

## 结直肠癌靶向治疗的现状与未来

陈淑珍

陈淑珍, 中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所 北京市 100050

陈淑珍, 教授, 主要从事抗肿瘤药物药理学及其分子作用机制的研究以及生物技术药物的研发。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81373437, 81321004.

作者贡献分布: 本文由陈淑珍完成。

通讯作者: 陈淑珍, 教授, 100050, 北京市东城区天坛西里1号, 中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所。  
bjcsz@imb.pumc.edu.cn  
电话: 010-63166305

收稿日期: 2016-05-28  
修回日期: 2016-07-29  
接受日期: 2016-08-07  
在线出版日期: 2017-02-08

### Targeted therapies for colorectal cancer: Current status and future perspectives

Shu-Zhen Chen

Shu-Zhen Chen, Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81373437 and 81321004.

Correspondence to: Shu-Zhen Chen, Professor, Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, 1 Tiantan Xili, Dongcheng District, Beijing 100050, China. bjcsz@imb.pumc.edu.cn

Received: 2016-05-28  
Revised: 2016-07-29  
Accepted: 2016-08-07  
Published online: 2017-02-08

### Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a common malignant tumor of the digestive system. At present, traditional chemotherapy is often combined with targeted drugs to treat patients with metastatic colon cancer, in order to increase the response rate, prolong the progression free survival and overall survival, and improve the quality of life of patients. In this paper, we describe the molecular targets for targeted therapy of CRC and their distribution in CRC, which include vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor receptor, cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase, receptor tyrosine kinase, PD-1/PD-L1, RAS, BRAF and so on. In addition, we review current targeted therapies for CRC, including antibody drugs, small molecule targeted drugs, fusion proteins, immune therapy and so on. This paper will provide a reference for individualized treatment of CRC.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Targeted therapy; Vascular endothelial growth factor; Epithelial growth factor receptor; Immunotherapy

Chen SZ. Targeted therapies for colorectal cancer: Current status and future perspectives. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(4): 307-315 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/307.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.307>

### 摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统常见的恶性肿瘤。目前主要采用传统化疗

### ■背景资料

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统常见的肿瘤,是肿瘤患者死亡的主要原因之一。其治疗方式主要是手术、化疗、放疗,其中有一部分患者发现时已经不能手术。因此,化疗仍然是CRC治疗不可缺少的手段。一般传统化疗药物选择性低、不良反应大,而靶向治疗具有相对高的选择性和不良反应小,与传统化疗联用能够延长患者的生存期,提高生活质量,因此,靶向治疗已经成为CRC治疗的研究热点。

### ■同行评议者

冯继红, 副教授, 医学博士, 遵义医学院附属医院肿瘤医院; 刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 周晓武, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普外科

# 研究前沿

CRC的靶向治疗药物包括抗体、小分子靶向药物、融合蛋白、免疫治疗靶向药物等, 这些治疗药物的应用都需要进行特定基因的检测, 尤其是针对表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的靶向药物治疗除了检测EGFR的表达外, 还需要监测KRAS的突变情况, 从而使患者获益。靶向治疗是CRC个体化治疗的前提和基础。

与靶向药物联合来治疗转移性CRC患者, 提高肿瘤对药物的反应率, 延长患者的无病生存期和总生存期, 改善患者生活质量。本文对血管内皮生长因子、表皮生长因子受体、环氧合酶-2、基质金属蛋白酶、受体酪氨酸激酶、PD-1/PD-L1、RAS、BRAF等CRC靶向治疗的相关分子靶点进行了阐述, 并说明了他们在CRC的分布情况; 同时, 也对CRC靶向治疗的现状进行了描述, 包括抗体药物、小分子靶向药物、融合蛋白、免疫治疗等。本文将为CRC的个体化精准治疗提供参考。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 靶向治疗; 血管内皮生长因子; 表皮生长因子受体; 免疫治疗

**核心提要:** 靶向治疗是结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者治愈的一个新策略, 包括抗体药物、小分子靶向药物、融合蛋白、免疫治疗等。目前, 首个用于CRC靶向治疗的药物为贝伐单抗, 多种针对CRC的分子靶点药物也正在临床试验中。

陈淑珍. 结直肠癌靶向治疗的现状与未来. 世界华人消化杂志 2017; 25(4): 307-315 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/307.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i4.307>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)又名大肠癌, 是消化系统常见的恶性肿瘤, 世界范围内每年约有1200000例新发病例, 是美国癌症相关死亡的第三大死因, 已经给世界人民带来沉重的经济和精神负担<sup>[1]</sup>。随着我国人民生活水平的提高以及环境因素的影响, 我国CRC的发病率也呈现上升趋势<sup>[2]</sup>。目前, CRC的治疗主要为手术、化疗、放疗, 大约75%的CRC患者在早期阶段(Stage I -III)被确诊, 可以实行手术或/和化疗, 还有一部分患者确诊时已经处于不能手术的晚期阶段, 只能接受化疗或放疗。化疗仍然是CRC不可缺少的治疗手段<sup>[3]</sup>。随着分子生物学以及细胞生物学的发展, 肿瘤的靶向治疗已经成为肿瘤化疗研究的热点。目前主要采用传统化疗与靶向药物联合来治疗CRC患者, 提高肿瘤对药物的反应率(response rate, RR), 延

长患者的无病生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS), 改善患者生活质量。

## 1 CRC靶向治疗的相关靶点

肿瘤靶向治疗是针对肿瘤特异性靶点的治疗方法, 即在分子水平上, 针对已经明确的肿瘤生物标志物(如肿瘤细胞中过度表达或特有的蛋白分子、基因片段)来设计的相应抗肿瘤药物, 这类药物能够特异性地选择肿瘤细胞, 降低了传统化疗的无选择性和不良反应<sup>[4]</sup>。目前已经发现的用来治疗CRC生物分子靶点包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)、环氧合酶(cyclooxygenase, COX)-2、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)、PD-1/PD-L1、BRAF、RAS等, 下面将对这些靶点及其在CRC中的分布进行介绍。

**1.1 VEGF-A及其在CRC的表达分布** VEGF家族包含VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D, 其中VEGF-A已经成为肿瘤靶向治疗的靶点, 因此, 我们重点讨论VEGF-A。VEGF-A又称血管渗透因子, 是VEGF家族的主要成员, 是一种强烈的血管形成因子, 能够刺激血管内皮细胞增殖、成活和血管成熟。VEGF-A基因位于染色体6p21.3, 可以进行选择性的剪接, 产生氨基酸长度为121、165、189、206 4种形式(VEGF121、VEGF165、VEGF189、VEGF206)<sup>[5]</sup>。VEGF-A通过与其受体结合产生活性, 其受体为VEGF受体1(VEGF receptor 1, VEGFR-1)和VEGF受体2(VEGF receptor 2, VEGFR-2)。VEGF-A主要通过与VEGFR-2结合产生血管内皮活化作用, 而与VEGFR-1的结合产生的作用目前还存在争论<sup>[6]</sup>。大量的临床病理研究<sup>[5]</sup>表明, VEGF-A在40%-60%的CRC患者中存在过表达, 因而表明CRC患者瘤内血管密度很高。这种在CRC高水平表达的现象为靶向VEGF-A治疗肿瘤提供了依据。

**1.2 EGFR及其在CRC的表达分布** EGFR家族是一组RTK, 由4个成员组成, 即ERBB1/EGFR、ERBB2(HER2/neu)、ERBB3(HER3)、ERBB4, 他们介导细胞增殖、细胞存活、移行和分化。

他们的结构包含细胞膜外配体结合区、跨膜区以及胞浆酪氨酸激酶活性区,平时以单体形式存在,不具有酶活性,而是通过与他们自身配体结合后,形成同源或异源二聚体,将细胞外信号翻译成细胞内活动,激活RTK<sup>[7]</sup>.

EGFR是分子量170 kDa的跨膜糖蛋白,胞浆内的酪氨酸残基可以自身磷酸化,引起多条信号通路活化,EGFR活化的两条主要信号通路为丝裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路 and 磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)通路,这些通路能够导致转录因子活化,从而影响细胞反应,包括细胞增殖、移行、分化和凋亡,而且转录上调、蛋白降解减弱、或者基因扩增均与EGFR表达相关<sup>[8,9]</sup>. EGFR在CRC组织中的表达明显高于正常组织标本<sup>[10]</sup>,在60%-80%的CRC患者中高表达<sup>[11,12]</sup>,而且,这种表达与患者的预后有关. 综上,EGFR可以作为CRC靶向治疗的靶点.

**1.3 COX-2及其在CRC的表达和分布** COX是催化花生四烯酸转化为前列腺素的限速酶,包含COX-1和COX-2 2种同工酶,COX-1在机体多种细胞中组成性表达,而COX-2是一种诱导型酶,在细胞因子、生长因子、肿瘤促进因子等不同刺激因素下能够上调<sup>[13]</sup>. COX-2参与炎症、伤口愈合以及肿瘤的形成. 据报道,COX-2在许多肿瘤中组成性的过表达,COX-2在CRC组织中的表达高于正常结肠黏膜<sup>[14]</sup>. 与正常结肠黏膜中COX-2蛋白或mRNA不表达或低表达相比,85%-95%CRC样本以及40%-50%腺癌中可以检测到COX-2水平升高,86%CRC以及43%腺癌中可以检测到COX-2 mRNA水平升高<sup>[15]</sup>. 免疫组织化学结果表明,COX-2在大多数CRC组织中呈阳性,而正常结肠组织呈阴性表达,而且COX-2的免疫染色结果与组织病理特征不存在具有统计学意义的相关性<sup>[16]</sup>. 因此,COX-2可能作为CRC治疗的靶点.

**1.4 MMPs与CRC** MMPs家族包含20多个锌依赖性内肽酶,负责细胞外基质成分、生长因子、受体、细胞与细胞间的黏附分子以及其他蛋白酶的降解和脱落,参与伤口愈合、血管形成、肿瘤进展和转移等细胞处理过程<sup>[17]</sup>. 根据氨基酸序列、结构域的结构以及底物的特异性,MMP家族被分为6个亚家族:胶原酶

(MMP-1、MMP-8、MMP-13、MMP-18)、明胶酶(MMP-2、MMP-9)、基质降解酶(MMP-3、MMP-10)、基质溶解酶(MMP-7、MMP-26)、膜型MMPs(MMP-14、MMP-15、MMP-16、MMP-24、MMP-17、MMP-25)、其他MMPs(MMP-12、MMP-19、MMP-20、MMP-21、MMP-23、MMP-27、MMP-28)<sup>[18]</sup>. MMP-1、-2、-7、-9、和-13的表达水平与肿瘤的预后相关.

MMP-1和MMP-13均属于胶原酶. MMP-1能够降解细胞外基质,特异性靶向I、II和III型胶原. 在CRC中,MMP-1的表达与CRC的不同阶段和不良预后相关. MMP-1在原发和转移CRC患者中的表达存在明显不同,具有淋巴结参与的原发瘤MMP-1表达非常强烈,而远处转移肿瘤中MMP-1的表达水平降低,同步转移瘤中也观察不到MMP-1的过表达. MMP-1的表达可能在肿瘤侵袭的起始阶段发挥重要作用<sup>[19,20]</sup>. MMP-13和MMP-1具有结构同源性,主要降解II型胶原,在CRC患者的肿瘤生物学行为以及预后临床评价方面是一个有意义的指标,在肿瘤进展过程中发挥重要作用<sup>[21]</sup>.

MMP-2和MMP-9均属于明胶酶. MMP-2在肿瘤的侵袭过程中发挥重要作用,MMP-2的合成和分泌是通过刺激产生的,刺激因素包括细胞因子、肿瘤侵袭、血栓形成、炎症等. 在CRC患者,MMP-2的表达与肿瘤微血管形成和凋亡耐受相关,改变细胞黏附而增加肿瘤细胞的侵袭和转移. 因此,MMP-2在CRC过表达预示该患者预后不良,OS和PFS较短<sup>[22]</sup>. MMP-9以92 kDa原酶形式分泌,活化后降解IV型胶原和使胶原分子变性,从而降解基底膜,成为肿瘤侵袭转移的第一步. MMP-9在CRC肿瘤细胞中的表达是增加的,但表达量与肿瘤细胞的分化程度相关,中度和低度分化的肿瘤MMP-9表达量较高,而高度分化的肿瘤表达量相对低<sup>[23]</sup>. MMP-2和MMP-9均与肿瘤的侵袭相关.

MMP-7是最小的金属蛋白酶,能够降解IV和X型胶原,以分子量为28 kDa的无活性的酶原形式产生,通过蛋白水解和自我水解的方式转化为19 kDa的活性形式. MMP-7在CRC的进展阶段是过表达的,而且与肿瘤的转移增加密切相关<sup>[24]</sup>. MMP-7通过抑制肿瘤细胞凋亡、降低细胞黏附、诱导血管形成来促进肿瘤的发展,促进肿瘤远处转移. 进展期的CRC

#### 创新点

本文主要对CRC靶向治疗可能相关靶点的生物学特点及在结直肠组织的分布进行了综述,靶向EGFR的单克隆抗体治疗转移性CRC患者需要同时检测KRAS和/或BRAF的突变状态,小分子靶向药物对CRC的治疗也尚在临床试验阶段,而靶向PD-1/PD-L1的抗体免疫治疗也为CRC患者带来了希望和前景.



#### 应用要点

贝伐单抗在临床上已经用于CRC患者的治疗, 西妥昔单抗和帕尼单抗也在临床试验阶段, 显示了良好的临床应用前景。

患者血浆中MMP-7水平(13.4 ng/mL)明显高于未转移的CRC患者(5.5 ng/mL;  $P<0.001$ ), 因此, MMP-7可能参与CRC的转移过程<sup>[25]</sup>。

**1.5 PD-1/PD-L1与CRC相关性** 肿瘤能够产生局部的免疫抑制作用, 从而使肿瘤对人类免疫活性反应产生耐受。PD-1表达于活化的T和B-细胞<sup>[26]</sup>, 他的主要的配体PD-L1(B7-H1)表达于一组巨噬细胞的表面, 能够被炎症因子诱导表达。当表达PD-1的活化T-细胞遇到PD-L1时, T-细胞的效应子功能就消失。PD-1也能与PD-L2(B7-DC)结合, 而PD-L2选择性地表达于巨噬细胞和树突状细胞的表面。这种独特的表达模式表明, PD-L1促进周围组织的自我耐受, 而PD-L2主要在淋巴器官发挥功能, 尽管目前PD-L2还没有被完全理解。研究<sup>[27]</sup>表明, 许多肿瘤组织类型均表达PD-L1和PD-L2, 从而使肿瘤局部产生免疫耐受。简而言之, PD-L1在肿瘤细胞和肿瘤微环境中的细胞中上调, 与PD-1相互作用后能够抑制T细胞受体信号, 下调T细胞反应<sup>[28]</sup>。研究<sup>[29]</sup>表明, 具有错配修复功能的CRC中36%出现PD-L1强阳性, 而错配修复功能缺陷的CRC中29%的患者出现PD-L1强阳性。因此, PD-L1可能也是CRC治疗的靶点。

**1.6 其他** 除了以上提到的CRC的可以作为治疗靶点的生物标志物外, 还有RAS、BRAF等靶点。RAS与RAF均为MAPK信号通路中的蛋白, 是EGFR活化后的下游通路之一。MAPK信号通路通过RAS-RAF-MEK-ERK信号的级联放大失调来影响肿瘤的发生和发展。与GTP结合的RAS能够活化RAF, RAF有A-、B-、C-RAF 3种形式, RAF通过形成同源或异源二聚体来进一步活化MEK及ERK<sup>[30]</sup>。RAS突变能够持续活化Ras-GTP酶, 导致下游通路过度激活。K-Ras在30%-50%肠癌患者中存在突变, 容易引起EGFR抑制剂耐药<sup>[31]</sup>。BRAF在CRC组织中的突变率为4.7%-14.8%, 而且, BRAF突变与CRC患者的不良预后相关<sup>[30]</sup>。RAS和BRAF突变可以作为EGFR抑制剂有效性的一个检测指标。

## 2 CRC的传统化疗

未经治疗的转移CRC患者的生存期大约为6 mo, 但是随着细胞毒药物和生物制剂的联用, 患者的OS已经超过2年。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)仍然是CRC化疗的核心药物, 5-Fu为嘧啶类似物, 通过影响DNA和RNA

的合成来抑制CRC细胞的生长, 产生抗肿瘤作用。甲酰四氢叶酸是一种叶酸类似物, 能够稳定胸苷酸合成酶, 增加5-Fu的细胞毒作用; 5-Fu一般与甲酰四氢叶酸联合应用来治疗肿瘤<sup>[32]</sup>。目前, 用来治疗CRC的化疗药物还有奥沙利铂、伊立替康、卡培他滨等。但是, 由于传统化疗药物的不良反应较大, 缺乏针对性和特异性, 易引起耐药, 因此, 迫切需要特异性更强的治疗方法。靶向治疗就是在此基础上发展起来的肿瘤治疗方法。

## 3 CRC靶向治疗的现状

针对CRC的靶向治疗明显地延长了患者的生存期, 与传统化疗药物联用提高了疗效, 改善了CRC患者的生活质量, 是继手术、化疗、放疗的又一个非常重要的治疗手段。下面我们就CRC的靶向治疗进行分类描述。

**3.1 CRC的抗体治疗** 目前, 已经批准用于CRC患者临床治疗的靶向抗体药物包括抗EGFR和VEGF的2种靶点的抗体药物, 另外有一些正在进行临床试验的抗体药物。

**3.1.1 作用于EGFR的靶向治疗抗体药物:** 临床上已经用来治疗CRC的靶向EGFR的单抗治疗药物有西妥昔单抗(cetuximab, CTX)和帕尼单抗。

CTX是重组的人鼠嵌合免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)1型抗体, 可与正常细胞和肿瘤细胞中EGFR的胞外区特异性结合, 不需要受体磷酸化和活化就能促进受体的内化和降解。体内外实验表明, CTX与EGFR结合后, 能够阻断RTK的磷酸化, 从而抑制肿瘤细胞生长和血管形成<sup>[33]</sup>。2004年, 有关CTX治疗CRC的II期临床试验结果在《新英格兰杂志》发表, 这项研究结果表明, 和伊立替康组相对比, CTX和伊立替康联用能够明显地改善患者的总RR(22.9% vs 10.8%)、中位PFS(4.1 mo vs 1.5 mo)、OS(8.6 mo vs 1.5 mo)<sup>[34]</sup>。另有一项CRYSTAL试验, 采用随机、开放、多中心的对照研究, 其中KRAS野生型患者接受CTX和FOLOIRI治疗后, 高达57.3%的CRC患者获得了肿瘤缓解, 而单独接受FOLOIRI治疗后获得肿瘤缓解的患者比率为43.2%; 联合治疗后患者的中位总生存时间也由单独化疗的21.0 mo延长到24.9 mo, KRAS突变型CRC患者对是否联用CTX治疗的RR没有明显差异, 因此, KRAS

是影响CTX靶向治疗CRC患者的一个生物标志物<sup>[35]</sup>。CTX治疗患者的最常见的不良反应是痤疮样皮疹, 其他不良反应包括腹泻、消化系反应和血液学毒性等, 值得注意的是, CTX引起的皮肤反应与患者的生存期存在正相关, 皮肤反应越严重, CTX治疗的有效率就更高<sup>[36]</sup>。CTX与化疗药物联用可以作为CRC的一线、二线和三线治疗。

帕尼单抗是完全人源化的靶向EGFR胞外区的IgG2型单克隆抗体, 作用机制与CTX基本相同, 美国食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2006年批准上市, 用来治疗化疗失败的转移性CRC患者<sup>[37]</sup>。在一项PRIME的III期临床试验中, Douillard等<sup>[38]</sup>探讨了帕尼单抗联合FOLFOX4(5-Fu、亚叶酸钙、奥沙利铂)与单用FOLFOX4的化疗方案作为一线治疗转移性CRC的疗效和安全性, 试验中将患者随机分为2组, 即帕尼单抗联合FOLFOX4组和单用FOLFOX4组, 对于KRAS基因突变型患者, 联合用药组可以显著地延长PFS(10.0 mo vs 8.6 mo,  $P=0.009$ ), 但并不能延长KRAS突变型患者的PFS。

**3.1.2 作用于VEGF的靶向治疗抗体药物:** 目前临床上用于CRC靶向治疗的抗VEGF的抗体药物是贝伐单抗, 它是一种重组的人鼠嵌合型单抗, 主要通过抑制肿瘤新生血管形成和促进肿瘤血管退化而产生抗肿瘤作用, 通过与其他抗肿瘤化疗药物联用而产生增敏作用。2004年的《新英格兰杂志》报道了一个有关贝伐单抗联合IFL方案(伊立替康+5-Fu静推+亚叶酸钙)以及单纯IFL和安慰剂方案治疗初治的转移性CRC患者的临床III期试验, 试验结果表明, 与单纯IFL和安慰剂治疗组相比较, 贝伐单抗联用组患者的中位OS和中位PFS分别延长了4.7 mo ( $P<0.001$ )、4.4 mo ( $P<0.001$ ), 因而贝伐单抗能够明显延长患者的生存期而被批准用于转移性CRC患者<sup>[39]</sup>。另有临床试验<sup>[40]</sup>表明, 贝伐单抗与FOLFIRI联用能够延长中国转移性CRC患者的PFS和OS。Bencsikova等<sup>[41]</sup>采用贝伐单抗和奥沙利铂或伊立替康联用的化疗方案进行临床试验, 结果表明, 中位PFS在KRAS野生型和突变型患者中分别为11.5 mo和11.4 mo, 中位OS分别为30.7 mo和20.8 mo, 因此, KRAS突变并不影响贝伐单抗与化疗药物联用一线治疗转移性CRC患者的疗效。

**3.1.3 针对其他靶点的抗体靶向治疗:** 胰岛素样生长因子-1受体(insulin-like growth factor type 1 receptor, IGF-1R)与肿瘤细胞对EGFR抑制剂的耐药性相关, 因此, Sclafani等<sup>[42]</sup>进行了针对化疗后复发、KRAS野生型的转移性CRC患者的随机II/III期临床试验, 该研究将患者随机分为3组, 即Dalotuzumab不同剂量组及安慰剂组分别与CTX和伊立替康联用, 观察疗效。Dalotuzumab是靶向IGF-1R胞外域的人源化IgG1抗体, 与胰岛素受体没有交叉反应。试验结果表明, Dalotuzumab与CTX和伊立替康联用是可行的, 但并不能改善生存结果。

**3.2 小分子药物的靶向治疗** 目前, 靶向各种激酶的小分子抑制剂纷纷上市, 但是, 并没有针对CRC治疗的这类药物应用于临床, 有一些可能正在进行临床试验并获得一定的临床应用前景。然而, 大多数小分子抑制剂在CRC的临床试验中并没有获得良好的前景, 如吉非替尼。下面将介绍瑞戈非尼和维罗非尼2个小分子抑制剂。

**3.2.1 针对VEGF的小分子抑制剂:** 靶向VEGF的小分子抑制剂有很多, 下面主要介绍与CRC关系密切的瑞戈非尼。瑞戈非尼是一种新的口服多激酶抑制剂, 能够阻断多种蛋白激酶的活性和信号通路, 包括对VEGFR1-3、TIE-2、血小板来源的生长因子受体、RET、成纤维生长因子受体以及RAF/MEK/ERK信号传导通路的抑制。由拜耳药厂资助进行的一项III期临床试验(CORRECT)采用瑞戈非尼和安慰剂治疗经过标准化疗联合生物治疗后仍然处于疾病进展的CRC患者, 结果表明, 瑞戈非尼能够延长患者的平均生存时间(6.4 mo vs 5.0 mo,  $P=0.0052$ )。瑞戈非尼是第1个能够使CRC患者生存获益的多激酶抑制剂<sup>[43]</sup>。

**3.2.2 针对BRAF V600突变的小分子抑制剂:** 维罗非尼是一种口服的BRAF V600抑制剂, 在临床上用来治疗转移性黑色素瘤患者。但是, 维罗非尼用来治疗转移性的BRAF突变的CRC患者的初步II期临床试验表明, 单药维罗非尼并没有显示出有意义的临床试验结果<sup>[44]</sup>。但是, 另有初步临床试验表明, 帕尼单抗(6 mg/kg, 每隔14 d静脉注射1次)和维罗非尼(960 mg/kg, 每天2次口服)联用于BRAF V600E突变的CRC患者, 终点为疾病进展或不可耐受的毒性出现, 试验结果表明, 患者能够耐受这种联用方式,

#### 名词解释

生物标志物: 即指某种特征性的生化指标, 可以用来客观测定和评价一个普通生理或病理或治疗过程。

# □ 同行评价

本文总体上写作较有水准, 思路也较清晰, 语言娴熟, 掌控能力较强, 对CRC靶向治疗的现状和展望也介绍全面。

同时具有较单药更少的皮肤毒性, 并表现出中度临床活性<sup>[44]</sup>。

**3.3 融合蛋白等的靶向治疗** 阿柏西普是完全人源化的重组可溶性融合蛋白, 由VEGFR-1和-2胞外域片段与人类IgG1稳定区组成, 具有潜在的抗血管生成活性, 他是一种可溶性的诱捕受体, 通过结合VEGF家系、胎盘生长因子1和2(placental growth factor, PLGF), 从而阻断VEGFs和PLGFs与内源性VEGF受体结合, 抑制血管形成。一项随机的III期临床试验表明, 阿柏西普与FOLFIRI联用治疗转移性CRC患者较安慰剂与FOLFIRI联用更有益于患者, 中位PFS(6.9 mo vs 4.7 mo,  $P=0.0001$ )和OS(13.50 mo vs 12.06 mo,  $P=0.032$ )明显延长<sup>[45]</sup>。

**3.4 免疫治疗(靶向免疫检查点的抗体治疗)** 自从PD-1抑制剂纳武单抗于2014-07获日本批准和帕母单抗于2014-09初获FDA批准用于批准治疗黑色素瘤以来, 黑色素瘤的治疗得到了前所未有的疗效和治愈率, 因而肿瘤的免疫治疗成为目前最富前景的肿瘤治疗方法之一, 许多有关实体瘤免疫治疗的临床试验也正在进行。

纳武单抗(又名MDX-1106或BMS-93655)是一种完全人源化的靶向PD-1的IgG4抗体, 一项针对复发性实体瘤的初步I期临床试验录入了39例复发的实体瘤患者, 其中包括14例CRC患者。在这个I期爬坡试验中, 患者能够耐受10 mg/kg剂量; 其中一个CRC患者接受了3 mg/kg纳武单抗的5次给药治疗, 至文章发表时已经获得了完全缓解21 mo<sup>[46]</sup>。更进一步的临床观察表明, 这例CRC患者CR状态维持到4年<sup>[47]</sup>。接着, 几项有关PD-1和PD-L1抑制剂治疗CRC的临床试验也逐渐开展。

帕母单抗也是一种完全人源化的靶向PD-1的单克隆抗体, 有关帕母单抗的一项II期临床试验表明, CRC的免疫治疗与碱基错配修复能力相关。对于碱基错配修复能力缺陷的肿瘤患者, 帕母单抗治疗后, 20 wk PFS免疫相关RR达到78%(7/9), 而对于具有碱基错配修复能力的患者, 18例CRC患者没有1例PFS达到20 wk<sup>[48]</sup>。

以上一些初步的临床试验表明, 免疫治疗也可以使转移性的复发CRC患者获益。目前, 多项有关CRC免疫治疗的临床试验正在进行。

**3.5 其他** 阿司匹林是一种COX抑制剂, 能够抑制COX-1和COX-2的表达。尽管选择性的

COX-2抑制剂能够减少胃肠道损伤, 但是后来发现其具有心血管毒性。研究<sup>[49]</sup>发现, 阿司匹林能够减少CRC的发生, 也能改善手术后CRC的复发, 大量临床研究数据表明, 阿司匹林带来的生存获益与一些特异性靶分子相关, 特别是在COX-2过表达的肿瘤并存在*PI3KCA*基因突变的肿瘤中获益更多, 而且是携带野生型*BRAF*等位基因的CRC患者。

MMPs与CRC的发生发展相关, 但有关MMPs抑制剂的临床试验在20世纪90年代进行了研究。尽管I和II期临床试验结果显示了对原发和转移性CRC的生长抑制作用, 但多项III期临床试验结果并没有表现出明显的生存获益, 却出现了与这些抑制剂应用相关的显著毒性<sup>[19]</sup>。

## 4 靶向治疗在CRC治疗中的机遇和挑战

细胞生物学和分子生物学的发展, 为靶向治疗提供了前所未有的前景。CRC患者是抗体靶向治疗的最早的受益者之一, 2004年, FDA首次批准贝伐单抗用于临床, 适用于联合以5-Fu为基础的化疗方案一线治疗转移性CRC患者, 至此, CRC的靶向治疗走向了新篇章。有关CRC的抗血管生成抑制剂的靶向治疗的多项临床试验正在进行, 靶点主要是针对EGFR和VEGF, 尤其是以EGFR为靶点的治疗途径, 需要检测更多的靶点才能使患者获益; 同时, 免疫治疗也为CRC的治疗提供了有效的新途径。尽管CRC患者对靶向EGFR的治疗产生了抗药性, 但经过一些辅助靶点(如RAS、BRAF等)的检测, 不但能提高靶向药物的针对性, 也可克服这种耐药性。因此, CRC的靶向药物治疗需要检测更多的基因, 采用个体化治疗方式, 将使CRC患者获得更长的寿命, 从而使“肿瘤”变成像“高血压”一样的可控的慢性病。靶向治疗为CRC患者带来了希望, 但肿瘤对靶向药物的耐药性给研究者提出了挑战; 同时靶向药物对肿瘤的选择性尽管比化疗药物强, 但靶向药物对某些表达靶点的正常组织的作用会带来不良反应, 因此需要选择特异性更强的靶点。

## 5 结论

近年来, 有关CRC的靶向治疗主要是针对肿瘤血管生成, 特别是已经用于临床治疗的贝伐单抗, 还有多项临床试验提示具有临床应用前景



的CTX、帕尼单抗、阿柏西普、瑞戈非尼、维罗非尼等。COX-2抑制剂和MMPs抑制剂通过合适的个体化基因检测也可能找到适应于治疗的患者。

## 6 参考文献

- 1 Van Emburgh BO, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Siena S, Bardelli A. Acquired resistance to EGFR-targeted therapies in colorectal cancer. *Mol Oncol* 2014; 8: 1084-1094 [PMID: 24913799 DOI: 10.1016/j.molonc.2014.05.003]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Gill S. Adjuvant therapy for resected high-risk colon cancer: Current standards and controversies. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2014; 35: 197-202 [PMID: 25336789 DOI: 10.4103/0971-5851.142032]
- 4 李智宇, 周志祥. 结直肠癌靶向治疗的应用及前景. *实用肿瘤杂志* 2013; 28: 10-14
- 5 Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI. Angiogenesis in colorectal cancer: prognostic and therapeutic implications. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 408-417 [PMID: 16891872 DOI: 10.1097/01.coc.0000221317.56731.4e]
- 6 De Falco S. Antiangiogenesis therapy: an update after the first decade. *Korean J Intern Med* 2014; 29: 1-11 [PMID: 24574826 DOI: 10.3904/kjim.2014.29.1.1]
- 7 Mahipal A, Kothari N, Gupta S. Epidermal growth factor receptor inhibitors: coming of age. *Cancer Control* 2014; 21: 74-79 [PMID: 24357745]
- 8 Rokita M, Stec R, Bodnar L, Charkiewicz R, Korniluk J, Smoter M, Cichowicz M, Chyczewski L, Nikliński J, Kozłowski W, Szczyluk C. Overexpression of epidermal growth factor receptor as a prognostic factor in colorectal cancer on the basis of the Allred scoring system. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 967-976 [PMID: 23926437 DOI: 10.2147/OTT.S42446]
- 9 Di Fiore F, Sesboüé R, Michel P, Sabourin JC, Frebourg T. Molecular determinants of anti-EGFR sensitivity and resistance in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010; 103: 1765-1772 [PMID: 21139621 DOI: 10.1038/sj.bjc.6606008]
- 10 Yang WJ, Shen XJ, Ma XX, Tan ZG, Song Y, Guo YT, Yuan M. Correlation of human epidermal growth factor receptor protein expression and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8687-8696 [PMID: 26229411 DOI: 10.3748/wjg.v21.i28.8687]
- 11 Okada Y, Miyamoto H, Goji T, Takayama T. Biomarkers for predicting the efficacy of anti-epidermal growth factor receptor antibody in the treatment of colorectal cancer. *Digestion* 2014; 89: 18-23 [PMID: 24458108 DOI: 10.1159/000356202]
- 12 Spano JP, Lagorce C, Atlan D, Milano G, Domont J, Benamouzig R, Attar A, Benichou J, Martin A, Morere JF, Raphael M, Penault-Llorca F, Breau JL, Fagard R, Khayat D, Wind P. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. *Ann Oncol* 2005; 16: 102-108 [PMID: 15598946 DOI: 10.1093/annonc/mdi006]
- 13 廖素环, 李啸峰, 邓惠钊, 何映, 路静, 龙小华. COX-2与消化系统肿瘤的研究进展. *国际消化病杂志* 2015; 35: 349-352, 358
- 14 Peng L, Zhou Y, Wang Y, Mou H, Zhao Q. Prognostic significance of COX-2 immunohistochemical expression in colorectal cancer: a meta-analysis of the literature. *PLoS One* 2013; 8: e58891 [PMID: 23527044 DOI: 10.1371/journal.pone.0058891]
- 15 Al-Maghrabi J, Buhmeida A, Emam E, Syrjänen K, Sibiany A, Al-Qahtani M, Al-Ahwal M. Cyclooxygenase-2 expression as a predictor of outcome in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1793-1799 [PMID: 22553404 DOI: 10.3748/wjg.v18.i15.1793]
- 16 Mahmoud AS, Umair A, Azzeghaiby SN, Alqahtani FH, Hanouneh S, Tarakji B. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in colorectal adenocarcinoma: an immunohistochemical and histopathological study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 6787-6790 [PMID: 25169526 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.16.6787]
- 17 Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92: 827-839 [PMID: 12730128 DOI: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D]
- 18 Kousios A, Kouis P, Panayiotou AG. Matrix Metalloproteinases and Subclinical Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Int J Nephrol* 2016; 2016: 9498013 [PMID: 27042350 DOI: 10.1155/2016/9498013]
- 19 Said AH, Raufman JP, Xie G. The role of matrix metalloproteinases in colorectal cancer. *Cancers (Basel)* 2014; 6: 366-375 [PMID: 24518611 DOI: 10.3390/cancers6010366]
- 20 Shiozawa J, Ito M, Nakayama T, Nakashima M, Kohno S, Sekine I. Expression of matrix metalloproteinase-1 in human colorectal carcinoma. *Mod Pathol* 2000; 13: 925-933 [PMID: 11007031 DOI: 10.1038/modpathol.3880169]
- 21 Foda AA, El-Hawary AK, Abdel-Aziz A. Matrix metalloproteinase-13 expression in the progression of colorectal adenoma to carcinoma: Matrix metalloproteinase-13 expression in the colorectal adenoma and carcinoma. *Tumour Biol* 2014; 35: 5653-5658 [PMID: 24563279 DOI: 10.1007/s13277-014-1748-9]
- 22 Shi M, Yu B, Gao H, Mu J, Ji C. Matrix metalloproteinase 2 overexpression and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 617-623 [PMID: 23184003 DOI: 10.1007/s11033-012-2100-3]
- 23 Georgescu EF, Mogoantă SŞ, Costache A, Părvănescu V, Totolici BD, Pătraşcu Ş, Stănescu C. The assessment of matrix metalloproteinase-9 expression and angiogenesis in colorectal cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2015; 56: 1137-1144 [PMID: 26662150]
- 24 Polistena A, Cucina A, Dinicola S, Stene C, Cavallaro G, Ciardi A, Orlando G, Arena R, D'Ermo G, Cavallaro A, Johnson LB, De Toma G. MMP7 expression in colorectal tumours of different stages. *In Vivo* 2014; 28: 105-110 [PMID: 24425843]
- 25 Sun DW, Zhang YY, Qi Y, Zhou XT, Lv GY. Prognostic significance of MMP-7 expression

- in colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2015; 39: 135-142 [PMID: 25677090 DOI: 10.1016/j.canep.2015.01.009]
- 26 Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, Ishida Y, Tsubata T, Yagita H, Honjo T. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol* 1996; 8: 765-772 [PMID: 8671665 DOI: 10.1093/intimm/8.5.765]
  - 27 Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, Chen L, Pardoll DM, Topalian SL, Anders RA. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5064-5074 [PMID: 24714771 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3271]
  - 28 Lote H, Cafferkey C, Chau I. PD-1 and PD-L1 blockade in gastrointestinal malignancies. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 893-903 [PMID: 26412280 DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.09.004]
  - 29 de Guillebon E, Roussille P, Frouin E, Tougeron D. Anti program death-1/anti program death-ligand 1 in digestive cancers. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7: 95-101 [PMID: 26306141 DOI: 10.4251/wjgo.v7.i8.95]
  - 30 Herr R, Brummer T. BRAF inhibitors in colorectal cancer: Toward a differentiation therapy? *Mol Cell Oncol* 2015; 2: e1002709 [PMID: 27308494 DOI: 10.1080/23723556.2014.1002709]
  - 31 Jiang Y, Kimchi ET, Staveley-O'Carroll KF, Cheng H, Ajani JA. Assessment of K-ras mutation: a step toward personalized medicine for patients with colorectal cancer. *Cancer* 2009; 115: 3609-3617 [PMID: 19526592 DOI: 10.1002/cncr.24434]
  - 32 Ciombar KK, Wu C, Goldberg RM. Recent therapeutic advances in the treatment of colorectal cancer. *Annu Rev Med* 2015; 66: 83-95 [PMID: 25341011 DOI: 10.1146/annurev-med-051513-102539]
  - 33 Prewett M, Rothman M, Waksal H, Feldman M, Bander NH, Hicklin DJ. Mouse-human chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits the growth of human renal cell carcinoma xenografts in nude mice. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2957-2966 [PMID: 9865906]
  - 34 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345 [PMID: 15269313 DOI: 10.1056/NEJMoa033025]
  - 35 Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pinter T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417 [PMID: 19339720 DOI: 10.1056/NEJMoa0805019]
  - 36 Kubo A, Hashimoto H, Takahashi N, Yamada Y. Biomarkers of skin toxicity induced by anti-epidermal growth factor receptor antibody treatment in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 887-894 [PMID: 26811634 DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.887]
  - 37 Leone F, Marino D, Cereda S, Filippi R, Belli C, Spadi R, Nasti G, Montano M, Amatu A, Aprile G, Cagnazzo C, Fasola G, Siena S, Ciuffreda L, Reni M, Aglietta M. Panitumumab in combination with gemcitabine and oxaliplatin does not prolong survival in wild-type KRAS advanced biliary tract cancer: A randomized phase 2 trial (Vecti-BIL study). *Cancer* 2016; 122: 574-581 [PMID: 26540314 DOI: 10.1002/cncr.29778]
  - 38 Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocáková I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-4705 [PMID: 20921465 DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4860]
  - 39 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342 [PMID: 15175435 DOI: 10.1056/NEJMoa032691]
  - 40 Cao R, Zhang S, Ma D, Hu L. A multi-center randomized phase II clinical study of bevacizumab plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for Chinese patients with metastatic colorectal cancer. *Med Oncol* 2015; 32: 325 [PMID: 25481673 DOI: 10.1007/s12032-014-0325-9]
  - 41 Bencsikova B, Bortlicek Z, Halamkova J, Ostrizkova L, Kiss I, Melichar B, Pavlik T, Dusek L, Valik D, Vyzula R, Zdrzilova-Dubská L. Efficacy of bevacizumab and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: broadening KRAS-focused clinical view. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 37 [PMID: 25888291 DOI: 10.1186/s12876-015-0266-6]
  - 42 Scialfani F, Kim TY, Cunningham D, Kim TW, Tabernero J, Schmoll HJ, Roh JK, Kim SY, Park YS, Guren TK, Hawkes E, Clarke SJ, Ferry D, Frödin JE, Ayers M, Nebozhyn M, Peckitt C, Loboda A, Mauro DJ, Watkins DJ. A Randomized Phase II/III Study of Dalotuzumab in Combination With Cetuximab and Irinotecan in Chemorefractory, KRAS Wild-Type, Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv258 [PMID: 26405092 DOI: 10.1093/jnci/djv258]
  - 43 Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303-312 [PMID: 23177514 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X]
  - 44 Yaeger R, Cercek A, O'Reilly EM, Reidy DL, Kemeny N, Wolinsky T, Capanu M, Gollub MJ,



- Rosen N, Berger MF, Lacouture ME, Vakiani E, Saltz LB. Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 1313-1320 [PMID: 25589621 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2779]
- 45 Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499-3506 [PMID: 22949147 DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201]
- 46 Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, Stankevich E, Pons A, Salay TM, McMiller TL, Gilson MM, Wang C, Selby M, Taube JM, Anders R, Chen L, Korman AJ, Pardoll DM, Lowy I, Topalian SL. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3167-3175 [PMID: 20516446 DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7609]
- 47 Lipson EJ, Sharfman WH, Drake CG, Wollner I, Taube JM, Anders RA, Xu H, Yao S, Pons A, Chen L, Pardoll DM, Brahmer JR, Topalian SL. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 462-468 [PMID: 23169436 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2625]
- 48 Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520 [PMID: 26028255 DOI: 10.1056/NEJMoa1500596]
- 49 Tougeron D, Sha D, Manthravadi S, Sinicrope FA. Aspirin and colorectal cancer: back to the future. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1087-1094 [PMID: 24327271 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2563]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## •消息•

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

