PD-1单抗治疗MSI-H合并*Kras*基因突变型结直肠癌的疗效分析

李燕瑜，刘庆，黄红兵，刘韬，周捷*（中山大学肿瘤防治中心/华南恶性肿瘤防治全国重点实验室/广东省鼻咽癌诊治研究重点实验室，广东 广州 510060）

摘要：目的 研究PD-1单抗在微卫星高度不稳定（Microsatellite instability-high，MSI-H）结直肠癌中对*Kras*基因不同点突变类型的疗效。**方法** 收集确诊MSI-H合并*Kras*基因突变结直肠癌患者的临床资料，按不同的*Kras*基因突变类型分为*A146T*组、*G12C*组、*G12D*组、*G12V*组4个组别。以Recist 1.1为标准评价药物的疗效。以患者首次接受PD-1单抗治疗为生存时间起点计算无事件生存期（EFS）。对比用药前后CEA、CA19-9和CA72-4等肿瘤标志物的检测结果。统计分析用药过程中各组出现不良反应的发生率。**结果** ORR高低依次为*G12V*组（33.33%）、*G12D*组（25.00%）、*G12C*组（20.00%）、*A146T*组（12.5%），DCR高低依次为*A146T*组（100%）、*G12D*组（91.66%）、*G12V*组（86.66%）、*G12C*组（70.00%）、，各组ORR和DCR均差异未见统计学意义（$P>0.05$）。平均EFS时长依次为*G12V*（19.25±12.19）个月、*A146T*（17.60±10.46）个月、*G12C*（15.36±9.32）个月、*G12D*（12.15±7.36）个月，各组差异未见统计学意义（$P>0.05$）。中位EFS时长依次为*G12V*组15.12个月、*A146T*组12.76个月、*G12C*组10.65个月、*G12D*组10.20个月。*G12V*组用药后CEA和CA19-9水平显著降低（$P<0.05$）。治疗过程中，患者出现了皮疹、甲状腺功能异常、转氨酶升高、免疫性肺炎、结肠炎、外周神经炎等免疫相关性不良反应，但各组发生率差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** PD-1单抗对MSI-H合并*Kras G12V*突变的结直肠癌各项疗效指标较好。

关键词：结直肠癌；微卫星高度不稳定；*Kras*突变；PD-1单抗

中图分类号：R969　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）05-0382-05

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.05.010

Efficacy Analysis of PD-1 Monoclonal Antibody in the Treatment of Colorectal Cancer with MSI-H and *Kras* Mutation

LI Yanyu, LIU Qing, HUANG Hongbing, LIU Tao, ZHOU Jie*（*State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Key Laboratory of Nasopharyngeal Carcinoma Diagnosis and Therapy, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, Guangdong* 510060, *China*）

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the efficacy of PD-1 monoclonal antibody in treating microsatellite instability-high (MSI-H) colorectal cancer with different *Kras* gene point mutations. **METHODS** Clinical data of patients with confirmed MSI-H colorectal cancer combined with *Kras* mutations were collected. Patients were divided into four groups based on different *Kras* mutation types: *A146T*, *G12C*, *G12D*, and *G12V*. Treatment efficacy was evaluated using the RECIST 1.1 criteria. Event-free survival (EFS) was calculated with the first administration of PD-1 monoclonal antibody as the starting point for survival time. The detection results of tumor markers (CEA, CA19-9, and CA72-4) were compared before and after treatment. The incidence of adverse reactions during treatment across groups was statistically analyzed. **RESULTS** The ORR (overall response rate) was highest in the *G12V* group (33.33%), followed by the *G12D* group (25.00%), the *G12C* group (20.00%), and the *A146T* group (12.50%). The DCR (disease control rate) was highest in the *A146T* group (100%), followed by the *G12D* group (91.66%), the *G12V* group (86.66%), the *G12C* group (70.00%), no statistically significant differences in ORR and DCR were observed among all groups ($P>0.05$). The average EFS duration was 19.25±12.19 months in the *G12V* group, 17.60±10.46 months in the *A146T* group, 15.36±9.32 months in the *G12C* group, and 12.15±7.36 months in the *G12D* group, with no significant differences among the groups ($P>0.05$). The median EFS duration was 15.12 months in the G12V group, 12.76 months in the A146T group, 10.65 months in the *G12C* group, and 10.20 months in the *G12D* group. In the *G12V* group, the levels of CEA and CA19-9 decreased significantly after treatment ($P<0.05$). During treatment, patients experienced immune-related adverse reactions such as rash, thyroid dysfunction, elevated transaminases, immune-related pneumonia, colitis, and peripheral neuritis, but no statistically significant differences in the incidence rates were found among

基金项目：吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金（320.6750.2020-10-91）

作者简介：李燕瑜，药师，研究方向：肿瘤药理学　　***通信作者：**周捷，主管药师，研究方向：肿瘤药理学，E-mail：geraltzj@qq.com

the groups ($P>0.05$). **CONCLUSION** PD-1 monoclonal antibody showed better efficacy in patients with MSI-H colorectal cancer combined with *Kras G12V* mutation.

KEYWORDS: colorectal cancer; microsatellite instability-high (MSI-H); *Kras* gene mutation; PD-1 monoclonal antibody

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是一种发病率和病死率均较高的消化道恶性肿瘤,据WHO于2022年发布的统计,全球CRC新发病例达到193万,死亡病例达到93.5万例,对人们生命健康的危害不断加重[1]。过去,结直肠癌的治疗手段主要包括手术、化疗和靶向药,然而MSI-H(Microsatellite Instability-High,微卫星高度不稳定)和*Kras*(Kirsten Rat Sarcoma Virus Superfamily,Kirsten大鼠肉瘤病毒超家族)基因突变可导致5-氟尿嘧啶和靶向药的疗效显著下降,是过往的用药方案预后不佳的关键原因。在CRC中,肿瘤细胞的免疫逃逸是关键的致病因素之一,随着免疫检测点抑制剂的适应证不断扩展,研究发现对于MSI-H合并*Kras*基因突变的CRC,PD-1单抗可提高整体用药方案的疗效,原因可能是MSI-H导致了免疫细胞浸润和*Kras*基因突变上调了PD-L1表达两方面的协同结果[2,3]。目前,何种*Kras*基因突变对PD-1单抗较为敏感,目前尚未明确,原因是*Kras*基因存在多种点突变,涉及肿瘤细胞增殖转移和免疫逃逸的程度不尽相同[4]。为此,本文尝试阐明PD-1单抗药效与*Kras*基因点突变类型的关系,为优化用药方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例收集

收集某肿瘤专科医院结直肠癌患者在2021年1月~2024年12月的临床资料和用药记录,按回顾性、单中心方案进行研究。所有患者确诊后均接受过手术、标准化疗、靶向药、PD-1单抗等方式治疗,后因化疗药物不良反应较大,或因*Kras*突变导致靶向药物耐药,改为仅以PD-1单抗单药维持治疗。患者纳入标准:(1)病理细胞学确诊为CRC腺癌;(2)基因检测结果为MSI-H阳性合并*Kras*基因突变;(3)接受PD-1单抗维持治疗。排除情况:(1)PD-1单抗维持治疗期间加用其他药理机制的抗肿瘤药物;(2)PD-1单抗维持治疗期间更改治疗方式,包括再次手术、局部放疗;(3)存在严重的心、肺、肝、肾等器官功能障碍或其他严重并发症;(4)治疗过程中未进行复查,疗效指标数据不全的患者。

1.2 一般资料

经筛选,共纳入45例符合研究条件的患者,患者按*Kras*基因点突变类型分组,依次为MSI-H + $Kras^{A146T}$突变(A146T组)、MSI-H + $Kras^{G12C}$突变(*G12C*组)、MSI-H + $Kras^{G12D}$突变(*G12D*组)、MSI-H + $Kras^{G12V}$突变(*G12V*组),共4个组别。各组患者组成的性别比例、年龄、体重差异均无统计学意义,结果分析具可比性,具体见表1。

表1 各组患者一般资料($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别(男/女,例)	年龄/岁	体重/kg
A146T	8	5/3	38.33±7.51	59.20±8.13
G12C	10	6/4	43.14±9.34	62.55±13.40
G12D	12	7/5	44.67±11.52	58.07±12.32
G12V	15	10/5	45.08±9.13	56.48±11.67

1.3 方法

1.3.1 疗效评估 以开始PD-1单抗治疗前最近的一次影像学检查结果为基线,记录用药后患者每一次影像学复查的所有靶病灶和非靶病灶的直径,根据RECIST 1.1计算病灶变化所对应的疗效,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、病情进展(PD),以病灶变化程度最大的一次检查结果作为确认疗效的标准。然后计算客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR),公式分别为ORR=CR+PR,DCR=CR+PR+SD。

1.3.2 EFS的计算 以首次使用PD-1单抗单药维持治疗的时间作为无事件生存期(EFS)起点。在治疗过程中,患者出现病情进展、死亡、因副作用停药、复查显示病灶增大,需加用其他药物控制病情,此等情况均作为EFS的终点。记录起点和终点的具体日期,计算平均EFS和中位EFS。

1.3.3 肿瘤标志物的比较 记录各组患者以PD-1单抗单药维持治疗前最近1次以及2个疗程后复查的肿瘤标志物检测结果,包括癌胚抗原(CEA)、糖类抗原19-9(CA19-9)、糖类抗原72-4(CA72-4),统计对比是否具有显著性差异。

1.3.4 安全性分析 记录在使用PD-1单抗疗过程中在出现皮疹、甲状腺功能异常、转氨酶升高、免疫性肺炎、结肠炎、外周神经炎等免疫相关性不良反应的患者,统计比较各研究组各项不良反应的发生率是否存在差异。

1.3.5 统计学处理方法　采用SPSS 22.0进行统计学分析，疗效评价和安全性分析均采用Fisher确切概率法；平均EFS和肿瘤标志物的比较，先进行正态分布检验，符合正态分布检验的数据进行t检验；不符合的进行非参数检验，以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　疗效比较

从表2可知，4个研究组的ORR依次为*G12V*组>*G12D*组>*G12C*组>*A146T*组，而DCR依次为*A146T*组>*G12D*组>*G12V*组>*G12C*组，各组ORR和DCR比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.2　生存期比较

由表3可知，4个研究组的平均EFS依次为*G12V*组>*A146T*组>*G12C*组>*G12D*组，中位EFS依次为*G12V*组>*A146T*组>*G12C*组>*G12D*组，经统计学比较，各组平均EFS差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

2.3　肿瘤标志物的比较

由表4可知，各组的肿瘤标志物水平在用药后均出现下降，其中*G12V*组CEA和CA19-9的差异具有统计学意义（$P<0.05$）。

2.4　不良反应比较

各研究组中皮疹、甲状腺功能异常、外周神经炎、转氨酶异常、免疫性肺炎、结肠炎、外周神经炎各项不良反应发生率差异无统计学意义（$P>0.05$），具体见表5。

表2　不同Kras点突变研究组的疗效比较[n(%)]

研究组	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
A146T	8	0	1(12.50)	7(87.50)	0(0.00)	1(12.50)	8(100.00)
G12C	10	0	2(20.00)	5(50.00)	3(30.00)	2(20.00)	7(70.00)
G12D	12	0	3(25.00)	8(66.67)	1(8.33)	3(25.00)	11(91.66)
G12V	15	0	5(33.33)	8(53.33)	2(13.33)	5(33.33)	13(86.66)
χ^2值						3.439	2.242
P值						0.329	0.524

表3　不同PD-1单抗研究组的EFS比较（$\bar{x}\pm s$）

研究组	n	平均EFS/月	中位EFS/月
A146T	8	17.60±10.46	12.76
G12C	10	15.36±9.32	10.65
G12D	12	12.15±7.36	10.20
G12V	15	19.25±12.19	15.12
F值		0.432	
P值		0.864	

表4　用药前后肿瘤标志物的变化（$\bar{x}\pm s$）

研究组	n	时间	CEA/U·mL^{-1}	CA19-9/U·mL^{-1}	Ca72-4/μg·L^{-1}
A146T	8	用药前	20.57±8.42	32.70±10.35	18.16±6.29
		用药后	16.25±7.30	25.56±7.22	10.35±4.50
		P值	0.538	0.435	0.502
G12C	10	用药前	36.25±10.42	40.02±13.45	20.43±6.12
		用药后	30.34±8.36	33.15±9.34	16.36±5.54
		P值	0.545	0.328	0.732
G12D	12	用药前	45.85±12.67	57.17±16.24	17.45±6.35
		用药后	38.30±8.42	40.85±7.36	11.25±4.40
		P值	0.438	0.315	0.526
G12V	15	用药前	40.52±11.75	38.54±12.05	20.37±5.15
		用药后	22.60±7.21*	20.60±8.72*	12.64±4.68
		P值	0.044	0.047	0.156

注：同组别用药前后比较，*$P<0.05$。

表5　不良反应发生率的比较[n(%)]

研究组	数例	皮疹	甲状腺功能异常	转氨酶升高	免疫性肺炎	结肠炎	外周神经炎
A146T	8	1(12.5)	1(12.5)	0(0.00)	2(25.00)	0(0.00)	0(0.00)
G12C	10	1(10.00)	1(10.00)	1(10.00)	2(20.00)	1(10.00)	1(10.00)
G12D	12	2(16.67)	2(16.67)	2(16.67)	1(8.33)	1(8.33)	0(0.00)
G12V	15	3(20.00)	2(13.33)	1(6.67)	3(20.00)	2(13.33)	1(6.67)
χ^2值		0.529	0.216	1.178	1.102	1.163	1.831
*P*值		0.913	0.975	0.772	0.777	0.761	0.608

3　讨论

免疫检测点药物能在MSI-H肿瘤中更好地发挥药效，原因是DNA错配修复缺陷（dMMR）可在病灶中产生大量新抗原，引起胞毒性$CD8^+$ T细胞的富集，形成“热肿瘤”微环境[5]。因此，MSI检测是筛选PD-1单抗获益人群的金标准之一，尤其适用于结直肠癌、胃癌、子宫内膜癌等[6]。相反，MSI-L/MSS的肿瘤对PD-1单抗反应率通常较低，除非存在其他有利因素，包括高度TMB、POLE突变等[7]。*Kras*突变多见于MSS型肿瘤（占85%~90%），而MSI-H肿瘤中*Kras*突变率较低（约20%），原因可能是MSI-H主要与重复序列的插入/缺失相关，而*Kras*突变多为碱基替换的点突变，尽管MMR的纠错功能失效，但对部分点突变仍保留一定纠正能力，可能导致*Kras*点突变在MSI-H肿瘤中相对较少[8,9]。虽然，影响PD-1单抗疗效首要因素为MSI的程度，但由于*Kras*基因某些点突变与肿瘤的免疫抑制密切关联，因此*Kras*基因突变仍是制定用药方案的参考因素。

目前，*Kras*突变是否能成为预测PD-1单抗对CRC疗效的指标，尚未有明确结论，具体还需考虑其点突变类型。*Kras A146T*突变可导致Kras蛋白持续处于活化状态，促进下游信号通路（如MAPK通路）的持续激活，驱动肿瘤增殖，是靶向药物如Her-2或VEGFR抑制剂出现耐药的关键原因[10]。目前，尚未有研究证实*Kras A146T*突变与肿瘤上PD-L1的表达水平有直接关系。*Kras G12C*突变也可导致Kras蛋白保持活性状态，加速肿瘤的发生和发展，可导致一二线化疗以及靶向药物治疗效果下降。有研究显示，在非小细胞肺癌H358细胞中，*Kras G12C*与PD-L1的表达呈负相关性，表明其引起预后不佳的原因可能更多与细胞信号传导相关，而免疫逃逸可能是次要因素[11]，因此目前针对*G12C*突变的治疗更多地专注于特异性抑制剂的研究，前景较好的有索托拉西布（Sotorasib）和阿达格拉西布（Adagrasib）[12]，而免疫监测点药物的疗效研究仍在初步尝试阶段[13]。*Kras G12D*突变在CRC中约占所有*Kras*突变的30%，研究表明其在非小细胞肺癌中可通过下调CXCL10和11等T细胞趋化因子表达，显著减少CD8+ T细胞在肿瘤部位的浸润，进而降低PD-1/PD-L1单抗药物的疗效，由此推测在CRC中其也起到同样的抑制作用[14]。*Kras G12V*是第2常见的KRAS突变亚型，约占所有*Kras*突变的20%~25%，在非小细胞肺癌、结直肠癌和胰腺导管腺癌中尤为常见，研究表明*Kras G12V*突变可以诱导PD-L1表达，并可通过TGF-β/EMT信号通路促进免疫逃逸[15,16]。综合而言，4种*Kras*点突变中，*G12C*、*G12D*、*G12V*均有其他癌种的研究表明其与肿瘤细胞的免疫逃逸具有相关性，而*A146T*突变未见明确结论，其中*G12V*与PD-L1的表达上调密切联系，本文的疗效指标数据趋向于与此结论相符，但未达到统计学意义，尚需更多病例进行验证，而在肿瘤标志物方面，*G12V*的CRC患者用药后CEA和CA19-9的下降程度均有显著性差异，这也许可为选用药物的依据。

本文原设想比较分析不同PD-1单抗对不同*Kras*基因点突变的疗效，但因MSI-H合并*Kras*突变的CRC属于罕见的基因分型，最终纳入研究的因患者例数不多，且使用的PD-1单抗种类众多，包括帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、特瑞普利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗等，导致各药品的病例数分散，难以在*Kras*点突变的基础上按药物品种进一步分组，因而只能“笼统”将所用过的PD-1单抗合并研究。明确各种PD-1单抗对特定*Kras*点突变的疗效是本项目研究的主要目标，待日后各种PD-1单抗的使用频次增加，收集得到更充足的病例数据，相信能实现此目标，进一步优化对CRC的治疗方案。

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takahashi A, *et al*. High concordance rate of KRAS/BRAF mutations and MSI-H between primary colorectal cancer and corresponding metastases[J].Oncol Rep, 2017, 37(2): 785-792.

[3] Li Y G, Du Y W, Xue C, *et al*. Efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 therapy in the treatment of advanced colorectal cancer: a meta-analysis[J].BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 431.

[4] Liao W T, Overman M J, Boutin A T, *et al*.KRAS-IRF2 axis drives immune suppression and immune therapy resistance in colorectal cancer[J].Cancer Cell, 2019, 35(4): 559-572.

[5] Li J X, Wu C, Hu H B, *et al*. Remodeling of the immune and stromal cell compartment by PD-1 blockade in mismatch repair-deficient colorectal cancer[J].Cancer Cell, 2023, 41(6): 1152-1169. 41(6): 1152-1169.

[6] Le D T, Durham J N, Smith K N, *et al*. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. Science, 2017, 357(6349): 409-413.

[7] Hino H, Shiomi A, Kusuhara M, *et al*. Clinicopathological and mutational analyses of colorectal cancer with mutations in the POLE gene [J].Cancer Med, 2019, 8(10): 4587-4597.

[8] 董峰，薛佩，赵轩，等.K-ras基因突变与微卫星不稳定性结肠癌患者病理分期及生存率的关系[J]. 中国医药，2021，16(10)：1485-1488.

[9] Jan Y H, Tan K T, Chen S J, *et al*.Comprehensive assessment of actionable genomic alterations in primary colorectal carcinoma using targeted next-generation sequencing[J].Br J Cancer, 2022, 127(7): 1304-1311.

[10] Jafari M, Laraqui A, Baba W, *et al*.Prevalence and patterns of mutations in RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK signaling pathway in colorectal cancer in North Africa[J].BMC Cancer, 2022, 22(1): 1142.

[11] Peng X D, Lee E, Liang J L, *et al*.KRas plays a negative role in regulating IDO1 expression[J].Transl Oncol, 2025, 51: 102167.

[12] Piazza G A, Chandrasekaran P, Maxuitenko Y Y, *et al*.Assessment of KRAS($G^{12}C$) inhibitors for colorectal cancer[J].Front Oncol, 2024, 14: 1412435.

[13] Novoplansky O, Jagadeeshan S, Prasad M, *et al*.Dual inhibition of HERs and PD-1 counteract resistance in KRAS($G^{12}C$)-mutant head and neck cancer[J].J Exp Clin Cancer Res, 2024, 43(1): 308.

[14] Liu C M, Zheng S F, Wang Z Y, *et al*.KRAS-G12D mutation drives immune suppression and the primary resistance of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in non-small cell lung cancer[J].Cancer Commun, 2022, 42(9): 828-847.

[15] Burns T F, Borghaei H, Ramalingam S S, *et al*.Targeting KRAS-mutant non-small-cell lung cancer: One mutation at a time, with a focus on KRAS $G^{12}C$ mutations[J].J Clin Oncol, 2020, 38(35): 4208-4218.

[16] Pan L N, Ma Y F, Li Z, *et al*.KRAS G12V mutation upregulates PD-L1 expression *via* TGF-β/EMT signaling pathway in human non-small-cell lung cancer[J].Cell Biol Int, 2021, 45(4): 795-803.

（收稿日期：2025-08-21；在线出版日期：2026-03-09）