

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.10.013

· 综述 ·

## 非小细胞肺癌 KRAS<sup>G12C</sup> 抑制剂耐药机制及其应对策略的研究进展

### Research progress on the drug resistance mechanism and coping strategies of KRAS<sup>G12C</sup> inhibitor for non-small cell lung cancer

李伟瑞 综述; 姜达 审阅(河北医科大学第四医院 肿瘤内科, 河北 石家庄 050035)

**[摘要]** 鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)是非小细胞肺癌(NSCLC)中最常见的致癌基因之一,由于KRAS蛋白表面相对平滑,缺少可结合小分子的药物口袋,长期以来被视为“不可用药的靶点”。最近针对KRAS<sup>G12C</sup>基因点突变的靶向药物相继在临床研究中取得了一定进展,特别是KRAS<sup>G12C</sup>特异性抑制剂阿达拉西布(adagrasib)和索托拉西布(sotorasib)的应用给NSCLC患者治疗带来了希望。携带KRAS基因突变的肿瘤具有巨大的肿瘤异质性,且KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂存在明显的耐药问题,其机制可能与KRAS基因的二次突变或扩增、旁路激活和组织学转化等有关。KRAS基因参与多种调节细胞生存和增殖的信号通路,了解其耐药机制对开发可能的治疗策略应对耐药至关重要。KRAS<sup>G12C</sup>共价抑制剂与免疫抑制剂及各靶向药物联用现已相继进入临床试验,将有效增强和推动KRAS<sup>G12C</sup>共价抑制剂在NSCLC治疗中的应用。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; KRAS<sup>G12C</sup>; 靶向治疗; 耐药

**[中图分类号]** R734.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)10-0931-06

鼠类肉瘤病毒癌基因(kirsten rat sarcoma viral oncogen homolog, KRAS)是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)最常见的致癌基因之一,点突变是KRAS基因激活最常见的方式,约90%的突变位点位于2号外显子的第12位密码子上<sup>[1]</sup>,在NSCLC中,KRAS<sup>G12C</sup>突变约占KRAS基因突变的46%<sup>[2-3]</sup>。由于KRAS蛋白在活性状态下以皮摩尔级的亲和力与三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)结合,使药物难以与GTP竞争结合KRAS蛋白并抑制其活性,且KRAS蛋白表面相对平滑,缺少可用于小分子结合的药物口袋,因此过去一直被视为“不可用药的靶点”<sup>[4-5]</sup>。最近针对KRAS<sup>G12C</sup>基因点突变的靶向药物在临床研究中取得一定进展,KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂降低了GTP与KRAS蛋白的亲和力,并阻止鸟苷酸交换因子(guanosine exchange factor, GEF)催化GTP向鸟苷二磷酸(guanosine diphosphate, GDP)转化,导致KRAS<sup>G12C</sup>基因突变体处于与GDP结合的无活性状态,从而抑制其细胞增殖活性<sup>[6]</sup>。但KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂并不像酪氨酸激酶抑制剂对表皮生长因子受体(EGFR)或间变性淋巴瘤激酶(ALK)那样有较持久的反应,作为单药使用容易产生耐药性。本文主要就NSCLC KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂的耐药机制及应对策略作一综述。

#### 1 KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂

ARS-1620是第一个能够在体内表现出疗效的KRAS<sup>G12C</sup>特异性抑制剂<sup>[7]</sup>,此后又有其他几种生物活性更强的相关化合物,其中最早进入临床的是阿达

格拉西布(adagrasib, MRTX849)和索托拉西布(sotorasib, AMG510)抑制剂。在CodeBreak 100研究<sup>[8]</sup>中使用KRAS<sup>G12C</sup>小分子抑制剂sotorasib治疗既往接受过多线治疗的转移性KRAS<sup>G12C</sup>基因突变的NSCLC患者,II期临床试验结果显示,客观缓解率为37.1%,疾病控制率为80.6%,中位无进展生存期为6.3个月、中位生存期达12.5个月,2年总生存率达32.5%。KRYSTAL-1是一项多队列I/II期临床研究(NCT03785249)<sup>[9]</sup>,试验使用adagrasib治疗既往接受过系统治疗的KRAS<sup>G12C</sup>基因突变的不可切除或转移性NSCLC患者,结果显示客观缓解率为42.9%,疾病控制率为79.5%,中位无进展生存期为6.5个月,中位生存期达12.6个月。

尽管许多接受KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂治疗的患者有临床获益,但癌细胞可以通过许多不同的机制对其产生耐药性,了解耐药机制对开发可能的治疗策略应对耐药至关重要。

#### 2 KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂耐药机制

KRAS<sup>G12C</sup>基因突变的肿瘤可通过多种方式对其靶向抑制剂产生抵抗性,主要包括原发性耐药及获得性耐药,前者在使用药物治疗前就已存在,主要是由于对KRAS信号依赖性低等引起;后者是指在最初对治疗有反应的患者中发展起来的耐药,主要由包

**[基金项目]** 河北省政府资助学科带头人项目(No. 2608003)

**[作者简介]** 李伟瑞(1996—),女,硕士生,主要从事肿瘤综合治疗的临床研究,E-mail: 956074464@qq.com

**[通信作者]** 姜达,E-mail: jiangda139@163.com

括KRAS基因再次突变、旁路代谢途径的反馈性激活等引起。

### 2.1 KRAS基因次级突变

一项使用KRAS基因突变转导的小鼠原B细胞株Ba/F3创建的体外细胞模型研究<sup>[10]</sup>中,通过实验导出使用sotorasib和adagrasib治疗所产生的多种耐药细胞及其基因突变,共产生142个抗性克隆,其中124个(87.3%)出现了继发性KRAS基因突变,在用sotorasib治疗的克隆中,68个耐药克隆有52个发生了继发性KRAS基因突变;经adagrasib治疗后,74个耐药克隆中的72个发生了继发性KRAS基因突变。同时该研究还发现,Y96D基因突变是高浓度adagrasib治疗后的细胞中唯一的二次基因突变。对G13D、A59S、A59T、R68M、Y96D和Y96S基因突变,使用sotorasib治疗显示出高度耐药性,而adagrasib对Y96D、Y96S和Q99L基因突变也具有高度耐药性。这些基因突变是在高浓度sotorasib和adagrasib治疗后出现的,可见Y96D和Y96S基因突变对sotorasib和adagrasib这两种药物都具有很高的耐药性。

### 2.2 旁路激活

一项小样本研究<sup>[11]</sup>首先筛选了43例肺癌(其中36例为NSCLC)患者接受sotorasib治疗,通过常规的靶向捕获测序对来源于这43例患者的循环DNA(circulating free DNA, cfDNA)和组织标本内的指定突变区域进行分析,结果显示,其中27例患者的KRAS和其他基因(NRAS、BRAF、EGFR、FGFR2、MYC)在治疗中均出现多处突变,并且在携带肺癌患者来源的异种移植瘤小鼠使用KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂治疗过程中同样也出现多种亚克隆事件。为研究sotorasib耐药性的生物标志物,LI等<sup>[12]</sup>对CodeBreak 100研究中患者的基线和进展时的血浆样本进行了基因组变化分析,发现67例NSCLC患者中有19例(28%)在疾病进展时检测到至少发生1个新的获得性基因组改变,16例(24%)患者在疾病进展时观察到受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)信号通路的改变,6例(9%)患者出现了继发EGFR基因突变。由此可见,RTK信号通路的改变经常出现在sotorasib的治疗中,为sotorasib与RTK上游抑制剂(SHP2或EGFR抑制剂)联合应用提供了依据。

### 2.3 组织学转化

有研究<sup>[13]</sup>对接受adagrasib治疗的KRAS<sup>G12C</sup>基因突变肿瘤患者的治疗前和耐药后标本进行基因组和组织学分析,通过细胞实验探索基因突变对KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂耐药的作用机制。研究共纳入38例患者,其中27例为NSCLC、10例为结直肠癌、1例为阑尾癌,在45%的患者中发现了可能的耐药机制,其中18%

患者具有多重耐药机制。继发性KRAS基因突变包括:G12D、G12V、G12W、R68S、H95D和Y96C;获得性旁路耐药机制主要包括:(1)MET基因扩增;(2)NRAS、BRAF、MAP2K1和RET基因活化突变;(3)ALK、RET和BRAF等基因融合;(4)NF1和PTEN基因功能丢失性突变。在可获得配对组织活检样本的9例肺腺癌患者中,有2例观察到组织学转化为鳞状细胞癌。

由此可见,KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂的获得性耐药机制主要包括KRAS的二次突变或扩增、旁路激活和组织学转化等三大类<sup>[14]</sup>。因此,仅阻断一种信号通路的药物只能减缓癌细胞的生长。由于KRAS基因突变的肿瘤具有巨大的肿瘤异质性<sup>[15-16]</sup>,且KRAS基因参与许多调节细胞增殖和生存信号的效应器通路<sup>[17]</sup>,故可以通过联合治疗来达到KRAS<sup>G12C</sup>共价抑制剂疗效的最大化。

## 3 KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂耐药的应对策略

KRAS基因突变与其他驱动致癌基因一样,除了改变肿瘤细胞本身的行为外,还对肿瘤微环境产生影响<sup>[18]</sup>,肿瘤微环境的改变可为KRAS基因突变恶性肿瘤的治疗提供机会。此外,KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂与上游、下游或平行信号通路的靶向药物联合应用可以提高治疗效果、延缓或克服耐药的发展。

### 3.1 KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂与免疫抑制剂联用

KRAS基因突变的肿瘤细胞可诱导趋化因子和炎症细胞高表达,包括CXCL1、CCL5、IL-6、IL-8和NLRP3炎性小体等<sup>[18]</sup>,通过这些炎症细胞和趋化因子调节肿瘤微环境从而参与肿瘤免疫逃逸<sup>[19]</sup>,KRAS基因突变与肿瘤浸润淋巴细胞、PD-L1表达和肿瘤突变负荷的增加有关<sup>[20]</sup>。

CANON等<sup>[21]</sup>使用CT-26 KRAS<sup>G12C</sup>小鼠模型评估抗免疫检查点PD-1抑制剂与sotorasib组合治疗的疗效,结果显示,sotorasib作为单药使用不能完全使人类肿瘤异种移植小鼠的肿瘤消退,抗PD-1单药疗法同样也只是延迟了肿瘤的生长,单独使用sotorasib或PD-1免疫检查点抑制剂,均只有1/10的小鼠显示肿瘤完全消退。值得注意的是,9/10的小鼠通过sotorasib与抗PD-1联合治疗的方式实现了肿瘤的完全消退。此外,研究者在CT-26 KRAS<sup>G12C</sup>模型实验中对肿瘤进行了免疫表型分析,经sotorasib治疗4d后,肿瘤组织中CD8<sup>+</sup>T细胞的浸润增加,在联合治疗组中也观察到CD8<sup>+</sup>T细胞的浸润增加,但在抗PD-1单药治疗组中未观察到,免疫组化的结果也与上述结果一致。

另一项研究结果<sup>[22]</sup>显示,adagrasib联合免疫检查

点抑制剂治疗在大多数人类肿瘤异种移植的小鼠中可获得持久完全缓解, 并且联合治疗组小鼠存活率高于 adagrasib 或抗 PD-1 单药治疗。在这项研究中, adagrasib 在 CT-26 KRAS<sup>G12C</sup> 基因突变小鼠模型中被证明可以减少肿瘤内髓源性抑制细胞, 增加 DC、CD4<sup>+</sup> T 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的数量; 同样, 在 KRAS<sup>G12C</sup> 突变的肺癌基因工程小鼠模型 (GEM) 研究中也得到类似的结果。Adagrasib 作为单药使用会使肿瘤快速消退, 包括达到完全缓解, 但尽管继续治疗, 其中 10 只小鼠中的 9 只仍观察到肿瘤细胞再生。Adagrasib 联合 PD-1 抑制剂治疗同样可使所有小鼠的肿瘤快速消退, 然而在 10 只小鼠中的 6 只则观察到无肿瘤再生证据的持久性完全缓解, 并且当再次接种肿瘤细胞时并没有导致肿瘤复发。试验结果表明, 这些小鼠产生了适应性的抗肿瘤免疫, 在 KRAS<sup>G12C</sup> 基因突变的 GEM 研究中, adagrasib 可重新调节肿瘤免疫微环境, 与抗 PD-1 联合治疗可延长疾病无进展生存期。

Adagrasib 与 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 联用一线治疗携带 KRAS<sup>G12C</sup> 基因突变的 NSCLC 患者的 I b 期临床试验 (NCT03785249) 结果显示, adagrasib (400 mg bid) 联合帕博利珠单抗的不良反​​应可控, 耐受性良好, 在 9.9 个月的中位随访时间内, 没有发生 4 级或 5 级不良反应或与治疗有关的停药, 在 7 例可评估疗效的患者中, 有 4 例确认部分缓解, 另外 1 例肿瘤缩小 49% (但该例患者在未获得确认此结果前已选择了手术切除肿瘤)。所有 7 例患者的肿瘤消退率为 37%~92%, 疾病控制率为 100%, 截至 2021 年 10 月 21 日, 7 例患者中的 5 例已经接受了 8 至 11 个月的治疗并且仍在接受治疗。此外, sotorasib 联合 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗以及 sotorasib 联合 PD-L1 抑制剂阿替利珠单抗 (atezolizumab) 等相关临床试验也正在进行中 (NCT04185883)。

### 3.2 KRAS<sup>G12C</sup> 抑制剂与丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK) 抑制剂联用

当 Ras 蛋白在肿瘤细胞中被异常激活时, 下游分子 Raf 激酶就会被细胞膜释放和激活, 随后激活一系列蛋白质激酶, 从而形成 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路<sup>[23]</sup>。MEK 位于 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路的下游, 其在细胞分化、凋亡和应激反应, 以及调节细胞增殖中起重要的作用<sup>[24]</sup>。一项研究<sup>[11]</sup>评估了在对 KRAS<sup>G12C</sup> 抑制剂产生耐药的细胞中使用 Raf 二聚体抑制剂 LXH254、MEK 抑制剂曲美替尼 (trametinib) 或 ERK 抑制剂 SCH984 的作用, 结果发现, 与单独使用每种药物相比, 使用 sotorasib 联合曲美替尼治疗的耐药细胞会产生更持久的 ERK 信号抑制效果, 且在

异种移植瘤小鼠中应用该治疗组合对抑制肿瘤生长的效果比单药治疗更好。

CodeBreak 101 研究<sup>[25]</sup>为在既往接受过多线治疗且包括先前接受过 KRAS<sup>G12C</sup> 抑制剂治疗的 KRAS<sup>G12C</sup> 基因突变晚期实体瘤患者中开展的 I b/II 期临床试验, 评估了 sotorasib 单一疗法的安全性、耐受性、药代动力学和有效性, 以及联合治疗模式的有效性。其中一项 sotorasib 联合曲美替尼的新组合治疗模式于最近公布了结果, 研究共纳入 41 例患者, 包括 18 例 NSCLC、18 例结直肠癌和 5 例其他实体瘤患者, 测试的最大耐受剂量为每天给药 2 mg 曲美替尼/960 mg sotorasib, 在 15 例既往未接受过 KRAS<sup>G12C</sup> 抑制剂治疗的 NSCLC 患者中, 有 3 例 (20%) 达到部分缓解, 13 例 (87%) 达到了疾病控制。在 3 例先前接受过 KRAS<sup>G12C</sup> 抑制剂治疗的患者中, 2 例 (67%) 达到了疾病控制。该研究最常见的不良反应为腹泻、皮疹、痤疮样皮炎、恶心和呕吐, 未发现新的安全问题。

### 3.3 KRAS<sup>G12C</sup> 抑制剂与 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 联用

KRAS 蛋白是 EGFR 家族的下游信号调节器之一, 其可在没有收到 EGFR 信号的情况下自动启动该途径的下游信号, 这可能是导致 KRAS 基因突变患者肿瘤快速进展和对 EGFR-TKI 产生原发性耐药的原因<sup>[26]</sup>。BATTLE-2 和 TAILOR 等临床试验<sup>[27-28]</sup>结果显示, 使用一代 EGFR-TKI 厄洛替尼或吉非替尼治疗 KRAS 基因突变的 NSCLC 患者并未表现出临床获益, KRAS 基因突变一度被作为排除使用 EGFR-TKI 治疗的生物标志物。但是, 有一项研究<sup>[29]</sup>使用一代 EGFR-TKI 厄洛替尼和吉非替尼及二代 EGFR-TKI 阿法替尼抑制 KRAS 基因突变的癌细胞展开体外研究, 结果发现, 一代靶向药吉非替尼和厄洛替尼未观察到抗肿瘤活性, 而二代 EGFR-TKI 阿法替尼则显示出明显的抗肿瘤活性。这可能是 KRAS 基因突变激活了 EGFR 家族 ERBB2、ERBB3、ERBB4 等成员, 然而一代 EGFR-TKI 只能抑制 EGFR 基因突变单靶点, 但二代 EGFR-TKI 阿法替尼能够抑制 ERBB 全家族的基因突变, 可见二代 EGFR-TKI 阿法替尼对 KRAS 基因突变的肿瘤细胞具有潜在治疗价值。

一项 sotorasib 联合不同剂量阿法替尼抑制剂治疗既往接受过多线治疗的 KRAS<sup>G12C</sup> 基因突变的晚期 NSCLC 患者的 I b 期临床试验<sup>[30]</sup>, 研究的主要目的是评估该联合治疗方案的有效性及其安全性, 已公布的结果显示, 共纳入 33 例患者并将其分为 2 组: (1) 一组, 10 例患者, 其中 4 例既往接受过 sotorasib 治疗, 每天给药剂量为 20 mg 阿法替尼/960 mg sotorasib, 结果显示客观缓解率为 20%, 疾病控制率为 70%, 出现

3级不良反应比例为30%，未观察到4级以上不良反应，其中有3例因不良反应减量，3例永久停药；(2)二组，23例患者，其中1例先前使用过sotorasib，每天给药剂量为30 mg阿法替尼/960 mg sotorasib，结果显示，客观缓解率34.8%，疾病控制率78.3%，出现3级不良反应率35%，4级不良反应率9%，1例患者死亡，其中11例(48%)患者因不良反应减量，4例患者永久停药。总体而言，33例患者中有10例患者(30%)实现了部分缓解，25例患者(76%)达到了疾病控制。在既往接受过sotorasib治疗的5例患者中，3例达到了疾病控制，1例出现了疾病进展，1例患者因不良反应退出临床试验。近期开展的adagrasib联合阿法替尼治疗KRAS基因突变的实体瘤患者的临床试验也正在进行中(NCT03785249)。

### 3.4 KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂与SHP2抑制剂联用

含蛋白酪氨酸激酶(Src)同源2结构蛋白域蛋白酪氨酸激酶(SHP2)由PTPN11编码，是一种非受体蛋白酪氨酸磷酸酶，SHP2抑制剂在临床前肿瘤模型中显示出有效性<sup>[31]</sup>。一项研究<sup>[32]</sup>对SHP2酪氨酸磷酸酶在MAPK信号通路的作用机制进行了探索，通过试验证明KRAS蛋白上32位和64位的酪氨酸被Src磷酸化后延缓了鸟苷酸酶(GTPase)循环，而SHP2酪氨酸磷酸酶介导的去磷酸化是维持KRAS GTPase动态循环的必要条件，抑制SHP2酪氨酸磷酸酶的活性可减弱磷酸化循环，从而抑制KRAS基因突变的细胞生长。在KRAS<sup>G12C</sup>基因突变的NSCLC动物实验模型中，SHP2酪氨酸磷酸酶抑制剂TNO155提高了KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂的疗效<sup>[33]</sup>。在一项临床研究<sup>[34]</sup>中，KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂JDQ443已初步显示出抗肿瘤活性，目前还有一项多中心KRAS<sup>G12C</sup>基因突变晚期实体瘤患者中JDQ443剂量爬坡的I b/II期研究正在进行中(NCT04699188)，并且为探索联合治疗方式该研究设置了多个队列，在体外模型中使用低剂量JDQ443和TNO155联合应用与高剂量JDQ443联合TNO155相比抗肿瘤疗效相似，低剂量时并没有显示出靶点占据的优势。Sotorasib与adagrasib分别联合TNO155抑制剂的临床试验也正在开展(NCT04185883、NCT05054725)。

### 3.5 KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂与其他靶向药物联用

Raf/MEK抑制剂VS-6766是MEK活性的有效变构抑制剂，RAMP-203是一项I/II期、多中心及剂量评估/剂量扩展研究，旨在评估VS-6766联合sotorasib对既往未使用过KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂或KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂治疗后疾病进展的KRAS<sup>G12C</sup>基因突变的NSCLC患者的疗效和安全性(NCT05074810)<sup>[35]</sup>。此外，一项RAMP-202的II期临床研究<sup>[36]</sup>正在进行中，以评估

VS-6766与VS-6766联合黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)抑制剂defactinib用于复发性KRAS基因突变NSCLC患者的疗效及安全性。

Adagrasib与mTOR抑制剂依维莫司联合治疗模式在多种肿瘤模型中显示出使肿瘤显著消退的作用<sup>[37]</sup>，sotorasib联合依维莫司治疗KRAS基因突变的实体瘤患者的临床试验正在开展(NCT04185883)；此外，KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂LY3499446与EGFR-TKI、CDK4/6抑制剂联合治疗晚期NSCLC也进入临床试验阶段(NCT04165031)<sup>[38]</sup>。

## 4 结 语

KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂为部分NSCLC患者的治疗带来了希望，然而在临床应用中发现KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂存在明显的耐药问题，目前对于其耐药机制的认识尚不完全，需进一步探索与耐药相关的信号通路及靶点蛋白，对于复杂的耐药机制与临床的相关性还有待证实。联合治疗策略对于提高患者临床获益至关重要，探索应用联合治疗模式在满足提高疗效的同时要尽可能地降低不良反应率，对于存在脑转移的患者，应用KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂是否能较好地通过血脑屏障并达到一定的血药浓度等相关问题仍需进一步探究。为对更多的NSCLC患者提供个性化治疗，针对其他等位基因如KRAS<sup>G12V</sup>、KRAS<sup>G12D</sup>和KRAS<sup>G12A</sup>等的特异性抑制剂也有待进一步开发，以期临床治疗NSCLC寻找新的治疗策略。

## [参 考 文 献]

- [1] HUANG L M, GUO Z X, WANG F, *et al.* KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 386[2023-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8591115/>. DOI: 10.1038/s41392-021-00780-4.
- [2] FINN S P, ADDEO A, DAFNI U, *et al.* Prognostic impact of KRAS G12C mutation in patients with NSCLC: results from the European thoracic oncology platform lungscape project[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(6): 990-1002. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.02.016.
- [3] ARBOUR K C, RIZVI H, PLODKOWSKI A J, *et al.* Treatment outcomes and clinical characteristics of patients with KRAS-G12C-mutant non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(8): 2209-2215. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4023.
- [4] COX A D, FESIK S W, KIMMELMAN A C, *et al.* Drugging the undruggable RAS: mission possible?[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(11): 828-851. DOI: 10.1038/nrd4389.
- [5] LINDSAY C R, JAMAL-HANJANI M, FORSTER M, *et al.* KRAS: reasons for optimism in lung cancer[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2018, 99[2023-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990478/20-27>. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.05.001.
- [6] LANMAN B A, ALLEN J R, ALLEN J G, *et al.* Discovery of a

- covalent inhibitor of KRAS<sup>G12C</sup> (AMG 510) for the treatment of solid tumors[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(1): 52-65. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01180.
- [7] JANES M R, ZHANG J C, LI L S, *et al*. Targeting KRAS mutant cancers with a covalent G12C-specific inhibitor[J]. *Cell*, 2018, 172(3): 578-589. DOI: 10.1016/j.cell.2018.01.006.
- [8] SKOULIDIS F, LI B T, DY G K, *et al*. Sotorasib for lung cancers with KRAS p. G12C mutation[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2371-2381. DOI: 10.1056/NEJMoa2103695.
- [9] JÄNNE P A, RIELY G J, GADGEEL S M, *et al*. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRAS<sup>G12C</sup> mutation[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(2): 120-131. DOI: 10.1056/nejmoa2204619.
- [10] TAKAMASA K, KENICHI S, TOSHIO F, *et al*. KRAS secondary mutations that confer acquired resistance to KRAS G12C inhibitors, sotorasib and adagrasib, and overcoming strategies: insights from *in vitro* experiments[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(8): 1321-1332. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.04.015.
- [11] ZHAO Y L, MURCIANO-GOROFF Y R, XUE J Y, *et al*. Diverse alterations associated with resistance to KRAS(G12C) inhibition[J]. *Nature*, 2021, 599(7886): 679-683. DOI: 10.1038/s41586-021-04065-2.
- [12] LI B T, VELCHETI V, PRICE T J, *et al*. Largest evaluation of acquired resistance to sotorasib in KRAS p. G12C-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) and colorectal cancer (CRC): plasma biomarker analysis of CodeBreaK100[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl): 102[2023-06-05]. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.102](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.102). DOI: 10.1200/jco.2022.40.16\_suppl.102.
- [13] AWAD M M, LIU S W, RYBKIN I I, *et al*. Acquired resistance to KRAS<sup>G12C</sup> inhibition in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2382-2393. DOI: 10.1056/NEJMoa2105281.
- [14] PARIKH K, BANNA G, LIU S V, *et al*. Drugging KRAS: current perspectives and state-of-art review[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 152[2023-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9597994/>. DOI: 10.1186/s13045-022-01375-4.
- [15] CHUNG W J, DAEMEN A, CHENG J H, *et al*. Kras mutant genetically engineered mouse models of human cancers are genomically heterogeneous[J]. *Proc Natl Acad*, 2017, 114(51): 10947-10955. DOI: 10.1073/pnas.1708391114.
- [16] KORDIAK J, SZEMRAJ J, GRABSKA-KOBYLECKA I, *et al*. Intratumor heterogeneity and tissue distribution of KRAS mutation in non-small cell lung cancer: implications for detection of mutated KRAS oncogene in exhaled breath condensate[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(1): 241-251. DOI: 10.1007/s00432-018-2779-1.
- [17] AGUIRRE A J, HAHN W C. Synthetic lethal vulnerabilities in KRAS-mutant cancers[J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(8): a031518[2023-04-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990478/>. DOI: 10.1101/cshperspect.a031518.
- [18] HAMARSHEH S, GROB O, BRUMMER T, *et al*. Immune modulatory effects of oncogenic KRAS in cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5439[2023-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7595113/>. DOI: 10.1038/s41467-020-19288-6.
- [19] MIURA Y, SUNAGA N. Role of immunotherapy for oncogene-driven non-small cell lung cancer[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(8): 245[2023-06-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6115923/>. DOI: 10.3390/cancers10080245.
- [20] SCHOENFELD A J, RIZVI H, BANDLAMUDI C, *et al*. Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(5): 599-608. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.01.065.
- [21] CANON J, REX K, SAIKI A Y, *et al*. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2019, 575(7781): 217-223. DOI: 10.1038/s41586-019-1694-1.
- [22] BRIERE D M, LI S, CALINISAN A, *et al*. The KRAS<sup>G12C</sup> inhibitor MRTX849 reconditions the tumor immune microenvironment and sensitizes tumors to checkpoint inhibitor therapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(6): 975-985. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0462.
- [23] HONG S K, WU P K, KARKHANIS M, *et al*. ERK1/2 can feedback-regulate cellular MEK1/2 levels[J]. *Cell Signal*, 2015, 27(10): 1939-1948. DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.07.003.
- [24] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, *et al*. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997-2007. DOI: 10.3892/etm.2020.8454.
- [25] RAMALINGAM S, FAKIH M, STRICKLER J, *et al*. Abstract P05-01: a phase 1b study evaluating the safety and efficacy of sotorasib, a KRAS<sup>G12C</sup> inhibitor, in combination with trametinib, a MEK inhibitor, in KRAS p.G12C-Mutated Solid Tumors[J/OL]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(12\_Suppl): P05-1[2023-06-05]. [https://aacrjournals.org/mct/article/20/12\\_Supplement/P05-01/675860/Abstract-P05-01-A-phase-1b-study-evaluating-the](https://aacrjournals.org/mct/article/20/12_Supplement/P05-01/675860/Abstract-P05-01-A-phase-1b-study-evaluating-the). DOI: 10.1158/1535-7163.targ-21-p05-01.
- [26] TIMAR J, HEGEDUS B, RASO E. KRAS mutation testing of colorectal cancer for anti-EGFR therapy: dogmas versus evidence [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2010, 10(8): 813-823. DOI: 10.2174/156800910793357989.
- [27] PAPADIMITRAKOPOULOU V, LEE J J, WISTUBA I I, *et al*. The BATTLE-2 study: a biomarker-integrated targeted therapy study in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(30): 3638-3647. DOI: 10.1200/jco.2015.66.0084.
- [28] RULLI E, MARABESE M, TORRI V, *et al*. Value of KRAS as prognostic or predictive marker in NSCLC: results from the TAILOR trial[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(10): 2079-2084. DOI: 10.1093/annonc/mdv318.
- [29] MOLL H P, PRANZ K, MUSTEANU M, *et al*. Abstract 809: Afatinib restrains K-RAS driven lung tumorigenesis[J/OL]. *Cancer Res*, 2018, 78(13\_Supplement): 809 [2023-06-05]. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2018-809>. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-80910.1158/1538-7445.am2018-809.
- [30] GANDARA D, MARRONE K, GOVINDAN R, *et al*. Abstract P05-02: a phase 1b study evaluating the combination of sotorasib, a KRAS<sup>G12C</sup> inhibitor, and afatinib, a pan-ErbB tyrosine kinase inhibitor, in advanced KRAS p.G12C mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) [J/OL]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(12\_Suppl): P05-2[2023-06-05]. [https://aacrjournals.org/mct/article/20/12\\_Supplement/P05-02/675859/Abstract-P05-02-A-phase-1b-study-evaluating-the](https://aacrjournals.org/mct/article/20/12_Supplement/P05-02/675859/Abstract-P05-02-A-phase-1b-study-evaluating-the). DOI: 10.1158/1535-7163.targ-21-p05-02.
- [31] KERR D L, HADERK F, BIVONA T G. Allosteric SHP2 inhibitors in cancer: targeting the intersection of RAS, resistance, and the immune microenvironment[J/OL]. *Curr Opin Chem Biol*, 2021, 62: 1-

- 12[2023-06-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1367593120301599?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.cbpa. 2020.11.007.
- [32] KANO Y, GEBREGIWORKIS T, MARSHALL C B, *et al.* Tyrosyl phosphorylation of KRAS stalls GTPase cycle *via* alteration of switch I and II conformation[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 224[2023-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6333830/>. DOI: 10.1038/s41467-018-08115-8.
- [33] LIU C, LU H Y, WANG H Y, *et al.* Combinations with allosteric SHP2 inhibitor TNO155 to block receptor tyrosine kinase signaling [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 342-354. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2718.
- [34] LORTHIOIS E, GERSPACHER M, BEYER K S, *et al.* JDQ443, a structurally novel, pyrazole-based, covalent inhibitor of KRAS<sup>G12C</sup> for the treatment of solid tumors[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(24): 16173-16203. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c01438.
- [35] GOVINDAN R, AWAD M M, GADGEEL S M, *et al.* A phase 1/2 study of VS-6766 (RAF/MEK clamp) in combination with sotorasib (G12C inhibitor) in patients with KRAS G12C mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) (RAMP 203)[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl): TPS9148[2023-06-05]. [https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.TPS9148?role=tab](https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS9148?role=tab). DOI: 10.1200/jco. 2022.40.16\_suppl.tps9148.
- [36] CAPELLETTO E, BIRONZO P, DENIS L, *et al.* Single agent VS-6766 or VS-6766 plus defactinib in KRAS-mutant non-small-cell lung cancer: the RAMP-202 phase II trial[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(16): 1907-1915. DOI: 10.2217/fon-2021-1582.
- [37] HALLIN J, ENGSTROM L D, HARGIS L, *et al.* The KRAS<sup>G12C</sup> inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(1): 54-71. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1167.
- [38] NAGASAKA M, LI Y W, SUKARI A, *et al.* KRAS G12C Game of Thrones, which direct KRAS inhibitor will claim the iron throne? [J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 84: 101974[2023-05-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7041424/>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.101974.

[收稿日期] 2023-06-15

[修回日期] 2023-09-20

[本文编辑] 阮芳铭