

## 晚期结直肠癌抗表皮生长因子受体 靶向治疗生物标志物

孙 昭, 白春梅

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院肿瘤内科, 北京 100730

通信作者: 白春梅 电话: 010-65296879, 电子邮件: baichunmei1964@yahoo.com.cn

【关键词】结直肠癌; 表皮生长因子受体; 单克隆抗体; 生物学标志物

【中图分类号】R735.3 【文献标志码】A 【文章编号】1674-9081(2010)02-0201-05

结直肠癌为临床常见恶性肿瘤之一, 在西方国家位列肿瘤死亡率的第2位, 在我国位列第4位。分子靶向治疗是结直肠癌除外科手术、放疗和化疗之外的一种新的治疗手段, 针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)胞外区的单克隆抗体和小分子酪氨酸激酶抑制剂已用于很多种实体瘤的治疗。EGFR是人类表皮生长因子受体酪氨酸激酶受体家族的成员, 在肿瘤生长、增殖、血管新生、侵袭转移过程中EGFR的激活都是非常关键的步骤, 目前EGFR已经成为肿瘤靶向治疗的重要靶点。研究表明EGFR过表达的肿瘤预后较差。表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)或其他配体和EGFR结合后通过多个渠道启动有丝分裂信号, 包括RAS-RAF-MAPK、PI3K、Akt和蛋白激酶C等。已经有3个抗EGFR的单克隆抗体应用于临床, 西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)和尼妥珠单抗(nimotuzumab)<sup>[1]</sup>。西妥昔单抗是第一个被批准应用于临床治疗晚期结直肠癌的单克隆抗体, 它是一个人鼠嵌合的单克隆抗体; 帕尼单抗是一个完全人源化的单克隆抗体, 帕尼单抗比西妥昔单抗的免疫原性低。这两个药物单独或者联合化疗治疗晚期结直肠癌的安全性和有效性已经被大规模的临床试验验证, 单独治疗化疗耐药的EGFR过表达晚期结直肠癌反应率大约为10%<sup>[2-3]</sup>。尼妥珠单抗治疗结直肠癌临床数据较少。分子靶向治疗药物的出现为复发转移性结直肠癌患者的治疗带来新的前景, 深入研究与分子靶向治疗药物疗效相关的分子标志物、个体化治疗, 不仅可提高治疗有效率,

延长患者的生存期、改善生活质量, 同时不会增加治疗相关毒性, 可减少不必要的医疗费用。

本文对晚期结直肠癌抗EGFR单克隆抗体靶向治疗生物标志物进行综述。

### EGFR 信号通路下游的 信号分子突变

免疫组化法检测表明, 石蜡切片中肿瘤组织EGFR蛋白的表达与抗EGFR单克隆抗体治疗晚期结直肠癌的反应性无明显相关, 不是预测抗EGFR单克隆抗体治疗晚期结直肠癌的生物标志物<sup>[1]</sup>。最近研究发现许多肿瘤由于EGFR信号通路下游某些信号分子突变, 可使信号通路持续活化刺激肿瘤生长。RAS-MAPK和PI3K信号通路在肿瘤发生中起着重要作用, 直接调控细胞的增殖、分化和凋亡。K-ras是一个癌基因家族, 其成员包括K-ras、H-ras和N-ras等, 编码GDP和GTP结合蛋白RAS, 在被GTP结合并激活后, RAS募集另外一个癌基因raf, RAF磷酸化MAP2K-1和MAP2K-2, 启动MAPK信号途径, 最终导致蛋白表达, 这个信号途径在细胞增殖、分化、存活中起着重要作用<sup>[4-5]</sup>。癌基因PIK3CA编码p110蛋白的亚基PI3K, 也可以通过和RAS蛋白的互联作用被激活。所以无论EGFR是否活化或者是否被药物阻断, KRAS、BRAF或者PIK3CA突变都可以导致RAS、MAPK或者PI3K信号途径的下游处于持续的活化状态, 导致大量的癌基因转录, 比如MYC、CREB和NF-Kb<sup>[4]</sup>。

## K-ras 突变

K-ras 突变是目前研究最多的与 EGFR 靶向治疗预后相关的分子生物标志物, 并且被认为在抗 EGFR 单克隆抗体治疗晚期结直肠癌的预后分析中是一个独立的因素<sup>[6]</sup>。NCIC CO. 17 是由加拿大国立癌症研究所临床试验组 (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, NCIC CTG) 和澳大利亚胃肠试验组织 (Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, AGITG) 组织的国际 III 期临床研究, 该研究是随机、开放、对照大样本研究<sup>[7]</sup>。NCIC CO. 17 研究的主要目的是探讨西妥昔单抗对化疗失败而不再接受化疗的晚期大肠癌患者的疗效。Karapetis 等<sup>[8]</sup>对 NCIC CO. 17 研究中 K-ras 基因突变状态与西妥昔单抗对总生存期 (overall survival, OS)、无进展生存期 (progression free survival, PFS) 的影响进行了相关性分析, 同时对单纯接受最佳支持治疗患者的 K-ras 基因突变对 OS、PFS 的影响进行研究。入组患者 572 例, 394 例进行 K-ras 检测, 两组均衡; K-ras 突变型患者和 K-ras 野生型患者临床特点基本相似, 包括美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分, 以及多因素分析中的其他变量。K-ras 基因突变患者的临床特点与全部患者也是相似的。结果显示: 在接受 K-ras 基因突变检测的患者肿瘤组织标本中, K-ras 基因突变发生率为 42.3%, 表现为 K-ras 基因外显子 2 中至少有 1 个突变, 以 G12D (35.7%)、G12V (28.1%)、G13D (11.7%)、G12S (9.9%)、G12A (6.4%)、G12C (5.3%) 多见。西妥昔单抗的疗效与 K-ras 基因突变状态显著相关 (K-ras 基因突变状态与 OS 的相互作用分析结果为  $P=0.01$ , 与 PFS 的相互作用分析结果为  $P<0.001$ )。在 K-ras 野生型患者中, 与单纯支持治疗相比, 使用西妥昔单抗治疗可显著改善 OS (中位生存期为 9.5 个月比 4.8 个月, 死亡风险比为 0.55; 95% CI 为 0.41 ~ 0.74,  $P<0.001$ ), PFS (中位 PFS 为 3.7 个月比 1.9 个月; 病情进展或死亡的风险比为 0.40; 95% CI 为 0.30 ~ 0.54;  $P<0.001$ )。在 K-ras 基因突变型患者中, 西妥昔单抗治疗组和单纯支持治疗组的 OS (中位生存期 4.5 个月比 4.6 个月, 死亡风险比 0.98;  $P=0.89$ ) 或 PFS (中位 PFS 均为 1.8 个月, 风险比为 0.99;  $P=0.96$ ) 无显著差异。在单纯接受最佳支持治疗的患者组中, K-ras 基因的突变状态与 OS 无显著相关性 (死亡风险比为

1.01,  $P=0.97$ )。因此, K-ras 基因突变的结直肠癌患者不能从西妥昔单抗的治疗中获益, 而 K-ras 野生型患者确实可以从西妥昔单抗治疗中获益。K-ras 基因的突变状态对单纯接受最佳支持治疗患者的生存期没有影响。

2008 年在美国临床肿瘤协会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 会议上, K-ras 基因突变的研究是大肠癌领域的研究热点。Bokemeyer 等<sup>[9]</sup>报告的随机 II 期 OPUS 试验回顾性分析, 探讨了西妥昔单抗联合 FOLFOX 方案一线治疗中 K-ras 基因突变与疗效的关系。337 例 EGFR 表达阳性的转移性结直肠癌初治患者中, 233 例检测 K-ras 基因, 其中 134 例 (58%) 为野生型, 99 例 (42%) 为突变型。野生型患者西妥昔单抗联合 FOLFOX 有效率和 PFS 分别为 61% 和 7.7 个月, 单用 FOLFOX 方案分别为 37% ( $P=0.011$ ) 和 7.2 个月 ( $P=0.016$ ); K-ras 基因突变患者西妥昔单抗联合 FOLFOX 有效率和 PFS 分别为 33% 和 5.5 个月, 单用 FOLFOX 方案分别为 49% ( $P=0.106$ ) 和 8.6 个月 ( $P=0.0192$ )。该研究显示对 K-ras 野生型患者一线西妥昔单抗联合 FOLFOX 治疗能获得良好的疗效, 而 K-ras 突变患者加用西妥昔单抗治疗未见获益。Van Cutsem 等<sup>[10]</sup>对已完成的 CRYSTAL 研究进行深入的回顾性分析, 探讨西妥昔单抗联合 FOLFIRI 一线治疗中 K-ras 基因突变与疗效的关系。1198 例 EGFR 表达阳性的转移性结直肠癌患者中 540 例检测了 K-ras 基因, 其中 348 例 (64.4%) 为野生型, 192 例 (35.6%) 为突变型。野生型患者西妥昔单抗联合 FOLFIRI 有效率和 PFS 分别为 59% 和 9.9 个月, 单用 FOLFIRI 方案分别为 43% ( $P=0.0025$ ) 和 8.7 个月 ( $P=0.017$ ); K-ras 基因突变患者西妥昔单抗联合 FOLFIRI 有效率和 PFS 分别为 36% 和 7.6 个月, 单用 FOLFIRI 方案分别为 40% ( $P=0.46$ ) 和 8.1 个月 ( $P=0.47$ )。因此, 对野生型患者一线西妥昔单抗联合 FOLFIRI 治疗获得良好的疗效, 疾病进展危险性下降 32%。

国内西妥昔单抗治疗结直肠癌的临床研究也有类似的结果。蒲兴祥等<sup>[11]</sup>用含西妥昔单抗的化疗方案治疗晚期结直肠癌, 88 例患者中 44 例进行 K-ras 检测, 45% (20 例) 有 KRAS 突变。突变型和野生型 K-ras 患者中位 PFS 分别为 7.0 和 18.6 周, 差异有统计学意义, 中位 OS 分别为 15.2 和 17.3 个月,

差异无统计学意义。庄荣源等<sup>[12]</sup>发现在西妥昔单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌的 27 例患者中, 12 例为 K-ras 突变型患者; K-ras 野生型患者 PFS 为 8 个月, 中位 PFS 为 4 个月。

显然国际和国内临床研究均表明, 只有 K-ras 野生型晚期转移性结直肠癌患者或西妥昔单抗单药治疗化疗失败而不再接受化疗的晚期大肠癌患者可从西妥昔单抗联合化疗一线治疗中获益。K-ras 基因状态检测有助于确定西妥昔单抗的疗效, K-RAS 是第 1 个可以预测晚期转移性结直肠癌患者将从靶向治疗药物西妥昔单抗中获益的生物标志物, 为个体化治疗方案的确定提供理论依据。2009 年美国国家综合癌症网 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 结直肠癌指南中建议 K-ras 野生型晚期转移性结直肠癌患者一线治疗可以选择西妥昔单抗联合化疗。

#### B-raf 突变

B-raf 突变在结直肠癌中比较少见, 大约为 15%。K-ras 和 B-raf 突变在结直肠癌中经常是独立存在的。De Roock 等<sup>[13]</sup>在 1022 例西妥昔单抗联合化疗治疗结直肠癌患者的研究中, 对 761 例检测了 B-raf, 36 例为突变型, 占 4.7%; 644 例检测了 N-ras, 17 例为突变型, 占 2.6%。K-ras 野生型患者中 B-raf 突变和 N-ras 突变的患者对治疗的反应率较低, B-raf 突变型患者治疗反应率是 8.3%, 而 B-raf 野生型患者反应率是 38%, N-ras 突变型患者的反应率是 7.7%, 野生型是 38.1%。Di Nicolantonio 等<sup>[14]</sup>研究发现 79 例 K-ras 野生型结直肠癌患者中 11 例有 B-raf 突变, 这 11 例患者对西妥昔单抗或帕尼单抗的治疗没有反应, 而且 PFS 和 OS 明显比 BRAF 野生型患者短。

2010 年 NCCN 结直肠癌指南中建议 K-ras 和 B-raf 野生型晚期转移性结直肠癌患者一线治疗可以选择抗 EGFR 单抗联合化疗。

#### PIK3CA 突变

在结直肠癌患者中 PIK3CA 突变率大约为 20%, 与 KRAS 或者 BRAF 突变常同时存在。De Roock 等<sup>[13]</sup>检测了 743 例患者的 PIK3CA, 其中 108 例为突变型, 占 14.5%; PIK3CA 外显子 9 突变没有意义, 而外显子 20 突变的患者和野生型比较, 西妥昔单抗治疗效果较差, 突变型患者反应率是 0%, 而野生型是 36.8%, 突变型患者中位 PFS 是 11.5 周, 而野生型患者 PFS 是 24 周。Sartore-Bianchi 等<sup>[15]</sup>观察到

PIK3CA 突变型患者占结直肠癌患者的 13.6%, PIK3CA 突变与西妥昔单抗或者帕尼单抗耐药相关, PIK3CA 突变患者对治疗的反应率是 0; KRAS 野生型患者中 PIK3CA 突变患者的 PFS 更短 ( $P = 0.0035$ )。

#### PTEN 突变

PTEN 是调节 PI3K-Akt 信号途径的抑癌基因, PTEN 丢失或者失活使患者对 EGFR 靶向治疗没有反应。一般结直肠癌患者中 60% ~ 100% PTEN 表达正常。Perrone 等<sup>[16]</sup>发现 30 例结直肠癌患者中有 3 例 PTEN 缺失 (10%), 缺失者对西妥昔单抗治疗没有反应, 其中 1 例疾病进展 (progressive disease, PD), 2 例疾病稳定 (stable disease, SD)。Razis 等<sup>[17]</sup>报道 PTEN 蛋白表达正常的患者使用西妥昔单抗的治疗疗效更好, PTEN 正常患者治疗的反应率是 42%, PTEN 缺失患者治疗反应率是 13%, PTEN 正常患者疾病进展时间 (time to progression, TTP) 为 7.41 个月, PTEN 缺失患者 TTP 为 5.28 个月。

### EGFR 基因状态

用免疫组化方法检测结直肠癌患者 EGFR 的表达与抗 EGFR 单抗治疗晚期结直肠癌的疗效无明显相关。但 Shia 等<sup>[18]</sup>认为这可能是由于技术方面的原因造成, 如免疫组化方法不同, 或者抗 EGFR 的抗体不同, 以及处理肿瘤组织方法不同等。免疫组化是一个半定量的方法, 缺乏一个定量的评分系统, 其结果明显受到观察者主观因素的影响。此外, 肿瘤原发灶和转移灶的 EGFR 的表达是有差异的<sup>[19]</sup>。EGFR 状态和 EGFR 基因拷贝数和抗 EGFR 治疗的预后相关。

#### EGFR 亲和性

Francoual 等<sup>[20]</sup>使用 1 种特殊的配体结合分析方法发现很多肿瘤既有低亲和力的 EGFR, 也有高亲和力的 EGFR: 82 个肿瘤样品中 62 个仅仅有高亲和力的结合位点 (中位分离常数是 0.75 nmol/L), 18 个肿瘤样品同时有低亲和力和高亲和力位点。免疫组化的方法不能区别低和高亲和力 EGFR, 这可能是 EGFR 免疫组化染色与 EGFR 靶向治疗疗效无关的原因。

#### EGFR 基因拷贝数

EGFR 基因拷贝数可以用荧光原位杂交 (fluores-

cence in situ hybridization, FISH) 或者原位杂交的方法检测, 部分结直肠癌患者 EGFR 基因拷贝数增加, Moroni 等<sup>[21]</sup>对应用西妥昔单抗或帕尼单抗治疗晚期结直肠癌患者采用 FISH 法检测 EGFR 基因拷贝数, 发现治疗有效的 9 例患者中 8 例 EGFR 拷贝数增加, 21 例无效的患者中只有 1 例 EGFR 基因拷贝数增加。Personeni 等<sup>[22]</sup>用 FISH 法检测 87 例接受西妥昔单抗治疗的晚期结直肠癌患者的 EGFR 拷贝数, 发现 EGFR 基因拷贝数增加与西妥昔单抗治疗的反应性呈正相关, 并且发现 EGFR 拷贝数对预测西妥昔单抗治疗的反应性是独立于 KRAS 突变的一个因素。但是当用 PCR 方法确定 EGFR 基因拷贝数时, 所得到的基因拷贝数量和帕尼单抗或者西妥昔单抗治疗的反应性无关。Lenz 等<sup>[23]</sup>用 PCR 法检测 34 例患者的 EGFR 拷贝数, 发现 EGFR 拷贝数与 PFS 无关, 这可能是由于在 DNA 提取的过程中肿瘤 DNA 被正常细胞 DNA 稀释的缘故, PCR 的方法也不够准确。

### 过表达其他 EGFR 配体

EGF 是 EGFR 的天然配体, 但 EGFR 还有其他配体, 如表皮调节素 (epiregulin) 和双向蛋白 (amphiregulin)。这些配体的过表达也可以促进肿瘤的生长。Khambata-Ford 等<sup>[24]</sup>在 110 例应用西妥昔单抗单治疗的晚期结直肠癌患者中检测表皮调节素和双向蛋白的 mRNA 水平, 表皮调节素和双向蛋白 mRNA 水平高的患者对西妥昔单抗治疗的反应性较好, 表皮调节素 mRNA 水平高的患者中位 PFS 为 103.5 d, 而表皮调节素 mRNA 水平低的患者中位 PFS 为 57 d; 双向蛋白 mRNA 水平高的患者中位 PFS 为 115.5 d, 而 mRNA 水平低的患者中位 PFS 为 57 d。Jacobs 等<sup>[25]</sup>检测西妥昔单抗联合化疗的 220 例患者表皮调节素和双向蛋白的基因表达水平, K-ras 野生型中高表达表皮调节素和双向蛋白的患者对治疗的反应率更高, PFS 和 OS 也 longer。K-ras 野生型表皮调节素高表达患者的 OS 是 65 周, 低表达患者的 OS 是 31 周。

### 其他可能的生物标志物

除了上述可以预测抗 EGFR 单克隆抗体疗效的分子生物标志物, 其他分子生物学标志物正在研究

中, 可能对预测抗 EGFR 单克隆抗体疗效也有意义, 如 IL-8、TP53、核因子  $\kappa$ B (nuclear factor-Kappa B, NF- $\kappa$ B)、环氧酶-2、血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial cell growth factor, VEGF) 等, 但是目前对这些标志物的研究还没有定论。

### 参考文献

- [1] Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101:1308-1324.
- [2] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351:337-345.
- [3] Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, et al. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19:92-98.
- [4] McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773:1263-1284.
- [5] McCubrey JA, Steelman LS, Abrams SL, et al. Roles of the RAF/MEK/ERK and PI3K/PTEN/AKT pathways in malignant transformation and drug resistance [J]. *Adv Enzyme Regul*, 2006, 46:249-279.
- [6] Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26:374-379.
- [7] Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357:2040-2048.
- [8] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359:1757-1765.
- [9] Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. K-RAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer with FOLFOX with or without cetuximab: the OPUS experience (abstract) [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26:178s.
- [10] Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal

- cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360:1408-1417.
- [11] 蒲兴祥, 邓艳红, 徐菲, 等. KRAS 突变对晚期结直肠癌 C225 联合化疗疗效的影响 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2008, 12:594-597.
- [12] 庄荣源, 刘天舒, 周宇红, 等. 西妥昔单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌疗效与 KRAS 状态的关系 [J]. *中国癌症杂志*, 2009, 19:943-946.
- [13] De Roock W, Piesseaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19:508-515.
- [14] Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. A wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26:5705-5712.
- [15] Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, et al. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies [J]. *Cancer Res*, 2009, 69:1851-1857.
- [16] Perrone F, Lampis A, Orsenigo M, et al. PI3KCA/PTEN deregulation contributes to impaired responses to cetuximab in metastatic colorectal cancer patients [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20:84-90.
- [17] Razis E, Briasoulis E, Vrettou E, et al. Potential value of PTEN in predicting cetuximab response in colorectal cancer: an exploratory study [J]. *BMC Cancer*, 2008, 8:234.
- [18] Shia J, Klimstra DS, Li AR, et al. Epidermal growth factor receptor expression and gene amplification in colorectal carcinoma: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study [J]. *Mod Pathol*, 2005, 18: 1350-1356.
- [19] Scartozzi M, Bearzi I, Berardi R, et al. 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]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 4772-4778.
- [20] Francoual M, Etienne-Grimaldi MC, Formento JL, et al. EGFR in colorectal cancer: more than a simple receptor [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17:962-967.
- [21] Moroni M, Veronese S, Benvenuti S, et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6:279-286.
- [22] Personeni N, Fieuws S, Piesseaux H, et al. Clinical usefulness of EGFR gene copy number as a predictive marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab: a fluorescent in situ hybridization study [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14:5869-5876.
- [23] Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, et al. Multi-center phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 4914-4921.
- [24] Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 3230-3237.
- [25] Jacobs B, De Roock W, Piesseaux H, et al. Amphiregulin and epiregulin mRNA expression in primary tumors predicts outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27:5068-5074.

(收稿日期: 2010-08-23)