

## BRAF突变型转移性结直肠癌的治疗进展

张雨欣<sup>1,2</sup>, 郭玲玲<sup>1,2</sup>, 刘心语<sup>1,2</sup>, 马瑞<sup>1,2</sup>

(1. 中国医科大学附属第一医院肿瘤内科, 沈阳 110001; 2. 辽宁省肿瘤药物与生物治疗重点实验室, 沈阳 110001)

**摘要** BRAF V600E突变是BRAF突变中最为主要的类型,赋予了结直肠癌(CRC)特定的临床病理学特征。随着对转移性结直肠癌(mCRC)分子生物学认识的不断深入,以分子为靶点的CRC精准治疗为mCRC的个体化治疗带来了显著的生存获益。基于近期的临床试验结果,目前BRAF突变型mCRC患者的标准一线治疗采用细胞毒性化疗联合贝伐珠单抗,进展后推荐使用BRAF抑制剂和抗表皮生长因子受体(EGFR)单抗联合或不联合MEK抑制剂的二药或三药方案。同时还有诸多正在探索的针对BRAF突变型mCRC的治疗方案,涵盖了各种通路靶向治疗、细胞毒性化疗和(或)免疫检查点阻断等组合策略。本文对BRAF突变在mCRC中的病理特征、mCRC的最新治疗方案以及正在开展的研究进行综述,旨在为mCRC的治疗提供参考。

**关键词** 结直肠癌; BRAF突变; 治疗

中图分类号 R735.3 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)12-1118-06

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20241206.1509.004>

DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2024.12.010

### Progress in the treatment of BRAF-mutant metastatic colorectal cancer

ZHANG Yuxin<sup>1,2</sup>, GUO Lingling<sup>1,2</sup>, LIU Xinyu<sup>1,2</sup>, MA Rui<sup>1,2</sup>

(1. Department of Medical Oncology, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 2. Key Laboratory of Anticancer Drugs and Biotherapy of Liaoning Province, Shenyang 110001, China)

**Abstract** The BRAF V600E mutation is the most predominant type of BRAF mutation and confers specific clinicopathological characteristics to colorectal cancer (CRC). With the continuous advancement in our understanding of the molecular biology of metastatic colorectal cancer (mCRC), molecularly targeted CRC precision therapies offer significant survival benefits for individualized mCRC treatment. Based on recent clinical trial results, the standard first-line treatment for patients with BRAF-mutated mCRC is chemotherapy combined with bevacizumab. After progression, a two- or three-agent regimen of BRAF inhibitors and anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibodies with or without MEK inhibitors is recommended for treatment. Currently, several therapeutic options are being explored for BRAF-mutant mCRC, including combination strategies, such as various pathway-targeted therapies, chemotherapy, and immune checkpoint blockade. This review addresses the biological characteristics, latest therapeutic options, and ongoing research with regard to BRAF-mutant mCRC to provide an insightful reference for its treatment.

**Keywords** colorectal cancer; BRAF mutation; treatment

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球癌症相关死亡的第三大原因,每年发病率和癌症相关死亡约占所有癌症的10%<sup>[1]</sup>。转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)是一种异质性疾病,其分子分型在决定患者预后和预测患者对治疗方案的反应方面具有关键作用。BRAF V600E突变是BRAF突变中最为主要的类型,能够导致有丝裂原活

化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的持续激活,促进CRC细胞不断增殖和转移<sup>[2]</sup>。BRAF突变型mCRC对化疗的敏感性较差,并且在一线治疗失败后进展迅速,总体预后差<sup>[3]</sup>。因此,探索新的治疗策略对于提高BRAF突变型CRC患者的生存获益极为重要。本综述将探讨BRAF突变型在mCRC的生物学特征(特别是BRAF V600E)、最新治疗方案和正在开展的临床及基础研究,并展望BRAF突变型mCRC未来的治疗方向。

### 1 BRAF突变型CRC的流行病学和病理特征

BRAF是CRC中常见的突变位点之一,对CRC的不良预后和治疗耐药具有重要的预测价值<sup>[4]</sup>,且在

基金项目:国家自然科学基金(82003302);辽宁省教育厅基本科研项目(JYTMS20230084)

作者简介:张雨欣(2000-),女,硕士研究生。

通信作者:马瑞, E-mail: marui@cmu.edu.cn

收稿日期:2024-01-29

网络出版时间:2024-12-09 12:21:39

MAPK 通路中发挥重要作用。根据BRAF突变发生的不同区域,可将BRAF突变分为3种类型。I类突变主要发生在活化片段,引起高激酶活性,且不依赖于大鼠肉瘤病毒(rat sarcoma, RAS)状态,以单体形式发挥作用,V600E是最为常见I类突变。II类突变除了发生在活化片段外,还发生在P环、DFG基序。与I类突变类似,其也不依赖于RAS状态,以同源二聚体的形式发挥作用,并且仅引起中度到高度的激酶活性上调,较V600E突变活性弱。III类突变与上述两种突变截然不同,发生在P环、DFG基序、催化环,激酶活性较低甚至无激酶活性,主要以BRAF-CRAF异源二聚体的方式发挥作用。III类BRAF突变的激活依赖于RAS的活性,因此抑制上游信号或可阻断丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase, MEK)-细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)级联活化<sup>[5]</sup>。

mCRC中最主要的BRAF突变是BRAF V600E突变,约占90%。BRAF V600E突变的mCRC患者呈现出高龄、女性居多、原发灶多位于右半结肠、低分化、伴有淋巴脉管侵犯、腹膜和远处淋巴结转移多见等特征<sup>[6]</sup>。15%~20%的BRAF V600E突变型mCRC表现为微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)。与BRAF野生型相比,BRAF突变型mCRC的死亡率增加了近70%。BRAF非V600E突变的患者中位生存期(median objective response rate, mOS)是V600E突变的4.9倍<sup>[7]</sup>。

## 2 BRAF突变型mCRC目前的治疗策略

目前,mCRC的治疗手段主要是化疗联合靶向治疗,但对BRAF V600E突变型mCRC患者治疗效果有限。近年来,关于BRAF突变的临床和基础研究主要围绕MAPK通路展开。针对该通路上不同靶点的联合方案取得了不同程度的进展,被美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)等治疗指南采纳,并推荐成为BRAF突变型mCRC的标准治疗方案。

### 2.1 BRAF V600E突变型mCRC的一线治疗

目前,NCCN指南、欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南和中国肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南均推荐BRAF突变型mCRC患者一线接受双药化疗联

合抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗。近年来,FOLFOXIRI三药化疗联合抗VEGF靶向治疗也被广泛讨论。在III期TRIBE研究的亚组分析中,尽管未达统计学显著性差异,但与FOLFIRI+贝伐珠单抗相比,BRAF V600E突变mCRC患者从FOLFOXIRI+贝伐珠单抗中获益更多<sup>[8]</sup>。而CAIRO5最新公布的结果显示,对于BRAF V600E突变型肿瘤患者,FOLFOXIRI+贝伐珠单抗与FOLFOX/FOLFIRI+贝伐珠单抗的组合相比,无进展生存期(progression-free survival, PFS)更长,2组的完全局部治疗率分别为51%和36%,客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为54%和31%,且差异均存在统计学意义<sup>[9]</sup>。因此,国内外指南均建议体能状态佳能够耐受强化治疗的BRAF突变型患者,可将FOLFOXIRI方案化疗联合抗VEGF方案作为治疗选择。

与野生型不同,BRAF V600E突变型mCRC通常对抗EGFR单抗治疗无效<sup>[10]</sup>,与化疗联合抗VEGF单抗相比,化疗与抗EGFR单抗的联合治疗效果更差<sup>[11]</sup>。PIETRANTONIO等<sup>[12]</sup>对10项探索BRAF突变型mCRC应用抗EGFR单抗的随机临床试验进行了荟萃分析,发现联合帕尼单抗或西妥昔单抗并没有显著改善PFS、总生存期(overall survival, OS)或ORR。这一结果提示,BRAF V600E突变可作为抗EGFR治疗的疗效负性预测因子。通常认为,BRAF V600E突变对抗EGFR单抗耐药的可能机制是BRAF不依赖RAS活性的活化方式,因此阻断RAS上游信号受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)是无效的<sup>[13]</sup>。

### 2.2 BRAF V600E突变型mCRC的后线治疗

随着研究的深入,陆续有新的靶向治疗理念融入BRAF突变型mCRC的二线及后续治疗中。2011年美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了维莫非尼用于治疗BRAF V600E突变的转移性黑色素瘤,但其在治疗BRAF V600E突变型mCRC时并未取得相同的疗效。在mCRC中,BRAF抑制剂单药治疗ORR不足10%,PFS仅为2.1个月,mOS为7.7个月<sup>[2,14]</sup>。BRAF V600E突变型mCRC的体外实验<sup>[13,15]</sup>表明,维莫非尼作用于CRC细胞系仅出现了短暂的ERK磷酸化(phospho-ERK, p-ERK)抑制,24 h内p-ERK水平恢复高达50%,追根溯源是

BRAF的抑制可通过旁路激活导致上游EGFR的快速反馈激活。这意味着仅运用BRAF抑制剂不足以抑制MAPK信号通路,BRAF V600E突变型mCRC对单独BRAF抑制剂原发耐药。

研究<sup>[15]</sup>表明,加入EGFR单抗和(或)MEK抑制剂可以阻断BRAF抑制后p-ERK的反弹。因此,多项临床研究<sup>[16-19]</sup>采用联合EGFR单抗和BRAF抑制剂和(或)MEK抑制剂治疗BRAF V600E突变型mCRC,并且取得了颇为理想的成果。1项探索维莫非尼联合帕尼单抗治疗15例BRAF V600E突变型mCRC患者的研究<sup>[16]</sup>显示,在标准治疗失败后,维莫非尼联合帕尼单抗治疗的ORR为13%,mPFS和mOS分别为3.2个月和7.6个月。II期SWOG S1406研究<sup>[17]</sup>显示,在伊立替康联合西妥昔单抗方案中加入维莫非尼(VIC方案)可延长PFS,并改善疾病控制率(disease control rate,DCR)。三药对比双药,表现出明显的OS和DCR获益。CORCORAN等<sup>[18]</sup>开展了1项比较BRAF V600E突变型mCRC中应用BRAF、MEK和EGFR三重抑制方案的疗效和安全性评价研究,达拉非尼+曲美替尼+帕尼单抗(D+P+T)的三药联合具有更好的反应率(ORR为21%,DCR为80%),结果优于曲美替尼+帕尼单抗(T+P)的双药组合(ORR为0,DCR为55%),而达拉非尼+帕尼单抗(D+P)双药组合ORR(10%)亦低于三药联合。在生存方面,D+T+P三药联合的PFS较T+P或D+P双药联合更长(PFS分别为4.2个月、2.6个月和3.5个月)。BEACON研究<sup>[19]</sup>是唯一一项在既往接受过一线或二线化疗方案失败后的BRAF V600E突变型mCRC患者中进行的III期试验。研究分为3组:康奈非尼+比美替尼+西妥昔单抗组、康奈非尼+西妥昔单抗组、康奈非尼+伊立替康或西妥昔单抗+FOLFIRI组(对照组)。初期结果显示,3组ORR分别为26%、20%和2%,mPFS和mOS在三联疗法、双联疗法中均较对照组更长。不良反应发生率和相关治疗中断发生率3组间没有显著差异。这些结果表明,同时抑制BRAF、MEK和EGFR的靶向治疗方案带来了最为显著的获益。

目前,BRAF抑制剂和抗EGFR单抗联合/不联合MEK抑制剂或细胞毒化疗的联合用药方案已成为BRAF突变型mCRC患者的可选治疗方案。后续更新的BEACON研究进一步分析提示,三药治疗组和双药治疗组没有显著的疗效差异(mOS分别为9.3个月

和9.3个月,对照组只有5.9个月)<sup>[20]</sup>。综合考虑疗效和安全性,康奈非尼+西妥昔单抗/帕尼单抗的双药联合治疗方案已被NCCN指南推荐用于既往接受过奥沙利铂或伊立替康治疗的BRAF突变患者进展后的治疗。而CSCO指南基于疗效方面的考量,更推荐VIC或三靶联合方案。

### 2.3 BRAF V600E突变伴随dMMR/MSI-H的mCRC的治疗

日益增多的证据表明,免疫检查点抑制剂(checkpoint inhibitor,CPI)在MSI的mCRC治疗中有一定疗效。在CheckMate 142试验中,74例接受纳武利尤单抗治疗的MSI mCRC患者中,BRAF野生型mCRC的总体ORR和DCR分别为31%和69%,BRAF V600E突变型mCRC的ORR和DCR分别为25%和75%<sup>[21]</sup>。在纳武利尤单抗+伊匹木单抗的双免疫治疗中,119例患者中的29例为BRAF V600E突变的MSI mCRC,该项研究<sup>[22]</sup>中,BRAF V600E突变型相较野生型mCRC的反应率更高。这些试验结果提示,CPI在BRAF V600E突变型MSI mCRC中的表现优于标准治疗,支持在BRAF V600E突变型MSI mCRC患者中使用CPI作为前期治疗。基于上述研究,NCCN指南将帕博利珠单抗+伊匹木单抗/帕博利珠单抗选作携带MSI-H的BRAF突变型mCRC的一、二线标准治疗。而CSCO指南则推荐单药帕博利珠单抗作为CPI的可选方案。

## 3 BRAF突变型mCRC的探索性临床研究

### 3.1 靶向MAPK通路的联合治疗

目前,MAPK通路相关靶点的联合抑制在BRAF突变型mCRC治疗领域方才显露头角,研究者们需要更多的研究以提高其证据级别,并判断其是否能够进入一线治疗。多项相关研究正在进行中,其中II期试验ANCHOR-CRC(NCT03693170)拟评估康奈非尼、比美替尼联合西妥昔单抗在BRAF V600E突变型mCRC患者一线治疗中的作用。前期试验<sup>[23]</sup>结果显示,康奈非尼+比美替尼+西妥昔单抗的组合在BRAF V600E突变的mCRC一线治疗中有效,有望成为一线治疗的新选择。

### 3.2 靶向MAPK通路联合细胞毒性化疗

正在尝试的第2种联合治疗是MAPK通路中相关靶点抑制剂与细胞毒性化疗方案的结合。近期结

束的一项Ⅲ期临床试验认为VIC方案在肿瘤反应和生存方面优于贝伐珠单抗加化疗方案,在一线治疗中毒性可耐受,这为mCRC的一线治疗提供了新方向。1项已经完成的Ⅱ期试验<sup>[24]</sup>(NCT03727763)将FOLFIRI方案与西妥昔单抗和维莫非尼结合,结果表明,维莫非尼和西妥昔单抗可与FOLFIRI方案联合使用,在BRAF V600E突变型mCRC患者中显示出很好的抗肿瘤活性和耐受性,但该方案需要进一步的Ⅲ期试验加以验证。

### 3.3 强化的细胞毒性化疗方案联合靶向治疗

鉴于大量BRAF V600E突变型mCRC患者因疾病进展迅速而没有机会接受二线治疗,研究者计划设计一类强化方案,以期使这部分患者在一线治疗中最大获益。基于TRIBE和VOLF试验的阳性结果设计的AIO-KRK-0116试验是1项随机Ⅱ期试验(NCT04034459),对比了FOLFIRI联合西妥昔单抗与FOLFOXIRI联合贝伐珠单抗在BRAF突变型患者一线治疗中的疗效。该试验预计会提供有关强化方案疗效和耐受性的数据,并明确抗EGFR与抗VEGF药物在FOLFOXIRI基础上的作用。

### 3.4 靶向治疗联合CPI

近年来,靶向免疫检查点程序性死亡受体1(programmed cell death receptor, PD-1)及程序性死亡配体1(programmed cell death receptor-ligand 1, PD-L1)通路的单克隆抗体在多种肿瘤治疗中取得了重大进展。PD-L1的表达水平也被证明能够预测抗PD-1单抗的疗效,但其在mCRC中几乎没有预测价值。近期研究<sup>[25-26]</sup>发现,CRC中PD-L1的表达与BRAF V600E突变呈正相关,且BRAF突变型CRC中CD8<sup>+</sup>肿瘤浸润淋巴细胞的水平也更高。因此,BRAF V600E突变型微卫星稳定(microsatellite stable, MSS)患者也可能获益于靶向药物和CPI联合治疗。1项评价达拉非尼、曲美替尼和帕博利珠单抗组合疗效的Ⅱ期研究(NCT03668431)最近公布了初步结果,三药联合组的ORR达到了35%,DCR达到了75%<sup>[27]</sup>。

## 4 BRAF突变型CRC的基础研究

有关BRAF突变型CRC的新近临床研究大多围绕着MAPK通路展开,致力于多靶点阻断反馈调节通路。虽然不断有基于MAPK通路新的搭配组合出现在BRAF V600E突变型mCRC患者的治疗中,但是

生存改善仍然有限,因此研究者们一直没有放弃对新靶点的寻找和探索,在BRAF突变型CRC的发生、发展、耐药机制以及新药研制等方面进行了广泛的探索。

### 4.1 BRAF突变型CRC的进展机制和新靶点

先前的观点认为,PD-L1的主要功能是在细胞表面表达并促进肿瘤细胞免疫逃逸,然而随着研究的持续深入,越来越多的研究<sup>[28]</sup>表明,PD-L1也可以激活增殖通路、调节细胞自噬和凋亡,稳定mRNA保护细胞免受DNA损伤,并在肿瘤细胞内部充当促进肿瘤进展的关键效应分子。本课题组的最新研究<sup>[29]</sup>显示,PD-L1高表达常见于BRAF突变型CRC,PD-L1存在明显的细胞核定位,并且PD-L1高表达能够促进BRAF V600E突变型CRC过度增殖。进一步研究<sup>[29]</sup>发现,在BRAF突变型CRC细胞核中PD-L1可与甲状腺激素受体相关蛋白3(thyroid hormone receptor associated protein 3, THRAP3)特异性结合,上调有丝分裂检查点蛋白BUB1表达,加快细胞周期进程。由此可见,PD-L1不再单纯是一个免疫抑制因子,PD-L1也是BRAF V600E突变型CRC新的促增殖因子。因此,在BRAF突变型CRC中单纯使用抗PD-1单抗解除免疫耐受,并不都能达到理想效果。未来对PD-L1基因敲除和(或)细胞内调节途径的抑制也可能发挥更强的抗肿瘤作用。

近年来还有研究<sup>[30-32]</sup>报道,BRAF V600E突变能够导致乳腺癌蛋白1、糖酵解酶烯醇化酶2、Dynammin相关蛋白1等的表达上调,并促进肿瘤细胞增殖。这些分子在BRAF V600E突变型CRC中的价值仍需深入探讨。

### 4.2 BRAF突变型CRC耐药机制的研究

化疗和单一靶向治疗的原发耐药一直是BRAF突变型mCRC患者无法获得长期生存的重要因素,探寻耐药机制和逆转耐药是该领域的研究热点。本课题组的研究<sup>[29]</sup>显示,西妥昔单抗作用于BRAF突变型CRC细胞不仅不能抑制细胞增殖反而可以进一步上调PD-L1表达,而抑制PD-L1能增强西妥昔单抗对BRAF突变型CRC细胞的抑制作用。进一步研究<sup>[29]</sup>证实,西妥昔单抗作用于BRAF突变型CRC细胞能够增强PD-L1与EGFR结合并抑制EGFR的泛素化降解,进而促进下游增殖信号通路激活,导致西妥昔单抗耐药。除了抗EGFR单抗的耐药外,近期1

项关于BRAF抑制剂耐药机制的研究<sup>[33]</sup>发现,与野生型CRC相比,MUC1在BRAF V600E突变肿瘤中的表达显著上调,有望成为BRAF V600E型CRC的治疗靶点,并通过抑制MAPK通路的反馈激活逆转其对BRAF抑制剂的耐药性。

#### 4.3 BRAF突变型CRC的新药研究

由于以索拉非尼为代表的第一代BRAF抑制剂和以维莫非尼代表的第二代BRAF抑制剂单独治疗都未能在BRAF突变型mCRC治疗中取得理想效果,因此研究者们一直致力于研制新型的BRAF抑制剂,期待能给BRAF突变型mCRC治疗带来突破性进展。

目前,临床中应用的BRAF抑制剂主要靶向BRAF V600E单体,不会抑制致癌BRAF二聚体,COTTO-RIOS等<sup>[34]</sup>针对此类抑制剂的缺陷,研制了1种新型BRAF二聚体抑制剂PHI1,其能够有效地抑制BRAF二聚体,抗肿瘤活性远高于BRAF单体抑制剂,有望在BRAF突变型CRC的临床治疗中发挥更大作用。本课题组的体外研究<sup>[35]</sup>表明,AZ304无论对于BRAF V600E突变型还是BRAF野生型的激酶活性均有明显的抑制作用,并且与抗EGFR单抗联合时,对于BRAF野生和突变的多种肿瘤细胞增殖显示出协同抑制作用。

## 5 总结与展望

虽然BRAF突变mCRC治疗颇具难度,但基于现有药物的联合治疗方案的临床试验仍在为BRAF突变型mCRC治疗积累更多有效数据,给患者带来新的治疗机会。未来有望出现更为高效和特异性的BRAF抑制剂,能够更精准地靶向突变位点,减少不良反应,同时增强抗肿瘤效果。不仅如此,针对与BRAF突变相关的其他信号通路的新药也可能应运而生,为联合治疗提供更多选择。

基于对肿瘤生物学和免疫微环境更深入的理解,个体化的精准治疗将成为主流。通过对患者肿瘤基因特征、免疫状态等多方面的综合评估,为每位患者量身定制最适合的治疗方案,提高治疗效果和生活质量。在免疫治疗领域,除了现有的CPI,新的免疫治疗策略如肿瘤疫苗、细胞治疗等也可能在BRAF突变型CRC的治疗中展现出潜力,为患者带来更多的生存希望。

总之,未来BRAF突变型CRC的治疗有望在药物创新、联合策略优化、个体化精准治疗和免疫治疗突破等方面取得重大进展,为患者带来更好的预后和生活品质。

#### 参考文献:

- [1] DEKKER E, TANIS PJ, VLEUGELS JLA, et al. Colorectal cancer [J]. Lancet, 2019, 394 (10207): 1467-1480. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32319-0.
- [2] 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. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.2497.
- [3] ROSATI G, APRILE G, BASILE D, et al. Perspectives in the treatment of RAS or BRAF mutated metastatic colorectal cancer patients [J]. Front Oncol, 2021, 11: 602596. DOI: 10.3389/fonc.2021.602596.
- [4] RAHMAN MA, SALAJEGHEH A, SMITH RA, et al. BRAF inhibitor therapy for melanoma, thyroid and colorectal cancers: development of resistance and future prospects [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2014, 14 (2): 128-143. DOI: 10.2174/1568009614666140121150930.
- [5] 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.
- [6] WANG JH, SHEN JJ, HUANG C, et al. Clinicopathological significance of BRAF<sup>V600E</sup> mutation in colorectal cancer: an updated meta-analysis [J]. J Cancer, 2019, 10 (10): 2332-2341. DOI: 10.7150/jca.30789.
- [7] JONES JC, RENFRO LA, AL-SHAMS HO, et al. Non-V600 BRAF mutations define a clinically distinct molecular subtype of metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2017, 35 (23): 2624-2630. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.4394.
- [8] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9.
- [9] BOND MJG, BOLHUIS K, LOOSVELD OJL, et al. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group [J]. Lancet Oncol, 2023, 24 (7): 757-771. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00219-X.
- [10] VAN CUTSEM E, KÖHNE CH, LÁNG I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (15): 2011-2019. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5091.
- [11] VENOOK AP, NIEDZWIECKI D, LENZ HJ, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 317 (23): 2392-2401. DOI: 10.1001/jama.2017.7105.
- [12] PIETRANTONIO F, PETRELLI F, COINU 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. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.01.054.
- [13] CORCORAN RB, EBI H, TURKE AB, et al. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2 (3) : 227-235. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0341.
- [14] SULLIVAN RJ, WEBER J, PATEL S, et al. A phase I b/II study of the BRAF inhibitor encorafenib plus the MEK inhibitor binimetinib in patients with BRAF<sup>V600E/K</sup>-mutant solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (19) : 5102-5112. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3550.
- [15] PRAHALLAD A, SUN C, HUANG SD, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR [J]. *Nature*, 2012, 483 (7387) : 100-103. DOI: 10.1038/nature10868.
- [16] YAEGER R, CERCEK A, O'REILLY EM, et al. Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (6) : 1313-1320. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2779.
- [17] KOPETZ S, GUTHRIE KA, MORRIS VK, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (4) : 285-294. DOI: 10.1200/JCO.20.01994.
- [18] CORCORAN RB, ANDRÉ T, ATREYA CE, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with BRAF<sup>V600E</sup>-mutant colorectal cancer [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8 (4) : 428-443. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1226.
- [19] VAN CUTSEM E, HUIJBERTS S, GROTHEY A, et al. Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: safety lead-in results from the phase III BEACON colorectal cancer study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (17) : 1460-1469. DOI: 10.1200/JCO.18.02459.
- [20] TABERNEO J, GROTHEY A, VAN CUTSEM E, et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (4) : 273-284. DOI: 10.1200/JCO.20.02088.
- [21] OVERMAN MJ, MCDERMOTT R, LEACH JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (9) : 1182-1191. DOI: 10.1016/S1470-2045 (17) 30422-9.
- [22] OVERMAN MJ, LONARDI S, WONG KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (8) : 773-779. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.9901.
- [23] VAN CUTSEM E, TAIEB J, YAEGER R, et al. ANCHOR CRC: results from a single-arm, phase II study of encorafenib plus binimetinib and cetuximab in previously untreated BRAF<sup>V600E</sup>-mutant metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (14) : 2628-2637. DOI: 10.1200/JCO.22.01693.
- [24] WANG Z, QIN BD, YE CY, et al. Cetuximab and vemurafenib plus FOLFIRI (5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan) for BRAF V600E-mutated advanced colorectal cancer (IMPROVEMENT): an open-label, single-arm, phase II trial [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 163: 152-162. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.12.028.
- [25] ROSENBAUM MW, BLEDSOE JR, MORALES-OYARVIDE V, et al. PD-L1 expression in colorectal cancer is associated with microsatellite instability, BRAF mutation, medullary morphology and cytotoxic tumor-infiltrating lymphocytes [J]. *Mod Pathol*, 2016, 29 (9) : 1104-1112. DOI: 10.1038/modpathol.2016.95.
- [26] PAYANDEH Z, KHALILI S, SOMI MH, et al. PD-1/PD-L1-dependent immune response in colorectal cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235 (7-8) : 5461-5475. DOI: 10.1002/jcp.29494.
- [27] TIAN J, CHEN JH, CHAO SX, et al. Combined PD-1, BRAF and MEK inhibition in BRAF<sup>V600E</sup> colorectal cancer: a phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29 (2) : 458-466. DOI: 10.1038/s41591-022-02181-8.
- [28] CLARK CA, GUPTA HB, SAREDDY G, et al. Tumor-intrinsic PD-L1 signals regulate cell growth, pathogenesis, and autophagy in ovarian cancer and melanoma [J]. *Cancer Res*, 2016, 76 (23) : 6964-6974. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0258.
- [29] MA R, LIU YP, CHE XF, et al. Nuclear PD-L1 promotes cell cycle progression of BRAF-mutated colorectal cancer by inhibiting THRAP3 [J]. *Cancer Lett*, 2022, 527: 127-139. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.12.017.
- [30] KOCHI M, HINOI T, NIITSU H, et al. Oncogenic mutation in RAS-RAF axis leads to increased expression of GREB1, resulting in tumor proliferation in colorectal cancer [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111 (10) : 3540-3549. DOI: 10.1111/cas.14558.
- [31] YUKIMOTO R, NISHIDA N, HATA T, et al. Specific activation of glycolytic enzyme enolase 2 in BRAF V600E-mutated colorectal cancer [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112 (7) : 2884-2894. DOI: 10.1111/cas.14929.
- [32] PADDER RA, BHAT ZI, AHMAD Z, et al. DRP1 promotes BRAF<sup>V600E</sup>-driven tumor progression and metabolic reprogramming in colorectal cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 592130. DOI: 10.3389/fonc.2020.592130.
- [33] MORIMOTO Y, YAMASHITA N, HIROSE H, et al. MUC1-C is necessary for SHP2 activation and BRAF inhibitor resistance in BRAF (V600E) mutant colorectal cancer [J]. *Cancer Lett*, 2023, 559: 216116. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216116.
- [34] COTTO-RIOS XM, AGIANIAN B, GITEGO N, et al. Inhibitors of BRAF dimers using an allosteric site [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 4370. DOI: 10.1038/s41467-020-18123-2.
- [35] MA R, XU L, QU XJ, et al. AZ304, a novel dual BRAF inhibitor, exerts anti-tumour effects in colorectal cancer independently of BRAF genetic status [J]. *Br J Cancer*, 2018, 118 (11) : 1453-1463. DOI: 10.1038/s41416-018-0086-x.