

Dr. Tímár József
Simmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet
Budapest

A colorectalis rák prognosztikus patológiája

Klasszikus prognosztikus tényezők

Több daganat esetében igazolódott, hogy a korábban jelentéktelennek gondolt keringő daganatsejt-pozitivitás klinikai jelentőségű. 2008-ban három nagyobb vizsgálat elemezte a keringő daganatsejtek prognosztikus jelentőségét kolorektális rákban (CRC). 430 mCRC betegben mérték meg a keringő daganatsejt számot (CellSearch IHC: EpCAM+/CK+/CD45-). 3/7.5 ml alatt kedvező, efelett kedvezőtlen faktornak bizonyult a műtét előtti érték és a progresszió-mentes és teljes túlélés szignifikáns prediktora volt. Az adjuváns kezelés utáni érték is prediktívnek bizonyult. (Cohen et al.2008). Egy másik vizsgálat a határértéket 2/ml-nél vonta meg azonban ez vegyes GI rákos csoport volt (130 beteg), de hasonló következtetésre jutott (Hirakawa et al.2008). 30 Dukes-D CRC betegnél elemezték a keringő daganatsejteket IHC-vel és qPCR-rel, és hasonlóan az előző vizsgálatokhoz a makroszkópos progresszióval illetve a terápiás válasszal függött össze szintje (Molnar et al.2008).

Rektumrákban (is) problematikus a megfelelő számú nyirokcsomó feltalálása. Egy új módszer megbízhatóbbá teszi ezt, ami a preparátum azonnali intraarteriális metilénkék-feltöltését jelenti (Markl et al.2008).

Genomika

A microarray vizsgálatok állandó technikai fejlődésen mennek át amiben a bioinformatikának van ma már nagyobb jelentősége. Egy hatalmas vizsgálatban (1300) 7 különböző emberi daganatféleségben találtak egy 48-génmintázatot amely különösen együtt-szabályozott és amelynek kicsi, de szignifikáns csökkenése valamennyi daganatféleségben kedvezőtlen túléléssel társul (Yu et al.2008). A 48 gén között alig akad ismerős eltekintve a p53CSV és a MAP3K11-től.

Egy másik vizsgálat 44 CRC májmetasztázist elemzett a 8 kromoszóma p21-22 LOH vonatkozásában keresve metasztázis szuppresszor géneket. A vizsgálat az ADAMDEC1 proteáz és a TRAIL receptor család több tagjának vesztését vagy inaktíváló mutációját mutatta ki (DeR5/4) (MacCartney-Coxson et al.2008). Ennek alapján az állítható, hogy a CRC májáttéteiben az apoptotikus készség extrinsic útvonalaának genetikai sérülése mutatható ki, mely több gént is érint.

Angiogenezis/hypoxia

A CRC-ben a HIF1 α expresszió nem prognosztikus értékű hanem az MSS státusszal függ össze. (Furlan et al.2008). Ugyanakkor a HIF-szabályozott gének közül a TGF α (az EGFR ligandja) mRNS és protein szintje szignifikáns független kedvezőtlen prognosztikus tényezőnek bizonyult. (78 beteg). Egy másik vizsgálatban (69 eset) a HIF1 α IHC-expressziója a magasabb stádiumokkal volt kapcsolatos (Fan et al.2008). Egy másik vizsgálatban a thioredoxin, egy oxidatív stress-indukált onkogénszerű protein expresszióját elemezték CRC májáttéteiben. A vizsgálok azt találták, hogy a TRX-1+ áttétek esetében szignifikánsan megrövidült túlélést találtak (Noike et al.2008).

Korábban számos vizsgálat analizálta már a CRC-ben a vér-és nyirokérdenzitást és számosan vetették fel ennek prognosztikus jelentőségét. Egy friss vizsgálatban 210 CRC-ben végezték el a vér-és nyirokérdenzitás meghatározását és a stádiummal illetve klinikai paraméterekkel vetették össze, de semmilyen összefüggést nem találtak (Gao et al.2008). A vizsgálat korrektnek látszik és kissé meglepő eredményre vezetett, de hihetőnek tűnik.

Metasztázis-asszociált prognosztikus tényezők

9 komoly vizsgálatban elemezték nagyszámú CRC-s betegben különféle olyan faktorokat, amelyeket

az áttétképző képességgel kapcsolatosnak véltek. Ezek közül érdekes a nem előzmények nélküli adat hogy az obezitás kedvezőtlen prognosztikus tényező CRC-ben (is) és összefügg a FASN gén tumorbeli illetve az inzulin-jelpálya szabályzóinak(IGFBP1/3) szérumszintjével.

A CRC-k jelentős százalékában mutatható ki a p53 gén inaktiváló mutációja. Több vizsgálat is igazolta, hogy ennek prognosztikus jelentősége is van. Fontos megfigyelés, hogy a rektumrákokban más génhiba van mint a vastagbélrákokban!

A célzott terápiák egyik kedvelt célpontja a daganatok tirozin kinázai, ezek között a jelenlegi fázisvizsgálatok a MET és SRC onkogének gátlóit teszteli. Ebből a szempontból (is) fontos, hogy a CRC májjáttéteiben 18% a gyakorisága a MET amplifikációnak, ami ezeket a tumorokat teszi a legjobb jelöltnek az új gátlók számára. Egy másik vizsgálatban az SRC expressziót IHC szinten kedvezőtlen prognosztikus értékűnek találták CRC-ben és így az ilyen esetek az SRC-gátlók alkalmazásának jelöltjei lehetnek.

1. táblázat. Új metasztázis-asszociált prognosztikus markerek 2008-ban

biológia	Gén/fehérje	eltérés	daganattípus	betegszám	kimenetel	irodalom
zsírsanyagcsere Inzulin jelátvitel	Fatty-acid-synthase	Fokozott (IHC)	CRC	647	OS javul	Ogino et al. 2008
	IGFBP1	Protein fokozott expresszió	CRC		OS javul	Volpin et al. 2008
	IGFBP3	“	CRC (adjuváns kemo)	527	OS javul	Fuchs et al. 2008
Tumor szuppresszor	P53	Codon 72-snp	CRC	90	Anaplastic, metastatic	Mammano et al. 2008
	P53	Codon 175 mutáció	CoC	353	Jó prognózis	Vidaurreta et al. 2008
	P53	Codon 288 mutáció	RC	51	Rossz prognózis	“
génexpresszió	eIF-5A2	Amplifikáció (15.8%)	CRC	137	Magas stage, LVI+	Xie et al. 2008
onkogén	E1AF	Pozitivitás 69%	RC	69	LND+, LVI+	Liu et al. 2008
Tirozin kináz	EphA1	Csökkenés IHC	CRC	111	OS romlik	Dong et al. 2008
onkogén	c-met	Amplifikáció (nem-met primer 2%, met-primer 9%, máj-met 18%)	CRC	247		Zeng et al. 2008
onkogén	FAK + SRC	Protein expresszió IHC	CRC	104	kiújulás	deHeer et al. 2008
Migráció, jelátvitel	RHO-GDI	Protein expresszió+IHC	CRC	126	OS romlik	Zhao et al. 2008
	RKIP	Protein expresszió+ IHC	CRC	1200	Viscerális metastasis	Zlobec et al. 2008
	COX-2	Protein expresszió+ IHC	CRC	662	Kedvezőtlen túlélés (1.7-2.1x rizikó)	Ogino et al. 2008

Immunológia

A tumorantigének gyenge antigének, de hogy miért arról eltérőek a vélemények. Egy friss vizsgálatban azt találták, hogy a CRC daganatsejtjeiben a β 2M expresszió jelentősen csökken és összefügg a pozitív

nyirokcsomó státusszal (Shrout et al.2008). A β 2M az MHC-I asszociált membránfehérje, mely nélkül az MHC-I elvész, ez utóbbi gyakori jelenség daganatban és egyik magyarázata volt a gyenge antigenicitásnak. Korábban már több vizsgálat igazolta CRC-ben az intratumorális T sejtek prognosztikus szerepét. Most több vizsgálat is tovább erősítette ezeket az adatokat. 587 MSS-LND-negatív CRC-ben elemezték a CD8 T-sejtek denzitását és azt találták, hogy csökkenése független önálló prognosztikus tényező (Zlobec et al.2008). A kérdés az, hogy mi lehet a magyarázata az immunszuppresszióknak. Ennek egyik oka a Treg gátlósejtek megjelenése lehet. 40 CRC-ben vizsgálták a tumorban és a periférás vérben a T4 és T8-Treg sejteket és kimutatták, hogy elsősorban a T8reg sejtek fordulnak elő és szintjük kedvezőtlen prognózissal társul (Chaput et al.2008).

Prediktív patológia

Folyik a vita az irodalomban, hogy az MSI státusz CRC-ben befolyásolja-e a terápiás érzékenységet. Egy meglehetősen nagy tanulmányban (474 beteg) a FUFOX és CAPOX kezelések esetében analizálták a genetikai státusszal való összefüggést és negatív eredményre jutottak erősítve az ASCO guideline téziseit (Müller et al.2008). Ugyanakkor egy másik vizsgálat során kiderült, hogy az MDR1 gén polimorfizmusa igen is összefügg az MSI státusszal CRC-ben ami azért felveti, hogy a gyógyszerrezisztencia mégis valamiféle szerepet játszana vagy a carcinogenezisben vagy a prognózisban (Potocnik et al.2008). Az 5-FU iránti érzékenység továbbra is izgatja a klinikusokat és patológusokat. 144 CRC-s betegben 18 ilyen terápiával kapcsolatba hozott gén expresszióját elemezték és összevetették a terápia hatékonyságával illetve a túléléssel. A teljes túléléssel az alacsony timidin foszforiláz (TP), DPD detoxifikáló enzim és az ERCC1 repair szint függött össze (Gustavsson et al.2008). Az antifolát terápia szempontjából érdekes lehet a folát receptor expresszió a tumorban, amit 230 CRC-ben elemeztek IHC-vel. A vizsgálat kimutatta, hogy a pozitív FR státusz kedvezőtlen 5 éves túléléssel kapcsolódik (Shia et al.2008). A CRC terápiájának egyik pillére a topoizomeráz-gátló kezelés. A magi GSTP1 gátlja az irinotekán hatását. 267 CRC-s betegben elemezték a GSTP1 expresszió hatását a kezelés hatékonyságára. Azt találták, hogy a GSTP1 gén polimorfizmusa (a kodon 105-nél val allél) kedvezőbb túléléssel kapcsolódott (Kweekel et al.2008). Egy másik nagy vizsgálatban közel 300 különböző etnicitású CRC-s betegben elemezték a topoizomeráz gátlók által támadott gének polimorfizmusát (TOPO1, DCD45L, NFkB1, PARP1, TDP1, XRCC1) megfelelő releváns kezelés után. A hatalmas vizsgálat azt mutatja, hogy a TOPO1 és a TDP1 gén polimorfizmusai összefüggtek a válaszrátaival és a toxicitással, míg a XRCC1 polimorfizmus egyértelműen befolyásolta az objektív válasz kialakulását (GGCC-G homozigotás) (Hoskins et al.2008).

A célzott terápiák iránti érzékenység prediktorai iránt kitüntetett a figyelem CRC-ben. Egy kisebb vizsgálatban kiderült, hogy az MSI státusz nem befolyásolja jelentősen az EGFR gén expresszióját a promotor régió variabilitásán keresztül (Buisine et al.2008). Az NFkB génreguláló rendszer befolyásolhatja az Irinotecan meg a Cetuximab kezelés hatékonyságát is. Ezt elemezték nagy anyagon azonban meglehetősen ellentmondásos eredményekre jutottak, mert úgy tűnik, hogy az NFkB (EGFR effektor) inkább prognosztikus tényező, semmint prediktív a terápiásérzékenységet illetően (Brandi et al.2008). Egy nagyobb tanulmányban az EGFR1/2 expresszió mellett ligandjuk az amfiregulin expresszióját is elemezték 106 CRC-ben melyek közül 16 májjáttétes volt ahol a metasztázis is értékelhették. A vizsgálat kiderítette, hogy az AR ligand fokozottan fejeződik ki a májjáttétekben és független prediktora májjáttét kialakulásának (Yamada et al.2008). A probléma az hogy az EGFR+ gyakorisága ebben a tanulmányban csak 12.3% volt ami igen alacsony. Z EGFR gén polimorfizmusa befolyásolhatja az anti-EGFR terápia sikerét. Egy kisebb vizsgálatban 32 CRCs beteget elemeztek Cetuximab kezelés alatt. Kiderült, hogy az EGFR exon 13 kodon 521 polimorfizmusa csaknem 100%-os terápiás válasszal társult. (Goncalves et al.2008). Egy hasonló vizsgálatban 130 cetuximab kezelt CRC-s beteget elemezték EGFR és COX2 polimorfizmusra. A vizsgálat kimutatta, hogy a COX2 8473T/C és az EGFR 497 G/A polimorfizmusa kedvezőbb túléléssel kapcsolódik (Lurje et al.2008). 2008 legfontosabb eredménye az, hogy kiderült, hogy az EGFR-t célzó antitestterápiák iránti érzékenység negatív

prediktora a K-RAS mutáns státusz ami miatt kötelező elvégezni ezt a vizsgálatot a kezelés megindítása előtt (Karapetis et al.2008, Amado et al.2008), Etienne-Grimaldi et al.2008). Ugyanakkor az is kiderült, hogy a K-RAS közvetlen effektorának a ritkábban mutált B-RAF-nak is hasonló szignifikáns negatív prediktív szerepe van (Nicolantonio et al.2008). Hogy a molekuláris patológiában elszabadult egy "oroszlán" azt mi sem mutatja jobban, hogy újabb adatok szerint a PTEN onkoszuppresszor kiesése is erős prediktív tényező az ant-EGFR terápiák szempontjából CRC-ben (Razis et al.2008). Lassan a patológus már csak a CRC genetikájának részleteivel lesz elfoglalva az EGFR terápia indikációja előtt. Ugyanakkor az anti-VEGF antitestterápia szempontjából a genetikai státusz nem érdekes ami felveti annak a lehetőségét hogy akkor inkább ezt kellene alkalmazni, mert kevésbé függ a CRC individuális genetikai variánsaitól (Ince et al.2008).

Irodalom:

1. *Alfred King-Yin Lam, Said Saleh, Robert Anthony Smith, Yik-Hong Ho.*: Quantitative analysis of survivin in colorectal adenocarcinoma: increased expression and correlation with telomerase activity. *Hum Pathol.* 2008;39(8):1229-1233.
2. *Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD.*: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1626-34.
3. *Backlund MG, Mann JR, Holla VR, Shi Q, Daikoku T, Dey SK, DuBois RN.*: Repression of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase involves histone deacetylase 2 and snail in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2008;68(22):9331-7.
4. *Brandi G, Pantaleo MA, Biasco G, Paterini P.*: Activated NF- κ B in colorectal cancer: predictive or prognostic factor? *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1388-9; author reply 1389-90. Comment on: *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3930-5.
5. *Buisine MP, Wacrenier A, Mariette C, Leteurtre E, Escande F, Aissi S, Ketele A, Leclercq A, Porchet N, Lesuffleur T.*: Frequent mutations of the CA simple sequence repeat in intron 1 of EGFR in mismatch repair-deficient colorectal cancers. *World J Gastroenterol.* 2008;14(7):1053-9.
6. *Chaput N, Louafi S, Bardier A, Charlotte F, Vaillant JC, Menegaux F, Rosenzweig M, Lemoine F, Klatzmann D, Taieb J.*: Identification of CD8+CD25+Foxp3+ suppressive T cells in colorectal cancer tissue. *Gut.* 2008 Dec 15. [Epub ahead of print]
7. *Chien CW, Lin SC, Lai YY, Lin BW, Lin SC, Lee JC, Tsai SJ.*: Regulation of CD151 by hypoxia controls cell adhesion and metastasis in colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(24):8043-51.
8. *Cohen SJ, Punt CJ, Iannotti N, Saidman BH, Sabbath KD, Gabrail NY, Picus J, Morse M, Mitchell E, Miller MC, Doyle GV, Tissing H, Terstappen LW, Meropol NJ.*: Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3213-21.
9. *Dassoulas K, Gazouli M, Rizos S, Theodoropoulos G, Christoni Z, Nikiteas N, Karakitsos P.*: Common polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and colorectal cancer development, prognosis, and survival. *Mol Carcinog.* 2008 Nov 13. [Epub ahead of print]
10. *de Heer P, Koudijs MM, van de Velde CJ, Aalbers RI, Tollenaar RA, Putter H, Morreau J, van de Water B, Kuppen PJ.*: Combined expression of the non-receptor protein tyrosine kinases FAK and Src in primary colorectal cancer is associated with tumor recurrence and metastasis formation. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(11):1253-61.
11. *Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, De Dosso S, Mazzucchelli L, Frattini M, Siena S, Bardelli A.*: Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5705-12.

12. Dong Y, Wang J, Sheng Z, Li G, Ma H, Wang X, Zhang R, Lu G, Hu Q, Sugimura H, Zhou X.: Downregulation of EphA1 in colorectal carcinomas correlates with invasion and metastasis. *Mod Pathol.* 2009;22(1):151-60.
13. Etienne-Grimaldi MC, Formento JL, Francoual M, François E, Formento P, Renée N, Laurent-Puig P, Chazal M, Benchimol D, Delpero JR, Letoublon C, Pezet D, Seitz JF, Milano G. K-Ras: mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. *Clin Cancer Res.* 2008;14(15):4830-5.
14. Fan LF, Dong WG, Jiang CQ, Qian Q, Yu QF.: Role of Hypoxia-inducible factor-1 alpha and Survivin in colorectal carcinoma progression. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23(11):1057-64.
15. Forslund A, Zeng Z, Qin LX, Rosenberg S, Ndubuisi M, Pincas H, Gerald W, Notterman DA, Barany F, Paty PB.: MDM2 gene amplification is correlated to tumor progression but not to the presence of SNP309 or TP53 mutational status in primary colorectal cancers. *Mol Cancer Res.* 2008;6(2):205-11.
16. Fuchs CS, Goldberg RM, Sargent DJ, Meyerhardt JA, Wolpin BM, Green EM, Pitot HC, Pollak M.: Plasma insulin-like growth factors, insulin-like binding protein-3, and outcome in metastatic colorectal cancer: results from intergroup trial N9741. *Clin Cancer Res.* 2008;14(24):8263-9.
17. Furlan D, Sahnane N, Carnevali I, Cerutti R, Bertonni F, Kwee I, Uccella S, Bertolini V, Chiaravalli AM, Capella C.: Up-regulation of the hypoxia-inducible factor-1 transcriptional pathway in colorectal carcinomas. *Hum Pathol.* 2008;39(10):1483-94.
18. Gao J, Knutsen A, Arbman G, Carstensen J, Franlund B, Sun XF.: Clinical and biological significance of angiogenesis and lymphangiogenesis in colorectal cancer. *Dig Liver Dis.* 2008 Nov 25. [Epub ahead of print]
19. Georgieva M, Krasteva M, Angelova E, Ralchev K, Dimitrov V, Bozhimirov S, Georgieva E, Berger MR.: Analysis of the K-ras/B-raf/Erk signal cascade, p53 and CMAP as markers for tumor progression in colorectal cancer patients. *Oncol Rep.* 2008;20(1):3-11.
20. Gonçalves A, Esteyries S, Taylor-Smedra B, Lagarde A, Ayadi M, Monges G, Bertucci F, Esterni B, Delpero JR, Turrini O, Lelong B, Viens P, Borg JP, Birnbaum D, Olschwang S, Viret F.: A polymorphism of EGFR extracellular domain is associated with progression free-survival in metastatic colorectal cancer patients receiving cetuximab-based treatment. *BMC Cancer.* 2008;8:169.
21. Gustavsson B, Kaiser C, Carlsson G, Wettergren Y, Odin E, Lindskog EB, Niyikiza C, Ma D.: Molecular determinants of efficacy for 5-FU-based treatments in advanced colorectal cancer: mRNA expression for 18 chemotherapy-related genes. *Int J Cancer.* 2009;124(5):1220-6.
22. Hiraiwa K, Takeuchi H, Hasegawa H, Saikawa Y, Suda K, Ando T, Kumagai K, Irino T, Yoshikawa T, Matsuda S, Kitajima M, Kitagawa Y.: Clinical significance of circulating tumor cells in blood from patients with gastrointestinal cancers. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(11):3092-100.
23. Hoskins JM, Marcuello E, Altes A, Marsh S, Maxwell T, Van Booven DJ, Paré L, Culverhouse R, McLeod HL, Baiget M.: Irinotecan pharmacogenetics: influence of pharmacodynamic genes. *Clin Cancer Res.* 2008;14(6):1788-96.
24. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, Holmgren EB, Tobin P, Sridhar M, Hurwitz HI, Kabbinnar F, Novotny WF, Hillan KJ, Koeppen H.: Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(13):981-9.
25. Jorissen RN, Lipton L, Gibbs P, Chapman M, Desai J, Jones IT, Yeatman TJ, East P, Tomlinson IP, Verspaget HW, Aaltonen LA, Kruhoffer M, Orntoft TF, Andersen CL, Sieber OM.: DNA copy-number alterations underlie gene expression differences between microsatellite stable and unstable colorectal cancers. *Clin Cancer Res.* 2008;14(24):8061-9.
26. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalcborg JR. K-ras : mutations

- and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1757-65.
27. *Kweekel DM, Koopman M, Antonini NF, Van der Straaten T, Nortier JW, Gelderblom H, Punt CJ, Guchelaar HJ.*: GSTP1 Ile105Val polymorphism correlates with progression-free survival in MCRC patients treated with or without irinotecan: a study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Br J Cancer*. 2008;99(8):1316-21.
 28. *Lam AK, Ong K, Ho YH.*: Aurora kinase expression in colorectal adenocarcinoma: correlations with clinicopathological features, p16 expression, and telomerase activity. *Hum Pathol*. 2008;39(4):599-604.
 29. *Leary RJ, Lin JC, Cummins J, Boca S, Wood LD, Parsons DW, Jones S, Sjöblom T, Park BH, Parsons R, Willis J, Dawson D, Willson JK, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Kopelovich L, Papadopoulos N, Pennacchio LA, Wang TL, Markowitz SD, Parmigiani G, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE.*: Integrated analysis of homozygous deletions, focal amplifications, and sequence alterations in breast and colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(42):16224-9.
 30. *Liu HY, Zhou B, Wang L, Li Y, Zhou ZG, Sun XF, Xu B, Zeng YJ, Song JM, Luo HZ, Yang L.*: Association of E1AF mRNA expression with tumor progression and matrilysin in human rectal cancer. *Oncology*. 2007;73(5-6):384-8.
 31. *Lurje G, Nagashima F, Zhang W, Yang D, Chang HM, Gordon MA, El-Khoueiry A, Husain H, Wilson PM, Ladner RD, Mauro DJ, Langer C, Rowinsky EK, Lenz HJ.*: Polymorphisms in cyclooxygenase-2 and epidermal growth factor receptor are associated with progression-free survival independent of K-ras in metastatic colorectal cancer patients treated with single-agent cetuximab. *Clin Cancer Res*. 2008;14(23):7884-95.
 32. *Macartney-Coxson DP, Hood KA, Shi HJ, Ward T, Wiles A, O'Connor R, Hall DA, Lea RA, Royds JA, Stubbs RS, Rooker S.*: Metastatic susceptibility locus, an 8p hot-spot for tumour progression disrupted in colorectal liver metastases: 13 candidate genes examined at the DNA, mRNA and protein level. *BMC Cancer*. 2008;8:187.
 33. *Mammano E, Belluco C, Bonafé M, Olivieri F, Mugianesi E, Barbi C, Mishto M, Cosci M, Franceschi C, Lise M, Nitti D.*: Association of p53 polymorphisms and colorectal cancer: Modulation of risk and progression. *Eur J Surg Oncol*. 2008 May 9. [Epub ahead of print]
 34. *Mürkl B, Kerwel TG, Jühnig HG, Oruzio D, Arnholdt HM, Schöler C, Anthuber M, Spatz H.*: Methylene blue-assisted lymph node dissection in colon specimens: a prospective, randomized study. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(6):913-9.
 35. *McCarty JH.*: αv integrins lead the way for colorectal metastases. *Clin Cancer Res*. 2008;14(20):6351-3. Comment on: *Clin Cancer Res*. 2008;14(20):6405-13.
 36. *Molnar B, Floro L, Sipos F, Toth B, Sreter L, Tulassay Z.*: Elevation in peripheral blood circulating tumor cell number correlates with macroscopic progression in UICC stage IV colorectal cancer patients. *Dis Markers*. 2008;24(3):141-50.
 37. *Müller CI, Schulmann K, Reinacher-Schick A, Andre N, Arnold D, Tannapfel A, Arkenau H, Hahn SA, Schmoll SH, Porschen R, Schmiegel W, Graeven U; AIO Colorectal Study Group.*: Predictive and prognostic value of microsatellite instability in patients with advanced colorectal cancer treated with a fluoropyrimidine and oxaliplatin containing first-line chemotherapy. A report of the AIO Colorectal Study Group. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23(11):1033-9.
 38. *Nakayama F, Semba S, Usami Y, Chiba H, Sawada N, Yokozaki H.*: Hypermethylation-modulated downregulation of claudin-7 expression promotes the progression of colorectal carcinoma. *Pathobiology*. 2008;75(3):177-85.
 39. *Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, Feskanich D, Hollis BW, Giovannucci EL, Fuchs CS.*: Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):2984-91. Comment in: *J Clin Oncol*. 2008;26(18):2937-9.

40. *Noike T, Miwa S, Soeda J, Kobayashi A, Miyagawa S.*: Increased expression of thioredoxin-1, vascular endothelial growth factor, and redox factor-1 is associated with poor prognosis in patients with liver metastasis from colorectal cancer. *Hum Pathol.* 2008;39(2):201-8.
41. *Ogino S, Nosho K, Meyerhardt JA, Kirkner GJ, Chan AT, Kawasaki T, Giovannucci EL, Loda M, Fuchs CS.*: Cohort study of fatty acid synthase expression and patient survival in colon cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5713-20.
42. *Ohta M, Sugimoto T, Seto M, Mohri D, Asaoka Y, Tada M, Tanaka Y, Yamaji Y, Kanai F, Kawabe T, Omata M.*: Genetic alterations in colorectal cancers with demethylation of insulin-like growth factor II. *Hum Pathol.* 2008;39(9):1301-8.
43. *Park JK, Hong R, Kim KJ, Lee TB, Lim SC.*: Significance of p-STAT3 expression in human colorectal adenocarcinoma. *Oncol Rep.* 2008;20(3):597-604.
44. *Potocnik U, Glavac D, Dean M.*: Common germline MDR1/ABCB1 functional polymorphisms and haplotypes modify susceptibility to colorectal cancers with high microsatellite instability. *Cancer Genet Cytogenet.* 2008;183(1):28-34.
45. *Razis E, Briasoulis E, Vrettou E, Skarlos DV, Papamichael D, Kostopoulos I, Samantas E, Xanthakis I, Bobos M, Galanidi E, Bai M, Gikonti I, Koukouma A, Kafiri G, Papakostas P, Kalogeras KT, Kosmidis P, Fountzilas G.*: Potential value of PTEN in predicting cetuximab response in colorectal cancer: an exploratory study. *BMC Cancer.* 2008;8:234.
46. *Sharma R, Hoskins JM, Rivory LP, Zucknick M, London R, Liddle C, Clarke SJ.*: Thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and toxicity to capecitabine in advanced colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2008;14(3):817-25.
47. *Shia J, Klimstra DS, Nitzkorski JR, Low PS, Gonen M, Landmann R, Weiser MR, Franklin WA, Prendergast FG, Murphy L, Tang LH, Temple L, Guillem JG, Wong WD, Paty PB.*: Immunohistochemical expression of folate receptor alpha in colorectal carcinoma: patterns and biological significance. *Hum Pathol.* 2008;39(4):498-505.
48. *Shrout J, Yousefzadeh M, Dodd A, Kirven K, Blum C, Graham A, Benjamin K, Hoda R, Krishna M, Romano M, Wallace M, Garrett-Mayer E, Mitas M.*: beta(2)microglobulin mRNA expression levels are prognostic for lymph node metastasis in colorectal cancer patients. *Br J Cancer.* 2008;98(12):1999-2005.
49. *Sridhar SS, Goodwin PJ.*: Insulin-Insulin-Like Growth Factor Axis and Colon Cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 8. [Epub ahead of print]
50. *Vidaurreta M, Maestro ML, Sanz-Casla MT, Rafael S, Veganzones S, de la Orden V, Cerdán J, Arroyo M, Torres A.*: Colorectal carcinoma prognosis can be predicted by alterations in gene p53 exons 5 and 8. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23(6):581-6.
51. *Wang G, Wang X, Wang S, Song H, Sun H, Yuan W, Cao B, Bai J, Fu S.*: Colorectal cancer progression correlates with upregulation of S100A11 expression in tumor tissues. *Int J Colorectal Dis.* 2008; 23(7):675-82.
52. *Xie D, Ma NF, Pan ZZ, Wu HX, Liu YD, Wu GQ, Kung HF, Guan XY.*: Overexpression of EIF-5A2 is associated with metastasis of human colorectal carcinoma. *Hum Pathol.* 2008;39(1):80-6.
53. *Yamada M, Ichikawa Y, Yamagishi S, Momiyama N, Ota M, Fujii S, Tanaka K, Togo S, Ohki S, Shimada H.*: Amphiregulin is a promising prognostic marker for liver metastases of colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(8):2351-6.
54. *Yu K, Ganesan K, Tan LK, Laban M, Wu J, Zhao XD, Li H, Leung CH, Zhu Y, Wei CL, Hooi SC, Miller L, Tan P.*: A precisely regulated gene expression cassette potently modulates metastasis and survival in multiple solid cancers. *PLoS Genet.* 2008;4(7):e1000129.

55. Zeng ZS, Weiser MR, Kuntz E, Chen CT, Khan SA, Forslund A, Nash GM, Gimbel M, Yamaguchi Y, Culliford AT 4th, D'Alessio M, Barany F, Paty PB.: c-Met gene amplification is associated with advanced stage colorectal cancer and liver metastases. *Cancer Lett.* 2008;265(2):258-69.
56. Zhao L, Wang H, Li J, Liu Y, Ding Y.: Overexpression of Rho GDP-dissociation inhibitor alpha is associated with tumor progression and poor prognosis of colorectal cancer. *J Proteome Res.* 2008;7(9):3994-4003.
57. Zlobec I, Baker K, Minoo P, Jass JR, Terracciano L, Lugli A.: Node-negative colorectal cancer at high risk of distant metastasis identified by combined analysis of lymph node status, vascular invasion, and Raf-1 kinase inhibitor protein expression. *Clin Cancer Res.* 2008;14(1):143-8.
58. Zlobec I, Baker K, Terracciano L, Peter S, Degen L, Beglinger C, Lugli A.: Two-marker protein profile predicts poor prognosis in patients with early rectal cancer. *Br J Cancer.* 2008;99(10):1712-7.
59. Zlobec I, Minoo P, Baumhoer D, Baker K, Terracciano L, Jass JR, Lugli A.: Multimarker phenotype predicts adverse survival in patients with lymph node-negative colorectal cancer. *Cancer.* 2008; 112(3):495-502.
60. Zlobec I, Terracciano LM, Lugli A.: Local recurrence in mismatch repair-proficient colon cancer predicted by an infiltrative tumor border and lack of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes. *Clin Cancer Res.* 2008;14(12):3792-7.