



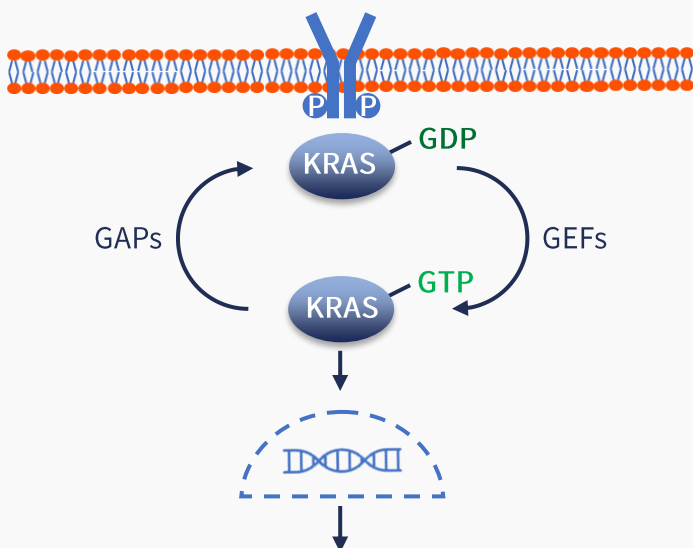
KRAS^{G12C}抑制剂研究：改善实体肿瘤患者疗效的前景如何？

touchTALKS®的实践帮助

如需了解更多信息，请访问www.touchrespiratory.com/education/

为什么要在实体肿瘤中靶向KRAS?

KRAS信号控制细胞生存和增殖^{1, 2}



- 细胞生存
- 细胞极性和运动
- 囊泡和核转运
- 细胞周期进程
- 肌动蛋白细胞骨架系统

KRAS开关II口袋形成GAPs和GEFs的结合部位，是一个可操作靶点⁶



组成性激活

失活

● 直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂

NSCLC和CRC中的KRAS突变

- 突变发生率: >30%³
- 在NSCLC和CRC中, KRAS^{G12C}突变分别占KRAS变异的41%和7%²
- 与之相关的OS明显更差 (相对于KRAS^{wt})^{4,5}

分子分型指南⁷⁻¹²

- 建议对NSCLC和CRC进行分子分型, 并为治疗决策提供依据
- 目前只有NCCN建议对携带KRAS突变的晚期NSCLC和转移性CRC的进行检测
- 根据JSMO-ESMO指南, 在接受西妥昔单抗或帕尼单抗治疗之前, 必须进行RAS, 以确认RAS^{wt}在CRC中的状态。
- 随着新型KRAS靶向治疗的出现, 相关建议可能会发生变化
- KRAS突变可用PCR和NGS检测

关键的几种KRAS ^{G12C} 抑制剂 ⁶	正在进行的临床试验	审批状态
索托拉西布	CodeBreak 100, 101, 105, 200, 201, Lung-MAP	已在欧盟 ¹³ 和日本 ¹⁴ 被批准用于KRAS ^{G12C} 突变NSCLC的二线及以上治疗, III期
阿达格拉西布	KRYSTAL-1, -2, -7, -10, -12, -14	试验阶段, III期
JDQ443	KontRAS-01, -02, -03	试验阶段, III期
D-1553, GDC-6036, LY3537982, BI 1823911和JAB-21822		试验阶段, I/II期

直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂的临床试验

索托拉西布单药疗法的疗效和安全数据(CodeBreak 100)¹⁵⁻¹⁷



晚期NSCLC: 2年数据 (N=174)¹⁵

- ORR: 40.7%
- mPFS: 6.3个月
- mOS: 12.5个月



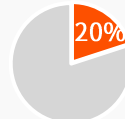
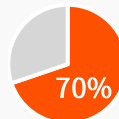
晚期CRC: II期数据 (N=62)¹⁶

- ORR: 9.7%
- mPFS: 4.0个月
- mOS: 10.6个月

NSCLC安全性数据¹⁷

TRAE

3/4级AE



最常见AE:

腹泻、恶心、ALT和AST升高

阿达格拉西布单药疗法的疗效和安全性数据(KRYSTAL-1)^{18, 19}



晚期NSCLC: I/II期数据 (N=116)¹⁸

- ORR: 43%
- mPFS: 6.5个月
- mOS: 12.6个月



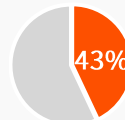
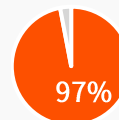
晚期CRC: I/II期数据 (N=45)¹⁹

- 有效率: 22%
- mPFS: 5.6个月

NSCLC安全性数据¹⁸

TRAE

3/4级AE



最常见AE:

腹泻、恶心、呕吐、乏力

JDQ443单药疗法的疗效和安全性数据(KontRASt-01)²⁰



晚期NSCLC (n=20) 和晚期CRC (n=16) 剂量递增研究

- RP2D: 200毫克每天两次
- NSCLC的ORR, 在RP2D时为57%

最常见AE:

疲劳、恶心、水肿、腹泻、呕吐

KRAS^{G12C}抑制剂耐药性



在使用索托拉西布/阿达格拉西布的临床试验中大约**50%**的患者没有出现明显的肿瘤缩小²¹



所有接受KRAS^{G12C}抑制剂在早期达到客观缓解或稳定疾病的患者最终都出现了疾病进展¹



直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂的耐药性可能是由**共突变**, **获得性KRAS突变**和 **旁路机制**引起的²²

直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂联合上游、下游、细胞周期以及免疫检查点抑制剂正在研究之中, 目的是为了克服耐药性^{6, 23-25}

缩写词和参考

AE	不良事件
ALT	丙氨酸氨基转移酶
AST	天门冬氨酸氨基转移酶
CRC	结直肠癌
ESMO	欧洲肿瘤内科学会
GAP	GTPase激活蛋白
GDP	二磷酸鸟苷
GEF	鸟苷酸转换因子
GTP	三磷酸鸟苷
JSMO	日本肿瘤内科学会

M	中位
NCCN	美国国家综合癌症网络
NGS	二代测序
NSCLC	非小细胞肺癌
ORR	客观缓解率
OS	总生存期
PCR	聚合酶链式反应
PFS	无进展生存期
RP2D	二期推荐剂量
TRAE	治疗相关AE
wt	野生型

- Burns TF, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38:4208–18.
- Huang L, et al. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6:386.
- Timar J, Kashofer K. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39:1029–38.
- Marabese M, et al. *Oncotarget*. 2015;6:34014–22.
- Jones RP, et al. *Br J Cancer*. 2017;116:923–9.
- Kwan AK, et al. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41:27.
- NCCN Guidelines: Non-small cell lung cancer. Version 2.2022. 参见网址: <https://bit.ly/3apBSW0> (访问日期: 2022年5月10日)。
- Planchard D, et al. *Ann Oncol*. 2018;29:iv192–237.
- Akamatsu H, et al. *Int J Clin Oncol*. 2019;24:731–70.
- NCCN Guidelines: Colon cancer. Version 1.2022. 参见网址: <https://bit.ly/3apBSW0> (访问日期: 2022年5月10日)。
- Yoshino T, et al. *Ann Oncol*. 2018;29:44–70.
- Veluswamy R, et al. *J Mol Diagn*. 2021;23:507–20.
- Sotorasib SmPC. 参见网址: <https://bit.ly/3R6XG98> (访问日期: 2022年5月1日)。
- PMDA. 参见网址: <https://bit.ly/3Avkv0z> (访问日期: 2022年5月1日)。
- Dy GK, et al. AACR Annual Meeting. April 2022. Abstract CT008.
- Fakih MG, et al. *Lancet Oncol*. 2022;23:115–24.
- Skoulidis F, et al. *N Engl J Med*. 2021;384:2371–81.
- Spira A, et al. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 16):9002.
- Weiss J, et al. *Ann Oncol*. 2021;32(Suppl. 5):S1283–346. LBA6.
- Tan DS, et al. AACR Annual Meeting. April 2022. Abstract CT033.
- Blaquier JB, et al. *Front Oncol*. 2021;11:787585.
- Awad MM, et al. *N Engl J Med*. 2021;384:2382–93.
- Palma G, et al. *NPJ Precis Oncol*. 2021;5:98.
- Dunnett-Kane V, et al. *Cancers*. 2021;13:151.
- Negri F, et al. *Int J Mol Sci*. 2022;23:4120.

本实践帮助所提供的指导并非旨在直接影响患者的照护。临床医生在考虑手术、用药或本文所包括的其他诊断或治疗过程之前，应始终评估患者的病情、可能的禁忌证，并查阅任何相关的制造商产品信息或其他权威机构的建议。

我们的实践帮助所含内容不构成对任何产品或用途的暗示认可。touchRESPIRATORY不能保证任何信息的准确性、充分性或完整性，且对任何错误或遗漏概不负责。