

KRAS^{G12C}抑制剂研究： 改善实体肿瘤患者疗效的前景如何？



Tony Mok教授
临床肿瘤科
香港中文大学
香港

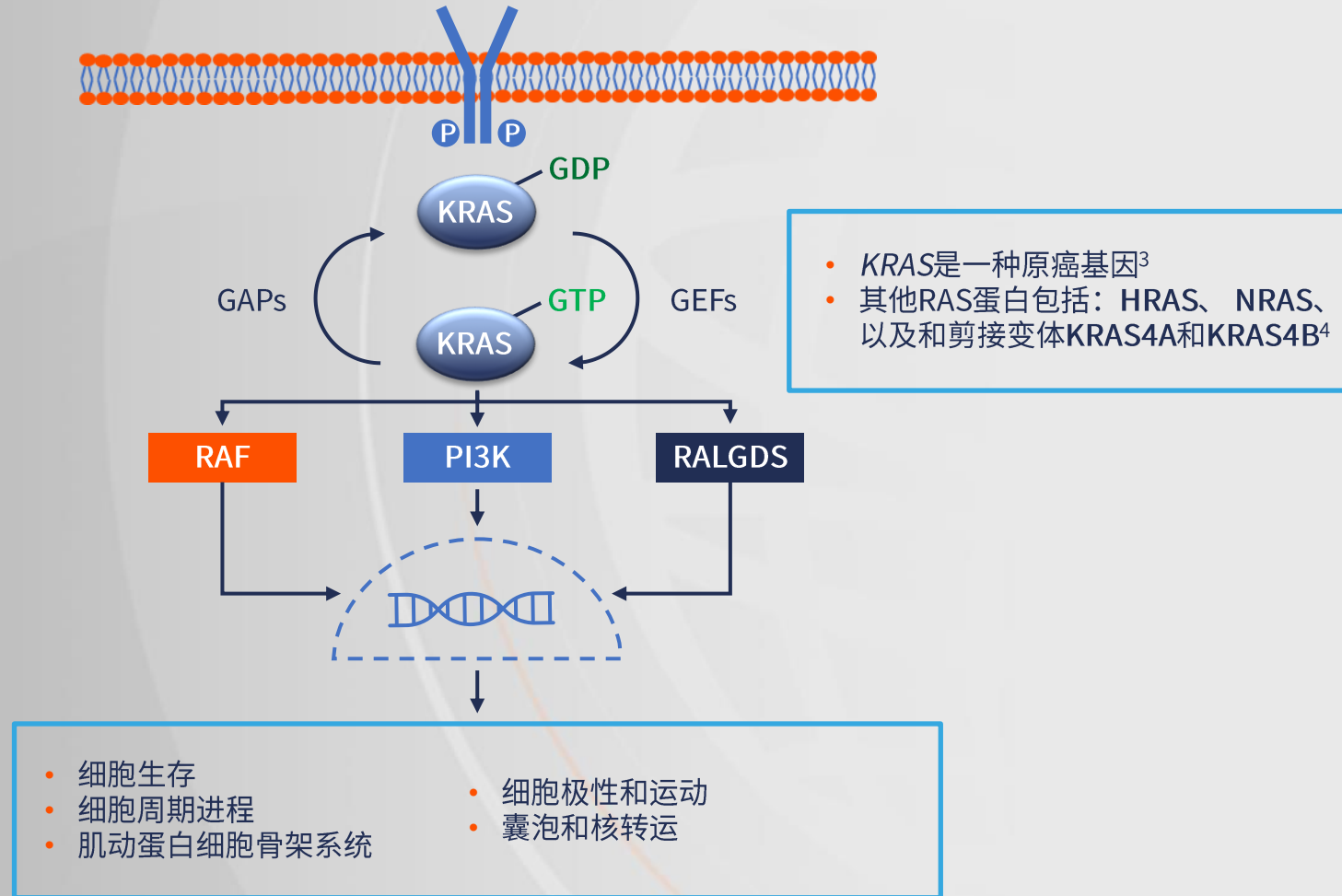
免责声明

- 团队可能会就未经批准的产品或未经核准使用已批准产品的情况进行商讨；这些情况可反映一个或多个司法管辖区的批准状况
- touchIME建议当前团队确保公开任何未标注或未经批准使用的相关参考文献
- 在touchIME的活动中提及或使用这些产品并不意味着或暗示touchIME认可这些未经批准的产品或未经核准的使用
- touchIME不承担因错误或遗漏而产生的任何责任

研究*KRAS*突变在实体肿瘤中的影响

KRAS介导信号

Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因作用机制^{1, 2}



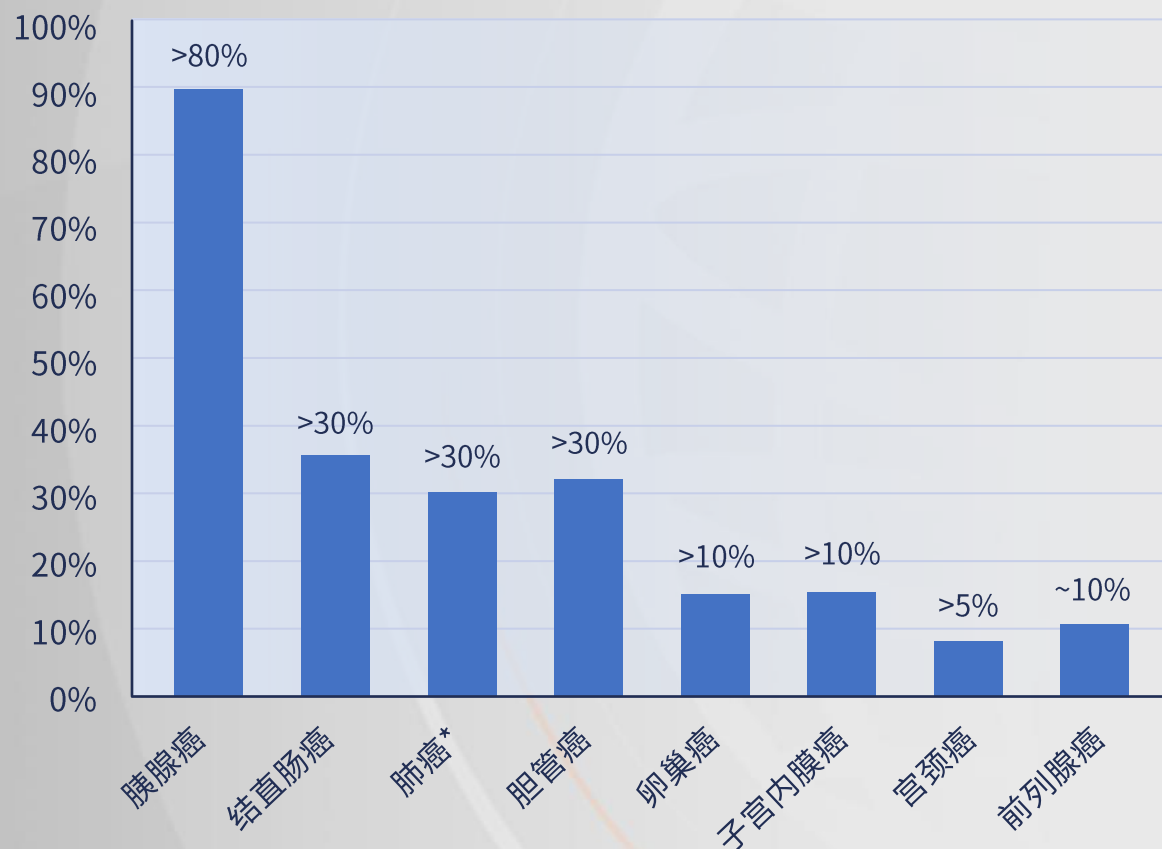
GAP, GTP酶激活蛋白; GDP, 二磷酸鸟苷; GEF, 鸟苷酸转换因子; GTP, 三磷酸鸟苷。

图改编自：1. Burns TF, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38:4208–18; 2. Huang L, et al. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6:386.

3. Nagasaka M, et al. *Cancer Treat Rev*. 2021;101:102309; 4. Rásó E. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39:1039–49.

实体瘤中的KRAS突变

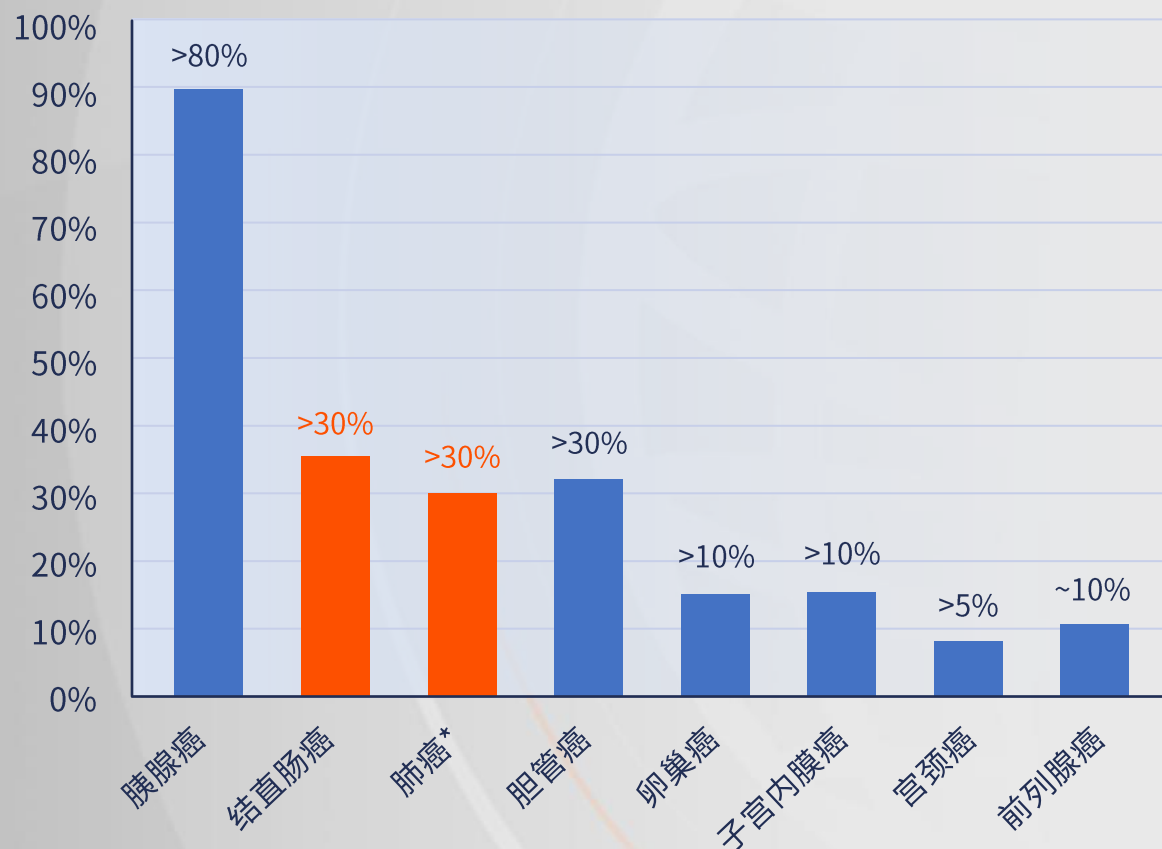
一系列实体肿瘤中的突变发生率



*肺腺癌。
Timar J, Kashofer K. *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39:1029–38.

实体瘤中的KRAS突变

一系列实体肿瘤中的突变发生率

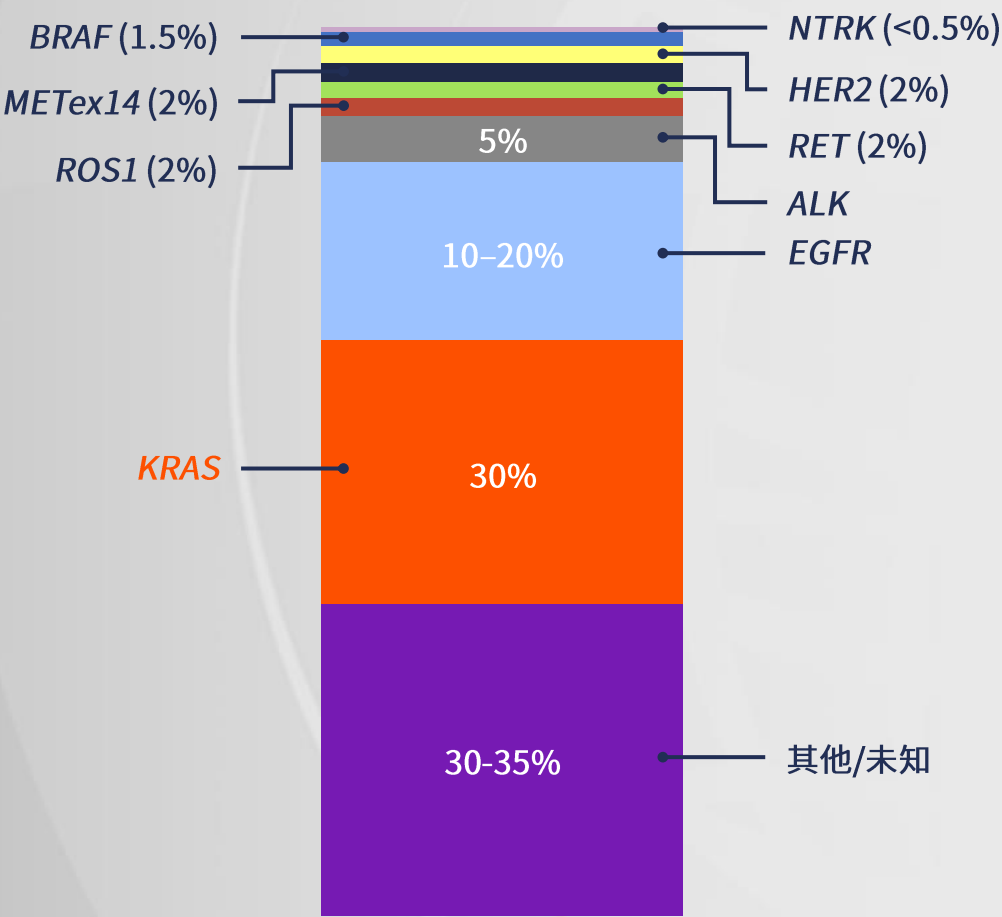


*肺腺癌。

Timar J, Kashofer K. *Cancer Metastasis* Rev. 2020;39:1029–38.

肺癌中潜在的靶向突变

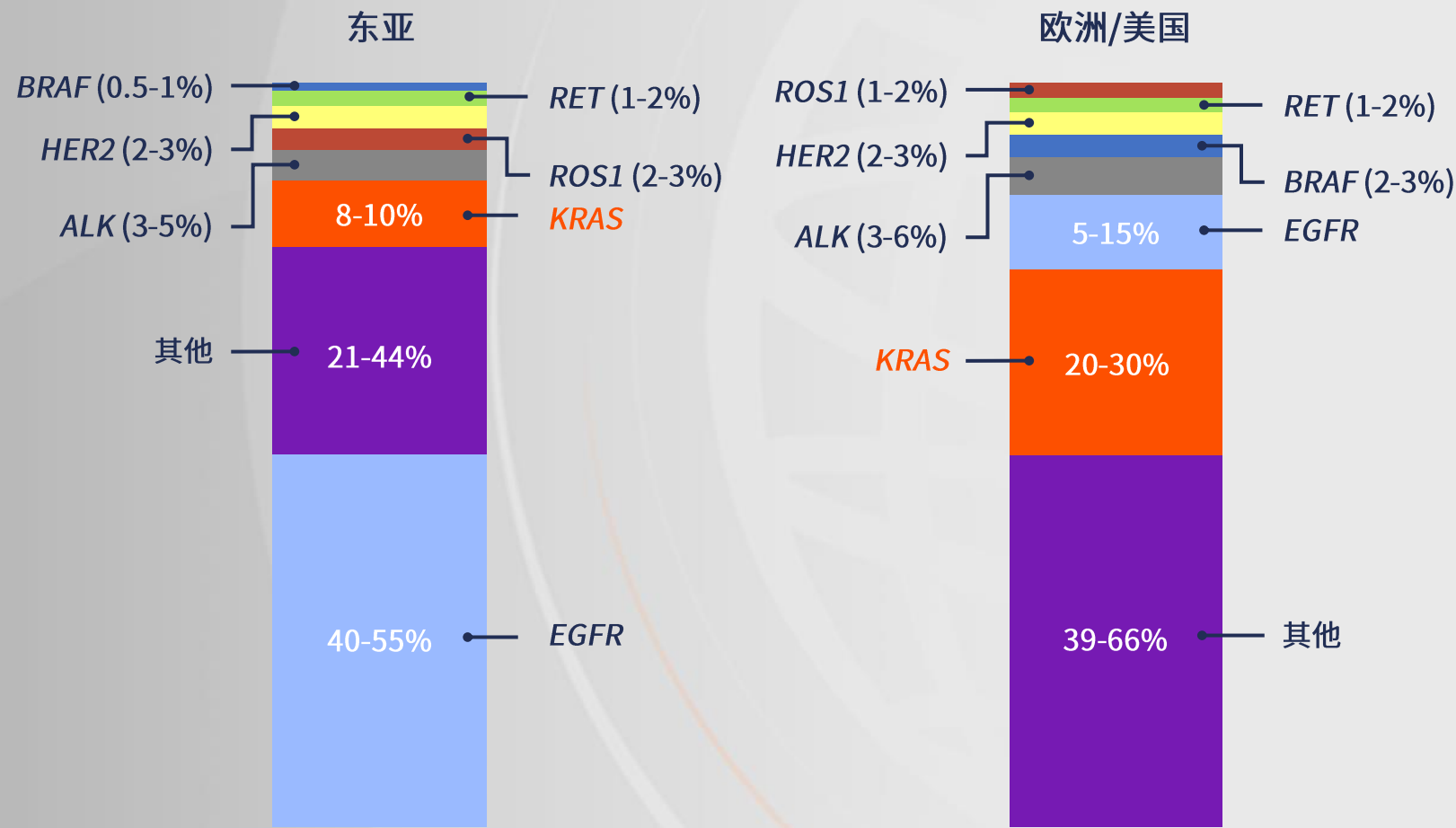
全球肺癌的可操作突变图谱



ex14, 14号外显子跳跃突变。
Aleksakhina SN, Imyanitov EN. *Int J Mol Sci.* 2021;22:10931.

肺癌中潜在的靶向突变

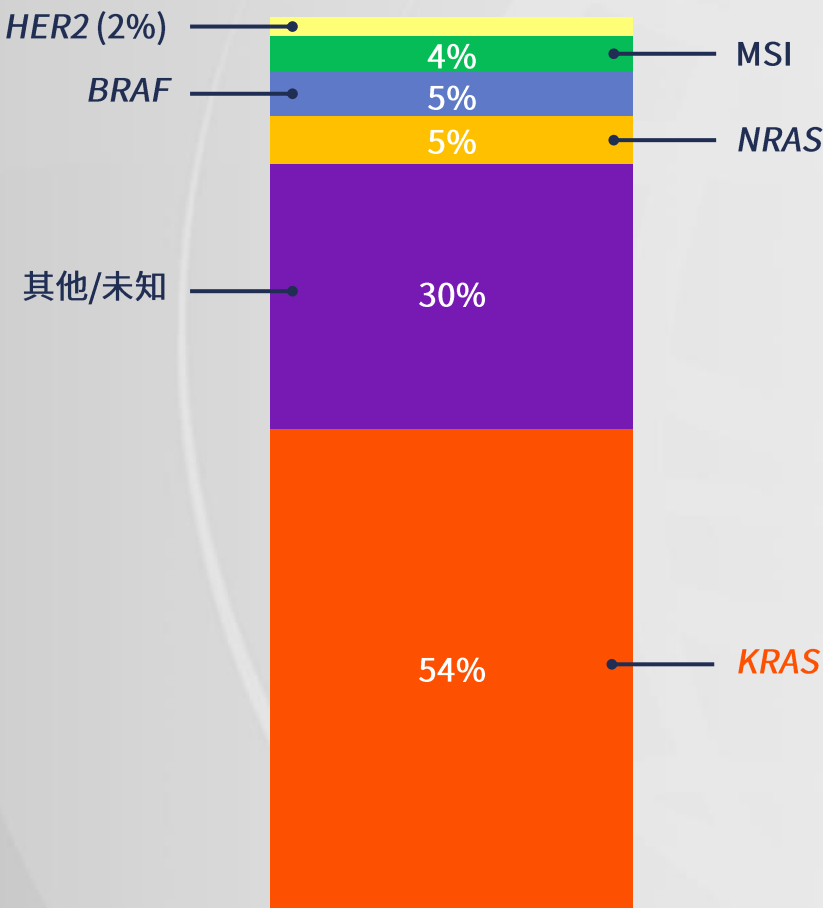
东亚和西方群体中的可操作突变图谱



Kohno T, et al. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4:156-64.

CRC中的潜在靶向突变

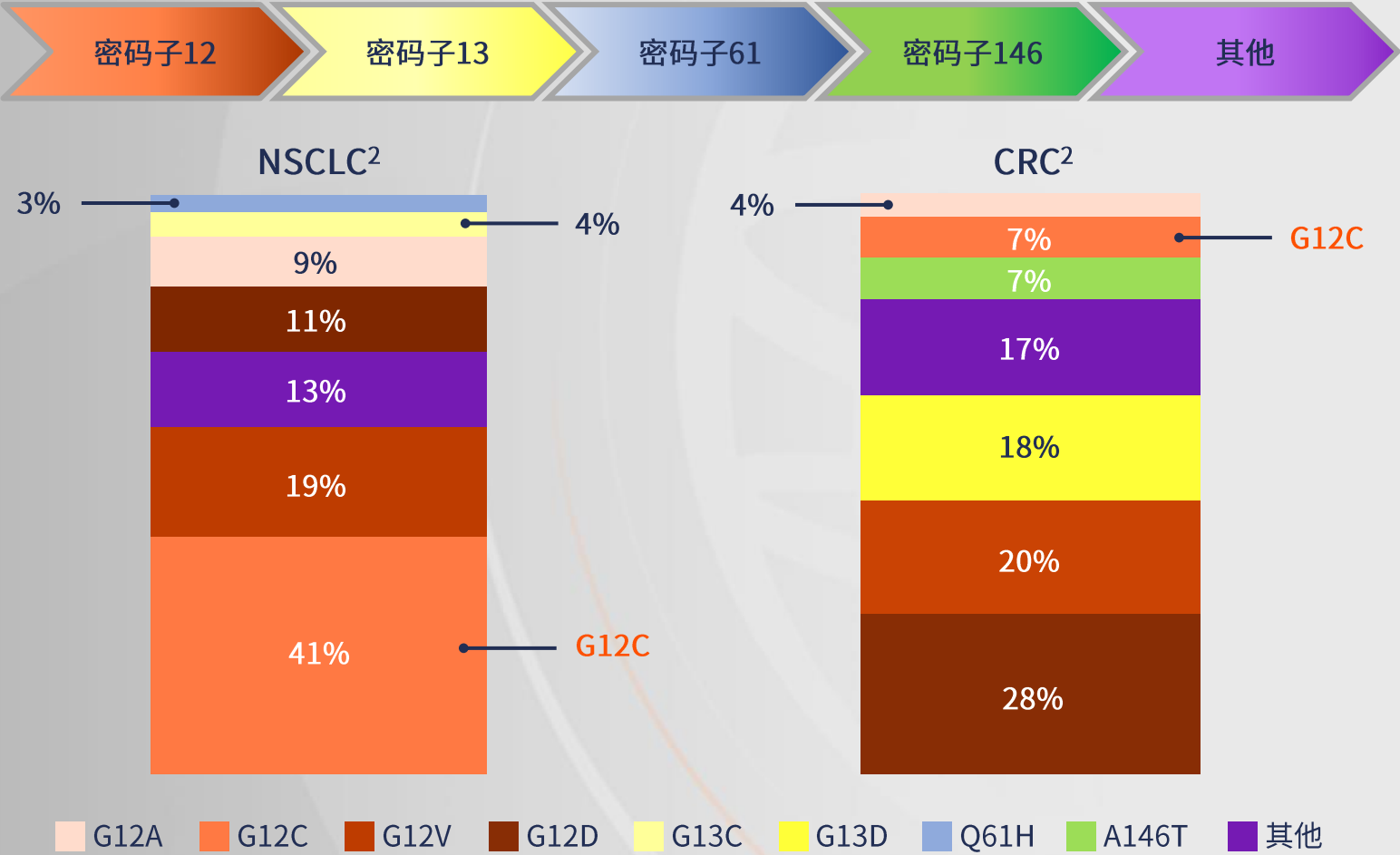
全球CRC的可操作突变图谱



CRC，结直肠癌；MSI，微卫星不稳定性。
Aleksakhina SN, Imyanitov EN. *Int J Mol Sci.* 2021;22:10931.

激活KRAS突变

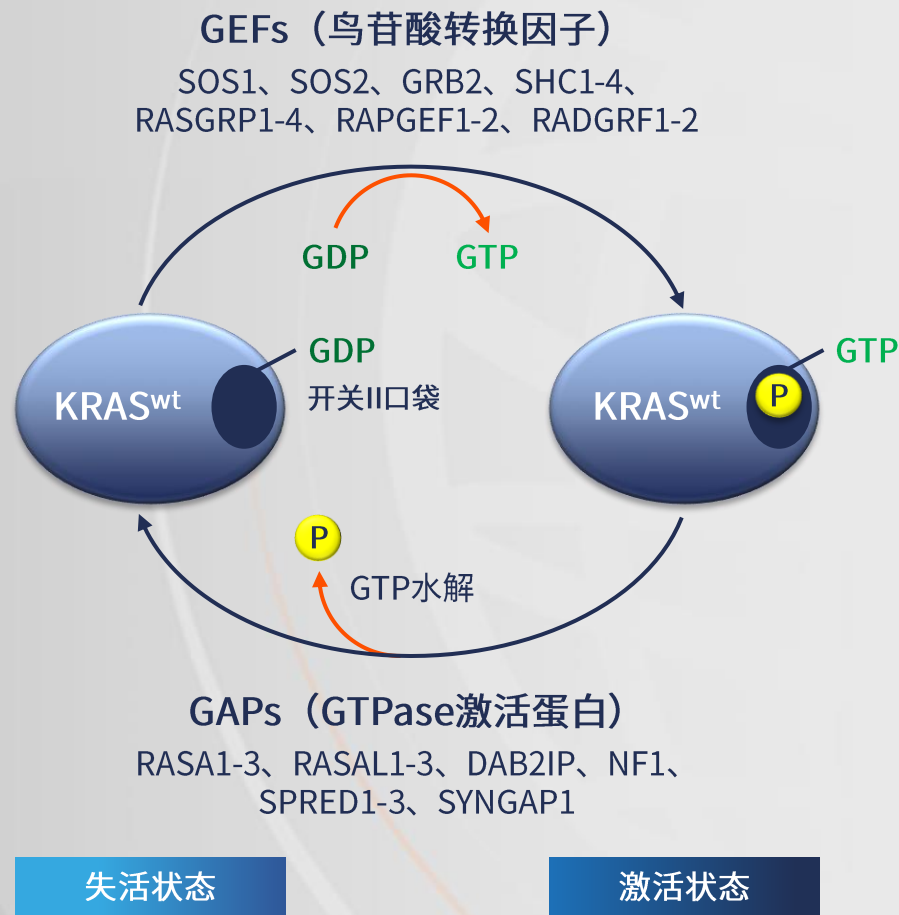
KRAS “热点” 密码子¹



CRC，结直肠癌；NSCLC，非小细胞肺癌。
1. Cook JH, et al. *Nat Commun.* 2021;12:1808; 2. Huang L, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:386.

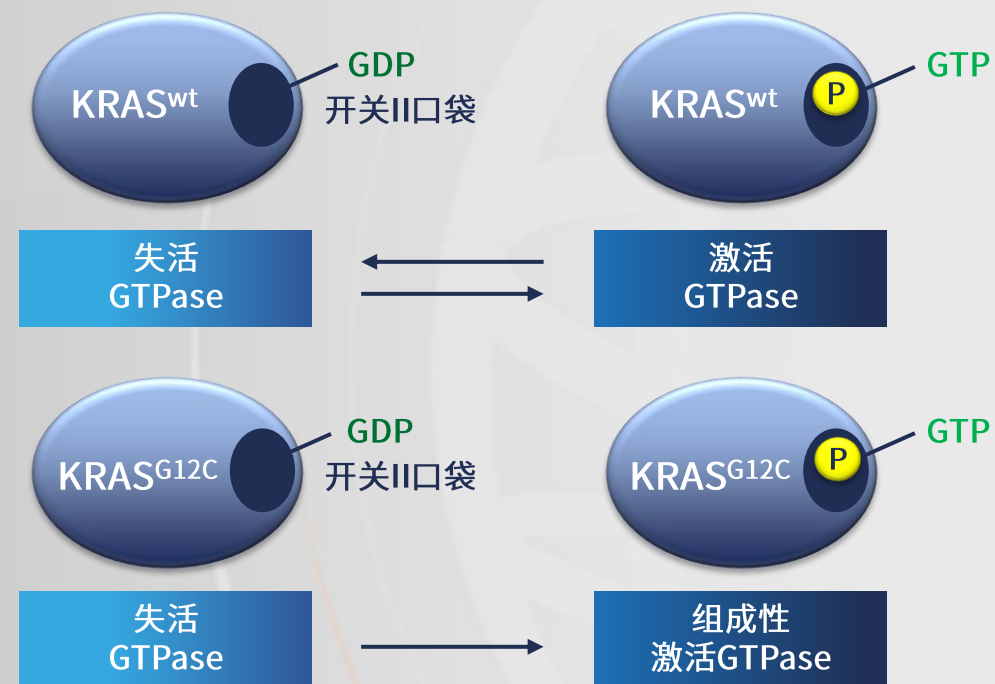
KRAS的GTPase活性

GEFs和GAPs控制KRAS的激活和失活



KRAS^{G12C}突变

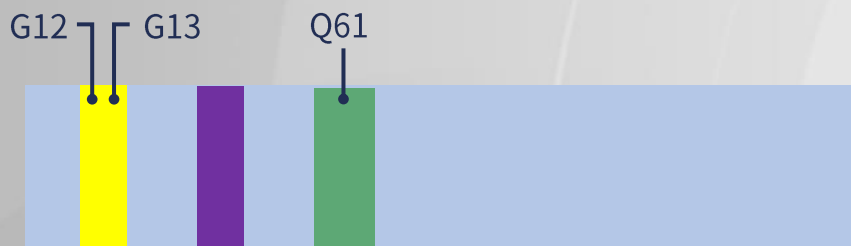
通过KRAS^{G12C}蛋白的信号传导



- 半胱氨酸-12 (C12) 突变破坏GTPase内在活性，并将KRAS锁定在GTP结合状态^{1,2}
- KRAS^{G12C}的组成型激活增强细胞的生存和增殖，并导致免疫逃逸²

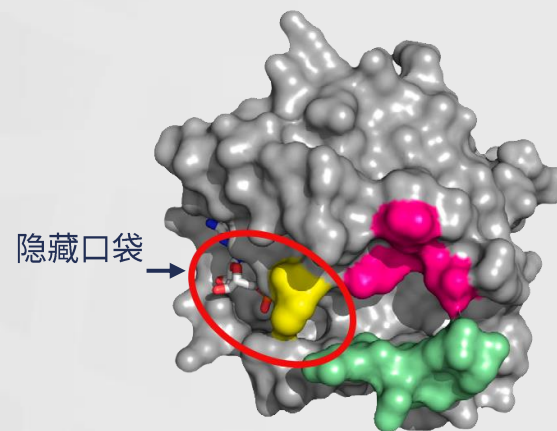
不是所有KRAS突变都是相同的

密码子12、13和61上的关键性KRAS突变影响GTP结合¹



- 黄色 GTP结合
- 紫色 开关I：效应物/GAP相互作用
- 绿色 开关II：GEF相互作用

- 出现在密码子12、13或61的KRAS、HRAS或NRAS的点突变通过抑制GAPs的精氨酸指进入GTPase位点来防止GTP水解²

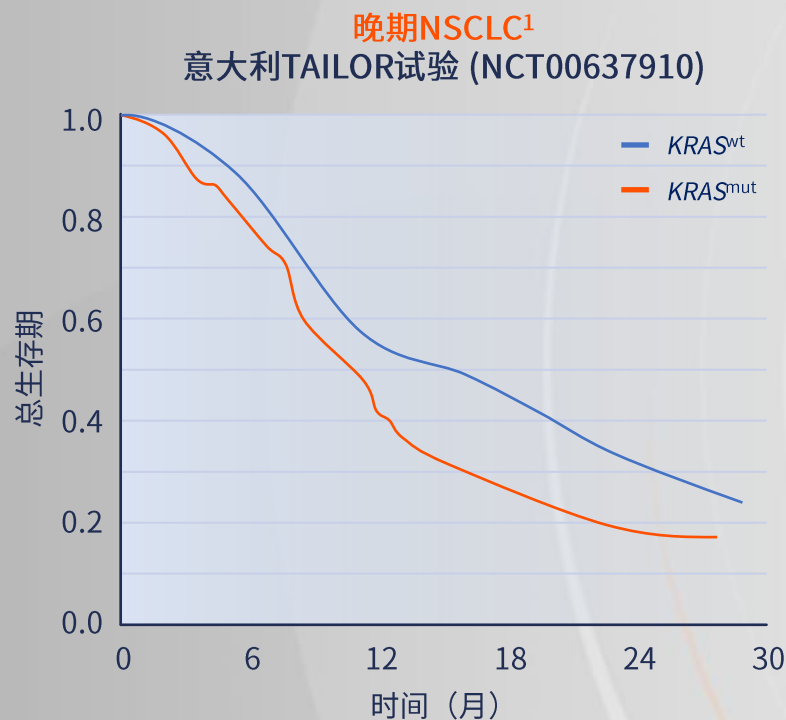


- 黄色 磷酸结合环
- 绿色 开关II和螺旋2
- 粉色 螺旋3

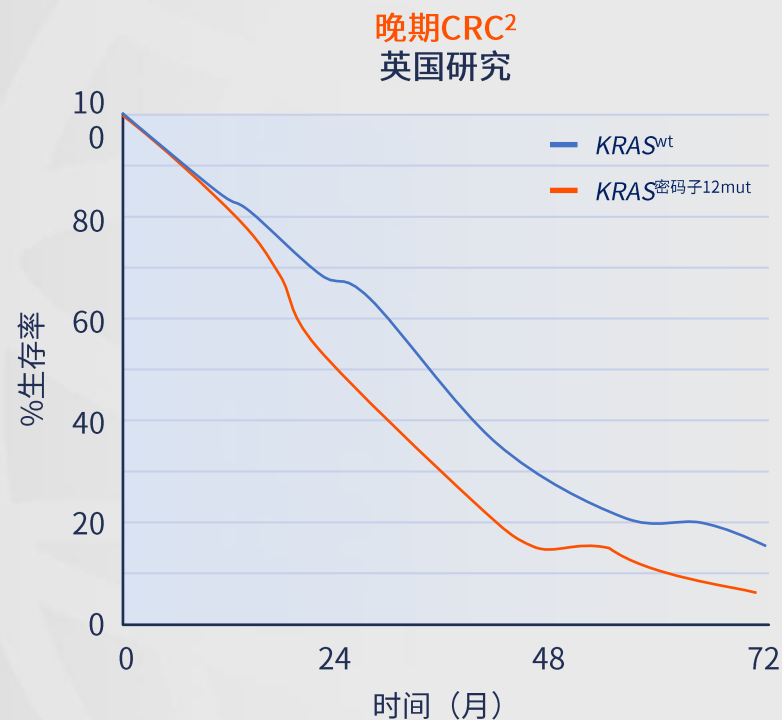
- 小分子的共价结合阻止突变的KRAS向其激活状态转换³

KRAS突变作为NSCLC和CRC的预后因素

KRAS突变对比wt对预后的影响



- 明显较差OS
(未调整的HR=1.41, $P=0.03$;
调整后的HR=1.39, $P=0.05$)¹



- 明显较差OS与 $KRAS^{G12C}$ 和 $KRAS^{G12V}$ 突变有关, 对比 $KRAS^{wt}$ ($p=0.01$, $p=0.02$)²

晚期NSCLC的预测性生物标志物检测

ESMO、JLCS和NCCN指南建议



做治疗决策时需要进行分子分型¹⁻³



系统检测*EGFR*和*BRAF*突变；
分析 *ALK*、*ROS1*和*NTRK*重排；
检测PD-L1表达¹⁻³



新兴生物标志物检测：*KRAS*、*MET*、*RET*和*ERBB2/HER2*¹

mCRC中的预测性生物标志物检测

ESMO、JLCS和NCCN指南建议



做治疗决策时需要进行分子分型^{1, 2}



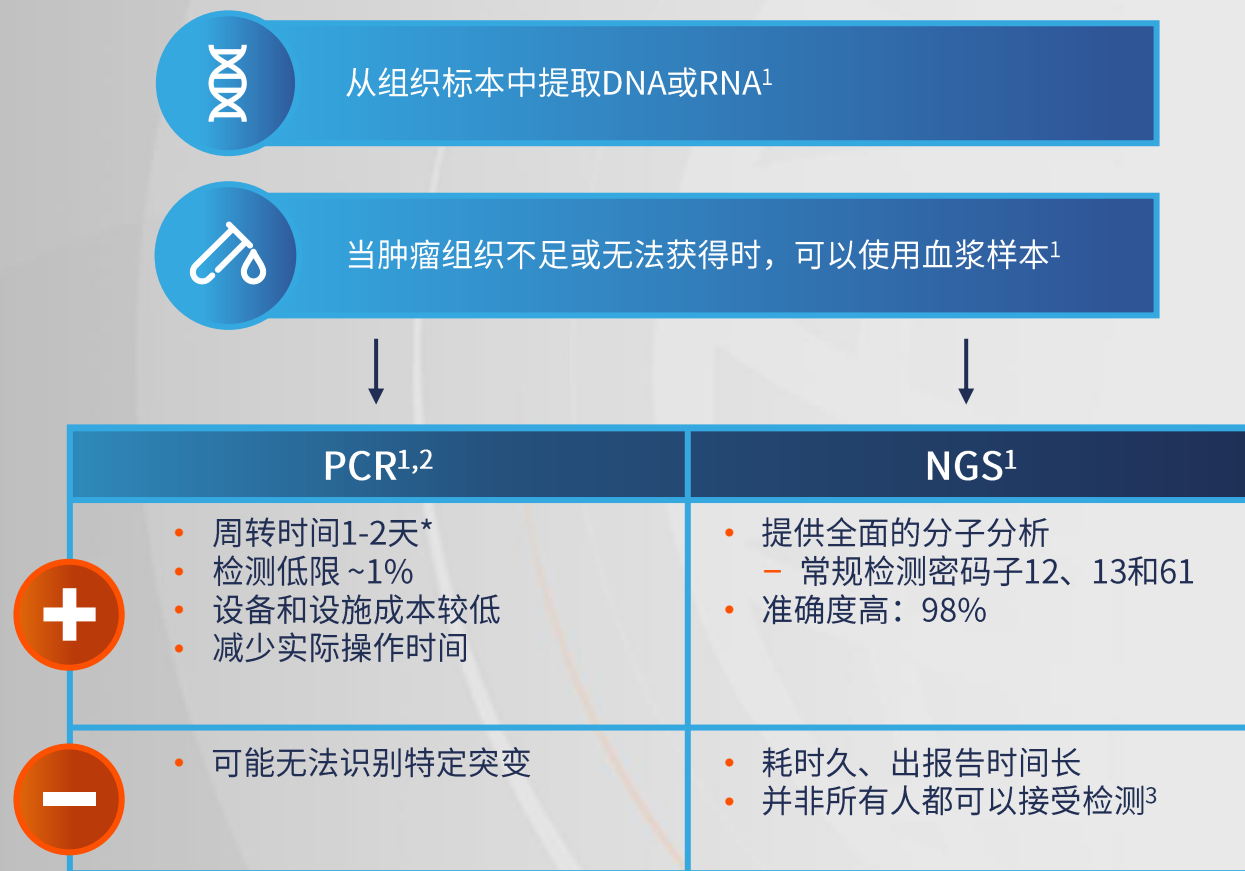
系统检测*KRAS*/*NRAS*和*BRAF*突变，
MMR/MSI状态^{1, 2}



新兴生物标志物检测：*HER2*扩增/过度表达和*NTRK*¹

检测KRAS突变

推荐的方法



*等位基因特异性PCR。

PCR，聚合酶链反应；NGS，二代测序。

1. Veluswamy R, et al. *J Mol Diagn.* 2021;23:507–20; 2. Kerr KM, et al. *Lung Cancer.* 2021;154:161-75; 3. Pereira R, et al. *J Clin Med.* 2020;9:132.

KRAS突变检测指南建议

来自ESMO、EMA和JSMO的建议

NSCLC^{1,2}

ESMO指南：

- NGS是一项新兴技术，正迅速成为筛查腺癌致癌靶点的标准方法

EMA：

- 必须首先确认存在KRAS^{G12C}突变，然后才能开始使用KRAS^{G12C}抑制剂

CRC³

JSMO-ESMO指南：

- 在接受西妥昔单抗和帕尼单抗治疗之前，必须进行RAS检测以确认RAS^{wt}状态
- 建议对MMR蛋白进行IHC检测，或对MSI进行PCR检测；未提及NGS检测

结论

KRAS突变在NSCLC和CRC中很常见，主要出现在四位热点密码子上：12、13、61 或146¹

KRAS^{G12C}突变导致下游信号过度激活和细胞增殖不受控制^{1, 2}

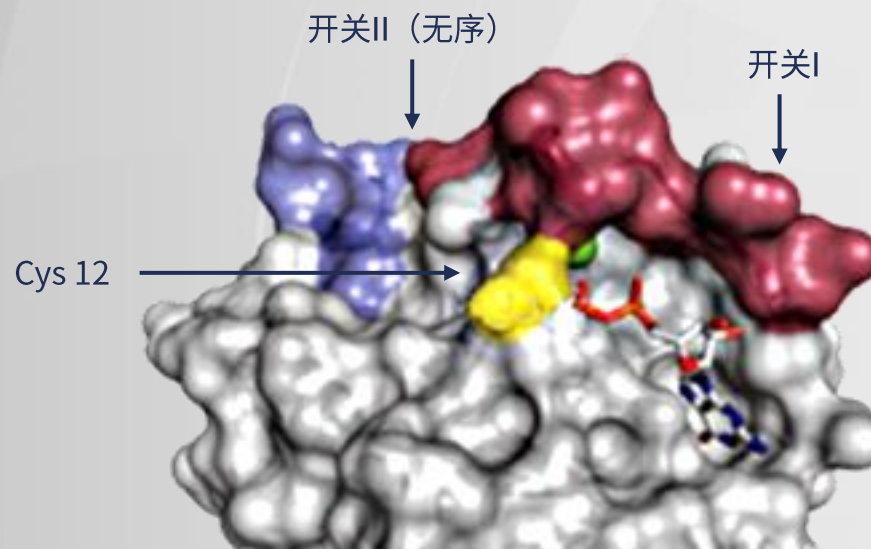
对于NSCLC和CRC，推荐进行分子分型，并为治疗决策提供信息，但仅针对NCCN建议检测KRAS突变³⁻⁷

随着新型KRAS靶向治疗的出现，分子分型建议可能会发生变化

临床实践中靶向*KRAS*^{G12C}突变

KRAS^{G12C}晶体结构

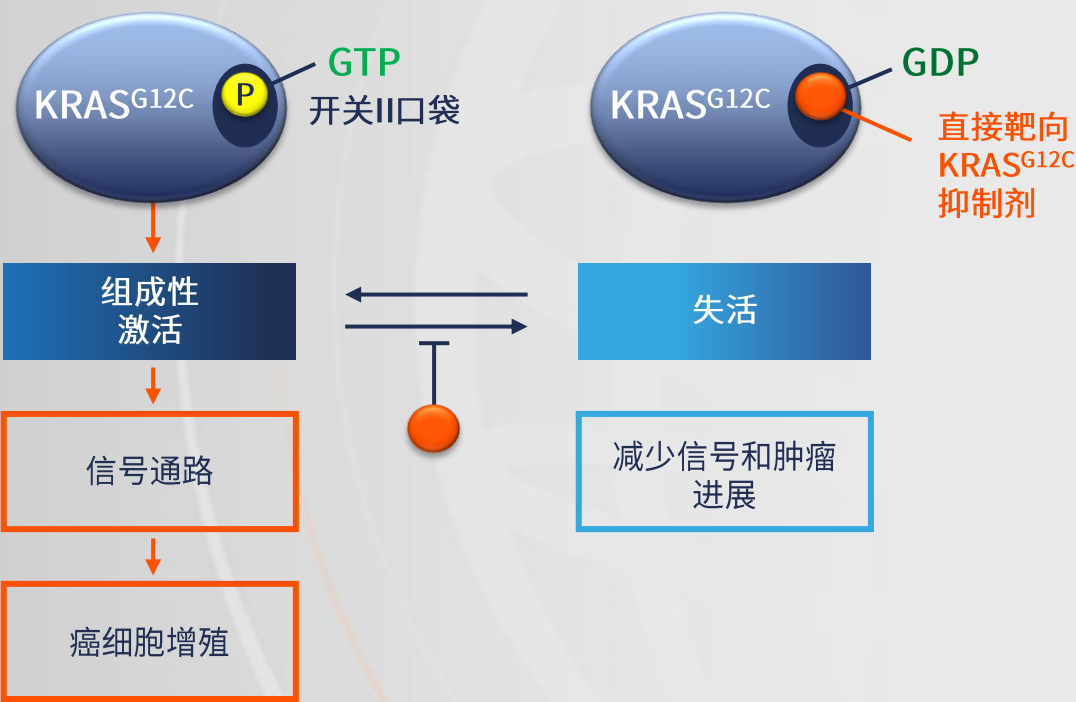
开关II口袋¹



- 开关区形成效应蛋白和调节子的结合位置（GAP和GEF）²
- Cys 12与核苷酸口袋和开关区在位置上都很接近¹

直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂：作用机制

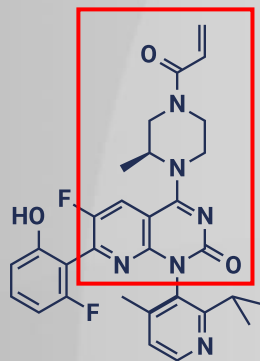
靶向开关II口袋



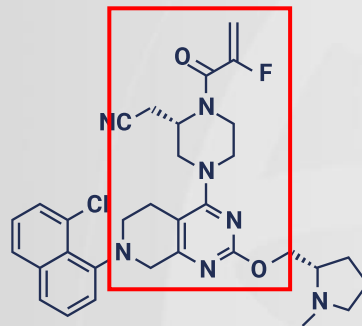
GDP，二磷酸鸟苷；GTP，三磷酸鸟苷。
Kwan AK, et al. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41:27.

直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂

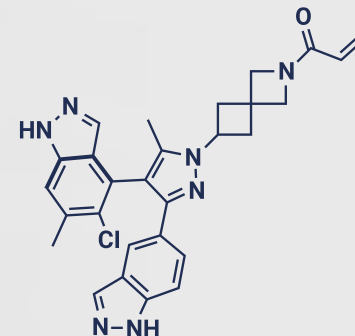
化学结构^{1, 2}



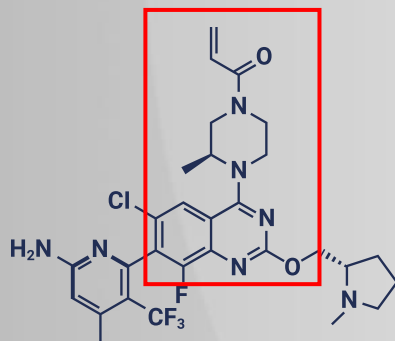
索托拉西布



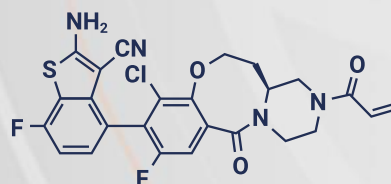
阿达格拉西布



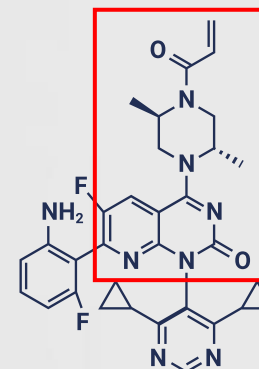
JDQ443



GDC-6036



LY3537982



D-1553

直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂

进行中的临床试验和审批状态¹

KRAS ^{G12C} 抑制剂	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 ² 和日本 ³ 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	KontRASt-01, -02, -03	试验阶段，III期
D-1553	NCT04585035	试验阶段，I/II期
GDC-6036	NCT04449874	试验阶段，I期
LY3537982	NCT04956640	试验阶段，I期
BI 1823911	NCT04973163	试验阶段，I期
JAB-21822	NCT05002270, NCT05194995	试验阶段，I/II期

NSCLC，非小细胞肺癌；PMDA，独立行政法人医药品医疗器械综合机构。
1. Kwan AK, et al. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41:27; 2. Sotorasib SmPC. 参见网址: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lumykras-epar-product-information_en.pdf (访问日期: 2022年5月1日) ; 3. PMDA. 参见网址: www.pmda.go.jp/files/000245772.pdf (访问日期: 2022年5月1日) 。



直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂

进行中的临床试验和审批状态¹

KRAS ^{G12C} 抑制剂	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 ² 和日本 ³ 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	KontRASt-01, -02, -03	试验阶段，III期
D-1553	NCT04585035	试验阶段，I/II期
GDC-6036	NCT04449874	试验阶段，I期
LY3537982	NCT04956640	试验阶段，I期
BI 1823911	NCT04973163	试验阶段，I期
JAB-21822	NCT05002270, NCT05194995	试验阶段，I/II期

NSCLC，非小细胞肺癌；PMDA，独立行政法人医药品医疗器械综合机构。
1. Kwan AK, et al. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41:27; 2. Sotorasib SmPC. 参见网址：www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lumykras-epar-product-information_en.pdf（访问日期：2022年5月1日）；3. PMDA. 参见网址：www.pmda.go.jp/files/000245772.pdf（访问日期：2022年5月1日）。



索托拉西布单药疗法：疗效

Codereak 100：在KRAS^{G12C}突变实体肿瘤患者中进行的I/II期开放式标签研究



- 晚期NSCLC：II期数据，来自124例患者对索托拉西布单药疗法的反应评估¹

- ORR: 37.1%
- mDOR: 11.1个月
- mPFS: 6.8个月
- mOS: 12.5个月



- 晚期NSCLC：2年数据，来自174例患者接受索托拉西布单药疗法的反应评估²

- ORR: 40.7%
- mDOR: 12.3个月
- mPFS: 6.3个月
- mOS: 12.5个月



- 晚期CRC：II期数据，62例患者接受索托拉西布单药疗法的反应评估³

- ORR: 9.7%
- mDOR: 4.2个月
- mPFS: 4.0个月
- mOS: 10.6个月

索托拉西布单药疗法：安全性

Codereak 100：在KRAS^{G12C}突变实体肿瘤患者中进行的I/II期开放式标签研究



- **I期数据**：59例晚期NSCLC患者、42例晚期CRC患者和28例其他实体肿瘤患者，所有患者都接受了索托拉西布单药疗法进行治疗¹

- TRAE：56.6%
- 3级或4级AE：11.6%
- 最常见AE：腹泻（29.5%）、乏力（23.5%）和恶心（20.9%）

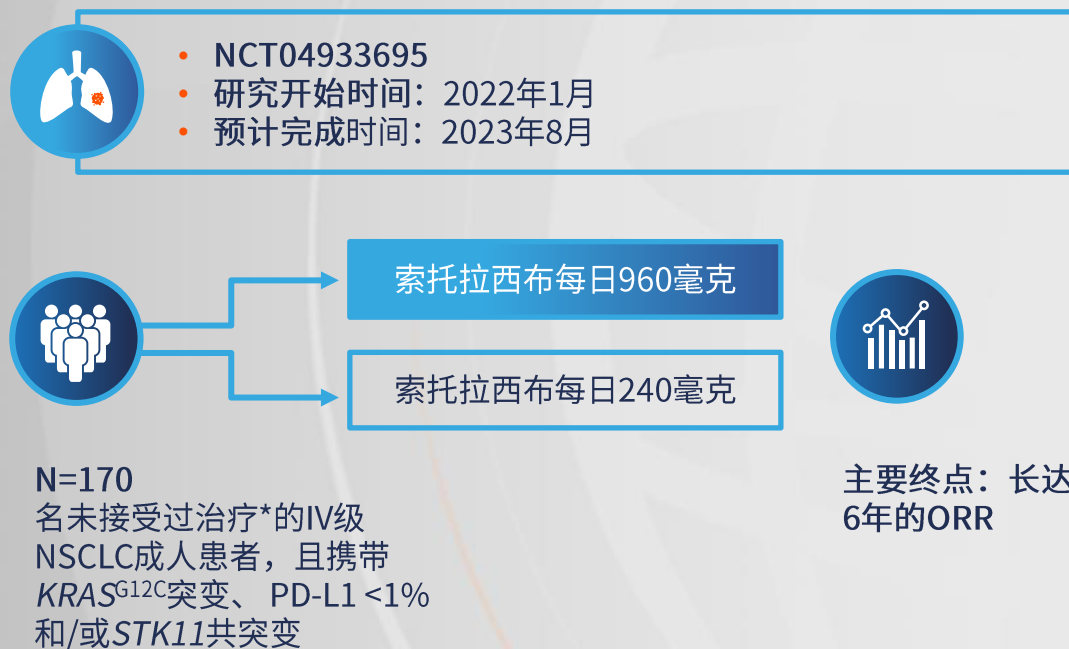


- 晚期NSCLC：**II期数据**，来自于126例接受索托拉西布单药疗法治疗的患者²

- TRAE：69.8%
- 3级或4级AE，20.1%
- 最常见AE：腹泻（31.7%）、恶心（19.0%）、ALT升高（15.1%）和AST升高（15.1%）

索托拉西布单药疗法：NSCLC一线治疗

Codereak 201：II期开放标签研究



*接受辅助/新辅助治疗的患者，如果在转移性疾病发生前>12个月完成治疗，则符合条件。

NSCLC，非小细胞肺癌；ORR，客观缓解率；PD-L1，程序性死亡配体-1。

ClinicalTrials.gov. NCT04933695. 参见网址：www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04933695（访问日期：2022年5月1日）。

阿达格拉西布单药疗法：疗效

KRYSTAL-1：I/II期开放标签研究



- 晚期NSCLC：I/II期数据，来自116例患者对阿达格拉西布单药疗法的反应评估¹

- ORR: 43%
- DCR: 80%
- mDOR: 8.5个月
- mPFS: 6.5个月
- mOS: 12.6个月



- 晚期CRC：I/II期数据，来自45例患者接受阿达格拉西布单药疗法的反应评估²

- 缓解率: 22%
- DCR: 87%
- mDOR: 4.2个月
- mPFS: 5.6个月



- 晚期 胰腺癌和其他GI癌症：*II期数据，来自于27例既往经治患者接受阿达格拉西布单药疗法的反应评估³

- PR: 41%
- DCR: 100%
- mPFS[†]: 6.6个月

*不包括NSCLC和CRC；†治疗转移性胰腺癌患者。

结直肠癌；DCR，疾病控制率；GI，胃肠道；mDOR，中位有效持续时间；MPFS，中位无进展生存期；NSCLC，非小细胞肺癌；ORR，客观缓解率；MOS，中位总生存期；PR，部分缓解。

1. Spira A, et al. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 16):9002; 2. Weiss J, et al. *Ann Oncol*. 2021;32(S5):S1283–S346. LBA6; 3. Bekaii-Saab TS, et al. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 4):519.

阿达格拉西布单药疗法：安全性

KRYSTAL-1：I/II期开放标签研究



- 晚期实体肿瘤：I/Ib期剂量探索研究，纳入25例患者¹
 - 根据安全性、耐受性和药代动力学确定RP2D为600毫克，一天两次
 - TRAEs：92%
 - 3级或4级AE：36%
 - 最常见AE：恶心（80%）、腹泻（70%）、呕吐（50%）和乏力（45%）



- 晚期NSCLC：I/II期数据，来自116例患者接受阿达格拉西布单药疗法的反应评估²
 - TRAE：97%
 - 3级或4级AE：43%
 - 最常见AE：腹泻（63%）、恶心（62%）、呕吐（47%）和乏力（41%）



- 晚期胰腺癌和其他GI癌：*II期数据，自于接受阿达格拉西布单药疗法治的47例患者³
 - TRAE：91%
 - 3级或4级AE：21%
 - 最常见AE：恶心（48%）、腹泻（43%）、呕吐（43%）和乏力（29%）

*不包括NSCLC和CRC。

AE，不良事件；BID，一天两次；GI，胃肠道；RP2D，二期推荐剂量；TRAE，治疗相关的不良事件。

1. Ou SHI, et al. *J Clin Oncol*. 2022;JCO2102752; 2. Spira A, et al. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 16):9002; 3. Bekaii-Saab TS, et al. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 4):519.

JDQ443单药疗法：疗效和安全性

KontRASt-01: Ib/II期开放标签研究



- 剂量递增研究：20例晚期NSCLC患者和16例晚期CRC患者
 - RP2D确定为200毫克，一天两次
 - NSCLC的ORR，在RP2D时为57%
 - 最常见的TRAE：疲劳（30.8%）、恶心（17.9%）、水肿（15.4%）、腹泻（12.8%）和呕吐（12.8%）

针对既往经治的NSCLC使用KRAS^{G12C}抑制剂的III期试验

KRAS^{G12C}抑制剂对比多西他赛

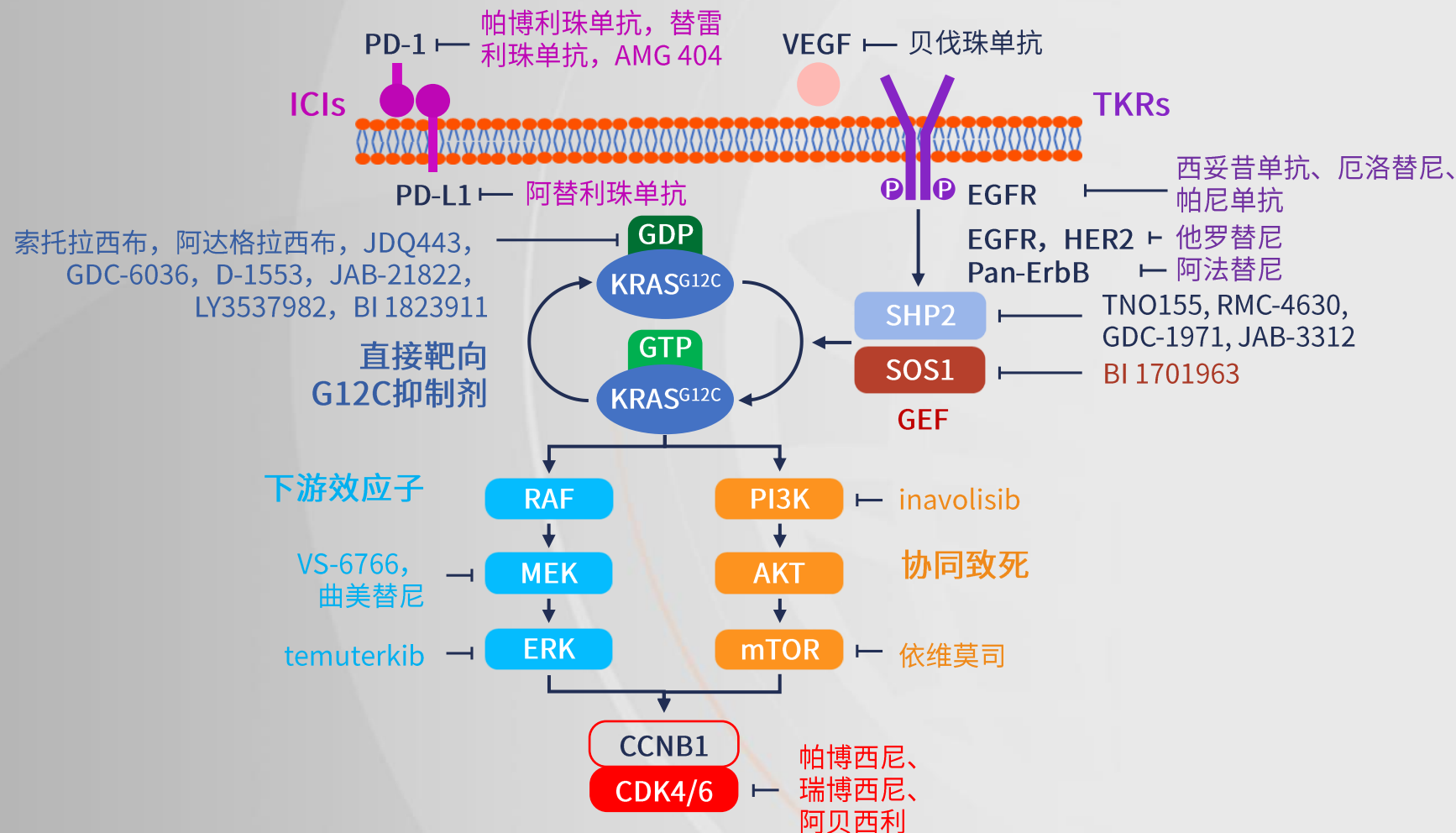


	索托拉西布 codereak 200 (NCT04303780)	阿达格拉西布 KRYVAL-12 (NCT04685135)	JDQ443 KontRASt-02 (NCT05132075)
预计主要完成日期	2022年7月	2023年8月	2024年8月
患者资格	局部晚期、不可切除 或转移性KRAS ^{G12C} 突 变型NSCLC	转移性KRAS ^{G12C} 突变 型NSCLC	局部晚期、不可切除 或转移性KRAS ^{G12C} 突 变型NSCLC
主要观察指标	PFS	PFS	PFS

NSCLC，非小细胞肺癌；PFS，无进展生存期。
所有临床试验信息均可在www.clinicaltrials.gov使用研究标识符进行访问（访问日期：2022年5月1日）。

潜在联合用药策略

在直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂基础上加用，以克服耐药性¹⁻³



结论

多种KRAS^{G12C}抑制剂正处在开发阶段，其中 索托拉西布已被批准用于既往经治的NSCLC，还有其他药物在NSCLC和CRC中都显示出的前景良好的结果¹⁻⁵

几种直接靶向KRAS^{G12C}的抑制剂（索托拉西布，阿达格拉西布以及JDQ443）正处于III期试验开发中，对比多西他赛用于既往经治的晚期NSCLC⁶⁻⁸

直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂联合细胞信号转导抑制剂、ICIS和pan-KRAS抑制剂使用正在处于广泛研究中，以进一步改善实体瘤患者的结局⁹

解决KRAS靶向治疗的耐药性

KRAS^{G12C}抑制剂

耐药性带来的持续挑战

固有和获得性耐药是直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂治疗面临的主要挑战，限制了治疗反应且推动了疾病进展¹



治疗反应

- 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¹



疾病进展

- 约10%的患者出现了主要疾病进展
- 所有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

固有耐药性

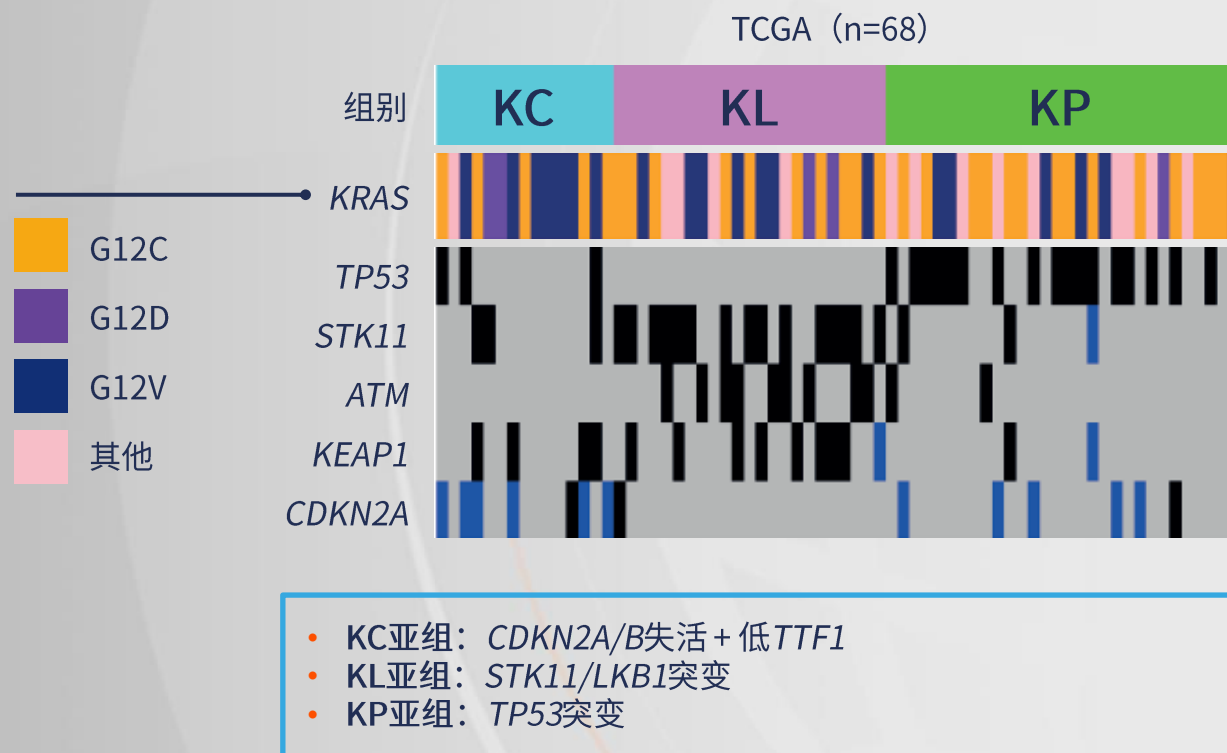
二级KRAS突变意味着另一个效应子延续信号发送²

获得性耐药

受治疗的选择性压力驱使¹

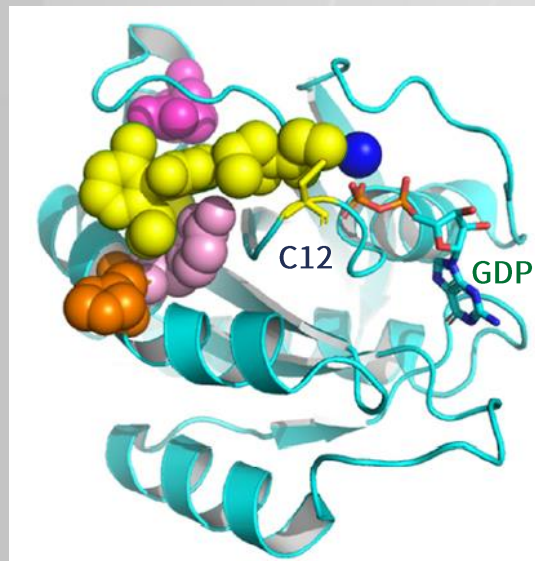
KRAS和共突变

识别肺腺癌中的共突变

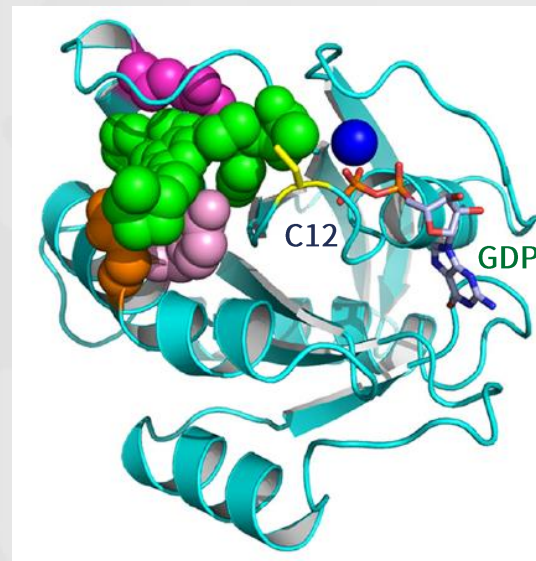


直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂的耐药性

KRAS^{G12C}抑制剂结合位点的获得性错义突变¹⁻²



索托拉西布



阿达格拉西布

GDP, 二磷酸鸟苷。

1. Awad MM, et al. *N Engl J Med*. 2021;384:2382-93; 2. Zhang J, et al. *Pharmacol Ther*. 2022;229:108050.

获得性耐药机制

KRYSTAL-1研究中阿达格拉西布的耐药性 (N=38)



- 疾病进展时对组织样本进行NGS或ctDNA分析
- 患者：27例NSCLC患者、10例CRC患者、1例阑尾癌患者

38例患者发生病情进展，其中17例患者具有可识别的耐药机制

KRAS变异

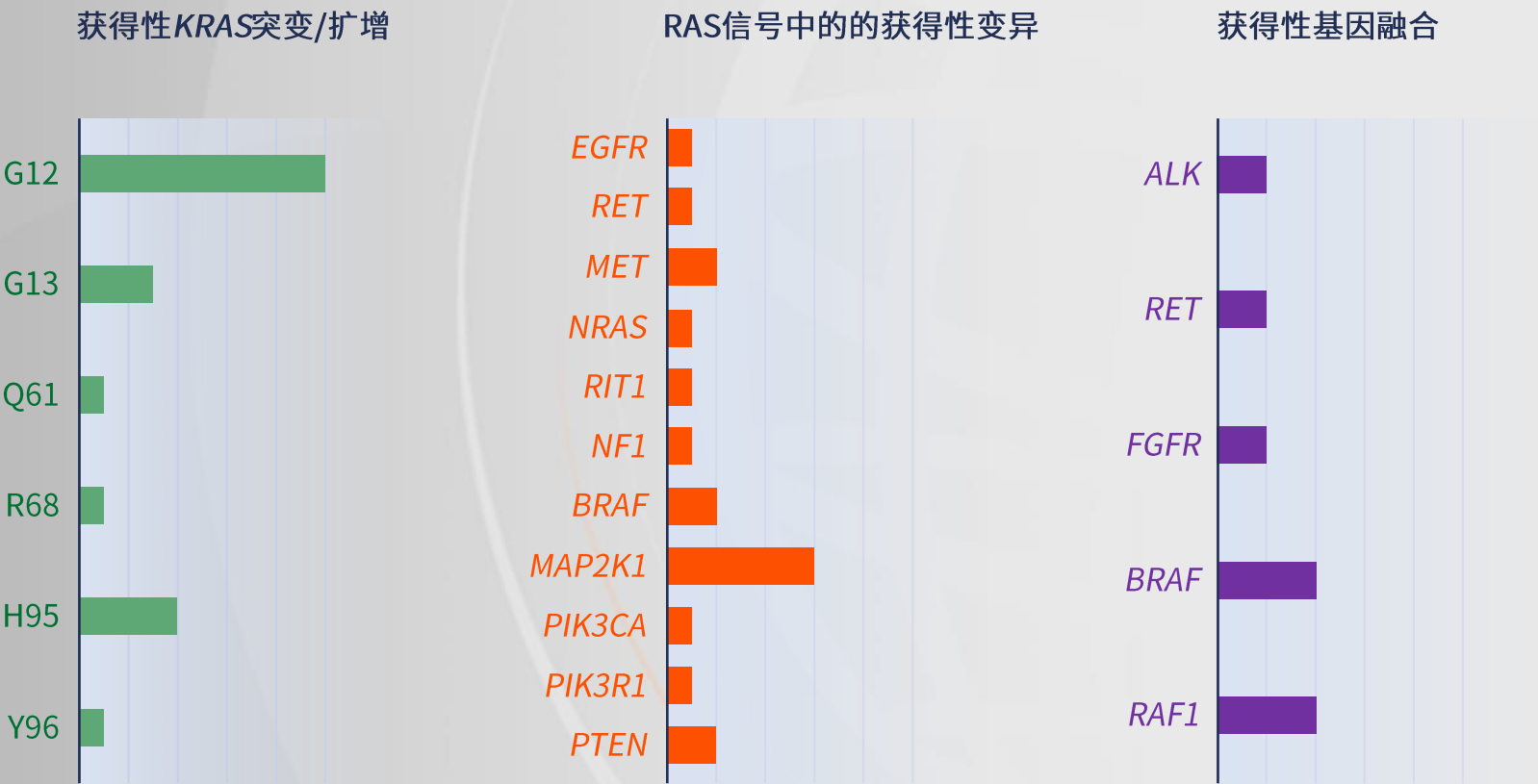
- SIIP中R68、H95和Y96位点的获得性突变阻止阿达格拉西布进行结合
- 激活突变，例如 G12D/V/R、G13D和 Q61H
- KRAS^{G12}等位基因高水平扩增

旁路机制

- MET扩增
- 激活NRAS、BRAF、MAP2K1和RET突变
- 致癌性融合，例如 ALK、RET、BRAF、RAF1和FGFR3
- NF1和PTEN功能丧失型突变

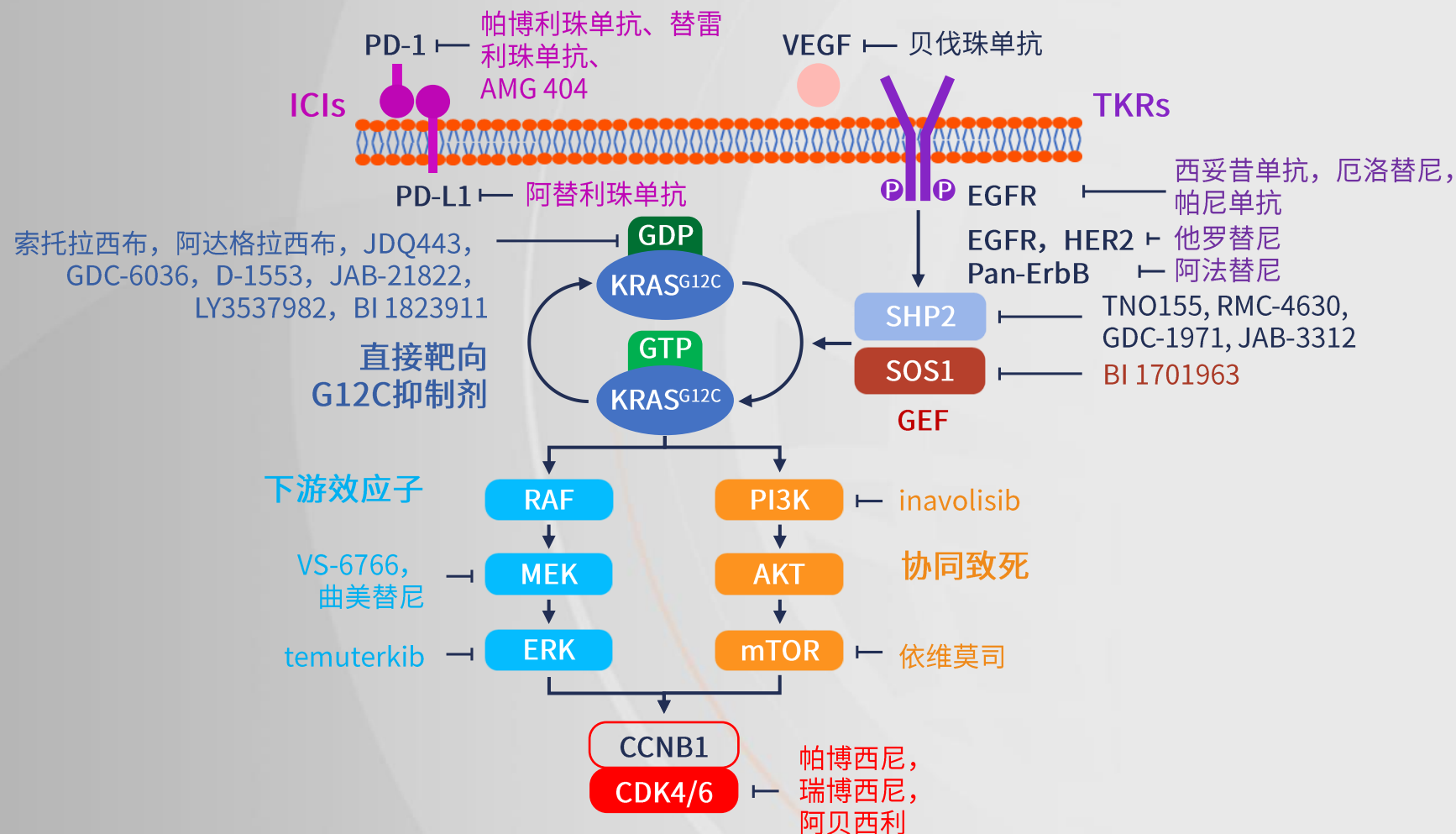
直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂的耐药性

KRYSTAL-1研究中识别的耐药机制 (n=17)



潜在联合用药策略

在直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂基础上加用，以克服耐药性¹⁻³



直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂联合用药

索托拉西布临床试验

试验详情	联合制剂	结果
Codereak 101 NCT04185883 • Ib/II期 • 实体瘤	• AMG 404 • 曲美替尼 • RMC-4630 • 阿法替尼 • 帕博利珠单抗 • 帕尼单抗 • 阿替利珠单抗 • 依维莫司 • 帕博西尼 • 贝伐珠单抗 • TNO155 • FOLFIRI, FOLFOX • 卡铂-培美曲塞-多西他赛	索托拉西布 + 阿法替尼（NSCLC） • 未见新的AE • ORR 20.0–34.8% ¹ 索托拉西布 + 曲美替尼（实体肿瘤） • 未见新的AE • mDOR: 84天 ² 索托拉西布 + 帕尼单抗（CRC） • 未见新的AE • mDOR: 4.4个月 ³ 主要完成时间：2024年8月
NCT05054725 • II期 • NSCLC	RMC-4630	主要完成时间：2023年3月
RAMP203 NCT05074810 • I/II期 • NSCLC	VS-6766	主要完成时间：2023年12月
NCT05313009 • I/II期 • NSCLC	他罗替尼	主要完成时间：2023年12月

AE，不良事件；CRC，结肠直肠癌；mDOR，中位反应持续时间；NSCLC，非小细胞肺癌；ORR，客观缓解率。
所有临床试验信息均可在www.clinicaltrials.gov使用研究标识符进行访问（访问日期：2022年5月1日）。
1. Gandara D, et al. *Mol Cancer Ther.* 2021;20(Suppl. 12):P05-02; 2. Ramalingam S, et al. *Mol Cancer Ther.* 2021;20(Suppl. 12):P05-01; 3. Fakih M, et al. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl. 5):S530-82.



直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂联合用药

阿达格拉西布临床试验

试验详情	联合制剂	结果
KRYSTAL-1 NCT03785249 • I/II期 • 实体瘤	• 帕博利珠单抗 • 西妥昔单抗 • 阿法替尼	阿达格拉西布 + 西妥昔单抗 (CRC) • TEAE: 100%; 3/4级AE: 16% • 缓解率: 43%; DCR: 100% ¹ 主要完成时间: 2022年12月
KRYSTAL-2 NCT04330664 • I/II期 • CRC + NSCLC	TNO155	主要完成时间: 2022年9月
KRYSTAL-7 NCT04613596 • II期 • NSCLC	帕博利珠单抗	主要完成时间: 2023年10月
KRYSTAL-10 NCT04793958 • III期 • CRC	西妥昔单抗对比mFOLFOX6或FOLFIRI	主要完成时间: 2023年9月
KRYSTAL-14 NCT04975256 • I期 • CRC + NSCLC	BI 1701963	主要完成时间: 2023年11月
KRYSTAL-16 NCT05178888 • I期 • 实体瘤	帕博西尼	主要完成时间: 2023年12月

AE, 不良事件; CRC, 结直肠癌; DCR, 疾病控制率; NSCLC, 非小细胞肺癌; TEAE, 治疗突发不良事件。
所有临床试验信息均可在www.clinicaltrials.gov使用研究标识符进行访问 (访问日期: 2022年5月1日)。
1. Weiss J, et al. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl. 5):S1283–S346.

直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂联合用药

JDQ443临床试验

试验详情	联合制剂	结果
KontRASt-01 NCT04699188 • I/II期 • 实体瘤	• TNO155, • 替雷利珠单抗	主要完成时间：2024年8月
KontRASt-03 NCT05358249 • I/II期 • 实体瘤	• 曲美替尼 • 瑞博西尼 • 西妥昔单抗	研究开始：2022年7月 主要完成时间：2025年4月

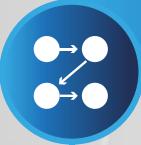
直接靶向KRAS^{G12C}抑制剂联合用药

JAB-21822、GDC-6036、LY3537982 和 BI 1823911 实体肿瘤临床试验

试验详情	联合制剂	结果
JAB-21822 NCT05002270 • I/II期	西妥昔单抗	主要完成时间：2023年7月
GDC-6036 NCT04449874 • I期	• 阿替利珠单抗 • 厄洛替尼 • 西妥昔单抗 • GDC-1971 • 贝伐珠单抗 • Inavolisb	主要完成时间：2023年8月
LY3537982 NCT04956640 • I期	• 阿贝西利 • LY3295668 • 厄洛替尼 • 西妥昔单抗 • 帕博利珠单抗 • TNO155 • Temuterkib	主要完成时间：2023年10月
BI1823911 NCT04973163 • I期	BI 1701963	主要完成时间：2024年6月

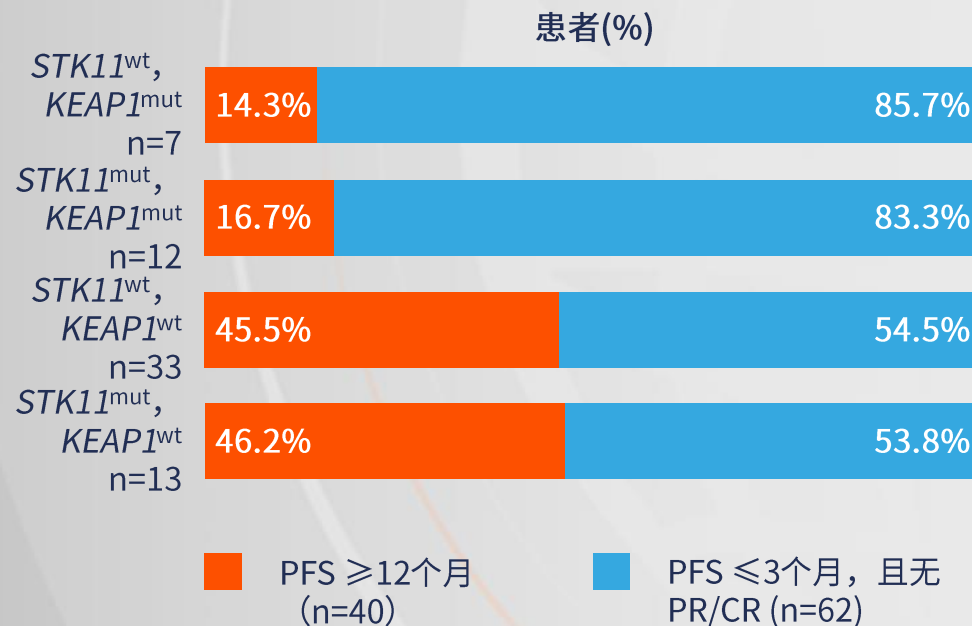
KRAS^{G12C}突变患者的生物标志物

生物标志物能帮助优化治疗结果吗？



生物标志物选择

诸如PD-L1、TMB、TIL、*STK11*、*KEAP1*等生物标志物的作用是什么？



靶向KRAS的新方法

不同的靶向位点和机制

GDP/GTP KRAS^{G12C}抑制剂¹

- 结合GTP/GDP KRAS^{G12C}的SIIP
- 临床前研究显示，在对索托拉西布/阿达格拉西布产生耐药的细胞系中具有抗癌活性

KRAS^{G12D}抑制剂^{2, 3}

- KRAS^{G12D}是PC和CRC中最常见的KRAS突变，在NSCLC中第二常见
- MRTX1133是一种非共价、强效、选择性KRAS^{G12D}抑制剂

SPO1: pan-KRAS抑制剂⁴

- BI 1701963靶向SOS1且防止其与KRAS-GDP的结合，从而阻止激活KRAS-GTP
- 作为单药和联合用药进行临床试验

pan-KRAS mRNA疫苗^{5, 6}

- V941(mRNA-5671/V941) 靶向KRAS^{G12C}、KRAS^{G12D}、KRAS^{G12V}和KRAS^{G13D}
- 在一期试验开发中作为单药以及联合帕博利珠单抗

CRC，结直肠癌；GDP，二磷酸鸟苷；GTP，三磷酸鸟苷；mRNA，信使RNA；NSCLC，非小细胞肺癌；PC，胰腺癌；SIIP，开关2口袋。

1. Calses P, et al. AACR Annual Meeting. April 2022. 摘要 3601； 2. Wang X, et al. *J Med Chem.* 2022;65:3123–33； 3. Huang L, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:386；

4. Gort E, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:TPS3651； 5. ClinicalTrials.gov. NCT03948763. 参见网址：<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03948763> (访问日期：2022年5月1日)；

6. National Cancer Institute. 参见网址：www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/mrna-derived-kras-targeted-vaccine-v941 (访问日期：2022年5月1日)。

结论

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¹

大量直接靶向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²

新药如KRAS^{G12C} GTP/GDP、KRAS^{G12D}和 pan-KRAS抑制剂正处于临床开发的早期阶段³⁻⁸

GDP，二磷酸鸟苷；GTP，三磷酸鸟苷。

1. Awad MM, et al. *N Engl J Med*. 2021;384:2382–93; 2. Kwan AK, et al. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41:27; 3. Calses P, et al. AACR Annual Meeting. April 2022. Abstract 3601;

4. Wang X, et al. *J Med Chem*. 2022;65:3123–33; 5. Huang L, et al. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6:386; 6. Gort E, et al. *J Clin Orthod*. 2020;38:TPS3651;

7. ClinicalTrials.gov. NCT03948763. 参见网址: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03948763> (访问日期: 2022年5月1日); 8. National Cancer Institute.

参见网址: www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/mrna-derived-kras-targeted-vaccine-v941 (访问日期: 2022年5月1日)。