

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2018.10.002

· 专家论坛 ·

生物标志物在口腔鳞癌治疗中的转化研究进展

钟来平, 琚梧桐

上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院口腔颌面头颈肿瘤科, 上海市口腔医学重点实验室, 上海(200011)



【通信作者简介】 钟来平, 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面头颈肿瘤科教授, 主任医师, 博导, 上海市头颈肿瘤诊治和转化医学中心秘书长。中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会肿瘤学组成员, 中国生物工程学会转化医学分会委员, 中国医促会肿瘤整形外科与功能性外科分会委员。美国德州大学 MD Anderson Cancer Center 头颈外科访问副教授。主要从事口腔颌面头颈部肿瘤临床与基础研究, 重点围绕肿瘤发病机制和生物标志物指导的个体化治疗。以第一或通信作者在 Journal of Clinical Oncology、Annals of Oncology、Molecular Cancer Therapeutics 等杂志上发表 SCI 论文 56 篇。主持科研项目 23 项, 包括 5 项国家自然科学基金。参与国家“十一五”科技支撑计划等项目。以第一完成人获教育部高校科研优秀成果自然科学奖二等奖 1 项, 获上海市杰出青年岗位能手, 上海市卫生系统“银蛇奖”, 上海市科委科技启明星、上海市教委曙光学者、晨光学者等称号。

【摘要】 生物标志物是用以标志某一正常或异常生物现象、健康或者疾病的存在于组织、血液或其他体液中的某种特定生物学分子。它在肿瘤研究中可分为诊断性、预后性和预测性生物标志物, 其鉴定及应用对评价肿瘤的诊断、治疗、预后评估及抗药物的生物学效应都具有重要的临床价值, 是现今肿瘤转化研究的重点之一。目前生物标志物的转化研究主要涉及肿瘤的诊断与分子分型、靶向治疗、治疗方案的选择与优化、预后预测等方面。本文旨在回顾生物标志物在口腔鳞癌治疗中的转化研究进展, 对已上市的针对生物标志物的靶向治疗药物表皮生长因子受体抗体、程序性细胞死亡蛋白-1 抑制剂的临床应用, 以及作为治疗靶点的潜在生物标志物磷脂酰肌醇 3-激酶、WEE1、Wnt/ β -catenin 通路、Sonic hedgehog 通路、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK) 通路等抑制剂的临床前试验以及对生物标志物在治疗方案优化的指导作用予以述评并提出未来的发展方向, 为实现生物标志物指导口腔鳞癌的个体化治疗研究策略提供参考。

【关键词】 口腔鳞癌; 生物标志物; 个体化治疗; 转化医学; 临床试验; 表皮生长因子受体; 程序性细胞死亡蛋白-1; 磷脂酰肌醇 3-激酶

【中图分类号】 R739.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)10-0621-06

【引用著录格式】 钟来平, 琚梧桐. 生物标志物在口腔鳞癌治疗中的转化研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(9): 621-626.

Progress of translational research on biomarker-based oral squamous cell carcinoma treatment ZHONG Laiping, JU Wutong. Department of Oral & Maxillofacial-Head & Neck Oncology, Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Shanghai Key Laboratory of Stomatology, Shanghai 20011, China

【收稿日期】 2018-04-03; **【修回日期】** 2018-04-20

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81672660; 81472519)

【通信作者】 钟来平, 教授, 主任医师, 博士, Email: zhonglaiping@163.com, Tel: 0086-21-23271699-5160

Corresponding author: Zhong Laiping, Email: zhonglaiping@163.com, Tel: 0086-21-23271699-5160

【Abstract】 A biomarker is defined as a biological molecule found in the blood, other body fluids, or tissues that is a sign of normal or abnormal processes or a condition or disease. In cancer research, biomarkers are classified as diagnostic, prognostic, or predictive. The identification and application of biomarkers in clinical practice are important for evaluating their usefulness for clinical diagnosis, treatment and prognostic warning and for determining the biological effects of anti-cancer drugs, and they are currently one of the hottest topics in oncological translational research. Currently, translational research on biomarkers mostly focus on oncological diagnosis and molecular typing, targeted therapy, treatment protocol selection and optimization, prognostic prediction, etc. Here, we review the progress of translational research on treatments based on biomarkers in oral squamous cell carcinoma as well as the clinical application of inhibitors targeting EGFR, PD1, PI3K, WEE1, the Wnt/ β -catenin pathway, the SHH pathway, and the ERK pathway. The prospect of research strategies for personalized treatments based on biomarkers in oral squamous cell carcinoma is also discussed.

【Key words】 Oral squamous cell carcinoma; Biomarker; Personalized treatment; Translational medicine; Clinical trial; Epidermal growth factor receptor; Programmed death-1; Phosphatidylinositol 3-kinase

在转化医学研究领域,国内外研究的整体差距较大。国外许多著名的医疗单位,比如美国的 Johns Hopkins 医院、MD Anderson 癌症中心、Sloan Kettering 纪念癌症中心,都具有扎实的基础研究团队,持续开展了大量的基础及临床前研究,同时积极开展临床试验,将基础研究成果向临床转化,以提出新的治疗方法或治疗方案。这也是转化医学所提倡的实施模式。

针对口腔鳞癌,国内外学者们采用基因组学、蛋白组学、代谢组学以及其他分子生物学技术,筛选出大量生物标志物,并从分子水平深入研究口腔鳞癌的发病机制,开展临床前研究探索临床诊治新方法,包括肿瘤的诊断与分子分型、治疗方案的选择与优化、患者的预后预测等方面,并积极向临床转化。因此,对实现生物标志物指导口腔鳞癌患者个体化治疗,具有重要的科学价值和社会价值。本文旨在回顾生物标志物在口腔鳞癌治疗中的转化研究进展并述评。

1 已经上市针对生物标志物的靶向治疗

在头颈鳞癌中,人乳头状病毒(human papillomavirus, HPV)感染扮演了重要角色,HPV 诱导的口咽鳞癌相比非 HPV 诱导者,发病年龄更低,往往无烟酒史,并且有较好的预后和总体生存率。HPV 已作为口咽鳞癌患者的常规检查指标,并且 p16 可作为判断 HPV 感染的生物标志物^[1]。而在非口咽的头颈鳞癌(包括口腔鳞癌)中 HPV 被检测率约为 5%~15%,HPV 感染与生存率之间的关系还

存在一定的争议^[2-4]。

1.1 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)

抗体-西妥昔单抗是第一个被 FDA 批准应用于头颈鳞癌的靶向药物。但是与肺癌不同,头颈鳞癌中 EGFR 表达和富集情况同西妥昔单抗的有效率并无明显相关性^[5]。近年来,西妥昔单抗受限于其在头颈鳞癌中较高频率的耐药性和较低的敏感性,替代药物的研发已迫在眉睫^[6]。多项研究结果及 meta 分析提示:单独应用西妥昔单抗,不能提高头颈鳞癌患者的总生存率和无病生存率^[7-9]。应用西妥昔单抗和化疗联用,治疗复发/转移的头颈鳞癌患者,相比较单独应用化疗,可以显著提高生存,并且这一生存获益仅在 p16 阴性的头颈鳞癌中体现。因此,HPV 感染状态也被认为是 EGFR 抗体联合化疗应用的筛选标志之一^[10]。这为生物标志物筛选患者接受个体化治疗方案提供了一定的参考。另外,阿法替尼(Afatinib)有望成为复发/转移头颈鳞癌患者的二线治疗靶向药物^[11]。

对于其他 EGFR 靶向药物在头颈鳞癌,包括口腔鳞癌中的研发与转化,如吉非替尼、埃罗替尼等小分子 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,正在开展相关注册临床试验(clinicaltrials.gov: NCT01185171, NCT00954226, NCT01927744, NCT01064479)。或者利用西妥昔单抗与其他靶向药物联用,以调控肿瘤细胞的 DNA 损伤修复等功能,从而减少肿瘤对治疗的抵抗性,降低治疗对于人体正常组织的毒性,改善治疗效果。包括复发/转移头颈鳞癌患

者中应用西妥昔单抗联合埃罗替尼联合铂类化疗及放疗的临床试验(clinicaltrials.gov: NCT01316757), 局部晚期头颈鳞癌患者西妥昔单抗联合 VEGFR 抑制剂舒尼替尼和放疗的临床试验(NCT00906360), 局部晚期口腔/口咽鳞癌患者西妥昔单抗联合多西他赛和顺铂贯续手术和术后放疗的临床试验(NCT01434394)。

1.2 程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)

抑制剂-纳武单抗(Nivolumab)和派姆单抗(Pembrolizumab)于2016年下半年被FDA批准应用于头颈鳞癌。PD-1抑制剂,包括PD-1及其配体PD-L1抗体,是一类免疫治疗药物。其主要机制是靶向阻断PD-1和PD-L1之间的相互作用,从而阻断肿瘤的免疫逃逸,提高治疗效果。PD-1抑制剂被应用于复发/转移头颈鳞癌的临床试验中,并被报道有较低的不良反应用和较好的治疗效果^[12]。同时在头颈鳞癌中,PD-1抑制剂的有效率不会受到肿瘤PD-L1表达水平高低的影响。因此,在对头颈鳞癌患者中应用PD-1抑制剂时,不需要检测PD-L1水平^[13]。另外,相比西妥昔单抗,PD-1抑制剂对于HPV阳性头颈鳞癌患者的有效率,与HPV阴性者无显著劣势。在两种不同HPV感染状态的头颈鳞癌患者中,PD-1抑制剂均表现出良好的有效率和持久性^[14]。同样有PD-1抑制剂与其它靶向药物联用的临床试验,也正在开展中,如PD-1抑制剂联用西妥昔单抗治疗头颈鳞癌(NCT02586207)。

2 作为治疗靶点的潜在生物标志物

头颈鳞癌中,多种针对克服化疗抵抗性的分子和信号通路的抑制剂正在临床转化,包括poly ADP-ribose polymerase (PARP)、DNA-dependent protein kinase (DNA-PK)、phosphatidylinositide 3-kinase (PI3K)、ataxia-telangiectasia mutated serine/threonine kinase (ATM)、ataxia telangiectasia and Rad3-related protein(ATR)、check point kinase 1/2 (CHK1/2)、WEE1等抑制剂,并有部分抑制剂的疗效被验证出与一些分子的表达异常或缺失相关。

2.1 磷脂酰肌醇3-激酶(Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)抑制剂

DNA-PK和PI3K的抑制剂KU0060648在ATM缺失的头颈鳞癌细胞中,显示出良好的杀伤效果,提示ATM基因具有成为指导KU0060648药物临床应用的生物标志物^[15]。PI3K抑制剂Buparlisib有

望成为复发/转移头颈鳞癌的二线治疗药物^[16]。而一些靶向药物在基础研究的基础上,已被认为有可信的临床疗效。比如,PIK3CA突变和富集,与头颈鳞癌对于西妥昔单抗的抵抗密切相关。而Copanlisib,一种对于PIK3CA突变型肿瘤仍有高度选择性和有效的PI3K抑制剂,与西妥昔单抗联用,用于治疗转移性头颈鳞癌和PIK3CA突变或富集的头颈鳞癌,已通过一期临床试验^[17],并已开展二期临床试验(NCT02822482)。

2.2 WEE1抑制剂

有丝分裂促进因子(mitosis-promoting factor, MPF)调节DNA损伤诱导的细胞凋亡,而WEE1对MPF起负调节作用,引起异常的有丝分裂,对DNA损伤导致的细胞凋亡有抵抗作用,进而导致癌细胞的抗凋亡能力提高^[18]。WEE1抑制剂在HPV阳性头颈鳞癌细胞系和移植瘤模型中,可以促进细胞凋亡从而提高顺铂的药物敏感性。该研究的结果支持WEE1抑制剂被进一步应用到临床应用中,特别是在晚期和复发性的转移性HPV阳性的头颈鳞癌肿瘤患者中^[19]。并且有研究验证在p53突变型的头颈鳞癌中,WEE1抑制剂同样展现出良好的治疗效果,不论是单药应用,还是在提高顺铂药物的敏感性方面^[20]。在关于WEE1的机制研究基础之上,多项WEE1抑制剂与化疗、放疗联合应用与复发/转移头颈鳞癌患者的临床试验(NCT02196168、NCT03028766)也正被开展。

2.3 Wnt/ β -catenin通路抑制剂

大量研究证实Wnt/ β -catenin通路在口腔鳞癌的细胞增殖、迁移、凋亡的调控过程中起重要作用。Wnt/ β -catenin通路抑制细胞程序性凋亡,并且促进头颈鳞癌移植瘤的瘤体生长。Wnt/ β -catenin通路的表达受多种拮抗基因调控,这些拮抗基因在口腔鳞癌或头颈鳞癌中的表达差异,往往提示与治疗敏感性及预后相关^[21]。多种Wnt/ β -catenin通路的小分子抑制剂,已被逐渐开展临床应用。比如,Honokiol,由Magnolia officinalis中提取,可以显著降低口腔鳞癌细胞中的transcription factor 4(TCF4)和 β -catenin的表达水平,并降低c-Myc和cyclin D1的表达,继而影响肿瘤细胞的相关功能^[22]。LGK974,作为一种Wnt/ β -catenin通路的靶向小分子抑制剂,在体外和体内实验均被证实可以抑制头颈鳞癌HN30细胞的增殖^[23]。提示Wnt/ β -catenin通路的相关基因,具备成为口腔颌面头颈鳞癌治疗和预后的生物标志物的潜能,而针对

Wnt/ β -catenin通路的靶向抑制剂在口腔颌面头颈鳞癌治疗中的应用值得深入研究。

2.4 Sonic hedgehog(SHH)通路抑制剂

一些SHH通路的相关蛋白,比如 glioma-associated oncogene homolog 1(GLI1),在口腔鳞癌和头颈鳞癌患者中呈现高表达。GLI1的过表达与头颈鳞癌的临床分期、淋巴转移、肿瘤复发显著相关。SHH通路相关蛋白可被看作为头颈鳞癌的预后差的标志,因此,SHH抑制剂可能具有提高头颈鳞癌化疗疗效的潜能^[24]。Cyclopamine(SHH通路抑制剂)被验证可抑制头颈鳞癌的肿瘤生长,而同Cyclopamine类似的一些SHH通路抑制剂具有更好的抑制效果^[25]。它们有望通过临床试验验证能否转化到口腔鳞癌患者的临床治疗中。

2.5 细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路抑制剂

ERK在口腔鳞癌中的作用机制早就被广泛关注,ERK被发现在口腔鳞癌中过表达。并且有基础研究证实ERK依赖的自分泌信号介导了对于PI3K抑制剂的抵抗性,而曲美替尼(trametinib)是ERK信号通路的上游调节器-MEK蛋白的可逆性抑制剂,可影响MAPK通路从而抑制细胞增殖,并可以通过阻断细胞生长所需的酶来缩小肿瘤^[26]。有研究证实曲美替尼可抑制肿瘤细胞的CD44表达及PD-L1表达,并在体外和体内试验中获得良好的抗肿瘤效果^[27],而对于ERK在口腔鳞癌中的作用机制已被转化至临床试验。针对曲美替尼在可切除口腔鳞癌的二期临床试验(NCT01553851)正在进行中。

3 生物标志物指导的治疗方案优化

生物标志物指导口腔鳞癌治疗方案的优化,有助于整体提高口腔鳞癌患者的治疗效果。先前关于多西他赛、顺铂、5-氟尿嘧啶(docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, TPF)诱导化疗贯续手术和术后放疗治疗局部晚期口腔鳞癌的三期临床试验结果表明,不经过筛选的TPF诱导化疗,不能整体提高口腔鳞癌患者的5年生存率^[28-29]。但是,通过活检组织标本中的生物标志物筛选,部分患者可以从TPF诱导化疗中获得生存获益。也就是经过生物标志物的筛选,有20%~30%左右的患者,如果接受TPF诱导化疗,与对照组的标准治疗相比,5年生存率可以提高10%~20%^[30-32]。如Growth differentiation factor 15(GDF15)、CyclinD1、Annexin A1、P53

等,比较具有不同生物标志物表达的患者接受不同治疗后的疗效,发现了可以预测疗效的生物标志物,如高表达GDF15的T3/4cNOM0口腔鳞癌患者、高表达CyclinD1的cN2M0口腔鳞癌患者、低表达Annexin A1的中低分化口腔鳞癌患者可以从TPF诱导化疗中生存获益。在基础实验中,对GDF15、CyclinD1、Annexin A1的基因表达进行干预,发现敲减GDF15、CyclinD1表达的口腔鳞癌细胞系,细胞增殖能力增强,且对TPF化疗药物的敏感性降低;敲减Annexin A1表达的口腔鳞癌细胞系,细胞增殖能力减弱,且对TPF化疗药物更为敏感。裸鼠皮下成瘤实验也得到相似的实验结果,并正在通过临床试验进行验证(NCT02285530、NCT02285543)。倘若前瞻性临床试验能够证实回顾性临床研究的结果,将有助于优化现有的治疗方案。国外也有类似的研究表明beta-Tubulin-II的表达程度与局部晚期头颈鳞癌患者的TPF诱导化疗抵抗相关^[33],并且也有相应的临床试验(NCT01914900)采用beta-Tubulin-II表达筛选患者接受TPF诱导化疗。

4 展望

随着生物标志物研究的不断深入,对口腔鳞癌分子发病机制的揭示具有积极的推动作用,同时也为口腔鳞癌的治疗也提供了新的靶点,有助于提高口腔鳞癌的整体治疗效果。当然,治疗靶点的出现,也少不了靶点抑制剂的研发;尤其是精准靶向治疗的提出,针对靶基因突变而设计生产的靶向药物,将特异性地治疗突变人群,有助于整体提高疗效。

随着生物标志物的范畴不断扩大,除了分子生物学的生物标志物,还有代谢组学、影像学、形态学等都有可能成为潜在的生物标志物;而生物标志物除了成为治疗的靶点,还可能成为制定个体化治疗方案的筛选指标,优化现有的治疗方案,实现整体提高疗效的手段。

口腔鳞癌作为可以肉眼直视能够观察到变化的癌症模型之一,对癌症的临床研究具有明显的优势。除了常规影像学检查的手段观察肿瘤的变化以外,还可以通过体格检查,直接观察到癌症变化的趋势,包括肿瘤的大小变化、肿瘤形态的变化、肿瘤表面溃疡的愈合、肿瘤所在器官功能的变化等,都可以详细描述和记录,对于判断即刻疗效,具有明显的优势。

生物标志物转化研究的顺利进行,除了需要明确生物标志物在口腔鳞癌发生发展中的作用机制之外,还需要建立完善的转化研究体系,包括建立标准化的临床数据库、开展规范化的临床治疗、完善规范化的临床研究、实施多学科团队协作、培养高水平的转化医学人才。相信随着国内生物标志物转化研究的不断展开,尤其是针对口腔鳞癌的抗肿瘤新药研发和放疗增敏剂研发、治疗方案优化研究的实施,对提高我国口腔鳞癌治疗水平具有重要的推动作用,有利于提高我国口腔颌面头颈肿瘤学科在国际上的地位,实现生物标志物指导癌症个体化治疗策略。

参考文献

- [1] Chung CH, Zhang Q, Kong CS, et al. p16 protein expression and human papillomavirus status as prognostic biomarkers of non-opharyngeal head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(35): 3930-3938.
- [2] Lassen P, Primdahl H, Johansen JA, et al. Impact of HPV-associated p16-expression on radiotherapy outcome in advanced oropharynx and non-oropharynx cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 113(3): 310-316.
- [3] D'souza G, Anantharaman D, Gheit TA, et al. Effect of HPV on head and neck cancer patient survival, by region and tumor site: a comparison of 1362 cases across three continents[J]. *Oral Oncol*, 2016, 62: 20-27.
- [4] Ko HC, Harari PM, Sacotte RM, et al. Prognostic implications of human papillomavirus status for patients with non-opharyngeal head and neck squamous cell carcinomas[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(11): 2341-2350.
- [5] Licitra L, Störkel S, Kerr KM, et al. Predictive value of epidermal growth factor receptor expression for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with head and neck and colorectal cancer: analysis of data from the EXTREME and CRYSTAL studies[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6): 1161-1168.
- [6] Lu S, Concha-Benavente F, Shayan G, et al. Sting activation enhances cetuximab-mediated NK cell activation and DC maturation and correlates with HPV+ status in head and neck cancer[J]. *Oral Oncol*, 2018, 78: 186-193.
- [7] Sacco AG, Cohen EE. Current treatment options for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(29): 3305-3013.
- [8] Magrini SM, Buglione M, Corvo RA, et al. Cetuximab and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(5):427-435.
- [9] Tian YH, Lin J, Tian YM, et al. Efficacy and safety of anti-EGFR agents administered concurrently with standard therapies for patients with head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(11): 2198-2206.
- [10] Su YP, Cu JW, Xu DS, et al. p16(INK4a) status and survival benefit of EGFR inhibitors in head and neck squamous cell cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 12: 11-20.
- [11] Machiels JP, Haddad RI, Fayette JA, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head& Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): 583-594.
- [12] Chow LQM, Haddad R, Gupta S, et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase Ib KEYNOTE-012 expansion cohort[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(32): 3838-3845.
- [13] Yearley J, Gibson C, Yu N, et al. PD-L2 expression in human tumors: relevance to anti-PD-1 therapy in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 3158-3167.
- [14] Saleh K, Eid R, Haddad FG, et al. New developments in the management of head and neck cancer - impact of pembrolizumab[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 295-303.
- [15] Dietlein F, Thelen L, Reinhardt HC. Cancer-specific defects in DNA repair pathways as targets for personalized therapeutic approaches[J]. *Trends Genet*, 2014, 30(8): 326-339.
- [16] Soulieres D, Faivre S, Mesia R, et al. Buparlisib and paclitaxel in patients with platinum-pretreated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (BERIL-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Oncology*, 2017, 18(3): 323-335.
- [17] Doi T, Fuse N, Yoshino T, et al. A phase I study of intravenous PI3K inhibitor copanlisib in Japanese patients with advanced or refractory solid tumors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(1): 89-98.
- [18] Wang F, Zhu Y, Huang Y, et al. Transcriptional repression of WEE1 by kruppel-like factor 2 is involved in DNA damage-induced apoptosis[J]. *Oncogene*, 2005, 24(24): 3875-3885.
- [19] Tanaka N, Patel AA, Wang J, et al. Wee-1 kinase inhibition sensitizes high-risk HPV+ HNSCC to apoptosis accompanied by down-regulation of MCL-1 and XIAP antiapoptotic proteins[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(21): 4831-4844.
- [20] Moser R, Xu C, Kao M, et al. Functional kinomics identifies candidate therapeutic targets in head and neck cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(16): 4274-4288.
- [21] Farooqi AA, Shu CW, Huang HW, et al. TRAIL, Wnt, sonic hedgehog, TGFβ, and miRNA signalings are potential targets for oral cancer therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): E1523.
- [22] Yao CJ, Lai GM, Yeh CT, et al. Honokiol eliminates human oral cancer stem-like cells accompanied with suppression of Wnt/β-Catenin signaling and apoptosis induction[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 201: 146136.
- [23] Liu J, Pan S, Hsieh MH, et al. Targeting Wnt-driven cancer

- through the inhibition of porcupine by LGK974[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(50): 20224-20229.
- [24] Fan HX, Wang S, Zhao H, et al. Sonic hedgehog signaling may promote invasion and metastasis of oral squamous cell carcinoma by activating MMP-9 and E-cadherin expression[J]. Med Oncol, 2014, 31(7): 41.
- [25] Mozet C, Stoehr M, Dimitrova K, et al. Hedgehog targeting by cyclopamine suppresses head and neck squamous cell carcinoma and enhances chemotherapeutic effects[J]. Anticancer Res, 2013, 33(6): 2415-2424.
- [26] Yun MR, Choi HM, Kang HN, et al. ERK-dependent IL-6 autocrine signaling mediates adaptive resistance to pan-PI3K inhibitor BKM120 in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Oncogene, 2018, 37(3): 377-388.
- [27] Cho H, Matsumoto S, Fujita Y, et al. Trametinib plus 4-methylumbelliferone exhibits antitumor effects by ERK blockade and CD44 downregulation and affects PD1 and PD-L1 in malignant pleural mesothelioma[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(3): 477-490.
- [28] Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(6): 744-751.
- [29] Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, et al. Long-term results of a randomized phase III trial of TPF induction chemotherapy followed by surgery and radiation in locally advanced oral squamous cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(21): 18707-18714.
- [30] Yang CZ, Ma J, Zhu DW, et al. GDF15 is a potential predictive biomarker for TPF induction chemotherapy and promotes tumorigenesis and progression in oral squamous cell carcinoma[J]. Ann Oncol, 2014, 25(6): 1215-1222.
- [31] Zhu DW, Liu Y, Yang X, et al. Low annexin a1 expression predicts benefit from induction chemotherapy in oral cancer patients with moderate or poor pathologic differentiation grade[J]. BMC Cancer, 2013, 13: 301.
- [32] Zhong LP, Zhu DW, William J, et al. Elevated cyclin D1 expression is predictive for a benefit from TPF induction chemotherapy in oral squamous cell carcinoma patients with advanced nodal disease[J]. Mol Cancer Ther, 2013, 12(6): 1112-1121.
- [33] Cullen KJ, Schumaker L, Nikitakis NA, et al. beta-Tubulin-II expression strongly predicts outcome in patients receiving induction chemotherapy for locally advanced squamous carcinoma of the head and neck: a companion analysis of the TAX 324 trial[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(36): 6222-6228.

(编辑 罗燕鸿,曾曙光)

· 短讯 ·

《口腔疾病防治》杂志征稿及征订启事

《口腔疾病防治》是国内外公开发行的口腔医学学术类期刊,月刊,CN 44-1724/R,ISSN 2096-1456,CODEN KJFOA4,为中国科技核心期刊,被国内外多家重要数据库收录,由南方医科大学口腔医院(广东省口腔医院)、广东省牙病防治指导中心主办,中南大学、郑州大学、南昌大学、重庆医科大学、福建医科大学等五所大学口腔医学院协办;主要报道国内外口腔医学研究新进展和口腔疾病防治新成果、新技术、新经验,服务口腔疾病预防治疗领域学术交流和口腔疾病防控工作。

本刊图随文走、全铜版纸彩色印刷,设有专家论坛、专家述评、专栏论著、基础研究、临床研究、防治实践、综述等栏目。本刊对录用论文实行免费快速发表,不收取作者任何费用并支付稿酬。

本刊官网及投稿网址为 <http://www.kqjbfz.com>,本刊官网文献实行开放获取(Open Access, OA),免费为读者提供全文服务。《口腔疾病防治》已开设微信公众号,每月推出专家论坛文章及当期全文,读者可通过扫描杂志封面的二维码或者搜索微信公众账号“口腔疾病防治杂志”、微信号“kqjbfz”关注本刊。

本刊没有授权或委托任何其他网站受理作者投稿,谨防诈骗。欢迎广大读者订阅。全国各地邮局均可订阅,邮发代号 46-225。每月 20 日出版,定价为每册 5.00 元,全年 60 元。如错过邮局订阅时间,可直接向编辑部订购。请将款项汇入开户银行:广州市建行昌岗路支行,账号:44001430402050202779,户名:南方医科大学口腔医院,并且将订阅者的邮政编码、详细地址、姓名、联系电话、订阅年度、份数及汇款回执扫描件发送至本刊邮箱(kqjbfz@126.com)。编辑部电话:020-84403311, Email:kqjbfz@126.com。

《口腔疾病防治》编辑部