

# 头颈部鳞状细胞癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识

中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会头颈外科组 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会头颈外科学组

通信作者:黄志刚,Email:huangzhigang1963@sohu.com

## Expert consensus on immune checkpoint inhibitors for head and neck squamous cell carcinoma

Subspecialty Group of Head and Neck Surgery, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Subspecialty Group of Head and Neck Surgery, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association

Corresponding author: Huang Zhigang, Email: huangzhigang1963@sohu.com

头颈部肿瘤发病人数位居世界恶性肿瘤第六位,GLOBOCAN 2020数据库显示,每年新发病例约93万,死亡病例高达46.7万<sup>[1]</sup>。在中国,每年新发病例超过13万,死亡病例接近7万,2022年国家癌症中心发布的中国头颈部肿瘤流行病学数据显示,唇、口腔、咽(不包括鼻咽)组的整体发病率最高,男性发病率整体高于女性<sup>[2]</sup>。

在头颈部恶性肿瘤中,头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma,HNSCC)占90%左右,70%~80% HNSCC患者在初诊时已为局部晚期(Ⅲ或Ⅳ期),其中90%局部晚期或转移性HNSCC会转移至局部引流淋巴结。局部晚期患者经过综合治疗后,2年内复发比例为40%~60%<sup>[3-4]</sup>。对于复发或转移性HNSCC,传统化疗或靶向治疗后中位生存时间仅有1年左右<sup>[5-7]</sup>,5年生存率不足10%<sup>[7]</sup>。

近些年,随着免疫治疗的兴起,研究发现免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)可以通过阻断免疫检查点来恢复机体的抗肿瘤免疫反应。有数据显示,ICIs在局部晚期不可切除和/或远处转移的HNSCC挽救性治疗中,比经典的EXTREME方案(西妥昔单抗联合铂类及5-氟尿嘧啶)有更加长久的肿瘤控制效果;对于诱导治疗效

果,目前的短期随访数据未见生存期获益,但已有报道显示以免疫治疗为主的综合诱导治疗方案其病理控制率令人鼓舞。针对有效患者人群及生物标志物的筛选、疗效评定、肿瘤超进展判定及严重免疫相关不良事件(immune-related adverse events,irAEs)的诊断处理尚未取得广泛共识<sup>[8-9]</sup>。为了更好地指导国内同行安全、科学和规范开展头颈恶性肿瘤的免疫治疗及相关的临床试验,中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会头颈外科组、中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会头颈外科学组共同组织国内从事头颈部肿瘤免疫治疗的专家总结国内外免疫治疗在头颈肿瘤(不含鼻咽癌)的应用,形成此专家共识。

## ICIs的机制与治疗数据

近年来,研究发现肿瘤诱导的免疫反应上调了包括程序性死亡受体配体1(programmed cell death-ligand 1,PD-L1)在内的免疫检查点表达,即在程序性死亡受体1(programmed cell death-1,PD-1)/PD-L1通路激活后,介导肿瘤免疫逃逸(一种“适应性抵抗”)。而ICIs阻止了免疫逃逸,其本质是以T细胞上的抑制性受体作为靶点,通过与配体竞争性抑制,恢复T细胞免疫杀伤功能,达到恢复

DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20230612-00272

收稿日期 2023-06-12 本文编辑 武琼

引用本文:中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会头颈外科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会头颈外科学组.头颈部鳞状细胞癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2023,58(11):1061-1076. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20230612-00272.



抗肿瘤免疫反应的目的<sup>[10-12]</sup>。

一、目前 ICIs 获批情况以及剂量、周期数

2016 年 8 月和 12 月,美国食品药品监督管理局(FDA)分别批准纳武利尤单抗和帕博利珠单抗用于二线治疗复发或转移性 HNSCC(非鼻咽癌)的适应证。在这两种 PD-1 抑制剂的前瞻性Ⅲ期随机对照研究(CheckMate-141 和 KEYNOTE-040)中显示<sup>[13-14]</sup>,对于铂类药物治疗后 6 个月内进展的患者,抗 PD-1 单抗可显著延长患者总生存期并改善生活质量。2019 年 6 月,美国 FDA 基于 KEYNOTE-048 研究批准帕博利珠单抗单药用于 PD-L1 联合阳性分数(combined positive score, CPS)≥1 的复发或转移性 HNSCC 患者的一线治疗,以及帕博利珠单抗联合化疗(顺铂/卡铂+5-氟尿嘧啶)用于复发或转移性 HNSCC 患者的一线治疗。2019 年 9 月,中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)基于 CheckMate-141 研究批准纳武利尤单抗用于治疗含铂类方案治疗期间或之后出现疾病进展且肿瘤 PD-L1 表达阳性[肿瘤比例评分(tumor proportion score, TPS)≥1%]的复发或转移性 HNSCC。2020 年 12 月, NMPA 批准了帕博利珠单抗用于 PD-L1 CPS≥20 的复发或转移性 HNSCC 患者的一线治疗。

此外,还有其他 PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂及细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4)抑制剂也广泛参与了头颈肿瘤的临床研究。对于不同 ICIs 的剂量、给药频率以及给药途径,详见表 1。

二、局部晚期不可切除和/或远处转移性 HNSCC 的治疗及研究

(一)一线研究

KEYNOTE-048 是针对未经治疗的局部无法治

愈的复发或转移性 HNSCC 患者的Ⅲ期临床研究。分别应用帕博利珠单抗单药、帕博利珠单抗联合化疗,对照 EXTREME 方案。结果显示:在 CPS≥20 及 CPS≥1 患者中,帕博利珠单抗单药组相比 EXTREME 组在总生存期(overall survival, OS)上显著获益;而联合化疗组,则在包括 CPS≥20、CPS≥1 及全部患者的 OS 上均有获益。安全性结果提示:单药组的 3 级及以上不良事件(adverse events, AEs)发生率低于 EXTREME 组,而联合化疗组稍高于 EXTREME 组<sup>[13]</sup>。

此外,PD-1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂的双抗组合也在局部复发不可切除和/或转移性 HNSCC 的一线治疗中进行了探索。结果显示:相比于 EXTREME 方案,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗在全部患者及 CPS≥20 患者的 OS 上均未见显著获益<sup>[14]</sup>。

PD-L1 抑制剂度伐利尤单抗在局部复发不可切除和/或转移性 HNSCC 一线治疗中也开展了相应的Ⅲ期临床研究。KESTREL 研究比较了度伐利尤单抗联合 CTLA-4 抑制剂替西木单抗、度伐利尤单抗单药及 EXTREME 方案的疗效及安全性。结果提示在 PD-L1 高表达患者中(即肿瘤细胞表面 PD-L1≥50% 或免疫细胞≥25%),2 个试验组相比于 EXTREME 组在 OS 上未见获益,因此中止了研究。不过在 3~4 级治疗相关不良事件(treatment-related adverse events, TRAEs)上试验组均优于对照组<sup>[15]</sup>。

(二)二线研究

CheckMate-141 是复发性 HNSCC 二线应用 PD-1 抑制剂对照标准治疗(甲氨蝶呤、多西他赛或西妥昔单抗)的Ⅲ期临床研究,结果是纳武利尤单抗单药在 OS 上获益,并且 3~4 级 TRAEs 上优于对照组<sup>[16]</sup>。与之类似的另一项Ⅲ期研究 KEYNOTE-040,同样证实了帕博利珠单抗单药相

表 1 免疫检查点抑制剂的剂量及给药情况

| 药品                    | 类别         | 单次剂量             | 剂量频率/给药间隔 <sup>a</sup> |
|-----------------------|------------|------------------|------------------------|
| 帕博利珠单抗(Pembrolizumab) | PD-1 抑制剂   | 200 mg           | 每 3 周/每个周期的第 1 天       |
| 纳武利尤单抗(Nivolumab)     | PD-1 抑制剂   | 3 mg/kg 或 240 mg | 每 2 周/每个周期的第 1 天       |
| 卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)  | PD-1 抑制剂   | 200 mg           | 每 3 周/每个周期的第 1 天       |
| 特瑞普利单抗(Toripalimab)   | PD-1 抑制剂   | 240 mg           | 每 3 周/每个周期的第 1 天       |
| 替雷利珠单抗(Tislelizumab)  | PD-1 抑制剂   | 200 mg           | 每 3 周/每个周期的第 1 天       |
| 阿维鲁单抗(Avelumab)       | PD-L1 抑制剂  | 10 mg/kg         | 每 2 周/每个周期的第 1 天       |
| 度伐利尤单抗(Durvalumab)    | PD-L1 抑制剂  | 1 500 mg         | 每 4 周/每个周期的第 1 天       |
| 替西木单抗(Tremelimumab)   | CTLA-4 抑制剂 | 75 mg            | 每 4 周/每个周期的第 1 天       |
| 伊匹木单抗(Ipilimumab)     | CTLA-4 抑制剂 | 1 mg/kg          | 每 6 周/每个周期的第 1 天       |

注:PD-1 为程序性死亡受体 1,PD-L1 为程序性死亡受体配体 1,CTLA-4 为细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4,<sup>a</sup>给药途径均通过静脉注射

比于二线标准治疗,无论在全部患者还是 CPS $\geq$ 1 中均可见 OS 获益。其中最常见 TRAEs 是甲状腺功能减退症(13%)和标准治疗引起的疲劳(17%)<sup>[17]</sup>。

Ⅲ期研究 EAGLE 应用 PD-L1 抑制剂度伐利尤单抗单药、度伐利尤单抗联合替西木单抗,对照二线标准治疗。结果显示单药组和联合治疗组均未见 OS 获益,但 3 级以上的 TRAEs 相比标准治疗有所减少<sup>[18]</sup>。

### (三)其他

HNSCC 中趋化因子和细胞因子的相互作用介导了肿瘤微环境,多种间质细胞分泌的细胞因子和趋化因子可通过多种途径影响肿瘤细胞的生长、增殖和转移。新的联合治疗方向有:(1)联合新 ICI/免疫检查点激动剂,如 CTLA-4 抑制剂等;(2)联合靶向治疗,如血管内皮生长因子受体抑制剂(vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, VEGFRi)、表皮生长因子受体单抗(epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, EGFRmAb)、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)等;(3)联合放疗。目前在局部晚期不可切除和/或远处转移性 HNSCC 中 PD-1 联合 EGFRmAb 及 EGFR-TKI 的Ⅱ期研究均证实靶免联合治疗有不错的短期及长期疗效<sup>[19-21]</sup>。国际国内指南已对帕博利珠单抗及纳武利尤单抗联合西妥昔单抗进行了推荐,详见附录 1。

**推荐 1:**推荐帕博利珠单抗作为局部晚期不可切除和/或远处转移性 HNSCC 一线治疗 I 级推荐[证据级别 1A](基于 KEYNOTE-048);推荐纳武利尤单抗、帕博利珠单抗作为局部晚期不可切除和/或远处转移性 HNSCC 二线治疗 I 级推荐[证据级别 1A](基于 CheckMate-141 及 KEYNOTE-040)。

**推荐 2:**依据多项Ⅱ期临床研究及美国国立综合癌症网络(NCCN)指南、中国临床肿瘤学会(CSCO)头颈部肿瘤诊疗指南,推荐帕博利珠单抗联合西妥昔单抗、纳武利尤单抗联合西妥昔单抗作为局部晚期不可切除和/或远处转移性 HNSCC 一线、二线及后线治疗的Ⅱ级推荐[证据级别 3]。

注:推荐及证据级别依照 CSCO 指南

### 三、局部晚期 HNSCC 免疫诱导治疗的应用及研究

免疫诱导治疗的研究开启时间相对较晚,目前尚无长期生存数据。定义上诱导治疗是指根治性手术或放疗前的全身性治疗,同时术前的诱导治疗

也被称为新辅助治疗。理论上,免疫诱导治疗可能会产生有效的全身免疫,可能对伴有远处转移的高危人群或局部根治术后残留的微转移灶有效。因此,免疫诱导治疗或许能为 HNSCC 患者带来新的生存获益<sup>[22]</sup>。

全球范围内开展了多项针对 ICIs 的新辅助Ⅱ期临床研究。在单药研究中,Wise-Draper 等<sup>[23]</sup>探索了帕博利珠单抗单药单周期新辅助的治疗模式,结果显示:39% 的患者出现病理缓解,3 级以上 TRAEs 发生率降低。与之类似的另外一项帕博利珠单抗的单药单周期新辅助研究结果也显示,病理性肿瘤反应(pathologic tumor response, pTR) $\geq$ 50% 者,达到 22%,并且未出现严重的 irAEs 以及意外的手术延误或并发症<sup>[24]</sup>。

CheckMate358 是一项开放标签、全球多中心、多队列、I~Ⅱ期临床研究<sup>[25]</sup>,评估了纳武利尤单抗在既往未治疗、可切除的 HPV 阳性或阴性 HNSCC 患者中的疗效和安全性。可评估患者的术后病理应答评估显示,HPV 阳性组有 1 例(5.9%)达到主要病理缓解(major pathologic response, MPR),HPV 阴性组有 1 例(5.9%)达到病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)。总 TRAEs 发生率为 63.5%。

还有一项针对Ⅱ~ⅣA 期口腔鳞状细胞癌的单臂Ⅱ期研究,治疗 3~4 周期。结果显示:33% 的患者达到肿瘤影像学缓解,1 例患者因新型冠状病毒中断治疗,没有出现不良事件引起的手术延迟<sup>[26]</sup>。

对于 ICIs 联合化疗的新辅助研究,2020 年的欧洲肿瘤内科学会(ESMO)上报道了纳武利尤单抗联合紫杉醇及卡铂在可切除局部晚期 HNSCC 中的新辅助研究<sup>[27]</sup>,结果提示 42% 的患者达到 pCR,3 级及以上 AEs 发生率为 37%。

对于国产 PD-1 抑制剂联合化疗的新辅助研究,Huang 等<sup>[28]</sup>开展特瑞普利单抗联合化疗的 2 周期新辅助方案,结果显示 pCR 达到 13%,3~4 级的 TRAEs 发生率为 21.7%,未观察到与治疗相关的手术延迟。Zhang 等<sup>[29]</sup>探索了卡瑞利珠单抗联合化疗的 3 周期新辅助方案,结果提示客观缓解率为 96.7%(29/30),pCR 为 37.0%,12 个月无病生存率为 95.8%,新辅助治疗期间未发生 4 级或 5 级 TRAEs,最常见的手术并发症是伤口延迟愈合(18.5%)。

此外,放疗联合免疫治疗作为诱导治疗的模式也在进行探索。局部晚期 HNSCC 中 PD-1 联合放疗的多队列新辅助研究也显示出了 67% 的 pCR,其他联合治疗模式仍在研究中<sup>[30]</sup>。

**推荐 3:** 根据多个 II 期研究数据, 推荐以 PD-1 抑制剂为基础的治疗模式作为 HNSCC 诱导治疗 III 级推荐[证据级别 3]。由于数据显示临床病理缓解获益, 考虑其潜在临床生存期获益可能性较高, 建议积极开展以 PD-1 抑制剂联合化疗的诱导治疗模式在局部晚期 HNSCC 的临床试验。

#### 四、局部晚期 HNSCC 免疫同步/辅助/全程治疗的应用及研究

目前, 局部晚期 HNSCC 免疫同步/辅助治疗的数据有限, 在已完成的 3 项 III 期研究中, JAVELIN-100 对于既往未接受过治疗的高危局部晚期 HNSCC 患者进行阿维鲁单抗联合同步放化疗<sup>[31]</sup>, 后予以阿维鲁单抗维持治疗(最长可用 1 年), 但是相比于安慰剂组未见生存获益。类似地, KEYNOTE-412 研究结果显示帕博利珠单抗联合同步放化疗, 后予以帕博利珠单抗维持治疗, 相较于安慰剂组, 虽然无事件生存期(event free survival, EFS)及 OS 上有数值的提高, 但差异无统计学意义<sup>[32]</sup>。REACH 研究旨在评估免疫治疗联合西妥昔单抗及放疗在既往未接受治疗的 III~IV B 期 HNSCC 患者的疗效。在顺铂耐受的患者中, 阿维鲁单抗联合西妥昔单抗及放疗组的 1 年无进展生存期(progression-free survival, PFS)低于顺铂联合放疗组, 未能获益; 在顺铂不耐受的患者中, 2 组的 2 年 PFS 及 OS 差异无统计学意义<sup>[33-34]</sup>。另一项 II 期 PembroRad 研究, 提示 III~IV B 期不适宜接受高剂量顺铂的 HNSCC 患者应用帕博利珠单抗联合放疗在局部控制率上优于西妥昔单抗联合放疗, 但 2 年 PFS 及 OS 差异无统计学意义<sup>[35]</sup>。

对于新辅助免疫+术后辅助免疫的全程治疗, Wise-Draper 等<sup>[23]</sup>研究在帕博利珠单抗单药新辅助治疗后, 依据是否存在高危因素(包括切缘阳性和/或淋巴结外侵犯)进行分层, 中危组进行帕博利珠单抗辅助治疗。结果提示全组患者予以帕博利珠单抗全程治疗后 1 年无病生存期(disease-free survival, DFS)显著改善, 其中中危组患者的 1 年 DFS 和 OS 均显著改善。并且与无病理缓解患者相比, 新辅助治疗后获得病理缓解(包括部分和主要病理缓解)患者的 1 年 DFS 和 OS 均得到显著改善。

目前, 还有两项进行中的 III 期临床研究 KEYNOTE-689 及 IMvoker010。KEYNOTE-689 针对可切除的局部晚期 HNSCC, 采用帕博利珠单抗新辅助治疗, 术后予以同步放(化)疗及帕博利珠单抗辅助治疗<sup>[36]</sup>。IMvoker010 针对已接受根治性治疗的

高危局部晚期 HNSCC, 应用阿替利珠单抗辅助治疗<sup>[37]</sup>。从研究设计上看, PD-1 抑制剂辅助及后续维持治疗的总时长在 1 年左右, 仍需后续研究证实其有效性。而免疫治疗能否替代辅助放疗, 或者降低放疗剂量, 目前仍缺少研究数据。

**推荐 4:** 根据 JAVELIN-100、KEYNOTE-412 及 REACH 研究结果, 阿维鲁单抗、帕博利珠单抗在局部晚期 HNSCC 同步及辅助治疗中未取得阳性结果, 而 IMvoker010 尚未公布数据, 因此暂不推荐 PD-1/PD-L1 抑制剂单药用于辅助治疗。

**推荐 5:** 虽然帕博利珠单抗 II 期研究显示中危组患者诱导+辅助的全程治疗模式后 1 年 DFS 显著提高, 但考虑 KEYNOTE-689 尚未公布数据, PD-1 抑制剂全程治疗的有效性仍值得探索。

#### 免疫治疗技术参数

免疫治疗相关的分子标志物包括: 疗效预测、疗效评定、肿瘤超进展、肿瘤全身不良事件预测等。HNSCC 患者中免疫治疗单药有效率在 17% 左右<sup>[16]</sup>, 大部分肿瘤患者对免疫单药治疗没有反应。如何在人群中选择对免疫治疗敏感者, 同时能减少 irAEs 以及肿瘤超进展的风险, 是安全开展免疫治疗的前提之一。

##### 一、肿瘤疗效标志物

##### (一) CPS

CPS 指任意强度膜染色的肿瘤细胞以及与肿瘤细胞直接关联的膜/胞质染色的淋巴/巨噬细胞, 上述细胞相对于肿瘤细胞(至少一百个)的比例分数, 但应排除全部坏死细胞、间质细胞、原位癌以及其他免疫细胞(包括但不限于中性粒细胞、嗜酸粒细胞、浆细胞)等染色。而 TPS 仅计算部分/完整膜染色的肿瘤细胞占样品中存在的所有活肿瘤细胞的百分比。KEYNOTE-040 研究发现 TPS 为 0~1% 的患者仍有相当部分 CPS $\geq$ 1, 而 KEYNOTE-048 研究也证实了 CPS $\geq$ 1 的患者 OS 高于 TPS $\geq$ 50% 者<sup>[38]</sup>, 因此 CPS 在 HNSCC 中是更合适的生物标志物。

##### (二) 肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)

TMB 指肿瘤细胞基因组中, 所评估基因的外显子编码区每兆碱基中发生置换和插入/缺失突变的总数。作为一个潜在的新兴的生物标志物, 在预测肿瘤免疫疗效中的作用越来越受到重视。

两项针对癌症基因组图谱(TCGA)数据库

HNSCC 临床样本分析的研究,其 TMB 与预后结果并不一致。一项研究发现与良好预后相关的亚组普遍具有高 TMB 和免疫检查点分子表达<sup>[39]</sup>,另一研究认为高 TMB 与预后不良、原发肿瘤体积大、临床分期晚和人乳头瘤病毒(HPV)阴性状态相关<sup>[40]</sup>。目前,从 KEYNOTE-158 研究中可以看到,实体肿瘤中如果是高组织 TMB,则其客观缓解率更高<sup>[41]</sup>,1 年和 2 年的无进展生存率优势明显,可见生存拖尾效应,这与 Zhang 等<sup>[39]</sup>结果一致,并且 NCCN 指南中也针对高 TMB( $\geq 10$  mut/Mb)患者推荐了帕博利珠单抗治疗。考虑到 KEYNOTE-158 研究中仅有 1 例 HNSCC 患者,还需要通过大样本数据来证实 TMB 是否可以成为合适的分子标志物。

(三)微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷(deficiency of mismatch repair, dMMR)

在众多指标中,dMMR 和 MSI-H 显示出独特的优势。具有 dMMR 或 MSI-H 的肿瘤对 ICI 敏感,尤其对 PD-1 和 PD-L1 抑制剂敏感。

一项回顾性研究分析了一组受头颈部浸润性癌或癌前病变影响的病例,其中 50% 浸润性鳞癌和 63% 的发育不良病变显示为 hMLH1 和/或 hMSH2 启动子高甲基化,这是一种常见的表观遗传机制。鉴于错配修复(mismatch repair, MMR)启动子的高甲基化与微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)的程度成正比,因此 MMR 表观遗传失活的样本数量与检测到的 MSI 等级相关<sup>[42]</sup>。Yalniz 等<sup>[43]</sup>回顾性分析 99 例头颈肿瘤患者(喉癌 65 例),其中 26 例 MSI 呈阳性,17 例患者在至少 1 个点位中显示不稳定(MSI-H)。KEYNOTE-177 研究证实在结直肠癌中,MSI-H/dMMR 与免疫治疗疗效正相关<sup>[44]</sup>。另外 KEYNOTE-158 研究显示晚期 MSI-H/dMMR 非结直肠癌患者应用帕博利珠单抗后 OS 超过 20 个月,虽然 MSI-H 亚组分析中 HNSCC 患者仅 1 例,但 NCCN 指南已将 MSI-H/dMMR 列为局部晚期不可切除和/或远处转移性 HNSCC 一线或二线选择帕博利珠单抗治疗的特定情况<sup>[8]</sup>。

(四)CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例

Mandal 等<sup>[45]</sup>利用 TCGA 分析了 280 个肿瘤的转录组数据以全面描述 HNSCC 的免疫微环境。研究显示在 10 个 T 细胞浸润最多的肿瘤中,HNSCC 的 Treg/CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润比值最高(HPV<sup>+</sup>高于 HPV<sup>-</sup>)。在不同位置的比较中,口咽部肿瘤相比其他部位头颈肿瘤有更高的 T 细胞浸润,Treg 细胞浸润同样更

高,从其较低的 CD8<sup>+</sup>/Treg 比值可以看出口咽部肿瘤可能受到了较高水平的免疫调节影响,表明这些患者可能会从免疫激动剂治疗中受益。

总之,HNSCC 免疫疗效指标目前推荐的是 CPS,CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例与 HPV 感染相关,TMB、MSI 与 HNSCC 的免疫疗效仍需要大样本研究进行证实。

**推荐 6:**根据 KEYNOTE-040 及 KEYNOTE-048 研究中 CPS 与 TPS 的比较结果以及 CPS 阳性患者获益情况,推荐 CPS 作为 HNSCC 的生物标志物 I 级推荐[证据级别 1B]。

**推荐 7:**根据回顾性研究数据,CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例可作为潜在的生物标志物,但仅建议在临床研究中进行探索[证据级别 3]。

**推荐 8:**根据 NCCN 指南及 KEYNOTE-158 等研究,推荐 TMB 及 MSI-H/dMMR 作为 HNSCC 的生物标志物 III 级推荐[证据级别 2B]。

## 二、免疫治疗疗效判定参数

(一)病理治疗效果(pathological treatment effect, PTE)

定义为表现出预先确定的肿瘤反应组织学标准的组织面积(包含肿瘤坏死、组织细胞炎症或对角蛋白碎片的巨细胞反应)占总肿瘤面积的百分比。PTE $\geq 20\%$  的肿瘤被定义为“中度”反应者,而 PTE $< 20\%$  的肿瘤被定义为“最小”反应者。具有 0 或 100% PTE 的淋巴结分别被定义为病理性“无反应者”或“完全反应者”<sup>[23]</sup>。

(二)pTR

定义为存在肿瘤细胞坏死和角质碎片并伴有巨细胞/组织细胞反应,量化为占整个肿瘤床的百分比(区域病理反应/区域病理反应加上存活肿瘤),分为 pTR-0( $< 10\%$ )、pTR-1(10%~49%)和 pTR-2( $\geq 50\%$ )<sup>[24]</sup>。

(三)pCR/MPR

pCR 定义为没有活的肿瘤细胞。MPR 定义为残存活肿瘤细胞 $\leq 10\%$ <sup>[30]</sup>。

**推荐 9:**根据多项 II 期临床研究数据,推荐 PTE、pTR、pCR/MPR 作为 HNSCC 免疫疗效评判参数 III 级推荐[证据级别 3]。

## 三、免疫治疗超进展预判参数

综合目前的文献,超进展定义为肿瘤反常的加速生长<sup>[46]</sup>,包括:(1)在 ICI 治疗后,第一次评价时进展或至治疗失败时间(time to treatment failure, TTF) $< 2$  个月;(2)肿瘤体积增加 $> 50\%$ ;(3)肿瘤增长速度增加 $> 2$  倍。由于免疫治疗的特点,传统的

影像学评价标准并不适用免疫治疗疗效评估。除了超进展外,假性进展也是一种特殊的反应模式<sup>[47]</sup>,表现为肿瘤病灶较初始大小增加,或者出现新的病灶,经活检证实为坏死或炎性细胞浸润,继续治疗后出现肿瘤负荷减轻。因此包括实体瘤免疫反应评价标准(immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, iRECIST)及实体瘤免疫改良反应评价标准(immune-modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, imRECIST)在内的新评价标准应运而生<sup>[47-49]</sup>。例如 iRECIST 大部分疾病缓解指标判断与实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST)1.1 基本相同,但新增了疾病进展的确认,并分为免疫未证实的疾病进展(immune unconfirmed progressive disease, iUPD)和免疫证实的疾病进展(immune confirmed progressive disease, iCPD)。前者指首次观察到进展的影像学证据,但未伴有明显临床恶化(与疾病相关的症状,如呼吸困难、疼痛等);后者指直至下次随访评估再次观察到新的疾病进展,才可确认为疾病进展。此标准更贴近免疫治疗疗效特征,避免过早中止治疗。

2016 年 ESMO 大会上, Lahmar 等<sup>[50]</sup>发表了一篇在晚期非小细胞肺癌患者中应用 PD-1/PD-L1 抑制剂的单中心回顾性研究。结果显示 22.5%(20/89) 的患者在接受治疗后出现进展,其中 9 例在第一次评价疗效时即发生快速进展,但只有 1 例患者在之后的随访中出现肿瘤回缩,其余被定义为超进展。

目前尚待证实的超进展预测因子包括 MDM2 基因家族扩增、年龄、EGFR 突变和放疗部位的局部复发等。研究显示,针对 MDM2, 6 例带有 MDM2 基因家族扩增的患者(5 例 MDM2, 1 例 MDM4) TTF 均 < 2 个月,其中 4 例患者确认为超进展;针对年龄,出现超进展较未出现超进展的患者年龄更大, > 65 岁的患者中 19% 出现超进展,而 < 64 岁的患者中 5% 出现超进展;针对 EGFR 突变, 10 例 EGFR 突变的癌症患者接受免疫治疗后, 6 例 TTF < 2 个月, 2 例出现超进展;针对放疗,几乎所有的超进展病例都发生于放疗部位有局部复发的患者中<sup>[47]</sup>。

值得讨论的是, KEYNOTE-048 帕博利珠单抗单药治疗组中位 PFS 为 2.3 个月(范围: 2.2~2.3 个月), KEYNOTE-040 帕博利珠单抗组中位 PFS 为 2.1 个月(范围: 2.1~2.3 个月), TTF > 2 个月, 虽然 CheckMate-141 纳武利尤单抗组中位 PFS 为 2.0 个月(范围: 1.9~2.1 个月), 有部分患者 TTF < 2 个月,

但 3 项研究均未提供单药治疗后肿瘤体积改变的相关数据,超进展的比例无法确认,且研究后续未做超进展相关基因检查,因此目前缺乏足够证据证明免疫治疗超进展的影响因素。

**推荐 10:** 根据多项回顾性研究数据,尚无法明确超进展的定义及机制,MDM2 基因家族扩增、年龄、EGFR 突变、放疗部位局部复发等可能是引起免疫治疗超进展的重要因素,但因证据级别等级较低,暂不做相关推荐。

## irAEs 及处理

### 一、irAEs 的流行病学特征及危险因素

ICIs 在解除了 T 细胞的功能抑制,诱导肿瘤免疫反应的同时,对于机体的免疫应答具有普遍的激活作用,并且不依赖于个体的肿瘤特异性抗原。人类免疫系统依赖于一个复杂的制衡系统,对病原体或肿瘤可提供有效的免疫反应,同时保持对非肿瘤性自身以及一些共生物的耐受性。ICIs 对这种体内平衡的干扰可导致自身耐受的丧失和错误的非肿瘤自身免疫反应,从而导致 irAEs<sup>[51]</sup>。

一项包含 36 个 II/III 期临床试验的荟萃分析显示, ICIs 治疗后不良事件的总体发生率在 54%~76% 之间<sup>[52]</sup>。irAEs 潜在的疾病谱非常广泛,可累及全身所有器官系统,临床表现多种多样,发生部位、发生时间及严重程度均不确定,因此临床上应用免疫治疗也带来了严重的挑战。

irAEs 中位发生时间通常在治疗开始后 2~16 周之内,具体取决于所涉及的器官系统。用药半年后 irAEs 的发生率很低,然而也有在 ICIs 开始治疗数天内或治疗结束后 ≥ 1 年以上发生的 irAEs。早期毒性(定义为治疗开始后 1~12 周内发生的毒性)最常见的是皮肤毒性反应。不同的 ICIs 在 irAEs 方面存在较大区别。单药治疗时,PD-1 抑制剂和 PD-L1 抑制剂的耐受性(包括 irAEs 发生率和严重程度)优于 CTLA-4 抑制剂。另外,CTLA-4 抑制剂相关的 3~4 级 irAEs 中,发生率高者分别为结肠炎、垂体炎和皮疹,而 PD-1 抑制剂更容易引起肺炎、甲状腺炎和关节痛<sup>[53]</sup>。双免疫联合时(PD-1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂) irAEs 的发生率更高、严重程度更重、发生时间更早,免疫联合化疗时总体不良事件的发生率增加,因此诊断和处理 irAEs 时需要更多的鉴别诊断及合理处理。

irAEs 的危险因素包括遗传因素和个体因素,如肠道菌群的差别、年龄、体质指数(BMI)等,但

尚未得到一致性的验证。同样,也缺乏普适的与 irAEs 发生相关可用于筛查的风险因素。患者存在的基础免疫性疾病可能与 irAEs 的发生相关。一项包括 123 例既往有自身免疫性疾病患者的系统综述显示,50% 的患者在免疫治疗期间出现了自身免疫性疾病恶化,其中 34% 的患者出现了相应的结缔组织病症状,16% 的患者没有自身免疫性疾病症状。激素对于这种 irAEs 同样敏感,也并不影响免疫治疗带来的生存获益<sup>[54]</sup>,因此,有基础结缔组织病的患者不是免疫治疗的绝对禁忌证。有研究提示患者基线血液中的低滴度抗体如抗核抗体可能与 irAEs 的发生相关,但无证据证明需常规筛查自身抗体谱。

EBV 和 HPV 感染可能与部分肿瘤的发生相关,如宫颈癌、淋巴瘤、胃癌、头颈部肿瘤等,同时 HBV/HCV 的感染与肝癌的发生相关。一项来自 FDA 不良事件报告系统数据库的研究提示,对于 HBV 抗原阳性患者,只要在 ICI 治疗同时持续进行核苷类抗乙肝病毒的治疗,就不会出现乙肝病毒的活动<sup>[55]</sup>。因此,患者可在常规筛查 HBV-DNA 并使用核苷类药物进行长期抗病毒治疗下继续免疫治疗。目前没有证据证明 EBV/HPV 感染会在免疫治疗期间出现感染加剧,不过 EBV/HPV 的感染可能与患者更好的免疫疗效呈正相关。

**推荐 11:**对于接受免疫治疗的患者,常规进行病史询问、基础疾病的管理,并完善基线筛查,包括血常规、肝功、肾功、甲功、下丘脑-垂体激素轴、心肌酶、脑钠肽、尿常规、心电图、胸部 CT 等。对于病史评估存在明确基础性疾病的患者,推荐多学科综合评估。

**推荐 12:**对于拟接受免疫治疗的患者,建议充分管理基础疾病或合并症后再启动免疫治疗,包括控制活动性感染、糖尿病患者控制血糖、哮喘/慢性阻塞性肺病患者控制急性发作并调整治疗、心血管疾病患者积极予以二级预防、HBV/HCV 患者筛查基线病毒 DNA 并常规抗病毒治疗等。

## 二、常见 irAEs 的临床表现及管理

发生 irAEs 的常见器官或系统包括皮肤、内分泌系统、胃肠道、肝脏、肺脏、心脏、血液系统、神经系统、肾脏和肌肉关节等。目前不同系统肿瘤免疫治疗后出现 irAEs 的一般分级原则和处理推荐类似,具体可参考 CSCO ICI 相关的毒性管理指南及 NCCN 免疫相关毒性管理指南<sup>[56-57]</sup>。在指南的基础上,针对以下各系统 irAEs 的临床特点及管理要点进行概述,以利于各系统 irAEs 的具体临床管理。

### (一)皮肤毒性

ICIs 相关皮肤毒性发生率相对较高,发生时间往往较早,临床表型及轻重程度多种多样,包括丘疹/斑丘疹、皮肤瘙痒、白癜风、苔藓样皮炎、银屑病、大疱性类天疱疮、肉芽肿性疾病、伴有嗜酸粒细胞增多和全身症状的药疹(DRESS)、Stevens-Johnson 综合征和 Sweet 综合征等。不同类型的皮疹提示不同的严重程度。丘疹/斑丘疹及皮肤瘙痒最为常见,通常严重程度较低,其程度按受累的皮肤面积分为 1~3 度,1~2 度可通过外用激素类软膏、口服抗组胺类药物治疗,2~3 度需口服中等量激素治疗(泼尼松/甲泼尼龙),预后较好,但需注意有些以斑丘疹起病的类型后续可能发展成严重的大疱性皮疹。大疱性皮肤毒性 Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症和 DRESS 综合征等属于高级别皮肤毒性,严重程度更高,应该在皮肤科专科医生的指导下进行治疗<sup>[58]</sup>。

评估建议:基线评估皮肤 irAEs 的发生风险,包括银屑病、天疱疮等皮肤疾病史、结缔组织病史和药物过敏史等。

治疗建议:ICIs 治疗后监测有无皮肤损伤发生,发生皮损者需积极处理并观察其变化,必要时请皮肤科医师会诊以辅助诊断,难以鉴别诊断时行活组织病理学检查。同时注意有无其他 irAEs 合并存在。发生 2 级以上皮肤 irAEs 者需暂停或永久停用 ICI,并给予糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。

### (二)内分泌系统毒性

内分泌毒性在 ICI 治疗中的发生率达 4%~14%,包括甲状腺炎、垂体炎、原发性肾上腺皮质功能不全及罕见的 1 型糖尿病等多种类型<sup>[59]</sup>。

1. 甲状腺炎:最常见的 ICI 相关内分泌毒性之一。ICIs 相关的甲状腺炎主要表现为因甲状腺炎导致腺体破坏引起甲状腺素分泌不足而导致的甲状腺功能减退(简称甲减,症状轻微,可出现疲劳、怕冷、体重增加、水肿、便秘、心率过缓等),以及早期出现的甲状腺功能亢进(简称甲亢,症状通常为一过性,包括消瘦、食欲增加、心悸、易怒等)<sup>[57]</sup>。甲状腺毒症明显者可通过  $\beta$  阻滞剂控制心室率,大部分不需要特殊处理,后续患者多发展为甲减。偶有患者因甲减且长期未进行有效的甲状腺素补充而出现相应的全身症状,包括甲减肌病、甲减相关心包积液、多浆膜腔积液、甲减相关周围神经病变等。因此在 ICI 治疗前及治疗中应定期复查甲状腺功能(简称甲功)。同时,甲状腺炎容易与其他部位

irAEs 合并存在,在患者出现其他系统 irAEs 时应同时监测甲功。如出现甲亢,建议每 2~4 周复查甲功;如出现甲减,则及时补充甲状腺素片。一般不需要使用全身糖皮质激素。

2. 垂体炎:在使用 CTLA-4 抑制剂时发生率高,PD-1/PD-L1 抑制剂相关垂体炎的发生率很低(<1%)。垂体炎症状非特异性,局部炎症可导致疲劳、头痛或虚弱,以及因垂体增大导致的一过性视觉变化。垂体分泌功能异常可导致相应激素分泌不足所致的症状,最常见的是垂体前叶功能不足导致的继发性肾上腺皮质功能不全(促肾上腺皮质激素缺乏)、促性腺激素性腺功能减退症和继发性甲减,多尿、尿崩症等垂体后叶激素缺乏的症状相对少见<sup>[59]</sup>。

3. 原发性肾上腺皮质功能不全:较垂体炎所致继发性肾上腺功能不全更罕见,为免疫损伤肾上腺皮质所致。重症原发性肾上腺皮质功能不全可导致肾上腺危象,症状包括低血压、电解质失衡、脱水和意识障碍,需立即治疗。肾上腺皮质功能不全导致的低皮质醇需终生类固醇激素替代治疗<sup>[59]</sup>。肾上腺皮质功能不全临床症状非特异性,诊断依据为相应临床症状的基础上,检测到血清皮质醇降低伴或不伴促肾上腺皮质激素异常。需注意肾上腺皮质激素的分泌有很明显的昼夜分泌节律,化验时必须严格注意采血的时间点;同时垂体-肾上腺皮质轴的分泌很容易受外源性皮质激素的影响且可持续很长时间(2 周以上),解读化验结果时必须除外外源性皮质激素的影响。

4. 1 型糖尿病:胰岛受累所致的 1 型糖尿病在 ICI 治疗中的发生率不到 1%,但容易出现酮症酸中毒,也可合并胰腺炎<sup>[59]</sup>。临床上这些患者往往以酮症酸中毒就诊于急诊,有潜在的致死性,需及时作出诊断和紧急的处理。出现 ICI 相关 1 型糖尿病者可能需要终身补充胰岛素治疗。

评估建议:所有进行 ICI 治疗的患者基线及治疗中每 3~6 周复查甲功;如出现甲亢,每 2~4 周复查甲功。患者出现其他部位 irAEs 时,建议常规复查甲功以除外甲状腺炎。如发现甲状腺炎,需完善甲状腺超声检查。

治疗建议 1:甲亢患者如出现甲状腺毒症的症状,可给予  $\beta$  阻滞剂治疗,无须抗甲亢治疗。甲减患者需长期补充甲状腺素治疗,补充原则遵循小剂量开始,缓慢加量至游离 T4(FT4)正常,促甲状腺激素 <6  $\mu$ IU/ml 为止,每 3~4 周复查甲功。

治疗建议 2:怀疑垂体炎时,需要完善促肾上

腺皮质激素、血清皮质醇、卵泡刺激素、黄体生成素、促甲状腺激素、FT4、男性睾酮、女性雌激素水平的测定,同时完善脑垂体 MRI。

治疗建议 3:原发性或继发性肾上腺皮质功能不全者,需长期补充生理剂量的氢化可的松每日 2 次;继发性甲减者需长期补充甲状腺素治疗。

治疗建议 4:ICI 治疗的患者定期监测血糖,出现高血糖或酮症酸中毒时,需请内分泌科专科协助诊治。ICI 相关糖尿病患者需严格控制饮食,同时用胰岛素控制血糖。

治疗建议 5:内分泌系统毒性在得到相应激素的合理补充后,患者可重启免疫治疗。

### (三) 消化道毒性

1. ICI 相关结肠炎:免疫性结肠炎最重要的临床表现为腹泻,多为水样泻、夜间泻,可合并下腹痛、里急后重、脓血便,偶可合并消化道出血,甚至肠穿孔。结肠炎的诊断需要排除感染、肿瘤或其他治疗相关的原因<sup>[60]</sup>。患者每日腹泻次数与结肠炎的严重程度分级相关,结肠镜可准确评估结肠黏膜的受累范围、病变类型及严重程度。对于严重的、难治性或复发性结肠炎,结肠镜检查有助于进一步明确病因并排除感染如巨细胞病毒感染,以便更安全地使用英夫利昔等治疗炎症。腹盆 CT 检查可用于除外肠穿孔。

评估建议:ICI 治疗期间腹泻的患者要考虑免疫性结肠炎的可能性,但需要排除其他病因。推荐行结肠镜检查及镜下组织活检,尤其对于临床表现为难治性或复发性的结肠炎患者,以进一步明确诊断、评估严重程度、除外感染以及明确炎症状态,以选择合理的治疗策略。

治疗建议:2 级以上的结肠炎建议尽早应用激素(泼尼松/甲泼尼龙,1~2 mg/kg)和对症支持治疗,对于激素疗效欠佳者建议联合生物制剂英夫利昔治疗。

2. ICI 相关肝脏毒性:常表现为无症状的转氨酶升高,少数情况下出现胆红素升高。部分患者可出现恶心、呕吐、纳差、腹胀、黄疸、皮肤瘙痒等症状。ICI 治疗后定期监测肝功有助于早期发现 ICI 相关肝损伤。免疫性肝炎的诊断首先需要除外病毒感染、肿瘤进展或其他药物引起的肝损<sup>[61]</sup>。2 级及以上肝损需要尽快启动激素治疗。对于 3~4 级肝炎,建议行肝脏活检以快速明确病因。以胆红素升高为主的免疫性胆管炎对于激素的敏感度仅 50% 左右,需早期启动大剂量激素并加强支持治疗,二线药物方面目前尚无好的选择<sup>[61]</sup>。

评估建议:对于肝功能异常的患者,需要详细

了解既往 3 个月内的治疗史和用药史,并完善血常规、肝肾功能、肌酸肌酶、脑钠肽、凝血、血氨、腹部增强 CT、肝脏 MRI 和磁共振胰胆管成像(MRCP)等检查,排除其他药物损伤、肝转移瘤、淤血肝、胆道梗阻等其他病因引起的肝损。

治疗建议 1:对于 2 级以上肝损,暂停 ICIs 治疗,停用其他可疑药物或潜在加重肝损伤的药物;在常规保肝治疗的基础上,启用 1~4 mg/kg 泼尼松或等效剂量的糖皮质激素治疗。

治疗建议 2:对于激素治疗不敏感的患者,建议行肝穿组织活检病理检查。二线治疗推荐加用麦考酚酸酯,可考虑联合人丙种球蛋白治疗。

#### (四)免疫性肺炎

免疫性肺炎常见的临床表现为呼吸困难和干咳,也可出现发热、胸痛等其他症状。少数患者也可无明显呼吸道症状而以肺部影像学检查发现肺炎。免疫性肺炎的诊断通过 ICIs 用药史及影像学发现炎性病变来诊断,且需充分排除肺部感染、肿瘤进展、肺栓塞等其他病因<sup>[62]</sup>。免疫性肺炎的影像学表现多种多样,常见的包括机化性肺炎、磨玻璃样肺炎、超敏性肺炎、急性呼吸窘迫综合征样改变、非特异性间质性病变、局部实变等多种类型。对肺炎患者行支气管镜检查,可通过肺泡灌洗液的流式细胞分析来寻找淋巴细胞肺炎的证据,也可通过灌洗液标本的病原学检查明确是否合并感染。免疫性肺炎对激素的敏感性高,但大剂量长疗程的激素治疗需警惕后续发生机会性肺部感染。

评估建议 1:ICIs 治疗中的患者出现呼吸困难、干咳等呼吸道症状时需复查胸部 CT,无呼吸道症状者 also 需定期复查胸部 CT 以及时发现免疫性肺炎。推荐行胸部高分辨 CT 检查。

评估建议 2:ICIs 治疗后的患者,出现肺部新发炎症或间质病变需考虑免疫性肺炎的可能,但需排除肺部感染、肿瘤进展、肺水肿等其他原因方可诊断。建议对于可耐受的患者行支气管镜检查,或者支气管镜下肺泡灌洗检查,对部分患者也可行支气管镜下肺组织活检。

治疗建议:2 级以上肺炎需要停用 ICIs,同时开始激素治疗(泼尼松/甲泼尼龙,0.5~2 mg/kg)。对于激素治疗不敏感者建议进一步鉴别诊断除外其他病因。二线治疗建议加用托珠单抗,也可考虑使用英夫利昔,但需进一步除外慢性感染如结核、乙肝等。

#### (五)心脏毒性

ICIs 引起的心脏毒性罕见(发生率<1%),但可

呈爆发性起病,3~4 级的心肌炎死亡率高,且心肌炎多在免疫治疗开始后 1~3 周期内出现<sup>[61]</sup>。心肌炎的典型症状主要为心功能不全及血流动力学不稳定所致,表现为呼吸困难、心悸、水肿、乏力等;也可以骨骼肌受累的症状起病,表现为肌痛、肌无力,或眼肌受累症状如上睑下垂、视物重影等。怀疑心肌炎者需首先完成心脏血清生物标志物(包括肌酸激酶、肌钙蛋白水平、N 末端脑钠肽、肌红蛋白)以及心电图评估以确定有无心肌受损。影像学检查包括超声心动图评估左心室射血分数和心肌运动情况,心脏 MRI 钆增强评估心肌炎症。心脏活检是诊断心肌炎的金标准。鉴别诊断方面,心肌炎患者重点需要除外缺血性心肌病,必要时可完善冠脉造影。心肌炎的治疗必须尽早开始大剂量甚至冲击量激素,同时加强支持治疗,与重症监护、心内科、呼吸科等的多学科紧密合作非常关键。

评估建议:ICIs 治疗开始后的前 4 个周期内,建议每 1~2 周检测心脏血清标志物,严密监测有无相关症状发生,如出现可疑症状,尽早检查心脏血清标志物及心电图以明确有无心肌炎发生,同时继续动态监测。

治疗建议:诊断为心肌炎者,立即停用 ICIs,并尽早开始糖皮质激素治疗。对于 1~2 级心肌炎,采用 1~2 mg/kg 泼尼松/甲泼尼龙治疗,3~4 级心肌炎可采用 500~1 000 mg 冲击量甲泼尼龙治疗。关注病情的动态变化,如激素治疗不敏感或无效,可早期联用其他免疫抑制治疗,同时加强支持治疗。

#### (六)血液学毒性

血液学 irAEs 临床罕见<sup>[63]</sup>,可分为中性粒细胞减少症、自身免疫性溶血性贫血、免疫性血小板减少症、再生障碍性贫血以及嗜酸粒细胞增多症等几大类。血常规发现相应的一系、两系甚至三系的下降可提示血液系统毒性的发生,但是诊断的关键在于除外其他原因。在化疗联合免疫治疗中,血液系统的异常绝大部分与化疗相关,另外肿瘤骨髓转移、一些特殊的病毒感染如细小病毒 B19 感染也会造成血液系统的异常。在血液系统 irAEs 的鉴别诊断中,骨髓涂片和骨髓活检有助于明确骨髓增生状态,除外肿瘤骨髓转移等其他病因。

评估建议+治疗建议:血液系统毒性发生率低,需彻底除外其他病因包括化疗所致骨髓抑制、肿瘤骨髓转移、病毒感染等其他因素所致。须完善骨髓涂片及骨髓活检。治疗可在血细胞集落刺激因子、输相应血液成分支持的基础上,使用糖皮质激素、

静脉注射免疫球蛋白等进行治疗,其疗效判断需要更长时间。

#### (七)神经系统毒性

神经系统毒性发生率很低,种类繁多,单药 ICI 治疗的神经系统 irAEs(发病率)包括周围神经病变(1.3%)、重症肌无力(1.2%)、脊髓炎(0.8%)、脑膜炎(0.4%)、脑炎(0.3%)和格林-巴利综合征(<0.1%)等<sup>[64]</sup>,其临床症状多样,容易引起误诊而造成不良后果。神经系统毒性的常见症状包括:头痛、癫痫、记忆力下降、意识水平下降、精神障碍、行为改变、肌无力、感觉异常、运动异常、言语异常、视力改变等。对于疑似神经病变的患者,应充分评估病因,除外其他药物、传染性疾病、代谢性疾病、内分泌、血管性疾病以及肿瘤神经系统转移引起的异常。

评估建议+治疗建议:怀疑神经系统 irAEs 者,需在神经专科的指导下,尽快进行专科检查以明确诊断并除外其他病因,包括头颅 MRI、腰穿脑脊液检查、肌电图、脑电图等。并在专科指导下早期使用糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白等治疗,需要考虑到具体 irAEs 累及的神经系统部位及病变性质的差别进行治疗。

#### (八)肾脏毒性

免疫性肾脏毒性发生率低,临床多表现为血清肌酐水平升高,可伴/不伴有高血压/蛋白尿。ICI 治疗后的肾脏毒性首先要除外其他药物所致的肾损伤,包括有肾损伤的化疗药、增强 CT 的造影剂等,以及肾前性因素引起的肌酐升高。肾脏活检可明确诊断肾脏损伤的类型并指导治疗。肾损伤对于糖皮质激素治疗的敏感性高。

评估建议:免疫性肾脏毒性主要表现为血肌酐升高,诊断需要除外其他原因所致的肾损伤,肾穿活检病理是诊断的金标准。

治疗建议:免疫相关肾损伤对激素治疗敏感性好,建议使用 1~2 mg/kg 泼尼松或甲泼尼龙进行治疗;对于效果欠佳者,建议行肾活检明确肾病理损伤类型以指导后续治疗。

#### (九)风湿性毒性

全身性和风湿性炎症反应包括关节性、肌肉性、肉芽肿性、血管炎性和全身性炎症反应综合征<sup>[65]</sup>。

免疫相关肌炎临床表现为肌无力、肌痛、肌萎缩等,也可伴随关节痛、发热、皮疹等症状。患者均有肌酸激酶的升高。同时很多骨骼肌肌炎经常合并心肌炎,因此对于肌炎患者必须进一步检查有无

心肌炎,包括肌钙蛋白、心电图、脑钠肽等。如肌炎患者出现中轴肌肉受累则提示为重症肌炎,包括吞咽肌受累出现吞咽困难、呼吸肌受累出现呼吸困难甚至Ⅱ型呼吸衰竭、颈肌受累出现颈部不能直立以及心肌受累出现心肌炎。肌炎的诊断依据典型的症状和酶学改变,且需除外肿瘤局部侵犯、其他药物引起的肌肉损伤、重症肌无力、甲减肌病等原因。

免疫相关关节炎包括炎性关节痛、关节炎(表现为关节炎症和疼痛)和风湿性多肌痛(表现为肩部和臀部的僵硬和疼痛)等多种类型。怀疑关节炎者,可通过关节查体确定受累关节,完善肌酶谱检查除外肌炎等其他原因,并完善关节超声、CT 或 MRI 检查以及血清炎症指标和自身抗体检测。

评估建议+治疗建议 1:免疫治疗相关肌炎的诊断需要症状结合明显的肌酸肌酶升高,同时除外其他原因。累及中轴肌肉的肌炎提示为重症,需在激素治疗的基础上加强支持治疗。

治疗建议 2:免疫性关节炎对于激素治疗敏感性好,但症状容易反复,激素减量时建议加用非甾体抗炎药或其他慢作用的非特异性抗炎药物。

#### 三、免疫治疗中 irAEs 管理总则

理论上讲,全身各个系统都可能发生 irAEs,潜在的疾病非常广泛,且发生的时间及严重程度不定,因此患者在接受免疫治疗的过程中,需要全程监测以防 irAEs 的发生。

**推荐 13:**免疫治疗开始后,需要警惕有无发热、皮疹、肌无力、肌痛、关节痛、腹痛、腹泻、呼吸困难、咳嗽、心悸、视力改变、手脚麻木、意识改变等症状,需要定期复查血常规、肝功能、肾功能、淀粉酶、脂肪酶、心肌酶、脑钠肽、甲功、心电图、胸部 CT 等。

**推荐 14:**对于疑似出现 irAEs 的患者,需要通过临床表现及专科检查,充分鉴别后明确诊断具体的各部位 irAEs;同时根据标准明确分级。

**推荐 15:**对于 1 级 irAEs,可以暂停免疫治疗后观察;对于 2 级 irAEs,可暂停免疫治疗后开始激素治疗;对于 3 级 irAEs,需要停用免疫治疗,收住院进行免疫抑制治疗;对于 4 级 irAEs 可能危及生命者,需要收住院严密监测病情并尽快开始治疗。

**推荐 16:**对于免疫治疗的患者,应进行全程管理,进行充分的患者及家属教育,取得其理解并能协助监测是否有 irAEs 的发生。建议建立 irAEs 的多学科综合治疗团队(MDT)对 irAEs 进行管理。

## 免疫治疗临床诊疗实践

### 一、多学科会诊模式

头颈部肿瘤的治疗错综复杂,一方面患者需要获得全面的支持服务,另一方面也需要针对头颈肿瘤治疗及患者管理高度专业的医生参与。与传统单一学科相比,MDT有助于缩短治疗等待时间、改善预后,并且大约 1/3 的治疗模式有可能发生改变<sup>[8, 66-69]</sup>。MDT涵盖了耳鼻咽喉头颈外科、口腔科、放疗科、肿瘤内科、病理科、放射诊断科、整形外科、康复科、营养科及其他需要的科室(如神经内科、内分泌科、呼吸内科等)。

**推荐 17:**考虑免疫治疗在局部晚期 HNSCC 的应用尚需讨论,因此建议通过 MDT 讨论后决定是否予以免疫治疗,以及免疫治疗的时机和周期。

### 二、免疫治疗患者评估

目前通过 RECIST 1.1 进行 HNSCC 疗效评估仍是主要方法。但随着 ICI 的应用,临床诊疗中逐渐发现了不同于化疗的反应模式。例如肿瘤负荷增高或者出现新病灶,随后在原有治疗方案未改变的情况下出现后续治疗反应<sup>[70]</sup>,生物学上,这并不是真正的肿瘤生长,而是免疫治疗产生的炎症细胞浸润、水肿和坏死的结果<sup>[71]</sup>。因此根据 RECIST 1.1 进行判别可能使部分患者过早停药导致无法达到最大化生存获益。

目前有 5 种针对免疫治疗疗效评估的标准(附录 2)。iRECIST 定义了 iUPD 和 iCPD。其中 iUPD 与 RECIST 1.1 的疾病进展同义。然而,根据 iRECIST, iUPD 必须得到确认(iCPD)才能被视为真正的进展,在 iUPD 之后至少 4 周但不超过 8 周进行再次影像学检查,当总目标病变测量值增加至少 5 mm 时,即可确认 iCPD<sup>[72]</sup>。

但免疫治疗后假进展更容易出现在免疫单药治疗中,联合治疗策略下出现假进展的比例大为降低,HNSCC 中出现假性进展的比例仍需要大样本研究确认。既往研究中,例如 KEYNOTE-012 的 45 例患者中,仅 1 例出现假性进展<sup>[73-74]</sup>。此外开展的各项针对 HNSCC 的 III 期研究中也未见使用 iRECIST 作为主要终点。针对局部晚期 HNSCC 的免疫新辅助治疗,因治疗周期较短,iRECIST 标准也较难用于疗效评估。因此 iRECIST 是否可以替代 RECIST 1.1 仍存在较大争议。

**推荐 18:**目前仍推荐 RECIST 1.1 作为评估 HNSCC 免疫治疗后肿瘤是否缓解的标准。对于晚

期 HNSCC, iRECIST 可以作为临床研究的探索性终点。

### 三、免疫治疗随访

恶性肿瘤综合治疗结束后,需要严密的随访体系。随访问隔时间和检查内容随不同肿瘤、不同分期、各个医院的随诊方式和条件以及患者就诊条件等多方面进行调整,随访的核心是早期发现肿瘤局部复发、远处转移和综合治疗带来的全身不良事件。免疫治疗的长期不良事件目前尚处于经验积累阶段;在附录 3 中,详细列举了免疫治疗后,患者随访阶段需要检查的指标。

**推荐 19:**基于复发风险、第二原发肿瘤、治疗后遗症和毒性,免疫治疗后的随访须完善影像学(原发部位 CT、MRI)、血液学(甲功、血常规、血生化、心肌酶、凝血)等相关检查。对于症状涉及颅神经或肿瘤侵犯颅底的患者,MRI 通常比 CT 更可取。CT 对于评估某些头颈癌(如喉癌)可能发生的骨侵蚀或软骨侵犯是 MRI 的补充。对于累及骨的口腔癌患者,需要 MRI 来评估骨髓浸润程度,而 CT 更适用于评估皮质骨侵蚀或骨膜浸润程度。对于起源于舌根的肿瘤,MRI 通常可以勾画出大体肿瘤和正常肌肉之间的边界,比 CT 更有效。淋巴结转移的评估可以通过 B 超、CT 或 MRI 进行,这取决于原发部位。对于局部晚期 HNSCC 患者,2~3 周期免疫治疗后可进行 CT 或 MRI 检查。如果患者高度关注远处转移,可能需要进行胸部 CT 或 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 来评估是否需进行计划中的最终局部治疗。血液学检查更多用于检测免疫治疗带来的 irAEs,特别是甲功异常、心脏毒性、肝损等,因此推荐随访期间常规检测,其他指标在有临床症状提示时再检测。

**推荐 20:**根据免疫治疗中患者疗效及 irAEs 监测的需要,推荐对于免疫治疗的 HNSCC 患者,按附录 3 流程进行随访。

## 总 结

目前 HNSCC 中 ICI 治疗开展迅速,从 III 期临床研究 CheckMate-141 开始,随着 KEYNOTE-040、KEYNOTE-048 等研究的成功,奠定了免疫治疗从局部晚期不可切除和/或远处转移性 HNSCC 二线治疗到一线治疗的首要地位。同时各类新的 ICI 联合治疗,包括联合 anti-EGFR、EGFR-TKI、VEGFRi、LAG-3 抑制剂、IDO 抑制剂等也在如火如荼地进行。在局部晚期 HNSCC 中,ICI 虽然在辅

助治疗阶段尚未见生存获益,但其诱导治疗及全程治疗模式仍然值得关注。因此本共识以临床数据及指南为核心,考虑到药物可及性,进行了ICIs治疗的相关推荐,旨在规范HNSCC ICIs的临床诊疗,提高患者生存时间及生活质量。

附录1 头颈部鳞状细胞癌(HNSCC,非鼻咽癌)  
相关指南

一、国际指南

1)2023年美国国立综合癌症网络(NCCN)V1版推荐帕博利珠单抗联合化疗用于复发、不可切除或转移性HNSCC一线治疗以及帕博利珠单抗单药用于复发、不可切除或转移性HNSCC(没有手术和放疗选择、CPS≥1)一线治疗(1类证据);推荐纳武利尤单抗联合西妥昔单抗用于一线及后续治疗(2A类证据);推荐帕博利珠单抗联合西妥昔单抗用于一线及后续治疗(2B类证据)。

2)2021年泛亚欧洲头颈学会(EHNS)-欧洲肿瘤内科学会(ESMO)-欧洲放射治疗和肿瘤学会(ESTRO)指南推荐帕博利珠单抗联合化疗及帕博利珠单抗单药作为标准治疗用于PD-L1阳性且最近6个月内未接受含铂化疗的复发或转移/持续性疾病不适合根治性放疗或手术的患者(I A级别),推荐帕博利珠单抗联合化疗(铂类+氟尿嘧啶)作为标准治疗用于PD-L1未检测的患者(I A级别),推荐帕博利珠单抗联合化疗作为可选择治疗用于PD-L1阴性患者(I A级别)。

3)2019年癌症免疫治疗学会(SITC)推荐帕博利珠单抗单药用于未经治疗的复发/转移性HNSCC(CPS≥1)(1类证据),推荐帕博利珠单抗联合化疗(铂类和氟尿嘧啶)用于未经治疗的全人群或者CPS未明确的复发/转移性HNSCC(1类证据)。

二、国内指南

2022年中国临床肿瘤学会(CSCO)将帕博利珠单抗联合化疗用于治疗复发或转移性HNSCC以及帕博利珠单抗单药用于治疗复发或转移性HNSCC(CPS≥1)均列为I级推荐[证据级别1A]。

执笔专家:黄志刚(首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科)、陈晓红(首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科)、刘绍严(中国医学科学院肿瘤医院头颈外科)、王汉萍(北京协和医院呼吸与危重症医学科)、胡国华(重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科)、华清泉(武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科)、文卫平(中山大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科)、潘新良(山东大学齐鲁医院耳鼻咽喉头颈外科)、周梁(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉头颈外科)

参与讨论专家(按姓氏拼音排序):

陈晓红(首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科)、房居高(首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科)、胡国华(重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科)、华清泉(武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科)、黄志刚(首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科)、雷大鹏(山东大学齐鲁医院耳鼻咽喉头颈外科)、雷文斌(中山大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科)、李超(四川省肿瘤医院甲状腺-口腔颌面外科)、李晓明(白求恩国际和平医院耳鼻咽喉头颈外科)、刘绍严(中国医学科学院肿瘤医院头颈外科)、潘新良(山东大学齐鲁医院耳鼻咽喉头颈外科)、陶磊(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉头颈外科)、王汉萍(北京协和医院呼吸与危重症医学科)、文卫平(中山大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科)、杨安奎(中山大学肿瘤防治中心头颈外科)、周梁(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉头颈外科)

信函征询意见专家(按姓氏拼音排序):

桂琳(中国医学科学院肿瘤医院内科)、黄晓明(中山大学孙逸仙纪念医院耳鼻咽喉头颈外科)、王宝山(河北医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科)、王恩彤(北京电力医院耳鼻咽喉头颈外科)、温树信(山西白求恩医院耳鼻咽喉头颈外科)、杨新明(中南大学湘雅二医院耳鼻咽喉头颈外科)、张欣欣(解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部)

秘书:张洋(首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科)

附录2 肿瘤疗效评估标准

| 特征     | RECIST 1.1           | irRC                             | irRECIST                              | imRECIST                      | iRECIST                                                        |
|--------|----------------------|----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 疾病进展   | 最小直径总和增加20%,增加至少5 mm | 在间隔至少4周的2次连续观察中,最长直径之和增加>25%     | irPD:与进展的新病灶或非目标病灶或最低点相比,总测量肿瘤负荷增加20% | 与最低点相比,最长直径之和增加>20%           | iUPD:最长直径之和增加>20%                                              |
| 新病灶    | 疾病进展                 | 新病灶的存在并不能定义疾病进展,新病灶的测量值包含在测量值总和中 | 与irRC相同                               | 与irRC相同                       | 新病灶的存在并不能定义疾病进展,新病灶的测量结果不计入肿瘤负荷                                |
| 确定疾病进展 | 不要求                  | 需要≥4周后通过后续扫描确认疾病进展               | 从第一次评估为irPD后至少4周,评估为明确进展或者出现新病灶       | 如果在4周评估后,评估为非疾病进展,则疾病更新为非疾病进展 | 自第一次iUPD 4周后,如果目标和非目标病灶的大小增加,或出现另一个病变,或新目标病变的总和增加>5 mm,则成为iCPD |

注:RECIST为实体瘤疗效评价标准,irRC为免疫相关反应标准,irRECIST为实体瘤免疫相关反应评价标准,imRECIST为实体瘤免疫改良反应评价标准,iRECIST为实体瘤免疫反应评价标准,irPD为免疫相关疾病进展,iUPD为免疫未证实的疾病进展,iCPD为免疫证实的疾病进展

附录3 免疫治疗患者的管理流程

| 基线评估                                                                                                          | 常规监测                                  | 各种 irAEs 的补充评估                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 临床评估检查+查体：<br>自身免疫性疾病、感染性疾病、内分泌系统疾病、脏器特异性疾病/血栓栓塞事件以及有无排便异常(包括排便次数和粪便形状)；PS ECOG 评分、体重、身高、体质量指数、全身体检、皮肤和肌肉骨骼评估 | 每次就诊时进行临床评估(包括症状和体格检查)                | 每次就诊时根据相关 irAEs 的体征和症状进行临床检查                                |
| 免疫及炎症特点：<br>血清 C 反应蛋白、血沉、铁蛋白；如存在基础自身免疫病，筛查相关自身抗体                                                              | 如果出现发热，复查 C 反应蛋白、无血沉、铁蛋白、纤维蛋白原        |                                                             |
| 心血管系统：<br>心率、血压、心电图、胸部 CT、TTE、血清心肌肌钙蛋白 T/I、CK、NTproBNP、电解质                                                    | 每周期 ICI 治疗前复查肌钙蛋白 T/I、NTproBNP 和 CK 等 | 如怀疑心肌炎，考虑检查心脏 MRI、经胸超声心动图、心电图和冠脉 CTA                        |
| 肾脏：<br>eGFR、尿常规+沉渣、尿蛋白、尿肌酐、尿钙、尿钠检测、蛋白质与肌酐比率                                                                   | 每周期 ICI 治疗前复查 eGFR、尿常规                | 如果出现急性肾损伤，停止肾毒性药物，检查肾脏超声、尿沉渣、尿蛋白、尿肌酐、尿钙、尿钠、蛋白质与肌酐比率，考虑肾脏活检  |
| 肝脏和胰腺：<br>血清总胆红素、AST、ALT、GGT 和 ALP；淀粉酶和脂肪酶                                                                    | 每周期 ICI 治疗前复查：AST、ALT、GGT、ALP、淀粉酶和脂肪酶 | 如疑似肝炎或有症状的胰腺炎，完善腹部超声或 CT/MRI 检查                             |
| 血液学：<br>血常规                                                                                                   | 每周期 ICI 治疗前复查血常规                      | 无                                                           |
| 传染病筛查：<br>T.SPOT-TB 试验、HIV、HBV、HCV                                                                            | 如果出现新出现转氨酶升高，重复肝炎病毒筛查                 | 无                                                           |
| 胰岛和甲状腺：<br>血糖和糖化血红蛋白；TSH 和 FT4，也可检查 TPO-Ab 和 TG-Ab                                                            | ICI 治疗期间每 4~6 周复查 TSH、FT4 和血糖         | 如怀疑 1 型糖尿病，重复糖化血红蛋白                                         |
| 肾上腺和垂体功能：<br>血清皮质醇；TSH、FT4                                                                                    | ICI 治疗期间每 4~6 周复查 TSH、FT4             | 如怀疑肾上腺皮质功能不全，检查早 8 点血清皮质醇、促肾上腺皮质激素、LH、FSH、E2                |
| 呼吸系统：<br>静息 SPO <sub>2</sub> 、胸部 CT，存在慢性肺部疾病时行 PFT                                                            | 出现临床症状时复查 SPO <sub>2</sub>            | 如怀疑肺炎，检查胸部 CT、痰液检查、SPO <sub>2</sub> /动脉血气分析，必要时行支气管镜检查肺泡灌洗等 |

注：irAEs 为免疫相关不良事件，PS ECOG 为东部肿瘤合作组，TTE 为经胸壁超声心动图，CK 为肌酸激酶，NTproBNP 为 N 末端 B 型利尿钠肽原，ICIs 为免疫检查点抑制剂，冠脉 CTA 为冠状动脉造影，eGFR 为估算的肾小球滤过率，AST 为谷草转氨酶，ALT 为谷丙转氨酶，GGT 为转氨酶，ALP 为碱性磷酸酶，T. SPOT-TB 为结核感染 T 细胞斑点试验，HIV 为艾滋病病毒，HBV 为乙肝病毒，HCV 为丙肝病毒，TSH 为促甲状腺激素，FT4 为血清游离甲状腺素，TPO-Ab 为甲状腺过氧化物酶抗体，TG-Ab 为甲状腺球蛋白抗体，LH 为促黄体生成素，FSH 为促卵泡生成激素，E2 为雌二醇，SPO<sub>2</sub> 为血氧，PFT 为肺功能检查

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

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. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002.

[3] Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer[J]. N Engl J Med, 2007, 357(17): 1705-1715. DOI: 10.1056/NEJMoa070956.

[4] Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(2): 153-159. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70279-5.

[5] Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 359(11): 1116-1127. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656.

[6] Winquist E, Agbassi C, Meyers BM, et al. Systemic therapy

in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 46(1): 29. DOI: 10.1186/s40463-017-0199-x.

[7] Guo Y, Luo Y, Zhang Q, et al. First-line treatment with chemotherapy plus cetuximab in Chinese patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Efficacy and safety results of the randomised, phase III CHANGE-2 trial[J]. Eur J Cancer, 2021, 156: 35-45. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.06.039.

[8] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers Version 1.2023[DB/OL]. (2022-12-20) [2023-06-12]. <https://www.nccn.org/patients>.

[9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)头颈部肿瘤诊疗指南 2022[DB/OL]. 北京, 人民卫生出版社, 2022[2023-06-12]. <https://meeting.cSCO.org.cn/pdf/web/viewer.html?file=/Upload/Periodical/20230111024949.pdf>.

[10] Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(3): 133-150. DOI: 10.1038/s41568-019-0116-x.

[11] Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 561. DOI: 10.3389/fphar.2017.00561.

- [12] Ghosh C, Luong G, Sun Y. A snapshot of the PD-1/PD-L1 pathway[J]. *J Cancer*, 2021, 12(9): 2735-2746. DOI: 10.7150/jca.57334.
- [13] Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1915-1928. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.
- [14] Haddad RI, Harrington K, Tahara M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus EXTREME regimen as first-line treatment for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: the final results of CheckMate 651[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(12): 2166-2180. DOI: 10.1200/JCO.22.00332.
- [15] Psyrri A, Fayette J, Harrington K, et al. Durvalumab with or without tremelimumab versus the EXTREME regimen as first-line treatment for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: KESTREL, a randomized, open-label, phase III study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(3): 262-274. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.008.
- [16] Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1856-1867. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252.
- [17] Cohen E, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2019, 393(10167): 156-167. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8.
- [18] Ferris RL, Haddad R, Even C, et al. Durvalumab with or without tremelimumab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: EAGLE, a randomized, open-label phase III study[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(7): 942-950. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.001.
- [19] Chung CH, Li J, Steuer CE, et al. Phase II multi-institutional clinical trial result of concurrent cetuximab and nivolumab in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(11): 2329-2338. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3849.
- [20] Sacco AG, Chen R, Worden FP, et al. Pembrolizumab plus cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an open-label, multi-arm, non-randomised, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 883-892. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00136-4.
- [21] Kao HF, Liao BC, Huang YL, et al. Afatinib and pembrolizumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (ALPHA study): a phase II study with biomarker analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(8): 1560-1571. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3025.
- [22] 税春燕, 李超, 蔡永聪, 等. 局部晚期头颈部鳞状细胞癌新辅助免疫治疗的研究进展[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(10): 1271-1276. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20220620-00360.
- [23] Wise-Draper TM, Gulati S, Palackdharry S, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab in resectable local-regionally advanced head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(7): 1345-1352. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3351.
- [24] Uppaluri R, Campbell KM, Egloff AM, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab in resectable locally advanced, human papillomavirus-unrelated head and neck cancer: a multicenter, phase II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(19): 5140-5152. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1695.
- [25] Ferris RL, Spanos WC, Leidner R, et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable HPV-positive and HPV-negative squamous cell carcinomas of the head and neck in the CheckMate 358 trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002568. DOI: 10.1136/jitc-2021-002568.
- [26] Horton JD, Knochelmann H, Armeson K, et al. Neoadjuvant presurgical PD-1 inhibition in oral cavity squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15 suppl): 2574. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.2574 *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15\_suppl (May 20, 2019) 2574.
- [27] Zinner R, Johnson JM, Tuluc M, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) plus weekly carboplatin (C) and paclitaxel (P) outcomes in HPV(-) resectable locally advanced head and neck cancer [DB/OL]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S681-S682. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1082>.
- [28] Huang X, Liu Q, Zhong G, et al. Neoadjuvant toripalimab combined with gemcitabine and cisplatin in resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (NeoTGP01): an open label, single-arm, phase Ib clinical trial[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 300. DOI: 10.1186/s13046-022-02510-2.
- [29] Zhang Z, Wu B, Peng G, et al. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for the treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a single-arm phase 2 clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(15): 3268-3276. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0666.
- [30] Leidner R, Crittenden M, Young K, et al. Neoadjuvant immunoradiotherapy results in high rate of complete pathological response and clinical to pathological downstaging in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(5): e002485. DOI: 10.1136/jitc-2021-002485.
- [31] Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 450-462. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30737-3.
- [32] Machiels J, Tao Y, Burtneß B, et al. LBA5-primary results of the phase III KEYNOTE-412 study: pembrolizumab (pembro) with chemoradiation therapy (CRT) vs placebo plus CRT for locally advanced (LA) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) [J]. *Annals of Oncology*, 2022, 33(suppl\_7): S808-S869. DOI: 10.1016/annonc/annonc1089.
- [33] Tao Y, Aupérin A, Sun X, et al. Avelumab-cetuximab-radiotherapy versus standards of care in locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: the safety phase of a randomised phase III trial

- GORTEC 2017-01 (REACH) [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 141: 21-29. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.09.008.
- [34] Bourhis J, Tao Y, Sun X, et al. LBA35-avelumab-cetuximab-radiotherapy versus standards of care in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LA-SCCHN): Randomized phase III GORTEC-REACH trial[J]. *Annals of Oncology*, 2021, 32(suppl\_5): S1283-S1346. DOI: 10.1016/annonc/annonc741.
- [35] Tao Y, Biau J, Sun XS, et al. Pembrolizumab versus cetuximab concurrent with radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck unfit for cisplatin (GORTEC 2015-01 PembroRad): a multicenter, randomized, phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(1): 101-110. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.006.
- [36] Uppaluri R, Lee NY, Westra W, et al. KEYNOTE-689: phase 3 study of adjuvant and neoadjuvant pembrolizumab combined with standard of care (SOC) in patients with resectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15 suppl): TPS6090. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.TPS6090.
- [37] Roche HL. A study of atezolizumab (anti-Pd-L1 antibody) as adjuvant therapy after definitive local therapy in patients with high-risk locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck[DB/OL]. *ClinicalTrials.gov*. [2023-06-18] [2023-06-12]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03452137>.
- [38] Emancipator K, Huang L, Aurora-Garg D, et al. Comparing programmed death ligand 1 scores for predicting pembrolizumab efficacy in head and neck cancer[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(3): 532-541. DOI: 10.1038/s41379-020-00710-9.
- [39] Zhang Y, Lin A, Li Y, et al. Age and mutations as predictors of the response to immunotherapy in head and neck squamous cell cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 608969. DOI: 10.3389/fcell.2020.608969.
- [40] Zhang L, Li B, Peng Y, et al. The prognostic value of TMB and the relationship between TMB and immune infiltration in head and neck squamous cell carcinoma: a gene expression-based study[J]. *Oral Oncol*, 2020, 110: 104943. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104943.
- [41] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1353-1365. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
- [42] Cilona M, Locatello LG, Novelli L, et al. The mismatch repair system (MMR) in head and neck carcinogenesis and its role in modulating the response to immunotherapy: a critical review[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10):3006. DOI: 10.3390/cancers12103006.
- [43] Yalniz Z, Demokan S, Suoglu Y, et al. Assessment of microsatellite instability in head and neck cancer using consensus markers[J]. *Mol Biol Rep*, 2010, 37(7): 3541-3545. DOI: 10.1007/s11033-010-0001-x.
- [44] André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2207-2218. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699.
- [45] Mandal R, Şenbabaoğlu Y, Desrichard A, et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications[J]. *JCI Insight*, 2016, 1(17): e89829. DOI: 10.1172/jci.insight.89829.
- [46] Printz C. Hyperprogressive disease observed in a subset of patients treated with immune checkpoint inhibitors: although clinicians are not questioning the value of immunotherapy, they are struggling with how to define, identify, and treat this uncommon response to it[J]. *Cancer*, 2020, 126(8): 1599-1600. DOI: 10.1002/cncr.32861.
- [47] Wang Q, Gao J, Wu X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 58: 125-135. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.03.018.
- [48] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143-e152. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
- [49] Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, et al. Immune-modified response evaluation criteria in solid tumors (imRECIST): refining guidelines to assess the clinical benefit of cancer immunotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9): 850-858. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.1644.
- [50] Lahmar J, Facchinetti F, Koscielny S, et al. Effect of tumor growth rate (TGR) on response patterns of checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15\_suppl): 9034-9034. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.9034.
- [51] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168. DOI: 10.1056/NEJMra1703481.
- [52] Xu C, Chen YP, Du XJ, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2018, 363: k4226. DOI: 10.1136/bmj.k4226.
- [53] Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al. Tumour-and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2377-2385. DOI: 10.1093/annonc/mdx286.
- [54] Kostine M, Finckh A, Bingham CO, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(1): 36-48. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217139.
- [55] Lee PC, Chao Y, Chen MH, et al. Risk of HBV reactivation in patients with immune checkpoint inhibitor-treated unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001072. DOI: 10.1136/jitc-2020-001072.
- [56] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2021[DB/OL]. 北京, 人民卫生出版社, 2021[2023-06-12]. <https://meeting.cSCO.org.cn/pdf/web/viewer.html?file=/Upload/Periodical/20211019021747.pdf>.
- [57] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(4): 387-405. DOI: 10.6004/

- jncn.2022.0020.
- [58] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1714-1768. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385.
- [59] Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(2): 173-182. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
- [60] Geukes Foppen MH, Rozeman EA, van Wilpe S, et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management[J]. ESMO Open, 2018, 3(1): e000278. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000278.
- [61] Vitale G, Lamberti G, Comito F, et al. Anti-programmed cell death-1 and anti-programmed cell death ligand-1 immune-related liver diseases: from clinical pivotal studies to real-life experience[J]. Expert Opin Biol Ther, 2020, 20(9): 1047-1059. DOI: 10.1080/14712598.2020.1762562.
- [62] Wang H, Zhao Y, Zhang X, et al. Clinical characteristics and management of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis: a single-institution retrospective study[J]. Cancer Med, 2021, 10(1): 188-198. DOI: 10.1002/cam4.3600.
- [63] Delanoy N, Michot JM, Comont T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study[J]. Lancet Haematol, 2019, 6(1): e48-e57. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30175-3.
- [64] Perrinjaquet C, Desbaillets N, Hottinger AF. Neurotoxicity associated with cancer immunotherapy: immune checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. Curr Opin Neurol, 2019, 32(3): 500-510. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000686.
- [65] Richter MD, Crowson C, Kottschade LA, et al. Rheumatic syndromes associated with immune checkpoint inhibitors: a single-center cohort of sixty-one patients[J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(3): 468-475. DOI: 10.1002/art.40745.
- [66] Townsend M, Kallogjeri D, Scott-Wittenborn N, et al. Multidisciplinary clinic management of head and neck cancer[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 143(12): 1213-1219. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.1855.
- [67] Liao CT, Kang CJ, Lee LY, et al. Association between multidisciplinary team care approach and survival rates in patients with oral cavity squamous cell carcinoma[J]. Head Neck, 2016, 38 Suppl 1: E1544-1553. DOI: 10.1002/hed.24276.
- [68] Light T, Rassi EE, Maggiore RJ, et al. Improving outcomes in veterans with oropharyngeal squamous cell carcinoma through implementation of a multidisciplinary clinic[J]. Head Neck, 2017, 39(6): 1106-1112. DOI: 10.1002/hed.24721.
- [69] Brunner M, Gore SM, Read RL, et al. Head and neck multidisciplinary team meetings: effect on patient management[J]. Head Neck, 2015, 37(7): 1046-1050. DOI: 10.1002/hed.23709.
- [70] Reckamp KL. Real-world pseudoprogression: an uncommon phenomenon[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(7): 880-882. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.05.011.
- [71] Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(31): 3541-3543. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6870.
- [72] Lauber K, Dunn L. Immunotherapy mythbusters in head and neck cancer: the abscopal effect and pseudoprogression[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2019, 39: 352-363. DOI: 10.1200/EDBK\_238339.
- [73] Park HJ, Kim KW, Pyo J, et al. Incidence of pseudoprogression during immune checkpoint inhibitor therapy for solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. Radiology, 2020, 297(1): 87-96. DOI: 10.1148/radiol.2020200443.
- [74] Seiwert TY, Burtneess B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(7): 956-965. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30066-3.

## 【编后语】

鳞状上皮细胞癌是头颈部肿瘤最主要的病理类型。局部不可切除和/或远处转移性非鼻咽 HNSCC 是头颈外科治疗的重点和难点:在根治肿瘤的同时,合理运用外科手术、化学药物、放射、靶向、免疫多学科综合治疗,以保全患者发声、呼吸、吞咽功能等,是头颈外科努力的方向。尽管以上新的治疗方法和策略不断出现,但头颈肿瘤整体 5 年生存率仅 50% 左右。以提高生存期为目标,头颈外科一直在寻求突破。

对于局部不可切除和/或远处转移性 HNSCC 的治疗,KEYNOTE-048 等临床试验改变了过去以靶向药物和化疗药物为主的治疗手段,特别在一线 CPS $\geq$ 20 患者中,帕博利珠单抗单药的中位生存期相比 EXTREME 方案提高了 4 个月,因此以 PD-1 抗体为核心的免疫检查点抑制剂 ICIs 已经成为局部晚期不可切除和/或远处转移性 HNSCC 一线及二线的标准治疗方案。受到免疫治疗在局部晚期不可切除和/或远处转移性 HNSCC 疗效的鼓舞,免疫诱导治疗及辅助治疗在局部晚期 HNSCC 中,也获得了越来越多的关注和重视。目前,国内外有 200 多项免疫治疗相关的头颈部肿瘤临床试验,显示免疫治疗潜在广泛的临床应用前景。

本文通过总结国内国际免疫治疗的临床研究最新成果,并对免疫治疗可能有效患者人群及分子生物标志物的筛选、超进展判定、irAEs 的诊断处理、随访等相关内容进行系统阐述,旨在未来我国 HNSCC 的综合治疗中,安全、合理、有序地开展免疫治疗。

黄志刚(首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科)