

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.05.021

· 综述 ·

西妥昔单抗治疗晚期结直肠癌研究进展

Research of the cetuximab in the treatment of advanced gastrointestinal cancer

黄亚妮¹, 龚彩凤²综述; 潘金华¹审阅(1. 湖北省钟祥市人民医院 肿瘤科, 湖北 钟祥 431900; 2. 武汉大学中南医院 放化疗科, 湖北 武汉 430071)

[摘要] 结直肠癌因早期诊断率低, 大多数患者在发现时已处于中晚期, 治疗难度大, 预后极差, 化疗已成为转移性或局部晚期结直肠癌主要的治疗手段, 但是疗效不甚理想。西妥昔单抗(cetuximab, C225)作为一种重要的靶向药物, 为晚期结直肠癌患者的生物治疗打开了一扇新的大门。西妥昔单抗在细胞水平、基因水平等多个层面上发挥着抗肿瘤作用, 其作用靶点表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)在多种癌组织中高表达, 尤其是结直肠癌中。根据 FOLFIRI(伊立替康+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)、FOLFOX(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)、CapeOx(奥沙利铂+卡培他滨)等联合化疗药物临床试验结果, 上述方案都是晚期结直肠癌患者可供选择的, 每个方案各有利弊, 有效率及适用指征略有不同。单药西妥昔单抗可用于耐受不了高强度化疗或已进行常规化疗后需要维持治疗的患者。目前有很多研究致力于探索具有临床应用前景的疗效预测指标如皮疹、EGFR 表达、基因拷贝数(gene copy number, GCN)及基因多态性标志物等, 其中大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)基因突变研究最为广泛和深入, 多项临床试验证实 KRAS 基因检测可以预测西妥昔单抗的疗效并在临床上已开始应用。通过基因检测等手段找到敏感而特异的西妥昔单抗预后标志物是实现个体化治疗结直肠癌的一大趋势。

[关键词] 西妥昔单抗; 晚期结直肠癌; 预后指标

[中图分类号] R735.3; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)05-0595-05

结直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一, 具有发病率高, 病死率高, 治愈率低等特点^[1]。因其早期诊断率低, 大多数患者在发现时已处于中晚期, 化疗成为转移性或局部晚期结直肠癌的主要治疗手段。但传统化疗药物毒副作用大、耐受性差, 预后不尽理想^[2]。近年来, 分子靶向治疗因其具有靶点明确、特异性强、安全性高、毒副作用小等特点, 成为晚期肿瘤综合治疗的研究热点。作用于表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的单克隆抗体西妥昔单抗(cetuximab, C225)是研究最为广泛的靶向药物之一, 其疗效在多种肿瘤治疗中得到肯定^[3], 但在晚期结直肠癌治疗中的地位近年来引起较大的争论。

1 西妥昔单抗的抗肿瘤作用

EGFR 具有酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)活性, 当其与表皮生长因子结合后可启动细胞核内有关基因的表达, 从而促进组织细胞的分裂、增殖。西妥昔单抗是一种靶向 EGFR 细胞外区域的 IgG1 型人/鼠嵌合单克隆抗体。在细胞水平上, 首先, 西妥昔单抗可与表达于多种癌细胞表面的 EGFR 相关结构域特异性结合, 竞争性阻断相应的配体, 通过抑制

TK 对与 EGFR 的结合阻断细胞内信号传导通路, 减少基质金属蛋白酶^[4-5](matrix metalloproteinase, MMP)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的产生, 从而抑制癌细胞的增殖, 诱导癌细胞的凋亡, 发挥抗肿瘤作用; 再者, 西妥昔单抗的人源化成分可与效应细胞如 NK 细胞的 Fc 片段受体相结合, 通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒(antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC)作用杀伤肿瘤细胞。在基因水平上, 有研究^[6]显示, 西妥昔单抗可以下调缺氧因子 1- α 和 Bcl-2 原癌基, 活化自噬基因 *Beclin 1* 与 *hVps34*, 从而诱导肿瘤细胞自吞噬。可见西妥昔单抗能够在多个层面、多个通道上发挥抗肿瘤作用。

目前, 在多种肿瘤组织中也已检测到 EGFR 的过表达, 且与胃结肠癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌和头颈部鳞癌等恶性肿瘤的预后存在相关性^[7-8]。进一步的研究^[9-10]显示, EGFR 表达量的增高, 往往与较晚的癌症分期、较差的预后以及化疗耐受相关。

[作者简介] 黄亚妮(1980-), 女, 主治医师, 主要从事胃肠肿瘤放化疗研究, E-mail: huang-yani1980@126.com

[通信作者] 潘金华(Pan Jinhua, corresponding author), E-mail: 137433280@qq.com

因此,抗 EGFR 的疗效在临床应用中值得期待,尤其在晚期结直肠癌(advanced colorectal cancer, ACRC)患者中,由于 EGFR 过表达在这类肿瘤细胞中更为明显^[11],预示着更好的临床获益。Zhang 等^[12]研究提示,西妥昔单抗联合化疗对于胃肠癌患者而言是安全而有效的选择,表现出了很高的疾病控制率,尤其是作为一线方案治疗时效果更为显著。因此,西妥昔单抗与其他治疗方式如化疗或放疗联用是否可发挥协同抗肿瘤作用,为后续临床研究提供了研究方向。

2 西妥昔单抗治疗 ACRC

2.1 西妥昔单抗联合化疗方案的临床疗效

多种化疗药物可有效治疗 ACRC,包括 5-Fu、卡培他滨、伊立替康、奥沙利铂、贝伐珠单抗及西妥昔单抗等。目前常用的方案有 FOLFIRI (伊立替康 + 亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶)、FOLFOX (奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶)、CapeOx (奥沙利铂 + 卡培他滨)等。而标准化疗方案联合西妥昔单抗对 ACRC 患者疗效如何,有待进一步临床试验证实。

CRYSTAL 试验^[13]研究了西妥昔单抗联合 FOLFIRI 方案一线治疗转移性结直肠癌的疗效,并探讨 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)突变对其疗效的影响及西妥昔单抗治疗的临床不良事件发生率。结果显示,西妥昔单抗联合 FOLFIRI 方案较单纯化疗的一线治疗方案可以显著降低 ACRC 进展的危险性,其缓解率明显提高。虽然两组间整体生存期(overall survival, OS)无明显差异,但可以显著延长无进展生存期(progression free survival, PFS)。对该试验中肿瘤 KRAS 状态已明确的亚组患者做回顾性分析显示,仅 KRAS 野生型的患者对西妥昔单抗的治疗有获益。KRAS 基因状态可以作为西妥昔单抗治疗的疗效预测指标,这一结论也在最终的数据分析^[14]后得到证实,在 FOLFIRI 方案中加入西妥昔单抗甚至可以提高 KRAS 野生型结直肠癌患者的生存获益,并提出鼠类肉瘤滤过性毒菌(v-raf)致癌同源体 B1 (B-rapidly accelerated fibrosarcoma, BRAF)基因突变是此类患者预后差的预测指标。另有研究^[15]显示,在 FOLFIRI 化疗方案中加入西妥昔单抗不仅可以增加 PFS,提高有效率,甚至可以增加 OS,为西妥昔单抗在 ACRC 治疗中的应用提供了良好的基础;同时,研究人员也陆续展开了一系列其他化疗方案联合西妥昔单抗的临床试验。

英国医学研究理事会(Medical Research Coun-

cil, MRC)的一项 ACRC 的 III 期 COIN 试验^[16]中,对 1 630 例既往未接受化疗的晚期结直肠癌患者采用西妥昔单抗联合 FOLFOX 方案治疗,与单纯化疗方案相比,评价其 OS 之间的差异。结果显示,两组间 OS、PFS 均无显著差异。但总缓解率由单纯化疗的 57% ($n = 209$) 升至加用西妥昔单抗后的 64% ($n = 232$, $P = 0.049$)。不考虑所接受的治疗的不同,患者的 OS 因体细胞突变状态不同而表现出显著差异: BRAF 基因突变型患者为 8.8 个月, KRAS 突变型患者为 14.4 个月,全野生型患者为 20.1 个月,然而这种差异是否与西妥昔单抗或与化疗方案的选择有关还有待进一步研究。CALGB 80203 和 CECOG 试验研究^[17]进一步分析了 FOLFIRI 和 FOLFOX 化疗方案联合西妥昔单抗后,在疗效上是否存在差异,结果显示,两个方案联合西妥昔单抗均可提高缓解率,在生存获益上也无明显不同,也就意味着在这两种方案间,西妥昔单抗的抗肿瘤作用不受化疗方案改变的影响。

其他含奥沙利铂的化疗方案联合西妥昔单抗治疗 ACRC 的研究也提示了相同的结果。Rodel 等^[18]的 I-II 期临床试验研究了西妥昔单抗联合 CapeOx 方案及术前放疗治疗结肠癌的安全性及有效性,结果显示,这种三联治疗的安全性良好,但病理完全缓解率较低。就术前新辅助化疗联合西妥昔单抗的疗效而言, Dewdney 等^[19]的一项多中心随机 II 期临床试验研究了新辅助化疗加入(CAPOX + C)或不加入(CAPOX)西妥昔单抗治疗具有手术高风险的直肠癌患者的疗效,结果显示, CAPOX + C 组对比 CAPOX 组在化疗后放疗有效率(radiologic response, RR)分别为 71% 和 51% ($P = 0.038$),在放疗后 RR 分别为 93% 和 75% ($P = 0.028$)。西妥昔单抗的加入虽然并未改善其主要的研究终点即疾病完全缓解率(complete response, CR)或 PFS,但能显著增加 KRAS/BRAF 野生型结肠癌的 RR。Gomez 等^[20]的荟萃分析还提示,联合西妥昔单抗治疗 ACRC,甚至可以降低肿瘤的 TNM 分期,增加手术切除率,使更多的病人从唯一可根治的治疗手段中获益。虽然西妥昔单抗在新辅助治疗上也有一定的疗效,但对于总生存获益没有更加有力的证据来证明其优势,目前还不能替代传统的治疗方式。

2.2 西妥昔单抗单药的疗效

在临床上,进行多轮化疗后出现多药耐药的情况非常常见,西妥昔单抗也给 ACRC 化疗耐药群体提供了选择。Jonker 等^[21](NCT00079066)研究了 ACRC 应用多种药物治疗失败后或有该药物禁忌证

的患者使用西妥昔单抗的疗效,研究共纳入 572 例 EGFR 阳性的结直肠癌患者,随机分配至最佳支持治疗组(285 例)以及在支持治疗的基础上加用西妥昔单抗组(287 例),结果西妥昔单抗组的中位生存期(median survival time, MST)为 6.1 个月,而最佳支持治疗组为 4.6 个月(死亡危险比:0.77;95% CI:0.64~0.92; $P=0.005$),西妥昔单抗组患者有显著生存获益,并具有其他治疗没有的维持患者生活质量的效果。

著名的 BOND 研究^[22]将以伊立替康为基础化疗失败的 329 例转移性结直肠癌患者分为两组:西妥昔单抗联合伊立替康组和单药西妥昔单抗组,结果显示,联合组的治疗有效率显著提高(22.9% vs 10.8%, $P=0.007$),并且显著延缓了疾病进展时间(time to progression, TTP)(4.1 vs 1.5 个月, $P<0.001$),但两组在 MST(8.6 vs 6.8 个月, $P=0.48$)上无统计学差异。值得注意的是,单药治疗组中有 56 例(50.5%)患者为疾病进展后进行联合治疗,其中疾病控制率仍有 36%。可见,不管是西妥昔单抗单药使用还是联合伊立替康使用,对伊立替康耐药的 ACRC 患者均是有获益的。因此,对于那些耐受不了高强度化疗或已进行常规化疗后需要维持治疗的结直肠癌患者,西妥昔单抗无疑是一个很好的选择。

2.3 疗效预测指标

研究表明^[13-16,18-22]西妥昔单抗加入或者不加入标准化疗方案中,患者均可有一定的临床获益。然而并非所有的患者对其均有效,西妥昔单抗疗效的发挥对人群具有选择性。找到敏感的疗效预测标志物,从而选择特异的获益群体,对临床用药有重要的指导意义。

2.3.1 皮疹 皮疹在接受西妥昔单抗治疗时出现早且频率高,研究^[18,25]表明出现痤疮样皮疹的病人对该药的抗肿瘤有效率最强,且皮疹的严重程度预示着缓解率升高和生存期延长,可以作为西妥昔单抗治疗 ACRC 的疗效预测临床指标之一。那么,是否可提出假设,在该种靶向治疗无皮疹或仅有轻微皮疹反应的患者预示着西妥昔单抗治疗疗效不佳。EVEREST 研究^[23]纳入了 157 例 EGFR 阳性的转移性结直肠癌患者,给予伊立替康联合标准剂量西妥昔单抗(初始为 400 mg/m²、之后为 250 mg/m² 的每周方案)治疗 21 天,治疗后出现 2 级或 2 级以上皮肤反应的为 C 组,皮肤反应为 0~1 级的 89 位患者随机分为 A 组和 B 组,A 组和 C 组继续接收西妥昔单抗标准剂量治疗,但 B 组则加大剂量(增加至

每周 500 mg/m²)。结果显示,A、B 两组的有效率分别为 16%、30%。提高西妥昔单抗的剂量可以提高有效率,并表现出皮肤反应的升级,3~4 级皮肤反应发生率较高。因此可以推测,对服用标准剂量后无皮疹反应或反应轻微者,增加剂量可提高有效率,且皮疹反应的严重程度可预测西妥昔单抗的疗效。

2.3.2 EGFR 表达和基因拷贝数(gene copy number, GCN) 西妥昔单抗是抑制 EGFR 的靶向药物,EGFR 及其下游信号通路的变化与西妥昔单抗的疗效密切相关,从理论上讲,EGFR 阳性的结直肠癌患者预示着更高的有效率和生存获益,但是通过 IHC 测定的 EGFR 状态却不能预测这些药物的疗效^[24]。近期,Licitra 等^[25]以 EXTREME 和 CRYSTAL 研究评估了 EGFR 的表达在西妥昔单抗治疗结直肠癌的疗效预测中的作用,结果表明,联用西妥昔单抗后患者均可以得到生存获益,而与 EGFR 的表达水平无关。然而,Jiang 等^[26]的荟萃分析显示,EGFR GCN 可作为西妥昔单抗治疗结直肠癌的疗效预测指标,联合西妥昔单抗一线治疗方案中增加 EGFR GCN 可以增加 OS(HR = 0.62; 95% CI :0.50~0.77; $P<0.001$)和 PFS(HR = 0.65; 95% CI :0.47~0.89; $P=0.008$),当西妥昔单抗作为二线或三线治疗时,其相关性更加显著,且 EGFR GCN 不受 KRAS 状态影响,是一个独立疗效预测标志物。

2.3.3 基因多态性标志物 CRYSTAL 试验和 COIN 试验证实了 KRAS 基因状态是西妥昔单抗疗效的预测指标,在临床上已开始应用。KRAS 是癌基因 Ras 家族中的一员,在很多实体恶性肿瘤中,其都可发生突变,在结直肠癌中的突变率约 40%,大量研究^[27-31]表明这些突变预示着西妥昔单抗治疗的无效。KRAS 突变导致 MAPK 通路不依赖于 EGFR 的结构性激活,从而影响西妥昔单抗的疗效。因此,目前西妥昔单抗推荐用于 KRAS 野生型的 ACRC 患者。

尽管 KRAS 基因突变预示着西妥昔单抗治疗的无效,但临床上很多 KRAS 野生型的患者也对西妥昔单抗无效。那么,必然存在着其他影响疗效的因素。Roock 等^[32]的研究发现,在继 KRAS 基因突变预测治疗无效后,BRAF、NRAS 和 PIK3CA 外显子的 20 多个位点突变均会降低西妥昔单抗的有效率。其机制为,无突变的 BRAF 基因产物能够激活位于 EGFR 下游通路的 K-ras 蛋白,而突变产物则被认为处于组成性突变状态而绕过西妥昔单抗的抑制靶点,不能发挥其疗效^[33]。西妥昔单抗的疗效是受多

因素多位点调控的,存在着 V600E *BRAF* 基因突变时,在非一线治疗中使用西妥昔单抗是无效的,但是如果在一一线治疗中联合标准化疗方案时,仍可能会带来一些生存获益^[34,35]。而 *PIK3CA* 基因突变、*PTEN* 表达减少可以引起结直肠癌对西妥昔单抗的耐药性,从而影响药物的疗效。但也有学者^[36]提出,PTEN 的表达水平是一个良性预后的标志物。

目前,基因多态性的研究除 *KRAS*、*BRAF* 基因突变相对成熟外,均存在较多的争论,其他的指标在临床治疗时还没有充足的证据可以支持临床应用,*KRAS* 基因的检测也并非是为了指导一线治疗方案的选择,而主要是为后期治疗方案的选择提供参考。

3 结 语

在 ACRC 患者中,西妥昔单抗的地位正在日益上升,尽管在近期的几项试验中并未体现出明显的 OS 获益,但可以增加 PFS 和有效率,在 OS 上的不同结果有待进一步的临床试验证实。目前,美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)推荐,不管是联合标准方案化疗还是单药维持均可在 *KRAS* 野生型的晚期或转移性结直肠癌患者中作为一线方案使用。由于并非所有的人群均对西妥昔单抗治疗敏感,且耐药的现象越来越多,通过基因检测等手段找到敏感而特异的预后标志物,实现个体化治疗是临床治疗结直肠癌的一大趋势。期待不久的将来,在胃结直肠癌的靶向治疗方面有更多新的突破,为晚期胃肠癌症患者带来新的希望。

[参 考 文 献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Gibson RJ, Keefe DM, Lalla RV, et al. Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients [J]. Support Care Cancer, 2013, 21(1): 313-326.
- [3] Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS. Advances in targeted therapies XIV [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(Suppl 2): ii1.
- [4] Shuman ML, Jensen-Taubman S, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases: Changing roles in tumor progression and metastasis [J]. Am J Pathol, 2012, 181(6): 1895-1899.
- [5] Fink K, Boratynski J. The role of metalloproteinases in modification of extracellular matrix in invasive tumor growth, metastasis and angiogenesis [J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2012, 66: 609-628.
- [6] Li X, Fan Z. The epidermal growth factor receptor antibody cetuximab induces autophagy in cancer cells by downregulating HIF-1 α and Bcl-2 and activating the beclin 1/hVps34 complex [J]. Cancer Res, 2010, 70(14): 5942-5952.
- [7] Gao M, Liang XJ, Zhang ZS, et al. Relationship between expression of EGFR in gastric cancer tissue and clinicopathological features [J]. Asian Pac J Trop Med, 2013, 6(4): 260-264.
- [8] Lu Y, Jingyan G, Baorong S, et al. Expression of EGFR, Her2 predict lymph node metastasis (LNM)-associated metastasis in colorectal cancer [J]. Cancer Biomark, 2012, 11(5): 219-226.
- [9] Traynor AM, Weigel TL, Oettel KR, et al. Nuclear EGFR protein expression predicts poor survival in early stage non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2013, 81(1): 138-141.
- [10] Hernandez-Hernandez OT, Camacho-Arroyo I. Regulation of gene expression by progesterone in cancer cells: Effects on cyclin D1, EGFR and VEGF [J]. Mini Rev Med Chem, 2013, 13(5): 635-642.
- [11] Bronte G, Cicero G, Cusenza S, et al. Monoclonal antibodies in gastrointestinal cancers [J]. Expert Opin Biol Ther, 2013, 13(6): 889-900.
- [12] 张小田, 沈琳, 张晓东, et al. 西妥昔单抗联合化疗在消化系统肿瘤中的临床应用 [J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(5): 385-388.
- [13] Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2009, 360(14): 1408-1417.
- [14] Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15): 2011-2019.
- [15] Lyseng-Williamson KA. Cetuximab: A guide to its use in combination with FOLFIRI in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in the USA [J]. Mol Diagn Ther, 2012, 16(5): 317-322.
- [16] Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: Results of the randomised phase 3 MRC COIN trial [J]. Lancet, 2011, 377(9783): 2103-2114.
- [17] Ocvirk J, Brodowicz T, Wrba F, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(25): 3133-3143.
- [18] Rodel C, Arnold D, Hipp M, et al. Phase I-II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin, and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 70(4): 1081-1086.
- [19] Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C) [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(14): 1620-1627.
- [20] Gomez D, De Rosa A, Addison A, et al. Cetuximab therapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: The future frontier? [J]. Int J Surg, 2013, 11(7): 507-513.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, et al. Intrapatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: The randomized EVEREST study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(23): 2861-2868.
- [24] 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.
- [25] Licitra L, Storkel S, Kerr KM, et al. Predictive value of epidermal growth factor receptor expression for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with head and neck and colorectal cancer: Analysis of data from the EXTREME and CRYSTAL studies [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6): 1161-1168.
- [26] Jiang Z, Li C, Li F, et al. EGFR gene copy number as a prognostic marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab or panitumumab: A systematic review and meta analysis [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(2): e56205.
- [27] Tural D, Selcukbiricik F, Erdamar S, et al. Association KRAS G13D tumor mutated outcome in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab [J]. *Hepato-gastroenterology*, 2013, 60(125): 1035-1040.
- [28] Bando H, Yoshino T, Yuki S, et al. Clinical outcome of Japanese metastatic colorectal cancer patients harbouring the KRAS p. G13D mutation treated with cetuximab + irinotecan [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(12): 1146-1151.
- [29] Nakamoto K, Nagahara H, Maeda K, et al. Expression of E-cadherin and KRAS mutation may serve as biomarkers of cetuximab-based therapy in metastatic colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(4): 1295-1300.
- [30] Lieberman R. Food and Drug Administration approval of cetuximab and a new KRAS genetic test for metastatic colorectal cancer: Major advance but just the tip of the biomarker iceberg [J]. *Am J Ther*, 2012, 19(6): 395-396.
- [31] Gao J, Wang TT, Yu JW, et al. Wild-type KRAS and BRAF could predict response to cetuximab in Chinese colorectal cancer patients [J]. *Chin J Cancer Res*, 2011, 23(4): 271-275.
- [32] De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(8): 753-762.
- [33] Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF [J]. *Cell*, 2004, 116(6): 855-867.
- [34] Al-Marrawi MY, Saroya BS, Brennan MC, et al. Off-label use of cetuximab plus sorafenib and panitumumab plus regorafenib to personalize therapy for a patient with V600E BRAF-mutant metastatic colon cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2013, 14(8): 703-710.
- [35] Tian S, Simon I, Moreno V, et al. A combined oncogenic pathway signature of BRAF, KRAS and PI3KCA mutation improves colorectal cancer classification and cetuximab treatment prediction [J]. *Gut*, 2013, 62(4): 540-549.
- [36] Park JH, Han SW, Oh DY, et al. Analysis of KRAS, BRAF, PTEN, IGF1R, EGFR intron 1 CA status in both primary tumors and paired metastases in determining benefit from cetuximab therapy in colon cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(4): 1045-1055.
- [收稿日期] 2014-03-12 [修回日期] 2014-08-11
[本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

化学元素和核素符号规范书写的要求

化学符号虽然是化学专业的学术交流语言,但在生物医学领域也有很广泛的使用。化学符号的书写有其特殊的规律和要求,生物医学论文中必须重视化学符号书写的规范化。根据 GB3102.8-93《物理化学和分子物理学的量和单位》的规定,把化学元素和核素符号书写的规范要求介绍如下:

- (1) 元素或核素的单字母符号均用正体大写,双字母符号首字母正体大写,第二个字母用正体小写。
- (2) 核素的核子数(质子数)应标注在元素符号的左上角,例如: ^{60}Co , ^{32}P , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{125}I 等;过去习惯把核子数标注在元素符号右上角的写法是错误的,例如: N^{14} , Co^{60} 等。
- (3) 离子价态的字符应标注在元素符号的右上角,例如: H^+ , Cl^- , O^{2-} , Mg^{2+} , Al^{3+} , PO_4^{3-} 等,不应写成 O^{-2} , O^{--} , Mg^{+2} , Mg^{++} , Al^{+++} , PO_4^{-3} 等。
- (4) 激发态的字符(电子激发态用* ; 核子激发态用正体 m,也可用*)标注在元素或核素符号的右上角,例如: $^{110}\text{Ag}^{\text{m}}$, $^{110}\text{Ag}^*$, He^* , NO^* 等。
- (5) 分子中核素的原子数标注在核素符号右下角,例如: H_2 , FeSO_4 等。
- (6) 质子数(原子序数)标注在元素符号左下角,例如: $_{82}\text{Pb}$, $_{26}\text{Fe}$ 等。
- (7) 对于形状相似的元素符号、化合物的化学式符号,书写时应注意区分,如:Co(钴)—CO(一氧化碳),No(锘)—NO(一氧化氮),Ba(钡)—Ra(镭),Nb(铌)—Nd(钕)—Np(镎),HF(氟化氢)—Hf(铪)等。(本刊编辑部)