转化医学研究（电子版）2011，1（1）：69－79
Translational Medicine Research（Electronic Edition），2011，1（1）：69－79

综　述



詹启敏：中国医学科学院副院长、北京协和医学院副校长，分子肿瘤学国家重点实验室主任，中国协和医科大学教授，中国医学科学院肿瘤研究所研究员。其在肿瘤分子生物学，尤其在细胞周期监控机制、细胞损伤后的基因表达调控、基因组稳定性和信号传导机制等前沿领域作出了突出贡献。

按语：鉴于个体差异，任何疾病在人群中均存在复杂和多样化的表现；癌症尤其突出。这与基因变异不无关系。我们对人类个体基因组差异的认识可通过转化医学研究用于为健康服务——实现疾病的个性化诊治。认识癌症研究中个性化医学面临的挑战将会有助于对转化医学研究的深刻理解。

肿瘤个体化医学研究的需求和挑战

李丹，詹启敏*

北京协和医学院，中国医学科学院，肿瘤医院肿瘤研究所，分子肿瘤学国家重点实验室，北京 100021

摘要　美国国立癌症研究中心将个体化医学定义为："一种运用个体基因、蛋白以及环境信息来预防、诊断及治疗疾病的医药。"个体化医学在肿瘤治疗中的应用非常广泛，其中包括：评估可能罹患某种肿瘤的风险并选择相应的筛查方法来降低这种风险；针对特定的患者给予恰当的治疗方法，以提高效率并减少副作用；预测肿瘤复发的风险并鉴定需要辅助治疗的患者。在逐渐积累的分子肿瘤学知识以及不断进步的新技术（基因组测序、SNPs 分析、DNA 芯片技术、基于质谱鉴定的蛋白质组学以及生物信息学分析等）帮助下，患者们能得到针对某种特定肿瘤的更加高效的治疗。尽管个体化医学仍面临一些挑战，但在不久的将来它必定会极大的改善肿瘤治疗。

关键词　个体化医学，靶向治疗，预后，挑战

恶性肿瘤是严重危害人类健康和生命的重大疾病，每年因恶性肿瘤造成的死亡占总死亡人数的 13%。仅 2008 年一年就大约有 1 270 万人被诊断出罹患肿瘤，而死亡人数更是高达 760 万[1]。根据世界卫生组织的研究报告，全球肿瘤负担增长迅速，肿瘤导致的死亡在全世界范围内仍将持续上升，并在 2030 年超过 1 100 万人。

在过去的几十年中，大多数肿瘤最早都是通过临床症状、筛查以及医学影像学诊断发现的，然而这些检测方法往往很难在早期发现恶性肿瘤。诊断的延误将导致患者失去最佳的治疗时期，从而增加了病死率。一般来说，肿瘤的治疗手段包括化疗、放疗和手术治疗，对于患者的治疗一般建立在对肿瘤的类型和分级的基

* 通讯作者：詹启敏　E－mail：zhanqimin@gmail. com

础上。同一种肿瘤的患者的治疗模式几乎完全相同，这种治疗被称为“一刀切”的模式。然而，虽有部分患者反应良好，另一些却效果不佳并可能伴有严重的不良反应。目前，人们逐渐认识到肿瘤是一个由基因缺陷、环境以及生活习性等多种因素共同影响而导致的多步骤疾病[2]。患上同种肿瘤的患者往往有着不同的基因缺陷，这解释了患者为什么会对治疗有不同的反应。这些现象提醒我们需要针对不同的肿瘤设计特异的治疗方式。自从 Robert Langreth 和 Michael Waldholz 在 1999 年首次报道了基于每个人独特基因信息的个体化医学后，这个领域就引起了全世界的广泛关注[3]。肿瘤的个体化医学是指通过应用每个患者独特的临床、基因、基因组及环境信息，为其提供相应的预防、筛查及治疗策略。

1 肿瘤个体化医学在肿瘤预防和诊断中的应用

作为一个崭新但发展迅速的医疗领域，肿瘤的个体化医学可以用来评估一个人患上肿瘤的风险并通过筛查来降低这种风险。抑癌基因的突变常常与肿瘤的高风险相关，其中 BRCA1 和 BRCA2 基因的突变是可遗传肿瘤中最为著名的突变，可导致罹患乳腺癌和卵巢癌的风险升高[4]。目前基因检测技术已经普及，携带 BRCA 突变的人可以通过初级预防来降低患癌的风险，包括口服亚硒酸钠、他莫西芬以及预防性乳房切除术等[5]。常见的家族遗传学肿瘤包括：乳腺癌、结肠癌以及胃癌，那些携带有突变基因的人将从预防性的生活方式中获益[6-8]。但是家族遗传的肿瘤只占所有肿瘤的 5% ~10%，那些没有家族病史而又带有某些突变的人很有可能被遗漏掉。而全基因组相关性研究（GWAS）帮助科学家们鉴定出了多个与患癌风险相关的单核苷酸多态性（SNP）位点[9,10]。如果基因的信息提示了罹患某种特定肿瘤的高风险，这个人就可以选择一种趋利避害的生活方式或者药物预防并从个体化的治疗中获益。

几十年来，TNM 分期系统（肿瘤、节点、转移）是实体肿瘤诊断的国际标准[11]。但是该分期方法所依赖的肿瘤的大小、浸润和转移程度等特征信息，并不能完整的反映肿瘤的复杂性，显然已不能满足肿瘤诊断的需求。作为 TNM 分期系统的补充，分子诊断是一种基于分子肿瘤学知识的进步以及技术的革新而产生的新的诊断方法。分子分型和分子分期通过 DNA、RNA 以及蛋白的分子水平而提供更加精准的信息。高通量技术的应用使基因表达谱可以作为肿瘤分子诊断的新方法。肿瘤可以根据其生物学上的相似性被分为不同的亚类，这种类型的数据分析被称为聚类分析或者非监督分类[12,13]。对于 70 例肾癌的表达谱分析显示，这些肾癌的分子谱型与它们的组织学分型非常的一致，具有重要的诊断和治疗意义[14,15]。目前，乳腺癌可以根据它们的基因表达谱被分为 4 个亚型，包括 Luminal A（ER +或 PR +，HER -2 -）、Luminal B（ER +或 PR +，HER -2 +）、Basal-like（ER -/PR -/HER -2 -）和 HER -2 阳性（ER -/PR -/HER -2 +），而这些亚型分别伴随着不同的临床结果[16]。同时，乳腺癌还可以通过 70 基因预后分型或者 76 基因预后分型而进行分类，并由此作为预后的指标[17,18]。此外，许多报道表明通过质谱分析血清中存在的分子也可反映肿瘤的不同分期[19,20]。肿瘤个体化医学的发展将引起肿瘤诊断的极大变革，未来也许有一天肿瘤将不再以传统的方式命名而改由它们的遗传学特点而命名。

2 肿瘤个体化医学在肿瘤治疗中的应用

传统的肿瘤治疗是根据肿瘤的形态学特征来进行诊断治疗的，而相似的组织病理学特征却可能表现出完全不同的临床过程及治疗反应。目前我们已经清楚的知道，肿瘤是由一系列的基因缺陷发展而来，而患有相同肿瘤的不同个体之间的基因缺陷却存在差异。这个发现也解释了为什么患有类似肿瘤的患者对于治疗的反应却不尽相同，所以对于肿瘤发生的分子机制的了解可以帮助我们针对在肿瘤进展过程中改变的关键基因设计治疗方法。肿瘤患者们在标准的临床治疗之外还可接受例如靶向治疗这样的肿瘤个体化医学。靶向治疗是指针对那些在某种肿瘤细胞的生存、生长以及转移中起到关键作用的异常分子而设计药物。例如表皮生长因子受体（EGFR）是一种酪氨酸受体激酶，可以激活参与细胞增生、分化以及生存调控的多条信号传导通路[21]。许多证据表明，EGFR 信号通路在多种肿瘤中是高度激活的，这主要是由于 EGFR 的激酶结构域突变或者是基因拷贝数改变造成的，高度激活的 EGFR 通路与不良预后及低生存率相关[22]。最近研发出的抗 EGFR 的治疗已被广泛运用到肺癌、结肠癌和胰腺癌的治疗中[23-26]。EGFR 的拮抗剂根据其作用机制可以分为两大类，一类是小分子的酪氨酸激酶抑制剂，包括吉非替尼（gefitinib）和艾罗替尼（erlotinib），另一类是单克隆抗体（mAbs），包括泰欣生（尼妥珠单抗，

nimotuzumab）、马妥珠单抗（matuzumab）以及 zalutumumab[27]。其他的分子靶向药物也应用在其他特定类型肿瘤的治疗中，例如在 HER2 过表达的乳腺癌中使用赫赛汀（herceptin，trastuzumab）以及在 BCR-ABL 融合的慢性粒细胞白血病中使用格列卫（glivec，imatinib）进行治疗[28,29]。

个体的基因信息可以帮助提高治疗效果并且减少不良反应。例如，现在已经明确 KRAS 的突变可以预测结肠癌中 EGFR 靶向治疗的抗性[30]。另外，一个大型的 RNA 干扰筛查发现，PTEN 与乳腺癌治疗中赫赛汀的药物敏感性相关[31]。DNA 芯片技术的进步使得同时分析某种肿瘤中的多种基因表达特征成为可能，这种表达特征被称为基因表达图谱[13]。许多研究小组都致力于研发可以预测化疗药物或者其他治疗剂效果的方法。其中一些是通过分析治疗之前的肿瘤组织并鉴定与治疗效果相关的基因表达图谱而实现[32]。在乳腺癌新辅助治疗以及儿童急性淋巴细胞白血病的案例中，这种方法有成功的报道[33,34]。同时，其他研究小组则选择通过使用化疗药物处理肿瘤细胞系，在体外建立一种鉴定相关基因的表达谱。事实上，一种可以预测 Src 抑制剂达沙替尼（dasatinib）敏感性的基因表达图谱已经被报道出来[35]。

药物基因组学是一门考察遗传多样性对于药物疗效影响的学科，包含了对于 DNA 序列改变、染色体异常、染色质和 DNA 的表观遗传学改变的研究。这种研究帮助我们针对每个特定的患者使用最佳剂量的药物进行治疗，提高了医药的效率和安全性。例如，成千上万的激素受体阳性乳腺癌妇女会接受他莫昔芬的治疗，而她们中的许多人疗效有限，有些甚至没有效果。正在进行的研究表明，携带 *CYP2D6* 基因某种 SNP 类型的妇女他莫昔芬代谢能力很差，提示我们在应用他莫昔芬进行治疗之前应该对这些妇女进行 *CYP2D6* 基因型的检测[36]。除了 DNA 序列改变外，表观遗传学的修饰在药物抗性及药物敏感性的过程中也起着重要的作用[37]。在胃癌中，BNIP3 和 DAPK 基因的甲基化预示着基于 5 - FU 的化疗药物治疗患者的低有效率以及不良预后[38]。

总之，在基因表达图谱和对分子机制的不断探究的帮助下，肿瘤个体化医学可以为我们提供更有效的治疗方案，减轻不良反应，并在未来将成为临床治疗不可或缺的一部分。

3 肿瘤个体化医学在肿瘤预后中的应用

为了消灭任何潜在的肿瘤细胞，许多患者都必须要接受某种形式上的辅助治疗，然而事实上有些患者并不需要。以乳腺癌为例，85% ~95% 的早期乳腺癌患者都在手术治疗及局部放疗之后还接受化疗，但依据 meta 分析，只有 20% ~30% 的患者有可能会复发，也就是说超过一半的患者接受了过度治疗[13]。发现新的能预测临床疗效的预后标志物将极大的推动肿瘤的治疗。前文中提到的个体化治疗中运用的策略同样可以应用到肿瘤的预后中。例如，基因表达图谱可以在预测抗药性的同时预测临床疗效。前文提到的著名的 70 基因预后分型法可以有效的预测乳腺癌的远处转移，这 70 个基因参与了调控细胞周期、侵袭和转移以及血管生成等过程[17]。另一个研究小组报道的 76 基因预后分型法同样可以作为一个有力的工具在鉴定乳腺癌远处复发的高风险患者中运用[18]。这些发现为我们提供了一个有效的方法来区分患者是否将从辅助治疗中受益。

近来通过 GWAS 的研究，发现了许多与肿瘤临床疗效相关的 SNPs 位点，在结肠癌中易感性位点 rs10795668 可以作为生物标志物鉴定可能在化疗后复发的高危患者[39]。另外，在重要的抑癌基因 p53 以及它的泛素化连接酶 MDM2 基因中，两个功能性 SNPs 位点也与不良预后相关，在食管癌中携带 p53 基因 Arg72Pro Pro/Pro 基因型的死亡风险升高 2 倍，而在食管鳞癌中，携带 MDM2 基因 T309G G/G 基因型的死亡风险则升高了 7 倍[40]。除了编码蛋白基因的 SNPs，miRNA 的 SNPs 也同样可以用于预后。例如在 miR - 146a 前体序列上的一个 G > C 的基因多态性（rs2910164）与成人胶质瘤的预后相关[41]。另外，代谢产物是许多细胞学过程的最终产物，其水平变化反应了遗传或环境因素的改变。许多代谢通路在肿瘤细胞中都发生了改变，特别是那些参与细胞生长和增生的通路[42]。通过使用质谱方法而得到的代谢谱也为鉴定新的预后标志物以及预测治疗效果指明了新的方向[43]。

4 肿瘤个体化医学面临的挑战

个体化医学集合了筛查、诊断、预后以及预测疗效等多个方面，尽管没人会质疑在它在肿瘤治疗中的重要作用，但个体化医学在临床应用中仍旧存在着诸多挑战。最核心的问题是肿瘤是一种复杂的疾病，除了基因缺陷外，许多环境因素，如年龄、营养条件和生活方式等等都会影响到疾病的进程以及治疗效果。例如在转移的结肠癌治疗中，应用抗 EGFR 的药物帕尼单抗（panitumumab）和爱必妥（cetuximab）作为

靶向治疗药物，但并不是所有 EGFR 阳性的患者都对药物有反应，比如那些携带有 KRAS、BRAF、PIK3CA 突变或者抑癌基因 PTEN 失活的患者就对药物不敏感。尽管对于 EGFR 信号通路认知的加深可以帮助我们运用联合治疗的方法来提高 EGFR 抑制剂的临床疗效，但目前仍旧还有一些未知的因素影响着疗效[45]。第二，尽管基础研究已取得不小的进展，但将它们转化到临床医学并推动疗效的案例还是较少。对某个基因功能以及与药物疗效关系的研究可能需要花费数十年的时间。第三，不同实验室之间需要建立统一的标准，这包含了许多方面，如需要分析的样本类型、样本收集和保存的恰当方法、检测的目标基因或蛋白的选择、应用的平台、最佳实验条件以及实验的临床解释等等。以乳腺癌的预后为例，76 基因预后分型和 70 基因预后分型几乎采用了相同的方法，并且分别被其它研究小组独立的验证过，但是在这两种分型中仅有 3 个基因是相同的[13]。由此看来，这种基因表达谱的检测在不同的实验室之间似乎不太稳定。

另外一个重要的问题是个体化医学所带来的高额费用，尽管它为每个患者提供了更为详尽的预测和预后信息。同时，建立个体化医学的基础设施也需要大量的花费。但是，随着技术的进步，例如二代测序技术的发展，费用会逐渐变得易于接受。此外，减少不必要的化疗或放疗也将降低患者的花销。

5 未来展望

转化医学是一个将生物学发现转化为药物和医学的过程，它使得个体化医学从预防、诊断到治疗再到预后和药物研发成为可能。通过基因检测技术而诊断出的某种肿瘤的高危人群可以通过选择一种预防的生活方式或者药物预防而获益。基于 DNA 芯片技术的分子分型和分子分期则帮助我们更好的认识每个独特的肿瘤，并有利于在未来开展对肿瘤治疗和药物研发都有重要意义的临床相关测试。分子肿瘤学相关知识的积累使得靶向治疗成为可能，并引导治疗更有效率，减轻患者的不良反应。GWAS 计划以及全基因组测序计划帮助我们获得更多更详尽的遗传信息，它们可以被用来预测复发的风险以及临床疗效。在这些新技术的帮助下，患者们将得到针对某个特殊肿瘤“量体裁衣”，更为有效的治疗。尽管肿瘤的个体化医学目前仍存在着各种挑战，但个体化医学无疑将开启肿瘤治疗的新时代！

参考文献

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin, 2011, 61 (2): 69 -90.

[2] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell, 2000, 100 (1): 57 -70.

[3] Langreth R, Waldholz M. New era of personalized medicine: targeting drugs for each unique genetic profile. Oncologist, 1999, 4 (5): 426 -427.

[4] Ford D, Easton D F, Stratton, M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet, 1998, 62 (3): 676 -689.

[5] Narod S A, Offit K. Prevention and management of hereditary breast cancer. J Clin Oncol, 2005, 23 (8): 1656 -1663.

[6] Duncan J A, Reeves J R, Cooke TG. BRCA1 and BRCA2 proteins: roles in health and disease. Mol Pathol, 1998, 51 (5): 237 -247.

[7] Shahmoradi S, Bidmeshkipour A, Salamian A, et al. Two novel mutations in hMLH1 gene in Iranian hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. Fam Cancer, 2011. (Epub ahead of print)

[8] Mastoraki A, Danias N, Arkadopoulos N, et al. Prophylactic total gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer. Review of the literature. Surg Oncol, 2011, 20 (4): e223 -226.

[9] Zhang L, Liu Y, Song F, et al. Functional SNP in the microRNA -367 binding site in the 3′UTR of the calcium channel ryanodine receptor gene 3 (RYR3) affects breast cancer risk and calcification. Proc Natl Acad Sci U S A, 108 (33): 13653 -13658.

[10] Lindstrom S, Schumacher F, Siddiq A, et al. Characterizing associations and SNP-environment interactions for GWAS-identified prostate cancer risk markers——results from BPC3. PLoS One, 6 (2): e17142.

[11] Greene FL, American Joint Committee on Cancer. & American Cancer Society. AJCC cancer staging handbook : from the AJCC cancer staging manual. New York: Springer, 2002.

[12] Quackenbush J. Computational analysis of microarray data. Nat Rev Genet, 2001, 2 (6): 418 -427.

[13] van't Veer LJ, Bernards R, Enabling personalized cancer medicine through analysis of gene-expression patterns. Nature, 2008, 452 (7187): 564 -570.

[14] Takahashi M, Yang X J, Sugimura J, et al. Molecular subclassification of kidney tumors and the discovery of new diagnostic markers. Oncogene, 2003, 22 (43): 6810 -6818.

[15] Perou, C M, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature, 2000, 406 (6797): 747 -752.

[16] Cianfrocca M, Gradishar W. New molecular classifications of breast cancer. CA Cancer J Clin, 2009, 59 (5): 303 -313.

[17] van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature, 2002, 415 (6871): 530 -536.
[18] Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. Lancet, 2005, 365 (9460): 671 -679.
[19] Stattin P, Hakama M. Correspondence re: Adam BL, et al. Serum protein fingerprinting coupled with a pattern-matching algorithm distinguishes prostate cancer from benign prostate hyperplasia and healthy men. Cancer Res. , 62: 3609 -3614, 2002. Cancer Res, 2003, 63 (10): 2701; author reply 2701 -2702.
[20] Qu Y, Adam BL, Yasui Y, et al. Boosted decision tree analysis of surface-enhanced laser desorption/ionization mass spectral serum profiles discriminates prostate cancer from noncancer patients. Clin Chem, 2002, 48 (10): 1835 -1843.
[21] Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 59 (2 Suppl): 21 -26.
[22] Zhang H, Berezov A, Wang Q, et al. ErbB receptors: from oncogenes to targeted cancer therapies. J Clin Invest, 2007, 117 (8): 2051 -2058.
[23] Gridelli C, Bareschino MA, Schettino C, et al. Erlotinib in non-small cell lung cancer treatment: current status and future development. Oncologist, 2007, 12 (7): 840 -849.
[24] Messersmith W A, Hidalgo M. Panitumumab, a monoclonal anti epidermal growth factor receptor antibody in colorectal cancer: another one or the one? Clin Cancer Res, 2007, 13 (16): 4664 -4666.
[25] Galizia G, Lieto E, De Vita F, et al. Cetuximab, a chimeric human mouse anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, in the treatment of human colorectal cancer. Oncogene, 2007, 26 (25): 3654 -3660.
[26] Welch S A, Moore MJ. Erlotinib: success of a molecularly targeted agent for the treatment of advanced pancreatic cancer. Future Oncol, 2007, 3 (3): 247 -254.
[27] Vecchione L, Jacobs B, Normanno N, et al. EGFR-targeted therapy. Exp Cell Res, 2011, doi: 10. 1016/j. yexcr. 2011. 08. 021 (in Presss)
[28] Dean-Colomb W, Esteva F J. Her2 -positive breast cancer: herceptin and beyond. Eur J Cancer, 2008, 44 (18): 2806 -2812.
[29] Frater JL, Tallman MS, Variakojis D, et al. Chronic myeloid leukemia following therapy with imatinib mesylate (Gleevec). Bone marrow histopathology and correlation with genetic status. Am J Clin Pathol, 2003, 119 (6): 833 -841.
[30] Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. WildtypeKRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 2008, 26 (10): 1626 -1634.
[31] Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. Cancer Cell, 2007, 12 (4): 395 -402.
[32] Garman KS, Nevins JR, Potti A. Genomic strategies for personalized cancer therapy. Hum Mol Genet, 2007, 16 (2): R226 -232.
[33] Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, et al. Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. Lancet, 2003, 362 (9381): 362 -369.
[34] Holleman A, Cheok MH, den Boer ML, et al. Gene-expression patterns in drug-resistant acute lymphoblastic leukemia cells and response to treatment. N Engl J Med, 2004, 351 (6): 533 -542.
[35] Huang F, ReevesK, HanX, et al. Identification of candidate molecular markers predicting sensitivity in solid tumors to dasatinib: rationale for patient selection. Cancer Res, 2007, 67 (5): 2226 -2238.
[36] Higgins MJ, Rae JM, Flockhart DA, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen: who should undergo CYP2D6 genetic testing > J Natl Compr Canc Netw, 2009, 7 (2): 203 -213.
[37] Crea F, Nobili S, Paolicchi E, et al. Epigenetics and chemoresistance in colorectal cancer: An opportunity for treatment tailoring and novel therapeutic strategies. Drug Resist Updat, 2011. (Epub ahead of print)
[38] Sugita H, Iida S, Inokuchi M, et al. Methylation of BNIP3 and DAPK indicates lower response to chemotherapy and poor prognosis in gastric cancer. Oncol Rep, 25 (2): 513 -518.
[39] Xing J, Myers RE, He X, et al. GWAS-identified colorectal cancer susceptibility locus associates with disease prognosis. Eur J Cancer, 47 (11): 1699 -1707.
[40] Cescon DW, Bradbury P A, Asomaning K, et al. p53 Arg72Pro and MDM2 T309G polymorphisms, histology, and esophageal cancer prognosis. Clin Cancer Res, 2009, 15 (9): 3103 -3109.
[41] Permuth-Wey J, Thompson RC, Burton Nabors L, et al. A functional polymorphism in the pre-miR -146a gene is associated with risk and prognosis in adult glioma. J Neurooncol, 2011. (Epub ahead of print)
[42] Van QN, Veenstra TD. How close is the bench to the bedside? Metabolic profiling in cancer research. Genome Med, 2009, 1 (1): 5.
[43] Ippolito JE, Xu J, Jain S, et al. An integrated functional genomics and metabolomics approach for defining poor prognosis in human neuroendocrine cancers. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102 (28): 9901 -9906.
[44] Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, et al. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. Cancer Res, 2009, 69 (5): 1851 -1857.
[45] Hopper-Borge EA, Nasto RE, Ratushny V, et al. Mechanisms of tumor resistance to EGFR-targeted therapies. Expert Opin Ther Targets, 2009, 13 (3): 339 -362.
[46] Diamandis M, White NM, Yousef GM. Personalized medicine: marking a new epoch in cancer patient management. Mol Cancer Res, 8 (9): 1175 -1187.