

PTEN 表达水平与转移性结直肠癌患者西妥昔单抗临床获益关系的 Meta 分析

王 琪, 胡伟国, 宋启斌

(武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060)

摘要: [目的] 评价 PTEN 表达水平与转移性结直肠癌(mCRC)患者西妥昔单抗临床获益之间的关系, 为临床用药和个性化治疗提供参考。[方法] 计算机检索 PubMed、CNKI、CBM 和万方中文数据库, 采用 Meta 分析的方法, 评价 PTEN 表达与 mCRC 患者西妥昔单抗疗效的关系。[结果] 共纳入文献 14 篇, 病人总人数 1 227 人。未经 *K-ras* 基因筛选 mCRC 患者 PTEN 表达阳性与西妥昔单抗治疗敏感性 & 无进展生存(PFS)均相关。*K-ras* 野生型 mCRC 患者 PTEN 表达阳性与西妥昔单抗治疗 PFS、总生存(OS)获益有关。[结论] PTEN 表达水平可以作为 mCRC 患者西妥昔单抗临床获益的预测因素。

关键词: 结直肠肿瘤; PTEN; 西妥昔单抗; 肿瘤转移; 免疫组织化学; Meta 分析

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)11-0846-08

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2013.11.B005

Meta Analysis on Association of PTEN Expression with Clinical Benefit of Cetuximab Therapy for Metastatic Colorectal Cancer

WANG Qi, HU Wei-guo, SONG Qi-bin

(Renming Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the association between PTEN expression and the clinical benefit of cetuximab therapy for metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. [Methods] Literatures were retrieved in PubMed, CNKI, CBM and Wanfang Data. A Metaanalysis was used to analyze the association between expression of PTEN and cetuximab effects in mCRC patients. [Results] A total of 14 retrospective studies and 1 227 cases were included in the Meta-analysis. The results showed that positive PTEN expression was correlated to sensitivity of cetuximab and progression-free survival (PFS) in mCRC patients unselected of *K-ras* gene. In patients with wild-type *K-ras*, positive PTEN predicted longer PFS and overall survival (OS). [Conclusion] PTEN expression is a predictive factor for clinical benefit in mCRC patients treated with cetuximab.

Subject words: colorectal neoplasms; PTEN; cetuximab; neoplasm metastasis; immunohistochemistry; Meta analysis

结直肠癌是发病率较高的恶性肿瘤之一, 早期诊断、早期介入可以使结直肠癌患者获得完全治愈, 但是约有 25% 患者在诊断时就已经发生转移, 40%~50% 行手术切除的患者会发生远处转移。传统化疗药物对结直肠癌患者的生存期获益已达平台期, 靶向药物的出现打破了这一僵局。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor re-

ceptor, EGFR) 是药物作用的靶点之一, 活化的 EGFR 激活下游信号分子从而调节肿瘤细胞的增殖、抗凋亡、转移等诸多生理过程。抗 EGFR 抗体通过阻断 EGFR 实现了对下游信号通路的活化抑制, 达到抗肿瘤目的。帕尼单抗、西妥昔单抗是靶向针对 EGFR 的单克隆抗体, 但有研究发现, 仅少部分结直肠癌患者可从中获益。在未经筛选的结直肠癌患者中, 西妥昔单抗单药治疗的客观反应率仅 8%~12%。免疫组织化学研究并未证明结直肠癌患者 EGFR 表达水平与抗 EGFR 抗体治疗获益之间的关

通讯作者: 宋启斌, 主任, 主任医师, 学士; 武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北省武汉市武昌区张之洞路 99 号(430060); E-mail: qibinsong@163.com

收稿日期: 2013-09-09; **修回日期:** 2013-09-27

系。CRYSTAL 研究已证明仅 *K-ras* 基因野生型的结直肠癌患者可从西妥昔单抗联合化疗中获益^[1,2], *K-ras* 基因突变对结直肠癌患者抗 EGFR 单克隆抗体治疗具有预测作用。约 40% 的结直肠癌患者为 *K-ras* 突变型, 在此类病人中西妥昔单抗的反应率仅为 10%。这说明, 仍有其他因素可决定患者对西妥昔单抗治疗的疗效。

PI3K/AKT 是 EGFR 的下游信号通路, PTEN 为这一信号通路的调控因子, 负反馈调节 AKT 活性。PTEN 的低表达可导致 PI3K/AKT 信号通路过度活化, 可能预测结直肠癌患者抗 EGFR 抗体治疗的疗效。近期, 已有许多试验尝试评价 PTEN 表达水平与西妥昔单抗治疗疗效之间的关系, 但研究结果存在争议, 因为试验方法的差异、小样本量、研究人群的异质性、种族特异性, 单一研究的研究结果很难推广到整个人群。本研究通过 Meta 分析的方法, 对有关 PTEN 表达水平与转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 患者西妥昔单抗临床获益关系的研究进行综合评价。

1 资料与方法

1.1 文献检索

以 PubMed、CNKI 中文数据库、中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方中文数据库为文献检索的主要来源。英文检索词: “metastatic colorectal cancer OR metastatic rectal cancer OR metastatic colon cancer” “PTEN OR phosphatase and tensin homolog gene” “cetuximab”, 检索语种为英语。中文检索词: “转移性结直肠癌” “PTEN” “西妥昔单抗”。各文献中有用的参考文献亦可作为入选文献。

1.2 选择标准

1.2.1 文献纳入标准

①原始资料为已公开发表的文献; ②研究对象为确诊的 mCRC; ③研究内容包括对 mCRC 患者 PTEN 表达水平与西妥昔单抗治疗疗效的研究; ④疗效的评价标准为 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 标准, 以完全缓解 (CR)+部分缓解 (PR) 为化疗敏感性的评价指标; ⑤观察患者生存的文献, 应提供无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS), 并提供

提供足够的数据以得出风险比 (hazard ratio, HR) 和 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。

1.2.2 文献排除标准

①动物研究或对细胞系的研究; ②非对 mCRC 患者的研究; ③PTEN 染色方法非免疫组织化学染色 (immunohistochemistry, IHC), 取检部位为原发灶或者转移灶; ④非对 mCRC 患者 PTEN 表达水平与西妥昔单抗治疗疗效的研究; ⑤摘要或者综述。

1.3 数据提取

文献录入的主要内容包括: ①一般资料: 包括文献题目、作者、发表时间、研究类型; ②研究对象的基本特征: 样本量、年龄分布、性别分布、治疗手段、PTEN 表达水平检测方法等; ③提取信息: 未经筛选的结直肠癌患者中, PTEN 表达阳性、PTEN 表达阴性的病例数, 各自反应敏感病例数, PFS、OS 的 HR; *K-ras* 野生型的结直肠癌患者中, PTEN 表达阳性患者较 PTEN 表达阴性患者 PFS、OS 的 HR。

1.4 统计学处理

统计处理采用 RevMan5.1.4 和 STATA10.0 (Stata Corporation, College Station, TX) 软件进行分析。采用合并优势比 (odds ratio, OR) 和 95% CI 作为疗效分析的统计量, 对异质性检验采用 Q 统计量法。若 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$, 则认为各研究之间具有较好的同质性, 采用固定效应模型分析; 反之, 则应用随机效应模型分析。使用方差倒数法计算合并 HR 以及 95% CI。此外, 可根据需要进行敏感性分析。Egger 检验用来检验发表偏倚。所有数据均为双侧检验, $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献基本特征

共检索到中、英文文献共 63 篇, 按纳入及排除标准进行筛选 (Figure 1)。共 14 篇文献纳入 Meta 分析。样本量从 27~173 不等, 发表于 2007~2012 年之间 (Table 1, 2)。

2.2 未经 *K-ras* 基因筛选的 mCRC 患者 PTEN 表达水平与西妥昔单抗治疗的敏感性分析

共有 10 项研究共 494 例患者纳入敏感性的 Meta 分析, 其中 325 例患者的 PTEN 表达为阳性、169 例患者的 PTEN 表达为阴性。10 项研究的

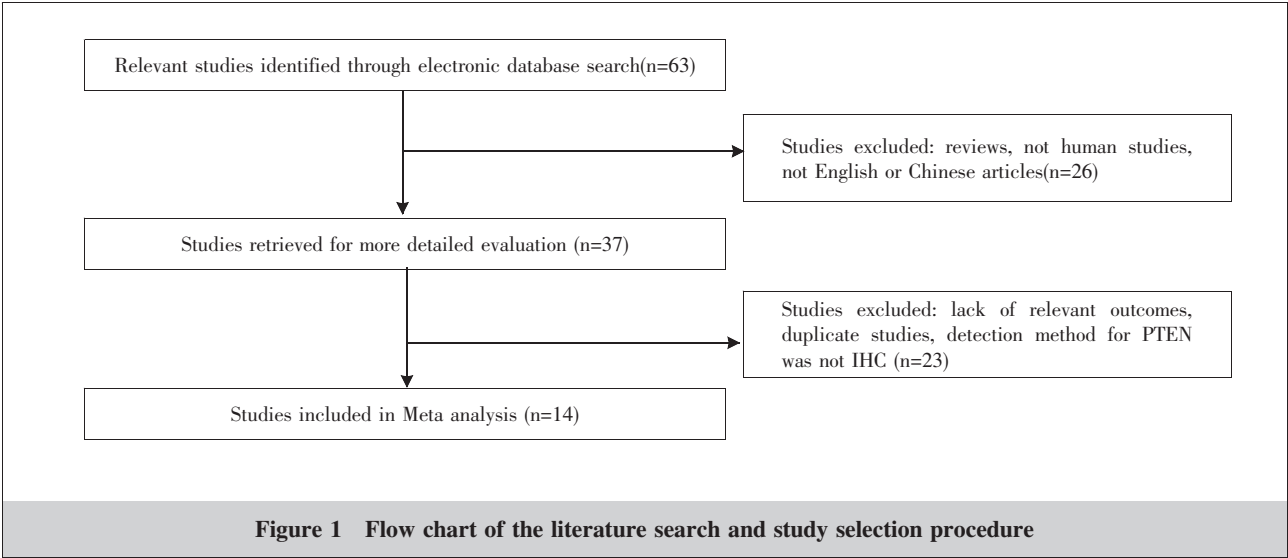


Table 1 Characteristics of included literatures

First author	Published year	Country	Patients assessed	Study design	Age (years)	Male	Monotherapy	≥second line treatment
Ulivi P ^[3]	2012	Italy	67	Retrospective	61(34~79)	39	1	52
Park JH ^[4]	2011	Korea	75	Retrospective	59(29~78)	47	8	67
Spindler KL ^[5]	2011	Denmark	107	Retrospective	62(38~82)	58	0	–
Li FH ^[6]	2010	China	90	Retrospective	53(23~75)	59	3	61
Saridaki Z ^[7]	2011	Greece	112	Retrospective	66(22~83)	68	0	112
Sartore-Bianchi A ^[8]	2009	Italy	110	Retrospective	64(26~85)	71	36	97
Sood A ^[9]	2012	Australia	76	Retrospective	–	22	15	36
Frattoni M ^[10]	2007	Italy	27	Retrospective	67(29~84)	18	0	23
Razis E ^[11]	2008	Greece	72	Retrospective	60(29~76)	40	1	24
Laurent-Puig P ^[12]	2009	France	173	Retrospective	–	–	3	172
Loupakis F ^[13]	2009	Italy	102	Retrospective	62(38~78)	60	0	102
Barbier A ^[14]	2010	France	46	Retrospective	64(28~79)	26	0	46
Sartore-Bianchi A ^[15]	2009	Italy	132	Retrospective	63.5(26~85)	86	–	119
Molinari F ^[16]	2009	Switzerland	38	Retrospective	–	24	–	37

mCRC 患者未经 *K-ras* 基因的检测筛选,PTEN 检测方法均为 IHC, 取检部位包括切除的原发灶或者转移灶。对纳入的 10 项研究进行异质性检验,结果显示 χ^2 值为 23.97, P 值为 0.004, 结果存在异质性,应用随机效应模型进行合并分析。PTEN 表达阳性的患者与 PTEN 表达阴性的患者西妥昔单抗治疗敏感性存在显著性差异, 合并 OR 值为 4.99 (95%CI=1.72~14.44)(Figure 2)。

将未筛选的 mCRC 患者以治疗方式分为西妥昔单抗联合化疗组和混合治疗组 (西妥昔单抗单药治疗+西妥昔单抗联合化疗)进行亚组分析。在联合化疗组中,mCRC 患者 PTEN 蛋白表达阳性者对西妥昔单抗治疗敏感,合并 OR 为 9.93(95%CI=

3.12~31.60),各研究间并未发现显著的异质性($\chi^2=1.51,P=0.68$);而在混合治疗组中,各研究之间仍然存在显著的异质性($\chi^2=15.31,P=0.004$)。部分研究中西妥昔单抗仅用于二线以上的治疗,而其他研究中并未对治疗方案作出分组,故将西妥昔单抗仅用于二线以上治疗的研究分为一组,其他研究为另一组进行亚组分析。将西妥昔单抗仅应用于 mCRC 患者二线以上治疗的研究仅两项,合并 OR 为 8.37(95%CI=1.81~38.63),并无异质性存在。而其他研究的合并 OR 为 4.98(95%CI=1.36~18.22),各研究间仍存在显著的异质性($\chi^2=22.37,P=0.002$)。为确定异质性的来源,根据研究对象的种族来源、文献出版年份进行 Meta 回归分析,仍未发现异质性的来源。

Table 2 Characteristics of included studies

First author	Detection method	Response criteria	Pathological location	Other detected gene	Study treatment protocols
Ulivi P ^[3]	IHC	RECIST	Primary tumor or metastases	<i>K-ras BRAF PI3K</i>	CTX+FOLFIRI; CTX + FOLFOX; CTX
Park JH ^[4]	IHC	RECIST	Primary tumor or metastases	<i>K-ras BRAF IGF1R EGFR</i>	Oxaliplatin-based; Irinotecan-based; Oral 5-Fu; CTX
Spindler KL ^[5]	IHC	RECIST	Primary tumor or metastases	<i>K-ras BRAF PI3K EGFR</i>	Irinotecan-based
Li FH ^[6]	IHC	RECIST	Primary tumor	<i>K-ras</i>	Oxaliplatin-based; Irinotecan-based
Saridaki Z ^[7]	IHC	RECIST	Primary tumor or metastases	<i>K-ras BRAF PI3K AREG EREG</i>	Oxaliplatin-based; Irinotecan-based
Sartore-Bianchi A ^[8]	IHC	RECIST	Primary tumor or metastases	<i>K-ras PI3K</i>	Irinotecan based; Fluoropyrimidine/capecitabine based; Oxaliplatin-based
Sood A ^[9]	IHC	RECIST	Primary tumor or metastases	<i>K-ras PI3K</i>	—
Frattini M ^[10]	IHC	RECIST	Primary tumor or metastases	<i>K-ras EGFR</i>	CAPOX; FOLFIRI; FOLFOX
Razis E ^[11]	IHC/FISH	RECIST	Primary tumor or metastases	<i>EGFR</i>	FOLFOX; FOLFIRI
Laurent-Puig P ^[12]	IHC	RECIST	Primary tumor or metastases	<i>K-ras BRAF EGFR</i>	Irinotecan+CTX; CTX+ FOLFIRI
Loupakis F ^[13]	IHC	RECIST	Primary tumor or metastases	<i>K-ras BRAF pAkt EGFR</i>	Irinotecan-based
Barbier A ^[14]	IHC	RECIST	Primary tumor or metastases	<i>VEGF p21 pAkt EGFR</i>	Irinotecan-based
Sartore-Bianchi A ^[15]	IHC	RECIST	Primary tumor or metastases	<i>K-ras BRAF PI3K</i>	Irinotecan based; Fluoropyrimidine/capecitabine based; Oxaliplatin based
Molinari F ^[16]	IHC	RECIST	Primary tumor or metastases	<i>K-ras BRAF EGFR</i>	Irinotecan based

研究结果的敏感性通过逐一排除各项研究,观察各个研究对总合并效应量的影响。发现,Ulivi^[3]的研究对合并 OR 影响最大,去掉它后,合并效应量变为 6.07(95%CI=1.8~20.46),其他研究对总合并效应量影响不大(Figure 3)。

利用漏斗图进行发表偏倚的描述(Figure 4),可见大样本的研究分布不集中,提示发表偏倚存在。Egger 检验发现 $P=0.042$,提示存在发表偏倚或其他异质性因素的可能。

2.3 未筛选的 mCRC 患者 PTEN 表达水平与西妥昔单抗治疗的 PFS 获益分析

关于未筛选的 mCRC 患者 PTEN 表达水平与西妥昔单抗治疗 PFS 获益的 Meta 分析,共有文献 7 篇。纳入患者 532 例,检测 PTEN 表达者 479 例。异质性检验显示 χ^2 值为 6.89, P 值为 0.33, 无异质性,应用固定效应模型进行合并分析。PTEN 表达阳性

的患者与 PTEN 表达阴性的患者西妥昔单抗治疗生存风险比存在显著性差异,合并 HR 为 0.65(95%CI=0.52~0.83)(Figure 5),PTEN 表达阴性为 mCRC 患者西妥昔单抗治疗 PFS 获益的负性影响因素。Egger 检验 $P=0.192$,无显著的发表偏倚存在,表明纳入总体的结果是可靠的。

2.4 未筛选的 mCRC 患者 PTEN 表达水平与西妥昔单抗治疗的 OS 获益分析

在纳入的 14 篇文献中,共有 4 篇文献对未筛选的 mCRC 患者 PTEN 表达水平与西妥昔单抗治疗 OS 获益进行了描述。共纳入患者 413 例,其中 342 例患者进行了 PTEN 蛋白表达水平的检测。对纳入的 4 篇文献进行异质性检验, χ^2 值为 4.40, P 值为 0.22,无异质性,应用固定效应模型合并分析。在未筛选的 mCRC 患者中,PTEN 表达水平与西妥昔单抗疗效并不相关,生存风险比 HR 为 0.79(95%CI=

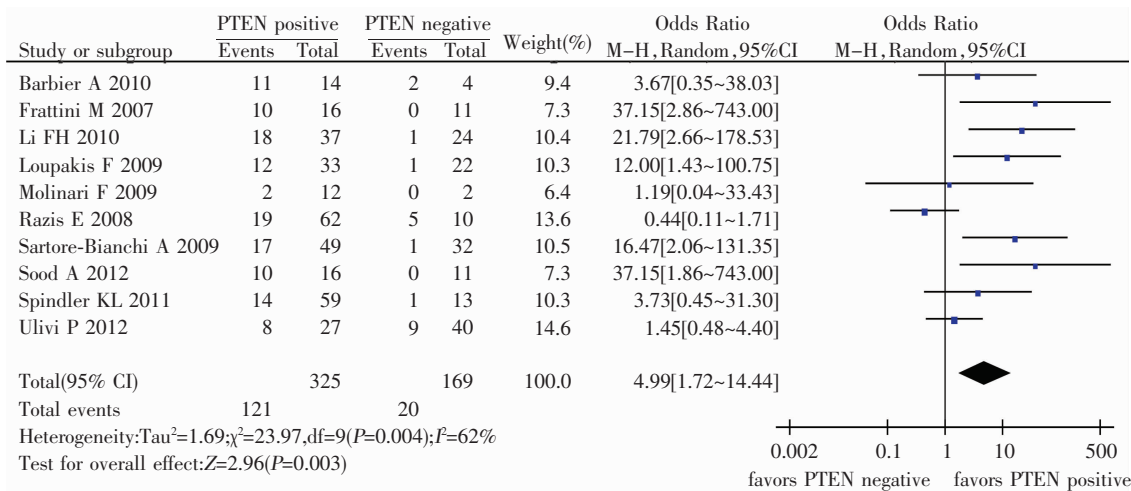


Figure 2 The forest plot of OR with 95% CI for objective response rate of PTEN positive to PTEN negative in unselected patients

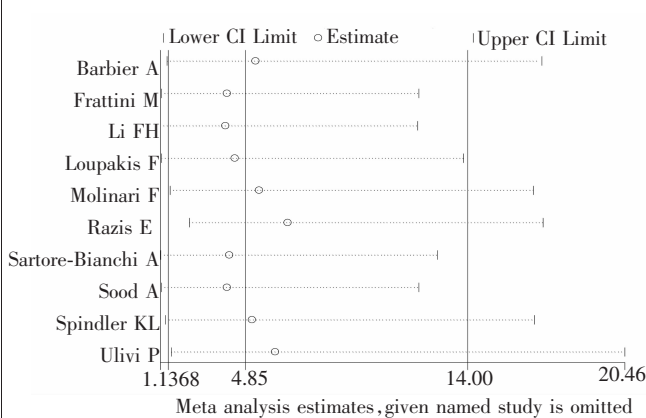


Figure 3 Sensitivity analysis of objective response rate of PTEN positive to PTEN negative in unselected patients

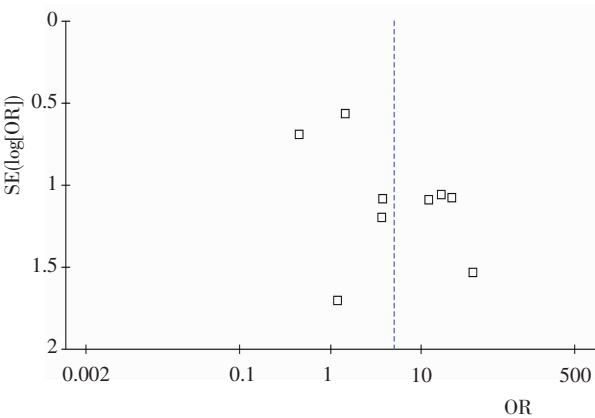


Figure 4 Funnel plot of objective response rate of PTEN positive to PTEN negative in unselected patients

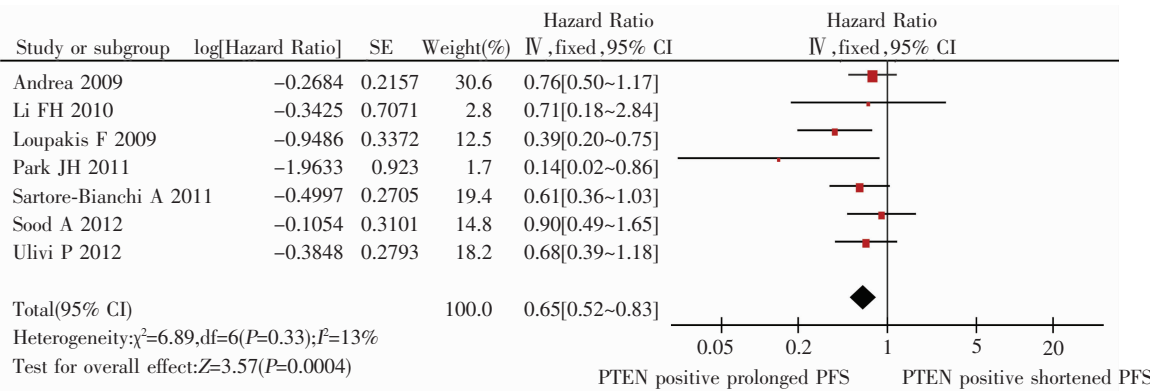


Figure 5 The forest plot of HR with 95% CI for PFS of PTEN positive to PTEN negative in unselected patients

0.60~1.05)(Figure 6)。Egger 检验 $P=0.687$, 提示无显著的发表偏倚存在, 表明发表偏倚的可能性较小, 纳入总体的结果可靠。

2.5 *K-ras* 野生型的 mCRC 患者 PTEN 表达水平与西妥昔单抗治疗的临床获益分析

共有 4 篇文献对 *K-ras* 野生型 mCRC 患者 PTEN 表达水平与西妥昔单抗治疗的 PFS 获益进行了描述。同未筛选患者相同, PTEN 表达阴性对 mCRC 患者的西妥昔单抗治疗有负性影响。PTEN 蛋白表达阳性的患者与表达阴性的患者相比, 生存风险比 HR 为 0.57(95%CI=0.40~0.80)(Figure 7)。各

研究之间无异质性($\chi^2=5.20, P=0.16$), Egger 检验 $P=0.171$, 显示无明显发表偏倚。

共有 4 篇对 *K-ras* 野生型 mCRC 患者 PTEN 表达水平与西妥昔单抗治疗的 OS 获益进行了描述。共纳入 519 例患者, 在 *K-ras* 野生型的患者中共 308 例患者进行了 PTEN 蛋白表达水平的检测。在 *K-ras* 野生型的 mCRC 患者中, PTEN 表达水平可影响西妥昔单抗治疗的 OS 获益。PTEN 表达阳性者可获得更长的 OS, 与表达阴性者相比 HR 为 0.59(95%CI=0.43~0.80)(Figure 8)。各研究之间不存在异质性($\chi^2=3.23, P=0.36$)。Egger 检验发现 $P=0.463$, 表明纳入总

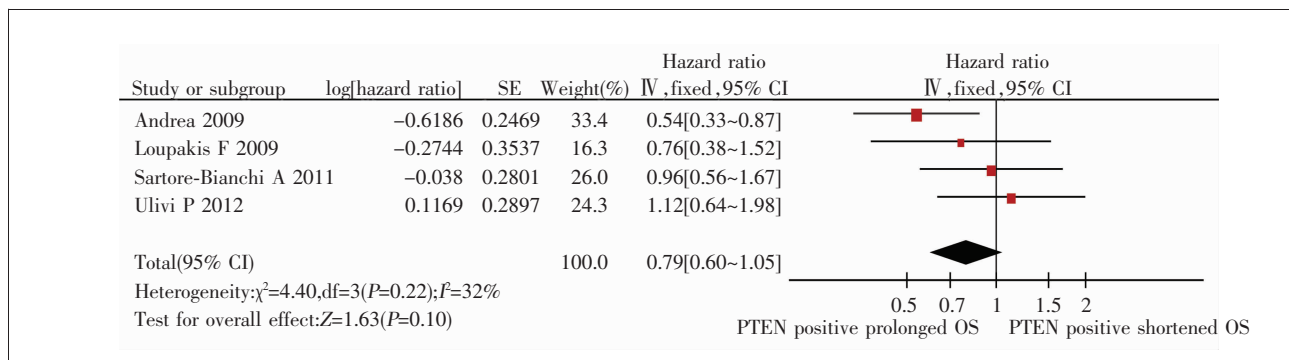


Figure 6 The forest plot of HR with 95% CI for OS of PTEN positive to PTEN negative in unselected patients

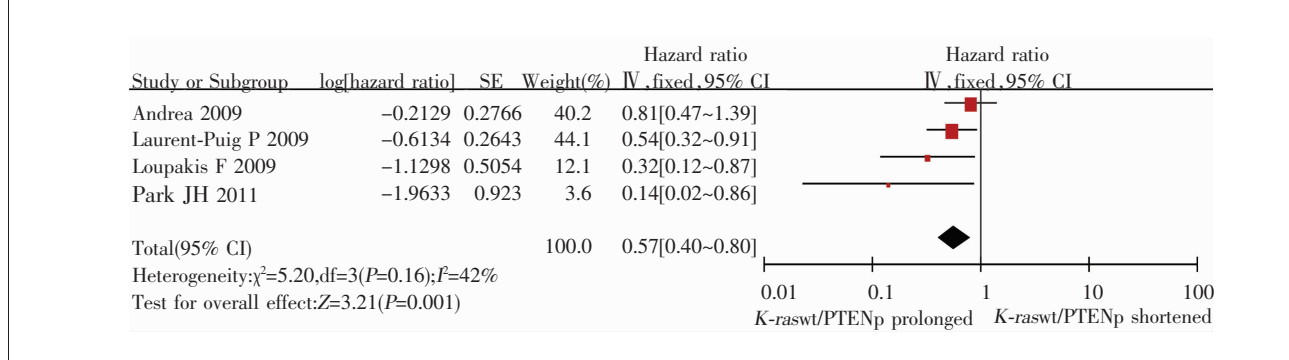


Figure 7 The forest plot of HR with 95% CI for PFS of PTEN positive to PTEN negative in *K-ras* wild-type patients

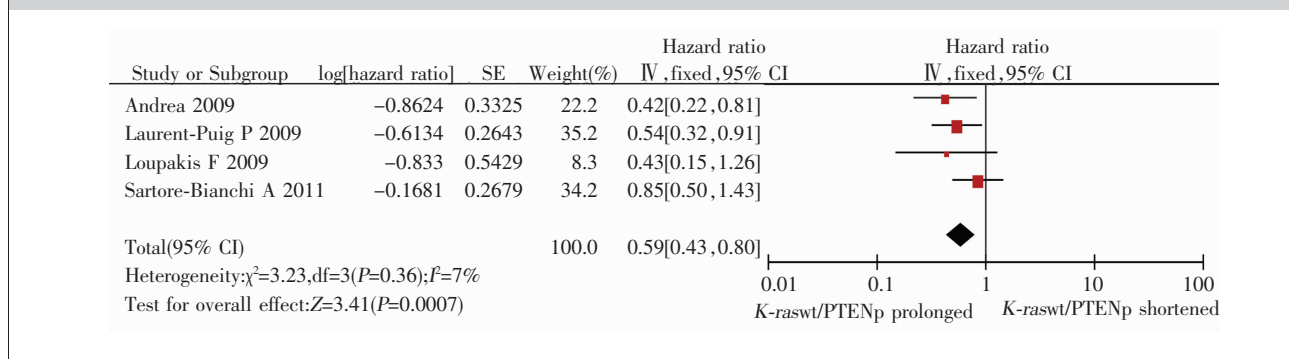


Figure 8 The forest plot of HR with 95% CI for OS of PTEN positive to PTEN negative in *K-ras* wild-type patients

体的结果可靠。

3 讨论

EGFR 是 Erb2 酪氨酸激酶受体家族的一员,其通过激活下游的 Ras-Raf-MAP 和 PI3K-PTEN-Akt 通路而参与细胞的生长、增殖、分化和迁移等诸多生理过程。PTEN 是 PI3K/AKT 这一信号通路的调控因子,负反馈调节 AKT 活性,PTEN 低表达可导致 PI3K/AKT 信号通路过度活化,因此 PTEN 蛋白的表达水平可能为 mCRC 患者西妥昔单抗疗效的预测因素。

PTEN 表达水平与 mCRC 患者抗 EGFR 抗体临床获益的荟萃分析之前已有报道,但并未对 *K-ras* 野生型的 mCRC 患者 PTEN 表达水平与西妥昔单抗的临床获益进行描述,或存在纳入文献的 PTEN 检测方法不一致、纳入与排除标准不严格等问题。本次 Meta 分析共纳入病人 1 227 例,纳入患者均为确诊的 mCRC 患者,PTEN 蛋白表达水平均由 IHC 方法测得,对 *K-ras* 基因筛选及未筛选的患者 PTEN 蛋白表达水平与西妥昔单抗临床疗效之间的关系进行了详细描述。PTEN 蛋白表达阴性是 mCRC 患者西妥昔单抗治疗获益的负性预测因子,在未筛选的患者中,PTEN 表达阳性的患者较阴性患者更能从西妥昔单抗治疗中获益,其 PFS 的 HR 为 0.65 (95%CI=0.52~0.83)、OS 的 HR 为 0.79 (95%CI=0.60~1.05)。*K-ras* 突变已被证实为预测 mCRC 患者西妥昔单抗治疗获益的因素,因此又对 *K-ras* 野生型的 mCRC 患者 PTEN 蛋白表达水平与西妥昔单抗治疗疗效的关系进行分析。发现 PFS 的 HR 为 0.59 (95%CI=0.43~0.80),存在显著性差异。在未筛选人群中并未发现 PTEN 表达水平为西妥昔单抗治疗 OS 获益的预测因素,但在 *K-ras* 野生型的患者中 PTEN 蛋白表达水平可以影响西妥昔单抗的治疗效果。

PTEN 作为预测 mCRC 患者西妥昔单抗治疗疗效的因素,仍然存在局限性。首先,PTEN 的检测方法选择仍有争议。与检测 *K-ras*、BRAF 的检测方法不同,PTEN 蛋白的表达水平以 IHC 方法测得。以 IHC 测得的 PTEN 表达水平的高低界限并不明确,各个检查者之间的评价标准并不相同,因此广泛应用存在困难。以 IHC 测得的 PTEN 蛋白表达水平在

原发灶和转移灶之间的一致率仅为 60%^[13,16]。Loupakis 等^[13]认为转移灶的 PTEN 表达水平与患者西妥昔单抗治疗疗效有更强的相关性。Razis 等^[11]人发现用 FISH 检测 PTEN 可更好地预测患者西妥昔单抗治疗临床疗效。因此选取何处病灶、何种方法进行 PTEN 的检测都是亟需解决的问题。其次,PTEN 蛋白表达水平是否本身就是 mCRC 患者生存时间的预测因素,PTEN 蛋白表达阴性是否可预测 mCRC 患者预后差? PTEN 蛋白的表达水平到底是否是 mCRC 患者西妥昔单抗治疗疗效的预测因素仍需大样本、高质量的随机对照试验证明。

本次 Meta 分析仍有许多不足之处。首先,纳入的研究为病例对照研究较易引入选择偏倚。研究仅纳入了过去公开发表过的研究,不能排除发表偏倚存在的可能。其次,部分已发表文献并未提取足够的数据或生存曲线以计算生存风险比 HR,使得数据收集并不完整全面。第三,各项研究中治疗方案不同,同一研究并不只使用一种治疗方案,无法排除不同化疗方案对研究结果的影响。最后,mCRC 患者对西妥昔单抗的反应受到诸多因素的影响。其远期生存更是受种族、年龄、环境等潜在因素影响,这些因素的不可控也影响了研究的结果。尽管有以上的局限,这次的研究证明 PTEN 表达水平可以作为 mCRC 患者西妥昔单抗临床获益的预测因素。由于研究数量的有限,仍应开展更多大样本、高质量、包含不同种群的针对 PTEN 表达水平与 mCRC 患者西妥昔单抗临床获益关系的研究,以进一步其间关系。

参考文献:

- [1] 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 (17): 1757-1765.
- [2] 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.
- [3] Ulivi P, Capelli L, Valgiusti M, et al. Predictive role of multiple gene alterations in response to cetuximab in metastatic colorectal cancer: a single center study [J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 87.
- [4] Park JH, Han SW, Oh DY, et al. Analysis of K-ras, 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.
- [5] Spindler KL, Pallisgaard N, Lindebjerg J, et al. EGFR related mutational status and association to clinical outcome of third-line cetuximab-irinotecan in metastatic colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 107.
- [6] Li FH, Shen L, Li ZH, et al. Impact of K-ras mutation and PTEN expression on cetuximab-treated colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(46): 5881–5888.
- [7] Saridaki Z, Tzardi M, Papadaki C, et al. Impact of K-ras, BRAF, PIK3CA mutations, PTEN, AREG, EREG expression and skin rash in ≥ 2 line cetuximab-based therapy of colorectal cancer patients [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e15980.
- [8] 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(5): 1851–1857.
- [9] Sood A, McClain D, Maitra R, et al. PTEN gene expression and mutations in the PIK3CA gene as predictors of clinical benefit to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in patients with K-ras wild-type metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2012, 11(2): 143–150.
- [10] Frattini M, Saletti P, Romagnani E, et al. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2007, 97 (8): 1139–1145.
- [11] 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.
- [12] Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type K-ras metastatic colon cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35): 5924–5930.
- [13] Loupakakis F, Pollina L, Stasi I, et al. PTEN expression and K-ras mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(16): 2622–2629.
- [14] Barbier A, Domont J, Magne N, et al. Coexpression of biological key modulators in primary colorectal carcinomas and related metastatic sites: implications for treatment with cetuximab[J]. *Bull Cancer*, 2010, 97(2): E9–E15.
- [15] Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Nichelatti M, et al. Multi-determinants analysis of molecular alterations for predicting clinical benefit to EGFR-targeted monoclonal antibodies in colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2009, 4(10): e7287.
- [16] Molinari F, Martin V, Saletti P, et al. Differing deregulation of EGFR and downstream proteins in primary colorectal cancer and related metastatic sites may be clinically relevant[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(7): 1087–1094.

