

BRAF V600E 阳性突变晚期非小细胞肺癌患者治疗策略分析及药学监护

单丽芳¹, 姜俊玲¹, 张越雄², 缪玮³, 宋晓坤^{3*} (1.普洱市中医医院药剂科, 云南 普洱 665000; 2.蓟州区人民医院药剂科, 天津 301900; 3.天津医科大学肿瘤医院药学部, 天津 300060)

摘要: 目的 探讨鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌基因同源体 B1(v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, *BRAF*)*V600E* 阳性突变的晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者治疗方案的疗效和安全性, 为该类患者的药学监护提供参考。方法 分析天津医科大学肿瘤医院 2018—2019 年收治的 2 例 *BRAF V600E* 阳性突变的晚期 NSCLC 患者, 结合患者疾病变化及诊疗指南对治疗方案进行评估, 以药物使用方法、用药教育及不良反应监测为切入点, 为 *BRAF* 阳性突变的晚期 NSCLC 患者实施药学监护, 并协助临床医师及时处理相关不良反应。结果 2 例 *BRAF V600E* 突变的晚期 NSCLC 患者在接受 *BRAF*、丝裂原活化的细胞外信号调节激酶抑制剂联合治疗后均显示出一定的抗肿瘤活性, 且不良反应均在可控范围。结论 临床药师通过药学监护可促进临床合理用药, 保障患者用药的安全性和有效性。

关键词: 肺肿瘤; 靶向治疗; 不良反应; 合理用药

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)09-1208-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.09.013

引用本文: 单丽芳, 姜俊玲, 张越雄, 等. *BRAF V600E* 阳性突变晚期非小细胞肺癌患者治疗策略分析及药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(9): 1208-1213.

Analysis of Treatment Strategies and Pharmacological Monitoring for Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer with *BRAF V600E* Positive Mutation

SHAN Lifang¹, JIANG Junling¹, ZHANG Yuexiong², MIAO Wei³, SONG Xiaokun^{3*} (1.Department of Pharmacy, Pu'er Hospital of Traditional Chinese Medicine, Pu'er 665000, China; 2.Department of Pharmacy, Jizhou District People's Hospital, Tianjin 301900, China; 3.Department of Pharmacy, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, Tianjin 300060, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the efficacy and safety of treatment regimens for patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) with v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1(*BRAF*)*V600E* positive mutation, and to provide reference for pharmacological monitoring of these patients. **METHODS** Two cases of advanced NSCLC patients with *BRAF V600E* positive mutation admitted to Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital from 2018 to 2019 were analyzed, and the treatment regimens were evaluated in the context of the patients' disease changes and treatment guidelines, with drug use, medication education and adverse reaction monitoring as the starting points. To implement pharmaceutical care for advanced NSCLC patients with *BRAF*-positive mutations, and assist clinicians to deal with related adverse reactions in a timely manner. **RESULTS** Two patients with advanced NSCLC with *BRAF V600E* mutation showed certain antitumor activity after receiving *BRAF* and mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase inhibitor combination therapy, and the adverse reactions were within the control range. **CONCLUSION** Clinical pharmacists can promote rational clinical use of drugs through pharmacological monitoring, aiming to protect the safety and efficacy of patients' medications.

KEYWORDS: lung neoplasms; targeted therapy; adverse reaction; rational drug use

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者中, 鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌基因同源体 B1(v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, *BRAF*)属罕见驱动基因突变, 突变率占 NSCLC 的 2%~4%, 主要为腺癌。而 *BRAF V600E*

突变约占全部 *BRAF* 突变病例的 50%, 多见于吸烟患者, 且吸烟患者中 *BRAF V600E* 突变比例显著高于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)/间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)突变患者^[1]。*BRAF* 突变可

作者简介: 单丽芳, 女, 硕士, 主管中药师
xiaokun18@hotmail.com

E-mail: 465352726@qq.com

*通信作者: 宋晓坤, 女, 硕士, 主任药师

E-mail:

出现在 EGFR/ALK-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)耐药后, 其中一、二代 EGFR-TKI 耐药后仅 0%~1%会发生突变, 三代奥希替尼耐药会出现 3%~10%的 *BRAF* 突变^[2-4]。跨膜受体 EGFR 的信号主要通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)通路进行传导, 大鼠肉瘤病毒癌基因(rat sarcoma, RAS)、*BRAF*、丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)是通路调控中的关键蛋白激酶, 为 *BRAF* 突变型患者的三靶向治疗(抗 EGFR、抗 *BRAF*、抗 MEK)和双靶点治疗(抗 *BRAF*、抗 MEK)提供了理论依据^[1]。*BRAF*-MEK 联合疗法在 1 项 II 期临床试验中证明了耐受性和有效性^[5], 2017 年 6 月 22 日, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准达拉菲尼联合曲美替尼用于治疗携带 *BRAF V600E* 突变的转移性 NSCLC 患者。

关于 NSCLC 的 *BRAF V600E* 突变, 目前尚无预测性的数据^[1]。尽管美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南优先推荐达拉菲尼联合曲美替尼用于 *BRAF V600E* 突变的 NSCLC 患者, 但由于中国 NSCLC 患者 *BRAF* 突变率低, 化疗和靶向治疗的临床疗效尚未得到很好的探索, 抗 *BRAF*、抗 MEK 联合使用理论上对患者有效, 但实际临床数据较少。免疫检查点抑制剂单药或联合化疗, 在 *BRAF* 突变患者中的疗效仍未得到满足^[6]。此外, 药物可及性、患者身体状况、经济、靶向药物不可避免耐药等原因, 极大限制了患者的治疗。本研究通过对 2 例不同阶段发生 *BRAF V600E* 突变患者的治疗方案和安全性进行分析和评估, 实施全程用药监护, 以期在一定程度上为临床工作提供依据。

1 初始 *BRAF V600E* 阳性突变伴细胞程序死亡配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)高表达转移性肺腺癌患者病例资料

病例 1, 女性, 58 岁, 身高 165 cm, 体质量 90 kg, 卡氏功能状态评分标准(Karnofsky performance status, KPS) 80 分, 体表面积(body surface area, BSA) 1.97 m²。2018 年 11 月 16 日确诊右肺腺癌伴双肺、纵隔、右肺门、左颈部淋巴结、左肾上腺转移。肿瘤组织二代测序(next-generation sequencing, NGS): *BRAF* 15 号外显子 *p.V600E* 错义突变, PD-L1 肿瘤细胞阳性比例分数(tumor cell proportion score, TPS) 80%, 联合阳性

分数(combined positive score, CPS) 80, 肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB) 6.98, 微卫星稳定型。2018 年 11 月 18 日—2019 年 1 月 4 日行培美曲塞二钠 0.8 g d1+卡铂 550 mg d1 全身化疗 3 个周期, 期间疗效评价为部分缓解(partial response, PR)。2019 年 1 月 24 日患者出现轻度肾功能不全伴高钾、高尿酸血症, 对症处理后缓解。2019 年 1 月 26 日—2019 年 2 月 22 日给予单药培美曲塞二钠 0.8 g d1 化疗 2 个周期, 后因肾功能轻度损伤, 停止化疗。2019 年 7 月疗效评价为疾病进展(progressive disease, PD)。2019 年 7 月 26 日给予达拉菲尼 150 mg bid+曲美替尼 2 mg qd 抗肿瘤治疗, 期间出现皮疹 1 级, 可耐受, 血钾、血尿酸水平基本正常。2019 年 8 月 26 日复查 CT 疗效评价为 PR, 2020 年 3 月为 PD。2020 年 3 月 25 日—2020 年 10 月 12 日予信迪利单抗 200 mg 免疫治疗 10 个周期, 期间疗效评价为 PR。2020 年 11 月三线免疫治疗后疗效评价为 PD。2020 年 12 月 9 日再次行肺穿刺活检, 组织 NGS 检测: *BRAF* 15 号外显子 *p.V600E* 错义突变。2020 年 12 月 11 日重启达拉菲尼 150 mg bid+曲美替尼 2 mg qd 靶向治疗, 2021 年 5 月疗效评价为 PR。该患者治疗时间轴见图 1。

既往病史及个人史: 高血压病史 20 年, 规律口服拜新同 30 mg qd, 血压控制平稳; 否认糖尿病、冠心病病史; 否认肝炎、结核等传染病; 否认手术及外伤史; 否认药物、食物过敏史; 吸烟史 30 年余, 已戒除; 否认饮酒史。

2 获得性 *BRAF V600E* 突变的 NSCLC 患者病例资料

病例 2, 男性, 53 岁, 身高 172 cm, 体质量 80 kg, KPS 80 分, BSA 1.92 m²。2019 年 3 月确诊为右肺腺癌伴颈部、锁骨上淋巴结、右侧胸膜、双肺多发转移。肺组织 NGS: *EGFR* 19 号外显子缺失突变。2019 年 4 月 15 日开始口服埃克替尼 125 mg tid 抗肿瘤治疗, 期间疗效评价为 PR。2019 年 9 月 27 日评价为 PD, 基因检测: *T790M*(-), 临床药师建议停用埃克替尼, 医师采纳。2019 年 11 月 1 日—2020 年 1 月 15 日行培美曲塞 1.0 g d1+卡铂 0.65 g d1 全身化疗, 4 周期后疗效评价为 PD, 2020 年 3 月 8 日—2020 年 5 月 12 日行多西他赛 140 mg 4 个周期化疗, 2020 年 5 月 29 日疗效评价为 PD。2020 年 6 月 4 日行肺穿刺, 基因检测: *EGFR* 基因第 19 号外显子、*EGFR* 20 号外显子 *p.T790M* 突



图1 病例1治疗时间轴

Fig. 1 Treatment timeline for case 1

变。2020年6月30日—2020年9月20日口服奥希替尼 80 mg qd 抗肿瘤治疗，2020年9月20日疗效评价 PD。2020年9月23日再次行肺穿刺，组织 NGS 检测：*BRAF* 基因 15 号外显子 *p.V600E* 错义突变；*EGFR* 19 外显子突变。2020年10月12日开始达拉菲尼 150 mg po bid+曲美替尼 2 mg po qd+奥希替尼 80 mg po qd 抗肿瘤治疗，2020年10月15患者出现发热，持续 5 d，体温最高 39.0 °C，临床药师建议停用靶向药物，医师采纳，后发热自行停止。2020年10月22日恢复用药，2020年11月1患者再次出现低热，持续 10 d，体温最高 37.3 °C，后发热自行缓解，并出现双侧前臂、双手、双侧脚踝、颜面部肿胀伴疼痛，2 级皮疹，1 级皮肤干燥，无明显瘙痒，临床药师协助医师处理后缓解。2020年11月17日 CT：右肺多发结节及肿物部分较前增大、部分较前缩小（6.3 cm×4.2 cm），左肺上叶部分小结节较前缩小（0.5 cm×0.3 cm）。患者肿瘤存在明显异质性。2020年11月30日开始胸部放疗，放疗期间患者再次出现间断发热，体温最高 38.5 °C，查血常规无明显异常。考虑可能与达拉菲尼、曲美替尼、奥希替尼有关，暂停靶向药物后好转，于2021年1月11日再次口服上述靶向药物，未再出现发热。治疗期间发生重度口腔黏膜炎，疼痛明显，影响进食，给予利多卡因漱口后口腔疼痛较前减轻。2021年3月疗效评价为 PD。该患者治疗时间轴见图 2。

既往病史及个人史：高血压病史二十余年，血压最高 160~170/110 mmHg，口服厄贝沙坦 150 mg qd 降压，血压控制一般；否认糖尿病、冠心病史；否认肝炎结核；否认手术及外伤史；否认药物、食物过敏史；否认吸烟史；饮酒史 30 年余，0.5 kg·d⁻¹。

3 临床药学监护

3.1 抗肿瘤方案药学监护

3.1.1 抗肿瘤方案评估 在抗肿瘤治疗过程中，临床药师不仅需关注疗效，还应关注患者症状和体征，参考“2021 中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南”^[7](以下简称“CSCO”)及相关研究数据^[8-12]，对 *BRAF V600E* 突变患者抗肿瘤方案进行评估，并制定用药监护计划，以便促进合理用药，减少不良反应发生。抗肿瘤方案评估见表 1。

3.1.2 不良反应监护及处理 抗肿瘤治疗过程中应对患者实施全程药学监护，并协助医师对所发生的不良反应采取相应的处理措施^[13-14]。2 例患者在治疗过程中发生的不良反应见表 2。达拉菲尼、曲美替尼、奥希替尼联合用药时不良反应可能较单药或双药增加，根据前期研究^[5]，达拉菲尼联合曲美替尼用于 NSCLC 治疗过程中，主要不良反应除表 2 所列以外，还可能发生恶心、呕吐、间质性肺炎、视觉障碍和眼睛毒性、出血等，但多数可耐受，治疗过程中应严格进行监护，并对不良反应进行分级管理，及时做出剂量调整。

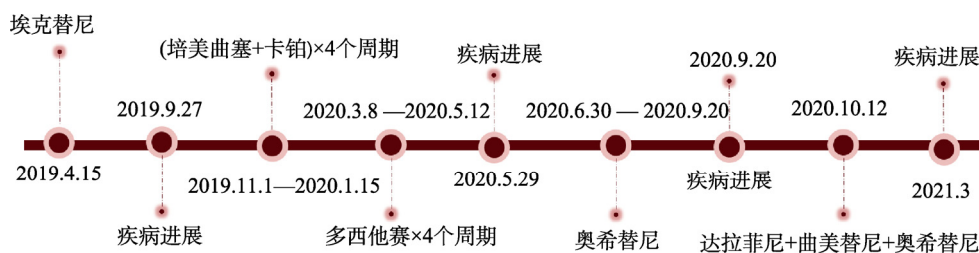


图2 病例2治疗时间轴

Fig. 2 Treatment timeline for case 2

表 1 抗肿瘤方案评估

Tab.1 Evaluation of antitumor regimens

病例	分期	用药方案	方案评估
病例 1	IV 期 <i>BRAF V600E</i> 突变 NSCLC	一线治疗	培美曲塞二钠+卡铂
		二线治疗	达拉菲尼+曲美替尼
		三线治疗	信迪利单抗
	含铂双药、靶向及免疫检查点抑制剂治疗失败	再次活检: <i>BRAF V600E</i> 突变	重启达拉菲尼+曲美替尼
病例 2	IV 期 <i>EGFR</i> 突变 NSCLC	一线治疗	埃克替尼
		再次活检: <i>T790M</i> (-)	培美曲塞+卡铂
		多西他赛	奥希替尼
	埃克替尼及含铂双药失败后	再次活检: <i>T790M</i> 阳性	奥希替尼+达拉菲尼
	埃克替尼、含铂双药、奥希替尼治疗失败后	再次活检: <i>EGFR</i> 突变、 <i>BRAF V600E</i> 突变	菲尼+曲美替尼

表 2 *BRAF V600E* 突变靶向治疗安全性分析及处理

Tab. 2 Safety analysis and treatment of *BRAF V600E* mutation-targeted therapy

病例	治疗方案	不良反应相关性分析	处理
病例 1	达拉菲尼 150 mg bid+ 曲美替尼 2 mg qd	1 级皮疹: 该症状可能与达拉菲尼+曲美替尼相关	局部护理冷敷、外用类固醇或抗菌药物乳膏。用药过程中, 继续监护皮疹发生情况
病例 2	达拉菲尼 150 mg bid+ 曲美替尼 2 mg qd+ 奥希替尼 80 mg qd	2 级皮疹, 可耐受: 该患者相关症状发生时间为服用三药后, 该症状可能与达拉菲尼+曲美替尼+奥希替尼相关	口服皮质类固醇, 继续监护皮疹不良反应
		1 级皮肤干燥无明显瘙痒	保湿霜涂抹, 每天 2 次
		发热: 该患者在靶向治疗期间出现发热(体温最高 39.0 °C), 血常规无明显异常, 考虑发热可能与靶向药物相关	用药过程中须继续监测体温, 如体温 38.5~40.0 °C, 暂停达拉菲尼, 缓解后恢复用药
		外周水肿: 研究数据 ^[14] 表明, 患者水肿可能与靶向药物相关	采用加压疗法和睡觉时抬高头部进行对症治疗
		重度口腔黏膜炎: 根据不良反应评价标准初步分析, 判定该症状可能与靶向药物相关	进行口腔护理, 并给予对症利多卡因漱口后口腔疼痛较前减轻

3.2 药物相互作用及患者宣教

告知患者在使用达拉菲尼加曲美替尼过程中会出现发热的可能性, 并注意相关影响(如寒战、脱水、低血压、头晕或肾脏问题), 嘱患者每天监测体温变化, 并立即报告发烧或相关症状。

病例 1: 达拉菲尼属酶诱导剂, 硝苯地平可能会受到影响, 在用药过程中应严密监测患者血压, 注意饮食控制, 减少钾离子摄入, 禁用低钠盐和平衡盐等特殊食盐, 少用酱油等调味品。避免高嘌呤饮食, 如: 动物内脏、牛羊肉等, 严格戒饮各种酒类, 尤其是啤酒和黄酒^[15]。

病例 2: 服用奥希替尼期间禁止使用圣约翰草, 患者合并外周水肿, 应采取头高位休息, 吸氧, 减少盐的摄入, 保持口腔清洁, 记录不良反应发生情况。

4 讨论

4.1 *BRAF V600E* 突变伴 PD-L1 高表达的 NSCLC 患者治疗方案选择

随着靶向药物、免疫检查点抑制剂的快速发展, 根据有无驱动基因来决定一线治疗已成为晚期 NSCLC 治疗的重要决策^[16]。病例 1 为 *BRAF*

V600E 突变伴 PD-L1 高表达 NSCLC 患者, 目前该类患者主要以化疗、靶向和免疫治疗为主。

4.1.1 化学疗法 病例 1 2018 年肿瘤组织 NGS 回报 *BRAF V600E* 突变, 因药物可及性, 一线选择化疗, 因肾功能轻度损伤, 停止化疗, 无进展生存期(progression-free survival, PFS)维持 8 个月。目前 CSCO^[7]一线 I 级推荐参照 IV 期无驱动基因 NSCLC 一线治疗。木雨欣等^[6]对携带 *BRAF* 突变的 NSCLC 患者进行了一项回顾性多中心研究, 结果表明 *V600E* 和非 *V600E* 患者一线化疗的中位 PFS 相似(5.4 个月), 化疗对于该类患者疗效有限。

4.1.2 TKI 靶向治疗 病例 1 PD 后, 二线达拉菲尼联合曲美替尼治疗。研究表明^[17], 伴有驱动基因阳性(如 *EGFR*、*BRAF* 突变或 *ALK*、*ROS1* 基因融合)患者, 一线接受 TKI 治疗较传统化疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)及 PFS 显著提高。临床研究^[5]证实, 对于 *BRAF V600E* 突变, 达拉菲尼联合曲美替尼效果优于单药, 且在一线和后线治疗中均可获益, 病例 1 达拉菲尼联合曲美替尼治疗后, 疗效评价为 PR, PFS 达 8 月余, 耐受性可。

4.1.3 免疫治疗 尽管达拉菲尼联合曲美替尼为 *BRAF V600E* 突变患者显著提高了治疗效果,但耐药不可避免。病例 1 靶向治疗进展后,三线予免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗。*BRAF* 基因与免疫治疗的探索研究表明^[17], *BRAF* 突变具有更高的 PD-L1 表达,较 *EGFR*、*ALK* 和 *RET* 原癌基因变异患者接受 ICI 治疗的疗效更好。ICI 治疗有效,这在驱动基因阳性患者 ICI 治疗中较少见到,可能与 *BRAF* 突变 NSCLC 患者中吸烟者较多、PD-L1 高表达及 TMB 相对较高有关。患者三线免疫单药,疗效评价再次达 PR, PFS 维持 8 个月,表明免疫疗法能给 *BRAF V600E* 突变患者带来一定获益。

靶向治疗和免疫疗法的出现使得晚期患者的预后得以改善。适当地对 3 种主要方式(化疗、靶向和免疫治疗)进行排序,以实现长期的疾病控制并最大程度地减少不良反应发生率。由于进行前瞻性研究难度较大,靶向治疗耐药不可避免、治疗方案、顺序选择等问题还需综合临床研究数据和患者状态来决定。

4.1.4 达拉菲尼+曲美替尼再挑战治疗 病例 1 三线免疫治疗 PD,考虑既往已接受化疗、双靶向治疗、免疫治疗,更换其他化疗方案存在肾功能损伤的风险,再次行肺穿刺,肿瘤组织 NGS 再次提示 *BRAF15* 号外显子 *p.V600E* 错义突变。经查阅相关文献, Cybulska-stopa 等^[10]采用多中心回顾性分析 51 例转移性 *BRAF* 突变的黑色素瘤患者,在 *BRAF*i/*MEK*i 进展后,采用免疫疗法,然后用 *BRAF*i/*MEK*i 再次攻击。从第一次 *BRAF*i/*MEK*i 治疗开始和再次接受 *BRAF*i/*MEK*i 治疗开始,中位总生存期分别为 29.7 和 9.3 个月,而中位无进展生存期分别为 10.5 和 5.9 个月,疾病控制率分别为 92%和 63%。该研究表明 *BRAF*i/*MEK*i 治疗结束和 *BRAF*i/*MEK*i 再挑战开始之间的时间间隔不影响中位总生存期或无进展生存期。*BRAF*i/*MEK*i 再挑战疗效在体力状态良好、乳酸脱氢酶正常且无脑转移的患者中更高。*BRAF*i/*MEK*i 再挑战治疗在临床上仍然很重要,并且与较小的不良反应有关。Valpione 等^[11]表明再挑战 *BRAF*i±*MEK*i 可产生具有临床意义的益处。目前, *BRAF* 基因在 NSCLC 中的研究多为个案报道及小样本回顾性研究,基于恶性黑色素瘤研究结果重启达拉菲尼联合曲美替尼抗肿瘤治疗。该患者仍从中获益,目前仍在随访中,且再挑战治疗过程中,肌酐、血

钾、尿酸水平基本正常,未有严重不良反应发生。

4.2 *BRAF V600E*、*EGFR* 双突患者治疗方案的选择

病例 2 为 *BRAF V600E*、*EGFR* 双突患者。对于奥希替尼诱导的 *BRAF V600E* 突变,目前研究报道较少,其治疗方案的选择需要探索使用达拉菲尼、曲美替尼和奥希替尼的联合治疗,目前三药联合治疗策略的有效性尚未明确。Meng 等^[12]报道了 2 例奥希替尼治疗的 *EGFR* 19 外显子缺失和 *T790M*突变的患者在 PD 时获得了 *BRAF V600E* 突变。同时给予达拉菲尼和曲美替尼加奥希替尼治疗,其中 1 例三药治疗中位 PFS 达到了 14 个月。另 1 例患者在治疗 1 个月出现了肺和脑转移灶。可能是由于药物穿过血脑屏障的作用有限^[18]或对脑转移的新型耐药机制。提示脑转移可能会影响联合治疗的 PFS/OS 时间。

病例 2 给予达拉菲尼、曲美替尼联合奥希替尼抗肿瘤治疗,1 个月后复查右肺多发结节及肿物部分较前增大、部分较前缩小,左肺上叶较前缩小。病例 2 的肿瘤存在明显异质性,因组织活检只对疾病的单一部位进行取样,存在一定的局限性^[19]。病例 2 肿瘤部分增大的原因可能不依赖于 *BRAF V600E* 突变,采用联合局部放疗模式,部分缩小依赖于 *BRAF V600E* 突变,继续三药靶向治疗。病例 2 用药后出现皮疹、发热、外周水肿、重度口腔黏膜炎,但均在可控范围内。此治疗模式维持近 5 个月,提示此方案可作一定的尝试。

4.3 *BRAF* 抑制剂(达拉菲尼)与 *MEK* 抑制剂(曲美替尼)引起发热的研究现状

发热为达拉菲尼联合曲美替尼最常见的不良反应,也是导致 NSCLC 患者进行剂量调整、停药及中断治疗的原因^[12]。研究表明,首次发热主要发生在治疗的前 3~4 周,平均持续 9 d 左右,有半数患者会出现持续 4~5 d 的复发事件^[20]。与达拉菲尼单药治疗相比,二者联合应用发热的发生率增加,以及曲美替尼单药治疗少见发热的报道,表明达拉菲尼主要驱动发热的发生,但曲美替尼的叠加使用在一定程度上增加发热的发生,其确切的机制仍未知,需要进一步研究。其可能的机制为 MAPK 通路中 P38 依赖的信号通路被激活,导致下游促炎细胞因子表达上调,继而引起发热,发热和治疗效果无直接关系^[21]。

针对发热的管理,建议根据发烧程度停用药物,如发烧>38.5℃,可暂停治疗。治疗发热最有效的方法是首次出现发热时立即中断达拉菲尼和

曲美替尼。对乙酰氨基酚或非甾体抗炎药可用于缓解症状。因发热中断给药，恢复治疗后如果再次出现发热，可采用间歇性治疗，也可预防性使用糖皮质激素 10~25 mg 泼尼松至少 5 d^[22-23]，病例 2 在治疗过程中出现反复发热情况，在联合治疗中应重视这一不良反应的发生。

5 总结

从传统的含铂双药化疗到近年间的分子靶向治疗以及逐渐兴起的肿瘤免疫治疗，晚期 NSCLC 的治疗理念在不断地发生变化^[24]。本研究通过对 2 例不同阶段发生 *BRAF V600E* 突变的 NSCLC 患者进行治疗策略分析和药学监护，2 例患者通过个体化选择治疗方案，均取得一定的临床疗效。*BRAF* 突变在 NSCLC 中发生比例较低，进行前瞻性研究难度较大，患者面临预后差、靶向治疗选择少、后续治疗选择有限等挑战。因此，临床药师应积极参与该类药物的治疗过程，对药物进行综合分析，密切关注药物不良反应，做好用药监护，通过药学查房以及医师-药师联合对患者及家属进行用药指导和宣教，融入医护治疗团队中，以发挥临床药师自身的价值。

另外，从目前的研究结果来看，*BRAF* 抑制剂与 *MEK* 抑制剂等新型靶向药物以及新兴的肿瘤免疫治疗的出现使得晚期患者的预后得以改善，已成为临床治疗晚期 *BRAF V600E* 突变 NSCLC 患者的重要策略，但是仍有很多问题需要在今后进行探讨，如临床应用数据少；耐药不可避免、治疗方案及治疗顺序的选择；药物的不良反应及给药剂量的个体化等也需临床药师及广大医务人员探究。

REFERENCES

- [1] DING X, ZHANG Z L, 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.
- [2] MINARI R, BORDI P, LA M, et al. Concurrent acquired *BRAF V600E* mutation and *MET* amplification as resistance mechanism of first-line osimertinib treatment in a patient with *EGFR*-mutated NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(6): E89-E91. Doi: 10.1016/j.jtho.2018.03.013.
- [3] SHI R S, FILHO S N M, LI M, et al. *BRAF V600E* mutation and *MET* amplification as resistance pathways of the second-generation anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor alectinib in lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2020(146): 78-85.
- [4] LEONETTI A, SHARMA S, MINARI R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(9): 725-737.
- [5] PLANCHARD D, SMIT E F, GROEN H J M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated *BRAF V600E*-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: An open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1307-1316.
- [6] MU Y X, YANG K, HAO X Z, 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.
- [7] 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[S]. 2021.
- [8] DUDNIK E, PELED N, NECHUSHTAN H, et al. *BRAF* mutant lung cancer: Programmed death ligand 1 expression, tumor mutational burden, microsatellite instability status, and response to immune check-point inhibitors[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(8): 1128-1137.
- [9] REMON J, PASSIGLIA F, AHN M J, et al. Immune checkpoint inhibitors in thoracic malignancies: Review of the existing evidence by an IASLC expert panel and recommendations[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(6): 914-947.
- [10] CYBULSKA-STOPA B, ROGALA P, CZARNECKA A M, et al. *BRAF* and *MEK* inhibitors rechallenge as effective treatment for patients with metastatic melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2020, 30(5): 465-471.
- [11] VALPIONE S, CARLINO M S, MANGANA J, et al. Rechallenge with *BRAF*-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study[J]. *Eur J Cancer*, 2018(91): 116-124.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] HEINZERLING L, EIGENTLER T K, 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.
- [15] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 中国慢性肾脏病患者血钾管理实践专家共识[J]. *中华肾脏病杂志*, 2020, 36(10): 781-792.
- [16] LIU X, ZHONG D S. Research progress of immune checkpoint inhibitor therapy for *BRAF* mutation in non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Lung Cancer(中国肺癌杂志)*, 2019, 22(9): 583-589.
- [17] LI T, LI J L. Efficacy of immune checkpoint inhibitors for non-small cell lung cancer with rare mutation[J]. *Chin J Lung Cancer(中国肺癌杂志)*, 2021, 24(1): 19-24.
- [18] GAMPA G, VAIDHYANATHAN S, RESMAN B W, et al. Challenges in the delivery of therapies to melanoma brain metastases[J]. *Curr Pharmacol Rep*, 2016, 2(6): 309-325.
- [19] PIPER-VALLILLO A J, SEQUIST L V, PIOTROWSKA Z. Emerging treatment paradigms for *EGFR*-mutant lung cancers progressing on osimertinib: A review[J]. *J Clin Oncol*, 2020: JCO1903123. Doi: 10.1200/JCO.19.03123.
- [20] MENZIES A M, ASHWORTH M T, SWANN S, et al. Characteristics of pyrexia in *BRAF V600E/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.
- [21] KIM H Y, DUONG J K, GONZALEZ M, et al. Pharmacokinetic and cytokine profiles of melanoma patients with dabrafenib and trametinib-induced pyrexia[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(4): 693-704.
- [22] ANNA C, LAURA C, WALLACE A. Adverse event management in patients with *BRAF V600E*-mutant non-small cell lung cancer treated with dabrafenib plus trametinib[J]. *Lung Cancer*, 2019, 24(7): 963-972.
- [23] HEINZERLING L, EIGENTLER T K, 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.
- [24] YING J J, XU K B, WU Y M. Pharmacist-managed apatinib treatment of one elderly patient with advanced NSCLC[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2020, 37(13): 1627-1632.

收稿日期: 2021-06-19
(本文责编: 陈怡心)