

# 晚期非小细胞肺癌BRAF突变靶向治疗进展

刘夏 钟殿胜

**【摘要】** 靶向治疗是驱动基因阳性晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的重要治疗手段之一。鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1 (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF) 基因是继表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因突变、间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 基因融合和ROS1基因重排之后, NSCLC又一个重要的驱动基因。BRAF V600E突变占BRAF基因突变的一半以上, 是晚期NSCLC的潜在治疗靶点, 本文主要对BRAF基因突变类型及相关靶向研究进展进行综述。

**【关键词】** 肺肿瘤; 鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1; 靶向治疗

## Research Progress of Targeted Therapy for BRAF Mutation in Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Xia LIU, Diansheng ZHONG

Department of Medical Oncology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Diansheng ZHONG, E-mail: zhongdsh@hotmail.com

**【Abstract】** Targeted therapy is one of the major treatment modalities in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with sensitive driver gene mutations. BRAF is considered a promising oncogenic driver in NSCLC after the discovery of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation, anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion and ROS1 rearrangement. BRAF V600E mutation accounts for more than half of BRAF mutations, which is a potential therapeutic target for advanced NSCLC. This review aims to summarize the advancements of BRAF gene mutation and targeted therapy for BRAF mutation in NSCLC.

**【Key words】** Lung neoplasms; V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; Targeted therapy

This paper was supported by the grant from Youth Incubation Fund of Tianjin Medical University General Hospital (to Xia LIU)(No.303079500301).

根据《2018国家癌症报告》, 肺癌依旧高居中国癌症发病率及死亡率的第一位。非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 占全部肺癌的85%左右, 初诊时超过60%的患者已失去手术治疗的机会<sup>[1]</sup>。从2004年表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因突变被发现开始, 分子检测技术突飞猛进, 越来越多的驱动基因被识别, 相应的靶向药物不断涌现, 为驱动基因阳性NSCLC患者带来常规化疗无法企及的生存获益, 改变了晚期NSCLC的治疗模式<sup>[2]</sup>。本文针对NSCLC中鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1 (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF) 基因突变及靶向治疗进展作一综述。

### 1 BRAF基因结构与突变类型

BRAF基因是1988年由Ikawa等<sup>[3]</sup>首先在人类尤文氏肉瘤中发现并克隆确认的, 该基因位于染色体7q34, 编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 与CRAF和ARAF具有较高的同源性, 在恶性肿瘤形成、发展过程中发挥重要作用。BRAF蛋白与鼠类肉瘤病毒 (kirsten rat sarcoma viral, KRAS) 蛋白同为RAS-RAF-丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)-细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号通路中上游调节因子, 在丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) /ERK信号通路中起着关键作用<sup>[4]</sup>。RAS-三磷酸鸟苷 (guanosinetriphosphate, GTP) 与其下游效应分子RAF结合, 磷酸化并激活RAF, 从而活化RAF下游信号转导MAPK级联途径。RAF蛋白磷酸化并激活下游底物MEK, 而MEK磷酸化并激活下游底物ERK,

本文受天津医科大学总医院青年孵育基金项目 (No.303079500301) 资助

作者单位: 300052 天津, 天津医科大学总医院肿瘤内科 (通讯作者: 钟殿胜, E-mail: zhongdsh@hotmail.com)

进而调节细胞内的生物学过程<sup>[5,6]</sup>。

*BRAF*基因突变主要位于CR3激酶结构域的第11外显子及第15外显子，其中*BRAF*最常见突变形式为第15外显子的第1,799位核苷酸上T突变为A，导致其编码的缬氨酸变为谷氨酸，即V600E，使*BRAF*蛋白持续激活，提高*BRAF*活性约500倍<sup>[5]</sup>，激活后的*BRAF*成为能够不依赖于上游RAS激酶的单体，导致ERK持续激活<sup>[6]</sup>。V600E突变是NSCLC常见的*BRAF*突变类型（55%），其他常见突变包括G469A（35%）和D594G（10%）等<sup>[7,8]</sup>。与*BRAF* V600突变（V600E/K/D/R）相比，其他类型的*BRAF*突变形成与RAS无关的同源二聚体，不具有单体活性<sup>[6]</sup>。

## 2 *BRAF*基因突变的临床特征

*BRAF*基因突变在人类癌症的发生率为8%，主要是在毛细胞白血病（100%）、黑色素瘤（50%）、甲状腺乳头状癌（45%）等疾病中，NSCLC中突变发生率为1%-4%<sup>[9-11]</sup>。NSCLC的*BRAF*突变的生物学行为和对其预后的影响在一些回顾性研究中多次报道。Marchetti等<sup>[8]</sup>报告了1,046例手术切除NSCLC患者的*BRAF*突变状态，应用聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）+高分辨率熔解曲线分析技术（high-resolution melting analysis, HRMA）检测，在总体、肺腺癌和肺鳞癌患者中的*BRAF*突变率分别为3.5%、4.9%和0.3%。其中*BRAF* V600E突变发生率为56.8%，突变患者多为女性、不吸烟、含有侵袭性微乳头成分；非V600E突变者则均有吸烟史。*BRAF* V600E突变患者较野生型患者，无病生存期（disease free survival, DFS）和总生存期（overall survival, OS）明显缩短。Luk等<sup>[12]</sup>针对273例晚期NSCLC患者的*BRAF*、*EGFR*和*KRAS*突变情况进行回顾分析，*BRAF*突变率为2.6%，且均为*EGFR*及*KRAS*野生型，突变患者均有吸烟史，性别分布无差异。V600E突变比例58%，与侵袭性微乳头成分相关。而中国肺癌患者的*BRAF*突变率似乎低于欧美，Li等<sup>[13]</sup>采用液相芯片方法回顾5,125例中国NSCLC患者基因突变情况，*BRAF*突变率为0.5%，且全为V600E突变，多见于女性，但与年龄、吸烟史、组织学类型无关。Ding等<sup>[14]</sup>对1,680例中国NSCLC患者行扩增阻碍突变系统（amplification refractory mutation system, ARMS）检测，*BRAF*突变比例为1.7%，多见于不吸烟、腺癌患者，其中85.7%为V600E突变，*BRAF*突变型与野生型患者一线化疗的无进展生存期（progression-free survival, PFS）无统计学差异。Villaruz<sup>[15]</sup>报道的951例晚期肺腺癌研究显示，*BRAF*突变率为2.1%，

多见于吸烟患者，其中81%为V600E突变，比较*BRAF*突变与野生型患者的预后，未发现OS差异。Cui等<sup>[16]</sup>对含有11,711例NSCLC患者的16项研究进行meta分析，*BRAF*总体突变率为2.6%，与腺癌有显著相关性（ $P < 0.000, 1$ ），*BRAF* V600E突变在女性（ $P = 0.004$ ）和从不吸烟者（ $P < 0.001$ ）中更常见。上述研究由于人种差异、检查方法不同，结果存在不一致，但总的来说，V600E突变是*BRAF*突变的主要类型，多见于女性、腺癌患者，与预后的关系尚不十分明确，部分研究提示与预后呈负相关。

## 3 *BRAF* V600突变的的治疗进展

**3.1 维罗非尼** 维罗非尼作为*BRAF*特异性抑制剂，2011年被食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准治疗具有*BRAF* V600E突变的不可切除及转移性恶性黑色素瘤。Hyman等<sup>[17]</sup>最先报道了维罗非尼在非恶黑恶性肿瘤领域的II期研究（VE-BASKET），这也是首个基于组织学分类的篮子研究，在肿瘤治疗领域具有里程碑的意义。全球23个中心共入组*BRAF* V600突变的非恶黑恶性肿瘤（包括NSCLC 20例以及结直肠癌、乳腺癌等7个队列）122例。NSCLC患者应用维罗非尼单药治疗，客观缓解率（objective response rate, ORR）为42%（95%CI: 20%-67%），中位PFS为7.3个月（95%CI: 3.5-10.8），12个月OS为66%（95%CI: 36-85），高于其他类型肿瘤。常见不良反应有皮疹、乏力和关节疼痛（40%）。维罗非尼在这项前瞻性研究中体现出了较好的疗效和安全性，*BRAF* V600突变有望成为NSCLC新的治疗靶点。

研究者随后对NSCLC队列进行扩展，共纳入62例*BRAF* V600突变患者（包括8例初治患者），均接受维罗非尼单药治疗。最终结果在2017年美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）大会报告，经治患者ORR为37.0%（95%CI: 24.3%-51.3%），中位PFS为6.1个月（95%CI: 5.1-8.3），中位OS为15.4个月（95%CI: 8.2-22.6）；初治患者的ORR为37.5%（95%CI: 8.5%-75.5%），中位PFS可达到12.9个月（95%CI: 4.0-NE），中位OS尚未成熟。较经治患者而言，初治患者的PFS显著延长，显示了维罗非尼具有很好的疗效，值得进一步探索。

MyPathway是一个多中心、非随机、多队列的IIa期试验<sup>[18]</sup>，旨在评估适应证以外靶向药物用于含有特定基因变异肿瘤的疗效。入组患者不限瘤种，但必须含有

BRAF、HER2、Hedgehog通路等变异，其中BRAF突变采用下一代测序（next generation sequencing, NGS）检测，突变患者接受维罗非尼单药治疗。研究共入组251例患者，覆盖35种不同肿瘤类型，包括BRAF突变NSCLC患者21例，其中V600突变（均为V600E突变）14例，皆为复发患者。BRAF V600E突变患者的疗效与VE-BASKET研究及ACSE研究<sup>[19]</sup>结果较为一致，ORR 43%，中位缓解持续时间（duration of response, DOR）5个月，而非BRAF V600突变者的总体人群有效率只有4%。目前，该研究仍在继续，由于BRAF非V600突变患者疗效较差，BRAF突变队列中将不再入组该类患者。

上述几项研究，证实了篮子试验的潜在价值，维罗非尼用于含BRAF V600这一低频突变的NSCLC，显现出令人鼓舞的疗效，后续研究的结果值得期待。

**3.2 达拉非尼±曲美替尼** 达拉非尼作为另一种BRAF抑制剂，是FDA继维罗非尼后批准的第二个治疗伴有BRAF V600E突变的转移性黑色素瘤的靶向药物。Planchard教授团队开展了一项达拉非尼单药或联合用于晚期BRAF V600E突变NSCLC（BRF 113928）的II期试验，结果令人欣喜。研究分为两个阶段。第一阶段对经治BRAF V600E突变的NSCLC患者行达拉非尼单药治疗，其中8例评效PR，ORR为40%（8/20），达到主要终点，成功启动第二阶段研究。

在第二阶段，分为以下三个队列进行评估：达拉非尼单药组（队列A），达拉非尼与曲美替尼联合治疗经治患者组（队列B）及达拉非尼与曲美替尼联合治疗初治患者组（队列C）。

在队列A中，达拉非尼单药治疗84例BRAF V600E突变晚期NSCLC患者（其中78例为经治患者），ORR为33%（95%CI: 23%-45%），DCR为58%（95%CI: 46%-67%），DOR为9.6个月（95%CI: 5.4-15.2）<sup>[20]</sup>。6例一线治疗患者的疗效更为突出，4例获得PR，PFS分别为4.5个月、8.6个月、11.0个月和16.6个月。达拉非尼成为首个在BRAF突变的NSCLC前瞻性研究中显示有活性的药物。严重不良反应见于42%的患者，其中皮肤鳞状细胞癌、乏力和基底细胞癌最为常见。

曲美替尼是MEK 1/2可逆性抑制剂，主要通过抑制MEK蛋白的作用，影响MAPK通路，抑制细胞增殖。在BRAF V600E突变或BRAF V600K突变的晚期黑色素瘤患者中，针对BRAF突变和MEK蛋白的达拉非尼联合曲美替尼的双重MAPK途径抑制治疗，对比达拉非尼单药，ORR分别为69%和53%，PFS分别为11.0个月和8.8个月

（ $P < 0.01$ ）<sup>[21]</sup>。体外研究证实，MEK-TKI曲美替尼单药对BRAF V600E突变NSCLC细胞系中有效<sup>[22]</sup>。沿用黑色素瘤的成功经验，队列B中，给予经治晚期BRAF V600E突变NSCLC患者达拉非尼联合曲美替尼治疗，ORR为67%（95%CI: 53%-79%），中位PFS为9.7个月（95%CI: 6.7-16.6），6个月OS为82%<sup>[23]</sup>。这两药的组合，出现严重不良反应者占比56%，其中发热最为常见（16%），其他包括贫血、精神异常、恶心及皮肤鳞状细胞癌等。基于以上结果，欧盟委员会及美国FDA于2017年4月及6月相继批准达拉非尼联合曲美替尼用于BRAF V600突变晚期或转移性NSCLC患者<sup>[24]</sup>。

该联合方案继续用于初治晚期BRAF V600E突变NSCLC患者（队列C）<sup>[25]</sup>，经过中位15.9个月随访，ORR为64%（95%CI: 46%-79%），DCR为75%（95%CI: 58%-88%），中位PFS为10.9个月（95%CI: 7.0-16.6），中位OS为24.6个月（95%CI: 12.3-未达到），远远优于传统化疗。3/4级不良反应占比56%，包括发热、呕吐、转氨酶升高、低血压等，与传统化疗相比，耐受性好。在BRAF V600E突变转移性NSCLC患者的一线治疗中，达拉非尼联合曲美替尼具有优异的疗效，可管理的安全性，使得BRAF V600E成为转移性NSCLC的第四个基因组生物标志物，写入美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南，这是肺癌靶向治疗领域又一重要的里程碑。

2018年5月前后1周内，美国FDA先后批准达拉非尼与曲美替尼联合治疗用于治疗无法手术切除的BRAF V600E突变阳性的晚期甲状腺未分化癌，以及用于BRAF V600突变的III期黑色素瘤患者的术后辅助治疗<sup>[26]</sup>，这一强强组合在肺癌辅助治疗领域是否能够争得一席之地，值得期待。

**3.3 其他药物** 在欧洲EURAF回顾性多中心队列研究中<sup>[27]</sup>，晚期BRAF突变肺癌患者绝大多数经历过一线化疗。靶向用药包括维罗非尼、达拉非尼或索拉非尼。在BRAF突变中，V600E占83%，ORR为53%，PFS和OS分别为5个月和10.8个月。接受索拉非尼治疗的1例患者达到PR。

#### 4 BRAF非V600突变的诊疗进展

BRAF抑制剂可有效抑制V600突变单体，而在非V600突变的二聚体中，药物只能结合其中一个位点，显著降低对第二位点的亲和力及对下游ERK的抑制作用。因此，从理论上讲，BRAF非V600突变的肿瘤对



BRAF抑制剂不敏感, 体外实验也验证了这一点<sup>[6]</sup>。在欧洲EURAF队列研究中, 6例NSCLC患者为BRAF非V600E突变, PFS及OS远远低于V600E突变患者; 但是, 1例G596V突变患者应用维罗非尼获得了PR。作者认为, 位于BRAF激酶的活化区域之内(密码子596-600)突变可能对BRAF抑制剂敏感<sup>[27]</sup>。另外, BRAF非V600E突变常常与RAS突变同时存在<sup>[28]</sup>, 也可能是耐药的原因之一。

在黑色素瘤的临床研究中, BRAF非V600E突变者对BRAF抑制剂耐药, 但对MEK抑制剂有效。在NSCLC细胞系的研究发现, 单药曲美替尼在BRAF非V600E突变细胞系可上调AKT信号通路, 提示该细胞系对单药MEK抑制剂耐药; 当应用曲美替尼联合维罗非尼处理细胞系时, AKT通路没有上调, 提示在BRAF非V600E突变的细胞系, 联合治疗可能优于单药曲美替尼<sup>[29]</sup>。Chen等<sup>[30]</sup>发现, BRAF缺失细胞对BRAF抑制剂维罗非尼耐药但对RAF二聚体抑制剂LY3009120敏感。在BRAF缺失的肿瘤模型中, LY3009120使肿瘤生长退化。对于BRAF缺失或BRAF作为二聚体发挥功能的其他非典型BRAF突变的患者来说, LY3009120是一种潜在的治疗选择。目前, 尚未检索到MEK抑制剂靶向治疗BRAF非V600E突变型NSCLC的临床研究结果。

## 5 BRAF抑制剂耐药机制及耐药后策略

BRAF抑制剂对BRAF V600E突变的NSCLC患者疗效确切, 但大部分患者不可避免会产生耐药。黑色素瘤中BRAF抑制剂的耐药机制较为明确, 原发耐药机制主要包括: RAC1突变、PTEN缺失、细胞周期蛋白调控紊乱和微环境的变化等。继发耐药机制分为依赖MAPK/ERK通路及不依赖MAPK/ERK通路两种, 前者包括NRAS体细胞激活突变, BRAF蛋白激酶的截断、扩增或融合, MEK继发突变激活ERK、BRAF扩增等; 后者包括RTK过度表达, PI3K/AKT信号通路活性上调等<sup>[31-33]</sup>。在结直肠癌, 尽管5%-8%患者携带BRAF V600E突变, 但对BRAF抑制剂原发耐药, 机制可能与EGFR途径激活MAPK信号通路有关。

BRAF抑制剂在NSCLC的耐药机制尚未完全阐明。为探讨BRAF V600E突变NSCLC对达拉非尼的继发耐药原因, Kim等<sup>[34]</sup>用MV522 NSCLC细胞(V600E)建立达拉非尼耐药(GSR)细胞株, 之后用达拉非尼作用于GSR细胞, 发现该细胞EGFR上调, 激活EGFR-RAS-CRAF通路, 并持续激活ERK1/2, 增强EGFR介导的RAS活性,

导致BRAF-CRAF二聚体的形成和CRAF的反式激活。研究者发现, ERK1/2的持续激活部分依赖于受体相互作用蛋白激酶-2(receptor interacting protein kinase-2, RIP2)的活性, 但不依赖MEK1/2的活性。BRAF和EGFR抑制剂联合应用, 可阻断ERK信号的再激活, 体外和体内试验中均可增加疗效, 可尝试对BRAF继发耐药的NSCLC(V600E)患者联合应用BRAF和EGFR抑制剂治疗。

Abravanel<sup>[35]</sup>报道1例62岁的女性晚期肺腺癌患者, 肿瘤组织PD-L1表达90%, 采用>400个肿瘤相关基因的NGS测序提示, 组织及血浆均存在BRAF V600E突变。患者一线化疗及二线帕母单抗治疗后, 疾病进展, 应用达拉非尼联合曲美替尼, 靶病灶PR, 然而, 在21周后, 肺部及胸部出现新发病灶。胸壁结节的切除活检证实为转移性肺腺癌, 组织和血浆的二次检测显示, 除了原始的BRAF V600E突变外, 还继发了NRAS q61k突变, 提示显性/克隆性耐受机制。在NSCLC中联合应用BRAF和MEK抑制剂的情况下, 耐药是否与克服MAPK通路的抑制有关, 比如激活其他RAF家族成员或激活PI3K通路, 有待进一步研究。

关于耐药后策略, 科学家也进行了一系列探索。Comunanza<sup>[36]</sup>团队发现, 在BRAF突变小鼠模型, BRAF和VEGF的联合抑制导致肿瘤凋亡、持久的肿瘤反应、肺定植减少并延迟对BRAF抑制剂plx 4720的获得性耐药。Xue等<sup>[33]</sup>发现ERK抑制剂与RAF、MEK抑制剂间歇应用于小鼠肺及黑色素瘤移植瘤模型的协同作用, 认为这种给药方式值得耐药患者尝试。Smida等<sup>[37]</sup>毛细血管扩张性共济失调症突变(ataxia telangiectasia-mutation, ATM)的丢失会增强KRAS或BRAF突变型肺癌细胞对MEK抑制的敏感性, 因此, 肺癌的ATM突变状态可能成为MEK抑制剂应答的生物标志物。Ross等<sup>[38]</sup>在体外研究中证实, 丝氨酸生物合成是肿瘤细胞对BRAF抑制剂耐药的关键因素, 同时, 也验证了吉西他滨预处理可作为NSCLC细胞系对维罗非尼或达拉非尼耐药的敏化步骤。

## 6 小结

BRAF基因突变不仅是EGFR-TKI耐药后的机制之一, 亦是原发致癌驱动基因及靶向治疗的重要靶点。BRAF抑制剂及MEK抑制剂在BRAF V600E突变NSCLC患者中成效显著, 已被写入NCCN指南。但在BRAF抑制剂耐药之后, 需要更多相关研究为我们提供治疗策略。未来, 随着基因检测技术的飞速发展及分子生物学的不断

进步,相信针对BRAF基因在NSCLC治疗、预后等方面的研究会有更大进步。

### 参考文献

- Reck M, Popat S, Reinmuth N, *et al.* Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2014, 25 Suppl 3: iii27-iii39. doi: 10.1093/annonc/mdu199
- Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*, 2014, 511(7511): 543-550. doi: 10.1038/nature13385
- Ikawa S, Fukui M, Ueyama Y, *et al.* B-raf, a new member of the raf family, is activated by DNA rearrangement. *Mol Cell Biol*, 1988, 8(6): 2651-2654.
- Ji H, Wang Z, Perera SA, *et al.* Mutations in *BRAF* and *KRAS* converge on activation of the mitogen-activated protein kinase pathway in lung cancer mouse models. *Cancer Res*, 2007, 67(10): 4933-4939. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4592
- Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, *et al.* Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of *B-RAF*. *Cell*, 2004, 116(6): 855-867.
- Yao Z, Torres NM, Tao A, *et al.* *BRAF* mutants evade ERK-dependent feedback by different mechanisms that determine their sensitivity to pharmacologic inhibition. *Cancer Cell*, 2015, 28(3): 370-383. doi: 10.1016/j.ccell.2015.08.001
- Imielinski M, Berger AH, Hammerman PS, *et al.* Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. *Cell*, 2012, 150(6): 1107-1120. doi: 10.1016/j.cell.2012.08.029
- Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, *et al.* Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring *BRAF* mutations. *J Clin Oncol*, 2011, 29(26): 3574-3579. doi: 10.1200/JCO.2011.35.9638
- Brustugun OT, Khattak AM, Tromborg AK, *et al.* *BRAF*-mutations in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2014, 84(1): 36-38. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.01.023
- Cardarella S, Ogino A, Nishino M, *et al.* Clinical, pathologic, and biologic features associated with *BRAF* mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(16): 4532-4540. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0657
- Millington GW. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer, by Davies *et al.* (*Nature* 2002; 417: 949-54). *Clin Exp Dermatol*, 2013, 38(2): 222-223. doi: 10.1111/ced.12015
- Luk PP, Yu B, Ng CC, *et al.* *BRAF* mutations in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2015, 4(2): 142-148. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.08.08
- Li S, Li L, Zhu Y, *et al.* Coexistence of *EGFR* with *KRAS*, or *BRAF*, or *PIK3CA* somatic mutations in lung cancer: a comprehensive mutation profiling from 5,125 Chinese cohorts. *Br J Cancer*, 2014, 110(11): 2812-2820. doi: 10.1038/bjc.2014.210
- Ding X, Zhang Z, Jiang T, *et al.* Clinicopathologic characteristics and outcomes of Chinese patients with non-small-cell lung cancer and *BRAF* mutation. *Cancer Med*, 2017, 6(3): 555-562. doi: 10.1002/cam4.1014
- Villarruz LC, Socinski MA, Abberbock S, *et al.* Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring *BRAF* mutations in the lung cancer mutation consortium. *Cancer*, 2015, 121(3): 448-456. doi: 10.1002/cncr.29042
- Cui G, Liu D, Li W, *et al.* A meta-analysis of the association between *BRAF* mutation and nonsmall cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(14): e6552. doi: 10.1097/MD.00000000000006552
- Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, *et al.* Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with *BRAF* V600 mutations. *N Engl J Med*, 2015, 373(8): 726-736. doi: 10.1056/NEJMoa1502309
- Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, *et al.* Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from mypathway, an open-label, phase iia multiple basket study. *J Clin Oncol*, 2018, 36(6): 536-542. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3780
- Blay J, Mazieres J, Perol D, *et al.* Vemurafenib (VM) in non-melanoma V600 and non-V600 *BRAF* mutated cancers: first results of the ACSE trial. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl\_6).
- Planchard D, Kim TM, Mazieres J, *et al.* Dabrafenib in patients with *BRAF* (V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): 642-650. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00077-2
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, *et al.* Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 *BRAF*-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2015, 386(9992): 444-451. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4
- Johnson DB, Menzies AM, Zimmer L, *et al.* Acquired *BRAF* inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms. *Eur J Cancer*, 2015, 51(18): 2792-2799. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.022
- Planchard D, Besse B, Groen HJM, *et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated *BRAF* (V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 984-993. doi: S1470-2045(16)30146-2
- Odogwu L, Mathieu L, Blumenthal G, *et al.* FDA approval summary: dabrafenib and trametinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancers harboring *BRAF* V600E mutations. *Oncologist*, 2018, 23(6): 740-745. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0642
- Planchard D, Smit EF, Groen HJM, *et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated *BRAF* (V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1307-1316. doi: S1470-2045(17)30679-4
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, *et al.* Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III *BRAF*-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2017, 377(19): 1813-1823. doi: 10.1056/NEJMoa1708539
- Gautschi O, Milia J, Cabarro B, *et al.* Targeted therapy for patients with *BRAF*-mutant lung cancer: Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(10): 1451-1457. doi: 10.1097/JTO.0000000000000625

- 28 Tissot C, Couraud S, Tanguy R, *et al.* Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring *BRAF* mutations. *Lung Cancer*, 2016, 91: 23-28. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.11.006
- 29 Joshi M, Rice SJ, Liu X, *et al.* Trametinib with or without vemurafenib in *BRAF* mutated non-small cell lung cancer. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0118210. doi: 10.1371/journal.pone.0118210
- 30 Chen SH, Zhang Y, Van Horn RD, *et al.* Oncogenic *BRAF* deletions that function as homodimers and are sensitive to inhibition by RAF dimer inhibitor LY3009120. *Cancer Discov*, 2016, 6(3): 300-315. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0896
- 31 Zuo Q, Liu J, Huang L, *et al.* AXL/AKT axis mediated-resistance to *BRAF* inhibitor depends on PTEN status in melanoma. *Oncogene*, 2018. doi: 10.1038/s41388-018-0205-4
- 32 Sanchez JN, Wang T, Cohen MS. *BRAF* and MEK inhibitors: use and resistance in *BRAF*-mutated cancers. *Drugs*, 2018, 78(5): 549-566. doi: 10.1007/s40265-018-0884-8
- 33 Xue Y, Martelotto L, Baslan T, *et al.* An approach to suppress the evolution of resistance in *BRAF* (V600E)-mutant cancer. *Nat Med*, 2017, 23(8): 929-937. doi: 10.1038/nm.4369
- 34 Kim SM, Kim H, Jang KW, *et al.* EGFR-mediated reactivation of MAPK signaling induces acquired resistance to GSK2118436 in *BRAF* V600E-mutant NSCLC cell lines. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(7): 1627-1636. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0375
- 35 Abravanel DL, Nishino M, Sholl LM, *et al.* An acquired NRAS Q61K mutation in *BRAF* V600E-mutant lung adenocarcinoma resistant to dabrafenib plus trametinib. *J Thorac Oncol*, 2018. doi: 10.1016/j.jtho.2018.03.026
- 36 Comunanza V, Cora D, Orso F, *et al.* VEGF blockade enhances the antitumor effect of *BRAF* V600E inhibition. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(2): 219-237. doi: 10.15252/emmm.201505774
- 37 Smida M, Fece de la Cruz F, Kerzendorfer C, *et al.* MEK inhibitors block growth of lung tumours with mutations in ataxia-telangiectasia mutated. *Nat Commun*, 2016, 7: 13701. doi: 10.1038/ncomms13701
- 38 Ross KC, Andrews AJ, Marion CD, *et al.* Identification of the serine biosynthesis pathway as a critical component of braf inhibitor resistance of melanoma, pancreatic, and non-small cell lung cancer cells. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(8): 1596-1609. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0798

(收稿: 2018-06-15 修回: 2018-07-23 接受: 2018-07-30)

(本文编辑 丁燕)



Cite this article as: Liu X, Zhong DS. Research Progress of Targeted Therapy for *BRAF* Mutation in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2018, 21(8): 635-640. [刘夏, 钟殿胜. 晚期非小细胞肺癌*BRAF*突变靶向治疗进展. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(8): 635-640.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.08.10