

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00545

K-ras 基因突变在肺腺癌发生及诊治中的新认识

王 斌, 韩一平*

第二军医大学长海医院呼吸内科, 上海 200433

[摘要] K-ras 基因突变常见于肺腺癌。研究认为吸烟是促发 K-ras 基因突变的重要因素, K-ras 基因突变对肺腺癌亚型的演变及肺腺癌的预后产生影响。近年来 K-ras 基因的检测手段不断创新, 大大提高了对肿瘤成分较少的病理组织的突变基因的检测率。目前认为 K-ras 基因突变会对抗表皮生长因子受体(EGFR)药物产生抗药性, 并对化疗疗效产生一定的影响。因此, 关于 K-ras 基因突变的诊断与靶向治疗的关系已成为国内外研究的热点。本文通过对近些年来有关 K-ras 基因突变与肺腺癌文献进行回顾, 对伴有 K-ras 基因突变的肺腺癌的发生、诊断和治疗做一综述。

[关键词] K-ras 基因; 肺肿瘤; 腺癌; 吸烟; 肿瘤抗药性; 诊断; 预后; 治疗

[中图分类号] R 734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)05-0545-05

Role of K-ras gene mutations in carcinogenesis, diagnosis and treatment of patients with lung adenocarcinoma

WANG Bin, HAN Yi-ping*

Department of Respiratory Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] K-ras gene mutation is commonly seen in lung adenocarcinoma. Cigarette smoking is thought to be an important reason for K-ras gene mutation. Studies have reported that K-ras mutations can influence the subtyping and prognosis of lung adenocarcinoma. Recently, the techniques to detect K-ras mutation have been continuously improved, greatly promoting the detection sensitivity of K-ras mutations, even in tissues with small amount of tumor component. Emerging data showed that K-ras mutation can induce primary resistance of lung adenocarcinoma to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and decrease the efficacy of chemotherapy. Therefore, K-ras mutation has attracted considerable attention as a target for diagnosis and anticancer therapy. In this review, we summarize recent studies on K-ras mutations in lung adenocarcinoma, and discuss the development, diagnosis, and treatment of lung adenocarcinoma.

[Key words] K-ras gene; lung neoplasms; adenocarcinoma; smoking; neoplasm drug resistance; diagnosis; prognosis; therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(5):545-549]

肺腺癌是常见的肺部恶性肿瘤, 多数患者需行化疗(包括术后辅助化疗), 但化疗疗效常因患者个体不同而存在差异。基因序列的分析及其表达产物的检测可为肺腺癌基因型的诊断提供依据, 从而实现个体化的治疗。K-ras 基因突变作为致癌因素早在 20 多年前就被认知, 但其临床价值真正得到重视才不过几年的时间^[1]。最近研究发现, K-ras 基因的突变与肺腺癌的靶向治疗疗效相关, 对酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)表现出明显的抗药性^[2]。本文将就 K-ras 基因突变在肺腺癌中的作用进行综述。

1 K-ras 基因突变和肺腺癌

早在 1982 年, 研究者通过分子克隆技术证明了人类正常基因和致癌基因的差异是由某个基因的密码子点突变所引起^[3]。1984 年, 又有研究表明 K-ras 基因突变在人类肺癌

组织标本中的发生率较高, 却鲜见于正常的肺组织^[4], 这是一个具有里程碑意义发现。Rodenhuis 等^[5]的研究表明, 体细胞的基因突变与人类癌症的发生密切相关, 而 K-ras 基因突变主要与肺腺癌有关。

K-ras 基因定位于人体第 12 号染色体, 共同编码由 188 或 189 个氨基酸组成的 ras 蛋白, 其相对分子质量为 21 000, 故又称为 P21 蛋白, 在 GTP/GDP 信号通路中起到重要作用^[6]。Ras 基因第 12、13 和 61 密码子较易发生点突变, 突变后其表达产物 P21 的关键氨基酸发生变化, 使其结构域不能与 GTP 结合, 从而抑制 GTP 激酶的活性, 并激活 RAS 信号通路^[6]。Ras 蛋白参与的信号转导通路主要包括有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)通路及磷酸肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)通路^[7-8]。在 MAPK 通路中, ras 蛋白与 GTP 结合后被激活, 将 Raf 蛋白激酶募集到细胞膜并与其结合, 随后 MAPK 被磷酸

[收稿日期] 2010-09-23

[接受日期] 2010-12-28

[作者简介] 王 斌, 第二军医大学临床医学专业八年制 2004 级学员, E-mail: wangbin12048@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873233, E-mail: yphan2006@yahoo.com.cn

化激活,激活的 MAPK 进入细胞核并将转录因子 E1K-1 磷酸化,使其激活与血清反应因子 (serum response factor, SRF) 共同结合于血清反应元件 (serum response element, SRE), 启动 DNA 的转录,进而促进细胞增殖^[9]。在 PI3K 通路中,ras 蛋白可参与 PI3K 对丝/苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 的活化,使 Akt 完全激活,Akt 通过对其下游的靶蛋白,如类胰岛素生长因子 1 及蛋白水解酶 Caspase-9 等进行磷酸化而发挥其抗细胞凋亡的作用^[10]。在非小细胞肺癌患者中,ras 基因突变率较高,约有 15%~30%,其中肺腺癌占 30%~50%^[11]。值得注意的是,在伴有 ras 基因突变的肺腺癌患者中,K-ras 基因突变占 90%,其中 97% 的 K-ras 基因突变发生在 12 或 13 密码子中^[12]。而在鳞癌患者中,K-ras 基因突变十分罕见,在腺鳞癌患者中 K-ras 基因突变率也仅为 3.8%^[13]。

2 K-ras 基因突变与吸烟

由于 K-ras 基因突变和吸烟都是肺腺癌的高危因素,所以有学者大胆提出 K-ras 基因突变和吸烟具有相关性^[14-15]。Nelson 等^[14]在 1999 年从 199 例肺腺癌患者中检测出 44 例发生 K-ras 基因突变,这 44 例患者全部有吸烟史,无吸烟史的 16 例患者中,无一例发生 K-ras 基因突变。2001 年 Ahrndt 等^[15]报告了 106 例经病理证实为肺腺癌的患者,其中吸烟者 92 例,非吸烟者 (大部分是女性) 14 例,吸烟者中 K-ras 基因突变率明显高于非吸烟者 (43% vs 0%, $P=0.001$)。上述研究认为吸烟是促发 K-ras 基因突变的重要因素^[13-14]。但有学者对该假说存有质疑,认为 K-ras 基因在直肠癌和胰腺癌患者中突变率也比较高,但到目前为止没有明确的证据说明直肠癌和胰腺癌与吸烟相关^[16]。而且,关于 K-ras 基因突变和吸烟相关性的研究普遍存在两个问题,一是缺乏吸烟者吸烟史的具体信息 (吸烟的数量及持续时间),二是研究样本中非吸烟患者的数量相对较少。2008 年 Riely 等^[17]对将近 500 例肺腺癌患者的 K-ras 基因突变率进行了评估,在 81 例无吸烟史的患者中发生 K-ras 基因突变的占 15%,而有既往吸烟史的患者 (69 例) 中 K-ras 基因突变率为 22%,当前仍吸烟患者 (21 例) 的 K-ras 基因突变率为 25%,3 组患者 K-ras 基因突变率差异无统计学意义,说明 K-ras 基因突变与吸烟无明显相关性;不过该研究发现在非吸烟患者和吸烟患者中突变的碱基有所不同,前者多发生鸟嘌呤 (G) 向腺嘌呤 (A) 的突变,后者发生鸟嘌呤 (G) 向胸腺嘧啶 (T) 和胞嘧啶 (C) 的突变,其发生机制目前仍不明确。

3 K-ras 基因突变与肺腺癌亚型

随着近年来 K-ras 基因突变与肺腺癌发生的研究不断加深,有学者提出假说,肺腺癌亚型的产生可能也与细胞内的基因变异有关^[18]。肺腺癌分型较为复杂,WHO 在 2004 年将肺腺癌按病理分类标准分成以下几种亚型:腺泡样腺癌、乳头样腺癌、细支气管肺泡癌、实性腺癌伴黏液形成、腺癌混合亚型和腺癌变异型^[19]。在不同的亚型中 K-ras 基因的突变率有所差异,其中呈浸润性生长的腺泡样腺癌突变率较高 (28%),而非浸润方式生长的细支气管肺泡癌和乳头样腺癌

的突变率较低,两者总突变率为 15%^[20]。不同肺腺癌亚型 K-ras 基因突变率存在差异的原因和机制目前尚不明了。

目前 K-ras 基因在细支气管肺泡癌中突变的研究较为深入,也取得了一定的突破和进展。在细支气管肺泡癌中,存在 3 种亚型,即非黏液型、黏液型及混合型。2007 年 Finberg 等^[21]通过比较发现黏液型的突变率明显高于非黏液型 (86% vs 17%, $P=0.003$),说明 K-ras 基因与细支气管肺泡癌黏液亚型的演变有密切关系,并且认为其对鉴别黏液型和非黏液型细支气管肺泡癌有一定的参考价值。另外又有研究显示 K-ras 基因在 11 例黏液型腺癌的患者中突变率为 73%,在 21 例非黏液型病例突变率为 10%,而在混合型的 15 例中未发现有突变的患者^[22]。由于混合型细支气管肺泡癌和黏液型肺腺癌中基因突变率明显存在差异,故可推断混合型肺腺癌的黏液成分与黏液型腺癌的病理类型并不相同。另外,由于 K-ras 基因突变可对抗表皮生长因子受体 (EGFR) 药物产生抗药性^[23],可以推断细支气管肺泡癌尤其是黏液型细支气管腺癌不适合采取抗 EGFR 的治疗,可见 K-ras 基因突变为不同亚型的肺腺癌选择不同的治疗方案起到提示作用。

4 K-ras 基因突变的检测

K-ras 基因突变与肺腺癌的发生有一定的相关性,因此 K-ras 基因突变的检测对于肺腺癌的诊断和治疗有着十分重要的意义。目前检测 K-ras 基因的方法有许多种,包括直接测序法、单链构象多态性检测法、荧光原位杂交法及限制性酶切片段长度多态性分析法等,这些大多是以 PCR 技术为基础,其中直接测序法被誉为基因检测的“金标准”,并且可以全面了解基因突变的情况,但限制性酶切片段长度多态性分析较为常用^[24],不过该法有许多局限性,如果手术或活检所取的病理标本中肿瘤细胞成分较少,可能会出现假阴性的结果。最近有报道发现肽核酸 (peptide nucleic acid, PNA) 低聚物探针在含有肿瘤成分较少的病理标本中可大大增加突变基因检测的敏感性^[25],由于 PNA 低聚物并不是靶基因的组成成分,不能与靶基因结合,因此含有 PNA 低聚物的探针可以抑制靶基因的扩增,通过基因扩增的检测可以鉴别靶基因是否发生突变。总之,对于一些病灶较小的肿瘤或活检难以获取的病理组织应采用敏感性较强的检测方法,以提高诊断的准确率。而最近又有研究称 Cycleave PCR 法更适用于检测含肿瘤成分较少的病理标本^[26],该方法是由 RNA 和 DNA 构成的杂合 Cycling 探针与 Rnase H 组合使用的高灵敏度检测方法,能够高效地检出目的基因。

5 K-ras 基因突变与化疗药物的抗药性

越来越多的研究显示 K-ras 基因突变对肺腺癌靶向治疗的疗效具有一定的预测作用。由于 K-ras 基因是 EGFR 下游的效应基因,也是厄罗替尼和吉非替尼作用的靶点,因此有学者发现 K-ras 基因突变可使 EGFR 抑制剂的疗效大大降低^[27-30]。Sartori 等^[27]对 418 例接受药物治疗的肺腺癌患者进行了研究,认为 K-ras 基因突变常发生于黏液型腺癌,并且在白色人种中对 EGFR 抑制剂产生抗药性。西妥昔单抗 (cetuximab) 作为 EGFR 抗体,在 K-ras 基因突变的大肠癌患

者中同样达不到理想的疗效^[28-30]。K-ras 基因突变不仅抑制抗 EGFR 治疗的效果,还会影响 TKIs 与其他化疗药联合治疗的疗效。Eberhard 等^[31]在 2005 年将 55 例 K-ras 基因突变的患者随机分成两组,顺铂加紫杉醇与厄罗替尼联合的治疗组和顺铂加紫杉醇治疗组,发现后一组的疗效明显优于前组,总体存活率的相对危险比值为 2.1[95%CI(1.1,3.8)];顺铂加紫杉醇对 K-ras 基因突变患者的治疗疗效与未突变的患者相比,差异无统计意义,说明厄罗替尼不仅没有提高 K-ras 基因突变患者的生存率,还削弱了顺铂加紫杉醇联合治疗的疗效,其原因有可能是 K-ras 基因突变对厄罗替尼的抗药性间接影响了其他化疗药的疗效。同样,K-ras 基因突变在胰腺癌患者中也会影响化疗效果。Olsen 等^[32]对 12 例非手术胰腺癌患者行吉非替尼加紫杉醇联合放射治疗后,血清中检测出 K-ras 基因突变者的生存时间低于 K-ras 基因正常的患者,进一步支持了 K-ras 基因突变可对 TKIs 产生耐药性的结论。目前 K-ras 基因对 TKIs 产生耐药性的机制仍不清楚,还需做更深入的实验研究加以阐明。

6 K-ras 基因突变与肺腺癌预后

以往估计复发和判断预后主要根据临床分期和细胞分化程度,已有研究结果显示,在临床及病理特征无差别的前提下,K-ras 基因突变可使直肠癌患者的 5 年生存率明显降低,肿瘤复发率却显著增高,其中第 12 密码子突变(GGT-GTT),肿瘤复发和死亡的风险更是增加了 50%^[33-34],说明 K-ras 基因突变可对直肠癌的预后判断提供参考,是直肠癌预后较差的预测指标之一。K-ras 基因突变对于肺腺癌的预后判断价值尚存有争议。有学者认为伴有 K-ras 基因突变的肺腺癌患者术后的生存率比较低^[31,35],但也有相反的观点,认为两者无明显相关性。近年来,Mascaux 等^[35]及其研究小组对 50 多篇文献进行了 meta 分析,他们认为 K-ras 基因突变提示非小细胞肺癌的预后不良,并指出该基因突变与死亡的相对危险比值为 1.40[95%CI(1.18,1.65)],其中腺癌的危险比值相对更高,高达 1.50[95%CI(1.26,1.80)]。但该 meta 分析纳入的文献仅仅是已发表的文献,存在一定的发表偏倚,这也可能会使危险比值有所偏高,而前瞻性研究相对较为客观。2007 年 Tsao 等^[36]对 K-ras 基因突变与非小细胞肺癌预后的相关性作了前瞻性的研究,并对相关预后因素作了多因素分析。该研究纳入的 450 例非小细胞肺癌患者全部在 I b 和 II 期(TNM 分期),有 333 例为 K-ras 基因野生型,117 例为突变型;通过与对照组的比较发现,K-ras 基因突变对术后化疗预后的影响并不显著[HR=0.95,95%CI(0.53,1.71),P=0.87]。多因素分析也显示 K-ras 基因突变并不是一个独立的影响预后的因素。但由于此研究的群体中除了腺癌 240 例外,还包括鳞癌 167 例和大细胞癌等 43 例,所以不能断定 K-ras 基因突变对肺腺癌的预后没有影响,还需进一步做多中心、大样本的前瞻性研究。

7 针对 K-ras 基因突变的治疗方案

近年来抗肿瘤药物正从传统的细胞毒性药物向作用于特异受体(包括靶向酶、基因等)的分子靶向治疗发展,由于

人类多种肿瘤都存在 ras 基因突变激活和 Ras 蛋白表达水平增高的现象,所以将 Ras 蛋白作为治疗靶点,有助于更快、更准确地找到以阻断细胞信号转导通路为目标的新型抗肿瘤药物。但目前抑制 RAS 的治疗方案并不理想,主要缘于 Ras 蛋白突变后失去了正常酶的功能,并且很难被其抑制剂所抑制。最近,RAS 的间接抑制剂在临床上疗效显著,得到了广泛认可和采用。该类药物主要通过 3 条途径抑制 Ras 蛋白。第 1 条途径是抑制 Ras 蛋白的合成(如 RAS 的反义核苷酸^[37],但该类制剂很难得到应用,主要原因在于该类药很难到达作用的靶点。第 2 条途径是改变 Ras 蛋白在细胞膜的定位,比如法尼基转移酶抑制剂,法尼基转移酶是细胞信号转导系统中 Ras 蛋白翻译后修饰的关键酶,Ras 蛋白本身疏水性差,需要在法尼基转移酶的催化下经过一系列的加工修饰后才能定位于细胞膜内侧,其对 Ras 蛋白的膜定位和生物活性是必不可少的^[38]。该抑制剂主要是阻断转录后再修饰这一环节,早先被寄予厚望,但经过大量的临床试验证明法尼基转移酶抑制剂对 K-ras 蛋白过度表达的抑制作用并不显著^[39-41]。第 3 条途径是抑制发生突变的 GTP 酶下游的效应分子,阻断 ras 基因转录后翻译这一环节,使 K-ras 基因突变产物无法结合于细胞膜上,从而丧失参与信号转导的功能^[42],该类药物目前还处于早期临床试验阶段。发展肿瘤特异性免疫是当前治疗 K-ras 基因突变的一个新思路,将 K-ras 突变基因肽作为疫苗接种于癌症患者,使患者主动免疫,产生自身抗体,用以中和并清除突变的 K-ras 基因,使 K-ras 基因突变后难以表达其产物,但此方案的疗效如何还须进一步观察。另外,还有学者设想利用小分子干扰 RNA 特异性结合突变的 K-ras 基因,阻断其信使 RNA 的复制,进而抑制其产物的表达^[43],此方法已得到广泛关注,但目前仍处于研究阶段。

8 小结

虽然早在 20 年前就已明确 K-ras 基因突变与肺腺癌的相关,但其作为抗癌治疗的生物靶点近些年才得到关注。越来越多的研究认为 K-ras 基因突变对肺腺癌的化疗和抗 EGFR 治疗起到负面作用,因此探索 K-ras 基因突变的治疗方案具有必要性和紧迫性,还需做进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Riely G J, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer[J]. Proc Am Thorac Soc, 2009, 6: 201-205.
- [2] Linardou H, Dahabreh I J, Kanaloupiti D, Siannis F, Bafaloukos D, Kosmidis P, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer[J]. Lancet Oncol, 2008, 9: 962-972.
- [3] Reddy E P, Reynolds R K, Santos E, Barbacid M. A point mutation is responsible for the acquisition of transforming properties by the T24 human bladder carcinoma oncogene[J]. Nature, 1982, 300: 149-152.
- [4] Santos E, Martin-Zanca D, Reddy E P, Pierotti M A, Della Porta

- G, Barbacid M. Malignant activation of a K-ras oncogene in lung carcinoma but not in normal tissue of the same patient[J]. *Science*, 1984, 223:661-664.
- [5] Rodenhuis S, van de Wetering M L, Mooi W J, Evers S G, van Zandwijk N, Bos J L. Mutational activation of the K-ras oncogene. A possible pathogenetic factor in adenocarcinoma of the lung[J]. *N Engl J Med*, 1987, 317:929-935.
- [6] Kishi K, Sasaki T, Kuroda S, Itoh T, Takai Y. Regulation of cytoplasmic division of *Xenopus* embryo by rho p21 and its inhibitory GDP/GTP exchange protein (rho GDI)[J]. *J Cell Biol*, 1993, 120:1187-1195.
- [7] Downward J. Signal transduction. New exchange, new target[J]. *Nature*, 1998, 396:416-417.
- [8] Vojtek A B, Der C J. Increasing complexity of the Ras signaling pathway[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273:19925-19928.
- [9] Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu B E, Karandikar M, Berman K, et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways; regulation and physiological functions[J]. *Endocr Rev*, 2001, 22:153-183.
- [10] Blume-Jensen P, Hunter T. Oneogenic kinase signaling[J]. *Nature*, 2001, 411:355-365.
- [11] Huncharek M, Muscat J, Geschwind J F. K-ras oncogene mutation as a prognostic marker in non-small cell lung cancer; a combined analysis of 881 cases[J]. *Carcinogenesis*, 1999, 20:1507-1510.
- [12] Forbes S, Clements J, Dawson E, Bamford S, Webb T, Dogan A, et al. Cosmic 2005[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94:318-322.
- [13] Sasaki H, Endo K, Yukiue H, Kobayashi Y, Yano M, Fujii Y. Mutation of epidermal growth factor receptor gene in adenocarcinoma of the lung[J]. *Lung Cancer*, 2007, 55:129-130.
- [14] Nelson H H, Christiani D C, Mark E J, Wiencke J K, Wain J C, Kelsey K T. Implications and prognostic value of K-ras mutation for early-stage lung cancer in women[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91:2032-2038.
- [15] Ahrendt S A, Decker P A, Alawi E A, Zhu Yr Y R, Sanchez-Cespedes M, Yang S C, et al. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung [J]. *Cancer*, 2001, 92:1525-1530.
- [16] Porta M, Crous-Bou M, Wark P A, Vineis P, Real F X, Malats N, et al. Cigarette smoking and K-ras mutations in pancreas, lung and colorectal adenocarcinomas: etiopathogenic similarities, differences and paradoxes[J]. *Mutat Res*, 2009, 682(2-3):83-93.
- [17] Riely G J, Kris M G, Rosenbaum D, Marks J, Li A, Chitale D A, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14:5731-5734.
- [18] Finberg K E, Sequist L V, Joshi V A, Muzikansky A, Miller J M, Han M, et al. Mucinous differentiation correlates with absence of EGFR mutation and presence of KRAS mutation in lung adenocarcinomas with bronchioloalveolar features [J]. *J Mol Diagn*, 2007, 9:320-326.
- [19] The International Agency for Research on Cancer. Pathology and genetics: tumors of the lung, pleura, thymus and heart (IARC WHO Classification of Tumours) [M]. Lyon: IARC press, 2004:35.
- [20] Visscher D W, Ystrandji S, Tabaczka P, Kraut M, Sarkar F H. Clinicopathologic analysis of k-ras, p53, and ERBB-2 gene alterations in pulmonary adenocarcinoma [J]. *Diagn Mol Pathol*, 1997, 6:64-69.
- [21] Finberg K E, Sequist L V, Joshi V A, Muzikansky A, Miller J M, Han M, et al. Mucinous differentiation correlates with absence of EGFR mutation and presence of KRAS mutation in lung adenocarcinomas with bronchioloalveolar features [J]. *J Mol Diagn*, 2007, 9:320-326.
- [22] Maeshima A, Sakamoto M, Hirohashi S. Mixed mucinous-type and non-mucinous-type adenocarcinoma of the lung; immunohistochemical examination and K-ras gene mutation[J]. *Virchows Arch*, 2002, 440:598-603.
- [23] Takeda M, Okamoto I, Fujita Y, Arao T, Ito H, Fukuoka M, et al. De novo resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive patients with non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5:399-400.
- [24] Leone A, Ripabelli G, Sammarco M L, Grasso G M. Detection of *Cryptosporidium* spp. from human faeces by PCR-RFLP, cloning and sequencing[J]. *Parasitol Res*, 2009, 104:583-587.
- [25] Beau-Faller M, Legrain M, Voegeli A C, Guérin E, Lavaux T, Ruppert A M, et al. Detection of K-Ras mutations in tumour samples of patients with non-small cell lung cancer using PNA-mediated PCR clamping [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100:985-992.
- [26] Yokota T, Shibata N, Ura T, Takahari D, Shitara K, Muro K, et al. Cycleave polymerase chain reaction method is practically applicable for V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS)/V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF) genotyping in colorectal cancer[J]. *Transl Res*, 2010, 156:98-105.
- [27] Sartori G, Cavazza A, Sgambato A, Marchioni A, Barbieri F, Longo L, et al. EGFR and K-ras mutations along the spectrum of pulmonary epithelial tumors of the lung and elaboration of a combined clinicopathologic and molecular scoring system to predict clinical responsiveness to EGFR inhibitors [J]. *Am J Clin Pathol*, 2009, 131:478-489.
- [28] Lièvre A, Bachet J B, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26:374-379.
- [29] Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, Moiseyenko V, Zaluski J, Folprecht G, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab; the CRYSTAL experience [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: May 20 suppl; abstr 2.
- [30] Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann J T, De Braud F G, Volovtat C, Nippgen J, et al. KRAS status and efficacy of first-line treatments of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab; the OPUS experience[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: May 20 suppl; abstr 4000.

- [31] Eberhard D A, Johnson B E, Amler L C, Goddard A D, Heldens S L, Herbst R S, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 5900-5909.
- [32] Olsen C C, Schefter T E, Chen H, Kane M, Leong S, McCarter M D, et al. Results of a phase I trial of 12 patients with locally advanced pancreatic carcinoma combining gefitinib, paclitaxel, and 3-dimensional conformal radiation; report of toxicity and evaluation of circulating K-ras as a potential biomarker of response to therapy [J]. *Am J Clin Oncol*, 2009, 32: 115-121.
- [33] Chang Y S, Yeh K T, Chang T J, Chai C, Lu H C, Hsu N C, et al. Fast simultaneous detection of K-RAS mutations in colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 179.
- [34] Winder T, Scheithauer W, Lang A. K-ras mutation and cetuximab in colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 834-835.
- [35] Mascaux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer; a systematic review of the literature with meta-analysis [J]. *Br J Cancer*, 2005, 92: 131-139.
- [36] Tsao M S, Aviel-Ronen S, Ding K, Lau D, Liu N, Sakurada A, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 5240-5247.
- [37] Kloog Y, Cox A D. RAS inhibitors; potential for cancer therapeutics [J]. *Mol Med Today*, 2000, 6: 398-402.
- [38] Khosravi-Far R, Cox A D, Kato K, Der C J. Protein prenylation; key to ras function and cancer intervention [J]? *Cell Growth Diff*, 1992, 3: 461-469.
- [39] Sun J, Qian Y, Hamilton A D, Sebt S M. Both farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase I inhibitors are required for inhibition of oncogenic K-Ras prenylation but each alone is sufficient to suppress human tumor growth in nude mouse xenografts [J]. *Oncogene*, 1998, 16: 1467-1473.
- [40] Crul M, de Klerk G J, Swart M, van't Veer L J, de Jong D, Boerrigter L, et al. Phase I clinical and pharmacologic study of chronic oral administration of the farnesyl protein transferase inhibitor R115777 in advanced cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 2726-2735.
- [41] Cohen S J, Ho L, Ranganathan S, Abbruzzese J L, Alpaugh R K, Beard M, et al. Phase II and pharmacodynamic study of the farnesyltransferase inhibitor R115777 as initial therapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 1301-1306.
- [42] Morgan M A, Ganser A, Reuter C W. Targeting the RAS signaling pathway in malignant hematologic diseases [J]. *Curr Drug Targets*, 2007, 8: 217-235.
- [43] Brunner T B, Cengel K A, Hahn S M, Wu J, Fraker D L, McKenna W G, et al. Pancreatic cancer cell radiation survival and prenyltransferase inhibition; the role of K-Ras [J]. *Cancer Res*, 2005, 65: 8433-8441.

[本文编辑] 商素芳

· 消 息 ·

《军医大学学报(英文版)》征稿、征订启事

《军医大学学报(英文版)》(*Journal of Medical Colleges of PLA*)是由第二、三、四军医大学及南方医科大学(原第一军医大学)共同主办、国内外公开发行(CN 31-1002/R, ISSN 1000-1948)的高级医药学综合性英文学术刊物,1986年6月创刊。本刊主要报道基础、临床、预防、军事医学、药学和医学等领域的最新科研成果、新理论、新技术和新方法。辟有专家论坛、基础研究、临床研究、经验交流、短篇报道、个案报告等栏目。

本刊为中国英文版科技论文统计源期刊,并被纳入中国期刊网、万方数据库和中文科技期刊数据库等国内所有重要检索系统,已被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(VINITI Abstract Journal)和波兰《哥白尼索引》(IC)等国际知名检索系统收录,期刊全文已进入爱思唯尔(Elsevier)科技出版集团所属的 ScienceDirect 全文数据库(<http://www.elsevier.com/locate/jmcpla>)。

为了弘扬科研创新精神,推动医学事业发展,促进海内外学术交流,本刊面向全国和海外作者征稿。

来稿要求:来稿请附中文的文题、作者姓名、单位名称及较详细的中文摘要和3~8个关键词,参考文献放在文末。来稿务必写清个人通讯地址及联系电话,编辑部在接到稿件30日内通知作者稿件是否被采用。

刊发周期:由全国相关学科领域的知名专家和权威人士进行审稿,对审稿通过的论文2~6个月内安排刊出。国家、省部级基金资助和重点攻关项目稿件优先发表。

本刊为双月刊,A4开本,80g铜版纸彩色印刷,每期定价15元,全年90元。可在当地邮局订阅(邮发代号4-725),漏订者可来函本刊编辑部办理邮购。

地 址:上海市翔殷路800号《军医大学学报(英文版)》编辑部,邮编:200433

联系人:徐 佳

电 话:021-81870788 转 818 分机

E-mail: jydxxb@yahoo.com.cn