DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20240423.001
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20240423.1903.002

基于肿瘤微环境探讨免疫检查点治疗在前列腺癌的应用及进展

苏 超[1,2],揭育祯[1,2],王 飞[2]✉
(1.海南医科大学临床学院,海南 海口 571199;2.海南医科大学附属海南医院泌尿外科,海南 海口 570000)

[摘要] 前列腺癌是男性最常见的癌症之一,前列腺癌患者的肿瘤微环境(TME)通常具有抑制免疫反应的特征,包括T细胞功能受损、免疫抑制性细胞浸润以及免疫检查点的过度表达,因此改善TME对于提高免疫治疗效果至关重要。免疫监测、基因组学分析和TME特征的评估可以确定最适合患者的治疗方案。然而,治疗效果因患者差异较大,个体化治疗策略显得尤为关键。本综述深入探讨了前列腺癌的免疫治疗策略,特别是针对TME的干预和个体化治疗策略,以及多层次的治疗组合,旨在为前列腺癌患者提供新的治疗思路和方法,从而提高其生存率和生活质量,为这一常见癌症的治疗提供有力的理论依据。

[关键词] 前列腺癌;免疫检查点治疗;肿瘤微环境
[中图分类号] R737.25 [文献标志码] A [文章编号] 1007-1237(2024)16-1266-05

Exploring the application and progress of immune checkpoint therapy in prostate cancer based on the tumor microenvironment

SU Chao[1,2], JIE Yuzhen[1,2], WANG Fei[2]✉
(1. *School of Clinical Medicine, Hainan Medical University, Haikou* 571199, *China*; 2. *Department of Urology, Hainan Hospital Affiliated to Hainan Medical University, Haikou* 570000, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by Scientific Research Project Funded by Hainan Provincial Department of Science and Technology*(*ZDYF*2021*SHFZ*096)
[*Author*]: *SU Chao, E-mail: suchao*038@163.*com.*
[*Correspondence to*]: *WANG Fei, M.D., Chief Physician, E-mail: hnsywangfei*@163.*com.*
Received: 2024-01-21 *Revised*: 2024-04-15 *JHMU*, 2024;30(16):1266-1270

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Prostate cancer is one of the most common cancers in men, and the tumor microenvironment (TME) of prostate cancer patients usually features immunosuppressive properties, including impaired T-cell function, infiltration of immunosuppressive cells, and overexpression of immune checkpoints. Therefore, improvement in the TME is crucial for enhancing the effectiveness of immunotherapy. Therapy plans best suited to individual patients can be determined through immune monitoring, genomic analysis, and assessment of TME characteristics. However, due to significant differences between individual patients, personalized treatment strategies become particularly important. This review delves into the immunotherapy of prostate cancer, especially the intervention and individualized treatment strategies for TME, as well as the multilevel therapeutic combinations. It aims to provide new therapeutic ideas and methods for prostate cancer patients so as to improve their survival rate and quality of life, and to provide a strong theoretical basis for the treatment of this common cancer.

[Key words] Prostate cancer; Immune checkpoint therapy; Tumor microenvironment

前列腺癌作为男性最常见的癌症之一,其发病率的不断上升和治疗面临的挑战使其成为当今医学研究的焦点之一[1]。该病发病受年龄、种族和族裔背景、家族史、遗传因素以及饮食和生活方式等多种因素的影响[2,3]。前列腺癌起源于男性前列腺组织,其病程发展呈现出不同的阶段,主要包括激

[基金项目] 海南省科学技术厅资助的科研项目(ZDYF2021SHFZ096)
[作者简介] 苏超,E-mail:suchao038@163.com。
[通讯作者] 王飞,博士,主任医师,E-mail:hnsywangfei@163.com。
[收稿日期] 2024-01-21 [修回日期] 2024-04-15 网络出版时间:2024-04-24 20:48:02

素敏感型前列腺癌和去势抵抗型前列腺癌等亚型，随着病情的进展，最终演变为转移性去势抵抗型前列腺癌。在治疗方面，去势抵抗型前列腺癌的一线治疗主要采用雄激素剥夺疗法，包括全身性雄激素剥夺治疗和局部雄激素剥夺治疗[4,5]。然而，随着时间的推移，患者对这些治疗的耐受性降低，迫切需要寻找更有效、个体化的治疗策略。

免疫治疗作为一种新兴的治疗手段，在前列腺癌治疗中承担着重要角色，其主要通过激活患者自身的免疫系统，实现对肿瘤的精准打击。近年来，随着免疫检查点抑制剂抗肿瘤治疗的相关基础研究及临床试验的日益深入，为肿瘤治疗开辟了新的途径。广泛应用的免疫检查点抑制剂包括程序性死亡受体-1（PD-1）、程序性死亡受体-1配体（PD-L1）及细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（CTLA-4）等。免疫检查点抑制剂在多种癌症治疗方面效果显著，然而，由于前列腺癌的异质性和免疫治疗的潜在毒副作用，亟需明确可靠的标志物以预测免疫检查点治疗可持续应答[6,7]，从而更准确地选取适合免疫治疗的患者，为免疫治疗纳入一线治疗指南提供重要依据。

基于上述背景，本综述将聚焦前列腺癌免疫治疗领域，探讨肿瘤微环境的干预和个体化策略在前列腺癌中的应用，为其纳入一线治疗提供理论依据。

1 前列腺癌的肿瘤微环境特点

肿瘤微环境（tumor micro-environment，TME）是一个由多个相互关联的组成部分构建而成的复杂生态系统，其核心包括肿瘤细胞、免疫细胞、肿瘤血管、细胞外基质、细胞因子和生长因子，以及低氧环境，对肿瘤的发展和治疗产生着深刻而直接的影响[8]。

1.1 肿瘤细胞增殖与抗凋亡

前列腺癌的TME中，肿瘤细胞是最主要的组成部分，其高度的异质性、增殖能力、抗凋亡性、免疫逃逸和氧化应激等特点，共同影响了前列腺癌的生长、转移和治疗效果。最近的研究利用高分辨率的单细胞方法和组织空间转录组分析，对前列腺癌恶性腔内上皮细胞进行了详细研究，并将其分为4个亚群：基底、腔内、棒状和丘状细胞。研究表明，丘状细胞和棒状细胞被认为是移行细胞，而棒状细胞可能充当腔内细胞的祖细胞，丘状细胞则可能是基底细胞的祖细胞[9]。筛状前列腺癌（ICC）和导管内癌（IDC）是一种侵袭性亚型，与致命疾病有关。研究人员利用单细胞RNA测序、TCR测序和组织学检查对ICC/IDC和良性前列腺样本进行了配对分析，揭示了其与TME之间的细胞相互作用特征。值得注意的是，在ICC/IDC TME中，血管生成和免疫抑制性成纤维细胞显著增加，与此同时，T细胞的数量减少，T细胞功能障碍加剧，并且M2巨噬细胞数量增加[10]。总而言之，肿瘤细胞在前列腺癌的微环境中扮演着关键角色，对肿瘤的生长和转移具有重要影响。

1.2 髓源性抑制细胞

前列腺癌对ICB反应有限，可能是由于低的肿瘤突变负荷（TMB）、CD8T细胞浸润不足以及全身性雄激素剥夺治疗介导的调节性T细胞（Tregs）浸润。Lopez-Bujanda等[11]研究发现，去势可以增加白细胞介素8（IL-8）和其可能的哺乳动物同源物Cxcl15在前列腺上皮细胞中的表达，这些趋化因子可以催化随后的PMN-MDSCs的肿瘤内部浸润，从而促进前列腺癌的恶性转化和抵抗ICB治疗。这为前列腺癌治疗提供了一种新的思路，即通过靶向IL-8/CXCR2信号通路来治疗该疾病。

此外，Lin等[12]研究发现，大剂量放疗对肿瘤反应性免疫具有双重作用。具体而言，高剂量放疗能够迅速增加肿瘤浸润的MDSCs数量，随后又会导致CD8 TIL和循环CD8 T效应记忆细胞的升高。尽管通过抗Gr-1对MDSC进行全身耗竭可以有效地阻止MDSC的肿瘤浸润，但这种做法并未增强放疗诱导的抗肿瘤免疫力。这是因为Treg介导的免疫抑制出现了代偿性扩展。基于既往研究，Stopsack[13]提出通过协同作用靶向PMN-MDSCs的方法以提高ICB治疗的效果，在动物模型中发现PMN-MDSCs在TME中的CXCR2通路上新的治疗方法可以强化ICB疗法提高肿瘤治疗反应及延长患者生存期。这些研究为未来靶向治疗前列腺癌扩展了思路。

1.3 浆细胞表面分子及分泌抗体

前列腺癌的TME中存在浆细胞，通过分泌抗体以及影响TME中的细胞因子、化学因子和免疫细胞等，对TME产生重要影响。然而，浆细胞在前列腺癌中的作用却鲜有报道。Weiner等[14]的研究分析了1 300多个带有自我识别种族或遗传血统注释的患者样本组成的多个独立队列，发现黑人男性或非洲血统男性的前列腺肿瘤的浆细胞浸润增加，NK细胞活性和IgG表达的标志物增加。此外，481名前列腺癌患者的基因和临床数据被收集，且通过机器学习筛选出浆细胞亚型的特征基因。基于这些差异基因，前列腺癌患者的浆细胞浸润被分为两

个分子亚型。亚型1的免疫抑制浆细胞在前列腺癌区域更活跃,更易逃逸免疫,对免疫治疗反应不佳。验证研究显示,人工神经网络能有效预测新患者的浆细胞亚型[15]。这些发现表明,浆细胞浸润亚型可作为前列腺癌的预后预测因子,并为寻找免疫治疗应答者提供新途径,有望进一步推进前列腺癌的个体化治疗发展。

1.4 巨噬细胞失去功能

巨噬细胞作为一类多功能和异质的先天免疫细胞,在平衡免疫反应和组织修复以维持体内稳态具有中枢功能。Andersen等[16]利用组织微阵列、多重免疫组织化学/免疫荧光和自动化数字病理学技术,对来自两个大型患者队列(训练:n=470;验证:n=333)的根治性前列腺切除术标本进行了深入分析,通过Cox回归分析发现,M1和M2巨噬细胞可以作为前列腺癌结局的不良预测因子。此外,痤疮衣原体能够显著增强巨噬细胞对PD-L1、CCL17和CCL18 mRNA和蛋白的表达(P<0.05)。基于体外实验结果,作者推测痤疮梭菌可能通过招募Tregs并增加免疫抑制介质(如PD-L1,CCL17和CCL18)的表达来促进免疫抑制环境[17]。这一结论可能为前列腺癌的靶向治疗及个体化治疗开辟新的治疗路径。

2 免疫检查点治疗的基本原理和策略

免疫治疗是一种利用免疫系统来对抗疾病的治疗方法。它通过激活、增强或恢复机体的免疫反应,以抑制肿瘤生长和扩散,或治疗感染性疾病等。免疫检查点抑制剂的出现极大地促进了肿瘤免疫治疗领域的发展。肿瘤细胞通过表达免疫检查点分子,如PD-L1和CTLA-4,与其配体结合来抑制T细胞免疫,逃避免疫系统攻击,因此应用免疫检查点抑制剂可以增强固有免疫系统的抗肿瘤能力。

2.1 免疫检查点治疗

肿瘤细胞可以通过激活免疫检查点来逃避宿主免疫系统的攻击,如PD-1、PD-L1和CTLA-4等。抑制免疫检查点可以抑制肿瘤逃逸免疫监视,增强免疫应答,免疫检查点抑制剂标志着PCa治疗正式进入免疫治疗的时代[18]。先天免疫检查点可通过吞噬作用来干扰恶性肿瘤细胞的检测和清除并抑制先天免疫感应[19]。Qi等[20]发现BAY1082439促进肿瘤相关CD8 T细胞的克隆扩增,最有可能通过三级淋巴结构实现的。一旦启动,肿瘤保持T细胞活性,使得抗PD-1治疗产生反应并具有持久的治疗效果。间歇性PI3K抑制可以缓解Pten-null癌细胞内在免疫抑制活性,并将“冷”肿瘤转变为T细胞炎性的肿瘤,为成功的免疫检查点抑制剂治疗铺平道路。Morel等[21]发现前列腺癌模型中的EZH2抑制激活了参与抗原呈递,并抑制CD8 T细胞的瘤内运输,同时增加M1肿瘤相关巨噬细胞的数量,从而总体上逆转对PD-1 CPI的耐药性。Ma等[22]研究发现,与单独使用抗PD1阻断相比,接受多西他赛联合抗PD1阻断治疗可带来更好的前列腺特异性抗原无进展生存期,多西紫杉醇能够激活抗肿瘤免疫反应,并以cGAS/STING依赖性方式促进T细胞浸润。Tong等[23]的研究发现,PC患者可能受益于使用SERMs(包括雷洛昔芬)联合抗PD1/PD-L1检查点免疫疗法或TGF-β或Wnt拮抗剂。基于免疫疗法的策略与SERMs相结合可能是PC靶向治疗未来的一种选择。

成纤维活化蛋白(fibroblast activation protein,FAP)作为肿瘤相关成纤维细胞的活化标志物,在胰腺癌微环境中过表达,与不良预后相关[24]。局部粘着斑激酶(FAK)作为细胞与其外基质间的关键激酶,在胰腺癌等恶性肿瘤中表达异常[25],可以作为免疫检查点治疗潜在的靶标,目前已报道的部分靶向TME的免疫检查点治疗策略见表1。

综上所述,免疫检查点治疗通过使用抗体或其他分子来阻断这些免疫检查点,从而激活机体的免疫细胞攻击癌细胞,抑制肿瘤的生长和扩散。

表1 靶向肿瘤微环境的免疫检查点治疗策略

Tab 1 Immune checkpoint therapy strategies targeting the tumor microenvironment

肿瘤微环境	靶向位置	免疫检查点抑制剂	优点	缺点
肿瘤细胞	致癌信号通路KRAS	抗PD-1	抑制肿瘤细胞增殖	含量少
免疫细胞	免疫效应细胞	抗PD-1	增加免疫效应细胞数量,提高抗肿瘤作用	抗肿瘤免疫细胞浸润含量少
	免疫抑制细胞	抗PD-L1	接触免疫抑制的TME状态	促进肿瘤细胞增殖
肿瘤基质	FAP FAK	抗PD-1	存在大量靶点	药物难以渗透至肿瘤内部

2.2 免疫佐剂联合治疗

免疫佐剂可以模拟感染环境,刺激宿主免疫系统的免疫应答,并增强对肿瘤细胞的免疫杀伤作用。常见的免疫佐剂包括佐剂诱导因子、胶体佐剂和微粒佐剂等。Lin等[26]研究了PTEN mRNA纳米颗粒与免疫检查点抑制剂PD-L1抗体的组合,在突变黑色素瘤的皮下模型和无效前列腺癌的原位模型中均展现出高效的抗肿瘤作用。此外,这种组合治疗还在前列腺癌模型中引发免疫记忆,为长期控制肿瘤复发提供了可能。Chandran等[27]的研究聚焦于基于细胞因子的免疫疗法,他们发现利用白细胞介素IL-2,IL-15,IL-12,IL-23,IL-8和转化生长因子TGF-β等细胞因子,可以靶向T细胞以外的多效性前列腺癌TME,为前列腺癌治疗提供了新的思路。Barqawi等[28]发现粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GMCSF)在前列腺癌中可增强抗原特异性抗体应答,且前列腺抗原特异性T细胞反应更为强烈,暗示其在前列腺癌治疗中的潜力。Qin等[29]研究了一种由CpG寡核苷酸组成的免疫刺激球形核酸(IS-SNA)纳米结构佐剂,与前列腺癌肽抗原结合可增强抗肿瘤免疫反应。Li等[30]则利用纳米颗粒输送药物至淋巴结,联合PD-1抗体展现高效抗肿瘤作用。

总之,这些研究揭示了免疫点抑制剂在前列腺癌免疫治疗中的应用潜力,未来可通过与其他免疫疗法的联合使用,使治疗更为精准和个性化。

3 总结与展望

TME作为癌症发展的重要因素,在前列腺癌的免疫治疗中扮演着关键角色。TME的研究对于前列腺癌的免疫治疗应用和进展具有重要意义,它揭示了肿瘤细胞、免疫细胞、肿瘤血管及细胞外基质等如何共同影响前列腺癌的发展和治疗效果。免疫检查点抑制剂的出现极大的推进了免疫治疗的发展。然而,单一免疫检查点抑制剂治疗对前列腺癌患者的治疗效果非常有限,通过联合治疗促使TME由免疫抑制状态向免疫激活状态转变,促进免疫效应细胞的浸润,可有效提高免疫治疗效果。目前的研究还存在一些挑战,如免疫逃逸机制、免疫治疗的耐药性等问题,需要进一步深入研究。前列腺癌TME潜在的治疗靶点还有很多,设计对其进行靶向治疗的药物,并与免疫检查点抑制剂联合起来也可能是治疗前列腺癌的潜在策略。因此,未来的研究应聚焦于揭示TME在前列腺癌免疫治疗中的具体作用机制,并开发多样化和个性化的治疗策略,以期改善患者的临床结局并提高生存率。

作者贡献度说明:

作者贡献度:苏超、揭育祯:主要进行文献查找,翻阅,记录,写作等工作。王飞:文章整体 把控,文章内容审校等。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249.

2 Gann PH. Risk factors for prostate cancer[J]. Rev Urol, 2002,4(5):S3-S10.

3 Davies NJ, Batehup L, Thomas R. The role of diet and physical activity in breast, colorectal, and prostate cancer survivorship: A review of the literature[J]. Br J Cancer,2011,105Suppl 1(Suppl 1):S52-S73.

4 Prostate cancer [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 4,7(1):8.

5 Nicholson LT, Fong L. Immune checkpoint inhibition in prostate cancer[J]. Trends Cancer, 2020,6(3):174-177.

6 Pang K, Shi ZD, Wei LY, et al. Research progress of therapeutic effects and drug resistance of immunotherapy based on PD-1/PD-L1 blockade[J]. Drug Resist Updat, 2023 ,66:100907.

7 Iacovelli R, Ciccarese C, Brunelli M, et al. PD-L1 expression in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer[J]. J Immunother,2019,42(7): 269-273.

8 Qin Y, Liu Y, Xiang X, et al. Cuproptosis correlates with immunosuppressive tumor microenvironment based on pan-cancer multiomics and single-cell sequencing analysis[J]. Mol Cancer,2023, 22(1):59.

9 Hirz T, Mei S, Sarkar H, et al. Dissecting the immune suppressive human prostate tumor microenvironment *via* integrated single-cell and spatial transcriptomic analyses [J]. Nat Commun, 2023,14(1):663.

10 Wong HY, Sheng Q, Hesterberg AB, et al. Single cell analysis of cribriform prostate cancer reveals cell intrinsic and tumor microenvironmental pathways of aggressive disease[J]. Nat Commun,2022,13(1):6036.

11 Lopez-Bujanda ZA, Haffner MC, Chaimowitz MG, et al. Castration-mediated IL-8 promotes myeloid infiltration and prostate cancer progression [J]. Nat Cancer, 2021,2(8):803-818.

12 Lin L, Kane N, Kobayashi N, et al. High-dose per fraction radiotherapy induces both antitumor immunity and immunosuppressive responses in prostate tumors [J]. Clin Cancer Res,2021,27(5):1505-1515.

13 Stopsack KH, Nandakumar S, Arora K, et al. Differences in prostate cancer genomes by self-reported race: Contributions of genetic ancestry, modifiable cancer risk fac-

tors, and clinical factors[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(2):318-326.

14 Weiner AB, Vidotto T, Liu Y, et al. Plasma cells are enriched in localized prostate cancer in black men and are associated with improved outcomes[J]. Nat Commun, 2021,12(1):935.

15 Xie X, Dou CX, Luo MR, et al. Plasma cell subtypes analyzed using artificial intelligence algorithm for predicting biochemical recurrence, immune escape potential, and immunotherapy response of prostate cancer[J]. Front Immunol,2022,13:946209.

16 Andersen LB, Nørgaard M, Rasmussen M, et al. Immune cell analyses of the tumor microenvironment in prostate cancer highlight infiltrating regulatory T cells and macrophages as adverse prognostic factors[J]. J Pathol,2021,255(2):155-165.

17 Davidsson S, Carlsson J, Greenberg L, et al. Cutibacterium acnes induces the expression of immunosuppressive genes in macrophages and is associated with an increase of regulatory T-cells in prostate cancer[J]. Microbiol Spectr,2021,9(3):e0149721.

18 He MX, Cuoco MS, Crowdis J, et al. Transcriptional mediators of treatment resistance in lethal prostate cancer[J]. Nat Med, 2021, 27(3):426-433.

19 Peng S, Hu P, Xiao YT, et al. Single-cell analysis reveals EP4 as a target for restoring T-cell infiltration and sensitizing prostate cancer to immunotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2021, 28(3):552-567.

20 Qi Z, Xu Z, Zhang L, et al. Overcoming resistance to immune checkpoint therapy in PTEN-null prostate cancer by intermittent anti-PI3Kα/β/δ treatment[J]. Nat Commun, 2022, 13(1):182.

21 Morel KL, Sheahan AV, Burkhart DL, et al. EZH2 inhibition activates a dsRNA-STING-interferon stress axis that potentiates response to PD-1 checkpoint blockade in prostate cancer[J]. Nat Cancer, 2021, 2(4):444-456.

22 Ma Z, Zhang W, Dong B, et al. Docetaxel remodels prostate cancer immune microenvironment and enhances checkpoint inhibitor-based immunotherapy[J]. Theranostics,2022,12(11):4965-4979.

23 Tong D. Selective estrogen receptor modulators contribute to prostate cancer treatment by regulating the tumor immune microenvironment[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(4):e002944.

24 Feig C, Jones JO, Kraman M, et al. Targeting CXCL12 fromFAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer[J]. PNAS, 2013, 110(50): 20212-20217.

25 Symeonides SN, Anderton SM, Serrels A. FAK-inhibition opens the door to checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer[J]. J Immunother Cancer, 2017, 5: 17.

26 Lin YX, Wang Y, Ding J, et al. Reactivation of the tumor suppressor PTEN by mRNA nanoparticles enhances antitumor immunity in preclinical models[J]. Sci Transl Med, 2021,13(599):eaba9772.

27 Chandran E, Meininger L, Karzai F, et al. Signaling new therapeutic opportunities: Cytokines in prostate cancer[J]. Expert Opin Biol Ther, 2022, 22(10): 1233-1243.

28 Barqawi AB, Rodrigues Pessoa R, Crawford ED, et al. Boosting immune response with GM-CSF optimizes primary cryotherapy outcomes in the treatment of prostate cancer: A prospective randomized clinical trial[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2021, 24(3):750-757.

29 Qin L, Wang S, Dominguez D, et al. Development of spherical nucleic acids for prostate cancer immunotherapy[J]. Front Immunol, 2020, 11:1333.

30 Li S, Dong S, Wu J, et al. Surgically derived cancer cell membrane-coated R837-loaded poly(2-Oxazoline) nanoparticles for prostate cancer immunotherapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2023,15(6):7878-7886.

[本文编辑] 邹 洲 宋睿璞 朱金月