

BRAF 突变晚期结直肠癌的治疗进展

杨梦园, 胡涵光, 陈佳琦, 房雪峰, 袁 璞*

(浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科, 浙江 杭州 310009)

摘要:近年来,对于结直肠癌分子分型的研究越来越深入,有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)通路上的 V-raf 鼠肉瘤病毒癌基因同源体 B(V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog, BRAF)作为该通路上重要的效应分子,在结直肠癌的发生和发展中起着举足轻重的作用。临床观察发现,携带 BRAF V600E 突变的结直肠癌患者预后劣于 BRAF 野生型患者,对传统药物的敏感性也存在较大的差异。故针对 BRAF 突变晚期结直肠癌的治疗策略,本文主要从化学治疗、靶向治疗及免疫治疗 3 个方面进行详细阐述。

关键词:结直肠肿瘤/病理学;基因;突变;原癌基因蛋白质 B-raf/遗传学;基因治疗;综述

中图分类号:R735.3;R730.23 文献标志码:A 文章编号:1001-1692(2019)04-0374-06

2017 年肿瘤登记中心收集资料显示,我国 2014 年恶性肿瘤新发病例 380.4 万例,死亡 229.6 万例,其中结直肠癌以 37.0 万例新确诊病例和 18.0 万例死亡病例分别位居全国恶性肿瘤发病率第 3 位与死亡率第 5 位^[1]。近年来,学者针对结直肠癌的发生和发展机制进行了深入研究,其中有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)通路在此过程中发挥重要的作用,而 V-raf 鼠肉瘤病毒癌基因同源体 B(V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog, BRAF)作为该通路的一部分,活化后可诱导下游 MAPK/ERK 激酶(MAPK/ERK kinase, MEK)和胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)蛋白先后发生磷酸化,激活态的后者同样通过磷酸化作用,将细胞外信号传递至细胞核内,引起基因转录水平的改变,从而调节细胞重要生理活动,如细胞增殖、分化和迁移。观察发现 8%~12% 的转移性结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者携带 BRAF 基因突变^[2],而且其中 90% 的突变对应于第 15 号外显子的第 1 799 位胸腺嘧啶突变为腺嘌呤,引起第 600 个密码子编码谷氨酸,而非缬氨酸,即 BRAF V600E 突变。BRAF 基因发生这一突变后,编码产物活性较野生型增强 10 倍,

继而使得 MAPK 通路出现异常激活,故在没有细胞因子等刺激因素下仍可促进细胞过度增殖,导致肿瘤的发生。

多项回顾性研究及荟萃分析显示, BRAF 突变型结直肠癌(BRAF-mutant colorectal cancer, BRAF-mt CRC)和 BRAF 野生型结直肠癌患者之间,在临床特征上存在明显的差异^[3-6]:(1)流行病学方面, BRAF-mt CRC 患者多见于 >70 岁人群(33.9% vs 13.7%)及女性(63.2% vs 44.8%)^[3];(2)病理特点方面,肿瘤多发生于右半结肠,40%~50% 为低分化腺癌,黏液腺癌中 22%~67% 携带 BRAF 突变较非黏液腺癌明显提高^[4];(3)转移谱方面,结直肠癌最常见的远处转移脏器为肝脏,肺脏次之,然而 BRAF-mt CRC 转移则以腹膜转移和远处淋巴结转移为主^[5];(4)预后方面, BRAF-mt CRC 的 5 年生存率低于野生型(47.5% vs 60.7%),另外如将微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H) CRC 患者排除后差异则更为明显,故认为 BRAF 突变是微卫星稳定 CRC 独立的预后不良因素^[6]。而两类结直肠癌患者之间最显著也是最重要的差异是对于传统治疗手段,如化疗和靶向治疗的敏感性。虽然随着靶向药物的飞速发展,晚期结直肠癌患者的预后得到明显改善;但是多项大型临床研究对入组患者根据 BRAF 基因突变状态进行分层分析后发现, BRAF-mt CRC 的获益远低于野生型 CRC 患者,因此如何为 BRAF 突变的晚期结直肠癌患者作出最佳的治疗决策亟待解决。本文将从 BRAF 突变晚期结直肠癌的化学治疗、靶向治疗及免疫治疗 3 个方面进行综述。

收稿日期:2018-07-23

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.04.019

基金项目:国家重点研发计划(2017YFC0908200);浙江省自然科学基金(LY16H160027)

作者简介:杨梦园(1993-),女,浙江杭州人,博士生,从事肿瘤学基础研究

* 通信作者 E-mail:yuanying1999@zju.edu.cn

1 BRAF 突变晚期结直肠癌的化学治疗

Seligmann 等^[7]收集整理 FOCUS、COIN 和 PICCOLO 这 3 项临床研究中化疗组患者的临床数据发现,2 530 例入组患者中 231 例(9.1%)BRAF 突变,无论是 FOLFOX(奥沙利铂+氟尿嘧啶)一线治疗的 COIN 和 FOCUS 研究,还是以伊立替康为主的二线治疗 PICCOLO 研究,BRAF-mt CRC 患者总生存期(overall survival, OS)均较野生型短,提示 BRAF 突变是一个强烈的预后因子。然而在无进展生存期(progression free survival, PFS)和疾病控制率方面,BRAF 状态则未产生较大的影响。为探究 BRAF 突变仅影响患者 OS 的原因,研究者进一步分析进展后生存时间(post-progression survival, P-PS)发现,BRAF-mt CRC 患者 P-PS 缩短(4.2 个月 vs 9.2 个月, $P < 0.01$),提示 BRAF 突变的结直肠癌侵袭性更高,进展速度较快,使患者在一线治疗进展后,往往较少有机会能接受二线治疗(33% vs 51%),因此再次强调有效的一线治疗对于 BRAF-mt CRC 患者的重要性。另外,该研究显示,BRAF-mt CRC 患者中存在着较大的异质性:24.3% 的患者接受一线化疗后具有十分乐观的预后(PFS 与 P-PS 均 > 6 个月,OS 长达 24 个月);然而,有 36.5% 的患者疾病快速进展,OS 仅 4.7 个月;因此,如何利用其他生物标志物来区分这两类患者值得后续在临床中深入探究。

2 BRAF 突变晚期结直肠癌的靶向治疗

2.1 EGFR 抑制剂

西妥昔单抗(cetuximab)与帕尼单抗(panitumumab)作为抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的单克隆抗体,通过抑制 EGFR 及其下游的 MAPK 通路能有效地阻止疾病进展,与化疗药物联合可延长晚期结直肠癌患者的生存期。同时,多项研究显示,RAS 基因状态是预测抗 EGFR 治疗疗效的重要指标,故美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南建议西妥昔单抗和帕尼单抗仅适用于 RAS 野生型的晚期结直肠癌患者^[8-9]。BRAF 为 MAPK 通路上的重要组成部分。BRAF 突变对抗 EGFR 治疗效果的影响以及抗 EGFR 治疗在 BRAF-mt CRC 患者中的应用值得探究。对此,许多研究团队荟萃分析相关随机对照临床试验中接受西妥昔单抗或帕尼单抗的 BRAF-mt CRC 患者的临床数据,却得到不尽相同的结论^[10-11]。Pietrantonio 等^[10]分析 10 项临床研究中 462 例 BRAF V600E 的结直肠癌

患者发现,西妥昔单抗和帕尼单抗并不能在标准化疗或最佳支持治疗基础上延长这部分患者的 PFS 与 OS,故认为 BRAF 突变,与 RAS 基因突变一样,都是抗 EGFR 治疗的阴性预测因子。Rowland 等^[11]提出不一样的意见,在排除其中 2 项临床试验(NORDIC 和 FIRE-3)后,对剩余 8 项中 351 例 BRAF 突变患者进行分析,提出目前尚无充足证据支持前者的结论;因此,期待未来能有更为大型的随机对照临床试验来明确结直肠癌患者肿瘤组织的 BRAF 状态在指导临床选择抗 EGFR 治疗的意义。

对于这个问题,目前国内指南有些出入。NCCN 指南并未明确指出 BRAF 突变患者不能使用抗 EGFR 单抗^[9],但是根据中国专家讨论意见,CSCO 结直肠癌诊疗指南中标注,抗 EGFR 单抗仅推荐用于 RAS 和 BRAF 均野生型的患者^[12]。

2.2 血管内皮生长因子抑制剂

BRAF 突变型 CRC 患者从 EGFR 抑制剂治疗中能否获益尚无明确定论,而为了更大限度地延长此类患者的生存期,Loupakis 等^[13]采用靶向治疗联合传统化疗药物的治疗策略,将目光投向晚期肠癌治疗领域另一大类分子靶向药物,抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)单克隆抗体贝伐珠单抗(bevacizumab, Beva)。该团队开展一项 FOLFOXIRI(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+伊立替康)联合贝伐珠单抗治疗 BRAF-mt CRC 的 I 期临床试验,共入组符合条件的患者 15 例,其中 88.0% 的患者疾病得到控制,中位 PFS 与 OS 分别长达 11.8 个月和 24.1 个月。但是这令人欣喜的生存数据并未在后续的 III 期临床试验 TRIBE 中得到延续^[14]。入组的 508 例结直肠癌患者中仅 28 例携带 BRAF 突变,其中 16 例接受 FOLFOXIRI-Beva 治疗,剩余 12 例则进入 FOLFIRI-Beva 对照组,OS(19.0 个月 vs 10.7 个月)、PFS(7.5 个月 vs 5.5 个月)和有效率(56.3% vs 41.6%)虽在加用奥沙利铂后有所改善,但差异均无统计学意义。同时考虑到 4 种细胞毒性药物联合靶向药物,对患者身体和经济上所带来的沉重负担,FOLFOXIRI-Beva 只作为此类晚期结直肠癌患者治疗的选择之一,无法成为临床常规推荐治疗方案。

2.3 BRAF 抑制剂

2011 年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)就已批准 BRAF 抑制剂维罗非尼(vemurafenib)应用于 BRAF 突变的黑色素瘤患者治疗,有效率达高 77.1%(37/48),估计 PFS > 7 个

月^[15]。于是推测该药物也能为 BRAF-mt CRC 患者带来可观的生存获益。于是 Kopetz 等^[16]开展第 1 项 BRAF 抑制剂维罗非尼单药治疗 BRAF-mt CRC 患者的 II 期临床研究,共入组受试者 21 例口服维罗非尼 960 mg, 2 次/d, 疗效评价显示有效率为 4.8% (1/21), 疾病控制率为 38.1% (8/21); 中位 PFS 为 2.1 个月, 其中 2 例 >6 个月未发生疾病进展, 中位 OS 为 7.7 个月。但是这样的结果显示, 与 BRAF 突变的黑色素瘤比较, BRAF 抑制剂维罗非尼对经治 BRAF-mt CRC 的临床活性相对偏弱。而另一项由 Hyman 等^[17]开展的 II 期 BASKET 研究中接受维罗非尼单药治疗组 ($n = 10$) 中没有对该药物应答的患者, 5 例疾病得到控制, 中位 PFS 为 4.5 个月。结合两项临床试验, 维罗非尼单药治疗最常见的 >3 级不良反应是皮肤毒性, 包括皮肤鳞状细胞癌和皮疹等。

康奈非尼 (encorafenib, LGX818) 作为一种口服的选择性 BRAF 抑制剂, 与维罗非尼相同, 都被证实可有效治疗 BRAF V600E 晚期黑色素瘤患者。I 期临床研究 NCT01436656 于 18 例不可切除进展期 CRC 患者探究康奈非尼单药治疗的疗效与安全性^[18]。12 例 (66.7%) 受试者疾病得到控制, 但 0 例患者疗效评价达完全或部分缓解 (complete/partial response, CR/PR), 中位 PFS 为 4.0 个月; 共发生 3 次 3 级不良反应, 1 例死亡 (与该药物无关), 最常见的不良反应包括手足综合征、肌痛和皮肤干燥。

2.4 BRAF 抑制剂联合 EGFR 抑制剂

为明确造成同种药物在 2 类疾病中疗效相差甚大的原因, Yang 等^[19]构建携带 BRAF V600E 突变的结直肠癌细胞株及相应的移植瘤小鼠模型, 并以此为基础试验一系列维罗非尼与传统化疗药物和 (或) 分子靶向药物的联合用药方案, 发现联合抑制 EGFR 和 BRAF 后, 与维罗非尼单药或西妥昔单抗单药治疗比较, 表现出更为显著的抗肿瘤效应; 更值得注意的是, 在该联合治疗方案基础上再加用伊立替康, 在抑制肿瘤生长方面又得到更大提升。基于此项研究成果, I 期临床试验 (NCT01787500) 中 18 例 BRAF-mt CRC 患者接受该三药联合方案, 其中有效率达 35.3%, 包括 1 例 CR, 中位 PFS 长达 7.7 个月^[20]。随后 2014 年末至 2016 年 4 月, II 期随机对照临床试验 SWOG 1406 共入组 106 例晚期 BRAF-mt CRC 患者, 其中 54 例进入试验组接受三药联合方案, 而对照组患者则接受西妥昔单抗联合伊立替康治疗, 且该试验允许对照组受试者在疾病发生进展后交叉至试验组^[21]。2017 年美国临床肿瘤学会

(American Society of Clinical Oncology, ASCO) 上, 该研究团队公布的最新生存数据显示, 与对照组比较, 试验组患者的 PFS 延长 2.4 个月 (4.4 个月 vs 2.0 个月), 并且在未曾接受过伊立替康治疗的患者中, 两组的 PFS 差距更大 (6.1 个月 vs 1.9 个月); 疾病控制率也得到提高 (66.7% vs 22.0%)^[21]。虽然在不良反应方面, 加用维罗非尼的试验组中 3~4 级治疗相关不良事件的发生率更高, 如中性粒细胞减少、贫血和恶心, 但是考虑到其为这部分疾病进展较快且传统药物治疗效果不佳的晚期结直肠癌患者所带来的巨大生存获益, 2018 年第 1 版 NCCN 指南首次推荐 BRAF 突变阳性的晚期结直肠癌患者可选择伊立替康、抗 EGFR 治疗 (西妥昔单抗或帕尼单抗) 联合 BRAF 抑制剂维罗非尼三药联合方案^[9]。

2017 年 ASCO 会议还报道另一项维罗非尼联合 EGFR-TKI 抑制剂厄洛替尼 (erlotinib) 的 I/II 期临床试验 (EViCT 研究)^[22]。从 2014 年 7 月至 2016 年 10 月, 该研究共入组 BRAF-mt 转移性结直肠癌患者 30 例, 其中 23 例在期中分析进行疗效评价, 结果显示有效率达 39.1% (9/23), 包括证实 PR 5 例和未证实 PR 4 例。由于该联合用药方案使用最大剂量时药物不良反应仍处于安全可控范围, 加之不俗的有效率, 故也可作为 BRAF 突变晚期结直肠癌患者的潜在选择之一。

2.5 MAPK 通路相关抑制剂

关于 BRAF 抑制剂在 BRAF-mt CRC 的治疗中疗效不及黑色素瘤的机制, 多数学者认为与 BRAF V600E 在黑色素瘤的发生和发展中起着主要的驱动作用有关, 而结直肠癌则牵涉众多基因; 另外, 结直肠癌中的反馈性信号转导通路网络较黑色素瘤更为复杂, 且异质性更大。体外研究发现, 维罗非尼只能暂时抑制 CRC 细胞株中 BRAF 下游 ERK 分子磷酸化水平, 24 h 后就可观察到 MAPK 通路被重新激活; 深入的机制研究显示, BRAF V600E 被抑制使得 MAPK 通路的负性反馈因子表达降低, 通过 EGFR 这一酪氨酸激酶受体 (receptor tyrosine kinases, RTK) 激活 RAS 和其他的 RAF 激酶 [如 V-raf 鼠肉瘤病毒癌基因同源体 C (V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog, CRAF)], 从而绕开 BRAF 再激活 MAPK 通路; 然而黑色素瘤细胞则因低表达 EGFR 呈现出与结直肠癌截然不同的药物敏感性^[23]。基于该 BRAF 抑制剂原发性耐药理论, 研究者认为联合抑制 BRAF、EGFR 及 BRAF 下游的 MEK 可充分抑制 MAPK 通路, 并在后续 I/II 期临床试验

MEK116833 (NCT01750918) 中验证在达拉菲尼 (dabrafenib, D)、帕尼单抗 (panitumumab, P) 联合抑制 BRAF 和 EGFR 基础上, 加用 MEK 抑制剂曲美替尼 (trametinib, T) 是否创造出更大的生存改善。

截至 2016 年 5 月期中分析, 该临床试验共入组 BRAF V600E 转移性 CRC 患者 142 例, DP 组、TP 组和 DTP 组分别入组 20 例、31 例和 91 例^[24]。三药联合组中 19 例受试者疗效评价达 CR/PR, 59 例疾病稳定 (stable disease, SD), 疾病控制率达 85.7%, 但与双药 DP 治疗组比较未能实现重要突破 (85.7% vs 90.0%)。最新生存数据也提示, DTP 三药治疗 BRAF-mt CRC 的效果与基础实验阶段的设想存在一定出入, DP、TP 和 DTP 组中位 PFS 分别为 3.5 个月、2.6 个月和 4.2 个月; 中位 OS 分别为 13.2 个月、8.2 个月和 9.1 个月。不良事件方面, 64 例 (70.3%) DTP 组患者发生 3~4 级不良反应, 主要包括皮疹、痤疮和乏力, 较其他两组更为严重。

与曲美替尼类似, 贝美替尼 (binimetinib) 也是一种 MEK 抑制剂, 目前 III 期临床试验 BEACON CRC (NCT02928224)^[25] 预计入组 615 例 BRAF-mt CRC 患者, 旨在评估西妥昔单抗与康奈非尼 (选择性 BRAF 激酶抑制剂) 加/不加用贝美替尼与传统二线或三线化疗比较的疗效与安全性。入组的受试者将以 1:1:1 的比例随机分到三药组、双药组和化疗对照组; 主要研究终点为 OS (三药组 vs 对照组), 次要研究终点包括 OS (双药 vs 对照组)、有效率和 PFS 等。2018 年欧洲肿瘤内科学会胃肠肿瘤研讨会 (European Society for Medical Oncology Gastrointestinal, ESMO GI) 上, BEACON CRC 研究组^[26] 公布最新安全性分析数据: 接受三药联合治疗的 30 例 mCRC 患者中 29 例检测到 BRAF V600E 突变; 其中, 有效率为 48.3%, 包括 3 例 CR 疾病控制率高达 100%; 安全性方面, 疲乏、尿路感染和肝功能异常较为常见, 总体上该三药联合方案耐受性良好, 不良事件易管控; 根据初步评估, 该治疗组中位 PFS 可达 8.0 个月, 已超过当前标准治疗的总生存期, 提示放弃传统细胞毒性药物, 代之以关键信号通路上下游及旁路的强力抑制可产生更显著的临床疗效, 而 BRAF 抑制剂、EGFR 单抗联合 MEK 抑制剂有望成为 BRAF 突变晚期 CRC 最值得期待的治疗方案之一。

2.6 PI3K/AKT 通路抑制剂

与黑色素瘤细胞比较, 结直肠癌细胞株呈现 PI3K/AKT 通路的异常活化; 另外, 同时发生磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homo-

log, PTEN) 或磷脂酰肌醇-3-激酶催化 α 多肽 (phosphoinositide-3-kinase catalytic α polypeptide, PIK3CA) 基因突变的细胞株对维罗非尼类似物 PLX4720 的抑制作用相对不敏感, 因此认为异常激活的 PI3K/AKT 通路也可以解释一部分 BRAF 抑制剂耐药现象^[27]。针对两大主流的耐药机制, 在 BRAF 抑制剂基础上, 联合抑制 EGFR 与 PI3K/AKT 通路也可能是一条行之有效的用药方案设计思路。阿吡利塞 (alpelisib, BYL719) 可特异性抑制 PI3K 分子的 α 亚基, 故在 I/II 期临床试验 LGX818X2103 (NCT01719380)^[28] 中, 通过 I B 期剂量爬坡阶段和 II 期随机对照试验评估康奈非尼、西妥昔单抗加用/不加用阿吡利塞的最大耐受剂量及疗效。I B 期阶段未达到最大耐受剂量, 入组的 28 例复发性 BRAF-mt CRC 患者中有效率为 17.9%, 中位 PFS 达 4.2 个月。II 期随机对照阶段共入组 102 例 (三药组 52 例, 双药组 50 例), 从该团队在 2016 年 ASCO 上报告的生存数据上来看^[29], 三药联合可在一定程度上延长 PFS (5.4 个月 vs 4.2 个月), 提高有效率 (26.9% vs 22.0%); 但是同时也不可避免地提高 3~4 级治疗相关不良反应的发生率, 较为常见的不良反应包括贫血和高血糖。

3 BRAF 突变晚期结直肠癌的免疫治疗

程序性死亡受体-1 (programmed death receptor-1, PD-1) 抑制剂纳武单抗 (nivolumab) 现已被美国 FDA 批准应用于各类表现为 MSI-H 的恶性肿瘤。2018 年 NCCN 指南推荐 PD-1 抑制剂纳武单抗 (nivolumab) 和派姆单抗 (pembrolizumab) 可用于治疗转移性或不可切除的 MSI-H 型晚期结直肠癌^[9]。约 17% 的结直肠癌患者为 MSI-H 型, 其中 25% 是由于错配修复基因 (mismatch repair, MMR) 胚系突变导致, 剩余的多数是由 BRAF 突变造成 MutL 同源体 1 (MutL homolog 1, MLH1) 基因启动子区 CpG 岛高甲基化表型 (CpG island methylator phenotype, CIMP), 从而导致 MLH1 基因表达沉默。因此, BRAF-mt CRC 患者中约 20% 患者同时存在 MSI-H 表型, 高于 BRAF 野生型患者 MSI-H 率 (约 8%)。因此, 这部分 BRAF 突变患者或许能从抗 PD-1/PD-L1 治疗中受益。

4 结语

BRAF V600E 突变的晚期结直肠癌患者的治疗策略一直是临床上待解决的难题, 这类患者疾病进展较快, 对单纯化疗不敏感, 能否使用抗 EGFR 治疗仍存在争议。以 SWOG-1406 临床试验为基础, 2018

年 NCCN 指南首次推荐 BRAF-mt CRC 患者可接受维罗非尼、抗 EGFR 单克隆抗体与伊立替康三药联合方案^[9],再次让这类特殊的晚期结直肠癌患者倍受研究者关注。除该用药方案以外,目前也有多项临床试验正在探索针对 BRAF 抑制剂耐药相关的多个靶点,如 EGFR 和 MAPK 通路上的 MEK 和 ERK 以及 PI3K/AKT 通路上的 PI3K 等,进行多类分子靶向药物联合,均取得不错的初步结果,期待后续在更大样本中的验证。另外,对于 BRAF 抑制剂的继发性耐药机制研究也有不小的进展:MEK116833 临床试验中,研究者收集部分患者使用 BRAF 抑制剂等数药联合方案,发生疾病进展后的肿瘤组织样本以及血液中的游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA),发现较治疗前新发 RAS 基因突变,包括 KRAS G12D、KRAS G12S、NRAS Q61K 和 NRAS Q61R,认为这些新发基因突变与患者继发性耐药密切相关^[30]。

参考文献:

- [1] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2018,27(1):1-14.
- [2] Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial[J]. Lancet,2011,377(9783):2103-2114.
- [3] Gonsalves WI, Mahoney MR, Sargent DJ, et al. Patient and tumor characteristics and BRAF and KRAS mutations in colon cancer, NCCTG/Alliance N0147 [J]. J Natl Cancer Inst,2014,106(7):1-8.
- [4] Clancy C, Burke JP, Kalady MF, et al. BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Color Dis,2013,15(12):e711-718.
- [5] Yaeger R, Cercek A, Chou JF, et al. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Cancer,2014,120(15):2316-2324.
- [6] Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers[J]. Cancer Res,2005,65(14):6063-6069.
- [7] Seligmann JF, Fisher D, Smith CG, et al. Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: Analysis from 2530 patients in randomised clinical trials[J]. Ann Oncol,2017,28(3):562-568.
- [8] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer[J]. N Engl J Med,2008,359(17):1757-1765.
- [9] National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Colon cancer, version 1. 2018 [EB/OL]. (2018-01-18) [2018-07-23]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
- [10] Pietrantonio F, Petrelli F, Coiu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: A meta-analysis[J]. Eur J Cancer,2015,51(5):587-594.
- [11] Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer [J]. Br J Cancer,2015,112(12):1888-1894.
- [12] Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for colorectal cancer working group. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for colorectal cancer 2018 (English version)[J]. Chin J Cancer Res,2019,31(1):117-134.
- [13] Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer[J]. Eur J Cancer,2014,50(1):57-63.
- [14] Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study [J]. Lancet Oncol,2015,16(13):1306-1315.
- [15] Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma [J]. N Engl J Med,2010,363(9):809-819.
- [16] Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. Phase II pilot study of vemurafenib in patients with metastatic BRAF-mutated colorectal cancer [J]. J Clin Oncol,2015,33(34):4032-4038.
- [17] Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations[J]. N Engl J Med,2015,373(8):726-736.
- [18] Gomez-Roca CA, Delord J, Robert C, et al. Encorafenib (LGX818), an oral BRAF inhibitor, in patients (pts) with BRAF V600E metastatic colorectal cancer (mCRC): results of dose expansion in an open-label,

- phase 1 study [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 (suppl 4) : iv182 - 183.
- [19] Yang H, Higgins B, Kolinsky K, et al. Antitumor activity of BRAF inhibitor vemurafenib in preclinical models of BRAF-mutant colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(3) : 779 - 789.
- [20] Hong DS, Morris VK, El Osta B, et al. Phase I B study of vemurafenib in combination with irinotecan and cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer with BRAFV600E mutation [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6 (12) : 1352 - 1365.
- [21] Kopetz S, McDonough SL, Morris VK, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(suppl 4) : 520.
- [22] Desai J, Markman B, Ananda S, et al. A phase I / II trial of combined BRAF and EGFR inhibition in patients (pts) with BRAF V600E mutated (BRAFm) metastatic colorectal (mCRC) : The EViCT (Erlotinib and Vemurafenib in Combination Trial) study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(suppl 15) : 3557.
- [23] Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, et al. EGFR-mediated reactivation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF-mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(3) : 227 - 235.
- [24] Corcoran RB, André T, Atreya CE, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with BRAF V600E-mutant colorectal cancer [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(4) : 428 - 443.
- [25] Huijberts S, Schellens JHM, Fakih M, et al. BEACON CRC (binimetinib [BINI], encorafenib [ENCO], and cetuximab [CTX] combined to treat BRAF-mutant metastatic colorectal cancer [mCRC]) : A multicenter, randomized, open-label, three-arm phase III study of ENCO plus CTX plus or minus BINI *vs* irinotecan [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(suppl 15) : TPS3622.
- [26] Van Cutsem E, Cuyle P, Huijberts S, et al. O-027BEACON CRC study safety lead-in: Assessment of the BRAF inhibitor encorafenib + MEK inhibitor binimetinib + anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab for BRAFV600E metastatic colorectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl 5) : 627.
- [27] Mao M, Tian F, Mariadason JM, et al. Resistance to BRAF inhibition in BRAF-mutant colon cancer can be overcome with PI3K inhibition or demethylating agents [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(3) : 657 - 667.
- [28] Van Geel RMJM, Tabernero J, Elez E, et al. A phase I b dose-escalation study of encorafenib and cetuximab with or without alpelisib in metastatic BRAF-mutant colorectal cancer [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(6) : 610 - 619.
- [29] Tabernero J, Van GR, Guren TK, et al. Phase 2 results: Encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without alpelisib (ALP) in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer (BRAFm CRC) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(suppl 15) : 3544.
- [30] Hazar-Rethinam M, Kleyman M, Han GC, et al. Convergent therapeutic strategies to overcome the heterogeneity of acquired resistance in BRAFV600E colorectal cancer [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(4) : 417 - 427.

读者 · 作者 · 编者

《实用肿瘤杂志》采用在线投稿审稿系统

为提高稿件处理效率,缩短文稿刊出时滞,本刊已开通《实用肿瘤杂志》在线投稿审稿系统,网址为 <http://www. syzlzz. com>。该系统主要包含作者投稿、专家审稿和编辑处理三部分。作者可直接在网上投稿并查询稿件审理进度;审稿者可在线审稿,缩短评审周期并节约邮寄费用。

投稿作者可登录在线系统网站,点击网页左侧“作者登录”,进行用户注册,注册成功后可登录投稿系统进行投稿以及查询稿件审理进度,可多次投稿,无需再次注册。投稿时请准确填写作者 E-mail 地址和联系电话,以便编辑部及时与作者联系。

本刊编辑部