

標的於 RAS 致癌蛋白藥物的源流與臨床上的新進展

林建良¹ 曹朝榮¹ 鄭高珍² 黃文聰¹

¹ 柳營奇美醫院 血液腫瘤科

² 奇美醫學中心 內科部胸腔內科

摘要

RAS 基因是促進各種癌細胞生長和產生治療抗藥性的關鍵突變基因之一。具有 RAS 突變基因的癌症類型很多，著名的包括胰臟癌、非小細胞肺癌和大腸直腸癌。四十年來，直接或間接抑制 RAS 致癌蛋白的研究，是具有挑戰性的。儘管 KRAS 致癌蛋白之前被認為是「不可成藥的」，但專門針對 KRAS G12C 突變的藥物，如 sotorasib 和 adagrasib，在最近的臨床試驗中結果被證實有令人振奮的療效，且不良反應也很少。KRAS G12C 抑制劑與 Cys 12 共價結合並佔據 RAS 的 switch II pocket，導致與下游反應蛋白的結合停止。為了提高療效，將嘗試各種組合，如合併抑制 EGFR/MAPK 整條垂直途徑上的其他標靶藥物，合併免疫檢查點抑制劑或合併化療。除了 RAS G12C 之外，針對 RAS 致癌蛋白其他熱點突變的化合物，其體外或體內的實驗正如火如荼的進行。在本綜述中，我們將討論 RAS 致癌蛋白相關治療策略的最新進展和其產生抗藥性的機制。

關鍵詞： RAS 突變 (RAS mutation)
KRAS G12C 突變 (KRAS G12C mutation)
非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer)
大腸直腸癌 (Colorectal cancer)
胰臟癌 (Pancreatic cancer)

前言

RAS 致癌基因已被發現 40 多年，大量的基礎研究顯示，細胞在癌化的過程當中，RAS 基因會發生獲得功能性 (gain-of-function) 的體突變。RAS 蛋白位於細胞膜的內面，向上承接接受體酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase) 所傳遞下來的刺激，向下結合反應蛋白 (effector proteins)，例如 Raf 和 PI3K，使訊息能夠傳

遞，促使細胞的週期進展，細胞骨架改變，以及細胞分化生長。在所有的腫瘤中，RAS 基因的突變約佔 20%，三種最常見 KRAS 突變的腫瘤的分別為胰臟癌 (90%)，非小細胞肺癌 (17%)，大腸直腸癌 (50%)，而其他 Ras 致癌基因的異構體 (isoform)，例如：NRAS 突變常發生在黑色素瘤，而 HRAS 的突變容易發生在膀胱癌和頭頸部癌症。臨床上，這些腫瘤屬於預後較差，在治療的過程中也容易產生抗藥性。

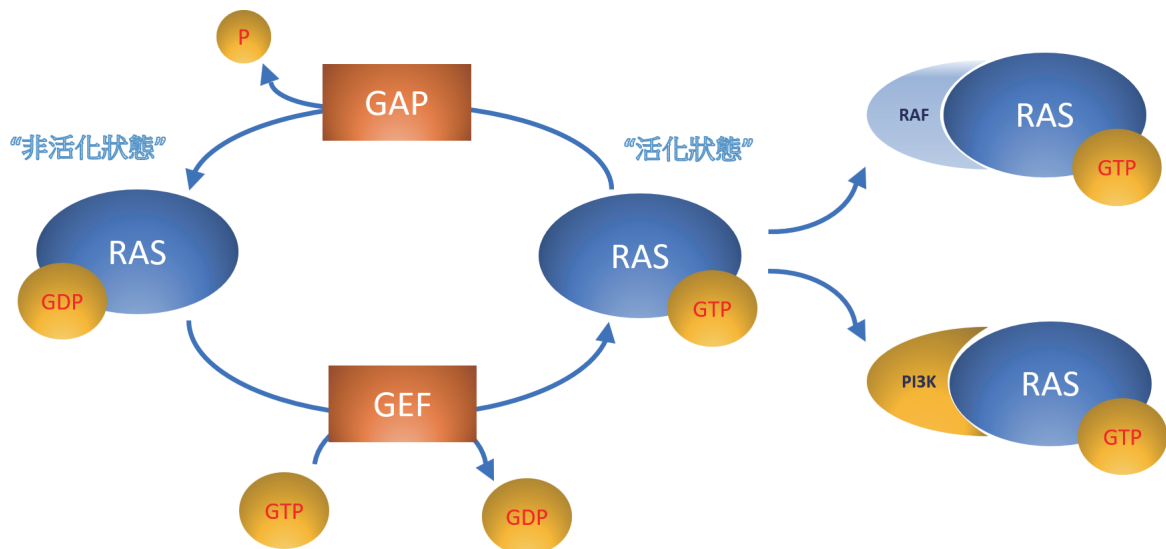
近年來得益於分子生物學研究的進步，對 RAS 蛋白的構造與功能了解較為透徹，在 RAS G12C 突變的腫瘤，已找到化合物 (compound) 直接以共價鍵結不可逆 (covalent irreversible) 的方式抑制 RAS 蛋白。目前已有 sotorasib 和 adagrasib 兩種藥物通過美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的認證，用於已接受過一線治療且具有 RAS G12C 基因突變，無法開刀或已轉移的非小細胞肺癌病人。

本文我們將討論目前發展最成功的 KRAS G12C 抑制劑的臨床試驗，也會涉及 RAS 蛋白非直接抑制的藥物，例如：作用在 RAS/Raf/MEK/Erk 的小分子抑制劑和脂肪酸轉移酶 (farnesyltransferase) 抑制劑。此外，關於 RAS 致癌蛋白其他熱點突變的治療，例如 KRAS G12D 的突變，最近也有顯著的進步。

RAS 蛋白的結構與功能

Rat sarcoma virus 簡稱 Ras，是原致癌基因 (proto-oncogene)，在生物體內會產生 4 種異構體 (isoform)，分別為 KRAS4A, KRAS4B, HRAS 和 NRAS，其所產生的蛋白質是由六個 β strands 和 5 個 α helix 所組成¹。它包含兩個功能性結構 (domains): G domain，主要是結合鳥糞嘧

呤 (guanosine nucleotide)；C-terminal membrane targeting region，以半胱胺酸 (cysteine) 引領的氨基酸基序 (CAAX motif)，功能是将 RAS 蛋白固定在細胞膜上。而 G domain 又可細分為 4 個區域：磷酸結合環 (P-loop, residues 10-17)，switch I pocket (residues 30-38)，switch II pocket (residues 60-70) 和基底結合環 (base-binding loop, residues 116-120 和 145-147)，這些功能性的結構在異構體之間被高度保留。RAS 蛋白是小分子，鑲嵌在細胞膜內面，是鳥糞嘧呤核苷酸結合的蛋白質 (membrane-bound guanine nucleotide-binding protein)。主要功能是承接由細胞外的刺激傳遞至第二層訊息，以 RAS 和三磷酸鳥苷結合 (GTP-binding RAS) 為活化狀態，和不活化的 RAS 和二磷酸鳥苷 (GDP-binding RAS) 之間的轉換，來控制和下游的蛋白質結合，讓訊息傳遞下去 (如圖示一)²。而 GTP 酶激活蛋白 (GTPase-activating proteins, GAPs) 經由 Arg-789 與 RAS 蛋白上的 Gly12 和 Gln61 以凡得瓦力鍵結，形成穩固 switch II pocket 的結構，以利水解 GTP 的磷酸根，使活化的 GTP-binding RAS 轉變為不活化的 GDP-binding RAS。當 GTP 被水解，會造成位於 switch I pocket 上的 Thr35 和位於 switch II pocket 的 Gly60 與 r-phosphate 所



圖一：RAS GTPase 循環：RAS-GTP 複合物結合是屬於活化狀態，可以下游的反應蛋白 (effector) 例如 RAS 和 PI3K 結合，以傳遞訊息。經由 GAP (GTP 酶激活蛋白；GTPase activating protein) 水解 GTP，使轉化為非活化狀態的 RAS-GDP。而 RAS-GDP 複合物在經由 GEF (鳥糞酸交換因子；guanine nucleotide exchange factor) 的催化，使 RAS 蛋白轉為活化狀態。

形成的氫鍵斷裂，引起 RAS 蛋白質構形的改變。其後又證實 Ras-GDP 的構形比 RAS-GTP 的構形，更具有柔韌性，這也讓爾後藥物的發展多了一道曙光。而不活化的 GDP-binding RAS 可經由鳥苷酸交換因子 (guanine nucleotide exchange factors, GEFs)，其中最著名的為 son of sevenless isoform 1 (SOS-1)，催化 Ras GTPase 移除鳥糞嘌呤，結合新的 GTP 成為活化的 GTP-binding RAS。下游的反應蛋白 (effector)，包括：RAF/MEK/ERK 和 PI3K/AKT/mTOR 兩個途徑，會因為 RAS-GTP 的活化，而刺激細胞的分化和生長³。

RAS 基因突變在各腫瘤的分布與預後關係

從 COSMIC 的大型資料庫中得知 KRAS 突變佔全部惡性腫瘤的 22%，其次為 NRAS(8%) 和 HRAS (3%)。以癌症別來區分，發現胰臟癌 (61%，雖然大多數的資料都顯示胰臟癌 KRAS 突變的機率 > 90%)^{4,5}、大腸癌 (33%)、膽道癌 (31%)、肺癌 (17%) 和子宮內膜癌 (14%) 各佔一些比例的 KRAS 突變⁶。而血液淋巴惡性腫瘤 (10%) 和皮膚癌 (18%) 有較多的 NRAS 突變。HRAS 的突變比較常見在唾液腺癌 (15%) 和泌尿道癌症 (11%)。一項綜合分析顯示，KRAS 突變在非小細胞肺癌中，較常發生於肺腺癌，西方人 (26.1%) 比亞洲人 (11.2%) 更容易發生，且與抽菸有較強的關係 (6.7-40.0%)⁷。另一項利用美國癌症基因登記的研究 (GENIE)，特別探討 KRAS G12C 突變在各項腫瘤的分布⁶。總共 32,138 位癌症病人的資料，其中非小細胞肺癌比例占最多 (13.8%)，其次分別為不明原發性腫瘤 (3.5%)，闌尾癌 (3.3%)，大腸直腸癌 (3.2%) 和小腸癌 (3.1%)。白種人 (13%) 和黑人 (10.9%) 的 KRAS G12C 突變的發生率高於亞洲人 (3.6%)，而女性的發生率一般高於男性。有趣的是，在亞裔的非小細胞肺癌 KRAS G12C 突變的發生率卻是男性 (6.4%) 高於女性 (1.3%)。長久以來，KRAS 突變被視為預後較差的因子，尤其在大腸直腸癌病人中，有 33% 是 KRAS 突變，而限制了 EGFR 單株抗體對這類病人的使

用⁹⁻¹¹。

RAS 基因的突變與藥物的發展

RAS 基因的突變大都發生在 G12, G13 和 Q61，這使得 RAS 一直停留在 RAS-GTP 的活化狀態。抑制 RAS 蛋白有四個策略：1. 抑制 RAS 蛋白經由轉譯後修飾 (post-translational modification) 後，定錨停在細胞膜內面的過程；2. 直接抑制 RAS 蛋白，以減少 RAS-GTP 形成活性化合物的比例；3. 阻斷 RAS-GTPase 鳥糞嘌呤交換的過程；4. 阻斷 Ras-GTP 和下游反應蛋白質 (effector proteins) 的結合。

RAS 蛋白必須固定於細胞膜上，才能活化引發下游的訊息傳遞。而其固定在細胞膜上的 CAAX motif，必須經過轉譯後的修飾，其中脂肪酸轉移酶 (farnesyltransferase) 使 RAS 蛋白增加親脂性，以利固定在細胞膜上。針對抑制脂肪酸轉移酶的藥物，如 tipifarnib 和 lonafarnib，只限於用在 HRAS 突變的病人，可惜在第 2 期和第 3 期的臨床試驗成績並不理想。直到 2021 年，美國食品藥物管理局讓 tipifarnib 通過突破性療法 (Breakthrough Therapy Designation)，主要是根據 RUN-HM 第 2 期臨床試驗，發現 HRAS ≥ 20% 的頭頸部鱗狀上皮細胞癌病人 18 位，使用藥物後反應率達到 50%，無疾病存活期中位數 5.9 個月，整體存活期 15.4 個月，故更進一步引領樞紐試驗 (pivotal study): AIM-HN 臨床試驗的進行¹²。

在 RAS-GDP 轉化為 RAS-GTP 必須經過鳥苷酸交換因子 (GEFs) 的催化，故抑制 SOS-1 以阻止核苷酸交換的步驟，也可抑制 RAS 的活性。BAY-293 此化合物可和 SOS-1 上的 CDC25 功能結構做結合，抑制 SOS-1-RAS 的交互作用¹³。單獨使用時對於 RAS 突變的細胞株抑制生長的效果有限，但若與其他藥物合併使用，如：RAS G12C 抑制劑或 MEK 抑制劑，發現具有協同效果。

直接抑制突變的 RAS 蛋白，而不去抑制非突變的 RAS 蛋白，可以降低毒性的產生。RAS 蛋白的突變若發生於不同的位置，其結構和化學效應也會不同。其主要表現在 GTP 結合的能

力，GTP 酶激活蛋白水解 GTP 的能力，和與下游反應蛋白結合的能力¹⁴。抑制 KRAS G12C 的化合物以共價鍵結的方式和 cysteine-12 接合，因為異構效應 (allosteric effects) 使得 switch II pocket 變形，使得 KRAS 蛋白和 GDP 此一個結合物凍結在非活化狀態，以致於無法轉變為具有活性的 KRAS-GTP，而下游的反應蛋白無法與 KRAS 結合。這類的化合物有 AMG 510 和 MRTX849，也就是後來學名分別稱為 sotorasib 和 adagrasib。而 AMG 510 中的苯環會與 KRAS G12C 之 His95 表面的溝槽 (groove) 穩定結合，以增強效果¹⁵。

與 KRAS G12C inhibitor 相關的臨床試驗結果

肺癌

由安進公司 (Amgen) 贊助的第一期臨床試驗 (CodeBreaK 100)，自 2018 年 8 月開始選取具有 KRAS G12C 突變的固態腫瘤且之前接受過至少一線治療的病人，包括非小細胞肺癌，大腸直腸癌，胰臟癌，子宮內膜癌，闌尾癌和黑色素瘤¹⁶。每位病人給予 sotorasib 治療直到疾病惡化，經過劑量調升和劑量擴展階段，最終定於每天 960 毫克。最常見的副作用是腹瀉 (29.5%)，疲累 (23.3%)，噁心 (20.9%)。有 73 (56.6%) 位病人發生與治療相關的副作用，其中有 15 (11.6%) 位發生等級 3 或 4 的副作用。此試驗於 2021 年發表，所收取 126 位具有 KRAS G12C 突變的非小細胞肺癌病人，都是接受過三線以內的全身性藥物治療，其中八成以上是接受鉑金類的化學藥物和免疫檢查點抑制劑的治療，但排除正在惡化且未經治療的腦部轉移病人¹⁷。所有的病人被給予每天 sotorasib 960 毫克，直到疾病惡化。總反應率是 37.1% (95% 信賴區間：28.6-46.2%)，達到完全反應有 4 位，達到部分反應有 42 位。反應的中位期為 11.1 個月。整體病人的疾病無惡化存活期中位數為 6.8 個月 (95% 信賴區間：5.1-8.2 個月)，而整體存活期為 12.5 個月。另一個相似藥，adagrasib，選取無法切除或轉移且具有 KRAS G12C 突變的非小細胞肺癌病人 (KRYSTAL-1)，共 116 位。

劑量為 600 毫克，一天兩次，且空腹服用¹⁸。其中有 98.3% 的病人用過鉑金類化學藥物和免疫檢查點抑制劑的治療，有 14 位病人用過至少四線的治療。客觀反應率為 42.9% (95% 信賴區間：33.5-52.6%)，而疾病控制率為 79.5% (95% 信賴區間：70.8-86.5%)。反應的中位期為 8.5 個月，疾病無惡化存活期的中位數是 6.5 個月 (95% 信賴區間：4.7-8.4 個月)，而總體存活期中位數為 12.6 個月 (95% 信賴區間：9.2-19.2 個月)。雖然期間劑量定在 600 毫克一天兩次，但在此試驗中暫時停藥和減低劑量的比率為 61.2% 和 51.2% 的病人。值得注意的是，此試驗探討腦部轉移的反應率為 33.3% (95% 信賴區間：18.0-51.8%)，且能維持 11.2 個月，顯示出 adagrasib 可穿過血腦屏障，控制腦部轉移的腫瘤。這兩種藥的副作用相似，包括腹瀉、噁心、疲憊、嘔吐。故 sotorasib 和 adagrasib 分別於 2021 年 5 月和 2022 年 12 月快速通過美國食品藥物管理局的許可，用於無法切除或轉移性的非小細胞肺癌，且具有 KRAS G12C 基因變異，至少用過一線治療的病人。

有兩項第三期臨床試驗於 2020 年開始。CodeBreaK 200 於 2020 年至 2021 年間，收取 345 位具有 KRAS G12C 突變，用過至少一線鉑金類化學治療和免疫抑制劑治療的非小細胞癌病人¹⁹。這些病人除了 KRAS G12C 突變外沒有其他驅動性致癌基因 (driver oncogenic mutation) 的突變，且在進入試驗的六個月內未使用歐洲紫杉醇 (Docetaxel)。以之前使用過治療的線數，種族和中樞神經轉移做分層，隨機分為兩組：實驗組使用 sotorasib 每天 960 毫克；對照組使用每三周施打歐洲紫杉醇，每體表面積 75 毫克，對照組可以交叉至實驗組 (crossover)。此試驗有達到主要療效指標 (primary end point)：無病存活期的中位數為 5.6 比上 4.5 個月 (HR: 0.66; 95% 信賴區間：0.51-0.86, $p=0.0017$)。在副作用與生活品質的評估方面，都顯示使用 sotorasib 這組優於目前的標準治療。另一個臨床試驗 KRYSTAL-7 為 2/3 期：第二期時期，有單獨使用 adagrasib 和合併 pembrolizumab 使用的族群，並以 PD-L1 表現的強弱做分層分析；在

第三期時期，將病人分為實驗組服用 adagrasib 合併 pembrolizumab 治療，對照組是施打化學治療合併 pembrolizumab。這兩組試驗，將告訴我們 RAS G12C 抑制劑是否優於傳統治療。

大腸直腸癌

考慮到 KRAS G12C 突變的大腸直腸癌病人，其預後都比非 KRAS G12C 突變差，故用其標的的抑制劑來做臨床試驗是必要的，以期待有更好的臨床效果²⁰。在 CodeBreaK 100 的第一期臨床試驗中，直到 2021 年 3 月 1 日有 62 位大腸直腸癌的病人，其中有 6 位病人有明顯的反應 (9.7%; 95% 信賴區間: 3.6-19.9%)，整體的疾病控制率為 73.8%^{16,21}。在 KRYSTAL-1 的臨床試驗中，其中的大腸直腸癌病人都是平均已用過三線治療且呈現抗藥性的，在單用 adagrasib (600mg 一天兩次) 時期有 44 位，其反應率為 19% (95% 信賴區間: 8-33%)，反應期間的中位數為 4.3 個月 (95% 信賴區間: 2.3-8.3 個月)，無病存活期的中位數為 5.6 個月 (95% 信賴區間: 4.1-8.3 個月)；而 32 位合併 cetuximab 這一組，反應率提高為 46% (95% 信賴區間: 28-66%)，反應期的中位數 7.6 個月 (95% 信賴區間: 5.7 個月 - 未到達)，而無病存活期為 6.9 個月 (95% 信賴區間: 5.4-8.1 個月)²²。最常發生的副作用為腹瀉 (66%)，噁心 (57%)，嘔吐 (45%)，且只有 1/5 的病人會達到三級以上的副作用。由以上 2 個臨床試驗可見，單獨使用 RAS G12C 抑制劑治療大腸直腸癌其反應一般，若合併 EGFR 單株抗體治療，可加強整體的治療效果。因此，目前一項第三期臨床試驗 (CodeBreaK 300)，選取至少經過一線化學治療，已用過抗瘍妥 (irinotecan)，益樂鉑釘 (oxaliplatin) 和 fluoropyrimidine，且證實為 KRAS G12C 突變的病人分為三組：sotorasib 每日 960 毫克合併 panitumumab，sotorasib 每日 240 毫克加 panitumumab，另一組由研究者自己選擇第三線用藥 trifluridine and tipiracil 或是 regorafenib²³。此 sorotrasib 試驗除了討論與 EGFR 單株抗體合併時的合理劑量外，也探討是否會優於目前標準的第三線用藥。

胰臟癌

在 CodeBreaK 100 的臨床試驗中，收取已接受過至少一線治療的轉移性胰臟癌病人，有 12 位病人進入第一期試驗，最終劑量定在每天 960 毫克，另有 26 位病人進入第二期²⁴。其中有 8 位 (21%; 95% 信賴區間: 10-37%) 達到顯著性的效果，和整體的無惡化存活期和總存活期中位數，分別為 4.0 個月 (95% 信賴區間: 2.8-5.6 個月) 和 6.9 個月 (95% 信賴區間: 5.0-9.9 個月)。較常見的副作用是腹痛 (37%)、腹瀉 (24%) 和嘔吐 (21%)，達到 3 級以上副作用的有 6 位病人。在 KRYSTAL-1 臨床試驗中，有 12 位胰臟癌的病人和 18 位非大腸直腸癌的腸胃道癌症，單用 Adagrasib 600 毫克，一天 2 次，其反應率可達到分別為 50% 和 35%，整體的疾病控制率是 100%²³。

抗藥性的產生與治療策略

KRAS G12C 抑制劑在臨床上，雖然是很大的突破，但終究還是會產生抗藥性。抗藥性的產生是多因素的，其最主要是細胞內的多變性和腫瘤內的異質性。2021 年，M.M Awad 在新英格蘭雜誌發表 38 位使用過 adagrasib 而產生抗藥性的病人，在治療的前後收取檢體或 ctDNA，以次世代定序來分析基因的變化²⁶。可分為 KRAS 次發的改變：G12D/R/V/W，G13D，Q61H，R68S，H95D/Q/R，Y96C 和 KRAS G12C 基因的放大。次發繞道其他路徑 (bypass pathway) 的抗藥性，包括 MET 基因的放大，NRAS，BRAF，MAP2K1 和 RET 突變，致癌基因的融合，如 ALK，RET，BRAF，RAF1，FGFR3，還有 NF1 和 PTEN 失能突變。在 9 位肺腺癌病人中，有兩位轉變為鱗狀上皮細胞癌，顯示組織學的變化也是抗藥性的一種。為了解決抗藥性，除上述所述合併化學治療外，合併標靶藥物或免疫檢查點抑制劑也是可行的策略。

在細胞株的實驗中，證實使用 sorotrasib 分別合併 HER kinase, EGFR, SHP-2, PI3K, AKT 和 MEK 的抑制劑，可產生協同效果¹⁵。再者 Src homology 2 domain-containing phosphate-2

(SHP-2) 抑制劑可阻斷酪胺酸激酶接受體 (receptor tyrosine kinase, RTK) 傳遞訊息進入 RAS/MAPK 的路徑。在體外和體內的實驗證明, KRAS G12C 抑制劑的使用將使 RAS 路徑回饋性再活化, 會降低藥物的效果或引發抗藥性, 若合併 SHP-2 抑制劑, 將增強其臨床功效^{27,28}。因此安進公司發起一項第一期的臨床試驗 (CodeBreaK 101): 選取具有 RAS G12C 突變的固態腫瘤病人, 分組分別和其他作用機轉的藥物合併使用, 包括: AMG 404 (PD-1 單株抗體), trametinib (MEK 抑制劑), RMC-4630 (SHP-2 抑制劑), afatinib (EGFR 酪胺酸激酶抑制劑), panitumumab, atezolizumab, everolimus, palbociclib, bevacizumab-awwb, TNO155, BI1701963, 還有化學治療 carboplatin, pemetrexed, docetaxel, FOLFIRI, FOLFOX²⁹。此試驗主要目的是看合併以上藥物時所產生的副作用, 並看合併使用的反應率。目前釋放出來的訊息, 副作用主要為水腫 (33%)、腹瀉 (29%) 和疲倦 (14%), 達到 3 級以上副作用的只有 6 位病人 (29%)。在合併使用 SHP-2 抑制劑 (RMC-4630) 的非小細胞肺癌病人中, 7 位皆有達到疾病控制。在 adagrasib 方面, 合併 TNO155 (SHP-2 抑制劑) 的第一/二期的臨床試驗 (KRYSTAL-2) 正在進行³⁰。

具有 KRAS 突變的腫瘤, 因其細胞表面有較多的腫瘤新生抗原 (neoantigen), 再加上使用 KRAS G12C 抑制劑, 會引起 CD8+ T cell, 巨噬細胞, 樹突狀細胞 (dendritic cell) 聚積於腫瘤周圍, 這些都有利於與免疫檢查點抑制劑合併使用的契機^{15,31,32}。一項動物實驗中, 使用 sotorasib 和免疫檢查點抑制劑有效改善小鼠的存活¹⁵。在 CodeBreaK 100/101 的臨床試驗中, 使用 sotorasib 合併 pembrolizumab 或 atezolizumab 於 KRAS G12C 突變, 之前已接受過治療的非小細胞肺癌病人³³。總反應率是 29%, 疾病控制率為 83%, 而反應期中位數為 17.9 個月。類似的組合用於尚未治療且無法開刀的非小細胞肺癌病人, 有 KRYSTAL 1 和 7 的臨床試驗, 和用於前導性治療的 Neo-KAN 臨床試驗, 目前正在

進行中。

未來的展望

RAS G12C 蛋白的突變, 只佔全部 RAS 突變的 10%, 而 RAS G12D 突變是所有腫瘤中最常見的 (33%)。目前已找到化合物 MRTX1133 以非共價鍵結的方式, 佔據 swith II pocket 的空間使構形改變, 以抑制下游的蛋白質結合, 此結果暫時在細胞學和動物實驗中得到證實^{34,35}。另外, 由美國俄勒岡波特蘭醫學中心所引領的臨床試驗, 於 2016 年發表一位具有 KRAS G12D 突變的大腸癌的病人, 收集他的浸潤於腫瘤的淋巴球來作體外活體的自體 T 細胞接受體的基因工程 (autologous T cell receptor engineer)³⁶。將病人體內萃取出來的腫瘤浸潤 T 細胞 (tumor infiltrating T cell) 和自體的樹突細胞一起培養, 使之可辨認 KRAS G12D, 經過增加 T 細胞數量的過程 (expansion), 再輸入原本病人的體內。此團隊將此病人有反應和沒反應的腫瘤作基因分析, 發現在沒有反應的腫瘤中其轉譯 HLA 肽的基因發生缺失, 顯示除了 KRAS-G12D 突變, HLA-C*08:02 等位基因的存在可增強治療效果。於 2022 年, 此團隊發表以相同的方式治療一位經過標準療法後產生抗性且具有 HLA-C*08:02 等位基因的胰臟癌病人, 經過六個月的追蹤達到部分反應率 72%³⁷。雖然此治療目前限制於有 HLA-C*08:02 等位基因的病人, 但在治療 KRAS G12D 腫瘤的病人提供了新的機會。

結語

RAS G12C 抑制劑的發現, 是人類處理 KRAS 致癌基因突變非常成功的里程碑。因其藥物的副作用是可接受的, 因此使得合併其他藥物來增進其治療效果變的可行, 目前有許多臨床試驗正在進行, 將於幾年後看到結果, 期待可以優於現在的標準治療。對於其他突變點的 RAS 致癌蛋白, 其抑制 RAS 蛋白的方法與抑制 RAS G12C 蛋白的方法迥異, 除了尋找並優化化合物之外, 細胞治療也提供了可能的曙光。

參考文獻

- Gasper R, Wittinghofer F. The Ras switch in structural and historical perspective. *Biol Chem* 2019;401(1):143-63.
- Ostrem JML, Shokat KM. Direct small-molecule inhibitors of KRAS: from structural insights to mechanism-based design. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(11):771-85.
- Rajalingam K, Schreck R, Rapp UR, Albert S. Ras oncogenes and their downstream targets. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2007;1773(8):1177-95.
- Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016;531(7592):47-52.
- Witkiewicz AK, McMillan EA, Balaji U, et al. Whole-exome sequencing of pancreatic cancer defines genetic diversity and therapeutic targets. *Nat Commun* 2015;6:6744.
- Prior IA, Lewis PD, Mattos C. A Comprehensive Survey of Ras Mutations in Cancer. *Cancer Res* 2012;72(10):2457-67.
- Dearden S, Stevens J, Wu YL, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* 2013; 24(9):2371-6.
- Nassar AH, Adib E, Kwiatkowski DJ. Distribution of KRAS^{G12C} Somatic Mutations across Race, Sex, and Cancer Type. *N Engl J Med* 2021; 384(2):185-7.
- Zhu G, Pei L, Xia H, Tang Q, Bi F. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Mol. Cancer* 2021;20(1):143.
- Meng D, Yuan M, Li X, et al. Prognostic value of K-RAS mutations in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *Lung Cancer* 2013;81(1):1-10.
- Bournet B, Buscail C, Muscari F, Cordelier P, Buscail L. Targeting KRAS for diagnosis, prognosis, and treatment of pancreatic cancer: Hopes and realities. *Eur J Cancer* 2016;54:75-83.
- Haddad RI, Adkins D, Licitra LF, et al. The AIM-HN Study: A pivotal study evaluating the efficacy of tipifarnib in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma with HRAS mutations. *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):TPS6087.
- Hillig RC, Sautier B, Schroeder J, et al. Discovery of potent SOS1 inhibitors that block RAS activation via disruption of the RAS-SOS1 interaction. *Proc Natl Acad Sci* 2019;116(7):2551-60.
- Molina-Arcas M, Samani A, Downward J. Drugging the Undruggable: Advances on RAS Targeting in Cancer. *Genes* 2021;12(6):899.
- Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* 2019;575(7781):217-23.
- Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRAS^{G12C} Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med* 2020;383(13):1207-17.
- Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med* 2021;384(25):2371-81.
- Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N Engl J Med* 2022;387(2):120-31.
- de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS^{G12C} mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401(10378):733-46.
- Chida K, Kotani D, Masuishi T, et al. The Prognostic Impact of KRAS G12C Mutation in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Observational Study. *Oncologist* 2021;26(10):845-53.
- Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreaK100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(1):115-24.
- Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med* 2023;388(1):44-54.
- Paez D, Meriggi F, Cremolini C, et al. 437TiP Trial in progress: A phase III global study of sotorasib, a specific KRAS G12C inhibitor, in combination with panitumumab versus investigator's choice in chemorefractory metastatic colorectal cancer (CodeBreaK 300). *Ann Oncol* 2022;33(suppl_7):S734.
- Strickler JH, Satake H, George TJ, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2023;388(1):33-43.
- Bekaii-Saab TS, Spira AI, Yaeger R, et al. KRYSTAL-1: Updated activity and safety of adagrasib (MRTX849) in patients (Pts) with unresectable or metastatic pancreatic cancer (PDAC) and other gastrointestinal (GI) tumors harboring a KRASG12C mutation. *J Clin Oncol* 2022;40(4_suppl):519.
- Awad MM, Liu S, Rybkin II, et al. Acquired Resistance to KRAS^{G12C} Inhibition in Cancer. *N Engl J Med* 2021;384(25):2382-93.
- Ho CSL, Tüns AI, Schildhaus H-U, et al. HER2 mediates clinical resistance to the KRASG12C inhibitor sotorasib, which is overcome by co-targeting SHP2. *Eur J Cancer* 2021;159:16-23.
- Ryan MB, Fece de la Cruz F, Phat S, et al. Vertical Pathway Inhibition Overcomes Adaptive Feedback Resistance to KRASG12C Inhibition. *Clin Cancer Res* 2020;26(7):1633-43.
- Fakih M, Falchook GS, Hong DS, et al. 434P CodeBreaK 101 subprotocol H: Phase Ib study evaluating combination of sotorasib (Soto), a KRASG12C inhibitor, and panitumumab (PMab), an EGFR inhibitor, in advanced KRAS p.G12C-mutated colorectal cancer (CRC). *Ann Oncol* 2021;32(suppl_5):S530-85.
- Sabari JK, Park H, Tolcher AW, et al. KRYSTAL-2: A phase I/II trial of adagrasib (MRTX849) in combination with TNO155 in patients with advanced solid tumors with KRAS G12C mutation. *J Clin Oncol* 2021;39(3_suppl):TPS146.
- Giannakis M, Mu XJ, Shukla SA, et al. Genomic Correlates

- of Immune-Cell Infiltrates in Colorectal Carcinoma. *Cell Rep* 2016;15(4):857-65.
32. Salem ME, El-Refai SM, Sha W, et al. Landscape of KRASG12C, Associated Genomic Alterations, and Interrelation With Immuno-Oncology Biomarkers in KRAS-Mutated Cancers. *JCO Precis Oncol* 2022;6:e2100245.
33. Li BT, Falchook GS, Durm GA, et al. OA03.06 CodeBreak 100/101: First Report of Safety/Efficacy of Sotorasib in Combination with Pembrolizumab or Atezolizumab in Advanced KRAS p.G12C NSCLC. *J Thorac Oncol* 2022;17(9): S10-1.
34. Wang X, Allen S, Blake JF, et al. Identification of MRTX1133, a Noncovalent, Potent, and Selective KRAS(G12D) Inhibitor. *J Med Chem* 2022;65(4):3123-3.
35. Zheng Q, Peacock DM, Shokat KM. Drugging the Next Undruggable KRAS Allele-Gly12Asp. *J Med Chem* 2022;65(4):3119-22.
36. Tran E, Robbins PF, Lu Y-C, et al. T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(23):2255-62.
37. Leidner R, Sanjuan Silva N, Huang H, et al. Neoantigen T-Cell Receptor Gene Therapy in Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(22):2112-9.

Recent Advances in Drugs Targeting on RAS Oncoprotein and Clinical Applications

Chien-Liang Lin¹, Chao-Jung Tsao¹, Kuo-Chen Cheng², and Wen-Tsung Huang¹

¹*Division of Medical Oncology, Chi Mei Medical Center, Liouying Campus, Tainan, Taiwan;*

²*Division of Chest Medicine, Chi Mei Medical Center, Tainan, Taiwan*

RAS gene is one of the vital driver mutation genes that promote the growth and treatment resistance of various cancer types. There are many types of cancer harbored RAS mutation gene, such as pancreatic cancer, non-small cell lung cancer, and colorectal cancer. For four decades, studies of direct or indirect inhibition of RAS oncoprotein have been challenging. Though the KRAS oncoprotein has been thought as “undruggable”, drugs specially targeted on KRAS G12C mutation, such as sotorasib and adagrasib, are proven promising results in clinical trials recently with less adverse effect. The KRAS G12C inhibitor binds the Cysteine-12 covalently and occupy switch II pocket of RAS, resulting in cessation of binding to downstream effector protein cascade. To improve the efficacy, various combinations are going to be tried, like other drugs targeted on the EGFR/MAPK pathway vertically, immune checkpoint inhibitor and chemotherapy. Beyond RAS G12C, compounds targeted to other hotspot mutation of RAS oncoprotein would be researched in vitro or in vivo. In this review, we will discuss recent advances in therapeutic strategy related to RAS oncoproteins and mechanism of drug resistance.