

免疫检查点抑制剂在合并 HIV 感染癌症患者中的研究进展

曾 婷, 刘 阳, 王昌平, 林 川, 袁志平
(宜宾市第一人民医院肿瘤中心, 四川 宜宾 644000)

【摘要】癌症患者合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染在临床工作中较为常见,HIV感染不仅影响癌症的发生发展,同时干扰癌症患者治疗效果及远期生存率。免疫检查点抑制剂已广泛应用于各类恶性肿瘤的临床治疗中,成为继放化疗后癌症患者又一重要治疗手段。由于艾滋病患者具有特殊的机体免疫状态,免疫检查点抑制剂在该类患者中的疗效及安全性尚存在争议,免疫检查点抑制剂是否会影响到患者抗病毒治疗效果尚不清楚。本文对免疫检查点抑制剂在合并 HIV 感染癌症患者中的研究进展进行综述,以期为该患者的治疗提供新思路。

【关键词】癌症; HIV; 免疫检查点抑制剂; 抗逆转录病毒

【中图分类号】R730.51 **【文献标识码】**A **DOI:**10.11851/j.issn.1673-1557.2025.01.017

继 20 世纪 80 年代科学家发现人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency viruses, HIV)是获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),即艾滋病的病原体后,全世界大约有 7000 万人感染该病毒,其中约一半人死于艾滋病相关疾病^[1]。虽然艾滋病患者通过抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)将机体内病毒载量维持在较低水平,使感染者预期寿命与正常人相近,但艾滋病所致的机体免疫功能低下仍严重影响着患者的生活质量^[2]。由于机体免疫缺陷及病毒感染的影响,艾滋病患者更易发生恶性肿瘤,且该类癌症患者在选择抗肿瘤治疗方案(如放化疗及免疫治疗)时很大程度上受到限制^[3]。近年来,免疫治疗已成为恶性肿瘤患者的主要治疗手段之一,以程序性细胞死亡蛋白(programmed cell death-1, PD-1)、程序性细胞死亡配体(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)及细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CTLA-4)为代表的免疫检查点抑制剂已广泛应用于肺癌、食管癌、恶性黑色素瘤及肛管癌等患者的治疗中^[4]。然而,由于艾滋病患者具有特殊的机体免疫状态,免疫检查点抑制剂在该类患者中的疗效及安全性尚存在争议^[5]。有鉴于此,本文对免疫检查点抑制剂在合并 HIV 感染的癌症患者中的研究进展进行综述,以期为该患者的治疗提供新思路。

1 HIV 与癌症发生的关系

与普通人群相比,艾滋病患者患癌风险更高,目前

的调查研究显示,30%~40%的艾滋病患者会罹患各类恶性肿瘤,恶性肿瘤是艾滋病患者的主要死亡原因之一。艾滋病患者的患癌风险增高归因于自身机体特殊的免疫状态及社会因素,其中免疫状态(如免疫监测功能降低及致瘤病毒易感性增强)起主要作用^[6]。艾滋病相关恶性肿瘤分为艾滋病确定性恶性肿瘤(AIDS-defining malignancies, ADMs)和艾滋病不确定性恶性肿瘤(non-AIDS-defining malignancies, NADMs),前者指恶性肿瘤确定与艾滋病有关,后者指恶性肿瘤的发生不一定与艾滋病相关^[7]。ADMs 的发生常与艾滋病患者病程中发生的机会性病毒感染有关,常见肿瘤包括:卡波西肉瘤疱疹病毒所致的卡波西肉瘤,人类乳头状瘤病毒相关的肛门、阴茎、外阴和宫颈癌,EB 病毒相关的鼻咽癌、非霍奇金淋巴瘤。而 NADMs 的发生主要与抗逆转录病毒药物的应用所致患者生存时间延长有关^[8]。

2 免疫检查点抑制剂在合并 HIV 感染癌症患者中的抗肿瘤活性

抗肿瘤治疗在合并 HIV 感染的癌症患者中需高度谨慎,推荐该类患者以姑息治疗为主,也有专家建议该类患者行放化疗时予以减量方案^[3]。目前,关于免疫检查点抑制剂应用于癌症患者的临床试验中均将艾滋病患者排除在外,主要原因有以下几点:(1)在免疫抑制状态的机体中,免疫检查点抑制剂的疗效尚不明确;(2)不确定免疫检查点抑制剂与 ART 药物的相互作用是否会影响疗效;(3)HIV 相关的机会感染也可能对免疫检查点抑制剂的治疗效果产生影响^[9]。近年来,基于大量回

基金项目:宜宾市 2023 年卫生健康医学科研项目(2023YW004)

通信作者:袁志平,727335058@qq.com

顾性研究和个案报道,部分专家学者认为,在有效的抗病毒治疗条件下,合并 HIV 感染的癌症患者使用免疫检查点抑制剂是安全有效的。一项回顾性研究分析 24 例合并 HIV 感染的非小细胞肺癌患者的肿瘤组织样本的免疫表型,结果显示,与对照组相比,在合并 HIV 感染患者的肿瘤组织样本中涉及趋化性、抗原呈递、T 细胞毒性和巨细胞活化的转录片段更丰富,表明合并 HIV 感染的癌症患者可能对免疫检查点抑制剂更敏感^[10]。DURVAST 研究是一项评估度伐利尤单抗在实体瘤合并 HIV 感染患者中疗效及安全性的 II 期临床研究,共纳入 16 例患者,治疗结束后有 4 例(25%)患者部分缓解(partial response, PR),5 例(31%)患者疾病稳定(stable disease, SD),疾病控制率为 50%^[11]。Bari 等^[12]对 17 例接受 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗的合并 HIV 感染的晚期癌症患者进行观察随访,结果显示,10 例患者治疗有效,7 例患者无效。Chang 等^[13]报道 1 例合并 HIV 感染的难治性霍奇金淋巴瘤患者,其在接受纳武利尤单抗作为第五线方案治疗后,通过 PET-CT 检查显示肿瘤完全消退,且获得长期生存。

目前认为 PD-L1 的肿瘤比例评分(tumor proportion score, TPS)是影响免疫治疗效果的主要因素之一,但在合并 HIV 感染的癌症患者中 PD-L1 表达与免疫治疗效果的关系尚存在争议。有研究表明,7 例合并 HIV 感染的非小细胞肺癌患者在行 PD-1 抑制剂(纳武利尤单抗或帕博利珠单抗)治疗后,有 4 例患者达到 PR,这 4 例患者 PD-L1 的 TPS 评分高于总体的 50%,提示在合并 HIV 感染的癌症患者中 PD-L1 表达越高,其免疫治疗效果越好^[14]。然而,与此不同的是,Okuma 等^[15]研究显示,在合并 HIV 感染的癌症患者中,肿瘤组织中 PD-L1 表达越高的患者在使用免疫检查点抑制剂后,其预后越差,而在无 HIV 感染癌症患者中结果与之相反,原因尚不清楚。

3 免疫检查点抑制剂在合并 HIV 感染癌症患者中的毒性

虽然免疫检查点抑制剂已广泛应用于各种癌症患者的治疗中,但目前关于免疫检查点抑制剂在合并 HIV 感染的癌症患者中的临床研究甚少。鉴于免疫相关毒副反应对患者生存期及生存质量的影响,该类患者使用免疫检查点抑制剂时必须小心谨慎。基于国内外一些个案报道及小样本回顾性研究结果,目前观点认为,免疫检查点抑制剂在 HIV 感染人群中的毒副反应发生率与无 HIV 感染人群相似。一项哈佛医学院胸部肿瘤中心的研究显示,合并 HIV 感染的非小细胞肺癌患者在接受 PD-1 抑制剂治疗后,随访过程中没有患者出现 3 级及以上免疫相关毒副反应^[14]。Lavolé

等^[16]研究显示,10 例接受纳武利尤单抗治疗的合并 HIV 感染的非小细胞肺癌患者中,仅 1 例发生 1 级免疫性肝损伤,1 例发生 2 级免疫相关性腹泻。Spano 等^[17]在一项关于 HIV 阳性肿瘤患者行免疫治疗的真实事件研究中发现,29 例中仅有 2 例出现 3 级免疫相关毒副反应,无 4 级毒副反应发生。基于现有研究结果,在合并 HIV 感染的癌症患者中使用免疫检查点抑制剂后,免疫相关毒副反应发生率低,且以 1、2 级常见,3、4 级少见,免疫检查点抑制剂在合并 HIV 感染的癌症患者中安全性较好。

4 免疫检查点抑制剂在 HIV 患者中的抗病毒活性

免疫检查点抑制剂的使用是否会影响 HIV 感染患者抗病毒治疗效果,是否会导致艾滋病患者体内病毒复制活跃,仍是肿瘤科及感染科医生所面临的难题。目前相关研究表明,合并 HIV 感染的肿瘤患者在使用免疫检查点抑制剂后机体内病毒载量无变化,甚至有专家认为免疫检查点抑制剂本身就具有抗 HIV 活性。Bari 等^[12]探讨了 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗合并 HIV 感染的晚期癌症患者的效果,结果显示,治疗后所有患者 CD4⁺T 细胞数目及癌症病毒载量在体内保持稳定。Spano 等^[17]研究发现,仅有 1 例患者在接受免疫检查点抑制剂后体内 HIV 阳性,但该患者的病毒复制是在停用 ART 后发生。McCullar 等^[18]报道了 1 例合并 HIV 感染的非小细胞肺癌患者使用纳武利尤单抗治疗效果,结果显示,在治疗过程中及治疗结束后患者体内的 CD4⁺T 细胞数目均保持稳定,血浆中均未检测到 HIV 病毒。Cook 等^[19]的一项 meta 分析结果显示,在 28 例接受免疫检查点抑制剂治疗的 HIV 阳性晚期癌症患者中,有 26 例在治疗过程中及治疗结束后体内均未检测到 HIV 病毒。

免疫检查点抑制剂可提高机体抗病毒免疫力,降低病毒载量,此观点首先起源于一项关于淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV)感染小鼠的动物实验。在感染 LCMV 的小鼠体内,该实验检测到衰竭的特异性 CD8⁺T 细胞,可表达 PD-1,在体内给予抗 PD-L1 抗体能部分抑制 PD-1 介导的信号传导,使衰竭的 T 细胞恢复为载体细胞,并导致不同感染器官的病毒载量降低^[20]。Abbar 等^[21]对免疫检查点抑制剂在艾滋病患者中的抗病毒作用进行一项 meta 分析,纳入了 31 篇文献,共 176 例患者。该研究结果显示,91.90% 的患者血浆病毒载量稳定,5.80% 的患者病毒载量增加,2.30% 的患者病毒载量减少。CD4⁺T 细胞数目在 60.70% 的患者中保持稳定,在 24.60% 的患者中增加,在 14.70% 的患者中减少,表明免疫检查点抑制剂在 HIV 感染患者中具有抗

病毒活性。Baron 等^[22]对 26 例接受免疫检查点抑制剂的合并 HIV 感染的癌症患者进行观察研究,结果显示,治疗 2 个周期后所有患者血浆中 HIV 病毒 DNA 定量减少,其中 6 例患者 DNA 定量减少一半以上,而所有患者 CTLA-4 阳性、CD4⁺T 细胞数目均增加。既往研究指出,HIV 感染潜伏期患者体内富含增殖状态的 T 细胞,该类细胞表达 PD-1,抗 PD-1 联合其他 HIV 阻断药可逆转艾滋病潜伏期^[23]。Lin 等^[24]观察到在接受纳武利尤单抗治疗的肺癌患者体内,HIV 载量急剧减少,认为这与纳武利尤单抗在体内诱导的“休克和杀死”机制有关,可通过两条途径导致体内病毒载量急剧下降:(1)在受感染的 CD4⁺T 细胞中,HIV 复制被短暂性地再激活,使得潜伏感染的细胞能够被免疫系统识别;(2)体内衰竭的 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞减少,HIV 特异性 CD8⁺T 细胞功能得到持久性恢复,从而杀死产生 HIV 的细胞。Uldrick 等^[25]研究显示,接受 6 个周期帕博利珠单抗治疗的 HIV 患者体内 CD4⁺T 细胞数目高于基线水平,表明帕博利珠单抗可以诱导感染 HIV 患者潜伏期逆转。

5 小结与展望

艾滋病患者普遍患癌风险高,目前认为免疫检查点抑制剂在合并 HIV 感染的癌症患者中疗效较好,毒副反应发生率较低,在有效的抗病毒治疗条件下,合并 HIV 感染的癌症患者可使用免疫检查点抑制剂进行抗肿瘤治疗。免疫检查点抑制剂的抗病毒活性仍存在争议,但现有证据证实,至少其不会导致患者体内 HIV 病毒载量上升。然而,上述结论均来源于一些小样本的回顾性研究和个案报道。未来,临床上是否可应用免疫检查点抑制剂进行抗 HIV 治疗,仍需大样本、前瞻性、多中心临床研究来证实这一结论。

参考文献:

[1] GONZALEZ-CAO M, MARTINEZ-PICADO J, KARACHALIOU N, et al. Cancer immunotherapy of patients with HIV infection [J]. *Clinical & Translational Oncology*, 2019, 21(6): 713-720.

[2] SABIN C A. Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? [J]. *BMC Medicine*, 2013(11): 251.

[3] BENDER IGNACIO R, DDUNGU H, ULDRICK T S. Untangling the effects of chemotherapy and HIV on CD4 counts-implications for immunotherapy in HIV and cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(2): 235-236.

[4] RITTMAYER A, BARLESI F, WATERKAMP D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*,

2017, 389(10066): 255-265.

[5] YEKEDUZ E, UTKAN G, URUN Y, et al. Key considerations and common adverse events for HIV-positive patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Future Oncology*, 2022, 18(4): 413-416.

[6] COGHILL A E, HAN X, SUNEJA G, et al. Advanced stage at diagnosis and elevated mortality among US patients with cancer infected with HIV in the National Cancer Data Base [J]. *Cancer*, 2019, 125(16): 2868-2876.

[7] JI Y J, LU H Z. Malignancies in HIV-infected and AIDS patients [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2017(1018): 167-179.

[8] COGHILL A E, SHIELS M S, SUNEJA G, et al. Elevated cancer-specific mortality among HIV-infected patients in the United States [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(21): 2376-2383.

[9] LITTLE R F. Cancer clinical trials in persons with HIV infection [J]. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2017, 12(1): 84-88.

[10] GORE-BOOTH J. The hard road to data interpretation: the road is hard too for the patient [J]. *Annals of Oncology*, 2018, 29(6): 1486.

[11] GONZALEZ-CAO M, MORÁN T, DALMAU J, et al. Assessment of the feasibility and safety of durvalumab for treatment of solid tumors in patients with HIV-1 infection: the phase 2 DURVAST study [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(7): 1063-1067.

[12] BARI S, MUZAFFAR J, CHAN A, et al. Outcomes of programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor therapy in HIV patients with advanced cancer [J]. *Journal of Oncology*, 2019(2019): 2989048.

[13] CHANG E, RIVERO G, PATEL N R, et al. HIV-related refractory Hodgkin lymphoma: A case report of complete response to nivolumab [J]. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2018, 18(2): e143-e146.

[14] OSTIOS-GARCIA L, FAIG J, LEONARDI G C, et al. Safety and efficacy of PD-1 inhibitors among HIV-positive patients with non-small cell lung cancer [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2018, 13(7): 1037-1042.

[15] OKUMA Y S E, HISHIMA T, KASHIMA J, et al. High PD-L1 expression indicates poor prognosis of HIV-infected patients with non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2018, 67(3): 495-505.

[16] LAVOLÉ A, GUIHOT A, VEYRI M, et al. PD-1 blockade in HIV-infected patients with lung cancer: a new challenge or already a strategy? [J]. *Annals of Oncology*, 2018, 29(4): 1065-1066.

[17] SPANO J P, VEYRI M, GOBERT A, et al. Immunotherapy for cancer in people living with HIV: safety with an efficacy signal from the series in real life experience [J]. *AIDS*, 2019, 33(11): F13-F19.

(下转第 77 页)

- [4] LELLOUCH J, SAAD A, GUILBERT E, et al. Evaluation of vision quality after laser vision correction in healthcare professionals [J]. *J Fr Ophthalmol*, 2016, 39(10): 849-858.
- [5] 王雁, 史伟云, 李莹. 我国角膜屈光手术的快速发展和变迁[J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(2): 81-85.
- [6] 花雷, 洪瑾, 李华飞. 某部2022年入伍新兵角膜屈光手术情况调查分析[J]. *东南国防医药*, 2023, 25(2): 216-218.
- [7] 黄杨利, 周文娟, 孙丽丽. 近视激光手术LASEK与Smile的优劣分析[J]. *攀枝花学院学报*, 2021, 38(5): 59-63.
- [8] MUNNERLYN C R, KOONS S J, MARSHALL J. Photorefractive keratectomy: a technique for laser refractive surgery [J]. *J Cataract Refract Surg*, 1988, 14(1): 46-52.
- [9] 杜玉芹, 周春阳, 文龙, 等. 智能脉冲技术辅助的经上皮准分子激光角膜切削术(Trans-PRK)矫正中低度近视[J]. *眼科新进展*, 2019, 39(10): 973-975, 979.
- [10] 赵永刚. T-PRK和LASIK用于矫正屈光不正的疗效对比研究[J]. *山西卫生健康职业学院学报*, 2024, 34(1): 47-48.
- [11] 莫纯坚, 王红俊, 梁亮, 等. 角膜地形图引导的Trans-PRK治疗角膜穿通伤术后不规则散光的临床观察[J]. *巴楚医学*, 2023, 6(3): 105-109.
- [12] 邓一鹏, 马妹, 刘晓容. TPRK与LASEK用于矫正屈光不正患者的视觉质量对比研究[J]. *中国医疗器械信息*, 2020, 26(16): 33-34.
- [13] THAM V M, MALONEY R K. Microkeratome complications of laser in situ keratomileusis [J]. *Ophthalmology*, 2000, 107(5): 920-924.
- [14] VINCIGUERRA P, CAMESASCA F I. Prevention of corneal ectasia in laser in situ keratomileusis [J]. *J Refract Surg*, 2001, 17(S2): S187-S189.
- [15] SONG J X, CAO H Z, CHEN X, et al. Small incision lenticule extraction (SMILE) versus laser assisted stromal in situ keratomileusis (LASIK) for astigmatism corrections: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2023(247): 181-199.
- [16] 曹文佳, 申笛, 才俊, 等. SMILE术中应用十字定位法矫正低中度散光的临床效果[J]. *国际眼科杂志*, 2024, 24(2): 301-306.
- [17] CHAN T C Y, WANG Y, NG A L K, et al. Vector analysis of high (≥ 3 diopters) astigmatism correction using small-incision lenticule extraction and laser in situ keratomileusis [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2018, 44(7): 802-810.
- [18] 陈仪乐, 章伟利, 吴蓉, 等. 角膜屈光手术治疗近视眼的发展[J]. *罕少疾病杂志*, 2017, 24(2): 70-73.
- [19] 韩宝军, 史芳荣, 华剑楠. SMILE治疗近视患者效果及对角膜生物力学的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2024, 24(4): 522-527.
- [20] 《角膜屈光手术术前视功能和影像检查规范操作指南(2023)》专家组, 中国医药教育协会眼科影像与智能医疗分会, 邵毅, 等. 角膜屈光手术术前视功能和影像学检查规范操作指南(2023) [J]. *眼科新进展*, 2023, 43(7): 505-513.
- [21] RANDLEMAN J B, LYNN M J, PEREZ-STRAZIOTA C E, et al. Comparison of central and peripheral corneal thickness measurements with scanning-slit, Scheimpflug and Fourier-domain ocular coherence tomography [J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(9): 1176-1181.
- [22] 华焱军, 黄锦海, 王勤美. 角膜厚度的临床意义及测量方法进展[J]. *国际眼科杂志*, 2011, 11(8): 1376-1378.

(收稿日期:2024-07-15)

(上接第64页)

- [18] MCCULLAR B, ALLOWAY T, MARTIN M. Durable complete response tonivolumab in a patient with HIV and metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2017, 9(6): E540-E542.
- [19] COOK M R, KIM C. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with HIV infection and advanced-stage cancer: A systematic review [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 1049-1054.
- [20] BARBER D L, WHERRY E J, MASOPUST D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection [J]. *Nature*, 2006, 439(7077): 682-687.
- [21] ABBAR B, BARON M, KATLAMA C, et al. Immune checkpoint inhibitors in people living with HIV: what about anti-HIV effects? [J]. *AIDS*, 2020, 34(2): 167-175.
- [22] BARON M, SOULIE C, LAVOLE A, et al. Impact of anti PD-1 immunotherapy on HIV reservoir and anti-viral immune responses in people living with HIV and cancer [J]. *Cells*, 2022, 11(6): 1015.
- [23] VAN DER SLUIS R M, KUMAR N A, PASCOE R D, et al. Combination immune checkpoint blockade to reverse HIV latency [J]. *Journal of Immunology*, 2020, 204(5): 1242-1254.
- [24] LIN G, ZHUANG W, CHEN X H, et al. Increase of programmed death ligand 1 in non-small-cell lung cancers with chronic hepatitis B [J]. *Annals of Oncology*, 2018, 29(2): 516-517.
- [25] ULDRICK T S, ADAMS S V, FROMENTIN R, et al. Pembrolizumab induces HIV latency reversal in people living with HIV and cancer on antiretroviral therapy [J]. *Science Translational Medicine*, 2022, 14(629): eab13836.

(收稿日期:2024-06-20)