

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.01.017

· 临床研究 ·

子宫内膜癌中 EGFR 蛋白的表达及 EGFR 基因突变

张雷英^{1,2}, 傅芬²(1. 赣南医学院第一附属医院妇产科, 江西赣州 341000; 2. 南昌大学第二附属医院妇产科, 江西南昌 330006)

[摘要] **目的:**研究表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在子宫内膜癌组织中的表达及其基因突变情况。**方法:**取江西省肿瘤医院及南昌大学第二附属医院2007年1月至2011年4月期间的子宫内膜石蜡包埋组织104例,其中子宫内膜癌组织56例、非典型增生子宫内膜组织18例、正常子宫内膜组织30例,利用免疫组化检测上述各组织中EGFR蛋白的表达,PCR法扩增子宫内膜癌或正常子宫内膜组织EGFR基因外显子19、21序列并测序检测其突变情况。**结果:**子宫内膜癌组织中EGFR的阳性表达率高于正常子宫内膜[73.2% (41/56) vs 30.0% (9/30), $P < 0.01$]及非典型增生子宫内膜[73.2% (41/56) vs 44.4% (8/18), $P < 0.05$]。进一步分析表明:G3级子宫内膜癌中EGFR的阳性表达率明显高于G1级[81.8% (9/11) vs 66.7% (12/18), $P < 0.01$]及G2级[81.8% (9/11) vs 74.1% (20/27), $P < 0.05$],在肌层浸润 $>1/2$ 组中的阳性表达率也明显高于肌层浸润 $\leq 1/2$ 组[86.8% (33/38) vs 44.4% (8/18), $P < 0.01$]。但EGFR的表达与子宫内膜癌的FIGO分期、有淋巴结转移无明显相关性。发现1例子宫内膜癌组织中,EGFR基因外显子19有G2281A突变,而外显子21无突变。**结论:**EGFR的阳性表达率与子宫内膜癌的组织学分级及肌层浸润深度有关,子宫内膜癌组中存在EGFR外显子19的G2281A点突变。

[关键词] 子宫内膜癌;表皮生长因子受体;基因突变

[中图分类号] R737.33;R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)01-0099-06

EGFR protein expression and EGFR gene mutation in endometrial carcinoma

Zhang Leiying^{1,2}, Fu Fen²(1. Department of Gynecology and Obstetrics, First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou 341000, Jiangxi, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China)

[Abstract] **Objective:** To study the expression and gene mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR) in endometrial carcinoma tissues. **Methods:** One hundred and four paraffin-embedded endometrial tissues were obtained from Tumor Hospital of Jiangxi Province and the Second Affiliated Hospital of Nanchang University from January 2007 to April 2011, including 56 endometrial carcinoma tissues, 18 endometrial atypical hyperplasia tissues, and 30 normal endometrial tissues. Immunohistochemistry was used to detect the expression of EGFR protein in the above tissues. Exon 19 and exon 21 of EGFR gene in endometrial carcinoma or normal endometrial tissues were amplified by PCR assay, and the mutations were detected by sequencing. **Results:** The positive expression rate of EGFR in the endometrial carcinoma tissues was higher than that in the normal endometrial tissues (73.2% [41/56] vs 30.0% [9/30], $P < 0.01$) and that in atypical hyperplasia tissues (73.2% [41/56] vs 44.4% [8/18], $P < 0.05$). Further analysis indicated that, the positive expression rate of EGFR in the G3 endometrial carcinoma tissues was significantly higher than that in G1 (81.8% [9/11] vs 66.7% [12/18], $P < 0.01$) and G2 tissues (81.8% [9/11] vs 74.1% [20/27], $P < 0.05$), and the positive expression rate of EGFR in the $>1/2$ myometrial invasion group was higher than that in the $\leq 1/2$ myometrial invasion group (86.8% [33/38] vs 44.4% [8/18], $P < 0.01$). However, the expression of EGFR had no correlation with the FIGO stage and the lymph node metastasis of endometrial carcinoma. One endometrial carcinoma case showed the mutation of exon 19 (G2281A) in EGFR gene, whereas, no mutation was found in exon 21. **Conclusion:** The positive expression rate of EGFR in endometrial carcinoma is correlated with the histological grade and the infiltration depth of mus-

[作者简介] 张雷英(1986-),女,江西省九江市人,硕士,住院医师,主要从事妇产科基础与临床方面的研究。E-mail:zly86123@163.com

[通信作者] 傅芬(Fu Fen, corresponding author),E-mail:fu_fen@163.com

cular layer, and some endometrial carcinoma tissues show the mutation of exon 19 (G2281A) in *EGFR* gene.

[**Key words**] endometrial carcinoma; epidermal growth factor receptor; gene mutation

[Chin J Cancer Biother, 2013, 20(1): 99-104]

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)近年来在世界范围内的发病率呈明显上升趋势, 严重威胁着妇女的健康和生命。尽管目前针对子宫内膜癌的治疗技术不断发展, 但对晚期和复发子宫内膜癌的治疗仍是治疗难点。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种具有酪氨酸激酶活性的穿膜蛋白, 其介导的信号转导通路参与多种肿瘤的发生、发展。研究^[1]表明, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)不仅具有抗肿瘤活性, 还能增强表皮生长因子受体阳性表达肿瘤细胞对放疗的敏感性。此外, 研究^[2]表明, 对 EGFR-TKI 治疗敏感的非小细胞肺癌中 *EGFR* 基因呈现高突变率, 表明 EGFR-TKI 治疗的敏感性可能与 *EGFR* 基因突变密切相关。EGFR-TKI 同样对子宫内膜癌具有抗肿瘤效应, 其通过抑制雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的表达促进肿瘤细胞的凋亡^[3]。研究^[4-5]表明, 在子宫浆液性癌中存在 EGFR 蛋白的高表达, EGFR-TKI 可以通过影响 PI3K-AKT-mTOR 通路进行靶向治疗, 表明 EGFR 与子宫内膜癌的发生、发展及治疗具有密切关系。TKI 的 II 期临床试验^[6]显示 EGFR 有明显的抗癌作用, 且无明显的毒性作用, 但其有效性机制与 *EGFR* 突变是否有关至今仍不十分清楚。因此, 本研究利用免疫组化及基因测序的方法检测子宫内膜癌组织中 EGFR 蛋白的表达及 *EGFR* 基因 19、21 号外显子突变的情况, 以探讨 EGFR 在子宫内膜癌发生、发展中的作用及临床意义。

1 材料与方法

1.1 临床资料

取江西省肿瘤医院及南昌大学第二附属医院 2007 年 1 月至 2011 年 4 月期间子宫内膜石蜡包埋组织 104 例, 其中子宫内膜癌 56 例、非典型增生子宫内膜 18 例, 正常子宫内膜 30 例。其中子宫内膜癌患者年龄 44 ~ 70 岁, 中位年龄 55 岁, 常规病理切片证实肿瘤组织占蜡块的比例 ≥ 50%。根据 2000 年 FIGO 制定的手术病理分期标准进行分期, 其中 I 期 27 例, II 期 19 例, III 期 10 例; 根据 1998 年 FIGO 制组织内膜样

癌组织学分级法分类, 其中 G1 级 18 例, G2 级 27 例, G3 级 11 例; 肌层浸润 ≤ 1/2 者 18 例, 肌层浸润 > 1/2 者 38 例; 有淋巴转移者 10 例, 无淋巴转移者 46 例。非典型增生子宫内膜患者年龄在 40 ~ 52 岁之间, 中位年龄 46.5 岁; 正常子宫内膜患者年龄在 40 ~ 48 岁之间, 中位年龄为 43.3 岁。所有患者术前均未进行化疗、放疗等治疗。取上述 56 例肿瘤蜡块组织及 19 例子宫内膜癌病人的新鲜手术标本为实验组, 以因阴道流血诊刮的正常子宫内膜新鲜组织 30 例为对照组, 进行基因测序。所有标本均征得患者或家属同意, 并签署知情同意书。

1.2 主要试剂

鼠抗人 EGFR 单克隆抗体试剂购自中国福州迈新生物技术开发有限公司, S-P 免疫组织化学染色试剂盒购于中山生物技术开发有限公司, DAB 显色试剂购自北京中山生物技术开发有限公司, DNA Marker、DNA 产物纯化试剂盒、PCR 试剂盒购自上海生工生物工程有限公司, Big-Dye 测序试剂盒购自 AB 公司。离心柱型(超薄)试剂盒购自北京天根生化科技有限公司。

1.3 免疫组化法检测子宫内膜癌组织 EGFR 蛋白的表达

将组织切成厚为 4 μm 的切片, 60 °C 烤箱过夜; 常规使用二甲苯脱蜡, 梯度酒精脱水, 蒸馏水冲洗; PBS 液冲洗 3 次, 每次 3 min; 加 3% 过氧化氢室温孵育 10 min, PBS 洗涤后滴加 100 μl 胰蛋白酶工作液, 37 °C 孵育 20 min; PBS 洗涤后滴加 50 μl EGFR 抗体 (1:150) 工作液, 4 °C 过夜孵育; PBS 洗涤后滴加 100 μl DAB 显色液, 显微观察 5 min, 棕色或红色为阳性。蒸馏水冲洗, 苏木精复染 1 min, 蒸馏水冲洗后, 中性树胶封片, 荧光显微镜下观察。

EGFR 蛋白定位于胞膜和胞质, 出现棕黄色或棕褐色颗粒即为阳性, 根据染色细胞百分率及染色强度二者乘积作最后评分。具体如下: 镜下随机选择 10 个高倍视野, 分别计数 100 个细胞, 计算阳性表达百分比。无着色细胞为 0 分, 着色细胞数 ≤ 10% 为 1 分, 10% < 着色细胞数 ≤ 50% 为 2 分, 50% < 着色细胞数 ≤ 75% 为 3 分, 着色细胞数 > 75% 为 4 分。染色强度: 无着色为 0 分, 淡黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分。0 ~ 3 分为(-), 4 ~ 5 分为(+), 6 ~ 7 分为(++), 大于 8 分为(+++),

其中(+)及以上的为阳性表达,5分及以下的为低表达,6分及以上的为高表达。

1.4 PCR法扩增子宫内膜癌组织中EGFR外显子19、21序列

采用酚氯仿法抽提基因组DNA,磁珠纯化后进行2%琼脂糖凝胶电泳,紫外光显影,确定DNA质量。采用Web Primer软件设计针对EGFR基因第19和21外显子的引物,19外显子上游引物:5'-ACGCAGCATCATTAATCTG-3',下游引物:5'-TGTCAAGAACTAGTGCTGGG-3';21外显子上游引物:5'-GTCCAGTAAGTTCAAGCCCAG-3',下游引物:5'-CTGTTCCCAAAGCAGCTCTG-3',以上引物由上海生工生物工程有限公司定制合成。PCR反应体系为25 μ l,其中新鲜及腊块组织基因组DNA分别为1 μ l、3 μ l;PCR反应条件为:95 $^{\circ}$ C热启动11 min,94 $^{\circ}$ C变性1 min,56 $^{\circ}$ C(外显子19)/60 $^{\circ}$ C(外显子21)退火45 s,72 $^{\circ}$ C延伸1 min,35个循环;72 $^{\circ}$ C延伸10 min。扩增产物利用琼脂糖凝胶电泳进行检测,并对扩增后的产物进行纯化。

1.5 子宫内膜癌组织中EGFR外显子19、21 PCR产物测序

将EGFR外显子19、21 PCR产物进行热循环,主要反应体系为PCR产物5 μ l、测序引物2 μ l、染料(BIGDYE)2 μ l、ddH₂O 1 μ l;热循环程序:95 $^{\circ}$ C预变性3 min,95 $^{\circ}$ C变性10 s,50 $^{\circ}$ C退火10 s,60 $^{\circ}$ C延伸50 s,35个循环后4 $^{\circ}$ C保存。将热循环后的产物继续纯化,具体步骤如下:热循环结束后,取出384孔板,以180 \times g速度离心;每孔加入现配95%乙醇-乙酸铵30 μ l;封胶皮垫,涡旋振荡混匀,-20 $^{\circ}$ C避光静置10 min。4 $^{\circ}$ C、3 000 \times g离心30 min,取出384孔板,甩出孔中液体,倒扣在叠好的吸水纸上,每孔加入70%乙醇35 μ l,封膜;4 $^{\circ}$ C、3 000 \times g离心15 min;离心后,取出384孔板,甩出孔中液体,倒扣在叠好的吸水纸上,避光放置15~20 min;每孔加8 μ l甲酰胺,膜封口;4 $^{\circ}$ C、1 000 \times g离心1 min,将甲酰胺甩至管底,放置30~120 min;ABI3730XL自动测序仪上机测序,运用DNAStar及Sequence scanner软件对所测序列与GenBank公开发表的序列比对,查找有无基因突变。

1.6 统计学处理

采用SPSS13.0统计软件,运用 χ^2 检验或Fisher确切概率法统计分析,基因突变结果运用 χ^2 及Spearman相关分析检验进行分析。 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EGFR蛋白在子宫内膜癌组织中高表达

检测结果(图1)表明:EGFR蛋白在子宫内膜癌组织中的阳性表达率显著高于正常子宫内膜[73.2%(41/56) vs 30.0%(9/30), $P < 0.01$]及非典型增生子宫内膜[73.2%(41/56) vs 44.4%(8/18), $P < 0.05$]。结果提示,EGFR蛋白与子宫内膜癌密切相关。

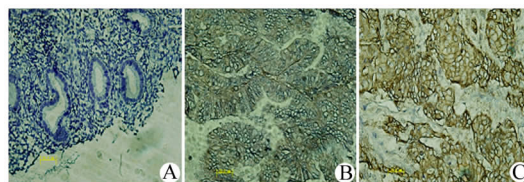


图1 子宫内膜癌组织中EGFR蛋白的表达($\times 400$)

Fig.1 Expression of EGFR protein in endometrial carcinoma tissues ($\times 400$)

A: Normal endometrial tissues; B: Atypical hyperplasia endometrium tissues; C: Endometrial carcinoma tissues

2.2 子宫内膜癌EGFR蛋白的表达与其病理分级密切相关

如表1所示,EGFR蛋白在子宫内膜癌中的表达与子宫内膜癌组织学分级及肌层浸润深度呈正相关,随着子宫内膜癌组织学分级的增加,EGFR蛋白的阳性表达率逐渐增高($P < 0.05$);同样,随着肌层浸润深度的加深,EGFR蛋白的阳性表达率逐渐增加($P < 0.01$)。表1同样表明,EGFR蛋白在子宫内膜癌中的表达与子宫内膜癌组织的FIGO分期及其是否具有无淋巴转移无明显关系($P > 0.05$)。

2.3 PCR法成功扩增出EGFR外显子19、21

本研究扩增的EGFR外显子19、21长度分别为650 bp、660 bp,将扩增后的产物利用琼脂糖凝胶电泳检测,结果(图2)表明本反应体系成功扩增出EGFR基因19、21外显子。

2.4 子宫内膜癌EGFR外显子19突变的检测

通过对EGFR基因第19、21外显子的测序,发现EGFR基因19外显子点突变1例(图3):19外显子共99个碱基,其中第97位碱基由G突变为A,即G2281A(2 281代表EGFR 28个外显子共3 633个碱基的第2 281个碱基由G突变为A)。免疫组化结果显示,该例患者组织中EGFR蛋白的表达为阳性(III)。其余子宫内膜癌组织中未见EGFR外显子19、21突变。

表 1 EGFR 蛋白表达与子宫内膜癌临床病理特征的关系

Tab. 1 Relationship between EGFR expression and clinicopathological parameters of endometrial carcinoma

| Index | N | Expression of EGFR (n) | | | | Positive expression rate (%) | P |
|------------------------------|----|--------------------------|----|----|-----|--------------------------------|-------|
| | | - | + | ++ | +++ | | |
| Grade of FIGO | | | | | | | |
| I | 27 | 10 | 8 | 4 | 5 | 17/27 (63.0) ^{* Δ} | 0.334 |
| II | 19 | 4 | 8 | 5 | 2 | 15/19 (79.0) ^Δ | 0.732 |
| III | 10 | 1 | 2 | 4 | 3 | 9/10 (90.0) | 0.705 |
| Grade of histological | | | | | | | |
| G1 | 18 | 6 | 7 | 4 | 1 | 12/18 (66.7) ^{▲ ▽} | 0.458 |
| G2 | 27 | 7 | 10 | 7 | 3 | 20/27 (74.1) [▽] | 0.037 |
| G3 | 11 | 2 | 1 | 2 | 6 | 9/11 (81.8) | 0.017 |
| Depth of myometrial invasion | | | | | | | |
| ≤1/2 | 18 | 10 | 5 | 2 | 1 | 8/18 (44.4) | 0.001 |
| >1/2 | 38 | 5 | 13 | 11 | 9 | 33/38 (86.8) | |
| Lymphatic metastasis | | | | | | | |
| No | 46 | 14 | 16 | 9 | 7 | 32/46 (69.6) | 0.055 |
| Yes | 10 | 1 | 2 | 4 | 3 | 9/10 (90.0) | |

* P < 0.05 vs grade of FIGO II, Δ P < 0.05 vs grade of FIGO III, ▲ P < 0.05 vs grade of histological G2, ▽ P < 0.05 vs grade of histological G3

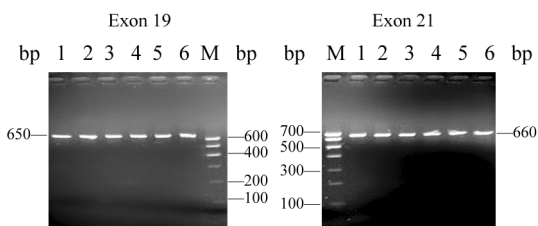


图 2 EGFR 第 19、21 外显子 PCR 扩增产物

Fig.2 PCR amplification product of EGFR exon 19 and 21

M: Marker; 1-6: PCR product

3 讨论

EGFR 是一种细胞膜表面的糖蛋白受体,属于 I 型穿膜的酪氨酸蛋白激酶受体,与人类表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER)2、HER3、HER4 同属于表皮生长因子受体家族^[7],由胞外区(配体结合区)、穿膜区及胞内区(酪氨酸激酶活化区)三部分组成^[8]。可与胞外区结合

的配体主要有表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子-α(transforming growth factor-α, TGF-α)、肝素结合性表皮生长因子(heparin-binding EGF, HB-EGF)、两性调节素(amphiregulin, AR)等^[9];而穿膜区对信号转导及激酶激活有推动作用;胞内区由可在特定条件下与 ATP 结合产生磷酸化的酪氨酸激酶结构域及羧基末端结构域组成^[10]。研究^[11-14]表明,EGFR 介导的信号转导通路参与多种肿瘤的发生发展。EGFR 高表达可以促进肿瘤细胞增殖、侵袭及转移,抑制肿瘤细胞凋亡。Ejskjaer 等^[15]发现 HER1、EGFR、HER2、HER4 及配体 TGF-α、HB-EGF 在子宫内膜癌组织中的表达显著高于正常子宫内膜组织。Livasy 等^[16]证实,在 82% 的子宫内膜癌组织中 EGFR 高表达,只有 18% 的子宫内膜癌组织 EGFR 低表达或者不表达。进一步跟踪调查^[16]表明,EGFR 高表达的子宫内膜癌患者的总生存期要远低于低表达或者不表达的患者,表明 EGFR 与子宫内膜癌的形成、发生及发展具有重要关系。

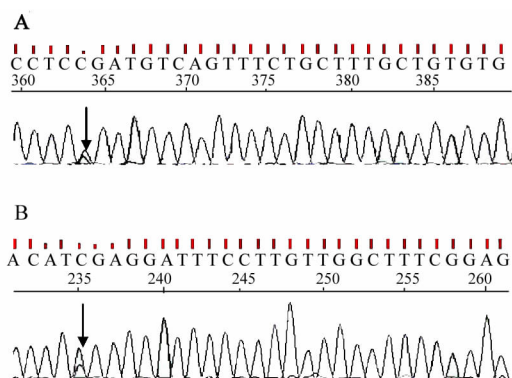


图3 某例子宫内膜癌患者 EGFR 外显子 19 点突变测序结果

Fig. 3 Sequence of EGFR exon 19 mutation in one endometrial carcinoma patient

A: Upstream; B: Downstream

本研究利用免疫组化法检测发现,EGFR 蛋白在子宫内膜癌组织中的表达高于正常子宫内膜及非典型增生子宫内膜。进一步分析表明,EGFR 蛋白的表达与子宫内膜癌组织学分级及肌层浸润深度有关,在子宫内膜癌的组织学分级中,恶性程度越高,EGFR 蛋白表达强度越高,且 EGFR 蛋白与肌层浸润相关。结果提示,EGFR 蛋白表达与子宫内膜癌发生、发展密切相关。

在针对 EGFR 的靶向治疗研究中,研究最多的是非小细胞肺癌^[17]。Paez 等^[2]的研究发现,肺腺癌患者 EGFR 基因平均突变率为 21%,其中美国白人为 2%~8%,而日本人突变率为 26%。酪氨酸激酶编码区基因突变率在亚裔、女性、非吸烟者或腺癌患者中较高,这与酪氨酸激酶抑制剂如吉非替尼等治疗敏感人群一致。研究^[14-18]显示,EGFR 基因突变主要位于 18~21 外显子,其中 90% 位于 19 号及 21 号外显子,突变类型有点突变、插入突变、缺失突变等。随着 EGFR 相关研究的深入,其在子宫内膜癌中也有少数研究,Albatir 等^[19]研究了子宫内膜癌细胞酪氨酸激酶编码区 18~22 位外显子 EGFR 基因序列发现,发现 EGFR 在某些野生型的子宫内膜癌细胞中存在少量突变,同时对吉非替尼治疗较为敏感。Takahashi 等^[20]同样对子宫内膜癌 HeLa 细胞株进行 EGFR 基因的 18~21 号外显子进行了测序,发现 EGFR 基因在 HeLa 细胞中未见突变。但 EGFR 拮抗剂西托昔单抗克隆抗体对子宫内膜癌的治疗有效,同时在子宫内膜癌小鼠模型中运用西托昔单抗克隆抗体治疗能够延长小鼠的生存期,表明 EGFR 拮抗剂对

子宫内膜癌的靶向治疗有效,因此进一步探讨在子宫内膜癌组织中是否存在 EGFR 基因的突变对其治疗具有重要的意义。Hayes 等^[4]人通过对 45 例子宫浆液性癌蜡块进行免疫组化染色发现 65% 的子宫浆液性癌有 EGFR 中强度表达,对其中的 35 例组织提取的 DNA 进行测序未发现 EGFR 基因 18~21 外显子突变。由于在非小细胞肺癌中 EGFR 基因突变主要存在亚裔人群、女性、非吸烟及腺癌患者中,因此上述研究未见突变可能与组织来源有关(均无亚裔人群组织)。

本研究通过对不同子宫内膜组织提取的 DNA 扩增纯化后,对 EGFR 第 19、21 外显子进行双向测序检测,发现在一例子宫内膜癌组织中存在突变,突变位于外显子 19 的第 97 位碱基(G2281A),导致其编码的氨基酸由原来的天冬氨酸变成天冬酰胺,即 D761N。EGFR 28 个外显子共 3 633 个碱基,编码产生 1 210 个氨基酸,其中最后 3 个是终止密码,761 对应的是 EGFR 外显子上第 2 281 个碱基至 2 283 个碱基即 GAT 密码子变成 AAT 密码子。同时该患者子宫内膜癌组织中 EGFR 蛋白的表达为阳性(卅),提示 EGFR 基因突变与其蛋白表达强度可能有关。同时本研究结果提示:在子宫内膜癌中,编码 EGFR 基因外显子 19 有 1 例突变(D761N),而外显子 19 存在于 EGFR 基因的酪氨酸激酶编码区内,因此 EGFR 基因突变使得酪氨酸激酶抑制剂在子宫内膜癌中的临床靶向药物治疗成为可能。

[参考文献]

- [1] Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy [J]. Drugs, 2000, 60 (Suppl 1): 15-23.
- [2] Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutation in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy [J]. Science, 2004, 304(5676): 1497-1500.
- [3] Li T, Yang Y, Li X, et al. EGFR- and AKT-mediated reduction in PTEN expression contributes to tyrosinase resistance and is reversed by mTOR inhibition in endometrial cancer cells [J]. Mol Cell Biochem, 2012, 361(1/2): 19-29.
- [4] Hayes MP, Douglas W, Ellenson LH. Molecular alterations of EGFR and PIK3CA in uterine serous carcinoma [J]. Gynecol Oncol, 2009, 113(3): 370-373.
- [5] Roovers RC, Laeremans T, Huang L, et al. Efficient inhibition of EGFR signaling and of tumour growth by antagonistic anti-EGFR nanobodies [J]. Cancer Immunol Immunother, 2007, 56(3): 303-317.
- [6] Leslie KK, Sill MW, Darcy KM, et al. Efficacy and safety of gefitinib and potential prognostic value of soluble EGFR, EGFR mutations, and tumor markers in a gynecologic oncology group phase

II trial of persistent or recurrent endometrial cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(Suppl 15): e16542.

[7] Franklin WA, Veve R, Hirsch FR, et al. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy [J]. Semin Oncol, 2002, 29(1): 3-14.

[8] Jorissen RN, Walker F, Poiot N, et al. Epidermal growth factor receptor: Mechanisms of activation and signaling [J]. Exp Cell Res, 2003, 284(1): 31-53.

[9] Prenzel N, Fischer OM, Streit S, et al. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification [J]. Endocr Relat Cancer, 2001, 8(1): 11-31.

[10] Dutta PR, Maity A. Cellular responses to EGFR inhibitors and their relevance to cancer therapy [J]. Cancer Lett, 2007, 254(2): 165-177.

[11] Ratushny V, Astsaturov I, Burtneess BA. et al. Targeting EGFR resistance networks in head and neck cancer [J]. Cell Signal, 2009, 21(8): 1255-1268.

[12] Roowers RC, Laeremans T, Huang L, et al. Efficient inhibition of EGFR signaling and of tumour growth by antagonistic anti-EGFR nanobodies [J]. Cancer Immunol Immunother, 2007, 56(3): 303-317.

[13] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib [J]. N Engl J Med, 2004, 350(21): 2129-2139.

[14] Waksal HW. Role of an anti-epidermal growth factor receptor in treating cancer [J]. Cancer Metastasis Rev, 1999, 18(4): 427-436.

[15] Ejskjaer K, Sørensen BS, Posen SS, et al. Expression of the epidermal growth factor system in endometrioid endometrial cancer [J]. Gynecol Oncol, 2007, 104(1): 158-167.

[16] Livasy CA, Reading FC, Moore DT, et al. EGFR expression and HER2/neu overexpression/amplification in endometrial carcinosarcoma [J]. Gynecol Oncol, 2006, 100(1): 101-106.

[17] Engelman JA, Jönne PA. Mechanisms of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(10): 2895-2899.

[18] Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y. Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2006, 11(3): 190-198.

[19] Albitar L, Pickett G, Morgan M, et al. EGFR isoforms and gene regulation in human endometrial cancer cells [J]. Mol Cancer, 2010, 9: 166-178.

[20] Takahashi K, Saga Y, Mizukami H, et al. Cetuximab inhibits growth peritoneal dissemination, and lymph node and lung metastasis of endometrial cancer, and prolongs host survival [J]. Int J Oncol, 2009, 35(4): 725-729.

[收稿日期] 2012 - 09 - 27 [修回日期] 2012 - 12 - 24

[本文编辑] 周玲琳

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国肿瘤生物治疗杂志》“转化医学”栏目征稿启事

转化医学(translational medicine)是近年国际医学领域出现的新热潮,是实验研究与临床研究双向转化(bench to bedside and bedside to bench)的研究体系,转化医学为基础研究和临床医疗之间架起了桥梁,从而把基础医学研究的最新成果快速、有效地转化为临床疾病诊治的药物、技术和手段,有力地推动医学科学的发展。

为了顺应转化医学的发展热潮,为我国广大肿瘤防治工作者提供有关“转化医学”信息传播和学术交流的平台,促进转化医学在肿瘤学领域的发展,本刊特开辟“转化医学”新栏目,并向广大肿瘤防治工作者征集“转化医学”相关稿件。

本刊“转化医学”栏目文稿内容包括以下几个方面:

- (1)宣传“转化医学”的观念、理论、研究体系、研究模式和方法、发展趋势等;
- (2)讨论我国肿瘤学领域深入开展“转化医学”研究的策略和措施;
- (3)介绍国外肿瘤学领域“转化医学”发展的新闻、成功案例和发展动向;
- (4)我国作者肿瘤学领域“转化医学”的研究成果和经验体会;
- (5)与“转化医学”有关的在肿瘤学领域有发表价值的其他文稿。

“转化医学”文稿的写作格式要求,如果是(4)类中的原创性研究成果文稿,格式同本刊论著(基础研究和临床研究);如果是(1)、(2)、(3)和(5)类的文稿,格式类似于本刊的综述,篇幅在 5 000 字以内,附中文摘要(报道式、非结构式),文内图表用中文表达,参考文献应精选最主要的 20 篇左右。文稿的文字力求简洁明了、通顺流畅、层次清楚、重点突出。如文稿有新颖性,可进入本刊快速发表通道,在 3 个月左右发表。

(本刊编辑部)