

结直肠癌组织 EGFR、BRAF 及 NRAS 基因突变检测 及临床意义分析

符青云¹, 欧阳小明², 郅程², 何凯宁¹

(1. 江门市五邑中医院病理科, 广东 江门 529000;

2. 广州医科大学附属第二医院病理科, 广东 广州 510260)

摘要:目的 分析结直肠癌(CRC)患者癌组织中表皮生长因子(EGFR)、致癌同源体 B1(BRAF)及神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物(NRAS)基因突变类型, 以及其与临床病理特征和预后生存的关系。方法 选择江门市五邑中医院 2017 年 1 月-2018 年 12 月确诊的 CRC 患者 321 例。采用实时荧光定量 PCR 法检测 CRC 患者组织中 EGFR、BRAF 和 NRAS 基因突变情况, 分析 CRC 患者组织中 EGFR、BRAF 和 NRAS 基因突变情况; 分别比较不同性别、年龄、肿瘤部位、分化程度、淋巴结转移、病理分期 3 种基因突变类型、突变率; Pearson 相关性分析 CRC 中 EGFR、BRAF 和 NRAS 表达的关系, Kaplan-Meier 分析 3 个基因突变对总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)的影响。结果 CRC 组织 EGFR 突变率为 45.79%, BRAF 突变率为 7.79%, NRAS 突变率为 2.18%; EGFR 基因突变发生率与性别、分化程度、淋巴结转移、TNM 分期有关($P<0.05$); BRAF 基因突变发生率与年龄、淋巴结转移有关($P<0.05$); NRAS 基因突变发生率与年龄、性别、肿瘤部位、分化程度及 TNM 分期均无关($P>0.05$); EGFR、BRAF 和 NRAS 在 CRC 中突变两两之间呈正相关($r=0.468, 0.457, 0.357, P<0.05$); EGFR 和 BRAF 野生型患者 OS 和 PFS 高于突变型患者($P<0.05$), 而 NRAS 野生型和突变型患者 OS 和 PFS 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 CRC 中 EGFR 突变率最高, BRAF 突变率次之, NRAS 突变率最低, 检测 EGFR、BRAF 和 NRAS 基因突变情况可在一定程度上判断 CRC 的发展进程。

关键词: 结直肠癌; EGFR; BRAF; NRAS; 基因突变

中图分类号: R735.3; Q811.4

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.13.018

文章编号: 1006-1959(2022)13-0083-06

Detection and Clinical Significance of EGFR, BRAF and NRAS Gene Mutations in Colorectal Cancer

FU Qing-yun¹, OUYANG Xiao-ming², ZHI Cheng², HE Kai-ning¹

(1. Department of Pathology, Wuyi Traditional Chinese Medicine Hospital, Jiangmen 529000, Guangdong, China;

2. Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, Guangdong, China)

Abstract: Objective To analyze the mutation of EGFR, BRAF and neuroblastoma NRAS genes in colorectal cancer tissues and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis of patients with colorectal cancer. **Methods** A total of 321 patients with CRC in Wuyi Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiangmen from January 2017 to December 2018 were selected. The mutations of EGFR, BRAF and NRAS genes in CRC patients were detected by real-time fluorescence quantitative PCR, and the mutations of EGFR, BRAF and NRAS genes in CRC patients were analyzed. Three kinds of gene mutation types and mutation rates of gender, age, tumor location, differentiation degree, lymph node metastasis and pathological stage were compared; Pearson correlation was used to analyze the relationship between the expressions of EGFR, BRAF and NRAS in CRC, and Kaplan-Meier was used to analyze the effects of three gene mutations on total survival (OS) and progression-free survival (PFS). **Results** EGFR mutation rate in CRC was 45.79%, BRAF mutation rate was 7.79%, and NRAS mutation rate was 2.18%. The incidence of EGFR gene mutation was related to gender, differentiation, lymph node metastasis and TNM stage ($P<0.05$); the incidence of BRAF gene mutation was related to age and lymph node metastasis ($P<0.05$); the incidence of NRAS gene mutation was not correlated with age, gender, tumor location, differentiation degree and TNM stage ($P>0.05$). EGFR, BRAF and NRAS mutations were positively correlated in CRC ($r=0.468, 0.457, 0.357, P<0.05$). OS and PFS in EGFR and BRAF wild-type patients were higher than those in mutant patients ($P<0.05$), there was no significant difference in OS and PFS between NRAS wild-type and mutant patients ($P>0.05$). **Conclusion** In CRC, EGFR mutation rate is the highest, followed by BRAF mutation rate, and NRAS mutation rate is the lowest. Detection of EGFR, BRAF and NRAS gene mutation can judge the development process of CRC to a certain extent.

Key words: Colorectal cancer; EGFR; BRAF; NRAS; Gene mutation

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统最常见的肿瘤之一, 我国结直肠癌的发病率、死亡率在全部恶性肿瘤中均位居第 5 位^[1], 是威胁国民

健康的重大公共卫生问题。目前对于 CRC 的治疗已进入了靶向治疗时代, 近年来应用基因检测的方法在 CRC 患者实施靶向治疗的过程中检测相关基

基金项目: 江门市卫生领域科技计划项目(编号: 2019C009)

作者简介: 符青云(1974.8-), 男, 海南文昌人, 本科, 副主任医师, 主要从事临床病理诊断工作及肿瘤诊断研究

因的突变,在判断CRC预后及指导基因靶向治疗中起到关键的作用^[2,3]。表皮生长因子受体(EGFR)是靶向治疗药物作用主要靶点之一,ErbB受体家族的成员,也是一种I型跨膜酪氨酸激酶生长因子受体,大小为170 ku的跨膜糖蛋白,广泛存在于不同肿瘤表面,在许多恶性肿瘤的增殖、分化、转移中发挥重要作用^[4,5]。有研究表明^[6],淋巴结转移及胸膜转移与表皮生长因子受体突变状态的存在一定联系。致癌同源体B1(carcinogenic homolog B1,BRAF)基因和神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物(neuroblastoma RAS viral oncogene homolog,NRAS)基因同属RAF家族中的一种原癌基因,已发现其在多种肿瘤中存在突变^[7]。致癌同源体B1突变导致丝裂原活化蛋白激酶信号通路持续激活,引起细胞生长增殖和侵袭转移,从而影响肿瘤的发展进程^[8],而神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物基因突变的报道相对较少。既往研究表明^[9],致癌同源体B1基因和神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物基因突变与CRC患者的淋巴结转移和临床分期相关。本研究分析了CRC组织中表皮生长因子受体、致癌同源体B1及神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物基因突变类型及其与临床病理指标的关系,旨在为临床实施个体化靶向治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年1月–2018年12月江门市五邑中医院病理科确诊的321例CRC患者的临床资料。其中男125例,女196例;年龄40~80岁,平均年龄(58.91±10.27)岁;年龄>60岁148例,≤60岁173例。肿瘤部位:结肠168例,肿瘤直肠153例;病理组织学分级:低分化113例,中/高分化208例;检出淋巴结转移196例,未检出淋巴结转移125例;TNM分期:I+II期102例,III+IV期219例。患者及家属对本次研究均知情同意,并签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 所有患者均经过病理组织学检查,诊断为CRC,且未接受放化疗或免疫治疗等。

1.2.2 排除标准 合并溃疡性结肠炎、肠道感染性疾病等;合并其他恶性肿瘤病史;合并严重的肝肾等脏器功能障碍。

1.3 试剂 石蜡包埋组织样本DNA分离试剂盒(DP331)购自北京天根生化科技有限公司;人类表皮生长因子受体、致癌同源体B1和神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物基因突变检测试剂盒购自北京雅康博生物科技有限公司;核酸蛋白质浓度测

量仪B-500购自上海创萌生物科技有限公司,Mx3000P实时荧光定量PCR仪购自美国BIO-RAD公司。

1.4 提取DNA 选取5~10张4 μm厚癌组织常规石蜡切片,利用二甲苯脱蜡,加入裂解液,离心取上清液,使用TIANGEN石蜡包埋组织样本DNA分离试剂盒进行DNA提取,具体步骤严格遵照试剂盒说明书进行。用核酸蛋白质浓度测量仪测定所提DNA的浓度。调整最适质量浓度为20 μg/L,OD₂₆₀/OD₂₈₀值1.8~2.0。

1.5 实时荧光定量PCR检测基因突变 以调整合适浓度的DNA为模板,使用人类表皮生长因子受体、致癌同源体B1和神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物基因突变检测试剂盒,在实时荧光定量PCR仪中进行扩增,检测表皮生长因子受体基因第18、19、20、21外显子、致癌同源体B1基因15号外显子、神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物基因第2和第3外显子的热点突变,记录各样本表皮生长因子受体、致癌同源体B1、神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物3个基因突变情况。具体步骤严格遵照试剂盒说明书进行。

1.6 随访 所有患者治疗出院后均进行随访,随访时间自病理活检日期起开始经门诊复查、电话随访及家访,治疗后1年内每3个月经门诊复查1次,2年内半年复查1次,以后至少每年复查1次,随访截止2021年6月。至随访截止日记录患者期间生存时间及随访时状态(存活、死亡、失访或其他)等。

1.7 观察指标 分析CRC患者组织中表皮生长因子受体、致癌同源体B1和神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物基因突变情况;比较不同性别、年龄、肿瘤部位、分化程度、淋巴结转移、病理分期3种基因突变类型、突变率;Pearson相关性分析CRC中表皮生长因子受体、致癌同源体B1和神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物表达的关系,Kaplan-Meier分析3个基因突变对总生存期(overall survival,OS)和无进展生存期(progression-free survival,PFS)的影响。

1.8 统计学方法 本研究采用SPSS 20.0统计软件进行处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料采用[n(%)]表示,表皮生长因子受体、致癌同源体B1和神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物基因突变率在不同年龄段、性别、肿瘤部位、分化程度、淋巴结转移、病理分期的比较采用 χ^2 检验。通过Kaplan-Meier方法绘制患者的生存曲线,组间差异采用Log-rank检验评估。表皮生长因子受体、致癌同源

体 B1 和神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物基因之间的相关性采用 Pearson 分析。当 $P<0.05$ 时表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRC 患者组织中 EGFR、BRAF 和 NRAS 基因突变情况 321 例 CRC 患者中共检出阳性突变 179 例,占总数的 55.76%。总突变率由高至低依次为表皮生长因子受体、致癌同源体 B1、神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物。表皮生长因子受体中 L858R 突变频率最高,致癌同源体 1 中 V600E 突变频率最高,神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物中

G13R 突变频率最高,各突变类型的突变率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 EGFR、BRAF 和 NRAS 基因突变与临床特征之间的关系 在 321 例 CRC 患者中,表皮生长因子受体基因突变发生率与性别、分化程度、淋巴结转移、TNM 分期有关 ($P<0.05$),而与年龄、肿瘤部位无关 ($P>0.05$);致癌同源体 1 基因突变发生率与年龄、淋巴结转移有关($P<0.05$),而与性别、肿瘤部位、分化程度及 TNM 分期无关($P<0.05$);神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物基因突变发生率与年龄、性别、肿瘤部位、分化程度及 TNM 分期均无关($P>0.05$),见表 2。

表 1 EGFR、BRAF 和 NRAS 常见基因突变类型分析[n(%)]

基因	突变类型	突变率	各基因总突变率
EGFR	L858R	133(41.43)	147(45.79)
	L861Q	5(1.56)	
	G719X	9(2.80)	
BRAF	V600E	13(4.05)	25(7.79)
	V600K	3(0.93)	
	V600D2	2(0.62)	
	V600R	7(2.18)	
NRAS	G12D	1(0.31)	7(2.18)
	G13R	3(0.93)	
	G12C	1(0.31)	
	Q61R	2(0.62)	

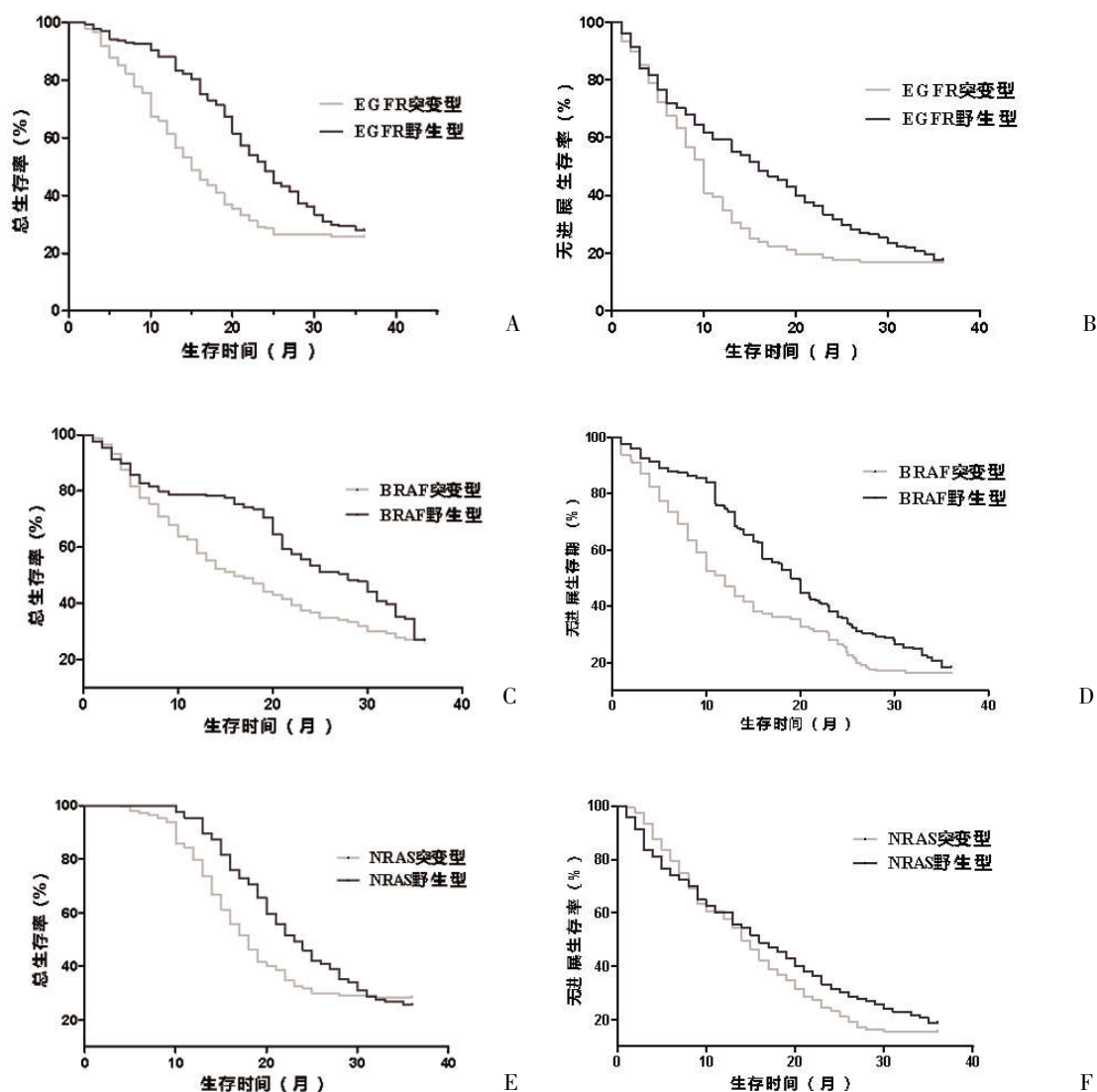
表 2 EGFR、BRAF 和 NRAS 基因突变与临床特征之间的关系[n(%)]

临床病理特征	n	EGFR			BRAF			NRAS		
		突变率	χ^2	P	突变率	χ^2	P	突变率	χ^2	P
性别										
男	125	66(52.80)	4.048	0.044	6(4.80)	2.545	0.111	1(0.80)	1.829	0.176
女	196	81(41.33)			19(9.69)			6(3.06)		
年龄(岁)										
>60	148	65(43.92)	0.389	0.533	7(4.73)	4.580	0.032	2(1.35)	0.885	0.347
≤60	173	82(47.40)			18(10.40)			5(2.89)		
肿瘤部位										
结肠	168	68(40.48)	4.016	0.045	10(5.95)	1.654	0.198	3(1.79)	0.258	0.612
直肠	153	79(51.63)			15(9.80)			4(2.61)		
分化程度										
低分化	113	43(38.05)	4.210	0.040	6(5.31)	1.492	0.222	2(1.77)	0.138	0.710
中/高分化	208	104(50.00)			19(9.13)			5(2.40)		
淋巴结转移										
有	196	99(50.51)	4.509	0.034	8(4.08)	9.629	0.002	6(3.06)	1.829	0.176
无	125	48(38.40)			17(13.60)			1(0.80)		
TNM 分期										
I+II	102	35(34.31)	7.939	0.005	4(3.92)	3.112	0.078	2(1.96)	0.034	0.854
III+IV	219	112(51.14)			21(9.59)			5(2.28)		

2.3 EGFR、BRAF 和 NRAS 在 CRC 中突变的相关性
CRC 组织中表皮生长因子受体和致癌同源体 B1 突变呈正相关 ($r=0.468, P<0.05$); CRC 组织中致癌同源体 B1 和神经母细胞瘤 RAS 病毒基因同源物突变呈正相关 ($r=0.457, P<0.05$); CRC 组织中表皮生长因子受体和神经母细胞瘤 RAS 病毒基因同源物突变呈正相关 ($r=0.357, P<0.05$)。

2.4 EGFR、BRAF 和 NRAS 基因突变对总生存期和无进展生存期的影响
截止至随访时间结束, 表皮生长因子受体野生型患者 3 年 OS 为 49.00%, 高于表皮生长因子受体突变型患者的 38.00%, 差异有统计学意义 ($\text{Log-rank}\chi^2=9.232, P=0.002$); 表皮生长因子受体野生型患者 3 年 PFS 为 31.00%, 高于表皮生长因子受体突变型患者的 25.00%, 差异有统计学意义 ($\text{Log-rank}\chi^2=5.419, P=0.019$)。致癌同源体 B1

野生型患者 3 年 OS 为 47.00%, 高于致癌同源体 B1 突变型患者的 40.00%, 差异有统计学意义 ($\text{Log-rank}\chi^2=7.694, P=0.005$); 致癌同源体 B1 野生型患者 3 年 PFS 为 32.00%, 高于致癌同源体 B1 突变型患者的 24.00%, 差异有统计学意义 ($\text{Log-rank}\chi^2=7.631, P=0.006$)。神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物野生型患者 3 年 OS 为 45.00%, 高于神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物突变型患者的 42.00%, 但差异无统计学意义 ($\text{Log-rank}\chi^2=3.082, P=0.079$); 神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物野生型患者 3 年 PFS 为 33.00%, 高于神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物突变型患者的 23.00%, 差异无统计学意义 ($\text{Log-rank}\chi^2=1.139, P=0.285$), 见图 1。



注:A:EGFR 突变对患者 OS 影响;B:EGFR 突变对患者 PFS 影响;C:BRAF 突变对患者 OS 影响;D:BRAF 突变对患者 PFS 影响;E:NRAS 突变对患者 OS 影响;F:NRAS 突变对患者 PFS 影响

图 1 EGFR、BRAF 和 NRAS 基因突变对 OS 和 PFS 的影响

3 讨论

CRC 的发生发展涉及多个基因、多个信号通路、多个步骤。其发展进程不仅与肠上皮细胞的凋亡、增殖速度密切相关,也涉及多种癌基因的激活、抑癌基因的失活,以及表观遗传学的改变^[10-12]。目前表皮生长因子受体基因是临床上治疗 CRC 的主要靶点之一,首选靶向药物为表皮生长因子受体抑制剂西妥昔单抗和帕尼单抗等。作为一种跨膜酪氨酸激酶受体,表皮生长因子受体配体与之结合后,下游的 RAS/RAF/MAPK 和 PIK3CA/AKT 信号通路被激活,而这两条信号通路与细胞的增殖、分化及凋亡、迁移等有密切关系^[13]。神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物和致癌同源体 B1 同属 RAS-RAF-MAPK 信号通路,其与肿瘤的发生、发展密切相关^[14-16]。表皮生长因子受体靶向治疗的效果受很多因素的影响,其中表皮生长因子受体、神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物和致癌同源体 B1 等基因的突变与表皮生长因子受体靶向治疗密切相关^[17],因此治疗靶点的检测是临床进行个体化治疗的前提。

CRC 中表皮生长因子受体基因突变率在 40%~60%,其中 L858R 类型的突变频率最高。本研究发现表皮生长因子受体基因总突变率为 45.79%,并与 CRC 组织的性别、分化程度、淋巴结转移、TNM 分期有关,表皮生长因子受体基因突变患者的预后较差,与 Afrăsănie VA 等^[18]的研究报道基本一致。表皮生长因子受体泛分布于哺乳动物上皮细胞、成纤维细胞、胶质细胞、角质细胞等细胞表面,其信号通路由表皮生长因子激活,使其中的蛋白酪氨酸激酶活性增强;受体自身的酪氨酸残基发生磷酸化,活化下游多种信号通路从而传递到细胞核内,对细胞的生长、增殖和分化等生理过程发挥重要的作用。表皮生长因子受体过度表达、失调、突变或自我激活常提示与肿瘤的发生发展有关,可作为预测 CRC 发展进展、预后的标志物^[19,20]。

本研究发现致癌同源体 B1 基因总突变频率为 7.79%,其中 V600E 突变率为 4.05%,与相关报道显示 CRC 中致癌同源体 B1 基因突变率在 4%~13%,其中 V600E 突变率接近 50%的结果基本一致。致癌同源体 B1 基因突变与 CRC 组织的年龄、淋巴结转移有关,与表皮生长因子受体结果部分一致,表明致癌同源体 B1 基因与表皮生长因子受体基因突变可能互相影响,共同发挥作用。既往有研究对 166 例 CRC 患者癌组织进行致癌同源体 B1 基因分析,本研究结果在肿瘤分化、病理浸润深度、

淋巴结转移方面存在与该研究部分相似的结果^[21]。此外,致癌同源体 B1 基因 V600E 在 CRC 中的突变率为 4.0%,与既往文献报道相似^[22]。致癌同源体 B1 基因突变生存表明突变型和野生型患者术后生存率存在差异,随着生存时间的延长,突变型患者的生存率显著下降。另有研究也认为致癌同源体 B1 基因突变的 CRC 患者也会发生靶向药物抵抗^[23],致癌同源体 B1 基因突变是帕尼单抗和西妥昔单抗^[24]预后疗效的独立预测因素^[25-28]。

神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物基因是 RAS 基因家族中的一员,在 CRC 中突变率为 3%~8%,其突变状态对于 CRC 靶向药物的治疗效果具有重要意义。本研究结果显示,CRC 组织中神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物基因突变检出率为 2.18%,与 Hsu CH 等^[29]结果类似。本研究未发现神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物基因突变与 CRC 的性别、年龄、肿瘤部位、分化程度、淋巴结转移、TNM 病理分期等临床病理特征存在关联,但 45 岁以下的患者中未检出神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物突变,检出神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物突变的病例最小年龄是 48 岁;肿瘤部位在直肠的癌组织中神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物基因突变检出率较高。因此推测患者年龄、肿瘤部位可能与神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物基因突变有一定关联。然而本研究仅为单中心研究,样本量有限,需要增加样本量进行验证。神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物基因突变生存分析结果表明突变型和野生型患者术后生存率无统计学差异。此外,本研究还发现,CRC 组织中表皮生长因子受体、致癌同源体 B1 和神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物突变两两之间存在一定的相关性。

综上所述,CRC 患者存在较高的表皮生长因子受体基因突变率,而致癌同源体 B1 和神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物基因突变率相对较低。表皮生长因子受体基因突变与性别、分化程度、淋巴结转移、TNM 分期有关,且致癌同源体 B1 基因突变与年龄、淋巴结转移有关,存在部分交叉。突变患者将不能从抗表皮生长因子受体的靶向治疗中获益,建议 CRC 患者在用靶向治疗药物(如西妥昔单抗和帕尼单抗等)之前应先对 CRC 患者进行表皮生长因子受体、神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物、致癌同源体 B1 等多基因检测,为 CRC 的个体化治疗提供更准确的参考依据。

参考文献:

[1]Chen W,Zheng R,Baade PD,et al.Cancer statistics in China,

- 2015[J].CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [2]Mauri G,Sartore-Bianchi A,Russo AG,et al.Early-onset colorectal cancer in young individuals [J].Mol Oncol,2019,13(2):109-131.
- [3]Liu L,Xie D,Xie H,et al.ARHGAP10 Inhibits the Proliferation and Metastasis of CRC Cells via Blocking the Activity of RhoA/AKT Signaling Pathway [J].Onco Targets Ther,2019,27(12):11507-11516.
- [4]Sabbah DA,Hajjo R,Sweidan K.Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors [J].Curr Top Med Chem,2020,20(10):815-834.
- [5]Masood A,Kancha RK,Subramanian J.Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: Focus on afatinib[J].Semin Oncol,2019,46(3):271-283.
- [6]Guerrera F,Renaud S,Tabbó F,et al.Epidermal growth factor receptor mutations are linked to skip N2 lymph node metastasis in resected non-small-cell lung cancer adenocarcinomas[J].Eur J Cardio-Thorac Surg,2017,51(4):680-688.
- [7]Dumaz N,Jouenne F,Delyon J,et al.Atypical BRAF and NRAS Mutations in Mucosal Melanoma [J].Cancers (Basel),2019,11(8):1133.
- [8]尤柱,徐丽莉,李雪芬,等.成釉细胞纤维瘤中 BRAF 突变基因的检测[J].北京大学学报(医学版),2019,51(1):4-8.
- [9]沙如拉,李文新.结直肠癌 KRAS 和 NRAS 及 BRAF 基因突变状态分析[J].内蒙古医学杂志,2017,49(1):4-7.
- [10]Kryczka J,Sochacka E,Papiewska-Pajak I,et al.Implications of ABCC4-Mediated cAMP Efflux for CRC Migration[J].Cancers (Basel),2020,12(12):3547.
- [11]Cui G,Zhao H,Li L.Long noncoding RNA PRKCQ-AS1 promotes CRC cell proliferation and migration via modulating miR-1287-5p/YBX1 axis [J].J Cell Biochem,2020,121(10):4166-4175.
- [12]Messersmith WA.NCCN Guidelines Updates: Management of Metastatic Colorectal Cancer [J].J Natl Compr Canc Netw,2019,17(5.5):599-601.
- [13]Barault L,Veyrie N,Jooste V,et al.Mutations in the RAS-MAPK,PI (3) K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) signaling network correlate with poor survival in a population-based series of colon cancers[J].Int J Cancer,2008,122(10):2255-2259.
- [14]Sigismund S,Avanzato D,Lanzetti L.Emerging functions of the EGFR in cancer[J].Mol Oncol,2018,12(1):3-20.
- [15]Maraka S,Janku F.BRAF alterations in primary brain tumors [J].Discov Med,2018,26(141):51-60.
- [16]Qian L,Chen K,Wang C,et al.Targeting NRAS-Mutant Cancers with the Selective STK19 Kinase Inhibitor Chelidonine [J].Clin Cancer Res,2020,26(13):3408-3419.
- [17]Imyanitov E,Kuligina E.Molecular testing for colorectal cancer: Clinical applications [J].World J Gastrointest Oncol,2021,13(10):1288-1301.
- [18]Afrăsânie VA,Marinca MV,Alexa-Stratulat T,et al.KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer - practical implications for the clinician [J].Radiol Oncol,2019,53(3):265-274.
- [19]Eskilsson E,Rosland GV,Solecki G,et al.EGFR heterogeneity and implications for therapeutic intervention in glioblastoma [J].Neuro Oncol,2018,20(6):743-752.
- [20]Tumbrink HL,Heimsoeth A,Sos ML.The next tier of EGFR resistance mutations in lung cancer [J].Oncogene,2021,40(1):1-11.
- [21]Sanz-Garcia E,Argiles G,Elez E,et al.BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives [J].Ann Oncol,2017,28(11):2648-2657.
- [22]许婷,王晰程,李健,等.BRAFV600E 突变型晚期结直肠癌靶向治疗的临床分析[J].临床肿瘤学杂志,2020,25(7):613-618.
- [23]Di Nicolantonio F,Martini M,Molinari F,et al.Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer [J].J Clin Oncol,2008,26(35):5705-5712.
- [24]Tol J,Dijkstra JR,Klomp M,et al.Markers for EGFR pathway activation as predictor of outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab [J].European Journal of Cancer,2010,46(11):1997-2009.
- [25]Li X,Yang T,Li CS,et al.Surface Enhanced Raman Spectroscopy (SERS) for the Multiplex Detection of Braf,Kras,and Pik3ca Mutations in Plasma of Colorectal Cancer Patients [J].Theranostics,2018,8(6):1678-1689.
- [26]Mody K,Bekaii-Saab T.Clinical Trials and Progress in Metastatic Colon Cancer [J].Surgical Oncology Clinics,2018,27(2):349-365.
- [27]Tol J,Koopman M,Cats A,et al.Chemotherapy,bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer [J].New England Journal of Medicine,2009,360(6):563-572.
- [28]Taieb J,Lapeyre-Prost A,Laurent Puig P,et al.Exploring the best treatment options for BRAF-mutant metastatic colon cancer[J].Br J Cancer,2019,121(6):434-442.
- [29]Hsu CH,Hsu CW,Hsueh C,et al.Identification and Characterization of Potential Biomarkers by Quantitative Tissue Proteomics of Primary Lung Adenocarcinoma [J].Mol Cell Proteomics,2016,15(7):2396-2410.

收稿日期:2022-05-07;修回日期:2022-06-06

编辑/肖婷婷