

KRAS G12C突变合并MSI-H的转移性胰腺癌 一例并文献复习

王小格^{1,2}, 刘自民^{1,2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院消化肿瘤/胰腺病诊治中心, 山东 青岛

收稿日期: 2026年4月7日; 录用日期: 2026年4月28日; 发布日期: 2026年5月8日

摘要

目的: 探讨KRAS G12C突变合并高度微卫星不稳定(MSI-H)转移性胰腺癌的临床病理特征、治疗策略及预后。方法: 回顾性分析1例KRAS G12C突变合并MSI-H转移性胰腺癌患者的临床资料、诊疗经过及随访结果, 并结合相关文献进行复习。结果: 该例46岁女性患者确诊为胰腺体尾部腺癌(cT4N1M1, IV期), 基因检测示KRAS G12C突变合并MSI-H及HRD阳性。历经AG方案联合替雷利珠单抗治疗、免疫单药维持、化疗再挑战、KRAS G12C抑制剂靶向治疗等多线治疗, 截至末次随访总生存期已达18个月。结论: KRAS G12C突变合并MSI-H及HRD阳性是胰腺癌中极为罕见的分子亚型, 化疗联合免疫治疗序贯KRAS G12C抑制剂靶向治疗可能为该类患者带来生存获益, 精准医学指导下的个体化治疗具有重要价值。

关键词

胰腺癌, KRAS G12C突变, 高度微卫星不稳定

KRAS G12C Mutation Combined with MSI-H in Metastatic Pancreatic Cancer: A Case Report and Literature Review

Xiaoge Wang^{1,2}, Zimin Liu^{1,2*}

¹Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Center for Diagnosis and Treatment of Digestive Oncology and Pancreatic Diseases, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: April 7, 2026; accepted: April 28, 2026; published: May 8, 2026

*通讯作者。

文章引用: 王小格, 刘自民. KRAS G12C 突变合并 MSI-H 的转移性胰腺癌一例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 312-318. DOI: 10.12677/acm.2026.1651820

Abstract

Objective: To investigate the clinicopathological characteristics, treatment strategies, and prognosis of metastatic pancreatic cancer with KRAS G12C mutation and high-level microsatellite instability (MSI-H). **Methods:** The clinical data, diagnosis and treatment course, and follow-up results of one patient with KRAS G12C mutation and MSI-H metastatic pancreatic cancer were retrospectively analyzed, and relevant literature was reviewed. **Results:** A 46-year-old female patient was diagnosed with adenocarcinoma of the pancreatic body and tail (cT4N1M1, stage IV). Genetic testing revealed KRAS G12C mutation and MSI-H, and HRD-positive. The patient received multiline therapies, including AG regimen combined with tislelizumab, maintenance immunotherapy, chemotherapy rechallenge, and targeted therapy with a KRAS G12C inhibitor. The overall survival had reached 18 months as of the last follow-up. **Conclusion:** KRAS G12C mutation combined with MSI-H and HRD-positive is an extremely rare molecular subtype in pancreatic cancer. Chemotherapy combined with immunotherapy followed by sequential targeted therapy with a KRAS G12C inhibitor may provide survival benefits for such patients. Individualized treatment guided by precision medicine is of great value.

Keywords

Pancreatic Cancer, KRAS G12C Mutation, High-Level Microsatellite Instability

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. 背景

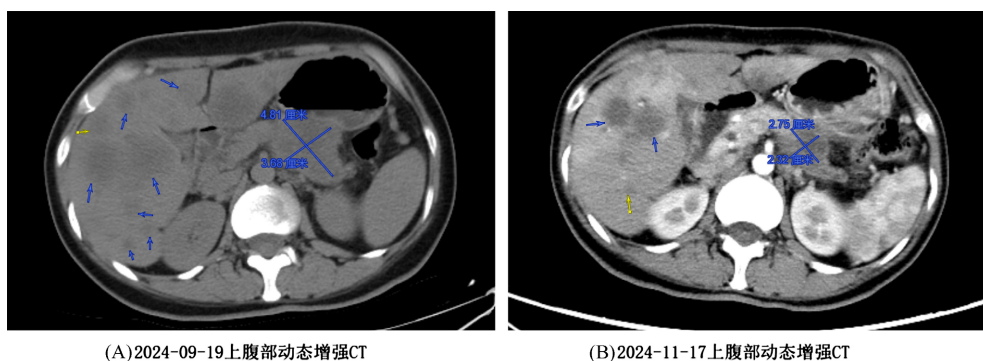
胰腺癌预后极差, 转移性患者中位总生存期不足 12 个月[1]。KRAS 突变见于约 90%的胰腺癌, 但 KRAS G12C 亚型仅占 1%~2%, 属罕见驱动变异[2]。近年来, KRAS G12C 抑制剂在该亚型中展现初步疗效, 客观缓解率达 25.1%~45.5%, 中位无进展生存期 5.5~7.6 个月[3] [4]。微卫星高度不稳定(MSI-H)在胰腺癌中更为罕见, 发生率不足 2% [5]。MSI-H 肿瘤因基因组高度不稳定而对免疫检查点抑制剂敏感, 但相关证据多源于个案报道[6]。KRAS G12C 突变与 MSI-H 在同一胰腺癌中的共存尤为罕见。赵挺祺等[2]分析 1100 例消化系统肿瘤, 在 100 例胰腺癌中未检出任何 MSI-H 病例, 提示该双重分子事件概率极低。更为特殊的是, 本例患者还同时检出了同源重组缺陷(HRD)阳性。HRD 导致 DNA 双链断裂修复功能障碍, 一方面可能增加肿瘤突变负荷及对铂类药物的敏感性, 另一方面也为 KRAS G12C 抑制剂在治疗压力下快速演化出耐药机制提供了基因组不稳定的“土壤” [7]。这一 KRAS G12C 突变、MSI-H 与 HRD 阳性共存的三重分子组合极为罕见, 其最佳治疗序贯尚无共识。本文报道一例 KRAS G12C 突变合并 MSI-H 及 HRD 阳性的转移性胰腺癌病例, 患者历经多线治疗后, 截至 2026 年 3 月 30 日末次随访仍存活, 总生存期已达 18 个月。现结合文献对其治疗策略进行探讨。

2. 病例摘要

患者, 女性, 46 岁。因“上腹部不适 1 周”于 2024 年 9 月 16 日就诊, 行腹部增强 CT 检查提示胰腺尾部占位, 考虑胰腺癌侵犯脾动静脉, 伴腹腔、腹膜后淋巴结及肝内多发转移。2024 年 9 月 19 日于我院行肝穿刺活检, 病理证实为腺癌。同期基因检测结果示: KRAS G12C 突变(NM-033360.4 exon2 c.34G>T),

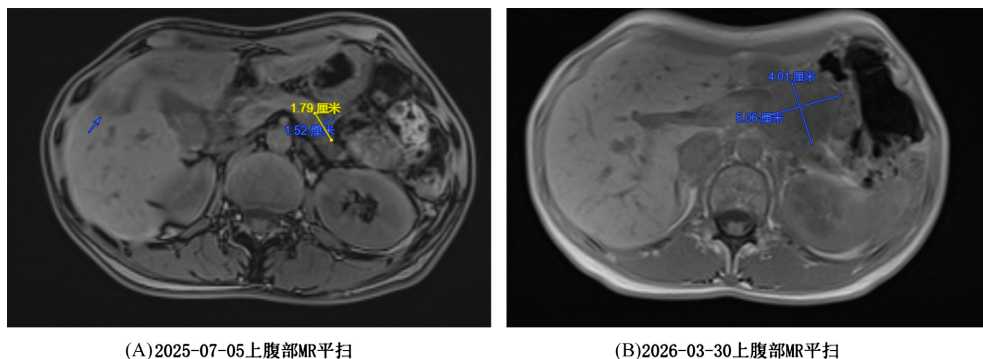
同源重组缺陷(HRD)阳性, 高度微卫星不稳定, PD-L1 (22C3 抗体) TPS = 20%, CPS = 25。影像学基线评估提示双肺多发转移瘤可能, 脾内多发梗死灶。临床诊断为胰腺体尾部腺癌(cT4N1M1, IV期, AJCC 第 8 版)。

患者于 2024 年 9 月 24 日起行第 1 周期 AG 方案化疗(白蛋白紫杉醇 200 mg d1、8 + 吉西他滨 1.2 g d1、8)。自 2024 年 10 月 18 日至 2025 年 3 月 29 日, 完成第 2 至 8 周期 AG 方案联合替雷利珠单抗(200 mg, q3w)治疗。治疗期间 CA19-9 由 2024 年 11 月 14 日的 2720 U/mL 降至 2025 年 2 月 4 日的 104 U/mL, 复查 CT 提示靶病灶较基线明显缩小, 根据 RECIST 1.1 标准评估为疾病稳定(图 1)。随后改为替雷利珠单抗单药维持治疗。维持治疗 1 周期后, 于 2025 年 5 月 19 日复查 CA19-9 升至 529 U/mL。2025 年 5 月 20 日行 PET-CT 检查提示: 胰腺原发灶代谢活性增高(SUVmax 9.6), 肝内多发转移灶代谢活性显著增高(SUVmax 16.5); 左侧颈部IV区、左侧锁骨区、纵隔内左上气管旁及腹膜后多发略增大淋巴结呈本底样代谢(SUVmax 1.9)。考虑生化及代谢进展, 但解剖学评估仍为疾病稳定。鉴于既往联合方案有效且进展发生于化疗撤退后, 于 2025 年 5 月 21 日至 8 月 1 日重启原方案治疗 4 周期。再挑战第 1 周期后 CA19-9 一过性升至 2041 U/mL, 后逐渐回落。2025 年 8 月 28 日复查上腹部 MR 提示肝转移灶较前部分增大, 靶病灶评估达疾病进展标准, 判定原方案耐药(图 2(A))。



注: (A): 2024-09-19 增强 CT (基线)。胰腺体尾部低强化占位(48.1 × 36.8 mm); 肝内多发环形强化转移灶。(B): 2024-11-17 增强 CT (AG+ 免疫 2 周期)。胰腺病灶(27.5 × 23.2 mm)及肝内转移灶均明显缩小, 评效 SD。

Figure 1. Comparison of upper abdominal dynamic contrast-enhanced CT imaging
图 1. 上腹部动态增强 CT 影像学对比



注: (A): 2025-07-05 MR 平扫(免疫再挑战中)。胰腺占位(17.9 × 15.2 mm); 肝内多发转移灶, 部分略增大。(B): 2026-03-30 MR 平扫(进展期)。胰腺占位明显增大(55 × 44 mm); 肝内转移灶增大、增多, 评效 PD。

Figure 2. Comparison of upper abdominal non-contrast MR imaging
图 2. 上腹部 MR 平扫影像学对比

2025年8月29日更换为 FOLFIRINOX 方案化疗 1 周期(氟尿嘧啶 0.57 g iv + 3.4 g civ 46 h, 联合左亚叶酸钙 280 mg、伊立替康 260 mg、奥沙利铂 120 mg), 患者出现严重乏力及消化道反应, 无法耐受, 未行后续周期。经 4 周洗脱期后, 于 2025 年 10 月 1 日入组一项评估 KRAS G12C 抑制剂的临床研究, 口服研究药物 7058 (200 mg bid, 每 3 周为一周期)。初始疗效评价达部分缓解, 无进展生存期约 5 个月, 于 2026 年 3 月 18 日因疾病进展出组。出组当日开始口服替吉奥单药(2 片 bid) 21 天(2026 年 3 月 18 日至 4 月 7 日)。因疾病持续进展, 于 2026 年 3 月 28 日联合伊立替康脂质体(75.32 mg)化疗 1 周期, 输注过程顺利, 未发生急性输注反应。2026 年 3 月 27 日复查 CA19-9 为 1375 U/mL。2026 年 3 月 30 日复查 MR 示胰腺占位明显增大, 肝内转移灶增大、增多, 评效为疾病进展(图 2(B))。患者全程治疗期间 CA19-9 动态变化趋势见图 3。

患者多程治疗期间 ECOG PS 评分维持在 1 分。发病以来体重下降约 6 kg, 目前体重 46 kg, 身高 160 cm, BMI 18.0 kg/m², 近期体重趋于稳定。曾于免疫再挑战化疗后出现一过性发热(体温最高 39℃), 伴燥热、面部潮红, 实验室检查排除感染及粒细胞缺乏, 考虑与药物输注相关, 经对症处理后 24 小时内缓解。截至末次随访(2026 年 3 月 30 日), 患者总生存期已达 18 个月。

糖类抗原199

参考值: 0-30 单位:

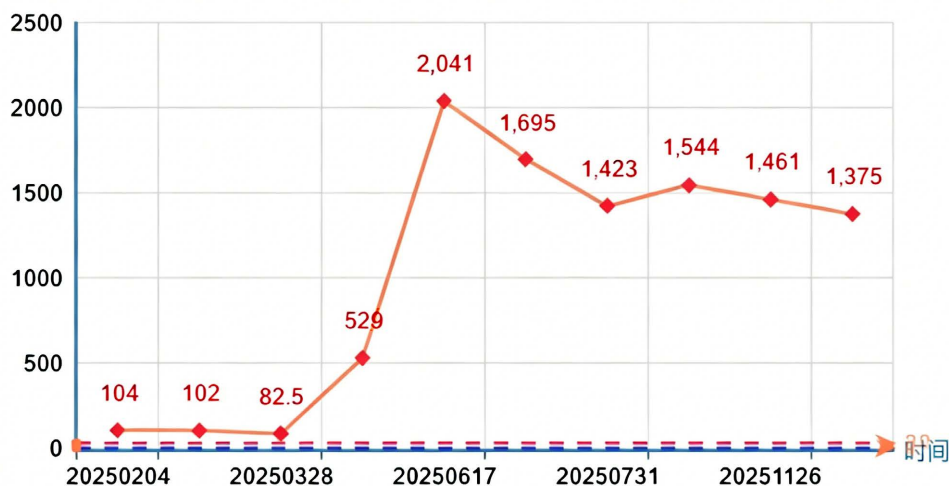


Figure 3. Trend chart of CA-199

图 3. CA-199 趋势图

3. 讨论

本病例的特殊性在于 KRAS G12C 突变、高度微卫星不稳定(MSI-H)及同源重组缺陷(HRD)阳性三重分子特征在同一转移性胰腺癌患者中共存。胰腺癌中 KRAS 突变率高达 90%, 但 KRAS G12C 亚型仅占 1%~2%; MSI-H/dMMR 在胰腺癌中更为罕见, 发生率不足 1% [5]。而 HRD 阳性在未经筛选的胰腺癌中亦属少数。三者同时出现, 概率极低, 构成了一个极具研究价值的“三罕见”分子亚型。从生物学机制看, MSI-H 导致的基因组不稳定性为 KRAS G12C 等驱动突变的产生提供了有利背景, 而 HRD 状态则进一步加剧了 DNA 损伤修复通路的失能, 可能协同促进了肿瘤的高突变负荷与免疫原性。在治疗层面, 这一独特组合赋予患者对多种治疗手段的潜在敏感性: MSI-H 是免疫检查点抑制剂应答的强预测标志物; HRD 阳性提示对 DNA 损伤类药物(如铂类)可能敏感, 尽管本例未使用奥沙利铂, 但后续含奥沙利铂的

FOLFIRINOX 方案因患者不耐受仅行 1 周期, 未能充分评估其在该分子背景下的疗效; KRAS G12C 则提供了精准靶向治疗的机会。然而, 多重通路的交互作用也可能塑造更为复杂的耐药图谱, 使得治疗时机的选择与联合策略的制定尤为关键。

MSI-H/dMMR 是公认的免疫治疗优势人群。Mayo Clinic 的回顾性研究纳入 32 例 dMMR/MSI-H 胰腺癌患者, 结果显示免疫检查点抑制剂治疗的客观缓解率达 75%, 而细胞毒化疗的缓解率仅为 30%, 中位至疾病进展时间仅 4 个月, 有力地支持了免疫治疗在该亚型中的优先地位[6]。Kaplan 等[8]的系统综述亦表明, dMMR/MSI-H 胰腺癌患者对免疫治疗应答更佳、总生存期显著优于其他胰腺癌亚型。本例患者一线采用 AG 方案联合替雷利珠单抗治疗后, CA19-9 由 2720 U/mL 显著降至 104 U/mL, 影像学评估达疾病稳定。AG 方案作为转移性胰腺癌的一线标准治疗, 其疗效已获确证[9]。值得注意的是, 该患者 PD-L1 表达仅为 TPS = 20%、CPS = 25, 并非传统意义上的高表达, 提示 MSI-H 状态可能主导了免疫治疗应答, PD-L1 表达水平在该分子亚型中的预测价值有限。然而, 免疫单药维持仅 1 周期后即出现 CA19-9 升高及 PET-CT 代谢进展, 提示 MSI-H 胰腺癌的免疫治疗应答可能不够持久。一线化疗联合免疫的显著疗效与后续免疫单药维持的快速进展形成鲜明对比, 这提示化疗可能在本例的初始应答中发挥了关键的协同作用。一种合理的推测是, 白蛋白紫杉醇和吉西他滨诱导了免疫原性细胞死亡(ICD), 释放肿瘤抗原和损伤相关分子模式, 有效重塑了免疫抑制性的肿瘤微环境, 为替雷利珠单抗发挥疗效创造了“免疫热”窗口。而当化疗撤退后, 这种外源性的免疫刺激效应逐渐消退, 肿瘤内在的免疫逃逸机制——如抗原呈递缺陷、替代性免疫检查点上调以及肿瘤微环境中免疫抑制细胞浸润增加等——可能重新占据主导, 导致单药免疫维持迅速失效[10]。

KRAS G12C 抑制剂的研发为携带该突变的胰腺癌患者提供了新的治疗选择。Strickler 等[3]报道 Sotorasib 在 KRAS G12C 突变晚期胰腺癌中的客观缓解率为 21.1%, 中位无进展生存期为 4.0 个月。Bekaii-Saab 等[11]报道 Adagrasib (KRAS G12C 选择性抑制剂)的客观缓解率为 33.3%, 中位无进展生存期为 5.4 个月。Yamamoto 等[4]报道 Garsorasib (格索雷塞, KRAS G12C 选择性抑制剂)的客观缓解率达 45.5%, 中位无进展生存期为 7.6 个月。El Zaitouni 等[12]的系统综述进一步汇总显示, KRAS G12C 抑制剂在胰腺癌中展现一致抗瘤活性, 其中 Adagrasib 的中位总生存期达 14 个月, Sotorasib 为 6.9 个月。本例患者在多线治疗进展后入组 KRAS G12C 抑制剂临床研究, 初始疗效达部分缓解, 无进展生存期约 5 个月, 与文献数据基本吻合。靶向治疗进展后的耐药机制是目前临床面临的共同挑战。Dilly 等[7]的研究显示, KRAS 抑制剂获得性耐药涉及 KRAS 基因扩增、PIK3CA 突变、MYC 扩增、EGFR 扩增及上皮-间质转化等旁路激活途径。本例患者在靶向治疗进展后序贯替吉奥联合伊立替康脂质体化疗, CA19-9 仍维持较高水平, 提示耐药可能涉及多通路活化, 后续治疗难度显著增加。

本病例的治疗历程折射出多重罕见分子特征胰腺癌全程管理的若干关键问题。其一, 治疗时序的优化。患者先后接受化疗联合免疫、免疫维持、KRAS G12C 抑制剂等多线治疗, 总生存期已达 18 个月。从本例经验看, 一线化疗联合免疫取得了良好的疾病控制(PFS 约 8 个月), 靶向治疗在后续线数中贡献了 5 个月的 PFS, 提示先充分发挥 MSI-H 的免疫治疗优势、后续以靶向治疗作为补充的策略可能更为合理。Pishvaian 等[13]的 Know Your Tumor 注册研究显示, 接受分子匹配治疗的胰腺癌患者中位总生存期显著优于未匹配者(2.58 年 vs 1.51 年), 强调了精准医学指导下个体化治疗的重要价值。其二, 联合治疗的必要性。本例在化疗联合免疫阶段疗效最佳, 而免疫单药维持及靶向单药均较快进展, 提示对于兼具两种罕见分子特征的患者, 联合治疗可能优于序贯单药。Drizyte-Miller 等[14]指出, KRAS G12C 抑制剂的继发耐药涉及多重机制, 联合治疗是克服耐药、提升疗效的关键策略。Linehan 等[15]亦强调, KRAS 突变胰腺癌的肿瘤微环境具有高度免疫抑制性, 靶向治疗与免疫治疗的联合具有协同潜力。Aguirre 等[16]进一步提出, 开展 KRAS G12C 抑制剂联合免疫治疗的临床研究具有重要前景。其三, 动态监测的价值。本

例中 CA19-9 变化与影像学评估存在时间差, PET-CT 代谢进展早于解剖学进展。对于 MSI-H 肿瘤, 免疫治疗可能出现假性进展或延迟应答, 多模态评估有助于准确判断疗效。

本研究亦存在局限性。患者在多线治疗进展后, 因临床可及性等原因未能对进展病灶进行再次活检以探究耐药分子机制, 限制了对继发耐药通路的深入理解。未来的临床实践中, 对耐药后组织或液体活检的分子再分析, 对于揭示 KRAS G12C 与 MSI-H 双重背景下的独特耐药图谱、指导后续个体化治疗具有重要价值。

综上所述, 本文报道了一例极为罕见的 KRAS G12C 突变合并 MSI-H 及 HRD 阳性转移性胰腺癌患者。通过多线治疗的合理布局, 即化疗联合免疫治疗充分发挥 MSI-H 的免疫原性优势、序贯 KRAS G12C 抑制剂靶向治疗作为进展后挽救, 截至末次随访患者总生存期已达 18 个月, 体现了精准医学指导下个体化治疗的价值。该病例丰富了这一特殊分子亚型胰腺癌的临床证据谱系, 也为未来前瞻性研究的设计提供了有益参考。

声明

该病例报道已获得患者的知情同意。

参考文献

- [1] 冯治儒, 朱晓斐, 张火俊. 转移性胰腺癌的治疗进展[J]. 中国医药导报, 2024, 21(25): 61-66.
- [2] 赵挺祺, 董林, 应建明, 李卫华. KRAS G12C 突变在消化系统恶性肿瘤中的分子特点[J]. 肝癌电子杂志, 2024, 11(1): 4-8.
- [3] Strickler, J.H., Satake, H., George, T.J., Yaeger, R., Hollebecque, A., Garrido-Laguna, I., *et al.* (2023) Sotorasib in KRAS P.g12c-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*, **388**, 33-43. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2208470>
- [4] Yamamoto, N., Yan, D., Ganju, V., Hou, X., Pan, H., Shan, J., *et al.* (2026) Efficacy and Safety of Garsorasib in Patients with KRAS G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. *British Journal of Cancer*, **134**, 457-462. <https://doi.org/10.1038/s41416-025-03286-w>
- [5] Luchini, C. and Scarpa, A. (2023) Microsatellite Instability in Pancreatic and Ampullary Carcinomas: Histology, Molecular Pathology, and Clinical Implications. *Human Pathology*, **132**, 176-182. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2022.06.009>
- [6] Coston, T., Desai, A., Babiker, H., Sonbol, M.B., Chakrabarti, S., Mahipal, A., *et al.* (2023) Efficacy of Immune Checkpoint Inhibition and Cytotoxic Chemotherapy in Mismatch Repair-Deficient and Microsatellite Instability-High Pancreatic Cancer: Mayo Clinic Experience. *JCO Precision Oncology*, **7**, e2200706. <https://doi.org/10.1200/po.22.00706>
- [7] Dilly, J., Hoffman, M.T., Abbassi, L., Li, Z., Paradiso, F., Parent, B.D., *et al.* (2024) Mechanisms of Resistance to Oncogenic KRAS Inhibition in Pancreatic Cancer. *Cancer Discovery*, **14**, 2135-2161. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-24-0177>
- [8] Kaplan, Z., Prezioso, E., Jain, A., Lavu, H., Yeo, C.J., Bowne, W.B., *et al.* (2025) Clinical Implications of Mismatch Repair Deficiency in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Medicine*, **14**, e70960. <https://doi.org/10.1002/cam4.70960>
- [9] Von Hoff, D.D., Ervin, T., Arena, F.P., Chiorean, E.G., Infante, J., Moore, M., *et al.* (2013) Increased Survival in Pancreatic Cancer with Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine. *New England Journal of Medicine*, **369**, 1691-1703. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1304369>
- [10] Martinez-Bosch, N., Vinaixa, J. and Navarro, P. (2018) Immune Evasion in Pancreatic Cancer: From Mechanisms to Therapy. *Cancers*, **10**, Article 6. <https://doi.org/10.3390/cancers10010006>
- [11] Bekaii-Saab, T.S., Yaeger, R., Spira, A.I., Pelster, M.S., Sabari, J.K., Hafez, N., *et al.* (2023) Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring A KRAS^{G12C} Mutation. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 4097-4106. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00434>
- [12] El Zaitouni, S., Laraqui, A., Boustany, Y., Benmokhtar, S., El Annaz, H., Abi, R., *et al.* (2025) Potency and Safety of KRAS^{G12C} Inhibitors in Solid Tumors: A Systematic Review. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, **19**. <https://doi.org/10.1177/11795549251331759>
- [13] Pishvaian, M.J., Blais, E.M., Brody, J.R., Lyons, E., DeArbeloa, P., Hendifar, A., *et al.* (2020) Overall Survival in

- Patients with Pancreatic Cancer Receiving Matched Therapies Following Molecular Profiling: A Retrospective Analysis of the Know Your Tumor Registry Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 508-518.
[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30074-7)
- [14] Drizyte-Miller, K., Talabi, T., Somasundaram, A., Cox, A.D. and Der, C.J. (2025) KRAS: The Achilles' Heel of Pancreas Cancer Biology. *Journal of Clinical Investigation*, **135**, e191939. <https://doi.org/10.1172/jci191939>
- [15] Linehan, A., O'Reilly, M., McDermott, R. and O'Kane, G.M. (2024) Targeting KRAS Mutations in Pancreatic Cancer: Opportunities for Future Strategies. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article 1369136.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1369136>
- [16] Aguirre, A.J., Stanger, B.Z. and Maitra, A. (2024) Hope on the Horizon: A Revolution in KRAS Inhibition Is Creating a New Treatment Paradigm for Patients with Pancreatic Cancer. *Cancer Research*, **84**, 2950-2953.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-24-1926>