



河南省肿瘤医院医学伦理委员会

河南省肿瘤医院医学伦理委员会审查意见（论文发表）

伦理审查编号：2018126

题目/**title**:结直肠癌中 KRAS 基因突变对 RAS 信号通路相关蛋白表达以及患者预后的影响/Relationship between KRAS mutation status, expression of RAS pathway signaling molecules, and the clinicopathological features and prognosis of patients with colorectal cancer

第一作者/**First author**: 万相斌/ Xiangbin Wan

通讯作者/**Corresponding author**: 罗素霞/ Suxia Luo

拟投期刊/**Journal**

世界胃肠病学杂志 /World Journal of
Gastroenterology

影响因子（如有）

3.300

摘要：目的：本研究旨在探讨结直肠癌（CRC）组织中 KRAS 基因突变状态对 KRAS, BRAF, MEK 和 ERK 蛋白表达水平的影响，并分析它们与患者临床病理特征的关系。**方法：**使用 q-PCR 检测 196 名 CRC 患者的组织标本的 KRAS 基因状态，并使用免疫组织化学及 H-score 评分检测相应 CRC 组织中 KRAS, BRAF, MEK 和 ERK 蛋白表达水平。卡方检验，独立样本 t 检验分析 KRAS 基因突变状态对 KRAS, BRAF, MEK 和 ERK 蛋白表达水平的影响以及 KRAS, BRAF, MEK 和 ERK 蛋白与 CRC 患者临床病理学特征的关系，采用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验分析 KRAS, BRAF, MEK 和 ERK 蛋白与 CRC 患者 4 年无进展生存期（progression-free survival,PFS）和总生存期(overall survival,OS)的关系，通过 Cox 风险比例模型筛选影响 CRC 患者预后不良的高危因素。**结果：**在 196 例患者中，62 例 CRC 患者（32%）携带 KRAS 基因外显子 2 中密码子 12（53/62）或密码子 13（9/62）的突变。KRAS, BRAF, ERK 和 MEK 蛋白在 CRC 组织中的阳性率分别为 71.4%，78.8%，64.3%和 50.8%。KRAS 基因状态对 KRAS, BRAF, MEK 或 ERK 蛋白表达水平的影响无统计学差异。KRAS 和 ERK 的阳性表达与肿瘤分化差有关，KRAS 蛋白阳性表达与患者年龄相关，MEK 表达与远处转移显著相关（ $P < 0.05$ ）。KRAS 蛋白阳性表达的患者 4 年 OS 显著高于 KRAS 蛋白阴性表达的患者（ $P < 0.05$ ），而 BRAF, MEK 和 ERK 表达情况与 CRC 患者的预后没有影响。Cox 风险比例模型结果显示，只 KRAS 蛋白的阳性表达是肿瘤复发的危险因素（ $P < 0.05$ ）。**结论：**KRAS 基因状态对其信号通路下游蛋白表达水平没有影响，KRAS 蛋白阳性表达与肿瘤分化差，年龄较大和肿瘤复发风险相关。

/Abstract: Objectives: The aim of this study was to investigate the relationship between the *KRAS* gene mutation status and KRAS, BRAF, MEK, and ERK protein levels in colorectal cancer (CRC) tissue and to analyze their relationship to clinicopathological features and patient prognosis.**Methods:** CRC tissue specimens from 196 patients were analyzed for *KRAS* mutations using qPCR and for KRAS, BRAF, MEK, and ERK protein expression levels using immunohistochemistry of tumor microarrays. The relationships between these parameters and clinicopathological features, 4-year progression-free



河南省肿瘤医院医学伦理委员会

survival, and overall survival were analyzed by independent sample t-tests, Kaplan-Meier plots, and the log-rank test. Predictors of overall and disease-free survival were assessed using a Cox proportional hazards model. **Results:** Of the 196 patients, 62 (32%) carried mutations in codon 12 (53/62) or codon 13 (9/62) in exon 2 of the *KRAS* gene. *KRAS*, *BRAF*, *ERK*, and *MEK* protein expression was detected in 71.4%, 78.8%, 64.3%, and 50.8% of CRC tissues, respectively. There were no significant differences between *KRAS* mutation status and *KRAS*, *BRAF*, *MEK*, or *ERK* protein levels. Positive expression of *KRAS* and *ERK* was associated with poor tumor differentiation, and *KRAS* expression was additionally associated with age <56 years. *MEK* expression was significantly associated with distant metastasis ($P<0.05$). The 4-year progression-free, but not overall, survival rate was significantly higher in patients with *KRAS*-positive than *KRAS*-negative tumors ($P<0.05$), whereas *BRAF*, *MEK*, and *ERK* expression was unrelated to survival. Multivariate analysis showed that only expression of *KRAS* protein was a risk factor for tumor recurrence ($P<0.05$). No other clinicopathological factors correlated with *KRAS*, *BRAF*, *MEK*, or *ERK* expression.

Conclusions: The presence of *KRAS* gene mutations did not affect downstream protein expression or any clinicopathological features associated with CRC. *KRAS* protein was associated with poor tumor differentiation, older age, and a risk for tumor recurrence.

是否涉及人的生物医学信息: ☐是, ☐否 (如否, 跳过以下 1-4 部分)

1. 类型: ☒病历; ☒样本 (☒剩余; ☐按研究设计采集)

2. 研究设计: ☒回顾性; ☐前瞻性 (☒观察性; ☐实施干预)

3. 知情同意措施

本研究设计为非干预性研究, 因风险不大于最小风险, 因此向伦理委员会申请免除知情同意。

4. 患者隐私保护措施

涉及患者隐私信息保密, 并有相应的保护措施。公开发表研究结果时, 不会暴露患者疾病隐私及可能识别患者身份的信息。

承诺及审查申请

本项目组承诺在今后遵循《赫尔辛基宣言》、《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》等相关法律法规要求开展此类研究。

第一作者签字: 王相斌 通讯作者签字: 罗凤

伦理审查意见:

依据 WMA《赫尔辛基宣言》、国家卫生计生委《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》等相关法律法规要求, 经本伦理委员会审查, 同意以上研究在遵照伦理原则的前提下撰写论文发表。

河南省肿瘤医院医学伦理委员会