

中国晚期非小细胞肺癌 BRAF 突变诊疗专家共识

中国抗癌协会肺癌专业委员会

通信作者:程颖,吉林省肿瘤医院肿瘤科,长春 130012,Email:jl.cheng@163.com;张力,中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科,广州 510060,Email:zhangli@sysucc.org.cn

【摘要】 肺癌是中国发病率和死亡率均排第 1 位的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的 85%。BRAF 突变在 NSCLC 患者中的发生率约为 1.5%~5.5%,而 BRAF V600 突变约占所有 BRAF 突变的 30%~50%,BRAF 突变患者整体预后较差。目前,关于 BRAF 突变 NSCLC 的临床研究探索越来越多,新药研发层出不穷,但国内尚无 BRAF 突变 NSCLC 诊疗相关的规范化共识。中国抗癌协会肺癌专业委员会专家组整合国内外 BRAF 突变相关的指南共识和现有的临床研究结果,结合我国 BRAF 突变的 NSCLC 诊疗经验,制定了中国晚期非小细胞肺癌 BRAF 突变诊疗专家共识,针对 BRAF 突变 NSCLC 的临床评估、诊疗流程、合理用药、不良反应管理等给出了详细建议,旨在为 BRAF 突变 NSCLC 的规范化管理和诊疗提供参考意见。

【关键词】 肺肿瘤; 非小细胞肺癌; BRAF; BRAF V600; BRAF 抑制剂; 丝裂原活化蛋白激酶抑制剂

DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20230117-00030

Expert consensus on the diagnosis and treatment in advanced non-small cell lung cancer with BRAF mutation in China

Lung Cancer Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Association

Corresponding authors: Cheng Ying, Department of Oncology, Jilin Cancer Hospital, Changchun 130012, China, Email: jl.cheng@163.com; Zhang Li, Department of Medical Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China, Email: zhangli@sysucc.org.cn

【Abstract】 Lung cancer is the malignant tumor with the highest incidence and mortality rate in China, among which non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for about 85%. *BRAF* mutation occurs about 1.5% to 5.5% in NSCLC patients, while *BRAF* V600 accounts for about 30% to 50% of all *BRAF* mutations. The overall prognosis of patients with *BRAF*-mutation is poor. At present, there are many clinical trials on *BRAF*-mutation NSCLC and new drugs constantly emerging. However, there is no standardized consensus on the diagnosis and treatment of *BRAF*-mutation NSCLC in China. The expert group of the Lung Cancer Professional Committee of the Chinese Anti-Cancer Association formulated this consensus by integrating foreign and domestic *BRAF*-mutation-related guidelines, consensus, and existing clinical trials, and combining with Chinese experts' clinical experience in the diagnosis and treatment of *BRAF*-mutation NSCLC. This consensus provides systematic recommendations for the clinical diagnosis and treatment process, rational drug choice, and adverse events management of *BRAF*-mutation NSCLC, aiming to provide reference for the standard of diagnosis and treatment of *BRAF*-mutation NSCLC.

【Key words】 Lung neoplasms; Non-small cell lung cancer; BRAF; BRAF V600; BRAF inhibitors; MAPK inhibitors

DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20230117-00030

肺癌是居全球恶性肿瘤发病率第 2 位、死亡率第 1 位的恶性肿瘤^[1]。据统计,2020 年我国肺癌新发病例约 82 万例,死亡病例约 72 万例,其发病率和死亡率位居恶性肿瘤首位^[2]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是临床最常见的肺癌类型,占有肺癌的 85%^[3]。BRAF 是丝裂原活化

蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK)信号通路的关键分子^[4-5]。BRAF 突变最初在黑色素瘤中发现,随后在结直肠癌、甲状腺乳头状癌和肺癌等多种肿瘤中检测出 BRAF 突变^[4,6-7]。NSCLC 中 BRAF 突变率为 1.5%~5.5%^[8-9],

其中以 BRAF V600 突变最为常见, 占有 BRAF 突变类型的 30% ~ 50%^[10-11]。BRAF 突变是晚期 NSCLC 患者的不良预后因子之一^[12-13]。研究显示, BRAF 突变 NSCLC 患者接受常规化疗或免疫治疗的临床获益有限^[14-15]。虽然 BRAF 抑制剂单药靶向治疗 BRAF V600 突变 NSCLC 患者展现出抗肿瘤活性, 但其治疗效果仍不理想^[16]。而 BRAF 抑制剂 (达拉非尼) 与丝裂原活化细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK) 抑制剂 (曲美替尼) 联用在初治和经治的 BRAF V600E 突变 NSCLC 患者中均表现出较好的疗效, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 分别达到 64% 和 63.2%^[13, 17]。基于此, 美国国家综合癌症网络和欧洲医学肿瘤学会 NSCLC 指南将达拉非尼与曲美替尼联合方案分别作为 BRAF V600E 突变 (II A 级推荐) 和 BRAF V600 突变 (III A 级推荐) 晚期或转移性 NSCLC 患者的首选治疗方案^[18-19]。中国临床肿瘤学会 NSCLC 诊疗指南 (2022 版) 也将达拉非尼联合曲美替尼方案作为 BRAF V600E 突变晚期 NSCLC 一线治疗的 II 级推荐^[20]。

BRAF 突变 NSCLC 发病率低, 且无特异性临床表现, 因此, 在临床实践中选择合适、准确和快速的检测方法, 全面筛选出适合靶向药物治疗的目标人群具有重要的临床意义。为规范 BRAF 突变的检测与治疗, 中国抗癌协会肺癌专业委员会组织肿瘤科、呼吸科、胸外科和病理科等肺癌领域专家, 基于最新的循证医学证据和临床实践经验, 经过多次讨论与修改后形成本共识。

一、共识形成方法

1. 专家组成员: 本共识由中国抗癌协会肺癌专业委员会发起和组织撰写, 制定工作组由中国肺癌领域多位专家组成, 包括肿瘤科专家、呼吸科专家、胸外科专家和病理科专家等。核心专家组成立时间为 2022 年 11 月 1 日, 2022 年 12 月 8 日召开共识讨论会。2022 年 12 月在国际实践指南注册中心完成注册, 注册网址: <http://www.guidelines-registry.cn/>, 注册号: PREPARE-2022CN818。

2. 文献检索: 本共识的文献检索数据库包括 Pubmed、Embase、Cochrane、中国知网、万方数据知识服务平台和中国生物医学 Sinomed, 英文检索词以 “Non-small cell lung cancer/NSCLC” 和 “V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1/BRAF” 为主; 中文检索词以 “非小细胞肺癌/NSCLC” 和 “BRAF” 为主。检索时间为建库至 2022 年 11 月 4 日。

纳入研究涉及 BRAF 突变 NSCLC 相关的系统性综述和荟萃分析、随机对照研究、队列研究、病例对照研究和病例报告等, 剔除重复文献、述评、编辑点评、来信、新闻报道以及后续未发表于同行评审期刊的会议摘要。

3. 证据质量和推荐分级: 本共识采用专家组投票的形式决定意见推荐分级, 将推荐分级分为 I、II、III、IV 级, 推荐分级及其代表意义见表 1。

表 1 共识推荐分级及其代表意义

推荐分级	代表意义
I 级 (一致推荐或一致不推荐)	投票 100% 一致, 所有专家完全达成共识
II 级 (强推荐或强不推荐)	投票 75% ~ 99% 一致, 绝大多数专家达成共识
III 级 (弱推荐或弱不推荐)	投票 50% ~ 74% 一致, 多数专家达成共识, 但少数专家存在分歧
IV 级 (专家未达成一致结论)	投票 < 50% 一致, 专家未达成一致结论

二、BRAF 突变肺癌的分类及其临床特征

BRAF 突变是晚期 NSCLC 患者的不良预后因子之一。BRAF 突变可基于信号通路机制和激酶活性分为 3 个不同的功能类别: I 类为非 RAS 依赖型单体, 具有高 BRAF 激酶活性, 涉及密码子 600 (如 V600E、V600K、V600D 等); II 类为非 RAS 依赖型二聚体, 具有中等或高 BRAF 激酶活性, 涉及 600 以外的密码子 (如 K601E、L597V/Q/R、G464V); III 类为 RAS 依赖型二聚体, 激酶活性受损 (如 G596R、N581Y/S/I、D287Y)^[21-22]。NSCLC 中 BRAF V600 类突变约占所有 BRAF 突变类型的 30% ~ 50%, BRAF V600 突变又以 BRAF V600E 突变最为常见 (约 90%)^[10-11]。一项中国 BRAF 突变 NSCLC 患者临床病理特征的研究显示, 与非 BRAF 突变患者 (948 例) 相比, BRAF 突变患者 (28 例, 其中 V600E 突变 24 例) 中肺腺癌 (分别为 89.3% 和 70.6%, $P=0.048$) 和从不吸烟的患者 (分别为 78.6% 和 56.7%, $P=0.019$) 比例更高, 两组患者在首次诊断时的年龄、性别、种族、有无转移或疾病分期上差异无统计学意义^[12, 23]。

不同 BRAF 突变类型的组织病理学特征存在差异。Marchetti 等^[24] 的研究显示, 在其所纳入的 NSCLC 患者中, 有 80% BRAF V600 突变型患者的肿瘤组织表现出微乳头状组织型, 而 BRAF 非 V600 突变的肿瘤组织学异质性更强, 仅有 12% 的患者表现为微乳头状特征。Kinno 等^[25] 的研究显示, BRAF

V600 突变型 NSCLC 患者多表现为肺腺癌 [96.2%, 仅 1 例 (3.8%) 为鳞状细胞癌 (鳞癌)], BRAF V600 和 BRAF 非 V600 突变型 NSCLC 患者中分别有 50% 和 44% 的患者肿瘤组织表现为乳头状或微乳头状组织类型。

不同 BRAF 突变类型患者的性别和吸烟状态也存在差异。一项研究通过回顾性分析 8 405 例中国 I ~ IV 期 NSCLC 患者血浆或组织样本的测序数据, 结果显示, BRAF V600 突变多发生于女性^[11]。此外, BRAF V600 突变可能在轻度或无吸烟史的患者中更常见, 而 BRAF 非 V600 型突变则多出现在重度吸烟者中^[26]。BRAF V600 突变是肺癌患者预后较差的因素之一^[24]。目前尚无研究 BRAF 突变类型与年龄、种族或疾病分期相关性的报道。

三、BRAF 基因突变肺癌的检测

1. BRAF 基因突变检测的适宜人群: 一项关于中国 NSCLC 患者的调查研究对 1 680 例患者进行多重 RT-PCR 检测, 结果显示, BRAF 突变检出率为 1.7%, 与所有非 BRAF 突变患者相比, BRAF 突变患者肿瘤进展更迅速, 表明 BRAF 突变与 NSCLC 患者不良预后显著相关^[23]。虽然 BRAF 突变在 NSCLC 患者中的发生率相对较低 (1% ~ 5%)^[4], 但由于肺癌的整体患病率高, 故 BRAF 突变 NSCLC 仍存在巨大未被满足的检测和治疗需求。BRAF 基因突变主要在肺腺癌或含腺癌成分的肿瘤中常见^[27]。肺腺癌患者术后存在复发风险, 分子分型可直接指导复发肿瘤治疗方案的选择。因此, 对于诊断为肺腺癌 (包括含腺癌成分) 的患者需进行包括 BRAF 基因在内的分子检测。诊断为肺鳞癌的患者, 也有一定比例存在驱动基因突变, 并能够从靶向治疗中获益^[5, 28]。因此我们推荐诊断为晚期 NSCLC (包括鳞癌) 的患者均进行 BRAF 基因检测, 以期筛选出 BRAF 阳性患者获得更好的治疗选择。BRAF 分子基因变异在肺鳞癌和大细胞肺癌等中也有报道, 部分患者可从 BRAF 靶向治疗中获益。一项回顾性队列研究中纳入接受靶向药物治疗的 16 例中国 BRAF V600 突变 NSCLC 患者, 包括 1 例肺鳞癌患者, 其中 9 例患者使用维莫非尼, 2 例使用达拉非尼, 5 例使用达拉非尼联合曲美替尼治疗, 治疗结束后 10 例患者获得部分缓解, 整体 ORR 为 66.7%^[14]。另一项研究报道 1 例 57 岁有哮喘病和吸烟史的女性确诊为肺大细胞神经内分泌癌脑转移伴 BRAF V600E 突变, 患者接受达拉非尼联合曲美替尼双靶治疗 10 周后获得部分临床缓解, 患者持续接受双靶

治疗并在脑肿瘤切除术后超过 1 年肿瘤未复发^[29]。

推荐意见 1: 所有经病理学诊断为肺浸润性腺癌 (包括含腺癌成分) 的患者均应进行 BRAF 基因突变检测。对于晚期 NSCLC 患者, BRAF 基因检测能够有效筛选 BRAF 抑制剂获益人群 (推荐分级: I 级)。

2. BRAF 基因突变检测的实验室和技术人员要求: 检测实验室室内质控的主要目的是确保实验步骤准确、实验结果可靠和有效。室内质控往往包括设立阴性及阳性对照、检测方法比对、新试剂性能验证及定期抽检等^[30]。进行 BRAF 基因突变检测的实验室应符合国家实验室生物安全有关规定, 并通过国内外相关机构的认证, 符合国内外卫生管理机构的质量标准^[31]。实验室应定期参加相关技术的质控项目 (每年至少 2 次), 例如国内国家病理质控中心和国外欧洲分子遗传实验质控网等室间质评项目^[30, 32]。检测人员应接受过严格的上岗培训, 并获得相关二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 或 PCR 上岗证书。检测人员应熟练掌握检测技术, 严格按照标准操作规程进行操作^[32]。

3. BRAF 基因突变检测的标本类型: 国内外权威指南和共识均推荐优先选择组织标本用于检测 BRAF 基因突变^[5, 30, 32]。肺癌肿瘤组织检测标本通常来源于手术、CT 引导下肺穿刺、胸腔镜、纤维支气管镜、超声支气管镜和淋巴结穿刺活检等^[30]。当组织检测无法实现时, 可考虑采用液体活检对 BRAF 基因突变进行检测^[5]。液体活检指在血液或身体分泌物中进行癌细胞检测的过程, 血液检测是临床上最常见的液体活检^[33]。液体活检通常检测循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC)、循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)、外泌体、微小 RNA、外周血循环 RNA、肿瘤培养的血小板和循环肿瘤血管内皮细胞, 其中 CTC、ctDNA 和外泌体是较常检测到的生物标志物^[34]。血液或脑脊液的液体活检对比组织标本往往灵敏度较低^[35], 但液体活检能够克服肿瘤组织瘤内异质性, 有利于肿瘤治疗过程中基因状态的动态监测^[36]。

在进行分子检测之前, 建议确定检测样本中肿瘤细胞的相对比例, 以评估后续检测结果的可靠性^[37]。采样时应尽可能多的收集肿瘤组织, 当组织不足或无法检测时, 通常使用液体活检进行补充^[38]。

推荐意见 2: 建议优先选用组织标本进行 BRAF 基因突变检测, 若组织标本获取困难, 可考虑

使用液体活检补充检测(推荐分级: I 级)。

4. BRAF 基因突变的检测方法: BRAF V600 突变是肺癌中最常见的 BRAF 突变, 约占 NSCLC BRAF 突变的 30%~50%^[11,39]。目前, 可用于 BRAF 突变检测的方式主要包括多重 RT-PCR、NGS、Sanger 测序和免疫组化(immunohistochemistry, IHC)等^[40]。有研究者分别使用 Sanger 测序、多重 RT-PCR、NGS 3 种检测方法对 138 例 NSCLC 肿瘤组织样本进行平行检测, 结果显示, 多重 RT-PCR 和 NGS 检测方法的灵敏度和准确性均高于 Sanger 测序, 且多重 RT-PCR 和 NGS 检测显示出相似的灵敏度和特异度, 检测结果具有高度一致性^[41]。有研究者对多个癌种中具有 BRAF 突变的 779 例中国患者的组织样本进行 Sanger 测序、多重 RT-PCR 和 IHC 检测, 证实 IHC(VE1 单克隆抗体)对 BRAF V600E 突变的灵敏度和特异度分别为 100%和 99%^[42]。另有学者使用 BRAF 突变特异性 IHC(VE1 单克隆抗体)检查了 117 例具有 BRAF 突变的 NSCLC 肿瘤样本, 包括 30 例非 V600 突变样本, IHC 结果显示, 非 V600 突变样本为阴性, 而所有 V600 突变样本均为阳性, 表明 IHC(VE1 单克隆抗体)法检测 NSCLC 患者 BRAF V600 突变是特异性的, 在临床实践中可作为 NSCLC 患者 BRAF V600 突变的有效筛选工具^[43]。多重 RT-PCR 和 NGS 对于基因突变的检测具有更高的灵敏度和准确性, 而 IHC 具有操作简单和检测周期短的优势, 可以作为筛查的补充手段^[44]。IHC 法检测 BRAF V600 突变主要基于显色染料技术平台, 使用最为广泛的抗体为重组 BRAF 突变特异性抗体(VE1 单克隆抗体)^[45]。上述几种检测方法可检测的基因突变类型、检测范围和优缺点见表 2^[30,46]。

推荐意见 3: 建议优先选用 NGS 或 多重 RT-PCR 作为 BRAF 基因突变检测方法, IHC 可作为补充筛查(推荐分级: I 级)。

四、BRAF 基因突变 NSCLC 的治疗

(一) BRAF V600 突变 NSCLC 患者的治疗

1. 化疗: 化疗是 NSCLC 患者较为常用的治疗方法之一, 而 BRAF 突变 NSCLC 患者对于化疗的获益有限。目前, 化疗对于 BRAF V600 突变 NSCLC 的探索多以回顾性分析为主, 尚无前瞻性临床研究数据。中国一项多中心、回顾性研究共纳入在 22 个中心接受治疗的 65 例 NSCLC 患者, 其中 54 例携带 BRAF V600 突变, 11 例携带 BRAF 非 V600 突变; 接受的一线治疗包括化疗(培美曲塞、紫杉醇或吉西他滨)或抗 BRAF 靶向治疗(维莫非尼、达拉非尼、达拉非尼联合曲美替尼), 结果显示, 使用含培美曲塞化疗方案的 BRAF V600 突变患者和 BRAF 非 V600 突变患者的中位无进展生存时间(progression-free survival, PFS)分别为 5.4(95% CI: 1.7~9.1 个月)和 5.4 个月(95% CI: 1.3~9.5 个月); 使用含紫杉醇方案化疗的 V600 突变患者的中位 PFS 仅为 1.5 个月(95% CI: 1.1~1.9 个月), 总体疾病控制率(disease control rate, DCR)为 40%; 在 BRAF V600 突变患者中, 一线抗 BRAF 靶向治疗的中位 PFS 和 DCR 均优于化疗(中位 PFS 分别为 9.8 和 5.4 个月, $P=0.149$; DCR 分别为 100.0%和 70.0%, $P=0.027$)^[14]。国外一项前瞻性队列研究对 17 664 例接受化疗 NSCLC 患者的分子特征和临床结果进行分析, 结果显示, 83 例 BRAF 突变患者(66.3%为 V600 突变)使用紫杉烷类作为一线化疗方案的 PFS 为 4.2 个月, 提示化疗(尤其是紫杉烷类药物)对于 BRAF 基因突变的 NSCLC 患者获益有限^[49]。

2. 免疫治疗: 以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)为主的免疫疗法是晚期驱动基因阴性 NSCLC 的重要治疗选择之一, 近年来备受关注。但对于驱动基因阳性 NSCLC 的治疗, 免疫治疗疗效尚存争议。对于 BRAF V600 突变的 NSCLC, 免疫治疗目前尚无大样本、前瞻性的临床研

表 2 BRAF 基因突变不同检测方法比较

检测方法	检测基因变异类型	检测范围	样本类型	检测周期(d)	通量
IHC	基因突变、重排	肿瘤比例评分 $\geq 50\%$ ^[47]	FFPE	1~2	单项检测
多重 RT-PCR	基因突变、重排或融合	2~2 000 个 BRAF V600E 突变等位基因拷贝数 ^[48]	FFPE、细胞学标本、液体活检样本	2~3	有限的多基因联合检测
Sanger 测序	基因突变	只能检测到突变率高于 15% 的变异, 单次最多测序 96 个突变位点 ^[41]	FFPE、细胞学标本	3~5	低通量
NGS	基因突变、重排等	单次可检测多个基因和超过 96 个突变位点	FFPE、细胞学标本、液体活检样本	5~7	高通量, 可实现几个到几百个基因同时检测

注: IHC: 免疫组化; NGS: 二代测序; FFPE: 4% 甲醛固定石蜡包埋标本

究数据。在黑色素瘤中,Ⅲ期 IMspire 研究显示, BRAF V600 突变的肿瘤患者肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)水平较低^[50],而 BRAF 突变和低 TMB 水平的联合评估可预测晚期黑色素瘤患者的不良预后^[51]。在 NSCLC 中,一项回顾性分析显示,BRAF V600 突变 NSCLC 患者(10 例)相较于非 V600 突变 NSCLC 患者(42 例)TMB 水平更低,接受免疫治疗的 ORR 更低(分别为 11% 和 23%),且 BRAF V600 突变和非 V600 突变 NSCLC 患者中位免疫治疗持续时间均较短(分别为 1.3 和 2.2 个月)^[52]。中国一项多中心回顾性研究收集了 4 178 例使用 ICI 单药治疗 NSCLC 患者的数据,其中 6.1% 是 BRAF 突变患者,研究探索了免疫治疗在 BRAF 突变 NSCLC 患者中的疗效,结果显示,BRAF V600 组患者(5 例)的中位总生存时间(overall survival, OS)远低于 BRAF 非 V600 组(21 例,分别为 5 和 14 个月),且差异有统计学意义($P=0.017$)^[53]。IMMUNOTARGET 是一项回顾性分析免疫治疗在驱动基因阳性晚期 NSCLC 中疗效的研究,纳入了 551 例各类驱动基因阳性肺癌患者,所有患者至少有 1 种致癌驱动基因突变,其中 BRAF 突变患者 43 例,接受免疫治疗的 ORR 为 24%,中位 PFS 为 3.1 个月,中位 OS 为 13.6 个月,且研究中 BRAF V600 突变(17 例)与其他类型 BRAF 突变患者(18 例)的生存获益差异无统计学意义^[15,54]。以上研究均显示 BRAF 突变型患者接受免疫治疗获益有限。

3. 靶向治疗:维莫非尼(一种 BRAF 突变的口服小分子抑制剂)最早批准用于治疗 BRAF 突变的黑色素瘤。一项Ⅱ期单臂临床试验纳入 62 例 BRAF V600E 突变的 NSCLC 患者,所有患者均接受维莫非尼单药治疗,结果显示,总 ORR 为 37.1% (95% CI: 25.2% ~ 50.3%),中位 PFS 为 6.5 个月(95% CI: 5.2 ~ 9.0 个月),中位 OS 为 15.4 个月(95% CI: 9.6 ~ 22.8 个月);有 48 例患者(77%)发生 3 级或 4 级不良事件(adverse event, AE),包括败血症(5%)、呕吐(5%)、支气管炎(3%)、肺炎(3%)等^[55]。法国国家癌症研究所进行了一项试验评估维莫非尼在 BRAF 突变 NSCLC 中的疗效和安全性,共入组 118 例 BRAF 突变的 NSCLC 患者,其中 BRAF V600E 突变 101 例,研究结果显示,BRAF V600E 突变 NSCLC 患者 ORR 为 44.9%,中位 PFS 为 5.2 个月(95% CI: 3.8 ~ 6.8 个月),OS 为 10 个月(95% CI: 6.8 ~ 15.7 个月),3 级以上治疗相关 AE 为虚弱(10%)、皮肤表皮样癌(8%)、皮炎(6%)和

γ -谷氨酰转肽酶水平升高(6%)等^[56]。

达拉非尼(一种 BRAF 突变的口服小分子抑制剂)通过抑制 BRAF 激酶活性降低 MEK 和 ERK 的磷酸化水平,抑制细胞增殖和促进细胞周期停滞及细胞死亡^[57]。一项开放标签、单臂、多中心临床研究纳入 84 例Ⅳ期转移性 BRAF V600E 突变 NSCLC 患者,结果显示,接受口服达拉非尼治疗后,78 例经治患者 ORR 为 33%(95% CI: 23% ~ 45%),DCR 为 58%(95% CI: 46% ~ 67%),中位 PFS 和中位 OS 分别为 5.5(95% CI: 3.4 ~ 7.3 个月)和 12.7 个月(95% CI: 7.3 ~ 16.9 个月),6 例初治患者中 4 例患者有客观反应,84 例患者中有 35 例(42%)发生 3 ~ 4 级 AE,包括皮肤鳞癌(12%)、乏力(5%)和基底细胞癌(5%)^[58]。

曲美替尼是一种 MEK1/2 抑制剂,可阻断 MEK1/2 激酶活性并防止 BRAF 激酶介导的 RAF 依赖性 MEK 磷酸化^[59]。体外研究显示,达拉非尼和曲美替尼的联合可通过增加 H166 和 H508 细胞系中的 caspase3/7 活性导致癌细胞生长抑制^[60]。与单一疗法相比,这种组合疗法增强了 ERK 抑制^[60]。这些结果表明,BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂双靶治疗可能是克服 BRAF 突变 NSCLC 治疗耐药性的有效途径。多个临床试验进一步验证了达拉非尼联合曲美替尼治疗的优异疗效。BRF113928 研究中,队列 B 入组 57 例既往接受过系统治疗(排除既往接受过 BRAF 或 MEK 抑制剂治疗)的 BRAF V600E 突变转移性 NSCLC 患者,接受达拉非尼联合曲美替尼治疗后,ORR 为 63.2%(95% CI: 49.3% ~ 75.6%),中位 PFS 为 10.2 个月(95% CI: 6.9 ~ 16.7 个月),中位 OS 为 18.2 个月(95% CI: 14.3 个月 ~ 无法估计)^[17]。队列 C 入组 36 例初治 BRAF V600E 患者,使用达拉非尼联合曲美替尼治疗,在随访 15.9 个月后,ORR 为 64%(95% CI: 46% ~ 79%),中位 PFS 为 14.6 个月(95% CI: 7.0 ~ 22.1 个月),中位 OS 为 24.6 个月(95% CI: 12.3 个月 ~ 无法估计)^[13]。BRF113928 研究队列 B 和队列 C 的结果表明 BRAF 突变的晚期 NSCLC 患者接受双靶治疗(达拉非尼联合曲美替尼)后预后更好。另一项达拉非尼联合曲美替尼的中国注册临床研究共纳入 20 例 BRAF 突变 NSCLC 患者,经达拉非尼联合曲美替尼双靶治疗后 ORR 高达 75%(95% CI: 50.9% ~ 91.3%),其中 1 例(5%)患者实现完全病理缓解,DCR 高达 95%(95% CI: 75.1% ~ 99.9%)^[61]。一项来自 Flatiron 数据库的大样本真实世界回顾性分析也验证了达拉非尼联合曲

美替尼治疗 BRAF 突变 NSCLC 患者的长期生存获益。该研究共纳入了 63 051 例 NSCLC 患者,其中包括 140 例 BRAF V600 突变患者;BRAF V600 突变患者资料显示,接受达拉非尼联合曲美替尼双靶治疗后患者 OS 达到 29.3 个月,相比 ICI 联合含铂双药化疗(OS 为 17.7 个月)、ICI 单药治疗(OS 为 10.9 个月)或含铂双药化疗(OS 为 9.7 个月)均有显著延长^[62]。另一项真实世界研究结果显示,在 40 例 BRAF V600E 突变的晚期 NSCLC 患者中,达拉非尼联合曲美替尼治疗的中位 PFS 和中位 OS 分别为 17.5(95% CI: 7.1~23.0 个月)和 25.5 个月(95% CI: 16.6 个月~未达到),表明在真实世界中达拉非尼联合曲美替尼在 BRAF V600 突变的晚期 NSCLC 患者中的疗效与既往的临床试验结果相似^[63]。以上研究显示,与达拉非尼单药相比,达拉非尼联合曲美替尼治疗 BRAF V600 突变 NSCLC 患者具有更高的 ORR 和更长的 PFS 和 OS,无论作为一线治疗还是后线治疗,达拉非尼联合曲美替尼双靶治疗方案对 BRAF V600 突变型 NSCLC 患者都具有良好的抗肿瘤效果。目前,达拉非尼联合曲美替尼已在中国获批 3 个适应证,分别是用于 BRAF V600 突变转移性 NSCLC 治疗、BRAF V600 突变黑色素瘤术后辅助治疗和不可切除或转移性黑色素瘤治疗^[64]。多个国内外权威指南均推荐将达拉非尼联合曲美替尼作为 BRAF V600 突变 NSCLC 患者的首选治疗^[5,65]。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变是最常见的肺癌驱动基因,大约 50%~60% 的中国晚期 NSCLC 患者发生 EGFR 突变^[66]。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)是 EGFR 基因突变晚期 NSCLC 患者的标准治疗方案,但是该治疗方案在用药后的 9~14 个月大多会出现耐药^[32]。一项队列研究显示,在 1 637 例 EGFR 突变且经 EGFR-TKI 治疗后耐药的 NSCLC 患者中,71 例(4.3%, 71/1 637)患者具有 BRAF 突变^[67],表明 BRAF 突变是 EGFR-TKI 继发耐药的机制之一。目前的病例报道显示,这部分患者或许能够从以达拉非尼联合曲美替尼为基础的治疗中获益。一项病例报告报道了 1 例 50 岁男性确诊肺腺癌且具有 EGFR T790M 和 EGFR E746_A750del 突变,该患者使用奥希替尼治疗后疾病进展,再活检检测出肿瘤具有 BRAF V600 和 EGFR E746_A750del 突变,改用达拉非尼联合曲美替尼加奥希替尼治疗 2 个月后,CT 扫描显示淋巴结完全缓解,肺和骨骼显著缓解,治疗期间 AE 主要为疲劳、

味觉障碍、发热和恶心,2 周内发热自行消退^[68]。1 例 56 岁男性确诊 IV 期肺腺癌伴 EGFR E19del 和 EGFR T790M 突变,患者开始接受奥希替尼联合吉非替尼治疗 20 个月后肿瘤进展,再活检显示 BRAF V600、EGFR E19del 和 EGFR T790M 突变,后患者接受达拉非尼、曲美替尼、奥希替尼的联合治疗,临床检查显示肿瘤缓解^[69]。1 例 64 岁中国女性确诊肺腺癌 EGFR E19del 突变,接受奥希替尼治疗 9 个月后疾病进展,再活检显示 BRAF V600 和 EGFR E19del 突变,改用达拉非尼联合曲美替尼联合奥希替尼治疗后症状明显改善,并且半年内疾病维持稳定,治疗期间 AE 主要为皮疹、食欲下降、疲劳和反复发热,整体安全可控^[66]。这些报道提示 EGFR-TKI 治疗后伴 BRAF V600 突变继发耐药的晚期 NSCLC 患者可能从双靶联合 EGFR-TKI 的治疗中获益。

推荐意见 4: (1) 建议对于明确 BRAF V600 突变的晚期 NSCLC 患者优先选择 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂双靶治疗(如达拉非尼联合曲美替尼;推荐分级: I 级)。(2) 对于无基因检测结果而暂时接受驱动基因阴性治疗选择的晚期 NSCLC 患者,如果在治疗过程中明确 BRAF V600 突变,可尽早调整为 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂双靶治疗(如达拉非尼联合曲美替尼),或继续原方案治疗至疾病进展或不耐受再调整为双靶治疗(推荐分级: I 级)。(3) 建议对于 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂双靶治疗(如达拉非尼联合曲美替尼)广泛进展的患者可以考虑参考驱动基因阴性人群治疗选择(推荐分级: I 级)。(4) 建议对于 EGFR-TKI 治疗后伴 BRAF V600 突变继发耐药的晚期 NSCLC 患者使用 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂双靶为基础的治疗(如达拉非尼联合曲美替尼联合 EGFR-TKI;推荐分级: I 级)。

(二) BRAF 非 V600 突变 NSCLC 患者的治疗

1. 化疗和免疫治疗: 化疗和免疫治疗对于 BRAF 非 V600 突变 NSCLC 患者的临床研究目前还处于探索阶段,化疗和免疫治疗对于该类人群治疗数据多参考驱动基因阴性的研究结果。一项真实世界研究针对 ICI 治疗携带 BRAF、HER-2、MET 和 RET 等突变基因 NSCLC 患者的疗效进行回顾性分析,结果提示, BRAF 非 V600 突变型 NSCLC 患者($n=18$)对 ICI 治疗的有效率略高于 BRAF V600 突变患者($n=26$, 有效率分别为 35.3% 和 26.1%),但两组患者的中位 PFS 相似,分别为 4.9 和 5.3 个月^[70]。一项对 BRAF 非 V600 突变型肺癌的分子特

征、免疫表型和对 ICI 的反应进行分析的研究显示, 36 例 BRAF 非 V600 突变的患者接受 ICI 治疗, ORR 为 22%, 接受 ICI 治疗的非 V600 和 V600 突变患者的 ORR 差异无统计学意义 ($P = 0.66$)^[52]。以上研究显示 BRAF 非 V600 突变 NSCLC 患者对于免疫治疗获益有限。

2. 靶向治疗: BRAF 非 V600 突变体主要有 2 个亚群: 非 RAS 依赖的具有中或高 BRAF 激酶活性的 II 类突变体和 RAS 依赖的缺乏或具有低激酶活性的 III 类突变体, 其中 II 类 BRAF 非 V600 突变体导致更高的 MAPK 通路活化水平^[71], 理论上对于 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂全面抑制 MAPK 信号通路可能有不错的应答。BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂双靶治疗 BRAF 非 V600 突变的研究多以回顾性小样本研究或病例报告为主。NSCLC 患者中有超过 50% 的 BRAF 突变为非 V600 突变, 真实世界研究显示, 部分 BRAF 非 V600 患者也能从靶向治疗中获益^[43, 64]。一项开放标签、多中心、II 期研究纳入 7 例接受曲美替尼治疗的 BRAF 非 V600 突变晚期黑色素瘤患者, 队列 A 包括 2 例 II 类突变患者, 队列 B 包括 5 例 III 类突变患者, 治疗后 BRAF II 类突变患者的 ORR 达 66%, 而 III 类突变患者的 ORR 为 33%^[72]。另一项研究显示, 在 BRAF 突变黑色素瘤患者中, 非 V600 突变患者对 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂双靶治疗的整体 ORR 客观有效率为 28%^[73]。一项回顾性多中心队列研究对接受靶向治疗 (维莫非尼、达拉非尼和索拉非尼) 的晚期 BRAF 突变肺癌患者进行分析, 结果显示, 6 例 BRAF 非 V600E 突变患者中, 有 1 例 (17%) BRAF G596V 突变患者在使用维莫非尼后出现部分缓解^[74]。一项病例报告报道了 1 例携带 BRAF G469A 和 BRAF W604C 突变的男性晚期肺癌患者在接受达拉非尼联合曲美替尼作为一线治疗后, 持续部分缓解时间超过 15 个月并且不良反应可接受 (仅发生轻度疲劳和皮肤干燥现象)^[75]。一项纳入 BRAF 突变 NSCLC 患者的 I 期临床试验显示, 2 例 BRAF 非 V600 突变患者在接受 ERK1/2 激酶抑制剂 (BVD-523) 药物治疗后获得了部分缓解^[54]。目前尚无针对 BRAF 非 V600E 突变的标准靶向治疗方案, 此类基因突变患者对不同 BRAF 抑制剂的反应各有不同, 需开展进一步的大样本高质量研究为这类患者的临床治疗方案提供参考。

(三) 特定人群推荐

既往临床研究显示, 年龄、肾或肝功能不全、是

否脑转移等因素均会影响靶向药物的治疗效果^[76]。

1. 老年患者 (≥ 65 岁): 根据达拉非尼和曲美替尼的药代动力学分析, 年龄对这 2 类药物的药代动力学影响差异无统计学意义^[77-78]。相较于 < 75 岁的受试者, 年龄 ≥ 75 岁的受试者其血浆中羧基化和去甲基化代谢物浓度高出 40%, 但达拉非尼的药理活性比去甲基达拉非尼高 8 倍, 而羧基达拉非尼无药理活性, 因此, 这种由于年龄引起的变化可能不具有临床意义^[77]。目前, 在 ≥ 75 岁的 BRAF V600E 突变型 NSCLC 患者中, 达拉非尼联合曲美替尼治疗的疗效与安全性数据有限^[13, 17]。高龄 BRAF 突变 NSCLC 患者在接受达拉非尼联合曲美替尼的治疗过程中应严密观察。

2. 肝肾功能不全患者: 轻度肝功能损伤和轻度及中度肾功能损伤患者无需调整达拉非尼或曲美替尼剂量, 中度及重度肝功能损伤和重度肾功能损伤对达拉非尼和曲美替尼药代动力学的影响尚不清楚^[77]。

达拉非尼联合曲美替尼治疗 NSCLC 本身会引起肝脏不良反应, 表现为无症状的肝功能实验室检查升高, 主要为天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶和 γ -谷氨酰转移酶的升高, 很少伴随胆红素升高。如果肝酶升高到 3 级或更高, 则需要中断治疗, 定期进行实验室检查待肝酶恢复正常后可继续用药。在某些情况下, 如肝酶 2 级升高, 同时伴随胆红素水平 1 级升高, 也需要暂停治疗, 并应排除感染等其他引起急性肝损伤的原因^[79]。轻度肝功能损伤不需要调整曲美替尼和达拉非尼剂量, 中度或重度肝损伤的患者应慎用曲美替尼和达拉非尼^[78]。

达拉非尼联合曲美替尼治疗 NSCLC 患者的肾脏 AE 可表现为血清肌酐升高。达拉非尼介导的肾不良反应主要包括急性或慢性肾小管间质损伤^[80]。轻度或中度肾功能损伤对曲美替尼和达拉非尼的口服清除率没有显著影响, 重度肾损伤对曲美替尼和达拉非尼药代动力学的影响尚不清楚。重度肾功能损伤 BRAF 突变 NSCLC 患者应慎用达拉非尼和曲美替尼。

3. 脑转移患者: NSCLC 是导致脑转移的最常见恶性肿瘤, 有 25%~40% 的 NSCLC 患者在病程中会发生脑转移^[81]。NSCLC 脑转移患者预后差, 发生脑转移后, 患者症状增多, 生活质量下降, 自然平均生存时间仅为 1~2 个月^[82]。目前对于 BRAF 突变 NSCLC 合并脑转移的患者并没有大规模或者前瞻性研究, 而一项针对黑色素瘤脑转移患者接受

BRAF 抑制剂治疗安全性和有效性的荟萃分析结果显示,接受 BRAF 抑制剂治疗的 BRAF 突变黑色素瘤患者与未接受 BRAF 抑制剂治疗的患者相比具有更好的生存率^[83]。此外,在黑色素瘤患者中,一项开放标签 II 期研究 (COMBI-MB、NCT02039947) 评估了达拉非尼联合曲美替尼双靶治疗对 4 个队列脑转移患者的颅内 ORR, 队列 A 为 BRAF V600E 突变无症状患者, 无脑部局部治疗史; 队列 B 为 BRAF V600E 突变无症状患者, 有脑部局部治疗史; 队列 C 为 BRAF V600D/K/R 突变无症状患者, 有或无脑部局部治疗史; 队列 D 为 BRAF V600D/K/R 突变有症状患者, 有或无脑部局部治疗史; 结果显示, 队列 A 患者 ORR 为 58% (44/76), 队列 B 为 56% (9/16), 队列 C 为 44% (7/16), 队列 D 为 59% (10/17), 其中 60 例 (48%) 跨队列的患者经历了 3~4 级 AE, 常见的严重 AE 为发热 (7%, 9/125) 和左心室射血分数下降 (4%, 5/125), 研究表明达拉非尼和曲美替尼双靶药物治疗在 BRAF V600 突变脑转移患者中有效且安全性可控^[84]。对于 NSCLC, 一项病例报告也报道了 BRAF V600E 突变阳性 NSCLC 合并脑转移和脑膜扩散患者经过 6 周的达拉非尼联合曲美替尼治疗后, CT 扫描显示纵隔淋巴结缩小, MRI 显示右额叶转移消失, 但软脑膜播散无明显变化; 患者继续接受达拉非尼联合曲美替尼治疗 3 个月, 疗效和耐受性良好^[85]。以上研究提示达拉非尼联合曲美替尼治疗 BRAF V600E 突变阳性 NSCLC 合并脑转移患者可能有临床获益^[86]。目前针对 BRAF V600 突变 NSCLC 合并脑转移患者的前瞻性研究较少, 还需大规模、前瞻性研究进一步验证。

推荐意见 5: 对于接受 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂双靶治疗 (如达拉非尼联合曲美替尼) 的轻至中度肾功能损害和轻度肝功能损害的患者无需调整剂量, 重度肾功能损害和中至重度肝功能损害的患者慎用; 对于老年患者 (≥ 65 岁) 无需调整起始剂量, 应结合患者体力状况评分和基础疾病综合评估用药 (推荐分级: II 级)。对于 BRAF V600 突变伴脑转移的晚期 NSCLC 患者优选 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂双靶治疗, 如达拉非尼联合曲美替尼 (推荐分级: I 级)。

五、BRAF 抑制剂不良反应管理和注意事项

1. 不良反应管理: 对于 BRAF 突变晚期 NSCLC, 化疗和免疫治疗多以回顾性分析为主, 尚缺乏大样本安全性管理分析数据, 建议参考一般患者

的化疗或免疫治疗相关不良反应诊治指南进行安全性管理。

对于接受 BRAF 抑制剂单靶治疗 (如达拉非尼或维莫非尼) 的 NSCLC 患者, 常见的不良反应包括发热、疲乏、皮肤鳞癌、关节痛和头痛等。在 II 期单臂 VE-BASKET 研究中, 约 77% 接受维莫非尼治疗的 BRAF V600E 突变型 NSCLC 患者发生了 3~4 级 AE, 常见 AE 包括关节痛、皮肤鳞癌、疲劳和肝损伤等^[55]。一项多中心、开放标签、II 期单臂临床试验评估了 IV 期、转移性 BRAF 突变 NSCLC 患者接受达拉非尼治疗的疗效及安全, 该研究共纳入 84 例患者, 有 35 例 (42%) 报告了严重 AE; 常见 3 级及以上 AE 为皮肤鳞癌 [10 例 (12%)]、乏力 [4 例 (5%)] 和基底细胞癌 [4 例 (5%)] 等^[16]。接受 BRAF 抑制剂单靶治疗不良反应管理应参考常见不良反应事件评价标准 (5.0 版) 结合药物对应说明书分级管理。对于 BRAF 抑制剂单靶治疗可能带来的皮肤恶性肿瘤 (如皮肤鳞癌、角化棘皮瘤、基底细胞癌等), 开始治疗前应先进行皮肤病理学评估, 在治疗期间每 2 个月进行 1 次评估以及停用本品后 6 个月内进行皮肤病理学评估。

BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂 (如达拉非尼联合曲美替尼) 双靶治疗 BRAF 突变 NSCLC 患者整体安全性可管可控。一项多中心、非随机、开放标签试验纳入 84 例 BRAF V600E 突变阳性转移性 NSCLC 患者, 治疗后不良反应为发热、疲乏、恶心、呕吐、腹泻、皮肤干燥、食欲下降、水肿、皮疹、寒战、出血、咳嗽和呼吸困难, 多以 1~2 级轻度或中度不良反应为主, 3~4 级不良反应发生率^[16]。相较于 BRAF 抑制剂单靶治疗, 双靶药物治疗可降低皮肤恶性肿瘤的发生 (如达拉非尼联合曲美替尼试验中, 仅 <1% 的患者出现严重皮肤不良反应)^[87]。但双靶联合治疗发热不良反应有所增加, 建议临床医师与患者治疗前做好提前沟通, 以确保发热能够早期报告和有效管理。如果患者既往发生严重发热反应或伴有并发症的发热, 则在恢复应用本品时给予退热药作为二级预防措施。对于第 2 次发热或其后的发热, 体温在开始发热后 3 d 内未恢复到基线水平或伴有相关并发症 (如脱水、低血压、肾衰或严重寒战或发冷) 但无活动性感染迹象, 则应用皮质类固醇 (如泼尼松 10 mg/d) 持续至少 5 d。达拉非尼联合曲美替尼双靶治疗 BRAF 突变 NSCLC 患者的常见 AE 见表 3^[88-90]。

表 3 达拉非尼联合曲美替尼双靶治疗常见不良事件及管理

不良事件	停药标准	管理措施
发热反应	发热>38 ℃	临时中断达拉非尼和曲美替尼;如患者症状消退≥24 h,应恢复达拉非尼和曲美替尼双靶治疗;如患者既往发生严重发热反应或伴有并发症(如脱水、低血压、肾衰或严重寒战或发冷)的发热,则在恢复治疗时给予退热药作为二级预防措施
皮肤干燥	无法忍受的 2 级及以上皮肤不良反应	临时中断靶向药物剂量 3 周,如症状改善,恢复较低的剂量水平,如未改善,永久停用达拉非尼和曲美替尼
出血	3 级不良反应	临时中断剂量,如症状改善,恢复较低的剂量水平,如未改善,永久停用达拉非尼和曲美替尼
视网膜色素上皮脱离	2~3 级不良反应	不调整达拉非尼的剂量,中断曲美替尼剂量 3 周;如症状改善,恢复较低的剂量水平,如未改善,永久停用曲美替尼
视网膜静脉阻塞	无	不调整达拉非尼剂量,永久停用曲美替尼
葡萄膜炎	无	不调整曲美替尼剂量;轻中度葡萄膜炎对眼科治疗无反应或重度葡萄膜炎,停用达拉非尼达 6 周,如症状改善到 0~1 级,恢复相同或更低的剂量水平
左室射血分数降低	无症状,左室射血分数相对于基线绝对降低≥10%,且低于正常预处理下限	不调整达拉非尼的剂量,中断曲美替尼剂量;如症状改善,恢复较低的剂量水平,如未改善,永久停用曲美替尼
静脉血栓栓塞事件	无复杂深静脉血栓形成或肺栓塞	不调整达拉非尼的剂量,中断曲美替尼剂量;如改善至 0~1 级,恢复较低剂量水平,如未改善,永久停用曲美替尼

推荐意见 6: (1) 整体不良反应管理: BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂双靶治疗(如达拉非尼联合曲美替尼)整体不良反应安全可控,建议临床医师与患者建立有效沟通,以确保 AE 的早期报告和有效管理。目前尚缺乏化疗和免疫治疗在 BRAF 突变 NSCLC 中的安全性数据,建议参考一般患者的化疗或免疫治疗相关不良反应诊治指南进行安全管理(推荐分级: I 级)。(2) BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂双靶治疗安全性管理: BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂双靶治疗 BRAF 突变 NSCLC 患者常见 AE 为发热、疲乏、消化道 AE 和皮肤 AE。建议临床医师与患者提前沟通发热管理,建立有效沟通并告知相应干预措施,以确保 AE 的早期报告和有效管理(推荐分级: I 级)。

2. 注意事项: 达拉非尼是代谢酶 CYP3A4 或 CYP2C8 的底物,达拉非尼的活性代谢产物羟基达拉非尼和去甲基达拉非尼是 CYP3A4 的底物^[77]。因此,作为 CYP3A4 或 CYP2C8 强效抑制剂或诱导剂的药物可能增加或降低达拉非尼浓度,应避免同时使用^[77]。

六、总结与展望

随着中国 NSCLC 诊疗手段的不断发展和特定药物靶点的发现,NSCLC 患者的结局得到了显著改善。BRAF V600 突变在 NSCLC 患者中较为少见,携带此突变的患者对传统的化疗获益有限,虽然缺乏大规模前瞻性的研究,但是回顾性研究显示此类患者对免疫治疗的获益也不理想。有临床研究支持使用 BRAF 抑制剂(达拉非尼、维莫非尼)或 MEK 抑

制剂(曲美替尼)单药治疗 BRAF V600 突变 NSCLC 患者,而进一步研究显示达拉非尼联合曲美替尼治疗 BRAF V600 突变 NSCLC 患者的疗效突出且安全可控^[91-92]。国内外指南均推荐达拉非尼联合曲美替尼的双靶方案为 BRAF V600 突变 NSCLC 患者的优选治疗方案。对于 BRAF 非 V600 突变患者尚缺乏标准治疗方案,未来仍需更大样本量的高质量临床研究进一步探索此类患者的最佳治疗选择。

本共识为国内 BRAF 突变 NSCLC 患者管理和诊疗方案提供了参考性意见,以期进一步提高我国 BRAF 突变 NSCLC 的诊疗水平。

学术指导(按姓氏汉语拼音字母排序) 程颖(吉林省肿瘤医院肿瘤科)、王俊(北京大学人民医院胸外科)、张力(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)

专家组顾问 王俊(北京大学人民医院胸外科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 董晓荣(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤科)、范云(浙江省肿瘤医院肿瘤内科)、冯继锋(南京医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、黄鼎智(天津医科大学肿瘤医院消化肿瘤内科)、黄媚媚(四川大学华西医院肿瘤科)、姜丽岩(上海市胸科医院呼吸内科)、梁智勇(中国医学科学院北京协和医院病理科)、马智勇(河南省肿瘤医院肿瘤内科)、郭麟(湖南省肿瘤医院胸部内二科)、燕翔(解放军总医院肿瘤内科)、杨帆(北京大学人民医院胸外科)、姚煜(西安交通大学第一附属医院肿瘤内科)、赵军(北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内一科)、赵明芳(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、赵媛媛(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、周建英(浙江大学医学院附属第一医院呼吸内科)、周清(广东省人民医院肿瘤内科)

执笔人 赵媛媛(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020;

- GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791. DOI:10.1097/cm9.0000000000001474.
- [3] Arbour KC, Riely GJ. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review[J]. *JAMA*, 2019, 322(8): 764-774. DOI:10.1001/jama.2019.11058.
- [4] König D, Savic Prince S, Rothschild SI. Targeted therapy in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. an update on treatment of the most important actionable oncogenic driver alterations[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 804. DOI: 10.3390/cancers13040804.
- [5] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, Version 5.2021[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(3): 254-266. DOI:10.6004/jncn.2021.0013.
- [6] Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer[J]. *Nature*, 2002, 417(6892): 949-954. DOI: 10.1038/nature00766.
- [7] Liu WJ, Du Y, Wen R, et al. Drug resistance to targeted therapeutic strategies in non-small cell lung cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 206: 107438. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107438.
- [8] Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, et al. Prospective comprehensive molecular characterization of lung adenocarcinomas for efficient patient matching to approved and emerging therapies[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(6): 596-609. DOI:10.1158/2159-8290.CD-16-1337.
- [9] Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(8): 850-859. DOI:10.1158/2159-8290.CD-15-0285.
- [10] Mazieres J, Cropet C, Montané L, et al. Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAF(V600) and BRAF(nonV600) mutations[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(2): 289-294. DOI:10.1016/j.annonc.2019.10.022.
- [11] Lin Q, Zhang HR, Ding HX, et al. The association between BRAF mutation class and clinical features in BRAF-mutant Chinese non-small cell lung cancer patients[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 298. DOI:10.1186/s12967-019-2036-7.
- [12] Cardarella S, Ogino A, Nishino M, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(16): 4532-4540. DOI:10.1158/1078-0432.Ccr-13-0657.
- [13] Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1307-1316. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30679-4.
- [14] Mu YX, Yang K, Hao XZ, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of 65 patients with BRAF-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 603. DOI:10.3389/fonc.2020.00603.
- [15] Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1321-1328. DOI: 10.1093/annonc/mdz167.
- [16] Planchard D, Kim TM, Mazieres J, et al. Dabrafenib in patients with BRAFV600E-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): 642-650. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)00077-2.
- [17] Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 984-993. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)30146-2.
- [18] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) non-small cell lung cancer. Version 5.2021 [EB/OL]. [2023-01-10]. <http://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&tid=1450>.
- [19] Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4): iv192-iv237. DOI:10.1093/annonc/mdy275.
- [20] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for diagnosis and treatment of non-small cell Lung Cancer 2020[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020.
- [21] Yaeger R, Corcoran RB. Targeting alterations in the RAF-MEK pathway[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(3): 329-341. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-1321.
- [22] Dagogo-Jack I, Martinez P, Yeap BY, et al. Impact of BRAF mutation class on disease characteristics and clinical outcomes in BRAF-mutant lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1): 158-165. DOI:10.1158/1078-0432.Ccr-18-2062.
- [23] Ding X, Zhang ZL, Jiang T, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of Chinese patients with non-small-cell lung cancer and BRAF mutation[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(3): 555-562. DOI:10.1002/cam4.1014.
- [24] Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(26): 3574-3579. DOI:10.1200/jco.2011.35.9638.
- [25] Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, et al. Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(1): 138-142. DOI:10.1093/annonc/mdt495.
- [26] Myall NJ, Henry S, Wood D, et al. Natural disease history, outcomes, and co-mutations in a series of patients with BRAF-mutated non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(2): e208-e217. DOI:10.1016/j.clcc.2018.10.003.
- [27] Hwang I, Choi YL, Lee H, et al. Selection strategies and practical application of BRAF V600E-mutated non-small cell lung carcinoma[J]. *Cancer Res Treat*, 2022, 54(54): 782-792. DOI: 10.4143/crt.2021.843.
- [28] Lam VK, Tran HT, Banks KC, et al. Targeted tissue and cell-free tumor DNA sequencing of advanced lung squamous-cell carcinoma reveals clinically significant prevalence of actionable alterations [J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(1): 30-36.e3. DOI:10.1016/j.clcc.2018.08.020.
- [29] Sakamoto T, Arai K, Makishima K, et al. BRAF V600E-mutated combined large cell neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma responding to targeted therapy[J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(12): e243295. DOI:10.1136/bcr-2021-243295.
- [30] 中华医学会病理学分会, 国家病理质控中心, 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组, 等. 非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南(2021版)[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(4): 323-332. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20201220-00945. Chinese Society of Pathology, Pathology Quality Control Center, Chinese Medical Association Chinese Society of Oncology, et al. Guidelines on clinical practice of molecular tests in non-small cell lung cancer in China[J]. *Chin J Pathol*, 2021, 50(4): 323-332. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20201220-00945.
- [31] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 卫生部办公厅关于印发《医疗机构临床基因扩增管理办法》的通知 [EB/OL]. (2010-12-10) [2023-01-10]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=49981>. National Health Commission of the People's Republic of China. Circular of the General Office of the Ministry of Health on the

- issuance of Administrative Measures for Clinical Gene Amplification in Medical Institutions [EB/OL]. (2010-12-10) [2023-01-10]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=49981>.
- [32] 中国临床肿瘤学会肿瘤生物标志物专家委员会,《中国非小细胞肺癌患者 EGFR T790M 基因突变检测专家共识》制定专家组. 中国非小细胞肺癌患者 EGFR T790M 基因突变检测专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98 (32):2544-2551. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.32.003.
- Expert Committee on Tumor Biomarkers of Chinese Society of Clinical Oncology, Expert Group of Expert Consensus on EGFR T790M Gene Mutation Detection in Non-Small Cell Lung Cancer Patients in China. Expert consensus on EGFR T790M gene mutation detection in Chinese patients with non-small cell lung cancer[J]. Natl Med J China, 2018, 98 (32):2544-2551. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.32.003.
- [33] Li W, Liu JB, Hou LK, et al. Liquid biopsy in lung cancer; significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring [J]. Mol Cancer, 2022, 21 (1):25. DOI:10.1186/s12943-022-01505-z.
- [34] Li ZB, Chen DD, He QJ, et al. The LAC score indicates significant fibrosis in patients with chronic drug-induced liver injury: a large biopsy-based study[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:734090. DOI:10.3389/fphar.2021.734090.
- [35] Xu S, Lou F, Wu Y, et al. Circulating tumor DNA identified by targeted sequencing in advanced-stage non-small cell lung cancer patients[J]. Cancer Lett, 2016, 370 (2):324-331. DOI:10.1016/j.canlet.2015.11.005.
- [36] Nacchio M, Sgariglia R, Gristina V, et al. KRAS mutations testing in non-small cell lung cancer; the role of Liquid biopsy in the basal setting[J]. J Thorac Dis, 2020, 12 (7):3836-3843. DOI: 10.21037/jtd.2020.01.19.
- [37] Pirker R, Herth FJ, Kerr KM, et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer; results from a European workshop[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5 (10):1706-1713. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181f1c8de.
- [38] Vicidomini G, Cascone R, Carlucci A, et al. Diagnostic and prognostic role of liquid biopsy in non-small cell lung cancer; evaluation of circulating biomarkers[J]. Explor Target Antitumor Ther, 2020, 1 (5):343-354. DOI:10.37349/etat.2020.00020.
- [39] Roviello G, D'Angelo A, Sirico M, et al. Advances in anti-BRAF therapies for lung cancer[J]. Invest New Drugs, 2021, 39 (3):879-890. DOI:10.1007/s10637-021-01068-8.
- [40] Batra U, Nathany S, Sharma M, et al. Clinicopathological aspects of V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF) mutated non-small cell lung carcinoma in an Indian cohort; is there a difference? [J]. Int J Mol Epidemiol Genet, 2021, 12 (6):112-119.
- [41] Gao J, Wu HW, Shi XH, et al. Comparison of next-generation sequencing, quantitative PCR, and sanger sequencing for mutation profiling of EGFR, KRAS, PIK3CA and BRAF in clinical lung tumors[J]. Clin Lab, 2016, 62 (4):689-696. DOI:10.7754/clin.lab.2015.150837.
- [42] Qiu T, Lu HZ, Guo L, et al. Detection of BRAF mutation in Chinese tumor patients using a highly sensitive antibody immunohistochemistry assay[J]. Sci Rep, 2015, 5:9211. DOI: 10.1038/srep09211.
- [43] Seto K, Haneda M, Masago K, et al. Negative reactions of BRAF mutation-specific immunohistochemistry to non-V600E mutations of BRAF[J]. Pathol Int, 2020, 70 (5):253-261. DOI:10.1111/pin.12903.
- [44] Matter MS, Chijioko O, Savic S, et al. Narrative review of molecular pathways of kinase fusions and diagnostic approaches for their detection in non-small cell lung carcinomas[J]. Transl Lung Cancer Res, 2020, 9 (6):2645-2655. DOI: 10.21037/tlcr-20-676.
- [45] Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Foreman NK. BRAF VE1 immunoreactivity patterns in epithelioid glioblastomas positive for BRAF V600E mutation[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39 (4):528-540. DOI:10.1097/PAS.0000000000000363.
- [46] Niu XM, Chuang JC, Berry GJ, et al. Anaplastic lymphoma kinase testing: IHC vs. FISH vs. NGS[J]. Curr Treat Options Oncol, 2017, 18 (12):71. DOI:10.1007/s11864-017-0513-x.
- [47] Huang RS, Severson E, Haberberger J, et al. Landscape of biomarkers in non-small cell lung cancer using comprehensive genomic profiling and PD-L1 immunohistochemistry[J]. Pathol Oncol Res, 2021, 27:592997. DOI:10.3389/pore.2021.592997.
- [48] Lung J, Hung MS, Lin YC, et al. A highly sensitive and specific real-time quantitative PCR for BRAF V600E/K mutation screening[J]. Sci Rep, 2020, 10 (1):16943. DOI:10.1038/s41598-020-72809-7.
- [49] Couraud S, Barlesi F, Fontaine-Deraluelle C, et al. Clinical outcomes of non-small-cell lung cancer patients with BRAF mutations: results from the French Cooperative Thoracic Intergroup biomarkers France study[J]. Eur J Cancer, 2019, 116:86-97. DOI:10.1016/j.ejca.2019.04.016.
- [50] Robert C, Lewis KD, Gutzmer R, et al. Biomarkers of treatment benefit with atezolizumab plus vemurafenib plus cobimetinib in BRAFV600 mutation-positive melanoma[J]. Ann Oncol, 2022, 33 (5):544-555. DOI:10.1016/j.annonc.2022.01.076.
- [51] Hodi FS, Wolchok JD, Schadendorf D, et al. TMB and inflammatory gene expression associated with clinical outcomes following immunotherapy in advanced melanoma[J]. Cancer Immunol Res, 2021, 9 (10):1202-1213. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-20-0983.
- [52] Offin M, Pak T, Mondaca S, et al. P1.04-39 Molecular characteristics, immunophenotype, and immune checkpoint inhibitor response in BRAF non-V600 mutant lung cancers[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14 (Suppl 10):S455. DOI:10.1016/j.jtho.2019.08.942.
- [53] Zhang CX, Zhang CY, Lin JM, et al. Patients with BRAF-mutant NSCLC may not benefit from immune checkpoint inhibitors: a population-based study[J]. JTO Clin Res Rep, 2020, 1 (1):100006. DOI:10.1016/j.jtocrr.2020.100006.
- [54] Sullivan RJ, Infante JR, Janku F, et al. First-in-class ERK1/2 inhibitor ulixertinib (BVD-523) in patients with MAPK mutant advanced solid tumors; results of a phase I dose-escalation and expansion study[J]. Cancer Discov, 2018, 8 (2):184-195. DOI: 10.1158/2159-8290.Cd-17-1119.
- [55] Subbiah V, Gervais R, Riely G, et al. Efficacy of vemurafenib in patients with non-small-cell lung cancer with BRAF V600 mutation: an open-label, single-arm cohort of the histology-independent VE-BASKET study[J]. JCO Precis Oncol, 2019, 3:PO.18.00266. DOI:10.1200/PO.18.00266.
- [56] Mazieres J, Cropet C, Montané L, et al. Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAFV600 and BRAFnonV600 mutations[J]. Ann Oncol, 2020, 31 (2):289-294. DOI:10.1016/j.annonc.2019.10.022.
- [57] Aboubakar Nana F, Ocaik S. Targeting BRAF activation as acquired resistance mechanism to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J]. Pharmaceutics, 2021, 13 (9):1478. DOI:10.3390/pharmaceutics13091478.
- [58] Lanchard D, Kim TM, Mazieres J, et al. Dabrafenib in patients with BRAFV600E-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17 (5):642-650. DOI:10.1016/S1470-2045 (16)00077-2.
- [59] Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAFV600E mutations; results of the NCI-MATCH trial subprotocol H [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (33):3895-3904. DOI:10.1200/JCO.20.00762.
- [60] Neoparast A, Teugels E, Giron P, et al. Non-V600 BRAF mutations recurrently found in lung cancer predict sensitivity to the combination of trametinib and dabrafenib[J]. Oncotarget, 2016, 8 (36):60094-60108. DOI:10.18632/oncotarget.11635.
- [61] Fan Y, Zhou JY, Zhao YY, et al. EP08.02-052 safety and efficacy of dabrafenib plus trametinib in Chinese patients with BRAF V600E-mutation positive metastatic NSCLC [J]. J Thorac

- Oncol, 2022, 17(Suppl 9):S423. DOI:10.1016/j.jtho.2022.07.734.
- [62] Melosky B, Knoll S, Souef I, et al. 1260P Clinical outcomes of patients with BRAFV600-mutated metastatic NSCLC (mNSCLC) receiving first-line (1L) dabrafenib-trametinib vs other standard of care in real-world practice[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(Suppl 5):S988. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.1863.
- [63] Auliac JB, Bayle S, Do P, et al. Efficacy of dabrafenib plus trametinib combination in patients with BRAF V600E-mutant NSCLC in real-world setting: GFPC 01-2019[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12):3608. DOI:10.3390/cancers12123608.
- [64] Garzón-Orjuela N, Prieto-Pinto L, Lasalvia P, et al. Efficacy and safety of dabrafenib-trametinib in the treatment of unresectable advanced/metastatic melanoma with BRAF-V600 mutation: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(2):e13145. DOI:10.1111/dth.13145.
- [65] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南 2021 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021. Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer 2021 [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021.
- [66] Zeng R, Luo LF, Sun XW, et al. EGFR/BRAF/MEK co-inhibition for EGFR-mutated lung adenocarcinoma patients with an acquired BRAFV600E mutation: a case report and review of literature[J]. *Cancer Drug Resist*, 2021, 4(4):1019-1027. DOI: 10.20517/cdr.2021.98.
- [67] Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, et al. Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(31):E2127-2133. DOI:10.1073/pnas.1203530109.
- [68] Ribeiro MFSA, Knebel FH, Bettoni F, et al. Impressive response to dabrafenib, trametinib, and osimertinib in a metastatic EGFR-mutant/BRAF V600E lung adenocarcinoma patient[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2021, 5(1):5. DOI:10.1038/s41698-021-00149-4.
- [69] Meng P, Koopman B, Kok K, et al. Combined osimertinib, dabrafenib and trametinib treatment for advanced non-small-cell lung cancer patients with an osimertinib-induced BRAF V600E mutation[J]. *Lung Cancer*, 2020, 146:358-361. DOI:10.1016/j.lungcan.2020.05.036.
- [70] Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 immunotherapy in patients with advanced NSCLC with BRAF, HER2, or MET mutations or RET translocation: GFPC 01-2018[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(4):628-636. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.12.129.
- [71] Dankner M, Rose AAN, Rajkumar S, et al. Classifying BRAF alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations[J]. *Oncogene*, 2018, 37(24):3183-3199. DOI:10.1038/s41388-018-0171-x.
- [72] Nebhan CA, Johnson DB, Sullivan RJ, et al. Efficacy and safety of trametinib in non-V600 BRAF mutant melanoma: a phase II study[J]. *Oncologist*, 2021, 26(9):731-e1498. DOI:10.1002/onco.13795.
- [73] Menzer C, Menzies AM, Carlino MS, et al. Targeted therapy in advanced melanoma with rare BRAF mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(33):3142-3151. DOI:10.1200/JCO.19.00489.
- [74] Gautschi O, Milia J, Cabarro B, et al. Targeted therapy for patients with BRAF-mutant lung cancer: results from the European EURAF cohort[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(10):1451-1457. DOI:10.1097/JTO.0000000000000625.
- [75] Reyes R, Mayo-de-Las-Casas C, Teixidó C, et al. Clinical benefit from BRAF/MEK inhibition in a double non-V600E BRAF mutant lung adenocarcinoma: a case report[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(3):e219-e223. DOI:10.1016/j.clcc.2019.02.022.
- [76] Fujino T, Suda K, Mitsudomi T. Lung cancer with MET exon 14 skipping mutation: genetic feature, current treatments, and future challenges[J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2021, 12:35-50. DOI:10.2147/LCCT.S269307.
- [77] Puszkiel A, Noé G, Bellesoeur A, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabrafenib[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(4):451-467. DOI:10.1007/s40262-018-0703-0.
- [78] Ouellet D, Kassir N, Chiu J, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response of trametinib, a MEK inhibitor, in patients with BRAF V600 mutation-positive melanoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(4):807-817. DOI:10.1007/s00280-016-2993-y.
- [79] Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management[J]. *ESMO Open*, 2019, 4(3):e000491. DOI:10.1136/esmoopen-2019-000491.
- [80] Teuma C, Perier-Buzet M, Pelletier S, et al. New insights into renal toxicity of the B-RAF inhibitor, vemurafenib, in patients with metastatic melanoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(2):419-426. DOI:10.1007/s00280-016-3086-7.
- [81] Venur VA, Ahluwalia MS. Targeted therapy in brain metastases: ready for primetime? [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2016, 35:e123-e130. DOI:10.1200/EDBK_100006.
- [82] Emani V, Stinchcombe TE. Management of brain metastases in non-small-cell lung cancer[J]. *J Oncol Pract*, 2019, 15(11):563-570. DOI:10.1200/JOP.19.00357.
- [83] Khan M, Zheng T, Zhao Z, et al. Efficacy of BRAF inhibitors in combination with stereotactic radiosurgery for the treatment of melanoma brain metastases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2021, 10:586029. DOI:10.3389/fonc.2020.586029.
- [84] Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7):863-873. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30429-1.
- [85] Bernocchi O, Sirico M, Corona SP, et al. Tumor type agnostic therapy carrying BRAF mutation: case reports and review of literature [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(2):159. DOI: 10.3390/ph14020159.
- [86] Yamamoto G, Sakakibara-Konishi J, Ikari T, et al. Response of BRAFV600E-mutant lung adenocarcinoma with brain metastasis and leptomeningeal dissemination to dabrafenib plus trametinib treatment[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5):e97-e99. DOI:10.1016/j.jtho.2018.12.027.
- [87] Weart TC, Miller KD, Simone CB 2nd. Spotlight on dabrafenib/trametinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: place in therapy[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:647-652. DOI:10.2147/CMAR.S142269.
- [88] Chalmers A, Cannon L, Akerley W. Adverse event management in patients with BRAF V600E-mutant non-small cell lung cancer treated with dabrafenib plus trametinib[J]. *Oncologist*, 2019, 24(7):963-972. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0296.
- [89] Menzies AM, Ashworth MT, Swann S, et al. Characteristics of pyrexia in BRAFV600E/K metastatic melanoma patients treated with combined dabrafenib and trametinib in a phase I/II clinical trial[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(2):415-421. DOI:10.1093/annonc/mdl529.
- [90] Schadendorf D, Robert C, Dummer R, et al. Pyrexia in patients treated with dabrafenib plus trametinib across clinical trials in BRAF-mutant cancers[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 153:234-241. DOI:10.1016/j.ejca.2021.05.005.
- [91] O'Leary CG, Andelkovic V, Ladwa R, et al. Targeting BRAF mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(6):1119-1124. DOI:10.21037/tlcr.2019.10.22.
- [92] Chic N, Mezquita L, Aldea M, et al. Successful switch to vemurafenib plus cobimetinib after dabrafenib plus trametinib toxicity in BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(1):e54-e56. DOI:10.1016/j.clcc.2020.07.013.