

KRAS G12D突变晚期非小细胞肺癌用药治疗研究进展

吴志轩, 肖梓婷, 梁家梓, 杨兆收*

广东药科大学第一临床医学院, 广东 广州

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月2日

摘要

本文旨在阐述KRAS G12D突变晚期非小细胞肺癌的用药治疗进展, 目前治疗方案的效果以及国内外治疗研究进展, 重点阐述靶向治疗的最新临床数据及其作用机制, 分析其在临床应用中所面临的挑战, 并对未来可能出现的新的治疗手段进行展望, 以期为KRAS G12D突变晚期NSCLC的临床治疗决策提供思路。

关键词

非小细胞肺癌, KRAS G12D, 靶向治疗

Research Progress of Drug Therapy for Advanced KRAS G12D-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer

Zhixuan Wu, Ziting Xiao, Jiazi Liang, Zhaoshou Yang*

The First Clinical Medical College, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou Guangdong

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 2, 2026

Abstract

The purpose of this paper is to describe the progress of drug therapy for advanced non-small cell lung cancer with KRAS G12D mutation, focusing on the effect of current treatment regimens and the research progress of treatment at home and abroad, expounding the latest clinical data of targeted therapy and its mechanism of action, analyzing the challenges it faces in clinical application, and

*通讯作者。

文章引用: 吴志轩, 肖梓婷, 梁家梓, 杨兆收. KRAS G12D 突变晚期非小细胞肺癌用药治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 976-985. DOI: 10.12677/acm.2026.1641330

looking forward to new treatment methods that may appear in the future, in order to provide ideas for clinical treatment decisions of advanced NSCLC with KRAS G12D mutation.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, KRAS G12D, Targeted Therapy

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

KRAS 基因突变在肺腺癌中的发生率约为 30%，是最常见的驱动基因改变之一[1]。在 KRAS 突变的不同亚型中，G12C 最为常见，而 G12D 是仅次于它的主要亚型，约占所有 KRAS 突变的 17% [2]。对于驱动基因阳性晚期非小细胞肺癌患者，一线标准治疗方案为含铂双药化疗联合免疫检查点抑制剂[3]。然而临床数据显示，这种标准方案对于不同 KRAS 突变亚型的疗效存在显著差异。一项研究显示，非 G12C 患者的客观缓解率(ORR)为 42.1%，中位总生存期(OS)为 5.4 个月，而 KRAS G12C 突变患者接受免疫治疗的 ORR 为 66.7%，中位总生存期为 16.9 个月[4]。另一项研究也报告了相似趋势，非 G12C 与 G12C 患者的中位 OS 分别为 10.4 个月与 16.2 个月[5]。提示 KRAS G12D 作为非 G12C 的主要亚型，其患者接受免疫治疗后的生存获益低于 G12C 患者。一项纳入 298 例转移性非小细胞肺癌的回顾性显示，在 KRAS G12D 突变患者中，无论是免疫检查点抑制剂单药还是联合化疗，相较于单纯化疗均未能显著改善总生存期[2]。近期一项纳入 335 例患者的大型回顾性研究进一步显示，在四大主要 KRAS 突变亚型，包括 G12A、G12C、G12D、G12V 中，接受一线免疫化疗的 G12D 突变患者中位无进展生存期(PFS)为 7.5 个月，在数值上短于 G12C 亚型的 8.8 个月，且整体生存获益在所有亚型中处于较低水平[6]。综上提示，KRAS G12D 是一种对当前标准免疫治疗方案相对不敏感的肿瘤亚型。

KRAS G12D 突变 NSCLC 对免疫治疗反应不佳与独特的共突变谱和肿瘤微环境特征密切相关[1] [5]。STK11 作为肿瘤抑制因子，其缺失会重塑肿瘤免疫微环境，不仅可以导致 PD-L1 表达的阳性预测价值失效，还可以抑制抗肿瘤免疫应答的产生，有病例报告显示，携带 KRAS G12D 与 STK11 共突变的晚期肺腺癌患者，即使 PD-L1 高表达，也对一线化疗联合免疫治疗及后续治疗均表现为原发性耐药，病情持续进展[7]。提示在制定治疗策略时，需要关注 G12D 的伴随突变状态。一项基因表达谱研究进一步揭示，KRAS 非 G12C 肿瘤淋巴细胞招募相关的 CCL21 等基因下调，在免疫调节等相关通路上存在固有差异，为不同亚型对免疫治疗和靶向治疗的不同敏感性提供内在解释[8]，提示同属 KRAS 突变的不同亚型对治疗的反应存在差异。综上所述，KRAS G12D 突变晚期 NSCLC 现有标准免疫化疗方案疗效不尽如人意，亟待开发针对该亚型的高效、精准治疗策略。

2. 靶向治疗最新进展

2.1. 间接通路抑制

MEK 抑制剂 Trametinib 联合多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂 Anlotinib：该联合方案克服单用 MEK 抑制剂导致的反馈性耐药。当 KRAS 下游的 MEK 信号被曲美替尼抑制时，肿瘤细胞会适应性反馈激活上游的多条 RTK 通路，从而削弱疗效，而安罗替尼作为泛 RTK 抑制剂，能够阻断这一逃逸机制，实现对

KRAS 信号轴的协同垂直抑制[9]。一项涉及 33 例晚期非 G12C KRAS 突变 NSCLC 患者的临床研究显示,在确定 Trametinib 2 mg + Anlotinib 8 mg 为推荐 II 期剂量后,在剂量扩展的 Ib 期研究中,该方案在 20 例晚期非 G12C KRAS 突变 NSCLC 患者中取得客观缓解率 65%、疾病控制率 100%、中位无进展生存期 11.5 个月和中位总生存期 15.5 个月的疗效,但同时剂量扩展队列中 ≥ 3 级治疗相关不良事件的发生率为 35% [9] [10]。基于这些结果,研究者将这一联合方案确认为针对非 G12C KRAS 突变非小细胞肺癌的新治疗策略[11]。尽管这种疗法并非直接靶向突变蛋白本身,但其通过双通路阻断为包括 G12D 在内的非 G12C KRAS 突变患者提供新治疗思路。

2.2. 直接靶向治疗

2.2.1. 小分子抑制剂

Zoldonrasib (RMC-9805): 是一种口服、共价、RAS(ON) G12D 选择性三复合物抑制剂,在 I 期研究 (NCT06040541), 18 例接受推荐剂量(1200 mg, 每日一次)治疗的 KRAS G12D 突变 NSCLC 患者中,经确认和待确认的客观缓解率高达 61% 并且疾病控制率达 89%, 且耐受性良好,治疗未导致剂量限制性毒性或 4/5 级治疗相关不良事件,最常见的不良反应为可控的胃肠道症状[12]。在人体中证明直接靶向 KRAS G12D 的可行性与高效性。

GFH375 (VS-7375): 是一种口服选择性 KRAS G12D 双重(ON/OFF)抑制剂,其在 2025 年世界肺癌大会上公布的研究数据显示,在推荐 II 期剂量 600 毫克每日一次下,针对 16 例非小细胞肺癌患者队列的客观缓解率为 68.8%, 疾病控制率为 93.8%。该方案的安全性总体可控,常见治疗相关不良事件包括腹泻、呕吐、恶心等,多为 1~2 级、3 级以上治疗相关不良事件发生率为 27.5%, 96.4% 入组患者中曾接受过抗 PD-1/PD-L1 治疗,提示该药对免疫治疗后难治人群有潜力[13]。

RNK08954: 作为一款高选择性口服抑制剂,其 Ia 期临床数据显示,在 1000~1200 mg 剂量组的 KRAS G12D 突变非小细胞肺癌患者中,未经确认客观缓解率为 58.33%, 同时临床前模型提示其与免疫检查点抑制剂具有协同潜力[14]。

INCB161734: 是新型口服 KRAS G12D 抑制剂, I 期临床试验已将晚期非小细胞肺癌纳入研究,初步结果显示其在包括 NSCLC 在内的实体瘤患者中安全性可控,在胰腺癌患者中已观察到抗肿瘤活性,针对非小细胞肺癌的疗效数据有待进一步公布[15]。

2.2.2. 蛋白降解剂

蛋白降解剂(PROTAC)通过双功能分子将靶蛋白与 E3 泛素连接酶拉近,诱导靶蛋白泛素化并被蛋白酶体降解,有望克服因蛋白过度表达或突变导致的耐药。

ASP3082: 是首个进入临床研究的 KRAS G12D 选择性蛋白降解剂。其连接 KRAS G12D 配体与 VHL E3 连接酶配体,实现高效且特异降解功能。研究成功解析其诱导形成的 KRAS(G12D)/ASP3082/VHL 三元复合物晶体结构(PDB: 9L6F),为基于结构的 PROTAC 分子优化提供关键蓝图[16]。临床前研究显示,ASP3082 能高效降解 KRAS G12D 蛋白,其半数降解浓度为 38 nM,在包括非小细胞肺癌患者来源异种移植模型的多种临床前模型中,诱导了显著的肿瘤消退[16][17]。I 期临床研究的初步显示,在 98 例经治的晚期胰腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌患者中,观察到剂量依赖性的抗肿瘤活性,在 300 mg 剂量组中,客观缓解率达到 33.3%, 疾病控制率为 75.0%, 其中非小细胞肺癌患者的疾病控制率为 100% 且安全性可控,治疗相关不良事件大多为 1~2 级[18]。

全球多个研究团队已成功开发其他高效的 KRAS G12D PROTAC 候选分子,例如,LT-010366 作为首个报道的口服生物可利用降解剂,在临床前模型中展现出皮摩尔级别的超强降解效力与高选择性。在结直肠癌和胰腺癌的小鼠模型中,每日口服给药可诱导剂量依赖性的肿瘤消退,高剂量组的肿瘤生长抑

制率均超过 100% [19]。RP03707 则被表征为一款基于 CRBN E3 连接酶的高效、选择性 KRAS G12D PROTAC，在临床前模型中表现出优异的疗效[20]。DCBCI2203 被报道能够同时降解 G12D 和 G12V 突变蛋白，显示出针对 KRAS 突变谱系更广的潜力[21]。但是上述候选分子在 KRAS G12D 突变非小细胞肺癌中的具体疗效仍有待未来研究进一步证实。

2.3. 三元复合物作用机制

2025 年《科学》杂志的研究揭示一类三元复合物的全新作用模式，以 Zoldonrasib (RMC-9805) 为代表 [22]。三元复合物分子高亲和力地结合宿主细胞中广泛存在的亲环蛋白 A，并以此在 KRAS G12D 蛋白的 GTP 结合激活态表面诱导形成一个蛋白质相互作用界面，催化低反应性的氮丙啶弹头与 G12D 天冬氨酸残基发生高效、特异的共价结合。这种机制摆脱对靶点原有结合口袋的依赖，利用细胞伴侣蛋白实现对突变蛋白进行打击，为靶向其他难治性靶点提供新思路。

3. KRAS G12D 的耐药挑战

3.1. 旁路信号激活的 G12D 特异性

靶向抑制 KRAS 信号通路后，肿瘤细胞可以通过重编程上游受体酪氨酸激酶与激活下游替代通路的代偿性旁路信号实现逃逸[23]。在针对 KRAS G12D 抑制剂 MRTX1133 构建的胰腺癌获得性耐药模型中，耐药细胞上调 HRAS、NRAS 的表达，被抑制的 KRASG12D 之外重建驱动信号，维持下游通路运转。在上游层面，耐药细胞重编程受体酪氨酸激酶信号，蛋白质组学分析揭示，ErbB 家族、Eph 家族成员以及 MET 等多种 RTK 发生广泛的磷酸化激活，耐药细胞增殖重建更为依赖这些 RTK 信号[24]。这些被激活的 RTK 过度磷酸 EGFR，不与突变 KRAS 直接协同，而是通过激活 HRAS/NRAS 亚型重新引导下游信号，如 MAPK/PI3K，绕过被抑制的 KRAS 节点[25]。这种信号路径的重构与 G12C 耐药中常见的单纯 MAPK 再激活不同，其更强调上游 RTK 激活 + 野生型 RAS (HRAS/NRAS) 替代性耦合。此外，KRAS G12D 抑制下还存在下游通路的并行补偿，除了 MAPK 通路，PI3K-AKT-mTOR 轴也在 KRAS G12D 抑制下被激活，表现通路间补偿的特性[26]。一项针对非小细胞肺癌的预印本研究发现，CASTOR1 缺失的肿瘤与 CASTOR1 野生型(正常)的肿瘤同时暴露于 KRAS G12D 抑制剂 MRTX1133，结果发现 CASTOR1 缺失组肿瘤表现出耐药性。CASTOR1 是 mTORC1 通路的负调控因子，其缺失解除了对 mTORC1 的抑制，导致下游效应子 S6K1 和 4EBP1 的磷酸化水平升高，mTORC1 通路异常激活。CASTOR1 的缺失还伴随着 AKT (S473 位点) 和 ERK (T202/Y204 位点) 磷酸化水平的增强。mTORC1 的过度激活可通过 S6K1-dependent 的负反馈环路调控上游受体酪氨酸激酶信号，进而反向维持 AKT 和 ERK 的活性，形成 PI3K/AKT/mTORC1 与 RAS/ERK 通路间的交叉对话。CASTOR1 缺失引发 mTORC1 通路的持续激活与 AKT/ERK 信号的协同增强，共同促进肿瘤对 KRAS G12D 抑制剂的耐药。联合使用 mTORC1 抑制剂雷帕霉素或 PI3K 抑制剂 BGT226 可以阻断这一补偿性激活，恢复耐药肿瘤的治疗敏感性[27]。

3.2. 靶点继发性遗传变异

在 KRAS G12D 抑制剂治疗的过程中，肿瘤细胞可以产生多种继发突变。一篇发表在《Cancer Letters》的研究通过位点特异性诱变筛选，发现 8 个可导致显著耐药的 KRAS G12D 二次突变体，包括 V9E、V9W、V9Q、G13P、T58Y、R68G、Y96W 和 Q99L，结构生物学和分子动力学研究表明，这些突变如 V9E、V9W、T58Y、R68G，可通过改变 Switch I/II 区域或占据结合口袋的空间构象，产生空间位阻，阻断 MRTX1133 与 KRAS G12D 蛋白的有效结合[26]。另外有研究表明，KRAS G12D 蛋白上的 R68G 继发突变，可以通过改变蛋白 Switch I/II 构象动态，扩大药物结合口袋，增加药物溶剂暴露面积，加速 MRTX1133

的解离导致耐药[28]。值得警惕的是, 此类导致获得性耐药的突变克隆可能早在治疗前就已存在。一项针对肺腺癌的测序分析发现, 在携带 KRAS G12C 突变的肿瘤中, 高达 42% 的病例同时共存其他致癌性 KRAS 突变, 如 G12V、G12D、Q61H, 这些突变亚克隆构成一个丰富的内在耐药库, 可在治疗初期导致原发性耐药[29]。

3.3. 代谢重编程介导的获得性耐药

代谢适应是肿瘤细胞应对 KRAS G12D 抑制剂治疗压力的生存策略之一, 也是获得性耐药的驱动因素。有研究揭示, KRAS G12D 突变通过激活“Rb/E2F1/UBE2T/p53”调控环路驱动胰腺癌细胞发生代谢重编程, 突变型 KRAS G12D 上调转录因子 E2F1, 进而促进 UBE2T 转录表达; UBE2T 通过泛素化修饰促进 p53 蛋白降解, 解除 p53 对磷酸戊糖途径的抑制作用, 导致该途径异常激活。代谢通量向磷酸戊糖途径的倾斜为肿瘤细胞提供了充足的核糖和 NADPH, 使细胞在 MRTX1133 存在下维持增殖与存活。这种代谢适应并非孤立事件, 耐药细胞中磷酸戊糖途径关键酶 G6PD、TKT 的表达和活性均上调, 并与上皮-间充质转化特征共存, 形成代谢-表型耦合的耐药生态位。基于这一机制, 联合应用 KRAS G12D 抑制剂 MRTX1133 与 UBE2T 抑制剂 PGG 被证实可以协同阻断代谢重编程, 在临床前模型中实现 85% 的肿瘤缓解率和 100% 的无进展生存率, 提示靶向代谢适应可以成为克服 KRAS G12D 抑制剂耐药的有效策略[30]。

3.4. 细胞表型转换与肿瘤异质性

肿瘤细胞通过展现强大的可塑性发生非遗传性表型转换, 是驱动耐药的另一核心路径。在 KRAS G12D 抑制剂获得性耐药模型中, 耐药细胞发生转录组重组, 其基因表达谱呈现出明显的上皮-间质转化特征, 转变与细胞运动、侵袭能力的增强相关, 同时伴随着癌症干细胞相关基因如 CD24 的显著上调[24]。

4. 新型治疗手段

4.1. 泛 KRAS 抑制剂

覆盖多种突变亚型的泛 KRAS 抑制剂成为克服由继发性 KRAS 突变或瘤内异质性导致的耐药的重要研发方向。新型泛 KRAS 抑制剂 MCB-294 的临床前研究表明, 该化合物能同时结合 KRAS 蛋白的 GDP 结合“OFF”状态与 GTP 结合“ON”状态, 阻断其活化循环, 在体外对携带 G12D、G12C、G12V、G12S、G13D 多种突变的细胞均显示出抑制活性, 在动物模型中, MCB-294 能剂量依赖性地抑制 KRAS 依赖的肿瘤细胞增殖, 并在异种移植瘤模型内抑制下游 ERK 磷酸化水平, 抑制肿瘤生长[31]。目前, 多种策略候选药物已进入临床前或早期临床开发阶段。ALTA3263、HBW-016-K 等为代表的口服双状态抑制剂, 通过非共价方式同时靶向 KRAS 的“ON”和“OFF”构象, 实现信号阻断。临床前数据显示, ALTA3263 作为一种 KRAS 同工酶选择性抑制剂, 能在 KRAS G12V、G12D 和 G12C 突变动物模型中诱导肿瘤消退[32][33]; 泛 KRAS 蛋白降解剂, 利用蛋白水解靶向嵌合体技术实现清除 KRAS 蛋白。研究显示, 这类降解剂能在多种 KRAS 突变细胞系中有效降解靶蛋白, 并在异种移植模型中产生剂量依赖性的肿瘤生长抑制, 且分子设计上表现协同性[34][35]。SYNB021225 是一种口服生物可利用的肽分子, 克服小分子药物在某些结合界面上的限制, 其肾脏代谢途径可能有助于降低潜在的肝毒性风险, 为联合治疗提供更优的安全性窗口[36]。

4.2. KRAS G12D 抑制剂与上游或下游通路靶向药联用

KRAS G12D 抑制剂与下游或上游关键节点的靶向药物联用, 可以实现信号通路封锁。研究证实 MEK

抑制剂与 KRAS G12D 抑制剂在非小细胞肺癌模型中具有强协同作用,在体内实验中,G12D 抑制剂 RMC-9805 与 MEK 抑制剂曲美替尼联用,相较单一药物能更显著地抑制肿瘤生长,将肿瘤生长抑制率提升至 91%,并诱导 p-ERK 信号抑制与更有利的肿瘤免疫微环境重塑[37]。上游通路联合方面,将 G12D 选择性抑制剂与可广泛抑制多种突变型活性状态 RAS 的多选择性抑制剂结合,在 KRAS G12D 驱动的癌症临床前模型中,RMC-9805 与 RMC-6236 的联合应用产生协同抗肿瘤活性,疗效远超单药,协同效应不仅源于对 RAS-MAPK 信号轴的双重强化抑制,还伴随着抗肿瘤免疫应答的增强。肿瘤微环境中,具有杀伤功能的 CD8⁺T 细胞浸润显著增加,同时免疫抑制性的髓系来源抑制细胞比例下降,为联合免疫检查点抑制剂治疗提供科学依据[38]。

4.3. 免疫联合治疗

尽管 G12D 突变肿瘤对免疫单药反应不佳,但靶向药物可能改变免疫抑制性的肿瘤微环境,使其对免疫治疗敏感。临床前研究表明,KRAS G12D 抑制剂与免疫检查点阻断剂具有协同作用,RNK08954 在临床前模型中已显示出与免疫治疗联用的协同潜力,这为克服 G12D 突变肿瘤的免疫抑制微环境、构建新型联合方案提供直接依据[14]。

4.4. 肿瘤疫苗

AMPLIFY-7P 研究评估的淋巴结靶向多肽疫苗 ELI-0027P,其设计覆盖包括 G12D 在内的七种常见 KRAS 突变。该研究数据显示,90 名可评估的 KRAS 突变胰腺癌术后患者中,疫苗诱导突变特异性 T 细胞反应,总体反应率高达 98.9%,其中针对 G12D 突变的特异性 T 细胞反应率为 86.7% [39]。虽然针对肺癌的研究尚未广泛开展,但这种通过激活特异性 T 细胞清除突变 KRAS 阳性细胞的策略,为根治性治疗和防止复发提供新思路。另外,T 细胞衔接器研究已开发出靶向 HLA-A 呈递的 KRAS G12D/G12V 新抗原,特异性引导 T 细胞杀伤携带相应突变和 HLA 类型的肿瘤细胞[40]。siRNA 疗法中 SIL-204 是一种针对含 G12D 的 KRAS G12X 突变的 siRNA 药物,通过直接降解编码突变 KRAS 的 mRNA 来阻止致癌蛋白的合成。临床前研究表明,SIL-204 封装于缓释微粒中局部注射,能在胰腺癌模型中诱导显著肿瘤坏死[41]。这为无法手术的局部晚期肿瘤提供一种可能性。

5. 获益人群的生物标志物筛选策略

KRAS G12D 突变非小细胞肺癌具有独特的临床病理特征、共突变谱和信号通路依赖性,这些特征构成了筛选获益人群的多维度生物标志物体系。

5.1. 伴随突变

STK11 共突变: STK11 共突变与 KRAS G12D 都是 NSCLC 患者的不良预后因素,有研究对 186 例 KRAS 突变 NSCLC 的分析显示, KRAS G12D 突变本身与较差的总生存期显著相关(HR 2.43, 95% CI 1.15~5.16; P = 0.021),而 STK11 共突变也有较差的总生存期(HR 2.95, 95% CI 1.27~6.88; P = 0.012) [42]。STK11 缺失可重塑肿瘤免疫微环境,抑制抗肿瘤免疫应答。临床研究显示,STK11 共突变通常富集于 PD-L1 阴性肿瘤中,并与免疫治疗的原发性耐药及更差的总生存期显著相关[43]。对于携带 STK11 共突变、富集 PD-L1 阴性的 G12D 患者,单纯免疫治疗可能效果有限,需考虑强化联合 KRAS G12D 靶向治疗治疗策略。

KEAP1/NFE2L2 突变: KEAP1/NFE2L2 共突变是 KRAS 突变 NSCLC 中独立的不良预后因素,不仅预示着更短的总生存期,还与化疗及免疫治疗的原发性耐药显著相关,在多变量分析中,KEAP1/NFE2L2 共突变与更差的总生存期显著相关,死亡风险增加约 96% (HR 1.96; 95% CI 1.43~2.68; P ≤ 0.001); 存在

KEAP1/NFE2L2 共突变的患者, 接受一线含铂化疗后, 疾病进展或死亡风险增加 64% (HR 1.64; 95% CI 1.13~2.39; $P=0.01$), 表现为化疗持续时间和无进展生存期显著缩短; 在接受免疫检查点抑制剂治疗的患者亚组中, KEAP1/NFE2L2 共突变与显著更差的总生存期相关, 死亡风险增加超过 2.5 倍(HR 3.54; 95% CI 1.81~6.93; $P\leq 0.001$) [44]。虽然在所有 KRAS 突变患者中, 同时存在 KEAP1 突变发生率相对较低(约 8%) [43]。但在 KRAS G12D 特定亚型中, KEAP1 共突变率更高, 有研究显示 KRAS G12D 人群中 KEAP1 共突变率为 17.2% [45]。一旦共存, 患者预后显著恶化。这类患者可能对代谢干预联合靶向治疗更为敏感。

5.2. 信号通路依赖性

有研究系统比较了 KRAS G12C 和 G12D NSCLC 细胞的信号特征, 发现 G12D 细胞对 PI3K-AKT-mTOR 通路抑制剂, 如 AKT 抑制剂 capivasertib、mTOR 抑制剂 everolimus 的敏感性显著高于 G12C 细胞。在 KRAS G12D 驱动的肺癌小鼠模型和人类细胞系中, p-AKT 和 p-S6 水平均高于 G12C 模型, 提示 PI3K-AKT-mTOR 轴的持续激活是 G12D 肿瘤的关键生存依赖[46]。p-AKT 高表达可以作为预测 G12D 患者从 G12D 抑制剂联合 AKT 抑制剂方案中获益的潜在生物标志物。

6. 总结

目前 KRAS G12D 突变晚期非小细胞肺癌的治疗研究均取得突破性进展, Trametinib 联合 Anlotinib 间接通路抑制策略, 通过协同阻断 MEK 及反馈激活的 RTKs, 在临床中取得可观的客观缓解率与生存获益。以 Zoldonrasib 为代表的小分子抑制剂直接靶向治疗取得约 61% 的客观缓解率, 首次在人体中证实直接靶向 G12D 的高效性与可行性; ASP3082 等蛋白降解剂开创新治疗范式。同时, 肿瘤疫苗、T 细胞衔接器等前沿探索为根治性治疗带来全新想象, KRAS G12D 突变晚期非小细胞肺癌的治疗格局发生转移。

但是当前研究仍面临诸多挑战。多种耐药机制导致单药治疗的疗效受限且难以持久, 联合治疗仍需谨慎权衡增效与毒性叠加的平衡。因此深入阐明耐药机制的动态图谱是基础, 可以利用组织样本的时空多组学分析与动态液体活检 ctDNA 技术, 在分子与细胞水平上绘制耐药发展路径, 为克服耐药提供精准靶点。ctDNA 是肿瘤细胞凋亡或坏死后释放到血液中的 DNA 片段, 通过抽血检测这些片段, 能无创地捕捉到肿瘤的基因信息。Dilly 等人利用 ctDNA 分析发现 G12D 抑制剂处理后的获得性 G12V、G12C、G13D 或 Q61H 等突变, 证实了继发 KRAS 突变是重要的耐药原因, 并在耐药患者的 ctDNA 中检测到了 MET、EGFR、PDGFRA、MYC 等基因的扩增, 揭示癌细胞通过旁路信号激活绕开了对 KRAS G12D 的阻断[26]。ctDNA 能识别靶点内部的继发突变、旁路信号激活, 以及小细胞转化等表型变化, 在试验中系统性融入 ctDNA 分析, 如利用 ctDNA 进行患者筛选与富集, 通过系列采样追踪耐药克隆的动态变化, 并基于 ctDNA 发现的耐药机制, 可以引导患者进入相应的匹配下一代疗法[47]; 其次, 优化并创新治疗策略是核心途径, 我们可以从开发下一代药物, 如多种突变亚型的泛 KRAS 抑制剂, 探索新型联合方案, 如 G12D 抑制剂联用 SHP2 抑制剂、免疫治疗、或靶向肿瘤代谢药物等方面入手。综上所述, KRAS G12D 突变 NSCLC 的治疗已迈入“精准突破”的新阶段, 但走向长久的疾病控制仍需攻克耐药难关。未来研究需融合基础发现与临床转化, 聚焦耐药机制破解、联合策略优化和精准治疗分层建立, 最终实现 KRAS G12D 突变 NSCLC 患者长期生存获益的目标。

参考文献

- [1] Skoulidis, F., Byers, L.A., Diao, L., Papadimitrakopoulou, V.A., Tong, P., Izzo, J., *et al.* (2015) Co-Occurring Genomic Alterations Define Major Subsets of *kras* -Mutant Lung Adenocarcinoma with Distinct Biology, Immune Profiles, and Therapeutic Vulnerabilities. *Cancer Discovery*, 5, 860-877. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-14-1236>

- [2] Shahnam, A., Davis, A., Brown, L.J., Sullivan, I., Lin, K., Ng, C., *et al.* (2025) Real-World Outcomes of Non-Small Cell Lung Cancer Patients Harboring KRAS G12C and KRAS G12D Mutations. *Lung Cancer*, **201**, Article 108421. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2025.108421>
- [3] 张波, 钟润波, 钟华. 《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2025版)》更新要点解读[J]. 中华肿瘤杂志, 2025, 47(10): 981-986.
- [4] Pinto, L.M., Rocha, P., Clave, S., Gorro, N.N., Sanchez, I., Giner, M., *et al.* (2023) 193P Differences in Response to Immunotherapy between KRAS G12C and KRAS Non-G12C Mutated NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **18**, S145-S146. [https://doi.org/10.1016/s1556-0864\(23\)00446-x](https://doi.org/10.1016/s1556-0864(23)00446-x)
- [5] Pinto, L.M., Parreira, A.S.D.F.M., Unanua, N.C., *et al.* (2023) 1408P Differences on Immune Biomarkers between KRAS G12C and KRAS Non-G12c Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Annals of Oncology*, **34**, S805-S806. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2440>
- [6] Jin, H., Huang, H., Wu, Y., Zhang, Y., Xu, J., Liu, T., *et al.* (2026) Efficacy of First-Line Immunochemotherapy across KRAS Mutation Subtypes in Advanced Lung Adenocarcinoma. *International Journal of Cancer*. <https://doi.org/10.1002/ijc.70362>
- [7] 朱琳, 穆传勇. KRAS(G12D+),STK11 共突变伴 PD-L1 高表达的晚期肺腺癌患者 1 例[J]. 当代医药论丛, 2025(5): 149-152.
- [8] Pinto, L.M., Clave, S., Sánchez, I., Perera-Bel, J., Berenguer-Molins, P., Bódalo-Torruella, M., *et al.* (2025) 383P: KRAS G12C vs. Non-G12C Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Insights from Gene Expression Analysis. *Journal of Thoracic Oncology*, **20**, S224-S225. [https://doi.org/10.1016/s1556-0864\(25\)00575-1](https://doi.org/10.1016/s1556-0864(25)00575-1)
- [9] Lu, J., Hu, M., Zhao, Y., Chu, T., Zhang, W., Zhou, Y., *et al.* (2025) Co-Inhibition of the MEK/RTK Pathway Has High Therapeutic Efficacy in KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 299. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02382-w>
- [10] Han, B., Lu, J., Zhong, H., Chu, T., Zhang, W., Hu, M., *et al.* (2024) 1306P Trametinib Plus Anlotinib in Non-G12C KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Single-Center, Open-Label, Single-Cohort Study. *Annals of Oncology*, **35**, S831. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.1363>
- [11] Han, B., Lu, J., Zhong, H., Chu, T., Zhang, W., Hu, M., *et al.* (2024) P3.12E.02 MEK Inhibitor Combined with RTK Inhibitor (Trametinib Plus Anlotinib) in Non-G12C KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A New Strategy. *Journal of Thoracic Oncology*, **19**, S351. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.634>
- [12] Arbour, K.C., Tawee, T., Yaeger, R., Parikh, A.R., Oberstein, P., Papadopoulos, K.P., *et al.* (2025) Abstract CT019: Preliminary Safety and Antitumor Activity of Zoldonrasib (RMC-9805), an Oral, RAS(ON) G12D-Selective, Tri-Complex Inhibitor in Patients with KRAS G12D Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) from a Phase 1 Study in Advanced Solid Tumors. *Cancer Research*, **85**, CT019. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2025-ct019>
- [13] Lu, S., Li, Z., Ai, X., Wu, L., Chen, P., Niu, Z., *et al.* (2025) MA02.07 Efficacy and Safety of GFH375 in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients with KRAS G12D Mutation. *Journal of Thoracic Oncology*, **20**, S59-S60. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2025.09.110>
- [14] Xie, L., Xu, C., Si, H., Fu, X., Yang, X., Jin, J., *et al.* (2026) Preclinical Characterization and Clinical Activity of RNK08954, a Highly Selective and Orally Bioavailable KRAS G12D Inhibitor. *Cancer Discovery*, **2026**, 1-29. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-25-1346>
- [15] Desai, J., Markman, B., Millward, M., Garralda, E., Wainberg, Z.A.A., Gutierrez, M., *et al.* (2025) 916O Preliminary Phase I Results of INCB161734, a Novel Oral KRAS G12D Inhibitor, in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumors. *Annals of Oncology*, **36**, S559-S560. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.08.1485>
- [16] Yoshinari, T., Nagashima, T., Ishioka, H., Inamura, K., Nishizono, Y., Tasaki, M., *et al.* (2025) Discovery of KRAS(G12D) Selective Degradable ASP3082. *Communications Chemistry*, **8**, Article No. 254. <https://doi.org/10.1038/s42004-025-01662-4>
- [17] Nagashima, T., Yoshinari, T., Nishizono, Y., Tasaki, M., Inamura, K., Ishioka, H., *et al.* (2023) Abstract 5735: Novel KRAS G12D Degradable ASP3082 Demonstrates *in Vivo*, Dose-Dependent KRAS Degradation, KRAS Pathway Inhibition, and Antitumor Efficacy in Multiple KRAS G12D-Mutated Cancer Models. *Cancer Research*, **83**, Article 5735. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2023-5735>
- [18] Park, W., Kasi, A., Spira, A.I., Berlin, J.D., Wang, J.S., Herzberg, B., *et al.* (2024) 608O Preliminary Safety and Clinical Activity of ASP3082, a First-in-Class, KRAS G12D Selective Protein Degradable in Adults with Advanced Pancreatic (PC), Colorectal (CRC), and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*, **35**, S486-S487. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.675>
- [19] Yan, S., Ye, Z., Chen, H., Ding, C., Xu, J. and Feng, Y. (2025) Abstract 1648: LT-010366, a First-in-Class Orally Bioavailable KRAS G12D Degradable in the Treatment of Multiple KRAS G12D-Mutated Cancer Models *in Vitro* and *in Vivo*. *Cancer Research*, **85**, 1648-1648. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2025-1648>

- [20] Ji, X., Li, H., Wu, G., *et al.* (2025) Discovery and Characterization of RP03707: A Highly Potent and Selective KRASG12D PROTAC. *Journal of Medicinal Chemistry*, **68**, 10238-10254.
- [21] Yang, Y.N., Yen, S.C., Liao, C.N., Lee, Y.S. and Tsai, K.C. (2024) 153 (PB141): DCBCI2203, a Novel Protein Degradator Targeting KRAS G12D/V. *European Journal of Cancer*, **211**, Article 114675. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114675>
- [22] Weller, C., Burnett, G.L., Jiang, L., Chakraborty, S., Zhang, D., Vita, N.A., *et al.* (2025) A Neomorphic Protein Interface Catalyzes Covalent Inhibition of RAS G12D Aspartic Acid in Tumors. *Science*, **389**, eads0239. <https://doi.org/10.1126/science.ads0239>
- [23] Kale, R., Samant, C., Nandakumar, K., Ranganath Pai, K.S. and Bhonde, M. (2025) Drugging the Undruggable and Beyond: Emerging Precision Oncology Approaches to Target Acquired Resistance to KRAS G12C and KRAS G12D Inhibitors. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **760**, Article 151688. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2025.151688>
- [24] Endrino, I.P., Gunder, L., Massad, M., Carretero, J. and Shimamura, T. (2025) Abstract 5521: Integrative Analysis of Acquired Drug Resistance to KRAS(G12D) Inhibitors. *Cancer Research*, **85**, 5521-5521. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2025-5521>
- [25] Li, Y., Zhao, J. and Li, Y. (2025) New Exploration of KRASG12D Inhibitors and the Mechanisms of Resistance. *Experimental Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s40164-025-00637-4>
- [26] Dilly, J., Hoffman, T.M., Abbassi, L., *et al.* (2024) Mechanisms of Resistance to Oncogenic KRAS Inhibition in Pancreatic Cancer. *Cancer Discovery*, **14**, 2135-2161.
- [27] Wang, X., Ding, L., Sun, S., *et al.* (2025) CASTOR1: A Novel Tumor Suppressor Linking mTORC1 and KRAS Pathways in Tumorigenesis and Resistance to KRAS-Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer. bioRxiv.
- [28] 王高明, 崔然, 黎彦璟, 等. KRAS R68G 继发突变引发 KRAS^(G12D)靶向抑制剂 MRTX1133 耐药的机制研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2025, 45(6): 705-716.
- [29] Marinelli, D., Pisegna, S., Giammaruco, M., Chesi, P., Mammone, G., Ceddia, S., *et al.* (2021) 3MO Oncogenic Non-G12C KRAS Mutations in KRAS G12C Mutated Lung Adenocarcinomas in TRACERx and GENIE: A Reservoir for Intrinsic Resistance to KRAS G12C Inhibitors. *Annals of Oncology*, **32**, S1345-S1346. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1999>
- [30] Jiang, X., Wang, T., Zhao, B., Sun, H., Dong, Y., Ma, Y., *et al.* (2025) KRASG12D-Driven Pentose Phosphate Pathway Remodeling Imparts a Targetable Vulnerability Synergizing with MRTX1133 for Durable Remissions in PDAC. *Cell Reports Medicine*, **6**, Article 101966. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.101966>
- [31] 胡龙淼. 新型泛 KRAS 抑制剂的抗肿瘤活性研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 华东师范大学, 2024.
- [32] Wang, T., Ibanez, M., Yu, K., Fan, K., Juan, J., Perez, M., *et al.* (2024) 8 Oral: ALTA3263: An Oral, KRAS Isoform-Selective, Dual on/off State, Noncovalent Inhibitor Induces Regressions across KRAS G12V, G12D, and G12C Cancer Models. *European Journal of Cancer*, **211**, Article 114537. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114537>
- [33] Lee, N., Li, Y., Liu, G., Li, J., Yang, M. and Song, Z. (2025) Abstract 4380: HBW-016-K, a Novel Orally Available Pan-KRAS Inhibitor Targeting Both "on" and "off" States, Is Potent, Selective, Efficacious, Safe, and High Tissue-Penetrant. *Cancer Research*, **85**, 4380-4380. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2025-4380>
- [34] Zeng, M.S., Yang, J., Wang, Q.L.W., *et al.* (2025) Abstract 6896: A Pan-KRAS Degradator for the Treatment of KRAS-Mutant Cancers. *Cancer Research*, **85**, 6896-6896. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2025-6896>
- [35] Chikkanna, D., Aeluri, M., Khare, L., MV, R., Basak, D., Bhat, U., *et al.* (2025) Abstract 7017: Discovery and Development of a Highly Co-Operative and Potent Pan-KRAS Degradator. *Cancer Research*, **85**, 7017-7017. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2025-7017>
- [36] Poss, M., Zhou, C., Lu, C., Zhang, R., Wang, Y., Xiong, Y., *et al.* (2025) Abstract 4384: SYN021225: A Potent Oral Pan-KRAS Peptide Inhibitor That Can Address Unmet Needs of Small Molecule Inhibitors. *Cancer Research*, **85**, 4384-4384. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2025-4384>
- [37] Tanaka, Y., Tsukuda, M., Yamamoto, G., Sugiyama, E., Izumi, H., Sakai, T., *et al.* (2025) Abstract 7198: Preclinical Efficacy of the Combination of MEK Inhibitor Plus KRAS G12D Inhibitor for Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12D. *Cancer Research*, **85**, 7198-7198. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2025-7198>
- [38] Jiang, L., Menard, M., Weller, C., Burnett, G.L., Maldonato, B., Wang, Z., *et al.* (2024) 300 (PB288): Combination of RAS(ON) Multi-Selective and G12D-Selective Inhibitors Improves Antitumor Activity and Enhances Antitumor Immunity in Preclinical Models of KRASG12D-Driven Cancers. *European Journal of Cancer*, **211**, Article 114814. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114814>
- [39] Wainberg, Z.A., Chung, V., Devoe, C.E., George, T.J., Welkowsky, E., Kheoh, T., *et al.* (2024) AMPLIFY-7P: Phase 1 and Randomized Phase 2 Study of Amphiphile Immunotherapy ELI-002 7P as Adjuvant Treatment for Subjects with

- G12D, G12R, G12V, G12C, G12A, G12S and G13D Kirsten Rat Sarcoma (KRAS)-Mutated Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, TPS720. https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.3_suppl.tps720
- [40] Ng, M., Hoffmann, M., Zygiel, E., McQuown, A., Brate, A., Naheed, S., *et al.* (2024) 1066 T Cell Engagers Targeting HLA-A11:01 KRAS-G12D and KRAS-G12V Mutations for Cancer Immunotherapy. *Immuno-Conjugates and Chimeric Molecules*, **12**, A1186. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-sitc2024.1066>
- [41] Shirvan, M., Racheli, M., Yaron, M., *et al.* (2025) SIL-204 siRNA Encapsulated in Extended Release Microparticles for the Treatment of Localized Cancer That Harbors a KRAS G12x or G13D Mutation. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 745-745. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.4_suppl.745
- [42] Aredo, J.V., Padda, S.K., Kunder, C.A., Han, S.S., Neal, J.W., Shrager, J.B., *et al.* (2019) Impact of KRAS Mutation Subtype and Concurrent Pathogenic Mutations on Non-Small Cell Lung Cancer Outcomes. *Lung Cancer*, **133**, 144-150. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.015>
- [43] Sun, L., Handorf, E.A., Zhou, Y., Borghaei, H., Aggarwal, C. and Bauman, J. (2024) Outcomes in Patients Treated with Frontline Immune Checkpoint Inhibition (ICI) for Advanced NSCLC with KRAS Mutations and STK11/KEAP1 Co-mutations across PD-L1 Levels. *Lung Cancer*, **190**, Article 107510. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107510>
- [44] Arbour, K.C., Jordan, E., Kim, H.R., Dienstag, J., Yu, H.A., Sanchez-Vega, F., *et al.* (2018) Effects of Co-Occurring Genomic Alterations on Outcomes in Patients with KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **24**, 334-340. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-1841>
- [45] Cooper, A.J., Muzikansky, A., Lennerz, J., Narinesingh, F., Mino-Kenudson, M., Hung, Y.P., *et al.* (2022) Clinicopathologic Characteristics and Outcomes for Patients with KRAS G12D-Mutant NSCLC. *JTO Clinical and Research Reports*, **3**, Article 100390. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2022.100390>
- [46] McDaid, W.J., Wilson, L., Adderley, H., Martinez-Lopez, A., Baker, M.J., Searle, J., *et al.* (2024) The PI3K-AKT-mTOR Axis Persists as a Therapeutic Dependency in KRASG12D-Driven Non-Small Cell Lung Cancer. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 253. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02157-x>
- [47] Ernst, S.M., Aldea, M., von der Thüsen, J.H., de Langen, A.J., Smit, E.F., Paats, M.S., *et al.* (2025) Utilizing ctDNA to Discover Mechanisms of Resistance to Targeted Therapies in Patients with Metastatic NSCLC: Towards More Informative Trials. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **22**, 371-378. <https://doi.org/10.1038/s41571-025-01011-3>