

KRAS 突变晚期非小细胞肺癌生物学特征、临床治疗及预后研究进展

胡嘉芮, 李占林

(河北北方学院附属第一医院, 河北 张家口 075061)

摘要: KRAS 突变是非小细胞肺癌(NSCLC)较为常见的基因突变, 中国人群中 KRAS G12C 突变比例最高, 其流行病学特征与西方人群存在差异。由于 KRAS 蛋白结构特殊、无明显结合位点, 一度被冠以“不可成药靶点”。KRAS 突变患者相比较于野生型患者生存期更短, 预后更差。近年来 KRAS G12C 小分子抑制剂在临床初步研究中取得了突破性进展, 为晚期 NSCLC KRAS 突变患者带来了生存希望, 大量特异性靶点抑制剂、联合治疗等研究也不断深入。全文就晚期 NSCLC KRAS 突变流行病学特征、生物学特征、临床相关治疗及疗效预测等研究进展作一综述。

关键词: 非小细胞肺癌; KRAS 突变; 生物学特征; 免疫检查点抑制剂

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2023)12-0940-08

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2023.12.A008

Progress on the Biological Characteristics, Clinical Treatment and Prognosis of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS Mutations

HU Jiarui, LI Zhanlin

(The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075061, China)

Abstract: KRAS mutation is a common gene mutation in non-small cell lung cancer (NSCLC), and KRAS G12C mutation is the most common in Chinese population, presenting a different epidemiological feature from Western population. Due to the unique structure and lack of obvious binding sites of KRAS protein, it was once labeled as an “undruggable target”. Patients with KRAS mutations have a shorter survival time and poorer prognosis compared to those with wild-type KRAS. In recent years, KRAS G12C small molecule inhibitors have made breakthrough progress in preliminary clinical research, bringing hope for late stage NSCLC patients with KRAS mutations. A large number of specific target inhibitors have been developed, and combined therapy and other clinical studies have been further deepened. This paper reviews the epidemiological and biological characteristics of KRAS mutations, progress in clinical treatment and efficacy prediction of late NSCLC patients with KRAS mutations.

Key words: non-small cell lung cancer; KRAS mutation; biological characteristics; immune checkpoint inhibitors

KRAS 基因全称 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rats arcomaviral oncogene homolog), 1984 年首次在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中被描述。由于 KRAS 蛋白的特殊结构, 过去 40 年始终未能开发出针对这一突变有

效的靶向治疗药物, 因此这类 NSCLC 患者一直被当作突变阴性进行治疗。此外, KRAS 突变 NSCLC 具有显著的异质性并对传统含铂化疗表现出抵抗性, 被认为是一个预后不良的生物标志物, 在化疗或免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗失败后, 临床治疗选择变得十分有限。直至近年来 Sotorasib 和 Adagrasib 两个 KRAS 抑制剂的获批才正式打破了 KRAS 靶点“不可成药”的困局。多

收稿日期: 2023-04-09; 修回日期: 2023-05-26

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目(2022423); 河北省财政厅指令性项目

通信作者: 李占林, E-mail: zjklzl@sohu.com

款特异性靶点抑制剂的开发和在临床研究阶段的早期成功,使得 *KRAS* 突变 NSCLC 领域成为当下研究的热点。本文就晚期 NSCLC *KRAS* 突变流行病学特征、生物学特征、临床相关治疗及疗效预测等研究进展综述如下。

1 *KRAS* 突变 NSCLC 的流行病学特征

KRAS 突变在 NSCLC 中较为常见,其在中国肺癌人群中的发生率约为 10%,而在西方国家,这一占比升至约 30%^[1]。来自我国肺癌大数据精准治疗协作组项目数据显示,中国人群中 *KRAS* 突变率为 11.4%~12.1%,其中 *KRAS* G12C 突变率占比最高,约为 29.6%~40.0%,其次为 *KRAS* G12D(17%~18.1%)、*KRAS* G12V(17.5%~18.0%)及 *KRAS* G12A(8.2%~10.0%)。基因共突变方面,*TP53* 发生比例最高(33.6%~36.0%)^[2]。中国 *KRAS* 突变 NSCLC 流行病学特征与西方人群存在差异,与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)突变不同, *KRAS* 突变在西方人群较亚洲人群更常见,而且与吸烟呈正相关。白人女性比男性更容易携带 *KRAS* G12C 突变,而在亚洲人群中,这一趋势逆转,男性发生 *KRAS* G12C 突变比例更高^[3]。已知与吸烟相关的 *KRAS* 突变(G12C, G12V)是转位突变(G > T 和 G > C),而 *KRAS* 转换突变(G > A)在无任何吸烟史的肺癌患者中更为常见^[4]。2022 年世界肺癌大会(World Conference on Lung Cancer, WCLC)上公布的意大利网络平台数据显示 *KRAS* G12D 突变的 NSCLC 患者接触烟草更少,PD-L1 肿瘤细胞阳性比例评分(tumor proportion score, TPS)表达更低,肺转移比例更高^[5], *KRAS* G12C 突变患者更易发生骨转移, *KRAS* G12V 突变则更易发生胸膜转移和心包转移^[6],可见不同亚型的 *KRAS* 突变患者转移部位有所差异。

2 *KRAS* 突变 NSCLC 的生物学特征

KRAS 基因编码的蛋白是一种小的三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)酶,属于 RAS 超蛋白家族,通过在失活状态与激活状态间的精细转换调控下游信号通路,发挥着二元开关作用^[7],保持正常的生物功能。*KRAS* 的“开关”作用受两类因子调节,一

类是鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factors, GEFs),能催化 *KRAS* 与 GTP 结合,促进 *KRAS* 激活,另一类是 GTP 酶激活蛋白(GTPase-activating proteins, GAPs),能促进与 *KRAS* 结合的 GTP 水解为二磷酸鸟苷(guanosine diphosphate, GDP),从而抑制 *KRAS* 激活。当受到细胞外信号因子刺激后,下游一系列信号通路可能被激活,如 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路、PI3K-AKT-mTOR 信号通路、TIAM1-RAC1 信号通路^[8],进而影响细胞增殖、分化和抗凋亡。不同 *KRAS* 突变亚型影响下游信号通路也各有侧重,携带 *KRAS* G12C 或 G12V 突变的肺癌细胞系表现出增加的 RAS 相关蛋白 A/B 信号传导,但 PI3K/AKT 信号传导减少^[9], *KRAS* G12D 突变常活化 PI3K 和 MEK 信号通路, *KRAS* G12C 突变则比 G12D 具有更高的 ERK1/2 磷酸化水平^[10]。*KRAS* 蛋白本身存在一定特殊性,蛋白体积小且表面过度光滑,仅存在一个 GTP 结合位点,而 GTP 与 *KRAS* 的结合力又极强,可达到极微量水平,使得直接靶向 GTP 结合口袋的小分子抑制剂更难以与其竞争^[11],故 *KRAS* 突变一度被冠以“不可成药靶点”。

KRAS 突变 NSCLC 常伴随 *TP53*、*STK11*、*KEAP1* 和 *CDKN2A/B* 等其他基因共突变,这些共突变基因可能参与多种生物过程,包括信号转导、细胞周期调控、DNA 修复和表观遗传调控,不仅影响着肿瘤发生、进展和药物抵抗性,也促进了 NSCLC 的分子和临床异质性,如 *KRAS/TP53* 双突变 NSCLC 常表现为 PD-L1 高表达、高肿瘤负荷以及高密度 CD8⁺ T 细胞浸润,而 *KRAS/STK11/KEAP1* 共突变 NSCLC 通常表现为 PD-L1 低表达、低密度 CD8⁺ T 细胞浸润^[12]。总之, *KRAS* 突变在 NSCLC 细胞生理中占据关键地位,其开关机制对细胞增殖、分化有重要影响,各 *KRAS* 突变亚型对 NSCLC 下游信号通路的效应存在差异,这与 *KRAS* 蛋白的特性共同增加了 NSCLC 的治疗难度和复杂性。*KRAS* 突变 NSCLC 为异质性疾病,其治疗需根据不同的分子特征进行分型,并进一步归纳其生物学行为以作出临床决策。

3 *KRAS* 突变 NSCLC 的预后及疗效预测

KRAS 突变相比较于野生型患者生存期更短^[13],

对于传统含铂双药化疗, *KRAS* 突变无论是对总生存(overall survival, OS)、无进展生存期(progression-free survival, PFS), 还是疾病控制率(disease control rate, DCR)均有负面影响, 而且这类患者更易发生肝转移和脑转移^[14], 因此 *KRAS* 突变本身即是一个预后不良的生物标志物。此外, *KRAS* 突变不同亚型及共突变影响治疗应答, 体外研究表明 *KRAS* G12C 突变对顺铂的反应性降低, 对紫杉醇和培美曲塞的敏感性增加, G12D 突变体则对紫杉醇化疗耐药, G12V 突变体对顺铂具有较强的敏感性, 但对培美曲塞耐药^[15]。也有研究表明 *KRAS* G12C 突变对化疗药物及免疫治疗敏感性较高, *KRAS* G12D 和 G12V 突变则表现出相对的不敏感性^[16-17], 这可能与不同突变亚型对细胞信号通路的具体影响有关。根据共突变差异有研究将 *KRAS* 定义为三个亚群: *STK11/LKB1* (KL 型)、*TP53* (KP 型) 和 *CDKN2A/B* 失活 (KC 型), *KEAP1/NFIE2L2* 也是关键的共突变, 被包含在 KL 亚组中, KL 型接受 PD-1 抑制剂单药治疗客观缓解率(overall response rate, ORR)仅为 7%, KP 型 ORR 则超过 35%, 考虑 KP 型 NSCLC 表达高水平的细胞毒性 CD-8 Th1 及肿瘤浸润淋巴细胞^[18], KL 型 NSCLC 肿瘤浸润淋巴细胞含量及 PD-L1 表达水平均较低, 而且 *KEAP1/NFIE2L2* 共突变患者的生存期明显缩短, 对化疗及免疫治疗反应均较差^[19-20]。另有研究^[21]提示 *KRAS/KEAP1* 共突变患者, PD-L1 表达水平较低, 而 *KRAS* 野生型患者 *KEAP1* 突变与否不影响 PD-L1 表达, 无论是 *KRAS* 突变或野生型, 若存在 *STK11* 突变, PD-L1 表达水平均较低, 即使有部分 *KRAS/STK11* 共突变患者呈现 PD-L1 阳性或高表达, 免疫疗效都更差。张绪超团队对 34 例接受 ICI 的晚期 *KRAS* 突变 NSCLC 患者检测了 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 (Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase, SHP2) 表达并应用多重免疫荧光 mIFC 检测平台分析肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME), 研究发现 ICI 在 SHP2 高表达患者中获益更大, 高水平的 SHP2 与更好的 PFS 和 OS 呈正相关, 可能是由 SHP2 介导的免疫微环境改变所致, 提示 SHP2 高表达可预测晚期 *KRAS* 突变 NSCLC 的 ICI 疗效及生存预后^[22]。*KRAS* 突变 NSCLC 存在明显的生物学异质性, 基于 *KRAS* 突变亚型和共突变状态的分层治

疗策略以及相关生物标志物的探索有望改善 NSCLC 患者的疗效和预后, 优化个体化治疗策略。

4 *KRAS* 突变 NSCLC 的化疗/抗血管生成/免疫治疗

对于晚期 NSCLC 一般遵循“有靶打靶”的精准治疗原则, 但由于 *KRAS* 突变 NSCLC 相关靶向药物临床试验数据有限或国内药物可及性差等因素, 现行 CSCO 指南对于 *KRAS* 突变晚期一线及非 G12C 突变患者仍以无驱动基因 NSCLC 的 I/II 级治疗方案为首选推荐。目前贝伐珠单抗联合化疗对于 *KRAS* 突变 NSCLC 获益结果并不一致, 一项回顾性研究分析了 501 例初治肺癌患者, 比较含铂化疗联合贝伐珠单抗与单纯化疗的疗效, 其中联合治疗组和单纯化疗组 *KRAS* 突变患者分别为 95 例和 75 例, 研究结果提示贝伐珠单抗联合治疗组无论 *KRAS* 突变状态如何, 均能带来生存益处^[23]。另有研究显示, 晚期 *KRAS* 突变 NSCLC 一线采用紫杉醇含铂化疗效果最佳, 总有效率达 50%, 联合贝伐珠单抗提升至 62%^[24]。但也有回顾性研究提示化疗联合贝伐珠单抗较单纯化疗无明显获益, 两组中位 PFS 分别为 5.8 个月和 5.3 个月 ($P=0.21$), ICI 联合化疗对比单纯化疗患者中位 PFS 更长, 分别为 13.9 个月和 5.2 个月 ($P=0.049$)^[2]。一项对 551 例至少含一个驱动基因突变的晚期 NSCLC 患者进行的回顾性研究中, 所有患者均接受 ICI 单药治疗, 结果表明 *KRAS* 突变患者在免疫相关治疗的 ORR 达 26%, 高于其他类型驱动基因突变的人群^[25], 提示 *KRAS* 突变可能是免疫治疗优势人群。KEYNOTE-042 研究中一线帕博利珠单抗对比化疗显著延长了 *KRAS* 突变 NSCLC 的 PFS (HR=0.51, 12 个月 vs 6 个月)。CheckMate-057 研究^[26]及 OAK 研究^[27]也提示 *KRAS* 突变 NSCLC 患者应用 ICI 具有生存获益。有研究对一线或二线 ICI 治疗晚期 *KRAS* 突变 NSCLC 进行了荟萃分析, 结果发现无论是否联合化疗, ICI 均可延长患者的 OS 和 PFS, 与野生型 NSCLC 患者相比, *KRAS* 突变患者接受 ICI 治疗显示出更明显的疗效获益^[28]。对 Impower150 III 期研究的回顾性探索分析提示, *KRAS* 突变尤其是合并 *STK11* 和/或 *KEAP1* 共突变等不良预后因素的 NSCLC 患者, ICI

联合化疗联合贝伐珠单抗可能是更优选择^[29]。*KRAS* 突变 NSCLC 治疗策略亟需更多临床试验数据提供指导,贝伐珠单抗联合化疗的获益目前存在分歧,有待更多的随机对照研究确定其在 *KRAS* 突变 NSCLC 治疗中的真正适用性。另外,*KRAS* 突变患者可能是免疫治疗的优势人群,ICIs、化疗、抗血管生成药物的联合治疗策略可能为患者带来更大的生存获益。

5 *KRAS* 突变 NSCLC 特异性靶点抑制剂

5.1 靶向 *KRAS* G12C 抑制剂

5.1.1 Sotorasib

Sotorasib (AMG-510) 是一种新型小分子抑制剂,它可通过对 *KRAS* 蛋白的 12 号半胱氨酸 (G12C) 进行不可逆的结合,将其锁定在失活状态。2021 年 5 月 28 日,美国食品药品监督管理局批准 Sotorasib 用于治疗至少经过 1 种系统治疗的 *KRAS* G12C 突变局部晚期或转移性 NSCLC。Sotorasib 成为 *KRAS* 突变的首个获批药物,主要是基于 Code-Break 100 II 期临床试验^[30]数据 (NCT03600883),研究观察了 124 例既往接受过化疗和/或 ICIs 出现疾病进展的晚期 *KRAS* G12C 突变的 NSCLC 患者, Sotorasib ORR 为 37.1%,中位 PFS 达 6.8 个月,中位 OS 达 12.5 个月,且没有新的安全风险。CodeBreak 200 研究是首个针对 *KRAS* G12C 突变的头对头 III 期临床试验,纳入 345 例既往经含铂化疗和 ICIs 治疗进展的 NSCLC 患者,1:1 随机接受 Sotorasib 口服 (960 mg/d) 或多西他赛 (75 mg/m², 每 3 周) 静脉化疗,结果提示 Sotorasib 较西他赛的 1 年 PFS 率和 ORR 结果翻倍,且 3 级以上治疗相关不良事件 (treatment related adverse events, TRAE) 发生率低于多西他赛^[31]。一线免疫联合化疗疾病进展后的 NSCLC 患者体力状况和器官功能常出现减退,只有部分患者能够耐受二线化疗, Sotorasib 口服便捷,具有显著的抗肿瘤活性和可靠的安全性,为晚期 *KRAS* G12C 突变 NSCLC 患者带来了全新的治疗选择。

5.1.2 Adagrasib

Adagrasib (MRTX849) 是一种针对 *KRAS* G12C 突变的小分子抑制剂,可抑制该突变体蛋白的活性,

从而阻止 NSCLC 生长。2022 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 会议公布了 KRYSTAL-1 试验队列 A 结果^[32],评估了 Adagrasib 用于局部晚期或转移性 *KRAS* G12C 突变 NSCLC 患者的疗效和安全性, ORR 为 42.9%, 中位 PFS 达 6.5 个月,中位 OS 达 12.6 个月,颅内 ORR 为 33.3%,颅内病灶中位 PFS 可达 5.4 个月。Adagrasib 在脑转移患者中具有较好的抑制活性,也是首个在 *KRAS* G12C 突变经治和未经治中枢神经系统转移的 NSCLC 患者中证明临床活性的 *KRAS* 抑制剂。Adagrasib 常见的不良反应为腹泻、恶心、疲劳、呕吐、贫血等。Adagrasib 较 Sotorasib 的疗效优势并不明显,但毒性却显著增加, II 期 KRYSTAL-1 研究显示 3 级 TRAE 达 43%。

5.1.3 Garsorasib

Garsorasib (D-1553) 是一种大分子化合物,属于可逆性的 *KRAS* 突变抑制剂,它能够结合并抑制 *KRAS* G12C 突变蛋白活性,在细胞外容易被代谢降解,因此具有较好的安全性。有研究对 Garsorasib 的安全性、药代动力学和疗效进行了评估,在 79 例接受治疗的患者中,3 级以上 TRAE 发生率为 38.0%,大多数是可控的,患者整体耐受性良好,在可评估疗效分析的 74 例患者中, ORR 和 DCR 分别为 40.5% 和 91.9%,中位 PFS 为 8.2 个月,中位缓解持续时间 (duration of overall response, DOR) 为 7.1 个月,在可评估 II 期推荐剂量 (recommended phase II dose, RP2D) 反应的 62 例患者中, ORR 为 38.7%, DCR 为 90.3%,中位 PFS 和 DOR 分别为 7.6 个月和 6.9 个月,在脑转移患者中, ORR 和 DCR 分别为 17.0% 和 100.0%^[33]。

5.1.4 JDQ443

JDQ443 是一种有选择性和口服生物活性的新型 *KRAS* G12C 共价抑制剂,使 *KRAS* G12C 停滞在失活状态,抑制了肿瘤中该通路的过度活化。JDQ443 能有效抑制 *KRAS* G12C 驱动的信号传导,并在 *KRAS* G12C 突变细胞系中表现出选择性抗增殖活性,对 *KRAS* 野生型细胞几乎没有作用^[34]。KontRAsT-01^[35] 试验剂量递增阶段,研究人员确定 RP2D 为每日 2 次, 200 mg JDQ443,在 NSCLC 患者亚组中, ORR 达到 45%, 35% 的患者疗效评估呈现部分缓解,接受 RP2D 患者的 ORR 达 57%。在 RP2D

队列中最常见的全等级TRAE是呕吐(27.3%)、水肿(27.3%)和疲劳(18.2%),没有3级TRAE。Kon-tiRAS-02(NCT05132075)临床注册研究旨在比较JDQ443与多西他赛依次治疗或联合治疗在既往接受过含铂化疗和ICIs治疗的KRAS G12C突变型NSCLC患者的疗效,研究结果值得期待。

目前全球在研KRAS G12C药物众多,除上述特异性靶点抑制剂,还有诸如JAB-21822、IBI351、RG6630、LY3537982、ARS-3248等。JAB-21822是一款强效、不可逆的KRAS G12C变构抑制剂,通过共价结合于KRAS G12C的12位突变的半胱氨酸残基上,使KRAS G12C锁定在非活化状态,从而阻断KRAS依赖的信号转导,抑制肿瘤细胞增殖。2022 ASCO大会披露的JAB-21822 I期临床数据显示KRAS G12C突变的NSCLC患者应用JAB-21822具有良好的耐受性,且疗效显著,目前临床试验仍在进行中,并维持开放入组。IBI351也是一种高效口服新分子实体化合物,通过共价不可逆修饰KRAS G12C蛋白突变体半胱氨酸残基,有效抑制该蛋白介导的GTP/GDP交换从而下调KRAS蛋白活化水平,IBI351的I期剂量递增研究也展现了对NSCLC患者的良好疗效和安全性。目前多数研究处于I/II期,相信不久的将来KRAS G12C突变NSCLC治疗会迎来更大突破。

5.2 靶向KRAS非G12C抑制剂

5.2.1 MRTX1133

MRTX1133是一种可逆的选择性、非共价、高亲和力和KRAS G12D抑制剂,临床前研究显示其具备在活性和非活性状态下与KRAS G12D蛋白结合的能力,并选择性地抑制KRAS G12D突变体,但不抑制KRAS野生型肿瘤细胞,通过KRAS G12D的多细胞模型实验,具有低摩尔效能,预测的半衰期为50 h,对突变的KRAS G12D的选择性是野生型的1 000倍,体现出半衰期长、高效、高选择性的特点。在KRAS G12D突变细胞系衍生和患者衍生的移植瘤模型中,MRTX1133对KRAS介导的信号转导表现出剂量依赖性抑制,导致显著的肿瘤消退($\geq 30\%$)^[36]。MRTX1133为研究致癌KRAS G12D突变在不同癌症类型中的发病机制和进展提供了新的机会和视角。

5.2.2 VS-6766

VS-6766是一款能够同时抑制RAF和MEK活

性的小分子抑制剂,I期研究发表于柳叶刀杂志^[37],提示10例晚期NSCLC患者中有3例起效,这3例患者疗效均超6个月,2例为KRAS G12V突变,1例为KRAS G12A突变。安全性方面最常见3~4级不良事件为皮疹、肌酸磷酸激酶升高、低白蛋白血症和疲劳,没有与治疗相关的死亡,研究人员认为在携带RAS-RAF-MEK通路突变的多种癌症中,RAF/MEK抑制剂VS-6766的高度间歇性方案具有抗肿瘤活性,安全可耐受。2020年公布了VS-6766和FAK抑制剂Defactinib联用治疗KRAS突变的实体瘤患者的I期临床试验结果,该研究纳入的10例KRAS突变的NSCLC患者,其中7例出现肿瘤缩小,1例G12V突变患者肿瘤缩小超过30%,7例KRAS G12V突变NSCLC,VS-6766单药治疗4例,VS-6766联合Defactinib治疗2例,总有效率达57%,常见不良反应为天冬氨酸转氨酶升高、高胆红素血症和恶心,但所有不良反应均可逆^[38]。

此外,靶向KRAS锚定蛋白法尼基转移酶抑制剂,如Tipifarnib和Lonafarnib,临床前研究中显示出活性,但在临床环境中未表现出优势。同样,针对KRAS下游途径的索拉非尼、司美替尼相关研究也未达到主要疗效终点。特异性非7激酶同源物1(son of sevenless homolog 1,SOS1)抑制剂BI 1701963,由于致死性结局的间质性肺疾病发生率高、亚洲患者的平均暴露量较高、疗效有限等原因,国内已于2022年4月5日终止了相关试验。

6 KRAS突变NSCLC的靶点抑制剂联合治疗

既往研究发现KRAS突变能上调PD-L1表达,KRAS突变型肿瘤比野生型肿瘤具有更多的T细胞浸润^[39]。KRAS信号通路激活,可促进人类肺泡细胞中白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor,GM-CSF)、趋化因子CXC配体1(CXC-chemokine ligand 1,CXCL1)等细胞因子的分泌,进而影响不同免疫细胞的招募和极化,KRAS G12C抑制剂可诱导TME重构,如增强抗原提呈细胞的摄取能力,提高T细胞对肿瘤的杀伤作用,增强内源性和外源性干扰素的响应性等,提示KRAS

G12C 抑制剂和 ICIs 联合具有协同增效的作用^[40]。动物实验表明^[41],在 10 只携带 *KRAS* G12C 突变肿瘤的小鼠中,单独使用 AMG510 仅一只小鼠的肿瘤完全消退,单独使用 PD-1 抑制剂疗效也与此类似,但 AMG510 与 PD-1 抑制剂联合应用时 10 只小鼠中有 9 只携带的肿瘤完全消退且未出现复发。另有研究^[42]报道了在人类肿瘤异种移植模型中, MRTX849 增加了主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,MHC) I 类蛋白的表达,并降低了免疫抑制因子的核糖核酸和/或血浆蛋白水平,在 *KRAS* G12C 突变的 CT26 同基因小鼠模型中, MRTX849 减少了肿瘤内髓源性抑制细胞,并增加了 M1 极化巨噬细胞、树突状细胞、CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞,在具有免疫能力的小鼠中,抗 PD-1 或 MRTX849 单药治疗后肿瘤进展,然而联合治疗却显示出持久、有效的反应。2022 年 WCLC 上公布了 Sotorasib I / II 期 CodeBreak 100 和 CodeBreak 101 试验,在纳入的 58 例 NSCLC 患者中 ORR 为 29%,DOR 为 17.9 个月,OS 为 15.7 个月,与 Sotorasib 单药的 ORR 为 37.1%、OS 为 12.5 个月相比,Sotorasib 与 ICIs 联合的疗效远未达到预期,安全性方面联合治疗 3~4 级严重肝毒性反应的发生率明显高于 Sotorasib 单药治疗,提示 ICIs 和 Sotorasib 联合治疗前景不容乐观^[43]。尽管 *KRAS* G12C 抑制剂与 ICIs 联合在理论机制和免疫原性肿瘤模型中显示出协同效益,但其临床试验成果尚待确认。有学者认为,*KRAS* 抑制剂与上游 SHP2 抑制剂或 RAS 信号通路下游抑制剂的“垂直”组合可能更具潜力,RMC-4630 是一种强效、选择性的口服 SHP2 抑制剂,Sotorasib 与 RMC-4630 联合能影响 RTK 对 RAS 的信号传导,既能发挥 *KRAS* 抑制剂的抗肿瘤效果,也能通过抑制 SHP2 消除残余或上游 RTK 旁路激活,从而增强抗肿瘤效果。2022 WCLC 上报道了 AMG-510 联合 RMC-4630 治疗 *KRAS* G12C 突变的实体瘤患者,在纳入的 11 例 NSCLC 患者中 DCR 达到 100%^[44],安全可耐受,目前剂量爬坡仍在进行以确定药物联合的最佳剂量。

7 总结与展望

KRAS 基因,作为肿瘤生物学的核心对象,其在 NSCLC 中的突变已成为科研领域的焦点。

KRAS 蛋白的独特结构特性和缺乏明显的药物结合位点曾使其成为药物开发的难题。随着精准医疗的进步,*KRAS* G12C 小分子抑制剂在临床研究中取得了突破性进展,为 *KRAS* 突变实体瘤,尤其是 NSCLC 患者的治疗带来了新的希望。然而,随着治疗策略的多样化,临床医生面临的治疗选择也变得更加复杂。在未来的研究中,我们需要深入解析 *KRAS* 突变在 NSCLC 中的异质性,特别是不同亚型及共突变的生物学特性和临床表现,以期揭示其在疾病进展和治疗反应中的具体作用,同时探索和验证具有更高价值的生物标志物,以增强对 *KRAS* 抑制剂治疗反应的预测精度,为临床制定个性化的治疗策略提供科学依据。此外,特异性靶点抑制剂的单独应用与联合应用的优劣比较,合并脑转移患者如何优化治疗方案等也是亟待解决的临床困惑。期待后续研究解答这些挑战性问题,为 *KRAS* 突变 NSCLC 患者提供更加合理、规范和个性化的治疗方案。

参考文献:

- [1] Dearden S,Stevens J,Wu YL,et al. Mutation incidence and coincidence in non-small cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap)[J]. *Ann Oncol*, 2013,24(9):2371-2376.
- [2] Chen HX,Huang DZ,Lin G,et al. The prevalence and real-world therapeutic analysis of Chinese patients with *KRAS*-mutant non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Med*, 2022,11(19):3581-3592.
- [3] Nassar AH,Adib E,Kwiatkowski DJ. Distribution of *KRAS* G12C somatic mutations across race,sex,and cancer type[J]. *N Engl J Med*,2021,384(2):185-187.
- [4] Riely GJ,Kris MG,Rosenbaum D,et al. Frequency and distinctive spectrum of *KRAS* mutations in never smokers with lung adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*,2008,14: 5731-5734.
- [5] Bungaro M,Carbo E,Jacobs F,et al. Real-world data from *KRAS*-mutant advanced NSCLC: the ATLAS multicenter cohort study [C]// *Proceedings of World Conference on Lung Cancer*. Vienna: World Conference on Lung Cancer, 2022; abstr EP08. 02-101.
- [6] Renaud S,Seitlinger J,Falcoz PE,et al. Specific *KRAS* amino acid substitutions and EGFR mutations predict site-specific recurrence and metastasis following non-small-cell

- lung cancer surgery[J]. *Br J Cancer*,2016,115(3):346–353.
- [7] Simanshu DK,Nissley DV,McCormick F. RAS proteins and their regulators in human disease [J]. *Cell*,2017,170(1):17–33.
- [8] Khan I,Rhett JM,O'Bryan JP. Therapeutic targeting of RAS: new hope for drugging the “undruggable”[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*,2020,1867(2):118570.
- [9] Ihle NT,Byers LA,Kim ES,et al. Effect of KRAS oncogene substitutions on protein behavior:implications for signaling and clinical outcome [J]. *J Natl Cancer Inst*,2012,104(3):228–239.
- [10] Li S,Liu S,Deng J,et al. Assessing therapeutic efficacy of MEK inhibition in a KRAS(G12C)-driven mouse model of lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*,2018,24(19):4854–4864.
- [11] Jay BF,John PF,Brian RB,et al. Identification of the clinical development candidate MRTX849,a covalent KRASG12C inhibitor for the treatment of cancer[J]. *J Med Chem*,2020,63(13): 6679–6693.
- [12] Passiglia F,Malapelle U,Re MD,et al. KRAS inhibition in non-small cell lung cancer: past failures,new findings and upcoming challenges[J]. *Eur J Cancer*,2020,137:57–68.
- [13] Goulding RE,Chenoweth M,Carter GC,et al. KRAS mutation as a prognostic factor and predictive factor in advanced/metastatic non-small cell lung cancer: a systematic literature review and meta-analysis[J]. *Cancer Treat Res*,2020,24:100200.
- [14] 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*,2015,6(32):34014–34022.
- [15] Garassino MC,Marabese M,Rusconi P,et al. Different types of K-Ras mutations could affect drug sensitivity and tumour behaviour in non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*,2011,22(1):235–237.
- [16] Janne PA,van den Heuvel MM,Barlesi F,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*,2013,14(1):38–47.
- [17] Skoulidis F,Byers LA,Diao L,et al. Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS-mutant lung adenocarcinoma with distinct biology,immune profiles, and therapeutic vulnerabilities [J]. *Cancer Discov*,2015,5(8):860–877.
- [18] Skoulidis F,Goldberg ME,Greenawalt D M,et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Discov*,2018,8(7):822–835.
- [19] Skoulidis F,Goldberg ME,Greenawalt DM,et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Discov*,2018,8(7):822–835.
- [20] Marinelli D,Mazzotta M,Scalera S,et al. KEAP1-driven co-mutations in lung adenocarcinoma unresponsive to immunotherapy despite high tumor mutational burden [J]. *Ann Oncol*,2020,31(12):1746–1754.
- [21] Ricciuti B,Arbour KC,Lin JJ,et al. Diminished efficacy of PD-(L)1 inhibition in STK11- and KEAP1-mutant lung adenocarcinoma is impacted by KRAS mutation status[J]. *J Thorac Oncol*,2022,17(3):399–410.
- [22] Feng HB,Chen Y,Xie Z,et al. High SHP2 expression determines the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced KRAS mutant non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*,2021,12(19):2564–2573.
- [23] Ghimessy AK,Gellert A,Schlegel E,et al. KRAS mutations predict response and outcome in advanced lung adenocarcinoma patients receiving first-line bevacizumab and platinum-based chemotherapy[J]. *Cancers*,2019,11(10):1514.
- [24] Mellema WW,Masen-Poos L,Smit EF,et al. Comparison of clinical outcome after first-line platinum-based chemotherapy in different types of KRAS mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*,2015,90(2):249–254.
- [25] Mazieres J,Drilon A,Lusque A,et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNO-TARGET registry[J]. *Ann Oncol*,2019,30(8):1321–1328.
- [26] Borghaei H,Paz-Ares L,Horn L,et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*,2015,373(17):1627–1639.
- [27] Rittmeyer A,Barlesi F,Waterkamp D,et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3,open-label,multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*,2017,389(10066):255–265.
- [28] Landre T,Justeau G,Assié JB,et al. Anti-PD-(L)1 for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancers: a meta-analysis of randomized-controlled trials [J]. *Home Cancer Immunol*,2022,71:719–726.
- [29] West HJ,McClelland M,Cappuzzo F,et al. Clinical efficacy of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in KRAS-mutated non-small cell lung cancer with STK11,

- KEAP1 or TP53 mutations: subgroup results from the phase III IMpower150 trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2): e003027.
- [30] Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2371–2381.
- [31] Langen AJD, 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, 401(10378): 733–746.
- [32] Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRAS G12C mutation [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(2): 120–131.
- [33] Li ZM, Song ZB, Zhao YQ, et al. D-1553 (garsorasib), a potent and selective inhibitor of KRAS^{G12C} in patients with non-small cell lung cancer: phase I study results [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(7): 940–951.
- [34] Weiss A, Lorthiois E, Barys L, et al. Discovery, preclinical characterization, and early clinical activity of JDQ443, a structurally novel, potent, and selective covalent oral inhibitor of KRAS G12C [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(6): 1500–1517.
- [35] Tan DS, Shimizu T, Solomon B, et al. KonTRAsT-01: a phase I b/II, dose-escalation study of JDQ443 in patients (pts) with advanced, KRAS G12C-mutated solid tumors [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(12 Suppl): CT033.
- [36] Hallin J, Bowcut V, Calinisan A, et al. Anti-tumor efficacy of a potent and selective non-covalent KRASG12D inhibitor [J]. *Nat Med*, 2022, 28(10): 2171–2182.
- [37] Guo C, Chénard-Poirier M, Roda D, et al. Intermittent schedules of the oral RAF-MEK inhibitor CH5126766/VS-6766 in patients with RAS/RAF-mutant solid tumours and multiple myeloma: a single-centre, open-label, phase 1 dose-escalation and basket dose-expansion study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11): 1478–1488.
- [38] Verastem oncology receives breakthrough therapy designation for VS-6766 with defactinib in recurrent low-grade serous ovarian cancer [EB/OL]. (2021–05–24) [2023–03–30]. <https://www.businesswire.com/news/home/20210524005362/en/Verastem-Oncology-Receives-Breakthrough-Therapy-Designation-for-VS-6766-with-Defactinib-in-Recurrent-Low-Grade-Serous-Ovarian-Cancer>.
- [39] Liu CM, Zheng SF, Jin RS, et al. The superior efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in KRAS-mutant non-small cell lung cancer that correlates with an inflammatory phenotype and increased immunogenicity [J]. *Cancer Lett*, 2020, 470: 95–105.
- [40] Mugarza E, van Maldegem F, Boumelha J, et al. Therapeutic KRASG12C inhibition drives effective interferon-mediated antitumor immunity in immunogenic lung cancers [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(29): 8780.
- [41] Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS (G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity [J]. *Nature*, 2019, 575(7781): 217–223.
- [42] Briere DM, Li S, Calinisan A, et al. The KRASG12C inhibitor MRTX849 reconditions the tumor immune microenvironment and sensitizes tumors to checkpoint inhibitor therapy [J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(6): 975–985.
- [43] Li BT, Falchook GS, Durm GA, et al. CodeBreak 100/101: first report of safety/efficacy of sotorasib in combination with pembrolizumab or atezolizumab in advanced KRAS p.G12C NSCLC [C] // Proceedings of World Conference on Lung Cancer. Vienna: World Conference on Lung Cancer, 2022; abstr OA03.06.
- [44] Falchook G, Li BT, Marrone KA, et al. Sotorasib in combination with RMC-4630, a SHP2 Inhibitor, in KRAS p. G12C-mutated NSCLC and other solid tumors [C] // Proceedings of World Conference on Lung Cancer. Vienna: World Conference on Lung Cancer, 2022; abstr OA03.03.