

KRAS 突变在肺恶性肿瘤诊疗中的研究进展

陈佩瑶, 王 凯

(西安市红会医院血液肿瘤放疗科, 陕西, 西安, 710054)

DOI:10.12238/jrm.v2i3.13443

【摘要】肺恶性肿瘤的发病率及死亡率居我国前三位, 其诊断、治疗与预后一直是研究的热点。KRAS 突变是肺恶性肿瘤常见的突变类型, 近几年其相关靶向治疗取得很大进展。本文就 KRAS 突变及其研究进展展开综述。

【关键词】肺恶性肿瘤; KRAS 突变; 靶向治疗

【中图分类号】R734

【文献标识码】A

Research Progress of KRAS Mutation in Diagnosis and Treatment of Lung Malignant Tumors

【Abstract】 The incidence and mortality of pulmonary malignant tumors rank among the top three in China. The diagnosis, treatment and prognosis of pulmonary malignant tumors have been the focus of research. KRAS mutation is a common mutation type in lung malignancies, and its related targeted therapy has made great progress in recent years. This article reviews the KRAS mutation and its research progress.

【Key words】 Lung malignant tumors; KRAS mutation; Targeted therapy

根据国家癌症中心最新公布结果, 我国肺恶性肿瘤发病率居于各类癌症首位, 占全球 30% 以上, 死亡率也居于各类癌症首位, 肺癌的治疗包括放化疗及免疫、靶向治疗、局部治疗等。其中, KRAS (Kirsten rat sarcomaviral oncogene homolog, KRAS) 突变是近几年研究的热点, 其相关靶向治疗取得了一定进展并逐步在临床工作中应用。

1 KRAS 突变的背景

KRAS (Kirsten rat sarcomaviral oncogene homolog) 是一种在细胞信号传导中起关键作用的基因,

它编码一种小 GTP 酶, 属于 RAS 超蛋白家族。正常情况下, KRAS 基因产生的蛋白质作为分子开关, 参与调控细胞的生长、分裂和存活, KRAS 基因突变主要集中在第 12、13、61、146 位密码子, KRAS 的 G12D、G12V 和 G12R 突变最为常见^[1]。KRAS 基因突变在多种癌症中频繁出现, 是人类癌症中最常见的突变致癌基因之一。在非小细胞肺癌中, KRAS 基因突变占 20 ~ 30%, KRAS 突变多存在于肺腺癌中^[2]。此外, KRAS 突变在结肠癌、胰腺癌等癌症中也较为常见, KRAS 突变在胰腺癌中高达 90%。这些突变通常会导致 KRAS 蛋白持续处于激活状态,

从而驱动肿瘤细胞的异常增殖和存活。KRAS 突变肺癌患者预后较差，传统治疗方法效果有限，因此针对 KRAS 突变的靶向治疗一直是肺癌研究的热点^[3]。

2 KRAS 突变的检测技术

KRAS 突变的检测对于肺癌患者的精准治疗至关重要。目前，检测 KRAS 突变的方法主要包括：

2.1 传统检测技术

2.1.1 PCR 产物的桑格定序法

是目前检测 KRAS 突变的金标准，可在基因扩增的基础上检测并确认患者存在的所有突变，但该方法耗时较长，性价比不高。

2.1.2 高分辨率熔解曲线 (HRM)

通过饱和染料结合于 PCR 扩增产物，监控其形成不同形态熔解曲线的基因分析新技术，其敏感性在 5% 左右。

2.1.3 扩增阻滞突变系统 (ARMS)

根据引物 3' 末端位碱基必须与其模板 DNA 链互补才能进行有效的扩增，设计针对基因突变位点的引物序列，可以检测突变基因，该检测方法的灵敏度在 1% 左右。

2.2 新兴检测技术

2.2.1 数字 PCR (dPCR)

是一种能够对核酸分子进行绝对定量的 PCR 技术，其灵敏度和特异性较高，可检测到低至 0.1% 的突变 DNA。

2.2.2 下一代测序 (NGS)

能够同时对大量 DNA 片段进行测序，具有高通量、高灵敏度和高特异性的特点，适用于检测多种基因突变，包括 KRAS 突变。

2.2.3 锁核酸修饰的特异探针检测法

利用锁核酸 (LNA) 修饰的特异探针与野生型 DNA 结合，能够检出含 0.01% Kras 基因突变的样本。

2.2.4 基于 CRISPR/Cas9 的检测技术

利用 CRISPR/Cas9 系统对 KRAS 基因突变进行特异性识别和切割，从而实现突变检测，该技术具有高灵敏度和高特异性的特点^[4-6]。

这些检测技术各有优缺点，选择合适的检测方法需要综合考虑检测灵敏度、特异性、成本、检测时间以及实验室条件等因素，临床工作中常综合患者自身情况选择合适的检验方式并指导临床用药。

3 KRAS 突变肺癌的靶向治疗

3.1 KRAS G12C 抑制剂

KRAS G12C 突变是指 KRAS 基因第 12 位的甘氨酸 (Glycine) 被半胱氨酸所替代，这种突变会导致 KRAS 蛋白持续处于活性状态，从而不断激活下游的 RAF-MEK-ERK 等信号通路，促使肿瘤细胞不断增殖。KRAS G12C 突变在多种癌症中都有出现，包括非小细胞肺癌 (NSCLC)、结直肠癌 (CRC) 等。在结直肠癌中，KRAS G12C 突变是患者预后不良的独立预后因素，且往往提示常规治疗对其并不敏感^[7]。

KRAS G12C 突变是 KRAS 突变中最常见的亚型之一。近年来，针对 KRAS G12C 的靶向药物取得了显著进展。KRAS G12C 抑制剂主要用于治疗携带该突变的 NSCLC、CRC 等实体瘤患者。在 NSCLC 中，Sotorasib 和 Adagrasib 是两种已获批的 KRAS G12C 抑制剂，临床试验显示其在晚期 NSCLC 患者中具有较好的疗效^[8]。一项 III 期临床试验结果显示，sotorasib 与多西他赛相比，其 PFS 为 5.6 个月 [95%

CI 4.3-7.8] VS 4.5个月，Sotorasib的无进展生存期在统计上显著增加，与多西他赛相比，Sotorasib的耐受性良好，较少出现3级或更差（n=56 [33%] vs n=61 [40%]）和严重的与治疗相关的不良事件。对于Sotorasib，最常见的3级或更差治疗相关的不良事件是腹泻（n=20 [12%]），丙氨酸氨基转移酶增加（n=13 [8%]）和天冬氨酸氨基转移酶的增加（n=9 [5%]）^[9]。Adagrasib已经由美国FDA用于治疗KRASG12C突变的NSCLC患者，Krystal-I报告的客观响应率为42.9%，中位响应持续时间为8.5个月，有97.4%的患者发生与治疗相关的不良事件，主要是胃肠道反应，其中3级以上的治疗相关不良事件发生率为44.8%^[10]。在结肠恶性肿瘤中，KRAS G12C突变的患者对EGFR单抗出现耐药性，因此KRAS状态是预测结直肠癌患者靶向EGFR疗效的有效生物学标志之一，虽然KRAS G12C抑制剂单药治疗的效果不如在NSCLC中显著，但联合治疗策略的探索为CRC患者的治疗带来了新的希望^[11]。

KRAS G12C抑制剂单药治疗可能会出现耐药性，其机制包括KRAS基因的二次突变、旁路信号通路的激活、肿瘤细胞的异质性等^[12]。例如，可能出现KRAS其他位点的突变，如G12D、G13D等，或者激活MET、FGFR3等其他信号通路来绕过KRAS G12C抑制剂的作用。研究显示，与PD-1/PD-L1抑制剂、EGFR抑制剂、化疗药物等联合使用，以提高治疗效果^[13]。Sotorasib与PD-L1抑制剂联合治疗KRAS G12C突变的NSCLC的临床试验结果显示了良好的安全性^[14]。针对耐药性问题，目前新一代的KRAS G12C抑制剂，如RM-018等，较初代KRAS G12C抑制剂可以克服现有药物的耐药性^[15]。

3.2 KRAS G12D 抑制剂

KRAS G12D突变会导致KRAS蛋白的第12位甘氨酸被天冬氨酸替代，从而驱动肿瘤发生、发展。KRAS G12D突变在肺癌中也较为常见，但其靶向治疗相对滞后。近期，一些新型KRAS G12D抑制剂如HRS-4642和MRTX1133在临床前研究中显示出良好的抗肿瘤活性。MRTX1133是一种可逆的选择性KRAS G12D抑制剂，通过降低突变位点下游的信号转导发挥作用，研究人员采用16种不同模型的KRASG12D驱动肿瘤细胞，证明MRTX1133可以逆转早期PDAC的生长，增加了肿瘤内CD8⁺效应T细胞，减少髓样浸润，并重编程与癌症相关的成纤维细胞；晚期CD8⁺T细胞与MRTX1133可以协同消除肿瘤细胞并延长总体存活率，但MRTX1133存在适应性耐药变异的问题^[16]。HRS-4642注射液是国内首个针对KRAS G12D突变晚期实体瘤的获批新药，具备高亲和力，高选择性，长效和非共价等特性，在1期临床试验中，HRS-4642已显示出初步抗肿瘤活性且不良反应较低，HRS-4642单药或Carfilzomib结合使用的，可以重塑肿瘤微环境^[17]。

3.3 KRAS G12V 抑制剂

KRAS G12V突变是KRAS基因第12位的甘氨酸被缬氨酸替代，促进细胞的增殖、存活和迁移。KRAS G12V突变在多种癌症中普遍存在，KRAS G12V突变的肿瘤细胞能够被免疫系统识别，其编码的蛋白可以被人类白细胞抗原（HLA）I类分子递呈形成新生抗原表位，从而被T细胞识别。因此，TCR-T细胞疗法是目前研究较为深入的一种方法^[18]。研究人员从结直肠癌患者的肿瘤浸润淋巴细胞中克隆到特异性靶向KRAS G12V突变抗原表位的高亲和力T细胞受体（TCR），并构建相应的

TCR-T 细胞，体内外实验显示该 TCR-T 细胞能够特异性地识别并杀伤表达 HLA-A 和 KRAS G12V 的多种肿瘤细胞，且具有良好的实体肿瘤归巢能力^[19]。

KRAS G12C 在肺恶性肿瘤患者中突变率略低于消化道肿瘤，但是仍具有研究意义，研究人员通过观察 KRASG12V 转基因肺癌小鼠模型，发现这类型小鼠 100% 出现了肺肿瘤，主要是腺癌，证实了 KRAS G12C 在肺癌中的驱动作用^[20]。

4 KRAS 突变肺癌患者的联合治疗

化疗仍是 KRAS 突变肺癌患者的重要治疗手段之一。KRAS 突变患者对化疗的反应存在争议，部分研究显示其疗效与野生型患者相似，贝伐珠单抗联合化疗、雷莫西尤单抗联合化疗等方案在 KRAS 突变患者中可延长无进展生存期和总生存期^[21]。研究结果显示，肺癌患者接受 pembrolizumab 单抗单药时，KRAS 突变病例中的 PFS 比野生型病例长 (11.3 vs 4.4 个月；P=0.019)，而总体生存期中位数无统计学意义，在纳入该临床试验的患者中，约 27% 的患者伴随 KRAS 突变，这部分患者接受化疗与非突变患者 PFS 相近，提示 KRAS 是否突变可能与免疫检查点抑制剂的作用效果有一定关系^[22]。而另一研究结果显示，KRAS G12V mRNA 疫苗可能提高免疫检查点抑制剂在实体瘤患者中的疗效，为恶性肿瘤患者的治疗提供了新的思路^[23]。

5 总结与展望

KRAS 突变在肺癌患者诊疗中的研究取得了显著进展，尤其是 KRAS G12C 抑制剂的临床应用，为患者带来了新的希望。然而，KRAS 突变肺癌的治疗仍面临诸多挑战，如 KRAS 突变肺癌患者在接受

靶向治疗后，常会出现耐药现象，耐药机制主要包括 KRAS 基因的二次突变、下游信号通路的激活以及肿瘤微环境的改变。研究结果显示，联合治疗可以改善患者预后，联合应用 KRAS 抑制剂与 MEK 抑制剂、PI3K/AKT/mTOR 抑制剂等，能够有效改善耐药情况^[24]。未来，随着检测技术的不断进步、新型靶向药物的研发以及联合治疗方案的优化，KRAS 突变肺癌患者的预后有望得到进一步改善。

【参考文献】

- [1] Huang L, Guo Z, Wang F, et al. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6(1): 386.
- [2] Reck M, Carbone D P, Garassino M, et al. Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: recent progress and new approaches[J]. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 2021, 32(9): 1101-1110.
- [3] Imyanitov E N, Iyevleva A G, Levchenko E V. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives[J]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2021, 157(10): 194.
- [4] Morshedzadeh F, Abbaszadegan M R, Peymani M, et al. KRAS mutations detection methodology: from RFLP to CRISPR/Cas based methods[J]. *Functional & Integrative Genomics*, 2024, 24(5): 183.
- [5] Ye P, Cai P, Xie J, et al. Reliability of digital PCR in detecting KRAS mutation in colorectal cancer using plasma sample: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(28): e21171.
- [6] Lyu N, Rajendran V K, Li J, et al. Highly specific detection of KRAS single nucleotide polymorphism by asymmetric PCR/SERS assay[J]. *The Analyst*, 2021, 146(18): 5714-5721.

- [7] Lim T K H, Skoulidis F, Kerr K M, et al. KRAS G12C in advanced NSCLC: Prevalence, co-mutations, and testing[J]. *Lung Cancer* (Amsterdam, Netherlands), 2023, 184(1): 107293.
- [8] Rosell R, Codony-Servat J, González J, et al. KRAS G12C-mutant driven non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2024, 195(10): 228.
- [9] de Langen A J, Johnson M L, Mazieres J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet* (London, England), 2023, 401(10378): 733-746.
- [10] Guo M Z, Marrone K A, Spira A, et al. Adagrasib: a novel inhibitor for KRASG12C-mutated non-small-cell lung cancer[J]. *Future Oncology* (London, England), 2023, 19(15): 1037-1051.
- [11] Ibrahim R, Saleh K, Chahine C, et al. KRASG12C mutation in metastatic colorectal cancer: a new target[J]. *Future Oncology* (London, England), 2023, 19(24): 1641-1643.
- [12] Awad M M, Liu S, Rybkin I I, et al. Acquired Resistance to KRASG12C Inhibition in Cancer[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 384(25): 2382-2393.
- [13] Tani T, Kitajima S, Conway E B, et al. KRAS G12C inhibition and innate immune targeting[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2021, 25(3): 167-174.
- [14] Chmielewska I, Krawczyk P, Grenda A, et al. Breaking the "Undruggable" Barrier: Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer Patients with KRAS Mutations-A Comprehensive Review and Description of Single Site Experience[J]. *Cancers*, 2023, 15(14): 3732.
- [15] Riedl J M, Fece de la Cruz F, Lin J J, et al. Genomic landscape of clinically acquired resistance alterations in patients treated with KRASG12C inhibitors[J]. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 2025: S0923-7534(25): 52-3.
- [16] Mahadevan K K, McAndrews K M, LeBleu V S, et al. KRASG12D inhibition reprograms the microenvironment of early and advanced pancreatic cancer to promote FAS-mediated killing by CD8+ T cells[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(9): 1606-1620. e8.
- [17] Zhou C, Li C, Luo L, et al. Anti-tumor efficacy of HRS-4642 and its potential combination with proteasome inhibition in KRAS G12D-mutant cancer[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(7): 1286-1300. e8.
- [18] Luo J. KRAS mutation in pancreatic cancer[J]. *Seminars in Oncology*, 2021, 48(1): 10-18.
- [19] Lu D, Chen Y, Jiang M, et al. KRAS G12V neoantigen specific T cell receptor for adoptive T cell therapy against tumors[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 6389.
- [20] Kumar G, Madka V, Singh A, et al. Naproxen inhibits spontaneous lung adenocarcinoma formation in KrasG12V mice[J]. *Neoplasia* (New York, N. Y.), 2021, 23(6): 574-583.
- [21] West H J, McClelland M, Cappuzzo F, et al. Clinical efficacy of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in KRAS-mutated non-small cell lung cancer with STK11, KEAP1, or TP53 comutations: subgroup results from the phase III IMpower150 trial[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2022, 10(2): e003027.
- [22] Rossi S, Pagliaro A, Finocchiaro G, et al. Response to first-line pembrolizumab in metastatic KRAS-mutated non-small-cell lung cancer[J]. *Future Oncology* (London, England), 2024, 20(7): 373-380.
- [23] Wang X, Wang W, Zou S, et al. Combination therapy of KRAS G12V mRNA vaccine and pembrolizumab: clinical benefit in patients with advanced solid tumors[J]. *Cell Research*, 2024, 34(9): 661-664.
- [24] Zhu C, Guan X, Zhang X, et al. Targeting KRAS mutant cancers: from druggable therapy to drug resistance[J]. *Molecular Cancer*, 2022, 21(1): 159.

【作者简介】陈佩瑶，女，西安市红会医院主治医师。

【通讯作者】王凯，男，西安市红会医院副主任医师。