ras mutations in colon cancers to tumor location, stage, and survival: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1193-1197
- 9 Ma ES, Wong CL, Law FB, Chan WK, Siu D. Detection of KRAS mutations in colorectal cancer by high-resolution melting analysis. *J Clin Pathol* 2009; 62: 886-891
- 10 Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, Côté JF, Tomasic G, Penna C, Ducreux M, Rougier P, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 3992-3995
- 11 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, 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
- 12 Ogino S, Meyerhardt JA, Irahara N, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, Schaefer P, Whitton R, Hantel A, Benson AB, Goldberg RM, Bertagnolli MM, Fuchs CS. KRAS mutation in stage III colon cancer and clinical outcome following intergroup trial CALGB 89803. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7322-7329
- 13 Bardelli A, Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1254-1261
- 14 Dunn EF, Iida M, Myers RA, Campbell DA, Hintz KA, Armstrong EA, Li C, Wheeler DL. Dasatinib sensitizes KRAS mutant colorectal tumors to cetuximab. *Oncogene* 2011; 30: 561-574
- 15 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
- 16 Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, Nowacki M, Barone C, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Celik I, Kohne C. Cetuximab plus FOLFIRI: final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome. 2010 ASCO Annual Meeting; 2010 June 4-8; Chicago, USA. 2010: abstr 3570
- 17 Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, Buc E, Bachet JB, Lecomte T, Rougier P, Lièvre A, Landi B, Boige V, Ducreux M, Ychou M, Bibeau F, Bouché O, Reid J, Stone S, Penault-Llorca F. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5924-5930
- 18 Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, De Dosso S, Mazzucchelli L, Frattini M, Siena S, Bardelli A. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5705-5712
- 19 Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, Veronese S, Nichelatti M, Artale S, Di Nicolantonio F, Saletti P, De Dosso S, Mazzucchelli L, Frattini M, Siena S, Bardelli A. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2009; 69: 1851-1857
- 20 Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, Albertsen H, Levin TR, Murtaugh MA, Wolff RK, Slattery ML. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005; 65: 6063-6069
- 21 Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949-954
- 22 Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-Raf is a human oncogene. *Cancer Cell* 2004; 6: 313-319
- 23 Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Zanon C, Moroni M, Veronese S, Siena S, Bardelli A. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res* 2007; 67: 2643-2648
- 24 Ahlquist T, Bottillo I, Danielsen SA, Meling GI, Rognum TO, Lind GE, Dallapiccola B, Lothe RA. RAS signaling in colorectal carcinomas through alteration of RAS, RAF, NF1, and/or RASSF1A. *Neoplasia* 2008; 10: 680-686, 2 p following 686
- 25 Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, Dietrich D, Biesmans B, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, Cisar L, Labianca R, Cunningham D, Van Cutsem E, Bosman F. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 466-474
- 26 Cappuzzo F, Varella-Garcia M, Finocchiaro G, Skokan M, Gajapathy S, Carnaghi C, Rimassa L, Rossi E, Ligorio C, Di Tommaso L, Holmes AJ, Toschi L, Tallini G, Destro A, Roncalli M, Santoro A, Jänne PA. Primary resistance to cetuximab therapy in EGFR FISH-positive colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2008; 99: 83-89
- 27 Tol J, Dijkstra JR, Klomp M, Teerenstra S, Dommerholt M, Vink-Börger ME, van Cleef PH, van Krieken JH, Punt CJ, Nagtegaal ID. Markers for EGFR pathway activation as predictor of outcome in metastat-

同行评价

本综述参考国内外文献对基因突变与结直肠癌靶向治疗的新进展进行了详细的论述,较好地反应了该方面的新进展,内容较详实,具有一定的科学性和先进性,有一定的可读性。

- ic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1997-2009
- 28 Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, Nowacki M, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Celik I, Kohne C. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): The influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: update data from the CRYSTAL trial. 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium; 2010 Jan 22-24; Chicago, USA. 2010: abstr 281
 - 29 Bader AG, Kang S, Zhao L, Vogt PK. Oncogenic PI3K deregulates transcription and translation. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 921-929
 - 30 Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 606-619
 - 31 Vogt PK, Kang S, Elsliger MA, Gymnopoulos M. Cancer-specific mutations in phosphatidylinositol 3-kinase. *Trends Biochem Sci* 2007; 32: 342-349
 - 32 Nosho K, Kawasaki T, Ohnishi M, Suemoto Y, Kirkner GJ, Zepf D, Yan L, Longtine JA, Fuchs CS, Ogino S. PIK3CA mutation in colorectal cancer: relationship with genetic and epigenetic alterations. *Neoplasia* 2008; 10: 534-541
 - 33 Barault L, Veyrie N, Jooste V, Lecorre D, Chapusot C, Ferraz JM, Lièvre A, Cortet M, Bouvier AM, Rat P, Roignot P, Faivre J, Laurent-Puig P, Piard F. Mutations in the RAS-MAPK, PI(3)K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) signaling network correlate with poor survival in a population-based series of colon cancers. *Int J Cancer* 2008; 122: 2255-2259
 - 34 Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Nichelatti M, Molinari F, De Dosso S, Saletti P, Martini M, Cipani T, Marrapese G, Mazzucchelli L, Lamba S, Veronese S, Frattini M, Bardelli A, Siena S. Multi-determinants analysis of molecular alterations for predicting clinical benefit to EGFR-targeted monoclonal antibodies in colorectal cancer. *PLoS One* 2009; 4: e7287
 - 35 Zhao L, Vogt PK. Helical domain and kinase domain mutations in p110alpha of phosphatidylinositol 3-kinase induce gain of function by different mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 2652-2657
 - 36 Prenen H, De Schutter J, Jacobs B, De Roock W, Biesmans B, Claes B, Lambrechts D, Van Cutsem E, Tejpar S. PIK3CA mutations are not a major determinant of resistance to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3184-3188
 - 37 Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Shima K, Irahara N, Kure S, Chan AT, Engelman JA, Kraft P, Cantley LC, Giovannucci EL, Fuchs CS. PIK3CA mutation is associated with poor prognosis among patients with curatively resected colon cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1477-1484
 - 38 Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, Madiredjo M, Hijmans EM, Beelen K, Linn SC, Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, Hauptmann M, Beijersbergen RL, Mills GB, van de Vijver MJ, Bernards R. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell* 2007; 12: 395-402
 - 39 Maruyama N, Miyoshi Y, Taguchi T, Tamaki Y, Monden M, Noguchi S. Clinicopathologic analysis of breast cancers with PIK3CA mutations in Japanese women. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 408-414
 - 40 Lancet JE, Karp JE. Farnesyl transferase inhibitors in myeloid malignancies. *Blood Rev* 2003; 17: 123-129
 - 41 Rao S, Cunningham D, de Gramont A, Scheithauer W, Smakal M, Humblet Y, Kourteva G, Iveson T, Andre T, Dostalova J, Illes A, Belly R, Perez-Ruixo JJ, Park YC, Palmer PA. Phase III double-blind placebo-controlled study of farnesyl transferase inhibitor R115777 in patients with refractory advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3950-3957
 - 42 Kurzrock R, Albitar M, Cortes JE, Estey EH, Faderl SH, Garcia-Manero G, Thomas DA, Giles FJ, Ryback ME, Thibault A, De Porre P, Kantarjian HM. Phase II study of R115777, a farnesyl transferase inhibitor, in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1287-1292
 - 43 De Roock W, De Vriendt V, Normanno N, Ciardiello F, Tejpar S. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12: 594-603
 - 44 Tsai J, Lee JT, Wang W, Zhang J, Cho H, Mamo S, Bremer R, Gillette S, Kong J, Haass NK, Sproesser K, Li L, Smalley KS, Fong D, Zhu YL, Marimuthu A, Nguyen H, Lam B, Liu J, Cheung I, Rice J, Suzuki Y, Luu C, Settachatgul C, Shellooe R, Cantwell J, Kim SH, Schlessinger J, Zhang KY, West BL, Powell B, Habets G, Zhang C, Ibrahim PN, Hirth P, Artis DR, Herlyn M, Bollag G. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 3041-3046
 - 45 Kopetz S, Desai J, Chan E, Hecht JR, O'Dwyer PJ, Lee RJ, Nolop KB, Saltz L. PLX4032 in metastatic colorectal cancer patients with mutant BRAF tumors. 2010 ASCO Annual Meeting; 2010 June 4-8; Chicago, USA. 2010: abstr 3534
 - 46 Hoeflich KP, Herter S, Tien J, Wong L, Berry L, Chan J, O'Brien C, Modrusan Z, Seshagiri S, Lackner M, Stern H, Choo E, Murray L, Friedman LS, Belvin M. Antitumor efficacy of the novel RAF inhibitor GDC-0879 is predicted by BRAFV600E mutational status and sustained extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase pathway suppression. *Cancer Res* 2009; 69: 3042-3051
 - 47 Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, Ludlam MJ, Stokoe D, Gloor SL, Vigers G, Morales T, Aliagas I, Liu B, Sideris S, Hoeflich KP, Jaiswal BS, Seshagiri S, Koeppe H, Belvin M, Friedman LS, Malek S. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature* 2010; 464: 431-435
 - 48 Markman B, Atzori F, Pérez-García J, Tabernero J, Baselga J. Status of PI3K inhibition and biomarker development in cancer therapeutics. *Ann Oncol* 2010; 21: 683-691
 - 49 Garlich JR, De P, Dey N, Su JD, Peng X, Miller A, Murali R, Lu Y, Mills GB, Kundra V, Shu HK, Peng Q, Durden DL. A vascular targeted pan phosphoinositide 3-kinase inhibitor prodrug, SF1126, with antitumor and antiangiogenic activity. *Cancer Res* 2008; 68: 206-215
 - 50 陈鹏涛, 王贵吉, 裴迎新, 王留兴, 王相英, 陈任寅. PI3K/Akt抑制剂LY294002对大肠癌细胞化疗增敏作用的探讨. *肿瘤基础与临床* 2008; 21: 10-12