

## · 最新医学综述 ·

## 非小细胞肺癌 KRAS 基因突变的临床治疗研究进展

庞雅琪, 刘思琪, 李代龙, 许新华 (通信作者\*)

(三峡大学第一临床医学院 [宜昌市中心人民医院] 肿瘤科 &amp; 三峡大学肿瘤防治中心 &amp; 三峡大学肿瘤研究所, 湖北宜昌 443000)

**摘要:** 肺癌的致死率占国内外恶性肿瘤前列, 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 在所有肺癌患者中约占 80%, 晚期 NSCLC 5 年生存率仅为 18%, 基于驱动基因突变的靶向治疗及免疫治疗的面世拉长了末期 NSCLC 患者的成活率, 鼠类肉瘤病毒癌基因 (Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene, KRAS) 是 NSCLC 的驱动基因核心成员之一, 也是近些年来肺癌诊治研究的关注点, 本文意在通过对 KRAS 突变 NSCLC 患者临床治疗的研究近况进行综述。

**关键词:** 非小细胞肺癌; KRAS 突变; 治疗

**中图分类号:** R734.2

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.029.001

**本文引用格式:** 庞雅琪, 刘思琪, 李代龙, 等. 非小细胞肺癌 KRAS 基因突变的临床治疗研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(029): 1-4, 9.

## 0 引言

非小细胞肺癌 (NSCLC) 病死率呈连年上升趋势, 据 WHO 全新数据显示, 2020 年全球恶性肿瘤病死数为 996 万例, 其中肺癌死亡数达 180 万例, 远超其他类型癌症<sup>[1]</sup>。过去针对 NSCLC 的治疗策略多以手术、化放疗为主。表皮生长因子受体 (EGFR) 突变基因做为 NSCLC 中最典型的驱动基因, 与其相应的靶向药物 (EGFR-TKI) 的诞生及临床应用, 推动着 NSCLC 的治疗途径向靶向治疗时期迈进, 携带敏感基因突变的末期 NSCLC 患者 5 年总生存期在临床明显改善<sup>[2]</sup>。鉴于现代基因检测水平及有关肿瘤讯号传导通路的发展, NSCLC 相关驱动基因被先后发现, NSCLC 的分子基因谱也不断更新, 除 EGFR 外, 还包括 KRAS 基因等, 本文对 KRAS 基因突变 NSCLC 治疗研究进展作一简述, 以提供更多的诊治策略。

## 1 KRAS 突变肺癌患者的流行病学特点

KRAS 充当 RAS 基因家族的一员, 是位于 12 号染色体上长约 35kb 的一种原癌基因, 该基因出现突变而被过度活化时, 突变的 KRAS 基因则连续不断触发下游 MAPK 信号通路造成级联反应, 导致细胞的增殖不易受限, 继而形成肿瘤细胞<sup>[3]</sup>。RAS 基因家族有三种——K-ras、N-ras 和 H-ras, 其中 K-ras 对机体患癌概率影响最大, 早在 1984

年发觉 KRAS 基因突变存在 NSCLC 患者中, 而后该基因逐渐成为针对 NSCLC 治疗研究的突出靶点, KRAS 突变类型有 G12C, G12V 和 G12D, 而在 NSCLC 中主要为 KRAS-G12C 突变<sup>[4]</sup>。有相关研究证明 KRAS 基因在不同的种族中突变率表现具有差异性, 在西方国家中突变率为 25%~30%, 而在亚洲国家中 KRAS 突变发生率为 5%~15%<sup>[5]</sup>, 相比从不吸烟者, KRAS G12C 突变机率在有吸烟史的 NSCLC 患者中更高, 且多见于腺癌患者, 通常这部分患者肿瘤突变负荷占比也更高<sup>[6,7]</sup>。

## 2 NSCLC 患者针对 RAS 信号通路的治疗

RAS 突变可恒久触发其下游通路的激活, 常见的 RAS 下游途径有 MAPK 通路 (RAS-RAF-MEK-ERK) 和 PI3K 通路, 其他依赖于 RAS 激发的传导通路还包括 TIAM1/RAC/PAK<sup>[8-10]</sup>, 以下则针对 KRAS 抑制剂及上述信号通路抑制剂进行阐述。

### 2.1 KRAS 抑制剂

RAS 蛋白翻译后成功进行法尼基化是将 RAS 蛋白设于胞膜内侧的必需修饰过程, 故而遏制此途径可作为开拓新药剂的靶点之一<sup>[11]</sup>。研究人员基于法尼基化过程中的转移酶研制了相应药物, 如 lonafarnib、tiparfinib 等法尼基转移酶抑制剂 (farnesyl transferase inhibitor, FTIs), 但 FTIs 对 KRAS 突变肿瘤患者而言其疗效均已失败而告终,

然而近年来发现 KRAS 基因中最常见的 G12C 点突变为“不可成药”的靶点带来了新希望。一项 I 期临床研究针对口服的 KRAS G12C 突变小分子抑制剂——MRTX849, 分析表明在 NSCLC 患者中客观缓解率 (Overall Response Rate, ORR) 为 50%, 疾病控制率 (Disease Control Rate, DCR) 达到 100%, 这一研究结果颇受满意<sup>[12]</sup>。Mirati Therapeutics 等人共同研发了一种针对 KRAS G12C 的共价拮抗剂——Adagrasib, 关于 Adagrasib 的临床 II 期及 III 期研究目前正在探索与免疫抑制剂联合使用以及单一疗法的疗效及耐药性<sup>[13,14]</sup>。虽然上述药物在相关研究中获得了显著益处, 但国内外仍然没有批准合适 KRAS G12C 突变患者的靶向药物, 及至 2021 年 5 月 28 日, 美国 FDA 宣告准许 KRAS 抑制剂 Lumakras (活性成分 sotorasib, AMG510) 上市, 为首款治疗 KRAS G12C 突变 NSCLC 患者的靶向药物, 此前在 2019 年 I 期临床试验研究 10 例接受 Lumakras 治疗 NSCLC 患者, 记录显示 50% 病人取得部分缓解, 有 40% 达到病情稳定, 疾病控制率 (Disease Control Rate DCR) 达到 90%, 且药物安全性好<sup>[15]</sup>。而随即在 CodeBreaK 100 临床试验中涵盖 124 例 KRAS G12C 突变接受免疫治疗和 (或) 化疗后发生疾病进展的 NSCLC 患者, 事实证明使用 Lumakras 治疗的患者总缓解率为 36%, DCR 达到 81%, 中位缓解持续时间为 10 个月<sup>[16]</sup>, Lumakras 也是首款证明可使患者实现无进展生存的靶向药物, FDA 对 Lumakras 的特批恰是基于 CodeBreaK 100 临床实验结论。

## 2.2 RAF 抑制剂

RAF 拮抗剂被指出是治疗 NSCLC 患者 KRAS 突变的潜在性药物, 有相关研究显示索拉非尼可作为潜在靶向药物之一, 但与其他药物相比疗效仍较差, 临床试验结果尚无定论<sup>[11]</sup>。另有研究结果显示在某些 NSCLC 患者中过表达的 Weel 可不同程度的影响索拉非尼的疗效, 利用 Weel 拮抗剂 MK1775 联合索拉非尼治疗, 可提高患者对索拉非尼的反应性, 但该结论还需进一步临床研究证实<sup>[17]</sup>。

## 2.3 MEK 抑制剂

丝裂原激活的细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase MEK) 是 KRAS 下游信号的转导蛋白, 针对末期 KRAS 基因突变 NSCLC 患者来说, MEK 抑制剂单药治疗临床疗效一直差强人意<sup>[18]</sup>, MEK 抑制剂联合

治疗研究结果也不径相同, 司美替尼 (selumetinib) 作为 MEK 拮抗剂的一种, 尚有数项临床研究证明其药物疗效。一项 II 期临床试验, 将患者划分为 RAS G12C 突变及其他 KRAS 突变, 患者均给予 selumetinib 联合多西他赛治疗, 前者无进展生存期 (Progression Free Survival PFS)、总生存期 (Overall Survival OS)、ORR 均有明显改善的态势<sup>[19]</sup>, 而在另一项 III 期研究中, 比较多西他赛联合 selumetinib 较多西他赛单药相比, 联合治疗对 KRAS 突变患者而言未显著改善 PFS、OS 及 ORR, 并且联合治疗带来的副作用更大<sup>[20]</sup>。比尼替尼 (MEK162) 做为另一种 MEK 拮抗剂, 一项关于 MEK162 在特定实体瘤或血液系统恶性肿瘤患者中疗效和安全性的 II 期临床研究仍在进行中<sup>[21]</sup>。

## 2.4 PI3K 通路抑制

PI3K 作为 KRAS 下游通路的效应激酶, 与细胞癌变密切相关<sup>[22]</sup>。临床前证据显示, KRAS 突变型肺癌依赖 PI3K 途径的激活<sup>[11]</sup>, 故而 PI3K 通路也是 NSCLC 治疗的另一个关键点。当前针对 NSCLC 患者 PI3K 拮抗剂主要包含 Pictilisib (GDC-0941)、Buparlisib (BKM120), 在 BASALT-1 研究列入了 60 例治疗后病情复发的鳞癌与非鳞肺癌病人, 经 Buparlisib 治疗后 12 周 PFS 率在前者为 23.3%、后者为 20.0%, 该分析表明 PI3K 抑制剂与其它药剂联合治疗可能比单药治疗更合理, BASALT-1 在第 1 阶段没有达标, 故两组均未启动第 2 阶段<sup>[23]</sup>。关于 GDC-0941 的 I 期临床研究显示出良好的耐受性和安全性, 其在 NSCLC 的临床疗效需待进一步验证<sup>[22]</sup>。

## 3 KRAS 突变肺癌患者的免疫治疗

近些年来, 免疫检查点抑制剂 (ICIs) 的发展中热火朝天, 免疫治疗在各类实体瘤研究中接连获取好评, 免疫检查点在机体免疫系统中起保障作用, 遏止 T 细胞极度活化而致炎症损伤等<sup>[24]</sup>, 肿瘤细胞借由机体免疫系统此种特点, 依此过度表达出免疫检查点分子, 进而逃离人体免疫监视与杀伤, 扼制 T 细胞诱导的免疫反应, 加剧肿瘤细胞的增殖生长<sup>[25]</sup>。ICIs 主要包括 PD-1/PD-L1 抑制剂和 CTLA4/B7 抑制剂, ICIs 通过阻遏不同通路, 再次诱发 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤活性, 皆以发挥抗肿瘤作用, 其中以 PD-1/PD-L1 为典型的 ICIs 发展尤为迅速, 在肺癌患者中也显示出了良好的治疗趋

表 1 不同靶向药物治疗 KRAS 突变晚期 NSCLC

实验编号	研究名称 / 作者	年份	研究阶段	病例数	药物通路	药物名称	单药 / 联合	实验结果
NCT03785249	Janne PA	2019	I 期	/	KRAS	MRTX849	单药	阳性
NCT04613596	A. Spira	2020	II 期	113	KRAS	Adagrasib	联合	ND
NCT04685135	/	2020	III 期	340	KRAS	Adagrasib	联合	ND
NCT03600883	Fakih M	2019	I 期	10	KRAS	Lumakras	单药	阳性
NCT03600883	CodeBreaK 100	2021	II 期	126	KRAS	Lumakras	单药	阳性
NCT00890825	Janne PA	2015	II 期	88	MEK	selumetinib	联合	阳性
NT01933932	SELECT-1/Janne	2017	III 期	510	MEK	selumetinib	联合	阴性
/	BASALT-1	2016	II 期	60	PI3K	Buparlisib	单药	阳性
/	/	2016	I 期	12	PI3K	Pictilisib	单药	阳性

势,单药 ICI 及免疫联合策略已在晚期 NSCLC 中火热开展。

### 3.1 单药 ICI 治疗

在 BIRCH 二期试验中,研究人员使用免疫单药阿特丽珠单抗 (Pembrolizumab) 对 KRAS 突变患者疗效明显优于 KRAS 野生型患者<sup>[26]</sup>,KEYNOTE-042 是一项随机、开放的大型 III 期临床研究,该研究包含 KRAS 突变的患者,KRAS 突变患者接受 Pembrolizumab 的中位 PFS 为 12 个月,客观缓解率为 56.7%,特别在 KRAS G12C 突变的病人中,客观缓解率为 66.7%,中位无进展生存期为 15 个月,其结果显示较阴性患者而言客观缓解率、PFS 及 OS 明显获益<sup>[27]</sup>,同样在 KEYNOTE-189 研究<sup>[28]</sup>中包含有 KRAS 突变、KRAS G12C 突变非鳞 NSCLC 患者,与联合用药相比从 Pembrolizumab 单药治疗中取得 OS 获益显著 (HR=0.28)。CheckMate 057 研究<sup>[29]</sup>是一项 III 期随机对照、双盲的临床研究,主要分析了纳武利尤单抗 (Nivolumab) 对比多西他赛单药治疗末期非鳞 NSCLC 患者的药效差异,其中内含 62 例 KRAS 突变患者,此类病患经 Nivolumab 治疗后总生存期 (OS) 获益 (HR=0.52,95%CI 0.29~0.95),而突变阴性病患 OS 获益有限 (HR=0.98,95%CI 0.29~0.95)。OAK 研究<sup>[30]</sup>是一项随机双盲 III 期临床研究,将多西他赛及阿替利珠单抗的药效进行差异对比,亚组分析记录显示 59 例 KRAS 突变病患的 OS 可从阿替利珠单抗治疗中获益 (HR=0.71,95%CI 0.38~1.35)。

### 3.2 ICI 联合治疗

除上述免疫单药治疗之外,另有研究者正积极探索 ICI 与其他药物联合使用疗效,如 Amgen 等人研究 Lumakras 与 PD-1 抗体帕博丽珠单抗 (pembrolizumab) 的联用疗效<sup>[31]</sup>,该研究在 10 只接受联合治疗的小鼠身上进行,治疗后观察到其中

9 只小鼠肿瘤成分被完全清除,且联合治疗治愈的小鼠,之后还具备排斥 KRAS G12D 肿瘤的能力,表明联合治疗可能长期建立肿瘤 T 细胞免疫应答,该研究还表明 Lumakras 能增加 CD8<sup>+</sup>T 细胞上的 PD-1 表达,这在 Lumakras 联合抗 PD-1/PD-L1 治疗方面提供了机会,近期一项使用 PI3K/PLK 抑制剂 Rigosertib 联合免疫治疗药物 PD-1 抑制剂纳武单抗,共同治疗 KRAS 突变阳性非小细胞肺癌患者的临床试验正式开启 (NCT04263090)。

综上所述,无论是单药 ICI 或是联合治疗都可能是晚期 KRAS 突变 NSCLC 最有前景的研究方向之一,今后需更多大型前瞻性临床研究来分析 KRAS 突变 NSCLC 病患,尤其是 KRAS G12C 突变患者的免疫治疗疗效,且需探索最佳的用药剂量及联合方案,并重视不良反应的预防与管理。

## 4 总结与展望

经过几十载,曾一直作为“最难攻克靶点”的 KRAS 突变,自 2021 年 5 月 FDA 首次获批的 Lumakras (Sotorasib, AMG510) 对其已有重大突破,这为全球肺癌患者带来福音,但 Sotorasib 的上市并非最后终点,多款靶向药物不断涌现,并已有多个药物在临床研究阶段取得了早期成功,且通过基因检测技术的不断进步,同时可以使越来越多的晚期 KRAS 突变 NSCLC 患者获益,而单药治疗无论响应率还是持续时间都是有限的,越来越多的联合用药方案正在以更好的疗效占据着推荐治疗方案中更多的席位,在未来针对晚期 KRAS 突变 NSCLC 患者而言联合治疗可能成为另一条有效途径。

### 参考文献

- [1] International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data:cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020[EB/

- OL].(2020-12-16)[2021-07-05]. <https://www.iarc.fr/fr/news-events>
- [2] Friedlaender A, Drilon A, Weiss GJ, et al. KRAS as a druggable target in NSCLC: Rising like a phoenix after decades of development failures[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 85: 101978.
  - [3] Román M, Baraibar I, López I, et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 33.
  - [4] Ludovini V, Ricciuti B, Tofanetti F, et al. KRAS mutation and DNA repair and synthesis genes in non-small cell lung cancer[J]. *Molecular and Clinical Oncology*, 2018.
  - [5] Ghimessy A, Radecky P, Laszlo V, et al. Current therapy of KRAS-mutant lung cancer[J]. *Cancer and Metastasis Rev*, 2020, 39(4): 1159-1177.
  - [6] Bauml J, Mick R, Zhang Y, et al. Frequency of EGFR and KRAS mutations in patients with non-small cell lung cancer by racial background: do disparities exist?[J]. *Lung Cancer*, 2013, 81(3): 347-353.
  - [7] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
  - [8] Cox A D, Fesik S W, Kimmelman A C, et al. Drugging the undruggable RAS: Mission Possible?[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2014, 13(11): 828.
  - [9] Yuan TL, Amzallag A, Bagni R, Yi M, Afghani S, Burgan W, et al. Differential Effector Engagement by Oncogenic KRAS[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(7): 1889-902.
  - [10] Campbell P M, Der C J. Oncogenic Ras and its role in tumor cell invasion and metastasis[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2004, 14(2): 105-114.
  - [11] 王欣宇, 张同梅, 李宝兰. 晚期非小细胞肺癌 KRAS 突变治疗的研究进展 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(21): 7.
  - [12] Janne PA, Papadopoulos K, Ou I, et al. A Phase 1 clinical trial evaluating the pharmacokinetics (PK), safety, and clinical activity of MRTX849, a mutant-selective small molecule KRAS G12C inhibitor, in advanced solid tumors[C]. AACR NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets, Boston, America: 2019.
  - [13] ClinicalTrials.gov. Phase 2 trial of MRTX849 plus pembrolizumab for NSCLC with KRAS G12C mutation KRYSTAL-C7: NCT04613596 [EB/OL]. (2020-11-03)[2021-07-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04613596>.
  - [14] ClinicalTrials.gov. Phase 3 study of MRTX849 vs docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer with KRAS G12C mutation (KRYSTAL-12): NCT04685135 [EB/OL] (2020-12-28)[2021-07-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04685135>.
  - [15] Fakih M, O'Neil B, Price T J, et al. Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule KRAS G12C inhibitor, in advanced solid tumors[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37(15-suppl): 3003-3003.
  - [16] Spira A I, Wilson F H, Shapiro G, et al. Patient-reported outcomes (PRO) from the phase 2 CodeBreak 100 trial evaluating sotorasib in KRAS p.G12C mutated non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(15-suppl): 9057-9057.
  - [17] Caiola E, Frapolli R, Tomanelli M, et al. Wee1 inhibitor MK1775 sensitizes KRAS mutated NSCLC cells to sorafenib[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 948.
  - [18] Matikas A, Mistriotis D, Georgoulas V, et al. Targeting KRAS mutated non-small cell lung cancer: A history of failures and a future of hope for a diverse entity[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 110: 1-12.
  - [19] J?Nne P A, Smith I, Mcwalter G, et al. Impact of KRAS codon subtypes from a randomised phase II trial of selumetinib plus docetaxel in KRAS mutant advanced non-small-cell lung cancer[J]. *British Journal of Cancer*, 2015, 113(2): 199-203.
  - [20] Jänne P, Van d H M, Barlesi F, et al. Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial[J]. *Jama*, 2017, 317(18): 1844-1853.
  - [21] Aredo J V, Padda S K. Management of KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer in the Era of Precision Medicine[J]. *Current Treatment Options in Oncology*, 2018, 19(8): 43.
  - [22] Yamamoto N, Fujiwara Y, Tamura K, et al. Phase Ia/Ib study of the pan-class I PI3K inhibitor pictilisib (GDC-0941) administered as a single agent in Japanese patients with solid tumors and in combination in Japanese patients with non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *Investigational New Drugs*, 2017, 35(1): 37-46.
  - [23] Vansteenkiste JF, Canon JL, De Braud F, et al. Safety and Efficacy of Buparlisib (BKM120) in Patients with PI3K Pathway-Activated Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the Phase II BASALT-1 Study[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1319-1327.
  - [24] MIZUKOSHI E, KANEKO S. Immune cell therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 52.
  - [25] GDASHIAN D, ELGINDI M, XIE C, et al. The effect of anti-CTLA4 treatment on peripheral and intra-tumoral T cells in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(4): 599-608.
  - [26] Wakelee H, Patel J D, Heist R, et al. ORAL01.04: Phase

- [38] Reza DK, Vahidreza O, Ebrahim K, et al. Melatonin supplementation and the effects on clinical and metabolic status in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clin Neurol Neurosurg Actions Search in PubMed Search in NLM Catalog Add to Search, 2020, 195:105878.
- [39] Tiago MR, Ana CC, Joaquim JF. Pharmacological interventions for daytime sleepiness and sleep disorders in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis[J]. Parkinsonism Relat Disord Actions Search in PubMed Search in NLM Catalog Add to Search, 2016, 27:25-34.
- [40] 郑怡, 王洋洋, 刘晶, 等. 帕金森睡眠障碍的临床研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(58):93-95.
- [41] Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, et al. Istradefylline improves daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: An open-label, 3-month study[J]. Neurol. Sci., 2017, 380:230-233.
- [42] Gallazzi M, Mauri M, Bianchi ML, et al. Selegiline reduces daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease[J]. Brain Behav, 2021, 11(5):e01880.
- [43] 张莹. 不宁腿综合征中医治疗研究进展[J]. 人人健康, 2020, (2):119-120.
- [44] 侯雪楠, 杨蕾. 四逆散及其组方中药治疗睡眠障碍的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(9):1143-1147.
- [45] 施慧芬. 止颤汤治疗帕金森病睡眠障碍疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(10):1165-1167.
- [46] 马兴荣. 中药在睡眠障碍中的应用情况[J]. 家庭医药·就医选药, 2020, (5):218-218.
- [47] Bastioli G, Regoni M, Cazzaniga F, et al. Animal Models of Autosomal Recessive Parkinsonism[J]. Biomedicine, 2021, 9(7):812.
- [48] 王璐茜, 陈志博, 郑晓露, 等. 帕金森病关键基因及通路的筛选及其生物信息[J]. 中国现代医生, 2020, 58(12):1-4.
- [49] Rudakou U, Yu E, Krohn L, et al. Targeted sequencing of Parkinson's disease loci genes highlights SYT11, FGF20 and other associations[J]. Brain, 2021, 144(2):462-472.
- [50] Liu X, Le W. Profiling Non-motor Symptoms in Monogenic Parkinson's Disease[J]. Front Aging Neurosci, 2020, 30(12):591183.

(上接第 4 页)

- II Trial of Atezolizumab for Patients with PD-L1-Selected Advanced NSCLC (BIRCH): Updated Efficacy and Exploratory Biomarker Results[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2016, 11(11):S251-S252.
- [27] Gilberto D, Wu Y L, Sadowski S, et al. P2.43: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1+ NSCLC: Phase 3, Randomized, Open-Label KEYNOTE-042 (NCT02220894): Track: Immunotherapy[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2016, 11(10):S244-S245.
- [28] Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. J Clin Oncol, 2020; JCO1903136.
- [29] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(17):1627-39.
- [30] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10066):255-265.
- [31] J Canon, Rex K, Saiki A Y, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity[J]. Nature, 2019, 575(7781).