

kras基因作为非小细胞肺癌的常见的驱动致癌基因一直不太被看好。在肺腺癌中，它的阳性概率占到了1/5-1/4，仅次于EGFR的阳性突变的概率。

靶向抑制剂的缺乏使得kras阳性的非小细胞肺癌患者无论是在治疗还是预后都十分困难。幸运的是，自2010年以来，这种情况正在慢慢改变，越来越多的沿ras/raf/mek/erk通路的抑制剂被发现，并开展了临床人体试验，并且一些已经显示出很有前景的成果。

在这里我归纳了一些与非小细胞肺癌中KRAS靶向治疗相关的治疗试验。一如往常所说的那样，我只是一个患者，受知识所限和主观偏见。所以，提前提醒一下各位，您可能会由于信错了人受到伤害，虽然信错的这个人本意并非如此。

### 1) MEK 抑制剂

Trametinib 又叫做 GSK1120212 ,葛兰素史克研发，商品名叫Mekinist  
我把这个列为首要位置，因为它是获批的药物，这就意味着您能拿到其要用于肺癌的处方。2013年，FDA获批该药用于 BRAF V600基因突变型黑色素瘤的治疗。RAF,作为在BRAF中致癌基因RAS(像KRAS一样)的直接下游信号通路，其能够通过信号转换成MEK激酶，所以它与KRAS阳性癌症相关。

虽然早期 Trametinib单药的临床试验显示，它的效果与化疗药物多西他赛的药效相似，但是生物标记物选择上与药物联合上达到了进一步的改进。据了解，吸烟人群的kras G12c突变对于trametinib达到最高的应答，所以我很好奇，现今的商业类的基因测试是否能够提供特定位点突变的详细信息。就在一年前，葛兰素史克开始进行了JAK2抑制剂 momelotinib与trametinib 联用的试验。memelotinib 是用于一种血液类肿瘤骨髓纤维症的三期临床药物。为什么葛兰素史克会想抑制JAK2呢？这似乎对于肺癌并没有什么作用。我的猜想是， momelotinib 可能对于TBK1有很强的抑制作用。TBK1- 全称 TANK-binding kinase 1,他是NFkB通路（很偶然的与我过去参与的第三项目相关）成分。在TBK1 抑制剂中有很清楚的记载显示，它能够阻断自分泌细胞因子通路，显著的阻断kras的肿瘤驱动基因。所以，如果我的猜想是对的，或者说应该，如果葛兰素史克是对的，我们应该在kras阳性的非小细胞肺癌的治疗上有个比较不错long-legged（或者一点 footed）的进步。我到目前为止还没有看到或听说关于葛兰素史克这一联合用药的实验数据。

### NCT02258607

是对于参与基于铂类化疗的剂量探索的爬坡试验失败的kras突变并伴有转移的非小细胞肺癌患者，进行momelotinib与trametinib 的成人安全性与疗效的试验

### NCT01912625

Trametinib 与放化疗联合用于不能手术的三期非小细胞肺癌患者的治疗

### 2) MEK 抑制剂Selumetinib 又叫 AZD6244 ,阿斯利康研发

截至今日， Selumetinib 是最著名的kras抑制剂，特别是在美国以外的国家。早在2012年的ASCO会议上， AZD6244就凭借其在kras阳性的非小细胞患者的治疗的二期临床结果上强于多西他赛的优势获得了世界范围的广泛关注。可以理解，它是AZD6244+多西他赛 与 多西他赛单药对比。因此，我要说的是，这并不是一个很好的设计，而是清楚的显示出AZD6244有一个生存期优势而已。这个三期临床试验将从2013年开始在世界范围上持续进行，并且更精确 Selumetinib联合多西他赛与安慰剂联合多西他赛对比。

NCT01933932 世界范围 临床三期随机试验

Selumetinib联合多西他赛用于二线治疗KRAS 阳性的非细胞肺癌的疗效和安全性评估

阿斯利康，全球制药巨鳄，像一个赌徒一样（这里有一个形容词我不太会翻译rotten-rich 不太会翻译），无论几率是多大，也没有任何机会来收回赌注。看看他们已经公开发布的关于 NSCLC试验：

NCT01586624 -- 与vandetanib的联合。 vandetanib 是阿斯利康研发的获批治疗甲状腺癌的药物，抑制VEGFR,EGFR 以及 RET激酶。我的疑问是，我没有看到 VEGFR的 TKI与 MEK抑制剂有任何明显的协同作用，为什么要这么联合用药试验？ 好吧，或许你了解的更多，那你来纠正我。  
I 期临床试验 vandetanib(ZD6474 ) 与Selumetinib(AZD6244) 用于治疗非小细胞肺癌治疗 (VanSel-1)

NCT02025114 -- 与易瑞沙联合用药。 有多鼓舞人心？

Selumetinib联合Gefitinib 用于nscl患者治疗临床试验

NCT01750281 --- 与紫杉醇联合用药。我只能说，祝好运。

Selumetinib 联合多西紫杉醇用于二线治疗非小细胞肺癌的试验 (SELECT-2)

NCT02503358 ---- 再次与紫杉醇联合用药。 再次祝好运。

Selumetinib与白蛋白结合紫杉醇联药用于非小细胞肺癌iiib-iv期患者的二线治疗临床试验

NCT02143466 --- 与著名的AZD9291联合用药。 再次祝好运。

AZD9291与其提升剂量的新治疗方法的联合

NCT02337530 -- 联合力比泰与顺铂。 阿斯利康，你认为会有人去参加这恐怖的三联药试验吗？

Selumetinib 联合培美曲赛顺铂用于治疗晚期或转移性KRAS 野生型或未知基因突变的非鳞状非小细胞肺癌的临床试验

NCT02583542- -- AZD2014是一种mTORC 抑制剂，类似雷帕霉素（一种免疫抑制剂）

AZD2014 联合Selumetinib治疗晚期癌症 (TORCMEK)

NCT02450656 ---再次联合EGFR-TKI 。 第四次祝好运

Afatinib 联合 Selumetinib 用于治疗 KRAS突变以及PIK3CA野生的结直肠癌，非小细胞肺癌，和胰腺癌

### 3) MEK 抑制剂

Cobimetinib , 又叫 XL518 ,伊克赛里斯公司研发 + ERK抑制剂 GDC-0994 基因泰克公司研发

Cobimetinib 联合 vemurafenib (Zelboraf) ,一种 raf抑制剂, 预计在两周之后能够收到FDA对其用于治疗黑色素瘤的决议。据我所知，似乎已经获批。 Vemurafenib同样也是基因泰克公司研发，已经开始准备进军黑色素瘤市场。

所以，为什么基因泰克公司会决定用Cobimetinib 联合ERK抑制剂 GDC-0994来用于晚期包括非小细胞肺癌在内的实体瘤试验，而不是raf抑制剂Vemurafenib呢？这个问题似乎超过了我的预计。但是这个试验确实很有关注价值。

我能说我抱有偏见吗？好吧，事实确实如此，我会关注关于基因泰克的任何事情。

NCT02457793

Cobimetinib 联合GDC-0994 对于晚期或者局部转移性实体瘤患者治疗的安全性，耐受性和疗效。

#### 4) MEK 抑制剂， PD0352901联合 CDK4/6 抑制剂 Palbociclib (辉瑞研发)

Palbociclib, 又叫 PD-0332991，已经获批用于雌激素依赖性的乳腺癌，商品名为Ibrance.

辉瑞已经进行了Palbociclib用于非小细胞肺癌的二期临床试验——“晚期非小细胞肺癌CDKN2A失活患者的CDK4/6抑制剂 Palbociclib (PD0332991)的临床试验”。我认为，CDKN2A (p16) 与CDK4 激活紧密相关。以下来自2014年ASCO会议——“Palbociclib单药耐受性良好，并且疾病稳定率达到了50%，这暗示诱导了细胞的衰老。”

礼来公司也研发了一种相当有效的 CDK4抑制剂，叫Abemaciclib 又叫LY2835219,最近的数据显示，对于kras阳性的非小细胞肺癌患者疾病控制率达到58%。

所以，辉瑞公司决定将CDK4 抑制剂联合MEK抑制剂，我猜想，如果辉瑞能够把有效率提高到70%以上，它就会像当时Crizotinib 的成功一样轰动，尽管Crizotinib有一些显著的身体可耐受的伤害但依然能够增加到了一年半的生存期。

NCT02022982

Palbociclib +PD-0325901用于非小细胞肺癌并有实体瘤的患者

#### 5) MEK 抑制剂 ， binimetinib 又叫 MEK162, 艾瑞制药研发

像罗氏或者基因泰克有cobimetinib 联合vemurafenib一样，艾瑞制药也有 binimetinib联合 encorafenib, 在这两个案例中，都是MEK 抑制剂联合Raf抑制剂，用来对抗 BRAF V600 突变的黑色素瘤。

我的试验赞助,Ariad，几年前有很大的经济压力，但仍有大约13亿美金的市场价值。而艾瑞制药只比Ariad的一半多一点，然而，你能相信它主导了4个关于MEK162的临床试验吗，其中2个还包括非小细胞肺癌。他们简直是盗版的诺华公司。太有自信了。我希望这个科罗拉多公司和kras的非小细胞肺癌患者都有好运气。

NCT02185690

MEK162 I期临床试验联合培美曲塞和卡铂，用于治疗非鳞肺癌。

NCT02451865

Binimetinib 联合多西他赛用于治疗iv期非小细胞肺癌患者

6) TBK1抑制剂, momelotinib,上面已经提到。

7) ERK抑制剂, GDC-0944 , 上面已经提到

8)RAF 抑制剂, encorafenib和vemurafenib , 上面已经提到

9)CD4抑制剂, Palbociclib 和 Abemaciclib, 上面已经提到

我确信一定有我遗漏或者出错的地方, 所以请尽你所能帮我补充和纠正, 谢谢。

信息来源:

<https://www.inspire.com/groups/american-lung-association-lung-cancer-survivors/journal/kras-summary/?ref=as&asat=317910285>

翻译: 弱智儿童向太阳

翻译的很菜鸟, 大家凑合看吧