

KRAS突变肿瘤的药物治疗研究进展

金石林^{1*}, 王露妍^{1*}, 梁蕾蕾^{2#}

¹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

²昆明医科大学基础医学院, 云南 昆明

收稿日期: 2026年6月20日; 录用日期: 2026年7月11日; 发布日期: 2026年7月23日

摘要

KRAS突变是肺癌、结直肠癌、胰腺癌等多种实体肿瘤的关键驱动事件, 不同突变亚型在生物学行为和治疗反应上呈现高度异质性。针对KRAS突变肿瘤的药物治疗主要包括靶向治疗、免疫治疗等。KRAS^{G12C}抑制剂的问世标志着靶向治疗取得突破性进展, 非G12C亚型、泛KRAS及相关信号通路的干预药物也在持续研发中, 免疫治疗同样展现出临床应用潜力。然而, 单一疗法的疗效受多种因素限制, 整合多靶点、多通路抑制并联合免疫治疗的策略正成为重要的发展方向。文章围绕KRAS突变的肺癌、结直肠癌和胰腺癌, 对药物靶向治疗、免疫治疗及联合治疗的研究进展进行综述, 并总结应用进展、面临挑战及新兴疗法, 以期为促进KRAS突变肿瘤药物治疗发展提供参考。

关键词

KRAS突变, 肿瘤药物治疗, 靶向治疗, 免疫治疗, 联合治疗

Research Progress in Drug Therapy for KRAS-Mutant Tumors

Shilin Jin^{1*}, Luyan Wang^{1*}, Leilei Liang^{2#}

¹Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Medicines & School of Pharmaceutical Sciences, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

²School of Basic Medical Sciences, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: June 20, 2026; accepted: July 11, 2026; published: July 23, 2026

Abstract

KRAS mutation serves as a critical oncogenic driver event in multiple solid tumors, including lung

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 金石林, 王露妍, 梁蕾蕾. KRAS 突变肿瘤的药物治疗研究进展[J]. 世界肿瘤研究, 2026, 16(3): 218-231.
DOI: 10.12677/wjcr.2026.163023

cancer, colorectal cancer, and pancreatic cancer. Different KRAS mutation subtypes exhibit high heterogeneity in biological behavior and therapeutic response. Pharmacological interventions for KRAS-mutant tumors primarily comprise targeted therapy and immunotherapy. The development of KRAS^{G12C} inhibitors has marked a breakthrough in targeted therapy, while therapeutic strategies targeting non-G12C subtypes, pan-KRAS, and related signaling pathways are advancing. Immunotherapy has also demonstrated clinical potential. Nevertheless, the efficacy of monotherapy is constrained by multiple factors. The combination therapy integrating multi-target, multi-pathway inhibition with immunotherapy has emerged as a direction. This article reviews the advances, challenges, and emerging therapies in targeted therapy, immunotherapy, and combination therapy for KRAS-mutant tumors, aiming to facilitate the development of pharmacological treatments.

Keywords

KRAS Mutation, Tumor Pharmacotherapy, Targeted Therapy, Immunotherapy, Combination 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 蛋白是 RAS 家族的重要成员, 基因定位于人类 12 号染色体。KRAS 在 GTP 结合的活化状态与 GDP 结合的死失状态之间循环, 成为分子“开关”。活化的 KRAS 通过 MAPK/ERK (Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular Signal-Regulated Kinase) 信号通路和 PI3K/AKT (Phosphoinositide 3-Kinase/Protein Kinase B) 信号通路, 调控细胞对外界的应答, 在增殖、分化、凋亡等众多细胞生理过程中发挥着至关重要的作用[1] [2]。

肿瘤进程中的 KRAS 基因突变极为常见, 据估计全球约 15% 肿瘤患者携带 KRAS 突变[3], 且广泛存在于胰腺癌(约 90%)、结直肠癌(约 50%)和肺腺癌(约 30%)等多种实体瘤中[4]。这是因为 KRAS 位于多条致癌信号轴的枢纽位置, 其突变引起的功能转换会导致信号传导失控, 细胞获得自主增殖能力, 凋亡受阻, 驱动肿瘤的形成和恶化。KRAS 突变肿瘤具有高发病率、高死亡率和高耐药性的特征, 成为全球癌症研究领域的重点和难点, 给人类健康带来了巨大威胁。

KRAS 基因突变主要集中于 12、13 和 61 位密码子[4]。其中 G12 位点突变最为常见(如 G12D、G12V、G12C), 可显著削弱 KRAS 的 GTP 酶活性, 使其持续处于 GTP 结合的活化状态, 从而导致下游通路不断被激活[5]。G13 突变(如 G13D)同样降低 KRAS 的 GTP 水解能力, 但在与下游效应蛋白结合特性上存在差异, 提示其信号依赖模式可能不同。Q61 突变则通过破坏催化相关结构, 抑制 GTP 水解并增强活化能力[6] [7]。总体而言, 不同的 KRAS 位点突变不仅改变蛋白 GTP 酶活性, 还影响其与效应分子的相互作用谱, 构成后续不同突变亚型及不同癌种治疗响应差异的重要分子基础(图 1)。

2. 肺部 KRAS 突变肿瘤的药物治

2.1. 靶向药物治疗

KRAS 突变是非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)的重要驱动事件之一。部分肿瘤对 KRAS 信号通路呈高度依赖, 而对上游受体酪氨酸激酶(Receptor Tyrosine Kinases, RTKs)反馈依赖相对较

弱, 此特征使 NSCLC 成为 KRAS 直接靶向治疗率先取得临床突破的主要瘤种。

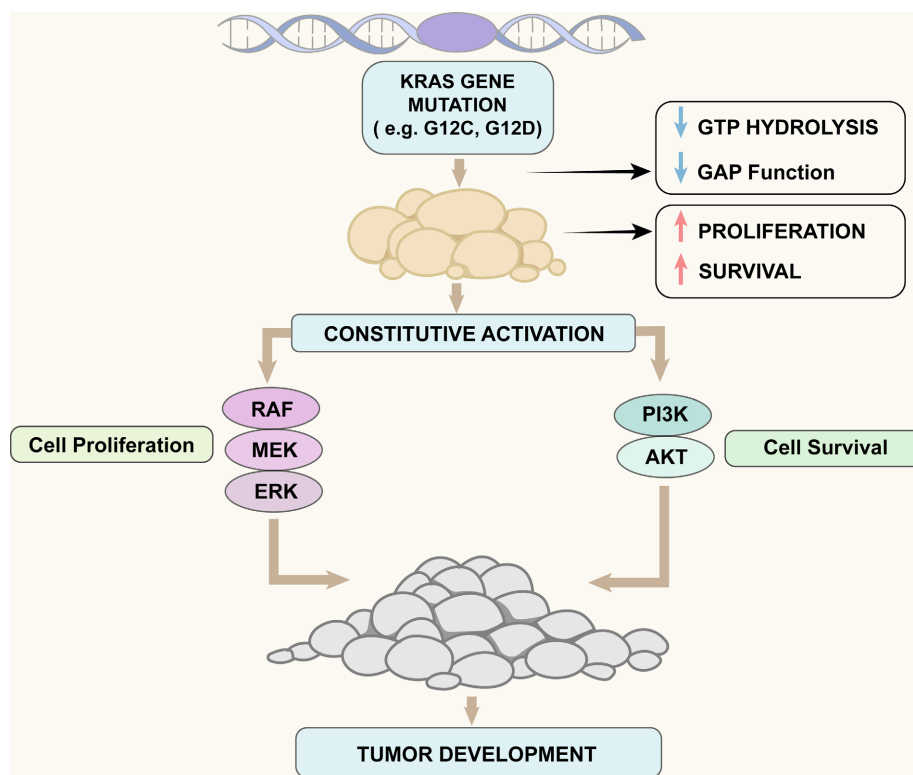


Figure 1. Molecular effects of KRAS mutations

图 1. KRAS 突变的分子效应

2.1.1. 单一靶向药物治疗

KRAS 长期被认为“不可成药”, 主要由于其对 GTP/GDP 具有极高亲和力且缺乏可结合口袋。KRAS^{G12C} 抑制剂的开发改变了这一局面。此类药物通过与突变位点半胱氨酸残基形成共价结合, 选择性作用于 KRAS-GDP 非活化构象, 从而将蛋白稳定于失活状态并持续抑制 MAPK 信号通路, 诱导肿瘤细胞凋亡和细胞周期停滞。该策略实现了由传统竞争性抑制向构象调控的转变。

索托拉西布(Sotorasib)作为首个获批的 KRAS^{G12C} 抑制剂, 在临床层面验证了 KRAS 直接靶向的可行性(图 2)。CodeBreak 研究结果显示, 经治 KRAS^{G12C} 突变 NSCLC 患者的客观缓解率约为 40%, 中位无进展生存期超过 6 个月[8]。基于该结果, Sotorasib 已用于既往接受过系统治疗的晚期 NSCLC 成年患者[9]。尽管部分患者可获得较持久的疾病控制, 但多数病例仍在数月内进展, 提示肿瘤可通过旁路通路恢复 MAPK 或 PI3K 信号, 从而限制单药疗效[10]。阿达格拉西布(Adagrasib)在药代动力学方面进行了优化, 具有更长半衰期及稳定的血药浓度, 有助于维持 KRAS 抑制(图 2)。KRYSTAL-1 研究显示, 该药客观缓解率约为 43%, 疾病控制率接近 80%, 中位无进展生存期为 6.5 个月[11]。其临床应用表明, KRAS 靶向治疗由“靶点命中”向“抑制持续性优化”转变。

KRAS^{G12C} 突变 NSCLC 患者发生脑转移的比例高达 40%, 已获批的 KRAS^{G12C} 抑制剂对此疗效有限, 多数患者在 5~6 个月内产生耐药[12]-[14]。新型 KRAS^{G12C} 抑制剂在结构设计与药代特性方面进一步优化, 具备了血脑屏障穿透能力。奥洛莫拉西(Olomorasib)显示良好的抗肿瘤活性, 在既往治疗人群中缓解率可达到 41%, 中位无进展生存期为 8.1 个月, 同时可以穿透中枢神经系统展现颅内活性(图 2)[15]。氟泽雷塞(Fulzerasib)

是我国自主研发并且首个批准进入临床试验的 KRAS^{G12C} 抑制剂(图 2)。Fulzerasib 在 Sotorasib 基础上进行骨架改造, 显著提高酸性环境中的稳定性和活性, 对肝脏细胞色素酶的代谢依赖减少, 降低了潜在药物相互作用并改善安全性[16][17]。该药对 NSCLC 的临床 II 期试验效果显著, 客观缓解率 49.1%, 疾病控制率达 90.5%, 中位无进展生存期 9.7 个月, 长于 Sotorasib、Adagrasib, 展示出生存获益趋势[18]。另一个具有突出表现的国产 KRAS^{G12C} 抑制剂是格舒瑞昔(Garsorasib), 其分子结构稳定、选择性结合亲和力高、药代动力学优秀和脑穿透潜力强(图 2)[19]。Garsorasib 比已获批的 NSCLC 治疗药物效果更优, 每日两次口服 600 mg, 可获得客观缓解率为 50%, 疾病控制率为 89% 以及 7.6 个月的中位无进展生存期, 并且不良反应率和毒性风险极低[20]。该药正在开展针对 KRAS^{G12C} 突变局部晚期或转移性 NSCLC 患者的临床 III 期试验。

然而, NSCLC 的 KRAS 突变是多样化的, G12D、G12V、G13D 等常见突变亚型由于缺乏共价结合所需的半胱氨酸位点, 均面临无靶向药物的窘境。因此, 开发非共价、高亲和力的小分子抑制剂迫在眉睫。研究人员利用 Adagrasib 骨架基础上的结构优化, 发现了一种选择性 KRAS^{G12D} 抑制剂 MRTX1133(图 2)[21]。MRTX1133 通过盐桥、离子作用、氢键提升与 KRAS^{G12D} 特异性结合口袋的选择性和亲和力, 为非共价抑制剂的结构设计提供了新思路[22]。尽管此药在 NSCLC 细胞模型中的单药抗肿瘤活性有限, 但与丝裂原活化蛋白激酶激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase, MEK)抑制剂曲美替尼(Trametinib)联合可显著增强肿瘤生长抑制效果, 提示联合靶向策略具有潜在应用价值。

除突变特异性抑制外, 泛 RAS 靶向策略亦受到关注。Daraxonrasib 是一种靶向活化状态 RAS 的小分子, 通过占据由细胞内亲环蛋白 A (Cyclophilin A, CypA) 和活化 RAS 组成的复合口袋, 形成三元复合物, 阻断效应蛋白的结合, 进而抑制下游 RAS 信号传导(图 2)[23][24]。Daraxonrasib 能够同时作用于 KRAS^{G12D}、KRAS^{G12V}、KRAS^{G12R} 等突变蛋白, 在多种 KRAS 突变肿瘤模型中均可诱导肿瘤消退, 并具备血脑屏障穿透能力, 对中枢神经系统转移患者有潜在应用前景。

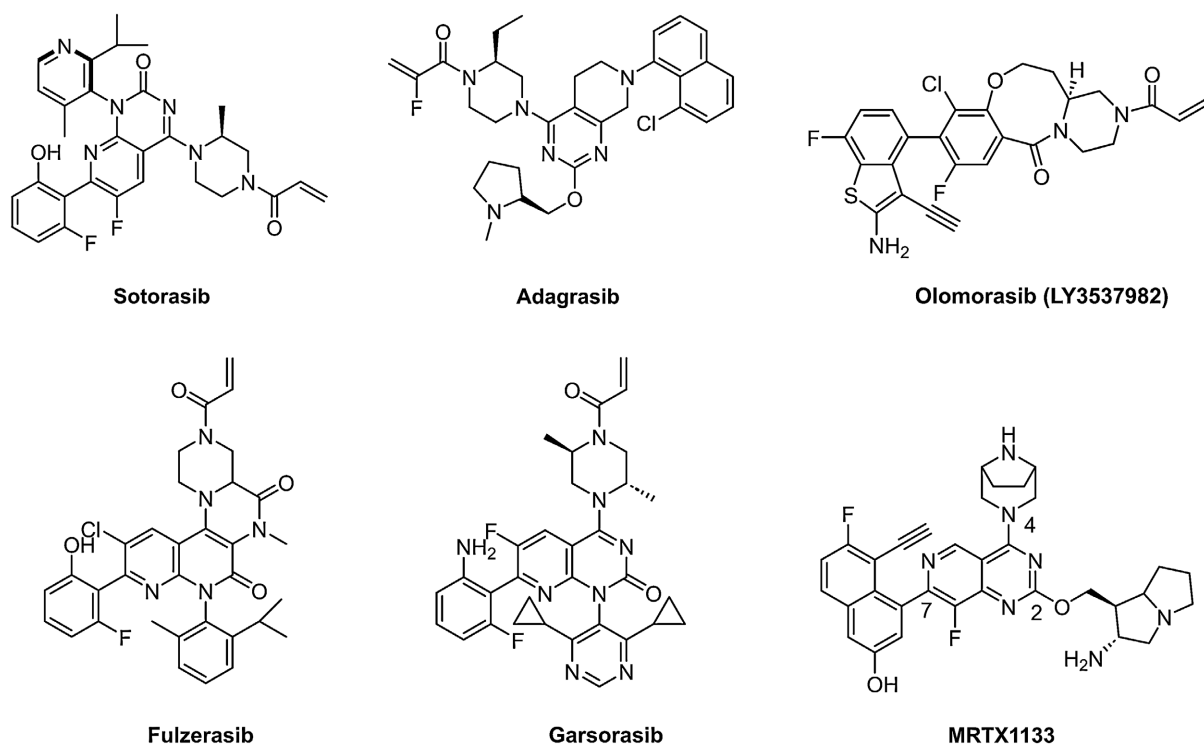


Figure 2. Chemical structures of selected KRAS-targeting inhibitors

图 2. 部分 KRAS 靶向抑制剂的化学结构

2.1.2. 联合靶向药物治疗

KRAS 抑制后的肿瘤细胞可通过上游 RTKs 再激活、下游 MAPK 通路反馈增强以及 PI3K/AKT 等平行通路代偿性激活恢复增殖信号, 导致单一 KRAS 靶向治疗长期获益有限, 多数 NSCLC 患者发生疾病进展。因此, 治疗策略逐步由“单靶点抑制”向“多节点协同阻断信号网络”转变, 通过联合干预实现更持久的通路抑制。

针对适应性反馈激活和信号通路补偿的联合策略显示出一定疗效。MEK 抑制剂 Trametinib 联合 RTK 抑制剂安罗替尼(Anlotinib)分别阻止 MAPK 通路输出及上游信号再激活, 协同阻断反馈环路[25]。该方案在 KRAS 突变晚期 NSCLC, 尤其是非 G12C 突变人群中, 具有较好抗肿瘤活性。KRAS 抑制剂 Fulzerasib 与上游表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)抑制剂西妥昔单抗(Cetuximab)组合, 同步压制 KRAS 驱动信号和关键反馈因子 EGFR, 实现深层次的通路阻断, 在晚期 NSCLC 中获得 80% 的客观缓解率及 12.5 个月的无进展生存期[26]。

另一类策略通过干预 KRAS 上游调控机制, 从信号源头抑制通路激活。法尼基转移酶抑制剂 FGFI-2734 与 Sotorasib 联合应用, 阻断 RAS 蛋白膜定位, 削弱其参与信号复合体形成的能力, 限制下游信号再激活[27]。该方案的临床前研究展现显著抗肿瘤活性, 提示在直接作用于 KRAS 的同时干预其膜依赖过程, 有助于延缓或克服耐药。

2.2. 免疫药物治疗

KRAS 突变不仅是驱动肿瘤发生发展的关键分子事件, 同时也是肿瘤免疫微环境的重要调控因素。通过调节细胞因子分泌、免疫细胞募集及代谢重编程, 突变促使肿瘤形成炎症型“热”或免疫排斥型“冷”微环境, 从而影响免疫治疗敏感性。

免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)已成为晚期 NSCLC 的重要治疗手段。一线应用 PD-1/PD-L1 抑制剂, 如帕博利珠单抗(Pembrolizumab)、纳武利尤单抗(Nivolumab)、阿替利珠单抗(Atezolizumab)等, 较传统化疗可显著改善无进展生存期[28]。然而, 在 KRAS 突变 NSCLC 人群中 ICIs 疗效呈现明显异质性, 关键决定因素包括突变亚型及共突变背景[29]。

不同 KRAS 突变亚型通过调控相关机制, 塑造差异化的肿瘤免疫表型。研究显示, KRAS^{G12C} 突变患者接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后无进展生存期较 KRAS^{G12D} 突变患者明显延长[30], 提示前者更可能形成炎症型肿瘤微环境, 对免疫治疗更为敏感, 而 KRAS^{G12D} 突变缺乏类似获益[31]。此外, 共突变状态对免疫疗效具有重要影响。KRAS 与丝氨酸/苏氨酸激酶 11 (Serine/Threonine Kinase 11, STK11)或 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-Like ECH-Associated Protein 1, KEAP1)共突变常导致免疫“冷”微环境, T 细胞浸润减少、PD-L1 表达降低及肿瘤代谢抑制增强, 从而削弱对 ICIs 的应答[32]。

突变状态与免疫疗效的密切关系, 使 KRAS 靶向治疗与免疫治疗联合也成为研究热点。例如, KRAS^{G12C} 突变伴随炎症型肿瘤微环境, 对 ICIs 较为敏感, 所以 Olomorasib 联合 PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 的方案获得了突破性效果, 在 PD-L1 高表达的晚期 NSCLC 一线治疗中作为重点研究[15]。

2.3. 挑战与机制洞见

尽管 KRAS 靶向抑制剂显示出重要临床价值, 但肿瘤细胞的适应性重编程、旁路信号激活甚至 KRAS 继发突变现象, 导致靶向治疗疗效受限、耐药问题突出。此外, 不同的 KRAS 突变亚型及共突变背景塑造了迥异的肿瘤微环境, 影响着免疫反应敏感度。这些都是 KRAS 突变 NSCLC 治疗的主要挑战。未来需从 KRAS 单靶点抑制转向多通路协同, 结合共突变谱、免疫微环境特征制定个体化精准治疗策略, 同时考虑联合治疗的毒性与时序问题, 增强 NSCLC 患者的临床获益。

3. 结直肠 KRAS 突变肿瘤的药物治疗

3.1. 靶向药物治疗

KRAS 突变在结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)中发生率较高, 约 40%患者携带该突变, 且转移性结直肠癌(Metastatic Colorectal Cancer, mCRC)中比例接近 50% [33] [34]。

3.1.1. 单一靶向药物治疗

由于不同肿瘤类型的 KRAS 信号网络及其调控机制存在显著差异, 与 NSCLC 相比, KRAS^{G12C} 抑制剂在 CRC 中单药疗效较低。CodeBreaK100 研究表明, Sotorasib 用于既往治疗失败的 KRAS^{G12C} 突变 mCRC 患者时, 疾病控制率达 82.3%, 但客观缓解率仅为 9.7%, 中位无进展生存期为 4.0 个月[35]。

3.1.2. 联合靶向药物治疗

CRC 的“高控制率、低缓解率”现象主要源于抑制 KRAS 后上游 EGFR 信号的反馈性激活, 重新驱动 MAPK 通路促进肿瘤细胞增殖, 使 KRAS 抑制剂难以获得类似 NSCLC 的治疗效果[36]。因此, KRAS 抑制剂联合 EGFR 抗体的双重阻断策略成为 KRAS^{G12C} 突变 CRC 的核心治疗模式, 并为进一步优化联合治疗提供了重要理论基础。

CodeBreaK300 III期研究证实, 在化疗耐药的 KRAS^{G12C} 突变 mCRC 患者中, Sotorasib 联合帕尼单抗(Panitumumab)显著提高客观缓解率并延长无进展生存期, 改善临床结局[37]。KRYSTAL-1 研究也观察到类似趋势: Adagrasib 单药治疗的客观缓解率为 19%, 疾病控制率为 86%, 与 Cetuximab 联合后, 客观缓解率提升至 46%, 疾病控制率接近 100% [38]。Garsorasib 的II期临床研究显示, 单药治疗 CRC 的客观缓解率为 19.2%, 联合 Cetuximab 后提升至 45.2%, 中位无进展生存期由 5.5 个月延长至 7.5 个月, 且未观察到新的安全性信号[39]。MK-1084 作为一种口服生物利用度高、低剂量有效、代谢稳定的新型 KRAS^{G12C} 抑制剂, 每日一次 30 mg/kg 剂量下展现出强效、持久的肿瘤消退, 与 Cetuximab 组合进一步提高缓解率, 再联合 mFOLFOX6 化疗方案后仍具有可管理的安全性[40] [41]。

3.2. 免疫药物治疗

微卫星稳定(Microsatellite Stable, MSS)和微卫星高度不稳定(Microsatellite Instability-High, MSI-H)是 CRC 的两种关键肿瘤分子分型。MSS 型 CRC 对免疫药物的反应较差, PD-1/PD-L1 抑制剂疗效欠佳, 与多靶点激酶抑制剂瑞戈非尼(Regorafenib)或 MEK 抑制剂考比替尼(Cobimetinib)联合, 也未显示出富有临床意义的效果[42] [43]。MSI-H 型 CRC 由于突变负荷较高、肿瘤新抗原丰富, 对 ICIs 更为敏感[44]。Pembrolizumab 作为一线用药可延长该型患者的无进展生存期, 客观缓解率达到 40% [45] [46]。Nivolumab 单药治疗的客观缓解率约 31%, 联合抗 CTLA-4 抗体伊匹单抗(Lipilimumab)后升至 50%~60% [47]。

但值得注意的是, 激活的 KRAS 会上调免疫抑制因子表达, 降低细胞毒性 T 细胞的浸润与效应功能, 促使肿瘤向免疫“冷”表型发展, 压制 ICIs 的抗肿瘤活性并促使耐药[48]。因此, 即使在 MSI-H 型 CRC 人群中, KRAS 突变仍可能削弱免疫治疗获益。KEYNOTE-177 亚组分析, 携带 KRAS 突变的 MSI-H 型 CRC 患者接受 Pembrolizumab 用药, 相较于化疗的无进展生存期没有明显增长, 提示 KRAS 相关信号通路部分抵消了高突变负荷带来的免疫治疗优势[49]。因此, CRC 免疫治疗的精准化方向不仅要考虑微卫星稳定性状态, 还需结合 KRAS 基因突变谱构建多维度分子模型, 以更准确地预测、改善疗效。

3.3. 挑战与机制洞见

RTKs 通路的反馈激活是影响 KRAS 抑制剂对 CRC 疗效的主要挑战。其中, EGFR 为主导反馈信号, 驱使 MAPK 通路再活化, 肝细胞生长因子受体(Hepatocyte Growth Factor Receptor, HGFR)和成纤维细胞

生长因子受体(Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR)仅作为替代信号, 在 EGFR 阻断时形成继发机制。另外, PI3K 催化亚基 p110 α 和腺瘤性结肠息肉病蛋白(Adenomatous Polyposis Coli Protein, APC)共突变导致的 PI3K/AKT、Wnt 通路启动, 是肿瘤细胞利用代偿对 KRAS 抑制剂产生“逃逸”的原因。KRAS 突变重塑的抑制环境, 也令免疫治疗整体反应不佳。面对 KRAS 突变 CRC 治疗中的各种难题, 在进一步发展 KRAS 靶向药物的基础上, 未来应针对 EGFR 反馈, 结合共突变谱, 优化 MAPK/PI3K/Wnt 通路 + 免疫调控的多象限控制方案, 寻求更为有效、低毒的多联药物治疗策略。

4. 胰腺 KRAS 突变肿瘤的治疗

4.1. 靶向药物治疗

胰腺导管腺癌(Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, PDAC)是 KRAS 依赖性最强的实体肿瘤之一, 超过 90% 患者存在 KRAS 突变, 其中以 G12D、G12V 及 G12R 亚型最为常见, 属于典型的 KRAS 驱动型肿瘤[50]。

4.1.1. 单一靶向药物治疗

KRAS^{G12C} 突变在 PDAC 中发生率不足 2%, 限制了 G12C 抑制剂的临床应用价值。既往研究显示, Sotorasib 用于经治 PDAC 患者时, 仅获得 21% 的客观缓解率和 4.0 个月的中位无进展生存期; Adagrasib 在 KRYSTAL-1 研究中的中位无进展生存期也仅为 6.6 个月[51]。

鉴于 KRAS^{G12D} 为 PDAC 最主要的突变亚型, 靶向该位点的药物逐渐成为研发热点。多种小分子正在进行针对 PDAC 的前期研究或临床试验: MRTX1133 对 KRAS^{G12D} 突变体有强效抑制活性(IC₅₀ = 5 nM), 并在 PDAC 来源异种移植模型中诱导显著的肿瘤回缩[52]; RMC-9805 的 PDAC 患者客观缓解率约 30%, 疾病控制率为 80%, 并伴随 KRAS^{G12D} ctDNA 水平下降[53]; GFH375 的客观缓解率为 27.3%, 疾病控制率达 86.4% [54]; TSN1611 的客观缓解率为 36.4%, 疾病控制率为 72.7% [55]; KRB-456 也在 PDAC 患者异种移植模型中表现出良好的抗肿瘤活性[56]。

除突变特异性抑制剂外, PDAC 的泛 RAS 靶向方案也得到探索。ADT-1004 在临床前研究中可同时抑制多种 KRAS 突变亚型, 显著阻断 ERK 信号通路并表现出良好的抗肿瘤活性及耐受性[57]; 基于纳米递送系统的化合物 3E 亦显示出增强的抗肿瘤效果[58]。

4.1.2. 联合靶向药物治疗

与 NSCLC 及 CRC 类似, PDAC 存在复杂的信号补偿与适应性重编程机制, 单一靶向药物难以实现持久的疾病控制, 联合治疗策略成为关键。例如, 同时靶向 MEK、EGFR 及 Bcl-xL 的多靶点联合方案, 在 KRAS^{G12D} 突变 PDAC 模型中展现出显著抗肿瘤活性[59]; 泛 RAS 抑制剂 Daraxonrasib 与其他靶向药物或化疗联合呈现协同作用[60]; 抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP2 (Src Homology 2 Domain Containing Protein Tyrosine Phosphatase-2)或 PI3K 等通路, 增强 KRAS^{G12D} 抑制剂的抗肿瘤效应[61]。

4.2. 免疫药物治疗

PDAC 属于典型的免疫排斥型“冷”肿瘤, KRAS 持续激活促进成纤维基质沉积和免疫抑制因子分泌, 传统的 ICIs 药物难以实现持久控制[62] [63]。基于 KRAS 突变特异性抗原的疫苗策略, 为 PDAC 免疫治疗提供了新的干预路径。抗原疫苗通过递呈 KRAS 突变肽段, 诱导特异性 T 细胞应答, 增强抗肿瘤免疫反应。个体化 mRNA 疫苗 BNT122 联合 Atezolizumab 与 mFOLFIRINOX 化疗方案用于可切除 PDAC 术后辅助治疗, 克隆持续时间长达数年, 约 50% 患者诱导出高强度的新抗原特异性 CD8⁺ T 细胞反应, 中位无复发生存期 13.4 个月, 长期随访显示 T 细胞应答持续存在并伴随肿瘤克隆清除[64]。KRAS 突变特异性疫苗 ELI-002 针对微小残留病灶阳性人群显示良好免疫原性, 数据显示该疫苗诱导了 84%~99% 的患

者发生强 KRAS 突变特异性 T 细胞反应, 伴随抗原扩散现象, 中位无复发生存期为 15.3 个月, 中位总生存期为 28.9 个月[65]。

4.3. 挑战与机制洞见

KRAS 突变 PDAC 治疗面临多重挑战: 传统的 KRAS^{G12C} 抑制剂作用极其有限, 需加快 G12D 抑制剂的研发步伐; 深度免疫“冷”的肿瘤微环境, 免疫治疗反应性差, 可利用特异性疫苗、酪氨酸激酶非受体 2 (Tyrosine Kinase Non-Receptor 2, TNK2) 抑制剂等逆转; 突变引起纤维化间质形成致密屏障, 使用吡非尼酮(Pirfenidone)等抗纤维化药减少细胞基质的过度沉积, 打通药物、免疫细胞进入肿瘤核心区的通道, 为靶向或免疫方案创造条件。总的来说, 多管齐下的组合用药依旧是提升 PDAC 整体治疗效果的必然方向。

综上所述, KRAS 突变肿瘤的临床研究处于加速扩张时期, 覆盖 NSCLC、CRC 与 PDAC 等实体瘤, 其间的生物学特征、治疗策略及发展速度有一定差异(表 1)。

Table 1. Comparison of biological characteristics and treatment strategies across different types of KRAS-mutant tumors
表 1. 不同类型 KRAS 突变肿瘤的生物学特征与治疗策略对比

比较维度	非小细胞肺癌(NSCLC)	结直肠癌(CRC)	胰腺导管腺癌(PDAC)
KRAS 突变发生率	~25%~30%	~40%~50%	>90%
优势突变亚型	G12C	G12D/G13D	G12D
KRAS ^{G12C} 抑制剂疗效特征	单药疗效明确, 标准治疗之一	单药疗效有限, 需联合 EGFR 抑制	适用人群极少, 临床价值有限
代表性靶向策略	Sotorasib、Adagrasib 单药或联合	KRAS ^{G12C} 抑制剂 + EGFR 单抗	KRAS ^{G12D} 抑制剂
免疫治疗总体反应	部分患者获益, 与突变亚型相关	仅 MSI-H 亚群敏感	反应极低
免疫疗效关键调控因素	共突变谱	微卫星状态	致密基质与免疫排斥微环境
主要耐药驱动机制	MAPK 再激活	EGFR 反馈激活	基质屏障与代谢重编程
联合治疗核心思路	KRAS 抑制 + MEK 抑制/免疫 治疗	KRAS + EGFR 双重阻断	KRAS 抑制 + 微环境/基质调 控
整体治疗发展阶段	精准靶向治疗进入临床实践	依赖联合策略实现突破	未满足需求, 处于探索阶段

5. KRAS 突变肿瘤药物治疗面临的挑战与应对

5.1. 药物研发

KRAS 突变肿瘤靶向药物的研发, 以 KRAS^{G12C} 抑制剂为起始, 为后续药物设计提供重要的结构与机制基础。随着开发范围向高发生率突变亚型拓展, MRTX1133、RMC-9805、TSN1611 等 KRAS^{G12D} 抑制剂已进入临床前或早期临床研究阶段。为克服单突变靶向局限性, 以 Daraxonrasib、ADT-1004 为代表的候选药物尝试抑制多种 KRAS 突变亚型, 理论上扩大获益人群并降低肿瘤克隆选择压力。

当前 KRAS 靶向药物尚未完全解决的关键问题有: 1) KRAS 蛋白结构缺乏稳定的结合口袋, 可成药位点有限, 限制了药物设计空间; 2) 不同突变亚型构象差异明显, 广谱抑制剂的开发难度高; 3) 选择性抑制突变 KRAS 的同时, 需避免干扰野生型 RAS, 药物安全性要求高。

为解决上述问题, 首先从 KRAS 突变蛋白结构入手, 挖掘成药线索。静态结构层面, 借助结构生物学技术, 重点解析 Switch I、II 区域及 GDP/GTP 结合位点, 识别潜在的疏水空腔、氢键供受体及可共价修饰残基。同时基于计算化学驱动的 SiteMap、FTMap 等系统, 对 KRAS 蛋白进行表面全局识别, 对候

选口袋进行可成药性评估, 筛选小分子高亲和力潜在区域。鉴于 KRAS 在功能状态下具有高度动态性, 需整合分子动力学模拟、增强采样技术和 Markov 状态模型等方法, 从构象变化中捕捉隐匿口袋, 并解析不同突变体在柔性、构象分布、口袋可及性上的动态差异, 加深对 KRAS 突变特异性的理解。对于难以识别的隐匿口袋, 还能够通过基于片段的药物发现(Fragment-Based Drug Discovery, FBDD)策略, 利用核磁共振(Nuclear Magnetic Resonance, NMR)、X 射线晶体浸泡(X-Ray Soaking)及表面等离子体共振(Surface Plasmon Resonance, SPR)、等温滴定热法(Isothermal Titration Calorimetry, ITC)等实验手段, 依靠低分子量片段探测、验证弱相互作用位点。FBDD 以静态或稳态实验技术捕获蛋白动态行为, 发现蛋白动态构象空间, 成为攻克 KRAS 等难成药靶点的现代核心技术之一。

另外, 蛋白-蛋白相互作用(Protein-Protein Interaction, PPI)抑制剂是解决“广谱”难题的有效工具。PPI 抑制剂不依赖 KRAS 蛋白上某个特定的突变残基, 而是靶向各类突变体共有的、与效应蛋白结合的界面, 使单 PPI 抑制剂有望对多种 KRAS 突变亚型有效。但是, 这也可能带来对野生型 KRAS 的巨大影响, 导致正常组织毒性, 需通过优化小分子结构或联合用药来管理。

在靶向药物设计方面, 围绕“结合-状态调控-功能抑制”构建完整化学逻辑。小分子通过氢键、疏水作用、 π 相互作用等多种非共价作用, 或与半胱氨酸形成不可逆键合, 高选择性、持久地占据结合口袋、构建疏水核心、引入极性锚点, 将 KRAS 稳定在非活性状态, 阻断上下游信号传导, 从而抑制肿瘤细胞增殖。

5.2. 药物治疗

KRAS 突变肿瘤治疗的复杂性, 与 KRAS 作为整合多条生存与增殖信号的关键平台的作用密切相关。因此, 抑制 KRAS 不是简单的线性通路关闭, 往往引发细胞信号网络剧烈调整。

KRAS 突变肿瘤药物治疗面临严峻问题。一方面, 肿瘤异质性显著, 不同突变亚型细胞在信号依赖、免疫微环境塑造能力等方面存在差异, 同一患者体内不同肿瘤克隆之间也可能呈现不同程度的 KRAS 依赖, 跨突变亚型及肿瘤类型的多层级异质性决定了单一抑制策略难以全面控制肿瘤进展。另一方面, 耐药机制复杂, KRAS 二次突变、上游信号反馈激活、旁路代偿、表型重塑、共突变状态、免疫抑制环境及基质屏障, 都将造成肿瘤细胞对 KRAS 抑制剂的耐受性增强。

综合上述问题, KRAS 突变本身已不足以作为唯一的药物治疗依据, 需结合通路依赖特征、共突变谱及肿瘤微环境进行更精准的分层诊疗。建立以信号通路活性为核心的“功能导向”体系, 整合基因组、转录组及磷酸化蛋白组数据, 定量评估 MAPK、PI3K 等通路的实际输出水平, 通过人源肿瘤异种移植模型验证药物响应, 将治疗决策由肿瘤“是否存在 KRAS 突变”提升至“是否真正依赖 KRAS 信号”。借助 ctDNA 动态监测与单细胞测序技术, 解析治疗中的克隆演替及继发突变, 从被动应对耐药向预测与提前干预转变。将用药思路从经验性发展至基于信号网络拓扑结构的机制驱动模式, 通过 RTKs 抑制剂、SHP2 或鸟嘌呤核苷酸交换因子 SOS1 (Son of Sevenless Homolog 1)抑制剂、PI3K/AKT 通路抑制剂等组合, 实现对 KRAS 相关信号网络的多维控制。最后, 依靠抗血管生成或抗纤维化药物削弱肿瘤细胞内的致密物理屏障, 改善供氧和药物递送, 从而在联合治疗中增强 KRAS 靶向和 ICIs 药物的渗透与杀伤能力, 打破肿瘤微环境协同耐药。

6. 新兴疗法与未来方向

6.1. SOS1、SHP2 调节蛋白的靶向策略

KRAS 活性依赖于 GDP/GTP 循环, 并受 SOS1 及 SHP2 精细调控: 抑制 SOS1 可阻断 GDP 向 GTP 转化, 降低 KRAS 活性构象形成; 抑制 SHP2 则干扰 RTKs-SHP2-SOS1 信号复合体, 间接减少 KRAS 的

上游激活。已有研究表明, SOS1 或 SHP2 抑制剂与 KRAS 抑制剂联合应用有效削弱适应性反馈激活, 延缓耐药发生, 成为当前 KRAS 突变肿瘤中具有前景的联合治疗策略[61] [66]。

6.2. 基于 PROTAC 和分子胶的蛋白降解、失活技术

与传统小分子抑制剂不同, 蛋白降解靶向嵌合体(Proteolysis-Targeting Chimeras, PROTAC)通过招募泛素连接酶 E3 (Ubiquitin Ligase E3), 诱导靶蛋白泛素化降解, 实现“事件驱动型”蛋白清除, 目前已在 KRAS 的 G12C 和 G12D 突变模型中展现明确临床前抗肿瘤活性[67] [68]。分子胶则重编程 E3 或 CypA 的底物特异性, 促进它们形成与靶蛋白的相互作用界面。例如, C53 介导 E3 结合 KRAS, 使 KRAS 贴上“泛素”标签被降解[69]; Elironrasib 利用 CypA-分子胶-KRAS 三元复合物的形式, 将 KRAS 锁定于失活构象, 发挥抗肿瘤效用[70]。

6.3. 针对 KRAS 突变新抗原的细胞疗法

T 细胞受体工程 T 细胞疗法(T Cell Receptor Engineered T Cell Therapy, TCR-T)是通过基因工程改造患者 T 细胞, 使其表达的 TCR 能够特异性识别 KRAS 突变衍生的新抗原, 从而实现对携带 KRAS 突变细胞的免疫应答及精准杀伤。在体内外动物模型研究中, TCR-T 显示出对 KRAS 突变肿瘤的治疗潜力, 与 KRAS 靶向药或 ICIs 联用, 可有效减缓肿瘤生长[71]。

7. 结语

KRAS 抑制剂的成功应用, 从临床层面验证了直接靶向 KRAS 的可行性, 但疗效受突变亚型差异、肿瘤类型特征、信号反馈激活与获得性耐药等多方面限制。另外, KRAS 突变不仅是肿瘤发生发展的关键驱动因素, 还通过重塑肿瘤微环境影响免疫治疗反应, 使单项治疗策略难以实现持久疾病控制。基于此, KRAS 突变肿瘤的药物模式正由单一靶点、单一通路抑制向多层次、系统性干预转变: 一方面, 通过 KRAS 抑制剂联合 RTK、MEK、EGFR 等通路抑制剂, 协同阻断信号网络重构; 另一方面, 整合靶向抑制、免疫治疗及肿瘤微环境调控策略, 削弱肿瘤的适应性与免疫逃逸能力。总体而言, 未来将构建以联合治疗与精准分层为基础的体系, 突破 KRAS 突变肿瘤药物治疗瓶颈, 以期延缓耐药、扩大获益人群, 推动临床管理由短期应答向长期可控转变。

基金项目

云南省科技厅 - 昆明医科大学基础研究联合专项(202601AY070001-056)。

参考文献

- [1] Klomp, J.E., Diehl, J.N., Klomp, J.A., Edwards, A.C., Yang, R., Morales, A.J., *et al.* (2024) Determining the ERK-Regulated Phosphoproteome Driving Kras-Mutant Cancer. *Science*, **384**, eadk0850. <https://doi.org/10.1126/science.adk0850>
- [2] Xu, L., Ding, R., Song, S., Liu, J., Li, J., Ju, X., *et al.* (2024) Single-Cell RNA Sequencing Reveals the Mechanism of PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway Activation in Lung Adenocarcinoma by KRAS Mutation. *The Journal of Gene Medicine*, **26**, e3658. <https://doi.org/10.1002/jgm.3658>
- [3] Stites, E.C. (2024) The Abundance of KRAS and RAS Gene Mutations in Cancer. In: Stephen, A.G. and Esposito, D., Eds., *KRAS*, Springer, 13-22. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3822-4_2
- [4] 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>
- [5] Smith, B., Sharma, A.K., Ma, R., Rigby, M., Kumari, V., Esposito, D., *et al.* (2023) Abstract A033: KRAS Codon 12 Oncogenic Mutations Modulate Protein Conformation within the Switch II/Helix3 Pocket. *Molecular Cancer Research*, **21**, A033-A033. <https://doi.org/10.1158/1557-3125.ras23-a033>
- [6] Chen, J., Zeng, Q., Wang, W., Hu, Q. and Bao, H. (2022) Q61 Mutant-Mediated Dynamics Changes of the GTP-KRAS

- Complex Probed by Gaussian Accelerated Molecular Dynamics and Free Energy Landscapes. *RSC Advances*, **12**, 1742-1757. <https://doi.org/10.1039/d1ra07936k>
- [7] Song, Y., Yang, X. and Yu, B. (2022) KRAS Q61H Mutation Confers Cancer Cells with Acquired Resistance to SHP2 Inhibition. *Pharmaceutical Fronts*, **04**, e40-e42. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1743411>
 - [8] Hong, D.S., Fakih, M.G., Strickler, J.H., Desai, J., Durm, G.A., Shapiro, G.I., *et al.* (2020) KRAS^{G12C} Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1207-1217. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1917239>
 - [9] Langer, C.J., Galot, R., Prenen, H., Hong, D.S., Victoria, I., Salgia, R., *et al.* (2024) Sotorasib Plus Panitumumab for Pre-Treated Non-Small Cell Lung Cancer with KRASG12C Mutation: A Phase 1b Study. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 8559-8559. https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.8559
 - [10] Tanaka, N. and Ebi, H. (2024) Mechanisms of Resistance to KRAS Inhibitors: Cancer Cells' Strategic Use of Normal Cellular Mechanisms to Adapt. *Cancer Science*, **116**, 600-612. <https://doi.org/10.1111/cas.16441>
 - [11] Jänne, P.A., Rybkin, I.I., Spira, A.I., Riely, G.J., Papadopoulos, K.P., Sabari, J.K., *et al.* (2020) KRYSTAL-1: Activity and Safety of Adagrasib (MRTX849) in Advanced/ Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring KRAS G12C Mutation. *European Journal of Cancer*, **138**, S1-S2. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(20\)31076-5](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(20)31076-5)
 - [12] Fuchs, J., Früh, M., Papachristofilou, A., Bubendorf, L., Häuptle, P., Jost, L., *et al.* (2021) Resection of Isolated Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients—Evaluation of Outcome and Prognostic Factors: A Retrospective Multicenter Study. *PLOS ONE*, **16**, e0253601. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253601>
 - [13] Waqar, S.N., Samson, P.P., Robinson, C.G., Bradley, J., Devarakonda, S., Du, L., *et al.* (2018) Non-Small-Cell Lung Cancer with Brain Metastasis at Presentation. *Clinical Lung Cancer*, **19**, e373-e379. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.01.007>
 - [14] Sabari, J.K., Velcheti, V., Shimizu, K., Strickland, M.R., Heist, R.S., Singh, M., *et al.* (2022) Activity of Adagrasib (MRTX849) in Brain Metastases: Preclinical Models and Clinical Data from Patients with KRAS^{G12C}-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **28**, 3318-3328. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-0383>
 - [15] Heist, R.S., Koyama, T., Murciano-Goroff, Y.R., Hollebecque, A., Cassier, P.A., Han, J., *et al.* (2024) Pan-Tumor Activity of Olomorasib (LY3537982), a Second-Generation KRAS G12C Inhibitor (G12Ci), in Patients with KRAS G12C-Mutant Advanced Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 3007. https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.3007
 - [16] Yuan, J., Hao, Y., Dai, X., Hong, J., Chen, C., Huo, Z., *et al.* (2025) Literature Review of Advances and Challenges in KRAS G12C Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Translational Lung Cancer Research*, **14**, 2799-2820. <https://doi.org/10.21037/tlcr-2025-164>
 - [17] Lamb, Y.N. (2024) Fulzerasib: First Approval. *Drugs*, **84**, 1665-1671. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02120-6>
 - [18] Zhou, Q., Meng, X., Sun, L., Huang, D., Yang, N., Yu, Y., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of KRAS G12C Inhibitor IBI351 Monotherapy in Patients with Advanced NSCLC: Results from a Phase 2 Pivotal Study. *Journal of Thoracic Oncology*, **19**, 1630-1639. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.08.005>
 - [19] Li, Z., Dang, X., Huang, D., Jin, S., Li, W., Shi, J., *et al.* (2024) Garsorasib in Patients with KRAS^{G12C}-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer in China: An Open-Label, Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **12**, 589-598. [https://doi.org/10.1016/s2213-2660\(24\)00110-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2660(24)00110-3)
 - [20] Li, Z., Song, Z., Zhao, Y., Wang, P., Jiang, L., Gong, Y., *et al.* (2023) D-1553 (Garsorasib), a Potent and Selective Inhibitor of KRAS^{G12C} in Patients with NSCLC: Phase 1 Study Results. *Journal of Thoracic Oncology*, **18**, 940-951. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.03.015>
 - [21] Wang, X., Allen, S., Blake, J.F., Bowcut, V., Briere, D.M., Calinisan, A., *et al.* (2022) Identification of MRTX1133, a Noncovalent, Potent, and Selective KRAS^{G12D} Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, **65**, 3123-3133. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01688>
 - [22] 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>
 - [23] Cregg, J., Edwards, A.V., Chang, S., Lee, B.J., Knox, J.E., Tomlinson, A.C.A., *et al.* (2025) Discovery of Daraxonrasib (RMC-6236), a Potent and Orally Bioavailable RAS(ON) Multi-Selective, Noncovalent Tri-Complex Inhibitor for the Treatment of Patients with Multiple Ras-Addicted Cancers. *Journal of Medicinal Chemistry*, **68**, 6064-6083. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c02314>
 - [24] Jiang, J., Jiang, L., Maldonado, B.J., Wang, Y., Holderfield, M., Aronchik, I., *et al.* (2024) Translational and Therapeutic Evaluation of RAS-GTP Inhibition by RMC-6236 in Ras-Driven Cancers. *Cancer Discovery*, **14**, 994-1017. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-24-0027>
 - [25] Lu, J., Hu, M., Zhao, Y., Chu, T., Zhang, W., Zhou, Y., *et al.* (2025) Coinhibition 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>
- [26] Majem, M., Gregorc, V., Russo, G.L., Maio, M., Salvagni, S., Calderon, V.G., *et al.* (2025) LBA1: First-Line (1L) Fulzerasib + Cetuximab in KRAS G12Cm Advanced NSCLC: Updated Efficacy and Safety from KROCUS Study. *Journal of Thoracic Oncology*, **20**, S1. [https://doi.org/10.1016/s1556-0864\(25\)00194-7](https://doi.org/10.1016/s1556-0864(25)00194-7)
- [27] Kazi, A., Vasiyani, H., Ghosh, D., Bandyopadhyay, D., Shah, R.D., Vudatha, V., *et al.* (2025) FGTI-2734 Inhibits ERK Reactivation to Overcome Sotorasib Resistance in KRAS G12C Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **20**, 331-344. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.11.022>
- [28] Roque, K., Ruiz, R., Mas, L., Pozza, D.H., Vancini, M., Silva Júnior, J.A., *et al.* (2023) Update in Immunotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Optimizing Treatment Sequencing and Identifying the Best Choices. *Cancers*, **15**, Article 4547. <https://doi.org/10.3390/cancers15184547>
- [29] Wei, K., Sun, T., Feng, X., Chen, Y., Liu, Q. and Tang, H. (2025) PD-1/L1 Immune Checkpoint Inhibitors for Kras-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Retrospective Real-World Study. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 444. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13868-9>
- [30] Eklund, E.A., Sayin, S.I., Jonsson, J.S., van Renswoude, H., Nyman, J., Hallqvist, A., *et al.* (2025) Monotherapy with Immune Checkpoint Blockade Improves Survival Outcomes in Kras-Mutant but Not KRAS Wild-Type Metastatic Lung Adenocarcinoma: Validation from an Extended Swedish Cohort. *JTO Clinical and Research Reports*, **6**, Article ID: 100880. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2025.100880>
- [31] Fu, S., Ma, J., Cai, C., Tan, J., Deng, X., Shen, H., *et al.* (2025) Precision Immune Regulation in KRAS-Mutated Cancers: The Final Piece of the Puzzle? *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **44**, Article No. 189. <https://doi.org/10.1186/s13046-025-03444-1>
- [32] Zhao, R., Shu, Y., Xu, W., Jiang, F., Ran, P., Pan, L., *et al.* (2024) The Efficacy of Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS Mutation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Cell International*, **24**, Article No. 361. <https://doi.org/10.1186/s12935-024-03498-9>
- [33] Wang, T., Chen, Z., Zhang, Y., Liu, M., Sui, H. and Tang, Q. (2025) Recent Advances in the Development and Application of Colorectal Cancer Mouse Models. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article 1553637. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1553637>
- [34] Ottaiano, A., Sabbatino, F., Perri, F., Cascella, M., Sirica, R., Patrone, R., *et al.* (2023) KRAS p.G12C Mutation in Metastatic Colorectal Cancer: Prognostic Implications and Advancements in Targeted Therapies. *Cancers*, **15**, Article 3579. <https://doi.org/10.3390/cancers15143579>
- [35] Fakih, M.G., Kopetz, S., Kuboki, Y., Kim, T.W., Munster, P.N., Krauss, J.C., *et al.* (2022) Sotorasib for Previously Treated Colorectal Cancers with KRAS^{G12C} Mutation (CodeBreaK100): A Prespecified Analysis of a Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **23**, 115-124. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00605-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00605-7)
- [36] Ponsioen, B., Post, J.B., Buissant des Amorie, J.R., Laskaris, D., van Ineveld, R.L., Kersten, S., *et al.* (2021) Quantifying Single-Cell ERK Dynamics in Colorectal Cancer Organoids Reveals EGFR as an Amplifier of Oncogenic MAPK Pathway Signalling. *Nature Cell Biology*, **23**, 377-390. <https://doi.org/10.1038/s41556-021-00654-5>
- [37] Pietrantonio, F., Salvatore, L., Esaki, T., Modest, D.P., Lopez-Bravo, D.P., Taieb, J., *et al.* (2025) Overall Survival Analysis of the Phase III Codebreak 300 Study of Sotorasib Plus Panitumumab versus Investigator's Choice in Chemorefractory KRAS G12C Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 2147-2154. <https://doi.org/10.1200/jco-24-02026>
- [38] Li, F., Lin, Y., Li, R., Shen, X., Xiang, M., Xiong, G., *et al.* (2023) Molecular Targeted Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Current and Evolving Approaches. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1165666. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1165666>
- [39] Ruan, D., Wu, H., Xu, Y., Munster, P.N., Deng, Y., Richardson, G., *et al.* (2025) Garsorasib, a KRAS G12C Inhibitor, with or without Cetuximab, an EGFR Antibody, in Colorectal Cancer Cohorts of a Phase II Trial in Advanced Solid Tumors with KRAS G12C Mutation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 189. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02274-z>
- [40] Ma, X., Sloman, D.L., Duggal, R., Anderson, K.D., Ballard, J.E., Bharathan, I., *et al.* (2024) Discovery of MK-1084: An Orally Bioavailable and Low-Dose KRAS^{G12C} Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, **67**, 11024-11052. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c00572>
- [41] Lugowska, I.A., Simonelli, M., Xue, J., Sacher, A.G., Stathis, A., Dziadziuszko, R., *et al.* (2025) The KRAS G12C Inhibitor MK-1084 for KRAS G12C-Mutated Advanced Colorectal Cancer (CRC): Results from Kandlelit-001. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 3508-3508. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.16_suppl.3508
- [42] Pei, B., Peng, S., Chen, W., Lai, L. and Zhou, F. (2025) Combining Cetuximab and Immunotherapy for Treating MSS/pMMR Colorectal Cancer: Current Evidence and Challenges. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **24**.

- <https://doi.org/10.1177/15330338251334209>
- [43] Li, Y., Du, Y., Xue, C., Wu, P., Du, N., Zhu, G., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *BMC Gastroenterology*, **22**, Article No. 431. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02511-7>
- [44] Tanegashima, T., Shiota, M., Toyosaki, K., Funakoshi, K. and Eto, M. (2025) Biology and Evolving Management of Resectable dMMR/MSI-H Cancers: Current Status and Future Perspectives. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **74**, Article No. 364. <https://doi.org/10.1007/s00262-025-04223-9>
- [45] Motta, R., Cabezas-Camarero, S., Torres-Mattos, C., *et al.* (2021) Personalizing First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer: Present Status and Future Perspectives. *Journal of Clinical and Translational Research*, **7**, 771-785.
- [46] Wookey, V. and Grothey, A. (2021) Update on the Role of Pembrolizumab in Patients with Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **14**. <https://doi.org/10.1177/17562848211024460>
- [47] André, T., Lonardi, S., Wong, K.Y.M., Lenz, H., Gelsomino, F., Aglietta, M., *et al.* (2022) Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab in Previously Treated Patients with Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: 4-Year Follow-Up from Checkmate 142. *Annals of Oncology*, **33**, 1052-1060. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.06.008>
- [48] Zhou, Y., Kuang, Y., Wang, C., Yu, Y., Pan, L. and Hu, X. (2024) Impact of KRAS Mutation on the Tumor Microenvironment in Colorectal Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, **20**, 1947-1964. <https://doi.org/10.7150/ijbs.88779>
- [49] Cataldi, C., Karaoglan, B.B., Liotta, E. and De Dosso, S. (2026) Decoding Immunotherapy Response in Colorectal Cancer: Translational Insights Beyond MSI. *Cancers*, **18**, Article 852. <https://doi.org/10.3390/cancers18050852>
- [50] Stickler, S., Rath, B. and Hamilton, G. (2024) Targeting KRAS in Pancreatic Cancer. *Oncology Research*, **32**, 799-805. <https://doi.org/10.32604/or.2024.045356>
- [51] Muller, M. and Tougeron, D. (2023) KRAS G12C Inhibitors: Also a New Promising New Targeted Therapy in Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? *Translational Cancer Research*, **12**, 3227-3232. <https://doi.org/10.21037/tcr-23-1629>
- [52] Hallin, J., Bowcut, V., Calinisan, A., Briere, D.M., Hargis, L., Engstrom, L.D., *et al.* (2022) Anti-Tumor Efficacy of a Potent and Selective Non-Covalent KRAS^{G12D} Inhibitor. *Nature Medicine*, **28**, 2171-2182. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02007-7>
- [53] Spira, A.I., Papadopoulos, K.P., Kim, D.W., Parikh, A.R., Barve, M.A., Powderly, J.D., *et al.* (2025) Preliminary Safety, Antitumor Activity, and Circulating Tumor DNA (ctDNA) Changes with RMC-9805, an Oral, RAS(ON) G12D-Selective Tri-Complex Inhibitor in Patients with KRAS G12D Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) from a Phase 1 Study in Advanced Solid Tumors.. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 724-724. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.4_suppl.724
- [54] Ai, X., Zhou, A., Wu, L., Song, Z., Li, Z., Wu, H., *et al.* (2025) A First-In-Human Phase I/II Study of GFH375, a Highly Selective and Potent Oral KRAS G12D Inhibitor in Patients with KRAS G12D Mutant Advanced Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 3013-3013. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.16_suppl.3013
- [55] Fu, S., Shen, L., Lu, S., Sommerhalder, D., Liu, T., Spira, A., *et al.* (2025) The First-In-Human Phase 1/2 Study of TSN1611, a Highly Selective KRAS G12D Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 3083-3083. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.16_suppl.3083
- [56] Kazi, A., Ranjan, A., Kumar, V.M., Agianian, B., Chavez, M.G., Vudatha, V., *et al.* (2025) Abstract 4326: KRB-456: A Novel KRAS G12D Switch-I/II Allosteric Pocket Binder That Thwarts Pancreatic Cancer Patient-Derived Tumors. *Cancer Research*, **85**, 4326-4326. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2025-4326>
- [57] Bandi, D.S.R., Ganji, P.N., Sarvesh, S., Maxuitenko, Y., Foote, J.B., Keeton, A.B., *et al.* (2024) Abstract 5915: ADT-1004: A Promising Pan-Ras Inhibitor for Targeting KRAS Mutations in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Research*, **84**, 5915-5915. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2024-5915>
- [58] Atalay, P., Ture, A., Kahraman, N., Fokt, I., Priebe, W., Buyukbingol, E., *et al.* (2025) Abstract 6390: Identification of Novel Pan-KRAS Mutation Inhibitor Shows Significant Efficacy in Pancreatic Cancer with No Toxicity, Offering Hope Beyond Current Therapies. *Cancer Research*, **85**, 6390-6390. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2025-6390>
- [59] Tushoski-Alemán, G.W., Crespin, A.J., Oguejiofor, C.J., McKean, J.A., Herremans, K.M., George, T.J., *et al.* (2024) Abstract 7223: A Triplet Therapeutic Strategy Targeting MEK, BCL-XL, and EGFR, for Kras-Mutant Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Research*, **84**, 7223-7223. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2024-7223>
- [60] Bargenquast, T., Wesley, C., Don, J., Zhang, G., Halder, T.G., Ng, S., *et al.* (2025) Abstract 4706: Evaluating the Efficacy of RAS(ON) Inhibitor RMC-6236 Combined with Chemotherapy and Other Targeted Therapies in 3D Models Involving Patients with KRAS-Mutated Pancreatic Cancer. *Cancer Research*, **85**, 4706-4706. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2025-4706>
- [61] Hao, M., Zhang, T., Dong, D., Zhou, X. and Gao, H. (2025) Enhancing KRAS G12D Inhibitor Sensitivity in Pancreatic Cancer through SHP2/PI3K Pathway. *Medical Oncology*, **42**, Article No. 139.

- <https://doi.org/10.1007/s12032-025-02683-8>
- [62] Christenson, E.S., Yu, R., Gai, J., Wang, H., Lei, M. and Zheng, L. (2024) The Impact of KRAS Mutations on the Clinical Outcome and Immune Response Following Immunotherapy for Pancreatic Cancer. *Annals of Pancreatic Cancer*, **7**, Article 6. <https://doi.org/10.21037/apc-24-2>
- [63] Chick, R.C. and Pawlik, T.M. (2024) Updates in Immunotherapy for Pancreatic Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article 6419. <https://doi.org/10.3390/jcm13216419>
- [64] Sethna, Z., Guasp, P., Reiche, C., Milighetti, M., Ceglia, N., Patterson, E., *et al.* (2025) RNA Neoantigen Vaccines Prime Long-Lived CD8⁺ T Cells in Pancreatic Cancer. *Nature*, **639**, 1042-1051. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08508-4>
- [65] Wainberg, Z.A., Weekes, C.D., Furqan, M., Kasi, P.M., Devoe, C.E., Leal, A.D., *et al.* (2025) Lymph Node-Targeted, mKRAS-Specific Amphiphile Vaccine in Pancreatic and Colorectal Cancer: Phase 1 AMPLIFY-201 Trial Final Results. *Nature Medicine*, **31**, 3648-3653. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03876-4>
- [66] Thatikonda, V., Lyu, H., Jurado, S., Kostyrko, K., Bristow, C.A., Albrecht, C., *et al.* (2024) Co-Targeting SOS1 Enhances the Antitumor Effects of KRAS^{G12C} Inhibitors by Addressing Intrinsic and Acquired Resistance. *Nature Cancer*, **5**, 1352-1370. <https://doi.org/10.1038/s43018-024-00800-6>
- [67] Chidambaram, K., Rekha, A., Goyal, A. and Rana, M. (2025) Targeting KRAS-G12C in Lung Cancer: The Emerging Role of PROTACs in Overcoming Resistance. *Pathology—Research and Practice*, **270**, Article ID: 155954. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2025.155954>
- [68] Kargbo, R.B. (2025) Targeting KRAS G12D Mutations: Advances in Small Molecule Inhibitors and PROTAC Technology. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **16**, 746-747. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.5c00179>
- [69] Piech, S., Brüscheweiler, S., Westphalen, J., Siess, K.M., García Murias, J., Konrat, R., *et al.* (2024) Identification and Characterization of Novel Small-Molecule Enhancers of the CUL3^{LZTR1} E3 Ligase KRAS Complex. *ACS Chemical Biology*, **19**, 1942-1952. <https://doi.org/10.1021/acschembio.4c00077>
- [70] Cregg, J., Pota, K., Tomlinson, A.C.A., Yano, J., Marquez, A., Liu, Y., *et al.* (2025) Discovery of Elironrasib (RMC-6291), a Potent and Orally Bioavailable, RAS(ON) G12C-Selective, Covalent Tricomplex Inhibitor for the Treatment of Patients with RAS G12C-Addicted Cancers. *Journal of Medicinal Chemistry*, **68**, 6041-6063. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c02313>
- [71] Conn, B.P., Dietze, J.L., Yee, C.J., Hallisey, M.M., Ortiz-Caraveo, I., van Buuren, M.M., *et al.* (2025) Generation of T Cell Responses against Broad KRAS Hotspot Neoantigens for Cell Therapy or TCR Discovery. *Cell Reports Methods*, **5**, Article ID: 101049. <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2025.101049>