

- ship to lymph node metastasis[J]. *Int J Mol Med*, 2003, 11(1): 33-39.
- [15] Akagi K, Ikeda Y, Miyazaki M, et al. Vascular endothelial growth factor - C (VEGF - C) expression in human colorectal cancer tissues[J]. *Br J Cancer*, 2000, 83(7): 887-891.
- [16] Cunningham SP, Currie MJ, Han C, et al. The short form of the alternatively spliced flt - 4 but not its ligand vascular endothelial growth factor C is related to lymph node metastasis in human breast cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(11): 4278-4286.
- [17] He Y, Kozaki K, Karpanen T, et al. Suppression of tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis by blocking vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling[J]. *Natl Cancer Inst*, 2002, 94(11): 819-825.
- [18] Eikesdal HP, Dahl, Straume, et al. Tumour angiogenesis and therapy directed at the neovasculature[J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2004, 124(15): 1919-1922. (编校: 田媛)

## EGFR 拮抗剂在结直肠癌治疗中的应用

易福梅, 王俊杰

### EGFR inhibitors and colorectal cancer

YI Fu - mei, WANG Jun - jie

Cancer Center, Peking University 3rd Hospital, Beijing 100191, China.

**【Abstract】**EGFR activation and subsequent signal pathways are critical in colorectal cancer biology. Its targeting with specific drugs has opened a new window in the treatment of this disease. Monoclonal antibodies have a high degree of efficiency opposed to the uselessness of tyrosine - kinase inhibitors. Cetuximab has efficiency from the first line to heavily pretreated patients. In the first line, its addition may increase response rate to chemotherapy, improve liver metastases resection rate.

**【Key words】**colorectal cancer; EGFR; erlotinib; gefitinib; cetuximab

Modern Oncology 2011, 19(01): 0188-0191

**【指示性摘要】**EGFR 活化及其信号通路在结直肠癌生物学中起着重要作用。EGFR 靶向药物为结直肠癌的治疗开创了新的方向。与酪氨酸激酶抑制剂相比, 单克隆抗体已被证明有很高的疗效。西妥昔单抗作为一线、二线用药及用于化疗耐药的病人都是有效的。作为一线药物时, 它的加用还可以提高肝转移灶切除率。

**【关键词】**结直肠癌; EGFR; 厄洛替尼; 吉非替尼; 西妥昔单抗

**【中图分类号】**R735.3<sup>+</sup>4

**【文献标识码】**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-4992.2011.01.69

**【文章编号】**1672-4992-(2011)01-0188-04

结直肠癌是世界第3位常见的恶性肿瘤, 平均每年有近100万新发病例, 且病死率仅次于肺癌和乳腺癌。尽管70%-80%的结直肠癌患者在诊断时有手术切除的可能, 但其中近半数会出现转移, 通常是肝转移。手术切除转移灶对一部分患者是有效的, 但化疗仍然是结直肠癌最重要的治疗方法。结直肠癌化疗方案以5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)为核心, 加叶酸联合奥沙利铂或伊立替康, 联合方案疗效明显优于5-FU单药治疗, 但中位生存期很少超过18个月。疾病进展的主要原因可能是对传统化疗药物的获得性耐药。而出现肿瘤转移的患者5年生存率小于10%<sup>[1]</sup>。

结直肠癌生物学已说明血管发生和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)介导的信号通路之间的联系。单克隆抗体与EGFR靶向结合后可以阻止EGFR相关酶的二聚化和磷酸化, 进而阻断信号激活、妨碍增殖, 诱导凋亡, 最终阻碍血管发生。西妥昔单抗在化疗耐药的患者中已经显示出了疗效。贝伐单抗是与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)靶向结合的单克隆抗体, 其与化疗方案的联用可以使中位生存期超过24个月<sup>[2]</sup>。本文将就EGFR抑制剂在结直肠癌中的应用作一综述。

#### 1 EGFR

EGFR是HER/Erb家族中的一种跨膜糖蛋白。其主要配体包括表皮生长因子、转化生长因子- $\alpha$ 、双调蛋白和 $\beta$ -细胞素等。EGFR与其配体结合后形成二聚体, 并通过进一步的自动磷酸化作用激活PI3K/Akt、Stat、Src和MAPK等细胞增殖、分化的重要通路。在很多肿瘤中EGFR表达异常是突变和基因扩增引起蛋白过表达、结构重组和自分泌环形成

**【收稿日期】** 2010-05-24

**【作者单位】** 北京大学第三医院肿瘤治疗中心, 北京 100191

**【作者简介】** 易福梅(1987-), 女, 江西高安人, 在读八年制研究生, 主要从事肿瘤学专业。E-mail: yifumei@126.com

**【通讯作者】** 王俊杰(1964-), 男, 内蒙古人, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肿瘤放射治疗和放射性粒子治疗。E-mail: junjiew\_edu@sohu.com

的结果。EGFR 异常在结直肠癌临床进展中所起的作用可能是相似的。例如,EGFR 在肿瘤细胞中表达高于周围普通粘膜,且在动物模型中,EGFR 表达异常与增殖或肿瘤消退有关<sup>[3]</sup>。从临床角度看,65% - 75% 的晚期结直肠癌患者存在 EGFR 过表达<sup>[4]</sup>。

分期越晚,EGFR 表达水平越高。因此,高度转移的肿瘤中可发现有 EGFR 基因扩增<sup>[5]</sup>。并且,EGFR 表达与化疗耐药相关<sup>[6]</sup>。EGFR 在结直肠癌生物学中有重要作用,但它在各种肿瘤中对生存期的预测作用仍未建立<sup>[7]</sup>。然而 EGFR 靶向抑制药物已经在几种肿瘤中显示出了疗效。两种主要的 EGFR 靶向抑制剂是:①酪氨酸激酶抑制剂;②靶向结合受体胞外区的特异性抗体。

## 2 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂

吉非替尼和厄洛替尼是对肺癌和胰腺癌治疗有效的小分子酪氨酸激酶抑制剂,它们在结直肠癌中的作用已被研究过,但尚未成功。

### 2.1 吉非替尼

虽然有报道表明结直肠癌患者使用吉非替尼可使疾病稳定,但 I 期临床研究仍未能证明其在结直肠癌中的作用<sup>[8]</sup>。ECOG 进行了一个 II 期随机研究来比较 250mg 和 500mg 两种剂量吉非替尼的作用<sup>[9]</sup>。18% 的患者疾病稳定,疾病进展时间(Time to progression, TTP)和总生存期分别是 1.9 和 6.3 个月。110 例患者中仅有 1 例对 500mg 剂量有反应,反应时间为 2.3 个月。对部分肿瘤标本的分析并未证明 EGFR 抑制的存在。总之,这个研究证明吉非替尼单药用于晚期结直肠癌非一线治疗是无效的。

尽管这个研究结果不理想,但有实验表明吉非替尼联合化疗可以提高反应率。吉非替尼联合奥沙利铂被证明作为一线药物及用于化疗耐药患者均有更高的反应率<sup>[10]</sup>。然而腹泻和中性粒细胞减少等毒性作用的发生率也随之增加。在与伊立替康联用中也出现了相关的毒性作用,并导致了试验提前结束<sup>[11]</sup>。但也有一些试验表明 FOLFIRI 与吉非替尼联合对转移性结直肠癌患者有效<sup>[12]</sup>。

### 2.2 厄洛替尼

厄洛替尼也是一种酪氨酸激酶抑制剂,已被批准与化疗联用作为晚期胰腺癌的一线治疗,以及单药用于非小细胞肺癌的二线治疗。与吉非替尼相比,厄洛替尼对结直肠癌是有效的,I 期试验中反应率为 11%<sup>[13]</sup>,II 期试验中作为二线治疗反应率为 8%<sup>[14]</sup>。但也有其它的研究证明并没有效果<sup>[15]</sup>。与吉非替尼相似,不论是与奥沙利铂,还是伊立替康联用,反应率的提高都是与毒性作用的增加相关的。

总的看来,EGFR 酪氨酸激酶抑制剂对结直肠癌患者可能并无疗效。在与化疗联用时,它们可能会提高反应率,但对减少疾病进展并无作用且伴有较高的毒性反应。

### 2.3 酪氨酸激酶抑制剂与单克隆抗体比较

既然酪氨酸激酶抑制剂无效,为什么单克隆抗体却有效呢?很明显,二者的作用位点不同,因此可能作用机制并不相同。酪氨酸激酶抑制剂与 EGFR 胞内区结合抑制酶的活性,而单克隆抗体则与 EGFR 胞外区竞争性结合,并通过引起 EGFR 下调、受体在化从而调整细胞毒性以抑制肿瘤生长。另外,两类药物靶向识别的有效性可能并不一样,酪氨酸激酶抑制剂可以与代谢位点相似的几种蛋白相结合,这样可能不只激活一种酶;而单克隆抗体识别的是特殊蛋白上的

特殊标记物,很少有交叉反应。并且二者的剂量和给药途径也不同,小分子酪氨酸激酶抑制剂是口服药,半衰期为数小时,因此需每日给药;而单克隆抗体可被胃酸和胰酶所溶解,必须经静脉给药,半衰期可达数周。

## 3 抗 EGFR 单克隆抗体

目前临床应用的主要有三种单克隆抗体:一种是嵌合型的西妥昔单抗,一种是人源化的贝伐单抗,另一种是完全人源化的帕尼单抗。其中西妥昔单抗是第一个被证明对结直肠癌有效的单克隆抗体。单克隆抗体与 EGFR 的结合可导致受体内在化及受体降解,并且西妥昔单抗对 EGFR 活性的限制可能会抑制肿瘤播散与转移。单克隆抗体通过抑制 EGFR 可以影响肿瘤血管发生并且减少 VEGF 产生<sup>[16-17]</sup>。同时,西妥昔单抗可以下调某些与胞外侵袭有关的蛋白如基质金属蛋白酶的表达<sup>[18]</sup>。

### 3.1 西妥昔单抗

西妥昔单抗是一种 IgG1 型嵌合性单抗,它与 EGFR 的胞外区有高度亲和力,远高于天然配体。西妥昔单抗的抗肿瘤活性在包括结直肠癌在内的多种肿瘤的临床前模型中都已得到证实。几个 II 期临床研究都证明西妥昔单抗单药对化疗耐药(主要是伊立替康)的晚期结直肠癌患者有作用<sup>[19]</sup>。大量研究证明西妥昔单抗对于伊立替康和奥沙利铂耐药的患者有着相似的效果<sup>[20]</sup>。西妥昔单抗作为单药在几种研究中的反应率从 9% 到 12% 不等,但无进展生存期略有改善(1.5 个月)。在未接受过化疗的结直肠癌患者中,西妥昔单抗单药仅对小部分患者有效,与报道的作为三线治疗的作用相似<sup>[21]</sup>。

**3.1.1 西妥昔单抗用于化疗耐药的转移性结直肠癌** Gebbia 等<sup>[22]</sup>研究表明,对奥沙利铂及伊立替康治疗均无效的患者,西妥昔单抗 + 伊立替康是有效的。有研究<sup>[23]</sup>入组 1471 例 EGFR 阳性、伊立替康耐药的转移性结直肠癌患者,其中 76% 的患者对奥沙利铂也耐药。所有患者接受不同给药方案的西妥昔单抗 + 伊立替康治疗,结果显示:总反应率为 20%,12 周和 24 周疾病无进展率分别为 61% 和 34%,中位生存期为 9.2 个月。但上述研究并未设置空白对照试验,还有研究<sup>[24]</sup>入组了 572 例经 5-FU、奥沙利铂或伊立替康治疗均失败或不能耐受化疗的转移性结直肠癌患者,随机行西妥昔单抗单药或最佳支持治疗。结果显示,西妥昔单抗组较最佳支持治疗组有明显优势,反应率为 8% vs. 0 ( $P < 0.001$ ),疾病稳定为 31.4% vs. 10.9% ( $P < 0.001$ ),中位生存期为 6.1 个月 vs. 4.6 个月 ( $P = 0.005$ ),且西妥昔单抗组患者的生活质量更好。

**3.1.2 西妥昔单抗用于二线治疗** BOND 研究<sup>[25]</sup>入组 329 例 EGFR 阳性、伊立替康耐药的转移性结直肠癌患者,随机分入西妥昔单抗 + 伊立替康治疗组(218 例)和西妥昔单抗单药治疗组(111 例)。结果显示,联合组较单药组有明显优势,反应率为 22.9% vs. 10.8% ( $P = 0.007$ ),TTP 为 4.1 个月 vs. 1.5 个月 ( $P < 0.001$ )。中位生存期在两组中差别不大,为 8.6 个月 vs. 6.9 个月 ( $P = 0.48$ ),这可能与治疗组之间的交换有关。有 56 例单药组患者在疾病进展后加用了伊立替康,并导致 3.6% 的反应率和 35.7% 的疾病稳定。对未接受过伊立替康治疗的患者,西妥昔单抗作为二线治疗的有效性也得到了证实。EPIC 研究<sup>[26]</sup>入组 1298 例 EGFR 阳性、奥沙利铂一线治疗失败的转移性结直肠癌患者,将其随机分

为应用西妥昔单抗 + 伊立替康组和伊立替康单药治疗组。结果表明:联合治疗组效果明显优于单药组,反应率为 16.4% vs. 4.2% ( $P < 0.0001$ ),TTP 为 4.0 个月 vs. 2.6 个月 ( $P < 0.0001$ )。并且联合治疗组患者生活质量更好。两组的中位生存期无明显差异,为 10.7 个月 vs. 10.0 个月 ( $P = 0.71$ ),这可能与伊立替康单药组有 49% 的患者最终也应用了西妥昔单抗治疗有关。

BOND-2 研究<sup>[27]</sup>评价了贝伐单抗联合西妥昔单抗和伊立替康的作用,该研究入组 83 例伊立替康耐药的转移性结直肠癌患者,随机分为西妥昔单抗 + 贝伐单抗 + 伊立替康组 (CBI, 43 例) 和西妥昔单抗 + 贝伐单抗组 (CB, 40 例)。结果显示,两组患者的耐受性良好,且药物副作用仅相当于单药应用的程度。CBI 组较 CB 组优势明显,反应率为 37% vs. 20%, TTP 为 7.3 个月 vs. 4.9 个月,中位生存期为 14.5 个月 vs. 11.4 个月)。与 BOND 研究相对比,对于从未用过贝伐单抗的患者,联合应用贝伐单抗效果似乎优于西妥昔单抗 + 伊立替康或单用西妥昔单抗者。

虽然中位生存期并没有得到改善,但基于这些结果, FDA 和 EMEA 已批准将西妥昔单抗应用于伊立替康耐药的结直肠癌患者。

**3.1.3 西妥昔单抗作为一线治疗** CRYSTAL 研究<sup>[28]</sup>是第一个明确西妥昔单抗一线治疗优势的 III 期临床研究。该研究入组 1217 例 EGFR 阳性的转移性结直肠癌患者,随机分为西妥昔单抗 + FOLFIRI 和单纯 FOLFIRI 治疗组,结果表明,联合组较单药组有明显优势,反应率为 46.9% vs. 38.7% ( $P = 0.005$ ),无进展生存期为 8.9 个月 vs. 8 个月 ( $P = 0.036$ ),联合组治疗后的肝转移病灶 R0 切除率也有所提高,为 4.3% vs. 1.5%。OPUS 研究<sup>[21]</sup>入组 337 例 EGFR 阳性的转移性结直肠癌患者,随机分为西妥昔单抗 + FOLFOX-4 或单纯 FOLFOX-4 一线治疗组。结果显示,联合组反应率高于单纯化疗组 (46% vs. 36%),优势比为 1.52 ( $P = 0.064$ )。有研究<sup>[29]</sup>表明,在未接受过化疗的晚期结直肠癌患者中,西妥昔单抗单药治疗仅对一小部分患者有效,反应率为 10%。

**3.1.4 西妥昔单抗作为新辅助化疗** 目前这方面的研究数据较少。Velenik 等<sup>[30]</sup>进行 II 期临床研究对 37 例 II/III 期可切除的局部晚期直肠癌患者进行了西妥昔单抗联合卡培他滨为主的放化疗,肿瘤分期、T 分期及 N 分期均有下降。CELIM 研究<sup>[31]</sup>表明化疗联合西妥昔单抗作为新辅助治疗可以提高手术切除率。该研究入组 114 例无法手术切除 (技术上无法切除或  $\geq 5$  个转移灶) 的结直肠癌肝转移患者。将其按 1:1 分层随机分组为西妥昔单抗联合 FOLFOX-6 和西妥昔单抗联合 FOLFIRI 组。R0 切除率分别为 38% 和 30%,相比以往研究中不联用西妥昔单抗的切除率要高。回顾性分析发现,化疗后切除率从 32% 升高到了 60%。

#### 4 总结

EGFR 介导的信号通路对结直肠癌的肿瘤发生有重要作用。EGFR 单抗在结直肠癌治疗中是有效的。西妥昔单抗对伊立替康耐药患者及化疗耐药 (包括奥沙利铂) 的患者都有效。西妥昔单抗与奥沙利铂或伊立替康联用可以提高一线治疗的反应率,但并不提高生存期。但反应率的提高可能对局限于肝的转移性患者有用,因为可以提高手术切除率。

#### 【参考文献】

- [1] O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging[J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(19):1420-1025.
- [2] Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(16):3706-3712.
- [3] Spano JP, Fagard R, Soria JC, et al. Epidermal growth factor receptor signaling in colorectal cancer: preclinical data and therapeutic perspectives[J]. Ann Oncol, 2005, 16(2):189-194.
- [4] Lockhart AC, Berlin JD. The epidermal growth factor receptor as a target for colorectal cancer therapy[J]. Semin Oncol, 2005, 32(1):52-60.
- [5] Radinsky R, Risin S, Fan D, et al. Level and function of epidermal growth factor receptor predict the metastatic potential of human colon carcinoma cells[J]. Clin Cancer Res, 1995, 1(1):19-31.
- [6] Giralt J, Eraso A, Armengol M, et al. Epidermal growth factor receptor is a predictor of tumor response in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(5):1460-1465.
- [7] Spano JP, Lagorce C, Atlan D, et al. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival[J]. Ann Oncol, 2005, 16(1):102-108.
- [8] Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(21):4292-4302.
- [9] Rothenberg ML, Laffleur B, Levy DE, et al. Randomized phase II trial of the clinical and biological effects of two dose levels of gefitinib in patients with recurrent colorectal adenocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(36):9265-9274.
- [10] Kuo T, Cho CD, Halsey J, et al. Phase II study of gefitinib, fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin therapy in previously treated patients with metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(24):5613-5619.
- [11] Veronese ML, Sun W, Giantonio B, et al. A phase II trial of gefitinib with 5-fluorouracil, leucovorin, and irinotecan in patients with colorectal cancer[J]. Br J Cancer, 2005, 92(10):1846-1849.
- [12] Meyerhardt JA, Clark JW, Supko JG, et al. Phase I study of gefitinib, irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2007, 60(5):661-670.
- [13] Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(13):3267-3279.
- [14] Keilholz U, Arnold D, Niederle N, et al. Erlotinib as 2nd and 3rd line monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: results of a multicenter two-cohort phase II trial[J]. Abst, 005, 23:3575.
- [15] Townsley CA, Major P, Siu LL, et al. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Br J Cancer, 2006, 94(8):1136-1143.
- [16] Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, et al. Anti-epidermal

- growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice[J]. *Clin Cancer Res*,1999,5(2):257-265.
- [17] Shaheen RM, Ahmad SA, Liu W, et al. Inhibited growth of colon cancer carcinomatosis by antibodies to vascular endothelial and epidermal growth factor receptors[J]. *Br J Cancer*,2001,85(4):584-589.
- [18] Huang SM, Li J, Harari PM. Molecular inhibition of angiogenesis and metastatic potential in human squamous cell carcinomas after epidermal growth factor receptor blockade[J]. *Mol Cancer Ther*,2002,1(7):507-514.
- [19] Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PS, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor[J]. *J Clin Oncol*,2004,22(7):1201-1208.
- [20] Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines[J]. *J Clin Oncol*,2006,24(30):4914-4921.
- [21] Pessino A, Artale S, Sciallero S, et al. First-line single-agent cetuximab in patients with advanced colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*,2008,19(4):711-716.
- [22] Gebbia V, Del PS, Borsellino N, et al. Efficacy and safety of cetuximab/irinotecan in chemotherapy-refractory metastatic colorectal adenocarcinomas: a clinical practice setting, multi-center experience[J]. *Clin Colorectal Cancer*,2006,5(6):422-428.
- [23] Wilke H, Glynne-Jones R, Thaler J, et al. Cetuximab plus irinotecan in heavily pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan: MABEL Study[J]. *J Clin Oncol*,2008,26(33):5335-5343.
- [24] Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*,2007,357(20):2040-2048.
- [25] 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(4):337-345.
- [26] Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*,2008,26(14):2311-2319.
- [27] Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study[J]. *J Clin Oncol*,2007,25(29):4557-4561.
- [28] Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the CRYSTAL trial[J]. *J Clin Oncol*,2007,25:4000.
- [29] Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*,2009,27(5):663-671.
- [30] Velenik V, Ocvirk J, Oblak I, et al. A phase II study of cetuximab, capecitabine and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced resectable rectal cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*,2010,36(3):244-250.
- [31] Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2010,11(1):38-47.

(编校:田媛)

## 甲基化干预在肿瘤治疗中的研究进展

于正洪<sup>1</sup>, 谢昆岭<sup>2</sup>, 史兆荣<sup>3</sup>

### Research advancement of demethylation in cancer treatment

YU Zheng-hong<sup>1</sup>, XIE Kun-ling<sup>2</sup>, SHI Zhao-rong<sup>3</sup><sup>1</sup>Department of Oncology; <sup>2</sup>Experts Room; <sup>3</sup>Cadres Sanitarian Division, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China.

**[Abstract]** Epigenetic inheritance plays an important role in the appearance and development of cancer. One kind of Epigenetic inheritance called DNA methylation has been thought to be one of mechanisms. Tumor suppressor genes usually lose their function because of being highly methylated. DNA methylation state can be reversed, so demethylation might make tumor suppressor genes expressing again, which provides new ideas for the treatment of malignant

【收稿日期】 2010-05-31

【修回日期】 2010-08-24

【基金项目】 南京军区南京总医院科研基金(编号:2009M033)

【作者单位】 南京军区南京总医院<sup>1</sup> 肿瘤内科; <sup>2</sup> 专家室; <sup>3</sup> 干部保健科, 江苏 南京 210002

【作者简介】 于正洪(1968-), 女, 江苏滨海人, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事肿瘤内科的研究。E-mail:13327800182@189.cn

【通讯作者】 史兆荣(1963-), 男, 山东人, 主任医师, 教授, 主要从事老年肿瘤的研究。