

***BRAF* V600E 突变型转移性结直肠癌的最新研究进展**

邹沛濡, 林青锋, 王辉, 袁紫旭*

中山大学附属第六医院 结直肠外科, 广东 广州 510000

【摘要】 *BRAF* 基因突变率在转移性结直肠癌中为 8%~15%, 其中 V600E 是最常见的突变类型。*BRAF* V600E 突变型结直肠癌通常具有较高的恶性程度, 患者术后容易复发转移, 对传统化学治疗存在固有耐药性, 导致生存期较短、预后差。目前国内外指南均推荐 VIC 方案(*BRAF* 抑制剂维莫非尼+西妥昔单抗+伊立替康)作为 *BRAF* V600E 突变型转移性结直肠癌的标准治疗方案。近年来, 免疫治疗在高微卫星不稳定及微卫星稳定的 *BRAF* V600E 突变型转移性结直肠癌患者中均展现出潜力。尽管治疗效果不尽相同, 但相关临床研究仍在持续探索这一领域, 提示免疫治疗有望为这类患者亚群带来更好的临床结局。本文旨在总结 *BRAF* V600E 突变型转移性结直肠癌的最新研究进展, 以期临床实践提供参考。

【关键词】 转移性结直肠癌; *BRAF* V600E 突变; 免疫治疗; 生存预后

The latest research progress on diagnosis and treatment of *BRAF* V600E-mutant metastatic colorectal cancer

Zou Peiru, Lin Qingfeng, Wang Hui, Yuan Zixu*

Department of Colorectal Surgery, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, Guangdong, China

*Corresponding author: Yuan Zixu, E-mail: yuanzx@mail2.sysu.edu.cn

【Abstract】 The *BRAF* mutation occurs in 8% to 15% of metastatic colorectal cancer (mCRC) cases, with the V600E variant being the predominant subtype. Patients harboring the *BRAF* V600E mutation typically present with aggressive tumor biology, characterized by increased risks of postoperative recurrence and metastasis, inherent resistance to conventional chemotherapy, and consequently, shorter overall survival and poor prognosis. Current national and international clinical guidelines recommend the VIC regimen (vemurafenib, cetuximab, and irinotecan) as a standard treatment for mCRC with *BRAF* V600E mutation. In recent years, immunotherapy has shown potential in both microsatellite instability-high (MSI-H) and microsatellite stability (MSS) subtypes of *BRAF* V600E-mutant mCRC. Although treatment efficacy varies, ongoing clinical studies continue to explore this avenue, indicating that immunotherapy may offer improved outcomes for this patient subgroup. This article will systematically review the latest advances in the diagnosis and treatment of *BRAF* V600E-mutant mCRC, aiming to provide reference for clinical practice.

【Key words】 Metastatic colorectal cancer; *BRAF* V600E mutation; Immunotherapy; Prognosis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 在所有恶性肿瘤中发病率居第3位, 死亡率位居第2位^[1]。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路的持续激活是驱动肿瘤发生发展的关键机制之一, 可促进细胞存活和增殖^[2]。其中, *BRAF* 基因

作为 MAPK 通路的调控因子, 能够控制细胞的分裂增殖以及肿瘤进程。在转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者中, *BRAF* 突变的发生率为 8%~15%, 其中 V600E 位点突变率高达 95%。尽管与欧美人群(4%)相比, 中国人群的突变率(2.8%)较低, 但其预后通常更差, 且生存期更短^[3]。*BRAF* 突变肿瘤在女性、右半结肠以及黏液性肿瘤中更为常见^[4]。而非 V600E 位点的

* 通信作者: 袁紫旭, E-mail: yuanzx@mail2.sysu.edu.cn

BRAF 突变的发病率低,预后较好^[5]。目前,针对 *BRAF* 突变的 CRC 患者,根治性手术治疗效果显著,术后患者能获得较长的生存期;对于合并 *BRAF* V600E 突变的 mCRC 患者,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南均推荐化学治疗(简称化疗)及靶向治疗,包括 VIC 方案(*BRAF* 抑制剂维莫非尼+西妥昔单抗+伊立替康)和 BEACON 方案(恩考芬尼+西妥昔单抗±比美替尼),以及联合免疫治疗等,但治疗效果仍较差^[6]。因此,积极探索 *BRAF* 突变型 mCRC 的其他治疗靶点,对改善患者预后、延长生存期有着重要意义。本文旨在系统阐述 *BRAF* 突变型 mCRC 的治疗进展及未来研究方向。

1 *BRAF* 抑制剂联合靶向治疗

2025 年 NCCN 指南及 CSCO 指南均推荐 *BRAF* V600E 突变型 mCRC 患者采用 VIC 方案,并可在在此基础上加用丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)抑制剂,形成双药或三药治疗方案,而目前临床上以 VIC 方案和 BEACON 方案最为常用^[6]。

一项 II 期临床研究表明,在既往接受过治疗的 *BRAF* V600E 突变型 mCRC 患者中,与伊立替康+西妥昔单抗方案(每 2 周静脉注射伊立替康 180 mg/m²+西妥昔单抗 500 mg/m²)相比,采用 VIC 方案(在伊立替康+西妥昔单抗方案的基础上+每日口服 960 mg 维莫非尼)可使客观缓解率(objective response rate, ORR)从 4%提升至 17% ($P=0.05$),无进展生存(progression-free survival, PFS)期从 2.0 个月延长至 4.2 个月 ($P=0.001$),总生存(overall survival, OS)期两组差异无统计学意义(9.6 个月比 5.9 个月, $P=0.5$),且其疗效不受 *BRAF* 亚型的影响,这一结果验证了 VIC 方案的治疗价值^[7],并促使 CSCO 指南将该方案推荐用于 *RAS* 野生型/*BRAF* V600E 突变型 mCRC 患者的二线及后续治疗^[8]。

BEACON 研究针对既往接受过 1~2 种治疗方案后进展的 *BRAF* V600E 突变型 mCRC 患者,评估了恩考芬尼(每日 1 次服用 300 mg)联合西妥昔单抗(初始剂量 400 mg/m²,之后每周 250 mg/m²)方案,并在此基础上加用比美替尼(每日 45 mg,分

2 次服用)的疗效,结果显示,无论是三药联合(恩考芬尼+西妥昔单抗+比美替尼)还是双药联合(恩考芬尼+西妥昔单抗),相较于对照组[伊立替康+西妥昔单抗或 FOLFIRI (伊立替康+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)+西妥昔单抗],均能延长患者的 PFS 期(三药 4.5 个月比对照组 1.5 个月, $HR=0.42$, 95% CI 0.33~0.53; 双药 4.3 个月比对照组 1.5 个月, $HR=0.44$, 95% CI 0.35~0.55)和 OS 期(三药 9.3 个月比对照组 5.9 个月, $HR=0.60$, 95% CI 0.47~0.75; 双药 9.3 个月比对照组 5.9 个月, $HR=0.61$, 95% CI 0.48~0.77); 三药/双药联合治疗的 ORR 明显提高(三药:26.8%, 双药:19.5%, 对照:1.8%; 三药/双药相较于对照组均 $P<0.0001$)^[9]。当前,恩考芬尼联合西妥昔单抗已成为耐药进展的 *BRAF* V600E 突变型 mCRC 的新型治疗方案,也成为了最新 NCCN 指南和 CSCO 指南一致推荐的二线及后续治疗方案^[8]。

2 免疫治疗在 *BRAF* 突变型 mCRC 中的价值

CRC 根据共识分子亚型(consensus molecular subtypes, CMS)分类可分为 4 种亚型,其中在 CMS1 肿瘤中 *BRAF* V600E 突变更普遍。CMS1 肿瘤具有高肿瘤突变负荷、高微卫星不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)和 CpG 岛高甲基化的特点,多见于右半升结肠、女性患者。而在 *BRAF* V600E 突变型 mCRC 患者中,MSI-H 型比微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)型患者的预后更好^[10]。由于 MSS 型 *BRAF* V600E 突变患者表现出独特的免疫特征(如低肿瘤突变负荷和免疫抑制性细胞富集),其对免疫治疗的反应尚不清楚^[11]。因此,开展相关研究对优化此类患者的治疗策略至关重要。

SEAMARK 研究纳入了未经治疗的 MSI-H 型 *BRAF* V600E 突变 mCRC 患者,对比采用帕博利珠单抗+恩考芬尼+西妥昔单抗与单独使用帕博利珠单抗的疗效,目前研究仍在入组阶段^[12]。而在 2020 年的一项 III 期临床试验中,帕博利珠单抗(每 3 周 1 次 200 mg 静脉注射)相较于传统化疗[mFOLFOX6 方案(奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)、mFOLFOX6 方案联合贝伐珠单抗或 mFOLFOX6 方案联合西妥昔单抗],延长了 MSI-H 型 *BRAF* V600E 突变 mCRC 患者的 PFS 期,其中

位值分别为 16.5 个月和 8.2 个月 ($P=0.0002$); 帕博利珠单抗组的总体缓解率为 43.8%, 传统化疗组为 33.1%; 且帕博利珠单抗组出现治疗相关不良事件的比例为 22%, 而在传统化疗组中这一比例为 66%^[13]。该研究证明了帕博利珠单抗对比传统化疗可显著延长患者的 PFS 期, 且治疗相关不良事件的发生率较低。

在 MSS 型 *BRAF* V600E 突变 mCRC 患者中, 临床前数据表明, 同时抑制 *BRAF* 和表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 通路, 能够诱导出 MSI-H 表型, 促进这些肿瘤对免疫治疗产生应答^[14]。基于此现象, SWOG S2107 的 II 期随机对照试验, 招募了既往接受过治疗的 MSS 型 *BRAF* V600E 突变 mCRC 患者, 试验组采用恩考芬尼 (每日口服 300 mg)+西妥昔单抗 (每 2 周静脉注射 500 mg/m²)+纳武利尤单抗 (每 4 周静脉注射 480 mg), 对照组采用恩考芬尼 (每日口服 300 mg)+西妥昔单抗 (每 2 周静脉注射 500 mg/m²), 虽然研究仍在入组阶段, 但在目前已入组的 26 例患者中, 总体缓解率为 50%, 且中位 PFS 期为 7.3 个月^[15]。由此可见, 在标准治疗 (恩考芬尼+西妥昔单抗) 基础上加用免疫治疗, 为 MSS 型 *BRAF* 突变 mCRC 患者提供了一个有前景的治疗选择, 有望开启针对这一预后不良亚型的治疗新时代。

3 其他治疗进展

目前靶向治疗联合免疫治疗改善了 *BRAF* V600E 突变型 mCRC 患者的疗效, 并减少了不良事件, 但对于存在 *BRAF*/EGFR 抑制剂耐药的患者而言, 其治疗效果依然较差^[14]。一项名为 BREAK WATER 的 III 期临床试验, 纳入未经治疗的 *BRAF* V600E 突变型 mCRC 患者, 评估恩考芬尼+西妥昔单抗联合 mFOLFOX6 方案 (口服恩考芬尼 300 mg, 每日 1 次; 每 2 周静脉注射西妥昔单抗 500 mg/m²; 每 2 周静脉注射奥沙利铂 85 mg/m²、亚叶酸钙 400 mg/m², 以及氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注, 随后氟尿嘧啶 2400 mg/m² 持续静脉输注 46~48 h) 对比研究者选择的标准治疗方案 [mFOLFOX6/FOLFOXIRI (伊立替康+奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)/CAPOX (卡培他滨+奥沙利铂)±贝伐珠单抗], 结果显示恩考芬尼联合治疗组的 PFS 期以及 OS 期均较标准治疗组有所延长; PFS 期分别为 13.9 个月和 11.1 个月 ($HR=0.53$, 单侧 $P<0.0001$);

OS 期分别为 30.3 个月和 15.1 个月 ($HR=0.49$, 单侧 $P<0.0001$)^[16-17]。此外, 两组严重不良事件发生率分别为 37.7% 和 34.6%, ORR 分别为 60.9% 和 40.0% ($OR=2.443$, 单侧 $P=0.0008$), 提示恩考芬尼+西妥昔单抗联合 mFOLFOX6 方案的疗效显著且持久, 优于标准治疗方案。这一研究结果在推动 2025 年 NCCN 指南更新的同时, 在国内的临床研究中也得到了验证。在 2025 年的欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 大会上, Wang 等^[18]报道了恩考芬尼+西妥昔单抗联合 mFOLFOX6 方案在中国人群中的治疗效果, 研究纳入国内既往未接受过治疗的 *BRAF* V600E 突变型 mCRC 患者, 按 1:1 随机分配至恩考芬尼联合治疗组或对照组, 研究主要终点为 ORR 和 PFS 期。截至 2025 年 1 月, 恩考芬尼联合治疗组共入组 36 例患者, 对照组共入组 42 例患者, 结果显示, 恩考芬尼联合治疗组的 ORR (经过盲法独立中心评估后) 高于对照组 (58.3% 比 35.7%, $OR=2.52$, 95% CI 1.01~6.29); 恩考芬尼联合治疗组的中位 PFS 期为 10.0 个月, 对照组为 7.1 个月 ($HR=0.63$, 95% CI 0.33~1.21); 在安全性分析中, 两组治疗相关严重不良事件发生率分别为 37.1% 和 34.1%。由此可见, 国内的 *BRAF* V600E 突变型 mCRC 患者在接受恩考芬尼+西妥昔单抗+mFOLFOX6 联合治疗后同样有生存获益趋势。

4 总结

BRAF V600E 突变型 mCRC 的治疗难度较大, 虽然当前临床研究已取得显著进展, 尤其是在联合免疫治疗领域的突破, 但该类患者的治疗仍面临诸多挑战。目前指南仍然推荐 VIC 方案, 但越来越多的临床试验表明, 靶向治疗与免疫治疗联合, 可以为 MSS 型 *BRAF* 突变 mCRC 患者带来生存获益。这种联合治疗方案, 不仅能够阻断肿瘤细胞内的 EGFR/MAPK 信号通路从而抑制肿瘤生长, 还可激活自身免疫系统增强肿瘤免疫应答, 获得更高的应答率及更持久的治疗效果^[19]。针对 MSS 型 *BRAF* V600E 突变 mCRC 患者的多项临床研究虽暂未到达研究终点, 且试验结果存在差异, 但是鉴于其独特的免疫微环境特征, 未来可尝试开展与免疫检查点抑制剂疗效相关的生物标志物研究, 从而为更多新型治疗方案获取前瞻性证据支持^[11]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

参考文献

- [1] FENG R, ZONG Y, CAO S, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 22.
- [2] NAPOLITANO S, CIARDIELLO D, CIOLI E, et al. BRAFV600E mutant metastatic colorectal cancer: Current advances in personalized treatment and future perspectives [J]. *Cancer Treat Rev*, 2025, 134: 102905.
- [3] MESSERSMITH WA. NCCN Guidelines Updates: Management of Metastatic Colorectal Cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(5.5): 599–601.
- [4] TIE J, GIBBS P, LIPTON L, et al. Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAF (V600E) mutation [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(9): 2075–2084.
- [5] JONES JC, RENFRO LA, AL-SHAMSI HO, et al. Non-V600BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(23): 2624–2630.
- [6] 张雨欣, 郭玲伶, 刘心语, 等. BRAF 突变型转移性结直肠癌的治疗进展 [J]. *中国医科大学学报*, 2024, 53(12): 1118–1123.
- [7] 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.
- [8] 荣诗悦, 韩婷, 肖秀英. 2024 年 ESMO、NCCN 和 CSCO 结直肠癌诊疗指南重要更新的比较与解读 [J/OL]. *肿瘤*. (2025-12-26)[2025-12-30]. <https://link.cnki.net/urlid/31.1372.r.20251225.0809.002>.
- [9] TABERNERO 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.
- [10] SEPPÄLÄ TT, BÖHM JP, FRIMAN M, et al. Combination of microsatellite instability and BRAF mutation status for subtyping colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(12): 1966–1975.
- [11] 刘婧禹, 尹桐, 吴玥, 等. 转移性结直肠癌三线治疗的研究现状及进展 [J]. *中国癌症杂志*, 2025, 35(11): 1056–1066.
- [12] ELEZ E, KOPETZ S, TABERNERO J, et al. SEAMARK: phase II study of first-line encorafenib and cetuximab plus pembrolizumab for MSI -H/dMMR BRAFV600E -mutant mCRC [J]. *Future Oncol*, 2024, 20(11): 653–663.
- [13] ANDRÉ T, SHIU KK, KIM TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2207–2218.
- [14] MORRIS VK, PARSEGHIAN CM, BAHRAMBEIGI V, et al. Phase 1/2 trial of encorafenib, cetuximab, and nivolumab in microsatellite stable BRAF (V600E) metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(11): 2106–2118.e3.
- [15] MORRIS VK, GUTHRIE KA, KOPETZ S, et al. SWOG S2107: Randomized phase II trial of encorafenib and cetuximab with or without nivolumab for patients with previously treated, microsatellite stable, BRAFV600E metastatic and/or unresectable colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): TPS3640.
- [16] ELEZ E, YOSHINO T, SHEN L, et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF -Mutated Colorectal Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(24): 2425–2437.
- [17] 翟晓慧. 2025 年美国临床肿瘤学会年会结直肠癌治疗进展 [J/CD]. *消化肿瘤杂志 (电子版)*, 2025, 17(3): 316–318.
- [18] WANG X, YUAN Y, CHEN Z, et al. 874eP First-line (1L) encorafenib + cetuximab + mFOLFOX6 in patients with BRAF V600E -mutant metastatic colorectal cancer (mCRC) in China: Results from the phase III BREAKWATER study [J]. *Ann Oncol*, 2025, 36(Suppl 2): S579–S580.
- [19] 彭炜惟, 沙欢欢, 方璞, 等. BRAF V600E 突变转移性结直肠癌治疗进展 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2024, 36(5): 396–400.

收稿日期: 2025-12-09