

KRAS 突变晚期 NSCLC 靶向治疗研究进展

薛彩花, 韩舒*, 李鹏涛, 陈士花, 刘巧玲, 刘洪训

青岛市黄岛区中心医院肿瘤科 山东青岛

【摘要】肺癌是世界上常见的癌症死亡原因之一, 大约 85% 的肺癌是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) [1]。KRAS 突变在 NSCLC 驱动基因突变中较为常见[2]。既往针对 KRAS 突变的 NSCLC 患者多选择无驱动基因的方案治疗。近年来随着对 KRAS 突变 NSCLC 生物学特征的深入研究, KRAS 抑制剂临床实验也取得突破性进展[3]。现对 KRAS 突变晚期 NSCLC 靶向治疗研究进展作一综述。

【关键词】非小细胞肺癌; KRAS 突变; 抑制剂

【收稿日期】2023 年 8 月 15 日 **【出刊日期】**2023 年 9 月 30 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20230311

Research Progress in targeted therapy for advanced NSCLC with KRAS mutation

Caihua Xue, Shu Han*, Pengtao Li, Shihua Chen, Qiaoling Liu, Hongxun Liu

Department of Oncology, Huangdao Central Hospital, Qingdao, Shandong

【Abstract】 Lung cancer is one of the most common causes of cancer death in the world, with approximately 85% of lung cancers being non-small cell lung cancer, NSCLC [1]. KRAS mutation is relatively common among NSCLC driver gene mutations [2]. In the past, NSCLC patients with KRAS mutation were treated with a non-driver gene regimen. In recent years, with the in-depth research on the biological characteristics of KRAS mutant NSCLC, breakthrough progress has been made in KRAS inhibitor clinical trials [3]. This article reviews the progress of targeted therapy for advanced NSCLC with KRAS mutation.

【Keywords】 Non-small cell lung cancer, NSCLC; KRAS mutation; Inhibitor

1 引言

鼠类肉瘤病毒癌基因 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS) 突变是晚期非小细胞肺癌中最常见的致癌驱动基因, 约 30% 的突变发生在肺腺癌 [3]。KRAS 基因突变有一定的种族差异性, 肺腺癌患者中在西方 KRAS 基因突变率大约为 20~25%, 在亚洲突变率约为 10~15% [4]。

KRAS 基因突变的肿瘤患者的生存期比 EGFR 突变的 NSCLC 和 KRAS 野生型肿瘤患者生存期短 [5]。RAS 基因家族包含三组成员分别为 NRAS, KRAS 和 HRAS, 它们分别位于人类不同染色体上 [6]。KRAS 突变晚期 NSCLC 患者化疗效果差, 预后更差 [7,8]。

人类 KRAS 基因位于染色体 12p12.1 上, 由 6 个外显子组成 [6]。KRAS 是 RAS 基因家族的一员, 编码

具有固有 GTP 酶活性的小 G 蛋白; 当 KRAS 基因发生点突变后, GTP 水解酶活性丢失, 进而激活 RAF-MEK-ERK、PI3K-AKT-mTOR 和 RALGDS-RA 等多条下游信号传导通路, 导致不受控制的细胞增殖和存活, 最终引起肺癌的发生 [9]。

KRAS 突变主要发生在 12、13 和 61 三个位点, 其中 G12 位突变发生率最高, 在非小细胞肺癌中发生率大约为 13% [10,11]。

自从 1982 年 KRAS 突变被人们发现以来, 在很长一段时间里 KRAS 突变被人们认为是“无药可靶”的, 因为其蛋白结构中缺乏适合小分子结合的口袋, 而 Sotorasib (AMG 510) 的出现给 KRAS 突变的癌症患者带来了曙光 [12]。本文就 KRAS 突变晚期 NSCLC 靶向治疗研究进展作一综述。

作者简介: 薛彩花, 女, 山东青岛, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 恶性肿瘤分子靶向治疗;

*通讯作者: 韩舒

2.5 MEK 抑制剂

丝裂原细胞外激酶 (MEK) 是 BRAF 和 KRAS 的下游信号, 曲美替尼是一种 MEK 抑制剂, 通过抑制 MEK 蛋白来影响 RAS-RAF-MEK-ERK 通路, 进而起到抗肿瘤作用。但是, 临床试验未能证明 MEK 抑制剂作为单个药物具有显著的临床益处。近期一项曲美替尼联合多西他赛治疗 KRAS 突变阳性复发 NSCLC 患者的 II 期临床研究, 共纳入 60 名患者中有 53 名患者符合条件, 其中 18 名患者纳入 G12C 组, 总体人群和 G12C 组的缓解率 (the response rate, RR) 分别为 34% 和 28%。总体人群和 G12C 组的中位 PFS 分别为 4.1 个月和 3.3 个月, OS 为 10.9 个月和 8.8 个月。常见毒性为疲劳、腹泻、恶心、皮疹、贫血、粘膜炎、中性粒细胞减少。26 例 TP53 和 STK11 状态已知患者中, 阳性分别有 10 例与 5 例, TP53 突变患者的 OS (HR: 2.85, 95%CI 1.16-7.01) 和 RR (0% vs. 56%, $p=0.004$) 显著差于野生型肿瘤, 在总体人群中 RR 得到显著改善, 与临床前研究相反, 该组合在 G12C 患者中的疗效没有改善, 共突变可能会影响 KRAS 靶向治疗的治疗效果, 值得进一步评估^[25]。

selumetinib 是 KRAS 下游的 MEK1/MEK2 抑制剂。一项前瞻性随机的 2 期试验, 评估了 selumetinib 联合多西紫杉醇在 IIIB-IV 期 KRAS 突变型 NSCLC 患者中的疗效, 结果显示 selumetinib 联合多西紫杉醇具有良好的疗效, 尽管联合组不良事件数量高于多西紫杉醇单药组; 联合组和多西紫杉醇单药组的 PFS 分别为 5.3 个月和 2.1 个月 (进展危险度为 0.58, 80% CI 0.42 - 0.79; 片面的 $p=0.014$), 有显著差异; 然而两组的 OS 并没有显著差异, 分别为 9.4 个月和 5.2 个月 (95% CI 3.8 - 不可计算) (死亡风险比 [HR] 为 0.80, 80% CI 为 0.56 - 1.14; 片面的 $p=0.21$)^[26]。一项 III 期 SELECT-1 随机临床试验, 评估了 selumetinib + 多西紫杉醇与多西紫杉醇单药作为二线治疗晚期 kras 突变型 NSCLC 的疗效, 结果显示与多西紫杉醇相比, 联合用药并没有改善无进展生存期。selumetinib + 多西紫杉醇的中位总生存期为 8.7 个月 (IQR, 3.6-16.8), 安慰剂 + 多西紫杉醇的中位总生存期为 7.9 个月 (IQR, 3.8-20.1) (差异为 0.9 个月; HR: 1.05 [95% CI, 0.85-1.30]; $P=0.64$)^[27]。

3 结语

KRAS 突变肺癌患者“无药可靶”的时代已成为历史, 各种靶向 KRAS 治疗药物的出现改善了这类患者的预后。目前 AMG 510 和 MRTX849 被批准用于治疗

复发性 KRAS^{G12C} 突变 NSCLC 患者, 但仍面临耐药等问题。虽然这些药物在临床上有效果, 目前靶向药物联合以及与其他常规治疗联合是一个有望提高疗效、克服耐药问题的治疗方式, 被视为很有前景的诊疗策略。但是该类药物的耐药性以及联合治疗的安全性等相关问题也需要进一步研究。总之, 对于 KRAS^{G12C} 突变的肺癌患者我们期待其临床治疗在不久的将来将不再是难题。

参考文献

- [1] Bravaccini S, Bronte G, Ulivi P. TMB in NSCLC: A Broken Dream? [J]. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 18;22(12):6536.
- [2] Awad MM, Liu S, Rybkin II, et al. Acquired Resistance to KRAS (G12C) Inhibition in Cancer [J]. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24;384(25):2382-2393.
- [3] Veluswamy R, Mack PC, Houldsworth J, et al. KRASG12C-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Biology, Developmental Therapeutics, and Molecular Testing [J]. *J Mol Diagn*. 2021 May;23(5):507-520.
- [4] Ferrer I, Zugazagoitia J, Hertzberg S, et al. KRAS-Mutant non-small cell lung cancer: From biology to therapy [J]. *Lung Cancer*. 2018 Oct;124:53-64.
- [5] Kathryn C. Arbour, Emmett Jordan, et al. Effects of Co-occurring Genomic Alterations on Outcomes in Patients with KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Clin Cancer Res*. 2018 Jan 15; 24(2): 334-340.
- [6] Timar J, Kashofer K. Molecular epidemiology and diagnostics of KRAS mutations in human cancer [J]. *Cancer Metastasis Rev*. 2020 Dec;39(4):1029-1038.
- [7] 张权, 王敬慧, 李曦, 等. 107 例 KRAS 突变阳性非小细胞肺癌患者临床分析 [J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(5): 257-262.
- [8] 陈会会, 李慧, 赵晓光, 等. KRAS 突变非小细胞肺癌患者临床病理特征及预后分析 [J]. *河南医学研究*, 2021, 30(9): 1540-1543.
- [9] Marabese M, Ganzinelli M, Garassino MC, et al. KRAS mutations affect prognosis of non-small-cell lung cancer patients treated with first-line platinum containing chemotherapy [J]. *Oncotarget*. 2015 Oct 20;6(32):34014-22.
- [10] Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors [J]. *N*

- Engl J Med. 2020 Sep 24;383(13):1207-1217.
- [11] Linardou H, Kotoula V, Kouvatseas G, et al. Genotyping KRAS and EGFR Mutations in Greek Patients With Non-small-cell Lung Cancer: Incidence, Significance and Implications for Treatment[J]. *Cancer Genomics Proteomics*. 2019 Nov-Dec;16(6):531-541.
- [12] Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation[J]. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24;384(25):2371-2381.
- [13] Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*. 2023 Mar 4;401(10378):733-746.
- [14] Fell JB, Fischer JP, Baer BR, et al. Identification of the Clinical Development Candidate MRTX849, a Covalent KRASG12C Inhibitor for the Treatment of Cancer[J]. *J Med Chem*. 2020 Jul 9;63(13):6679-6693.
- [15] Ou SI, Jänne PA, Leal TA, et al. First-in-Human Phase I/IB Dose-Finding Study of Adagrasib (MRTX849) in Patients With Advanced KRASG12C Solid Tumors (KRISTAL-1)[J]. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 15;JCO2102752.
- [16] Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation[J]. *N Engl J Med*. 2022 Jul 14;387(2):120-131.
- [17] Weiss A, Lorthois E, Barys L, et al. Discovery, Preclinical Characterization, and Early Clinical Activity of JDQ443, a Structurally Novel, Potent, and Selective Covalent Oral Inhibitor of KRASG12C[J]. *Cancer Discov*. 2022 Jun 2;12(6):1500-1517.
- [18] Caiola E, Frapolli R, Tomanelli M, et al. Wee1 inhibitor MK1775 sensitizes KRAS mutated NSCLC cells to sorafenib[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):948.
- [19] Plangger A, Rath B, Stickler S, et al. Cytotoxicity of combinations of the pan-KRAS SOS1 inhibitor BAY-293 against pancreatic cancer cell lines[J]. *Discov Oncol*. 2022 Sep 1;13(1):84.
- [20] Jackson M, Ahmari N, Wu J, et al. Combined KRASG12C and SOS1 inhibition enhances and extends the anti-tumor response in KRASG12C-driven cancers by addressing intrinsic and acquired resistance[J]. *J Pharmacol Exp Ther*. 2023 May;385(2):106-116.
- [21] Hillig RC, Sautier B, Schroeder J, et al. Discovery of potent SOS1 inhibitors that block RAS activation via disruption of the RAS-SOS1 interaction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Feb 12;116(7):2551-2560.
- [22] Hamilton G, Stickler S, Rath B. Targeting of SOS1: from SOS1 Activators to Proteolysis Targeting Chimeras[J]. *Curr Pharm Des*. 2023 Apr 18.
- [23] Plangger A, Rath B, Stickler S, et al. Cytotoxicity of combinations of the pan-KRAS inhibitor BAY-293 against primary non-small lung cancer cells[J]. *Discov Oncol*. 2022 Sep 1;13(1):84.
- [24] Zhou B, Zang R, Zhang M, et al. Identifying novel tumor-related antigens and immune phenotypes for developing mRNA vaccines in lung adenocarcinoma[J]. *Int Immunopharmacol*. 2022 Aug;109:108816.
- [25] Gadgeel SM, Miao J, Riess JW, et al. Phase II study of docetaxel and trametinib in patients with KRAS mutation positive recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) (SWOG S1507, NCT-02642042)[J]. *Clin Cancer Res*. 2023 May 26;CCR-22-3947.
- [26] Jänne PA, Shaw AT, Pereira JR, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):38-47.
- [27] Jänne PA, van den Heuvel MM, Barlesi F, et al. Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*. 2017 May 9;317(18):1844-1853.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS