Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2026, 16(10), 1253-1263
Published Online October 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2026.16103431

Hans汉斯

大分割放疗联合免疫检查点抑制剂在头颈部肿瘤中的研究进展

公彦晨[1*]，陆海军[2#]

[1]青岛大学青岛医学院，山东 青岛
[2]青岛大学附属医院，山东 青岛

收稿日期：2026年9月16日；录用日期：2026年10月9日；发布日期：2026年10月21日

摘 要

头颈癌是全球第六大常见的肿瘤，早期患者以单一的手术或者放疗为主要治疗方式，但面对晚期或者复发的头颈部肿瘤患者，需要多模式的治疗方法。近年来，以免疫检查点抑制剂为代表的免疫疗法改变了肿瘤治疗，为患者提供了新的治疗选择。放疗作为头颈部肿瘤的重要治疗方式，具有免疫调节和免疫刺激的作用，即远隔效应，这一现象报道并不多且主要在相对高剂量的放疗中观察到但仍备受人们关注，因此研究者们对放疗和免疫治疗之间的协同作用产生了兴趣。本综述分别介绍了大分割放疗和免疫检查点抑制剂的作用机制，并阐述了两者联合在头颈部肿瘤的治疗中应用的理论依据，并总结了当前的一些临床前和临床证据，以及这种联合治疗存在的挑战和问题。

关键词

放疗，免疫治疗，免疫检查点抑制剂

Advances in Hypofractionated Radiotherapy Combined with Immune Checkpoint Inhibitors for Head and Neck Cancer

Yanchen Gong[1*], Haijun Lu[2#]

[1]Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong
[2]The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

[*]第一作者。
[#]通讯作者。

文章引用: 公彦晨, 陆海军. 大分割放疗联合免疫检查点抑制剂在头颈部肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(10): 1253-1263. DOI: 10.12677/acm.2026.16103431

Received: September 16, 2026; accepted: October 9, 2026; published: October 21, 2026

Abstract

Head and neck cancer ranks as the sixth most common malignancy globally. Early-stage patients receive surgery or radiotherapy alone as primary treatment, while multimodal therapy is indicated for advanced or recurrent cases. Immune checkpoint inhibitor-based immunotherapy has revolutionized cancer management and offered new therapeutic alternatives. Radiotherapy, a core modality for head and neck malignancies, induces immunomodulatory and immunostimulatory effects known as the abscopal effect. Though rarely reported and mostly observed at relatively high radiation doses, this phenomenon has sparked research interest in radiotherapy-immunotherapy synergy. This review describes the mechanisms of hypofractionated radiotherapy and immune checkpoint inhibitors, explains the theoretical basis for their combined use in head and neck cancer, and summarizes existing preclinical and clinical evidence, along with challenges of this combinatorial strategy.

Keywords

Radiotherapy, Immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors

Copyright © 2026 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

头颈部肿瘤是一类常见的侵袭性恶性肿瘤，是全球癌症死亡的常见原因之一，且发病率逐年上升，预计到 2030 年每年增加 30% [1]。目前在临床上，头颈部肿瘤的治疗是多模式的，其中放疗在头颈部肿瘤的治疗中有重要地位，而免疫疗法作为一种新兴的治疗手段，近几年也开发了各种免疫检查点抑制剂，例如细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4)、程序性细胞死亡受体 1 (PD-1)等，但其单独使用缺乏很好的效果[2]。

近几年的研究发现放疗不仅能控制局部病灶，同时促进免疫介导对远处转移的控制，即“远隔效应”，其机制可能与放疗调节免疫细胞和肿瘤微环境有关，并且在不同的放疗技术中，大分割放疗——临床上称为立体定向放射治疗(SBRT)，可能是诱导远隔效应的最佳选择[3]。这为放疗联合免疫治疗提供了依据，多项临床实验也表明放疗联合免疫治疗可给患者带来益处，尤其是大分割放疗和免疫治疗的联合益处更大[4]。当然，这种联合治疗也存在很多问题尚未解决，例如，两种治疗方式的联合能否保证安全性，会不会使毒性增加导致更多的不良反应。如果要与免疫疗法联合应用，该如何确定放疗的辐射剂量、分割方式等等，才能达到最佳协同作用[5]。此外，免疫治疗对个体的反应不同，如何寻找预测标志物来指导适当的治疗选择[6]。本综述将根据大分割放疗联合免疫检查点抑制剂在头颈部肿瘤治疗中的进展，分析其理论依据，并从临床角度分析讨论这些问题。

2. 免疫检查点抑制剂在头颈部肿瘤治疗中的作用

2.1. 免疫逃逸机制

头颈部癌的肿瘤细胞通过多种方式实现免疫逃逸，包括损害抗原呈递机制以逃避检测、阻止免疫细

胞激活以抵抗、直接抑制免疫细胞和募集中间细胞创造促肿瘤环境[7]。在形成的免疫抑制微环境中，常出现 T 细胞耗竭的现象，其中肿瘤浸润的 CD8+ T 细胞发生功能失调，并高度表达多种抑制受体，尤其在 HPV 阳性的头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)中表达水平更高[8]。有研究者为 HNSCC 患者建立了一个包括 8 个 T 细胞耗竭相关基因预后模型，并进行相关的风险评分分组，该模型可较好预测对免疫治疗的预后和反应[9]。这一 T 细胞耗竭的机制可能与以下原因有关。一是微环境中的 Treg 细胞的升高，通过抑制其他效应细胞，限制了免疫系统靶向肿瘤细胞，还增强血管生成，促进肿瘤生长[10]。二是阻止 T 细胞发挥作用的这些抑制性表面分子的表达，包括 CTLA-4、PD-1 等，被称为免疫检查点，肿瘤细胞利用这种检查点负调节来抑制免疫并逃避免疫监视。

2.2. 免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂通过靶向 T 细胞调节途径以增强抗肿瘤免疫的单克隆抗体，使用单一治疗和联合治疗为头颈部肿瘤的患者提供新选择。

PD-1/PD-L1

PD-1 是 T 细胞的共抑制受体之一，目前已知其有两种配体即 PD-L1 和 PD-L2，PD-1 通过与配体结合维持免疫系统稳态和调节 T 细胞功能[11]。有研究者发现，在 HNSCC 中，PD-L2 对 PD-1 的亲和力更高，但目前没有相关抑制剂可用于肿瘤的治疗中[12]。PD-L1 在许多实体肿瘤中过表达，其中在 HNSCC 患者血浆中还发现了可溶形式 sPD-L1，由于血液检查方便且侵入性小，因此其可能成为 HNSCC 的免疫治疗的生物标志物[13]。在肿瘤逃逸机制中，肿瘤细胞上的 PD-L1 可以与活化 T 细胞和 B 细胞表面的 PD-1 结合，最终使转录因子的激活减少以拮抗驱动 T 细胞活化、增殖、效应的正信号，使效应 T 细胞发生耗竭[14]。

目前已批准一些 PD-1 抑制剂用于治疗复发或转移的 HNSCC，包括纳武利尤单抗和帕博利珠单抗，前者是根据一项 2016 年的 III 期临床试验被批准为 HNSCC 患者的首个免疫疗法[15]。2019 年的一项使用帕博利珠单抗治疗复发或转移性 HNSCC 的 III 期临床研究发现，与西妥昔单抗联合化疗相比，帕博利珠单抗联合化疗提高了患者的预后并认为其是现在复发或转移性 HNSCC 患者的一线治疗[16]。关于 PD-L1 抑制剂例如度伐利尤单抗和阿替利珠单抗在 HNSCC 治疗中的应用尚未被批准，相关的临床试验仍然在进行。

CTLA-4

CTLA-4 由活化的 T 细胞表面表达，与 T 细胞共刺激蛋白 CD28 同源，并且比 CD28 有更强的亲和力去结合抗原提呈细胞上的 B7 蛋白，一旦与 B7-1 或者 B7-2 结合后，CTLA-4 能竞争性抑制 CD28 对 T 细胞活化的刺激作用，并关闭抗原提呈细胞[17]。对于这种检查点抑制剂，目前已研究了伊匹木单抗和替西木单抗，其中前者已被批准用于治疗转移性黑色素瘤，有研究者在进行了一项局部晚期头颈癌 I 期试验时，在西妥昔单抗放疗中加入了伊匹木单抗，发现 HNSCC 患者对这种治疗耐受性相对较好[18]。此外，关于靶向 PD-1 和 CTLA-4 的双免疫联合使用也进行了一些临床试验[19]。在一项关于复发/转移性头颈部鳞状细胞癌(R/MSCCHN)的治疗作用的大型 III 期研究中，研究者发现与 EXTREME 方案(西妥昔单抗加顺铂/卡铂加氟尿嘧啶 ≤ 六个周期，然后西妥昔单抗维持治疗)相比，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组的患者的中位 OS 延长，并且显示出良好的安全性[20]。

LAG-3

淋巴细胞活化基因-3 (LAG-3)是一种跨膜蛋白，能够与 APC 上的主要组织相容性复合体(MHC) II 类结合，从而抑制 MHC 和 TCR 信号通路介导的 T 细胞活化信号，为肿瘤提供免疫逃逸[21]。在多项小鼠模型的研究中发现 LAG-3 和 PD-1 有协同作用，抗 LAG-3 与 PD-1 抑制剂的联合疗法也在进行广泛研究

[22]。有研究者在一项 2~3 期试验中将 LAG-3 阻断抗体瑞拉利单抗和联合纳武利尤单抗用于既往未治疗的转移性或不可切除的黑色素瘤患者，发现其中位无进展生存期为 10.1 个月，较单独使用纳武利尤单抗组更长[23]。

3. 大分割放疗与免疫检查点抑制剂协同作用的生物学机制

3.1. 大分割放疗的放射生物学基础

放疗是癌症治疗的治疗方式之一，其直接的抗肿瘤作用是通过电离辐射使肿瘤细胞中的 DNA 双链断裂使其死亡[24]。与常规分割放射治疗(每次分次 1.8~2.0 Gy)相比，大分割放疗——临床上称为立体定向放疗(SBRT)或放射外科(SRS)拥有更高的分次剂量和更少的分次次数，其放射生物学机制也与常规分割放射治疗有所不同。由 Withers 提出的 4R 理论已经被认为是放射生物学的理论基础，但是在每次分次的高剂量放疗情况下，肿瘤细胞的修复发生率非常低，而且细胞周期在所有阶段都被阻断，因此重新分布并不可能[24]。此外，由于高剂量辐射对肿瘤血管的破坏导致的缺氧，高剂量辐射可有效消除含氧细胞和低氧细胞，较少的分次次数让治疗方案缩短，也没有时间让肿瘤细胞的加速增殖[25]。

高剂量的照射不仅能直接引起更多的坏死性凋亡和细胞凋亡，还可能从以下几个方面间接导致肿瘤细胞死亡。一是高剂量的照射会损伤血管，将辐射剂量增加到高于 10 Gy/分数时对肿瘤不成熟的血管造成严重损伤，从而使血流灌注大大减少使肿瘤细胞缺氧[26]。二是增强免疫系统的抗肿瘤作用以及影响肿瘤微环境，并且大分割可能会提高辐射促进对肿瘤的免疫反应的能力，这为放疗和免疫疗法结合提供了理论基础[27]。

3.2. 放疗诱导的 DNA 损伤与 cGAS-STING 信号通路激活

关于放疗能刺激抗癌免疫力的讨论最早发生于对远隔效应的病例报道，即发现局部放疗有在没有进行靶向放疗的部位在全身诱导抗肿瘤反应的能力[28]。关于远隔效应的具体机制尚不明确，目前有人认为放疗诱导的 DNA 损伤是远隔效应启动的重要潜在机制[28] [29]。DNA 因辐射而暴露于癌细胞中的细胞质中，与 dsDNA 传感器环状鸟苷酸－腺苷酸(cGMP-AMP)合酶结合产生 cGAMP，通过信号级联反应触发 I 型 IFN 的产生[3] [30]。I 型 IFN 是一类在肿瘤免疫监测中发挥的突出作用的细胞因子，肿瘤发生的早期，IFN-I 可增强抗原呈递以及激活 CD8 T 细胞[31] [32]。在这个过程中，DNA 核酸外切酶(Trex1)被认为是一种抗肿瘤免疫的上游调节因子，其表达受辐射剂量的影响，Trex1 通过调节胞质 DNA 水平从而影响 I 型 IFN 的产生[33]。在一项临床前研究中发现 8 到 12 Gy 的单剂量照射下胞质 dsDNA 积累稳定下来，而超过此范围 Trex1 降解 DNA 来干扰 I 型 IFN 的产生[34]。因此在考虑放疗的分割和剂量方案时，理论上免疫检查点抑制剂和 SBRT 联合剂量为 8~12 Gy/次，最能刺激免疫反应。

3.3. 免疫原性细胞死亡与损伤相关分子模式释放

在大剂量照射下，电离辐射能够诱导免疫原性细胞死亡，这是一种免疫刺激性细胞死亡模式，可以诱发针对癌症的全身适应性免疫反应[35] [36]。在 ICD 过程中，肿瘤细胞释放大量损伤相关分子模式(DAMPs)，包括钙网蛋白外翻、ATP 释放、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)释放以及暴露的 DNA 片段等。这些 DAMPs 的关键作用之一是刺激 DC 这一主要的抗原呈递细胞，增加肿瘤相关抗原(TAA)向 CD8+ T 细胞的呈递以增加抗肿瘤免疫力，而且暴露的 DNA 也可作为一种 DAMP [37] [38]。与常规分割放疗相比，大分割放疗在单次照射中可诱导更高比例的 ICD，这可能是其免疫刺激效应更强的重要原因之一。

3.4. 肿瘤微环境重编程与血管重塑

大分割放疗还可能会改变肿瘤细胞表型和肿瘤微环境。大分割照射后，肿瘤细胞表面 MHC-I 等免疫

原性分子表达增加[38]。至于肿瘤微环境，可以通过增加肿瘤浸润的免疫细胞对其进行重新编程，即可以理解为将免疫学上的“冷”肿瘤变成“热”肿瘤[39] [40]。

在血管层面，大分割放疗对肿瘤血管的作用具有双重性：一方面，高剂量照射可损伤肿瘤不成熟血管，导致肿瘤缺氧，这一效应可能增强也可能削弱免疫应答[41]；另一方面，放疗诱导的血管正常化效应可短暂改善肿瘤灌注，促进效应 T 细胞向肿瘤组织的浸润[42]。这种血管重塑的时程效应为优化放疗与免疫治疗的时序提供了重要线索。

3.5. 放疗的免疫抑制效应

辐射的免疫作用非常复杂，除了上文提到的免疫刺激性的作用以外，还具有免疫抑制作用，特别是淋巴细胞对辐射十分敏感[43]。此外，放疗还可以影响肿瘤微环境从而诱导免疫抑制，有研究者发现在照射后髓源性抑制细胞(MDSC)的浸润和聚集，最终抑制了 CD8 T 细胞反应[44]。有研究者认为放疗诱导的淋巴细胞减少症与一些接受免疫治疗的晚期癌症患者不良结局[45]。然而，不同类型的淋巴细胞对放疗的敏感性并不相同，与循环淋巴细胞相比，肿瘤浸润 T 细胞更具辐射抗性，即使在高剂量(20 Gy)的辐射下也能存活，并有助于放疗诱导的抗肿瘤免疫[46]。

针对放疗的免疫抑制效应，当前研究正从多个方向探索应对策略。时序优化方面，随机 II 期试验正在头颈癌中直接比较放疗前与放疗后给予 ICI 的同步/序贯策略，从而在 T 细胞对辐射最敏感的窗口期最大化免疫激活[47]。剂量分割方面，临床证据表明分次次数越多、疗程越长，循环淋巴细胞的受照剂量越大、淋巴细胞减少越重，而低分割立体定向放疗通过减少分次次数、缩小照射体积和缩短治疗窗口，具有更轻的淋巴细胞毒性。联合用药方面，联合 MDSC 清除剂、TGF-β 抑制剂或 CSF-1R 拮抗剂等药物，可针对性削弱放疗诱导的局部免疫抑制微环境[48]。然而，这些策略的最优组合和适用人群仍有待临床验证。

4. 在临床中结合放射治疗和免疫疗法

目前已有多项试验正在探索免疫检查点抑制剂联合大分割放疗治疗头颈部肿瘤的安全性和有效性。在一项随机 II 期试验中，研究者将转移性 HNSCC 患者随机分成接受纳武利尤单抗(3 mg/kg，静脉注射，每 2 周一次)与纳武利尤单抗加立体定向放疗(9 Gy × 3)两组，并发现两组在未照射病灶的客观缓解率(ORR)、总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)、毒性 3 级或更高方面并无显著差异。这是第一个评估 HNSCC 中免疫治疗和 SBRT 协同作用的随机试验，虽然从结果上看这种联合治疗并未带来明显益处，但支持了这种联合治疗的安全性，关于两种联合治疗为什么没有产生更大的优势，McBride 等人认为这种联合治疗仍然受很多因素影响，如患者的选择、剂量与时序的选择，仍然需要更多相关试验[49]。

在一项前瞻性 Ib/II 期临床试验中，未经治疗的局部晚期 HPV 相关的口咽鳞状细胞癌(OPC)患者接受 2 剂新辅助度伐利尤单抗 ± 替西木单抗，同时接受 SBRT (5 Gy × 5)，然后接受经口机器人手术(TORS)联合辅助度伐利尤单抗。结果是纳入的 19 位患者有 18 例(95%)实现了临床至病理的降期，9 例(47%)实现了病理完全缓解(pCR)，5 例患者(26%)出现局部区域复发，未能达到 pCR 与局部区域复发显著相关[50]。

在 Leidner 及其同事发起了一项单机构 Ib 期临床试验中，纳入了 21 例符合标准的先前未经治疗的局部晚期 HPV 阳性和 HPV 阴性 HNSCC 患者，让他们在根治性手术术前接受了新辅助 SBRT 治疗(8 Gy×或 8 Gy × 3)，然后进行辅助纳武利尤单抗治疗(3 个月)。21 例患者均耐受性良好，未延误手术，整个研究组中主要病理缓解(mPR)为 86%，有 90%的患者发生从临床到病理降级[51]。

在另一项回顾性研究中，研究者回顾性分析了 2018 年 12 月至 2021 年 2 月这一期间纳武利尤单抗联

合 SBRT 治疗后 6 个月内接受手术切除的口腔鳞癌患者，这 30 位符合纳入标准的患者中有 27 例患者实现 R0 切除，主要病理反应(MPR)、完全病理反应(pCR)和临床病理降期率分别为 60.0%、33.3%和 83.3%，24 个月无病生存率(DFS)和总生存率(OS)分别为 70.4%和 76.4%，研究者认为这种联合治疗是安全有效的[52]。

Quad-shot 是一种大分割姑息性放疗方案(3.7Gy，每天两次，连续 2 天，每个周期间隔 4 周，最多 4 个周期)，被认为是一种有效的特别是对既往接受过放疗的晚期头颈部肿瘤患者的最后一线局部治疗，而且毒性较小[53]。有研究者回顾性比较了 70 例患者中接受 QS ± 并发免疫疗法在 HNC 姑息治疗中的结局，发现与单独使用 QS 方案相比，两者联合使用的局部复发率降低，而且耐受性尚可[54]。除了回顾性研究外，还有研究者正在进行一项关于 Quad-shot 联合帕博利珠单抗治疗晚期/复发性头颈癌的单中心临床试验，旨在评估这种联合疗法的耐受性、有效性[55]。

目前已有正在注册的数十项试验探索大分割放疗和免疫检查点抑制剂治疗 R/M HNSCC 的安全性和有效性。

5. 问题与挑战

尽管被认为是一种新的有效的癌症治疗方案，大分割放疗与免疫检查点抑制剂的联合使用仍然存在许多未解决的问题。

5.1. 最佳免疫刺激剂量

尽管大分割放疗联合 ICI 的协同作用已得到广泛认可，但“最佳免疫刺激剂量”至今仍是一个开放性的科学问题，远未达成共识。Vanpouille-Box 等人基于 Trex1 调控 机制提出的 8~12 Gy/分次假说，是目前最具影响力的理论框架：该研究发现 8~12 Gy 可在最大程度上诱导胞质 dsDNA 积累和 IFN-I 产生，而超过此剂量则因 Trex1 上调反而降低免疫原性[34]。这一假说为 SBRT 联合 ICI 的临床剂量选择提供了重要参考。然而，这一假说并非没有争议。首先，Trex1 的剂量依赖性表达是否在不同肿瘤类型和遗传背景中普遍适用，仍需更多验证[47]；其次，远隔效应的报道主要见于相对高剂量的放疗，但临床观察发现，即使低于 8 Gy/分次的方案也偶可观察到远隔反应，提示可能存在 Trex1 非依赖的免疫激活通路[56]。值得强调的是，“一刀切”的剂量策略可能并不适合所有患者。Demaria 等人指出，不同临床场景(新辅助、根治性、姑息)所需的免疫刺激强度和剂量分割可能截然不同[27]。未来需要基于生物标志物指导下的个体化剂量探索，而非追求一个“最佳剂量”。

5.2. 毒性及安全性

在头颈部肿瘤患者的放疗过程中，尝尝引起包括味觉改变、口腔粘膜炎、吞咽困难、口干症等不良反应[57]。免疫治疗药物也可触发多个器官的自身免疫样表现，称为免疫相关不良事件(irAE)，其与放疗的不良反应谱有一定重合[58]。因此应注意两者联合治疗的安全性与毒性控制。在上述一项随机 II 期试验中，研究者发现在转移性 HNSCC 患者中，不论是单独使用纳武利尤单抗还是在其基础上加入 SBRT，两组 3 级及更高毒性的发生率都很低[49]。在一项单机构 Ib 期临床试验中，Leidner 及其同事发现新辅助 SBRT 与纳武利尤单抗的组合对于根治性手术切除前的局部晚期 HNSCC 患者是安全的，入组的所有患者均未出现与治疗相关的手术延误[51]。另一项 I/Ib 期试验评估了新辅助 SBRT 与单剂量度伐利尤单抗在 HPV 无关的局部晚期 HNSCC 中的安全性，21 名患者中有 4 名出现口腔粘膜炎，其他患者出现的不良事件均为 3 级以下，这些不良事件大部分与 SBRT 有关，然而其频率并不与 SBRT 剂量成正比[59]。总体而言，这些研究支持 HNSCC 患者对免疫治疗联合放疗的耐受性良好。

5.3. 放疗的区域选择和病灶数目

在上述的一项新辅助 SBRT 联合纳武利尤单抗的 Ib 期临床试验中，研究者在治疗期间保持 HNSCC 患者完整淋巴引流，是因为选择性淋巴结照射(ENI)会降低立体定向放射治疗和免疫治疗联合治疗的疗效，但这也提高了区域淋巴结复发的风险[60]。选择性淋巴结照射(ENI)即对肿瘤相关的引流淋巴结(DLN)进行照射的一种策略，头颈部淋巴结广泛，ENI 被认为是临床靶区体积(CTV)的一部分[61]。引流淋巴结(DLN)产生肿瘤特异性效应器 CD8+淋巴细胞中的作用可能受到放疗的阻碍，因此在免疫放疗中，省略对 DLN 的照射是有益处的[62]。在一项临床前研究中，研究者也发现相对于仅接受 SBRT 的小鼠相比，ENI 降低了小鼠肿瘤浸润免疫细胞密度，减弱了放疗和免疫疗法的组合疗效[63]。综上所述，为了更好地发挥 SBRT 和免疫抑制剂的联合作用，可能需要避免照射 DLN。

尽管在 1950 年代就有报道，远隔效应仍被认为是一种罕见的现象，而且人们认为这种癌症消退的效果是在至少一个肿瘤病灶未受到照射的情况下才能观察到。为了增强远隔效应，研究者进行了多项测试放疗与免疫疗法联合的安全性和有效性的临床试验，并从大量临床证据中发现单点照射的效果不佳，单点照射无法显着地降低总体肿瘤负荷，因此提倡对多个或者所有病灶的全面照射[64]。

5.4. 潜在生物标志物

不同患者对免疫检查点抑制剂反应不同，因此需要预测标志物来指导适当的治疗选择。

肿瘤突变负荷(TMB)是指肿瘤基因组中体细胞突变的数量，高 TMB 意味着肿瘤可产生更多新抗原，从而更易被免疫系统识别[41]。人乳头瘤病毒(HPV)状态是 HNSCC 最重要的预后因素之一，HPV 阳性(尤其是 HPV16 阳性)的口咽鳞癌患者通常预后更好且对免疫治疗反应率更高，这可能与 HPV 阳性肿瘤具有更高的突变负荷、更丰富的肿瘤浸润淋巴细胞以及更强的内源性免疫应答有关，研究发现 HPV 阳 HNSCC 中 CD8+ T 细胞浸润更为丰富且 T 细胞耗竭表型更为显著，可能解释了这类患者从 PD-1/PD-L1 阻断中获益更大[65]。肿瘤微环境中的免疫细胞浸润谱是另一个重要的预测维度，高密度的 CD8+肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)与 ICI 治疗的良好反应相关，而 MDSC 和 Treg 的高浸润则预示不良预后，Zhang 等人构建的包含 8 个 T 细胞耗竭相关基因的预后模型可较好预测 HNSCC 患者对免疫治疗的反应，未来基于免疫细胞浸润谱的多参数评分系统可能比单一标志物更准确地预测放疗联合免疫治疗的疗效[9]。

此外，头颈部肿瘤可以利用唾液这一采集方便的样本作为非侵入性诊断液预测头颈癌患者对免疫检查点抑制剂的反应，包括对唾液中发现的不同免疫细胞的分析，唾液中免疫检查点如 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 的表达水平，以及肿瘤来源的外泌体和 miRNA 等[66]。其中，miRNAs 通过与信使 RNA 结合来调节转录后的基因表达，在癌症进展中发挥作用并影响肿瘤免疫[67]。此外，miRNA 还参与调节头颈癌在内的各种癌症对放疗耐药性的相关细胞过程，例如 DNA 损伤反应和修复等等，其过表达或敲低都可能改变肿瘤或者正常组织的放射敏感性[68]。

例如，有研究者发现在鼻咽癌患者中，miR-195-3 通过靶向和调节下游靶点 CDK1 来提高肿瘤细胞的放射敏感性[69]。在实施大分割方案的背景下，为控制毒性和监测预后，寻找合适的生物标志物是必要的。因此，根据 miRNA 特征评估不同组织的放射敏感性从而使放疗更加个性化，也可以指导大分割放疗联合免疫疗法在头颈部癌患者的治疗。

6. 总结与展望

对于头颈部肿瘤患者特别是局部晚期患者的长期生存率仍然不理想，研究者们近年来也在探索多种治疗方式的联合使用。关于大分割放疗和免疫检查点抑制剂在头颈部鳞癌治疗中的联合应用被认为是具有潜在协同作用，但对于放射肿瘤学家来说，仍然存在很多待探索的问题，需要来自正在进行的试验和

未来研究的数据，从而进一步真正最大限度地发挥这种联合疗法的潜力。

未来研究可着重探索三个方向：一是三联乃至多联治疗方案，在放疗联合 ICI 基础上引入靶向治疗或其他免疫调节剂，以突破 HPV 阴性“冷肿瘤”的疗效瓶颈；二是利用人工智能分析病理图像和多组学数据，实现疗效的精准预测；三是设计适应性、生物标志物导向的创新性临床试验，替代传统固定方案试验，推动大分割放疗联合免疫检查点抑制剂真正走向头颈部肿瘤的个体化精准治疗。

声　明

所有作者均参与了研究设计及论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文，且均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] Gormley, M., Creaney, G., Schache, A., Ingarfield, K. and Conway, D.I. (2022) Reviewing the Epidemiology of Head and Neck Cancer: Definitions, Trends and Risk Factors. *British Dental Journal*, **233**, 780-786. https://doi.org/10.1038/s41415-022-5166-x

[2] Xuan, L., Bai, C., Ju, Z., Luo, J., Guan, H., Zhou, P., *et al*. (2024) Radiation-Targeted Immunotherapy: A New Perspective in Cancer Radiotherapy. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **75**, 1-11. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2023.11.003

[3] Wang, X., Zhang, H., Zhang, X. and Liu, Y. (2024) Abscopal Effect: From a Rare Phenomenon to a New Frontier in Cancer Therapy. *Biomarker Research*, **12**, Article No. 98. https://doi.org/10.1186/s40364-024-00628-3

[4] Li, D., Zhu, W., Zhou, J., Peng, M., Geng, Q., Pu, X., *et al*. (2021) Hypofractionated Low-Dose Radiotherapy Combined with Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Solid Tumors. *OncoTargets and Therapy*, **14**, 773-783. https://doi.org/10.2147/ott.s289937

[5] Wong, K.C.W., Johnson, D., Hui, E.P., Lam, R.C.T., Ma, B.B.Y. and Chan, A.T.C. (2022) Opportunities and Challenges in Combining Immunotherapy and Radiotherapy in Head and Neck Cancers. *Cancer Treatment Reviews*, **105**, Article ID: 102361. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102361

[6] Mondini, M., Levy, A., Meziani, L., Milliat, F. and Deutsch, E. (2020) Radiotherapy-Immunotherapy Combinations—Perspectives and Challenges. *Molecular Oncology*, **14**, 1529-1537. https://doi.org/10.1002/1878-0261.12658

[7] Kostecki, K.L., Iida, M., Crossman, B.E., Salgia, R., Harari, P.M., Bruce, J.Y., *et al*. (2024) Immune Escape Strategies in Head and Neck Cancer: Evade, Resist, Inhibit, Recruit. *Cancers*, **16**, Article No. 312. https://doi.org/10.3390/cancers16020312

[8] Cheng, D., Qiu, K., Rao, Y., Mao, M., Li, L., Wang, Y., *et al*. (2023) Proliferative Exhausted $CD8^+$ T Cells Exacerbate Long-Lasting Anti-Tumor Effects in Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *eLife*, **12**, e82705. https://doi.org/10.7554/elife.82705

[9] Zhang, W., Qu, M., Yin, C., Jin, Z. and Hu, Y. (2024) Comprehensive Analysis of T Cell Exhaustion Related Signature for Predicting Prognosis and Immunotherapy Response in HNSCC. *Discover Oncology*, **15**, Article No. 56. https://doi.org/10.1007/s12672-024-00921-5

[10] Miraki Feriz, A., Bahraini, F., Khosrojerdi, A., Azarkar, S., Sajjadi, S.M., HosseiniGol, E., *et al*. (2023) Deciphering the Immune Landscape of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Single-Cell Transcriptomic Analysis of Regulatory T Cell Responses to PD-1 Blockade Therapy. *PLOS ONE*, **18**, e0295863. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295863

[11] Mehdizadeh, S., Bayatipoor, H., Pashangzadeh, S., Jafarpour, R., Shojaei, Z. and Motallebnezhad, M. (2021) Immune Checkpoints and Cancer Development: Therapeutic Implications and Future Directions. *Pathology—Research and Practice*, **223**, Article ID: 153485. https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153485

[12] Kong, X., Zhang, J., Chen, S., Wang, X., Xi, Q., Shen, H., *et al*. (2024) Immune Checkpoint Inhibitors: Breakthroughs in Cancer Treatment. *Cancer Biology & Medicine*, **21**, 451-472. https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0055

[13] Chen, Y., Ding, X., Bai, X., Zhou, Z., Liu, Y., Zhang, X., *et al*. (2023) The Current Advances and Future Directions of PD-1/PD-L1 Blockade in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) in the Era of Immunotherapy. *International Immunopharmacology*, **120**, Article ID: 110329. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110329

[14] Wu, X., Gu, Z., Chen, Y., Chen, B., Chen, W., Weng, L., *et al*. (2019) Application of PD-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **17**, 661-674. https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.03.006

[15] Mei, Z., Huang, J., Qiao, B. and Lam, A.K. (2020) Immune Checkpoint Pathways in Immunotherapy for Head and Neck

Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Oral Science*, **12**, Article No. 16. https://doi.org/10.1038/s41368-020-0084-8

[16] Burtness, B., Harrington, K.J., Greil, R., Soulières, D., Tahara, M., de Castro, G., *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. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32591-7

[17] Damasio, M.P.S., Nascimento, C.S., Andrade, L.M., de Oliveira, V.L. and Calzavara-Silva, C.E. (2022) The Role of T-Cells in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: From Immunity to Immunotherapy. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 1021609. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1021609

[18] Ferris, R.L., Moskovitz, J., Kunning, S., Ruffin, A.T., Reeder, C., Ohr, J., *et al*. (2022) Phase I Trial of Cetuximab, Radiotherapy, and Ipilimumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Clinical Cancer Research*, **28**, 1335-1344. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-0426

[19] 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

[20] Haddad, R.I., Harrington, K., Tahara, M., Ferris, R.L., Gillison, M., Fayette, J., *et al*. (2023) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 2166-2180. https://doi.org/10.1200/jco.22.00332

[21] Mestiri, S., El-Ella, D.M.A., Fernandes, Q., Bedhiafi, T., Almoghrabi, S., Akbar, S., *et al*. (2024) The Dynamic Role of Immune Checkpoint Molecules in Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Head and Neck Cancers. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **171**, Article ID: 116095. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.116095

[22] Ibrahim, R., Saleh, K., Chahine, C., Khoury, R., Khalife, N. and Cesne, A.L. (2023) LAG-3 Inhibitors: Novel Immune Checkpoint Inhibitors Changing the Landscape of Immunotherapy. *Biomedicines*, **11**, Article No. 1878. https://doi.org/10.3390/biomedicines11071878

[23] Tawbi, H.A., Schadendorf, D., Lipson, E.J., Ascierto, P.A., Matamala, L., Castillo Gutiérrez, E., *et al*. (2022) Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, **386**, 24-34. https://doi.org/10.1056/nejmoa2109970

[24] Jiao, Y., Cao, F. and Liu, H. (2022) Radiation-Induced Cell Death and Its Mechanisms. *Health Physics*, **123**, 376-386. https://doi.org/10.1097/hp.0000000000001601

[25] Song, C.W., Griffin, R.J., Lee, Y., Cho, H., Seo, J., Park, I., *et al*. (2019) Reoxygenation and Repopulation of Tumor Cells after Ablative Hypofractionated Radiotherapy (SBRT and SRS) in Murine Tumors. *Radiation Research*, **192**, 159-168. https://doi.org/10.1667/rr15346.1

[26] Song, C.W., Glatstein, E., Marks, L.B., Emami, B., Grimm, J., Sperduto, P.W., *et al*. (2021) Biological Principles of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) and Stereotactic Radiation Surgery (SRS): Indirect Cell Death. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **110**, 21-34. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.02.047

[27] Demaria, S., Guha, C., Schoenfeld, J., Morris, Z., Monjazeb, A., Sikora, A., *et al*. (2021) Radiation Dose and Fraction in Immunotherapy: One-Size Regimen Does Not Fit All Settings, So How Does One Choose? *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, e002038. https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002038

[28] Craig, D.J., Nanavaty, N.S., Devanaboyina, M., Stanbery, L., Hamouda, D., Edelman, G., *et al*. (2021) The Abscopal Effect of Radiation Therapy. *Future Oncology*, **17**, 1683-1694. https://doi.org/10.2217/fon-2020-0994

[29] Lippert, T.P. and Greenberg, R.A. (2021) The Abscopal Effect: A Sense of DNA Damage Is in the Air. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e148274. https://doi.org/10.1172/jci148274

[30] Janopaul-Naylor, J.R., Shen, Y., Qian, D.C. and Buchwald, Z.S. (2021) The Abscopal Effect: A Review of Pre-Clinical and Clinical Advances. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 11061. https://doi.org/10.3390/ijms222011061

[31] Zhou, L., Zhang, Y., Wang, Y., Zhang, M., Sun, W., Dai, T., *et al*. (2020) A Dual Role of Type I Interferons in Antitumor Immunity. *Advanced Biosystems*, **4**, e1900237. https://doi.org/10.1002/adbi.201900237

[32] Yu, R., Zhu, B. and Chen, D. (2022) Type I Interferon-Mediated Tumor Immunity and Its Role in Immunotherapy. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **79**, Article No. 191. https://doi.org/10.1007/s00018-022-04219-z

[33] Hemphill, W.O., Simpson, S.R., Liu, M., Salsbury, F.R., Hollis, T., Grayson, J.M., *et al*. (2021) TREX1 as a Novel Immunotherapeutic Target. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 660184. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.660184

[34] Vanpouille-Box, C., Alard, A., Aryankalayil, M.J., Sarfraz, Y., Diamond, J.M., Schneider, R.J., *et al*. (2017) DNA

Exonuclease Trex1 Regulates Radiotherapy-Induced Tumour Immunogenicity. *Nature Communications*, **8**, Article No. 15618. https://doi.org/10.1038/ncomms15618

[35] Liu, T., Pei, P., Shen, W., Hu, L. and Yang, K. (2023) Radiation-Induced Immunogenic Cell Death for Cancer Radioimmunotherapy. *Small Methods*, **7**, e2201401. https://doi.org/10.1002/smtd.202201401

[36] Galassi, C., Klapp, V., Yamazaki, T. and Galluzzi, L. (2023) Molecular Determinants of Immunogenic Cell Death Elicited by Radiation Therapy. *Immunological Reviews*, **321**, 20-32. https://doi.org/10.1111/imr.13271

[37] Ashrafizadeh, M., Farhood, B., Eleojo Musa, A., Taeb, S. and Najafi, M. (2020) Damage-Associated Molecular Patterns in Tumor Radiotherapy. *International Immunopharmacology*, **86**, Article ID: 106761. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106761

[38] Wang, Y. (2021) Advances in Hypofractionated Irradiation-Induced Immunosuppression of Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 612072. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.612072

[39] McLaughlin, M., Patin, E.C., Pedersen, M., Wilkins, A., Dillon, M.T., Melcher, A.A., *et al.* (2020) Inflammatory Microenvironment Remodelling by Tumour Cells after Radiotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 203-217. https://doi.org/10.1038/s41568-020-0246-1

[40] Charpentier, M., Spada, S., Van Nest, S.J. and Demaria, S. (2022) Radiation Therapy-Induced Remodeling of the Tumor Immune Microenvironment. *Seminars in Cancer Biology*, **86**, 737-747. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.04.003

[41] Jarosz-Biej, M., Smolarczyk, R., Cichoń, T. and Kułach, N. (2019) Tumor Microenvironment as a "Game Changer" in Cancer Radiotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 3212. https://doi.org/10.3390/ijms20133212

[42] Laurent, P., Morel, D., Meziani, L., Depil, S. and Deutsch, E. (2022) Radiotherapy as a Means to Increase the Efficacy of T-Cell Therapy in Solid Tumors. *OncoImmunology*, **12**, Article ID: 2158013. https://doi.org/10.1080/2162402x.2022.2158013

[43] Qian, J.M. and Schoenfeld, J.D. (2021) Radiotherapy and Immunotherapy for Head and Neck Cancer: Current Evidence and Challenges. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 608772. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.608772

[44] Zhang, J., Zhang, L., Yang, Y., Liu, Q., Ma, H., Huang, A., *et al.* (2021) Polymorphonuclear-MDSCs Facilitate Tumor Regrowth after Radiation by Suppressing $CD8^+$ T Cells. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **109**, 1533-1546. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.038

[45] Qian, J.M., Akama-Garren, E., Shin, J., Gunasti, L., Bang, A., Pike, L.R.G., *et al.* (2022) Dosimetric Modeling of Lymphopenia in Patients with Metastatic Cancer Receiving Palliative Radiation and PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors. *Advances in Radiation Oncology*, **7**, Article ID: 100880. https://doi.org/10.1016/j.adro.2021.100880

[46] Arina, A., Beckett, M., Fernandez, C., Zheng, W., Pitroda, S., Chmura, S.J., *et al.* (2019) Tumor-Reprogrammed Resident T Cells Resist Radiation to Control Tumors. *Nature Communications*, **10**, Article No. 3959. https://doi.org/10.1038/s41467-019-11906-2

[47] Ko, E.C., Benjamin, K.T. and Formenti, S.C. (2018) Generating Antitumor Immunity by Targeted Radiation Therapy: Role of Dose and Fractionation. *Advances in Radiation Oncology*, **3**, 486-493. https://doi.org/10.1016/j.adro.2018.08.021

[48] Dash, S., Firmanty, P., Chomczyk, M., Mohanty, V., Ma, W. and Baran, N. (2026) Targeting MDSCs in Cancer: Emerging Immunotherapeutic and Metabolic Strategies. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article ID: 1749965. https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1749965

[49] McBride, S., Sherman, E., Tsai, C.J., Baxi, S., Aghalar, J., Eng, J., *et al.* (2021) Randomized Phase II Trial of Nivolumab with Stereotactic Body Radiotherapy versus Nivolumab Alone in Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 30-37. https://doi.org/10.1200/jco.20.00290

[50] Ma, T.M., Wong, D.J., Chai-Ho, W., Mendelsohn, A., St. John, M., Abemayor, E., *et al.* (2023) High Recurrence for HPV-Positive Oropharyngeal Cancer with Neoadjuvant Radiation Therapy to Gross Disease Plus Immunotherapy: Analysis from a Prospective Phase Ib/II Clinical Trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **117**, 348-354. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.04.029

[51] 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 ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, e002485. https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002485

[52] Shen, P., Qiao, B., Jin, N. and Wang, S. (2022) Neoadjuvant Immunoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study. *Investigational New Drugs*, **40**, 1282-1289. https://doi.org/10.1007/s10637-022-01293-9

[53] Fan, D., Kang, J.J., Fan, M., Wang, H., Lee, A., Yu, Y., *et al.* (2020) Last-Line Local Treatment with the Quad Shot

Regimen for Previously Irradiated Head and Neck Cancers. *Oral Oncology*, **104**, Article ID: 104641. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104641

[54] Upadhyay, R., Gogineni, E., Tocaj, G., Ma, S.J., Bonomi, M., Bhateja, P., *et al*. (2024) Palliative Quad Shot Radiation Therapy with or without Concurrent Immune Checkpoint Inhibition for Head and Neck Cancer. *Cancers*, **16**, Article No. 1049. https://doi.org/10.3390/cancers16051049

[55] Hughes, R.T., Gebeyehu, R.R., Kalada, J.M., Lycan, T.W., Frizzell, B.A., Kinney, R.D., *et al*. (2023) Quad-Shot-Immunotherapy: Quad-Shot Radiotherapy with Pembrolizumab for Advanced/Recurrent Head and Neck Cancer. *Future Oncology*, **19**, 1523-1534. https://doi.org/10.2217/fon-2022-1146

[56] Laurent, P., Shi, L., Bouarroudj, L., Benzazon, N., Gerbé De Thoré, M., Liu, W., *et al*. (2025) Low-Dose Radiotherapy Enhances the Efficacy of PD-L1 Blockade and Induces the Abscopal Effect. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **13**, e011487. https://doi.org/10.1136/jitc-2025-011487

[57] Dilalla, V., Chaput, G., Williams, T. and Sultanem, K. (2020) Radiotherapy Side Effects: Integrating a Survivorship Clinical Lens to Better Serve Patients. *Current Oncology*, **27**, 107-112. https://doi.org/10.3747/co.27.6233

[58] Guan, H., Zhou, Z., Hou, X., Zhang, F., Zhao, J. and Hu, K. (2022) Safety and Potential Increased Risk of Toxicity of Radiotherapy Combined Immunotherapy Strategy. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, **19**, 35-50. https://doi.org/10.1111/ajco.13688

[59] Darragh, L.B., Knitz, M.M., Hu, J., Clambey, E.T., Backus, J., Dumit, A., *et al*. (2022) A Phase I/Ib Trial and Biological Correlate Analysis of Neoadjuvant SBRT with Single-Dose Durvalumab in HPV-Unrelated Locally Advanced HNSCC. *Nature Cancer*, **3**, 1300-1317. https://doi.org/10.1038/s43018-022-00450-6

[60] Mohamad, I., Karam, I., El-Sehemy, A., Abu-Gheida, I., Al-Ibraheem, A., AL-Assaf, H., *et al*. (2023) The Evolving Role of Stereotactic Body Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: Where Do We Stand? *Cancers*, **15**, Article No. 5010. https://doi.org/10.3390/cancers15205010

[61] Manukian, G., Bar-Ad, V., Lu, B., Argiris, A. and Johnson, J.M. (2019) Combining Radiation and Immune Checkpoint Blockade in the Treatment of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 122. https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00122

[62] Plavc, G., Jesenko, T., Oražem, M. and Strojan, P. (2020) Challenges in Combining Immunotherapy with Radiotherapy in Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. *Cancers*, **12**, Article No. 3197. https://doi.org/10.3390/cancers12113197

[63] Marciscano, A.E., Ghasemzadeh, A., Nirschl, T.R., Theodros, D., Kochel, C.M., Francica, B.J., *et al*. (2018) Elective Nodal Irradiation Attenuates the Combinatorial Efficacy of Stereotactic Radiation Therapy and Immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, **24**, 5058-5071. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-3427

[64] Brooks, E.D. and Chang, J.Y. (2019) Time to Abandon Single-Site Irradiation for Inducing Abscopal Effects. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **16**, 123-135. https://doi.org/10.1038/s41571-018-0119-7

[65] Ruffin, A.T., Li, H., Vujanovic, L., Zandberg, D.P., Ferris, R.L. and Bruno, T.C. (2023) Improving Head and Neck Cancer Therapies by Immunomodulation of the Tumour Microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, **23**, 173-188. https://doi.org/10.1038/s41568-022-00531-9

[66] Nejat Dehkordi, A., Maddahi, M., Vafa, P., Ebrahimi, N. and Aref, A.R. (2024) Salivary Biomarkers: A Promising Approach for Predicting Immunotherapy Response in Head and Neck Cancers. *Clinical and Translational Oncology*, **27**, 1887-1920. https://doi.org/10.1007/s12094-024-03742-8

[67] He, B., Zhao, Z., Cai, Q., Zhang, Y., Zhang, P., Shi, S., *et al*. (2020) miRNA-Based Biomarkers, Therapies, and Resistance in Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, **16**, 2628-2647. https://doi.org/10.7150/ijbs.47203

[68] Mireștean, C.C., Iancu, R.I. and Iancu, D.P.T. (2022) Micro-RNAs, the Cornerstones of the Future of Radiobiology in Head and Neck Cancers? *Current Oncology*, **29**, 816-833. https://doi.org/10.3390/curroncol29020069

[69] Xie, F., Xiao, W., Tian, Y., Lan, Y., Zhang, C. and Bai, L. (2021) MicroRNA-195-3p Inhibits Cyclin Dependent Kinase 1 to Induce Radiosensitivity in Nasopharyngeal Carcinoma. *Bioengineered*, **12**, 7325-7334. https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1979356