

BRAF 基因突变晚期结直肠癌患者临床特征及疗效分析

李娟, 韩春, 王以尚, 白莉*

(解放军总医院肿瘤内一科, 北京 100853)

【摘要】目的: 探讨 BRAF 基因突变结直肠癌的临床特点、疗效及预后。**方法:** 回顾性分析中国人民解放军总医院 2010 年至 2015 年收治的 12 例 BRAF 突变的晚期结直肠癌患者临床资料。**结果:** 12 例 BRAF 突变患者, 男性 7 例 (58.3%), 女性 5 例 (41.7%), 均为 40 岁以上; 右半结肠 2 例 (16.7%), 左半结肠及直肠 10 例 (83.3%); 腺癌 10 例, 腺癌及黏液腺癌混合型 2 例; 中分化及低分化各 6 例, 无高分化; 8 例行 DNA 错配修复基因免疫组化检测, 均为微卫星稳定型; 一线治疗客观缓解率为 27.3%, 疾病控制率为 72.7%, 中位无进展生存期 (PFS) 仅为 16.4 周; 中位总生存期 (OS) 32 周。**结论:** BRAF 突变多见于中老年、分化较差、左半结肠的肿瘤, 作为结直肠癌的一种特殊类型, 一线化疗敏感性差, 预后不良。

【关键词】 结直肠肿瘤; BRAF 基因; 突变

【中图分类号】 R735.37

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)03-0020-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.03.005

Analysis of clinical features and treatment efficacy in patients with BRAF mutated colorectal carcinoma

LI Juan, HAN Chun, WANG Yi-shang, BAI Li*

(Department of Oncology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical features, treatment and prognosis of colorectal carcinoma with BRAF mutation. **Methods:** A total of 12 patients from 2010 to 2015 were treated for advanced colorectal cancer with BRAF mutation in the PLA General Hospital. Clinical data were retrospectively analyzed. **Results:** 7 patients with BRAF mutation were male (58.3%), 5 patients were female (41.7%). All the patients were above 40 years old. 2 patients (16.7%) had colorectal carcinoma with BRAF mutation in the right colon, 10 (83.3%) in left colon and rectum. 10 patients had adenocarcinoma and 2 patients had mixed type of adenocarcinoma and mucinous carcinoma. There were 6 cases with moderate differentiation and low differentiation respectively. Immunohistochemical detections of 8 cases with DNA mismatch repair gene immunization are microsatellite stable type. First-line treatment objective response rate was 27.3% and disease control rate was 72.7%. The median PFS was only 16.4 weeks and the median OS 32 weeks. **Conclusion:** BRAF mutations are more common in the elderly, patients with poor differentiation and the left half of colon tumor. As a special type of colorectal carcinoma, its first-line chemotherapy sensitivity and prognosis are poor.

【Key words】 Colorectal carcinoma; BRAF; Mutation

转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 的 5 年生存率很低, 单纯化疗的中位生存期为 18~21 个月。近年来, 随着分子靶向治疗药物的发展, 不能切除的转移性结直肠癌的中位生存期已增加到 24~28 个月^[1]。西妥昔单抗和帕妥单抗是以表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor EGFR) 为靶点的靶向药物, Allegra^[2] 等

的回顾性研究发现 KRAS 基因突变是抗 EGFR 靶向药物耐药的预测指标。目前国际上对晚期肠癌患者应用抗 EGFR 靶向药物治疗前行 KRAS 及 RAS 基因检测已达成共识。有研究表明, BRAF (V-RAF 鼠肉瘤病毒原癌基因同源基因 B1) 突变的 mCRC 患者对西妥昔单抗或帕尼单抗治疗耐药^[3], BRAF 基因突变是西妥昔单抗治疗疗效的独立预测因

[收稿日期] 2016-02-05

[作者简介] 李娟, 女, 在职硕士, 住院医师; 研究方向: 消化系统肿瘤的研究; Tel: 13426404465; E-mail: juanli_301@163.com

[通讯作者] *白莉, 女, 主任医师, 教授, 博士后, 硕士生导师; 研究方向: 消化系统肿瘤基础及临床研究; E-mail: libai1959@163.com

素^[4]。最新版的 NCCN (national comprehensive cancer network, NCCN) 指南规定对于 mCRC 患者需检测 BRAF 的基因状态。研究发现在结直肠癌患者中 KRAS 及 BRAF 突变是互相排斥的^[5]。BRAF 突变与 KRAS 突变的 mCRC 的组织学及临床特征不同^[6]。国内有关 BRAF 突变大肠癌临床特征及治疗疗效方面的报道较少,笔者对中国人民解放军总医院收治的 12 例 BRAF 突变患者进行临床资料汇总,并分析 BRAF 突变患者性别、年龄、肿瘤原发部位、分化程度及微卫星的状态、手术情况及抗肿瘤治疗的近期疗效及预后。

1 资料和方法

1.1 资料

中国人民解放军总医院 2010 年 11 月至 2015 年 9 月收治的 12 例经病理学证实的晚期结直肠癌患者。所有患者均行 KRAS、NRAS 及 BRAF 检测,其中 BRAF V600E 基因检测均为突变型。其中男性 7 例,女性 5 例,年龄范围为 42~69 岁。临床资料见表 1。

1.2 方法

所有病例均行 KRAS、NRAS 及 BRAF V600E 基因突变检测,送由上海澳斯泰医学检验所测序。DNA 提取 按照 DNA 提取试剂盒 (Qiagen 公司的 Qiamp DNA FFPE Tissue Kit, 货号: 56404) 说明书进行基因组 DNA 提取。KRAS 与 BRAF 基因突变检测: 采用下述引物聚合酶链反应扩增 KRAS 基因外显子 2 和 BRAF 基因 600 密码子: KRAS 上游引物: 5'-GGTACTGGTGGAGTATTTGATAG-3', 下游引物: 5'-TGGTCCTGCACCAGTAATATG-3'; BRAF 上游引物: 5'-CTCTTCATAATGCTTGCTCTGATAGG-3', 下游引物: 5'-GTGGAAAAATAGCCTCAATTCTTACC-3'。反应条件为: 初始变性 94℃ 5 min; 94℃变性 15 S, 60℃退火 25 S, 72℃延伸 30 S, 共循环 40 次; 最后 72℃延伸 4 min。完成整个循环, 将 PCR 扩增产物经 3% 琼脂糖凝胶电泳后鉴定 PCR 产物纯度, 然后进行序列分析。

1.3 疗效评价

近期疗效评价参照实体瘤客观疗效评价标准 (RECIST 1.1), 分为完全缓解 (complete response, CR), 部分缓解 (partial response, PR), 病情稳定 (stable disease,SD) 和病情进展 (progression disease, PD)。无进展生存

期 (progression-free survival, PFS): 治疗开始至疾病进展或患者死亡时间。总生存期 (overall survival, OS): 指从治疗开始至因任何原因引起死亡的时间。所有患者均每 6 周进行疗效评价。随访日期截止于 2015 年 12 月。

2 结果

2.1 BRAF 突变患者特征

12 例 BRAF 突变患者按照 AJCC (American Joint Committee on Cancer) 分期标准, 明确诊断时均为 IV 期; 男性 7 例, 女性 5 例; 患者年龄均大于 40 岁; 右半结肠 2 例, 左半结肠及直肠 10 例; 腺癌 10 例, 腺癌及黏液腺癌混合型 2 例; 中分化及低分化各 6 例, 无高分化。12 例患者均行 KRAS、NRAS 及 BRAF 基因检测, 且 KRAS、NRAS 均为野生型, BRAF 基因均为 V600E 突变。见表 1 及图 1。

2.2 手术及病理

12 例患者中 9 例治疗过程中接受了肠道肿瘤的切除术, 3 例肿瘤浸润深度为浆膜下层, 6 例浆膜外, 6 例见脉管癌栓, 3 例无脉管癌栓; 9 例区域淋巴结均有转移; 5 例伴有肝转移, 2 例肺转移, 1 例腹膜及网膜转移, 1 例多发淋巴结转移; 8 例行

表 1 mCRC 患者临床病理资料

临床病理特征	例数 (%)
年龄 (岁)	7158.31
40~60	5 (41.7)
≥ 60	
性别	
男	7 (58.3)
女	5 (41.7)
肿瘤部位	
右半结肠	2 (16.7)
左半结肠	6 (50.0)
直肠	4 (33.3)
组织学类型	
腺癌	10 (83.3)
黏液腺癌	0 (0.0)
混合型	2 (16.7)
分化程度	
中分化	6 (50.0)
低分化	6 (50.0)
远处转移	
肝转移	6 (50.0)
腹膜及网膜转移	2 (16.7)
淋巴结转移	2 (16.7)
肺转移	2 (16.7)
手术与否	
是	9 (75.0)
否	3 (25.0)
AJCC 分期	
IV 期	12 (100)

DNA 错配修复基因免疫组化检测（包括 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2），所有患者均为微卫星稳定型。见表 2。

2.3 近期疗效

12 例患者中 1 例术后病情快速进展死亡，未行一线化疗，11 例接受了一线化疗，奥沙利铂联合氟尿嘧啶类药物 9 例，FOLFIRI 方案 2 例，化疗患者均行疗效评价，PR 3 例，SD 5 例，PD 3 例，无 1 例患者达 CR。仅 4 例患者接受了二线治疗，其中 3 例治疗 1~2 个周期后疾病进展，6 例一线治疗进展后因一般状况较差无法耐受二线治疗。见表 3。

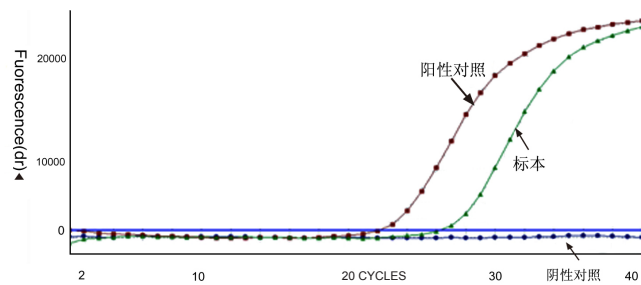


图 1 BRAF 突变

表 2 手术及病理 mCRC 患者手术及病理资料

患者编号	性别	年龄	肿瘤部位	手术方式	浸润深度	脉管癌栓	淋巴结转移	远处转移	免疫组化 (MLH1、MSH2、 MSH6、PMS2) /%
1	女	42	乙状结肠	乙状结肠癌根治术	浆膜下	有	7/17	肝	均>75
3	女	58	直肠	直肠癌切除术	浆膜下	无	6/6	多发淋巴结	均>75
4	男	64	乙状结肠	乙状结肠癌根治术	浆膜外	有	3/3	肝、淋巴结	均>75
5	男	68	回盲部	右半结肠根治性切除术	浆膜外	有	16/27	腹膜及网膜	均>75
6	男	44	乙状结肠	乙状结肠癌根治术	浆膜下	有	15/16	肝	均>90
8	女	55	横结肠中段	横结肠切除术	浆膜外	无	5/7	肝	均>75
9	男	65	直肠	直肠癌手术	浆膜外	有	19/19	肝、淋巴结	-
10	女	52	乙状结肠	乙状结肠癌切除术	浆膜外	有	11/13	肺及淋巴结	均>75
11	女	69	直肠	直肠癌前切除术	浆膜外	无	14/18	肺	均>60

表 3 患者治疗史 mCRC 患者治疗方案及疗效分析

患者编号	性别	年龄	肿瘤部位	一线治疗方案	最佳疗效	PFS (周)	二线治疗方案	周期数	疗效	PFS (周)	OS (周)
1	女	42	乙状结肠	mFOLFOX6	PD	5.7	贝伐 + FOLFIRI	2	PD	4.3	32
2	男	57	直肠	mFOLFOX6	PD	7.1	FOLFIRI	2	PD	4.6	23.7
3	女	58	直肠	XELOX	PR	27.1+	-	-	-	-	27.1
4	男	64	乙状结肠	XELOX	PD	11.4	无	无	无	无	22.1
5	男	68	回盲部	无	无	无	无	无	无	无	9
6	男	44	乙状结肠	mFOLFOX6	PR	17.1+	-	-	-	-	17.1+
7	男	41	横结肠脾区	FOLFIRI	SD	16.4	FOLFOX	3	SD	5.7+	22.6+
8	女	55	横结肠中段	XELOX	SD	34.9	无	无	无	无	36.6
9	男	65	直肠	XELOX	PR	12.6	FOLFIRI	1	PD	0	27.1
10	女	52	乙状结肠	FOLFIRI	SD	42.9	无	无	无	无	56.4
11	女	69	直肠	XELOX	SD	19.7	无	无	无	无	33.4+
12	男	69	降结肠	XELOX	SD	8.6	无	无	无	无	16.1

2.4 生存分析

随访至 2015 年 12 月研究结束时，12 例患者中死亡 8 例，中位 OS 32 周，一线治疗的中位 PFS 16.4 周。

3 讨论

BRAF 是 RAF 基因家族中的一员，编码丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶。该激酶是 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路重要的转导因子，具有较高的磷酸化活性，参与调控细胞生长、分化、侵袭、转移等 [7-8]。BRAF 突变约 90% 的发生于核苷酸 1 799 位（腺苷酸取代了胸腺嘧啶），最终谷氨酸替代 600 位的缬氨酸 (V600E 突变) [9]。BRAF 在多种肿瘤中存在较高的突变率，与肿瘤的发生密切相关，其中黑色素瘤（40%~60%），甲状腺乳头状癌（45%），低度恶性浆液性卵巢癌（35%），而结直肠癌（5%~15%） [10]。

BRAF 突变在高度微卫星不稳定 (high microsatellite instability, MSI-H) 和微卫星稳定 (microsatellite stable MSS) 的肿瘤中突变率不同。其中肠癌的 BRAF V600E 突变 78% 的为

MSI-H,8% 的为 MSS ($P<0.0001$)^[11]。目前相关报道,多认为肠癌 BRAF V600E 突变常见于老年、女性、近端结肠、MSI-H、分化差及黏液腺癌^[6,11-18]。高静等^[19]的研究发现 BRAF 基因突变在分化较差的肿瘤及结肠癌尤其是右半结肠癌中的突变率较高,与性别、年龄、肿瘤大小、浸润深度、有无淋巴结转移及 TNM 分期无明显相关性。该研究共入组 12 例患者,病例数较少,与目前的报道存在差异,其中男性患者所占比例高于女性,所有患者均为 40 岁以上的中老年,以左半结肠、直肠及腺癌为主,且均中分化及低分化,无高分化;12 例患者中,9 例患者行手术治疗,8 例患者术后病理标本行 DNA 错配修复基因免疫组化检测(包括 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2),所有患者均为微卫星稳定型。Chen 等^[20]的研究显示,所有 BRAF 基因突变与更晚的 TNM 分期、远处转移有关。该研究的 12 例患者明确诊断时均为 IV 期。

BRAF 基因突变会降低患者的生存率(包括 OS、DFS),特别是 MSS 肿瘤患者^[6,14-15,17],它与 MSI-H 肿瘤的相关性尚不明确。一些报道认为 BRAF 突变对于晚期肠癌提示预后较差^[20],总生存期约 10~12 个月。该研究中 8 例行 DNA 错配修复基因检测,且均为 MSS 型,患者的预后较差。另一些研究中发现,BRAF 突变对预后没有预测作用^[21-22]。但是,一项包括了 26 个结肠癌临床研究的荟萃分析认为 BRAF 突变增加了肿瘤患者的死亡率^[23]。

研究^[24-25]认为,对于转移性结直肠癌患者,应用抗 EGFR 的靶向药物进行治疗时,需要 BRAF 基因为野生型。Yuan 等^[26]一项荟萃分析认为对于转移性结直肠癌应用抗 EGFR 的靶向药物治疗时,BRAF 突变是预测生物标志物,并表示预后不良。COIN 研究^[27]认为,一线治疗应用 FOLFOX4 或 XELOX 方案联合西妥昔单抗不仅无益,反而有害。一些回顾性研究^[3,24,28]证明,在一线治疗进展后应用抗 EGFR 靶向药物治疗无效。相对于这些结果,有限的资料提示,BRAF 突变的 mCRC 一线联合西妥昔单抗治疗能够有一些获益^[29]。PRIME 试验^[30]的回顾性分析,BRAF 突变提示不良预后,但不能预测 KRAS 野生型 mCRC 患者一线治疗应用 FOLFOX4 联合或不联合帕妥珠的疗效。同样,在 CRYSTAL 临床研究^[31]中,BRAF 突变不能预测西妥昔单抗的疗效,但是对于晚期结肠癌患者无论是化疗组还

是化疗联合治疗组,均提示预后不良。在转移性结直肠癌的 CRYSTAL 和 OPUS 试验的汇总分析表明,BRAF 突变是不能预测与西妥昔单抗在 KRAS 野生型患者的治疗,但表示预后不良^[29]。有研究^[32]显示,BRAF 突变的肿瘤对化疗耐药。

该研究共入组 12 例患者,其中 1 例患者术后因病情迅速进展死亡,11 例患者接受一线治疗,均未应用西妥昔单抗靶向治疗,其中 9 例应用奥沙利铂联合氟尿嘧啶方案治疗,2 例应用 FOLFIRI 方案治疗,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 27.3%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 72.7%,一线治疗的中位 PFS 仅为 16.4 周。接受一线化疗的 11 例患者中,目前 9 例患者出现病情进展,其中 5 例患者因病情迅速进展,一般情况较差,无法耐受抗肿瘤治疗;仅 4 例接受了二线的治疗,其中 3 例患者治疗 1~2 周期后出现病情进展,仅 1 例患者维持病情稳定,12 例患者的中位 OS 32 周。该研究入组的患者病例数较少,但提示 BRAF 突变的患者预后较差与文献报道相符。针对 BRAF 突变患者病情进展迅速,治疗有效率较低,患者一线治疗进展后接受二线治疗率较低,目前一线治疗多给予患者较强烈的治疗,如三药联合化疗或三药同时联合靶向药物治疗。

随着结直肠癌分子分型诊断的普及和精准治疗的发展,虽然 BRAF 突变作为预测 KRAS 野生型 mCRC 患者应用抗 EGFR 靶向药物的疗效尚不明确,但作为结直肠癌的一种特殊类型,BRAF 突变的患者预后不良,已达成共识,针对 BRAF 突变的靶向药物的发展,能够为患者提供个体化治疗,改善不良预后。

【参考文献】

- [1] Gallagher D T, Kemeny N. Metastatic colorectal cancer: from improved survival to potential cure [J]. *Oncology*, 2010, 78(3-4):237-248.
- [2] Allegra C J, Jessup J M, Somerfield M R, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy [J]. *Clin Oncol*, 2009, 27(12):2091-2096.
- [3] Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer [J]. *Clin Oncol*, 2009, 27(35):5924-5930.

- [4] Tol T, Dijkstra J R, Klomp M, et al. Markers for EGFR pathway activation as predictor of outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(11):1997-2009.
- [5] Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, et al. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status [J]. *Nature*, 2002, 418(6901):934.
- [6] Roth A D, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial [J]. *Clin Oncol*, 2010, 28(3):466-474.
- [7] Niault T S, Baccarini M. Targets of raf in tumorigenesis. *Carcinogenesis*, 2010, 31(7):1165-1174.
- [8] McCubrey J A, Steelman L S, Chappell W H, et al. Mutations and deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR cascades which alter therapy response[J]. *Oncotarget*, 2012, 3(9):954-987.
- [9] Davies H, Bignell G R, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer [J]. *Nature*, 2002, 417(6892):949-954.
- [10] Pakneshan S, Salajegheh A, Smith R A, et al. Clinicopathological relevance of BRAF mutations in human cancer [J]. *Pathology*, 2013, 45(4):346-356.
- [11] Thiel A, Heinonen M, Kantonen J, et al. BRAF mutation in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome[J]. *Virchows Arch*, 2013, 463(5):613-621.
- [12] Chen D, Huang J F, Liu K, et al. BRAF mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e90607.
- [13] Farina-Sarasqueta A, van Lijschoten G, Moerland E, et al. The BRAF V600E mutation is an independent prognostic factor for survival in stage II and stage III colon cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(12):2396-2402.
- [14] Ogino S, Shima K, Meyerhardt J A, et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in stage III colon cancer: results from intergroup trial CALGB89803 [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(3):890-900.
- [15] Pai R K, Jayachandran P, Koong A C, et al. BRAF-mutated, microsatellite-stable adenocarcinoma of the proximal colon: an aggressive adenocarcinoma with poor survival, mucinous differentiation, and adverse morphologic features [J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(5):744-752.
- [16] Kalady M F, Dejuius K L, Sanchez J A, et al. BRAF mutations in colorectal cancer are associated with distinct clinical characteristics and worse prognosis[J]. *Dis Colon Rectum*, 2012, 55(2):128-133.
- [17] Eklöf V, Wikberg M L, Edin S, et al. The prognostic role of KRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN in colorectal cancer [J]. *Cancer*, 2013, 108(10):2153-2163.
- [18] Ye J X, Liu Y, Qin Y, et al. KRAS and BRAF gene mutations and DNA mismatch repair status in Chinese colorectal carcinoma patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(5):1595-1605.
- [19] 高静, 孙志伟, 李艳艳, 等. 中国结直肠癌患者 966 例中 KRAS 和 BRAF 基因突变分析 [J]. *中华病理学杂志*, 2012, 41(9):579-583.
- [20] Chen J, Feng G, Xin S, et al. BRAF V600E mutation and KRAS codon 13 mutations predict poor survival in Chinese colorectal cancer patients [J]. *BMC cancer*, 2014, 14:802.
- [21] French A J, Sargent D J, Burgart L J, et al. Prognostic significance of defective mismatch repair and BRAF V600E in patients with colon cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(11):3408-3415.
- [22] Mouradov D, Domingo E, Gibbs P, et al. Survival in stage II/III colorectal cancer is independently predicted by chromosomal and microsatellite instability, but not by specific driver mutations [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(11):1785-1793.
- [23] Safaei A G, Jafarnejad S M, Tan L, et al. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One* (2012), 7(10):e47054.
- [24] 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]. *Clin Oncol*, 2008, 26(35):5705-5712.
- [25] De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(8):753-762.
- [26] Yuan Z X, Wang X Y, Qin Q Y, et al. The prognostic role of BRAF mutation in metastatic colorectal cancer receiving anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e65995.
- [27] Maughan T S, Adams R A, Smith C G, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal: results of the randomized phase 3 MRC CION trial [J]. *Lancet*, 2011;377(9783):2013-2114.
- [28] Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(4):715-721.
- [29] Bokemeyer C, Cutsem E V, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(10):1466-1475.
- [30] Douillard J Y, Oliner K S, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(11):1023-1034.
- [31] Van Cutsem E, Kohne C H, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status [J]. *Clin Oncol*, 2011, 29(15):2011-2019.
- [32] Souglakos J, Philips J, Wang R, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *British J Cancer*, 2009, 101(3):465-472.