



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.06.016
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.06.016
China Journal of General Surgery, 2024, 33(6):996-1011.

· 文献综述 ·

转移性结直肠癌抗EGFR治疗耐药机制研究进展

徐昆明¹, 许云华², 陈锡光¹, 付广¹, 黄秋林¹, 肖帅^{1,2}

(南华大学附属第一医院 1. 胃肠外科 2. 肿瘤疾病研究所, 湖南 衡阳 421001)

摘要

转移性结直肠癌 (mCRC) 是结直肠癌进展的晚期阶段, 治疗选择多样, 但患者预后通常不佳。表皮生长因子受体 (EGFR) 信号通路在 mCRC 的发展中扮演核心角色, 涉及多个关键分子。EGFR 异常活化与肿瘤生长、转移及治疗耐药紧密相关。因此, EGFR 靶向治疗对 mCRC 至关重要, 但治疗耐药常常导致治疗失败, 且分子机制复杂。在此, 笔者综述 mCRC 抗 EGFR 治疗耐药的相关分子机制及干预研究进展, 为深入理解抗 EGFR 耐药机制, 优化治疗策略提供参考。

关键词

结直肠肿瘤; 肿瘤转移; ErbB 受体; 分子靶向治疗; 抗药性, 肿瘤; 综述

中图分类号: R735.3

Review of research progress on mechanism of resistance to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer

XU Kunming¹, XU Yunhua², CHEN Xiguang¹, FU Guang¹, HUANG Qiulin¹, XIAO Shuai^{1,2}

(1. Department of Gastrointestinal Surgery 2. Cancer Research Institute, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract

Metastatic colorectal cancer (mCRC) represents the advanced stage of colorectal cancer progression. Treatment options are diverse, but patient prognosis is generally poor. The epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling pathway plays a central role in the development of mCRC, involving multiple key molecules. Abnormal activation of EGFR is closely related to tumor growth, metastasis, and treatment resistance. Therefore, EGFR-targeted therapy is crucial for mCRC, but treatment resistance often leads to therapy failure, and the molecular mechanisms are complex. Here, the authors review the molecular mechanisms related to anti-EGFR treatment resistance in mCRC and the progress in intervention studies, providing a reference for a deeper understanding of the mechanisms of anti-EGFR resistance and the optimization of treatment strategies.

Key words

Colorectal Neoplasms; Neoplasm Metastasis; ErbB Receptors; Molecular Targeted Therapy; Drug Resistance, Neoplasm; Review

CLC number: R735.3

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目 (2022JJ30538, 2023JJ60368); 湖南省卫生健康委员会科研基金资助项目 (20201919, 202104010105)。

收稿日期: 2023-11-27; 修订日期: 2024-03-25。

作者简介: 徐昆明, 南华大学附属第一医院硕士研究生, 主要从事结肠癌方面的研究。

通信作者: 肖帅, Email: xiaoshuai1982@hotmail.com

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球第三大常见的恶性肿瘤,且在癌症相关病死率方面排名第二^[1]。肿瘤根治性切除是CRC的主要治疗方式,但几乎一半的新诊断患者是转移性结直肠癌 (metastasis colorectal cancer, mCRC),而其中80%~90%为不可切除的肝转移^[2]。此类患者预后极差,既往通常采用姑息化疗来延长生存期,5年总生存 (overall survival, OS) 率低于10%。而随着现代医学技术的发展,CRC的治疗手段也有了长足的发展。特别是靶向药物的出现,为患者带来了新的希望,使mCRC患者的OS由过去的6~12个月延长至将近30个月^[3]。在CRC众多靶点中,表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 是CRC细胞增殖、分化和存活的关键因素之一^[4],因此成为mCRC治疗的重要靶标。EGFR是一种跨膜糖蛋白,表达于上皮细胞的表面,以同源或异质二聚体的形式被激活,从而调节多种信号通路。其下游的RAS/RAF/MAPK、PI3K/Akt/mTOR和

JAK/STAT等信号通路分别在细胞迁移、增殖、侵袭和生存中发挥着不可或缺的作用 (图1)。目前NCCN指南^[5]推荐化疗联合靶向EGFR治疗作为mCRC的一线治疗方案。其中,FOLFOX (奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙) 或FOLFIRI (伊立替康+氟尿嘧啶+亚叶酸钙) 化疗方案联合抗EGFR治疗更是RAS及BRAF野生型左半结肠癌患者的首选,可有效延长患者生存。然而,奥沙利铂在CRC肝转移的患者中的疗效存在争议。其中一项研究^[6]认为,奥沙利铂会减少肝脏内的巨噬细胞和T细胞,诱导形成肝脏免疫抑制微环境,最终增强了CRC的肝转移。NORDIC VII研究^[7]结果显示,在K-RAS野生型患者中,FLOX联合西妥昔单抗相较于单独使用FLOX并未有明显的治疗获益。而其中的原因可能是奥沙利铂通过快速持续激活src而激活EGFR通路,从而绕开了西妥昔单抗对EGFR通路的抑制^[8]。因此化疗联合靶向EGFR治疗作为mCRC的标准方案尚需进一步分层完善。

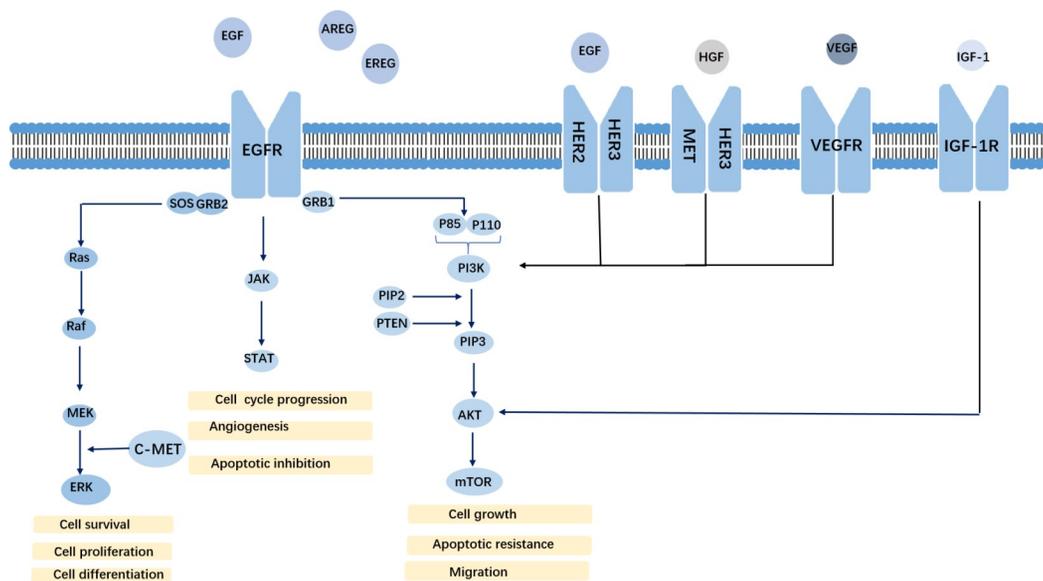


图1 EGFR的下游信号通路

Figure 1 Downstream signaling pathway of EGFR

目前靶向EGFR治疗的药物主要包括厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼和奥希替尼等酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 和西妥昔单抗、帕尼单抗和奈西妥单抗等EGFR靶向单克隆抗体 (monoclonal antibody, mAb)^[9]。EGFR TKI通过与三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 竞争性结合来可逆地抑制RTK的自身磷酸化,从而抑制EGFR下游的信号传导^[10]。而靶向EGFR的

mAb,其作用是诱导抗体-受体复合物的内化,并与EGFR的细胞外部分结合后下调受体-配体的激活从而抑制下游信号通路的活化^[11]。然而,随着治疗的进展,约80%的初始治疗应答患者出现耐药,使得抗EGFR治疗的临床获益仅持续8~10个月,严重制约其疗效^[12]。导致抗EGFR治疗耐药的机制复杂多样,目前尚未完全阐述清楚。这些机制按发生的机理可分为内在机制 (如基因突变、表观

遗传学改变、药物靶点的改变、信号通路的激活或抑制)与外在机制(如生长因子、炎性细胞等),而按照耐药性发生的时间又可分为原发性耐药和获得性耐药。原发性耐药指的是肿瘤细胞在首次接受治疗前就已经存在的耐药性,包括EGFR基因低拷贝数、EGFR配体低表达、RAS/RAF/PI3K基因突变、JAK/STAT信号通路的过度激活等。获得性耐药是指肿瘤细胞在经过一段时间的治疗后逐渐发展出的耐药性,包括EGFR结构域突变(例如S464L、S492R)、肿瘤相关成纤维细胞介导的耐药、IGF-1R通路的激活、VEGF信号的改变等。值得注意的是,原发性耐药和获得性耐药并不是绝对的分,两者之间存在交叉,如HER-2扩增、SMAD4失活突变、src基因过表达、FBXW7突变和基因组不稳定性(genomic instability, GI)等,这些因素可能在原发性耐药和获得性耐药中都起作用。本综述将详细阐述抗EGFR治疗耐药的相关分子机制以及相应治疗策略。

1 抗EGFR治疗的内在耐药机制与治疗策略

1.1 EGFR及其配体的改变

1.1.1 低EGFR基因拷贝数(gene copy number, GCN) EGFR是erbB/HER蛋白家族的成员之一,该家族包含EGFR(HER-1/erbB-1)、HER-2(erbB-2/neu)、HER-3(erbB-3)和HER-4(erbB-4)。EGFR家族成员由细胞外结构域(ectodomain, ECD)、跨膜结构域和具有酪氨酸激酶活性的胞内信号转导结构域组成,当ECD与配体结合,就会产生构象变化,导致酪氨酸激酶被激活,从而激活下游信号级联。因此,一般情况下EGFR的低表达不利于信号传导,从而影响抗EGFR治疗的疗效。有研究^[13]证明,在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中,EGFR蛋白高表达/EGFR GCN增加的患者,在接受抗EGFR的靶向治疗后中位OS显著增加。同样,也有研究^[14]表明,在K-RAS野生型的CRC患者中,接受抗EGFR治疗的患者相较于初次手术后接受其他形式治疗的患者,其EGFR的GCN出现明显下降并伴有耐药情况的发生。一项有关CRC靶向治疗疗效的回顾性分析^[15]发现,低EGFR GCN组(GCN<2.12)与高EGFR GCN组(GCN≥2.12)相比,客观缓解率(objective response rate, ORR)(6.2% vs. 39.3%, $P=0.0009$)、

无进展生存期(progression free survival, PFS)(3.5个月 vs. 6.5个月, $P=0.006$)、OS(8.5个月 vs. 14.0个月, $P<0.0001$)都明显较低,低EGFR GCN可能是抗EGFR治疗产生耐药性的机制之一。

1.1.2 EGFR的突变 EGFR的多个结构及位点均可发生突变,其突变可导致抗EGFR治疗耐药。EGFR突变的部位可分ECD和具有酪氨酸激酶活性的胞内结构域。当ECD的某个位点发生突变时,就会影响到配体与EGFR的结合,从而导致耐药。例如,研究^[16]发现,EGFR ECD的S464L、G465R、K467T、I491M和S492R位点突变可以干扰EGFR ECD对西妥昔单抗的识别,使分子靶向药物脱靶从而导致耐药,并且突变的EGFR会由于降解失调而导致EGFR表达上调。这些因突变而无法降解从而导致表达上调的EGFR一方面无法被其靶向药物所识别,另一方面会促进HER-2/HER-3的二聚化,最终激活PI3K/Akt和MAPK等信号旁路导致耐药发生^[17]。EGFR的胞内域亦可发生突变,其中最常见突变位点为T790,此位点位于EGFR的ATP结合处。当其发生突变时可以将激酶对ATP的亲合力增加约5倍,从而使ATP竞争抑制剂对TKI类药物的敏感性增强,导致TKI耐药^[18]。由此可见,EGFR结构域的突变也是导致抗EGFR治疗耐药的重要原因之一。

1.1.3 双调蛋白(amphiregulin, AREG)和上皮调节蛋白(epiregulin, EREG)低表达 AREG和EREG均是EGFR的主要配体,它们通过EGFR产生的自分泌循环来促进MAPK信号通路的激活,进而促进细胞增殖和侵袭,在肿瘤的生长与存活中发挥重要作用^[19]。有研究^[20-21]发现,在CRC细胞系中,AREG和EREG的启动子去甲基化会使其转录上调,同时导致EGFR的磷酸化水平升高并对EGFR抑制剂表现出更高的敏感性,因此,AREG和EREG的表达水平与抗EGFR治疗的疗效间有着密切的关系。研究^[22]表明,AREG和EREG的高表达与接受抗EGFR治疗的RAS野生型mCRC患者的OS改善相关,其表达量可作为RAS野生型患者抗EGFR治疗的预后评估标准之一。另有研究^[23]表明,AREG和EREG的表达水平与抗EGFR治疗疗效密切相关,在AREG和EREG高表达的患者中抗EGFR治疗能使其OS和PFS显著增加。

1.2 针对EGFR及其配体改变的治疗策略

因为GCN和配体水平的较难改变,所以针对

EGFR及其配体改变导致的耐药性的研究主要集中于开发出能够靶向不同/突变的EGFR表位的新颖mAb,从而继续阻断EGFR下游的信号通路,最终逆转抗EGFR的耐药性。例如,MM-151是一种能与EGFR ECD多个区域结合的mAb,在临床前模型中可抑制EGFR信号传导和细胞生长,并且能让之前获得性耐药的CRC患者的循环肿瘤细胞DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)中的EGFR ECD突变下降^[24]。necitumumab是另一种已经美国食品药品监督管理局(FDA)批准的EGFR抗体,可以与S468R结合,而S468R是最常见的导致西妥昔单抗耐药的EGFR结构域突变体^[25]。Sym004是由两种不同的抗EGFR单克隆抗体组成的混合抗体,有临床前研究^[26-27]显示,与其他抗EGFR抗体相比,Sym004具有优越的抗肿瘤活性,并且在获得性西妥昔单抗耐药模型中具有较好的活性。在一项I期临床试验^[28]中,Sym004在西妥昔单抗/帕尼单抗耐药的mCRC患者中表现出了良好的反应,并且对EGFR S492R突变的西妥昔单抗耐药患者产生了部分反应。

1.2.1 RAS基因突变及干预策略 RAS是EGFR的下游通路RAS/RAF/MEK/ERK中的关键蛋白,当RAS基因改变时,异常的RAS信号传导会导致某些EGFR通路中关键转录因子的激活,进而调控癌细胞的细胞周期、代谢重编程、细胞增殖及肿瘤血管生成等^[29-30]。

RAS基因家族包括三个主要成员,分别是K-RAS、N-RAS和H-RAS。RAS基因突变的频率和分布在不同肿瘤中不一致,在CRC中,K-RAS是最主要的突变亚型(约86%),而N-RAS突变则很少(约14%),并且尚未检测到H-RAS突变^[31]。研究表明,约95%与癌症相关的RAS突变都会影响到RAS蛋白的密码子12、13或61等,并导致RAS效应器的结构性激活^[32],从而导致细胞发生EGFR的靶向耐药。已有研究证明,K-RAS外显子2(密码子12和13)、3(密码子61)和4(密码子117和146)以及N-RAS外显子2、3和4等突变是mCRC中西妥昔单抗和帕尼单抗治疗应答的有效预测指标^[33],具有上述突变的CRC患者在帕尼单抗联合FOLFOX4治疗中,PFS和OS均差于RAS野生型患者^[34]。

由于RAS蛋白与三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)的高度亲和力以及该蛋白中缺少具有药理作用的小分子结合口袋,使得RAS一

度被认为无法靶向抑制^[35]。直到2013年,Ostrem等^[36]利用独特的基于二硫键片段的化学库方法,筛选了480个与半胱氨酸硫醇的亲核试剂偶联的化合物,并鉴定出了其中能与K-RAS G12C-GDP70共价和选择性结合的化合物。基于此项研究以及后续研究,科学家^[36-38]终于研发出了可以应用到临床的K-RAS G12C抑制剂,包括sotorasib和adagrasib等。在一项I期、多中心、开放标签试验^[39]中,接受Sotorasib靶向治疗的129例携带K-RAS G12C突变基因患者,其中59例晚期NSCLC患者的ORR为32.2%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为88.1%,中位PFS为6.3个月;42例CRC患者的ORR为7.1%,DCR为73.8%,中位PFS为4.0个月。在另一项研究^[40]显示adagrasib(MRTX849)在K-RAS G12C突变的CRC患者中的ORR和DCR分别为17%(3/18)和94%(17/18)。然而K-RAS G12C仅发生在约4%的CRC患者中,而K-RAS G12D是最常见的CRC类型;并且单独使用该靶向药易于发生获得性耐药,因此还需考虑其他拮抗K-RAS突变的方案,如联合治疗、免疫治疗等。

CodeBreak 101(NCT04185883)研究^[41]探索联合使用Sotorasib和阿法替尼来治疗K-RAS G12C突变的CRC患者,两个剂量队列中的ORR分别达到20%和34.8%,DCR分别达到70%和73.9%。另一项研究^[42]发现,与Sotorasib单独给药相比,联合曲美替尼(MEK抑制剂)和西妥昔单抗可以在CRC的治疗中起到累加效应,三种药物可以在体内和体外起到明显抑制CRC细胞生长的作用。除了靶向药物的联合使用外,其他的联合方案也起到一定的疗效。在2022年的一项II期临床试验中,笔者团队^[43]使用靶向联合化疗的方法(贝伐珠单抗+信迪利单抗+CapeOx)来治疗RAS突变、MSS、不可切除的mCRC患者,其中ORR为84.0%,DCR为100.0%。可见多重靶向或者靶向结合化疗的联合疗法是治疗K-RAS突变CRC患者的一种具有潜在前景的策略。K-RAS除了能改变癌细胞本身的行为外,还具有多种免疫调节作用。K-RAS的激活增加了中性粒细胞化学诱导剂CXCL1、CXCL2和CXCL5的产生,通过上调细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM1)的表达促进促炎巨噬细胞M1型的募集^[44]。因此,K-RAS抑制剂与免疫检查点抑制剂(immune check point inhibitors, ICIs)联合应用也是一种有效策略。一项

临床前研究^[45]发现, sotorasib联合ICIs使用增加了T细胞浸润和活化,从而形成了对ICIs高度敏感的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)。此外,在另一项临床试验^[46]中,研究者尝试了durvalumab和tremelimumab联合mFOLFOX6的双免+化疗方案来治疗RAS突变、MSS、不可切除的mCRC患者,其3个月PFS为90.7%,证明了此方案是安全可行的。综上所述,免疫治疗±化疗±靶向的联合方案探索或许是拯救RAS突变的CRC患者的关键。

1.2.2 BRAF基因突变及干预策略 BRAF基因位于染色体7q34,能够编码一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。该激酶是RAS-RAF-MEK信号通路中的重要成分,能够调节细胞外信号传导,引发MAPK/ERK信号通路的级联反应。BRAF基因突变主要位于CR3激酶结构域的第11外显子及第15外显子,其中最常见突变形式为BRAF^{V600E}突变^[47]。研究^[48]显示,CRC患者中,约5%~9%的患者存在BRAF基因突变,而超过95%的这些突变都发生在BRAF^{V600E}等位基因上。这种BRAF^{V600E}突变被认为会导致对西妥昔单抗或帕尼单抗产生耐药性,并且通常与患者的较差预后相关^[49]。一项来自7个欧洲国家11个中心的回顾性临床研究^[50],分析使用西妥昔单抗联合化疗治疗BRAF突变的化疗难治性mCRC患者的疗效,结果显示BRAF^{V600E}突变患者与野生型患者相比,呈现出显著降低的反应率(分别为8.3%和38.0%, $OR=0.15$, $P=0.0012$)。另有研究^[51]表明,BRAF突变与K-RAS、N-RAS突变互斥,这对确定抗EGFR治疗的目标人群有所帮助。因此,BRAF基因突变也是导致抗EGFR治疗耐药的重要机制之一。

目前针对BRAF突变的靶向抑制剂主要有两类。一类是多靶点激酶抑制剂:对包括BRAF、VEGF在内的多种激酶均有抑制作用,从而对各个靶点产生协同作用,极大地提高疗效。这类抑制剂具有广谱的抗肿瘤及抗血管生成作用,适应证较广,例如索拉非尼(sorafenib)、瑞戈非尼(regorafenib)、培唑帕尼(pazopanib)、ASN-003和CEP-32496等。另一类是特异性针对BRAF^{V600E}突变的单靶点抑制剂,如维莫非尼(vemurafenib)、达

拉菲尼(dabrafenib)、PLX-8394和恩可拉非尼(encorafenib)等。其中维莫非尼已经被FDA批准用于转移性黑色素瘤患者,对BRAF^{V600E}突变患者的反应率超过50%^[52]。然而,维莫非尼作为单一药物,在BRAF突变的mCRC中的活性有限,反应率仅为5%^[53],因此对于BRAF突变的CRC患者需要更多地考虑多靶点联合用药。一项IB期研究^[54]发现,维罗非尼、伊立替康和西妥昔单抗三联治疗在BRAF突变的mCRC患者中表现出持久的肿瘤控制和良好的耐受性。而另一项研究发现^[55],维罗非尼与EGFR抑制剂厄洛替尼联合应用治疗31例BRAF^{V600E}阳性的mCRC患者,其ORR达32%(10/31),临床获益率达65%,这表明联合治疗在一部分BRAF突变的mCRC患者中具有潜在的有效性。另一项多中心的临床研究^[56]中,对BRAF^{V600E}突变的mCRC患者进行恩可拉非尼+西妥昔单抗+比尼美替尼(一种MEK抑制剂)的三联治疗,亦表现出了良好的效果:95例患者中,局部评估的客观缓解率(confirmed objective response rate, cORR)为47.4%,全部达到部分缓解,中位PFS为5.8个月,中位OS为18.3个月,且治疗耐受性良好,无额外的不良反应。这些研究表明,BRAF抑制剂与其他靶向治疗(例如EGFR抑制剂或MEK抑制剂)的组合可为BRAF突变的mCRC患者提供有效的治疗选择,从而导致肿瘤缓解并改善生存。

1.2.3 PIK3CA基因突变、PTEN蛋白表达缺失及干预策略 PI3K蛋白由催化亚基p110 α 及其相关调节亚基p85组成,调节亚基p85维持p110 α 催化亚基处于低活性状态。在生长因子刺激下,p85亚基的SH2结构域与受体酪氨酸激酶或其底物接头蛋白中的磷酸化酪氨酸结合。从而解除了对p110 α 亚基的抑制,并介导了该亚基向质膜的募集。p110 α 的激活导致磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(PIP3)的产生,PIP3会招募含有pleckstrin同源结构域(PH结构域)的接头蛋白和效应蛋白到细胞膜上,包括蛋白激酶B(蛋白激酶B),磷酸肌醇依赖性激酶1(PDK-1)。PDK-1可以将募集而来的Akt磷酸化,活化后的Akt可以通过磷酸化多种酶、激酶、转录因子等下游因子来调节细胞功能(图2)。

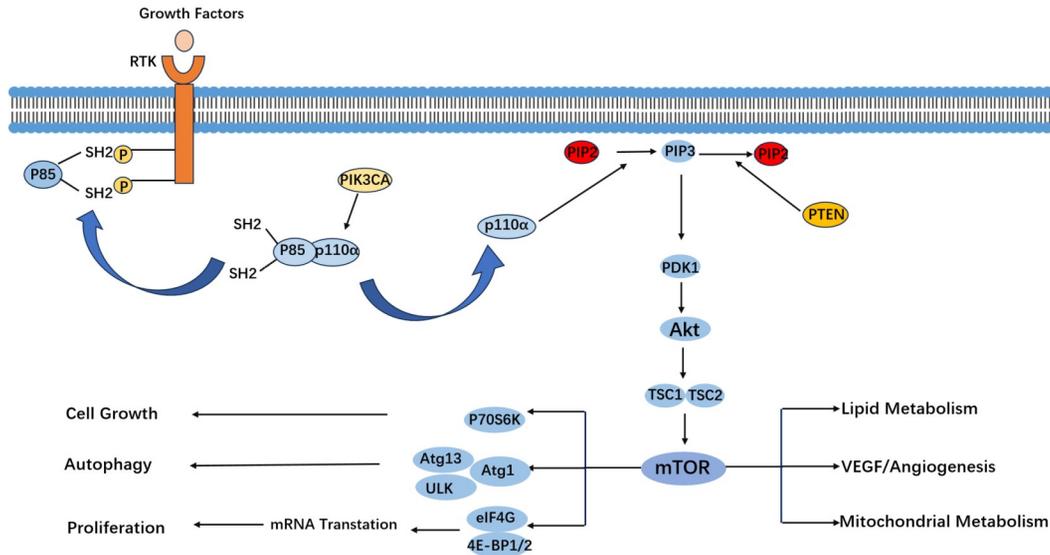


图 2 PI3K/PTEN/Akt/mTOR 信号通路
Figure 2 PI3K/PTEN/AKT/mTOR signaling pathway

PIK3CA 是一个位于 3 号染色体上的关键原癌基因，编码磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）的催化亚基 p110 α 。15%~20% 的 CRC 患者中存在 PIK3CA 基因突变，突变部位主要位于外显子 9（E542K, E545K）或外显子 20（H1047R）上^[50]。PIK3CA 突变能引起 p110a 蛋白的激活，导致 PI3K 蛋白不依赖于上游信号而保持持续激活状态，最终通过 PI3K/Akt/mTOR 通路途径影响细胞的增殖、分化、凋亡和迁移等生物学过程^[57-58]。在一项包括 110 例接受抗 EGFR 治疗的研究^[59]中，发现与未选择的人群相比，在没有 PIK3CA 突变的患者中，抗 EGFR 的反应率从 20% 增加到 23%，在没有 K-RAS/PIK3CA 突变的患者中增加到 31%，说明 PIK3CA 突变与抗 EGFR 治疗的耐药性有一定的关联。

有证据^[60]表明，阿司匹林可抑制前列腺素-内过氧化物合酶 2（prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2）并下调 PI3K 信号传导活性。而最近的一项研究^[61]证实了阿司匹林的使用与 PIK3CA 突变的 CRC 患者生存率改善有关，但与 PIK3CA 野生型 CRC 患者没有任何关系。另一项 I 期临床试验^[62]报道 PI3K 抑制剂 XL147 通过抑制 PI3K 通路活性，使肿瘤中 Akt 和 4EBP1 的磷酸化降低 40%~80%，并且抑制了 MEK/ERK 通路活性，从而抑制细胞的增殖能力，发挥抑制肿瘤生长的作用。这些发现凸显了 PI3K 抑制剂在调节 PI3K 信号转导活性以及潜在影响特定 CRC 患者亚群的肿瘤生长和改善生存方

面的潜力。

磷酸酶和张力蛋白同系物（phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN）是一种抑癌基因，能编码一种磷酸酶使 PI3K 激活后产生的信号分子磷脂酰肌醇 3, 4, 5-三磷酸（PIP3）变为磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸（PIP2），从而阻断 PI3K/Akt 通路，使得其上游 EGFR 的信号分子无法发挥作用。当 PTEN 缺失时就会导致 PI3K/Akt 信号通路激活，进而使 EGFR 能通过该通路来促进细胞的生长与增殖^[63]。一项包含 205 例 mCRC 患者的研究^[64]发现，接受抗 EGFR 靶向治疗后，PTEN 表达缺失患者的 ORR 为 6%（5/81），而 PTEN 表达正常的患者的 ORR 为 32%（40/124），PTEN 表达缺失相较 PTEN 正常表达的 CRC 患者抗 EGFR 治疗抵抗（RR=0.22, 95% CI=0.10~0.50, P<0.001），这些结果提示 PTEN 的表达缺失与抗 EGFR 治疗耐药有关。

1.2.4 janus 激酶(janus kinase, JAK)/信号转导子和转录激活子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路过度激活及干预策略

JAK 是一种非受体酪氨酸激酶，在受到特异性生长因子、生长激素、趋化因子、细胞因子和多种细胞表面受体刺激后被激活，使其具有酪氨酸激酶活性并成对结合，二聚体 JAK 能发生自发性磷酸化，与 STAT 蛋白结合，使 STAT 磷酸化并转移到细胞核内，影响细胞转录，从而影响基因的表达^[65]。EGFR 可以通过激活 JAK 导致 STAT3 的持续激活，

从而在肿瘤发生、血管生成、侵袭、转移和免疫系统抑制中发挥重要作用^[66]。

有研究^[67]发现, JAK 的新型小分子抑制剂 CJ14939 可以通过抑制 JAK1/STAT3 信号通路增强奥沙利铂诱导的细胞死亡, 并抑制了小鼠移植瘤模型中肿瘤的生长速度, 提示 JAK 信号通路活性与肿瘤耐药的关联。另外有一项研究^[68]证明, 吉非替尼 (EGFR 抑制剂) 与葫芦素 B (JAK/STAT3 路抑制剂) 联合治疗, 可以引起 CRC 细胞株 (HT-29 和 HCT-116) 发生显著的生长抑制和细胞周期抑制并诱导细胞凋亡。上述研究提示 JAK/STAT 信号通路的激活可能是抗 EGFR 治疗耐药的因素之一。

1.2.5 HER-2/HER-3 信号通路激活及干预策略

HER-2、HER-3 与 EGFR 同属于表皮生长因子受体家族, HER-2/HER-3 异二聚化可以增强 PI3K/Akt 信号通路和 MAPK 信号通路活性, 从而促进肿瘤细胞的生长、增殖与存活。一项研究^[69]发现 HER-2 和 EGFR 经酶消化后的肽片段几乎一致, 这使得 HER-2 可以在无配体的情况下持续激活 EGFR 蛋白激酶, 使细胞生长失控, 并导致肿瘤发生。2015 年 Khelwatty 等^[7]证实了随着 CRC 细胞中 pHER-2 和 pHER-3 的不断激活, 抗 EGFR 抗体 ICR62 的获得耐药性也随之增加, 此结果提示 HER-2/HER-3 磷酸化激活在 CRC 细胞的存活和增殖中起主要作用。同期的另一项研究^[70]也证明了 CRC 细胞中的 HER-3 磷酸化严格依赖 HER-2 的关联, 并且 HER-2/HER-3 信号传导逆转了 EGFR 阻断对 CRC 细胞生长抑制的影响。这些发现充分说明 HER-2/HER-3 信号通路的激活与抗 EGFR 耐药的相关性。

近期已有实验^[71]证实曲妥珠单抗 (一种 HER-2 抑制剂) 联合西妥昔单抗 (一种 EGFR 抑制剂) 可以对细胞增殖产生协同抑制, 提高 CRC 细胞的凋亡率。mAb 4D5 是一种 HER-2 抑制性抗体, 有研究^[72]表明它与西妥昔单抗联合使用可显著降低 EGFR 依赖性的结肠癌细胞的增殖, 并使异种移植小鼠的肿瘤发生消退。在一项多中心的 II 期试验^[73]中, 使用曲妥珠单抗和拉帕替尼 (可靶向 EGFR 和 HER-2) 联合治疗难治性 K-RAS 野生型和 HER-2 过表达的 mCRC 患者, ORR 为 30%, mPFS 为 5.0 个月, mOS 为 11.5 个月。这些发现凸显了联合靶向 EGFR 和 HER-2 的疗法在 CRC 治疗中的潜力。

1.2.6 间质上皮转化 (mesenchymal to epithelial transition, MET) 基因过表达/扩增及干预策略

MET 基因能够编码 MET 蛋白, 其配体是肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)。HGF 与 MET 相结合后可诱导细胞增殖、存活、迁移、侵袭等功能, 最终导致包括 CRC、胶质瘤等多种癌症的形成和预后不良^[74]。另外有研究^[75]提示, MET 可绕过 RAS 直接激活其下游的 MAPK 和 PI3K/Akt/mTOR 通路。鉴于此, 有研究^[76]证明 MET 原癌基因的扩增与 K-RAS 野生型患者抗 EGFR 治疗的获得性耐药性有关, 其内在机制可能是由于激活了 MAPK 等旁路, 并且 MET 激活在体外和体内均可能导致抗 EGFR 治疗抵抗。另外有研究^[77]证明, SRY 盒转录因子 8 (SRY-box transcription factor 8, SOX8) 与 HGF 的启动子序列结合, 激活 HGF/MET 旁路通路, 可诱导西妥昔单抗敏感的 CRC 细胞 Caco-2 对西妥昔单抗产生耐药。上述研究提示 MET 的异常表达或扩增也是抗 EGFR 治疗耐药的重要机制之一。

在一项 II 期临床研究^[78]中, 联合 MET 抑制剂替凡替尼和西妥昔单抗治疗 MET 高表达的 K-RAS 野生型 mCRC 患者, 结果显示 41 例患者的 ORR 为 9.8% (4/41), mPFS 为 2.6 个月, OS 为 9.2 个月。另一种小分子 MET 抑制剂克唑替尼已被证明可提高西妥昔单抗耐药的 K-RAS 野生型 CRC 细胞系的放疗效率^[79]。在 2020 年的一项 Ib 期研究^[80]发现, MET 抑制剂卡马替尼联合西妥昔单抗对 30% 的 MET 阳性 mCRC 患者产生了疗效, 且耐受良好。这些发现证明 MET 抑制剂与抗 EGFR 联合治疗高 MET 表达的 CRC 患者的潜力, 但仍需要进一步的研究来探索这些联合疗法的有效性和安全性。

1.2.7 胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)/IGF-1 异常表达及干预策略

IGF-1R 是属于酪氨酸激酶受体家族的一种细胞表面受体。IGF-1R 由细胞外的 α 亚基和具有内在酪氨酸激酶活性的跨膜 β 亚基组成, 其中 α 亚基负责与配体结合, 而 β 亚基负责信号转导。IGF-1R 与 IGF-1、IGF-2 和胰岛素结合, β 亚基上的酪氨酸残基会发生自磷酸化, 激活下游通路。其中包括了 PI3K/Akt 和 RAS/ERK 通路, 而这两条通路在 CRC 中经常被激活^[81]。

有研究^[82]证明, IGF-1R 显性失活突变可以在 K-RAS 突变小鼠中通过阻断 IGF-1R, 抑制 Akt 及 ERK 信号途径, 从而抑制细胞生长、集落形成、迁移和侵袭, 进而抑制 K-RAS 突变小鼠异种移植瘤的生长。在另一项临床研究^[83]中, 对 112 例接受

伊立替康/西妥昔单抗治疗的 mCRC 患者进行 IGF-1 表达状态的评估,结果发现在 IGF-1 阴性和 IGF-1 阳性的患者中,分别观察到 9 例 (30%) 和 55 例 (67%) 患者出现了疾病进展 ($P=0.001$),并且 IGF-1 阴性患者比 IGF-1 阳性患者有着更长的 mPFS (7.5 个月 *vs.* 3.5 个月, $P=0.002$)。这些研究结果表明,IGF-1R 在 CRC 发生发展及抗 EGFR 治疗中扮演着重要角色,并且 IGF-1R 表达的升高与 CRC 患者的预后较差有关^[84]。抑制 IGF-1R 从而阻断 EGFR 下游的 PI3K/Akt 和 RAS/ERK 通路,可能是一种逆转抗 EGFR 耐药的潜在策略,值得进一步研究。

1.2.8 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 异常激活及干预策略 VEGF 是肿瘤形成和进展的关键调节因子之一,它参与调控肿瘤血管形成的信号传导通路,控制肿瘤血管的形成,因此也成为靶向药物治疗肿瘤的重要靶点。其主要机制为 VEGF 与其受体结合活化磷脂酰肌醇,然后使细胞内三磷酸肌醇表达上调,从而使蛋白激酶 B、内皮细胞型一氧化氮合酶被激活,最后促进血管内皮细胞生长^[85]。目前已经证实,VEGF 表达水平与肿瘤分级、浸润深度、淋巴结和远处转移状

态以及临床分期相关^[86]。一项临床前研究^[87]表明,VEGF 和 EGFR 的抑制剂联合使用,能够使血管生成减少、肿瘤和内皮细胞凋亡增加。然而也有研究认为抗 VEGF 和抗 EGFR 抗体联合使用缺乏益处,因此不应在临床实践中使用此类方案^[88],其潜在原因可能是接受抗 VEGF 治疗的 mCRC 患者 VEGF-A 血清水平升高从而激活低氧诱导因子 (hypoxia-inducible factors, HIFs) 途径导致抗 EGFR 治疗耐药^[89]。因此,更多的研究集中于抗 EGFR 和抗 VEGF 的前后使用顺序上。如一项研究^[90]发现,一线抗 EGFR 治疗后再使用抗 VEGF 治疗显著改善了 mCRC 患者的 OS。还有研究^[91]发现,肿瘤部位的不同也可能会影响治疗药物的前后使用顺序。在 RAS 野生型的 mCRC 中,左侧肿瘤患者先使用抗 EGFR,然后使用抗 VEGF 可能是最佳顺序;而在一线抗 VEGF 治疗进展后继续使用贝伐珠单抗适用于右侧肿瘤患者。由此说明了 VEGF 信号通路是 EGFR 单抗治疗耐药的机制之一,VEGF 和 EGFR 抑制剂的前后序贯治疗能通过针对肿瘤生长和血管生成涉及的多种途径来改善治疗结果 (表 1)。

表 1 抗 EGFR 单克隆抗体的临床试验

Table 1 Clinical trials of anti-EGFR monoclonal antibodies

靶点/通路	靶向药物	耐药机制	临床阶段	治疗人群	治疗方案	主要结论	临床研究标号
EGFR	Sym004	结构域突变	II期	K-RAS 野生型 mCRC	Sym004	Sym004 在未经选择的 mCRC 和获得性 EGFR 耐药患者组中使用时不会改善 OS 或 PFS	2013-003829-29
RAS	sotorasib	激活性突变	II/III期	RAS 突变 MSS mCRC 患者	信迪利单抗联合 CapeOx 和贝伐珠单抗	该方案可作为 RAS 突变型 MSS mCRC 患者作为一线治疗	NCT05171660
BRAF	维莫非尼 (vemurafenib)	激活性突变和持续性激活 MAPK 通路	IB 期	BRAF 突变的 mCRC 患者	维莫非尼联合伊立替康和西妥昔单抗	该方案在难治性 BRAF 突变的 mCRC 患者中耐受性良好	NCT01787500
PIK3CA	XL147	激活性突变	I期	晚期实体瘤患者	XL147 联合紫杉醇和卡铂	XL147 具有良好的安全性,但不能增强紫杉醇加卡铂在实体瘤中的抗肿瘤活性	NCT00756847
HER-2	曲妥珠单抗 (trastuzumab)	基因扩增和旁路机制	II期	HER-2 阳性 K-RAS 野生型 mCRC	曲妥珠单抗和拉帕替尼	该方案在 HER-2 阳性的 mCRC 患者中具有活性且耐受性良好	2012-002128-33
MET	替凡替尼 (tivantinib)	基因扩增和旁路机制	II期	MET 过表达、K-RAS 野生型 mCRC	替凡替尼和西妥昔单抗	该组合具有一定的活性,在难以治疗的环境中有近 10% 的患者实现了客观反应	NCT01892527
IGF-1R	达洛珠单抗 (dalotuzumab)	过表达	II/III期	K-RAS 野生型的 mCRC 患者	西妥昔单抗和伊立替康加达洛珠单抗	生存结局无明显改善	NCT00614393
VEGF	索拉非尼 (sorafenib)	过表达	II期	mCRC 患者	索拉非尼和贝伐珠单抗	双重抑制 VEGF 作为转移性结直肠癌的挽救疗法是可耐受和可控的	NCT00826540

2 非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)参与的耐药机制

ncRNA是指不编码蛋白质的RNA分子,它们与编码蛋白质的信使RNA(messenger RNA, mRNA)不同,通常在转录后不被翻译成蛋白质,而是通过多种机制参与调控细胞的功能。根据长度的不同,它们通常可以分为长度为18~200个核苷酸的小非编码RNA(small non-coding RNA, sncRNA)和长度超过200个核苷酸的长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)。

2.1 微小RNA(microRNA, miRNA)

miRNA是一类仅约20~25个核苷酸长的RNA分子,通过与靶基因mRNA的3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)直接结合,从而调控靶基因mRNA的稳定性和翻译,进而影响基因表达^[92]。miRNA在多个生物学过程中发挥着重要作用,包括增殖、凋亡、自噬、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、免疫应答等^[93-96]。研究^[97-98]表明,miRNA可直接参与调控CRC的耐药性,影响肿瘤的进展和转移。在mCRC中,miRNA通过调节EGFR信号通路发挥关键作用,影响CRC对抗EGFR治疗的耐药性。例如,miR-133b可直接结合EGFR的mRNA抑制其表达,影响CRC细胞的增殖和侵袭,因此与西妥昔单抗联合使用可提高CRC细胞对西妥昔单抗的敏感性^[99]。此外,miR-7通过下调EGFR和RAF-1表达来抑制CRC细胞的增殖,并提高K-RAS突变型CRC患者对西妥昔单抗的敏感性^[100]。miR-143或miR-145的过表达可增强西妥昔单抗介导的抗体依赖性细胞毒性(ADCC),使CRC患者在西妥昔单抗治疗中获益更多^[101-102]。miR-193a-3p的过表达可通过调节MAPK信号抑制K-RAS和髓系细胞白血病1(Mcl1)的表达,促进BRAF突变型CRC细胞凋亡^[103]。miR-375和miR-199a-5p通过抑制PHLPP1的表达并正向调节Akt信号转导通路,促进CRC患者对西妥昔单抗的耐药性^[104]。miR-100和miR-125b的过表达可协调抑制Wnt/ β -catenin的负调节因子,导致Wnt信号转导增加,从而引起西妥昔单抗的耐药性^[105]。因此,个体化分析mCRC患者的miRNA表达谱情况有助于抗EGFR治疗。

2.2 LncRNA

LncRNA可通过干扰mRNA活性、直接与蛋白

质结合以调节其活性或改变其定位、抑制RNA聚合酶影响下游基因表达等方式调控基因表达^[106]。研究^[107]发现,lncRNA可参与调节CRC的发生、侵袭转移、早期诊断、预后和治疗耐药等。一项研究^[108]发现,西妥昔单抗耐药的CRC细胞中LINC00973的表达显著上调,敲低该lncRNA可以改善提高西妥昔单抗的治疗敏感性,其机制可能与葡萄糖代谢有关。在另一项研究^[109]中,mCRC细胞中lncRNAPOU5F1P4的下调会使其对西妥昔单抗的敏感性下降,导致耐药性。研究^[110]发现lncRNACRART16过表达可以下调miR-371a-5p来负性调控erbB-3的表达,从而诱导西妥昔单抗耐药。因此,目前越来越多的研究证明lncRNA与CRC的抗EGFR耐药性有关,但其具体机制尚不十分清楚。

2.3 其他机制

2.3.1 其他单基因的异常表达或突变 除上述机制外,研究发现一些单基因的异常表达或突变也与抗EGFR治疗耐药有关,如SMAD4、src、FBXW7和PRSS1等。其中SMAD4在抑制肿瘤发生方面发挥关键作用。一项在小鼠肿瘤模型的研究^[111-112]指出,当SMAD4突变失活时会激活JNK和MAPK通路导致抗EGFR治疗耐药,并使得小鼠的OS下降。src因为与EGFR之间存在串扰,导致抗EGFR治疗时形成竞争性抑制从而产生抗EGFR治疗耐药,因此抑制src可能会改善抗EGFR治疗效果,但该结论尚有争议^[113-115]。FBXW7突变在抗EGFR单克隆抗体耐药的CRC患者中普遍存在并可预测EGFR靶向治疗效果,其机制可能是FBXW7的失活会增强RAS/MAPK信号通路的活性,从而影响抗EGFR治疗的效果^[116-117]。PRSS1在西妥昔单抗耐药细胞中的表达量明显高于西妥昔单抗敏感细胞,其机制可能是PRSS1能够对西妥昔单抗克隆抗体进行切割来抑制其作用^[118-119]。针对上述单基因的改变进行靶向治疗并联合其他治疗可能改善mCRC患者的抗EGFR治疗耐药。

2.3.2 GI GI指的是基因组发生频繁的变异、突变或结构异常,导致基因组结构和功能的失衡和不稳定的状态,这是癌症的重要特征之一^[120]。激活的EGFR通过自磷酸化可促进蛋白质核内定位或在细胞核内重新分布,从而参与DNA复制和修复,这一过程对于维持基因组的稳定性至关重要^[121]。然而,EGFR TKI可能会下调耐药细胞中错配修复

基因,从而使肿瘤细胞在遗传、转录、翻译和表现等多个方面影响最终产生全基因组的突变,导致耐药^[122]。例如EGFR TKI可降低热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)的表达,而HSP70的下调可增强基因突变率并减弱碱基切除修复(base excision repair, BER)以促进细胞产生耐药性^[123]。另一项研究^[124]发现,EGFR TKI引起的错配修复基因MLH1下调与不良预后相关,当MLH1过表达又可以增强耐药细胞的敏感性。由此可见,GI也是产生耐药的重要原因。

2.4 抗EGFR治疗的外在耐药机制与治疗策略

肿瘤微环境是指肿瘤细胞周围的复杂的细胞和非细胞组成的微环境。它包括肿瘤细胞周围的血管、免疫细胞、成纤维细胞、基质细胞、细胞外基质、溶解酶和生长因子等成分。这些组分与肿瘤细胞相互作用,共同影响着肿瘤的生长、扩散、转移和治疗反应。因此,近年来耐药机制的研究越来越多地集中于肿瘤微环境的改变^[125],而CRC肿瘤微环境在抗EGFR治疗后改变也可导致耐药^[126]。

2.4.1 癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)介导 CAF可通过分泌生长因子和炎症介质,在促进肿瘤的生长、转移扩散和耐药性等方面发挥重要作用。最近有研究^[127]发现在大多数从西妥昔单抗敏感转变为西妥昔单抗耐药的CRC患者中,其转录组亚型从CMS2变成了富含CAF和生长因子的CMS4。而CAF分泌的FGF、HGF、TGF等因子也在耐药方面有着重要作用。研究^[128]显示FGFR4的过表达会降低西妥昔单抗诱导的细胞毒性,而将FGFR4的抑制剂BLU9931和西妥昔单抗联用则可显著提高其抗肿瘤生长的效果。而随着西妥昔单抗的使用,肿瘤微环境中的CAF细胞将分泌更多的EGF,从而激活MAPK通路,导致获得性耐药^[129]。综上所述,调节肿瘤微环境中CAF的丰度及其分泌的细胞因子有望逆转抗EGFR治疗的耐药性。

2.4.2 炎症细胞介导 有研究^[130]表明,EGFR通路激活后产生的炎性细胞因子(包括IL-1 α 、IL-1 β 和IL-8)与西妥昔单抗的耐药性密切相关,炎性细胞因子IL-1A、IL-1B和IL-8的升高与西妥昔单抗的总体反应之间存在负相关。肠癌细胞来源的IL-1 α 以旁分泌方式增加了成纤维细胞中HGF的分泌水平,从而促进细胞的增殖、迁移和血管的形成,这与

耐药密切相关。相反,IL-1受体拮抗剂(IL-1RA)通过阻断IL-1/PI3K/NF- κ B通路显著抑制了这些增强的作用^[131]。并且L1受体(IL1receptor, IL1R)高水平的CRC患者对西妥昔单抗治疗无反应,这进一步证明了IL1与抗EGFR治疗耐药间的密切关系^[132]。此外,外周血的细胞因子IL-2和IL-15能够西妥昔单抗合作刺激NK细胞,进一步提高其细胞毒性功能,抑制肿瘤生长^[132]。在靶向联合化疗的临床试验^[133-134]中发现,患者的外周血细胞因子在治疗后可发生明显的改变(IL-2、IFN- γ 、IL-12和IL-18增加,IL-4和IL-10减少),这些改变可作为患者治疗疗效的有效预测因子。

3 小结与展望

mCRC患者对抗EGFR治疗的耐药性是治疗失败的主要原因,涉及多种分子机制,包括EGFR基因变异、关键信号通路的改变以及肿瘤微环境的相互作用。在本文中,笔者综述了mCRC中抗EGFR治疗的耐药相关机制及治疗进展,特别是RAS、BRAF、PIK3CA/PTEN、JAK/STAT和HER-2/HER-3等信号通路的异常活化,ncRNA的失调、单基因的异常表达和突变、GI,以及肿瘤微环境的改变等。针对这些机制,研究者们正在开发新的治疗策略和药物,以期逆转耐药性,改善mCRC患者预后。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:徐昆明负责文献检索与撰写初稿;肖帅、许云华负责选题与修改文章;陈锡光、付广负责文章知识指导、校对文章;黄秋林、肖帅负责文章的思路设计、写作指导、研究经费支持与对论文的修订。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492.

- [3] Cremolini C, Schirripa M, Antoniotti C, et al. First-line chemotherapy for mCRC—a review and evidence-based algorithm[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(10): 607–619. doi: [10.1038/nrclinonc.2015.129](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.129).
- [4] Wang F, Fu X, Chen P, et al. SPSB1-mediated HnRNP A1 ubiquitylation regulates alternative splicing and cell migration in EGF signaling[J]. *Cell Res*, 2017, 27(4): 540–558. doi: [10.1038/cr.2017.7](https://doi.org/10.1038/cr.2017.7).
- [5] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer, Version 4. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=patients&id=8>.
- [6] Ma Y, Guo C, Wang X, et al. Impact of chemotherapeutic agents on liver microenvironment: oxaliplatin create a pro-metastatic landscape[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1):237. doi:[10.1186/s13046-023-02804-z](https://doi.org/10.1186/s13046-023-02804-z).
- [7] Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15): 1755–1762. doi: [10.1200/JCO.2011.38.0915](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0915).
- [8] Adams RA, Meade AM, Seymour MT, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(7): 642–653. doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70102-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70102-4).
- [9] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-small cell lung cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(5):497–530. doi: [10.6004/jnccn.2022.0025](https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0025).
- [10] Baselga J, Arteaga CL. Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(11):2445–2459. doi:[10.1200/JCO.2005.11.890](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.11.890).
- [11] Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9674):1525–1531. doi:[10.1016/S0140-6736\(09\)60569-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60569-9).
- [12] Bardelli A, Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7):1254–1261. doi:[10.1200/JCO.2009.24.6116](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.6116).
- [13] Bonomi PD, Gandara D, Hirsch FR, et al. Predictive biomarkers for response to EGFR-directed monoclonal antibodies for advanced squamous cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8):1701–1709. doi:[10.1093/annonc/mdy196](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy196).
- [14] Birkman EM, Avoranta T, Ålgars A, et al. EGFR gene copy number decreases during anti-EGFR antibody therapy in colorectal cancer[J]. *Hum Pathol*, 2018, 82: 163–171. doi: [10.1016/j.humpath.2018.07.028](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.07.028).
- [15] Demurtas L, Puzzone M, Giampieri R, et al. The role of primary tumour sidedness, EGFR gene copy number and EGFR promoter methylation in RAS/BRAF wild-type colorectal cancer patients receiving irinotecan/cetuximab[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(3):315–321. doi:[10.1038/bjc.2017.178](https://doi.org/10.1038/bjc.2017.178).
- [16] Strickler JH, Loree JM, Ahronian LG, et al. Genomic Landscape of Cell-Free DNA in Patients with Colorectal Cancer[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(2):164–173. doi:[10.1158/2159-8290.cd-17-1009](https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-17-1009).
- [17] Khelwatty SA, Essapen S, Seddon AM, et al. Acquired resistance to anti-EGFR mAb ICR62 in cancer cells is accompanied by an increased EGFR expression, HER-2/HER-3 signalling and sensitivity to pan HER blockers[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(7): 1010–1019. doi:[10.1038/bjc.2015.319](https://doi.org/10.1038/bjc.2015.319).
- [18] Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(6):2070–2075. doi: [10.1073/pnas.0709662105](https://doi.org/10.1073/pnas.0709662105).
- [19] Carpenter BL, Chen M, Knifley T, et al. Integrin $\alpha 6 \beta 4$ promotes autocrine epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling to stimulate migration and invasion toward hepatocyte growth factor (HGF)[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(45):27228–27238. doi:[10.1074/jbc.M115.686873](https://doi.org/10.1074/jbc.M115.686873).
- [20] Qu X, Sandmann T, Frierson H Jr, et al. Integrated genomic analysis of colorectal cancer progression reveals activation of EGFR through demethylation of the EREG promoter[J]. *Oncogene*, 2016, 35(50):6403–6415. doi:[10.1038/onc.2016.170](https://doi.org/10.1038/onc.2016.170).
- [21] Lee MS, McGuffey EJ, Morris JS, et al. Association of CpG island methylator phenotype and EREG/AREG methylation and expression in colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(12): 1352–1361. doi:[10.1038/bjc.2016.87](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.87).
- [22] Jing C, Jin YH, You Z, et al. Prognostic value of amphiregulin and epiregulin mRNA expression in metastatic colorectal cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 55890–55899. doi: [10.18632/oncotarget.10151](https://doi.org/10.18632/oncotarget.10151).
- [23] Stahler A, Stintzing S, Modest DP, et al. Amphiregulin expression is a predictive biomarker for EGFR inhibition in metastatic colorectal cancer: combined analysis of three randomized trials[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(24):6559–6567. doi:[10.1158/1078-0432.CCR-20-2748](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2748).
- [24] Arena S, Siravegna G, Mussolin B, et al. MM-151 overcomes acquired resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancers harboring EGFR extracellular domain mutations[J]. *Sci*

- Transl Med, 2016, 8(324): 324ra14. doi: [10.1126/scitranslmed.aad5640](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad5640).
- [25] Bagchi A, Haidar JN, Eastman SW, et al. Molecular basis for necitumumab inhibition of EGFR variants associated with acquired cetuximab resistance[J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(2): 521–531. doi: [10.1158/1535-7163.MCT-17-0575](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0575).
- [26] Pedersen MW, Jacobsen HJ, Koefoed K, et al. Sym004: a novel synergistic anti-epidermal growth factor receptor antibody mixture with superior anticancer efficacy[J]. Cancer Res, 2010, 70(2): 588–597. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-09-1417](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1417).
- [27] Iida M, Brand TM, Starr MM, et al. Sym004, a novel EGFR antibody mixture, can overcome acquired resistance to cetuximab[J]. Neoplasia, 2013, 15(10): 1196–1206. doi: [10.1593/neo.131584](https://doi.org/10.1593/neo.131584).
- [28] Sánchez-Martín FJ, Bellosillo B, Gelabert-Baldrich M, et al. The first-in-class anti-EGFR antibody mixture Sym004 overcomes cetuximab resistance mediated by EGFR extracellular domain mutations in colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(13): 3260–3267. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-15-2400](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2400).
- [29] Barbacid M. ras genes[J]. Annu Rev Biochem, 1987, 56: 779–827. doi: [10.1146/annurev.bi.56.070187.004023](https://doi.org/10.1146/annurev.bi.56.070187.004023).
- [30] Gimple RC, Wang X. RAS: striking at the core of the oncogenic circuitry[J]. Front Oncol, 2019, 9: 965. doi: [10.3389/fonc.2019.00965](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00965).
- [31] 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. doi: [10.1056/NEJMoa0804385](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804385).
- [32] Punekar SR, Velcheti V, Neel BG, et al. The current state of the art and future trends in RAS-targeted cancer therapies[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(10): 637–655. doi: [10.1038/s41571-022-00671-9](https://doi.org/10.1038/s41571-022-00671-9).
- [33] Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(10): 1243–1252. doi: [10.1016/j.ejca.2015.04.007](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.04.007).
- [34] Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2013, 369(11): 1023–1034. doi: [10.1056/NEJMoa1305275](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305275).
- [35] Levinson AM, McGee JH, Roberts AG, et al. Total chemical synthesis and folding of all-l and all-d variants of oncogenic KRAS (G12V) [J]. J Am Chem Soc, 2017, 139(22): 7632–7639. doi: [10.1021/jacs.7b02988](https://doi.org/10.1021/jacs.7b02988).
- [36] Ostrem JM, Peters U, Sos ML, et al. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions[J]. Nature, 2013, 503(7477): 548–551. doi: [10.1038/nature12796](https://doi.org/10.1038/nature12796).
- [37] Patricelli MP, Janes MR, Li LS, et al. Selective inhibition of oncogenic KRAS output with small molecules targeting the inactive state[J]. Cancer Discov, 2016, 6(3): 316–329. doi: [10.1158/2159-8290.CD-15-1105](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1105).
- [38] Ostrem JM, Shokat KM. Direct small-molecule inhibitors of KRAS: from structural insights to mechanism-based design[J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(11): 771–785. doi: [10.1038/nrd.2016.139](https://doi.org/10.1038/nrd.2016.139).
- [39] Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors[J]. N Engl J Med, 2020, 383(13): 1207–1217. doi: [10.1056/NEJMoa1917239](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917239).
- [40] Hallin J, Engstrom LD, Hargis L, et al. The KRASG12C inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients[J]. Cancer Discov, 2020, 10(1): 54–71. doi: [10.1158/2159-8290.CD-19-1167](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1167).
- [41] Gandara D, Marrone K, Govindan R, et al. Abstract P05-02: A phase 1b study evaluating the combination of sotorasib, a KRASG12C inhibitor, and afatinib, a pan-ErbB tyrosine kinase inhibitor, in advanced KRAS p.G12C mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Mol Cancer Ther, 2021, 20(12_Supplement): P05-2. doi: [10.1158/1535-7163.targ-21-p05-02](https://doi.org/10.1158/1535-7163.targ-21-p05-02).
- [42] Hondo N, Kitazawa M, Koyama M, et al. MEK inhibitor and anti-EGFR antibody overcome sotorasib resistance signals and enhance its antitumor effect in colorectal cancer cells[J]. Cancer Lett, 2023, 567: 216264. doi: [10.1016/j.canlet.2023.216264](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216264).
- [43] Yuan Y, Fang XF, Zhu N, et al. Updated results and biomarker analyses from the phase 2 trial (BBCAPX study) of sintilimab plus bevacizumab and CapeOx as first-line treatment in patients with RAS-mutant, microsatellite stable, unresectable metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2023, 41 (16_suppl): 2606. doi: [10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2606](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2606).
- [44] Hamarsheh S, Groß O, Brummer T, et al. Immune modulatory effects of oncogenic KRAS in cancer[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5439. doi: [10.1038/s41467-020-19288-6](https://doi.org/10.1038/s41467-020-19288-6).
- [45] Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity[J]. Nature, 2019, 575(7781): 217–223. doi: [10.1038/s41586-019-1694-1](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1694-1).
- [46] Thibaudin M, Fumet JD, Chibaudel B, et al. First-line durvalumab and tremelimumab with chemotherapy in RAS-mutated metastatic colorectal cancer: a phase 1b/2 trial[J]. Nat Med, 2023, 29(8): 2087–2098. doi: [10.1038/s41591-023-02497-z](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02497-z).
- [47] Guan WL, Qiu MZ, He CY, et al. Clinicopathologic features and prognosis of BRAF mutated colorectal cancer patients[J]. Front Oncol, 2020, 10: 563407. doi: [10.3389/fonc.2020.563407](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.563407).
- [48] Li ZN, Zhao L, Yu LF, et al. BRAF and KRAS mutations in metastatic colorectal cancer: future perspectives for personalized therapy[J]. Gastroenterol Rep, 2020, 8(3): 192–205. doi: [10.1093/](https://doi.org/10.1093/)

- [gastro/goaa022](#).
- [49] Yaeger R, Kotani D, Mondaca S, et al. Response to anti-EGFR therapy in patients with BRAF non-V600-mutant metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 7089–7097. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-2004.
- [50] 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. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70130-3.
- [51] Shinozaki E, Yoshino T, Yamazaki K, et al. Clinical significance of BRAF non-V600E mutations on the therapeutic effects of anti-EGFR monoclonal antibody treatment in patients with pretreated metastatic colorectal cancer: the Biomarker Research for anti-EGFR monoclonal Antibodies by Comprehensive Cancer genomics (BREAC) study[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(10): 1450–1458. doi: 10.1038/bjc.2017.308.
- [52] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26):2507–2516. doi:10.1056/nejmoa1103782.
- [53] Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. PLX4032 in metastatic colorectal cancer patients with mutant BRAF tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15_suppl):3534. doi:10.1200/jco.2010.28.15_suppl.3534.
- [54] Hong DS, Morris VK, El Osta B, et al. Phase IB study of vemurafenib in combination with irinotecan and cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer with BRAFV600E mutation[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(12): 1352–1365. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0050.
- [55] Tan L, Tran B, Tie J, et al. A Phase Ib/II Trial of Combined BRAF and EGFR Inhibition in BRAF V600E Positive Metastatic Colorectal Cancer and Other Cancers: The EVICT (Erlotinib and Vemurafenib In Combination Trial) Study[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(6):1017–1030. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-3094.
- [56] Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, et al. ANCHOR CRC: Results From a Single-Arm, Phase II Study of Encorafenib Plus Binimetinib and Cetuximab in Previously Untreated BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(14): 2628–2637. doi:10.1200/JCO.22.01693.
- [57] Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth[J]. *Cell*, 2000, 103(2):253–262. doi:10.1016/S0092-8674(00)00117-3.
- [58] Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1):21–35. doi:10.1038/nrm3025.
- [59] 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. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2466.
- [60] Chan AT. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer[J]. *JAMA*, 2009, 302(6):649. doi:10.1001/jama.2009.1112.
- [61] Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(17):1596–1606. doi:10.1056/nejmoa1207756
- [62] Shapiro GI, Rodon J, Bedell C, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of SAR245408 (XL147), an oral pan-class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(1):233–245. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1777.
- [63] Guiu S, Mollevi C, Charon-Barra C, et al. Prognostic value of androgen receptor and FOXA1 co-expression in non-metastatic triple negative breast cancer and correlation with other biomarkers[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(1): 76–79. doi: 10.1038/s41416-018-0142-6.
- [64] Mao C, Liao RY, Chen Q. Loss of PTEN expression predicts resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(5):940. doi: 10.1038/sj.bjc.6605575.
- [65] Gadina M, Johnson C, Schwartz D, et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: the present and future of jakinibs[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104(3): 499–514. doi: 10.1002/JLB.5RI0218-084R.
- [66] 陈秀琼, 孟凡桥, 熊华, 等. 转移性结肠癌抗EGFR治疗的耐药机制研究进展[J]. *癌变·畸变·突变*, 2020, 32(1):67–71. doi: 10.3969/j.issn.1004-616x.2020.01.013.
- Chen XQ, Meng FQ, Xiong H, et al. Research progress on drug resistance mechanism of anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer[J]. *Carcinogenesis, Teratogenesis & Mutagenesis*, 2020, 32(1):67–71. doi:10.3969/j.issn.1004-616x.2020.01.013.
- [67] Hong JK, Yeon Kim DO, Shin JS, et al. CJ14939, a novel JAK inhibitor, increases oxaliplatin-induced cell death through JAK/STAT pathway in colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(4): 1813–1819. doi:10.21873/anticancer.15657.
- [68] Yar Saglam AS, Alp E, Elmazoglu Z, et al. Treatment with cucurbitacin B alone and in combination with gefitinib induces cell cycle inhibition and apoptosis via EGFR and JAK/STAT pathway in human colorectal cancer cell lines[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2016, 35(5):526–543. doi:10.1177/0960327115595686.
- [69] Ma WW, Adjei AA. Novel agents on the horizon for cancer therapy[J]. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59(2): 111–137. doi: 10.3322/caac.20003.
- [70] Zhang L, Castanaro C, Luan B, et al. ERBB3/HER-2 signaling promotes resistance to EGFR blockade in head and neck and

- colorectal cancer models[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(5): 1345–1355. doi:10.1158/1535-7163.MCT-13-1033.
- [71] Luca T, Barresi V, Privitera G, et al. In vitro combined treatment with cetuximab and trastuzumab inhibits growth of colon cancer cells[J]. *Cell Prolif*, 2014, 47(5):435–447. doi:10.1111/cpr.12125.
- [72] Kuwada SK, Scaife CL, Kuang JQ, et al. Effects of trastuzumab on epidermal growth factor receptor-dependent and-independent human colon cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2004, 109(2):291–301. doi:10.1002/ijc.11686.
- [73] Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER-2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 738–746. doi:10.1016/s1470-2045(16)00150-9.
- [74] Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al. Met, metastasis, motility and more[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(12):915–925. doi:10.1038/nrm1261.
- [75] Heynen GJE, Fonfara A, Bernards R. Resistance to targeted cancer drugs through hepatocyte growth factor signaling[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(24):3808–3817. doi:10.4161/15384101.2014.988033.
- [76] Bardelli A, Corso S, Bertotti A, et al. Amplification of the MET receptor drives resistance to anti-EGFR therapies in colorectal cancer[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(6):658–673. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0558.
- [77] Piao HY, Qu JL, Liu YP. SOX8 promotes cetuximab resistance via HGF/MET bypass pathway activation in colorectal cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2022, 89(4):441–449. doi:10.1007/s00280-021-04378-z.
- [78] Rimassa L, Bozzarelli S, Pietrantonio F, et al. Phase II Study of Tivantinib and Cetuximab in Patients With KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to EGFR Inhibitors and Emergence of MET Overexpression: Lesson Learned for Future Trials With EGFR/MET Dual Inhibition[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2019, 18(2): 125–132. doi: 10.1016/j.clcc.2019.02.004.
- [79] Cuneo KC, Mehta RK, Kurapati H, et al. Enhancing the radiation response in KRAS mutant colorectal cancers using the c-met inhibitor crizotinib[J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(2): 209–216. doi: 10.1016/j.tranon.2018.10.005.
- [80] Delord JP, Argilés G, Fayette J, et al. A phase 1b study of the MET inhibitor capmatinib combined with cetuximab in patients with MET-positive colorectal cancer who had progressed following anti-EGFR monoclonal antibody treatment[J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38(6):1774–1783. doi:10.1007/s10637-020-00928-z.
- [81] Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(12):915–928. doi:10.1038/nrc2536.
- [82] Matsunaga Y, Adachi Y, Sasaki Y, et al. The effect of forced expression of mutated K-RAS gene on gastrointestinal cancer cell lines and the IGF-1R targeting therapy[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(2):515–526. doi:10.1002/mc.22513.
- [83] Scartozzi M, Mandolesi A, Giampieri R, et al. Insulin-like growth factor 1 expression correlates with clinical outcome in K-RAS wild type colorectal cancer patients treated with cetuximab and irinotecan[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(8):1941–1947. doi:10.1002/ijc.25193.
- [84] Hakam A, Yeatman TJ, Lu L, et al. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in human colorectal cancer[J]. *Hum Pathol*, 1999, 30(10): 1128–1133. doi: 10.1016/s0046-8177(99)90027-8.
- [85] Zebrowski BK, Yano S, Liu W, et al. Vascular endothelial growth factor levels and induction of permeability in malignant pleural effusions[J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(11):3364–3368.
- [86] Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(6):563–572. doi:10.1056/NEJMoa0808268.
- [87] Shaheen RM, Ahmad SA, Liu W, et al. Inhibited growth of colon cancer carcinomas by antibodies to vascular endothelial and epidermal growth factor receptors[J]. *Br J Cancer*, 2001, 85(4):584–589. doi:10.1054/bjoc.2001.1936.
- [88] Tol J, Punt CJA. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review[J]. *Clin Ther*, 2010, 32(3): 437–453. doi:10.1016/j.clinthera.2010.03.012.
- [89] Derangère V, Fumet JD, Boidot R, et al. Does bevacizumab impact anti-EGFR therapy efficacy in metastatic colorectal cancer? [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8):9309–9321. doi:10.18632/oncotarget.7008.
- [90] Qiu T, Chen W, Li P, et al. Subsequent anti-VEGF therapy after first-line anti-EGFR therapy improved overall survival of patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 465–471. doi:10.2147/OTT.S149110.
- [91] Chen D, Gu K, Wang H. Optimizing sequential treatment with anti-EGFR and VEGF MAb in metastatic colorectal cancer: current results and controversies[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 1705–1716. doi:10.2147/CMAR.S196170.
- [92] Ha MJ, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(8):509–524. doi:10.1038/nrm3838.
- [93] 李威, 唐云云, 彭娟, 等. circRAD18/miR-516b/PDK1轴调节葡萄糖代谢重编程与结直肠癌增殖的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(10): 1522–1530. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2023.10.011.
- Li W, Tang YY, Peng J, et al. Relationship between the glucose

- metabolism reprogramming regulation by the circRAD18/miR-516b/PDK1 axis and proliferation in colorectal cancer cells[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(10): 1522–1530. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.011](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.011).
- [94] Slattery ML, Mullany LE, Sakoda LC, et al. Dysregulated genes and miRNAs in the apoptosis pathway in colorectal cancer patients[J]. *Apoptosis*, 2018, 23(3/4): 237–250. doi: [10.1007/s10495-018-1451-1](https://doi.org/10.1007/s10495-018-1451-1).
- [95] Yue QY, Zhang Y. Effects of Linc00460 on cell migration and invasion through regulating epithelial-mesenchymal transition (EMT) in non-small cell lung cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(4):1003–1010. doi: [10.26355/eurrev_201802_14382](https://doi.org/10.26355/eurrev_201802_14382).
- [96] Zhou K, Liu M, Cao Y. New insight into microRNA functions in cancer: oncogene-microRNA-tumor suppressor gene network[J]. *Front Mol Biosci*, 2017, 4:46. doi: [10.3389/fmolb.2017.00046](https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00046).
- [97] Maleki M, Golchin A, Javadi S, et al. Role of exosomal miRNA in chemotherapy resistance of Colorectal cancer: a systematic review[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2023, 101(5): 1096–1112. doi: [10.1111/cbdd.13947](https://doi.org/10.1111/cbdd.13947).
- [98] Berindan-Neagoe I, Monroig Pdel C, Pasculli B, et al. MicroRNAome genome: a treasure for cancer diagnosis and therapy[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(5):311–336. doi: [10.3322/caac.21244](https://doi.org/10.3322/caac.21244).
- [99] Zhou J, Lv L, Lin C, et al. Combinational treatment with microRNA-133b and cetuximab has increased inhibitory effects on the growth and invasion of colorectal cancer cells by regulating EGFR[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 5407–5414. doi: [10.3892/mmr.2015.4046](https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4046).
- [100] Suto T, Yokobori T, Yajima R, et al. MicroRNA-7 expression in colorectal cancer is associated with poor prognosis and regulates cetuximab sensitivity via EGFR regulation[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(3):338–345. doi: [10.1093/carcin/bgu242](https://doi.org/10.1093/carcin/bgu242).
- [101] Gomes SE, Simões AES, Pereira DM, et al. MiR-143 or miR-145 overexpression increases cetuximab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in human colon cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8):9368–9387. doi: [10.18632/oncotarget.7010](https://doi.org/10.18632/oncotarget.7010).
- [102] Strippoli A, Cocomazzi A, Basso M, et al. C-MYC expression is a possible keystone in the colorectal cancer resistance to EGFR inhibitors[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 638. doi: [10.3390/cancers12030638](https://doi.org/10.3390/cancers12030638).
- [103] Hiraide S, Takahashi M, Yoshida Y, et al. Tumor suppressor miR-193a-3p enhances efficacy of BRAF/MEK inhibitors in BRAF-mutated colorectal cancer[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(9):3856–3870. doi: [10.1111/cas.15075](https://doi.org/10.1111/cas.15075).
- [104] Mussnich P, Rosa R, Bianco R, et al. MiR-199a-5p and miR-375 affect colon cancer cell sensitivity to cetuximab by targeting PHLPP1[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(8): 1017–1026. doi: [10.1517/14728222.2015.1057569](https://doi.org/10.1517/14728222.2015.1057569).
- [105] Lu Y, Zhao X, Liu Q, et al. lncRNA MIR100HG-derived miR-100 and miR-125b mediate cetuximab resistance via Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Nat Med*, 2017, 23(11): 1331–1341. doi: [10.1038/nm.4424](https://doi.org/10.1038/nm.4424).
- [106] Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(13):1494–1504. doi: [10.1101/gad.1800909](https://doi.org/10.1101/gad.1800909).
- [107] Luo J, Qu J, Wu DK, et al. Long non-coding RNAs: a rising biotarget in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13):22187–22202. doi: [10.18632/oncotarget.14728](https://doi.org/10.18632/oncotarget.14728).
- [108] Jing CW, Ma R, Cao HX, et al. Long noncoding RNA and mRNA profiling in cetuximab-resistant colorectal cancer cells by RNA sequencing analysis[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(4):1641–1651. doi: [10.1002/cam4.2004](https://doi.org/10.1002/cam4.2004).
- [109] Peng K, Liu RQ, Yu YY, et al. Identification and validation of cetuximab resistance associated long noncoding RNA biomarkers in metastatic colorectal cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1138–1146. doi: [10.1016/j.biopha.2017.11.031](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.031).
- [110] Zhang X, Wen L, Chen S, et al. The novel long noncoding RNA CRART16 confers cetuximab resistance in colorectal cancer cells by enhancing ERBB3 expression via miR-371a-5p[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:68. doi: [10.1186/s12935-020-1155-9](https://doi.org/10.1186/s12935-020-1155-9).
- [111] Schwarte-Waldhoff I, Klein S, Blass-Kampmann S, et al. DPC4/SMAD4 mediated tumor suppression of colon carcinoma cells is associated with reduced urokinase expression[J]. *Oncogene*, 1999, 18(20):3152–3158. doi: [10.1038/sj.onc.1202641](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202641).
- [112] Ozawa H, Ranaweera RS, Izumchenko E, et al. SMAD4 loss is associated with cetuximab resistance and induction of MAPK/JNK activation in head and neck cancer cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(17):5162–5175. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-1686](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1686).
- [113] Zhang J, Kalyankrishna S, Wislez M, et al. SRC-family kinases are activated in non-small cell lung cancer and promote the survival of epidermal growth factor receptor-dependent cell lines[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(1):366–376. doi: [10.2353/ajpath.2007.060706](https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060706).
- [114] Yuan M, Xu LF, Zhang J, et al. SRC and MEK co-inhibition synergistically enhances the anti-tumor effect in both non-small-cell lung cancer (NSCLC) and erlotinib-resistant NSCLC[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:586. doi: [10.3389/fonc.2019.00586](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00586).
- [115] Parseghian CM, Parikh NU, Wu JY, et al. Dual inhibition of EGFR and c-src by cetuximab and dasatinib combined with FOLFOX chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4146–4154. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-3138](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3138).
- [116] Mendelaar PAJ, Smid M, van Riet J, et al. Whole genome

- sequencing of metastatic colorectal cancer reveals prior treatment effects and specific metastasis features[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):574. doi:10.1038/s41467-020-20887-6.
- [117]Guinney J, Ferté C, Dry J, et al. Modeling RAS phenotype in colorectal cancer uncovers novel molecular traits of RAS dependency and improves prediction of response to targeted agents in patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(1):265-272. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1943.
- [118]Braig F, Kriegs M, Voigtlaender M, et al. Cetuximab resistance in head and neck cancer is mediated by EGFR-K521 polymorphism[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(5): 1188-1199. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-0754.
- [119]Tan ZL, Gao LH, Wang Y, et al. PRSS contributes to cetuximab resistance in colorectal cancer[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(1): eaax5576. doi:10.1126/sciadv.aax5576.
- [120]Lee JK, Choi YL, Kwon M, et al. Mechanisms and consequences of cancer genome instability: lessons from genome sequencing studies[J]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11: 283-312. doi:10.1146/annurev-pathol-012615-044446.
- [121]Wang YN, Wang HM, Yamaguchi H, et al. COPI-mediated retrograde trafficking from the Golgi to the ER regulates EGFR nuclear transport[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 399(4): 498-504. doi:10.1016/j.bbrc.2010.07.096.
- [122]Majem M, Remon J. Tumor heterogeneity: evolution through space and time in EGFR mutant non small cell lung cancer patients[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2013, 2(3): 226-237. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2013.03.09.
- [123]Cao X, Zhou Y, Sun HF, et al. EGFR-TKI-induced HSP70 degradation and BER suppression facilitate the occurrence of the EGFR T790 M resistant mutation in lung cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2018, 424:84-96. doi:10.1016/j.canlet.2018.03.004.
- [124]Han Y, Peng YH, Fu YJ, et al. MLH1 deficiency induces cetuximab resistance in colon cancer via her-2/PI3K/AKT signaling[J]. *Adv Sci*, 2020, 7(13): 2000112. doi:10.1002/advs.202000112.
- [125]Giordano G, Remo A, Porras A, et al. Immune resistance and EGFR antagonists in colorectal cancer[J]. *Cancers*, 2019, 11(8): 1089. doi:10.3390/cancers11081089.
- [126]Sidaway P. Microenvironment plasticity confers cetuximab resistance[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9): 527. doi:10.1038/s41571-019-0259-4.
- [127]Woolston A, Khan K, Spain G, et al. Genomic and transcriptomic determinants of therapy resistance and immune landscape evolution during anti-EGFR treatment in colorectal cancer[J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(1):35-50. doi:10.1016/j.ccell.2019.05.013.
- [128]Hong CS, Sun EG, Choi JN, et al. Fibroblast growth factor receptor 4 increases epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling by inducing amphiregulin expression and attenuates response to EGFR inhibitors in colon cancer[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(9):3268-3278. doi:10.1111/cas.14526.
- [129]Garvey CM, Lau R, Sanchez A, et al. Anti-EGFR therapy induces EGF secretion by cancer-associated fibroblasts to confer colorectal cancer chemoresistance[J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(6):1393. doi:10.3390/cancers12061393.
- [130]Gelfo V, Rodia MT, Pucci M, et al. A module of inflammatory cytokines defines resistance of colorectal cancer to EGFR inhibitors[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(44):72167-72183. doi:10.18632/oncotarget.12354.
- [131]Ma JC, Sun XW, Guo TK, et al. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits angiogenesis via blockage IL-1 α /PI3K/NF- κ B pathway in human colon cancer cell[J]. *Cancer Manag Res*, 2017, 9:481-493. doi:10.2147/CMAR.S147699.
- [132]Rocca YS, Roberti MP, Juliá EP, et al. Phenotypic and functional dysregulated blood NK cells in colorectal cancer patients can be activated by cetuximab plus IL-2 or IL-15[J]. *Front Immunol*, 2016, 7:413. doi:10.3389/fimmu.2016.00413.
- [133]Giordano G, Febbraro A, Tomaselli E, et al. Cancer-related CD15/ FUT4 overexpression decreases benefit to agents targeting EGFR or VEGF acting as a novel RAF-MEK-ERK kinase downstream regulator in metastatic colorectal cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34:108. doi:10.1186/s13046-015-0225-7.
- [134]Giordano G, Parcesepe P, D'Andrea MR, et al. JAK/Stat5-mediated subtype-specific lymphocyte antigen 6 complex, locus G6D (LY6G6D) expression drives mismatch repair proficient colorectal cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 28. doi:10.1186/s13046-018-1019-5.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:徐昆明,许云华,陈锡光,等.转移性结直肠癌抗EGFR治疗耐药机制研究进展[J].中国普通外科杂志,2024,33(6):996-1011. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.06.016

Cite this article as: Xu KM, Xu YH, Chen XG, et al. Review of research progress on mechanism of resistance to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(6): 996-1011. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.06.016