

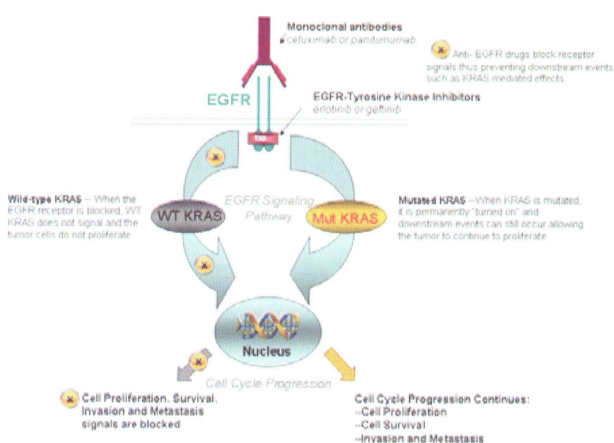
K-ras 基因——相关靶向药物：吉非替尼、厄洛替尼、西妥昔单抗、尼妥珠单抗、帕尼单抗等

RAS 基因是人体肿瘤中常见的致癌基因，RAS 基因家族与人类肿瘤相关的基因由 K-ras、H-ras 和 N-ras 组成，其中，K-ras(v-Ki-ras2 鼠 Kirsten 肉瘤病毒致癌基因同源物)突变率最高，为 17-25%；同时 K-ras 基因也是所有肿瘤中突变频率最高的致癌基因，约为 10-20%的肿瘤与 K-ras 的异常激活有关。K-ras 正常时能控制细胞生长的路径；发生异常时，则导致细胞持续生长并阻止细胞凋亡，进而导致癌变的发生。

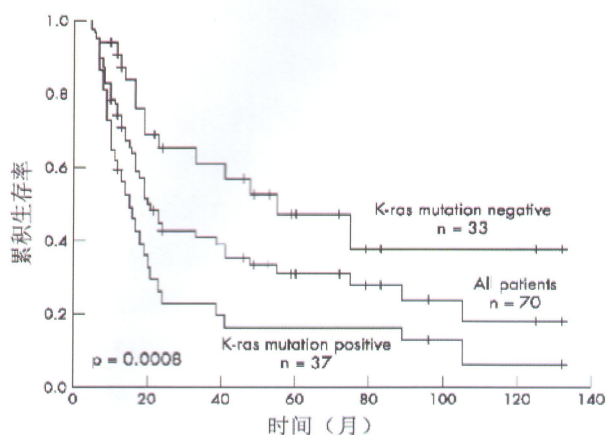
K-ras 蛋白也是 EGFR 信号传导通路中下游的关键调节因子，K-ras 基因发生突变后导致自身总是处于活化状态，因而不受 EGFR 上游信号影响，这种状态下使用 EGFR 靶向药物则治疗无效。K-ras 基因致癌性突变的最常见的方式是 N 端第 12、13 和 61 密码子发生点突变，其中又以第 12 密码子突变最常见。

2004 年 FDA 批准了西妥昔单抗用于晚期转移性结直肠癌治疗，然而进一步研究发现，K-ras 基因的突变使结直肠癌患者对西妥昔单抗的治疗产生耐药性；此外，K-ras 基因突变状态与非小细胞肺癌对吉非替尼、厄洛替尼等靶向治疗药物的原发性耐药有关，也是肺癌患者生存的预后指标之一。因此检测 K-ras 基因的突变可作为 EGFR 靶向治疗耐药性产生的重要预测指标，临床对 K-ras 基因测序有助于确定患者是否接受 TKI 治疗。

美国国家综合癌症网(NCCN) 2011 年版临床指南中明确指出：K-ras 基因突变是 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂疗效的预测指标，肿瘤患者在接受 EGFR 靶向药物治疗前必须进行 K-ras 基因突变检测。



K-ras 体内作用机理示意图



如图，一项 K-ras 对人类癌症影响的研究结果显示：K-ras 基因的突变(K-ras mutation positive)可产生严重的耐药性，预后差。

参考文献

1. Chen MH, Lin KJ, Yang WL, et al. Cancer. 2012 Jul 18.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for NSCLC. V2.2010.
3. Loupakis F et al. British J Cancer. 2009;101:715-21.
4. Lièvre A et al. J. Clin. Oncol. 2008;26:374-9.
5. Amado RG et al. J. Clin. Oncol. 2008; 26:1626-34