

局部晚期头颈部肿瘤免疫治疗进展

张泽中^{1*}, 李心红²

¹内蒙古医科大学, 第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院, 放疗科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月30日

摘要

局部晚期头颈部鳞状细胞癌(LA-HNSCC)患者预后较差, 尽管接受了手术、化疗和放疗等多模式治疗, 但仍存在很大的进展或死亡风险。靶向程序性死亡受体-1 (PD1)的免疫检查点抑制剂(ICI)极大地改变了复发/转移性疾病的治疗格局, 提高了一线和二线姑息治疗的总生存期。目前免疫检查点抑制剂已成为复发/转移性头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)多模式环境中的护理治疗标准。最近, 多项临床试验研究在局部晚期HNSCC的多模式治疗中加入ICI, 以改善这部分患者预后, 包括新辅助免疫疗法、术后高风险特征的辅助免疫疗法及联合治疗。

关键词

免疫疗法, 免疫检查点抑制剂, 头颈部鳞状细胞癌, 外科手术, 化疗, 免疫放化疗

Progression of Immunotherapy for Locally Advanced Head and Neck Tumors

Zezhong Zhang^{1*}, Xinhong Li²

¹First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Radiotherapy Department, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 30th, 2024

Abstract

Patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA-HNSCC) have a poor prognosis and are at high risk of progression or death despite multimodal therapy such as surgery,

*第一作者。

chemotherapy, and radiotherapy. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) targeting programmed death receptor-1 (PD1) have dramatically changed the treatment landscape for relapsed/metastatic disease, improving overall survival in first- and second-line palliative care. Currently, immune checkpoint inhibitors have become the standard of care in the multimodal setting of recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Recently, several clinical trials have investigated the addition of ICIs to the multimodal treatment of locally advanced HNSCC to improve the prognosis of this subset of patients, including neoadjuvant immunotherapy, adjuvant immunotherapy with postoperative high-risk features, and combination therapy.

Keywords

Immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Surgery, Chemotherapy, Immunochemoradiotherapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)在全球常见肿瘤中排在第六位, 研究统计表明全球有近 890,000 例新增发病和 450,000 例死亡病例[1][2], 其主要发生在口腔、鼻腔、咽及喉部这几个位置的粘膜表面[3]。因其解剖位置深在, 大于 80% 的 HNSCC 患者在首诊时处于局部晚期甚至晚期。在过去十年中, HNSCC 的生存率较前略有增加, 研究表明这可能和老年人群对戒烟认识的重视程度增加有关[4]。但是, 相关数据表明, HNSCC 的发病率仍在继续增加, 到 2030 年可能增加 30% [1][3][5]。尽管二十多年来, 与初次手术和辅助治疗一起的同步放疗和全身治疗是 LA-SCCHN 的标准治疗, 但其疗效欠佳, 尤其是在人乳头瘤病毒(HPV)阴性或 III 期疾病中。通过改变放射治疗(RT)分割或添加西妥昔单抗(一种抗表皮生长因子受体 mAb)来提高确定性同步放化疗(CRT)的疗效未取得显著改善[6]。当前治疗模式下, 只有 40%~50% 的致癌物相关头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)患者在诊断后存活 5 年[7]。治疗后复发或有远处转移的患者在免疫治疗出现之前缺少有效治疗方案, LA-SCCHN 的中位生存率不超过一年[7][8]。

免疫治疗的出现打破了当前治疗模式的瓶颈, 被称为肿瘤治疗中的“第三次革命”[9]。免疫检查点抑制剂(ICIs)是治疗复发或转移性 HNSCC (R/M-HNSCC)的一线治疗。2016 年, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准使用纳武利尤单抗和帕博利珠单抗(一种 PD-1 单克隆抗体)治疗铂类化疗期间或治疗后出现进展的 RM-HNSCC [10]。2020 年中国国家药品监督管理局(NMPA)批准帕博利珠单抗用于复发/转移头颈部鳞状细胞癌(R/MHNSCC)的一线治疗。此外, 一项关于帕博利珠单抗联合或不联合化疗的随机 III 期研究显示, 对于表达 PD-L1 的 RM-HNSCC 患者, 与西妥昔单抗化疗(EXTREME 方案)相比, 其 OS 有所改善[11]。基于 ICI 单一疗法在 R/MHNSCC 患者临床获益的有限性, 国内外学者开始积极探索基于免疫治疗与其他方法联合治疗的方案, 尤其是放疗联合免疫治疗应用于局部晚期 HNSCC 的有效性需要进一步的研究数据。

2. HNSCC 的免疫治疗基础

众所周知, 免疫细胞是肿瘤微环境(TME)中主要组成部分之一[12]。与癌症相关的持续未解决的炎症导致正常免疫功能障碍, 从而允许 TME 的鳞状细胞癌成分继续进展和生长, 导致肿瘤发生。免疫 TME

最重要的细胞类型是 T 淋巴细胞, 它调节适应性免疫反应并引起对肿瘤的细胞毒性反应。HNSCC 中表达大量的浸润性 T 细胞, 但无法发挥作用。HNSCC 内 T 细胞的特定功能缺陷可能会导致免疫反应不足, 因此无法阻断 TME 中鳞状细胞癌的恶性发展。

PD-1/PD-L1 作为免疫检查点, PD-1 主要表达在激活的免疫细胞膜表面, 而 PD-L1 则主要在肿瘤细胞膜表面进行表达, 病理学上可以通过免疫组化方式在肿瘤细胞表面找到 PD-L1 表达, 在周围肿瘤相关免疫细胞检测到 PD-1 的表达, PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂的主要作用是通过阻止 PD-1 与 PD-L1 (或 L2) 之间的结合, 从而恢复 T 细胞对肿瘤的攻击能力。通过 PD-L1 检测, 可以评估 PD-1/L1 免疫检查点抑制剂对恶性肿瘤治疗效果[13]。

肿瘤本身预先存在的免疫抑制作用可以通过包括手术、化疗和放疗在内的治疗加剧。手术必然导致大量的组织和血管破坏, 手术诱导的坏死细胞死亡会导致许多隔离细胞因子的释放, 如生长因子、凝血因子、应激激素和细胞因子[14]。通过这些机制, 手术会导致免疫抑制。此外, 免疫细胞对辐射敏感性较高, 当暴露于比用于治疗鳞状细胞癌的辐射剂量低一个数量级的辐射剂量时, 白细胞通常会发生凋亡[15]。因此, 放疗也会导致超过 75% 的 HNSCC 患者出现淋巴细胞减少, 且其绝对淋巴细胞计数可能在治疗后长达一年内保持低迷[16]。化疗在清除癌细胞的同时也会将正常细胞一同杀灭, 可能会导致淋巴细胞减少症。

将免疫检查点抑制剂(ICIs)应用于这种复杂的微环境, 为该微环境在受到其他治疗方法干扰时所面临的问题提供了一些新的机遇[17]。免疫检查点抑制剂(ICIs)能够有效地克服 T 细胞的功能障碍, 从而使免疫系统具备识别肿瘤新抗原的能力, 并在局部肿瘤中抑制癌症的发展。此外, 更重要的是, 免疫系统的激活还可能导致亚临床远处转移性疾病的消除, 并且可以通过预防转移性疾病的发展来提高生存率[18]。与其他癌症治疗相比, 免疫治疗的时机也可能具有重要意义。免疫疗法可以通过多种方式与手术、放疗和化疗相结合, 因此确定添加免疫疗法可能优于标准治疗的组合排序非常重要。

3. 免疫疗法联合手术治疗局部晚期 HNSCC 治疗

免疫疗法和手术的最早描述是在埃及时代发现的, 大约在公元前 1550 年埃伯斯纸莎草纸描述了在切开肿瘤后使用膏药, 导致感染和肿瘤消退[19]。在现代, 人们对癌症感染性治疗的认识始于 1883 年德国文献中的一份报告, 该报告描述了感染化脓性链球菌(丹毒)后脸颊纤维肉瘤的消退[20]。现在, 人们对手术对免疫系统的影响有了更详细的了解。手术后, 白细胞介素(包括 IL-4、IL-6 和 IL-10)的表达增加以及干扰素 γ 和 IL-2 的下调已被证明可以增强免疫抑制环境。导致全身性改变的因素包括广泛的手术、麻醉和残留肿瘤[21]。其中一些因素在大约 2 周后恢复正常; 然而, 长期影响尚不清楚。数据表明, 在切除肿瘤和相关的抑制微环境后, 可以在短时间内产生抗肿瘤免疫, 同时保留一些肿瘤抗原。另一方面, 在标准治疗中, 如果切缘严重阳性, 即使最终清除并随后进行术后 CRT, 预后也较差[22]。在初次治疗期间将免疫疗法和手术相结合的关键是减少与肿瘤体积相关的肿瘤免疫抑制特性和抑制性免疫微环境。

4. 新辅助免疫检查点抑制剂(ICI)试验

近年来, 研究手术和免疫疗法联合疗法的临床试验大大增加。新辅助免疫化疗可以有效缩瘤, 避免肿瘤进展, 减少手术风险, 减少切缘阳性。就 HNSCC 而言, 目前大多数研究都集中在抗 PD1 单克隆抗体的新辅助免疫治疗上。尽管复发/转移性情况下的抗 PD1 单克隆抗体可提高总生存期, 但仅在约 20% 的病例中观察到持久效果。原则上, 未经治疗、可手术的 HNSCC 患者比复发/转移性疾病患者免疫抑制程度更低, 在新辅助治疗中给予 ICI 可能会产生更强大的免疫反应。

1) 手术前单药免疫疗法

NCT02296684 是首个针对可切除 HPV 阴性局部晚期头颈部鳞癌进行术前免疫治疗的 II 期实验, 在术前 2 至 3 周给予帕博利珠单抗(200 mg)新辅助治疗一次。对于有高危因素的患者, 在术后给予放疗和铂联合 K 药, 无高危患者给予标准辅助治疗。研究过程中, 未发生严重不良事件及导致手术延迟的事件发生。研究表明, 帕博利珠单抗是安全且有效的, 有 44% 的患者观察到不同程度的病理缓解, 病理高危患者的一年复发率低于历史水平。

CHECKMATE358 的目的是研究在手术前两周内, 对既往未接受治疗的 HPV 阳性或 HPV 阴性头颈部鳞状细胞癌患者进行两剂纳武利尤单抗治疗的安全性和可行性。本研究共纳入 29 名患者, 其中 12 名患者被诊断为 HPV 阳性肿瘤, 17 名患者则为 HPV 阴性肿瘤。纳入的患者均有可测量病灶。在手术前的两周内, 患者接受了两剂纳武利尤单抗作为新辅助治疗。其中有 4 例患者出现了 3~4 级治疗相关不良事件, 但并未导致手术的任何延误。确定在新辅助治疗中使用纳武利尤单抗总体上是安全的, 耐受性良好, 发生高级别不良事件的风险较低, 在 23 例可评估的患者中, 有近一半的患者通过影像学评估观察到肿瘤体积较治疗前减少(HPV 阳性和阴性结果差别不大)。3 例患者肿瘤缩小 $\geq 40\%$, 最大缩小为 75% [23], 几项临床研究表明 ICI 用于新辅助治疗不仅有效, 而且短期内疗效甚至优于传统的治疗方案, 且未观察到严重的不良反应的发生。这些结果也为进一步开展免疫治疗联合其他方案进行新辅助治疗的研究提供了非常充分的理由。

2) 术前多药免疫疗法。

NCT02919683 是一项针对初治口腔癌患者对比新辅助应用纳武利尤单抗单药与纳武利尤单抗加伊匹木单抗联合免疫疗法的小样本 II 期临床研究[7], 研究发现, 纳武利尤单抗单药与免疫联合用药的影像学应答率分别为 13% 和 38%, 病理学应答率分别为 54% 和 73%, 1 年无进展生存率和 1 年总生存率分别为 85% 和 89%。IMCISION 试验研究报告了对初治的局部晚期 HNSCC 新辅助应用纳武利尤单抗单药对比纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合免疫疗法术后的显著病理缓解率。在这项试验中, 术后显著病理缓解(major pathological response, MPR)率分别为 17% 和 35% [24]。从这两项免疫联合用药与单药对比来看, 免疫药物联合新辅助治疗的术后病理缓解率均高于单药, 更高的病理缓解率可能带来更长久的无复发生存, 因此免疫药物联合应用的方案也有进一步开展 III 期临床研究的价值。

俄勒冈州一项单机构临床试验(NCT03247712)探讨了新辅助纳武利尤单抗 + 立体定向放射治疗(SBRT)用于 p16 阳性口咽癌或 HNSCC 患者的安全性和有效性。该模式旨在接受 HPV 阳性/阴性 HNSCC 根治性手术切除术前, 仅对原发肿瘤进行新辅助立体定向放疗 SBRT (8Gy, 5f 或 8Gy, 3f), 联合或不联合纳武利尤单抗[25]。该治疗被确定为安全, 具有强大的组织反应, 患者中均观察到有效的抗肿瘤反应, 其中 90% 的患者临床降级。86% 的患者出现主要病理反应, 67% 的患者出现完全病理反应, 且并没有延迟手术治疗。

NCT03342911 研究[26]探索了纳武利尤单抗联合卡铂和紫杉醇新辅助治疗 III/IV 期 HPV 阴性或 II/III 期 HPV 阳性 HNSCC 的 2 期试验, 在手术前 6 周每周给药, 该方案的耐受性表现良好, 未出现显著的不良事件, 且有 42% 的患者达到了完全病理缓解(pCR), 69% 的患者实现了主要病理缓解(MPR)或 pCR。

NCT04722523 研究新辅助西米普利单抗和铂类双药化疗联合西妥昔单抗治疗可切除局晚期 HNSCC 的疗效, 该方案采用四药联合。但该研究纳入患者较少, 只有 10 位, 而且疗效一般, 其中 pCR 率为 40%, MPR 率为 60%。但需指出的是, 该研究中有 6 例患者避免了下颌骨切除, 7 例术前评估需游离皮瓣修复者避免了游离皮瓣, 更好地保护了口腔功能, 4 例患者免术后辅助放射治疗。中位随访时间为 16 个月, 所有患者无复发及转移, 未发生反应与治疗相关严重不良反应。

3) 术前免疫联合放疗

NCT0324771 研究了免疫联合立体定向全身放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)在局部晚

期 HNSCC 患者的疗效, 结果显示 90% 患者达到了临床病理降期, 无显著治疗相关不良反应发生率。其中 HPV 阳性的 pCR 率为 90%, MPR 率为 100%; HPV 阴性的 pCR 率 20%, MPR 率为 60%。

目前, 预测新辅助 ICI 是否会成为可切除的局部晚期 HNSCC 的标准治疗还为时过早, 需要更多的实验数据。然而, 上述研究表明, 新辅助 ICI 安全性好, 并且肿瘤反应和降期率合理。新辅助 ICI 试验的未来方向可能包括将 ICI 与 SBRT、化疗或其他免疫调节全身药物相结合的治疗。确定生物标志物以选择最有可能对新辅助 ICI 有反应的患者也很重要。候选生物标志物包括 PD-L1 表达、肿瘤的突变负荷、HPV 状态和某些免疫表型, 如高 CD8+ T 细胞浸润[27]。

5. 局部晚期 HNSCC 的非手术免疫放化疗

局部晚期头颈部鳞状细胞癌的标准非手术治疗方案是以根治为目标的同步放疗与化疗结合治疗。通常包括 35 次约 70 Gy 的放疗剂量, 同时结合基于顺铂的化疗。尽管二十多年来, CRT 一直被公认为护理标准, 但其疗效欠佳, 尤其是在人乳头瘤病毒(HPV)阴性或 III 期 HPV 相关疾病中。通过改变 RT 分割或添加西妥昔单抗(一种抗表皮生长因子受体 mAb)来提高确定性 CRT 疗效效果不佳[28][29]。从理论上讲, 在同步放化疗(CRT)方案中加入 ICIs, 可以改善肿瘤学结果。首先, CRT 可能会促进免疫原性细胞死亡及肿瘤抗原的释放, 从而增强对免疫检查点抑制剂的免疫反应, 并促进长期的免疫监视, 以降低局部及远处复发的风险[30]。

JAVELIN Head and Neck 100 是首次将免疫检查点抑制剂同放化疗联合的 III 期临床研究, 该研究纳入经组织学确认的, 该研究将局部头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)患者随机分到标准 CRT 组与免疫放化疗组, 在免疫化疗组抗 PD-L1 单克隆抗体 avelumab [31]。患者未选择 PD-L1, 并按 HPV 状态分层。Avelumab 与 CRT 同时给药, 并作为维持治疗长达 12 个月。尽管免疫疗法并未增加严重治疗并发症的风险, 但未达到提高无进展生存期(PFS)的主要终点。虽然该研究因数据不佳被叫停, 研究结果为未来开展免疫治疗与放疗±化疗的相关研究提供了重要参考, 建议进一步探讨序贯免疫治疗与同步免疫治疗的比较, 或研究分割放疗结合抗 PD-1/PD-L1 治疗的模式, 亦可在经过生物标志物筛选的人群中进行深入探索。

KEYNOTE-412 是一项在初治的局部晚期 HNSCC 患者中比较帕博利珠单抗或安慰剂与 CRT (顺铂 100 mg/m² IV Q3W)和加速分割或标准分割(均为 35 次, 总共 70 Gy)治疗的 III 期临床研究。安慰剂 + CRT 组相比, 帕博利珠单抗 + CRT 与安慰剂的 2 年无事件生存期(EFS)率分别为 63.2%和 56.2%, 虽然无统计学差异, 但有获益趋势[32]。

目前来看, 在未切除的局部晚期 HNSCC 中进行同步免疫放化疗的效果不佳, 相关 III 期研究较少。根治性免疫放化疗在 LA-HNSCC 的治疗中效果不佳, 可能与 HNSCC 的选择性淋巴结放疗会降低免疫治疗的获益; 其次, 辅助免疫治疗可能比同时进行免疫治疗和放疗更有效。选择性淋巴结放疗通常用于头颈部放疗, 以中等剂量治疗大量可能携带亚临床疾病的淋巴结, 剂量在 50~60 Gy 范围内。虽然选择性淋巴结放疗可能提高局部淋巴结控制率, 但可通过根除区域淋巴细胞来增加淋巴细胞减少和免疫抑制的发生率[10]。选择性淋巴结放疗可能通过抑制 T 细胞募集和启动, 或通过杀死免疫微环境中的效应 T 细胞来降低免疫放化疗对 HNSCC 的益处。就目前数据而言, 非手术同步免疫放化疗迄今为止还不是一种成功的治疗策略。可能与患者选择不足、缺乏预测反应的生物标志物、同时治疗而非序贯治疗引起的免疫抑制, 以及由选择性淋巴结放疗引起的免疫抑制。这需要进行进一步的临床研究, 找到将免疫疗法与确定性放化疗相结合的改进方法。

6. 局部晚期 HNSCC 的术后免疫放化疗

手术仍然是治疗局部晚期头颈部鳞状细胞癌的基础。然而, 对于复发风险高的术后患者, 仅靠手术

是不够的, 提高生存率需要术后治疗。与大多数其他恶性肿瘤不同, 具有复发高危因素的局部晚期头颈部鳞状细胞癌患者的标准术后治疗是顺铂放疗或放化疗。

然而, 在这种情况下, 五年 OS 仍然很低, 约为 50%~70% [30]-[32], 术由于抗 PD-1 抗体 nivolumab 和 pembrolizumab 在复发性或转移性 SCCHN 中显示出生存获益, 因此这种方法可能很有前途[10] [33]。然而, 对于局部晚期非手术治疗方案中的随机试验中, 在 CRT 中加入抗 PD-L1 抗体 avelumab 或抗 PD-1 抗体 pembrolizumab 也未能改善治疗结果(JAVELIN Head and Neck 100, KEYNOTE-412) [34] [35]。总体而言, 这些结果表明需要仔细等待进行的将免疫检查点抑制剂整合到术后治疗策略中的 III 期试验的结果。

7. 结论

免疫检查点抑制剂极大地改变了复发/转移性 HNSCC 的治疗格局。这一成功推动了对治疗策略的研究, 将免疫疗法早期纳入局部晚期和复发/转移性 HNSCC 的多模式治愈或挽救治疗。对于未经选择的局部晚期 HNSCC 患者, 根治性免疫放化疗尚未被证明比单独根治性放化疗更有效, 但试验仍在进行中, 以确定某些亚群是否可能获益。目前进行临床试验, 以研究免疫疗法在手术切除 HNSCC 新辅助治疗中的作用, 以及作为复发/转移性 HNSCC 联合治疗的一部分。人们热切期待这些研究的结果, 以改善这种具有挑战性的疾病的患者预后。

参考文献

- [1] Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D.M., Piñeros, M., *et al.* (2018) Estimating the Global Cancer Incidence and Mortality in 2018: Globocan Sources and Methods. *International Journal of Cancer*, **144**, 1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Johnson, D.E., *et al.* (2020) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article 92.
- [4] HHS Government (2020) Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General—Key Findings. <https://www.hhs.gov/surgeongeneral/reports-and-publications/tobacco/2020-cessation-sgr-factsheet-key-findings/index.html#:~:Text=2020%20Surgeon%20General's%20Report%20Findings,a%20decade%20to%20life%20expectancy>
- [5] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [6] Machiels, J.-P., René Leemans, C., Golusinski, W., Grau, C., Licitra, L. and Gregoire, V. (2020) Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity, Larynx, Oropharynx and Hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **31**, 1462-1475. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011>
- [7] Kao, H. and Lou, P. (2019) Immune Checkpoint Inhibitors for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Current Landscape and Future Directions. *Head & Neck*, **41**, 4-18. <https://doi.org/10.1002/hed.25930>
- [8] Muzaffar, J., Bari, S., Kirtane, K. and Chung, C.H. (2021) Recent Advances and Future Directions in Clinical Management of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*, **13**, Article 338. <https://doi.org/10.3390/cancers13020338>
- [9] Daste, A., Larroquette, M., Gibson, N., Lasserre, M. and Domblides, C. (2023) Immunotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Current Status and Perspectives. *Immunotherapy*, **16**, 187-197. <https://doi.org/10.2217/imt-2023-0174>
- [10] Ferris, R.L., Blumenschein, G., Fayette, J., Guigay, J., Colevas, A.D., Licitra, L., *et al.* (2016) Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1856-1867. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1602252>
- [11] Cohen, E.E.W., Soulières, D., Le Tourneau, C., Dinis, J., Licitra, L., Ahn, M., *et al.* (2019) Pembrolizumab versus Methotrexate, Docetaxel, or Cetuximab for Recurrent or Metastatic Head-and-Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-040): A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study. *The Lancet*, **393**, 156-167. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31999-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31999-8)
- [12] 伍学强, 惠卉. 肿瘤微环境的免疫细胞、信号传导通路及相关治疗展望[J]. 中国现代医药杂志, 2024, 26(3): 1-7.

- [13] 谢罗樱子. 表达 CD4⁺T 细胞表位的异质性初免-加强疫苗增强抗肿瘤免疫和 PD-1/PD-L1 免疫治疗[D]: [博士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2022.
- [14] Bakos, O., Lawson, C., Rouleau, S. and Tai, L. (2018) Combining Surgery and Immunotherapy: Turning an Immunosuppressive Effect into a Therapeutic Opportunity. *Journal for Immuno Therapy of Cancer*, **6**, Article 86. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0398-7>
- [15] Wilkins, R.C., Wilkinson, D., Maharaj, H.P., Bellier, P.V., Cybulski, M.B. and McLean, J.R.N. (2002) Differential Apoptotic Response to Ionizing Radiation in Subpopulations of Human White Blood Cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **513**, 27-36. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(01\)00290-x](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(01)00290-x)
- [16] Lin, A.J., Gang, M., Rao, Y.J., Campian, J., Daly, M., Gay, H., et al. (2019) Association of Posttreatment Lymphopenia and Elevated Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Poor Clinical Outcomes in Patients with Human Papillomavirus-Negative Oropharyngeal Cancers. *JAMA Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, **145**, 413-421. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.0034>
- [17] Topalian, S.L., Taube, J.M. and Pardoll, D.M. (2020) Neoadjuvant Checkpoint Blockade for Cancer Immunotherapy. *Science*, **367**, eaax0182. <https://doi.org/10.1126/science.aax0182>
- [18] Luoma, A.M., Suo, S., Wang, Y., Gunasti, L., Porter, C.B.M., Nabils, N., et al. (2022) Tissue-Resident Memory and Circulating T Cells Are Early Responders to Pre-Surgical Cancer Immunotherapy. *Cell*, **185**, 2918-2935.e29. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.018>
- [19] Radha, G. and Lopus, M. (2021) The Spontaneous Remission of Cancer: Current Insights and Therapeutic Significance. *Translational Oncology*, **14**, Article 101166. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101166>
- [20] Fehleisen, F. (1883) Die Aetiologie Des Erysipels. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **9**, 237-238.
- [21] Bell, R.B., Gough, M.J., Seung, S.K., Jutric, Z., Weinberg, A.D., Fox, B.A., et al. (2016) Cytoreductive Surgery for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in the New Age of Immunotherapy. *Oral Oncology*, **61**, 166-176. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.08.020>
- [22] Coutu, B., Ryan, E., Christensen, D., Lawrence, E., Bell, E.B., Zhen, W., et al. (2022) Positive Margins Matter Regardless of Subsequent Resection Findings. *Oral Oncology*, **128**, Article 105850. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.105850>
- [23] Ferris, R.L., Spanos, W.C., Leidner, R., Gonçalves, A., Martens, U.M., Kyi, C., et al. (2021) Neoadjuvant Nivolumab for Patients with Resectable HPV-Positive and HPV-Negative Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck in the Checkmate 358 Trial. *Journal for Immuno Therapy of Cancer*, **9**, e002568. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002568>
- [24] Vos, J.L., Elbers, J.B.W., Krijgsman, O., Traets, J.J.H., Qiao, X., van der Leun, A.M., et al. (2021) Neoadjuvant Immunotherapy with Nivolumab and Ipilimumab Induces Major Pathological Responses in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Nature Communications*, **12**, Article No. 7348. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26472-9>
- [25] Leidner, R., Crittenden, M., Young, K., Xiao, H., Wu, Y., Couey, M.A., et al. (2021) Neoadjuvant Immunoradiotherapy Results in High Rate of Complete Pathological Response and Clinical to Pathological Downstaging in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal for Immuno Therapy of Cancer*, **9**, e002485. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002485>
- [26] Zinner, R., Johnson, J.M., Tuluc, M., Curry, J.M., Luginbuhl, A., Fundakowski, C.C., et al. (2020) Neoadjuvant Nivolumab (N) plus Weekly Carboplatin (C) and Paclitaxel (P) in Resectable Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 6583-6583. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.6583
- [27] Shibata, H., Saito, S. and Uppaluri, R. (2021) Immunotherapy for Head and Neck Cancer: A Paradigm Shift from Induction Chemotherapy to Neoadjuvant Immunotherapy. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 727433. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.727433>
- [28] Nguyen-Tan, P.F., Zhang, Q., Ang, K.K., Weber, R.S., Rosenthal, D.I., Soulieres, D., et al. (2014) Randomized Phase III Trial to Test Accelerated versus Standard Fractionation in Combination with Concurrent Cisplatin for Head and Neck Carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 Trial: Long-Term Report of Efficacy and Toxicity. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 3858-3867. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.55.3925>
- [29] Ang, K.K., Zhang, Q., Rosenthal, D.I., Nguyen-Tan, P.F., Sherman, E.J., Weber, R.S., et al. (2014) Randomized Phase III Trial of Concurrent Accelerated Radiation plus Cisplatin with or without Cetuximab for Stage III to IV Head and Neck Carcinoma: RTOG 0522. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 2940-2950. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.53.5633>
- [30] Cooper, J.S., Pajak, T.F., Forastiere, A.A., Jacobs, J., Campbell, B.H., Saxman, S.B., et al. (2004) Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*, **350**, 1937-1944. <https://doi.org/10.1056/nejmoa032646>
- [31] Bernier, J., Dommenege, C., Ozsahin, M., Matuszewska, K., Lefebvre, J., Greiner, R.H., et al. (2004) Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*, **350**, 1945-1952. <https://doi.org/10.1056/nejmoa032641>

- [32] Kiyota, N., Tahara, M., Mizusawa, J., *et al.* (2022) Weekly Cisplatin plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 1980-1090.
- [33] Burtneß, B., Harrington, K.J., Greil, R., *et al.* (2019) 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. *The Lancet*, **394**, 1915-1928.
- [34] Lee, N.Y., Ferris, R.L., Psyrri, A., *et al.* (2021) 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, Multi-Centre, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 450-462.
- [35] Machiels, J., Tao, Y., Burtneß, B., Tahara, M., Rischin, D., Alves, G.V., *et al.* (2022) 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). *Annals of Oncology*, **33**, S1399.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.029>