

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.10.010

· 综述 ·

程序性死亡受体-1及其配体抑制剂在头颈部鳞状细胞癌免疫治疗的研究进展

曾飞^{1,2}, 卢洁^{1,2}, 孙仁浩^{1,2}, 房义康^{1,2}, 禹雯怡², 杨芳², 赵璐²

1. 大连医科大学口腔医学院, 辽宁 大连(116044); 2. 青岛市市立医院口腔医学中心, 山东 青岛(266011)

【摘要】 头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是一种恶性肿瘤,严重威胁人类的生命和健康。随着对肿瘤免疫逃逸机制研究的不断深入,程序性死亡受体-1(programmed death receptor 1, PD-1)及其配体(programmed death receptor ligand 1, PD-L1)参与肿瘤免疫逃逸已被证实,主要作用机制是PD-1募集蛋白酪氨酸磷酸酶SHP-2,使下游的脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, SyK)和磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)去磷酸化,从而抑制下游蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)等重要信号通路,最终抑制T细胞活化,介导免疫逃逸。近年来,PD-1/PD-L1抑制剂成为免疫治疗研究热点。美国食品药品监督管理局已批准纳武单抗(Nivolumab)和派姆单抗(Pembrolizumab)作为HNSCC治疗药物;度伐单抗(Durvalumab)和阿特珠单抗(Atezolizumab)目前仍在临床试验阶段,已发表数据显示二者均具有一定安全性和疗效性,但仍需大量临床数据支持。同时,PD-1/PD-L1抑制剂联合放疗、化疗和免疫治疗等治疗方案的临床疗效和不良反应事件发生率尚存在争议,仍需进一步研究。虽然PD-1/PD-L1抑制剂免疫治疗疗效可观,但其副作用限制了其广泛使用,更安全有效的PD-1/PD-L1新型抑制剂及其上下游信号转导机制以及稳定有效的生物标志物有待进一步研究。

【关键词】 头颈部鳞状细胞癌; 程序性死亡受体-1; 程序性死亡受体-1配体; 免疫治疗; 程序性死亡受体-1抑制剂; 程序性死亡受体-1配体抑制剂; 纳武单抗; 派姆单抗; 度伐单抗; 阿特珠单抗

【中图分类号】 R78; R730.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2021)10-0706-05 开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 曾飞, 卢洁, 孙仁浩, 等. 程序性死亡受体-1及其配体抑制剂在头颈部鳞状细胞癌免疫治疗的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(10): 706-710. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2021.10.010.

Research progress on programmed death receptor 1/ ligand 1 inhibitor in immunotherapy of head and neck squamous cell carcinoma ZENG Fei^{1,2}, LU Jie^{1,2}, SUN Renhao^{1,2}, FANG Yikang^{1,2}, YU Wenyi², YANG Fang², ZHAO Lu². 1. Dalian Medical University School of Stomatology, Dalian 116044, China; 2. Qingdao Municipal Hospital Stomatology Center, Qingdao 266011, China

Corresponding author: ZHAO Lu, Email: 18810057293@163.com, Tel: 86-532-88905341

【Abstract】 Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a common malignant tumor that seriously threatens human health and life. With increasing studies on the mechanism of tumor immune escape, programmed death receptor 1 (PD-1) and programmed death ligand receptor 1 (PD-L1) have been proven to be involved in tumor immune escape. The primary mechanism is that PD-1 recruits protein tyrosine phosphatase (SHP-2) to dephosphorylate downstream tyrosine kinase (SyK) and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), thereby inhibiting downstream protein kinase B (AKT), extracellular regulated protein kinases (ERK) and other important signaling pathways, ultimately inhibiting T cell activation. In recent years, PD-1/PD-L1 inhibitors have become popular immunotherapies. Pembrolizumab and nivolumab have been approved for HNSCC patients by the U.S. Food and Drug Administration. Both durvalumab and atezolizumab

【收稿日期】 2020-10-19; **【修回日期】** 2020-12-10

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81670979)

【作者简介】 曾飞, 硕士研究生, Email: zengfei1110@163.com

【通信作者】 赵璐, 主治医师, 博士, Email: 18810057293@163.com, Tel: 86-532-88905341



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

are still in clinical trials, and published data show that both have certain safety and efficacy but still need much clinical data to support them. Meanwhile, the combination of PD-1/PD-L1 inhibitors with radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy is still controversial in terms of clinical efficacy and adverse events, and further research is needed. However, serious immune-related adverse reactions limit the clinical application of PD-1/PD-L1 inhibitors, despite promising curative effects. Therefore, developing novel inhibitors and investigating stable and effective biomarkers and upstream and downstream signaling mechanisms are urgent issues.

【Key words】 head and neck squamous cell carcinoma; programmed death receptor 1; programmed death receptor ligand 1; immunotherapy; programmed death receptor 1 inhibitor; programmed death receptor ligand 1 inhibitor; Nivolumab; Pembrolizumab; Durvalumab; Atezolizumab

J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(10): 706-710.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from General Projects of National Natural Science Foundation of China (No. 81670979).

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)多发生在口腔、口咽和喉部,是一种复发风险高且治疗方案有限的恶性肿瘤。对于局部晚期疾病,术后辅助化疗是一种治疗选择,但患者治疗后的生存质量急剧下降^[1]。对于复发性或转移性HNSCC患者,治疗选择更是特别有限,且预后差,中位总生存期(middle overall survival, mOS)小于1年^[2]。程序性死亡受体-1(programmed death receptor 1, PD-1)及其配体(programmed death receptor ligand 1, PD-L1)抑制剂的出现则为这部分患者提高临床疗效、延长生存时间提供新机会。

1 PD-1/PD-L1 基本结构及表达

PD-1是由Ishida在1992年首次在凋亡的T细胞杂交瘤中获得,其基因编码在2号染色体上(2q37)^[3]。PD-1不仅在活化的T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤细胞以及单核细胞等免疫细胞中表达,还可在部分肿瘤细胞中表达^[4]。研究发现PD-1也可以在调节性T细胞(regulatory cells, Treg)表面表达,可促进Treg细胞增殖,抑制免疫应答^[5]。PD-1属于B7-CD28家族,是由288个氨基酸构成的跨膜蛋白,PD-1在结构上主要由三部分组成:①胞外IgV样结构域;②疏水跨膜区;③胞质区,胞质区保留有免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)及免疫受体酪氨酸转化基序(immunoreceptor tyrosine based switch motif, ITSM)^[6]。PD-L1基因编码在7p24,PD-L1也属于B7家族,是由290个氨基酸构成的I型跨膜蛋白,在其胞外区含有IgV和IgC样

的结构域^[7]。PD-L1通常表达在免疫细胞,专职性抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)如巨噬细胞、B细胞、树突状细胞和非专职性APC;PD-L1也可在非造血细胞表面表达,如血管内皮细胞、胰岛细胞、胎盘细胞等细胞^[8]。

2 T细胞活化与免疫逃逸

T细胞的完全活化需要双重信号,包括:①第一信号的产生,APC表面的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)将抗原提呈给T细胞,T细胞表面受体(T cell receptor, TCR)特异性结合MHC,此时会激活蛋白酪氨酸激酶,使酪氨酸磷酸化,T细胞初步活化;②第二信号的产生:APC与T细胞表面多对共刺激分子相互作用,诱导T细胞表达多种细胞因子和细胞因子受体,使T细胞完全活化,进而发挥免疫应答和效应。正常情况下PD-1/PD-L1结合可抑制自身免疫反应,保护机体组织;若在肿瘤微环境下结合,PD-1胞质区的ITSM结构域可发生磷酸化进而募集蛋白酪氨酸磷酸酶SHP-2,使下游的脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, SyK)和磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)发生去磷酸化,从而抑制下游蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)等信号通路,最终抑制T细胞活化^[8],从而实现肿瘤细胞免疫逃逸。

3 PD-1/PD-L1 抑制剂与肿瘤免疫治疗

3.1 PD-1 抑制剂

3.1.1 纳武单抗(Nivolumab) 纳武单抗属于人源

性 IgG4 型免疫检查点抑制剂,可以与相应癌细胞表面的 PD-L1 结合,从而阻断 PD-1 与 PD-L1 结合,减弱或抑制 PD-1/PD-L1 信号通路激活,增强机体抗肿瘤作用^[9]。纳武单抗是美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于癌症治疗的第一个抗 PD-1 单克隆抗体。纳武单抗可用于多种肿瘤治疗,其中包括复发性或转移性 HNSCC。在一项 III 期试验中,共纳入 HNSCC 患者 361 例,接受纳武单抗(3 mg/kg)治疗和标准的单药系统治疗(甲氨蝶呤、多西紫杉醇或西妥昔单抗)的患者比例是 2:1,结果显示纳武单抗治疗和标准单药治疗(investigator's choice, IC)的 mOS 分别为 7.5 个月和 5.1 个月,使用纳武单抗较标准疗法的一年生存率高约 19% (36% vs. 16.6%)^[10]。基于此项试验(CheckMate-141)数据,2016 年 11 月 10 日, FDA 批准了纳武单抗(OPDIVO 注射液,百时美施贵宝公司,美国)用于治疗经或不经铂化疗后的复发性或转移性 HNSCC,这是对于铂耐药的 HNSCC 治疗的一大突破。

3.1.2 派姆单抗(Pembrolizumab) 派姆单抗也属于人源化 IgG4 型免疫检查点抑制剂,特异性较高,可应用于多种肿瘤的治疗。KEYNOTE-012 试验是在提出派姆单抗治疗 HNSCC 后随访时间较长的试验。I b 期临床试验 KEYNOTE-012 中,60 例 PD-L1 阳性的 HNSCC 患者入选并接受治疗,23 例(38%) HPV 阳性,37 例(62%) HPV 阴性^[11],其中 60 名患者中有 10 名出现了 3 ~ 4 级药物相关不良事件,27 例发生严重不良事件,由此可见,派姆单抗具有较好的耐受性,可表现出对于 HNSCC 较好的抗肿瘤活性,可进行下一期临床试验。在 KEYNOTE-012 试验的汇总分析中,在两个试验中样本量分别为 60 例(A 组:患者接受派姆单抗静脉滴注 10 mg/kg,每 2 周 1 次)和 132 例(B 组:患者接受派姆单抗 200 mg,每 3 周 1 次),77% 患者 HPV 阴性,23% 患者 HPV 阳性,其中有 64% 患者出现不良反应,13% 患者出现 3 ~ 4 级不良反应,6% 患者中断治疗,无死亡病例。所有患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)均为 18%,较 2006 年 FDA 批准的 HNSCC 二线治疗药物西妥昔单抗的 ORR 高出 5%;其中, HPV 阴性患者 ORR 为 16%, HPV 阳性患者 ORR 为 24%, PD-L1 表达阳性和阴性组的 ORR 分别为 22% 和 4%;临床受益率(疾病完全应答、部分应答或疾病稳定时间 \geq 6 个月)为 20%,而单纯铂治疗受益率为 17%,铂与西妥昔单抗联合治疗受益率为 15%,由此可见派姆单抗具有持久的抗肿瘤

活性、高生存率和可接受的安全性,尤其对有铂治疗史的 HNSCC 患者^[12]。FDA 于 2016 年加快批准了派姆单抗作为二线治疗药物(KEYTRUDA 注射剂),用于治疗在含铂化疗期间或之后进展的复发性或转移性 HNSCC。

一项开放的 III 期临床试验(KEYNOTE-040)结果表明派姆单抗在临床上可显著延长 HNSCC 患者的 mOS 并具有良好的安全性^[13]。在另一项开放的临床 III 期试验(KEYNOTE-048)对比派姆单抗单药治疗、派姆单抗联合化疗和西妥昔单抗联合化疗治疗的疗效及安全性,该研究入组 882 例未经局部治疗的复发性或转移性 HNSCC 患者,其中,85% 的患者 PD-L1 阳性联合分数(combined positive score, CPS) \geq 1,43% 患者的 CPS \geq 20,将纳入病例分为三组,分别为派姆单抗单药治疗组、派姆单抗联合化疗组和西妥昔单抗联合化疗组,结果显示 CPS \geq 20 较 CPS \geq 1 的患者接受派姆单抗治疗效果更好,派姆单抗单药治疗和派姆单抗联合化疗治疗有望成为复发性或转移性 HNSCC 的一线治疗方案^[14]。2019 年 6 月 11 日 FDA 批准了派姆单抗单药用于治疗对铂类敏感且 CPS \geq 1 的 HNSCC 患者,同时该研究也给下一步研究提出了新问题:为何三种治疗方案的 PFS 并无显著差异?

3.2 PD-L1 抑制剂

3.2.1 度伐单抗(Durvalumab) 度伐单抗属于人源性 IgG1 型抗体。在一项临床试验中评估了度伐单抗治疗 HNSCC 患者的安全性和疗效性,该研究纳入 62 例 HNSCC 患者,结果显示药物相关不良事件发生率为 59.7%,3 ~ 4 级不良事件发生率为 9.7%;总体 ORR 为 6.5%,mOS 为 8.4 个月,术后 6 个月生存率为 62%,12 个月 OS 率为 38%^[15]。以上研究提示度伐单抗在 HNSCC 患者治疗中显示出可接受的安全性和疗效性,关于度伐单抗单药治疗和联合化疗治疗的 III 期研究都在进行中。

3.2.2 阿特珠单抗(Atezolizumab) 阿特珠单抗是一种针对 PD-L1 人工合成的 IgG1 单克隆抗体,其在 HNSCC 中的研究较派姆单抗和纳武单抗少。目前有一项 I 期临床试验数据结果,在该试验中共纳入 32 例头颈部癌症(HNC)患者,其中 66% 患者发生不良反应事件,仅有 13% 为 3 ~ 4 级不良反应事件,mPFS 为 2.6 个月,mOS 为 6.0 个月,ORR 为 22%;患者对于阿特珠单抗治疗应答与 HPV 状态或 PD-L1 表达水平无关^[16]。该试验在一定程度上证明了阿特珠单抗具有安全性、耐受性和良好临

床疗效,但研究样本量较少,后期应扩大样本量进行研究,并且加入与标准治疗方法对比或与其他药物联合使用。

3.3 PD-1/PD-L1 抑制剂联合放化疗

近期一项PD-1/PD-L1抑制剂联合放疗的前瞻性研究发现对于已发生免疫相关不良事件的患者采用PD-1/PD-L1抑制剂单独治疗和联合放疗的OS和PFS相近,且与不良反应事件发生率无关^[17],但PD-1/PD-L1抑制剂联合放疗在动物实验中发现,联合放疗后会对小鼠肺部及心脏会造成损伤^[18],这一差异可能是样本差异造成。已有研究发现放疗可以通过上调PD-L1的表达,改变肿瘤微环境进而抑制肿瘤免疫,这为联合放疗提供了理论依据^[19]。PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗可以有效提高非小细胞肺癌、小细胞肺癌和乳腺癌等治疗效果。化疗可诱导肿瘤免疫原性细胞死亡,增加新抗原的释放,增加肿瘤微环境中淋巴细胞的浸润,这为PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗治疗HNSCC提供了有效支持。2019年6月11日FDA批准了派姆单抗联合铂与5-氟尿嘧啶用于治疗HNSCC患者。

3.4 PD-1/PD-L1 抑制剂联合免疫治疗

细胞毒T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)抑制剂也属于免疫检查点抑制剂,伊匹木单抗(Ipilimumab)是首个被批准用于癌症治疗的CTLA-4抑制剂。纳武单抗和伊匹木单抗的联合治疗已被证明对黑色素瘤、肾细胞癌和非小细胞肺癌患者具有较好疗效。为探讨这种联合治疗对于HNSCC患者的临床疗效,研究者进行了多项临床研究。CONDOR是一项II期临床试验,其主要探究度伐单抗单药治疗、替西木单抗(Tremelimumab, CTLA-4抑制剂)单药治疗与度伐单抗联合替西木单抗治疗在PD-L1低表达和阴性的HNSCC患者的疗效性和安全性。该试验结果表明度伐单抗组、替西木单抗组和联合组的ORR分别为9.2%、1.6%和7.8%,中位OS分别为6.0个月、5.5个月和7.6个月,由此可见二者的联合使用并没有出现较大的临床效益,第三阶段研究目前仍在进行。同时,CONDOR试验显示CTLA-4抑制剂对于HNSCC患者治疗有局限性,这提示与CTLA-4抑制剂联合用药时应该正确选择生物标志物^[20]。

3.5 PD-1/PD-L1 抑制剂联合靶向治疗

HNSCC转移高度依赖于表皮生长因子受体(pidermal growth factor receptor, EGFR)途径。有研

究显示EGFR信号通路可诱导PD-1/PD-L1和其他免疫抑制因子的表达,表明EGFR对肿瘤微环境有调节重塑作用,靶向EGFR途径不仅可以抑制肿瘤的生长和转移,而且可以调节肿瘤的微环境并增强癌症免疫疗法的功效。EGFR途径的抑制可以增加MHC的表达,增强树突状细胞的功能,并增加肿瘤中T细胞的浸润^[21]。一项I期临床试验结果表明西妥昔单抗联合派姆单抗治疗HNSCC患者ORR为46.7%,可见PD-1/PD-L1抑制剂联合靶向治疗有协同抗肿瘤作用^[22]。

3.6 其他免疫治疗药物

目前,除PD-1/PD-L1抑制剂外的其他免疫治疗相关研究也正在进行,如CTLA-4抑制剂、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(V-set and immunoglobulin domain-containing protein 9, Vsig9, 又名TIGIT)抑制剂、淋巴细胞激活基因-3(lymphocyte activation gene 3, LAG-3)抑制剂等。CTLA-4免疫检查点抑制剂为典型代表,其中伊匹木单抗研究最为深入,是人类首个抗CTLA-4人单克隆抗体,美国FDA于2001年批准其用于治疗晚期黑色素瘤,但伊匹木单抗在HNSCC的研究较少。TIGIT抑制剂是继PD-1/PD-L1抑制剂和CTLA-4抑制剂后的又一新型免疫抑制剂,目前尚未批准相关药物用于临床治疗。基于LAG-3研发的抑制药物主要有IMP321(Eftilagimod Alpha)和BMS-986016(Relatlimab),在HNSCC靶向LAG-3较多临床试验研究(NCT03625323、NCT03440437、NCT01968109等)正在进行,且部分试验与PD-1抗体联合使用^[23]。

4 展望

随着免疫检查点抑制剂在癌症治疗中的不断研究与发展,复发性或转移性HNSCC患者的预后得到了一定改善,但是仍有部分患者无法从该抑制剂中获益,甚至一些研究发现PD-1/PD-L1抑制剂治疗后出现疾病进展。为最大限度地提高PD-1/PD-L1抑制剂的疗效,减少不良反应事件,PD-1/PD-L1分子机制及其与其他促癌或抑癌分子的相互作用值得进一步研究。PD-1/PD-L1抑制剂免疫治疗成本较高,且存在一定毒性风险,个体化用药可有效减少不良反应事件的发生。由此可见,寻找稳定且有效的生物标志物至关重要。

[Author contributions] Zeng F wrote the article. Lu J, Sun RH and Fang YK collected the references and revised the article. Yu WY and Yang F revised the article. Zhao L reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, et al. NCCN guidelines insights: head and neck cancers, version 1.2018[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5): 479-490. doi: 10.6004/jnccn.2018.0026.
- [2] 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.
- [3] Mcpherson RC, Konkel JE, Prendergast CT, et al. Epigenetic modification of the PD-1 (Pdc1) promoter in effector CD4(+) T cells tolerized by peptide immunotherapy[J]. *Elife*, 2014, 3: e03416. doi: 10.7554/eLife.03416.
- [4] Kleffel S, Posch C, Barthel SR, et al. Melanoma Cell-Intrinsic PD-1 receptor functions promote tumor growth[J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1242-1256. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.052.
- [5] Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(13): 3015 - 3029. doi: 10.1084/jem.20090847.
- [6] Neel BG, Gu H, Pao L. The 'Shp'ing news: SH2 domain-containing tyrosine phosphatases in cell signaling[J]. *Trends Biochem Sci*, 2003, 28(6): 284-293. doi: 10.1016/S0968-0004(03)00091-4.
- [7] Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(7): 1027-1034. doi: 10.1084/jem.192.7.1027.
- [8] Rotte A, Jin JY, Lemaire V. Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cancer immunotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1): 71 - 83. doi: 10.1093/annonc/mdx686.
- [9] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264. doi: 10.1038/nrc3239.
- [10] Ferris RL, Blumenschein G, 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.
- [11] Seiwert TY, Burtneß 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.
- [12] Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(2): 153-159. doi: 10.1038/s41416-018-0131-9.
- [13] 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(1167): 156-167. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8.
- [14] 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(1212): 1915 - 1928. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.
- [15] Segal NH, Ou S, Balmanoukian A, et al. Safety and efficacy of durvalumab in patients with head and neck squamous cell carcinoma: results from a phase I/II expansion cohort[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 109: 154-161. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.029.
- [16] Colevas AD, Bahleda R, Braiteh F, et al. Safety and clinical activity of atezolizumab in head and neck cancer: results from a phase I trial[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(11): 2247 - 2253. doi: 10.1093/annonc/mdy411.
- [17] Schweizer C, Schubert P, Rutzner S, et al. Prospective evaluation of the prognostic value of immune-related adverse events in patients with non-melanoma solid tumour treated with PD-1/PD-L1 inhibitors alone and in combination with radiotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 140: 55-62. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.001.
- [18] Wang F, Luo Y, Tian X, et al. Impact of radiotherapy concurrent with Anti-PD-1 therapy on the lung tissue of Tumor-Bearing mice [J]. *Radiat Res*, 2019, 191(3): 271-277. doi: 10.1667/RR15182.1.
- [19] Koo T, Kim IA. Radiotherapy and immune checkpoint blockades: a snapshot in 2016[J]. *Radiat Oncol J*, 2016, 34(4): 250-259. doi: 10.3857/roj.2016.02033.
- [20] Siu LL, Even C, Mesía R, et al. Safety and efficacy of durvalumab with or without tremelimumab in patients with PD-L1-Low/negative recurrent or metastatic HNSCC: the phase 2 CONDOR randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(2): 195-203. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4628.
- [21] Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2093 - 2104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946.
- [22] Concha-Benavente F, Ferris RL. Oncogenic growth factor signaling mediating tumor escape from cellular immunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 45(8): 52-59. doi: 10.1016/j.coi.2017.01.004.
- [23] Dirix L, Triebel F. AIPAC: a phase IIb study of eftilagimod alpha (IMP321 or LAG-3Ig) added to weekly paclitaxel in patients.

(编辑 周春华)



官网



公众号