



郭晔，主任医师，硕士研究生导师，现任复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科副主任，中国临床肿瘤学会副秘书长，中国临床肿瘤学会淋巴瘤联盟常委，中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会副主任委员，中国抗癌协会肿瘤化疗专业委员会青年委员会副主任委员，上海市抗癌协会头颈肿瘤专业委员会副主任委员，上海市抗癌协会淋巴瘤专业委员会秘书长。擅长头颈部肿瘤和淋巴瘤的内科治疗。迄今已在包括《中华肿瘤杂志》、《中华血液杂志》、*Oncotarget*、*Oral Oncol*、*Am J Hematol*及*Radiat Oncol*等国内外杂志发表多篇中、英文论文，参编多部书籍。

头颈部肿瘤的免疫治疗

郭晔

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

[摘要] 头颈部鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是头颈部肿瘤的常见类型，其治疗水平有待提高。作为一种具有高度免疫缺陷的肿瘤，HNSCC主要机制包括免疫耐受的导入、局部的免疫逃逸和T细胞信号的破坏。免疫检查点是T细胞功能的重要决定因素，目前针对程序性细胞死亡1受体(programmed cell death 1, PD-1)的抑制剂得到了快速的发展。作为人源化的抗PD-1单克隆抗体，pembrolizumab和nivolumab均显示出针对复发或转移性HNSCC具有一定的解救治疗作用，进一步的研究值得期待。

[关键词] 头颈部鳞癌；免疫治疗；免疫检查点抑制剂

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.06.010

中图分类号: R739.91 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)06-0459-04

The immunotherapy for head and neck cancer GUO Ye (Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: GUO Ye E-mail: patrickguo@gmail.com

[Abstract] The predominant type of head and neck cancer is head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), which needs more effective treatment. As a highly immunosuppressive malignancy, HNSCC has 3 major mechanisms including induction of immune tolerance, local immune evasion, and disruption of T-cell signaling. Immune checkpoint plays a critical role in the function of T-cell and rapid development has been achieved by inhibiting programmed cell death 1 (PD-1). As anti-PD1 humanized monoclonal antibodies, pembrolizumab and nivolumab have proven to be effective in the salvage treatment for recurrent or metastatic HNSCC, further investigation is awaited.

[Key words] Head and neck squamous cell carcinoma; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitor

全球范围内，头颈部肿瘤是发病率居第6位的恶性肿瘤，其中头颈部鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是最常见的

病理类型^[1]。随着多学科和分子靶向治疗的推进，HNSCC的治疗水平有一定的提高，但总体预后仍有待改进。

1 免疫机制

近年来，免疫治疗在多种肿瘤的治疗中获

得巨大成功, 证明通过逆转免疫缺陷能够调动机体的免疫细胞来杀伤肿瘤。有研究证明, HNSCC是一种具有高度免疫缺陷的肿瘤, 主要机制包括免疫耐受的导入、局部的免疫逃逸和T细胞信号的破坏^[2]。

在理想状态下, 免疫系统能够通过识别肿瘤的相关或特异性抗原从而发挥主动免疫杀伤作用。因此, 低免疫原性的肿瘤细胞有可能逃脱免疫监视和免疫清除。在HNSCC中, 抑制肿瘤抗原的表达是其产生免疫逃逸的主要机制。人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)是人体主要的组织相容性复合物(histocompatibility complex, MHC), 其担负着在肿瘤抗原多肽和杀伤性T细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)之间传递信号的重要功能。此外, 肿瘤抗原的表达还依赖于抗原加工递呈(antigen processing machinery, APM)的参与。有研究表明, 肿瘤细胞通过下调HLA和(或)APM的表达从而降低肿瘤抗原表达, 而这一现象在HNSCC中十分普遍^[3]。Ferris等^[4]研究发现, 超过50%的HNSCC的HLA低表达, 这些患者往往具有广泛的淋巴结转移且不良预后。

除了抑制抗原表达, 肿瘤细胞还通过释放某些免疫抑制的细胞或化学因子到免疫微环境中从而达到抑制免疫应答的目的。有研究发现, HNSCC细胞能够分泌转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)和白介素10(interleukin 10, IL-10), 从而抑制T细胞的增殖和细胞杀伤功能^[5]。此外, HNSCC细胞还能够释放CCL5和CXCL10等化学因子从而诱导许多免疫抑制性造血细胞进入免疫微环境^[6]。目前已知有3种免疫抑制性造血细胞, 分别是髓系来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)和调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)。其中, MDSCs通过代谢L-精氨酸这一T细胞功能的必需氨基酸来达到减弱T细胞功能的目的。TAMs包括抗肿瘤M1和促肿瘤M2, 而后者通过参与分泌多种免疫抑制性细胞因子发挥降低免疫应答的作用。Tregs

广泛存在于HNSCC患者的外周血和肿瘤组织中, 其作为公认的免疫抑制细胞通过多种机制参与免疫调节。

T细胞信号的识别依赖于T细胞受体(T-cell receptors, TCRs)及其共激活的配体的相互作用。T细胞受体包括刺激性和抑制性受体, 肿瘤细胞大多通过激活抑制性受体从而抑制T细胞功能^[7]。目前研究最为关注的抑制性受体是细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4)和程序性细胞死亡1受体(programmed cell death 1, PD-1)。CTLA-4通过结合CD80和CD86的B7配体从而竞争性抑制CD28这一刺激性受体的功能, 最终导致T细胞灭活。而PD-1与其配体(PD-L1/PD-L2)相结合, 从而抑制T细胞的功能和免疫应答。

2 免疫治疗

由于T细胞的功能极度依赖T细胞受体与相关配体的结合, 而其中免疫检查点如CTLA-4和PD-1在这其中发挥了重要的作用, 许多肿瘤的免疫治疗均针对这2个靶点研制了多种免疫检查点抑制剂。目前主要的策略包括采用单克隆抗体直接针对CTLA-4和PD-1及其配体PD-L1, 从而达到竞争性抑制的目的, 消除免疫检查点对于免疫应答的不利影响。迄今为止, 免疫检查点抑制剂已经批准用于多种肿瘤, 而对于HNSCC, 上市的药物包括pembrolizumab和nivolumab这2种针对PD-1的单抗。

Pembrolizumab是一种针对PD-1、人源化、高度选择性的IgG4单克隆抗体。在一项名为KEYNOTE-012的I b期临床研究中, 复发或转移性HNSCC患者接受了pembrolizumab的治疗(10 mg/kg, 每2周1次), 研究规定只有肿瘤细胞或间质细胞表达PD-L1的患者才能入组(免疫组化中PD-L1的阳性率大于等于1%), 主要终点是安全性和总体缓解率(overall response rate, ORR)^[8]。该研究一共筛选了104例复发或转移性HNSCC患者, 81例(78%)患者为PD-L1阳性, 其中60例患者入组了该项研究。结果显示, 仅有10例(17%)患者发生了3/4级治疗相关的不利事件, 主要包括转氨酶升高、低钠血症和皮

疹, 没有发生治疗相关性死亡, 在45例具有可测量病灶的患者中, 8例(18%)获得了肿瘤缓解, 其中人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)阳性和阴性肿瘤患者的缓解率分别是25%和14%, 在其他次要研究终点方面, 中位缓解时间和缓解期分别为8周和53周, 中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)分别为2个月和13个月, 通过分析敏感性指标, PD-L1的表达和一种包含6种 γ 干扰素相关基因的组合与pembrolizumab的疗效具有相关性。随后, KEYNOTE-012进行了一项扩展研究, 入组了132例复发或转移性HNSCC患者, 而对于PD-L1的表达并无限制^[9], 所有患者接受每3周1次的pembrolizumab治疗(200 mg), 主要研究终点是基于RECIST标准的ORR, 入组患者的中位年龄为60岁, 83%为男性, 57%的患者接受了2线及以上的系统治疗, 经过独立评估委员会的确认, ORR为18%, 6个月的PFS和OS分别为23%和59%, 亚组分析方面, HPV阳性和阴性肿瘤患者的ORR分别为32%和14%。通过检测肿瘤组织和周围免疫细胞中的PD-L1的表达, 发现单纯肿瘤细胞表达PD-L1与否与肿瘤缓解率无关, 但肿瘤和免疫细胞共表达PD-L1的患者, 其肿瘤缓解率(22%)明显高于均不表达的患者, 并且中位OS延长了1倍(303 d vs 151 d)。在安全性方面, 仅有9%的患者发生了3/4级治疗相关性不良事件, 包括食欲下降、面部肿胀和肺炎, 没有发生治疗相关性死亡。

对于复发或转移性HNSCC, 目前的标准治疗方案是铂类药物联合西妥昔单抗, 而患者一旦发生治疗失败, 后续的治疗选择十分有限且疗效不佳。为了验证pembrolizumab针对此类人群的疗效, 一项名为KEYNOTE-055的II期临床研究入组了171例经铂类药物联合西妥昔单抗治疗后6个月内疾病进展的复发或转移性HNSCC患者, 接受每3周1次的pembrolizumab治疗(200 mg), 主要研究终点为ORR^[10], 所有患者的中位年龄为71岁, 81%为男性, 75%的患者既往接受了2线及以上的系统治疗, 82%为PD-L1阳

性, 22%为HPV阳性, 结果显示, ORR为16%, 而中位缓解期为8.0个月, 在亚组分析中, 该研究并未观察到HPV和PD-L1状态对于肿瘤缓解率的影响。在生存期方面, 中位PFS和OS分别为2.1个月和8.0个月, 在安全性方面, 15%的患者发生了3/4级治疗相关性不良事件, 常见(大于等于2%)的免疫相关性不良事件包括甲状腺功能低下(16%)、肺炎(4%)和甲状腺功能亢进(2%), 其中1例患者死于免疫相关性肺炎。基于KEYNOTE-012和055研究的结果, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2016年8月加速批准了pembrolizumab针对铂类药物治疗失败的复发或转移性HNSCC的适应证。目前, 有关pembrolizumab的两项在进行的III期随机对照研究值得关注。KEYNOTE-040针对铂类药物治疗失败的复发或转移性HNSCC, 比较pembrolizumab和研究者的选择(包括甲氨喋呤、多西他赛或西妥昔单抗)的疗效, 主要研究终点是PFS。KEYNOTE-048针对未经系统治疗的复发或转移性HNSCC, 比较pembrolizumab单药、pembrolizumab联合铂类药物/5-FU及标准的西妥昔单抗联合铂类药物/5-FU治疗, 主要研究终点是PFS和OS, 同时会分析PD-L1表达对于疗效的影响。

Nivolumab是另一种针对PD-1、人源化、高度选择性的IgG4单克隆抗体。在一项名为Checkmate 141的III期随机对照研究中, 入组了361例既往6个月内经铂类药物治疗失败的复发或转移性HNSCC患者, 通过2:1随机接受nivolumab(3 mg/kg, 每2周1次)或标准的单药治疗(甲氨喋呤、多西他赛或西妥昔单抗), 主要研究终点是OS^[11], 结果显示, nivolumab组和标准治疗组的ORR分别为13.3%和5.8%, 并且前者的缓解期更为持久。在PFS方面, nivolumab组和标准治疗组的中位PFS分别为2.0个月和2.3个月, 而6个月的无进展生存率分别为19.7%和9.9%, 在OS方面, nivolumab组和标准治疗组的中位OS分别为7.5个月和5.1个月($P=0.01$), 而1年的总生存率分别为36.0%和16.6%。在亚组分析中, 无论肿瘤是否表达PD-L1或HPV状态均能

够从nivolumab的治疗中获益。在安全性方面, nivolumab组和标准治疗组的3/4级治疗相关性不良事件发生率为13.1%和35.1%, 在生活质量评分方面, nivolumab组在大部分指标方面优于标准治疗组。基于该项研究的结果, FDA于2016年11月同样批准了nivolumab针对铂类药物治疗失败的复发或转移性HNSCC的适应证。

除上述2种药物, 其他免疫检查点抑制剂如抗CTLA-4或抗PD-L1的抗体也针对HNSCC开展了多个在研项目。此外, 免疫检查点抑制剂联合放疗的临床研究也在开展之中, 主要针对局部晚期HNSCC。相信随着对于HNSCC免疫逃逸机制的加深理解及相关免疫治疗药物的开发, HNSCC的总体治疗水平会得到提高, 治疗毒性会得到下降, 而患者的生活质量会得到改善。

[参 考 文 献]

- [1] FERLAY J, SHIN H R, BRAY F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J] . Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893–2917.
- [2] DURAY A, DEMOULIN S, HUBERT P, et al. Immune suppression in head and neck cancers: a review [J] . Clin Dev Immunol, 2010, 2010: 701657.
- [3] OGINO T, SHIGYO H, ISHII H, et al. HLA class I antigen down-regulation in primary laryngeal squamous cell carcinoma lesions as a poor prognostic marker [J] . Cancer Res, 2006, 66(18): 9281–9289.
- [4] FERRIS R L, HUNT J L, FERRONE S. Human leukocyte antigen (HLA) class I defects I head and neck cancer: molecular mechanisms and clinical significance [J] . Immunol Res, 2005, 33(2): 113–133.
- [5] ALLEN C T, JUDD N P, BUI J D, et al. The clinical implications of antitumor immunity in head and neck cancer [J] . Laryngoscope, 2012, 122(1): 144–157.
- [6] DONG G, CHEN Z, LI Z Y, et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor-induced activation of MEK and PI3K signal pathways contributes to expression of proangiogenic cytokines interleukin-8 and vascular endothelial growth factor in head and neck squamous cell carcinoma [J] . Cancer Res, 2001, 61(15): 5911–5918.
- [7] LOPEZ-ALBAITERO A, NAYAK J V, OGINO T, et al. Role of antigen-processing machinery in the *in vitro* resistance of squamous cell carcinoma of head and neck cells to recognition by CTL [J] . J Immunol, 2006, 176: 3402–3409.
- [8] 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.
- [9] CHOW L Q, 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 I b KEYNOTE-012 expansion cohort [J] . J Clin Oncol, 2016, 34(32): 3838–3845.
- [10] 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.
- [11] FERRIS R L, BLUMENSCHEN 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.

(收稿日期: 2017-03-10)