

# BRAF 抑制剂及其联合疗法在晚期黑色素瘤治疗中的临床研究进展<sup>Δ</sup>

唐 龙<sup>1\*</sup>, 牟燕飞<sup>2</sup>, 唐显军<sup>3</sup>, 王恩文<sup>4#</sup>(1.重庆大学附属肿瘤医院1期病房,重庆 400030;2.重庆大学附属肿瘤医院综合科,重庆 400030;3.重庆大学附属肿瘤医院乳腺科,重庆 400030;4.重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科,重庆 400030)

中图分类号 R730.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)12-1531-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.12.21

**摘要** 目的:汇总近年来鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1(BRAF)抑制剂及其联合疗法在晚期黑色素瘤治疗中研究进展。方法:检索2010年1月—2020年12月发表的相关研究文献,对BRAF基因在黑色素瘤发生中的意义、BRAF抑制剂及其联合疗法的临床应用进展、耐药情况等综述。结果与结论:近年来,有研究发现约50%的黑色素瘤患者存在BRAF基因突变,且BRAF突变是晚期黑色素瘤治疗的关键靶点。当前美国FDA已经批准上市的BRAF抑制剂有威罗菲尼、达拉非尼和康奈非尼,我国药品监督管理部门已经批准上市的BRAF抑制剂有威罗菲尼和达拉非尼。BRAF抑制剂的应用使晚期黑色素瘤的疗效得到了明显改善,患者的生存期显著延长,且该类药物的不良反应少、安全性高。同时,BRAF抑制剂也存在着耐药的问题,多靶点联合用药是进一步提高疗效并延缓耐药的有效方法,但不能从根本上解决耐药问题,相关基础和临床研究有待持续深入。

**关键词** 晚期黑色素瘤;鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1抑制剂;联合疗法;临床应用;耐药

黑色素瘤是一种黑色素细胞来源的恶性肿瘤,多发生于皮肤和黏膜,恶性程度高,晚期患者预后极差,且一直缺少较好的临床治疗方法。近年来,黑色素瘤的病死率逐年升高,患者死亡率居高不下。据报道,全世界每年约有20万例黑色素瘤新发病例;而我国每年新发黑色素瘤病例高达2万例,且发病率以6%~7%的年增长率增加,同时其发病有年轻化的趋势<sup>[1]</sup>。目前,临床治疗黑色素瘤的基本原则是广泛性的局部手术切除,但黑色素瘤的突出特点是发病早期即容易发生远处转移,且对传统化疗的敏感性很低,易发生耐药,现有方案疗效差,患者的5年生存率不足10%<sup>[2-3]</sup>。尽管免疫治疗在黑色素瘤的治疗中取得了一定的成效,但仍存在起效慢、副作用明显和耐药等情况<sup>[4]</sup>。随着黑色素瘤肿瘤信号通路相关研究获得了巨大进展,针对癌变过程中的关键受体和信号转导激酶的分子靶向药物也得到了开发与应用,为晚期黑色素瘤患者的治疗带来了新的希望<sup>[5-6]</sup>。

研究表明,多种基因参与了黑色素瘤的发生,其中最受关注的是BRAF基因<sup>[7]</sup>。鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1(BRAF)是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号

通路的关键信号转导激酶之一,研究表明,约50%的黑色素瘤患者存在BRAF基因突变,这些突变使得BRAF蛋白活性显著增强,导致MAPK信号通路被异常激活,进而诱发黑色素瘤<sup>[8]</sup>。因此,BRAF突变成为了晚期黑色素瘤治疗的关键靶点,故针对BRAF突变的抑制剂逐步得到了开发应用。目前,美国FDA已经批准上市的BRAF抑制剂有威罗菲尼(vemurafenib)、达拉非尼(dabrafenib)和康奈非尼(encorafenib)等。多项临床研究显示,BRAF抑制剂的单用或联用使得晚期黑色素瘤的疗效得到了明显改善,患者的生存期显著延长<sup>[9-11]</sup>。但BRAF抑制剂也存在着耐药的问题,虽有研究表明联合用药是进一步提高疗效并延缓耐药的有效方法,但仍然不能从根本上解决耐药问题<sup>[9-11]</sup>。为了解BRAF抑制剂治疗黑色素瘤的进展情况,笔者在中国知网、维普网、万方数据、Web of Science、PubMed等数据库中组合检索2010年1月—2020年12月发表的相关研究文献,对BRAF抑制剂及其联合疗法治疗黑色素瘤的临床应用及耐药情况等归纳总结,以期为该药在晚期黑色素瘤治疗中的应用和后续研究的开展提供参考依据。

## 1 BRAF基因在黑色素瘤发生中的意义

黑色素瘤的发生发展是一个极其复杂的病理过程,主要发生机制之一是癌基因激活和抑癌基因失活所导致的多种信号通路异常,最终导致黑色素细胞失控性增殖和转移。这些信号通路包括转化生长因子β(TGF-β)、MAPK信号通路等,尤以MAPK信号通路的作用最为关

Δ 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(No.cstc2019jcyj-msx-mX0640);重庆市卫生计生委医学科研项目(No.2017ZDXM026)

\* 主治医师。研究方向:恶性肿瘤的靶向、免疫治疗等的临床及基础。电话:023-65079277。E-mail:358668799@qq.com

# 通信作者:副主任医师,硕士生导师。研究方向:黑色素瘤等恶性肿瘤的靶向、免疫治疗。电话:023-65327159。E-mail:enwang313@cqu.edu.cn

键<sup>[12]</sup>。参与经典MAPK信号级联反应的成员有Ras蛋白、Raf激酶、MAPK激酶(MEK)和细胞外信号调控激酶(ERK)等,共同组成了Ras/Raf/MEK/ERK通路<sup>[13]</sup>。在正常生理情况下,该信号通路在受到外界信号刺激后可发挥调控细胞生长、增殖、凋亡等功能。BRAF是Raf家族最重要的亚型,其编码基因是黑色素瘤患者最常见的突变基因。BRAF突变主要是第600位氨基酸的点突变,突变类型以缬氨酸突变为丙氨酸(V600E)最为常见,以突变为赖氨酸(V600K)次之<sup>[14]</sup>。一项针对高加索人群的研究结果显示,其转移性黑色素瘤患者中BRAF基因突变率超过50%<sup>[15]</sup>;一项涉及我国432例黑色素瘤患者的研究发现,BRAF基因的突变率高达25.2%<sup>[16]</sup>。这些突变使BRAF蛋白活性持续异常增强,进而导致MAPK信号通路过度激活,黑色素细胞异常增殖和迁移。可见,BRAF基因在黑色素瘤的发生和侵袭中扮演关键角色。因此,针对BRAF V600E和V600K突变的选择性抑制剂的研发应用是靶向BRAF突变治疗晚期黑色素瘤的关键。

## 2 BRAF抑制剂及其联合疗法在晚期黑色素瘤治疗中的临床应用进展

美国FDA分别于2011、2013、2018年批准了威罗菲尼、达拉非尼、康奈非尼上市,用于临床治疗BRAF突变的晚期黑色素瘤患者;其中,威罗菲尼和达拉非尼分别在2017年和2019年获得我国药品监督管理部门的上市批准。

### 2.1 威罗菲尼

2010年,一项在高加索人群中开展的威罗菲尼I期临床试验结果显示,其治疗BRAF V600E突变晚期黑色素瘤的推荐剂量为960 mg, bid, 进一步增加剂量可能会加重皮疹、关节痛等不良反应;在上述治疗剂量下,所有32例患者中,有24例对治疗产生部分药物反应,2例产生完全药物反应,并且所有患者中位无进展生存期均超过了7个月<sup>[17]</sup>。此后,另一项有关威罗菲尼的I期临床试验进一步明确了该药的药动学特点,结果显示,960 mg威罗菲尼剂量组患者的最大血药浓度以及药-时曲线下面积分别是240 mg剂量组的3.3和3.8倍,提示最大血药浓度以及药-时曲线下面积与给药剂量存在相关性;同时,血药浓度较为稳定,生物半衰期均为31.5~38.4 h<sup>[18]</sup>。2018年发表的一项在国内开展的开放性、多中心I期临床试验表明,威罗菲尼对我国晚期黑色素瘤患者的疗效、药动学特点及安全性与高加索人群相当,总体反应率高达52.2%<sup>[19]</sup>。

2011年,一项多中心随机对照III期临床试验首次揭示了威罗菲尼与达拉非尼对初治的晚期黑色素瘤患者的疗效和安全性比较结果。该研究共纳入了675例来自

美国、德国和澳大利亚的BRAF V600E突变患者,其中337例接受威罗菲尼治疗(960 mg, bid, 口服)、338例接受达拉非尼治疗(1 000 mg, 静脉注射, 每3周1次)。结果显示,威罗菲尼显著提高了患者的总生存率(84% vs. 64%),延长了患者的中位无进展生存期(6.9个月 vs. 1.6个月)和总生存期(13.6个月 vs. 9.7个月),威罗菲尼的总体反应率高达48%,而达拉非尼的总体反应率仅为5%;安全性方面,威罗菲尼并未引发严重的不良反应,仅有少量患者出现疲劳、关节痛和皮肤光敏性增加等症<sup>[20-21]</sup>。此后,多项临床研究进一步延长了威罗菲尼的用药周期,并证实了长期单药治疗可以显著延长黑色素瘤患者的中位生存期(达26个月),并且患者对长期使用威罗菲尼的耐受良好,未出现特殊的不良反应<sup>[22-24]</sup>。此外,有II期临床试验显示,威罗菲尼对非BRAF V600E突变患者的疗效与突变者相似,前者的总体反应率可达23%<sup>[25]</sup>。

Ribas等<sup>[26-27]</sup>报道了威罗菲尼与MEK抑制剂考比替尼(cobimetinib)联合治疗黑色素瘤的I b期临床试验结果,指出在推荐最大剂量下联用威罗菲尼(960 mg, bid)和考比替尼(80 mg, qd)并不会明显加重患者的不良反应,受试的129例患者中仅有4例因为出现比较严重的疲劳、Q-T间期延长、关节痛等不良反应而需要调整药量;并且,之前从未接受过BRAF抑制剂治疗的患者对联合用药的反应率高达87%,前期接受过威罗菲尼治疗的患者的药物反应率也有15%。该团队对患者长达5年的随访结果也显示,联合用药使得初治的晚期黑色素瘤患者的中位生存期达到31.8个月,4~5年生存率达到39.2%,而在威罗菲尼治疗出现疾病进展后开始联合用药的患者中位生存期也达到了8.5个月,3年生存率为14.0%<sup>[27]</sup>。一项纳入了495例初治晚期黑色素瘤患者的III期临床试验结果显示,联合用药组患者的中位无进展生存期明显长于威罗菲尼单药治疗组(9.9个月 vs. 6.2个月,  $P < 0.001$ ),9个月生存率也显著高于单药治疗组(81% vs. 73%,  $P = 0.046$ ),不良反应发生率则与单药治疗组无显著性差异( $P > 0.05$ )<sup>[28]</sup>。2016年,该团队进一步报道了这项临床试验更长期的随访结果,指出联合用药组患者的中位总生存期显著长于威罗菲尼单药治疗组(22.3个月 vs. 17.3个月),并且联合用药组患者不良反应的增加总体上是可耐受和可应对的,该研究结果推荐将威罗菲尼联合考比替尼作为一线治疗方案<sup>[29]</sup>。美国FDA也于2015年批准了将威罗菲尼联合考比替尼用于治疗BRAF突变型不可切除或转移性晚期黑色素瘤<sup>[30]</sup>。2020年,一项纳入了来自全球20个国家、514例晚期黑色素瘤患者的随机双盲III期临床试验比较了威罗菲尼、考比替尼和程序性细胞死亡配体1抑制剂阿特



朱单抗 (atezolizumab) 三联疗法与威罗菲尼和考比替尼二联疗法的疗效, 结果发现, 三联疗法组患者的无进展生存期显著长于二联疗法组 (15.1 月 vs. 10.6 个月), 同时三联疗法并不会增加治疗相关的严重不良反应的发生率, 仅稍有增加发热、关节痛和血清碱性磷酸酶升高的发生率, 该结果提示在威罗菲尼和考比替尼二联疗法的基础上进一步联用阿特朱单抗是安全可耐受的, 此三联疗法能进一步改善晚期黑色素瘤的治疗效果<sup>[31]</sup>。

## 2.2 达拉非尼

继威罗菲尼后, 2013 年美国 FDA 又批准了另一个 BRAF 抑制剂达拉非尼的上市申请, 批准其用于晚期黑色素瘤患者的治疗。2012 年报道的一项纳入 184 例患者 (156 例晚期黑色素瘤、28 例其他实体肿瘤患者) 的 I 期临床试验研究了达拉非尼的安全性和疗效, 结果显示, 达拉非尼单药 (150 mg, bid) 治疗 BRAF 突变黑色素瘤患者的应答率达到 50%, 且脑转移病灶也有所缩小, 主要不良反应 (II 级及以上) 为皮肤鳞癌、疲劳和发热, 发生率分别是 11%、8% 和 6%; 另外, 达拉非尼对其他实体肿瘤如胃癌也有一定的治疗作用<sup>[32]</sup>。

一项有关达拉非尼的 II 期临床试验结果显示, 该药治疗 BRAF V600E 突变晚期黑色素瘤患者的应答率高达 59%, 其无进展生存期为 6.3 个月, 中位生存期为 13.1 个月; 而治疗 BRAF V600K 突变黑色素瘤患者的应答率则为 13%, 其无进展生存期为 4.5 个月, 中位生存期为 12.9 个月, 提示达拉非尼对 BRAF V600E/K 突变的晚期黑色素瘤患者均有较好的疗效<sup>[33]</sup>。一项纳入了 250 例 BRAF V600E 突变晚期黑色素瘤患者的 III 期临床试验比较了达拉非尼和达卡巴嗪的疗效, 结果发现, 达拉非尼治疗组患者的中位无进展生存期 (5.1 个月 vs. 2.7 个月) 和中位总生存期 (18.2 个月 vs. 15.6 个月) 均显著长于达卡巴嗪治疗组, 两组患者均较少出现 III~IV 级严重的不良反应, 提示相比于达卡巴嗪, 达拉非尼能显著延长患者的生存时间, 且两药的安全性相当<sup>[34]</sup>。延期观察结果还显示, 接受达拉非尼治疗的患者的 5 年无进展生存率和总生存率分别达到 11% 和 20%, 提示达拉非尼治疗能使部分患者长期获益<sup>[35]</sup>。

一项开放性的 II a 期临床研究观察了在东亚人群中达拉非尼联合 MEK 抑制剂曲美替尼 (trametinib, 2 mg, qd) 治疗 BRAF 突变晚期黑色素瘤的疗效, 结果显示, 纳入的 77 例患者 (其中 61 例来自中国) 对该联合疗法的药物应答率达到 61%, 无进展生存期达到 7.9 个月, 且仅有少量患者因为出现较严重的不良反应而调整用药剂量<sup>[36]</sup>。2020 年报道的一项 III 期临床研究对 870 例已经接受手术切除的 BRAF 突变晚期黑色素瘤患者进行了达拉非尼联合曲美替尼治疗 (疗程 1 年), 并进行了长达

5 年的观察随访, 结果显示, 患者的 5 年无复发生存率达到 52%, 无远端转移的生存患者占比达到 65%, 提示达拉非尼联合曲美替尼能延长患者的无复发和远端转移生存时间<sup>[37]</sup>。另一项临床研究通过健康相关生活质量 (HRQoL) 问卷比较了达拉非尼联合曲美替尼及威罗菲尼单药治疗两种用药方案的治疗效果, 结果发现, 达拉非尼联合曲美替尼的疗效显著优于威罗菲尼单药治疗<sup>[38]</sup>。上述研究进一步支持了将联合用药作为该类患者的标准治疗方案, 美国 FDA 也于 2014 年批准了达拉非尼联合曲美替尼用于治疗 BRAF 突变的不可切除或转移性晚期黑色素瘤。

此外, 有研究还比较了达拉非尼+曲美替尼+程序性死亡蛋白 1 (PD-1) 阻滞剂派姆单抗 (pembrolizumab) 三联疗法和达拉非尼+曲美替尼二联疗法对 BRAF 突变晚期黑色素瘤患者的疗效, 结果发现, 三联疗法组患者的无进展生存期显著长于二联疗法组 (16.0 个月 vs. 10.3 个月), 药物应答期超过 18 个月的患者比例也显著高于二联疗法组 (59.8% vs. 27.8%); 但是, 三联疗法组患者 III 级以上严重不良反应的发生率高于二联疗法组 (58.3% vs. 26.7%), 主要为发热、转氨酶升高、皮疹等, 提示三联疗法虽能显著延长患者的无进展生存期和药物应答期, 但可能伴随有严重不良反应发生率的升高<sup>[39-40]</sup>。Dummer 等<sup>[41]</sup>发表的一项 III 期临床研究进一步评估了达拉非尼 (150 mg, bid)+曲美替尼 (2 mg, qd)+PD-1 阻滞剂斯巴达珠单抗 (spartalizumab, 每 4 周 400 mg) 三联疗法对 BRAF 突变晚期黑色素瘤的疗效和安全性, 发现该三联疗法进一步将药物应答率提高到了 78%, 且完全应答率高达 44%, 但 III 级以上严重不良反应的发生率高达 72%, 因此所有患者均进行了药物剂量调整。

## 2.3 康奈非尼

康奈非尼是一种选择性 BRAF 抑制剂, 由美国 Array 公司研发, 于 2018 年获得美国 FDA 批准上市, 并被推荐联合比美替尼 (binimetinib) 用于治疗 BRAF 突变晚期黑色素瘤患者。I 期临床试验结果显示, 对于初治的 BRAF 突变晚期黑色素瘤患者, 康奈非尼治疗者的中位无进展生存期为 12.4 个月, 药物应答率为 60%; 而对于既往接受过 BRAF 抑制剂治疗后出现疾病进展的患者, 康奈非尼治疗者的中位无进展生存期为 1.9 个月, 药物应答率为 22%; 主要不良反应为恶心 (66%)、肌痛 (63%) 和掌足疼痛红血球综合征 (54%) 等, 其严重程度基本在 III 级以下<sup>[42]</sup>。2018 年, Dummer 等<sup>[43-44]</sup>报道了一项 III 期临床试验, 该研究比较了康奈非尼联合 MEK 抑制剂比美替尼与威罗菲尼单药治疗 BRAF 突变晚期黑色素瘤的疗效, 结果发现, 康奈非尼 (300 mg, qd) 联合比美

替尼组患者的无进展生存期(14.9个月 vs.7.3个月)和中位生存期(33.6个月 vs. 16.9个月)均显著长于威罗菲尼单药治疗组。

### 3 BRAF抑制剂治疗黑色素瘤的耐药情况

尽管BRAF抑制剂治疗黑色素瘤疗效确切,极大地延长了晚期黑色素瘤患者的无进展生存期和总生存期,但临床研究发现,大约有10%~15%的患者对威罗菲尼等BRAF抑制剂治疗没有初始反应<sup>[45]</sup>,提示这部分患者对BRAF抑制剂存在固有耐药;同时,有证据显示,在使用BRAF抑制剂治疗约5~8个月后,约有一半的患者出现获得性耐药,导致其病情再次恶化<sup>[46]</sup>。通常,肿瘤靶向治疗药物的主要耐药机制包括激酶本身的继发性激活突变、其他相关基因突变重新激活靶向的信号通路、其他促肿瘤信号通路激活等<sup>[47]</sup>。大量的基础研究对威罗菲尼的耐药机制进行了深入研究:Trunzer等<sup>[48]</sup>对威罗菲尼治疗初期、中期和出现疾病进展后的黑色素瘤病变组织进行了活检,发现疾病进展期病变组织中MAPK信号通路相关蛋白NRAS、MEK和ERK的磷酸化水平显著升高,且伴随着细胞增殖标志物细胞周期蛋白D1和Ki67的升高以及细胞凋亡水平的下降,提示其耐药主要与MAPK信号通路的重新激活有关;同时,该研究还发现,获得性耐药或者固有耐药患者的黑色素瘤细胞存在NRAS和MEK基因突变,说明MAPK信号通路的重新激活可能与这两个基因突变有关。此外,有研究指出,威罗菲尼耐药患者MAPK信号通路的重新激活还与磷脂酶和张力蛋白同源物(PTEN)编码基因的抑制性突变以及磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)和蛋白激酶B(Akt)编码基因突变导致的MAPK通路旁路信号激活有关<sup>[49]</sup>。近年来研究还显示,MAPK信号通路的重新激活可能与COT蛋白表达激增、从而持续激活MEK和ERK有关<sup>[46,50]</sup>。随着研究的深入,血小板衍生生长因子受体 $\beta$ (PDGFR $\beta$ )、原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(CRAF)等表达增加在MAPK通路再激活中的作用也得到了确认<sup>[51-52]</sup>。这些研究结果揭示了解决BRAF抑制剂耐药的可能方案,即多靶点联合用药以重新抑制MAPK信号通路的激活。但联合用药仅仅延缓了耐药的发生,从根本上解决耐药问题还有待于更多深入的基础和临床研究。

### 4 结语

黑色素瘤的恶性程度极高,容易发生早期转移,且致死率高、治疗难度大,过去一直没有有效的治疗药物。BRAF抑制剂是近年来开发的治疗晚期黑色素瘤的新型靶向药物,其上市开启了黑色素瘤分子靶向治疗的新时代,为BRAF突变晚期黑色素瘤患者的治疗带来了希望。但当前BRAF抑制剂治疗黑色素瘤仍然有很多问题需要解决和改善:(1)大部分患者接受BRAF抑制

剂单药治疗一段时间后出现耐药,虽然联合用药可以延缓耐药、延长患者的无进展生存期,但不能从根本上解决耐药问题,耐药相关研究仍有待持续深入;(2)当前针对我国及亚洲人群的临床研究数据还较少,不利于研究制定符合我国患者的用药方案;(3)目前我国虽然批准了维莫非尼、达拉非尼和曲美替尼的上市申请并将其纳入医保范围,但患者可选择的药物仍较少,且价格高昂。相信随着研究的深入,越来越多的BRAF抑制剂将得以开发并上市,患者用药可及性的问题将得到有效解决。同时,随着国内生物医药公司研发能力的提升,国产BRAF抑制剂若能成功开发,则原研药价格高昂的问题可在一定程度上得以缓解。

### 参考文献

- [1] OLBRYT M. Molecular background of skin melanoma development and progression: therapeutic implications[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2019, 36(2): 129-138.
- [2] FRANKE V, VAN AKKOOIJ A C J. The extent of surgery for stage III melanoma: how much is appropriate? [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(3): e167-e174.
- [3] KAUFMAN H L, MARGOLIN K, SULLIVAN R. Management of metastatic melanoma in 2018[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(6): 857-858.
- [4] SARAH A W, JEDD D W, MARIO S. Immunotherapy of melanoma: facts and hopes[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(17): 5191-5201.
- [5] VAN DER KOOIJ M K, SUIJKERBUIJK K P M, AARTS M J B, et al. Safety and efficacy of checkpoint inhibition in patients with melanoma and preexisting autoimmune disease: a cohort study[J]. Ann Intern Med, 2021, 174(5): 641-648.
- [6] LEE J H, CARLINO M S, RIZOS H. Dosing of BRAK and MEK inhibitors in melanoma: no point in taking a break[J]. Cancer Cell, 2020, 38(6): 779-781.
- [7] SALEM D, CHELVANAMBI M, STORKUS W J, et al. Cutaneous melanoma: mutational status and potential links to tertiary lymphoid structure formation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 629519.
- [8] RUOCCO M R, AVAGLIANO A, GRANATO G, et al. Metabolic flexibility in melanoma: a potential therapeutic target[J]. Semin Cancer Biol, 2019, 59: 187-207.
- [9] LONG G V, FLAHERTY K T, STROYAKOVSKIY D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study[J]. Ann Oncol, 2017, 28(7): 1631-1639.
- [10] FUJIMURA T, FUJISAWA Y, KAMBAYASHI Y, et al. Significance of BRAF kinase inhibitors for melanoma

- treatment: from bench to bedside[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(9):1342.
- [11] PROIETTI I, SKROZA N, BERNARDINI N, et al. Mechanisms of acquired BRAF inhibitor resistance in melanoma: a systematic review[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10):2801.
- [12] MANFRED K, JULIO V. Modelling of protein kinase signaling pathways in melanoma and other cancers[J]. *Cancers*, 2019, 11(4):1-18.
- [13] INAMDAR G S, MADHUNAPANTULA S V, ROBERTSON G P. Targeting the MAPK pathway in melanoma: why some approaches succeed and other fail[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(5):624-637.
- [14] DANIELLE K D, GENEVIEVE M B. Melanoma: advances in targeted therapy and molecular markers[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(11):3451-3458.
- [15] BURBIDGE T E, BASTIAN B C, GUO D, et al. Association of indoor tanning exposure with age at melanoma diagnosis and BRAF V600E mutations[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(11):1228-1231.
- [16] SI L, KONG Y, XU X, et al. Prevalence of BRAF V600E mutation in Chinese melanoma patients: large scale analysis of BRAF and NRAS mutations in a 432-case cohort[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(1):94-100.
- [17] FLAHERTY K T, PUZANOV I, KIM K B, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(9):809-819.
- [18] GRIPPO J F, ZHANG W, HEINZMANN D, et al. A phase I, randomized, open-label study of the multiple-dose pharmacokinetics of vemurafenib in patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(1):103-111.
- [19] SI L, ZHANG X S, XU Z, et al. Vemurafenib in Chinese patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma: an open-label, multicenter phase I study[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):520.
- [20] CHAPMAN P B, HAUSCHILD A, ROBERT C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26):2507-2516.
- [21] CHAPMAN P B, ROBERT C, LARKIN J, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10):2581-2587.
- [22] PUZANOV I, AMARAVADI R K, MCARTHUR G A, et al. Long-term outcome in BRAF (V600E) melanoma patients treated with vemurafenib: patterns of disease progression and clinical management of limited progression[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(11):1435-1443.
- [23] BLANC U, LARKIN K J, ARANCE A M, et al. Open-label, multicentre safety study of vemurafenib in 3 219 patients with BRAF V600 mutation-positive metastatic melanoma: 2-year follow-up data and long-term responders' analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 79:176-184.
- [24] MAIO M, LEWIS K, DEMIDOV L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV 600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4):510-520.
- [25] HALLMEYER S, GONZALEZ R, LAWSON D H, et al. Vemurafenib treatment for patients with locally advanced, unresectable stage III c or metastatic melanoma and activating exon 15 BRAF mutations other than V600E[J]. *Melanoma Res*, 2017, 27(6):585-590.
- [26] RIBAS A, GONZALEZ R, PAVLICK A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF (V600) -mutated melanoma: a phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9):954-965.
- [27] RIBAS A, DAUD A, PAVLICK A C, et al. Extended 5-year follow-up results of a phase 1b study (BRIM7) of vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutant melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(1):46-53.
- [28] LARKIN J, ASCIERTO P A, DRÉNO B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(20):1867-1876.
- [29] ASCIERTO P A, MCARTHUR G A, DRÉNO B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF (V600) -mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9):1248-1260.
- [30] 岳育杨, 李育婷, 刘佩佩, 等. 黑色素瘤分子靶向治疗研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(13):3336-3340.
- [31] GUTZMER R, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10240):1835-1844.
- [32] FALCHOOK G S, LONG G V, KURZROCK R, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9829):1893-1901.
- [33] ASCIERTO P A, MINOR D, RIBAS A, et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma[J]. *J*



- Clin Oncol, 2013, 31(26): 3205-3211.
- [34] HAUSCHILD A, GROB J J, DEMIDOV L V, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 380(9839): 358-365.
- [35] HAUSCHILD A, ASCIERTO P A, SCHADENDORF D, et al. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: analysis from phase 2 and 3 clinical trials[J]. Eur J Cancer, 2020, 125: 114-120.
- [36] SI L, ZHANG X, SHIN S J, et al. Open-label, phase II a study of dabrafenib plus trametinib in East Asian patients with advanced BRAF V600-mutant cutaneous melanoma[J]. Eur J Cancer, 2020, 135: 31-38.
- [37] DUMMER R, HAUSCHILD A, SANTINAMI M, et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma[J]. N Engl J Med, 2020, 383(12): 1139-1148.
- [38] GROB J J, AMONKAR M M, KARASZEWSKA B, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(13): 1389-1398.
- [39] ASCIERTO P A, FERRUCCI P F, FISHER R, et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma[J]. Nat Med, 2019, 25(6): 941-946.
- [40] RIBAS A, LAWRENCE D, ATKINSON V, et al. Combined BRAF and MEK inhibition with PD-1 blockade immunotherapy in BRAF-mutant melanoma[J]. Nat Med, 2019, 25(6): 936-940.
- [41] DUMMER R, LEBBÉ C, ATKINSON V, et al. Combined PD-1, BRAF and MEK inhibition in advanced BRAF-mutant melanoma: safety run-in and biomarker cohorts of COMBI-i[J]. Nat Med, 2020, 26(10): 1557-1563.
- [42] DELORD J P, ROBERT C, NYAKAS M, et al. Phase I dose-escalation and -expansion study of the BRAF inhibitor encorafenib (LGX818) in metastatic BRAF-mutant melanoma[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(18): 5339-5348.
- [43] DUMMER R, ASCIERTO P A, GOGAS H J, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(5): 603-615.
- [44] DUMMER R, ASCIERTO P A, GOGAS H J, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(10): 1315-1327.
- [45] COHEN J V, SULLIVAN R J. Developments in the space of new MAPK pathway inhibitors for BRAF-mutant melanoma[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(19): 5735-5742.
- [46] ALQATHAMA A. BRAF in malignant melanoma progression and metastasis: potentials and challenges[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(4): 1103-1114.
- [47] 朱愿超, 胡欣, 艾斌. 肺癌靶向药物耐药机制及处理方案[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(17): 1951-1955.
- [48] TRUNZER K, PAVLICK A C, SCHUCHTER L, et al. Pharmacodynamic effects and mechanisms of resistance to vemurafenib in patients with metastatic melanoma[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(14): 1767-1774.
- [49] OLBRYT M, PIŁOWSKI W, RAJCZYKOWSKI M, et al. Genetic profiling of advanced melanoma: candidate mutations for predicting sensitivity and resistance to targeted therapy[J]. Target Oncol, 2020, 15(1): 101-113.
- [50] SHARMA V, YOUNG L, CAVADAS M, et al. Registered report: COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation[J]. Elife, 2016, 5: e11414.
- [51] ADAM C, FUSI L, WEISS N, et al. Efficient suppression of NRAS-driven melanoma by co-inhibition of ERK1/2 and ERK5 MAPK pathways[J]. J Invest Dermatol, 2020, 140(12): 2455-2465.
- [52] BRUMMER T, MCINNES C. RAF kinase dimerization: implications for drug discovery and clinical outcomes[J]. Oncogene, 2020, 39(21): 4155-4169.

(收稿日期: 2021-02-27 修回日期: 2021-05-19)

(编辑: 孙冰)

《中国药房》杂志——中文核心期刊, 欢迎投稿、订阅