

KRAS突变结直肠癌药物治疗的增敏策略

孟秋韵, 郎靖瑜, 罗敏, 张学彬, 孟渝维, 毛佳, 张世谱, 卿晨*

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明

收稿日期: 2025年12月27日; 录用日期: 2026年1月21日; 发布日期: 2026年1月29日

摘要

KRAS (kirsten rat sarcoma viral oncogene)是肿瘤高频突变基因,在结直肠癌中的突变频率超过40%。结直肠癌从癌前病变到确诊通常要经历5~10年,多数患者确诊时已处于中晚期。尽管靶向KRAS^{G12C}突变体小分子酪氨酸激酶抑制剂对KRAS突变非小细胞肺癌疗效显著,但对KRAS突变结直肠癌则疗效不佳。KRAS通路以KRAS蛋白为中枢节点,连接上游受体酪氨酸激酶(RTK)与下游效应分子,形成复杂的信号转导网络,对单一靶点的抑制可导致多种反馈和旁路激活,是现有靶向药物产生耐药的原因。本文结合本领域的相关研究成果,从KRAS突变结直肠癌对相关靶向治疗耐药的产生机制及应对策略等方面进行了综述,为克服KRAS及相关突变靶向治疗的耐药提供参考。

关键词

KRAS突变, 结直肠癌, 耐药机制, 治疗增敏

Sensitization Strategies for Drug Therapy in KRAS-Mutant Colorectal Cancer

Qiuyun Meng, Jingyu Lang, Min Luo, Xuebin Zhang, Yuwei Meng, Jia Mao, Shipu Zhang, Chen Qing*

Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Medicines & School of Pharmaceutical Sciences, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: December 27, 2025; accepted: January 21, 2026; published: January 29, 2026

Abstract

KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene) is a high-frequency mutation gene in tumors, with a mutation frequency exceeding 40% in colorectal cancer (CRC). The progression from precancerous lesions to confirmed diagnosis in CRC typically takes 5 to 10 years, and most patients are diagnosed

*通讯作者。

文章引用: 孟秋韵, 郎靖瑜, 罗敏, 张学彬, 孟渝维, 毛佳, 张世谱, 卿晨. KRAS 突变结直肠癌药物治疗的增敏策略[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 244-253. DOI: 10.12677/acm.2026.162386

at an advanced stage. Although small-molecule tyrosine kinase inhibitors targeting the KRAS G12C mutant have shown significant efficacy in KRAS-mutant non-small cell lung cancer, their effectiveness in KRAS-mutant CRC remains limited. The KRAS pathway, with KRAS protein as its central hub, connects upstream receptor tyrosine kinases (RTKs) and downstream effector molecules, forming a complex signal transduction network. Inhibition of a single target can lead to various feedback and bypass activation mechanisms, which contribute to the development of resistance to existing targeted therapies. This review integrates relevant research achievements in the field, summarizing the mechanisms underlying resistance to targeted therapies in KRAS-mutant CRC and corresponding strategies, thereby providing insights for overcoming resistance in the targeted treatment of KRAS and related mutations

Keywords

KRAS Mutation, Colorectal Cancer, Drug Resistance Mechanism, Therapeutic Sensitization

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据国际癌症研究机构(IARC) 2024 年发布的 2022 年全球癌症统计数据, 结直肠癌在全球新发病例数中占有所有癌症的 9.6%, 位居第三, 其导致的死亡人数则高居第二位, 仅次于肺癌[1]。

在结直肠癌患者中, KRAS 基因的突变超过 40%。突变的 KRAS 蛋白通过干扰与之结合的 GTP/GDP 正常交换调控, 导致 KRAS 蛋白处于与 GTP 结合的持续激活状态, 进而驱动下游多条信号通路(如 MAPK、PI3K 等), 促进肿瘤细胞的存活、增殖、侵袭、转移及血管生成等。此外, KRAS 突变还可重塑肿瘤微环境、引起代谢重编程, 并与肠道菌群形成交互作用, 从而在多个层面共同加速结直肠癌的疾病演进[2]。

在 40 多年的研究中, 靶向 KRAS 突变体的药物研究未取得突破性进展, KRAS 被认为是“不可成药”的靶点, 其涉及多方面的原因: 1) KRAS 蛋白表面平滑, 缺乏深层的疏水结合区域, 难以找到与小分子药物结合的“口袋”; 2) 在调控 KRAS 激活的蛋白-蛋白相互作用界面中, 其拓扑结构相对无特征, 进一步限制了高亲和力抑制剂的设计[3] [4]; 3) KRAS 处于与 GTP/GDP 结合的激活/失活循环中, 且对 GTP 具有极高亲和力, 使小分子药物既难以竞争性取代 GTP 与 KRAS 的结合, 也难以精准调控其与 GTP/GDP 结合切换的动态过程, 极大地阻碍了靶向 KRAS 药物的研发[5] [6]。

2013 年研究发现, KRAS^{G12C} 突变体蛋白的开关 II 区域(switch II pocket)中存在可与半胱氨酸残基发生共价结合的变构口袋[7], 在此基础上, 经十余年持续探索研发出的多个 KRAS^{G12C} 抑制剂, 在多种实体瘤中展现出抗肿瘤活性[8], 其中, AMG 510 (sotorasib)与 MRTX849 (adagrasib)分别于 2021 年 5 月和 2022 年 12 月获美国 FDA 批准用于 KRAS^{G12C} 突变型非小细胞肺癌的治疗; AMG 510 亦于 2025 年 1 月获准用于 KRAS^{G12C} 突变转移性结直肠癌的治疗。然而, 在结直肠癌中, KRAS^{G12C} 突变仅占约 3%~7%, 且对其抑制剂的疗效弱于非小细胞肺癌[9]。结直肠癌中最常见的 KRAS 突变类型是 KRAS^{G12D}, 但 KRAS^{G12D} 突变体中天冬氨酸残基的羧基亲核性弱于半胱氨酸巯基, 导致 KRAS^{G12D} 突变体的 Switch II 口袋难以通过共价结合的形式与小分子结合[10]。目前尚无获批的 KRAS^{G12D} 靶向抑制剂上市, 大多数小分子抑制剂仍处于早期临床研究阶段。

KRAS 是转移性结直肠癌最常见的驱动突变之一, 已被确认为关键性生物标志物, 其阳性通常提示

肿瘤侵袭转移性较高、预后较差,目前认为对表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂如西妥昔单抗等耐药。针对 KRAS 突变的转移性结直肠癌,临床一线标准治疗仍以传统化疗联合贝伐珠单抗为主,治疗选择有限[11]。

KRAS 信号通路是介导细胞增殖、存活、分化和代谢的关键通路,其异常激活(尤其是 KRAS 基因突变)是结直肠癌、肺癌、胰腺癌等肿瘤发生发展的核心驱动事件。该通路以 KRAS 蛋白为中枢节点,连接上游受体酪氨酸激酶(RTK)与下游效应分子,形成“信号接收-转导-效应输出”的完整通路,形成信号转导的复杂网络。

KRAS 的上游 RTK 包括 EGFR、HER2、MET、FGFR、PDGFR 等,是 EGF、VEGF、HGF 等细胞外信号的“接收器”;KRAS 的下游主要包括 MAPK、PI3K/AKT/mTOR 和 RAL 三条平行且交叉的信号分支。鉴于 KRAS 信号转导的复杂网络,因此,针对 KRAS 突变治疗的耐药是临床中的重要课题。本文结合本领域的相关研究成果,从 KRAS 突变结直肠癌对相关靶向治疗耐药的产生机制及应对策略等方面进行了综述,为克服 KRAS 及相关突变靶向治疗的耐药提供参考。

2. KRAS 突变结直肠癌对相关靶向药耐药的产生机制

2.1. KRAS 通路上下游信号的反馈代偿机制及旁路激活

KRAS 是细胞内信号转导的关键枢纽,其活性主要受 EGFR、HER2 等细胞表面受体的精密调控。KRAS 信号主要通过 MAPK、PI3K 等核心通路向下游传递。鉴于 KRAS 所参与的上下游信号网络高度复杂,反馈性信号通路的重新激活被认为是介导耐药形成的关键机制之一。

2.1.1. KRAS 上游信号通路抑制剂的耐药

EGFR 和 HER2 均处于 KRAS 通路的上游,前者在 60%~80% 的结直肠癌组织中高表达或异常激活,后者在结直肠癌中则多以基因扩增或蛋白过表达为主。由于西妥昔单抗等 EGFR 抑制剂是抑制 KRAS 的上游信号,故仅被推荐用于 KRAS 野生型的患者。多项临床研究证实,西妥昔单抗可显著改善 KRAS 野生型患者的总生存期(OS),但在 KRAS 突变患者,无论是 OS 还是无进展生存期(PFS)均未显著获益[12]。其内在机制在于 KRAS 突变可导致下游信号分子发生不依赖于 EGFR 的持续激活,从而削弱 EGFR 抑制剂的治疗效果[13]。此外, KRAS 突变常与 PIK3CA/PTEN 信号通路的异常并存,也会进一步加剧患者对西妥昔单抗的耐药性[14]。除上述机制外,肿瘤微环境中的缺氧状态也被认为是介导 EGFR 抑制剂耐药的重要因素。2015 年发表的一项研究显示,在结直肠癌细胞中,缺氧或缺氧诱导因子 HIF-1 α 的过表达能激活 KRAS^{G12V} 信号,进而促进肿瘤恶性进展并诱导对 EGFR 抑制剂的耐药[15]。同样,由于 HER2 也主要通过 KRAS 及其下游的 MAPK、PI3K 等通路传递信号,故 KRAS 的突变亦可导致下游通路发生不依赖于 HER2 的持续激活,削弱 HER2 靶向治疗的疗效[16]。

2.1.2. KRAS 下游信号通路抑制剂的耐药

在 KRAS 突变肿瘤中,反馈性信号通路的异常激活会导致 KRAS 下游单一靶点治疗效果有限,因此,单纯抑制 KRAS 下游的某一信号分子往往难以有效阻断肿瘤的恶性进展。以 MEK 抑制剂为例,PI3K 信号通路的活化状态显著影响 KRAS 突变细胞对 MEK 抑制剂的敏感性,而 PIK3CA 的功能获得性突变或 PTEN 的缺失均可导致该通路异常激活,从而介导对 MEK 抑制剂的耐药[17]。还有研究提示, SIRT2 缺失和 ADAM17 活性也与 MEK 抑制剂抗 KRAS 突变结直肠癌治疗的敏感性有关[18] [19]。

2.1.3. 直接靶向 KRAS 抑制剂的耐药

直接靶向 KRAS 的抑制剂在临床应用中常因旁路信号激活等多种机制产生耐药。有研究显示,在经

KRAS^{G12C} 抑制剂 AMG510 作用的敏感细胞系中发现, 上皮-间质转化(EMT)可诱导多个受体酪氨酸激酶(RTKs)重新表达, 进而激活 PI3K 与 MAPK 信号通路, 最终导致耐药[20]。另外, 通过对经 KRAS^{G12C} 抑制剂 MRTX849 (adagrasib)和 AMG510 (sotorasib)治疗后产生获得性耐药患者的样本进行分析, 结果提示, 其耐药机制涉及 KRAS 二次突变, G12C 等位基因及 MET 基因扩增, NRAS、BRAF、MAP2K1 等基因的激活突变等旁路激活; 还观察到肺腺癌在组织学方面出现向鳞状细胞癌转化的现象[21]-[23]。此外, HER2 表达上调、FAK-YAP 信号通路异常活化、以及 CDK4/6 依赖性细胞周期进程改变和免疫微环境缺陷也被证实参与了 KRAS^{G12C} 抑制剂的耐药形成[24]-[26]。另有研究表明, 在 KRAS^{G12C} 抑制剂治疗后, 部分肿瘤细胞进入 KRAS 低活性静止状态, 而另一部分则通过表皮生长因子受体(EGFR)及其它激酶信号以恢复细胞的增殖能力, 以及合成新的 KRAS^{G12C} 蛋白并维持其活性, 从而逃避药物的抑制[27]。

2.2. 肿瘤异质性

2019 年的一项研究, 利用结直肠癌类器官模型探讨了肿瘤异质性对 KRAS/MAPK 信号通路的影响, 结果表明, MAPK 信号的显著异质性与其对 EGFR 抑制剂的治疗反应密切相关[28]。为进一步解析 KRAS 突变肿瘤内部的异质性, 继续运用多组学分析, 将此类肿瘤划分为两种分子亚型: KRAS-M1 (KM1)与 KRAS-M2 (KM2)。其中, KM2 亚型的特征为上皮-间质转化(EMT)、TGF- β 信号及血管生成相关通路存在富集, 提示其具有更强的浸润转移特性, 与患者不良预后相关; 而 KM1 亚型则主要表现为细胞周期与 RNA 转录过程的激活。这种内在的分子分型揭示了 KRAS 突变结直肠癌的异质性格局, 是导致不同亚型对靶向药物产生差异性反应及耐药的重要生物学基础[29]。

2.3. 化疗耐药

KRAS 突变结直肠癌对其他化疗药物也易产生耐药性, 尤其是干细胞样特征的 KRAS 突变肿瘤细胞, 对化疗药物易产生耐药性[30], 如维持结直肠癌细胞干细胞样特征的 KHDRBS3 和调节结直肠癌干细胞自我更新的 RAD51AP1, 在 KRAS 突变结直肠癌中的表达都增加, 显著影响了结直肠癌细胞对 5-FU 的耐药[31] [32]。

3. 基于信号通路互补的联合策略提高 KRAS 突变结直肠癌对治疗敏感性

3.1. 基于 KRAS 抑制剂联合策略

KRAS^{G12C} 抑制剂已经成为 KRAS 突变肿瘤治疗的研究热点, 临床研究却发现这些药物对非小细胞肺癌(NSCLC)患者的疗效很高, 但对结直肠癌(CRC)患者的疗效却有限[33] [34], 而且普遍存在获得性耐药的问题, 所以通过药物联合策略, 对提高 KRAS 抑制剂治疗 KRAS 突变结直肠癌敏感性至关重要。

EGFR 作为 KRAS 的上游, 且存在复杂的反馈和交叉, 抑制 EGFR 可能干扰 KRAS 突变肿瘤持续激活的下游通路的负反馈平衡, 在某些情况下能与其他治疗产生非预期的协同或拮抗效应。虽然在 2024 年的中国临床肿瘤学会(CSCO)指南中, 明确了对转移性结直肠癌的 RAS、BRAF 基因的突变型和野生型进行分型, 不推荐西妥昔单抗用于 KRAS 突变的结直肠癌。但有研究表明, KRAS 突变型 CRC 细胞系中, EGFR 信号并非完全冗余, 其仍可能参与维持肿瘤细胞生存, 在某些亚型中, 联合抑制 EGFR 和其他节点(如 KRAS)可能显示出协同效应[35], 所以基于信号通路互补的联合策略, KRAS^{G12C} 抑制剂与抗 EGFR 单抗的联用, 有望提高对治疗的反应、克服耐药, 从而增强 KRAS 突变结直肠癌对靶向治疗的敏感性[36] [37]。在一项临床试验中, 对 44 例转移性结直肠癌患者进行 AMG 510 (sotorasib)单药治疗, 32 例患者进行 AMG 510 (sotorasib)和西妥昔单抗联合治疗, 单药治疗和联合治疗的中位缓解持续时间分别为 4.3 和 7.6 个月, 中位无进展生存期分别为 5.6 和 6.9 个月, 联合治疗的患者获益明显高于单药治疗[38]。另外一

项临床试验显示, MRTX849 (adagrasib)联合西妥昔单抗在不可切除或转移性 KRAS^{G12C} 突变结直肠癌患者中具有更高的临床获益和安全性[39]。近期研究表明, KRAS^{G12C} 抑制剂与 EGFR 单抗和 FGFR3 抑制剂的三药联用, 有效改善了 KRAS 突变结直肠癌对单抗的耐药性[40]。

研究还发现, 平行通路 MAP₂K₄-JNK-JUN 的反馈激活和 YAP 1/TAZ-TEAD 通路都对 KRAS^{G12C} 抑制剂的耐药发挥了关键的驱动作用, 通过 KRAS^{G12C} 抑制剂联合 MAP₂K₄ 抑制剂 HRX-0233 或 TEAD 抑制剂, 均能增强体外抗肿瘤活性, 提示 KRAS^{G12C} 抑制剂与其他旁路抑制剂的联合使用能提高治疗的敏感性[41]-[43]。

还有研究显示, 过表达激肽释放酶 10 (KLK10)也能促进 KRAS 突变型结直肠癌的进展和肝转移, 导致对 KRAS 抑制剂的耐药; 敲低 KLK10、阻滞 PAR1-PDK1-AKT 级联反应, 可有效抑制 KRAS 突变结直肠癌的进展, 提高对 KRAS 抑制剂的敏感性[44]。

基于上述联合治疗策略的研究进展, 其在临床转化中仍面临多重局限与挑战: 首先, 机制协同药物的联用常伴随毒性叠加, 影响治疗耐受性与安全窗口。其次, 肿瘤异质性与旁路信号激活等机制导致原发和获得性耐药, 使单一方案难以持续有效。此外, 现有证据多来自早期小规模研究, 其疗效与安全性尚需Ⅲ期试验在大规模人群中验证。最后, 当前策略主要针对 KRAS^{G12C} 亚型, 对更常见的非 G12C 突变仍缺乏有效靶向手段。因此, 未来需在克服耐药、平衡疗效毒性、精准筛选人群及优化临床开发等方面取得突破。

3.2. 基于 MEK 抑制剂的联合策略

MEK 抑制剂对 KRAS 突变结直肠癌的治疗效果不明显, 有研究显示, 通过抑制 ERBB3 (HER3)受体酪氨酸激酶, 降低促凋亡蛋白 BAD 和 BIM 的抑制性磷酸化, 可提高 KRAS 突变结直肠癌和肺癌对 MEK 抑制剂的敏感性[45]。面对长期治疗导致的受体酪氨酸激酶反馈激活和获得性耐药, 联合 MEK-CDK4/6 抑制剂治疗 KRAS 突变的结直肠癌, 可达到 60%的肿瘤消退, 证明两者在治疗上具有协同作用[46]。

MEK 抑制剂中的曲美替尼, 其疗效在不同 KRAS 突变型肿瘤中存在显著差异。在肺癌与胰腺癌模型中, 曲美替尼可诱发生成纤维细胞生长因子受体 1 (FGFR1)的代偿性激活, 从而介导耐药产生; 然而在 KRAS 突变结直肠癌, 对该药物仍表现出一定的敏感性[47]。进一步的研究揭示, KRAS 突变可促进 p-ERK2 与 p53 形成复合物, 而曲美替尼通过抑制 ERK2 的磷酸化, 可阻断该复合物的形成, 进而释放野生型 p53, 并诱导肿瘤细胞凋亡[48]。

研究显示, 将低剂量 MEK 抑制剂曲美替尼与 Bcl-xL 拮抗剂 ABT263 联合使用, 同时抑制 Bcl-xL 与磷酸化 ERK 的表达, 能够克服低剂量曲美替尼的耐药[46] [49]。

此外, 作用于 MEK 的靶向蛋白水解嵌合体(Proteolysis-targeting chimeras, PROTACs), 能够选择性地降解细胞蛋白; MEK1/2 降解剂联合双表皮生长因子受体(EGFR/HER2)/MDR 抑制剂拉帕替尼, 可同时抑制药物外排泵 MDR1 的过表达, 抑制 KRAS 突变结直肠癌异种移植瘤的生长[50]。

局限性与挑战: 尽管以 MEK 抑制剂为核心的联合策略为 KRAS 突变结直肠癌提供了新的方向, 但其临床转化仍面临多重挑战。首先, 肿瘤强大的代偿与反馈激活机制(如 RTK 上调)可迅速导致耐药。其次, 联合治疗常伴随毒性叠加, 限制了治疗窗口与患者耐受性。再者, 现有协同效应数据多源于临床前研究, 其在人体内的疗效与安全性尚需大规模临床试验, 而且 PROTAC 的临床可行性仍需探索。

3.3. 基于 PI3K 抑制剂的联合策略

针对 PI3K 抑制剂的通路联合策略, 也不断有研究发表。其中 PI3K 和 MAPK 信号通路的双功能激酶抑制剂 ST-162 可使 KRAS 突变的结直肠癌异种移植瘤模型的肿瘤消退; ST-162 联合免疫检查点抑制剂,

也在 KRAS 突变结直肠癌异种移植瘤模型中显示出疗效的提高[51]。有研究构建了对 PI3K/mTOR 双小分子抑制剂 PF-04691502 耐药的 KRAS 突变患者来源的异种移植瘤模型,发现该模型激活了转录因子 FOXO3,并诱导了 EGFR、ERBB2 (HER2)和 ERBB3 (HER3)的丰度、磷酸化及活性,提示联合使用 PI3K/mTOR 和 EGRF 抑制剂能改善 KRAS 突变结直肠癌患者的疗效[52]。近期的研究表明,穿心术内酯和中药活性化合物 platycotin-d 可通过抑制 PI3K 和 AKT 信号通路、增加 KRAS 突变结直肠癌细胞对西妥昔单抗的敏感性,抑制肿瘤细胞生长、迁移和侵袭[53] [54]。

针对 PI3K 抑制剂的联合策略,都仅在细胞及异种移植瘤模型中有效,距离临床应用甚远。其普遍受到通路代偿与反馈激活(如抑制 PI3K/mTOR 诱导的 EGFR/ERBB 家族上调)易导致耐药的挑战,且多靶点抑制可能带来叠加毒性,影响耐受性。中药活性成分穿心术内酯和中药活性化合物 platycotin-d 联用的挑战尤为突出,其多成分、多靶点的特性使得协同机制难以精确阐明,药代动力学参数不清、制备标准化不足,影响疗效的稳定性与可重复。

3.4. 基于化疗的联合策略

针对化疗耐药的直接增敏策略包括联合 MicroRNA-143 和紫杉醇可诱导 KRAS 突变肿瘤细胞的凋亡,认为 MiR-143 是治疗 KRAS 突变肿瘤的化疗增敏剂[55]。有研究采用 NF- κ B 信号通路抑制剂 PMBA 和 5-FU 联合治疗 KRAS 突变结直肠癌,发现 PMBA 可通过增加 caspase-3 的活性来促进细胞凋亡,且影响耐药基因和标志物的表达,PMBA 改善了 5-FU 对 KRAS 突变结直肠癌的治疗效果[56]。

虽然西妥昔单抗不推荐用于 KRAS 突变的肿瘤,但有研究通过建立数学模型,分析 KRAS 突变在结直肠癌西妥昔单抗与化疗联合治疗中的作用,结果支持高免疫强度患者推荐用西妥昔单抗和伊立替康(化疗药物)作为 KRAS 突变细胞较少结直肠癌的一线治疗方案[57]。4-AAQB (4-acetyl-antroquinonol B)与西妥昔单抗联合应用,可降低致癌标志物 EGFR 和 p-MEK、p-ERK、c-RAF/p-c-RAF 的表达,恢复 KRAS 突变型细胞对西妥昔单抗的敏感性[58]。另外铁死亡被发现与 KRAS 突变肿瘤密切相关,联合使用铁死亡诱导剂 RSL3 和西妥昔单抗,能增强铁死亡,从而增强西妥昔单抗对 KRAS 突变结直肠癌细胞的杀伤作用[59]。还有研究发现,在 KRAS 突变结肠癌中,维生素 C 能改变丙酮酸脱氢酶(PDH)活性,然后调节线粒体代谢和三羧酸循环(TCA 循环);在抗 EGFR 的治疗中,缺氧环境产生的代谢改变是导致 KRAS 突变型结肠癌对 EGRF 抑制剂耐药的原因之一,但维生素 C 会不会提高抗 EGRF 结直肠肿瘤治疗敏感性还有待进一步验证[60]。

针对上述联合策略,其临床转化仍面临很大问题。多数增敏机制尚处于临床前研究阶段,人体内的有效性与安全性均未可知。数学模型虽提供了理论框架,但其预测能力受限于体内复杂的微环境。另外试图逆转 KRAS 突变肿瘤对抗 EGFR 治疗敏感性的策略,与当前明确的临床指南推荐相悖。这些策略均未能从根本上突破 KRAS 突变所驱动的强大通路耐药网络。

4. 结语与展望

在 KRAS 突变型结直肠癌中,旁路信号通路的激活是最常见的耐药机制之一。通过将西妥昔单抗、KRAS^{G12C} 抑制剂与靶向 MAPK、MEK、PI3K 等通路的抑制剂联合使用,可在多个层面协同阻断信号转导,从而恢复肿瘤细胞对治疗的敏感性。针对抑制单一突变难以覆盖所有突变类型这一挑战,开发能够广泛靶向不同 KRAS 突变的“泛 KRAS”抑制剂受到广泛关注。该类策略有望克服因突变异质性导致的耐药,显著提升治疗效果,但可能伴随更强的毒性反应[61]。已有研究显示,苯甲酰基砒类 RAS 信号干扰剂 rigosertib 在化疗耐药的人癌异种移植模型中,疗效优于 FOLFOXIRI (结直肠癌核心化疗联合方案)联合贝伐珠单抗方案[62]。此外,新型泛 KRAS 抑制剂 BI-2865 能够选择性结合多种 KRAS 突变体及野

生型 KRAS, 而对其他 RAS 家族蛋白影响较小, 在提高疗效的同时显著降低了传统泛抑制剂的潜在毒性[63][64]。另一种策略是通过蛋白降解技术靶向 KRAS, 例如化合物 TKD 可特异性结合癌细胞中的 KRAS 并引导其经溶酶体降解, 显示出较强的抗肿瘤活性且未观察到明显毒副作用。此外, 多项临床前研究提示, RM-018、Pan-KRAS-In-1、RMC-7797 等新型(K) RAS 抑制剂, 对改善由 RAS/MAPK 信号异常引起的耐药也表现出良好潜力[65]。

KRAS 突变在塑造肿瘤微环境(TME)中发挥重要作用。突变型 KRAS 可介导 CXCL-8、IL-1 等多种炎症因子表达, 并激活 NF- κ B、YAP-TAZ 及 JAK-STAT 等信号通路, 进一步促进炎症因子释放。这些调控作用共同改变肿瘤微环境的免疫与分子构成, 加速肿瘤血管生成, 从而驱动疾病进展[66]。基于上述机制, 靶向肿瘤微环境已成为 KRAS 突变型结直肠癌的治疗策略之一。在临床实践中, 贝伐珠单抗被推荐作为 KRAS 突变转移性结直肠癌的一线治疗药物, 该药物靶向肿瘤血管生成, 通过特异性结合血管内皮生长因子(VEGF)抑制肿瘤新生血管形成, 同时也对肿瘤微环境产生影响。由于贝伐珠单抗不直接作用于肿瘤细胞本身, 其疗效不易受肿瘤基因不稳定性等内在耐药机制的影响, 因此在 KRAS 突变型患者中显示出显著的治疗效果, 且耐药发生率相对较低。因此, 应用针对肿瘤微环境的药物, 也为 KRAS 突变结直肠癌的治疗提供了除直接靶向信号通路之外的另一种重要途径。

基金项目

云南省科技人才与平台计划(202305AF150054);
昆明医科大学硕士研究生教育创新基金(2025S023)。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., et al. (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Meng, M., Zhong, K., Jiang, T., Liu, Z., Kwan, H.Y. and Su, T. (2021) The Current Understanding on the Impact of KRAS on Colorectal Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **140**, Article ID: 111717. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111717>
- [3] Qunaj, L., May, M.S., Neugut, A.I. and Herzberg, B.O. (2023) Prognostic and Therapeutic Impact of the KRAS G12C Mutation in Colorectal Cancer. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1252516. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1252516>
- [4] Ryan, M.B. and Corcoran, R.B. (2018) Therapeutic Strategies to Target Ras-Mutant Cancers. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 709-720. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0105-0>
- [5] Rathod, L.S., Dabhade, P.S. and Mokale, S.N. (2023) Recent Progress in Targeting KRAS Mutant Cancers with Covalent G12c-Specific Inhibitors. *Drug Discovery Today*, **28**, Article ID: 103557. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103557>
- [6] Singhal, A., Li, B.T. and O'Reilly, E.M. (2024) Targeting KRAS in Cancer. *Nature Medicine*, **30**, 969-983. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02903-0>
- [7] Ostrem, J.M., Peters, U., Sos, M.L., Wells, J.A. and Shokat, K.M. (2013) K-Ras (G12C) Inhibitors Allosterically Control GTP Affinity and Effector Interactions. *Nature*, **503**, 548-551. <https://doi.org/10.1038/nature12796>
- [8] Liu, J., Kang, R. and Tang, D. (2021) The KRAS-G12C Inhibitor: Activity and Resistance. *Cancer Gene Therapy*, **29**, 875-878. <https://doi.org/10.1038/s41417-021-00383-9>
- [9] Yaeger, R. (2023) Combination Therapy and Appropriate Dosing to Target KRAS in Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, **389**, 2197-2199. <https://doi.org/10.1056/nejme2311611>
- [10] Wang X, Allen S, Blake J F, Bowcut V, Briere D M, Calinisan A, et al. (2021) Identification of MRTX1133, a Non-covalent, Potent, and Selective KRASG12D Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, **4**, 3123-3133.
- [11] Formica, V., Sera, F., Cremolini, C., Riondino, S., Morelli, C., Arkenau, H., et al. (2021) *kras* and *braf* Mutations in Stage II and III Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **114**, 517-527. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab190>
- [12] Lièvre, A., Bachet, J., Boige, V., Cayre, A., Le Corre, D., Buc, E., et al. (2008) *kras* Mutations as an Independent

- Prognostic Factor in Patients with Advanced Colorectal Cancer Treated with Cetuximab. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 374-379. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.12.5906>
- [13] Cann, C.G., LaPelusa, M.B., Cimino, S.K. and Eng, C. (2023) Molecular and Genetic Targets within Metastatic Colorectal Cancer and Associated Novel Treatment Advancements. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1176950. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1176950>
 - [14] Perrone, F., Lampis, A., Orsenigo, M., Di Bartolomeo, M., Gevorgyan, A., Losa, M., *et al.* (2009) PI3KCA/PTEN De-regulation Contributes to Impaired Responses to Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Annals of Oncology*, **20**, 84-90. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn541>
 - [15] Sun, W., Wang, Y., Lei, F., Rong, W. and Zeng, Q. (2015) Positive Feedback between Oncogenic KRAS And HIF-1 α Confers Drug Resistance in Colorectal Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **8**, 1229-1237. <https://doi.org/10.2147/ott.s80017>
 - [16] Maruyama, K., Shimizu, Y., Nomura, Y., Oh-hara, T., Takahashi, Y., Nagayama, S., *et al.* (2025) Mechanisms of KRAS Inhibitor Resistance in Kras-Mutant Colorectal Cancer Harboring Her2 Amplification and Aberrant KRAS Localization. *NPJ Precision Oncology*, **9**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00793-6>
 - [17] Wee, S., Jagani, Z., Xiang, K.X., Loo, A., Dorsch, M., Yao, Y., *et al.* (2009) PI3K Pathway Activation Mediates Resistance to MEK Inhibitors in KRAS Mutant Cancers. *Cancer Research*, **69**, 4286-4293. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-4765>
 - [18] Bajpe, P.K., Prahallad, A., Horlings, H., Nagtegaal, I., Beijersbergen, R. and Bernards, R. (2014) A Chromatin Modifier Genetic Screen Identifies SIRT2 as a Modulator of Response to Targeted Therapies through the Regulation of MEK Kinase Activity. *Oncogene*, **34**, 531-536. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.588>
 - [19] Van Schaeybroeck, S., Kyula, J.N., Fenton, A., Fenning, C.S., Sasazuki, T., Shirasawa, S., *et al.* (2011) Oncogenic *kras* Promotes Chemotherapy-Induced Growth Factor Shedding via Adam17. *Cancer Research*, **71**, 1071-1080. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-0714>
 - [20] Adachi, Y., Ito, K., Hayashi, Y., Kimura, R., Tan, T.Z., Yamaguchi, R., *et al.* (2020) Epithelial-to-Mesenchymal Transition Is a Cause of both Intrinsic and Acquired Resistance to KRAS G12C Inhibitor in KRAS G12C-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **26**, 5962-5973. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-2077>
 - [21] Awad, M.M., Liu, S., Rybkin, I.I., Arbour, K.C., Dilly, J., Zhu, V.W., *et al.* (2021) Acquired Resistance to KRAS^{G12C} Inhibition in Cancer. *New England Journal of Medicine*, **384**, 2382-2393. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2105281>
 - [22] Zhu, C., Guan, X., Zhang, X., Luan, X., Song, Z., Cheng, X., *et al.* (2022) Targeting KRAS Mutant Cancers: From Druggable Therapy to Drug Resistance. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 159. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01629-2>
 - [23] Suzuki, S., Yonesaka, K., Teramura, T., Takehara, T., Kato, R., Sakai, H., *et al.* (2022) Correction: KRAS Inhibitor Resistance in *met*-Amplified *kras* G12C Non-Small Cell Lung Cancer Induced by RAS- and Non-Ras-Mediated Cell Signaling Mechanisms. *Clinical Cancer Research*, **28**, 428-428. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-4240>
 - [24] Ho, C.S.L., Tüns, A.I., Schildhaus, H., Wiesweg, M., Grüner, B.M., Hegedus, B., *et al.* (2021) HER2 Mediates Clinical Resistance to the KRASG12C Inhibitor Sotorasib, Which Is Overcome by Co-Targeting Shp2. *European Journal of Cancer*, **159**, 16-23. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.10.003>
 - [25] Zhang, B., Zhang, Y., Zhang, J., Liu, P., Jiao, B., Wang, Z., *et al.* (2021) Focal Adhesion Kinase (FAK) Inhibition Synergizes with KRAS G12C Inhibitors in Treating Cancer through the Regulation of the FAK-YAP Signaling. *Advanced Science*, **8**, Article ID: 2100250. <https://doi.org/10.1002/advs.202100250>
 - [26] Akhave, N.S., Biter, A.B. and Hong, D.S. (2021) Mechanisms of Resistance to Kras G12C-Targeted Therapy. *Cancer Discovery*, **11**, 1345-1352. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-1616>
 - [27] Xue, J.Y., Zhao, Y., Aronowitz, J., Mai, T.T., Vides, A., Qeriqi, B., *et al.* (2020) Rapid Non-Uniform Adaptation to Conformation-Specific KRAS (G12C) Inhibition. *Nature*, **577**, 421-425. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1884-x>
 - [28] Schumacher, D., Andrieux, G., Boehnke, K., Keil, M., Silvestri, A., Silvestrov, M., *et al.* (2019) Heterogeneous Pathway Activation and Drug Response Modelled in Colorectal-Tumor-Derived 3D Cultures. *PLOS Genetics*, **15**, e1008076. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008076>
 - [29] Chong, W., Zhu, X., Ren, H., Ye, C., Xu, K., Wang, Z., *et al.* (2022) Integrated Multi-Omics Characterization of KRAS Mutant Colorectal Cancer. *Theranostics*, **12**, 5138-5154. <https://doi.org/10.7150/thno.73089>
 - [30] Liu, M., Zang, F. and Zhang, S. (2019) RBCK1 Contributes to Chemoresistance and Stemness in Colorectal Cancer (CRC). *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **118**, Article ID: 109250. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109250>
 - [31] Ukai, S., Sakamoto, N., Taniyama, D., Harada, K., Honma, R., Maruyama, R., *et al.* (2021) KHDRBS3 Promotes Multi-drug Resistance and Anchorage-independent Growth in Colorectal Cancer. *Cancer Science*, **112**, 1196-1208. <https://doi.org/10.1111/cas.14805>
 - [32] Bridges, A.E., Ramachandran, S., Tamizhmani, K., Parwal, U., Lester, A., Rajpurohit, P., *et al.* (2021) RAD51AP1 Loss

- Attenuates Colorectal Cancer Stem Cell Renewal and Sensitizes to Chemotherapy. *Molecular Cancer Research*, **19**, 1486-1497. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-20-0780>
- [33] Amodio, V., Yaeger, R., Arcella, P., Cancelliere, C., Lamba, S., Lorenzato, A., *et al.* (2020) EGFR Blockade Reverts Resistance to KRASG12C Inhibition in Colorectal Cancer. *Cancer Discovery*, **10**, 1129-1139. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-0187>
- [34] Canon, J., Rex, K., Saiki, A.Y., Mohr, C., Cooke, K., Bagal, D., *et al.* (2019) The Clinical KRAS (G12C) Inhibitor AMG 510 Drives Anti-Tumour Immunity. *Nature*, **575**, 217-223. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1694-1>
- [35] Hallin, J., Engstrom, L.D., Hargis, L., Calinisan, A., Aranda, R., Briere, D.M., *et al.* (2020) The KRASG12C Inhibitor MRTX849 Provides Insight toward Therapeutic Susceptibility of Kras-Mutant Cancers in Mouse Models and Patients. *Cancer Discovery*, **10**, 54-71. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-19-1167>
- [36] Foo, T., Roy, A., Karapetis, C., Townsend, A. and Price, T. (2024) Metastatic Colorectal Cancer-Third Line Therapy and Beyond. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **24**, 219-227. <https://doi.org/10.1080/14737140.2024.2334784>
- [37] Chakraborty, A. (2020) KRASG12C Inhibitor: Combing for Combination. *Biochemical Society Transactions*, **48**, 2691-2701. <https://doi.org/10.1042/bst20200473>
- [38] Yaeger, R., Weiss, J., Pelster, M.S., Spira, A.I., Barve, M., Ou, S.I., *et al.* (2023) Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated *kras* G12c. *New England Journal of Medicine*, **388**, 44-54. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2212419>
- [39] Yaeger, R., Uboha, N.V., Pelster, M.S., Bekaii-Saab, T.S., Barve, M., Saltzman, J., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Adagrasib plus Cetuximab in Patients with *kras* G12c-Mutated Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Discovery*, **14**, 982-993. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-24-0217>
- [40] Zhang, Y., Chen, J., She, Y., Fang, Z., Zhang, Y., Ruan, D., *et al.* (2025) Paneth-Like Transition Drives Resistance to Dual Targeting of KRAS and EGFR in Colorectal Cancer. *Cancer Cell*, **44**, 77-93.e8.
- [41] Jansen, R.A., Mainardi, S., Dias, M.H., Bosma, A., van Dijk, E., Selig, R., *et al.* (2024) Small-Molecule Inhibition of MAP2K4 Is Synergistic with RAS Inhibitors in *kras*-Mutant Cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **121**, e2319492121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2319492121>
- [42] Edwards, A.C., Stalneck, C.A., Jean Morales, A., Taylor, K.E., Klomp, J.E., Klomp, J.A., *et al.* (2023) TEAD Inhibition Overcomes Yap1/Taz-Driven Primary and Acquired Resistance to KRASG12C Inhibitors. *Cancer Research*, **83**, 4112-4129. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-23-2994>
- [43] Mukhopadhyay, S., Huang, H., Lin, Z., Ranieri, M., Li, S., Sahu, S., *et al.* (2023) Genome-Wide CRISPR Screens Identify Multiple Synthetic Lethal Targets That Enhance KRASG12C Inhibitor Efficacy. *Cancer Research*, **83**, 4095-4111. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-23-2729>
- [44] Wu, K., Wu, B., Yan, K., Ding, Q. and Miao, Z. (2023) KLK10 Promotes the Progression of KRAS Mutant Colorectal Cancer via PAR1-PDK1-AKT Signaling Pathway. *Cell Biology International*, **48**, 440-449. <https://doi.org/10.1002/cbin.12113>
- [45] Sun, C., Hobor, S., Bertotti, A., Zecchin, D., Huang, S., Galimi, F., *et al.* (2014) Intrinsic Resistance to MEK Inhibition in KRAS Mutant Lung and Colon Cancer through Transcriptional Induction of Erbb3. *Cell Reports*, **7**, 86-93. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.02.045>
- [46] Sorokin, A.V., Kanikarla Marie, P., Bitner, L., Syed, M., Woods, M., Manyam, G., *et al.* (2022) Targeting RAS Mutant Colorectal Cancer with Dual Inhibition of MEK and Cdk4/6. *Cancer Research*, **82**, 3335-3344. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-22-0198>
- [47] Manchado, E., Weissmueller, S., Morris, J.P., Chen, C., Wullenkord, R., Lujambio, A., *et al.* (2016) A Combinatorial Strategy for Treating Kras-Mutant Lung Cancer. *Nature*, **534**, 647-651. <https://doi.org/10.1038/nature18600>
- [48] Wang, X., Xie, Q., Ji, Y., Yang, J., Shen, J., Peng, F., *et al.* (2023) Targeting Kras-Mutant Stomach/colorectal Tumors by Disrupting the Erk2-P53 Complex. *Cell Reports*, **42**, Article ID: 111972. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111972>
- [49] Koyama, M., Kitazawa, M., Nakamura, S., Matsumura, T., Miyazaki, S., Miyagawa, Y., *et al.* (2020) Low-Dose Trametinib and Bcl-xl Antagonist Have a Specific Antitumor Effect in KRAS-Mutated Colorectal Cancer Cells. *International Journal of Oncology*, **5**, 1179-1191. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5117>
- [50] Kurimchak, A.M., Herrera-Montáñez, C., Montserrat-Sangrà, S., Araiza-Olivera, D., Hu, J., Neumann-Domer, R., *et al.* (2022) The Drug Efflux Pump MDR1 Promotes Intrinsic and Acquired Resistance to PROTACs in Cancer Cells. *Science Signaling*, **15**, eabn2707. <https://doi.org/10.1126/scisignal.abn2707>
- [51] Galbán, S., Apfelbaum, A.A., Espinoza, C., Heist, K., Haley, H., Bedi, K., *et al.* (2017) A Bifunctional MAPK/PI3K Antagonist for Inhibition of Tumor Growth and Metastasis. *Molecular Cancer Therapeutics*, **16**, 2340-2350. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-17-0207>
- [52] Belmont, P.J., Jiang, P., McKee, T.D., Xie, T., Isaacson, J., Baryl, N.E., *et al.* (2014) Resistance to Dual Blockade of

- the Kinases PI3K and mTOR in *kras*-Mutant Colorectal Cancer Models Results in Combined Sensitivity to Inhibition of the Receptor Tyrosine Kinase EGFR. *Science Signaling*, **7**, ra107. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2005516>
- [53] Liu, Y.F., Feng, Z.Q., Chu, T.H., Yi, B., Liu, J., Yu, H., *et al.* (2024) Andrographolide Sensitizes Kras-Mutant Colorectal Cancer Cells to Cetuximab by Inhibiting the EGFR/AKT and PDGFR β /AKT Signaling Pathways. *Phytomedicine*, **126**, Article ID: 155462. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155462>
- [54] Liu, Y., Tian, S., Yi, B., Feng, Z., Chu, T., Liu, J., *et al.* (2022) Platycodin D Sensitizes Kras-Mutant Colorectal Cancer Cells to Cetuximab by Inhibiting the Pi3k/Akt Signaling Pathway. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 1046143. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1046143>
- [55] Fei, B.Y., Wang, X.Y. and Fang, X.D. (2015) MicroRNA-143 Replenishment Re-Sensitizes Colorectal Cancer Cells Harboring Mutant, but Not Wild-Type, KRAS to Paclitaxel Treatment. *Tumor Biology*, **37**, 5829-5835. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4354-6>
- [56] Qayum, A., Magotra, A., Shah, S.M., Nandi, U., Sharma, P.R., Shah, B.A., *et al.* (2022) Synergistic Combination of PMBA and 5-Fluorouracil (5-FU) in Targeting Mutant KRAS in 2D and 3D Colorectal Cancer Cells. *Heliyon*, **8**, e09103. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09103>
- [57] Sameen, S., Barbuti, R., Milazzo, P., Cerone, A., Del Re, M. and Danesi, R. (2016) Mathematical Modeling of Drug Resistance Due to KRAS Mutation in Colorectal Cancer. *Journal of Theoretical Biology*, **389**, 263-273. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2015.10.019>
- [58] Chu, Y.C., Tsai, T., Yadav, V.K., Deng, L., Huang, C., Tzeng, Y., *et al.* (2021) 4-Acetyl-Antroquinonol B Improves the Sensitization of Cetuximab on Both Kras Mutant and Wild Type Colorectal Cancer by Modulating the Expression of Ras/Raf/miR-193a-3p Signaling Axis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 7508. <https://doi.org/10.3390/ijms22147508>
- [59] Yang, J., Mo, J., Dai, J., Ye, C., Cen, W., Zheng, X., *et al.* (2021) Cetuximab Promotes Rsl3-Induced Ferroptosis by Suppressing the Nrf2/ho-1 Signalling Pathway in KRAS Mutant Colorectal Cancer. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 1079. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04367-3>
- [60] Cenigaonandia-Campillo, A., Serna-Blasco, R., Gómez-Ocabo, L., Solanes-Casado, S., Baños-Herraiz, N., Puerto-Nevaldo, L.D., *et al.* (2021) Vitamin C Activates Pyruvate Dehydrogenase (PDH) Targeting the Mitochondrial Tricarboxylic Acid (TCA) Cycle in Hypoxic Kras Mutant Colon Cancer. *Theranostics*, **11**, 3595-3606. <https://doi.org/10.7150/thno.51265>
- [61] Hofmann, M.H., Gerlach, D., Misale, S., Petronczki, M. and Kraut, N. (2022) Expanding the Reach of Precision Oncology by Drugging All *kras* Mutants. *Cancer Discovery*, **12**, 924-937. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1331>
- [62] Zhou, X., Xiao, Q., Fu, D., Zhang, H., Tang, Y., He, J., *et al.* (2021) Efficacy of Rigosertib, a Small Molecular RAS Signaling Disrupter for the Treatment of *kras*-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Biology and Medicine*, **18**, 213-228. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0532>
- [63] Corcoran, R.B. (2023) A Single Inhibitor for All KRAS Mutations. *Nature Cancer*, **4**, 1060-1062. <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00615-x>
- [64] Yang, J., Wang, Q., Wang, G., Ye, J., Li, Z., Wang, J., *et al.* (2024) A Pan-Kras Degradar for the Treatment of Kras-Mutant Cancers. *Cell Discovery*, **10**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1038/s41421-024-00699-4>
- [65] Riedl, J.M., Fece de la Cruz, F., Lin, J.J., Parseghian, C., Kim, J.E., Matsubara, H., *et al.* (2025) Genomic Landscape of Clinically Acquired Resistance Alterations in Patients Treated with KRASG12C Inhibitors. *Annals of Oncology*, **36**, 682-692. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.01.020>
- [66] Parikh, K., Banna, G., Liu, S.V., Friedlaender, A., Desai, A., Subbiah, V., *et al.* (2022) Drugging KRAS: Current Perspectives and State-of-Art Review. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 152. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01375-4>