

À propos des auteurs



Kenneth G. Samala, M.D.

Dr Kenneth Samala poursuit un fellowship en oncologie thoracique au *Cross Cancer Institute*, à Edmonton, en Alberta. Il a obtenu son diplôme de médecine, son internat en médecine interne, sa maîtrise et sa formation en oncologie médicale à l'Université des Philippines et à l'Hôpital général des Philippines. Il a publié et reçu des distinctions (dont le *Philippine College of Physicians' Young Investigator Award*) pour ses travaux de recherche et il travaille actuellement sur un projet de profilage des patients atteints de cancer du poumon présentant des mutations du gène *KRAS* et sur leurs résultats aux traitements.

Affiliations : Division de l'oncologie médicale, Département d'oncologie de l'Université de l'Alberta et Services de santé Alberta (AHS), à Edmonton, Alberta.



Quincy S-C Chu, M.D., FRCPC

Le Dr Chu est un oncologue médical au *Cross Cancer Institute* depuis avril 2005, avec une formation en oncologie médicale au Canada, puis un stage post doctoral de recherche clinique et de phase I sur les nouveaux médicaments anticancéreux à l'*Institute for Drug Development* de San Antonio, au Texas. Au cours de cette période, le Dr Chu a participé à l'étude d'un grand nombre de nouveaux agents anticancéreux et a reçu une formation supplémentaire sur la conception d'essais novateurs et la pharmacologie clinique. Il est actuellement professeur associé au Département d'oncologie de l'Université de l'Alberta. Il poursuit ses recherches cliniques et translationnelles sur le développement de nouveaux médicaments, y compris des agents ciblés et des agents immuno-oncologiques, dans le domaine de l'oncologie thoracique. Le Dr Chu est coresponsable et responsable de l'unité de phase I et de l'unité de recherche thoracique, respectivement, au *Cross Cancer Institute*.

Affiliations : Division de l'oncologie médicale, Département d'oncologie de l'Université de l'Alberta et Services de santé Alberta (AHS), à Edmonton, Alberta.

Les inhibiteurs de KRAS dans le cancer du poumon : stratégies actuelles et approches futures

Kenneth G. Samala, M.D.
Quincy S-C Chu, M.D., FRCPC

Introduction

Les protéines RAS (homologue de l'oncogène viral du sarcome du rat) ont été parmi les premières protéines qui régulent la croissance, la différenciation et la survie des cellules à être identifiées^{1,2}. Les travaux précurseurs de Harvey et Kirsten dans les années 1960 ont ouvert la voie à la découverte de ces protéines codées par des oncogènes rétroviraux d'abord observés dans les virus du sarcome de rat^{3,4}. Parmi les différentes protéines RAS découvertes à ce jour, l'isoforme *KRAS* (homologue de l'oncogène viral du sarcome du rat de Kirsten) est la plus fréquemment mutée dans les cancers humains, apparaissant dans 75 à 80 % des cancers, suivie par le RAS du neuroblastome (*NRAS*), apparaissant dans 12 %, et le RAS de Harvey (*HRAS*), apparaissant dans 3 % des cancers RAS^{1,5,6}. Le *KRAS*, le récepteur de facteur de croissance épidermique (*EGFR*) ainsi que la kinase du lymphome anaplasique (*ALK*), sont les oncoprotéines les plus couramment identifiées avec des mutations connues dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), et ont fait l'objet de nombreuses études au fil des ans^{7,8}. Malgré des succès significatifs à cibler les mutations de *EGFR* et de *ALK* dans le CPNPC, des progrès restent à faire dans le développement de thérapies pour les mutations de *KRAS*⁹.

Des variations géographiques ont été observées chez les patients atteints de CPNPC porteurs de mutations *KRAS*. L'incidence la plus élevée a été observée dans l'hémisphère Ouest, en particulier en Europe et en Amérique du Nord (prévalence de 20 à 25 % chez les Caucasiens) et une prévalence plus faible a été observée dans les régions d'Asie de l'Est et en Inde, avec une fourchette de 10 à 15 %^{5,6,10,11}. Les mutations *KRAS* sont fréquemment détectées dans les adénocarcinomes pulmonaires (32 %) et sont rarement identifiées dans les carcinomes

épidermoïdes^{5,12,13}. Les cancers du poumon avec mutation *KRAS* sont plus fréquents chez les fumeurs¹⁴⁻¹⁷, et chez ceux qui présentent une forte expression de PD-L1 (protéine de mort cellulaire programmée ligand 1)¹⁸, ce qui entraîne une invasion immunitaire accrue, dont on suppose qu'elle est due à une exposition chronique à des particules de matière provenant du tabagisme^{19,20}. L'utilisation de l'immunothérapie dans le cancer du poumon avec mutation *KRAS* reste incertaine, car les comutations telles que *STK11* et *KEAP1* peuvent diminuer le bénéfice de l'immunothérapie, en particulier chez les patients atteints de CPNPC présentant la mutation *KRAS*^{21,22}. Il est donc essentiel de développer des médicaments spécifiques à la protéine *KRAS* mutée pour améliorer les résultats thérapeutiques de cette population de patients. Il existe plusieurs variants de *KRAS*, la plupart des points de mutation se situant dans les exons 2 et 3 et représentant des points chauds aux codons G12, G13 et Q61^{5,23,24}. Le sous-type *KRAS* G12C est le plus fréquent (41 à 43 % des patients atteints de CPNPC), ce qui en fait une cible raisonnable pour le développement de médicaments^{25,26}. De plus, les patients atteints de CPNPC avec la mutation G12C ont généralement un pronostic plus défavorable et présentent habituellement une maladie métastatique au moment du diagnostic par rapport aux autres sous-types de mutations *KRAS* ou aux patients avec un *KRAS* sans mutation^{13,27}.

Il existe actuellement deux petites molécules inhibitrices approuvées par la FDA pour les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules présentant des mutations du gène *KRAS* G12C, à savoir le sotorasib^{27,28} et l'adagrasib²⁹. Quelques molécules qui ciblent le gène *KRAS* G12C, en plus d'autres mutations du gène *KRAS*, sont également en phase de développement clinique précoce ou intermédiaire. Dans cette revue, nous nous concentrerons sur les inhibiteurs de *KRAS* G12C.

Les mutations *KRAS* dans le cancer du poumon

Les protéines RAS fonctionnent comme des interrupteurs moléculaires finement régulés dans la membrane cellulaire qui passent d'un état actif lorsque liées au GTP (guanosine triphosphate), à un état inactif lorsque liées au GDP (guanosine diphosphate). Deux protéines régulatrices régissent le processus de commutation entre l'état actif et l'état inactif : **1)** le facteur d'échange de nucléotides guanyliques (GEF), qui aide la GTP à se lier à RAS, conduisant à son activation, tandis que **2)** la protéine activatrice de la GTPase (GAP) conduit à l'hydrolyse de la GTP en GDP, provoquant l'inactivation de RAS. Les mutations du gène *KRAS* empêchent l'hydrolyse du GTP en GDP; le gène *KRAS* reste donc actif, ce qui entraîne l'activation non régulée de plusieurs voies intracellulaires en aval, notamment la voie RAF-MEK-ERK, la voie PI3K-AKT-mTOR et le facteur de dissociation des nucléotides guanyliques de Ral (RALGDS), qui sont responsables de la prolifération, de la différenciation, de la migration et de la survie des cellules^{30,31}.

Outre leurs effets sur les voies de signalisation en aval, il a également été établi que les mutations *KRAS* jouent un rôle dans la modulation du système immunitaire par leur interaction avec le micro-environnement tumoral, ce qui peut influencer la progression de la tumeur et la réponse antitumorale^{2,32}.

Stratégies pour l'inhibition de *KRAS* G12C

La FDA a approuvé deux agents ciblés pour le CPNPC avec mutation de *KRAS* G12C, à savoir le sotorasib et l'adagrasib, tandis que Santé Canada n'a approuvé que le sotorasib. Ces deux agents sont des inhibiteurs allostériques covalents de la G12C du *KRAS*, qui empêche la libération de GDP et la liaison ultérieure du GTP, bloquant la protéine *KRAS* dans un état inactif, en subissant un changement de conformation impliquant le domaine Switch II.

Le sotorasib est le premier inhibiteur de *KRAS* G12C à faire l'objet d'un essai clinique. L'essai de phase 2 CodeBreak 100 a démontré un bénéfice clinique du sotorasib chez les patients ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur. Les résultats ont montré un taux de réponse objective (TRO) de 37,1 %, une survie sans progression (SSP) médiane de 6,8 mois, une durée de réponse

médiane (DDR) de 11,1 mois et une survie globale (SG) médiane de 12,5 mois²⁷. Le bénéfice clinique a été confirmé par l'étude de phase 3 suivante, CodeBreak 200, qui a comparé l'inhibiteur de *KRAS* G12C au docétaxel chez des patients atteints de CPNPC qui avaient progressé après une chimiothérapie à base de platine et un traitement par inhibiteur de point de contrôle. La SSP médiane et le TRO étaient supérieurs, avec une SSP pour le sotorasib de 5,6 mois comparativement à 4,5 mois pour le docétaxel. Le TRO était de 28,1 % pour le sotorasib contre 13,2 % pour le docétaxel. Il n'y a pas eu de différence de SG entre les deux groupes de traitement³³. Les patients traités par docétaxel ont rapporté des symptômes plus graves et un impact négatif plus important de la toxicité que les patients traités par sotorasib. La qualité de vie (QdV), mesurée par le questionnaire de *EuroQoL group 5-dimension* (EQ-5D), a commencé à se détériorer dans les 5 jours suivant le début du traitement par docétaxel et a continué à se détériorer au fil du temps. Avec le sotorasib, la QdV a été préservée au fil du temps³⁴.

L'adagrasib est le deuxième inhibiteur irréversible et sélectif du gène *KRAS* G12C dont l'utilisation est approuvée chez les patients atteints de CPNPC présentant cette mutation et ayant déjà été traité par chimiothérapie et immunothérapie. L'adagrasib a également démontré son efficacité clinique avec un TRO de 42,9 %, une SSP médiane de 6,5 mois, une DDR médiane de 8,5 mois et une SG médiane de 12,6 mois²⁸. L'étude de phase 3 (NCT04685135) comparant l'adagrasib et le docétaxel chez des patients atteints de CPNPC avec mutation *KRAS* G12C et ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de platine et d'une immunothérapie, a terminé son recrutement et les résultats sont en attente.

Depuis la disponibilité de ces deux molécules, les cliniciens s'interrogent sur le choix du médicament le plus approprié pour leurs patients. Le sotorasib et l'adagrasib ont des SSP et des SG similaires comme montré précédemment. En revanche, l'adagrasib a montré un TRO numériquement plus élevé ainsi que des effets indésirables liés au médicament plus importants et, par conséquent, un taux d'arrêt du traitement plus élevé (bien qu'il faille faire preuve de prudence lors des comparaisons entre essais). Les deux molécules provoquent des effets secondaires gastro-intestinaux importants, notamment des diarrhées, des nausées ou des vomissements, et des élévations des enzymes hépatiques (**Tableau 1**)^{26,28,35}.

Événement	Tous les grades Nombre de patients (%)	Grade 3 ou plus Nombre de patients (%)
Sotorasib (N = 126)²⁸		
Diarrhée	40 (31,7)	5 (4,0)
Nausées	24 (19,0)	0
Alanine aminotransférase (ALT) augmentée	19 (15,1)	8 (6,3)
Aspartate aminotransférase (AST) augmentée	19 (15,1)	7 (5,6)
Fatigue	14 (11,1)	0
Vomissements	10 (7,9)	0
Adagrasib (N = 116)²⁹		
Diarrhée	82 (70,7)	1 (0,9)
Nausées	81 (69,8)	5 (4,3)
Fatigue	69 (59,5)	8 (6,9)
Vomissements	66 (56,9)	1 (0,9)
Anémie	41 (36,2)	17 (14,7)
Dyspnée	41 (35,3)	12 (10,3)
Alanine aminotransférase (ALT) augmentée	33 (28,4)	6 (5,2)
Aspartate aminotransférase (AST) augmentée	31 (26,7)	6 (5,2)

Tableau 1. Effets indésirables rapportés durant le traitement par sotorasib et adagrasib; avec l'aimable autorisation de Kenneth Samala, M.D. et Quincy S-C Chu, M.D.

Une étude préclinique a fait état d'une concentration élevée d'adagrasib dans le liquide céphalorachidien, ce qui est comparable à d'autres thérapies ciblées pour d'autres mutations oncogéniques qui ont une bonne activité contre les métastases cérébrales (osimertinib, alectinib, lorlatinib)³⁶⁻⁴⁰. Par ailleurs, l'utilisation de l'adagrasib a montré un TRO intracrânien (IC) et un taux de contrôle de la maladie (TCM) de 33 % et 85 % respectivement, dans l'étude de phase II KRYSTAL-1. La SSP IC était de 5,4 mois, ce qui soutient l'utilisation de l'adagrasib pour les patients atteints d'un CPNPC avec métastases cérébrales²⁹. Par contre, le sotorasib dispose de peu de données sur son activité au niveau du système nerveux central (SNC). Une analyse *a posteriori* de l'essai CodeBreak 100, incluant 16 patients avec des métastases cérébrales stables, a démontré un TCM de 88 %³⁹. Dans l'analyse du sous-groupe des patients qui présentaient des métastases cérébrales au moment de l'inscription à l'essai CodeBreak 200, les patients traités par le sotorasib ont présenté une diminution du risque de progression et une tendance à une apparition retardée de nouvelles métastases cérébrales⁴⁰.

La présence de comutations ainsi que leurs impacts potentiels sur l'efficacité ont également été étudiés. CodeBreak 100 et KRYSTAL-1 ont montré un TRO et une SSP plus élevés pour les patients présentant la mutation *STK11* seule et pour ceux atteints de *STK11* muté et/ou de *KEAP1* et de *TP53* mutés^{41,42}. CodeBreak 200 n'a révélé aucune différence de bénéfice pour les patients atteints de *STK11*, *KEAP1* et *TP53*, mais a montré un bénéfice moindre pour les patients atteints d'autres comutations³³. Plus d'études sur les biomarqueurs prédictifs sont justifiées.

Plusieurs molécules ciblant les mutations G12C du *KRAS* sont actuellement en cours de développement et à l'étude. La plupart d'entre elles ont montré une activité clinique préliminaire prometteuse et des effets secondaires tolérables; elles sont résumées dans le **Tableau 2**.

Défis dans la prise en charge du CPNPC avec *KRAS* muté

KRAS et métastases du SNC

L'incidence à vie de métastases cérébrales chez les patients atteints de CPNPC avec mutation de *KRAS* G12C est d'environ 40 %. Des options thérapeutiques efficaces pour la maladie du SNC constituent donc un important besoin non satisfait

dans cette population³⁵. Bien que des données aient démontré des activités IC préliminaires du sotorasib et de l'adagrasib chez les patients d'un CPNPC avec mutation de *KRAS* G12C^{29,39,40}, d'autres études sur des patients présentant des métastases cérébrales connues sont nécessaires.

Mécanismes de résistance

L'un des défis majeurs des thérapies ciblées est l'émergence inévitable d'une résistance acquise. Les TRO plus faibles du sotorasib et de l'adagrasib (par rapport à d'autres médicaments contre les mutations *EGFR* et *ALK*)⁴⁶⁻⁴⁸ peuvent s'expliquer par des mécanismes intrinsèques de résistance aux inhibiteurs de *KRAS* G12C, y compris une réactivation adaptative de la voie RAS-MEK^{28,29,50,51}. Il existe trois principaux mécanismes de résistance acquise, à savoir **1)** les mécanismes sur la cible^{52,53}, **2)** les mécanismes de contournement^{53,54}, et **3)** la plasticité cellulaire et la transition épithélio-mésenchymateuse (**Tableau 3**)⁵³. Des mécanismes non découverts pourraient encore exister, ce qui confirme la nécessité et l'importance d'étudier les mécanismes de résistance pour développer des stratégies de combinaison de médicaments tolérables avec des résultats supérieurs à ceux de l'inhibiteur de *KRAS* G12C seul.

Le développement d'associations avec un inhibiteur de *KRAS* G12C peut présenter des défis, comme l'association avec des PD(L)1. Li *et al.* ont rapporté que 30 à 50 % des patients atteints de CPNPC métastatique *KRAS* G12C positif en deuxième intention et au-delà, qui ont reçu de manière séquentielle ou concomitante le sotorasib à raison de 120 à 960 mg par jour et le pembrolizumab ou de l'atézolizumab, ont présenté une hépatotoxicité de grade 3, la majorité survenant après les 30 premiers jours de traitement, et qui s'est résorbée avec un traitement par corticostéroïdes⁵⁸. L'étude de phase II sur l'adagrasib (à 400 mg deux fois par jour) en association avec le pembrolizumab (à 200 mg par voie intraveineuse chaque 3 semaines) dans le traitement du CPNPC avancé n'ayant jamais reçu de traitement et positif pour la mutation *KRAS* G12C, a également rapporté que 16 % des patients présentaient une hépatotoxicité de grade 3 ou plus et que 6,7 % d'entre eux avaient besoin d'un traitement par corticostéroïdes⁵⁵. Des réductions et des interruptions de la dose ont été rapportées chez 46 % et 59 % des patients, respectivement. Des effets indésirables liés au traitement ont mené

à un arrêt de l'adagrasib, du pembrolizumab et des deux agents dans respectivement de 6 %, 11 % et 4 % des patients⁵⁶. Les résultats préliminaires de l'essai de phase I MK-1084 d'expansion de la dose à 400 mg par jour et de pembrolizumab ont fait état d'une hépatotoxicité chez près de 13 % des patients atteints de CPNPC avancé n'ayant jamais reçu de traitement et positif à la mutation *KRAS* G12C43. Une analyse rétrospective réalisée par Chour *et al.* a montré que les patients traités par PD(L)1, immédiatement suivi de sotorasib, présentaient davantage de toxicité de grade 3 ou plus (50 % contre 13 %), en particulier une hépatotoxicité (33 % contre 11 %), que ceux qui n'avaient pas été traités par ce schéma. Il n'y a pas eu d'événements fatals. La majorité des cas d'hépatotoxicité sont survenus dans les 30 jours suivant le début du sotorasib⁵⁷.

Approches futures

Les progrès réalisés ces dernières années dans le développement de médicaments contre les mutations du gène *KRAS* ont conduit à l'approbation de deux inhibiteurs sélectifs de la mutation G12C de *KRAS* et, récemment, d'autres inhibiteurs spécifiques des variants G12D, G12S et G12R ont été identifiés⁵⁸⁻⁶⁰. Bien que ces progrès soient prometteurs, les cancers porteurs d'une mutation *KRAS* présentent de nombreux autres sous-types. La mise au point d'un médicament spécifique pour chacun d'entre eux pourrait s'avérer impossible, car près de 20 % des mutations *KRAS* se produisent à une fréquence maximale de 2 %.

Un moyen de résoudre ce problème est de développer un inhibiteur sélectif pan-*KRAS* qui cible tous les variants de *KRAS* tout en épargnant voie de signalisation RAS dans les cellules normales. Actuellement, deux inhibiteurs sélectifs pan-*KRAS* sont en cours de développement préclinique. Le BI-2865 et son proche analogue, le BI-2493, ont montré une activité contre les mutations *KRAS* et le *KRAS* non muté dans les cellules et chez les animaux. Ces deux médicaments épargnent l'inhibition des protéines NRAS et HRAS⁵³.

Contrairement aux inhibiteurs actuels qui visent la molécule inactivée (« *KRAS-off* »), le ciblage du gène *KRAS* dans son état activé lié au GTP (« *KRAS-on* ») pourrait conduire à de nouvelles avancées. Par exemple, le RMC 6236 qui

se lie à la cyclophiline A qui, à son tour, se lie à RAS, entraîne une entrave stérique à la liaison et à l'activation de RAF⁶¹. Dans un avenir proche, des molécules utilisées en monothérapie qui peuvent potentiellement cibler presque toutes les mutations *KRAS* entreront dans les essais cliniques, et leur impact dans le paysage thérapeutique des cancers porteurs de mutations *KRAS* est très attendu. Un avantage significatif possible du ciblage de plusieurs mutations est la prévention de mutations secondaires sur la cible *KRAS*.

Enfin, les résultats pour les patients atteints de métastases du SNC sont médiocres. Il convient de poursuivre les recherches sur la capacité de pénétration du SNC des nouvelles thérapies ciblées et de développer de meilleures stratégies pour traiter les métastases cérébrales des patients atteints CPNPC présentant des mutations *KRAS*, afin d'améliorer encore leurs résultats.

Conclusion

Pendant de nombreuses années, les tumeurs porteuses de mutations *KRAS* ont été considérées comme impossibles à cibler. Cependant, les récents développements dans la compréhension des thérapies dirigées contre le *KRAS* et l'approbation de deux médicaments contre le *KRAS* G12C sont des pas dans la bonne direction, mais d'autres recherches sont encore nécessaires. Il est vrai que le développement du médicament idéal contre les mutations de *KRAS* présente encore de nombreux défis. Ce médicament idéal aurait de bonnes données d'efficacité (y compris la pénétration dans le SNC), un profil d'effets secondaires tolérables et une capacité à cibler simultanément plusieurs mutations de *KRAS* (réduisant ainsi le risque de résistance acquise sur la cible). Des études sont en cours pour mieux cerner les approches thérapeutiques appropriées, telles que la séquence ou les combinaisons thérapeutiques adéquates (y compris la chimiothérapie ou l'immunothérapie), afin d'améliorer les résultats pour les patients porteurs de cette mutation difficile. Dans l'ensemble, les progrès réalisés au cours de la dernière décennie sont encourageants, et un traitement hautement efficace contre le CPNPC à mutation *KRAS* pourrait être à portée de main dans les prochaines années.

Molécule (Compagnie)	Phase	Admissibilité	Thérapie antérieure G12C?	Innocuité (tous les grades) (%)	Activité clinique	Dose recommandée
JDQ443 (Novartis) ⁴³ n = 68	Ib/II	Tumeur solide de stade avancé avec KRAS G12C muté (incluant 38 patients atteints de CPNPC); un traitement standard antérieur; âgé ≥ 18 ans et SP ECOG 0 à 1	Un traitement antérieur par inhibiteur de KRAS G12C pouvait être autorisé pour les augmentations de la dose des associations et pour un sous-ensemble de groupes dans l'expansion de la dose; il n'était pas permis dans le bras en monothérapie.	Fatigue (16,2) Nausées (17,6) Diarrhée (13,2) Edème (11,8) Vomissements (11,8) Grade ≥ 3 : Neutropénie (2,9)	TRO de 41,27 % (pour les patients CPNPC évaluable); TRO 54,5 %	200 mg deux fois par jour
Divarasil (Roche) ⁴⁴ n = 59 (patients CPNPC uniquement)	I	Tumeur solide avec mutation KRAS G12C (incluant 60 patients atteints de CPNPC) ayant progressé après au moins un traitement standard disponible; âgé ≥ 18 ans et SP ECOG 0 à 1	Non permis	Nausées (76,3) Diarrhée (61) Vomissements (54,2) Grade ≥ 3 : Diarrhée (3,4) ALT augmentée (6,8) AST augmentée (5,1)	Taux de réponse de 53,4 % et SSP médiane de 13,1 mois pour les patients avec CPNPC; taux de réponse confirmée de 56,4 % et SSP médiane confirmée de 13,7 mois	400 mg une fois par jour
LY3537982 (Eli Lilly) ⁴⁵ n = 56	I	Tumeur solide de stade localement avancé, non opérable et/ou métastatique avec mutation KRAS G12C (incluant 16 patients avec CPNPC); âgé ≥ 18 ans et SP ECOG 0 à 1	Thérapie antérieure G12C permise dans les autres groupes	Diarrhée (38) Constipation (16) Fatigue (16) Œdème périphérique (13) Nausées (11) Grade ≥ 3 : Neutropénie (2)	TRO de 38 % chez les patients atteints de CPNPC avec mutation KRAS G12C n'ayant jamais reçu d'inhibiteur and TRO de 7 % chez les patients CPNPC avec une exposition antérieure à un inhibiteur de KRAS G12C	100 mg deux fois par jour
MK-1084 (Merck Sharp & Dohme) ⁴⁶ n = 24 (Bras 2 en association avec pembrolizumab chez les patients CPNPC n'ayant jamais été traité avec un PCT exprimant PD-L1 de 1 %)	I	Tumeur solide de stade localement avancé non opérable ou métastatique avec une mutation KRAS G12C et ayant reçu ≥ 1 traitement antérieur (Bras 1), ou CPNPC métastatique n'ayant jamais reçu de traitement avec un PCT exprimant le PD-L1 ≥ 1 % (Bras 2); âgé ≥ 18 ans et SP ECOG 0 à 1	Aucune information fournie	ALT augmentée (79) AST augmentée (33) Prurit (29) Diarrhée (17) Fatigue (13) Grade ≥ 3 : ALT augmentée (13) AST augmentée (8)	TRO de 19 % dans le bras 1 (incluant 4 patients CPNPC) et de 47 % dans le bras 2	800 mg une fois par jour en monothérapie et 400 mg avec le pembrolizumab

Tableau 2. Les molécules inhibitrices de KRAS G12C actuellement en études cliniques précoces; avec l'aimable autorisation de Kenneth Samala, M.D. et Quincy S-C Chu, M.D.

Abréviations : **ALT** : alanine aminotransférase, **AST** : aspartate aminotransférase, **CPNPC** : cancer du poumon non à petites cellules, **ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group, **PCT** : pourcentage de cellules tumorales, **PD-L1** : programmed death-ligand-1 (récepteur de mort cellulaire programmée ligand 1), **SSP** : survie sans progression, **TRO** : taux de réponse objective.

Mécanisme	Détails
Mécanismes sur la cible ^{52,53}	Par le biais de mutations secondaires affectant <i>KRAS</i> (par échange de nucléotide ou changement de l'activité GTPase) Exemple : - Sotorasib – G13D, R68M, A59S, A59T - Adagrasib – Q99L, Y96D, R68S0
Mécanismes de contournement ^{53,54}	Par le biais de l'activation des voies de signalisation RTK-RAS-MAPK, incluant des mutations dans <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>MEK</i> et <i>FGFR3</i> , pour n'en citer que quelques-unes
Plasticité cellulaire et la transition épithélio-mésenchymateuse ⁵³	Par une transformation histologique d'un adénocarcinome à un carcinome épidermoïde et activation de la voie PI3K

Tableau 3. Résumé des mécanismes connus de résistance acquise de KRAS; avec l'aimable autorisation de Kenneth Samala, M.D. et Quincy S-C Chu, M.D.

Abréviations : **BRAF** : *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B* (proto-oncogène B-Raf), **FGFR** : *Fibroblast Growth Factor Receptor*; **MEK** : *Mitogen-activated Extracellular signal-regulated Kinase*, **NRAS** : RAS du neuroblastome, **RAS** : homologue de l'oncogène viral du sarcome du rat, **PI3K** : phosphoinositide 3-kinase, **RTK** : récepteur à activité tyrosine kinase.

Auteur correspondant

Dr Quincy S-C Chu

Courriel : Quincy.Chu@albertahealthservices.ca

Divulgations des liens financiers

Kenneth G Samala : Amgen, AstraZeneca, Merck, Pfizer, Roche (honoraires de conférencier – Philippines)

Quincy S-C Chu : AbbVie, Amgen, AnHeart, Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, GSK, Janssen, Merck, Novartis, Ocellaris, Pfizer, Roche, et Takeda (Comité consultatif et honoraires); AstraZeneca (financement à la recherche) < Comité de surveillance des données (Merck KgaA).

Références

- Downward J. Targeting RAS signaling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(1):11-22.
- Désage AL, Léonce C, Swalduz A, Ortiz-Cuaran S. Targeting KRAS mutant in non-small cell lung cancer: novel insights into therapeutic strategies. *Front Oncol*. 2022;12:796832. doi: 10.3389/fonc.2022.796832.
- Harvey JJ. An unidentified virus which causes the rapid production of tumors in mice. *Nature*. 1964;204:1104-1105.
- Kirsten WH, Mayer LA. Morphologic responses to a murine erythroblastosis virus. *J Natl Cancer Inst*. 1967;39(2):311-335.
- Prior IA, Hood FE, Hartley JL. The frequency of Ras mutations in cancer. *Cancer Res*. 2020;80(14):2969-2974.
- Timar J, Kashofer K. Molecular epidemiology and diagnostics of KRAS mutations in human cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39(4):1029-1038.
- Román M, Baraibar I, López I, Nadal E, Rolfo C, Vicent S, et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol Cancer* 2018;17(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0789-x>
- Antonoff MB, D'Cunha J. Non-small cell lung cancer: the era of targeted therapy. *Lung Cancer (Auckl)*. 2012;3:31-41. doi:10.2147/LCTT.S16442

9. Santos E, Martin-Zanca D, Reddy EP, Pierotti MA, Della Porta G, Barbacid M. Malignant activation of a K-ras oncogene in lung carcinoma but not in normal tissue of the same patient. *Science*. 1984;223(4637):661-664. doi:10.1126/science.6695174
10. Adderley H, Blackhall FH, Lindsay CR. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: converging small molecules and immune checkpoint inhibition. *EBio Medicine* 41. 2019;711-716.
11. El Osta BE, Behera M, Kim S, Berry LD, Sica G, Pillai RN, et al. Characteristics and outcomes of patients (pts) with metastatic KRAS mutant lung adenocarcinomas: Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC) database. *J Clin Oncol*. 2017;35, Suppl 15. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9021
12. Ferrer I, Zugazagoitia J, Herbertz S, John W, Paz-Ares L, Schmid-Bindert G. KRAS-Mutant non-small cell lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer*. 2018;124:53-64. doi:10.1016/j.lungcan.2018.07.013
13. Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP), Network Genomic Medicine (NGM), A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med*. 2013;5:209ra153. doi:10.1126/scitranslmed.3006802
14. Finn So, Addeo A, Dafni U, Thunnissen E, Bubendorf L, Madsen LB, et al. Prognostic impact of KRAS G12C mutation in patients with NSCLC: results from the European Thoracic Oncology Platform Landscape Project. *J Thorac Oncol*. 2021;16(6):990-1002.
15. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, Van Loo P, Martincorena I, Nik-Zainal S, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science*. 2016;354:618-622.
16. Jancik S, Drábek J, Radzioch D, Hajdúch M. Clinical relevance of KRAS in human cancers. *J Biomed Biotechnol*. 2010;150960. doi: 10.1155/2010/150960
17. Wood K, Hensing T, Malik R, Salgia R. Prognostic and predictive value in KRAS in non-small cell lung cancer: a review. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):805-812.
18. Calles A, Liao X, Sholl LM, Rodig SJ, Freeman GJ, Butaney M, et al. Expression of PD-1 and its ligands, PD-L1 and PD-L2, in smokers and never smokers with KRAS-mutant lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):1726-1735.
19. Luo J, Ostrem J, Pellini B, Imbody D, Stern Y, Solanki HS, et al. Overcoming KRAS-mutant lung cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;42:1-11. <https://doi.org/10.1200/EDBK.360354>.
20. Arbour KC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Hellman MD, Knezevic A, Heller G, et al. Treatment outcomes and clinical characteristics of patients with KRAS-G12C-mutant non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(8):2209-2215.
21. Ricciuti B, Arbour KC, Lin JJ, Vajdi A, Vokes N, Hong L, et al. Diminished efficacy of programmed death-(ligand)1 inhibition in STK11- and KEAP1-mutant lung adenocarcinoma is affected by KRAS mutation status. *J Thorac Oncol*. 2022;17(3):399-410. doi: 10.1016/j.jtho.2021.10.013.
22. Proulx-Rocray F, Routy B, Nassabein R, Belkaid W, Tran-Thanh D, Malo J, et al. The prognostic impact of KRAS, TP53, STK11 and KEAP1 mutations and their influence on the NLR in NSCLC patients treated with immunotherapy. *Cancer Treat Res Commun*. 2023;37:100767. doi: 10.1016/j.ctarc.2023.100767.
23. Araujo LH, Souza BM, Leite LR, Parma SAF, Lopes NP, Malta FSV, et al. Molecular profile of KRAS G12C-mutant colorectal and non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 021;21(1):193. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07884-8>.
24. Drosten M, Barbacid M. Targeting KRAS mutant lung cancer: light at the end of the tunnel. *Mol Oncol*. 2022;16(5):1057-1071. doi:10.1002/1878-0261.13168
25. Tamiya Y, Matsumoto, Zenke Y, Yoh K, Ikeda T, Shibata Y, et al. Large-scale clinic-genomic profile of non-small cell lung cancer with KRAS G12C: results from LC-SCRUM-Asia study. *Lung Cancer*. 2023;176:103-111.
26. Sebastian M, Eberhardt WEE, Hoffknecht P, Metzenmacher M, Wehler T, Kokowski K, et al. KRAS G12C-mutated advanced non-small cell lung cancer: a real-world cohort from the German perspective, observational, nation-wide CRISP registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer*. 2021;154:51-61.
27. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24;384(25):2371-2381. doi: 10.1056/NEJMoa2103695
28. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med*. 2020;383:1207-1217.
29. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRASG12C mutation. *N Engl J Med*. 2022;387(2):120-131. doi: 10.1056/NEJMoa2204619
30. Vigil D, Cherfils J, Rossman KL, Der CJ. Ras superfamily GEFs and GAPs: validated and tractable targets for cancer therapy? *Nat Rev Cancer*. 2010;10(12):842-857.
31. Cherfils J, Zeghouf M. Regulation of small GTPases by GEFs, GAPs and GDIs. *Physiol Rev*. 2013;93(1):269-309.
32. Huang L, Guo Z, Wang F, Fu L. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):386. doi: 10.1038/s41392-021-00780-4
33. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AC, Mountzios G, Pless M, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10378):733-746. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00221-0.
34. Waterhouse DM, Rothschild S, Dooms C, Mennecier B, Bozorgmehr F, Majem M, et al. Patient-reported outcomes from the CodeBreak 200 phase III trial comparing sotorasib versus docetaxel in KRAS G12C-mutated NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2023;18(4_Suppl):S37-38.
35. Sabari JK, Velcheti V, Shimizu K, Strickland MR, Heist RS, Singh M, et al. Activity of adagrasib (MRTX849) in brain metastases: preclinical models and clinical data from patients with KRASG12C-mutant non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2022;28(15):3318-3328. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0383
36. Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim D-W, Yang JC-H, Cantarini M, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res*. 2016;22:5130-40. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0399

37. Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, Sakurai Y, Kondoh O, Sakamoto H. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74(5):1023-1028. doi: 10.1007/s00280-014-2578-6
38. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1590-1599. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30680-0
39. Ramalingam S, Skoulidis F, Govindan R, Velcheti V, Li B, Besse B, et al. P52. 03 efficacy of sotorasib in KRAS p. G12C-mutated NSCLC with stable brain metastases: a post-hoc analysis of CodeBreak 100. *J Thorac Oncol*. 2021;16(10):S1123. doi: 10.1016/j.jtho.2021.08.547
40. Dingemans A-MC, Syrigos L, Livi L, Paulus A, Kim S-W, Chen Y, et al. Intracranial efficacy of sotorasib versus docetaxel in pretreated KRAS G12C-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Practice-informing data from a global phase 3, randomized, controlled trial (RCT). *J Clin Oncol* 2023;41(17_Suppl):LBA9016.
41. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *NEJM* 2021;384(25):2371-2381. doi: 10.1056/NEJMoa2103695.
42. Janne PA, Rybkin II, Spira A, Riey GJ, Papadopoulos KP, Sabari J et al. KRYSTAL-01: Updated safety and efficacy data with adagrasib (MRTX849) in NSCLC with KRAS G12C mutation from a Phase 1/2 study. *Eur J Cancer* 2020;138(S2):S1.
43. Cassier PA, Doores CA, Gazzah A, Felip E, Steeghs N, Stall Rohrbach K, De Braud FG, et al. KontRAsT-01 update: safety and efficacy of JDQ443 in KRAS G12C-mutated solid tumors including non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clin Oncology*. 2023;41:16_suppl, 9007
44. Sacher A, LoRusso P, Patel MR, Miller WH Jr, Garralda E, Forster M, et al. Single-agent divarasib (GDC-6036) in solid tumors with a KRAS G12C mutation. *N Engl J Med*. 2023;389(8):710-721. doi: 10.1056/NEJMoa2303810. PMID: 37611121.
45. Yonina R, Murciano-Goroff RS, Heist S, Kuboki Y, Koyama T, Ammakkanavar NR, et al. A first-in-human phase 1 study of LY3537982, a highly selective and potent KRAS G12C inhibitor in patients with KRAS G12C-mutant advanced solid tumors. *Cancer Res* 15 April 2023; 83 (8_Supplement): CT028. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2023-CT028>
46. Rojas C, Lugowska I, Jeurgens R, Sacher A, Wiendler S, Sendur MAN, et al. Safety and preliminary efficacy of the KRAS G12C Inhibitor MK-1084 in solid tumors and in combination with pembrolizumab in NSCLC. *Annals of Oncology*. 2023;34(2):S466-S4765. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1849>
47. Soria JC, Ramalingam SS. Osimertinib in EGFR mutation-positive advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1262-1263.
48. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-838.
49. Camidge DR, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer – early successes and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 9(5):268-277.
50. Ryan MB, Fece de la Cruz F, Phat S, Myers DT, Wong E, Shahzade HA, et al. Vertical pathway inhibition overcomes adaptive feedback resistance to KRAS(G12C) inhibition. *Clin Cancer Res*. 2020;26(7):1633-1643.
51. Awad MM, Liu S, Rybkin II, Arbour KC, Dilly J, Zhu VW, et al. Acquired resistance to KRASG12C inhibition in cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2382-2393.
52. Suzuki S, Yonesaka K, Teramura T, Takehara T, Kato R, Sakai H, et al. KRAS inhibitor resistance in MET-amplified KRAS G12C non-small cell lung cancer induced by RAS- and non-RAS-mediated cell signalling mechanisms. *Clin Cancer Res*. 2021;27(20):5697-5707.
53. Santarpia M, Ciappina G, Spagnolo CC, Squeri A, Passalacqua MI, Aguilar A, et al. Targeted therapies for KRAS-mutant non-small cell lung cancer: from preclinical studies to clinical development – a narrative review. *Transl Lung Cancer Res*. 2023;12(2):346-348.
54. Wang X, Allen S, Blake JF, Bowcut V, Briere DM, Calinisan A, et al. Identification of MRTX1133, a noncovalent, potent, and selective KRASG12D inhibitor. *J Med Chem*. 2022;65(4):3123-3133. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01688.
55. Li BT, Falchook GS, Durm GA, Burns TF, Skoulidis F, Ramalingam SS, et al. 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_suppl):S10.
56. et al. KRYSTAL-7: Efficacy and safety of adagrasib with pembrolizumab in patients with treatment-naïve, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a KRASG12C mutation. Presented at: European Society for Medical Oncology Congress 2023; October 2023. Abstract LBA65
57. Chour A, Denis J, Mascaux C, Zysman M, Biggy-Game L, Swolduz A, et al. Brief Report: Severe Sotorasib-Related Hepatotoxicity and Non-Liver Adverse Events Associated With Sequential Anti-Programmed Cell Death (Ligand)1 and Sotorasib Therapy in KRASG12C-Mutant Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2023;18(10):1408-1415. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.05.013>.
58. Zhang Z, Guiley KZ, Shokat KM. Chemical acylation of an acquired serine suppresses oncogenic signalling of K-Ras(G12S). *Nat Chem Biol*. 2022;18,1177-1183.
59. Zhang Z, Morstein J, Ecker AK, Guiley KZ, Shokat KM. Chemoselective covalent modification of k-ras(G12R) with a small molecule electrophile. *J Am Chem Soc*. 2022;144(35):15916-15921. doi: 10.1021/jacs.2c05377.
60. Kim D, Herdeis L, Rudolph D, Zhao Y, Böttcher J, Vides A, et al. Pan-KRAS inhibitor turns off oncogenic signalling and tumour growth. *Nature*. 2023;619(7968):160-166. doi: 10.1038/s41586-023-06123-3. Epub 2023 May 31.
61. Koltun ES, Rice MA, Gustafsson WC, Wilds D, Jiang J, Lee BJ, et al., Direct targeting of KRAS G12X mutant cancers with RMC-6236, a first-in-class, RAS selective, orally available, tri-complex RAS multi (ON) inhibitor. *Cancer Res*. 2022;82(12Suppl): 3597.