

口腔鳞癌近红外光免疫治疗：机制与临床转化

蔡心韵*, 任丹丹

徐州医科大学, 徐州

摘要 | 近红外光免疫治疗 (Near-infrared photoimmunotherapy, NIR-PIT) 通过抗体-光吸收剂偶联物与 690 nm 光照诱导免疫原性细胞死亡, 兼具靶向杀伤与免疫激活双重作用。本综述系统梳理了口腔 NIR-PIT 从光化学机制到临床应用的完整证据链, 涵盖真实世界数据、多靶点策略、联合治疗方案、不良反应管理, 以及精准光照技术和跨领域拓展。真实世界研究已初步验证其在口腔部位的安全性 with 疗效, 但患者筛选与光穿透深度仍是核心挑战。现有疗效预测因子证据尚不充分, 免疫微环境指标 (如 CD39⁺ CD8⁺ T 细胞) 最具前瞻潜力。未来需通过多中心随机对照试验 (Multi-center Randomized Controlled Trial)、技术平台扩展 (如 NIR-PAT²) 与智能化光照技术推动其临床转化。

关键词 | 近红外光免疫治疗; 口腔鳞状细胞癌; 抗体-光吸收剂偶联物; 联合免疫治疗; 精准光照技术

Copyright © 2026 by the author(s).

This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



引言

口腔鳞状细胞癌 (Oral squamous cell carcinoma, OSCC) 作为头颈部最常见的上皮源性恶性肿瘤, 5 年生存率长期在 50%–60% 之间徘徊 (GLOBOCAN 2022 数据显示, 全球每年新发约 38.9 万例, 死亡约 18.8 万例)^[1]。传统治疗手段各有局限: 手术会造成瘢痕与外观缺损, 放疗引发纤维化及腺体功能障碍, 化疗疗效有限且副作用明显, 复发后更难奏效^[2,3]。近年来, 免疫检查点抑制剂虽已获批用于复发/转移性头颈部鳞状细胞癌 (Head and neck squamous cell

carcinoma, HNSCC), 但其单药客观缓解率有限 (13%–22%), 获益人群局限^[2,4]。近红外光免疫治疗 (Near-infrared photoimmunotherapy, NIR-PIT) 兼具高靶向性和免疫激活能力, 为突破上述瓶颈提供了新方向^[5–7]。与已有综述多聚焦于头颈癌整体或口咽癌不同, 本综述特别关注口腔部位 (舌、口底、颊黏膜、牙龈等) 的 NIR-PIT 应用, 并系统梳理真实世界证据、疗效预测因子及精准光照技术的最新进展。本文首先介绍 NIR-PIT 的起源与机制, 然后系统梳理临床研究及真实世界证据, 进而讨论新靶向策略与联合治疗, 最后分析精准光照技术及未来方向, 旨在为口腔鳞状细胞癌的精准光免疫治疗提供参考。

基金项目: Open Fund of Anhui Engineering Laboratory for Conservation and Sustainable Utilization of Traditional Chinese Medicine Resources (TCMRPSU-2022-11)

作者简介: 蔡心韵, 徐州医科大学口腔医学院, 本科生, 主要从事口腔炎症及口腔癌症方向研究; 任丹丹, 徐州医科大学护理学院, 本科 (学士), 主要从事口腔护理方向研究。

*通讯作者: 蔡心韵

文章引用: 蔡心韵, 任丹丹. 口腔鳞癌近红外光免疫治疗: 机制与临床转化[J]. 医学健康与临床实践, 2026, 1(2): 49-63.

<https://doi.org/10.68070/s0ty7w13>

1 文献检索与选材原则

本文为叙述性综述。检索数据库包括 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、中国知网 (CNKI) 和万方数据。检索时间范围为 2011 年 1 月 1 日至 2026 年 9 月 14 日, 最终检索日期为 2026 年 9 月 14 日。英文检索词包括: “near-infrared photoimmunotherapy” OR “NIR-PIT” OR “photoimmunotherapy” OR “cetuximab-IR700” OR “ASP-1929” OR “IR700” AND (“oral squamous cell carcinoma” OR “oral cancer” OR “head and neck squamous cell carcinoma” OR “head and neck cancer”)。中文检索词包括: “近红外光免疫治疗” OR “光免疫治疗” OR “NIR-PIT” AND “口腔鳞状细胞癌” OR “口腔癌” OR “头颈部鳞状细胞癌” OR “头颈癌”。同时追溯纳入文献的参考文献, 以减少漏检。

纳入标准: (1) 与 NIR-PIT 机制、临床前研究、临床试验、真实世界研究、联合治疗、光照技术或不良反应管理相关; (2) 研究对象为 OSCC、HNSCC 或相关细胞/动物模型; (3) 可提取疗效、安全性、机制或技术参数; (4) 中英文全文。排除标准: (1) 会议摘要、评论、重复发表; (2) 无法获取全文; (3) 仅涉及其他光疗且未讨论 NIR-PIT; (4) 数据不完整或无法提取关键结局。

证据层级优先顺序为: 随机对照试验、前瞻性临床试验、系统综述/Meta 分析、真实世界研究、回顾性病例系列、病例报告、临床前研究。本文为叙述性综述, 未进行系统评价或 Meta 分析, 因此未按系统评价流程注册/实施。

2 NIR-PIT 的起源与发展历程

NIR-PIT 是一种新型的靶向治疗方法, 于 2011 年由 Mitsunaga M、Kobayashi H 等在 Nature Medicine 上首次报道^[5]。该研究首次提出将抗体-光吸收剂偶联物 (antibody-photoabsorber conjugate, APC) 与近红外光结合, 实现肿瘤细胞选择性杀伤, 核心光吸收剂为硅酞菁染料 IRDye700DX (IR700)。2020 年 9 月, 该技术获日本 PMDA 有条件批准进入临床应用 (详见 4.1 节), 标志着 NIR-PIT 从实验室走向临床^[7,8]。

3 NIR-PIT 基本原理与核心机制

3.1 APC 的组成与光化学配体释放机制

NIR-PIT 的核心效应分子为 APC, APC 属于光免疫偶联物 (photoimmunoconjugate, PIC) 的一种; PIC 是更广义的光吸收剂/光敏剂-靶向载体偶联物, 而 APC 特指以单克隆抗体为靶向载体、以 IR700 为光吸收剂的一类。APC 由靶向单克隆抗体与 IR700

共价偶联而成^[9]。IR700 分子上带有两个亲水性侧臂, 使 APC 在血液中保持稳定溶解。当 APC 与靶细胞表面抗原结合后, 以 690 nm 近红外光照射, IR700 被激活, 水分子通过质子化反应切断 Si-O 键, 释放亲水性轴向配体^[10]。配体释放后 IR700 从亲水性急剧转为强疏水性, 分子间通过堆叠形成 Z 型多聚体, APC-抗原复合物在细胞膜表面局部聚集, 造成不可逆膜损伤, 细胞外水内流引发细胞肿胀破裂, 并最终导致免疫原性细胞死亡 (Immunogenic cell death, ICD)^[8]。该损伤机制不依赖于肿瘤抗原的独特性, 即理论上可拓展至表达同源抗原的任何病理细胞, 包括细菌等微生物^[10]。

在光免疫偶联物设计时, 光敏剂-抗体负载比 (PS:抗体) 是关键优化参数, 文献报道的适宜范围为 7:1 至 10:1^[11], 过高可能降低靶向特异性, 过低则影响光毒性效应。关于 NIR-PIT 的细胞毒性机制, 目前认为 IR700 光诱导的轴向配体释放是主导机制^[7,9]。然而, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的贡献具有条件依赖性。Allen^[11]等和 Paraboschi^[12]等认为, 在高光照剂量、氧张力充足或光吸收剂-抗体负载比偏高等条件下, ROS 可能加重膜脂质过氧化和血管通透性增加; 但在标准 NIR-PIT 条件下, ROS 并非细胞死亡的必要条件。该争议对临床治疗监测有两点提示: 其一, 实时荧光衰减主要反映 APC 消耗和光漂白程度, 可作为光照终点参考, 但不能完全等同于 ROS 暴露量; 其二, 抗坏血酸等 ROS 清除剂可能减轻急性水肿, 但需临床验证其是否影响疗效。两种机制的相对贡献仍有待进一步阐明。

3.2 免疫原性细胞死亡 (ICD) 与抗肿瘤免疫激活

NIR-PIT 诱导的细胞死亡具有免疫原性特征。APC 被光照激活后引发细胞膜快速破裂, 释放钙网蛋白、HSP70/HSP90、ATP 及 HMGB1 等损伤相关分子模式 (Damage-associated molecular patterns, DAMPs)^[8,13]。这些 DAMPs 进而激活肿瘤微环境中的未成熟树突状细胞 (Dendritic Cell, DC), 使其上调 CD80、CD86 及 MHC II 类分子而成熟。成熟 DC 随后迁移至肿瘤引流淋巴结, 将肿瘤抗原呈递给初始 T 细胞, 启动 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞的分化与扩增^[13,14]。活化的 CD8⁺ T 细胞再进入肿瘤组织, 识别并清除残余肿瘤细胞。由于 NIR-PIT 对靶抗原阳性细胞具有高度选择性杀伤, 邻近靶抗原阴性的细胞及免疫细胞在直接光化学效应中基本不受损伤, 随后活化的 CD8⁺ T 细胞可以进一步清除因抗原表达差异而未被 APC 直接结合的肿瘤细胞^[8]。临床前研究显示, 在免疫健全模型中, NIR-PIT 还可诱导远隔效应, 使未照射肿瘤也发生消退, 并促进 CD8⁺ 记忆 T 细胞分化, 形成免疫记忆^[8,13]。

3.3 与 PDT/PTT 的机制对比

NIR-PIT 与光动力治疗（photodynamic therapy, PDT）和光热治疗（photothermal therapy, PTT）的机制对比见表 1。

表 1 NIR-PIT 与 PDT/PTT 的机制对比

	传统 PDT/PTT	NIR-PIT
细胞毒性机制	PDT：ROS/单线态氧介导氧化损伤， 激活 caspase 凋亡；PTT：热损伤、蛋白变性，诱导坏死/凋亡	IR700 光诱导配体释放 → 增加疏水性 → 细胞膜损伤 → 水内流 → 细胞胀破（坏死性死亡） ^[8]
靶向选择性	光敏剂被正常和癌细胞广泛摄取，选择性有限	抗体-光吸收体偶联物特异性结合靶细胞表面受体，实现细胞选择性杀伤 ^[8,13]
免疫激活机制	可诱导 ICD，释放 DAMPs 和肿瘤相关抗原，激活免疫 ^[8]	快速 ICD 释放 DAMPs，激活免疫 ^[8,14]
可重复性	非选择性损伤正常组织，重复应用有限 ^[9]	NIR 光本身无害且具细胞选择性，可重复应用于同一病灶，尤其适用于残留或复发肿瘤的治疗 ^[14]
光毒性	PDT 有全身光敏性，需长期避光；PTT 通常无全身光敏性 ^[9,15]	IR700 光毒性局限在照射区域，无全身光敏性 ^[14-15]
系统副作用	正常组织损伤 ^[9]	局部增强宿主免疫，全身性光敏性低，但仍有输注反应、局部炎症/水肿及罕见严重不良事件 ^[8]

总之，NIR-PIT 的疗效不仅取决于 IR700 的光化学机制和免疫激活效应，还依赖于光照能否精准到达肿瘤部位。第 7 章将围绕精准光照技术进行详细讨论。

4 临床研究与应用

4.1 获批历程与操作规范

2020 年 9 月，日本 PMDA 有条件批准了全球首个 NIR-PIT 药物西妥昔单抗-IR700 偶联物（cetuximab-IR700，商品名 Akalux™/Alluminox™，ASP-1929），配套 690 nm 二极管激光系统 BioBlade™，用于既往接受过放疗的、不可切除的局部晚期或局部复发性 EGFR 阳性 HNSCC^[6,7]。2021 年 1 月在日本正式进入临床应用并纳入医保，每次间隔至少 4 周，最多可重复 4 个周期^[7,16]。该获批基于两项临床研究：美国 I/IIa 期 RM-1929-101（ORR 43.3%，CR 13.3%）及日本 I 期 RM-1929-102（ORR 66.7%）^[6,15]。

临床操作规范为两日流程：第 1 天静脉输注 cetuximab sarotalocan sodium（640 mg/m²，约 2 小时）后避光 24 小时，让 APC 充分与肿瘤表面的 EGFR 结合；第 2 天以 690 nm 非热红光激光照射肿瘤区域，该剂量经 160、320、640 mg/m²三阶段递增试验确定，640 mg/m² 时 EGFR 可达到充分饱和^[15]。浅表肿瘤采用表面弥散照射，深部肿瘤通过间质穿刺照射（组织穿透半径约 10 mm，照射设计距肿瘤 2–5 mm 安全边界）^[16]。术后继续避光 6 天，出院后 4 周内避免皮肤和眼睛直接暴露于阳光^[17]。

患者选择标准方面，适用条件包括：头颈癌局部复发灶、已接受过手术（重建）和放疗、无颈动脉侵犯、不损害生活质量。禁忌证包括：肿瘤距颈动脉不足 10 mm、活动性凝血功能障碍、ECOG PS（Eastern Cooperative Oncology Group performance status，美国东部肿瘤协作组体能状态评分）≥ 3、肿瘤侵犯大血管或颅底/下颌骨等骨结构^[18]。

4.2 关键临床试验数据

EGFR 靶向 NIR-PIT (cetuximab-IR700 , RM-1929/ASP-1929) 的临床开发路径涵盖美国 I/IIa

期、日本 I 期、全球 III 期以及新辅助 II 期试验, 表 2 汇总了该疗法单药治疗的关键临床研究数据。

表 2 EGFR 靶向 NIR-PIT (cetuximab-IR700) 单药治疗关键临床研究

临床研究/试验	阶段	启动年份	地区	例数	ORR	CR	DCR	中位 OS	中位 PFS	备注
RM-1929-101 [15] 1	I/IIa	2015	美国	39 (Part 1 9 例+ Part 2 30 例)	26.7% ²	13.3%	80.0%	9.30 月	5.16 月	ORR、CR、DCR 基于 Part 2 的 30 例可评估患者; 经多线治疗 rHNSCC; 评估采用 mRECIST 1.1 (靶病灶须同时满足 RECIST 可测量且接受光免疫治疗照射); Choi 标准 RR 66.7%
RM-1929-102 [6,18]	I	2017	日本	3	66.7%	0	—	—	—	无 SAE/DLT; 2 例 PR
NCT03769506 [19]	III	2018	全球	275 (目标)	—	—	—	—	—	ASP-1929 vs 标准治疗 (SOC) ³ ; 已停止招募, 主要分析已完成; 结果待正式发表
NCT05182866 [19]	II	2022	全球	22	—	—	—	—	—	ASP-1929 单药; 新辅助前手术; 招募中

注: ORR, 客观缓解率 (objective response rate); CR, 完全缓解 (complete response); DCR, 疾病控制率 (disease control rate); OS, 总生存期 (overall survival); PFS, 无进展生存期 (progression-free survival); BOR, 最佳总体缓解 (best overall response); mRECIST, 改良实体瘤疗效评价标准 (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); RECIST, 实体瘤疗效评价标准 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); Choi 标准为综合肿瘤密度和坏死变化的疗效评价标准; RR 为缓解率 (response rate), 此处指按 Choi 标准评估的缓解率, 不同于按 RECIST/mRECIST 评估的 ORR; SAE, 严重不良事件 (serious adverse event); DLT, 剂量限制性毒性 (dose-limiting toxicity); PR, 部分缓解 (partial response); SOC, 标准治疗 (standard of care); rHNSCC, 复发性头颈部鳞状细胞癌 (recurrent head and neck squamous cell carcinoma)。¹NCT02422979 为 RM-1929-101 (Part 1/2) 的注册号, 二者为同一项 I/IIa 期研究, 故表中合并为 RM-1929-101 一行,

不再单列。²确认的客观缓解率 (confirmed ORR) 为 26.7%, 未确认 ORR 为 43.3%。³NCT03769506 (ASP-1929-301) 为 ASP-1929 (cetuximab-IR700) 对比医师选择的标准化疗方案 (多西他赛/西妥昔单抗/甲氨蝶呤/紫杉醇), 用于既往至少接受过二线系统治疗的复发性 HNSCC。

RM-1929-101 (Part 2) 采用改良 RECIST 1.1 (mRECIST 1.1) 评估疗效, 确认 ORR 为 26.7%; 按 Choi 标准 (评估肿瘤密度/坏死变化) 的缓解率达 66.7% (95% CI 47.19%–82.71%) [15]。两种标准的结果存在明显差异: 作者分析认为, mRECIST 1.1 在本研究中的靶病灶限定可能较传统 RECIST 1.1 更严格, 且部分应答者因未完成确认扫描而未计入确认 ORR, 所以确认 ORR 可能没有完全反映治疗活性; 而 Choi 标准纳入密度变化, 提示即使肿瘤体积未显著缩小, 坏死性改变也可反映治疗应答, 密度与体积联合评估或能更全面地判断疗效。这一差异对临床实践有重要提示: 若仅采用体积标准, 部分以坏死为主的应答者可能被低估; 若仅采用密度/

坏死标准，又可能高估无体积缩小的病灶。因此，临床医生在评估 NIR-PIT 疗效时，宜同时报告体积和密度/坏死变化，并探索 NIR-PIT 专用疗效评估标准，结合功能影像和病理坏死程度综合判断。

4.3 口腔部位真实世界证据

表 3 口腔部位 NIR-PIT 真实世界疗效数据汇总

研究	年份	地区	n	设计	口腔亚组	ORR	CR	DCR	中位 OS	中位 PFS	关键特征
Hasegawa 等 ^[20]	2026	日本	12	多中心 回顾性 子集分析	全部口腔	83.3%	50%	91.7%	22.0 月	6.0 月	首个口腔亚组报告
Oka moto 等 ^[21]	2025	日本	40	多中心 回顾性	含口腔亚组	75.0%	—	95.0%	26.9 月	6.2 月	当前最大样本；≥ 3 级 AE 17.5%
Tahara 等 ^[16]	2026	日本	45 (PI T 22/ 药物 23)	单中心 回顾性 对照	含头颈各部位	81.8% vs 39.1%	31.8% vs 4.3%	90.9% vs 73.9%	35 月 vs 8 月	—	唯一含同期药物对照

注：ORR，客观缓解率（objective response rate）；CR，完全缓解（complete response）；DCR，疾病控制率（disease control rate）；OS，总生存期（overall survival）；PFS，无进展生存期（progression-free survival）；mRECIST，改良实体瘤疗效评价标准（modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）；RECIST，实体瘤疗效评价标准（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）；CI，置信区间（confidence interval）；AE，不良事件（adverse event）。Tahara 等研究中“vs”前后分别为 NIR-PIT 组和同期药物对照组。Hasegawa 等报告的 ORR（83.3%）与注册试验确认 ORR（26.7%）的差异，部分源于评估标准不同（mRECIST vs RECIST v1.1），部分源于样本量较小导致 95% CI 较宽，两者不宜直接比较。

这三项研究都是日本获批后的真实世界数据，时间跨度在 2025 到 2026 年，规模从 12 例的口腔亚组，到 40 例的多中心研究，再到 45 例含药物对照的对比研究。ORR 稳定在 75%–83%，中位 OS 随样本量增大也从 22.0 个月、26.9 个月提升到 35 个月。Tahara 等^[16]的多变量分析首次在真实世界证实，NIR-PIT 与 OS 改善独立相关。此外，Okamoto 等^[21]报告≥ 3 级 AE 率仅 17.5%，说明 PIT 在真实临床中安全性可控。

4.3.2 技术参数与治疗路径

近年来，多项真实世界研究专门评估了 PIT 在口腔部位的有效性与安全性，为临床试验数据提供了重要补充。

4.3.1 口腔部位疗效数据

（1）穿刺间隔参数。Makino 等回顾性分析了 6 例舌根复发癌患者共 11 个周期的数据，发现穿刺间隔≤ 12 mm 时所有可评估周期均显示肿瘤缩小，而 18 mm 间隔疗效不佳，15 mm 间隔疗效也不如≤ 12 mm，提示穿刺间隔是决定疗效的关键技术参数^[22]。

（2）真实世界治疗路径。Iinuma R 等^[23]回顾了 12 例头颈癌患者的治疗历程，归纳出四种模式：计划重复 PIT（42%）、序贯全身治疗（主要为 ICI，33%）、早期终止（17%）和局部控制伴功能受损（8%）。PIT 在真实世界中并非单一治疗路径，早期轨迹可为后续决策提供参考。

4.3.3 生活质量与功能保留

功能性保留和生活质量（QoL）维持是 PIT 区别于传统挽救性手术的重要优势。Tamagawa 等^[17]、Nishikawa 等^[6]的多项小样本报告均显示 PIT 具有良好的局部控制效果且功能保留也较好。Okamoto 等^[24]在不可切除晚期头颈癌患者中报告了较高的客观缓解率（ORR 89%）且生活质量评分没有明显下降，进一步支持其在真实世界中的可行性。

4.4 疗效预测因子：现有证据与矛盾

在了解了 NIR-PIT 的疗效数据和真实世界证据后，一个关键临床问题是：哪些患者更可能从治疗中获益？近期多项研究探索了 NIR-PIT 的疗效预测

因子，但多为小样本回顾性分析，且部分结论相互矛盾（表 4）。为便于解读，本文按证据强度将现有预测因子分为三层。

（1）低-中强度、值得前瞻验证：肿瘤最长直径 < 20 mm ($P=0.011$) 和厚度 < 10 mm ($P=0.024$) 与更高 CR 率相关^[25]。但该研究仅 22 例，且为单变量分析，未校正肿瘤部位、既往治疗、光照参数、是否联合 ICI 等混杂因素。

（2）低强度、结论矛盾：EGFR 表达。Makino 等^[22]采用 H 评分，所有病例 H 评分 ≥ 226 ，均为强阳性，无法区分疗效差异；Suzuki 等^[26]采用 EGFR 指数 (0–4)，发现指数=4 者 7 个周期全部 CR/PR，指数 0–2 者 CR/PR 率为 42.9%，指数=0 者为 SD，差异有统计学意义。两种结论相反主要源于评估方法不同：H 评分在强阳性人群中存在天花板效应，而 EGFR 指数覆盖了更宽表达范围。此外，EGFR 指数仅与短期反应相关，与长期预后无关，提示 EGFR 主要影响直接光化学杀伤，后续肿瘤控制更多依赖免疫应答^[26]。

（3）低强度、机制合理：免疫微环境指标。Yoshizawa 等^[27]通过多重免疫组化发现，临床反应无法用肿瘤细胞 EGFR 表达水平解释，但应答者瘤内 CD3⁺ CD8⁺ T 细胞密度显著更高，且治疗后出现 CD8⁺ T 细胞重新分布和 PD-L1⁺ 免疫细胞增加，说明免疫微环境的初始状态可能是疗效决定因素。然而该研究样本小、回顾性，仍需前瞻验证。

炎症和营养标志物方面，系统性炎症反应指数 (systemic inflammation response index, SIRI)、REI (relative eosinophil increase, 相对嗜酸性粒细胞增加，定义为治疗后 2 周的 REC[relative eosinophil count, 相对嗜酸性粒细胞计数]除以基线 REC)、单核细胞绝对计数 (absolute monocyte count, AMC) 等仅有小样本探索 ($n \approx 11-20$)，无独立验证，证据强度极低；预后营养指数 (prognostic nutritional index, PNI)、控制营养状况评分 (controlling nutritional

status, CONUT)、老年营养风险指数 (geriatric nutritional risk index, GNRI) 与治疗反应无显著关联^[28,29]。这些指标表现不佳，可能因其为全身性炎症/营养标志物，而 NIR-PIT 是局部治疗，直接杀伤取决于靶抗原表达、APC 递送、光照剂量和穿刺间隔等局部因素；加之样本量小、回顾性、多重比较、检测时点不统一、阈值不统一，故暂不能用于临床决策，仅可作为未来前瞻性研究的探索性终点，并与局部免疫微环境、影像和光照参数联合验证。

需要特别强调，上述预测因子均来自已接受 NIR-PIT 治疗的人群，只能回答已治疗者中谁更可能应答，不能回答谁适合接受 NIR-PIT。而适用人群需从“理论适应证”进一步落到“实际可治疗人群”。注册适应证虽覆盖 EGFR 阳性复发/转移性 HNSCC，但真实可治疗者受多层筛选限制。

①解剖可及性：肿瘤须能被光照覆盖，颈动脉侵犯、颅底/下颌骨侵犯及部分深部舌根/口咽病灶常被排除。

②功能状态与耐受性：ECOG PS、凝血功能、全麻及气道管理能力均影响治疗资格。

③既往治疗史与时机，多线治疗、ICI 暴露及疾病进展可改变免疫微环境并缩短有效窗口，Makino 等^[30]发现 PIT 前用过 ICI 者局部控制更短。

④口腔部位还需考虑穿刺间隔， ≤ 12 mm 与更优肿瘤缩小相关，间隔过大者即使解剖可及也可能技术不可行^[22]。

据 Shinozaki^[31]研究显示，PIT 技术可行率仅 8.8%，且部分初始适合者在一线系统治疗后失格，提示适用人群是动态收窄的“筛选漏斗”。现有证据多来自治疗人群，存在选择偏倚，难以外推至被排除者。因此，应区分注册适应证人群、临床试验合格人群和真实世界可治疗人群；未来需以前瞻性注册数据动态记录筛选损耗与时机变化，明确可干预节点。

表 4 NIR-PIT 疗效预测因子现有证据汇总

类别	预测因子	研究	n	评估方法	关键发现 (含统计值)	证据强度/偏倚风险	可推广性/备注
靶点表达	EGFR H 评分	Makino 等 ^[22]	6 例	H 评分 (0–300)	所有 EGFR 阳性 (H 评分 ≥ 226)，表达与疗效无显著关联	极低：单中心、样本极小、无对照	仅舌根；强阳性人群存在天花板效应，无法区分疗效
	EGFR 指数	Suzuki 等 ^[26]	10 例	指数 0–4 (面积 $\times$ 强度)	指数=4：7 周期全部 CR/PR；指数 0–2：CR/PR 率 42.9%；指数=0：SD；显著关联 (Mann-Whitney U)	低：小样本、多周期独立分析	仅与短期反应相关，非长期预后；需外部验证

续表 4 NIR-PIT 疗效预测因子现有证据汇总

类别	预测因子	研究	n	评估方法	关键发现（含统计值）	证据强度/偏倚风险	可推广性/备注
病变形态	最长直径	Matsumoto 等 ^[25]	22 例	< 20 mm vs ≥ 20 mm	直径<20 mm 与更高 CR 率相关（ $P=0.011$ ）	低-中：单变量、未校正混杂	需外部验证
	厚度		22 例	< 10 mm vs ≥ 10 mm	厚度<10 mm 与更高 CR 率相关（ $P=0.024$ ）	低-中：单变量、未校正混杂	需外部验证
炎症标志物	SIRI	Hirakawa H 等 ^[28,29]	≈ 20 例	基线中位数比较	CR 组 70.7 vs 非 CR 组 120.2（ $P=0.03$, $r=0.55$ ）	极低：无独立验证	暂不能用于临床决策
	REI		11 例	2 周 REC/基线 REC	升高 REI 在较好反应组更常见（ $P=0.08$, $r=0.47$ ）	极低：未达统计学显著	暂不能用于临床决策
	AMC		11 例	绝对值比较	高 AMC 与进展显著相关（ $P=0.003$, $r=0.81$ ）	极低：样本极小	暂不能用于临床决策
营养状态	PNI/CONUT/GNRI	Hirakawa H 等 ^[28]	≈ 20 例	基线中位数比较	与治疗反应无显著关联；治疗后营养状态稳定	极低：数据有限	暂不能用于疗效预测
免疫微环境	CD39 ⁺ C	Yoshizawa 等 ^[27]	小样本	多重免疫组化	CD39 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞密度显著更高；治疗后 CD8 ⁺ T 细胞重新分布、PD-L1 ⁺ 免疫细胞增加；EGFR 表达无法解释临床反应	中：机制合理，但回顾性、小样本	最有前景的预测方向，需前瞻验证
	D8 ⁺ T 细胞、PD-L1 ⁺ 免疫细胞						

注：表中 SIRI、PNI/CONUT/GNRI 来自 Hirakawa 等^[28]可评估约 20 例；REI、AMC 来自同一课题组^[29]的亚组分析，可评估 11 例。同一研究不同预测因子样本量不同，主要因部分患者相应实验室指标缺失。营养状态与炎症标志物结论来自同一研究^[28]，分别按不同指标列出。

4.5 不良反应与管理

NIR-PIT 在口腔部位的不良反应以局部为主，发生率较高但总体可控。最常见的不良反应为局部水肿和疼痛。Hasegawa 等研究（ $n=12$ ）中，疼痛发生率 100%（≥ 3 级 25%），黏膜炎 92%（≥ 3 级 17%），面部水肿 76%（≥ 3 级 8%），吞咽困难 50%，出血 50%，痿管 33% [20]。RM-1929-101（ $n=30$ ）中 3 例患者分别出现肿瘤出血、动脉出血和肺

炎等严重不良事件^[15]。这些数据说明，NIR-PIT 安全性总体可接受，但出血及气道相关事件需高度警惕。

上述不良反应的核心机制为：NIR 光激活未结合 APC 及肿瘤坏死产生的 ROS，导致血管通透性增加，引发水肿和炎症反应；DAMPs 释放进一步刺激炎症反应^[17]。Shibutani 等指出疼痛与光照方式相关（圆柱形弥散器致痛更重），且不良反应主要归因于 IR700 的光化学效应而非抗体本身^[32,33]。动物实验表明，抗坏血酸等还原剂可有效清除 ROS，在不影响疗效的前提下显著减轻急性水肿，但还缺乏临床验证^[13,34]。

针对上述不良反应，围手术期管理可归纳为以下临床路径（表 5）：

表 5 口腔 NIR-PIT 围手术期管理路径

阶段	管理要点
术前	评估喉水肿风险，高风险者行预防性气管切开 + 静脉氢化可的松 100 mg 超声引导穿刺（22G 针，避开舌动脉，间隔 5 mm） 暗室管理（< 120 lux）6 天，住院 7 天
术后住院	预防性镇痛（PCA[patient-controlled analgesia，患者自控镇痛]泵+对乙酰氨基酚），有重建手术史者疼痛风险更低（ $p=0.017$ ） 约半数需临时肠内营养
出院后	避光 4 周

注：本路径综合参考文献^[16,17,20,25]及临床实践归纳。其中，术前喉水肿风险评估、预防性气管切开及静脉氢化可的松参考^[16,17]；超声引导穿刺参数、暗室管理参考^[17]；镇痛方案参考^[17,25]；肠内营养参考^[20]。

此流程涵盖 PAN（Pain、Airway、Nutrition）多学科管理要素^[20]。有重建手术史者中至重度疼痛发生率显著更低（ $P=0.017$ ），可用于指导个体化镇痛方案^[25]。

5 新靶向策略

第 4 章显示，EGFR 靶向 NIR-PIT 已进入临床并积累真实世界证据，但单靶点治疗仍受抗原异质性、免疫抑制微环境和耐药机制限制。因此除已进入临床阶段的 EGFR 靶向外，更多肿瘤相关靶点的临床前研究正在积极探索中。本章聚焦于尚处于临床前阶段的新型靶点，包括肿瘤细胞新靶点和肿瘤微环境免疫抑制细胞靶点，为 NIR-PIT 的临床应用拓展提供理论基础。

5.1 新型肿瘤细胞靶点

5.1.1 CD44 靶向 NIR-PIT

CD44 是癌症干细胞标志物，在头颈癌等多种实体瘤中高表达，其高表达与不良预后相关^[7,19]。在 MOC1 和 MOC2-luc 同源小鼠口腔癌模型中，CD44 靶向 NIR-PIT 显示出显著的体内治疗效果。当 CD44-NIR-PIT 与免疫检查点抑制剂联合使用时，可实现对包括未照射转移灶在内的完全肿瘤杀伤；达到完全缓解的小鼠在治疗后一个月抵抗肿瘤再接种，说明获得了免疫记忆^[13]。此外，CD44-NIR-PIT 能将低免疫原性肿瘤转化为对免疫检查点抑制剂敏感的高免疫原性肿瘤^[13,14]。

5.1.2 PDPN（Podoplanin）靶向 NIR-PIT

PDPN 是一种跨膜糖蛋白，在超过 90% 的口腔鳞癌（OSCC）中高表达，能促进肿瘤细胞侵袭转移，

同时作为淋巴细胞抑制性受体抑制免疫应答^[35]；PDPN 也是 OSCC 发生部分上皮-间充质转化（pEMT）的关键标志物，pEMT 细胞在颈淋巴结转移和免疫逃逸中发挥屏障作用^[36]。抗 PDPN（NZ-1）-IR700 可在体外有效杀伤人源 OSCC 细胞，在同源小鼠模型中抑制 OSCC 肿瘤生长^[37]。此外，MASL（Maackia amurensis 种子凝集素）作为 PDPN 受体的靶向配体（ $KD \approx 10$ nM），可抑制 OSCC 细胞生长和运动能力，并增加肿瘤区域淋巴细胞浸润^[35]。

5.1.3 其他潜在靶点

除上述靶点外，多种其他肿瘤相关蛋白在临床前 NIR-PIT 中有所探索。其中 ICAM-1 在 MOC1 口腔癌模型中验证了体内抗肿瘤疗效，可抑制肿瘤进展并增强宿主抗肿瘤免疫^[38]。此外，HER2、PSMA、CEA、GPC3、mesothelin 等靶点虽有临床前数据^[7,13]，但非头颈癌特异性，此处不再展开。

5.2 肿瘤微环境免疫抑制细胞靶点

5.2.1 CD25（IL-2 受体 α 链）靶向 NIR-PIT

CD25 在肿瘤微环境中的调节性 T 细胞（Regulatory T cells, Treg）上高表达，是解除局部免疫抑制的重要靶点。抗 CD25-F(ab')₂-IR700 可选择性耗竭 Treg，减少对循环 CD8⁺ T 细胞的脱靶效应^[39,40]。与 CD44 靶向直接杀伤肿瘤干细胞不同，CD25 靶向通过解除 Treg 免疫抑制发挥作用，二者互补^[40,41]。

5.2.2 FAP 靶向 NIR-PIT

FAP 在癌症相关成纤维细胞（Cancer-associated Fibroblasts, CAF）表面高表达。FAP 靶向 NIR-PIT 可在口腔癌模型中杀伤 CAF、抑制肿瘤生长，并增强抗肿瘤免疫^[8,11]。此外，在食管癌模型中还可逆转 5-FU 耐药并诱导远隔效应^[8]。

5.2.3 其他免疫抑制细胞靶点

CTLA4 和 VISTA 靶向 NIR-PIT 可通过清除 Treg 解除免疫抑制^[8,13]；Ly6G 靶向 NIR-PIT 则可特异性清除 PMN-MDSC，在 MDSC 富集模型中延长生存期^[11]。

5.3 靶点比较与转化前景

从口腔鳞癌转化前景看，不同靶点各有侧重。PDPN 在超过 90% 的 OSCC 中高表达，并与 pEMT、淋巴结转移和免疫逃逸相关，口腔部位表达特异性相对较高，但需关注正常淋巴管内皮等表达带来的安全性问题。CD44 靶向不仅可直接杀伤肿瘤干细胞，还可将低免疫原性肿瘤转化为对 ICI 敏感的高免疫原性肿瘤，免疫记忆优势突出，但 CD44 在正常干细胞和炎症细胞中亦有表达。ICAM-1 靶向在口腔癌模型中可抑制肿瘤进展并保留宿主免疫，适合与免疫治疗联合。FAP、CD25 等微环境靶点不直接杀伤肿瘤细胞，而通过解除 CAF/Treg 免疫抑制发挥作用，更适合与肿瘤细胞靶向策略联合。综合表达特异性、口腔癌相关性和临床转化可行性，PDPN 和 CD44 是目前较有前景的口腔 OSCC 靶点，但仍需人源化抗体、安全性和表达异质性验证。

6 联合治疗策略

第 4 章和第 5 章分别从临床证据和靶点拓展两个维度呈现了 NIR-PIT 单药（APC+光照）的发展现状，而联合治疗则是 NIR-PIT 从单药走向多模式整合的关键一步。

6.1 临床前联合策略

6.1.1 双靶向 NIR-PIT

同时注射两种 APC 可单次光照同时靶向两种细胞。在靶向肿瘤细胞联合免疫抑制细胞方面，CD44+CD25 双靶向 NIR-PIT 在 CD44 过表达肿瘤模型中实现较高 CR 率^[13]；EGFR+CD25 双靶向相比单药显著抑制肿瘤生长并延长生存^[40]。在靶向肿瘤细胞联合基质细胞方面，同时靶向 CAF（FAP）和肿瘤细胞的双靶向 NIR-PIT 效果优于单靶向^[19]。这些都体现了双靶向策略在肿瘤治疗中的应用潜力。

6.1.2 CD25 靶向 NIR-PIT 联合 IL-15 及抗 PD-1

CD25-NIR-PIT 选择性耗竭瘤内 Treg，联合 IL-15 促进 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞增殖，形成有利的 CD8⁺/Treg 比率，从而增强抗 PD-1 疗效。在 MC38-Luc 模型中，该三联方案在高度免疫原性肿瘤中实现 90% 完全缓解，且 CR 小鼠抵御肿瘤再接种（免疫记忆）；在低免疫原性 MOC2 口腔鳞癌模型中虽未达 CR，但明显抑制了肿瘤生长并延长生存期^[39]。

6.1.3 超级 EPR 效应 (SUPR) 联合药物递送

PIT 可诱导超级增强渗透滞留效应（super-enhanced permeability and retention, SUPR）。其原理是 PIT 后肿瘤血管通透性增加，促进纳米药物外渗并在肿瘤内蓄积，蓄积量可提升 24 倍^[13,14]。动物实验中，PIT 联合脂质体阿霉素或白蛋白结合型紫杉醇的疗效显著优于单药^[13]。

上述三种策略的转化潜力不同。双靶向 NIR-PIT 可直接应对肿瘤异质性和免疫抑制细胞共存，适合作为平台化改造方向，但需解决两种 APC 的给药同步和光照剂量分配问题。CD25-NIR-PIT 联合 IL-15 及抗 PD-1 更适用于免疫原性较低、Treg 富集的肿瘤，其优势在于解除免疫抑制并增强 ICI 疗效，但三联方案复杂性较高。SUPR 联合药物递送则利用 PIT 的血管效应增强纳米药蓄积，适合与已有化疗药物或纳米制剂联用，临床转化路径相对直接。总体而言，双靶向和 SUPR 联合策略更接近临床转化，CD25 联合免疫治疗最具机制创新性，但均需进一步在口腔 OSCC 模型中验证。

6.2 临床联合策略

6.2.1 NIR-PIT 同步联合 ICI

ASP-1929-181（NCT04305795）为全球多中心 Ib/II 期研究，评估 ASP-1929 联合抗 PD-1 治疗在 EGFR 阳性复发/转移性头颈鳞癌（队列 1：联合 pembrolizumab）或局部晚期/转移性皮肤鳞癌（队列 2：联合 cemiplimab）中的安全性和疗效。在 18 例可评估患者中，确认 ORR 为 27.8%（95% CI 9.7–53.5），CR 率为 22.2%（4/18），中位 OS 达 25.6 个月（95% CI 14.6–NE），中位 PFS 为 2.9 个月（95% CI 1.4–14.6）^[42]。常见严重不良事件为吞咽困难和舌水肿（各 10.5%），总体安全性可接受。

ECLIPSE（NCT06699212）是一项全球 III 期随机对照试验，正在评估 EGFR-NIR-PIT 联合帕博利珠单抗（pembrolizumab）对比化疗联合 pembrolizumab 的疗效^[7]。

Hirakawa 等^[43]回顾性分析了 5 例不可切除 HN SCC 患者接受 NIR-PIT 联合 pembrolizumab 的可行性。在 7 个靶病灶中，按病灶统计的缓解率为 100%（3 个 CR、4 个 PR）；若按患者统计，最佳总体缓解（best overall response, BOR）为 60%（3/5）。联合 ICI 后未观察到免疫相关不良事件加重。中位随访 376 天，5 例患者均存活，其中 3 例无瘤生存。需注意，该研究同时报告了按病灶和按患者两种统计口径，解读时应加以区分。

6.2.2 ICI-PIT-ICI 序贯方案

该方案采用 ICI→PIT→续贯 ICI 的顺序，利用 PIT 诱导的免疫死亡释放肿瘤抗原，重启免疫应答，

恢复后续 PD-1 阻断的效果。在一例复发性口腔癌患者中实现持久 CR，外周炎症指标呈现特征性双相变化：PIT 后中性粒细胞/淋巴细胞比值（neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR）、C 反应蛋白（C-reactive protein, CRP）和系统免疫炎症指数（systemic immune-inflammation index, SII）一过性升高，序贯 ICI 后回落；同时淋巴细胞绝对计数（absolute lymphocyte count, ALC）和淋巴细胞/单核细胞比值（lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR）恢复^[44]。

此外，Makino 等^[30]的研究进一步揭示了治疗时序的重要性：NIR-PIT 前用过 ICI 的患者，局部控制时间更短（174 天 vs 342 天， $P=0.031$ ）。而 PIT 后进展前续贯 ICI 的 G3 组，局部进展率（40%）低于仅 PIT 前暴露的 G1 组（69.2%），说明 PIT 后是否续贯 ICI 可能比 PIT 前是否用过 ICI 更关键。

6.3 其他光疗与免疫治疗的联合策略（与 NIR-PIT 的对比与启示）

除 NIR-PIT 外，PTT 和 PDT 也可通过诱导免疫原性细胞死亡与免疫治疗协同增效。表 1 已从机制层面对 NIR-PIT 与 PDT/PTT 进行了对比，此处不再重复。本节重点讨论二者在联合免疫治疗策略

层面的异同及对 NIR-PIT 的启示。与 NIR-PIT 类似，PTT/PDT 也可通过诱导 ICD、释放 DAMPs 和肿瘤抗原与 ICI 协同增效；不同之处在于，NIR-PIT 依赖抗体-光吸收剂偶联物的主动靶向和 IR700 介导的膜损伤，而 PTT/PDT 多依赖光热剂或光敏剂的被动富集，肿瘤选择性相对有限，但可通过纳米递送、水凝胶疫苗等策略提高局部富集和免疫协同。在 OSCC 领域，代表性策略包括：可植入水凝胶疫苗（APHP-CCCA）整合 PTT、PDT 和钙超载，联合抗 CD47 抗体，在术后模型中抑制复发和转移，并建立长期免疫记忆^[45]；胆固醇调节纳米平台（PYT NP）负载 NIR-II 光敏剂 Y8，通过 PTT/PDT 双重效应诱导 ICD，联合 PD-L1 抑制剂实现原位和转移肿瘤的完全抑制^[46]。

7 精准光照技术

第 3 章从光化学和免疫机制角度说明了 NIR-PIT 为何有效；本章则从光照递送角度说明如何把这种机制转化为临床可重复的治疗效果。二者属于同一技术链条的不同环节：机制决定治疗原理，光照技术决定治疗能否精准实施。NIR-PIT 的效果取决于光照能否精准到达肿瘤部位。目前光照技术已发展为五个层次（表 6）。

表 6 精准光照技术分类与对比

层次	技术手段	核心功能	使用场景	关键价值
I 器械基础	正面/侧发射/圆柱形扩散器 + SlicerPIT 规划软件 ^[4,7]	按肿瘤形态选择光递送方式，三维规划穿刺路径	浅表/管腔/深部肿瘤	解决“能否照到”的基础问题
II 二维光学引导	内镜引导 + MACASO ¹ 实时定量 IR700 荧光 ^[47]	治疗前识别肿瘤边界，治疗中监测光漂白程度	口腔、口咽等腔道肿瘤	实时可视化治疗范围与完成度
III 三维空间导航	HoloLens 2 MR + 3D Slicer/Holoeyes XR ^[48]	术前模拟穿刺路径，术中全息图同步引导	需间质插针的深部复杂解剖区域	提升穿刺精度，降低操作难度
IV 实时荧光监测临床验证	实时荧光成像系统 ^[49]	治疗中连续监测荧光衰减曲线，判断 APC 消耗进度和光照终点	各部位 NIR-PIT 治疗	首次在 NIR-PIT 临床治疗中验证实时荧光监测的可行性：荧光衰减达平台期代表疗效阈值，可指导光照剂量决策
V 功能验证	FLOT/OCT 多模态成像 ^[50]	三维微结构成像 + mAb（monoclonal antibody，单克隆抗体）-IR700 深度分布定量	治疗机制研究与疗效评估	唯一能直接可视化 SUPR 效应的在体技术

注：¹MACASO software（tentative name; Olympus, Tokyo, Japan），专为 NIR-PIT 优化的内镜荧光实时

定量分析软件，通过实时监测 IR700 光漂白程度评估治疗完成度。

五个层次按临床操作顺序排列：I层保证光能送达，II层和III层实现治疗前二维和三维定位，IV层在治疗中实时判断光照终点，V层在治疗后验证效果。从器械选择到效果验证，五个层次覆盖了NIR-PIT光照的完整流程。

未来，精准光照技术需从经验性操作走向标准化和智能化。器械层应实现规划智能化；光学引导层应完成深度校正标准化；导航层应构建全流程闭环；实时监测层和功能验证层可引入人工智能（artificial intelligence, AI）辅助判读，推动光照剂量和终点判断的客观化。具体而言，AI辅助判读可从以下方向展开：①基于实时荧光衰减曲线的深度学习模型，输入荧光强度-时间曲线，预测APC消耗和光漂白平台期，输出光照终点建议；②多模态图像融合分析，融合荧光成像、光学相干断层扫描（OCT）、荧光介导光学断层成像（FLOT）等，实现肿瘤边界分割和APC深度分布定量；③可解释AI，通过注意力热图或SHAP值输出判读依据，提高临床可接受度；④闭环反馈控制，将AI判读结果与激光系统联动，自动调整光照剂量和范围；⑤建立多中心标注数据库，前瞻验证AI辅助判读对疗效和安全性的影响。

8 局限性与未来展望

8.1 当前局限性

如4.4节所述，PIT实际适用人群受解剖可及性、功能状态、既往治疗史及序贯时机等多层限制，可行率偏低，注册适应证所定义的理论人群与真实世界可治疗人群之间存在明显落差。此处不再重复展开，仅强调该“筛选漏斗”是影响真实世界疗效外推的重要因素。

技术层面，近红外光组织穿透深度有限（表面照射约1-2 cm，间质扩散仅5-10 mm），大体积肿瘤难以实现均匀照射^[25]；高强度光照相关的急性水肿仍是临床常见问题^[34,41]。此外，适合各类肿瘤的靶向抗体研发尚不充分，多数新靶点处于临床前阶段，离转化应用还有距离。

本领域还面临以下挑战。①数据异质性：现有研究多为回顾性、小样本，疗效评估标准（RECIST、mRECIST、Choi）和光照参数不统一，导致跨研究比较困难。②算法可解释性与临床鸿沟：荧光衰减曲线、AI辅助判读等工具尚未形成统一阈值和质控标准，临床医生难以直接理解其决策依据。③跨学科验证困难：NIR-PIT涉及光学、免疫学、肿瘤学、医疗器械和影像工程，各学科终点和评价体系不同，缺乏统一验证平台。④伦理法规：光照设备审批、APC质量控制、激光安全、避光管理和真实世界注

册登记均需专门规范，尤其口腔部位涉及气道、吞咽和功能保留，伦理审查和知情同意要求更高。

最后，本综述亦存在局限性。①检索时间范围为2011年1月1日至2026年9月14日，2026年文献尚在陆续发表，可能存在漏检。②纳入标准限定中英文全文，可能遗漏日文献，而NIR-PIT在日本临床应用最广泛。③本文为叙述性综述，未进行系统评价或Meta分析，亦未按系统评价流程注册/实施，证据层级和选择偏倚控制有限。④部分真实世界研究和预测因子分析样本量小、回顾性强，结论需谨慎外推。

8.2 未来方向

（1）技术平台扩展。NIR-PAT²（亦称NIR-PBAM）利用IgY-IR700靶向牙龈卟啉单胞菌，通过致死性跨膜穿孔抑制LPS释放，在牙周炎小鼠模型中显著抑制牙槽骨吸收^[10]。该研究展示了IR700光化学平台从肿瘤治疗向牙周感染性疾病扩展的可行性，但目前处于动物概念验证阶段，未来需要重点验证：IgY-IR700在口腔复杂生物膜中的递送效率；NIR光在深牙周袋中的穿透能力；长期菌群调控对口腔生态系统的影响。

（2）临床证据完善。推进多中心RCT，建议II期以总生存期（OS）为主要终点，以PFS、ORR、生活质量和功能保留为关键次要终点；II期可探索口腔各解剖部位（舌、口底、颊黏膜、牙龈等）的疗效差异。现有口腔亚组ORR约75%—83%，但部位差异证据有限，需前瞻性注册数据库动态记录筛选损耗、治疗时机和序贯方案，以指导个体化治疗。

（3）精准光照技术的智能化升级。具体方向见第7章，包括规划智能化、深度校正标准化、全流程闭环导航及AI辅助判读。

9 结论

NIR-PIT在口腔肿瘤治疗中展现出独特的价值：其抗体导向的光化学膜损伤机制兼具肿瘤靶向性和免疫激活作用，为传统治疗及免疫检查点抑制剂应答率不高的困境提供了新的干预窗口。真实世界研究已初步验证其在口腔部位的安全性及疗效，但严格的患者筛选是保障疗效的前提。当前证据以回顾性小样本为主，前瞻性多中心数据还有待积累，且光穿透深度与器械精准度仍是技术瓶颈。未来需在临床证据完善、技术平台扩展与精准光照智能化三个维度协同推进，推动NIR-PIT从概念验证走向循证临床实践。

参考文献

- [1] Dong L, Xue L, Cheng W, et al. Comprehensive survival analysis of oral squamous cell carcinoma patients undergoing initial radical surgery. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):919. doi: 10.1186/s12903-024-04690-z. PMID: 39123139; PMCID: PMC11313127.
- [2] Xue N, Wang Y, Wang Z, et al. Trends in immunotherapy for oral squamous cell carcinoma. *Cell Oncol (Dordr)*. 2025;48(5):1159-1179. doi: 10.1007/s13402-025-01068-3. PMID: 40549116; PMCID: PMC12528217.
- [3] Kitamura N, Sento S, Yoshizawa Y, et al. Current Trends and Future Prospects of Molecular Targeted Therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):240. doi: 10.3390/ijms22010240. PMID: 33383632; PMCID: PMC7795499.
- [4] Matsumoto F. The Latest Treatment for Head and Neck Cancers: Transoral Robotic Surgery and Photoimmunotherapy. *Juntendo Iji Zasshi*. 2023;69(2):97-102. doi: 10.14789/jmj.JMJ22-0038-R. PMID: 38854451; PMCID: PMC11153055.
- [5] Mitsunaga M, Ogawa M, Kosaka N, et al. Cancer cell-selective in vivo near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules. *Nat Med*. 2011;17(12):1685-1691. doi:10.1038/nm.2554. PMID: 22057348; PMCID: PMC3233641.
- [6] Nishikawa D, Suzuki H, Beppu S, et al. Near-Infrared Photoimmunotherapy for Oropharyngeal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(22):5662. doi: 10.3390/cancers14225662. PMID: 36428754; PMCID: PMC9688155.
- [7] Okada R, Asakage T. Near-infrared photoimmunotherapy: basics and clinical application. *Jpn J Clin Oncol*. 2025;55(8):843-851. doi: 10.1093/jjco/hyaf069. PMID: 40319478.
- [8] Fukushima H, Furusawa A, Okada R, et al. Antitumor host immunity enhanced by near-infrared photoimmunotherapy. *Cancer Sci*. 2025;116(3):572-580. doi: 10.1111/cas.16427. PMID: 39663860; PMCID: PMC11875768.
- [9] Kobayashi H, Choyke PL, Ogawa M. The chemical basis of cytotoxicity of silicon-phthalocyanine-based near infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT) and its implications for treatment monitoring. *Curr Opin Chem Biol*. 2023;74:102289. doi: 10.1016/j.cbpa.2023.102289. PMID: 36966701; PMCID: PMC10225316.
- [10] Maruyama H, Sato K, Sakai K, et al. Near infrared photo-bacterialflora modulation technology realized controlling periodontitis: modulation of disease-associated dysbiosis in oral microbiota using near infrared photo-antibacterial targeting therapy (NIR-PAT2). *J Transl Med*. 2026;24(1):730. doi: 10.1186/s12967-026-08336-2. PMID: 42231422; PMCID: PMC13231693.
- [11] Allen D, Szoo MJ, van Bergen TD, et al. Near-infrared photoimmunotherapy: mechanisms, applications, and future perspectives in cancer research. *Antib Ther*. 2025;8(1):68-85. doi: 10.1093/abt/tbaf001. PMID: 39958565; PMCID: PMC11826922.
- [12] Paraboschi I, Turnock S, Kramer-Marek G, et al. Near-Infrared PhotoImmunoTherapy (NIR-PIT) for the local control of solid cancers: Challenges and potentials for human applications. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;161:103325. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103325. PMID: 33836238; PMCID: PMC8177002.
- [13] Kobayashi H, Choyke PL. Near-Infrared Photoimmunotherapy of Cancer. *Acc Chem Res*. 2019;52(8):2332-2339. doi: 10.1021/acs.accounts.9b00273. PMID: 31335117; PMCID: PMC6704485.
- [14] Wakiyama H, Kato T, Furusawa A, et al. Near infrared photoimmunotherapy of cancer; possible clinical applications. *Nanophotonics*. 2021;10(12):3135-3151. doi: 10.1515/nanoph-2021-0119. PMID: 36405499; PMCID: PMC9646249.
- [15] Cognetti DM, Johnson JM, Curry JM, et al. Phase 1/2a, open-label, multicenter study of RM-1929 photoimmunotherapy in patients with locoregional, recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2021;43(12):3875-3887. doi: 10.1002/hed.26885. PMID: 34626024; PMCID: PMC9293150.
- [16] Tahara H, Ueda T, Hattori T, et al. Outcomes of Near-Infrared Photoimmunotherapy for Head and Neck Cancer: A Single-Center Retrospective Study. *Cancers (Basel)*. 2026;18(3):350. doi: 10.3390/cancers18030350. PMID: 41681823; PMCID: PMC12896801.

- [17] Tamagawa S, Okuda K, Nishikawa D, et al. Near Infrared Photoimmunotherapy for Locoregionally Recurrent Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma at Tongue Base After Chemoradiotherapy: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2024;16(11):e74742. doi: 10.7759/cureus.74742. PMID: 39735016; PMCID: PMC11682689.
- [18] Okamoto I. Photoimmunotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Auris Nasus Larynx*. 2025;52(2):186-194. doi:10.1016/j.anl.2025.01.005. PMID: 39951877.
- [19] 王昌前, 林婷婷, 宁雨露, 等. 光免疫治疗在肿瘤领域的临床应用新进展[J/OL]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2024, 18(6): 575-583. <https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2024.06.009>.
- [20] Hasegawa O, Okamoto I, Kushihashi Y, et al. Real-world outcomes of photoimmunotherapy for oral sites in head and neck cancer: A multicentre subgroup analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2026;58:105360. doi: 10.1016/j.pdpdt.2026.105360. PMID: 41587717.
- [21] Okamoto I, Hasegawa O, Kushihashi Y, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Photoimmunotherapy for Head and Neck Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *Cancers (Basel)*. 2025;17(16):2671. doi: 10.3390/cancers17162671. PMID: 40867300; PMCID: PMC12384706.
- [22] Makino T, Nishikori A, Sato Y, Naoi Y, Matsumoto J, Fujimoto S, Ando M. Near-infrared photoimmunotherapy for recurrent cancer at the base of the tongue. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2025;54:104719. doi: 10.1016/j.pdpdt.2025.104719. PMID: 40659300.
- [23] Iinuma R, Hasegawa T, Tsunoki T, et al. Real-World Treatment Trajectories Following Near-Infrared Photoimmunotherapy in Head and Neck Cancer: Implications for Clinical Decision-Making [J/OL]. *Head Neck*, 2026:e-pub ahead of print. doi:10.1002/hed.70450. PMID: 42644534.
- [24] Okamoto I, Okada T, Tokashiki K, et al. Quality-of-Life Evaluation of Patients with Unresectable Locally Advanced or Locally Recurrent Head and Neck Carcinoma Treated with Head and Neck Photoimmunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2022;14(18):4413. doi: 10.3390/cancers14184413. PMID: 36139573; PMCID: PMC9496661.
- [25] Matsumoto J, Makino T, Naoi Y, et al. Predictors of therapeutic response and pain after near-infrared photoimmunotherapy in head and neck cancer. *Am J Otolaryngol*. 2026;47(3):104848. doi:10.1016/j.amjoto.2026.104848. PMID: 42066469.
- [26] Suzuki S, Taguchi Y, Kaya H, et al. Predictive Value of EGFR Expression for the Efficacy of Near-Infrared Photoimmunotherapy in Head and Neck Cancer. *JMA J*. 2026;9(1):180-188. doi: 10.31662/jmaj.2025-0174. PMID: 41676833; PMCID: PMC12888994.
- [27] Yoshizawa K, Tsujikawa T, Leelasawatsuk P, et al. EGFR-targeted photoimmunotherapy and its association with the immune microenvironment in locoregional recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Front Immunol*. 2026;17:1814205. doi:10.3389/fimmu.2026.1814205. PMID: 42039183; PMCID: PMC13106176.
- [28] Hirakawa H, Ikegami T, Kinjyo H, et al. Nutritional and Inflammatory Markers Associated with Complete Response to Near-Infrared Photoimmunotherapy in Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2026;18(6):1022. doi: 10.3390/cancers18061022. PMID: 41899623; PMCID: PMC13024799.
- [29] Hirakawa H, Ikegami T, Kinjyo H, et al. Preliminary observations on peripheral inflammatory markers in NIR-PIT and ICI-treated recurrent head and neck squamous cell carcinoma[J/OL]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2026:e-pub ahead of print. doi: 10.1007/s00405-025-09942-4. PMID: 41622268.
- [30] Makino T, Fujimoto S, Orita Y, et al. Clinical outcomes of near-infrared photoimmunotherapy according to immune checkpoint inhibitor timing and treatment sequence: a multicenter retrospective study[J/OL]. *International Journal of Clinical Oncology*, 2026:e-pub ahead of print. doi: 10.1007/s10147-026-03180-2. PMID: 42681211.
- [31] Shinozaki T, Matsuura K, Okano W, et al. Eligibility for Photoimmunotherapy in Patients with Unresectable Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer and Changes before and after Systemic Therapy. *Cancers (Basel)*. 2023;15(15):3795. doi: 10.3390/cancers15153795. PMID: 37568610; PMCID: PMC10417553.
- [32] Shibutani Y, Sato H, Suzuki S, et al. A Case Series on Pain Accompanying Photoimmunotherapy for Head and Neck Cancer. *Healthcare (Basel)*.

- 2023;11(6):924. doi: 10.3390/healthcare11060924. PMID: 36981581; PMCID: PMC10048590.
- [33] Kharbanda M, Mishra H, Asati V. Efficacy and safety of cetuximab sarotalocan in recurrent/locally advanced head-and-neck cancer: A comprehensive review. *Int J Mol Immuno Oncol*. 2024;9:39-42. doi: 10.25259/IJMIO_9_2024.
- [34] Miyazaki NL, Furusawa A, Choyke PL, et al. Review of RM-1929 Near-Infrared Photoimmunotherapy Clinical Efficacy for Unresectable and/or Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(21):5117. doi:10.3390/cancers15215117. PMID: 37958293; PMCID: PMC10650558.
- [35] Yin AC, Holdcraft CJ, Helmig TJ, et al. Effects of Maackia amurensis seed lectin (MASL) on OSCC cell morphology, PDPN expression, growth, and motility in a phase 1 clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2025;151(7):218. doi: 10.1007/s00432-025-06265-z. PMID: 40681758; PMCID: PMC12274232.
- [36] Xiong H, Shao S, Yang Y, et al. Near-infrared-II Ag2S quantum dot probes targeting podoplanin enhance immunotherapy in oral squamous cell carcinoma. *Biomed Pharmacother*. 2024;170:116011. doi: 10.1016/j.biopha.2023.116011. PMID: 38157644.
- [37] Kato T, Furusawa A, Okada R, et al. Near-Infrared Photoimmunotherapy Targeting Podoplanin-Expressing Cancer Cells and Cancer-Associated Fibroblasts. *Mol Cancer Ther*. 2023;22(1):75-88. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-22-0313. PMID: 36223542; PMCID: PMC9812859.
- [38] Takao S, Furumoto H, Furusawa A, et al. Preserved host immunity with intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)-targeted near-infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT) in the treatment of triple-negative breast cancer and other malignancies. *Cancer Lett*. 2025;630:217906. doi: 10.1016/j.canlet.2025.217906. PMID: 40633830; PMCID: PMC12362344.
- [39] Kano M, Furusawa A, Fukushima H, et al. Combined CD25-targeted near infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT) and intratumor IL-15 enhance the effectiveness of anti-PD-1 immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2025;75(1):7. doi: 10.1007/s00262-025-04186-x. PMID: 41410776; PMCID: PMC12715065.
- [40] Okada R, Furusawa A, Vermeer DW, et al. Near-infrared photoimmunotherapy targeting human-EGFR in a mouse tumor model simulating current and future clinical trials. *EBioMedicine*. 2021;67:103345. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103345. PMID: 33933782; PMCID: PMC8102756.
- [41] Fuse Y, Sasaki E, Takayama O, et al. Recent advances in near-infrared dye conjugates for near-infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT): enhancing therapeutic efficacy and immune mechanisms. *RSC Chem Biol*. 2026;7(8):1505-1519. doi:10.1039/d6cb00132g. PMID: 42370300; PMCID: PMC13306961.
- [42] Cognetti DM, Curry JM, Johnson J, et al. Safety and Efficacy Findings From a Phase Ib/II Study of ASP-1929 Photoimmunotherapy With Pembrolizumab in Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck*. 2026;48(1):160-174. doi: 10.1002/hed.70014. PMID: 40852760; PMCID: PMC12703558.
- [43] Hirakawa H, Ikegami T, Kinjyo H, et al. Feasibility of Near-infrared Photoimmunotherapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Unresectable Head and Neck Cancer. *Anticancer Res*. 2024;44(9):3907-3912. doi:10.21873/anticancer.17218. PMID: 39197908.
- [44] Suzuki T, Kumagai K, Hasegawa O, et al. Immunological Significance of the ICI-PIT-ICI Sequence in Recurrent Oral Cancer: A Narrative Review with Illustrative Cases. *Diagnostics (Basel)*. 2026;16(14):2164. doi: 10.3390/diagnostics16142164. PMID: 42510027; PMCID: PMC13408634.
- [45] Chen L, Yin Q, Zhang H, et al. Protecting Against Postsurgery Oral Cancer Recurrence with an Implantable Hydrogel Vaccine for In Situ Photoimmunotherapy. *Adv Sci (Weinh)*. 2024;11(46):e2309053. doi: 10.1002/advs.202309053. PMID: 39467056; PMCID: PMC11633475.
- [46] Zhang X, Cao Z, Song C, et al. Cholesterol Metabolism Modulation Nanoplatfrom Improves Photo-Immunotherapeutic Effect in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Adv Healthc Mater*. 2023;12(22):e2300018. doi: 10.1002/adhm.202300018. PMID: 37209373.
- [47] Okada R, Furusawa A, Inagaki F, et al. Endoscopic near-infrared photoimmunotherapy in an orthotopic head and neck cancer model. *Cancer Sci*.

- 2021;112(8):3041-3049. doi: 10.1111/cas.15013. PMID: 34101947; PMCID: PMC8353912.
- [48] Okada R, Ito T, Kawabe H, et al. Mixed reality-supported near-infrared photoimmunotherapy for oropharyngeal cancer: a case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024;86(9):5551-5556. doi: 10.1097/MS9.0000000000002366. PMID: 39239041; PMCID: PMC11374202.
- [49] Ueda T, Taruya T, Chikuie N, et al. Evaluation of real-time pharmacokinetics using fluorescence imaging system in Near-infrared photoimmunotherapy for head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx*. 2025;52(4):346-353. doi:10.1016/j.anl.2025.05.001. PMID: 40424829.
- [50] Tang Q, Nagaya T, Liu Y, et al. 3D mesoscopic fluorescence tomography for imaging micro-distribution of antibody-photon absorber conjugates during near infrared photoimmunotherapy in vivo. *J Control Release*. 2018;279:171-180. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.04.027. PMID: 29673644; PMCID: PMC5972681.

Near-Infrared Photoimmunotherapy for Oral Squamous Cell Carcinoma: Mechanisms and Clinical Translation

Cai Xinyun*, Ren Dandan

Xuzhou Medical University, Xuzhou

Abstract: Near-infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT) uses antibody–photoabsorber conjugates and 690-nm light irradiation to induce immunogenic cell death, thereby combining targeted killing with immune activation. This review systematically summarizes the full chain of evidence for oral NIR-PIT, from photochemical mechanisms to clinical applications. It covers real-world data, multitarget strategies, combination therapies, adverse event management, precision light delivery technologies, and cross-disciplinary expansion. Real-world studies have provided preliminary validation of its safety and efficacy in the oral cavity, but patient selection and light penetration depth remain key challenges. Current evidence on efficacy predictors is insufficient, and immune microenvironment markers, such as CD39⁺ CD8⁺ T cells, show the most promise. Future efforts should promote its clinical translation through multicenter randomized controlled trials, platform expansion (e.g., NIR-PAT²), and intelligent light delivery technologies.

Keywords: Near-infrared photoimmunotherapy; oral squamous cell carcinoma; antibody–photoabsorber conjugate; combination immunotherapy; precision light delivery technology