

· 述评 ·



全文二维码

BRAF 突变及其靶向治疗在儿童脑胶质瘤中的应用与挑战

陈志华¹ 纪新婷² 顾硕¹¹ 海南医学院第一附属医院神经外科,海口 570102; ² 海南省妇女儿童医学中心神经外科,海口 570000

陈志华和纪新婷对本文有同等贡献

通信作者:顾硕,Email:gushuo007@163.com

【摘要】 胶质瘤是儿童以及青少年最常见的脑肿瘤,常规治疗方法往往无法延长患者无进展生存期,部分难治性、复发性、无法手术治疗的胶质瘤患者 5 年生存率仅 10% 左右。研究发现,部分胶质瘤患者存在 B 型迅速加速性纤维肉瘤(B-type rapidly accelerated fibrosarcoma, BRAF)基因突变,这为 BRAF 靶向治疗提供了一定契机,也使 BRAF 靶向治疗在脑胶质瘤中的应用成为研究热点。多项国际多中心临床试验结果表明,单用或联合使用 BRAF 抑制剂和细胞外信号调控激酶(extracellular signal-regulated kinase, MEK)抑制剂能显著延长儿童脑胶质瘤患者的无进展生存期,其治疗效果已获得广泛认可。多种 BRAF 抑制剂已获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的批准用于治疗复杂、难治性、复发性胶质瘤,司美替尼作为 MEK1/MEK2 的强效抑制剂,可显著延长神经纤维瘤 1(Neurofibromin 1, NF1)基因相关低级别胶质瘤(pediatric low-grade glioma, PLGG)的无进展生存期,该药已于 2020 年获美国 FDA 批准用于 NF1 突变的神经纤维瘤病患儿,2023 年 5 月中国国家药监局也批准了该药用于中国市场。目前仍有多种 BRAF 抑制剂处于临床试验阶段。本文介绍了 BRAF 突变概况及其在儿童脑胶质瘤中的突变特征,同时总结 BRAF 靶向治疗在儿童脑胶质瘤中的临床试验成果,并对其不良反应和耐药问题进行评述。

【关键词】 原癌基因蛋白质 B-raf; 突变; 弥漫性内生型桥脑胶质瘤; 分子靶向治疗; 外科手术; 儿童

基金项目:海南省重点研发计划科技合作方向项目(ZDYF2020225);海南省临床医学中心建设项目资助(琼卫医函[2021]75号)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202201049-001

Application of BRAF mutations and targeted therapy in pediatric brain gliomas: successes and challenges

Chen Zhihua¹, Ji Xinting², Gu Shuo¹¹ Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital, Hainan Medical University, Haikou 570102, China; ² Department of Neurosurgery, Hainan Women & Children's Medical Center, Haikou 570000, China.

Chen Zhihua and Ji Xinting contributed equally to this work.

Corresponding author: Gu Shuo, Email:gushuo007@163.com

【Abstract】 Glioma is the most common brain tumor in children and adolescents. Conventional treatments have failed to prolong its progression-free survival. For some refractory, recurrent and unresectable gliomas, 5-year survival rate was merely 10%. Studies have demonstrated that some gliomas harbor mutations in B-type rapidly accelerated fibrosarcoma (BRAF) gene, providing an opportunity for BRAF-targeted therapy and creating a research hotspot in pediatric gliomas. Several international multicenter clinical trials have indicated that monotherapy or combination therapy with BRAF and extracellular signal-regulated kinase (MEK) inhibitors could significantly extend progression-free survival. Their therapeutic effects have been widely recognized. Several BRAF inhibitors have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for treating complex, refractory and recurrent gliomas. Selumetinib, as a potent inhibitor of MEK1/MEK2, could significantly delay the

progression of neurofibromin 1 (NF1)-related PLGG. And it has been approved by FDA in 2020 for children with NF1-mutated neurofibromas. In May 2023, China National Medical Products Administration also approved the use of this drug for domestic market. Currently, multiple BRAF inhibitors are still going through clinical trials. This review introduced the general profiles of BRAF mutation in pediatric gliomas and summarized the clinical trials of BRAF-targeted therapy. It was intended to provide references for clinical applications and researches of pediatric neurogliomas in China.

【Key words】 Proto-Oncogene Proteins B-raf; Mutation; Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; Molecular Targeted Therapy; Surgical Procedures, Operative; Child

Fund program: Key Research and Development Program for Science and Technology Cooperation in Hainan Province (ZDYF2020225); Clinical Medical Center of Hainan Province (QWYH2021-75)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202201049-001

胶质瘤是儿童以及青少年最常见的脑肿瘤,根据世界卫生组织对肿瘤的分类,分为低级别和高级别胶质瘤,以儿童低级别胶质瘤(pediatric low-grade glioma, PLGG)多见^[1-2]。多数儿童低级别胶质瘤生长缓慢且恶变程度低,但部分患者术后仍有残余的肿瘤,复发概率明显增加。高级别胶质瘤进展快,恶性程度高。研究表明,手术切除结合术后放疗、化疗的常规治疗方法对于难治性、复发性胶质瘤疗效差,5年整体生存率仅10%左右,而对于恶性程度更高的胶质母细胞瘤,5年整体生存率低于6.9%。这迫使研究人员为手术不能完全切除的、复发性、难治性儿童脑胶质瘤患者寻找新的治疗方法^[3-4]。近年来,随着对胶质瘤这类异质性肿瘤分子特征的深入了解,研究者发现部分脑胶质瘤中存在大鼠肉瘤(rat sarcoma, RAS)/迅速加速性纤维肉瘤(rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF)/细胞外信号调控激酶(extracellular signal-regulated kinase, MEK)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路的变异,特别是上皮样胶质母细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤、B型迅速加速性纤维肉瘤(B-type rapidly accelerated fibrosarcoma, BRAF)基因上第15外显子的T1799A点突变,即BRAF蛋白第600位的缬氨酸突变为谷氨酸(valine 600 to glutamic acid substitution, V600E)突变频率可达60%以上^[5]。BRAF靶向治疗可显著改善黑色素瘤患者的整体生存率和无进展生存期,目前已成为黑色素瘤的标准治疗方案,这为具有BRAF突变的PLGG靶向治疗提供了很好的借鉴^[6]。目前多项国际临床试验结果表明,单用或联合使用BRAF抑制剂和RAS-RAF-MEK-ERK-MAPK通路中的MEK抑制剂均能显著延长PLGG患者的生存期,但是也有部分患者病情好转或稳定后出现疾病进展,部分患者因为严重并发症而不得不采取换药或停药措施。另外,单用或联合使用BRAF和MEK抑制剂对于复发性、难治性胶质瘤的疗效也不稳定^[7-11]。本文介绍BRAF突变的概况及其在儿童脑胶质瘤中的突变特征,总结BRAF靶向治疗在儿童脑胶质瘤中的临床试验成果,并就BRAF靶向治疗的药物不良反应和耐药问题进行评述。

一、BRAF基因突变概述

RAF蛋白激酶家族包含A型迅速加速性纤维肉瘤(A-type rapidly accelerated fibrosarcoma, ARAF)、BRAF和C型迅速加速性纤维肉瘤(C-type rapidly accelerated fibrosarcoma, CRAF),三者具有较高的同源性。RAF蛋白激酶家族通过RAS-RAF-MEK-ERK-MAPK激酶通路参与细胞增殖、细胞周期停滞、终末分化和凋亡等多种细胞功能,BRAF是该通路中最重要且容易发生突变的基因亚型。BRAF突变可导致过度增殖和凋亡逃逸,最终导致恶性肿瘤的发生^[12]。研究表明,有40%~60%的黑色素瘤具有BRAF突变,而在甲状腺乳头状癌中,BRAF突变频率为50%左右^[13-15]。BRAF基因突变大多数发生在BRAF蛋白的激酶域中,其中大部分来自激活片段中的单个错义突变V600E^[13-15]。除了V600E突变之外,BRAF蛋白上由串联碱基对替换引起的第600位缬氨酸突变为赖氨酸(valine to lysine, V600K)也较常见,约占BRAF突变中非V600E突变的70%^[13,16]。

二、BRAF突变分类

BRAF突变分为三类^[17]。既往的分类按照其内在激酶活性分为高、中、低三类,该分类方法对于初步了解BRAF突变体的功能和特性有一定的帮助,但是忽略了BRAF突变体信号传导过程中的RAS依赖和二聚化状态等重要因素。新的分类方法弥补了这一缺陷,该分类方法依据BRAF突变体的生化特征和信号传导

机制,将 *BRAF* 突变分为三类,Ⅰ类 *BRAF* 突变基本上仅限于 *BRAF* 蛋白上第 600 位的缬氨酸(Valine 600, V600)的突变,该组突变体可导致 *BRAF* 激酶活性显著增强,其通过改变 *BRAF* 蛋白构象,释放其自抑制结构域,使 *BRAF* 蛋白单体能够处于开放和活跃的状态,不依赖于 RAS 信号通路,直接激活下游的 MEK 激酶蛋白,最终导致细胞生长、无限增殖、凋亡逃逸等生理过程的改变^[18]。Ⅱ类 *BRAF* 突变是非 V600 突变,其激酶活性低于Ⅰ类 *BRAF* 突变,但仍然可以通过与其他蛋白(通常是同一种突变的 *BRAF* 蛋白)形成二聚体直接激活 MAP 激酶信号通路,绕过 RAS 信号通路的限制。Ⅲ类非 V600 *BRAF* 突变体激酶活性更低甚至完全缺乏,但当其与上游的 RAS 蛋白结合时,可使 MAP 激酶信号通路异常激活^[19-21]。不同的突变类型对特定的治疗策略和药物反应不同,比如在Ⅰ类 *BRAF* 突变频率很高的黑色素瘤中,针对 *BRAF* V600 突变的达拉非尼或者维罗非尼能很好地抑制 *BRAF* 激酶活性,从而控制黑色素瘤的进展。因此,*BRAF* 突变分类对临床医师选择和评估靶向治疗方案具有重要的意义,同时也有助于研究人员更好地理解 *BRAF* 突变的生物学特性,为开发新的药物提供指导。值得注意的是,目前尚无足够的证据表明新的分类方法具有临床优越性,未来还需要更多的体内、体外实验和临床实践来完善 *BRAF* 突变的分类。

三、神经胶质瘤中的 *BRAF* 突变频率和分布

文献报道在中枢神经系统肿瘤中($n=1320$),*BRAF* 的突变频率为 7.2%^[22]。*BRAF* 突变在某些胶质瘤亚组中频率较低(如毛细胞星形细胞瘤),然而在某些胶质瘤亚组中的频率却相对较高[如上皮样胶质母细胞瘤(69%)、多形性黄色星形细胞瘤(56%~66%)、间变性神经节胶质瘤(46%~50%)、多形性黄色星形细胞瘤(38%)以及神经节胶质瘤(18%~40%)]^[22-23]。不同人群的基因遗传背景不同,中国的胶质瘤人群中,*BRAF* 突变的总频率为 5.9%,在异柠檬酸脱氢酶突变型星形细胞瘤、异柠檬酸脱氢酶野生型星形细胞瘤和异柠檬酸脱氢酶野生型胶质母细胞瘤中,*BRAF* 突变频率分别为 4.9%、7.5% 和 7.0%^[19]。*BRAF* 突变的分布和频率对于确定哪些患者可能受益于 *BRAF* 抑制剂的治疗非常重要,这是具有 *BRAF* 突变的胶质瘤患者接受靶向治疗的基础,也有助于临床医生定制个性化的治疗方案。但是目前神经胶质瘤的分子图谱还在探索之中,特别是复发性、难治性胶质瘤。

四、*BRAF* 突变靶向治疗在脑胶质瘤中的应用

BRAF 抑制剂可以与 *BRAF* 蛋白结合使其保持失活状态,以达到阻断 RAS/MAPK 通路上信号传导的作用。目前 *BRAF* 抑制剂已在多个针对脑胶质瘤的临床试验中取得良好效果。*BRAF* 抑制剂单独用于脑胶质瘤,其总体缓解率最高可达 80%,3 年无进展生存率为 49.6%,疗效远优于标准化疗方案^[7]。相对于低级别脑胶质瘤,*BRAF* 抑制剂在高级别、难治性、复发性脑胶质瘤中的疗效较差且不稳定^[8]。其主要原因是这类胶质瘤往往涉及到多种突变同时存在,而单一的抑制剂仅针对某一靶点,因此肿瘤细胞的增殖活动无法被完全抑制。联合用药可实现多位点抑制,从而达到较好的治疗效果。一项针对患有复发性或难治性儿童胶质瘤的二期临床试验(NCT02684058)发现,达拉非尼和曲美替尼联合使用可使 56% 的儿童胶质瘤患者获得部分或完全缓解(总体缓解率约 56%),中位无进展生存期为 9 个月^[9]。另一项一/二期临床试验也发现,达拉非尼和曲美替尼联合治疗的疗效优于单独使用达拉非尼(整体缓解率为 25% 比 15%),且联合用药不良反应较少。目前达拉非尼联合曲美替尼已获得美国 FDA 的批准用于 6 岁及以上无法手术切除或转移的 *BRAF*V600E 突变型实体肿瘤患者^[10]。

BRAF 抑制剂用于 *NF1* 基因相关的 PLGG 疗效较差,但对 MEK 抑制剂司美替尼较为敏感。一项多中心二期临床研究(NCT01089101)纳入了 25 例 *NF1* 相关的复发性、难治性 PLGG 患者,其中 13 例患有视路胶质瘤,2 年无进展生存期达 96%^[11]。

胶质母细胞瘤是一种高度血管化的恶性肿瘤,当前的治疗方法效果差且容易复发。瑞戈非尼作为一种广谱酪氨酸激酶抑制剂,可同时与多种激酶结合并抑制其活性,除了能与与肿瘤细胞增殖有关的 RAF 激酶结合外,还可以与血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor 1-3, VEGFR 1-3)、成纤维细胞生长因子受体 1 等激酶结合,从而抑制肿瘤血管的生成^[24]。由于其在抗肿瘤血管生成中的显著作用,人们开始研究瑞戈非尼在胶质母细胞瘤中的应用。一项多中心、开放标签、随机、对照的二期临床研究(NCT02926222)表明,相比于洛莫司汀,瑞戈非尼可改善复发性胶质母细胞瘤患者的总体生存期(7.4 个月比 5.6 个月),因此,瑞戈非尼有可能会成为治疗胶质母细胞瘤的一个有效选择^[25]。但是,到目前为止,尚无

任何一个多靶点抑制药获得 FDA 的批准用于胶质母细胞瘤患者。瑞戈非尼应用于复发性胶质母细胞瘤的疗效及安全性仍在临床试验之中^[26]。

BRAF 抑制剂的疗效与肿瘤的组织学亚型密切相关,对肿瘤的生物学特性(如基因突变图谱、蛋白质功能等)进行深入研究有助于开发个性化的治疗方案,提高肿瘤的治疗效果。

五、BRAF 靶向治疗在脑胶质瘤应用中的挑战

(一) BRAF 抑制剂的不良反应

BRAF 抑制剂的不良反应是临床医生及患者面临的挑战之一。目前在 BRAF 抑制剂单独或联合 MEK 抑制剂用于胶质瘤治疗的临床试验中,大多数不良反应为 1~2 级,但也有少数患者因不良反应需要调整剂量,甚至需要中断治疗或者换药。了解药物相关毒副作用对于医师制定合理、安全的治疗策略至关重要。既往的临床试验表明,单独使用 BRAF 抑制剂的常见不良反应包括:关节痛(约 51%)、皮疹(约 43%)、脱发(约 39%)、腹泻(约 38%)、恶心(约 36%)和疲劳(约 33%)等^[27]。皮肤毒性是 BRAF 抑制剂单独使用时的特发性并发症,常见类型包括 Grover 病、足底角化过度、疣状角化病和皮肤鳞状细胞癌等。皮肤鳞状细胞癌是 BRAF 抑制剂的严重并发症,幸运的是,BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂联合用药可以显著减少这种并发症^[28]。联合用药的最常见并发症为发热(约 53%),其次是恶心(约 35%)、腹泻(约 32%)、寒战(约 31%)、疲劳(约 29%)、头痛(约 29%)和呕吐(约 29%)等^[27]。联合用药的患者还可能出现眼部并发症(如视网膜病变),这种眼部的毒性作用通常由 MEK 抑制剂引起,而光敏反应在使用维莫非尼的患者中更常见^[28-29]。在多靶点激酶抑制剂临床试验中,≥3 级不良反应的发生率为 45%~75%,一项三期临床试验(NCT01774344)报告显示,瑞戈非尼组患者不良反应的发生率为 100%,在该项临床试验中,所有的手足皮肤反应(也称为掌跖红感觉障碍或手足综合征)均发生在瑞戈非尼组,该不良反应区别于 BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂的皮肤不良反应,通常是手掌和脚底同时发生^[30-31]。其他常见的不良反应包括腹泻(约 10%)、疲劳(约 7%)、高血压(约 7%)、天冬氨酸转氨酶水平升高(约 6%)等^[32]。了解哪些不良反应最有可能与哪类抑制剂相关,将有助于临床医师制定安全合理的治疗策略,同时在不良反应出现时,能够合理地调整治疗方案。

(二) BRAF 抑制剂的耐药问题

BRAF 抑制剂的耐药问题是临床医师及患者面临的又一个挑战。BRAF 抑制剂对部分胶质瘤的疗效差,除了与肿瘤中同时存在多种基因突变有关外,原发性耐药也可能是导致疗效差的重要原因之一。Schreck 等^[33]在体外实验及动物实验中发现,NF1 基因敲除可导致胶质瘤细胞对 BRAF 抑制剂的敏感性降低。这种由于用药之前就存在基因改变所引起的原发性耐药机制在转移性结直肠癌中研究更为深入,其耐药机制为 BRAF 抑制剂导致上皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号增加^[34]。通常情况下,BRAF V600E 的激活会导致 MEK 和 ERK 的活化,进而触发一系列信号传递。这个信号传递过程中存在一种负反馈机制,它会抑制受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)中的 EGFR 信号,从而保持细胞内信号的平衡状态。当使用 BRAF 抑制剂时,此负反馈回路被解除,导致 EGFR 信号的增加,促使肿瘤细胞生长,降低了抑制剂的抑制作用。其他与胶质瘤原发性耐药相关的突变还包括 Casitas B 细胞系淋巴瘤基因(Casitas B-lineage lymphoma, CBL)、磷酸脂酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tension homolog, PTEN)基因突变^[33]。在继发性耐药机制中,RAS/RAF/ERK/MAPK 途径的重新激活是最常见的^[35]。其基本原理为肿瘤细胞通过细胞适应等多种途径来逃避抑制剂的抑制作用,包括酪氨酸激酶(protein tyrosine kinases, PTKs)过度表达、RAS 活性增加、V600E N 末端可变剪接及 MEK 活性增强等^[35-38]。这些途径使 RAS/RAF/ERK/MAPK 途径在抑制剂的作用下重新被激活,或改变 BRAF 蛋白结构,使其对药物的亲和力下降,从而降低药物疗效。此外,在对胶质瘤耐药机制的研究中还发现一种二次点突变导致的耐药。Wang 等^[39]在 1 例服用达拉非尼的患者中发现继发性 BRAFL514V 突变,该突变可以促进 RAF 二聚体形成,使患者对 BRAF 抑制剂的敏感性降低。

耐药问题是胶质瘤靶向治疗的重大挑战,目前 BRAF 抑制剂及 MEK 抑制剂在 BRAF 突变的胶质瘤患者治疗中的耐药频率尚不清楚,进一步的临床数据分析和体外耐药模拟实验将有助于初步了解耐药频率。临床医师需定期随访和评估,并进行遗传学和分子标志物检测,探索耐药机制,这将有助于我们寻找新的方法来克服耐药问题。

六、总结与展望

神经胶质瘤是一组异质性和复杂程度较高的脑肿瘤,传统治疗方法包括手术切除、放疗和化疗。然而,随着对肿瘤生物学研究的不断深入,靶向治疗作为一种新兴的治疗策略逐渐受到关注。多项临床试验表明,靶向治疗的疗效明显优于传统治疗,显著改善了患者预后。尽管目前存在着发病机制不清楚、已有药物存在不良反应及耐药问题的重大挑战,但是 BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂的疗效已获得广泛认可,目前已有多种 BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂获得美国 FDA 批准用于黑色素瘤、结直肠癌等恶性肿瘤的治疗。BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂的获批将使得儿童胶质瘤有更大的临床获益,进而推进我国儿童胶质瘤治疗水平提升和指南更新。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ostrom QT,Patil N,Cioffi G,et al. CBTRUS statistical report:primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017[J]. Neuro Oncol,2020,22(12 Suppl 2):iv1-iv96. DOI:10.1093/neuonc/noaa200.
- [2] Udaka YT,Packer RJ. Pediatric brain tumors[J]. Neurol Clin,2018,36(3):533-556. DOI:10.1016/j.necl.2018.04.009. PMID:30072070.
- [3] Jakacki RI,Cohen KJ,Buxton A,et al. Phase 2 study of concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and lomustine in the treatment of children with high-grade glioma;a report of the Children's Oncology Group ACNS0423 study[J]. Neuro Oncol,2016,18(10):1442-1450. DOI:10.1093/neuonc/now038.
- [4] Szklener K,Mazurek M,Wieteska M,et al. New directions in the therapy of glioblastoma[J]. Cancers (Basel). 2022,14(21):5377. DOI:10.3390/cancers14215377. PMID:36358795;PMCID:PMC9655599.
- [5] Zhang JH,Wu G,Miller CP,et al. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas[J]. Nat Genet,2013,45(6):602-612. DOI:10.1038/ng.2611.
- [6] Namikawa K,Yamazaki N. Targeted therapy and immunotherapy for melanoma in Japan[J]. Curr Treat Options Oncol,2019,20(1):7. DOI:10.1007/s11864-019-0607-8.
- [7] Nobre L,Zapotocky M,Ramaswamy V,et al. Outcomes of BRAF V600E pediatric gliomas treated with targeted BRAF inhibition[J]. JCO Precis Oncol,2020,4:561-571. DOI:10.1200/PO.19.00298.
- [8] Kaley T,Touat M,Subbiah V,et al. BRAF inhibition in BRAFV600-mutant gliomas;results from the VE-BASKET study[J]. J Clin Oncol,2018,36(35):3477-3484. DOI:10.1200/JCO.2018.78.9990.
- [9] Hargrave DR,Terashima K,Hara J,et al. Dabrafenib + trametinib (dab + tram) in relapsed/refractory (r/r) BRAF V600-mutant pediatric high-grade glioma (pHGG):Primary analysis of a phase II trial[J]. J Clin Oncol,2022,40(16_suppl):2009. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.2009.
- [10] Bouffet E,Geoerger B,Moertel C,et al. Efficacy and safety of trametinib monotherapy or in combination with dabrafenib in pediatric BRAF V600-mutant low-grade glioma[J]. J Clin Oncol,2023,41(3):664-674. DOI:10.1200/JCO.22.01000.
- [11] Fangusaro J,Onar-Thomas A,Young Poussaint T,et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent,refractory,or progressive low-grade glioma;a multicentre,phase 2 trial[J]. Lancet Oncol,2019,20(7):1011-1022. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30277-3.
- [12] Peyssonnaud C,Eychène A. The Raf/MEK/ERK pathway:new concepts of activation[J]. Biol Cell,2001,93(1/2):53-62. DOI:10.1016/S0248-4900(01)01125-X.
- [13] 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.
- [14] Gorden A,Osman I,Gai WM,et al. Analysis of BRAF and N-RAS mutations in metastatic melanoma tissues[J]. Cancer Res,2003,63(14):3955-3957.
- [15] Fukushima T,Suzuki S,Mashiko M,et al. BRAF mutations in papillary carcinomas of the thyroid[J]. Oncogene,2003,22(41):6455-6457. DOI:10.1038/sj.onc.1206739.
- [16] Greaves WO,Verma S,Patel KP,et al. Frequency and spectrum of BRAF mutations in a retrospective,single-institution study of 1112 cases of melanoma[J]. J Mol Diagn,2013,15(2):220-226. DOI:10.1016/j.jmol.2012.10.002.
- [17] Wan PTC,Garnett MJ,Roe SM,et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF[J]. Cell,2004,116(6):855-867. DOI:10.1016/S0092-8674(04)00215-6.
- [18] Schreck KC,Grossman SA,Pratlas CA. BRAF mutations and the utility of RAF and MEK inhibitors in primary brain tumors[J]. Cancers (Basel). 2019,11(9):1262. DOI:10.3390/cancers11091262.
- [19] Johnson DB,Dahlman KB. Class matters:sensitivity of BRAF-mutant melanoma to MAPK inhibition[J]. Clin Cancer Res,2018,24(24):6107-6109. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1795.
- [20] 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.
- [21] Yao Z,Yaeger R,Rodrik-Outmezguine VS,et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS[J]. Nature,2017,548(7666):234-238. DOI:10.1038/nature23291.

- [22] Schindler G, Capper D, Meyer J, et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma[J]. Acta Neuropathol, 2011, 121(3):397-405. DOI:10.1007/s00401-011-0802-6.
- [23] Andrews LJ, Thornton ZA, Saincher SS, et al. Prevalence of BRAFV600 in glioma and use of BRAF Inhibitors in patients with BRAFV600 mutation-positive glioma: systematic review[J]. Neuro Oncol, 2022, 24(4):528-540. DOI:10.1093/neuonc/noab247.
- [24] Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity[J]. Int J Cancer, 2011, 129(1):245-255. DOI:10.1002/ijc.25864.
- [25] Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(1):110-119. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30675-2.
- [26] Global Coalition for Adaptive Research. A trial to evaluate multiple regimens in newly diagnosed and recurrent glioblastoma (GBM AGILE) [DB/OL]. (2019-05-31) [2020-02-12]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03970447>.
- [27] Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib[J]. N Engl J Med, 2015, 372(1):30-39. DOI:10.1056/NEJMoa1412690.
- [28] Carlos G, Anforth R, Clements A, et al. Cutaneous toxic effects of BRAF inhibitors alone and in combination with MEK inhibitors for metastatic melanoma[J]. JAMA Dermatol, 2015, 151(10):1103-1109. DOI:10.1001/jamadermatol.2015.1745.
- [29] Umer-Bloch U, Umer M, Stieger P, et al. Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma[J]. Ann Oncol, 2014, 25(7):1437-1441. DOI:10.1093/annonc/mdl169.
- [30] Rimassa L, Danesi R, Pressiani T, et al. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: Improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Treat Rev, 2019, 77:20-28. DOI:10.1016/j.ctrv.2019.05.004.
- [31] Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 389(10064):56-66. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
- [32] Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2018, 379(1):54-63. DOI:10.1056/NEJMoa1717002.
- [33] Schreck KC, Morin A, Zhao GS, et al. Deconvoluting mechanisms of acquired resistance to RAF inhibitors in BRAFV600E-mutant human glioma[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(22):6197-6208. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-2660.
- [34] Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. PLX4032 in metastatic colorectal cancer patients with mutant BRAF tumors[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(15_suppl):3534. DOI:10.1200/jco.2010.28.15_suppl.3534.
- [35] Shi HB, Hugo W, Kong XJ, et al. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy[J]. Cancer Discov, 2014, 4(1):80-93. DOI:10.1158/2159-8290.CD-13-0642.
- [36] Shi HB, Moriceau G, Kong XJ, et al. Melanoma whole-exome sequencing identifies V600EB-RAF amplification-mediated acquired B-RAF inhibitor resistance[J]. Nat Commun, 2012, 3(1):724. DOI:10.1038/ncomms1727.
- [37] Rizos H, Menzies AM, Pupo GM, et al. BRAF inhibitor resistance mechanisms in metastatic melanoma: spectrum and clinical impact[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(7):1965-1977. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-3122.
- [38] Nazarian R, Shi HB, Wang Q, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation[J]. Nature, 2010, 468(7326):973-977. DOI:10.1038/nature09626.
- [39] Wang JW, Yao Z, Jonsson P, et al. A secondary mutation in BRAF confers resistance to RAF inhibition in a BRAFV600E-mutant brain tumor[J]. Cancer Discov, 2018, 8(9):1130-1141. DOI:10.1158/2159-8290.CD-17-1263.

(收稿日期:2023-02-28)

本文引用格式: 陈志华, 纪新婷, 顾硕. *BRAF* 突变及其靶向治疗在儿童脑胶质瘤中的应用与挑战[J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(7):601-606. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202201049-001.

Citing this article as: Chen ZH, Ji XT, Gu S. Application of BRAF mutations and targeted therapy in pediatric brain gliomas: successes and challenges[J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(7):601-606. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202201049-001.