

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.07.015

KRAS 突变与胰腺癌个体化免疫治疗的研究进展

Research progress on KRAS mutation and individualized immunotherapy in pancreatic cancer

卢畅畅¹综述;杜娟²审阅(1. 南京中医药大学鼓楼临床医学院 肿瘤中心,江苏 南京 210000; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心,江苏 南京 210000)

[摘要] 胰腺癌是病死率极高的消化系统恶性肿瘤,其发病隐匿且进展迅速,多数患者确诊时已为晚期,常规化疗、放疗效果不佳,患者5年生存率不到10%。近年来肿瘤免疫治疗已成为肿瘤精准治疗的热门方向,主要包括过继性细胞治疗、肿瘤疫苗及免疫检查点抑制剂等。基因指导下的个体化免疫治疗是进一步提高免疫治疗效果的主要方法。在众多致病因素中,KRAS突变是胰腺癌发生发展和耐药的主要驱动因素,接近90%的胰腺癌患者存在KRAS突变,到目前为止仍然没有一种针对KRAS突变的靶向药物或者免疫治疗获得大样本临床研究阳性数据。近几年随着免疫学机制和免疫治疗基础研究的深入,针对KRAS突变的个体化免疫治疗获得了一些可喜的结果,包括TIL、TCR-T、CAR-T、个体化肿瘤疫苗以及免疫检查点抑制剂等。本文就近几年针对KRAS突变的个体化免疫治疗在胰腺癌中的研究进展作一综述。

[关键词] 胰腺癌;KRAS突变;免疫治疗;过继性细胞治疗;肿瘤疫苗;免疫检查点抑制剂

[中图分类号] R735.9; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)07-0746-05

胰腺癌是消化系统恶性程度极高的肿瘤,其病死率位居全球恶性肿瘤死因的第7位,有研究^[1]预测至2030年其病死率可能位居恶性肿瘤死因的第2位。KRAS是一种鸟嘌呤核苷酸结合蛋白,拥有GTPase酶活性,在细胞内KRAS蛋白在失活与激活状态之间转变。在KRAS突变中,97%是第12号或者第13号氨基酸残基发生了突变,其中最主要的是G12D、G12V和G13D突变。KRAS突变后会破坏GTP酶活性,KRAS会一直保持与GTP结合,将KRAS锁定在酪氨酸激酶活跃状态,并不断激活下游信号通路(如PI3K、RAF-MEK-ERK、RAL-GEF等)。这些下游的信号通路打开之后,就会刺激细胞增殖和迁移,最终促成肿瘤的发生与发展。胰腺癌的KRAS突变率接近90%,是所有恶性肿瘤中最依赖RAS的。突变KRAS作为治疗靶点的重要性,促使人们在不同分子水平上深入探究抑制KRAS致癌信号的方法。然而,到目前为止仍然未研发出一种直接针对KRAS突变的靶向治疗药物。免疫系统在肿瘤发生发展过程中起重要作用,免疫治疗可以改善肿瘤微环境、建立长久的抗肿瘤免疫应答反应,已成为继手术、放疗、化疗之后极具前景的肿瘤治疗手段^[2],并且朝着个体化的方向不断深入。本文主要综述近年来针对胰腺癌KRAS突变的过继性细胞治疗(adoptive cell therapy,ACT)、个体化肿瘤疫苗主动免疫和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI)疗法的研究进展,旨在为临床胰腺癌的个体化免疫治疗提供参考依据。

1 ACT

ACT是通过分离自体或异体免疫效应细胞,经体外激活或扩增并回输,直接或通过激发机体免疫反应杀伤肿瘤细胞达到治疗的目的。对于KRAS突变肿瘤,目前主要为过继性T细胞治疗。根据扩增T细胞的类型,可分为肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)疗法、T细胞受体工程化T细胞(T cell receptor-engineered T cell, TCR-T)疗法和嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)疗法^[3]。

1.1 TIL 疗法

TIL疗法与CAR-T和TCR-T疗法不同之处是TIL来源于肿瘤组织,通过特定的突变信息进行提取筛选、培养后再回输到患者体内,具有更高的识别肿瘤的能力。有研究者^[4]曾在1例存在KRAS G12D突变晚期结肠癌患者的肺部转移灶中提取出能特异性

[基金项目] 湖北陈孝平科技发展基金会资助项目(No. CXPJH11900001-2019101);南京市卫生科技发展专项资金资助项目(No. YKK20080)。Project supported by the the CHEN Xiaoping Foundation for the Development of Science and Technology of Hubei Province (No. CXPJH11900001-2019101), and the Special Fund of Health Science and Technology Development of Nanjing (No. YKK20080)

[作者简介] 卢畅畅(1997—),女,硕士生,主要从事消化系统肿瘤的个体化治疗的研究,E-mail:cclulcc@163.com

[通信作者] 杜娟(DU Juan, corresponding author),博士,教授,主任医师,硕士生导师,主要从事消化系统肿瘤的个体化治疗的研究,E-mail:dujuanglyy@163.com

识别 KRAS G12D 的 CD8⁺ T 细胞,扩增培养后回输到患者体内,40 d 时患者肺部转移灶均消退。后期研究^[5]发现,KRAS G12D 突变肽受 HLA-C*08:02 限制,可以利用此特点特异性杀伤肿瘤细胞。另有研究^[6]发现,将 TIL 反复暴露于肿瘤细胞,可以改善 TCR 库,使免疫反应更加集中。G12D 突变在 KRAS 突变的胰腺癌中约占 45%^[7],所以相应的针对 KRAS G12D 突变肿瘤的 T 细胞疗法对胰腺癌的治疗有良好的前景。

除了 T 细胞,也有学者将目光转向 B 细胞,并且发现大部分 KRAS G 位点突变的胰腺癌都能被肿瘤浸润 B 细胞识别,其反应或能增强免疫监视及加强 T 细胞应答^[8]。

1.2 TCR-T 疗法

TCR-T 识别的是 HLA-抗原肽复合物,针对的是某一特定的抗原表位,所以对于靶点特异性较高。黑色素瘤的 BRAF 和胰腺癌的 KRAS 等突变是理想的作用靶点,只是目前还未发现合适的免疫原性表位^[9]。细胞内蛋白可处理降解成肽与 HLA 形成肽-HLA 复合物后呈现在细胞表面,被 T 细胞受体特异性识别^[10]。HLA-A2 是许多种族中最常见的 HLA 等位基因^[11],KRAS 的第 12 个密码子的 V 会暴露在 HLA 蛋白表面,已有实验通过噬菌体展示技术获得了特异性结合 KRAS(G12V)-HLA-A2 的单链可变片段(scFv)^[12],因此,KRAS(G12V)-HLA-A2 可作为肿瘤 TCR-T 治疗的特异性抗原表位的选择。此外,有建议可以在 TCR-T 细胞增加一个抑制信号的 CAR,如 PD-1 特异性 CAR,这个 CAR 的 scFv 仅特异性识别在正常组织上表达的抗原,从而使 TCR-T 疗法更好地区分肿瘤细胞与正常细胞^[13]。针对 TCR-T 的 MHC 依赖性,有学者提出将特异性识别抗原片段与 TCR 的 γ 链结合形成 TRuC,可以解除 MHC 限制^[14]。尽管 TCR-T 疗法已经在黑色素瘤的治疗中取得了一定的疗效,但在 KRAS 突变肿瘤治疗中还未出现突破性进展,特异性靶点的选择等还有待进一步发现。

1.3 CAR-T 疗法

CAR-T 治疗是指分离提取出患者的 T 细胞,在体外进行基因修饰后扩增回输到患者体内继续扩增、识别杀伤具有相应特异性抗原的肿瘤细胞。目前,CD-19 特异性 CAR-T 治疗技术已经在 B 细胞急性淋巴细胞白血病的应用中显示出了不错的疗效^[15]。但是,CAR-T 在实体瘤的应用还存在很多阻碍,例如特异性抗原的缺乏、T 细胞归巢能力弱、免疫微环境的抑制等^[16-17],加上 KRAS 突变属于细胞内突变,更是加大了 CAR-T 治疗的难度。虽然目前也提出了多种方法克服这些困难^[18-20],如敲除 PD-1 表达的 CAR-T

细胞、表达乙酰肝素酶的工程化 CAR-T 细胞等等,但大多还处于试验阶段,未呈现明显的效果。所以针对 KRAS 突变的以胰腺癌为代表的肿瘤的 CAR-T 治疗还需要更多的探索与试验。

2 个体化肿瘤疫苗主动免疫疗法

个体化肿瘤疫苗是目前实体瘤治疗的一项重要技术,它能通过增强免疫监测来阻碍肿瘤细胞的免疫逃逸。对于胰腺癌,肿瘤疫苗治疗是具有较大潜力的治疗策略之一。目前也有多种肿瘤疫苗,包括肽疫苗、病毒疫苗、RNA 疫苗等被应用于胰腺癌治疗的相关临床试验中。

2.1 肽疫苗

KRAS 肽疫苗已经在胰腺癌的临床试验中被广泛测试。早在 20 多年前 GJERTSEN 等^[21]就评估了肽疫苗的免疫性和安全性,发现肽疫苗是安全的且受试的 5 例胰腺癌患者中有 2 例显示出了增强的 T 细胞反应,生存期明显高于无免疫应答者。但是,为了更好地诱导免疫反应,肽疫苗必须通过添加佐剂等方式改变免疫微环境。另外,CTL 在肿瘤组织内的渗透以及受 MHC 的限制也是肽疫苗应用的障碍。为此,研究者也提出了多种突破限制及最大发挥疫苗疗效的方案。

TG01 肽疫苗是由 7 种合成 RAS 肽的混合物组成,这些肽代表 KRAS 中 7 种最常见的密码子 12 和 13 致癌突变,可诱导 RAS 突变特异的 T 细胞反应。在一项 TG01 肽疫苗结合 GM-CSF 注射的临床研究^[22]中发现,43 例患者中 25 例(58.1%)产生肽特异性免疫。另有研究^[23]发现,TG01 联合 GM-CSF 及吉西他滨辅助化疗的胰腺癌术后患者均产生了免疫反应。受试患者的生存时间达 33.3 个月(单用吉西他滨化疗为 27.6 个月),3 年生存率为 38%,表明此种 RAS 肽疫苗适用于大多数的胰腺癌患者。研究者^[24]通过试验评估了 TG01/GM-CSF 联合吉西他滨治疗 KRAS 突变胰腺癌的安全性,结果发现除了 TG01 诱导的超敏反应外(通过改变给药方案可避免),受试患者并未出现严重不良反应,证明此种治疗方案是安全的。但是,患者的肿瘤复发率仍较高,所以仍需要进一步地研究改善以提供更好的疗效。

2.2 重组病毒疫苗

BN-CV301 疫苗是一种基于痘病毒的疫苗,由重组 MVA-BN-CV301 疫苗和 FPV-CV301 疫苗组成,包含编码肿瘤相关抗原 MUC1 和 CEA 的转基因以及共刺激分子(B7.1、ICAM-1 和 LFA-3)。在一项评估 BN-CV301 疫苗安全性的 I 期临床试验^[25]中意外发现,该疫苗在 KRAS 突变型胃肠肿瘤中疗效较显著,

且当使用 BN-CV301 联合抗 PD-L1 抗体治疗时, 2 例 KRAS 突变型结直肠癌患者的无进展生存期 (progression free survival, PFS) 延长; 1 例 54 岁的 KRAS 突变型结直肠癌患者在使用 BN-CV301 疫苗 26 周后加用抗 PD-L1 抗体治疗, 患者的 PFS 维持了 71 周, 而先前试验中单用抗 PD-1 治疗的患者 PFS 仅为 10 周左右。BN-CV301 疫苗接种后能够在大多数患者 (92%) 中产生 MUC1 和 CEA 特异性 T 细胞, 而 KRAS 突变的肿瘤比 KRAS 野生型肿瘤具有更高的 MUC1 表达^[26]。MUC1 的表达与 EMT 的逆转、免疫抑制性肿瘤微环境的逆转以及 KRAS 突变肿瘤中肿瘤细胞的生长均关系密切^[27-29]。但该试验入选病例数量较少, 为了进一步评估该治疗方案, 还需针对 KRAS 突变的胰腺癌患者进行更进一步研究探讨。

此外, 还有 mRNA 疫苗如 mRNA 5671/V941 和 mRNA-4650^[30]、病毒疫苗^[31]、酵母重组疫苗 GI-4000^[32] 等也都在进行相应的临床试验^[33], 期待早日正式进入临床。

3 ICI 疗法

免疫检查点主要指调控免疫反应和免疫耐受的共抑制信号, 肿瘤细胞通过调控免疫检查点来逃避免疫监视, ICI 激活 T 细胞而产生抗肿瘤作用。目前, 对于 KRAS 突变肿瘤的 ICI 疗法并未取得令人满意的效果。KRAS 突变肿瘤主要通过上调 PD-L1 受体逃避抗肿瘤免疫^[34], 但胰腺癌缺乏 CD8⁺ T 细胞浸润, 且调节性 T 细胞、髓源性抑制细胞和肿瘤相关巨噬细胞高度浸润导致胰腺癌对于单纯运用抗 PD-L1 治疗并不敏感^[35]。不过研究^[36]发现, 针对 KRAS G12C 突变位点的抑制剂 AMG510 可以改善肿瘤微环境, 促进 T 细胞浸润, 引发抗肿瘤效应, 并且疗效持久。AMG510 的 I 期临床研究显示入组的 23 例 KRAS 突变的非小细胞肺癌患者的客观缓解率 (objective remission rate, ORR) 达到 48%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 96%, 其中 13 例接受剂量为 960 mg AMG510 的患者 ORR 达 54%, DCR 达 100%。在小鼠实验^[37]中, AMG510 与抗 PD-1 联合使用时, 10 只小鼠中有 9 只肿瘤均消失。虽然 AMG510 在 KRAS 突变肺癌和肠癌等实体瘤中疗效显著, 但是该药对 KRAS 突变胰腺癌的疗效尚未见报道。

为了提高 ICI 的疗效, 研究者进行了多种不同的尝试, 也提出了多种联合治疗方案。例如, 不可逆电穿孔 (irreversible electroporation, IRE) 与抗 PD-1 治疗联合可以促进 CD8⁺ T 细胞的浸润而不影响其他免疫细胞。实验结果发现, 联合应用 IRE 和抗 PD-1 治疗有 KRAS 突变的胰腺癌的小鼠 36%~43% 具有持久反

应, 并且在治疗后存活 60 d 的小鼠中均具有抗肿瘤记忆 T 细胞免疫反应, 从而抵抗了肿瘤细胞的再攻击^[38]。

此外, KRAS 突变的肿瘤通常高表达肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 及其受体 TRAIL-R。实验^[39]发现, 通过激活体内的 GTPase Rac1 内源性肿瘤细胞表达的 mTRAIL-R 促进 KRAS 驱动的胰腺癌的生长和转移。另外有实验^[40-41]发现, 缺乏 TRAIL-R 或 TRAIL 的小鼠更容易诱发自身免疫性糖尿病和关节炎, 这提示 TRAIL/TRAIL-R 系统在抑制自身免疫性疾病发生中起一定作用。既往研究^[42]表明, TRAIL-R 的激活可抑制 TCR 信号从而阻碍 TCR 介导的 T 细胞活化与浸润; TRAIL/TRAIL-R 表达的阻断可延长活化的 CD8⁺ T 细胞存活时间, 且发现高表达 PD-L1 仅与肿瘤 PFS 相关, 但对总生存期影响并不大, 而高表达的 TRAIL 与总生存期相关。因此, 抑制 TRAIL/TRAIL-R 或能产生和 ICI 相同的效应, TRAIL 可作为 KRAS 突变肿瘤的特殊免疫检查点, 设计相应的抑制剂可以促进抗肿瘤作用^[34]。

4 结 语

几乎所有有效的免疫治疗, 包括 ACT、个体化肿瘤疫苗主动免疫疗法和 ICI 疗法等都十分依赖于对肿瘤特异性突变抗原的免疫反应^[43-46], 所以目前的主要挑战是确定安全有效的抗原靶点。对于肿瘤疫苗主动免疫疗法, 还需克服耐药性、持久性及针对性。尽管随着医学的进步, 大部分肿瘤患者的生存率都在提高, 而胰腺癌的生存率却始终没有较大的改善, 并逐渐上升为最为常见的恶性肿瘤死因, 面对严峻的治疗形势, 免疫治疗为胰腺癌诊治提供了新的思路。虽然针对发生频率最高的 KRAS 突变的胰腺癌免疫治疗还处于临床前研究阶段, 但是相信通过研究者的共同努力, 在不久的将来个体化免疫治疗会逐渐成为主流的肿瘤治疗选择, 为患者提供更加精准有效的方案。

[参 考 文 献]

- [1] EIBL G, CRUZ-MONSERRATE Z, KORC M, et al. Diabetes mellitus and obesity as risk factors for pancreatic cancer[J/OL]. J Acad Nutr Diet, 2018, 118(4): 555-567[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5845842/>. DOI: 10.1016/j.jand.2017.07.005.
- [2] 王冠乔, 陆思远, 方荣焕, 等. 胰腺癌免疫微环境变化与免疫治疗研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(11): 2114-2118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2019.11.059.
- [3] 朱世凯, 许甜, 汪瑞. 胰腺癌免疫治疗的挑战与前景[J]. 世界华人

- 消化杂志, 2019, 27(1): 6-12. DOI:10.11569/wcjd.v27.i1.6.
- [4] TRAN E, ROBBINS P F, LU Y C, et al. T-cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23): 2255-2262[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5178827/>. DOI:10.1056/NEJMoa1609279.
- [5] SIM M J W, LU J H, SPENCER M, et al. High-affinity oligoclonal TCRs define effective adoptive T cell therapy targeting mutant KRAS-G12D[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(23): 12826-12835[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7293613/>. DOI:10.1073/pnas.1921964117.
- [6] MENG Q D, VALENTINI D, RAO M, et al. Neoepitope targets of tumour-infiltrating lymphocytes from patients with pancreatic cancer[J/OL]. *Br J Cancer*, 2019, 120(1): 97-108[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6325142/>. DOI:10.1038/s41416-018-0262-z.
- [7] BRYANT K L, MANCIAS J D, KIMMELMAN A C, et al. KRAS: feeding pancreatic cancer proliferation[J/OL]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(2): 91-100[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3955735/>. DOI:10.1016/j.tibs.2013.12.004.
- [8] MENG Q D, VALENTINI D, RAO M, et al. KRAS RENAISSANCE (S) in tumor infiltrating B cells in pancreatic cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2018, 8: 384[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6156365/>. DOI:10.3389/fonc.2018.00384.
- [9] ROSENBERG S A, RESTIFO N P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer[J/OL]. *Science*, 2015, 348(6230): 62-68[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6295668/>. DOI:10.1126/science.aaa4967.
- [10] VYAS J M, VAN DER VEEN A G, PLOEGH H L. The known unknowns of antigen processing and presentation[J/OL]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(8): 607-618[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2735460/>. DOI:10.1038/nri2368.
- [11] ELLIS J M, HENSON V, SLACK R, et al. Frequencies of HLA-A2 alleles in five US population groups[J]. *Hum Immunol*, 2000, 61(3): 334-340. DOI:10.1016/s0198-8859(99)00155-x.
- [12] SKORA A D, DOUGLASS J, HWANG M S, et al. Generation of MANAbodies specific to HLA-restricted epitopes encoded by somatically mutated genes[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(32): 9967-9972[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4538619/>. DOI:10.1073/pnas.1511996112.
- [13] HARRIS D T, KRANZ D M. Adoptive T cell therapies: a comparison of T cell receptors and chimeric antigen receptors[J/OL]. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(3): 220-230[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4764454/>. DOI:10.1016/j.tips.2015.11.004.
- [14] GETTS D, HOFMEISTER R, QUINTÁS-CARDAMA A. Synthetic T cell receptor-based lymphocytes for cancer therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 141: 47-54. DOI:10.1016/j.addr.2019.04.002.
- [15] PARK J H, GEYER M B, BRENTJENS R J. CD19-targeted CAR T-cell therapeutics for hematologic malignancies: interpreting clinical outcomes to date[J/OL]. *Blood*, 2016, 127(26): 3312-3320[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4929923/>. DOI:10.1182/blood-2016-02-629063.
- [16] ZHANG H, YE Z L, YUAN Z G, et al. New strategies for the treatment of solid tumors with CAR-T cells[J/OL]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(6): 718-729[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4870715/>. DOI:10.7150/ijbs.14405.
- [17] 谭思怡, 孟凡岩, 刘宝瑞. T淋巴细胞归巢: 实体肿瘤过继性细胞治疗的关键因素[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(2): 103-108. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.02.001.
- [18] HECZEY A, LOUIS C U, SAVOLDO B, et al. CAR T cells administered in combination with lymphodepletion and PD-1 inhibition to patients with neuroblastoma[J/OL]. *Mol Ther*, 2017, 25(9): 2214-2224[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5589058/>. DOI:10.1016/j.ymthe.2017.05.012.
- [19] CARUANA I, SAVOLDO B, HOYOS V, et al. Heparanase promotes tumor infiltration and antitumor activity of CAR-redirection T lymphocytes[J/OL]. *Nat Med*, 2015, 21(5): 524-529[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4425589/>. DOI:10.1038/nm.3833.
- [20] MA S, LI X C, WANG X Y, et al. Current progress in CAR-T cell therapy for solid tumors[J/OL]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(12): 2548-2560[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6854376/>. DOI:10.7150/ijbs.34213.
- [21] GJERTSEN M K, BAKKA A, BREIVIK J, et al. Ex vivo ras peptide vaccination in patients with advanced pancreatic cancer: Results of a phase I/II study[J]. *Int J Cancer*, 1996, 65(4): 450-453. DOI:10.1002/(sici)1097-0215(19960208)65:4450:aid-ijc10>3.0.co;2-e.
- [22] GJERTSEN M K, BUANES T, ROSSELAND A R, et al. Intradermal ras peptide vaccination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant: Clinical and immunological responses in patients with pancreatic adenocarcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2001, 92(3): 441-450. DOI:10.1002/ijc.1205.
- [23] WEDÉN S, KLEMP M, GLADHAUG I P, et al. Long-term follow-up of patients with resected pancreatic cancer following vaccination against mutant K-ras[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(5): 1120-1128. DOI:10.1002/ijc.25449.
- [24] PALMER D H, VALLE J W, MA Y T, et al. TG01/GM-CSF and adjuvant gemcitabine in patients with resected RAS-mutant adenocarcinoma of the pancreas (CT TG01-01): a single-arm, phase 1/2 trial[J/OL]. *Br J Cancer*, 2020, 122(7): 971-977[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7109101/>. DOI:10.1038/s41416-020-0752-7.
- [25] GATTI-MAYS M E, STRAUSS J, DONAHUE R N, et al. A phase I dose-escalation trial of BN-CV301, a recombinant poxviral vaccine targeting MUC1 and CEA with costimulatory molecules[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(16): 4933-4944[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6697621/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-0183.
- [26] TAKAHASHI H, JIN C, RAJABI H, et al. MUC1-C activates the TAK1 inflammatory pathway in colon cancer[J/OL]. *Oncogene*, 2015, 34(40): 5187-5197[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530107/>. DOI:10.1038/onc.2014.442.
- [27] KHARBANDA A, RAJABI H, JIN C N, et al. MUC1-C confers EMT and KRAS independence in mutant KRAS lung cancer cells[J/OL]. *Oncotarget*, 2014, 5(19): 8893-8905[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4253405/>. DOI:10.18632/oncotarget.2360.
- [28] BOUILLEZ A, ADEEGBE D, JIN C N, et al. MUC1-C promotes the suppressive immune microenvironment in non-small cell lung

- cancer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(9): e1338998[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5599083/>. DOI:10.1080/2162402X.2017.1338998.
- [29] BOUILLEZ A, RAJABI H, PITRODA S, et al. Inhibition of MUC1-C suppresses MYC expression and attenuates malignant growth in KRAS mutant lung adenocarcinomas[J/OL]. *Cancer Res*, 2016, 76(6): 1538-1548[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4794417/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-1804.
- [30] CAFRI G, GARTNER J J, ZAKS T, et al. mRNA vaccine-induced neoantigen-specific T cell immunity in patients with gastrointestinal cancer[J/OL]. *J Clin Invest*, 2020, 130(11): 5976-5988[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598064/>. DOI:10.1172/JCI134915.
- [31] KUBUSCHOK B, PFREUNDSCHUH M, BREIT R, et al. Mutated Ras-transfected, EBV-transformed lymphoblastoid cell lines as a model tumor vaccine for boosting T-cell responses against pancreatic cancer: a pilot trial[J]. *Hum Gene Ther*, 2012, 23(12): 1224-1236. DOI:10.1089/hum.2011.153.
- [32] COHN A, MORSE M A, O'NEIL B, et al. Whole recombinant *saccharomyces cerevisiae* yeast expressing ras mutations as treatment for patients with solid tumors bearing ras mutations: results from a phase 1 trial[J/OL]. *J Immunother*, 2018, 41(3): 141-150[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895167/>. DOI:10.1097/CJI.0000000000000219.
- [33] ZHANG Y, MA J N, ZHANG H X, et al. Cancer vaccines: Targeting KRAS-driven cancers[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2020, 19(2): 163-173. DOI:10.1080/14760584.2020.1733420.
- [34] VON KARSTEDT S, WALCZAK H. An unexpected turn of fortune: targeting TRAIL-Rs in KRAS-driven cancer[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2020, 6: 14[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078304/>. DOI:10.1038/s41420-020-0249-4.
- [35] FENG M Y, XIONG G B, CAO Z, et al. PD-1/PD-L1 and immunotherapy for pancreatic cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 407: 57-65. DOI:10.1016/j.canlet.2017.08.006.
- [36] CANON J, REX K, SAIKI A Y, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2019, 575(7781): 217-223. DOI:10.1038/s41586-019-1694-1.
- [37] VAN MALDEGEM F, DOWNWARD J. Mutant KRAS at the heart of tumor immune evasion[J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 14-16. DOI:10.1016/j.immuni.2019.12.013.
- [38] ZHAO J, WEN X F, TIAN L, et al. Irreversible electroporation reverses resistance to immune checkpoint blockade in pancreatic cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 899[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6385305/>. DOI:10.1038/s41467-019-08782-1.
- [39] VON KARSTEDT S, CONTI A, NOBIS M, et al. Cancer cell-autonomous TRAIL-R signaling promotes KRAS-driven cancer progression, invasion, and metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4): 561-573. DOI:10.1016/j.ccell.2015.02.014.
- [40] LAMHAMEDI-CHERRADI S E, ZHENG S J, TISCH R M, et al. Critical roles of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2003, 52(9): 2274-2278. DOI:10.2337/diabetes.52.9.2274.
- [41] MOREL J, AUDDO R, HAHNE M, et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) induces rheumatoid arthritis synovial fibroblast proliferation through mitogen-activated protein kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(16): 15709-15718. DOI:10.1074/jbc.M414469200.
- [42] LEHNERT C, WEISWANGE M, JEREMIAS I, et al. TRAIL-receptor costimulation inhibits proximal TCR signaling and suppresses human T cell activation and proliferation[J]. *J Immunol*, 2014, 193(8): 4021-4031. DOI:10.4049/jimmunol.1303242.
- [43] SCHUMACHER T N, SCHREIBER R D. Neoantigens in cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 69-74. DOI:10.1126/science.aaa4971.
- [44] COLLI L M, MACHIELA M J, MYERS T A, et al. Burden of nonsynonymous mutations among TCGA cancers and candidate immune checkpoint inhibitor responses[J/OL]. *Cancer Res*, 2016, 76(13): 3767-3772[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4930685/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-0170.
- [45] VAN ALLEN E M, MIAO D, SCHILLING B, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma [J/OL]. *Science*, 2015, 350(6257): 207-211[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5054517/>. DOI:10.1126/science.aad0095.
- [46] SNYDER A, MAKAROV V, MERGHOUB T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma[J/OL]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2189-2199[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315319/>. DOI:10.1056/NEJMoa1406498.

[收稿日期] 2021-01-20

[修回日期] 2021-05-26

[本文编辑] 党瑞山