

胆囊癌的靶向治疗

庄鹏远, 汤朝晖, 全志伟

庄鹏远, 汤朝晖, 全志伟, 上海交通大学附属新华医院普外科 上海市 200092

汤朝晖, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事肝胆恶性肿瘤综合治疗的基础与临床研究。

作者贡献分布: 论文初稿由庄鹏远完成; 定稿由汤朝晖完成; 全志伟负责写作指导。

通讯作者: 汤朝晖, 副主任医师, 200092, 上海市控江路1665号, 上海交通大学附属新华医院普外科. tangzhaohui@yahoo.com
电话: 021-25078999-7905

收稿日期: 2012-06-29 修回日期: 2012-09-06

接受日期: 2012-10-23 在线出版日期: 2012-11-08

Molecularly targeted therapy of gallbladder carcinoma

Peng-Yuan Zhuang, Zhao-Hui Tang, Zhi-Wei Quan

Peng-Yuan Zhuang, Zhao-Hui Tang, Zhi-Wei Quan, Department of General Surgery, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China

Correspondence to: Zhao-Hui Tang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 1665 Kongjiang Road, Shanghai 200092, China. tangzhaohui@yahoo.com

Received: 2012-06-29 Revised: 2012-09-06

Accepted: 2012-10-23 Published online: 2012-11-08

Abstract

Gallbladder cancer (GBC) represents the most common and aggressive type of biliary tree cancers (BTCs). Complete surgical resection offers the only chance for cure; however, only 10% of patients with GBC present with early-stage disease and are considered surgical candidates. Among those patients who do undergo "curative" resection, recurrence rates are high. There are no established adjuvant treatments in this setting. Patients with unresectable or metastatic GBC have a poor prognosis. Molecularly targeted therapy offers a promising approach for the treatment of unresectable or metastatic GBC. Molecules involved in carcinogenesis or pathogenesis of GBC are target candidates. Molecularly targeted agents that inhibit angiogenesis and epidermal growth factor receptor (EGFR) pathways are entering clinical trials. Further understanding of the molecular mechanism of carcinogenesis coupled with more extensive genetic profiling of GBC patients will help assess

the therapeutic relevance of targeting a specific pathway.

Key Words: Gallbladder cancer; Target molecular; Molecularly targeted therapy

Zhuang PY, Tang ZH, Quan ZW. Molecularly targeted therapy of gallbladder carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(31): 2973-2977

摘要

胆囊癌(gallbladder carcinoma, GBC)作为侵袭性较高的胆道系统恶性肿瘤,手术是其唯一获得痊愈的治疗方式;但是仅10%的GBC有机会接受手术治疗;术后仍面临着高复发率的问题。目前没有针对GBC有效的综合治疗方案,因此晚期GBC患者预后极差。分子靶向治疗有可能突破这一治疗的瓶颈;目前关于GBC发生、发展的分子机制研究已经逐步深入开展,研究发现相关的重点分子可能成为治疗靶点,其中针对GBC血管生成以及表皮生长因子受体信号通路相关机制等的靶向治疗已经进入临床研究,更深入的GBC分子机制研究将更有助于GBC靶向治疗的选择和疗效判定。

关键词: 胆囊癌; 分子靶点; 靶向治疗

庄鹏远, 汤朝晖, 全志伟. 胆囊癌的靶向治疗. 世界华人消化杂志 2012; 20(31): 2973-2977

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2973.asp>

0 引言

胆囊癌(gallbladder carcinoma, GBC)是胆道系统最常见的恶性肿瘤,在消化系统肿瘤中其发病率居第5位。由于GBC早期诊断困难,预后极差,缺乏有效的综合治疗手段,近年各国学者对GBC的分子生物学特性进行了广泛而深入的研究,试图寻找GBC的早期诊断分子标志和潜在的治疗靶点^[1,2]。目前仅有针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号通路相关机制以及GBC血管生成等靶向治疗进入临床研究,由于缺乏大样本的临床研究验证,疗效难以确定及评估。本文就GBC发生、发展过

■背景资料

胆囊癌(GBC)是胆道系统最常见的恶性肿瘤,在消化系统肿瘤中其发病率居第5位。目前GBC的治疗手段和总体的治疗效果不甚满意,靶向治疗或许是突破GBC治疗瓶颈一种可行的重要方法。但由于肿瘤是多基因异常的产物,单一靶点的阻断很难完全奏效。因此,对肿瘤进行分子靶点分析与预测,对肿瘤患者实施个体化多分子联合靶向治疗应是未来发展的方向,这一思路也已在基础实验和临床研究中展现了良好的前景。

■同行评议者

刘颖斌, 主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院; 陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科; 戴朝六, 教授, 中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科

■ 研发前沿

由于胆囊癌早期诊断困难, 预后极差, 缺乏有效的综合治疗手段, 近年各国学者对胆囊癌分子生物学特性进行了广泛而深入的研究, 试图寻找胆囊癌的早期诊断分子标志和潜在的治疗靶点。

程中表达异常基因及GBC分子靶向治疗的潜在靶点作一述评。

1 胆囊癌相关基因、蛋白及其异常表达

1.1 表皮生长因子受体 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和EGFR在GBC和异型增生的细胞中的表达要高于单纯性增生和正常的胆囊细胞, 有研究报道约38%的GBC呈现EGFR阳性表达^[3], 并且在其酪氨酸激酶锚定序列中可检测到点突变的发生^[4]。而EGFR阳性被认为与肿瘤的侵袭和进展有关, 研究认为胆汁酸可刺激EGFR生成, 从而诱导环加氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)在GBC细胞中的高表达, 其可能的信号通路是通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)级联, 而COX-2在肿瘤的发生和发展过程中起重要的调控作用, 其能促进肿瘤新生血管的生成, COX-2在正常的胆囊上皮表达较低, 在胆囊腺癌其表达阳性率一般在59.2%-70.3%之间, 是GBC预后不佳的指标^[5]。

1.2 血管内皮细胞生长因子 血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种具有肝素结合活性的同源二聚体糖蛋白, 属血小板源性生长因子家族的多肽类细胞因子, 广泛分布于脑、心、肾、肝、脾、肺、胃、眼等组织和细胞中, 是参与血管形成的必要因子。VEGF是目前已知作用最强的促血管生长因子, 能够刺激血管内皮增生参与新生血管、淋巴管的形成, 与肿瘤生长及转移密切相关。新生血管的形成使肿瘤获得进一步生长的能力, 且肿瘤边缘部位的癌细胞与新生血管、淋巴管的接触增多, 增加肿瘤细胞进入血管、淋巴管机会, 浸润和转移的能力大大加强。研究发现在GBC中VEGF的表达明显高于胆囊腺瘤、胆囊炎, 其表达程度与GBC淋巴结转移、淋巴管侵袭、浸润深度有关, 而与GBC分化程度、临床分期、患者预后方面的关系在国际上还有争议^[6-8]。

1.3 *k-ras* 基因 *k-ras*的活化突变直接导致细胞内出现持续过度的生长信号, 而这一变化是肿瘤发生过程中的标志性事件。*k-ras*活化性的点突变主要影响12、13、61位密码子, 其中尤其以第12密码子的突变最为常见。*k-ras*突变在GBC的发生概率为11%-38%, 其中, 日本患者较欧美患者更高^[2,9]。*ras*基因的突变率可因种族和地区等影响因素的不同而不同, 在伴有胆胰汇合异常的GBC患者中表达的阳性率明显增高, 研究

发现*k-ras*基因突变率在合并胆胰管合流异常的GBC患者中可高达50%-83%, 明显高于无胆胰管合流异常的相应标本, 提示胆胰管合流异常是GBC发生的高危因素, 可以被用来作为胆胰管合流异常的患者中作为早期筛选GBC的分子指标, 而在胆囊腺瘤的患者中一般检测不到*ras*基因的突变^[2,9,10]。

1.4 *p53* 基因 *p53*通过调节细胞生长, 维护DNA完整性, 诱导DNA过度损伤而不能修复的细胞发生凋亡而发挥抑癌作用, 是目前与人类肿瘤相关性最高的抑癌基因。大量研究表明,*p53*与胆道肿瘤密切相关。在胆囊上皮不典型性增生和原位癌标本中P53蛋白有较高的阳性表达率, 因而*p53*基因的过度表达被认为是GBC发生过程中的一个早期事件^[11,12]。并且,*p53*的表达水平在不同组织类型来源的标本中也不同, 在肠上皮化生的GBC中最高达100%, 乳头型的为66%, 在腺癌性GBC中为83%, 而在大细胞性的GBC中为66%。另外*p53*基因杂合性缺失发生率可达90%, 且其发生较蛋白表达更早更频繁, 提示*p53*基因杂合性的检查可能有助于GBC的早期诊断同时也为基因治疗提供一个可能的靶点。

1.5 *c-erbB2* 基因 癌基因*her-2/neu (erbB-2)*, 位于人染色体17q21上, 编码一种分子量为185 kDa具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白, 属于表皮生长因子受体家族, 又称*p185*。*c-erbB2*(表达HER2蛋白)的阳性率文献报道差别较大, 约为10.0%-46.5%^[13,14], 且随着肿瘤分期越晚其阳性表达率就越高, 因而认为其与肿瘤的侵袭进展有关, 是预后不佳的指标^[13]。Miyahara等^[13]报道,*c-erbB2*的配体黏蛋白4(mucin4)在GBC组织中的阳性率高达67%, *c-erbB2*和mucin4双阳性率为24%, 表明mucin4可能与GBC *c-erbB2*的激活有关。

1.6 细胞周期调控蛋白 细胞周期由细胞周期素(Cyclin)、细胞周期素依赖蛋白激酶(Cyclin-dependent kinase, CDK)和细胞周期依赖性蛋白激酶抑制物(CDK inhibitor, CDKI)3类蛋白调控。已有大量文献报道GBC组织中存在多种细胞周期蛋白表达异常或突变, 包括Cyclin D1、Cyclin E、P16、P21、P27、P73等。很多周期素在GBC的发生过程中表达发生变化, 但是关于细胞周期调节因子在GBC中的作用目前不是很清楚。据报道Cyclin E约在12.5%的胆囊腺瘤和33.3%的胆囊腺癌中有表达。另有研究发现42%的胆囊腺癌和67%的胆囊腺瘤有Cyclin D1的过

度表达, 显著的高于慢性胆囊炎中的7.1%, 研究显示, 其表达阳性被认为是GBC发生过程中的早期事件^[15]. 一些小组对众多细胞周期调控蛋白的临床价值进行了系统评估, 结果显示P21和P27在评价GBC患者预后方面具有一定的意义.

1.7 IGF- I / II 和IGF-IR 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGFs)主要包括IGF- I 和IGF- II, 他们是酪氨酸激酶受体(insulin-like growth factor- I receptor, IGF-IR)的共同配体. IGF-IR介导的胞内信号转导与肿瘤细胞的生长和转移密切相关. Kornprat等^[16]首次报道GBC及其转移灶存在IGFs和IGF-IR过量表达, IGF- I 和IGF- II 在原发灶和转移灶的阳性率分别为45%、35%与25%、17%, 而IGF-IR在原发和转移灶的阳性率分别高达95%和100%, 提示IGF-IR可能在GBC转移过程中起重要作用. 临床统计资料显示, IGF-IR可作为一个独立的指标评价GBC患者的预后.

1.8 端粒酶 有研究发现端粒酶阳性表达率会随着胆囊上皮异型增生程度的增加而增加, 在正常胆囊上皮其阳性率一般在3%, 轻度不典型性增生可升至25%, 而重度不典型增生为82%, 胆囊腺癌则为93%, 说明端粒酶在GBC的发生和发展过程中起重要的作用^[17].

此外, 抑癌基因*p16*, 与凋亡相关的细胞凋亡蛋白酶(Caspase)、*survivin*基因、*Bcl-2*基因, 细胞粘附分子及激素等在GBC的发生和进展过程中也起重要的作用, 随着基础研究的深入, 会发现更多基因、蛋白在GBC的癌变过程中起重要的作用, 对现有这些基因、蛋白的功能也会有更透彻的认识, 同时更多的GBC的特异性“靶点”的分子也会被陆续发现.

2 胆囊癌的靶向治疗

目前GBC靶向治疗只是刚刚起步, 还没有成熟的靶向治疗药物和方案可用于GBC的治疗上, 仅部分靶向药物进入临床试验期, 但是均缺乏大样本的临床研究, 临床疗效有待于进一步确定及评价.

2.1 EGFR/HER2信号通路 EGFR/HER2是酪氨酸激酶受体, 他们配体结合后通过细胞内的Ras/Raf/MEK/MAPK和PI3K/AKT信号级联反应刺激细胞生长. 目前, 已有多针对EGFR/HER2信号通路的分子靶向治疗药物, 主要分两类: (1)小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI), 如吉非替尼(gefitinib)和厄罗替尼(erlo-

tinib), 主要抑制EGFR胞内区酪氨酸激酶活性, 其中Philip等^[18]报道的erlotinib临床II 试验提示17%的GBC患者可以获得6个月的无瘤生存期; 拉帕替尼(lapatinib)被认为是EGFR-1和HER2双重抑制剂, 已进入II 期临床试验, 但是临床疗效不乐观, 该II 期试验中GBC患者无一例出现临床缓解^[19]; (2)单克隆抗体, 如西妥昔单抗(cetuximab)和帕尼单抗(panitumumab), 主要与EGFR胞外区结合, 阻断依赖于配体的EGFR活化, 目前研究提示单克隆抗体单药治疗不佳, 与其他化疗药物合用能够提高GBC靶向治疗的效果, Malka等^[20]研究发现健择和cetuximab合用方案较单用cetuximab方案能够提高4 mo的无瘤生存期(合用组和单用组的无瘤生存率分别为61%和44%).

2.2 VEGF信号通路 VEGF是介导肿瘤血管生成的重要因子, 通过激活胞内的Raf/MAPK和PI3K信号通路刺激肿瘤细胞增殖. 很多GBC患者检测到VEGF高表达, 而且表达越高说明病情已发展到终末期, 或提示预后不良^[21]. 贝伐单抗(bevacizumab)是一种针对VEGF的单抗, 现已关于其和吉西他滨(gemcitabine)和奥沙利铂(oxaliplatin)合用的II 期临床试验^[22], 研究表明40%的患者出现部分缓解, 中位总体生存和无瘤生存时间分别为12.7 mo和7.0 mo. 索拉菲尼(sorafenib)是一种多分子靶向药物, 其治疗靶点包括VEGFR-2/3、PDGFR- β 、B-Raf和C-Raf激酶. 目前, 索拉菲尼作为单药已进入II 期临床试验^[23], 其3-4级毒性作用较明显, 由于入组GBC例数少, 其有限的部分缓解率仍无法确定其在GBC靶向治疗方面的价值, 因此需要大样本的临床研究进一步评估sorafenib在GBC靶向治疗中的作用.

2.3 MEK通路抑制剂 司美替尼(selumetinib)是酪氨酸激酶受体抑制剂, 作用的靶点是MEK1/2, 最新研究显示selumetinib治疗肝癌效果欠佳^[24], 但是治疗GBC效果明显, 临床研究发现患者的无瘤进展生存率及总体生存率均明显提高^[25,26], 中位无瘤进展生存时间与总生存时间分别为5.4 mo和8.2 mo.

2.4 细胞周期相关蛋白 Quan等^[23,27]通过研究发现生长抑素联合化疗可有效地抑制GBC细胞的生长, 生长抑素通过上调RB蛋白(retinoblastoma protein, RB protein)的磷酸化水平异常活化E2F-1(核转录因子), 一方面可将GBC细胞阻滞在S期, 从而增加化疗作用的靶细胞数量, 另一方面则通过诱导ICBP90(细胞周期调节蛋白)的

■ 相关报道

全志伟等通过研究发现生长抑素联合化疗可有效地抑制胆囊癌细胞的生长, 生长抑素通过上调RB蛋白的磷酸化水平异常活化E2F-1(核转录因子), 一方面可将胆囊癌细胞阻滞在S期, 从而增加化疗作用的靶细胞数量, 另一方面则通过诱导ICBP90(细胞周期调节蛋白)的过量表达, 触发Topo II 过量表达来增加化疗效果, 并针对胆囊癌化疗提出“叠加靶点、双重打击”的理论, 是对胆囊癌治疗可能的“靶点”的有力探索.

■同行评价

本文在科学性、创新性和可读性方面较好地反映了我国或国际胃肠病学在胆囊癌的临床和基础研究的先进水平。

过量表达, 触发Topo II 过量表达来增加化疗效果, 并针对GBC化疗提出“叠加靶点、双重打击”的理论, 是对GBC治疗可能的“靶点”的有力探索。目前全志伟等已在全国范围内开展多中心大样本的以生长抑素为主导的晚期GBC化疗的临床研究亦可作为GBC的靶向治疗, 初步结果提示, 其较传统的化疗方案显示出更高的临床缓解率(未发表资料)。

2.5 IGF-IR/PI3K信号通路 IGF-IR与IGF- I 和IGF- II 结合后, 其胞内信号转导主要通过PI3K途径。NVP-AEW541是小分子IGF-IR抑制剂, 目前仅有体外实验表明, NVP-AEW541可以明显抑制GBC细胞的生长, 并且可增强吉西他滨的抗肿瘤效果^[28,29], 而缺乏临床研究证据。

3 结论

目前GBC的治疗手段和总体的治疗效果不甚满意, 靶向治疗或许是突破GBC治疗瓶颈一种可行的重要方法。但由于肿瘤是多基因异常的产物, 单一靶点的阻断很难完全奏效。因此, 对肿瘤进行分子靶点分析与预测, 对肿瘤患者实施个体化多分子联合靶向治疗应是未来发展的方向, 这一思路也已在基础实验和临床研究中展现了良好的前景。由于缺乏大样本多中心的临床研究, 尽管针对GBC相关靶点的药物已经进入临床试验, 但是仍缺乏关于疗效的有说服力的结论, 因此GBC的靶向治疗的选择以及疗效评价有待进一步的临床研究。

4 参考文献

- 1 全志伟. 胆囊癌相关基因及肿瘤标志物的研究进展. 中国实用外科杂志 2003; 23: 638-640
- 2 Goldin RD, Roa JC. Gallbladder cancer: a morphological and molecular update. *Histopathology* 2009; 55: 218-229
- 3 Harder J, Waiz O, Otto F, Geissler M, Olschewski M, Weinhold B, Blum HE, Schmitt-Graeff A, Opitz OG. EGFR and HER2 expression in advanced biliary tract cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4511-4517
- 4 Leone F, Cavalloni G, Pignochino Y, Sarotto I, Ferraris R, Piacibello W, Venesio T, Capussotti L, Risio M, Aglietta M. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor in bile duct and gallbladder carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1680-1685
- 5 Park JY, Park BK, Ko JS, Bang S, Song SY, Chung JB. Bile acid analysis in biliary tract cancer. *Yonsei Med J* 2006; 47: 817-825
- 6 Tian Y, Ding RY, Zhi YH, Guo RX, Wu SD. Analysis of p53 and vascular endothelial growth factor expression in human gallbladder carcinoma for the determination of tumor vascularity. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 415-419
- 7 赵敏, 刘明强, 邹强. 胆囊癌中VEGFR和MMP-2的表达及其相关性. 临床与实验病理学杂志 2010; 26:

- 336-338
- 8 Batmunkh E, Shimada M, Morine Y, Imura S, Kanemura H, Arakawa Y, Hanaoka J, Kanamoto M, Sugimoto K, Nishi M. Expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1alpha) in patients with the gallbladder carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 59-64
- 9 Kohya N, Kitajima Y, Kitahara K, Miyazaki K. Mutation analysis of K-ras and beta-catenin genes related to O6-methylguanine-DNA methyltransferase and mismatch repair protein status in human gallbladder carcinoma. *Int J Mol Med* 2003; 11: 65-69
- 10 Nagai M, Watanabe M, Iwase T, Yamao K, Isaji S. Clinical and genetic analysis of noncancerous and cancerous biliary epithelium in patients with pancreaticobiliary maljunction. *World J Surg* 2002; 26: 91-98
- 11 Alsheyab FM, Ziadeh MT, Bani-Hani KE. Expression of p21 and p27 in gallbladder cancer. *Saudi Med J* 2007; 28: 683-687
- 12 Kitamura K, Kasuya K, Tsuchida A, Mimuro A, Inoue K, Aoki T, Aoki T, Koyanagi Y. Immunohistochemical analysis of transforming growth factor beta in gallbladder cancer. *Oncol Rep* 2001; 10: 327-332
- 13 Miyahara N, Shoda J, Ishige K, Kawamoto T, Ueda T, Taki R, Ohkohchi N, Hyodo I, Thomas MB, Krishnamurthy S, Carraway KL, Irimura T. MUC4 interacts with ErbB2 in human gallbladder carcinoma: potential pathobiological implications. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1048-1056
- 14 Kim YW, Huh SH, Park YK, Yoon TY, Lee SM, Hong SH. Expression of the c-erb-B2 and p53 protein in gallbladder carcinomas. *Oncol Rep* 2001; 8: 1127-1132
- 15 Jarnagin WR, Klimstra DS, Hezel M, Gonen M, Fong Y, Roggin K, Cymes K, DeMatteo RP, D'Angelica M, Blumgart LH, Singh B. Differential cell cycle-regulatory protein expression in biliary tract adenocarcinoma: correlation with anatomic site, pathologic variables, and clinical outcome. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1152-1160
- 16 Kornprat P, Rehak P, Rüschoff J, Langner C. Expression of IGF-I, IGF-II, and IGF-IR in gallbladder carcinoma. A systematic analysis including primary and corresponding metastatic tumours. *J Clin Pathol* 2006; 59: 202-206
- 17 Luzar B, Poljak M, Cör A, Klopčič U, Ferlan-Marolt V. Expression of human telomerase catalytic protein in gallbladder carcinogenesis. *J Clin Pathol* 2005; 58: 820-825
- 18 Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, Donehower RC, Fitch T, Picus J, Erlichman C. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3069-3074
- 19 Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, Tanaka M, Lenz HJ, Yen Y, Kindler HL, Iqbal S, Longmate J, Mack PC, Lurje G, Gandour-Edwards R, Dancey J, Gandara DR. A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64: 777-783
- 20 Malka D, Trarbach T, Fartoux L, Mendiboure J, de la Fouchardiere C, Viret F, Assenat E, Boucher E, Rosmorduc O, Greten T. A multicenter, randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) alone or in combination with biweekly cetuximab in the first-line treatment of advanced

- biliary cancer: Interim analysis of the BINGO trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4520
- 21 Hida Y, Morita T, Fujita M, Miyasaka Y, Horita S, Fujioka Y, Nagashima K, Katoh H. Vascular endothelial growth factor expression is an independent negative predictor in extrahepatic biliary tract carcinomas. *Anticancer Res* 1999; 19: 2257-2260
 - 22 Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, Kam-badakone AR, Muzikansky A, Zheng H, Clark JW, Abrams TA, Chan JA, Enzinger PC, Bhargava P, Kwak EL, Allen JN, Jain SR, Stuart K, Horgan K, Sheehan S, Fuchs CS, Ryan DP, Sahani DV. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 48-54
 - 23 Quan ZW, Yang Y, Li JY, Gong W, Qin YY, Li SG. The mechanisms of somatostatin induced enhanced chemosensitivity of gallbladder cancer cell line to doxorubicin: cell cycle modulation plus target enzyme up-regulation. *Biomed Pharmacother* 2010; 64: 451-457
 - 24 O'Neil BH, Goff LW, Kauh JS, Strosberg JR, Bekaii-Saab TS, Lee RM, Kazi A, Moore DT, Learoyd M, Lush RM, Sebt SM, Sullivan DM. Phase II study of the mitogen-activated protein kinase 1/2 inhibitor selumetinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2350-2356
 - 25 Bekaii-Saab T, Phelps MA, Li X, Saji M, Goff L, Kauh JS, O'Neil BH, Balsom S, Balint C, Liersemann R, Vasko VV, Bloomston M, Marsh W, Doyle LA, Ellison G, Grever M, Ringel MD, Villalona-Calero MA. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2357-2363
 - 26 Bekaii-Saab T, Phelps M, Li X, Saji M. A multi-institutional study of AZD6244 (ARRY-142886) in patients with advanced biliary cancers. AACR Annual Meeting; 2009 Apr 18-22; Denver, United States
 - 27 Quan ZW, Yue JN, Li JY, Qin YY, Guo RS, Li SG. Somatostatin elevates topoisomerase II alpha and enhances the cytotoxic effect of doxorubicin on gallbladder cancer cells. *Chemotherapy* 2008; 54: 431-437
 - 28 Wolf S, Lorenz J, Mössner J, Wiedmann M. Treatment of biliary tract cancer with NVP-AEW541: mechanisms of action and resistance. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 156-166
 - 29 Browne BC, Crown J, Venkatesan N, Duffy MJ, Clynes M, Slamon D, O'Donovan N. Inhibition of IGF1R activity enhances response to trastuzumab in HER-2-positive breast cancer cells. *Ann Oncol* 2011; 22: 68-73

编辑 李军亮 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.694

本刊讯 2011-12-02, 一年一度的中国科技论文统计结果由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布.《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2010年《世界华人消化杂志》总被引频次3458次, 影响因子0.694, 综合评价总分60.6分, 分别位居内科学类49种期刊的第5位、第7位、第6位, 分别位居1998种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第79位、第320位、第190位; 其他指标: 他引率0.83, 被引半衰期4.9, 来源文献量712, 文献选出率0.90, 参考文献量17963, 平均引文数25.23, 平均作者数4.35, 地区分布数29, 机构分布数349, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01. (编辑部主任: 李军亮 2012-01-01)