

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.02.004

光动力疗法与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗肿瘤治疗的研究进展

于鑫 叶庭路

【摘要】 光动力疗法已经成为多种肿瘤辅助治疗的重要选择之一。近年来, 针对免疫检查点的单克隆抗体已显示出对一系列癌症的临床治疗前景。将光动力疗法与免疫检查点抑制剂相结合的治疗方案有助于扩大治疗效果并最大限度地减少不良反应, 已经在动物及人体研究中显示出初步的联合抗肿瘤效果。该文综述光动力疗法联合免疫检查点抑制剂在乳腺癌、结直肠癌、肾细胞癌、恶性黑色素瘤等恶性肿瘤中的抗肿瘤及免疫学效应, 为优化抗肿瘤联合治疗方案提供理论基础。

【关键词】 光动力疗法; 免疫检查点抑制剂; 程序性细胞死亡蛋白 1/ 程序性细胞死亡蛋白配体 -1; 联合治疗; 肿瘤

Research progress on photodynamic therapy combined with PD-1/PD-L1 inhibitors in anti-tumor therapy Yu Xin[△], Ye Tinglu.[△] *Department of General Practice, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China*
Corresponding author, Ye Tinglu, E-mail: 617229815@qq.com

【Abstract】 Photodynamic therapy has become one of the important options for adjuvant therapy of various tumors. In recent years, monoclonal antibodies targeting immune checkpoints have shown the clinical promise in a range of cancers. Treatment regimens that combine photodynamic therapy with immune checkpoint inhibitors help to amplify therapeutic effects and minimize side effects, and have shown preliminary combined anti-tumor efficacy in animal and human studies. In this article, the anti-tumor effect, as well as the immunological changes after the combined treatment with photodynamic therapy and immune checkpoint inhibitors in breast cancer, colorectal cancer, renal cell carcinoma, malignant melanoma and other malignant tumors were reviewed, aiming to provide a theoretical basis for the optimization of anti-tumor combination therapy.

【Key words】 Photodynamic therapy; Immune checkpoint inhibitor; Programmed cell death-1 / programmed cell death-ligand1; Combination therapy; Tumor

光动力疗法 (PDT) 是一种以光敏剂、氧分子及光源为基础的技术, 近年来被广泛用于肿瘤的治疗, 并显示出良好的治疗前景。免疫检查点抑制剂 (ICI) 是近年来肿瘤免疫治疗的重大进展之一。研究显示, 通过阻断免疫检查点的免疫治疗能阻断免疫抑制信号通路, 并激活抗肿瘤免疫反应, 从而对肿瘤组织进行识别和杀伤, 显示出良好的抗肿瘤免疫效应, 成为抗肿瘤治疗的重要辅助手段^[1]。本文综述 2 种肿瘤辅助方法及其联合治疗在抗肿瘤治疗中的研究进展。

一、免疫检查点及其抑制疗法

免疫检查点分子是肿瘤和 T 淋巴细胞表面抑制性受体的一个子集, 可对抗 T 淋巴细胞介导的

杀伤从而逃避免疫识别, 有利于肿瘤生长。常见的免疫检查点受体有程序性细胞死亡受体 -1 (PD-1) 及程序性细胞死亡蛋白配体 -1 (PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)、吡啶胺 2,3-双加氧酶和淋巴细胞激活基因 3 等^[2]。PD 及其配体的免疫检查点抑制疗法通过抑制两者的结合来提高宿主免疫系统对肿瘤细胞的攻击性。研究显示, 通过 ICI 抗 PD-1 或抗 CTLA-4 抗体阻断 PD-1 或 CTLA-4 可恢复 T 淋巴细胞的杀瘤活性, 并增强其抗肿瘤治疗的效果^[3]。

1. PD-1 与 PD-L1

PD-1 基因于 1992 年被发现, 是一种在 T 淋巴细胞杂交瘤和造血祖细胞系中上调的基因^[4]。PD-1 是一种由 288 个氨基酸组成的 I 型跨膜蛋白, 由 Ig

作者单位: 518036 深圳, 北京大学深圳医院全科医学科 (于鑫), 皮肤科 (叶庭路)
通信作者, 叶庭路, E-mail: 617229815@qq.com

超家族结构域、约20个氨基酸臂、跨膜结构域和包含约95个残基的细胞内结构域组成,内含基于免疫受体酪氨酸抑制基序和基于免疫受体酪氨酸转换基序。在T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤T细胞、树突状细胞(DC)和活化的单核细胞上,PD-1表达为一种共抑制受体^[5]。PD-1的2个配体是PD-L1 [B7同源物1(B7-H1)、CD274]和PD-L2(B7-DC、CD273)。PD-L1通常由活化细胞表达,包括T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤细胞、DC、单核细胞、巨噬细胞、活化的血管内皮细胞、间充质干细胞和培养的骨髓源性肥大细胞(BMMC)^[6]。PD-L1也在人类肺癌、卵巢癌、结肠癌和黑色素瘤中表达^[7]。PD-1与PD-L1在活化的T淋巴细胞表面结合,使PD-1中ITSM结构域的酪氨酸磷酸化,进而引起下游蛋白激酶Syk和PI3K去磷酸化,抑制下游蛋白激酶B(AKT)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)等信号通路的活化,最终抑制T淋巴细胞活化、细胞因子的转录和翻译,负向调控T淋巴细胞的活性。

2. ICI

大多数肿瘤通过中和抗肿瘤免疫调节信号(如PD-1/PD-L1和CTLA-4)来阻断免疫细胞的细胞毒性,从而在宿主环境中生长。在过去的20年里,一种被称为ICI,又被称为免疫检查点阻断(ICB)的治疗方法被应用于减少或克服免疫检查点的抑制性免疫调节作用,并已成功与各种癌症的主线治疗方法结合应用于临床^[8]。ICI可间接强化抗肿瘤免疫反应,提升免疫治疗效果。迄今为止,针对PD-1/PD-L1和CTLA-4的ICI已经改善了部分癌症晚期患者的预后,尤其是黑色素瘤、肾癌、头颈癌、膀胱癌和霍奇金淋巴瘤^[2]。2018年诺贝尔医学奖获得者James Allison和Tasuku Honjo是ICI概念的起源者,他们获奖无疑是就ICB对治疗某些侵袭性癌症(如转移性黑色素瘤)取得巨大临床进展的肯定。

二、PDT

PDT是一种以光敏剂、氧分子及光源为基础的治疗方法。当光敏剂被靶组织吸收、代谢后,通过合适光源的激发,在有氧的情况下,通过一系列的光化学反应产生细胞毒性单线态氧(1O_2)和活性氧(ROS)杀伤肿瘤组织,从而达到治疗目的^[9]。PDT可通过触发信号级联反应直接杀死肿瘤细胞,通过细胞凋亡、坏死、自噬和(或)细胞热

解导致细胞死亡^[9]。PDT介导的肿瘤相关脉管系统损伤会限制血液供应并引起缺氧,导致肿瘤细胞饥饿而破坏肿瘤^[10]。此外,肿瘤细胞的破坏、损伤相关分子模式(DAMP)的激活、释放,以及细胞碎片的产生,炎症反应和免疫系统的激活,最终会产生全身的抗肿瘤效应,这也是抗肿瘤PDT疫苗概念的生理基础^[11]。

近年来,PDT因具备高空间选择性、低毒性作用及微创性的特点而广受关注。但传统的PDT因光源穿透深度有限,仅可用于直接可视的或借助光纤仪器可视的浅层肿瘤治疗。随着技术的发展,PDT在治疗深度方面有了新突破。应用上转换纳米粒子(UCNP)的光上转化特性,可用穿透力更深的近红外光作为入射光源,显著增加PDT的穿透深度,从而治疗更深层的肿瘤组织,这是PDT技术发展的新方向之一^[12-13]。

PDT作为一种重要的光治疗方法,已日渐成为继手术、放射治疗和化学治疗之后治疗肿瘤的第4种微创疗法。PDT已被成功应用于治疗多种皮肤恶性肿瘤、脑部肿瘤、消化系统肿瘤、乳腺癌、肺癌、膀胱癌、骨肉瘤等,从而确立了PDT在肿瘤临床治疗中的作用^[14]。PDT分为肿瘤靶向、血管靶向和微生物靶向3种治疗类型,其中微生物靶向是未来拓展PDT应用的重点领域。研发集诊断、治疗和监测功能于一体的新型纳米光敏剂更是未来的首要任务。同时,PDT与其他肿瘤疗法协同治疗,有利于弥补各自缺点,实现不同疗法之间的优势互补。

三、ICI与PDT联合的抗肿瘤效应

随着对联合抗肿瘤方案的日益重视,近年来有研究者将ICI与PDT联合开展抗肿瘤辅助治疗,在乳腺癌、结肠癌、肾癌、肺癌和皮肤癌等肿瘤动物模型研究中获得初步成效^[15-16]。联合方案的治疗效果可能是通过增强DC的成熟度和浸润CD8⁺T淋巴细胞,以及增加IFN- γ 、IL-6和TNF- α 水平来实现的^[17]。目前联合使用ICI与PDT的临床研究甚少,仅有少量病例报道和一项在ClinicalTrials.gov上查询到的正在进行的临床试验。

1. 乳腺癌

Gao等^[18]开发的酞菁染料标记的近红外荧光探针DSAB-HK可以通过靶向在肿瘤细胞表面特异性表达的整合素 $\alpha_5\beta_1$ 来特异性识别皮下肿瘤病变。在光刺激下,体外和体内均能观察到DSAB-

HK 介导的 PDT 的荧光强度高表达的效果。在构建的 4T1 乳腺肿瘤小鼠模型实验中观察到, 与对照组、PDT 处理组、PD-1 抑制处理组相比, PDT 联合 PD-1 处理可显著减缓肿瘤的生长, 延长小鼠的生存期。此外, 肿瘤靶向 PDT 和 ICI 不仅能抑制肿瘤的生长, 对肿瘤的转移也有抑制作用。Zhang 等^[17]发现, 靶向 PD-1/PD-L1 通路的小分子纳米抑制剂 (BMS202 PD-1/PD-L1 抑制剂) 介导的 ICI 与 PDT 在治疗乳腺癌时具有协同作用, 可使原发肿瘤消退, 减少肺转移的发生率。Muchowicz 等^[19]将 PD-L1 抑制剂与维替泊芬介导的 PDT 相联合, 在 4T1 乳腺肿瘤小鼠模型实验中证实两者可通过破坏肿瘤相关淋巴管消退原发肿瘤。

2. 结直肠癌

Yuan 等 (2018 年) 的研究显示, 采用 660 nm 近红外激光激发的 mTHPC[®]VeC/T-RGD 光敏剂纳米粒子可以直接杀死原发性肿瘤细胞 (结肠腺癌细胞), 并可以刺激全身免疫反应。由于缺氧诱导的低氧诱导因子-1 α 表达介导肿瘤 (结肠腺癌细胞) PD-L1 的上调, PDT 治疗和抗 PD-L1 检查点阻断的组合有效地抑制了局部肿瘤和远处肿瘤的生长, 并通过增强 CD8⁺ T 淋巴细胞应答进一步避免接受治疗后的小鼠肿瘤复发。Li 等 (2018 年) 通过建立结肠癌小鼠模型, 发现 EGFR-CPIGE 靶向 PDT 与 PD-L1 单抗免疫疗法显示出协同治疗效果, 并防止了肿瘤的复发。因此, 这种策略可能通过提升对抗 PD-L1 免疫检查点疗法有效的结直肠癌患者的治疗有效率, 提高临床获益度。

3. 恶性黑色素瘤

Guzik 等 (2017 年) 的研究显示, ICI 在黑色素瘤治疗中的成功极大地改变了难治性晚期黑色素瘤的治疗前景。Hwang 等 (2020 年) 采用 PDT 和鞭毛蛋白辅助的肿瘤特异性肽疫苗接种的组合方式来处理 B16-F10 黑色素瘤小鼠模型, 发现该组合能有效诱导肽肿瘤抗原特异性 IFN- γ 分泌物的全身和局部反应, 并增加了效应记忆 CD8⁺ T 淋巴细胞的积累, 进一步增强了 PD-1 阻断治疗效果。通过添加 PD-1 抗体, PDT + FlaB-Vax 处理的动物存活率显著提高。PDT + FlaB-Vax 治疗能有效抑制肿瘤生长, 并适度延长生存期。PD-1 阻断对 PDT + FlaB-Vax 联合治疗能显著延长实验动物生存期; 与对照组相比, PDT 和 FlaB-Vax 组 CD4⁺ T 淋巴细胞上的 PD-1 表达显著增加。但研究者发现经联合处理的肿瘤在一段时间后复发, 表明 PD-1 抗体介导

的肿瘤抑制可能不是不可逆的, 主要取决于抗体药物的半衰期。

4. 肾细胞癌

Motzer 等 (2015 年) 的研究显示, 靶向 PD-1 肿瘤逃逸通路的 ICI 对晚期肾细胞癌具有一定的活性, 在曾接受过治疗的患者中, 应答率约为 25%。Taube 等 (2014 年) 将 PD-1 通路抑制剂的使用扩大到早期病程, 当全身性疾病负担较低时, 可能为复发风险高的患者提供更大的益处。肿瘤表达 PD-L1 常与肿瘤浸润淋巴细胞有关, 这表明正在进行的抗肿瘤反应有可能被抗 PD-1 通路药物调节。O'Shaughnessy 等 (2018 年) 证实在肾细胞癌原位模型中用 VTP 调节肿瘤微环境会增加其对 PD-1/PD-L1 通路抑制的易感性, 并发现联合使用 VTP 和全身 PD-1 通路抑制剂对治疗肾癌的作用, 该作用在原发性肿瘤和转移灶中均有效, 此疗法可诱导原发性肾肿瘤和肺转移瘤的消退, 延长患者的生存期。

5. 其他恶性肿瘤

Kametani 等 (2019 年) 的研究表明, 与体外和体内 PD-L1 抑制剂或肽单独使用相比, 将基于肽的疫苗与 PD-1/PD-L1 阻断结合的抗肿瘤效果得到改善。Wang 等 (2021 年) 将 UCNP 技术应用与 PDT 与 ICD 和肽疫苗增强的 ICI 免疫治疗, 发现在原位脊柱转移瘤模型中, 这种联合处理能有效治疗转移性脊柱肿瘤。ICI 与 PDT 联合应用目前仅有少量临床病例报道。一项正在进行的涉及 ICI + PDT 的 PDT 临床试验 (NCT04400539) 显示, 肺癌患者 (间皮瘤) 将接受胸腔内 PDT 联合注射 Nivolumab (抗 PD-1), 初步治疗效果良好。Santos 等 (2018 年) 报道 1 例晚期头颈部鳞癌患者, 其在接受手术、外照射放射治疗和多源放射线全身治疗后病情仍进展, 在接受了 Redaporfin PDT 和 ICI 纳武单抗 (Nivolumab) 治疗后完全治愈。

四、小结

虽然目前 ICI 的单克隆抗体策略仅在一小部分患者中出现肿瘤反应, 但是 ICI 联合 PDT 的治疗策略有助于原发性肿瘤的治疗, 并能抑制肿瘤的转移。纳米技术、新型光敏剂、光源技术、新的免疫抑制剂的联合应用, 使肿瘤特异性靶向治疗成为可能。相信随着技术的发展, ICI 与 PDT 的联合应用必将使恶性肿瘤的治疗水平上升至更高层次, 为人类的健康做出更大的贡献。

参 考 文 献

- [1] Valentini A M, Di Pinto F, Cariola F, et al. PD-L1 expression in colorectal cancer defines three subsets of tumor immune microenvironments. *Oncotarget*, 2018, 9 (9): 8584-8596.
- [2] Sharma P, Allison J P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell*, 2015, 161 (2): 205-214.
- [3] Topalian S L, Drake C G, Pardoll D M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*, 2015, 27 (4): 450-461.
- [4] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*, 1992, 11 (11): 3887-3895.
- [5] Keir M E, Butte M J, Freeman G J, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26: 677-704.
- [6] Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8 (6): 467-477.
- [7] Dong H, Strome S E, Salomao D R, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*, 2002, 8 (8): 793-800.
- [8] Kalbasi A, Ribas A. Tumour-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20 (1): 25-39.
- [9] Kessel D. Apoptosis, paraptosis and autophagy: death and survival pathways associated with photodynamic therapy. *Photochem Photobiol*, 2019, 95 (1): 119-125.
- [10] Preise D, Scherz A, Salomon Y. Antitumor immunity promoted by vascular occluding therapy: lessons from vascular-targeted photodynamic therapy (VTP). *Photochem Photobiol Sci*, 2011, 10 (5): 681-688.
- [11] Falk-Mahapatra R, Gollnick S O. Photodynamic therapy and immunity: an update. *Photochem Photobiol*, 2020, 96 (3): 550-559.
- [12] Lu J, Zhu X, Li M, et al. Engineering near-infrared-excitable metal-organic framework for tumor microenvironment responsive therapy. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4 (8): 6316-6325.
- [13] Chu H, Cao T, Dai G, et al. Recent advances in functionalized upconversion nanoparticles for light-activated tumor therapy. *RSC Adv*, 2021, 11 (56): 35472-35488.
- [14] Li G, Wang Q, Liu J, et al. Innovative strategies for enhanced tumor photodynamic therapy. *J Mater Chem B*, 2021, 9 (36): 7347-7370.
- [15] Bao R, Wang Y, Lai J, et al. Enhancing anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitory cancer therapy by CD276-targeted photodynamic ablation of tumor cells and tumor vasculature. *Mol Pharm*, 2019, 16 (1): 339-348.
- [16] Hwang H S, Cherukula K, Bang Y J, et al. Combination of photodynamic therapy and a flagellin-adjuvanted cancer vaccine potentiated the anti-PD-1-mediated melanoma suppression. *Cells*, 2020, 9 (11): 2432.
- [17] Zhang R, Zhu Z, Lv H, et al. Immune checkpoint blockade mediated by a small-molecule nanoinhibitor targeting the PD-1/PD-L1 pathway synergizes with photodynamic therapy to elicit antitumor immunity and antimetastatic effects on breast cancer. *Small*, 2019, 15 (49): e1903881.
- [18] Gao L, Zhang C, Gao D, et al. Enhanced anti-tumor efficacy through a combination of Integrin $\alpha_5\beta_1$ -targeted photodynamic therapy and immune checkpoint inhibition. *Theranostics*, 2016, 6 (5): 627-637.
- [19] Muchowicz A, Wachowska M, Stachura J, et al. Inhibition of lymphangiogenesis impairs antitumour effects of photodynamic therapy and checkpoint inhibitors in mice. *Eur J Cancer*, 2017, 83: 19-27.

(收稿日期: 2022-08-25)

(本文编辑: 洪悦民)