· 论　　著 · Original Article ·

中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg

2025年6月　第28卷　第6期　Jun. 2025 Vol. 28 No. 6

KRAS、NRAS、BRAF基因突变对Ⅱ～Ⅲ期中低位直肠癌患者新辅助治疗疗效及术后肝转移的影响

罗丽丹　刘萍萍　陈羡英　陈大朝

第九〇九医院(厦门大学附属东南医院)　肿瘤科　(福建　漳州　363000)

【摘要】目的：探讨KRAS、NRAS、BRAF基因突变对Ⅱ～Ⅲ期中低位直肠癌患者新辅助治疗疗效和术后肝转移的影响。**方法：**回顾性分析厦门大学附属东南医院2017年1月至2020年6月收治的149例Ⅱ～Ⅲ期中低位直肠癌患者临床资料。所有患者均接受术前短程放疗联合化疗的新辅助治疗，新辅助治疗后行根治性手术，术后随访至2023年6月30日。术前取病理组织检测KRAS、NRAS、BRAF基因突变情况，根据肿瘤退缩分级(TRG)评估新辅助治疗效果，Logistic多因素分析术后肝转移的危险因素。**结果：**149例Ⅱ～Ⅲ期中低位直肠癌患者中发生KRAS、NRAS、BRAF基因突变分别有44例、10例、12例，基因突变率分别为29.53%、6.71%、8.05%。KRAS基因突变患者中脉管侵犯阳性发生率高于阴性($P<0.05$)；NRAS基因突变患者中淋巴结转移阳性发生率高于阴性($P<0.05$)、肿瘤最大长径≥5 cm发生率高于肿瘤最大长径＜5 cm($P<0.05$)；BRAF基因突变患者中临床分期Ⅲ期高于Ⅱ期($P<0.05$)、淋巴结转移阳性发生率高于阴性($P<0.05$)。新辅助治疗有效组患者的KRAS、NRAS、BRAF基因突变分别为25.81%、2.15%、3.23%，低于无效组患者的35.71%、14.29%、17.07%($P<0.05$)。随访期间42例患者发生肝转移，肝转移率为28.18%。单因素分析发现肝转移组中临床分期Ⅲ期占比、淋巴结转移阳性率、脉管侵犯阳性率、肿瘤最大长径≥5 cm占比、新辅助治疗无效率以及KRAS、NRAS、BRAF基因突变率均高于无肝转移组($P<0.05$)。多因素发现临床分期Ⅲ期(OR=10.620，95%CI：2.645～22.575)、淋巴结转移阳性(OR=8.774，95%CI：1.878～19.645)、新辅助治疗无效(OR=3.373，95%CI：1.014～11.218)、KRAS基因突变(OR=6.245，95%CI：1.876～20.789)、BRAF基因突变(OR=9.497，95%CI：1.754～19.335)是Ⅱ～Ⅲ期中低位直肠癌术后肝转移的独立危险因素。**结论：**Ⅱ～Ⅲ期中低位直肠癌KRAS、BRAF基因突变与患者新辅助治疗效更差有关，亦是术后肝转移发生的独立危险因素。

【关键词】直肠肿瘤•基因突变•新辅助治疗•肝转移
【中图分类号】R735.3
【文献标识码】A　DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.06.005
【文章编号】1009-9905(2025)06-0451-06

Impact of KRAS, NRAS, and BRAF gene mutations on the efficacy of neoadjuvant therapy and postoperative hepatic metastasis occurrence in patients with stage Ⅱ-Ⅲ mid-low rectal cancer

LUO Li-dan, LIU Ping-ping, CHEN Xian-yin, CHEN Da-chao

Department of Oncology, The 909th Hospital(Dongnan Hospital of Xiamen University) (Zhangzhou

[通信作者]陈大朝，E-mail：19905969119@163.com

363000, China)

【ABSTRACT】***Objective:*** To investigate the effect of KRAS, NRAS and BRAF gene mutations on the efficacy of preoperative short-course radiotherapy combined with chemotherapy and postoperative liver metastasis in patients with stage Ⅱ ~ Ⅲ mid-low rectal cancer. ***Methods:*** The clinical data of 149 patients with stage Ⅱ ~ Ⅲ low rectal cancer admitted to Dongnan Hospital of Xiamen University from January 2017 to June 2020 were retrospectively analyzed. All patients received neoadjuvant therapy with preoperative short-course radiotherapy combined with chemotherapy and radical surgery, and were followed up until June 30, 2023. The mutations of KRAS, NRAS and BRAF genes were detected by pathological tissue before surgery. The effect of neoadjuvant therapy was evaluated according to tumor regression grade(TRG). The risk factors of postoperative liver metastasis were analyzed by Logistic multivariate analysis. ***Results:*** There were 44 cases of KRAS, 10 cases of NRAS and 12 cases of BRAF gene mutation in 149 patients with stage Ⅱ ~ Ⅲ low rectal cancer, and the mutation rates were 29.53%, 6.71% and 8.05%. The incidence of positive vascular invasion in patients with KRAS gene mutation was higher than negative($P<0.05$). In NRAS mutation patients, the incidence of positive lymph node metastasis was higher than negative($P<0.05$), and the incidence of maximum tumor diameter ⩾5 cm was higher than that of maximum tumor diameter ＜5 cm($P<0.05$). The clinical stage of BRAF mutation was higher in stage Ⅲ than in stage Ⅱ($P<0.05$), and the incidence of positive lymph node metastasis was higher than negative($P<0.05$). During the follow-up period, liver metastasis occurred in 42 patients, and the liver metastasis rate was 28.18%. The KRAS, NRAS and BRAF gene mutations in the effective group were 25.81%, 2.15% and 3.23%, lower than those in the ineffective group(35.71%, 14.29% and 17.07%, $P<0.05$). Multiple factors found clinical stage Ⅲ(*OR*=10.620, 95%*CI*: 2.645 ~ 22.575), lymph node metastasis was positive(*OR*=8.774, 95%*CI*: 1.878 ~ 19.645), neoadjuvant therapy failed(*OR*=3.373, 95%*CI*: 1.014 ~ 11.218), KRAS gene mutation(*OR*=6.245, 95%*CI*: 1.876 ~ 20.789), BRAF gene mutation(*OR*=9.497, 95%*CI*: 1.754 ~ 19.335)were independent risk factors for postoperative liver metastasis of stage Ⅱ ~ Ⅲ mid-low rectal cancer. ***Conclusion:*** Mutations in the KRAS and BRAF genes of middle are associated with poorer efficacy of neoadjuvant therapy in patients with stage Ⅱ ~ Ⅲ mid-low rectal cancer and are also independent risk factors for postoperative liver metastasis.

【KEY WORDS】Rectal neoplasms•Gene mutation•Neoadjuvant therapy•Liver metastasis

直肠癌是消化系统常见恶性肿瘤，发病率和病死率在我国所有恶性肿瘤中位居第2位和第5位，近年来发病率呈逐年上升趋势，相当一部分患者确诊时已处于进展期[1-2]。对于中低位（肿瘤距离肛缘＜12 cm）进展期直肠癌患者，术前给予新辅助治疗可以使肿瘤退缩降期，有助于提高保肛率和术后生活质量[3-4]。但术后仍有20%～30%的患者发生肝转移，是导致死亡的主要原因之一[5]。既往研究证实，KRAS、NRAS、BRAF基因突变与直肠癌的病理学特征相关，亦是直肠癌患者预后不良的影响因素[6-7]。本研究分析149例Ⅱ～Ⅲ期中低位直肠癌患者KRAS、NRAS、BRAF基因的突变情况，探讨基因突变与Ⅱ～Ⅲ期中低位直肠癌新辅助治疗的疗效以及术后肝转移的相关性，为这类患者的治疗选择和预后判断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取厦门大学附属东南医院2017年1月至2020年6月收治的149例Ⅱ～Ⅲ期中低位直肠癌患者为研究对象。纳入标准：（1）年龄18～70岁；（2）首次诊断为直肠癌，并经病理组织学证实；（3）TNM分期为Ⅱ～Ⅲ期；（4）MR评估肿瘤距离肛缘＜12 cm；（5）术前接受短程放疗联合化疗；（6）接受直肠癌根治术；（7）临床病理资料完整。排除标准：（1）发生远处转移；（2）合并梗阻或穿孔；（3）接受其他抗肿瘤治疗；（4）合并严重心肝肾肺等脏器的基础疾病；（5）失访。本研究遵守《赫尔辛基宣言》的原则和规定，并通过医院伦理委员审批（批件文号：20241018）。

1.2 治疗方法 术前新辅助治疗采用短程放疗联合化疗方法。放疗前予CapeOX方案诱导化疗2周期，诱导化疗结束1周后开始放疗。放疗采用三维调强放疗，靶区高年资副主任医师进行勾画，包含肿瘤区域和淋巴结区域[8]。放疗方案：共25 Gy，5 Gy/次、5次/周。放疗结束1周后予CapeOX方案巩固化疗4周期，结束后2周行直肠癌根治术。CapeOX方案：第1天静脉注射奥沙利铂（齐鲁制药公司，批号：H20203216）130 mg/m^2；第1~14天口服卡培他滨（齐鲁制药公司，批号：H20133361）1000 mg/m^2，2次/d。

1.3 疗效评估 采用Mandard肿瘤退缩分级（tumor regression grade，TRG）的评估方法[9]。将术中切除肿瘤组织制备病理切片，光镜下观察，切缘无残留肿瘤细胞为TRG 1级、少量残留肿瘤细胞为TRG 2级、少量残留肿瘤细胞且少于纤维化组织为TRG 3级、大量肿瘤细胞且多于纤维化组织为TRG 4级、无肿瘤退缩表现为TRG 5级。TRG 1～3级为治疗有效组、TRG 4～5级为治疗无效组。TRG分级由两名高年资主治医师分别评估。

1.4 基因检测 新辅助治疗前经肠镜切取肿瘤组织，经甲醛固定、石蜡包埋制成切片，按照DAN提取试剂盒说明书方法提取组织DNA。参照人类KRAS、NRAS、BRAF基因检测试剂盒（上海基因科技）说明书，采用PCR检测KRAS、NRAS、BRAF基因突变情况。KRAS基因突变位点主要为第1号外显子；NRAS基因检测位点主要为第2、3号外显子；BRAF基因突变位点主要为第15号外显子。KRAS上游引物5′-TAGGCTGCTGAAATGACT-3′，下游引物5′-TTGGATCATATTCGTCCACAA-3′；NRAS上游引物；5′-TCCTAAGACCGCTTGGCC-3′，下游引物5′-GAACGACATGGCTACGATC 3′；BRAF上游引物5′-CATAATCGTTGCTCTGATAGGA-3′，下游引物5′-CAATTTCTTACCATCCACAAAATG-3′。PCR反应条件为37 ℃ 5 min 1次，39 ℃ 3 min 1次，95 ℃ 15 s，56 ℃ 20 s，72 ℃ 30 s，共50个循环；72 ℃ 5 min。根据目的基因通道的荧光定量曲线确定突变位点，测定循环阈值，通道内有扩增且阈值≤35定义为突变阳性。

1.5 随访 采用电话、门诊、住院复查相结合方式进行随访。随访频率为术后3个月内1次/月，之后每3个月1次。随访起始日期为出院第1天，随访截止日期为2023年6月30日。

1.6 统计学方法 所获数据应用SPSS 25.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用独立样本t检验；计数资料以例（%）表示，采用χ^2检验或Fisher精确检验；采用Logistic多因素分析直肠癌术后肝转移的危险因素。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因突变情况及随访结果 本研究149例Ⅱ～Ⅲ期中低位直肠癌患者中发生KRAS、NRAS、BRAF基因突变分别有44例、10例、12例，基因突变率分别为29.53%、6.71%、8.05%。随访期间42例患者发生肝转移，肝转移率为28.18%。

2.2 KRAS、NRAS、BRAF基因突变与直肠癌临床病理特征的关系 KRAS基因突变患者的脉管侵犯阳性率更高（$P<0.05$）；NRAS基因突变患者的临床分期Ⅲ期占比高于Ⅱ期（$P<0.05$），淋巴结转移阳性率、肿瘤最大长径≥5 cm发生率更高（$P<0.05$）；BRAF基因突变患者的临床分期Ⅲ期占比高于Ⅱ期（$P<0.05$）、淋巴结转移阳性发生率高于阴性（$P<0.05$）。见表1。

2.3 KRAS、NRAS、BRAF基因突变与新辅助治疗疗效的关系 接受新辅助治疗的149例患者中，肿瘤退缩分级（TRG）1级22例、TRG 2级47例、TRG 3级24例、TRG 4级38例、TRG 5级18例，新辅助治疗总有效率为62.42%（93/149）。新辅助治疗有效组KRAS、NRAS、BRAF基因突变分别为25.81%（24/93）、2.15%（2/93）、3.23%（3/93），低于无效组的35.71%（20/56）、14.29%（8/56）、17.07%（9/56），差异均有统计学意义（χ^2=7.657、8.221、7.789，$P<0.05$）。

2.4 术后肝转移单因素分析 单因素分析结果显示，肝转移组中临床分期Ⅲ期、淋巴结转移阳性、脉管侵犯阳性、肿瘤最大长径≥5 cm、新辅助治疗无效以及KRAS、NRAS、BRAF基因突变率高于无肝转移组（$P<0.05$），表2。

2.5 术后肝转移多因素分析 将单因素分析结果中差异有统计学意义（$P<0.05$）的因素和癌胚抗原、手术切缘两个临床相关因素纳入多因素分析中，结果发现临床分期Ⅲ期（OR=10.620，95%CI：2.645～22.575）、淋巴结转移阳性（OR=8.774，95%CI：1.878～19.645）、新辅助治疗无效（OR=3.373，95%CI：1.014～11.218）、KRAS基因突变（OR=6.245，95%CI：1.876～20.789）、BRAF基因突变（OR=9.497，95%CI：1.754～19.335）是Ⅱ～Ⅲ期中低位直肠癌术后肝转移的独立危险因素。见表3。

3 讨论

Ⅱ～Ⅲ期中低位直肠癌患者采用术前新辅助治疗续贯直肠癌根治术虽然可以提高保肛率并降低并发症发生率，但仍有20%～30%的患者发生术后肝转移[10-12]。有研究发现错配修复蛋白表达和基因突变与直肠癌患者的不良病理学特征和预后相关[13-14]。本研究的149例患者中KRAS、NRAS、BRAF基因突变的患者分别有44例、10例、12例，总体基因突变率为44.29%，其中42例患者术后发生肝转移，肝转移率为28.18%，基因突变率和术后肝转移发生率与其他研究结果基本一致[15-16]。

本研究结果显示，149例患者中93例新辅助治疗有效，有效率为62.42%；新辅助治疗无效患者的

表 1　KRAS、NRAS、BRAF 基因突变与直肠癌临床病理特征的关系（例）

临床病理特征	KRAS 基因突变	*P* 值	NRAS 基因突变	*P* 值	BRAF 基因突变	*P* 值
临床分期						
Ⅱ期	25	0.209	2	0.004	4	0.027
Ⅲ期	19		8		8	
淋巴结转移						
阴性	24	0.080	0	<0.001	4	0.025
阳性	20		10		8	
分化程度						
低分化	17	0.877	5	0.486	3	0.365
中高分化	27		5		9	
组织学类型						
腺癌	40	0.798	9	1.000	2	0.611
其他	4		1		0	
脉管侵犯						
阴性	29	0.004	8	1.000	8	0.250
阳性	15		2		4	
神经侵犯						
阴性	37	0.799	8	0.643	9	0.387
阳性	7		2		3	
肿瘤最大长径						
＜5 cm	32	0.566	4	0.013	8	0.485
≥5 cm	12		6		4	
肿瘤周径						
＜1/2	23	0.384	6	1.000	6	0.572
≥1/2	21		4		6	
手术切缘						
阴性	38	0.251	8	0.238	10	0.314
阳性	6		2		2	
微卫星不稳定						
是	3	0.394	1	1.000	3	0.104
否	41		9		9	

KRAS、NRAS、BRAF 基因突变率分别为 35.71%、14.29%、17.07%，明显高于新辅助治疗有效患者的 25.81%、2.15%、3.23%（$P<0.05$）。KRAS 和 NRAS 是两种具有类似生物学功能的 GTP 酶蛋白，均有 RAS 家族基因编码，在直肠癌细胞中通过调控表皮生长因子信号转导，促进癌细胞的增殖、迁移、侵袭[17]。BRAF 是 RAF 基因编码的丝/苏氨酸特异性激酶，可以促进直肠癌细胞增殖和分化[18]。本研究结果显示，KRAS、NRAS、BRAF 基因突变的患者对于短程放化疗的新辅助治疗效果敏感性更差。主要原因可能有：（1）KRAS、NRAS、BRAF 基因突变与肿瘤大小、淋巴结转移和血管浸润等不良病理学特征相关，短程放化疗效果不明显[19]；（2）发生 KRAS、NRAS、BRAF 基因突变的肿瘤细胞分化和增殖能力更强，新辅助治疗后肿瘤退缩不明显；（3）KRAS、NRAS、BRAF 基因突变的直肠癌组织在胚胎起源、遗传学、致癌机制上与未发生基因突变的组织存在差异，治疗效果也存在差异[20]。本研究结果显示，KRAS、NRAS、BRAF 基因突变的直肠癌患者术前短程放化疗的有效率较低，此类患者是否选择长程放化疗需要进一步探讨。

本研究结果还发现，新辅助治疗无效、KRAS 基因突变、BRAF 基因突变是Ⅱ～Ⅲ期中低位直肠癌术后肝转移的独立危险因素。KRAS 是直肠癌主要的致癌驱动基因，突变后肿瘤细胞的增殖、迁移能力明显增强[21]。KRAS 基因突变的直肠癌患者更易发生远处转移，主要机制很可能是通过向内皮细胞和髓细胞趋化更多的血管内皮细胞生成因子，加速肿瘤细胞的转移[22]。虽然本研究结果显示 BRAF 基因突变是Ⅱ～Ⅲ期中低位直肠癌术后肝转移的独立危险因素，但 BRAF 基因突变率较低（8.05%），今后应该扩

表2　149例Ⅱ～Ⅲ期中低位直肠癌患者术后肝转移单因素分析

临床病理特征	肝转移组（n=42）	无肝转移组（n=107）	t/χ^2值	P值	临床病理特征	肝转移组（n=42）	无肝转移组（n=107）	t/χ^2值	P值
年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	55.73±5.48	54.12±5.34	1.657	0.100	阴性	29	91	4.925	0.026
性别（例）					阳性	13	16		
男	24	59	0.049	0.825	神经侵犯（例）				
女	18	48			阴性	34	93	0.852	0.356
ECOG评分（例）					阳性	8	14		
0分	38	98	−*	0.759	肿瘤最大长径（例）				
1分	4	9			＜5 cm	23	90	14.180	＜0.001
临床分期（例）					≥5cm	19	17		
Ⅱ期	15	81	21.043	＜0.001	肿瘤周径（例）				
Ⅲ期	27	26			＜1/2	24	62	0.008	0.929
术前癌胚抗原（例）					≥1/2	18	45		
＜5 μg/L	11	25	0.131	0.717	新辅助治疗效果（例）				
≥5 μg/L	31	82			有效	14	79	21.087	＜0.001
肿瘤距肛门距离（例）					无效	28	28		
≤5 cm	21	56	0.066	0.797	手术切缘（例）				
＞5 cm	21	51			阴性	37	98	−*	0.511
手术方式（例）					阳性	5	9		
经腹会阴联合切除术	21	56	0.066	0.797	微卫星不稳定（例）				
低位前切除术	21	51			是	6	9	1.150	0.284
淋巴结转移（例）					否	36	98		
阴性	12	85	34.350	＜0.001	KRAS基因突变（例）				
阳性	30	22			阳性	22	22	14.675	＜0.001
分化程度（例）					阴性	20	85		
低分化	19	40	0.778	0.378	NRAS基因突变（例）				
中高分化	23	67			阳性	10	0	−*	＜0.001
组织学类型（例）					阴性	32	107		
腺癌	38	96	−*	1.000	BRAF基因突变（例）				
其他	4	11			阳性	11	1	−*	＜0.001
脉管侵犯（例）					阴性	31	106		

注：*为Fisher精确检验。

大样本进一步明确BRAF基因突变与术后肝转移的关系。此外，本研究结果亦显示临床分期Ⅲ期和淋巴结转移也是Ⅱ～Ⅲ期中低位直肠癌术后肝转移的独立危险因素，与其他研究结论基本一致[23-24]。

综上所述，KRAS、NRAS、BRAF基因突变的Ⅱ～Ⅲ期中低位直肠癌患者术前新辅助治疗疗效更差，KRAS基因和BRAF基因突变是术后肝转移发生的独立危险因素。由于本研究为单中心研究，样本量有限，尚需多中心大样本临床试验加以验证。

参　考　文　献

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会，中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范（2023年版）[J].中华外科杂志，2023，61（8）：617-644. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20230603-00222.

[2] PANAGIOTOPOILOU IG, PRZEDLACKA A, PIOZZI GN, et al. Robotic beyond total mesorectal excision(TME) for locally advanced or recurrent rectal cancer: a systematic review protocol[J]. BMJ Open, 2024, 14(1): e080043. DOI:10.1136/bmjopen-2023-080043.

[3] ZHANG W, HUANGJ. Comment on:Total neoadjuvant therapy versus chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Bayesian network meta-analysis[J]. Br J Surg, 2024, 111(1): znad389. DOI:10.1093/bjs/znad389.

[4] STUPAR D, JUNGIC S, GOJKOVIC Z, et al. Risk-factors for locally advanced rectal cancer relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy: A single center experience[J]. Medicine(Baltimore), 2023, 102(44): e35519. DOI:10.1097/MD.0000000000035519.

[5] REES JM, KRUL MF, KOK NFM, et al. Treatment of locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases: multicentre comparison of two treatment strategies[J]. Br J Surg, 2023, 110(9): 1049-1052. DOI:10.1093/bjs/znad013.

[6] 陈海霞，何亚楠，王维娜，等.结直肠癌组织中KRAS和BRAF基因突变与临床病理特征及预后的关系[J].现代肿瘤医学，2021，29

表3 149例Ⅱ~Ⅲ期中低位直肠癌患者术后肝转移多因素分析

影响因素	β	*SE*	Wald χ^2	*OR*	95%*CI*	*P*
临床分期Ⅲ期	2.363	1.475	2.563	10.620	2.645~22.575	<0.001
术前癌胚抗原≥5 μg/L	0.363	0.765	0.226	1.438	0.321~6.440	0.635
淋巴结转移阳性	2.172	1.129	3.724	8.774	1.878~19.645	<0.001
脉管侵犯阳性	0.951	0.752	1.600	2.589	0.593~11.305	0.206
肿瘤最大长径≥5 cm	1.312	0.649	4.095	3.715	0.942~13.245	0.083
新辅助治疗无效	1.216	0.613	3.931	3.373	1.014~11.218	0.047
手术切缘阳性	1.177	0.748	2.472	3.244	0.740~4.751	0.525
KRAS基因突变	1.832	0.614	8.912	6.245	1.876~20.789	0.003
NRAS基因突变	1.816	0.757	5.755	6.147	0.918~16.436	0.103
BRAF基因突变	2.251	1.400	2.585	9.497	1.754~19.335	<0.001

(4):626-631. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2021.04.017.

[7] 孙耀华,汪润秋,赵静等.结直肠癌组织中KRAS、NRAS及BRAF基因突变状态与临床病理特征的关系[J].郑州大学学报(医版),2021,56(1):53-57. DOI:10.13705/j.issn.1671-6825.2020.11.059.

[8] VALENTINI V, GAMBACORTA MA, BARBARO B, et al. International consensus guidelines on clinical target volume delineation in rectal cancer[J]. Radiat Oncol, 2016, 120(2): 195-201. DOI:10.1016/j.radonc.2016.07.017.

[9] 董龙春,李一鸣,孙超,等.局部进展期直肠癌新辅助放化疗后肿瘤退缩分级:MRI与病理对照研究[J].磁共振成像,2022,13(9):91-94. DOI:10.12015/issn.1674-8034.2022.09.017.

[10] 刘雨晴,毛笑笑,冉昕昕,等.局部进展期直肠癌新辅助治疗研究进展[J].中国普外基础与临床杂志,2023,30(7):882-888. DOI:10.7507/1007-9424.202303073.

[11] YUE L, XU X, DAI S, et al. Orosomucoid 1 promotes colorectal cancer progression and liver metastasis by affecting PI3K/AKT pathway and inducing macrophage M2 polarization[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 14092. DOI:10.1038/s41598-023-40404-1.

[12] HAO M, WANG K, DING Y, et al. Which patients are prone to suffer liver metastasis? A review of risk factors of metachronous liver metastasis of colorectal cancer[J]. Eur J Med Res, 2022, 27(1): 130. DOI: 10.1186/s40001-022-00759-z.

[13] PADMANABHAN C, NUSSBAUM DP, ANGELICA M. Surgical Management of Colorectal Cancer Liver Metastases[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2021, 30(1): 1-25. DOI:10.1016/j.soc.2020.09.002.

[14] NAKAJIMA S, KANETA A, OKAYAMA H, et al. The Impact of Tumor Cell-Intrinsic Expression of Cyclic GMP-AMP Synthase(cGAS)-Stimulator of Interferon Genes(STING) on the Infiltration of CD8+ T Cells and Clinical Outcomes in Mismatch Repair Proficient/Microsatellite Stable Colorectal Cancer[J]. Cancers(Basel), 2023, 15(10):2826. DOI:10.3390/cancers15102826.

[15] ZWRT K,BAAN FH,COHEN R,et al.Prognostic value of Lynch syndrome, BRAF V600E, and RAS mutational status in dMMR/MSI-H metastatic colorectal cancer in a pooled analysis of Dutch and French cohorts[J]. Cancer Med, 2023, 12(15): 15841-15853. DOI: 10.1002/cam4.6223.

[16] 蒋洪波,李文祥,徐甫保,等.TP53、BRAF、PIK3CA及PTEN基因与结肠癌相关性的临床研究[J].中国现代普通外科进展,2019,22(10):765-768. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2019.10.003.

[17] 李艳艳,高静,吉聪聪,等.结直肠癌KRAS、NRAS和BRAF基因罕见突变类型及其临床意义(附1513例)[J].中华消化外科杂志,2020,19(3):315-323. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2020.03.018.

[18] LASTRAIOLI E, BETTIOL A, IORIO J, et al. Evaluation of RAS Mutational Status in Liquid Biopsy to Monitor Disease Progression in Metastatic Colorectal Cancer Patients[J]. Cells, 2023, 12(11): 1458. DOI:10.3390/cells12111458.

[19] AIMAN W, ALI MA, JUMEAN S, et al. BRAF Inhibitors in BRAF-Mutated Colorectal Cancer: A Systematic Review[J]. J Clin Med, 2023, 13(1): 113. DOI:10.3390/jcm13010113.

[20] 武景波,李小静,刘慧,等.结直肠癌患者KRAS、NRAS、BRAF及PIK3CA基因突变与其临床病理特征关系的研究[J].诊断病理学杂志,2022,29(12):1101-1105,1159. DOI:10.3969/j.issn.1007-8096.2022.12.002.

[21] 薄云峰,徐恩伟,高宁,等.RAS和BRAF V600E基因突变与结直肠癌临床病理特征的相关性[J].肿瘤研究与临床,2022,8(34):591-595. 10.3760/cma.j.cn115355-20220308-00131.

[22] SONG K, ZHAO Z, MA Y, et al. A multitask dual-stream attention network for the identification of KRAS mutation in colorectal cancer [J]. Med Phys, 2022, 49(1): 254-270. DOI:10.1002/mp.15361.

[23] RATHORE M, ZHANG W, WRUGHT M, et al. Liver Endothelium Promotes HER3-Mediated Cell Survival in Colorectal Cancer with Wild-Type and Mutant KRAS[J]. Mol Cancer Res, 2022, 20(6): 996-1008. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-21-0633.

[24] 刘锋,张怀波.术中出血量对结直肠癌肝转移患者腹腔镜手术后预后的影响[J].中国现代普通外科进展,2022,25(8):612-617. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2022.08.005.

(收稿日期:2024-07-24)