

MAPK/ERK 信号通路在肺癌耐药中的研究进展

张登甜¹, 蒋树龙^{1,2}

(1. 济宁医学院, 山东 济宁 272067; 2. 济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272000)

摘要: 耐药性的出现是肺癌临床药物治疗失败的主要原因, 其机制与相关信号通路的异常活化密切相关。研究发现, MAPK/ERK 信号途径作为细胞增殖、分化、凋亡、黏附和迁移等胞内信号传导的重要通路之一, 其异常激活也是引发肺癌化疗、靶向、免疫等治疗药物产生耐药的关键所在, 并有望成为逆转肺癌耐药新的干预靶点。全文主要就 MAPK/ERK 信号通路在肺癌耐药形成过程中的相关作用机制进行综述, 以期临床探索逆转耐药治疗新策略提供参考。

关键词: 肺癌; MAPK/ERK 信号通路; 耐药

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)03-0233-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.03.B012

Mechanisms of Drug Resistance Mediated by MAPK/ERK Signaling Pathway in Lung Cancer

ZHANG Deng-tian¹, JIANG Shu-long^{1,2}

(1. Jining Medical University, Jining 272067, China;

2. Jining First People's Hospital, Jining 272000, China)

Abstract: The emergence of drug resistance is the main reason for the failure of clinical therapy of lung cancer, which is closely related to the abnormal activation of relevant signaling pathways. Studies have shown that MAPK/ERK signaling pathway is one of the most critical transduction pathways involved in cell proliferation, differentiation, apoptosis, adhesion and migration, and its abnormal activation is the key to induce drug resistance in chemotherapy, molecular targeted therapy and immunotherapy for lung cancer. Targeting this pathway is expected to become a new intervention strategy for reversing drug resistance of lung cancer. This article reviews the mechanisms of drug resistance development in lung cancer mediated by abnormal MAPK/ERK pathway, to provide reference for clinical research on reversing drug resistance.

Subject words: lung cancer; MAPK/ERK signaling pathway; drug resistance

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号传导途径是最经典的信号传导级联通路, 该通路通过高度保守的三级激酶级联传递信号, 包括 MAPK 激酶的激酶 (MAP kinase kinase, MKKK)、MAPK 激酶 (MAP kinase kinase, MKK) 和 MAPK, 这三种激酶被依次激活后, 作用于下游分子 ERK、c-Jun 等, 从而调节特定基因的表达^[1]。MAPK 属于丝-苏氨酸激酶大家族, 主要包括 3 个亚家族: ERK (extracellular signal-regulated protein kinase)、JNK/SAPK (c-Jun N-terminal or stress-activated

protein kinases)、p38MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase)^[2-4]。其中, ERK 与肺癌耐药发生关系最为密切。研究已证实, 在包括肺癌在内的多种肿瘤耐药细胞中存在 ERK 异常活化^[5-7]。一般情况下, ERK 位于胞浆内, 激活后移位至细胞核, 调节多种转录因子活性。目前已鉴定出 5 个 ERK 亚族, 包括 ERK1~5, 其中 ERK1/2 研究最为深入。在 ERK1/2 信号激活过程中, RAS 作为上游激活蛋白, 通过三级激酶级联传递信号依次激活 RAF/MEK/ERK, 构成经典的 RAS-RAF-MEK-ERK 信号传导通路^[1]。研究显示, 多种受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK)、G 蛋白耦联受体和部分细胞因子受体均可激活 ERK 通路, 并转移 ERK 进入细胞核, 使转录因子

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81873249, 82074360);

山东省自然科学基金项目 (ZR2019MH058)

通信作者: 蒋树龙, E-mail: jnsljiang@163.com

收稿日期: 2021-05-28; **修回日期:** 2021-08-07

发生磷酸化,发挥特定生物学效应,从而调节细胞功能^[3,8-10]。本文主要就近年来该通路在肺癌耐药发生发展过程中的相关机制进行综述,以期对肺癌的防治提供参考依据。

1 MAPK/ERK 信号通路与肺癌化疗耐药

以铂类药物为基础的双药联合治疗依然是晚期肺癌患者的一线化疗方案,随着用药周期的延长,不可避免地发生耐药^[11]。通常情况下,MAPK 通路中 RAF 被激活后,能够通过 C 端与 MEK 结合形成 cRAF-MEK1 复合物,并激活 MEK1,促进肿瘤细胞增殖,而顺铂可以破坏 cRAF-MEK1 复合物使 cRAF 与 MEK1 分离,从而抑制 MEK1 激活发挥抗肿瘤作用。研究发现,顺铂耐药发生与 MEK1 的重新激活有关,Jin 等^[12]使用蛋白激酶组 RNA 干扰技术,发现微管相关丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (microtubule associated serine/threonine kinase 1,MAST1) 是顺铂耐药的主要参与者。通过对顺铂耐药细胞系 A549、A2780、KB-3-1、PCI-15A 进行分析,发现 MAST1 均存在高表达,MAST1 作为一种替代途径可不依赖于 cRAF 重新激活 MEK1 促进肿瘤增殖,应用 MAST1 抑制剂 Lestaurtinib 干预后,可以恢复肿瘤细胞对顺铂的敏感性。由此可见,MAST1 介导的 MEK1 再激活促进了顺铂耐药性的形成。李祥鹏等^[13]的研究有类似发现,通过检测顺铂耐药肺癌 A549 细胞中胞质分裂调控蛋白 1 (protein regulating cytokinesis 1,PRC1)、ERK1/2 蛋白,发现过表达的 PRC1 可以提高 ERK1/2 的磷酸化水平,诱导顺铂耐药。在一项临床试验中(NCT01192165),MEK1/2 抑制剂曲美替尼联合多西他赛或培美曲塞治疗 KRAS 突变型非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)有效率分别达到了 24%和 17%,优于多西他赛或培美曲塞单独治疗,且患者耐受性良好,无明显不良反应事件发生。研究提示 MEK1/2 抑制剂曲美替尼联合化疗是治疗 KRAS 突变 NSCLC 一种新的优化治疗方案,有利于避免化疗耐药性的出现^[14]。

2 MAPK/ERK 信号通路与肺癌靶向治疗耐药

靶向药物的出现是癌症治疗史上的里程碑,极

大地延长了驱动基因阳性肿瘤患者的生存期,但如何克服耐药性的产生及后续治疗仍是当前靶向药物领域亟需解决的重大课题之一。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors,EGFR-TKIs) 靶向治疗是目前 EGFR 驱动基因阳性肺腺癌患者的首选方案,然而,大多数患者在接受治疗一年后出现获得性耐药。

2.1 RAS 与肺癌靶向耐药

RAS 基因突变是肺癌中常见的致癌突变之一^[15-16],作为 RAS 家族重要亚型的 KRAS 突变最为常见,在肺腺癌中突变概率为 26.3%^[17]。KRAS 突变位点主要发生在第 12 位和第 13 位密码子,由于 C 比 D 突变更频繁,所以第 12 位密码子的 G12C 突变频率更高^[18]。KRAS G12C 突变可导致 MAPK/ERK 信号通路永久活化,引起肿瘤细胞不可控的生长,并诱发耐药产生^[19]。长期以来,针对 KRAS 突变的靶向药物研发一直不理想,但最近 KRAS G12C 突变抑制剂 Sotorasib (AMG 510)的出现有望改变这一局面。临床试验显示,包括 59 例 NSCLC 患者在内的 129 例肿瘤患者,在口服 AMG 510 后,19 例患者(32.2%)达到了临床缓解(CR 或 PR),52 例患者(88.1%)控制(SD),3~4 级不良反应发生率为 11.6%。该研究证实了 AMG 510 在 KRAS G12C 突变实体瘤患者中具有较强的抗肿瘤活性^[20],这对由于 KRAS 突变诱发的耐药治疗带来了新的曙光。

神经纤维素 1(neurofibromin 1,NF1) 是 RAS 重要的负调控因子,通过对 Ras-GTPase 激活蛋白(Ras-GTPase activating proteins,Ras-GAPs) 的活化发挥作用。通常情况下,RAS 与 GDP 结合转化为失活状态,在鸟苷酸交换因子(guanine-nucleotide exchange factor,GEF) 的作用下,GTP 可取代 GDP 活化 RAS,而在 Ras-GAPs 作用下则可水解 GTP 为 GDP,使活化的 Ras 蛋白转化为失活状态,终止信号转导^[21]。当 NF1 基因发生突变、缺失或启动子甲基化等原因导致其功能失活后,Ras 蛋白及其下游的 RAF/MEK/ERK 信号通路将处于持续活化状态,导致细胞增殖与分化调控异常,促进肿瘤的发生^[22]。研究表明,NF1 基因突变也是肿瘤形成耐药的重要机制之一。Bruin 等^[23]通过对人肺癌细胞系的全基因组 siRNA 筛选和对小鼠 EGFR 突变型肺腺癌的分析,发现厄洛替尼(Erlotinib)耐药与 NF1 基因编码的神经纤维

蛋白表达降低有关。当神经纤维蛋白表达水平减少时,厄洛替尼抑制 RAS-ERK 信号作用减弱,加用 MEK 抑制剂则可恢复厄洛替尼敏感性。研究证实 NF1 下调与肺腺癌 EGFR-TKIs 的原发性耐药和获得性耐药密切相关。Chen 等^[24]的研究也取得了类似结果,并发现 miR-641 可以靶向抑制 NF1 激活 ERK 信号通路,而应用 miR-641 抑制剂可以逆转厄洛替尼耐药。以上研究在一定程度上表明,NF1 是未来肺癌 EGFR-TKIs 耐药研究值得期待的干预靶点之一^[25]。

2.2 RAF 与肺癌靶向耐药

RAF 是 MAPK/ERK 通路中重要的信号分子,主要负责将 RAS 信号传递到下游 MEK 发挥作用,其中 BRAF 在 RAF 家族成员中的研究最为深入。NSCLC 中 BRAF 突变的发生率为 1%~4%^[26],BRAFV600E 是最为常见的突变类型,也是诱发奥西替尼(Osimertinib)耐药的潜在机制。研究发现,经奥西替尼治疗进展肺癌患者可检测到获得性 BRAFV600E 突变,联合应用 BRAF 抑制剂可重新恢复奥西替尼治疗敏感性^[27]。除此之外,BRAF 基因融合突变也是 EGFR-TKIs 治疗耐药机制之一。BRAF 通过 3'末端激酶结构域与不同基因产物的 N 端结合在一起,从而导致与 RAS 结合的抑制结构域缺失,诱导 RAS 非依赖性的 BRAF 二聚化,继而持续磷酸化下游通路蛋白。Vojnic 等^[28]在 374 例 EGFR-TKIs 耐药患者中鉴定出 4 例 BRAF 融合患者(3 例 AGK-BRAF,1 例 PJA2-BRAF),并通过构建 AGK-BRAF 融合基因肺癌 H1975、HCC827、PC9 细胞系,发现所有表达融合基因的细胞 MEK1/2 和 ERK1/2 磷酸化明显增强,提示 BRAF 融合是下游蛋白发生磷酸化的关键。应用奥西替尼分别处理耐药组和敏感组细胞,结果显示 AGK-BRAF 融合基因肺癌细胞 IC₅₀ 值是敏感组的 1 000 倍;而敲除 BRAF 激酶结构域则可以使 EGFR-TKIs 耐药 HCC827 或 H1975 对奥西替尼重新敏感。由此可见,BRAF 抑制剂的联合使用是逆转部分肺癌 EGFR-TKIs 治疗耐药的潜在方案,但需要进行大样本的临床试验进一步验证。

2.3 ERK 与肺癌靶向耐药

第一代 EGFR-TKIs 吉非替尼(Gefitinib)通过与 EGFR-TK 区域的可逆性结合,竞争性抑制激酶结构域与 ATP 的结合,阻断下游信号通路,抑制肿瘤细胞生长^[29]。研究发现吉非替尼耐药(gefitinib resistance,GR)肺癌细胞中存在 ERK1/2 的过度激活。

PC-9/GR 细胞中 ERK1/2 磷酸化水平明显上调,增强胆固醇调节元件结合蛋白 1(sterol regulatory element binding protein 1,SREBP1)转录活性,并增加 ATP 对 EGFR 激酶区活性位点的亲和力,应用中药制剂参芪扶正注射液可抑制 ERK1/2 活性,恢复吉非替尼敏感性^[30]。第三代 EGFR-TKIs 奥希替尼通过不饱和丙烯酰链形成共价键,靶向 ATP 结合位点的 C797 残基,从而不可逆地结合 EGFR 激酶的催化活性中心,抑制其磷酸化和下游信号底物 AKT 和 ERK 的磷酸化^[31]。与第一代和第二代 EGFR-TKIs 相比,奥西替尼使患者疾病进展或死亡风险降低 54%,然而,奥西替尼仍不可避免地产生继发性耐药。越来越多证据显示,MET 扩增是奥西替尼主要耐药机制之一,通过参与接头蛋白生长因子受体结合蛋白 2(growth factor receptor-bound protein 2,GRB2)的活化,促使 MAPK 信号通路中的 ERK1/2 持续发生自磷酸化,诱使肺癌耐药性的产生^[32-34]。近期的一项研究显示,应用 MET 抑制剂沃利替尼(Savolitinib)联合奥希替尼治疗方案对于 MET 驱动的 EGFR-TKIs 耐药肺癌患者具有显著获益^[34]。

3 MAPK/ERK 信号通路与肺癌免疫治疗

免疫治疗是近年来肿瘤治疗的一项重大突破,在多种肿瘤的临床治疗中显示了良好疗效,近来多项研究显示,免疫治疗的联合应用也是逆转肺癌 EGFR-TKIs 耐药的重要对策之一。KRAS 突变与 NSCLC 上调的 PD-L1 关系已得到多种证实,提示 PD-L1 上调可能是 KRAS 突变的 NSCLC 发生免疫逃逸的主要机制之一^[36-37]。Lee 等^[38]利用转基因大鼠 Rosa26 构建 KRAS 突变的原位肺肿瘤模型,与无肿瘤小鼠的正常肺相比,荷瘤肺中髓系抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells,MDSCs)显著性增加,并且肿瘤细胞和 MDSCs 中 PD-L1 均呈强阳性表达。用 Trametinib 与 PD-1 或 PD-L1 抑制剂联合干预后,利用流式细胞仪对肿瘤浸润性免疫细胞进行鉴定,结果发现肿瘤浸润的 CD8⁺、CD4⁺T 细胞显著性增加,CD11b⁺、Gr1⁺的 MDSCs 明显减少,提示免疫治疗联合 MEK 抑制剂可能是通过促进 T 细胞浸润,增强肿瘤的免疫原性来发挥抗肿瘤效应的。与之结果相一致的是,Coelho 等^[39]发现 KRAS 突变可通过

调节 PD-L1 mRNA 3'UTR 区的稳定性,上调 PD-L1 表达促进免疫逃逸。有研究表明,在原代和克唑替尼耐药 ROS1 基因融合 HCC78 肺腺癌细胞中,均可通过激活 MEK-ERK 信号通路上调 PD-L1 表达,提示应用 PD-L1 阻断剂联合治疗可能是 ROS1 重排克唑替尼耐药肺癌患者的二线治疗选择^[40]。此外,在肺癌细胞中,ERK 信号通路参与下调 NK 细胞的关键配体 NKG2D (natural-killer group 2 member D),减弱 NK 细胞的杀伤能力,促使肿瘤细胞免疫逃逸。研究证实,MEK/ERK 抑制剂能够显著性增加 NK 细胞对肺癌 A549R26-1 和 H157R24-1 细胞毒性^[41]。以免疫检查点 PD-1/PD-L1 抑制剂为主的免疫治疗正逐渐成为肺癌治疗的重要力量,通过免疫联合 MAPK/ERK 抑制剂治疗或将成为有效克服 PD-L1 高表达 EGFR-TKIs 耐药的有效策略。

4 结 语

MAPK/ERK 信号通路异常是肺癌获得性耐药的重要原因,无论是铂类化疗药物还是 EGFR-TKIs 药物,在治疗过程中均可诱发 MAPK/ERK 级联信号传递因子产生基因突变或基因融合,包括 RAS-RAF-MEK-ERK 以及 RAS 负调控因子 NF1,这些均可过度活化或持续激活 MAPK/ERK 通路,从而引发肿瘤细胞不可控的生长,促使免疫逃逸的形成,降低治疗药物的敏感性,诱导获得性耐药。随着对肺癌耐药机制的不断探索,越来越多的研究证实应用 MAPK/ERK 通路多种抑制剂单药或与其他抗肿瘤药物联合使用,可在一定程度上逆转肺癌耐药,是干预治疗策略研究的潜在新靶点,有望成为肺癌获得性耐药临床治疗新的方案。

参考文献:

- [1] Guo YJ, Pan WW, Liu SB, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997–2007.
- [2] Degirmenci U, Wang M, Hu J. Targeting aberrant RAS/RAF/MEK/ERK signaling for cancer therapy[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 198.
- [3] Yuan J, Dong X, Yap J, et al. The MAPK and AMPK signalings: interplay and implication in targeted cancer therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 113.
- [4] Park E, Rawson S, Li K, et al. Architecture of autoinhibited and active BRAF-MEK1-14-3-3 complexes[J]. *Nature*, 2019, 575(7783): 545–550.
- [5] Liu F, Yang X, Geng M, et al. Targeting ERK, an Achilles' heel of the MAPK pathway, in cancer therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(4): 552–562.
- [6] Reyland ME, Affandi T, Ohm AM. EGF receptor and PKC δ kinase activate DNA damage-induced pro-survival and pro-apoptotic signaling via biphasic activation of ERK and MSK1 kinases[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(12): 4488–4497.
- [7] Ohm AM, Affandi T. EGF receptor and PKC δ kinase activate DNA damage-induced pro-survival and pro-apoptotic signaling via biphasic activation of ERK and MSK1 kinases[J]. 2019, 294(12): 4488–4497.
- [8] Lee S, Rauch J, Walter Kolch. Targeting MAPK signaling in cancer: mechanisms of drug resistance and sensitivity [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1102.
- [9] Braicu C, Buse M, Busuioc C, et al. A comprehensive review on MAPK: a promising therapeutic target in cancer [J]. *Cancers*, 2019, 11(10): 1618.
- [10] Yaeger R, Corcoran RB. Targeting alterations in the RAF-MEK pathway[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(3): 329–341.
- [11] Achkar IW, Abdulrahman N, Al-Sulaiti H, et al. Cisplatin based therapy: the role of the mitogen activated protein kinase signaling pathway[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 96.
- [12] Jin L, Chun J, Pan C, et al. MAST1 drives cisplatin resistance in human cancers by rewiring CRAF-independent MEK activation[J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(2): 315–330, e317.
- [13] 李祥鹏, 付荣, 李宪威. PRC1 通过 MAPK 途径促进肺癌对顺铂耐药的机制研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(12): 1063–1067.
- [14] Li XP, Fu R, Li XW, et al. Mechanism of PRC1 promoting cisplatin resistance of lung cancer through MAPK pathway [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 24(12): 1063–1067.
- [15] Gandara DR, Leighl N, Delord JP, et al. A phase 1/1b study evaluating trametinib plus docetaxel or pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(3): 556–566.
- [16] Roman M, Baraibar I, Lopez I, et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 33.
- [17] Ferrer I, Zugazagoitia J, Hertzberg S, et al. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: from biology to therapy [J]. *Lung Cancer*, 2018, 124: 53–64.
- [18] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2018, 559(7511): 543–550.
- [19] Kobayashi K, Terai H, Yasuda H, et al. Functional dissection

- of the KRAS G12C mutation by comparison among multiple oncogenic driver mutations in a lung cancer cell line model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534:1–7.
- [19] Rotow J, Bivona TG. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2017, 17(11):637–658.
- [20] Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRAS(G12C) inhibition with sotorasib in advanced solid tumors[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(13):1207–1217.
- [21] Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS proteins and their regulators in human disease[J]. *Cell*, 2017, 170(1):17–33.
- [22] Scheffzek K, Shivalingaiah G. Ras-specific GTPase-activating proteins—structures, mechanisms, and interactions [J]. *Cold Spring Harbor Perspect Med*, 2019, 9(3):a031500.
- [23] Bruin EC, Cowell C, Warne PH, et al. Reduced NF1 expression confers resistance to EGFR inhibition in lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(5):606–619.
- [24] Chen J, Cui JD, Guo XT, et al. Increased expression of miR-641 contributes to erlotinib resistance in non-small-cell lung cancer cells by targeting NF1[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(4):1394–1403.
- [25] Bowman L, Tiu R, Smyth EN, et al. Clinical characteristics, treatments, and concurrent mutations in non-small cell lung cancer patients with NF1 mutations[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(1):32–41.e31.
- [26] Myall NJ, Henry S, Wood D, et al. Natural disease history, outcomes, and co-mutations in a series of patients with BRAF-mutated non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(2):e208–e217.
- [27] Ho CC, Liao WY, Lin CA, et al. Acquired BRAF V600E mutation as resistant mechanism after treatment with osimertinib[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(3):567–572.
- [28] Vojnic M, Kubota D, Kurzatowski C, et al. Acquired BRAF rearrangements induce secondary resistance to EGFR therapy in EGFR-mutated lung cancers[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5):802–815.
- [29] Wu SG, Shih JY. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):38.
- [30] Pan Z, Wang K, Chen Q, et al. SFI enhances therapeutic efficiency of gefitinib: an insight into reversal of resistance to targeted therapy in non-small cell lung cancer cells[J]. *J Cancer*, 2020, 11(2):334–344.
- [31] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2):113–125.
- [32] Ou SI, Agarwal N, Ali SM. High MET amplification level as a resistance mechanism to osimertinib(AZD9291) in a patient that symptomatically responded to crizotinib treatment post-osimertinib progression[J]. *Lung Cancer*, 2016, 98:59–61.
- [33] Bylicki O, Paleiron N, Assié JB, et al. Targeting the MET-signaling pathway in non-small-cell lung cancer: evidence to date[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:5691–5706.
- [34] Piotrowska Z, Isozaki H, Lennerz JK, et al. Landscape of acquired resistance to osimertinib in EGFR-mutant NSCLC and clinical validation of combined EGFR and RET inhibition with osimertinib and BLU-667 for acquired RET fusion[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(12):1529–1539.
- [35] Sequist LV, Han JY, Ahn MJ, et al. Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3):373–386.
- [36] Baraibar I, Roman M, Vilalta A. ID1 and PD-1 combined blockade impairs tumor growth and survival of KRAS-mutant lung cancer by stimulating PD-L1 expression and tumor infiltrating CD8(+) T cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11):3169.
- [37] Pan LN, Ma YF, Li Z, et al. KRAS G12V mutation upregulates PD-L1 expression via TGF- β /EMT signaling pathway in human non-small-cell lung cancer[J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(4):795–803.
- [38] Lee JW, Zhang Y, Eoh KJ, et al. The combination of MEK inhibitor with immunomodulatory antibodies targeting programmed death 1 and programmed death ligand 1 results in prolonged survival in KRAS/p53-driven lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(6):1046–1060.
- [39] Coelho MA, de Carné Trécesson S, Rana S, et al. Oncogenic RAS signaling promotes tumor immunoresistance by stabilizing PD-L1 mRNA[J]. *Immunity*, 2017, 47(6):1083–1099, e1086.
- [40] Liu Z, Zhao K, Wei S, et al. ROS1-fusion protein induces PD-L1 expression via MEK-ERK activation in non-small cell lung cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1):1758003.
- [41] Shen MJ, Xu LJ, Yang L, et al. Radiation alters PD-L1/NKG2D ligand levels in lung cancer cells and leads to immune escape from NK cell cytotoxicity via IL-6-MEK/Erk signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46):80506–80520.