

## · 综述 ·

## 免疫检查点抑制剂在头颈部鳞状细胞癌患者治疗中的研究进展

刘宏博<sup>1</sup> 陆静钰<sup>2</sup> 陆海军<sup>1</sup>

(1 青岛大学附属医院放疗科,山东 青岛 266003; 2 北京大学肿瘤医院)

**[摘要]** 头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是一种高发病率的实体肿瘤,近年来传统的治疗手段如手术、化疗和放疗已经进入了瓶颈期,亟需新的治疗手段以改善患者预后。而免疫治疗是近几年新兴的肿瘤治疗手段,免疫检查点抑制剂(ICIs)在 HNSCC 及其他多种肿瘤的临床治疗中得到了广泛应用,并显示出良好的疗效。本文主要总结了 ICIs 在 HNSCC 治疗中的研究进展,及其与放疗和(或)化疗联合使用的效果,并对 ICIs 治疗产生的不良反应进行阐述,以探寻 HNSCC 患者免疫治疗的最优模式。

**[关键词]** 头颈鳞癌;免疫检查点抑制剂;CTLA-4 抗原;程序性细胞死亡受体 1;免疫疗法;综述

**[中图分类号]** R739.91;R457.2

**[文献标志码]** A

**RESEARCH ADVANCES IN IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN TREATMENT OF HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA** LIU Hongbo, LU Jingyu, LU Haijun (Department of Radiotherapy, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**[ABSTRACT]** Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a solid tumor with high morbidity. In recent years, traditional treatment methods, such as surgery, chemotherapy, and radiotherapy, are going through a bottleneck period, and therefore, new treatment methods are urgently needed to improve the prognosis of patients. Immunotherapy is an emerging treatment method for tumor in recent years, and immune checkpoint inhibitors (ICIs) have been widely used in the clinical treatment of HNSCC and other tumors with a marked clinical effect. This article summarizes the research advances in ICIs in the treatment of HNSCC and the effect of ICIs combined with radiotherapy and/or chemotherapy and elaborates on the adverse reactions of ICI therapy, in order to find the best paradigm of immunotherapy for HNSCC patients.

**[KEY WORDS]** Squamous cell carcinoma of head and neck; Immune checkpoint inhibitors; CTLA-4 antigen; Programmed cell death 1 receptor; Immunotherapy; Review

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是一组生物学行为相似且具有高侵袭性的肿瘤<sup>[1]</sup>,2018 年全球癌症统计数据显示 HNSCC 位列全球恶性肿瘤发病率第 6 位,每年有超过 55 万例新发病例,死亡人数超过 30 万<sup>[2]</sup>。早期 HNSCC 可通过手术或放疗等方式进行治疗,局部晚期 HNSCC 的治疗以手术加术后放疗为主,复发/转移性 HNSCC(R/M HNSCC)主要通过姑息性治疗改善患者症状和生活质量。尽管存在多种治疗模式,但目前 HNSCC 患者的 5 年生存率仅为 40%~50%<sup>[3]</sup>,且放疗与化疗的不良反应发生率高,因此拓展新的治疗方法刻不容缓。免疫检查点抑制剂(ICIs)是近几年肿瘤治疗领域研究热点,其在恶性黑色素瘤及肾癌治疗中的应用取得了突破性进展<sup>[4]</sup>。HNSCC 与恶性黑色素瘤、肾癌一样,也为免疫缺陷肿瘤。本文主要讨论了 HNSCC 的免疫机制、ICIs 单独及联合其他治疗方法的疗效和不良反应,发掘 ICIs 在 HNSCC 中的潜在应用价值及更好的联合应用模式。

## 1 HNSCC 的免疫机制

### 1.1 免疫监视和免疫编辑

BURNET 和 THOMAS 于 1970 年首次引入了“免疫监视”的概念,认为机体的免疫系统可以发挥监视作用,识别并消灭任何表达新抗原的“异己”成分或者突变细胞。当机体免疫监视功能低下,无法有效清除“异己”成分或突变细胞时,就可能发生肿瘤<sup>[5]</sup>。许多研究成果支持了这一理论,如被肿瘤抗原致敏的 T 细胞具有特异性杀伤靶细胞的功能、器官移植中药物抑制机体排斥反应使肿瘤的发生率增高以及人乳头瘤病毒(HPV)阳性的患者更容易患 HNSCC 等<sup>[6]</sup>。但一系列实验和研究证明,免疫监视只是免疫系统作用的一部分,免疫系统还可以通过创造促进肿瘤生长的微环境和积累免疫耐受突变来促进肿瘤进展,这种作用被称为“免疫编辑”<sup>[7]</sup>。其包括 3 个环节:消除、平衡、逃逸,即免疫系统可以消除一部分肿瘤细胞,另一部分肿瘤细胞的免疫原性减弱逃过了清除作用,与免疫系统处于平衡状态,获得生存优势并形成肿瘤。

### 1.2 免疫逃逸

通过免疫编辑逃避机体清除,肿瘤细胞可快速生长并最终导致宿主死亡。了解肿瘤免疫逃逸的不同机制就可以更

**[收稿日期]** 2022-12-05; **[修订日期]** 2023-01-28

**[基金项目]** 白求恩拓益中青年医师科研能力培养项目(BQE-TY-SSPCCD-N-03)

**[通讯作者]** 陆海军,Email:lhj82920608@163.com

好地利用药物阻止肿瘤逃避免疫清除,从而通过机体自身的免疫功能抑制肿瘤的生长,减少治疗对机体的损伤。肿瘤主要通过以下几个方面逃避免疫清除。

**1.2.1 上调调节 T(T-reg)细胞水平** T-reg 细胞是具有负调节作用的 T 细胞亚群,其具有维持自身耐受和防止免疫反应过度损伤机体的作用<sup>[8]</sup>。有研究表明,CD4<sup>+</sup> 和 CD25<sup>+</sup> T-reg 细胞能够高水平表达细胞凋亡相关膜表面分子(Fas),并且通过改变 Fas/FasL 选择性杀伤细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL),例如 CD8<sup>+</sup> T 细胞,导致小鼠宿主无法消除移植肿瘤<sup>[9]</sup>。与外周血中的 T-reg 细胞相比较,HNSCC 组织中的 T-reg 细胞高度富集<sup>[10]</sup>,从而提示 T-reg 细胞的上调可能是 HNSCC 免疫逃避的机制之一。

**1.2.2 破坏抗原呈递的机制** 人类白细胞抗原(HLA)是表达在几乎所有机体细胞表面的膜蛋白,参与抗原分子的加工和提呈,经典的 HLA I 类分子的功能就是把大量的内源性抗原呈递给 CTL,提示了潜在的免疫逃避机制。研究发现 9% 的 HNSCC 患者 HLA I 类分子呈现缺失或者表达下调,同时 HNSCC 还会通过上调某些非经典的 HLA 分子(如 HLA-E)传递抑制性信号,从而避免了 HLA 全部缺失所导致的 NK 细胞的清除作用,造成免疫逃避的发生<sup>[11]</sup>。表皮生长因子受体(EGFR)在 80% 的 HNSCC 患者中有表达,提示 EGFR 诱导的 HLA 下调也可能是 HNSCC 用以逃避免疫识别的重要机制之一<sup>[12]</sup>。

**1.2.3 免疫检查点(IC)** IC 是一类免疫抑制性分子,可以通过调节 T 细胞功能抑制免疫反应来保护自身组织免受免疫介导的间接损伤。程序性死亡受体 1(PD-1)是 IC 中的典型代表,其主要在活化的 T 细胞和 B 细胞上表达,其配体 PD-L1 主要在肿瘤细胞中上调<sup>[13]</sup>。THEODORAKI 等<sup>[14]</sup> 研究显示,PD-L1 不止在细胞表面表达,还可以在 HNSCC 患者的血浆中以可溶性形式存在。PD-1 通过与 PD-L1/PD-L2 结合抑制 PI3K 途径的下游信号传递,减少 T 细胞的增生,导致免疫抑制。细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)是另一类常被研究的 IC,属于 B7 受体家族。CTLA-4 常在 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞和 T-reg 细胞中表达,与 CD28 竞争配体 CD80 以及 CD86。肿瘤细胞分泌的 TGF- $\beta$  可以刺激 CTLA-4 的表达,导致 T 细胞耗竭而逃避免疫清除<sup>[15]</sup>。

## 2 ICI 在 HNSCC 治疗中的临床应用

ICIs 主要的治疗作用是逆转肿瘤逃避免疫监测和排斥的耐受状态。目前针对 HNSCC 患者的多种临床试验正在开展,以确定毒性最小、反应持久的治疗方案。

### 2.1 抗 PD-1 和 PD-L1

目前针对 PD-1 的抗体有纳武单抗、派姆单抗和卡瑞利珠单抗等,针对 PD-L1 的抗体有阿特珠单抗、度伐利尤单抗和阿维鲁单抗等。其中派姆单抗、纳武单抗、卡瑞利珠单抗、度伐利尤单抗、阿特珠单抗已在我国批准上市。

**2.1.1 纳武单抗** 纳武单抗是美国食品和药物管理局(FDA)批准的首个抗 PD-1 抗体,它可以抑制 PD-L1 与 PD-1

和 CD80 的结合<sup>[13]</sup>。CheckMate141 试验比较了铂类治疗耐受的 R/M HNSCC 患者使用纳武单抗单药与标准治疗(甲氨蝶呤、多西他赛或者西妥昔单抗)的治疗效果,结果提示不同年龄患者(<65 岁 vs.  $\geq$ 65 岁)纳武单抗治疗总体生存获益均显著,其 6 个月的无进展生存率分别为 19.7% 和 9.9%,1 年生存率分别为 36.0% 和 16.6% ( $P < 0.05$ ),客观缓解率(ORR)分别为 13.3% 和 5.8%,III ~ IV 级免疫治疗不良反应发生率分别为 13.1% 和 35.1%,但并未影响中位无进展生存期(mPFS)<sup>[16]</sup>。目前也有许多回顾性临床研究探索了纳武单抗治疗后的 R/M HNSCC 患者再进行挽救性化疗的可能性,结果显示与任何一线方案相比,挽救性化疗患者均具有更高的临床缓解率<sup>[17]</sup>。

**2.1.2 派姆单抗** 在派姆单抗用于 60 例 PD-L1 表达率  $\geq$  1% 的 R/M HNSCC 患者的 KEYNOTE-012 试验当中,患者的 ORR、mPFS 和中位总生存期(mOS)分别为 18%、2 个月和 13 个月<sup>[18]</sup>,进一步研究显示 PD-L1 阳性患者的 ORR 显著高于 PD-L1 阴性患者<sup>[19]</sup>,并观察到了其持久的抗肿瘤活性和较好的安全性<sup>[20]</sup>。在 III 期 KEYNOTE-040 试验中,将派姆单抗或标准治疗应用于铂类化疗失败 R/M HNSCC 患者,患者 ORR 与 mOS 均有延长,而 mPFS 则没有差异。但在 PD-L1 蛋白肿瘤比例评分  $\geq$  50% 的患者中,派姆单抗较标准治疗患者 mPFS 及 mOS 更长<sup>[21]</sup>。基于这些研究,FDA 分别于 2016 和 2019 年批准派姆单抗用于铂类化疗后和一线治疗 PD-L1 表达  $\geq$  1% 的 R/M HNSCC 患者的治疗<sup>[22]</sup>。

**2.1.3 其他** 除了以上常用的 ICIs,其他新药也不断地被开发出来。对 R/M HNSCC 患者的 I 期试验显示,无论是否感染 HPV 或 PD-L1 表达水平如何,阿特珠单抗治疗均具有较好的疗效以及较高的安全性<sup>[23]</sup>。度伐利尤单抗单药治疗 R/M HNSCC 患者的一项 I / II 期试验显示,患者的 mOS 为 8.4 个月,ORR 为 12%,III ~ IV 级免疫治疗不良反应发生率为 9.7%<sup>[24]</sup>。此外,有研究探索了卡瑞利珠单抗治疗一线化疗失败后的晚期鼻咽癌患者 I 期临床疗效,结果显示单药治疗组患者的最佳 ORR 为 34%,mPFS 达到了 5.6 个月,且不良反应发生率较低<sup>[25]</sup>。

### 2.2 抗 CTLA-4

针对 CTLA-4 的单克隆抗体主要有伊匹单抗和替西木单抗。FDA 已批准伊匹单抗用于治疗转移性黑色素瘤患者。一项针对非小细胞肺癌患者的大型 II 期临床研究显示,化疗(紫杉醇和卡铂)联合伊匹单抗治疗的患者 PFS 明显延长,表明了其与化疗联合治疗方面的潜力<sup>[26]</sup>。目前伊匹单抗+西妥昔单抗+调强放疗治疗局部晚期 HNSCC 患者的不良反应以及最佳剂量正在临床试验(NCT01860430 和 NCT01935921)中。替西木单抗单用或与度伐利尤单抗联合治疗 R/M HNSCC 患者与标准治疗相比 OS 未见差异<sup>[27]</sup>。

## 3 联合治疗在 HNSCC 患者治疗中的应用

### 3.1 抗 PD-1/PD-L1 与抗 CTLA-4

目前还不清楚一类 ICIs 如何影响其他 IC 受体,但抗

CTLA-4 和抗 PD-1 组合在黑色素瘤患者的治疗中具有协同作用<sup>[28]</sup>。有关 HNSCC 的大型临床试验也在进行中,例如一项 III 期的临床试验(NCT02741570)探究了伊匹单抗联合纳武单抗对比 EXTREME 方案(西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶)作为 R/M HNSCC 患者一线治疗的可能性,一项 II 期临床试验(NCT03620123)则研究了伊匹单抗联合纳武单抗对比多西他赛单药治疗铂类化疗失败后 R/M HNSCC 患者的 ORR。CHECKMATE-714 研究比较了伊匹单抗联合纳武单抗与纳武单抗单药在 R/M HNSCC 患者中的疗效,遗憾的是试验未达到主要终点。但一项 I 期研究度伐利尤单抗和替西木单抗联合治疗 R/M HNSCC 患者的试验结果显示,PD-L1 阴性患者联合治疗较单药治疗 ORR 更高(27% vs. 5%~10%)<sup>[29]</sup>,提示 PD-L1 表达较低的患者可能会从联合治疗中获益。

### 3.2 ICI 联合放疗

HNSCC 细胞常常通过多种途径逃避免疫监视,而放疗则通过诱导免疫原性细胞死亡、激发癌细胞表面抗原表达增加、促进细胞因子释放、激活效应 T 细胞和提高 T 细胞对癌细胞的杀伤作用等增强免疫反应。另一方面,免疫治疗也可以使肿瘤血管正常化以增强放疗的敏感性。抗 CTLA-4 联合放疗可在放疗场内外均产生抗肿瘤 T 细胞反应(远端效应)<sup>[30]</sup>。REACH 试验对比了阿维鲁单抗+西妥昔单抗+放疗联合治疗与其他两种治疗方案(放疗+顺铂/西妥昔单抗+放疗)在局部晚期 HNSCC 患者中的疗效,结果提示不耐受大剂量顺铂的患者接受联合治疗后在 PFS 和局部控制率方面明显获益,而耐受大剂量顺铂的患者接受放疗+顺铂的获益更佳<sup>[31]</sup>。这提示我们对于不耐受化疗的患者,ICIs 的替代治疗或许是可行的。另外一项针对 R/M HNSCC 患者采用纳武单抗联合放疗对比单纯纳武单抗治疗的研究结果显示,两者联合患者并未能获益,仅有部分 PD-1 表达较低的患者联合治疗后才有反应<sup>[32]</sup>。目前还有许多项临床试验(NCT02641093、NCT03765918、NCT03700905 等)正在研究 ICIs 作为局部晚期 HNSCC 患者术前或术后辅助治疗与放化疗联合应用的效果,我们期待这些试验的结果。

### 3.3 ICI 联合化疗

铂类化疗后进展或耐药的患者对后续治疗(如甲氨蝶呤、西妥昔单抗或紫杉类)反应差(ORR 为 3%~13%)。化疗对于免疫系统的影响或许将与肿瘤细胞转化为濒死细胞、增加树突状细胞抗原呈递数目和免疫细胞稳态被破坏等有关<sup>[33]</sup>。对比派母单抗联合化疗(卡铂/顺铂+5-氟尿嘧啶)以及 EXTREME 治疗 R/M HNSCC 患者的 III 期临床试验 KEYNOTE-048 显示,联合治疗的最大优势是患者 ORR 可提高至 35.6%,PD-L1 阳性联合分数 $\geq 20$  和 $\geq 1$  的患者联合治疗 OS 更好<sup>[34]</sup>。除此之外,纳武利尤单抗联合伊匹单抗作为 HNSCC 患者一线治疗对比 EXTREME 方案的临床研究(NCT02741570)正在进行中。然而,化疗可能会导致淋巴细胞和中性粒细胞减少,这可能会影响 ICIs 的作用,因此与化疗联合应用需要慎重考虑。

### 3.4 ICI 联合抗血管药物

血管增生是大多数实体瘤的标志,血管生成因子,如血管内皮生长因子(VEGF)和血管生成素 2 的升高可调节免疫细胞功能,创造免疫抑制性肿瘤微环境,使肿瘤逃避免疫系统的攻击<sup>[35]</sup>。抗血管药物与 ICIs 联合应用可以促进免疫细胞的浸润,下调 PD-1、CTLA-4、TIM-3 表达,减少免疫抑制细胞的聚集,促进肿瘤血管正常化,改善肿瘤微环境的缺氧状态<sup>[36]</sup>。两者的联合使用已在多种治肿瘤的治疗中取得了突破性进展,例如派母单抗以及 VEGF 抑制剂仑伐替尼联合治疗晚期和(或)转移性肾细胞癌的疗效较好,联合用药患者的 ORR 达 63.3%<sup>[37]</sup>。在 HNSCC 患者中,抗血管药物如雷莫卢单抗等联合 ICIs 的临床研究也在开展之中。

## 4 免疫治疗的毒性与超进展现象(HPD)

### 4.1 免疫治疗的毒性

尽管免疫治疗在许多肿瘤中展示出了不错的疗效,但有时其也会导致严重的器官功能障碍,甚至威胁患者生命。最常见的莫过于伊匹单抗所造成的患者皮肤病变、肺炎以及结肠炎等。抗 PD-1/PD-L1 最常见的不良反应为患者虚弱、恶心、食欲下降、皮疹和瘙痒等。目前研究表明抗 PD-1/PD-L1 比抗 CTLA-4 的毒性小。在派母单抗与纳武单抗临床试验治疗中患者耐受性良好,其 III~IV 级免疫治疗不良反应发生率均较低<sup>[16,20]</sup>。

### 4.2 免疫治疗的 HPD

免疫治疗的患者也可能出现肿瘤生长加速的现象,称为 HPD。这一现象最早在 2016 年的 ASCO 会议上被报道,随后多项研究对此现象进行了进一步阐释,如近期 1 例病例报告显示,在单药纳武单抗治疗后,患者鼻窦癌进展至眼眶并导致失明<sup>[38]</sup>。ICIs 治疗导致的 HPD 主要是见于抗 PD-L1/PD-1 药物治疗的 R/M HNSCC 患者中,发生率高达 29%,并且与区域复发和患者较短的 PFS 有关,与 OS 无关<sup>[39]</sup>。识别 ICIs 治疗后发生 HPD 的高危患者可能对未来的免疫治疗具有重要意义,但目前仍然缺乏公认的预测因素和生物标志物。

## 5 总结与展望

NHSCC 的发生与患者免疫系统的功能密切相关,由于肿瘤逃避策略的多样性和治疗的不同反应率,单一治疗已经满足不了患者需要,联合治疗将是 NHSCC 患者治疗的未来发展方向。未来免疫治疗的发展需要从以下几个方面努力:①探索肿瘤细胞表面免疫标志物,对患者进行精确筛选,避免无效人群承担高昂治疗费用和严重毒副作用;②发现新的 IC,尝试药物联合治疗策略,取长补短,设计最优疗法;③更新给药方式,将 ICIs 与高分子材料或生物载体结合,以提高药物利用率。

作者声明:所有作者均参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] LEEMANS C R, SNIJDERS P J F, BRAKENHOFF R H. The molecular landscape of head and neck cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018,18(5):269-282.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018,68(6):394-424.
- [3] KAMANGAR F, DORES G M, ANDERSON W F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(14):2137-2150.
- [4] SHARMA P, ALLISON J P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: Toward combination strategies with curative potential[J]. *Cell*, 2015,161(2):205-214.
- [5] BURNET F M. The concept of immunological surveillance[J]. *Prog Exp Tumor Res*, 1970,13:1-27.
- [6] MISUKIEWICZ K, CAMILLE N, GUPTA V, et al. The role of HPV status in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2014,12(12):812-819.
- [7] SCHREIBER R D, OLD L J, SMYTH M J. Cancer immunoeediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion[J]. *Science*, 2011,331(6024):1565-1570.
- [8] KIM J M, RASMUSSEN J P, RUDENSKY A Y. Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice[J]. *Nat Immunol*, 2007,8(2):191-197.
- [9] SHIMIZU J, YAMAZAKI S, SAKAGUCHI S. Induction of tumor immunity by removing CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cells: A common basis between tumor immunity and autoimmunity[J]. *J Immunol*, 1999,163(10):5211-5218.
- [10] JIE H B, GILDENER-LEAPMAN N, LI J, et al. Intratumoral regulatory T cells upregulate immunosuppressive molecules in head and neck cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2013,109(10):2629-2635.
- [11] FERRIS R L, WHITESIDE T L, FERRONE S. Immune escape associated with functional defects in antigen-processing machinery in head and neck cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(13):3890-3895.
- [12] POLLACK B P, SAPKOTA B, CARTEE T V. Epidermal growth factor receptor inhibition augments the expression of MHC class I and II genes[J]. *Clin Cancer Res*, 2011,17(13):4400-4413.
- [13] BRAHMER J R, TYKODI S S, CHOW L Q, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012,366(26):2455-2465.
- [14] THEODORAKI M N, YERNENI S S, HOFFMANN T K, et al. Clinical significance of PD-L1(+) exosomes in plasma of head and neck cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2018,24(4):896-905.
- [15] SULLIVAN T J, LETTERIO J J, VANELSAS A, et al. Lack of a role for transforming growth factor-beta in cytotoxic T lymphocyte antigen-4-mediated inhibition of T cell activation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001,98(5):2587-2592.
- [16] HARRINGTON K J, FERRIS R L, BLUMENSCHHEIN G Jr, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): Health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017,18(8):1104-1115.
- [17] WAKASAKI T, YASUMATSU R, UCHI R, et al. Outcome of chemotherapy following nivolumab treatment for recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2020,47(1):116-122.
- [18] SEIWERT T Y, BURTNES 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.
- [19] CHOW L Q M, HADDAD R, GUPTA S, et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from the phase Ib KEYNOTE-012 expansion cohort[J]. *J Clin Oncol*, 2016,34(32):3838-3845.
- [20] MEHRA R, SEIWERT T Y, 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.
- [21] BAUML J, SEIWERT T Y, PFISTER D G, et al. Pembrolizumab for platinum- and cetuximab-refractory head and neck cancer: Results from a single-arm, phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2017,35(14):1542-1549.
- [22] MEI Z, HUANG J W, QIAO B, et al. Immune checkpoint pathways in immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oral Sci*, 2020,12(1):16.
- [23] COLEVAS A D, 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.
- [24] SEGAL N H, OU S I, 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.
- [25] FANG W F, YANG Y P, MA Y X, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: Results from two single-arm, phase 1 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2018,19(10):1338-1350.
- [26] LYNCH T J, BONDARENKO I, LUFT A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage III B/IV non-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2012,30(17):2046-2054. (下转第 187 页)

prevention of jellyfish stings with a topical sting inhibitor[J]. *J Travel Med*, 2006,13(3):166-171.

[18] DONNO A D, IDOLO A, BAGORDO F, et al. Impact of stinging jellyfish proliferations along South Italian coasts: Human health hazards, treatment and social costs[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2014,11(3):2488-2503.

[19] 张黎明,万德源,樊军文,等. 水母蜇伤的急救治疗与预防[J]. *中国急救医学*, 2005,25(5):355-357.

[20] LI Z X, TAN X G, YU B T, et al. Allergic shock caused by ingestion of cooked jellyfish: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017,96(38):e7962.

[21] LIPPMANN J M, FENNER P J, WINKEL K, et al. Fatal and severe box jellyfish stings, including Irukandji stings, in Malaysia, 2000-2010[J]. *J Travel Med*, 2011,18(4):275-281.

[22] CARRETTE T J, UNDERWOOD A H, SEYMOUR J E. Irukandji syndrome: A widely misunderstood and poorly researched tropical marine envenoming[J]. *Diving Hyperb Med*, 2012,42(4):214-223.

[23] 王兵,徐建生,姜志高. 海蜇蜇伤 108 例[J]. *实用医药杂志*, 2008,25(12):1457-1458.

[24] SURIYAN S, HARUETHAIKAN K, PIYACHAT R E. A

survey of jellyfish sting knowledge among Thai divers in Thailand[J]. *Int Marit Health*, 2019,70(1):11-16.

[25] PREMMANEESAKUL H, SITHISARANKUL P. Toxic jellyfish in Thailand[J]. *Int Marit Health*, 2019,70(1):22-26.

[26] TØNSETH K A, ANDERSEN T S, PRIPP A H, et al. Prophylactic treatment of jellyfish stings: A randomised trial[J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2012,132(12-13):1446-1449.

[27] KAN T, GUI L, SHI W W, et al. A survey of jellyfish sting knowledge among naval personnel in northeast China[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016,13(7):725.

[28] 崔振华,徐辉. 海蜇蜇伤 116 例防治体会[J]. *实用医学杂志*, 2008,24(23):4154.

[29] MOHD SUAN M A, TAN W L, SOELAR S A, et al. Jellyfish stings on langkawi island, Malaysia[J]. *Med J Malaysia*, 2016,71(4):161-165.

[30] CAZORLA-PERFETTI D J, LOYO J, LUGO L, et al. Epidemiology of the Cnidarian *Physalia physalis* stings attended at a health care center in beaches of Adicora, Venezuela[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2012,10(5-6):263-266.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 183 页)

[27] FERRIS R L, 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.

[28] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2019,381(16):1535-1546.

[29] SIU L L, 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.

[30] DEMARIA S, KAWASHIMA N, YANG A M, et al. Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005,11(2 Pt 1):728-734.

[31] TAO Y G, AUPÉRIN A, SUN X S, 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.

[32] SUNDAHL N, SEREMET T, VANDORPE J, et al. Phase 2 trial of nivolumab combined with stereotactic body radiation therapy in patients with metastatic or locally advanced inoperable melanoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019,104(4):

828-835.

[33] BRACCI L, SCHIAVONI G, SISTIGU A, et al. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: Implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(1):15-25.

[34] RISCHIN D, HARRINGTON K, GREIL R, et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2019,37(15\_suppl):6000.

[35] FUKUMURA D, KLOEPPER J, AMOOZGAR Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: Opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018,15(5):325-340.

[36] KHAN K A, KERBEL R S. Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018,15(5):310-324.

[37] BOUATTOUR M, MEHTA N, HE A R, et al. Systemic treatment for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Cancer*, 2019,8(5):341-358.

[38] XIANG J J, UY N F, MINJA F J, et al. Hyperprogression after one dose of nivolumab in sinonasal cancer: A case report [J]. *Laryngoscope*, 2020,130(4):907-910.

[39] SAÁDA-BOUZID E, DEFAUCHEUX C, KARABAJAKIAN A, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2017,28(7):1605-1611.

(本文编辑 耿波 厉建强)