

非编码 RNA 与转移性结直肠癌 西妥昔单抗耐药关系的研究进展

杨佳雯 谢双双 叶乐驰

摘要 结直肠癌是消化系统最常见的癌症之一,目前国内每年的发生率和病死率均呈上升趋势。大部分患者确诊时已发现转移,其中仅少部分转移性结直肠癌患者有手术的机会。西妥昔单抗作为分子靶向药物,在转移性结直肠癌的治疗中显著提高了患者的手术切除转化率,并改善了预后。然而在西妥昔单抗治疗初始或治疗过程中,相当一部分结直肠癌患者会对该靶向药物产生耐药,其机制未明。非编码 RNA 具有调节其靶基因表达等功能,已被多方证实于肿瘤靶向治疗耐药或增敏中起到一定作用。本文针对结直肠癌中西妥昔单抗耐药相关的非编码 RNA 进行综述。

关键词 非编码 RNA 结直肠癌 西妥昔单抗 耐药

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.01.002

转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 的治疗是临床工作中的重点和难点之一^[1]。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 是上皮生长因子细胞增殖和信号转导的受体,与肿瘤细胞的增殖、血管生成、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡的抑制有关。目前,靶向 EGFR 的单克隆抗体是治疗 mCRC 的一个突破^[2]。其代表药物西妥昔单抗,通过竞争性阻断 EGFR 与其配体 EGF 等的结合,阻断 EGFR 下游的信号转导途径,进而抑制肿瘤细胞的生存、增殖、侵袭和转移。经过一系列临床试验验证,西妥昔单抗治疗可以增加晚期患者的手术机会,提高 mCRC 患者的总生存率,已经被成功应用于 mCRC 的治疗^[3]。

2008 年后一系列临床研究进一步发现, RAS 基因野生型患者从西妥昔单抗治疗中获益更大,这对传统治疗模式的选择产生了重要影响,使精准化个体治疗从愿望走向了现实^[4,5]。然而,临床上仍有部分 RAS 野生型 CRC 患者在接受西妥昔单抗治疗时出现无效或耐药^[6]。可见深入研究西妥昔单抗耐药的机制,并进一步寻找潜在的能有效预测靶向治疗效果生物学标志物是十分迫切且有必要的。近年来研究表明,非编码 RNA 通过多种机制影响 CRC 的发生、发展,这也有利于找到更多的生物学标志物,为解决西妥昔单抗耐药提供很好的思路。

一、非编码 RNA 的概述

非编码 RNA 是指能从基因组上转录但不能翻译成蛋白质的 RNA。根据长度,非编码 RNA 可分为长链非编码 RNA (> 200nt)、微小非编码 RNA (≤ 200nt) 和环状 RNA。非编码 RNA 在转录、RNA 加工和翻译水平上调节基因表达,且每个非编码 RNA 都具有不同的功能,仅在人类基因组中就可能就有 10000 个长链非编码 RNA 有待研究,因此可以预测,非编码 RNA 的数千种新功能有待被发现^[7]。过去 20 年的研究揭示了新类别的非编码 RNA,包括微小 RNA (miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA)、环状 RNA (circRNA) 等,所有这些非编码 RNA 都具有不同的调节功能,有效地反馈到更大的 RNA 通信网络中,最终调节细胞功能的基本蛋白效应器^[8]。

二、与西妥昔单抗耐药相关的 miRNA

miRNA 是短的、非编码的核苷酸序列,其通过与靶 mRNA 的 3' 非编码区 (3-UTR) 中的互补位点结合来调节基因表达^[9]。研究证实,miRNA 可通过 APC 丢失、PTEN/PI₃K 途径失调和 SRC 过表达触发、促进肿瘤转化和进展^[10]。

1. let-7: let-7 家族是人类恶性肿瘤中研究最多的 miRNA 之一。通常通过下调参与控制细胞周期或细胞内信号级联的癌基因来充当肿瘤抑制因子^[11]。KRAS 是 let-7 的既定靶标,let-7 互补位点 6 (LCS-6) 的单核苷酸多态性 (SPF),破坏了 let-7 结合并上调了 KRAS 的表达^[12]。Zhang 等^[13]对 130 例入选西妥昔单抗单药治疗 II 期研究 (IMCL-0144)

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81572291)

作者单位:325000 温州医科大学附属第一医院结直肠肛门外科

通讯作者:叶乐驰,副主任医师,电子信箱: yljwenzhou@126.com

的 mCRC 患者评估了 KRAS、let - 7、LCS - 6 多态性的存在,结果表明 KRAS 的 3'UTR 多态性可以预测 KRAS 野生型 mCRC 患者西妥昔单抗的反应性。Ruzzo 等^[14]研究分析了 let - 7a 在用西妥昔单抗治疗的具有 KRAS 突变的 mCRC 患者中的表达水平,其研究显示,let - 7a 的上调可使具有 KRAS 突变的患者从抗 EGFR 治疗中获得生存益处,可能潜在地用于改善西妥昔单抗的耐药。

2. miRNA - 181a: miRNA - 181a 在 CRC 中可改变 Wnt/ β - 连环蛋白信号转导。然而,miRNA - 181a 在 CRC 中的作用及其预测存活和对靶向 EGFR 药物的反应能力尚未被探索。Pichler 等^[15]对 80 例接受西妥昔单抗和帕尼单抗治疗的 KRAS 野生型 mCRC 患者进行了分析。研究表明,miRNA - 181a 在肿瘤组织中的低表达与 KRAS 野生 mCRC 患者中较差的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)相关。Kaplan - Meier 曲线显示出 miRNA - 181a 低表达患者的 OS 缩短($P = 0.019$),miRNA - 181a 低表达还与不良 PFS 相关($P = 0.015$)。

3. miRNA - 345: miRNA - 345 是所有患者以及非 KRAS 突变人群中 OS 和 PFS 的单一预后生物学标志物。为研究接受西妥昔单抗和伊立替康治疗的 mCRC 患者的总生存率,Schou 等^[16]在 138 例接受西妥昔单抗和伊立替康三线治疗的 mCRC 患者中,从全血中分离并分析了 738 个预处理 miRNA,其中 KRAS、BRAF 和 PIK3CA 是突变状态。结果发现 6 种 miRNA(miRNA - 345、miRNA - 143、miRNA - 34a、miRNA - 628 - 5p、miRNA - 886 - 3p 和 miRNA - 324 - 3p)与短 OS 相关。其中 miRNA - 345 是最强的预后 miRNA,在整个队列和非 KRAS 突变体群体中均具有重要意义。

4. let - 7c/miRNA - 99a/miRNA - 125b: 为评估西妥昔单抗或帕尼单抗治疗的两个不同的 mCRC 患者队列中的 miRNA 表达,并研究 miRNA 是否可预测 mCRC 患者对抗 EGFR 单克隆抗体的敏感度,Cappuzzo 等^[17]通过纳入来自 2 个独立队列(队列 1: 74 例,验证队列:109 例)的西妥昔单抗或帕尼单抗治疗的 183 例 mCRC 患者,并用分析 miRNA 序列的方法鉴定了 let - 7c/miRNA - 99a/miRNA - 125b 是与抗 EGFR 治疗结果不同的标志。在队列 1 中,具有高 let - 7c/miRNA - 99a/miRNA - 125b 表达的患者的 PFS 和 OS 明显更长。在验证队列中,具有高表达患者也具有更长的 PFS 和 OS。在 KRAS 野生型人群

(120 例)中,高表达患者的 PFS 和 OS 也明显更长。但在 KRAS 突变患者中比较差异无统计学意义。由此,他们得到 let - 7c/miRNA - 99a/miRNA - 125b 可改善 KRAS 野生型 mCRC 患者的选择,作为抗 EGFR 治疗的良好候选者的结论。因此 let - 7c/miRNA - 99a/miRNA - 125b 可能在 mCRC 西妥昔单抗耐药中发挥作用,并影响了西妥昔单抗或帕尼单抗治疗的 mCRC 患者的 PFS 和 OS。

5. miRNA - 31 - 5p/3p: 可能参与调节 BRAF 的活化并在 CRC 的 EGFR 下游的信号通路中发挥作用。Igarashi 等^[18]研究分析了 102 例接受抗 EGFR 治疗的 CRC 患者在 EGFR 下游途径中的 miRNA - 31 - 5p 表达情况。实验表明,在携带所有野生型基因的 CRC 中,高 miRNA - 31 - 5p 与较短的 PFS 相关,表明它可能是抗 EGFR 治疗预后的生物学标志物。Micochova 等^[19]在 28 例为西妥昔单抗治疗的 RAS 野生型 mCRC 患者和 24 例为帕尼单抗治疗的 RAS 野生型 mCRC 患者中鉴定出 9 种对西妥昔单抗治疗的应答者和无应答者之间表达显著不同的 miRNA。进一步评估成功证实,在用西妥昔单抗治疗的患者中高 miRNA - 31 - 3p 和 miRNA - 31 - 5p 与低进展时间(TTP)强相关。他们猜测 miRNA - 31 - 5p/3p 可能是 RAS 野生型 mCRC 患者西妥昔单抗应答的预测生物学标志物。Manceau 等^[20]则研究认为 miRNA - 31 - 3p 可能是一种新的 mCRC 生物学标志物,其表达水平可用于识别对抗 EGFR 治疗产生反应的 KRAS 野生型 mCRC 患者。综上所述,miRNA - 31 - 5p/3p 有望成为 KRAS 野生型 mCRC 患者抗西妥昔单抗应答的预测性生物学标志物,需要进一步研究。

6. miRNA - 133b: miRNA - 133b 可直接靶向 EGFR 并抑制其在 CRC 细胞中的表达水平来抑制 CRC 细胞的生长和侵袭。Zhou 等^[21]研究表明,在人 CRC 组织和细胞系中 miRNA - 133b 表达水平下调。与单独治疗比较,miRNA - 133b 模拟物和西妥昔单抗的联合治疗显示出更好的抑制大肠癌细胞生长和侵袭的效果。他们的研究明确了 miRNA - 133b/EGFR 相互作用在大肠癌细胞中的作用,提示西妥昔单抗与 miRNA - 133b 联合治疗大肠癌是积极的,可能是未来治疗大肠癌的一种潜在新疗法。

7. miRNA - 7: miRNA - 7 是包括 CRC 在内的所有恶性肿瘤中的肿瘤抑制因子,能有效抑制 CRC 细胞的增殖。Suto 等^[22]研究表明 miRNA - 7 可通过抑

制 EGFR 信号转导改变西妥昔单抗耐药的 HCT116 和 SW480 细胞(含有 KRAS 突变)和 HT29 细胞(含有 BRAF 突变)中的西妥昔单抗敏感度。西妥昔单抗治疗不会降低 HCT116 和 SW480 细胞的增殖,但在 miRNA - 7 前体处理的 HCT116 和 SW480 细胞中,西妥昔单抗的敏感度增加。该研究即使存在 KRAS 突变,miRNA - 7 高表达的原发性 CRC 中的西妥昔单抗敏感度也高于 miRNA - 7 低表达的 CRC。因此,miRNA - 7 可能是 CRC 中西妥昔单抗耐药标志物。

8. miRNA - 375: 结缔组织生长因子(CTGF)是 EGFR 的配体,且 CTGF 在大肠癌组织中的表达明显高于相应的正常结肠组织。Alam 等^[23]研究证明,miRNA - 375 的过表达通过降低 CTGF 表达调节人 CRC 细胞和组织中的 EGFR 信号通路,来抑制细胞存活、增殖、迁移和血管生成。此外 miRNA - 375 过表达和西妥昔单抗共同治疗的结果显示它们协同增强了 CRC 细胞的凋亡和坏死。因此,miRNA - 375 具有与西妥昔单抗耐药相关的治疗价值。

9. MIR100HG 衍生的 miRNA - 100 和 miRNA - 125b: 原发性耐药和获得性耐药主要是遗传改变所导致的,而耐药则是抗 EGFR 治疗的障碍。Lu 等^[24]在西妥昔单抗耐药的细胞中发现 MIR100HG 和两个衍生的 miRNAs(miRNA - 100, miRNA - 125b)过表达。此外,在西妥昔单抗耐药的 CRC 以及在西妥昔单抗治疗进展中的 CRC 患者的肿瘤中也观察到 MIR100HG、miRNA - 100 和 miRNA - 125b 的过表达。研究人员发现,miRNA - 100 和 miRNA - 125b 协调抑制着 5 个 Wnt/ β - 连环通路通路的负调节因子(DKK1、DKK3、ZnFR3、RNF43 和 APC2),导致 Wnt 信号转导增加,在西妥昔单抗耐药细胞中通过抑制 Wnt 可恢复西妥昔单抗的反应性。同时,研究表明 MIR100HG 和转录因子 GATA6 之间存在双负反馈回路,转录因子 GATA6 对 MIR100HG 具有抑制作用,但是这种抑制被以 GATA6 为靶点的 miRNA - 125b 所解除。这些发现确定了西妥昔单抗临床可行的表观遗传因素。

三、与西妥昔单抗耐药相关的 lncRNA

lncRNA 通过干扰 miRNA 的活性,直接与蛋白质结合来调节它们的活性或改变它们的定位。通过抑制 RNA 聚合酶影响下游基因表达,以及作为竞争性内源 RNA 调节基因表达在生物过程中起重要作用^[8]。随着 CRC 新型分子和表观遗传机制的发现,lncRNA 已成为诊断、预后和治疗中应用价值不断上

升的生物学靶标。近年来也有研究发现,lncRNA 在 CRC 等肿瘤细胞的耐药中发挥关键作用。

1. LINC00973: Jing 等^[25]建立了西妥昔单抗耐药细胞系(H508/CR),并进行了 RNA 测序,验证 lncRNA 的表达水平后,对表达水平上调最显著的 lncRNA 分子 LINC00973 进行 RNA - FISH 检测。结果证实,H508/CR 细胞中 LINC00973 表达水平升高。此外,LINC00973 抑制作用使葡萄糖消耗和乳酸分泌分别降低。敲低该 lncRNA 后,细胞活力降低,细胞凋亡增加,葡萄糖消耗和乳酸分泌减少,并可以改善 H508 细胞对西妥昔单抗的耐药性。因此,LINC00973 表达水平可用于预测西妥昔单抗耐药性的预后。

2. POU5F1P4: Peng 等^[26]在西妥昔单抗治疗的 mCRC 队列中进行了 lncRNA 表达谱分析。研究发现 9 种 lncRNA 差异表达,其中有 5 种与患者的 PFS 显著相关。在这 5 个 lncRNA 中,POU5F1P4 在获得性西妥昔单抗耐药细胞以及西妥昔单抗耐药患者中均下调。他们对 POU5F1P4 共表达的蛋白编码基因进行了研究。9 个 POU5F1P4 共表达基因(AREG、CKB、ERG、MYC、NOX1、SLC39A2、ANO1、CYP3A5 和 NT5E)在疾病对照组和无应答组之间比较,差异有统计学意义,并发现共表达的基因在 EGFR 结合上显著富集。证明 POU5F1P4 的下调降低了 CRC 细胞对西妥昔单抗的敏感度。实验表明了 lncRNA 在西妥昔单抗耐药中的潜在作用,并可能为发现新的生物学标志物和治疗靶标提供有用的信息。

3. UCA1: 尿路上皮癌相关 1(UCA1)是一种具有 3 个外显子的 lncRNA。Yang 等^[27]研究发现西妥昔单抗耐药细胞及其外显体中 UCA1 水平的上调。他们从西妥昔单抗敏感的 Caco - 2 细胞中培养出西妥昔单抗耐药细胞株 Caco2 - CR,并用检测 UCA1 的表达水平。结果显示 Caco2 - CR 细胞中 UCA1 的表达明显高于 Caco - 2 细胞。此外,他们检测了 Caco2 - CR 细胞(CR - exo)和 Caco2 - CS 细胞(CS - exo)来源的外显体中 UCA1 的水平,发现 CR - exo 中的 UCA1 水平明显高于 CS - exo,表明 UCA1 主要集中在 Caco2 - CR 细胞来源的外显体中,而且 UCA1 的表达可能与西妥昔单抗耐药有关。

四、环状 RNA

环状 RNA(circRNA)是一类非编码 RNA,数以千计的内源性 circRNA 存在于哺乳动物细胞中,它们通过与 miRNA 或其他分子结合,然后抑制其功能,在转录或转录后的水平上调节基因表达,从而影响肿瘤发

生和癌症通路的调节。基于 circRNA 在癌症中的功能, Qu 等^[28]和 Zhang 等^[29]研究认为 circRNA 有希望作为诊断肿瘤的生物标志物。Hansen 等^[30]在人和小鼠脑中发现了高表达的 circRNA, 证明了 circRNA 可充当 miRNA - 7 海绵, 称此为 miRNA - 7 的环状 RNA 海绵 (ciRS - 7)。CiRS - 7 含有 70 多个选择性保守的 miRNA 靶位点, 并且以 miRNA - 7 依赖性方式与 Argonaute (AGO) 蛋白高度相关。尽管 circRNA 对 miRNA 介导的靶向去稳定化具有完全抗性, 但它强烈抑制 miRNA - 7 活性, 导致 miRNA - 7 靶标水平增加。而 miRNA - 7 是包括 CRC 在内的所有恶性肿瘤中的肿瘤抑制因子, 能有效抑制 CRC 细胞的增殖, 且 miRNA - 7 在 CRC 中可能存在西妥昔单抗耐药标志物, 所以 ciRS - 7 可能会成为 CRC 中有效的西妥昔单抗耐药标志物。

五、展 望

综上所述, 非编码 RNA 特别是 lncRNA、miRNA 及 circRNA 在西妥昔单抗的耐药机制中起着至关重要的作用, 对包括结直肠癌在内的恶性肿瘤的治疗具有深远意义。lncRNA、miRNA 及 circRNA 均可通过介导 EGFR 信号通路调节西妥昔单抗的敏感度, 此外, lncRNA 还可通过调节糖代谢及 Wnt 信号通路导致西妥昔单抗耐药。随着生物信息学技术的发展, 会有越来越多的与结直肠癌中西妥昔单抗耐药相关的新非编码 RNA 被发现。目前对非编码 RNA 的研究也正处于初步阶段, 其具体调控的机制, 需要进一步探索。

参考文献

- 1 Punt CJ, Tol J. More is less - combining targeted therapies in metastatic colorectal cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(12): 731 - 733
- 2 Sclafani F, Cunningham D. Cetuximab or bevacizumab in metastatic colorectal cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1040 - 1041
- 3 Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild - type unresectable colorectal liver - limited metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(16): 1931 - 1938
- 4 Karapetis CS, Jonker D, Daneshmand M, et al. PIK3CA, BRAF, and PTEN status and benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer - results from NCIC CTG/AGITG CO. 17 [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(3): 744 - 753
- 5 姚宏伟, 舒畅, 胡松年, 等. 从精准医学看结直肠癌诊断与治疗的未来[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(1): 7 - 12
- 6 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

- 7 Cech TR, Steitz JA. The noncoding RNA revolution - trashing old rules to forge new ones[J]. *Cell*, 2014, 157(1): 77 - 94
- 8 Adams BD, Parsons C, Walker L, et al. Targeting noncoding RNAs in disease[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(3): 761 - 771
- 9 Meltzer PS. Cancer genomics: small RNAs with big impacts[J]. *Nature*, 2005, 435(7043): 745 - 746
- 10 Valeri N, Braconi C, Gasparini P, et al. MicroRNA - 135b promotes cancer progression by acting as a downstream effector of oncogenic pathways in colon cancer[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(4): 469 - 483
- 11 Su JL, Chen PS, Johansson G, et al. Function and regulation of let - 7 family microRNAs[J]. *Microna*, 2012, 1(1): 34 - 39
- 12 Sha D, Lee AM, Shi Q, et al. Association study of the let - 7 miRNA - complementary site variant in the 3' untranslated region of the KRAS gene in stage III colon cancer (NCCTG N0147 Clinical Trial) [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(12): 3319 - 3327
- 13 Zhang W, Winder T, Ning Y, et al. A let - 7 microRNA - binding site polymorphism in 3' - untranslated region of KRAS gene predicts response in wild - type KRAS patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab monotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(1): 104 - 109
- 14 Ruzzo A, Graziano F, Vincenzi B, et al. High let - 7a microRNA levels in KRAS - mutated colorectal carcinomas may rescue anti - EGFR therapy effects in patients with chemotherapy - refractory metastatic disease[J]. *Oncologist*, 2012, 17(6): 823 - 829
- 15 Pichler M, Winter E, Ress AL, et al. miR - 181a is associated with poor clinical outcome in patients with colorectal cancer treated with EGFR inhibitor[J]. *J Clin Pathol*, 2014, 67(3): 198 - 203
- 16 Schou JV, Rossi S, Jensen BV, et al. miR - 345 in metastatic colorectal cancer: a non - invasive biomarker for clinical outcome in non - KRAS mutant patients treated with 3rd line cetuximab and irinotecan [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99886
- 17 Cappuzzo F, Sacconi A, Landi L, et al. MicroRNA signature in metastatic colorectal cancer patients treated with anti - EGFR monoclonal antibodies[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2014, 13(1): 37 - 45, e4
- 18 Igarashi H, Kurihara H, Mitsuhashi K, et al. Association of MicroRNA - 31 - 5p with clinical efficacy of anti - EGFR therapy in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(8): 2640 - 2648
- 19 Mlcochova J, Faltejskova - Vychytilova P, Ferracin M, et al. MicroRNA expression profiling identifies miR - 31 - 5p/3p as associated with time to progression in wild - type RAS metastatic colorectal cancer treated with cetuximab[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(36): 38695 - 38704
- 20 Manceau G, Imbeaud S, Thiébaud R, et al. Hsa - miR - 31 - 3p expression is linked to progression - free survival in patients with KRAS wild - type metastatic colorectal cancer treated with anti - EGFR therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(12): 3338 - 3347
- 21 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

(下转第 17 页)

139 - 163

8 Promson J, Soontrapa W, Somsap K, *et al.* Evaluation of the diagnostic performance of apparent diffusion coefficient (ADC) values on diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) in differentiating between benign and metastatic lymph nodes in cases of cholangiocarcinoma [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(2): 473 - 481

9 Yoshida S, Takahara T, Kwee TC, *et al.* DWI as an imaging biomarker for bladder cancer [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2017, 208(6): 1218 - 1228

10 Al Johi RS, Seifeldein GS, Moeen AM, *et al.* Diffusion weighted magnetic resonance imaging in bladder cancer, is it time to replace biopsy? [J]. *Cent Eur J Urol*, 2018, 71(1): 31 - 37

11 Lin WC, Chen JH. Pitfalls and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of urinary bladder cancer [J]. *Transl Oncol*, 2015, 8(3): 217 - 230

12 Soubra A, Hayward, Dahm P, *et al.* The diagnostic accuracy of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in staging bladder cancer: a single-institution study and a systematic review with Meta-analysis [J]. *World J Urol*, 2016, 34(9): 1229 - 1237

13 Girard A, Rouanne M, Taconet S, *et al.* Integrated analysis of ¹⁸F-FDG PET/CT improves preoperative lymph node staging for patients with invasive bladder cancer [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(8): 4286 - 4293

14 Ha HK, Koo PJ, Kim SJ. Diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT for preoperative lymph node staging in newly diagnosed bladder cancer patients: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Oncology*, 2018, 95(1): 31 - 38

15 Aljabery F, Lindblom G, Skoog S, *et al.* PET/CT versus conventional CT for detection of lymph node metastases in patients with locally advanced bladder cancer [J]. *BMC Urol*, 2015, 15: 87

16 Crozier J, Papa N, Perera M, *et al.* Comparative sensitivity and spe-

cificity of imaging modalities in staging bladder cancer prior to radical cystectomy: a systematic review and Meta-analysis [J]. *World J Urol*, 2019, 37(4): 667 - 690

17 Ceci F, Bianchi L, Graziani T, *et al.* ¹¹C-choline PET/CT and bladder cancer: lymph node metastasis assessment with pathological specimens as reference standard [J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(2): e124 - e128

18 Kim SJ, Koo PJ, Pak K, *et al.* Diagnostic accuracy of ¹¹C-choline and C-11 acetate for lymph node staging in patients with bladder cancer: a systematic review and Meta-analysis [J]. *World J Urol*, 2018, 36(3): 331 - 340

19 Altun E. MR imaging of the urinary bladder: added value of PET-MR imaging [J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2019, 27(1): 105 - 115

20 Rosenkrantz AB, Friedman KP, Ponzio F, *et al.* Prospective pilot study to evaluate the incremental value of PET information in patients with bladder cancer undergoing ¹⁸F-FDG simultaneous PET/MRI [J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(1): e8 - e15

21 Salminen A, Jambor I, Merisaari H, *et al.* ¹¹C-acetate PET/MRI in bladder cancer staging and treatment response evaluation to neoadjuvant chemotherapy: a prospective multicenter study (ACEBIB trial) [J]. *Cancer Imaging*, 2018, 18(1): 25

22 Eulitt PJ, Altun E, Sheikh A, *et al.* Pilot study of ¹⁸F fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) - magnetic resonance imaging (MRI) for staging of muscle-invasive bladder cancer (MIBC) [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2020, Doi: 10.1016/j.clgc.2020.02.008

23 Polom W, Markuszewski M, Cytawa W, *et al.* Radio-guided lymph node mapping in bladder cancer using SPECT/CT and intraoperative γ -probe methods [J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(8): e362 - e367
(收稿日期: 2020 - 07 - 13)
(修回日期: 2020 - 08 - 23)

(上接第 7 页)

22 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

23 Alam KJ, Mo JS, Han SH, *et al.* MicroRNA 375 regulates proliferation and migration of colon cancer cells by suppressing the CTGF-EGFR signaling pathway [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(8): 1614 - 1629

24 Lu Y, Zhao X, Liu Q, *et al.* lncRNAMIR100HG-derived miR-100 and miR-125b mediate cetuximab resistance via Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Nat Med*, 2017, 23(11): 1331 - 1341

25 Jing C, Ma R, Cao H, *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

26 Peng K, Liu R, Yu Y, *et al.* Identification and validation of cetux-

imab resistance associated long noncoding RNA biomarkers in metastatic colorectal cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1138 - 1146

27 Yang YN, Zhang R, Du JW, *et al.* Predictive role of UCA1-containing exosomes in cetuximab-resistant colorectal cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 164

28 Qu S, Yang X, Li X, *et al.* Circular RNA: a new star of noncoding RNAs [J]. *Cancer Lett*, 2015, 365(2): 141 - 148

29 Zhang HD, Jiang LH, Sun DW, *et al.* CircRNA: a novel type of biomarker for cancer [J]. *Breast Cancer*, 2018, 25(1): 1 - 7

30 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, *et al.* Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges [J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 384 - 388
(收稿日期: 2020 - 05 - 29)
(修回日期: 2020 - 08 - 06)