

胆管癌EGFR信号通路与靶向治疗的关系

杨梓琪, 樊利芳

■背景资料

胆管癌是原发于肝内或肝外胆管上皮的恶性肿瘤, 近年来其发病率在全球范围内升高, 表皮生长因子受体(EGFR)的信号传导关乎细胞的凋亡、增殖、分化、迁移和周期循环, 与肿瘤的形成和恶化息息相关, 综合阐述胆管癌EGFR信号通路、*k-ras*基因及其有效的靶向治疗方法, 对于发展胆管癌治疗的新方向具有十分重要的意义。

杨梓琪, 樊利芳, 武汉大学基础医学院病理教研室 湖北省武汉市 430071

杨梓琪, 主要从事消化系统疾病的病理研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81000987

作者贡献分布: 本文综述由杨梓琪完成; 樊利芳审核。

通讯作者: 樊利芳, 副教授, 430071, 湖北省武汉市东湖路185号, 武汉大学基础医学院病理教研室. lifangfan@whu.edu.cn
电话: 027-68759735

收稿日期: 2012-09-27 修回日期: 2012-11-11

接受日期: 2012-11-23 在线出版日期: 2013-02-28

EGFR signaling pathway and targeted therapy for cholangiocarcinoma

Zi-Qi Yang, Li-Fang Fan

Zi-Qi Yang, Li-Fang Fan, Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81000987

Correspondence to: Li-Fang Fan, Associate Professor, Department of Pathology, School of Basic Medical Science, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China. lifangfan@whu.edu.cn

Received: 2012-09-27 Revised: 2012-11-11

Accepted: 2012-11-23 Published online: 2013-02-28

Abstract

Cholangiocarcinoma has a poor prognosis and is difficult to detect in early stage. Overexpression of epidermal growth factor receptor (EGFR) plays an important role in the evolution of malignant tumors, and EGFR-targeted therapy has become a hotspot in cancer treatment. Various monoclonal antibodies and small molecule tyrosine kinase inhibitors targeting EGFR have been developed. Currently, there have been only very few reported clinical trials that assessed the efficacy of EGFR-targeted drugs in the management of cholangiocarcinoma. A comprehensive description of the EGFR signaling pathway and EGFR-targeted treatment for cholangiocarcinoma has great significance for the treatment of this malignancy.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Cholangiocarcinoma; EGFR signaling

pathway; *k-ras*; Cetuximab; Tyrosine kinase inhibitors; Targeted therapy

Yang ZQ, Fan LF. EGFR signaling pathway and targeted therapy for cholangiocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(6): 514-520 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/514.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjg.v21.i6.514>

摘要

胆管癌早期诊断困难, 预后差. 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的过表达在恶性肿瘤的演进中起重要作用. 以EGFR为靶点进行靶向治疗已成为肿瘤治疗的热点, 研究人员已开发出针对EGFR家族的一些抗体及抑制剂, 并进行细胞学实验及临床试验, 取得了初步效果. 目前用于EGFR靶向性治疗肿瘤的药物主要分为两类: EGFR单克隆抗体和小分子酪氨酸激酶拮抗剂. 这些EGFR靶向性治疗药物在胆管癌方面的研究, 主要限于体外实验阶段, 临床仅有极少量试验性报道. 因此, 综合阐述胆管癌EGFR信号通路、对其有效的靶向治疗方法及*k-ras*等基因的状况对于EGFR靶向治疗和胆管癌预后的影响, 对于发展胆管癌治疗的新方向、深入胆管癌临床治疗的研究具有十分重要的意义。

© 2013版权归Baishideng所有.

关键词: 胆管癌; 表皮生长因子受体信号通路; *k-ras*; 西妥昔; 酪氨酸酶抑制剂; 靶向治疗

杨梓琪, 樊利芳. 胆管癌EGFR信号通路与靶向治疗的关系. 世界华人消化杂志 2013; 21(6): 514-520 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/514.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjg.v21.i6.514>

0 引言

胆管癌是原发于肝内或肝外胆管上皮的恶性肿瘤, 过去曾被认为是少见病, 但近年来随着影像诊断技术的发展, 胆管癌的检出率不断增高, 其发病率在全球范围内升高^[1-3]. 在肝脏原发性肿瘤中, 肝内胆管癌的发病率仅次于肝癌^[4,5]. 因胆

■同行评议者
陈进宏, 副主任医师, 复旦大学附属华山医院普外科

管癌常规化疗效果不佳, 其治疗以手术为主, 由于胆管癌所处的解剖位置特殊及其向周围组织、血管、神经浸润的特点, 外科根治性切除率低, 切除率仅为33.7%, 治疗后5年生存率仅3.7%-4.0%, 且其发病机制仍不清楚^[6]。目前认为, 胆管癌的发生发展是多因素、多步骤的病理过程^[7]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的信号传导关乎细胞的凋亡、增殖、分化、迁移和细胞周期循环, 与肿瘤的形成和恶化息息相关, 早在20多年前, Mendelsohn等^[8]就提出EGFR可以作为肿瘤治疗的靶点。近年来受到研究者的关注, 以EGFR为靶点进行靶向治疗已成为肿瘤治疗的热点^[9]。通过对EGFR结构的分析, 选择其特定部位作为靶点, 通过干扰EGFR信号传导, 如小分子酪氨酸激酶抑制剂、单克隆抗体及基因治疗等来抗肿瘤的疗法不断出现, 成为国内外研究的焦点。研究人员已开发出针对EGFR家族的一些抗体及抑制剂, 并进行细胞学实验^[10]及临床试验^[11,12], 虽取得了初步效果, 但对于其在胆管癌治疗方面的应用却很有限。因此, 综合阐述胆管癌EGFR信号通路、*k-ras*基因及其有效的靶向治疗方法, 对于发展胆管癌治疗的新方向、胆管癌临床治疗的深入研究具有十分重要的意义。

1 EGFR信号通路

EGFR是位于细胞膜的蛋白激酶受体, 属Erb-B酪氨酸蛋白激酶家族, 由胞外区、跨膜区及胞内区3部分组成。EGFR膜外区域由配体结合位点和两个富含半胱氨酸区域所构成, 能结合具有激动功能的多种配体, 主要有表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)。EGFR与配体结合后发生二聚化, 导致其胞质区中的酪氨酸残基磷酸化, 从而激活了受体胞内酪氨酸蛋白激酶的活性, 使C末端特异的酪氨酸残基磷酸化, 为细胞内信号转导因子提供结合位点, 由此启动Ras/MAPK、PI3K/Akt、PLC- γ 、JAK/STAT等多条信号转导途径, 调节细胞增殖和分化^[13,14]。其过度激活可促进肿瘤细胞增殖, 抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤血管生成及提高侵袭能力^[15]。EGFR被激活后发生酪氨酸残基磷酸化, 激活下游的Ras信号, 诱导MEK/ERK1/2的磷酸化。当EGFR发生基因数目扩增或点突变时, 引起自身结构性激活, 还可通过PI3K介导的信号激活下游的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶

Akt, 活化的Akt通过磷酸化作用激活或抑制其下游靶蛋白Bad、Caspase 9、核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、GSK-3、FKHR、p21Cip1及p27Kip1等, 进而调节细胞的增殖、分化、凋亡及迁移。PI3K/Akt信号通路某些成员突变所导致的功能获得或功能缺失可引起细胞转化^[16]。

人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)是一种具有双特异性磷酸酶活性的抑癌基因, 对PI3K/Akt通路活性起负调控作用, PTEN功能减弱或缺失时, 可引起EGFR下游通路中的Akt过度活化, 降低细胞对凋亡的敏感性^[17]。

2 EGFR信号通路与胆管癌

EGFR在许多上皮组织、间质以及神经源性组织稳定表达。EGFR的过表达在恶性肿瘤的演进中起重要作用。EGFR在多株胆管癌细胞系及胆管癌组织手术切除组织表达, 胆管癌EGFR表达率约46%-60%^[18], 我们前期用免疫组织化学法检测56例胆管癌EGFR表达率为76.4%^[19]。在一项大样本(236例)回顾性研究报道肝内胆管癌EGFR表达率为27.5%, 肝外胆管癌则仅为8.5%^[20]。胆管癌EGI-1、HuH8、OZ、FK-1、KMBC及QBC939细胞株和人胆管癌上皮细胞株均表达EGFR^[12,21,22]。胆管癌EGFR突变率较低约13.6%-17.0%。我们前期用高融合曲线法检测56例胆管癌, 无一例发生EGFR突变^[19]。

对于胆管癌EGFR扩增的研究, Paule等^[23]在对9例无法手术切除的胆管癌患者进行姑息治疗时检测其EGFR, 发现所有病例均为EGFR高表达但无基因扩增。在另一项对221例胆管癌患者的回顾性研究中发现, EGFR过表达率为8.1%, 同时进一步对过表达的肿瘤细胞通过荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测其EGFR扩增, 发现扩增率高达77%。但在对此大样本中的28例肝内胆管癌患者单独进行基因检测时, 其ErbB-2和EGFR表达率为21.4%, 未发现伴随基因扩增, 提示在对胆管癌患者选择化学治疗时应以原癌基因ErbB-2编码的185 kDa的细胞膜受体(human epidermal growth factor receptor-2, ErbB-2)和EGFR的过表达为检测指标^[24]。

关于EGFR信号通路在胆管癌发病机制中的作用, 近年有少量报道: 胆管癌细胞株KMBC表达EGFR的配体EGF和TGF- α 。TGF- α 依赖方

■研究前沿

EGFR靶向药物结合放化疗在临床上用于治疗EGFR阳性肿瘤已经取得了一定的疗效。但这些EGFR靶向性治疗药物在胆管癌方面的研究, 主要限于体外实验阶段, 目前仅发现4例临床试验性报道, 其临床应用还有待进一步的研究。

■相关报道

Sprinzi等报道对1例不能进行手术切除的胆管癌患者联合应用西妥昔单抗和细胞毒性化疗药,呈现出良好的治疗效果;Lubner等报道一项联合应用埃罗替尼和阿瓦斯汀治疗49例晚期胆管癌患者的II期临床研究,4项报道均取得了一定的效果。

式激活EGFR在体内外促进胆管上皮增生,而TGF- α 激活的EGFR具有潜在的促细胞有丝分裂作用,胆酸主要通过TGF- α 依赖方式激活EGFR,诱导EGFR磷酸化^[21]。因而胆酸刺激胆管上皮并激活EGFR信号通路,可能在胆管癌的发生机制中起着重要作用^[25]。

3 *k-ras*基因与胆管癌

与胆管癌有关的*ras*基因主要是*k-ras*,其次为*n-ras*。文献报道胆管癌*k-ras*突变率约4.7%-54.0%,且地区差异较大^[26,27]。*k-ras*突变主要位于第12和第13位密码子。Boberg等^[28]发现原发性硬化性胆管炎发展而来的胆管癌患者中*k-ras*突变率为33%,而原发性硬化性胆管炎患者的胆管组织未发现*k-ras*突变。Isa等^[29]应用限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)法对23例肝内胆管癌的*k-ras*基因进行分析,发现*k-ras*基因突变率为39.1%(9/23),伴有淋巴结转移的患者发生*k-ras*突变率与无淋巴结转移的患者相比有显著性差异,而发生*k-ras*基因突变的患者其生存期显著低于无突变的患者。这些研究结果提示,*k-ras*基因点突变与胆管癌的生物行为密切相关,*k-ras*基因点突变可能是判断胆管癌预后的一个独立性指标。

近年来多个大样本临床研究显示:西妥昔单抗(cetuximab)联合无论是以奥沙利铂(oxaliplatin)还是以伊立替康(irinotecan)为基础的化疗,都只能使*k-ras*野生型患者受益,而不能使*k-ras*突变型的患者受益,提示*k-ras*突变可作为预测cetuximab疗效的分子标志。*k-ras*突变作为抗EGFR单抗疗效阴性预测因子已得到广泛共识,欧洲药品评价局(European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA)、美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)及美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)均建议接受抗EGFR单抗治疗前需要检测*k-ras*基因状态,仅限于*k-ras*野生型患者接受抗EGFR单抗治疗。

4 EGFR靶向治疗

近年来,随着肿瘤分子生物学的深入研究,尤其是分子信号通路对肿瘤细胞增殖和生长作用机制的阐明,开发了特异性靶点的药物治疗。目前用于EGFR靶向性治疗肿瘤的药物主要分为两类:EGFR单克隆抗体和小分子酪氨酸激酶拮抗剂。

4.1 EGFR单克隆抗体 抗EGFR单抗能结合其胞外结构域,通过封闭配体结构域来竞争受体结合,从而阻滞配体诱导的EGFR酪氨酸激酶活化。抗EGFR单克隆抗体能特异性识别EGFR,因此他对该受体具有高度选择性。目前已有3种抗EGFR单克隆抗体西妥昔(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)和泰欣生(nimotuzumab)上市,与其他化疗药物相比,这些抗体具有靶向性强、不良反应相对较小的特点,在临床上取得了较好的疗效。Cetuximab是2004-02美国食品药品监督管理局批准上市的抗EGFR人/鼠嵌合单克隆抗体,他可竞争性地与EGFR结合,以阻止EGF激活受体,抑制下游信号传导从而干扰肿瘤生长、侵袭和转移以及细胞修复和血管生成^[30]。cetuximab可增加在常规化疗药物治疗失败结直肠癌患者无进展生存期、总生存期和改善生活质量^[31]。但如前文所述,*k-ras*突变作为抗EGFR单抗疗效阴性预测因子已得到广泛共识,*k-ras*突变可作为预测cetuximab疗效的分子标志。

另外近期研究显示,鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌性同源体B1基因(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)和PTEN的基因状态也可影响EGFR分子靶向药物疗效,PTEN对肿瘤细胞的调控与脂质酶的磷酸化有密切关系。转染前后肿瘤细胞的凋亡率有显著意义的改变也提示PTEN可使细胞停滞于G₁期^[32]。此结果与国内外的报道一致^[33,34]。BRAF突变或PTEN基因缺失的患者对cetuximab治疗均无反应。另有研究报道,EGFR基因扩增可影响EGFR单抗的疗效^[35]。

4.2 小分子酪氨酸激酶抑制剂 吉非替尼(gefitinib)和埃罗替尼(erlotinib)作为小分子酪氨酸激酶抑制剂,可抑制EGFR自磷酸化和下游的信号传导,抑制肿瘤细胞的生长及血管生成^[36,37]。

小分子酪氨酸激酶抑制剂常用于非小细胞肺癌的临床治疗。2004年,美国FDA批准盐酸erlotinib用于一线化疗失败的局部晚期或转移性非小细胞肺癌的治疗^[38]。其主要的作用机制为,可逆性地与ATP竞争,选择性地阻断人EGFR酪氨酸激酶并降低EGFR的自身磷酸化作用,从而导致细胞生长停止并走向凋亡;对EGFR过度表达的肿瘤细胞的EGFR自身磷酸化有明显的抑制作用;能选择性地抑制EGF介导的肿瘤细胞增殖^[39-41]。临床试验发现,gefitinib疗效的个体差异较大,其对非吸烟肺腺癌女性患者的效果较好,与欧洲同类患者相比,gefitinib对日本患

者的疗效更佳. 美国和日本科学家联合对119例原发性非小细胞肺癌患者的EGFR基因测序发现, EGFR的突变与患者的临床特征有密切关系, 在疗效较好的日本女性肺腺癌患者中的发生率更高, 最高突变率达57%^[42]. 有效的大样本临床研究显示: EGFR突变的非小细胞肺癌患者对gefitinib、erlotinib治疗敏感, 有效率在70%以上; 而无EGFR突变的患者对gefitinib、erlotinib治疗有效率在10%以下^[43]. 此外, 很多EGFR突变的病例服用gefitinib后的生存时间明显延长^[44,45]. 因此, 晚期非小细胞肺癌选择小分子酪氨酸激酶抑制剂之前进行EGFR基因突变检测应是必要的.

而对于小分子酪氨酸激酶抑制剂对于肝癌和胆管癌的抑制作用, 多停留在体外细胞实验阶段, 关于其临床应用进展, 目前仅有两例报道, 1例为联合gefitinib、卡培他滨(capecitabine)及塞来昔布(celecoxib)治疗39例晚期实体瘤患者的I期临床试验^[46], 另一为联合应用erlotinib和阿瓦斯汀(bevacizumab)治疗49例晚期胆管癌患者的II期临床研究^[47], 均取得了一定的效果.

5 胆管癌EGFR靶向治疗现状

5.1 胆管癌EGFR靶向治疗体外研究 对于EGFR单克隆抗体在胆管癌靶向治疗的体外研究, Werneburg等^[21]发现, 胆管癌细胞株KMBC表达EGFR的配体EGF和TGF- α , 胆酸主要通过TGF- α 依赖方式激活EGFR, 诱导EGFR磷酸化, 这种作用可被EGFR抗体阻断.

2011年, Xu等^[10]检测4株胆管癌细胞株EGFR表达和*k-ras*等位基因, 发现4株细胞均表达EGFR, 仅EGI-1细胞株有*k-ras*基因突变. 用EGFR单抗西妥昔单抗处理EGI-1细胞株和1株野生型*k-ras*胆管癌细胞, 发现西妥昔不能影响细胞生长, 但可促进EGI-1细胞株的凋亡, 提示*k-ras*基因表型可影响西妥昔疗效.

对于小分子酪氨酸激酶抑制剂在胆管癌治疗中的体外研究, Yoon等^[48]发现, 与肝癌细胞株比较, EGF可持续激活胆管癌细胞株的EGFR, 导致MAPK激活, 促进细胞增生, 而这种作用可被激酶抑制剂阻断. Gefitinib可诱导胆管癌TFK-1细胞凋亡, 并可通过诱导G₁期阻滞, 剂量依赖性抑制细胞增殖. 细胞放射线暴露后给予gefitinib处理, 则可降低细胞存活率^[49]. Yoshikawa等^[50]对4株胆管癌细胞株使用凡德他尼(vandetanib, 一种激酶抑制剂), 仅TKKK株敏感, 而TKKK株为唯一同时具有*k-ras*野生型和EGFR扩增的细胞

株, 提示K-ras和EGFR为可能的小分子激酶抑制剂治疗的疗效预测因子.

EGFR和ErbB-2的双重抑制剂NVP-AEE788可显著抑制人胆管癌细胞的生长, 还可显著缩小嵌合体鼠模型肿瘤体积, 其机制主要为celecoxib(COX-2抑制剂)可抑制QBC939细胞增殖, 促进细胞凋亡, 诱导细胞周期阻滞于G₀/G₁期. 联合用药则可显著降低p-MAPK、p-Akt及PGE2表达. 提示celecoxib和erlotinib均可抑制胆管癌细胞的生长, 而联合用药具有协同作用, 能同时阻断EGFR和COX-2信号通路, 在胆管癌治疗中具有一定应用前景^[21].

5.2 EGFR靶向药物治疗胆管癌临床实验 对于EGFR靶向治疗在胆管癌治疗中的应用, 目前只有少量文献报道: Sprinzl等^[51]报道对一例不能进行切除的胆管癌患者联合应用cetuximab和细胞毒性化疗药, 呈现出良好的治疗效果. 69例患者接受每两周1次的吉西他滨(gemcitabine, 1 000 mg/m²)和1次/wk的cetuximab(250 mg/m²)姑息化疗. 整个化疗为9.7 mo, 结果提示对于肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)患者, 细胞毒性化疗结合cetuximab可显著延长生存期, 并且提高患者的生活质量.

Paule等^[23]对9例EGFR表达但无扩增、无法手术切除且对一线化疗药吉西他滨-奥沙利铂无反应的肝内胆管癌患者联合使用cetuximab和gemcitabine进行姑息治疗: 对患者使用首次用量400 mg/m², 以后用量250 mg/m²(每周第1天)的cetuximab, 并给予1 000 mg/m²[以10 mg/(m²·min)滴速输注, 每3 wk的第1天]的gemcitabine和85 mg/m²(4 h输注, 每3 wk的第1天)的奥沙利铂. 治疗3 mo时, 3例患者有部分反应, 3例病情稳定, 3例病情恶化. 6 mo时, 电子计算机X射线断层扫描技术(computed tomography, CT)显示1例患者有完全反应, 1例部分反应, 1例病情稳定, 6例病情恶化, 其中5例患者死亡, 9例患者中剩余的4例患者的平均随访时间为11 mo. 治疗期间, 无治疗导致的死亡、贫血和神经毒现象. 自治疗日起的中位生存期为10 mo. 由此可见, 即使对于无EGFR扩增的胆管癌患者, cetuximab与gemcitabine联合使用对于早期胆管癌的治疗仍具有良好的耐受性且能够改善生存质量. 因此, cetuximab有望成为对一线化疗药无反应的肝内胆管癌患者的姑息治疗药物.

在联合gefitinib、capecitabine及celecoxib治疗39例晚期实体瘤患者(含2例胆管癌, EGFR突

■创新盘点

对于EGFR单抗和小分子酪氨酸激酶抑制剂对于肝癌和胆管癌的抑制作用的研究, 多停留在细胞实验阶段, 关于其临床应用进展, 目前仅有4例报道, 本文将重要的胆管癌EGFR靶向治疗体外实验和4例临床试验报导进行总结概括, 认为联合应用EGFR单克隆抗体和小分子酪氨酸激酶抑制剂对于胆管癌患者的姑息治疗具有一定的意义.

■应用要点

抗EGFR单抗和小分子酪氨酸激酶抑制剂在许多实体肿瘤治疗中显著,但对于不同类型肿瘤需要设计不同研究终点和化疗方案,EGFR靶向治疗虽已成为肿瘤治疗的热点,但对于特定的肿瘤临床治疗应该采取何种最佳个性化治疗方案仍有待深入研究,本文就胆管癌的EGFR靶向治疗的体内、外研究现状进行总结,旨在帮助研究者理清思路,探讨胆管癌EGFR靶向治疗新方案。

变或基因扩增检测结果未知)的I期临床试验中,1例胆管癌患者表现出可证实的部分反应^[46]。另一项联合应用erlotinib和bevacizumab, (VEGF抑制剂)治疗49例晚期胆管癌患者的II期临床研究显示,约12%患者表现出确切反应,且携带野生型*k-ras*或EGFR内显子多态性低重复与预后改善相关,提示联合应用erlotinib和bevacizumab可能是晚期胆管癌治疗的新方案^[47]。

6 结论

尽管EGFR靶向药物结合放化疗在临床上用于治疗EGFR阳性肿瘤已经取得了一定的疗效,为肿瘤患者带来了新的曙光。但这些EGFR靶向性治疗药物在胆管癌的研究,主要限于体外实验阶段,临床仅有极少量试验性报道,EGFR靶向性治疗药物在胆管癌的临床应用还有待进一步研究,比如EGFR在胆管癌发病机制中的作用、与酪氨酸激酶抑制剂疗效相关的EGFR基因扩增与突变情况、与EGFR单克隆抗体疗效密切相关的*k-ras*和BRAF基因突变及PTEN失活情况等。因此,深入系统地研究胆管癌的EGFR信号转导通路在胆管癌的发生发展中的作用,对胆管癌的靶向治疗有着极其重要的临床意义。

7 参考文献

- Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303-1314 [PMID: 16214602 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67530-7]
- Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115-125 [PMID: 15192785 DOI: 10.1055/s-2004-828889]
- Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 1353-1357 [PMID: 11391522 DOI: 10.1053/jhep.2001.25087]
- Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol* 2002; 37: 806-813 [PMID: 12445422 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00297-0]
- Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology* 2005; 128: 620-626 [PMID: 15765398 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.12.048]
- Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Arora S, Keegan TJ, Hargreaves S, Beck A, Khan SA, Elliott P, Thomas HC. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968-1998. *Gut* 2001; 48: 816-820 [PMID: 11358902 DOI: 10.1136/gut.48.6.816]
- Berthiaume EP, Wands J. The molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 127-137 [PMID: 15192786 DOI: 10.1055/s-2004-828890]
- Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2787-2799 [PMID: 12860957 DOI: 10.1200/JCO.2003.01.504]
- Lemmon MA. The EGF receptor family as therapeutic targets in breast cancer. *Breast Dis* 2003; 18: 33-43 [PMID: 15687687]
- Xu L, Hausmann M, Dietmaier W, Kellermeier S, Pesch T, Stieber-Gunckel M, Lippert E, Klebl F, Rogler G. Expression of growth factor receptors and targeting of EGFR in cholangiocarcinoma cell lines. *BMC Cancer* 2010; 10: 302 [PMID: 20565817 DOI: 10.1186/1471-2407-10-302]
- Huang TW, Wang CH, Hsieh CB. Effects of the anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab on cholangiocarcinoma of the liver. *Onkologie* 2007; 30: 129-131 [PMID: 17341899 DOI: 10.1159/000098853]
- Wiedmann MW, Mössner J. Molecular targeted therapy of biliary tract cancer--results of the first clinical studies. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 834-850 [PMID: 20388063 DOI: 10.2174/138945010791320818]
- Hendriks BS, Orr G, Wells A, Wiley HS, Lauffenburger DA. Parsing ERK activation reveals quantitatively equivalent contributions from epidermal growth factor receptor and HER2 in human mammary epithelial cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 6157-6169 [PMID: 15572377 DOI: 10.1074/jbc.M410491200]
- de Jong JS, van Diest PJ, van der Valk P, Baak JP. Expression of growth factors, growth-inhibiting factors, and their receptors in invasive breast cancer. II: Correlations with proliferation and angiogenesis. *J Pathol* 1998; 184: 53-57 [PMID: 9582527 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199801)184:1<53::AID-PATH6>3.0.CO;2-7]
- Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 172-187 [PMID: 16014887 DOI: 10.1056/NEJMra044389]
- Adjei AA. Blocking oncogenic Ras signaling for cancer therapy. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1062-1074 [PMID: 11459867 DOI: 10.1093/jnci/93.14.1062]
- Downes CP, Bennett D, McConnachie G, Leslie NR, Pass I, MacPhee C, Patel L, Gray A. Antagonism of PI 3-kinase-dependent signalling pathways by the tumour suppressor protein, PTEN. *Biochem Soc Trans* 2001; 29: 846-851 [PMID: 11709086 DOI: 10.1042/BST0290846]
- Xu LB, Liu C, Gao GQ, Yu XH, Zhang R, Wang J. Nerve growth factor-beta expression is associated with lymph node metastasis and nerve infiltration in human hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2010; 34: 1039-1045 [PMID: 20119692 DOI: 10.1007/s00268-010-0417-4]
- Fan LF, Datta V, Riley-Portuges A, Lopategui J, Lin F, Xu H, Wang HL. EGFR expression and K-ras mutation in cholangiocarcinoma: implication in EGFR-targeted therapies. *Mod Pathol* 2010; 23: 354a
- Yoshikawa D, Ojima H, Iwasaki M, Hiraoka N, Kosuge T, Kasai S, Hirohashi S, Shibata T. Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2008; 98: 418-425 [PMID: 18087285 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604129]
- Werneburg NW, Yoon JH, Higuchi H, Gores GJ. Bile acids activate EGF receptor via a TGF-alpha-

- dependent mechanism in human cholangiocyte cell lines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G31-G36 [PMID: 12606307]
- 22 李勤裕, 施敏敏, 杨卫平, 彭承宏. 埃罗替尼和塞来昔布协同抑制胆管癌细胞生长. *外科理论与实践* 2010; 15: 398-405
 - 23 Paule B, Herelle MO, Rage E, Ducreux M, Adam R, Guettier C, Bralet MP. Cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) in patients with refractory advanced intrahepatic cholangiocarcinomas. *Oncology* 2007; 72: 105-110 [PMID: 18025804 DOI: 10.1159/111117]
 - 24 Nakazawa K, Dobashi Y, Suzuki S, Fujii H, Takeda Y, Ooi A. Amplification and overexpression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and c-met in biliary tract cancers. *J Pathol* 2005; 206: 356-365 [PMID: 15892172 DOI: 10.1002/path.1779]
 - 25 Alpini G, Glaser S, Robertson W, Phinzy JL, Rodgers RE, Caligiuri A, LeSage G. Bile acids stimulate proliferative and secretory events in large but not small cholangiocytes. *Am J Physiol* 1997; 273: G518-G529 [PMID: 9277433]
 - 26 Tannapfel A, Benicke M, Katalinic A, Uhlmann D, Köckerling F, Hauss J, Wittekind C. Frequency of p16(INK4A) alterations and K-ras mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma of the liver. *Gut* 2000; 47: 721-727 [PMID: 11034592]
 - 27 Kakar S, Burgart LJ. Tumours of the biliary system. *Current Diagnostic Pathology* 2005; 11: 34-43 [DOI: 10.1016/j.cdip.2004.10.007]
 - 28 Boberg KM, Schrupf E, Bergquist A, Broomé U, Pares A, Remotti H, Schjölberg A, Spurkland A, Clausen OP. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: K-ras mutations and Tp53 dysfunction are implicated in the neoplastic development. *J Hepatol* 2000; 32: 374-380 [PMID: 10735605 DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80386-4]
 - 29 Isa T, Tomita S, Nakachi A, Miyazato H, Shimoji H, Kusano T, Muto Y, Furukawa M. Analysis of microsatellite instability, K-ras gene mutation and p53 protein overexpression in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 604-608 [PMID: 12063950]
 - 30 Burtess B. The role of cetuximab in the treatment of squamous cell cancer of the head and neck. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 1085-1093 [PMID: 16050785 DOI: 10.1517/14712598.5.8.1085]
 - 31 Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg 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 [PMID: 18003960 DOI: 10.1056/NEJMoa071834]
 - 32 刘民锋, 徐立宁, 左右, 罗剑, 郭伟, 董涇青, 邹声泉. 体外转染PTEN抑制胆管癌QBC939细胞生长及下调mTOR表达的研究. *中国普通外科杂志* 2006; 15: 181-184
 - 33 Ramaswamy S, Nakamura N, Vazquez F, Batt DB, Perera S, Roberts TM, Sellers WR. Regulation of G1 progression by the PTEN tumor suppressor protein is linked to inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 2110-2115 [PMID: 10051603 DOI: 10.1073/pnas.96.5.2110]
 - 34 汤聪, 孙华文, 李子禹, 邹声泉. 导入PTEN基因抑制胰腺癌细胞体外生长的研究. *中华实验外科杂志* 2003; 20: 242-243
 - 35 Cappuzzo F, Varella-Garcia M, Finocchiaro G, Skokan M, Gajopathy 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 [PMID: 18577988 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604439]
 - 36 Solomon B, Hagekyriakou J, Trivett MK, Stacker SA, McArthur GA, Cullinan C. EGFR blockade with ZD1839 ("Iressa") potentiates the antitumor effects of single and multiple fractions of ionizing radiation in human A431 squamous cell carcinoma. Epidermal growth factor receptor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 713-723 [PMID: 12573759 DOI: 10.1016/S0360-3016(02)04357-2]
 - 37 Bunn PA, Franklin W. Epidermal growth factor receptor expression, signal pathway, and inhibitors in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2002; 29: 38-44 [PMID: 12422312 DOI: 10.1053/sonc.2002.35646]
 - 38 Laskin JJ, Sandler AB. Epidermal growth factor receptor: a promising target in solid tumours. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 1-17 [PMID: 14766123 DOI: 10.1016/j.ctrv.2003.10.002]
 - 39 Hirata A, Ogawa S, Kometani T, Kuwano T, Naito S, Kuwano M, Ono M. ZD1839 (Iressa) induces antiangiogenic effects through inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res* 2002; 62: 2554-2560 [PMID: 11980649]
 - 40 Dazzi C, Cariello A, Maioli P, Solaini L, Scarpi E, Rosti G, Lanzanova G, Marangolo M. Prognostic and predictive value of intratumoral microvessels density in operable non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999; 24: 81-88 [PMID: 10444058 DOI: 10.1016/S0169-5002(99)00036-7]
 - 41 何伍, 凌霄. 小分子EGFR酪氨酸激酶抑制剂研究进展. *中国药理学杂志* 2007; 42: 1685-1688
 - 42 Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-1500 [PMID: 15118125 DOI: 10.1126/science.1099314]
 - 43 Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y. Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 190-198 [PMID: 16850125 DOI: 10.1007/s10147-006-0583-4]
 - 44 Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, Horio Y, Hida T, Mori S, Hataoka S, Shinoda M, Takahashi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2513-2520 [PMID: 15738541 DOI: 10.1200/JCO.2005.00.992]
 - 45 Takano T, Ohe Y, Sakamoto H, Tsuta K, Matsuno Y, Tateishi U, Yamamoto S, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Shibata T, Sakiyama T, Yoshida T, Tamura T. Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6829-6837 [PMID: 15998907 DOI: 10.1200/JCO.2005.01]
 - 46 Lam ET, O'Bryant CL, Basche M, Gustafson DL,

■名词解释

表皮生长因子受体(EGFR): 一种糖蛋白, 属于酪氨酸激酶型受体, 细胞膜贯穿, 靠与配体结合激活, 表皮生长因子和转化生长因子- α 激活后, EGFR由单体转化为二聚体, 并可以激活他位于细胞内的激酶通路。其过表达在恶性肿瘤的演进中起重要作用。

■同行评价

本文阐述EGFR信号通路、*k-ras*基因及EGFR两种靶向治疗药物(EGFR单克隆抗体和小分子酪氨酸激酶抑制剂)在胆管癌治疗中的作用,较为系统的介绍胆管癌EGFR信号通路与靶向治疗的关系,对胆管癌的靶向治疗有着一定的临床指导意义。

- Serkova N, Baron A, Holden SN, Dancey J, Eckhardt SG, Gore L. A phase I study of gefitinib, capecitabine, and celecoxib in patients with advanced solid tumors. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 3685-3694 [PMID: 19074845 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0436]
- 47 Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, Loconte NK, Kim GP, Pitot HC, Philip PA, Picus J, Yong WP, Horvath L, Van Hazel G, Erlichman CE, Holen KD. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II Consortium study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3491-3497 [PMID: 20530271 DOI: 10.1200/JCO.2010.28.4075]
- 48 Yoon JH, Gwak GY, Lee HS, Bronk SF, Werneburg NW, Gores GJ. Enhanced epidermal growth factor receptor activation in human cholangiocarcinoma cells. *J Hepatol* 2004; 41: 808-814 [PMID: 15519654 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.07.016]
- 49 Yabuuchi S, Katayose Y, Oda A, Mizuma M, Shirasou S, Sasaki T, Yamamoto K, Oikawa M, Rikiyama T, Onogawa T, Yoshida H, Ohtuska H, Motoi F, Egawa S, Unno M. ZD1839 (IRESSA) stabilizes p27Kip1 and enhances radiosensitivity in cholangiocarcinoma cell lines. *Anticancer Res* 2009; 29: 1169-1180 [PMID: 19414361]
- 50 Yoshikawa D, Ojima H, Kokubu A, Ochiya T, Kasai S, Hirohashi S, Shibata T. Vandetanib (ZD6474), an inhibitor of VEGFR and EGFR signalling, as a novel molecular-targeted therapy against cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2009; 100: 1257-1266 [PMID: 19319137 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604988]
- 51 Sprinzl MF, Schimanski CC, Moehler M, Schadmand-Fischer S, Galle PR, Kanzler S. Gemcitabine in combination with EGF-Receptor antibody (Cetuximab) as a treatment of cholangiocarcinoma: a case report. *BMC Cancer* 2006; 6: 190 [PMID: 16846514 DOI: 10.1186/1471-2407-6-190]

编辑 翟欢欢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》 影响因子 0.873

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07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, 2011年《世界胃肠病学杂志(英文版)》总被引频次6 979次, 影响因子0.873, 综合评价总分88.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第1位、第3位、第1位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第11位、第156位、第18位; 其他指标: 即年指标0.219, 他引率0.89, 引用刊数619种, 扩散因子8.84, 权威因子2 144.57, 被引半衰期4.7, 来源文献量758, 文献选出率0.94, 地区分布数26, 机构分布数1, 基金论文比0.45, 海外论文比0.71。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界胃肠病学杂志(英文版)》再度被收录为“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊)。根据2011年度中国科技论文与引文数据库(CSTPCD 2011)统计结果,《世界胃肠病学杂志(英文版)》荣获2011年“百种中国杰出学术期刊”称号。



百世登
Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**

Flat C, 23/F., Lucky Plaza,

315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

