

# 转移性结直肠癌靶向治疗中的关键分子

李慧明, 余英豪

## ■背景资料

结直肠癌是世界上常见的恶性肿瘤之一, 而转移性结直肠癌患者的生存率明显下降。近年来, 随着西妥昔单抗等分子靶向治疗药物的应用, 患者的生存期得到了显著改善。但目前对于这些分子靶点的确切作用, 以及肿瘤生长对这些分子的依赖性认识并不充分, 如何有效地选择适合靶向治疗患者至关重要。

李慧明, 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

李慧明, 主要从事肿瘤病理学方面的研究。

作者贡献分布: 本文综述由李慧明完成; 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: 2013-08-14 修回日期: 2013-11-20

接受日期: 2013-12-05 在线出版日期: 2014-01-28

## Key molecules in targeted therapies for metastatic colorectal cancer

Hui-Ming Li, Ying-Hao Yu

Hui-Ming Li, Ying-Hao Yu, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China  
Correspondence to: Ying-Hao Yu, Professor, Chief Physician, 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: 2013-08-14 Revised: 2013-11-20

Accepted: 2013-12-05 Published online: 2014-01-28

## Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors, and the survival rate of metastatic CRC (mCRC) decreased obviously compared with non-metastatic CRC. In recent years, the application of molecular targeted drugs, such as cetuximab and bevacizumab, has significantly improved the survival of mCRC patients. However, the precise role of the molecular targets in colorectal cancer, as well as the dependence of tumor growth on these molecules are not fully understood. Therefore, patient selection and prediction of treatment effects remain problematic. In this paper, we will review the biological characteristics of key molecules in targeted therapies for mCRC, such as vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), KRAS, BRAF and phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K), the correlation between their mutational status and treatment, and the potential predictive/prognostic biomarkers.

## ■同行评议者

刘宝林, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** mCRC; Targeted therapy; Biomarker; Vascular endothelial growth factor receptor; KRAS; TOPK

Li HM, Yu YH. Key molecules in targeted therapies for metastatic colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(3): 350-358 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/350.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i3.350>

## 摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上常见的恶性肿瘤之一, 而转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者的生存率明显下降。近年来, 随着西妥昔单抗、贝伐单抗等分子靶向治疗药物的应用, mCRC患者的生存期得到了显著改善。但我们对于这些分子靶点在结直肠癌中的确切作用, 以及肿瘤生长对这些分子的依赖性认识并不充分。因此, 对于如何选择患者以及预测疗效仍有疑问。本文对mCRC靶向治疗中血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、KRAS、BRAF、磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)等关键分子的生物学特性及其突变状态与治疗的相关性, 及可能的预测/预后标志物进行综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** mCRC; 靶向治疗; 分子标志物; 血管内皮生长因子受体; KRAS; TOPK

**核心提示:** 除了表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor receptor)等已应用于临床治疗的靶点外, 一些新的靶向治疗预测/预后标志物同样备受关注, 如T细胞来源蛋白激酶(T-cell-originated protein kinase)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase)、CD133、单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism)等, 可能成为今后靶向治疗研究热点。

李慧明, 余英豪. 转移性结直肠癌靶向治疗中的关键分子. 世界华人消化杂志 2014; 22(3): 350-358 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/350.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i3.350>

## 0 引言

全世界每年大约有100万新诊断的结直肠癌(colorectal cancer, CRC)病例, 而年死亡率将近50万<sup>[1]</sup>. 我国的CRC发病率也呈逐年上升趋势, 且部分病例在诊断时已发生转移. 在过去的20年间, 分子靶向治疗药物的发展使得不能切除的转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者中位生存期从大约3-6 mo增加到24-28 mo<sup>[2]</sup>. 贝伐单抗是第一个成功用于治疗mCRC的靶向药物, 其以血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)为靶点, 通过阻止配体与同源VEGF受体(VEGFRs)的结合, 从而抑制VEGF信号. 另一类靶向药物, 如西妥昔单抗和帕尼单抗, 则是以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)为靶点, 通过与细胞外表面EGFR区域结合, 阻断EGFR信号转导, 来抑制细胞生长、增殖、侵犯/转移和血管生成的下游过程. 虽然肿瘤的靶向药物治疗迅速发展, 但我们对于这些潜在靶点分子水平的认识并不充分, 影响着对患者的选择. 例如当临床有效的靶向药物作为单一治疗药物时, 仅<20%的mCRC患者显效<sup>[3]</sup>. 很明显, 个体化的治疗是有必要的. CRC作为一种异质性疾病, 在同一细胞内通路的下游分子中可以有不同的突变状态, 而不同的突变也可发生在同一肿瘤中. 因此, 肿瘤治疗中靶向药物的疗效与特定的分子改变, 如VEGF、EGFR、CD133等有密切联系.

## 1 血管内皮生长因子受体

已经证实血管生成过程是mCRC结局的一个关键因素. 研究显示原发性CRC中高血管密度与疾病复发和转移有密切联系<sup>[4]</sup>. 许多细胞信号网能够介导肿瘤相关的血管生成, 其中VEGF通路是研究新型分子抑制剂的主要焦点. 很多实体瘤, 包括CRC中VEGF都有过表达, 而VEGF的表达水平与转移性肿瘤的发展以及存活期有直接关系<sup>[5]</sup>. VEGFRs(VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3)各自的活化导致了下游各种不同基因的激活, 包括AKT通路和ERK通路<sup>[6]</sup>. VEGF通路不仅调节血管生成和血管通透性, 同时在细胞生长、迁移、侵犯以及细胞凋亡抑制中起重要

作用<sup>[7]</sup>.

贝伐单抗作为抗VEGFR单克隆抗体, 早在2004年就被FDA批准与5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)等肿瘤化疗药物联合用于mCRC的一线 and 二线治疗. 一项随机三期临床试验已经证实化疗药物联合贝伐单抗使用与其单独应用相比, 能更好地改善mCRC患者的总生存期及其转归<sup>[8]</sup>. 许多研究显示, VEGF高表达提示预后不良, 但其不能预测抗血管生成药物包括贝伐单抗的疗效. 尽管对许多候选血管生成标志物进行了研究, 并没有发现能够监测血管生成或预测抗血管生成药物疗效的临床标志物.

最近, Shin等<sup>[9]</sup>评估了贝伐单抗对体内外肿瘤生长以及VEGF信号的抑制作用, 并且应用流式细胞术对内皮细胞中可能作为药效标志物的VEGFR2磷酸化作用及其下游信号进行研究. 同时对接以贝伐单抗为基础的化疗治疗的mCRC患者体内的标志物进行了验证. 结果发现在体外试验中, 贝伐单抗抑制人脐静脉内皮细胞与VEGF信号减弱有关, 尤其是贝伐单抗抑制VEGF诱导的VEGFR2, AKT和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的磷酸化作用. 在体内试验中, 贝伐单抗抑制了异种移植肿瘤的生长, 并减弱了VEGF诱导的AKT和ERK的磷酸化作用. 通过流式细胞术测定的mCRC患者循环VEGFR2<sup>+</sup> pAKT<sup>+</sup>和VEGFR2<sup>+</sup> pERK<sup>+</sup>细胞中位百分数比健康对照组高出大约3倍. 24例接受贝伐单抗治疗患者中, 18例患者循环VEGFR2<sup>+</sup> pAKT<sup>+</sup>细胞减少, 反映VEGFR2信号受损. 同时, 这些数据提示循环VEGFR2<sup>+</sup> pAKT<sup>+</sup>细胞比例的改变可能是抗血管生成药物疗效的标志物, 在决定药物剂量和服药日程上有价值.

## 2 表皮生长因子受体

EGFR是一种受体酪氨酸激酶, 属于erbB家族, 又被称为HER-1或ErbB-1. 其通过与配体结合, 激活细胞内信号转导途径, 导致细胞增殖、分化和抑制细胞凋亡. 许多肿瘤如肾细胞癌、胰腺癌、非小细胞肺癌及CRC细胞表面EGFR呈过表达<sup>[10]</sup>.

抗EGFR抗体西妥昔单抗和帕尼单抗通过阻止配体诱导的EGFR酪氨酸激酶活化, 来抑制PI3K/AKT以及RAS/MAP2K(即MEK)/MAPK1/3(即ERK2/1)信号转导通路下游分子的激活, 从而抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡. CRC

## ■ 研发前沿

目前, 以VEGF和EGFR为靶点的靶向治疗已经应用于转移性结直肠癌, 其中KRAS、BRAF等基因突变对于筛选患者和预测靶向治疗疗效具有重要意义, 但仅一部分患者能从这些靶向治疗中获益, 因此, 寻找新的合适的预测/预后标志物对靶向治疗至关重要.

## ■ 相关报道

Zlobec等研究TOPK在有KRAS、BRAF基因改变的散发性、遗传性和转移性CRC患者中的预后和预测价值, 结果提示在对抗EGFR药物有阳性反应的mCRC患者中, TOPK可能是一个有价值的预后不良指标, 而Pohl等研究结果提示CD133是接受以贝伐单抗为基础标准一线治疗的mCRC患者一个预测标志物, 这些新的标志物可能对更好地筛选接受靶向治疗的患者具有重要意义。

中一系列被认为与EGFR依赖性增强有关的遗传学和生物学特性与EGFR单抗疗效的提高有关。EGFR基因拷贝数的增加与肿瘤对西妥昔单抗和帕尼单抗的反应相关<sup>[11-13]</sup>, 而对西妥昔单抗的敏感程度则与EGFR的两个配体外调蛋白(epiregulin, EREG)和双调蛋白(amphiregulin, AREG)的mRNA表达水平成比例<sup>[14,15]</sup>。此外, 据Deng<sup>[16]</sup>和Goldstein等<sup>[17]</sup>报道, III、IV期患者转移淋巴结中有EGFR表达者, 趋向生存期更短, 提示EGFR在转移淋巴结中的表达比在原发或远处转移部位肿瘤中的表达更能准确预测生存率。另有数据显示磷酸化MAP2K1和磷酸化RPS6K的表达可能与接受西妥昔单抗治疗的mCRC患者无进展生存期的缩短有关<sup>[18]</sup>。更多综合数据表明EGFR信号转导通路中编码关键下游效应分子的基因发生突变是对EGFR单抗产生原发性耐药的原因<sup>[19]</sup>。尽管抗EGFR药物的靶点是EGFR, 但EGFR自身并不是临床疗效很好的预测因子, 而EGFR依赖的2条信号通路RAS-RAF-MAPK和PI3K-PTEN-AKT的分子变异对靶向药物疗效的预测可能更有指导意义<sup>[20]</sup>。

**2.1 KRAS** KRAS属于RAS基因家族(KRAS、NRAS和HRAS), 编码一种鸟嘌呤核苷酸结合蛋白, 是配体结合的EGFR的重要效应分子, 也是通过BRAF-MAPK通路的主要信号。KRAS可以通过与其催化亚基直接作用而激活PI3K。大约32%-40%的CRC患者存在KRAS基因突变, 而85%-90%的突变发生在12或13位密码子, 其余的发生在第61位(5%)及146位(5%)密码子上<sup>[21,22]</sup>。这些突变使得GTP酶失活, 导致肿瘤相关的KRAS蛋白积聚于活化的GTP结合构象中。

CRYSTAL随机研究的回顾性分析显示, KRAS基因突变状态与客观疗效、无进展生存期、总生存期之间有密切联系<sup>[23]</sup>。而Allegra等<sup>[21]</sup>的回顾性研究证实KRAS基因突变是预测EGFR单抗耐药的指标。这一发现使得mCRC的个体化治疗进入实施。现要求对所有接受西妥昔单抗或帕尼单抗治疗的mCRC患者治疗前都进行KRAS基因第12、13位密码子上的7个基因突变位点状态检测<sup>[19]</sup>。De Roock等<sup>[22]</sup>研究显示第12、61位密码子突变对西妥昔单抗疗效具有不利影响, 而146位密码子突变则不影响疗效, 且该密码子突变与其他KRAS突变同时发生, 表明其可能不是重要的致癌密码子。在一项对大量化疗抵抗患者的回顾性兼探索性分析中发现, KRAS G13D突变与西妥昔单抗治疗在获得更好的总

生存期和无进展生存期上呈正相关, 但G13D突变的化疗抵抗mCRC患者是否具有西妥昔单抗治疗的潜在有益因素, 仍有待进一步的前瞻性随机试验证实<sup>[24]</sup>。然而仍有50%-65%的野生型KRAS肿瘤患者对EGFR单抗产生抵抗, 因此, 对于预测性生物标志物的探索仍将继续。

在KRAS突变的群体中, 肿瘤细胞MAPK1/3信号的最终水平取决于肿瘤的其他特性。就这一点而言, 细胞中存在的双特异性磷酸酶(dual specificity phosphatase, DUSP)和sprouty(SPRY)同源物负反馈通路可以减弱KRAS突变肿瘤中MAPK1/3信号的输出<sup>[23]</sup>。Pratilas等<sup>[25]</sup>指出DUSP和SPRY的表达与肿瘤的MAP2K依赖性有关, 同样, De Roock等<sup>[23]</sup>研究显示在KRAS突变的群体中, DUSP4的表达与对西妥昔单抗的敏感性之间具有相关性。DUSP4 mRNA高表达的KRAS突变CRC患者在接受西妥昔单抗治疗后, 其无进展生存期和总生存期比DUSP4低表达的患者明显增加。

**2.2 BRAF** BRAF是RAF基因家族(BRAF、ARAF1、RAF1)中的一员, 编码一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 该激酶可以帮助信号从RAS转导至MEK1/2, 是RAS-RAF-MEK-ERK-MAPK信号通路重要的转导因子, 参与调控细胞生长、分化和凋亡等多种生物学事件。大约15%的CRC中存在BRAF基因突变<sup>[26]</sup>, 而其中>95%为BRAF蛋白激酶激活域中的V600E突变, 但信号的改变是否由V600E突变引起还不清楚。研究发现KRAS和BRAF突变在CRC中是相互排斥的<sup>[22]</sup>, 提示他们发生于不同类型的肿瘤, 并可能有不同的结果。BRAF突变肿瘤和KRAS突变肿瘤在组织学和临床特征上的不同<sup>[27]</sup>, 同样提示肿瘤亚型突变的特异性。此外, BRAF基因突变与CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)和微卫星不稳定性有关, 而KRAS基因突变则更常见于低CpG岛甲基化表型和微卫星稳定的肿瘤<sup>[27]</sup>。

大部分研究表明, 在化疗抵抗的情况下, BRAF基因突变的mCRC患者对西妥昔单抗或帕尼单抗没有反应<sup>[12]</sup>, BRAF基因突变是西妥昔单抗疗效的独立预测因素<sup>[28]</sup>。此外, Di Nicolantonio等<sup>[26]</sup>对113例西妥昔单抗和帕尼单抗耐药的mCRC患者进行检测, 发现30%-40%有KRAS突变, 而野生型KRAS患者中有14%存在BRAF V600E突变。有BRAF突变的患者对这两种药存在耐药, 且生存率较其他患者明显降低<sup>[29]</sup>。



CRYSTAL研究报道<sup>[23]</sup>, *BRAF*基因突变与接受西妥昔单抗联合化疗治疗或单一化疗治疗的野生型*KRAS*患者的不良预后有关, 提示*BRAF*基因突变可能是一个重要的预后因素, 而在一线治疗中应用生物制剂也许能够改善行化疗治疗的*BRAF*突变患者的不良预后。

**2.3 PI3K** PI3Ks是一个脂酶家族, 根据不同的结构和对底物的选择分为3类。当生长因子与其同源RTK相结合, PI3K家族中的IA类即开始活化, RTK包括ERBB家族、血小板衍化生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)和胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth-factor-1 receptor, IGF1R)。IA类分子为异二聚体, 由调节亚基(p85)和催化亚基(p110)组成。结直肠癌中大约15%-18%有p110 $\alpha$ 同种型(由PIK3CA编码)突变<sup>[30]</sup>, 而>80%的PIK3CA突变发生在9号外显子(60%-65%)或20号外显子(20%-25%)<sup>[22]</sup>。PIK3CA基因突变可与*KRAS*或*BRAF*基因突变同时存在<sup>[22,31]</sup>。

最近一个欧洲联盟提出仅PIK3CA的20号外显子突变与野生型*KRAS*肿瘤的西妥昔单抗低反应性有关<sup>[22]</sup>。与野生型PIK3CA基因相比, 9号外显子突变不影响疗效, 而20号外显子突变预示预后不良<sup>[22]</sup>。由于PIK3CA第20号外显子突变发生率低, 因此还需进一步研究来证实。Sartore-Bianchi等<sup>[32]</sup>报道PIK3CA突变与EGFR单抗治疗的低反应性有关, 但他们的研究群组比Prenen等的包含更多的20号外显子突变和更少的9号外显子突变, 而Prenen等<sup>[33]</sup>认为PIK3CA突变状态与对西妥昔单抗的反应性没有相关性。

总的来说, PIK3CA突变与野生型*KRAS* I-III期CRC的癌症特异性存活率更低有关<sup>[34]</sup>, 但9号外显子和20号外显子还没有被完全独立开来进行研究, 因此还需进行更多的研究来确定PIK3CA第9号外显子和20号外显子突变的预后作用。

**2.4 PTEN** 始于PI3K的信号可以被同源性磷酸酶张力蛋白(PTEN)抑制。PTEN可以通过多种机制失活, 包括PTEN基因突变(平均突变率为5%, 在高频率微卫星不稳定的肿瘤中突变率更高)、10q23号染色体上等位基因的缺失(23%)以及PTEN起始区甲基化(19.9%存在于高频率微卫星不稳定的结直肠癌中, 2.2%存在于低频率微卫星不稳定中)<sup>[35]</sup>。

CRC中PTEN缺失的作用还不完全明确。Loupakis等<sup>[36]</sup>认为转移灶中PTEN缺失可能是预

测对西妥昔单抗联合伊立替康治疗产生抵抗的指标。研究发现PTEN缺失与*KRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*突变及EGFR多体性同时存在。有报道PTEN<sup>+</sup>/*KRAS*<sup>-</sup>的mCRC患者较其他患者无进展生存期更长, 提示联合检测PTEN缺失和*KRAS*突变状态有助于筛选EGFR单抗有反应的mCRC患者<sup>[36]</sup>。然而, 另一些研究显示, 当*KRAS*为野生型时, 仅*BRAF*突变是西妥昔单抗疗效的独立预测指标, 而PTEN缺失并不能作为预测西妥昔单抗疗效的标志物<sup>[28]</sup>。此外, PTEN缺失在原组织和转移组织中表达并不一致。由于目前对于检测PTEN表达并没有标准化方法, 因此还需进一步的研究来确定其意义。

**2.5 AKT和MAPK** AKT和MAPK是EGFR信号通路下游分子。有研究者提出EGFR异常激活也许与AKT和MAPK的活化有关<sup>[37]</sup>。事实上, 已经在非小细胞肺癌患者中发现EGFR下游蛋白如磷酸化AKT能够预测TKIs的反应性<sup>[38]</sup>。然而, 在CRC中还没有足够的研究确定其在决定EGFR靶向药物抵抗或敏感性中的作用。

近期, Scartozzi等<sup>[39]</sup>对72例接受伊立替康和西妥昔单抗治疗的mCRC患者进行检测, 分析原发肿瘤组织和转移组织中磷酸化AKT和MAPK表达, 及其与接受伊立替康-西妥昔单抗治疗的*KRAS*野生型患者总体结局的关系。结果显示: (1)在原发肿瘤组织中, AKT表达阳性(31例, 43%)与阴性(41例, 57%)无进展生存期(progression free survival, PFS)分别为2.4 mo和6.5 mo( $P = 0.0006$ ), 总生存期(overall survival, OS)分别为7.8 mo和26.7 mo( $P < 0.0001$ ), 反应率(response rate, RR)没有显著差异。而MAPK阳性表达(32例, 44%)与阴性表达(40例, 56%)的RR、PFS和OS没有显著差异; (2)在可用于分析的37例转移肿瘤组织中, AKT阳性23例(62%), 阴性14例(38%)。AKT表达与RR的关系(9% vs 58%,  $P = 0.004$ ), PFS(2.3 mo vs 9.2 mo,  $P < 0.0001$ ), OS(6.1 mo vs 26.7 mo,  $P < 0.0001$ )。MAPK阳性20例(54%), 阴性17例(46%)。MAPK与RR关系(10% vs 47%,  $P = 0.002$ ), PFS(2.3 mo vs 8.6 mo,  $P < 0.0001$ ), OS(7.8 mo vs 26 mo,  $P = 0.0004$ )。提示转移组织中AKT和MAPK的表达状态可预测接受伊立替康-西妥昔单抗治疗的*KRAS*野生型患者的临床结局。

另外, 研究者还发现在原发肿瘤组织与转移组织中, 有10例AKT和11例MAPK表达状态前后不一致。已经有研究提出CRC中一些关键分

#### ■创新盘点

本文较全面的综述了目前转移性结直肠癌靶向治疗的关键分子, 包括熟知的*KRAS*、*BRAF*等分子, 以及最近研究发现的一些新的可能成为预测/预后标志物的分子, 如TOPK、LDH、CD133、SNP等。

## ■应用要点

本文较全面的综述了目前转移性结直肠癌靶向治疗的关键分子,尤其是对新的可能成为今后靶向治疗研究热点的预测/预后标志物的综述。

子如*KRAS*、*BRAF*的突变状态从原发部位到转移部位几乎不改变<sup>[40]</sup>,相反,其他生物标志物如EGFR、PTEN等可以有显著差异<sup>[36,41]</sup>,提示这种表达差异可能具有调节EGFR靶向抗体活性的生物效应,因此在pAKT和pMAPK表达的mCRC中,针对这些分子的靶向治疗也许比抗EGFR治疗更合适。

## 3 一些新的靶向治疗的预测/预后标志物

尽管目前*KRAS*基因突变状态可以用来筛选不适合抗EGFR治疗的患者,但如何从野生型*KRAS*患者中选择对抗EGFR治疗有效的患者仍是一个难题。而临床观察显示即使没有*KRAS*基因突变,大约40%-70%的患者也不能从抗EGFR抗体应用中获益。因此寻找合适的预测/预后标志物对靶向治疗至关重要。最近研究发现一些新的可能成为预测/预后标志物的分子。

**3.1 TOPK** 在2000年,Abe等<sup>[42]</sup>研究发现ERK/MAPK通路一个新的成员-T细胞来源蛋白激酶(T-cell-originated protein kinase, TOPK),也称为PDZ结合激酶。TOPK具有MAPKK样蛋白特性,涉及P38MAPK和JNK信号,可能具有细胞特异性<sup>[43]</sup>。其在高度增生的正常组织,胎儿组织和体外多种肿瘤中过度表达,而抑制TOPK能够引起乳腺和黑素瘤细胞系的凋亡<sup>[44]</sup>。

最近,Zlobec等<sup>[45]</sup>研究TOPK在有*KRAS*、*BRAF*基因改变的散发性、遗传性和转移性CRC患者中的预后和预测价值,发现在45例接受抗EGFR药物治疗的*KRAS*和*BRAF*野生型mCRC患者中,TOPK染色弥漫表达的患者具有显著不良的预后。此外,TOPK的表达似乎不随PTEN状态而改变,并且其在*KRAS*或*BRAF*野生型患者中的不利影响与这些分子的表达无关。这些结果提示在对抗EGFR药物有阳性反应的mCRC患者中,TOPK可能是一个有价值的预后不良指标。

**3.2 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)** 在结直肠癌中,已经证实LDH-5过度表达与转移风险的增加有显著关联,而高LDH血清水平则提示有更差的预后<sup>[46,47]</sup>。但LDH在接受抗血管生成治疗的患者中的作用还存在争议。

最近Scartozzi等<sup>[48]</sup>研究治疗前LDH水平作为接受以贝伐单抗为基础一线治疗的mCRC患者疗效的预测因子,结果发现220例mCRC患者(对照组接受单一化疗138例,实验组接受贝伐单抗联合化疗治疗82例),对照组高LDH水平和低LDH水平中位PFS分别为4.2 mo和8 mo( $P =$

0.0003),中位OS分别为19.6 mo和34.9 mo( $P = 0.0014$ )。贝伐单抗组高LDH和低LDH水平部分反应分别为14例(58%)和8例(14%)( $P = 0.0243$ ),中位PFS分别为7.3 mo和8.5 mo( $P = 0.2$ ),中位OS分别为22 mo和26.6 mo( $P = 0.7$ )。显示高LDH水平与更差的预后有关,而贝伐单抗也许能够改善高LDH水平组患者的临床结局。同时,反应率的提高提示LDH可能具有预测因子的作用。但确切的结论还需进一步的研究证实。

**3.3 CD133 肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)** 假设提出仅有部分肿瘤细胞与肿瘤发生,发展和化疗抵抗有关。CSC与正常干细胞有许多共同的特征,包括自我更新能力和稳态控制能力,因此,CSC具有维持肿瘤生长和产生更多异常分化祖细胞的潜能<sup>[49,50]</sup>。CD133,一种跨膜蛋白,已被一些研究小组用于分离结直肠癌中CSC,并在体内、体外实验中证实其与肿瘤生长和进展有关<sup>[51-53]</sup>。

最近Pohl等<sup>[54]</sup>研究假设*CD133*基因表达水平和种系变更能够预测接受5-Fu,奥沙利铂和贝伐单抗一线治疗的mCRC患者临床结局,对*CD133*基因表达水平和VEGF及VEGFR之间是否存在联系进行了研究,通过定量实时PCR检测54例mCRC患者肿瘤内*CD133*基因表达水平,并应用PCR-限制性片段长度多态性检测91例患者基因组DNA的3种*CD133*种系变更。结果显示与*CD133*低基因表达水平相比(7.76,  $RR = 38\%$ ,  $P = 0.003$ ),高基因表达水平(>7.76)具有显著提高的反应率( $RR = 86\%$ ),并独立于VEGF或VEGFR表达水平。*CD133*基因表达水平与VEGF和VEGFR mRNA水平密切相关[VEGFR-1( $P < 0.01$ )、-2和-3( $P < 0.05$ )]。这些结果提示CD133是接受以贝伐单抗为基础标准一线治疗的mCRC一个预测标志物。但这只是初步的研究数据,进一步的确认还需进行大规模的前瞻性研究。

**3.4 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)** 研究发现,分析胚系DNA遗传变异可能是预测mCRC患者接受化疗联合贝伐单抗治疗疗效的新方法。而SNPs则是遗传变异的代表,并且对于VEGF系统而言,SNPs同样也是相关生物标志物<sup>[55]</sup>。众所周知,VEGF系统对于血管生成十分重要,尤其是VEGF-A可能影响血管的结构和功能,包括化疗药物向肿瘤细胞的传递<sup>[56]</sup>。

新近,Hansen等<sup>[55]</sup>研究SNPs在VEGF系统中可能的预测价值。对218例接受贝伐单抗联合

化疗治疗的mCRC患者治疗前血液样本进行分析, 并对治疗效果进行评估。通过PCR分析出5种SNP位于*VEGF-A*基因, 1种在*VEGFR-1*基因, 3种位于*VEGFR-2*基因。结果显示: 在36%CC基因型、40%CA基因型和56%AA基因型患者中观察到客观疗效,  $P = 0.048$ 。而具有C等位基因(包括CC和CA基因型)的患者和具有纯合子A等位基因(AA)的患者反应率也有明显差异, 分别为39%和56%,  $P = 0.015$ 。剩余的SNPs与反应率没有关系。提示VEGFR-1 319 C/A SNP可能是接受贝伐单抗联合化疗治疗的mCRC患者一个潜在的预测指标。而具有A等位基因的患者似乎具有更高的反应率。但结果还需进一步得到确认。

#### 4 结论

分子靶向治疗是未来肿瘤治疗的趋势, 如何更合理的选择治疗方案和靶向治疗药物, 实现个体化治疗成为研究的焦点。*KRAS*突变状态作为对EGFR单抗产生抵抗的预测因子, 已经应用于mCRC的临床治疗中, 但这仅仅是一个开始, 寻找有效的预测/预后标志物对于肿瘤的靶向治疗至关重要。不久的将来将致力于通过确定肿瘤关键信号基因的突变状态来实现mCRC患者的个体化抗肿瘤治疗。

#### 5 参考文献

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300 [PMID: 20610543 DOI: 10.3322/caac.20073]
- Gallagher DJ, Kemeny N. Metastatic colorectal cancer: from improved survival to potential cure. *Oncology* 2010; 78: 237-248 [PMID: 20523084 DOI: 10.1159/000315730]
- Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358: 1160-1174 [PMID: 18337605 DOI: 10.1056/NEJMra0707704]
- Takahashi Y, Tucker SL, Kitadai Y, Koura AN, Bucana CD, Cleary KR, Ellis LM. Vessel counts and expression of vascular endothelial growth factor as prognostic factors in node-negative colon cancer. *Arch Surg* 1997; 132: 541-546 [PMID: 9161399 DOI: 10.1001/archsurg.1997.01430290087018]
- Ellis LM, Takahashi Y, Liu W, Shaheen RM. Vascular endothelial growth factor in human colon cancer: biology and therapeutic implications. *Oncologist* 2000; 5 Suppl 1: 11-15 [PMID: 10804085 DOI: 10.1634/theoncologist.5-suppl\_1-11]
- Fan F, Wey JS, McCarty MF, Belcheva A, Liu W, Bauer TW, Somcio RJ, Wu Y, Hooper A, Hicklin DJ, Ellis LM. Expression and function of vascular endothelial growth factor receptor-1 on human colorectal cancer cells. *Oncogene* 2005; 24: 2647-2653 [PMID: 15735759 DOI: 10.1038/sj.onc.1208246]
- Epstein RJ. VEGF signaling inhibitors: more pro-apoptotic than anti-angiogenic. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 443-452 [PMID: 17786538]
- Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019 [PMID: 18421054 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9930]
- Shin SJ, Hwang JW, Ahn JB, Rha SY, Roh JK, Chung HC. Circulating vascular endothelial growth factor receptor 2/pAkt-positive cells as a functional pharmacodynamic marker in metastatic colorectal cancers treated with antiangiogenic agent. *Invest New Drugs* 2013; 31: 1-13 [PMID: 22539090 DOI: 10.1007/s10637-012-9817-7]
- Zlobec I, Vuong T, Hayashi S, Haegert D, Tornillo L, Terracciano L, Lugli A, Jass J. A simple and reproducible scoring system for EGFR in colorectal cancer: application to prognosis and prediction of response to preoperative brachytherapy. *Br J Cancer* 2007; 96: 793-800 [PMID: 17311026]
- Personeni N, Fieuws S, Piessevaux H, De Hertogh G, De Schutter J, Biesmans B, De Roock W, Capoen A, Debiec-Rychter M, Van Laethem JL, Peeters M, Humblet Y, Van Cutsem E, Tejpar S. Clinical usefulness of EGFR gene copy number as a predictive marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab: a fluorescent in situ hybridization study. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5869-5876 [PMID: 18794099 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0449]
- Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, Buc E, Bachet JB, Lecomte T, Rougier P, Lievre 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 [PMID: 19884556 DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6796]
- Sartore-Bianchi A, Moroni M, Veronese S, Carnaghi C, Bajetta E, Luppi G, Sobrero A, Barone C, Cascinu S, Colucci G, Cortesi E, Nichelatti M, Gambacorta M, Siena S. Epidermal growth factor receptor gene copy number and clinical outcome of metastatic colorectal cancer treated with panitumumab. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3238-3245 [PMID: 17664472]
- 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 [PMID: 19738126 DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3744]
- Tabernero J, Cervantes A, Rivera F, Martinelli E, Rojo F, von Heydebreck A, Macarulla T, Rodriguez-Braun E, Eugenia Vega-Villegas M, Senger S, Ramos FJ, Roselló S, Celik I, Stroh C, Baselga J, Ciardiello F. Pharmacogenomic and pharmacoproteomic studies of cetuximab in metastatic colorectal cancer: biomarker analysis of a phase I dose-escalation study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1181-1189 [PMID: 20100964 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.6043]
- Deng Y, Kurland BF, Wang J, Bi J, Li W, Rao S, Lan P, Lin T, Lin E. High epidermal growth factor receptor expression in metastatic colorectal can-

#### ■同行评价

本文对转移性结直肠癌靶向治疗中的关键分子进行综述, 选题结合临床, 题目新颖, 综述全面, 论述客观, 体现当今本领域研究前沿及热点, 难点, 分析得当。



- cer lymph nodes may be more prognostic of poor survival than in primary tumor. *Am J Clin Oncol* 2009; 32: 245-252 [PMID: 19451802 DOI: 10.1097/COC.0b013e3181891326]
- 17 Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma: implications for a standardized scoring system. *Cancer* 2001; 92: 1331-1346 [PMID: 11571750]
  - 18 Perkins G, Lièvre A, Ramacci C, Méatchi T, de Reynies A, Emile JF, Boige V, Tomasic G, Bachet JB, Bibeau F, Bouché O, Penault-Llorca F, Merlin JL, Laurent-Puig P. Additional value of EGFR downstream signaling phosphoprotein expression to KRAS status for response to anti-EGFR antibodies in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010; 127: 1321-1331 [PMID: 20049837 DOI: 10.1002/ijc.25152]
  - 19 Bardelli A, Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1254-1261 [PMID: 20100961 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.6116]
  - 20 Baldus SE, Schaefer KL, Engers R, Hartleb D, Stoecklein NH, Gabbert HE. Prevalence and heterogeneity of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 790-799 [PMID: 20103678 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2446]
  - 21 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 [PMID: 19188670 DOI: 10.1200/JCO.2009.21.9170]
  - 22 De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, Kalogeras KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, Cappuzzo 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, Piesseaux 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 [PMID: 20619739 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70130-3]
  - 23 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 [PMID: 21163703 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70209-6]
  - 24 De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S, Lamba S, Arena S, Frattini M, Piesseaux 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 [PMID: 20978259 DOI: 10.1001/jama.2010.1535]
  - 25 Pratilas CA, Taylor BS, Ye Q, Viale A, Sander C, Solit DB, Rosen N. (V600E)BRAF is associated with disabled feedback inhibition of RAF-MEK signaling and elevated transcriptional output of the pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 4519-4524 [PMID: 19251651 DOI: 10.1073/pnas.0900780106]
  - 26 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 [PMID: 19001320 DOI: 10.1200/JCO.2008.18.0786]
  - 27 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 [PMID: 20008640 DOI: 10.1200/JCO.2009.23.3452]
  - 28 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 metastatic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1997-2009 [PMID: 20413299 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.03.036]
  - 29 Barault L, Charon-Barra C, Jooste V, de la Vega MF, Martin L, Roignot P, Rat P, Bouvier AM, Laurent-Puig P, Faivre J, Chapusot C, Piard F. Hypermethylator phenotype in sporadic colon cancer: study on a population-based series of 582 cases. *Cancer Res* 2008; 68: 8541-8546 [PMID: 18922929 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1171]
  - 30 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 [PMID: 18516290]
  - 31 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 [PMID: 19806185 DOI: 10.1371/journal.pone.0007287]
  - 32 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 [PMID: 19223544 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2466]
  - 33 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 [PMID: 19366826 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2961]

- 34 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 [PMID: 19237633 DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6544]
- 35 Goel A, Arnold CN, Niedzwiecki D, Carethers JM, Dowell JM, Wasserman L, Compton C, Mayer RJ, Bertagnolli MM, Boland CR. Frequent inactivation of PTEN by promoter hypermethylation in microsatellite instability-high sporadic colorectal cancers. *Cancer Res* 2004; 64: 3014-3021 [PMID: 15126336]
- 36 Loupakakis F, Pollina L, Stasi I, Ruzzo A, Scartozzi M, Santini D, Masi G, Graziano F, Cremolini C, Rulli E, Canestrari E, Funel N, Schiavon G, Petrini I, Magnani M, Tonini G, Campani D, Floriani I, Cascinu S, Falcone A. PTEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2622-2629 [PMID: 19398573 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.2796]
- 37 Fischel JL, Formento P, Milano G. Epidermal growth factor receptor double targeting by a tyrosine kinase inhibitor (Iressa) and a monoclonal antibody (Cetuximab). Impact on cell growth and molecular factors. *Br J Cancer* 2005; 92: 1063-1068 [PMID: 15756277]
- 38 Han SW, Hwang PG, Chung DH, Kim DW, Im SA, Kim YT, Kim TY, Heo DS, Bang YJ, Kim NK. Epidermal growth factor receptor (EGFR) downstream molecules as response predictive markers for gefitinib (Iressa, ZD1839) in chemotherapy-resistant non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2005; 113: 109-115 [PMID: 15386420]
- 39 Scartozzi M, Giampieri R, Maccaroni E, Mandolesi A, Biagetti S, Alfonsi S, Giustini L, Loretelli C, Faloppi L, Bittoni A, Bianconi M, Del Prete M, Bearzi I, Cascinu S. Phosphorylated AKT and MAPK expression in primary tumours and in corresponding metastases and clinical outcome in colorectal cancer patients receiving irinotecan-cetuximab. *J Transl Med* 2012; 10: 71 [PMID: 22490361 DOI: 10.1186/1479-5876-10-71]
- 40 Italiano A, Hostein I, Soubeyran I, Fabas T, Benchimol D, Evrard S, Gugenheim J, Becouarn Y, Brunet R, Fonck M, François E, Saint-Paul MC, Pedeutour F. KRAS and BRAF mutational status in primary colorectal tumors and related metastatic sites: biological and clinical implications. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1429-1434 [PMID: 20049644 DOI: 10.1245/s10434-009-0864-z]
- 41 Scartozzi M, Bearzi I, Berardi R, Mandolesi A, Fabris G, Cascinu S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR expression in related metastatic sites: implications for treatment with EGFR-targeted monoclonal antibodies. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4772-4778 [PMID: 15570078]
- 42 Abe Y, Matsumoto S, Kito K, Ueda N. Cloning and expression of a novel MAPKK-like protein kinase, lymphokine-activated killer T-cell-originated protein kinase, specifically expressed in the testis and activated lymphoid cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 21525-21531 [PMID: 10781613]
- 43 Matsumoto S, Abe Y, Fujibuchi T, Takeuchi T, Kito K, Ueda N, Shigemoto K, Gyo K. Characterization of a MAPKK-like protein kinase TOPK. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325: 997-1004 [PMID: 15541388]
- 44 Simons-Evelyn M, Bailey-Dell K, Toretsky JA, Ross DD, Fenton R, Kalvakolanu D, Rapoport AP. PBK/TOPK is a novel mitotic kinase which is upregulated in Burkitt's lymphoma and other highly proliferative malignant cells. *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27: 825-829 [PMID: 11783945]
- 45 Zlobec I, Molinari F, Kovac M, Bihl MP, Altermatt HJ, Diebold J, Frick H, Germer M, Horcic M, Montani M, Singer G, Yurtsever H, Zettl A, Terracciano L, Mazzucchelli L, Saletti P, Frattini M, Heinimann K, Lugli A. Prognostic and predictive value of TOPK stratified by KRAS and BRAF gene alterations in sporadic, hereditary and metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2010; 102: 151-161 [PMID: 19935791 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605452]
- 46 Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Simopoulos C, Polychronidis A, Sivridis E. Lactate dehydrogenase 5 (LDH5) relates to up-regulated hypoxia inducible factor pathway and metastasis in colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis* 2005; 22: 25-30 [PMID: 16132575]
- 47 Wu XZ, Ma F, Wang XL. Serological diagnostic factors for liver metastasis in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4084-4088 [PMID: 20731024]
- 48 Scartozzi M, Giampieri R, Maccaroni E, Del Prete M, Faloppi L, Bianconi M, Galizia E, Loretelli C, Belvedere L, Bittoni A, Cascinu S. Pre-treatment lactate dehydrogenase levels as predictor of efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2012; 106: 799-804 [PMID: 22315053 DOI: 10.1038/bjc.2012.17]
- 49 Ferrandina G, Petrillo M, Bonanno G, Scambia G. Targeting CD133 antigen in cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13: 823-837 [PMID: 19530986 DOI: 10.1517/14728220903005616]
- 50 Pohl A, Lurje G, Kahn M, Lenz HJ. Stem cells in colon cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2008; 7: 92-98 [PMID: 18501067 DOI: 10.3816/CCC.2008.n.012]
- 51 O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007; 445: 106-110 [PMID: 17122772]
- 52 Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007; 445: 111-115 [PMID: 17122771]
- 53 Puglisi MA, Sgambato A, Saulnier N, Rafanelli F, Barba M, Boninsegna A, Piscaglia AC, Lauritano C, Novi ML, Barbaro F, Rinninella E, Campanale C, Giuliente F, Nuzzo G, Alfieri S, Doglietto GB, Cittadini A, Gasbarrini A. Isolation and characterization of CD133+ cell population within human primary and metastatic colon cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13 Suppl 1: 55-62 [PMID: 19530513]
- 54 Pohl A, El-Khoueiry A, Yang D, Zhang W, Lurje G, Ning Y, Winder T, Hu-Lieskoven S, Iqbal S, Danenberg KD, Kahn M, Teo JL, Shriki J, Stebbing J, Lenz HJ. Pharmacogenetic profiling of CD133 is associated with response rate (RR) and progression-free survival (PFS) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with bevacizumab-based chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 2013; 13: 173-180 [PMID: 22231565 DOI: 10.1038/tpj.2011.61]



- 55 Hansen TF, Christensen Rd, Andersen RF, Garm Spindler KL, Johnsson A, Jakobsen A. The predictive value of single nucleotide polymorphisms in the VEGF system to the efficacy of first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: results from the Nordic ACT trial. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 715-720 [PMID: 22139032 DOI: 10.1007/s00384-011-1382-6]
- 56 Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58-62 [PMID: 15637262]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

**本刊讯** 依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、计算和分析,以及学科专家评审,《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下,期刊学术水平稳步提升,编校质量稳定,再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此,向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者,表示衷心的感谢!(《世界华人消化杂志》编辑部)。



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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

