



· 指南与共识 ·

复发/转移性头颈部鳞癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识（2024年版）

郭 晔¹, 张陈平²

1. 中国临床肿瘤学会头颈肿瘤专家委员会;
2. 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会

[摘要] 头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 是头颈部肿瘤最为常见的一种类型, 具有较高的发病率和死亡率。随着帕博利珠单抗和纳武利尤单抗在国内相继获批用于复发/转移性 (recurrent/metastatic, R/M) HNSCC的一线及后线治疗, 免疫治疗已然成为R/M HNSCC的标准治疗。随着免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 在临床中的广泛应用, 生物标志物检测、不同人群免疫治疗方案的选择、免疫治疗效果的评估、免疫治疗不良反应 (immunotherapy-related adverse event, irAE) 的处理等也在不断规范和完善。中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 头颈肿瘤专家委员会和中国抗癌协会 (China Anti-Cancer Association, CACA) 头颈肿瘤专业委员会组织专家组进行深入探讨, 共同制定了《复发/转移性头颈部鳞癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识》, 旨在形成相对规范统一的认识, 更好地指导临床实践。经过多轮商议和探讨, 专家组汇总出以下推荐意见。程序性死亡受体-配体1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 表达是抗程序性死亡受体1 (programmed death-1, PD-1) 单抗一线治疗R/M HNSCC的疗效预测生物标志物, 推荐患者治疗前常规进行PD-L1联合阳性评分 (combined positive score, CPS) 检测。对于PD-L1 CPS \geq 1的患者, 推荐帕博利珠单抗联合铂类药物和5-FU, 或者帕博利珠单抗单药作为一线治疗方案。关于帕博利珠单抗单药或联合化疗方案的选择, 需结合患者的PD-L1 CPS评分 (如CPS评分是否 \geq 20)、肿瘤负荷或临床症状进行综合判断。对于PD-L1表达情况未知或PD-L1 CPS $<$ 1的患者, 可选择帕博利珠单抗联合铂类药物和5-FU作为一线治疗方案。对于不适合使用5-FU的患者, 可选择帕博利珠单抗联合铂类药物和紫杉类药物作为一线治疗方案。对于铂类药物耐药或复发/转移阶段含铂类药物治疗失败且既往未接受过抗PD-1单抗治疗的患者, 推荐纳武利尤单抗或帕博利珠单抗作为后线治疗。对于无法耐受化疗且不适合接受抗PD-1单抗单药治疗的患者, 可选择帕博利珠单抗或纳武利尤单抗联合西妥昔单抗作为一线或后线治疗方案。对于接受ICI的患者, 推荐在治疗全程密切监测免疫相关不良反应的症状并及时作出判断, 必要时进行多学科联合诊治。

[关键词] 免疫检查点抑制剂; 复发/转移性头颈部鳞状细胞癌; 共识

中图分类号: R730.51 文献标志码: A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.04.010

Expert consensus on immune checkpoint inhibitors treatment for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (2024 edition) GUO Ye¹, ZHANG Chenping² (1. Head and Neck Cancer Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, China; 2. Head and Neck Cancer Committee of Chinese Anti-Cancer Association, China)

Correspondence to: GUO Ye, E-mail: patrickguo@gmail.com; ZHANG Chenping, E-mail: zhang.chenping@hotmail.com

[Abstract] Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the most common head and neck tumor, characterized by high morbidity and high mortality. Since pembrolizumab and nivolumab were approved for the first line and platinum-refractory disease treatment of HNSCC, immunotherapy has become the standard of care for recurrent/metastatic (R/M) HNSCC. With the wide clinical application of immune checkpoint inhibitors, clinical guidance is needed on the use of these agents, including biomarker testing, appropriate patient selection, response assessment and adverse event management. To better guide the clinical treatment of R/M

通信作者: 郭晔 (ORCID: 0000-0002-1813-9815), 博士, 主任医师, 同济大学附属东方医院肿瘤科-新药一期临床研究中心主任, E-mail: patrickguo@gmail.com。

张陈平 (ORCID: 0009-0002-4399-5792), 主任医师, 教授, 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面外科学系主任, 浙江省肿瘤医院副院长兼浙江省肿瘤转化医学研究重点实验室主任, E-mail: zhang.chenping@hotmail.com。

HNSCC patients on immune checkpoint inhibitors, the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) and the China Anti-Cancer Association (CACA) convened an expert task force charged with developing consensus recommendations on these key aspects. This consensus serves as a guidance to standardize utilization of immunotherapy in HNSCC and to optimize clinical practice. After several rounds of discussion, the expert task force generated the following consensus recommendations. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression is a predictive biomarker of anti-programmed death-1 (PD-1) first-line therapy for R/M HNSCC patients. It is recommended to routinely perform PD-L1 combined positive score (CPS) testing in patients before treatment. Pembrolizumab monotherapy or pembrolizumab in combination with platinum and 5-FU is recommended as first-line treatment for R/M HNSCC patients with PD-L1 CPS \geq 1. There is a need for a comprehensive consideration of PD-L1 CPS score (e.g., if CPS \geq 20), tumor burden and clinical symptoms when those patients are treated with pembrolizumab monotherapy or pembrolizumab combination regimen. Pembrolizumab in combination with platinum and 5-FU could be the first-line treatment option for R/M HNSCC patients with PD-L1 unknown or PD-L1 CPS $<$ 1. Pembrolizumab in combination with platinum and taxane could be the first-line treatment option for patients who are intolerant of 5-FU. Nivolumab or pembrolizumab is recommended as the late-line treatment for platinum-resistant patients or patients who are platinum-refractory and have not previously received PD-1 inhibitors in R/M setting. For patients who are intolerant of chemotherapy and unsuitable for PD-1 inhibitor monotherapy, pembrolizumab or nivolumab in combination with cetuximab can be the treatment option as first-line or late-line therapy. For patients treated with immune checkpoint inhibitors, it is recommended to closely monitor the signs of adverse events during the whole course of treatment and use the multidisciplinary team (MDT) for treatment strategy if necessary.

[**Key words**] Immune checkpoint inhibitors; Recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma; Consensus

头颈部肿瘤是发生在口腔、咽、喉、唾液腺、鼻腔、鼻窦等一系列肿瘤,其中头颈部鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是最常见的病理学类型^[1]。据国家癌症中心最新统计,2016年中国的头颈部肿瘤新发病例达13万例,死亡例数达6.7万例,占癌症总死亡人数的2.8%,居全国第7位^[2]。由于头颈部解剖生理结构复杂,使得HNSCC成为一组极具异质性的恶性肿瘤,因此探索有效的治疗方案对改善HNSCC患者的预后至关重要。

20世纪90年代以来,含铂双药化疗方案成为复发/转移性(recurrent/metastatic, R/M) HNSCC的标准一线治疗方案,但对于患者生存的改善效果有限,中位生存期(overall survival, OS)仅为5.0~8.7个月^[3-4]。随着多学科综合治疗和分子靶向治疗的推进,西妥昔单抗联合铂类药物和5-FU可将中位OS延长至10.1个月^[5],但患者的总体预后仍有待改善。近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)为R/M HNSCC的治疗带来重大突破,患者5年生存率已从5.0%提升至15.4%~23.9%^[6]。然而,随着ICI在临床中的广泛应用,不同人群免疫治疗方案的选择、免疫治疗效果的评估、免疫治疗不良反应(immunotherapy-related adverse event,

irAE)的处理等仍需不断规范和完善。因此,中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)头颈肿瘤专家委员会和中国抗癌协会(China Anti-Cancer Association, CACA)头颈肿瘤专业委员会组织专家组,基于当前循证医学证据以及临床用药经验,进行深入探讨,并形成以下共识,供国内同行参考。

本共识已在国际实践指南注册平台(International Practice Guideline Registry Platform, IPGRP)上注册,注册号为:PREPARE-2023CN273。

1 共识的制定方法

1.1 共识专家构成

本共识参与人员来自于CSCO头颈肿瘤专家委员会和CACA头颈肿瘤专业委员会,共有20位专家参与,学科涉及肿瘤内科、放疗科和头颈外科,地域涉及北京、上海、天津、浙江、四川、广东、湖北、湖南、江苏、河南、广西、辽宁、吉林、广西和福建共15个省、自治区或直辖市。所有专家均有使用HNSCC相关ICI治疗的经验。

1.2 共识文献检索方法

检索PubMed、Embase、Cochrane、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)数据库,检索时限均为建库至2023

年4月30日。文献的证据分级采用牛津循证医学中心的分级方法（Evidence Grading by the Oxford Centre for Evidence-based Medicine）^[7]。

1.3 形成共识的方法学

本共识采用共识会议法（consensus conference method）^[8]，基本流程包括：①会议主席和成员遴选；②会议主要议程和讲者确定；③会前所有参会专家熟悉共识初步内容；④会议以投票、排序或谈论等非结构化的互动方法，评估共识的初步内容，最终整合出指导建议。本共识基于现有的循证医学证据以及专家组广泛认可的临床经验提出推荐内容，循证医学证据分成5类，推荐等级分成3个级别（表1）。

表1 循证医学证据等级和专家意见推荐级别^[9]

证据类别	
1	至少一项设计良好的大型RCT（偏倚可能性很小）或基于高质量RCT的Meta分析
2	方法学质量低的RCT（有偏倚嫌疑）或基于此类试验的Meta分析
3	非随机对照的前瞻性队列研究
4	回顾性病例对照研究
5	病例报告、专家意见
推荐等级	
A	具有显著临床获益的强有力的疗效证据，强烈推荐
B	具有强有力或中等的疗效证据，但临床获益有限，弱推荐
C	疗效证据不充分，或临床获益与风险接近（安全性、成本效益等），谨慎推荐

RCT: Randomized control trial（随机对照研究）。

1.4 共识的目标人群与使用人群

本共识的目标人群为计划使用ICI治疗的R/M HNSCC患者，使用人群为从事R/M HNSCC的医务工作者。

1.5 共识的传播、实施及更新

本共识发布后，共识工作组将主要通过以下方式传播和推广：①在学术期刊上公开发表本共识；②在相关学术会议中对本共识进行解读；③通过医学媒体进行推广；④有计划地在中国部分省、市、自治区组织本共识的推广专场会议，确保基层的医务工作者充分了解并正

确应用ICI药物。共识工作组将综合循证医学证据及临床实践需求的进展，对本共识进行修订和更新。

2 免疫逃逸及ICI治疗的机制

在正常生理状态下，免疫系统具有“监视功能”，可精确识别“非己”成分。但肿瘤细胞也有多种方法逃避免疫系统监视，最终导致肿瘤的发生和发展。ICI可阻断抑制性免疫检查点通路，恢复机体对肿瘤细胞的免疫杀伤功能^[10]。程序性死亡受体-1（programmed death-1, PD-1）是表达在T细胞表面的一种重要的免疫抑制跨膜蛋白，其主要配体为程序性死亡受体-配体1（programmed death-ligand 1, PD-L1）。肿瘤细胞能够表达PD-L1，与T淋巴细胞上的PD-1受体结合，导致PD-1胞质域的酪氨酸磷酸化和酪氨酸磷酸酶SHP-2的募集，使得T淋巴细胞受体（T cell receptor, TCR）信号分子去磷酸化，减弱TCR下游的信号激活，降低T淋巴细胞活化和细胞因子生成的能力。针对PD-1/PD-L1的单抗正是通过阻断PD-1/PD-L1信号转导通路，使T淋巴细胞被有效活化，从而恢复机体免疫功能以达到抗肿瘤的效果^[11]。

3 抗PD-1单抗治疗相关生物标志物

3.1 PD-L1

PD-L1表达是预测抗PD-1单抗治疗效果的重要生物标志物，PD-L1表达有肿瘤百分比评分（tumor proportion score, TPS）和联合阳性评分（combined positive score, CPS）两种方式。TPS定义为阳性肿瘤细胞数除以存活肿瘤细胞总数再乘以100%；CPS定义为阳性肿瘤细胞、淋巴细胞和巨噬细胞数之和除以存活肿瘤细胞总数再乘以100%^[12]。

目前有多项研究均证实了PD-L1表达与抗PD-1单抗治疗效果存在相关性。CheckMate-141研究事后分析显示，纳武利尤单抗可显著改善TPS \geq 1%人群的OS^[13]。KEYNOTE-040研究显示，帕博利珠单抗可显著改善CPS \geq 1和TPS \geq 50%人群的客观缓解率（objective response rate, ORR）和中位OS^[14]。两项研究均表明TPS对于铂类药物耐药人群抗PD-1单抗治疗效果

有较好的预测价值。

理论上, 肿瘤免疫微环境由免疫细胞和肿瘤细胞共同组成, CPS对免疫治疗效果的预测能力可能要优于TPS。KEYNOTE-012研究^[15]发现, TPS \geq 1%与肿瘤缓解率无关(19% vs 16%), 但CPS \geq 1的患者其肿瘤缓解率明显高于CPS $<$ 1的患者(22% vs 4%), 并且中位OS明显延长(303 d vs 151 d), 因此在较低的临界值范围内, CPS似乎比TPS更能够准确地预测帕博利珠单抗在R/M HNSCC的疗效。KEYNOTE-055研究^[16]结果表明, CPS评分越高, 患者的ORR及生存获益越显著。此外, KEYNOTE-040研究事后分析同样显示, 在较低的表达水平下CPS比TPS能捕捉到更多的免疫治疗应答者, 相较TPS \geq 20%, CPS \geq 20具有更高的敏感性和更大的尤登指数^[17]。随后, CPS的预测价值在Ⅲ期临床试验KEYNOTE-048中进一步得到证实, 帕博利珠单抗单药可显著改善CPS阳性人群的OS, 帕博利珠单抗联合化疗可显著改善总体人群的OS^[18]。有鉴于此, 美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)指南指出CPS \geq 1与抗PD-1单抗的临床疗效密切相关, R/M HNSCC患者应进行PD-L1检测^[19]。

迄今为止, 中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准的PD-L1免疫组织化学检测试剂包括22C3 pharmDx (Dako)、28-8 pharmDx (Dako)和SP263 (Ventana)等。2022年11月, Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx获批用作帕博利珠单抗治疗R/M HNSCC患者的伴随诊断^[20], 成为当前在R/M HNSCC唯一被NMPA批准的试剂盒。一项多中心回顾性研究^[21]探索了中国真实世界中R/M HNSCC患者的PD-L1 CPS表达情况, 研究共纳入402例患者, 采用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx进行免疫组织化学分析, 结果显示, 在中国R/M HNSCC患者中, PD-L1 CPS \geq 20的比例为41.8% (95% CI: 36.9%~46.8%), PD-L1 CPS \geq 1的比例为83.8% (95% CI: 79.9%~87.3%), 该研究结果与KN-048研究基本保持一致, 表明HNSCC患者PD-L1的表达在人种

间差异无统计学意义。

3.2 肿瘤基因突变负荷 (tumor mutational burden, TMB)

TMB一般是指特定区域内体细胞非同义突变的个数, 通常用每兆碱基有多少个突变表示(XX mut/Mb)^[22]。可以间接地反映肿瘤产生新抗原的能力和程度, 已被证实可预测多种肿瘤的免疫治疗效果^[23-24]。目前, TMB检测方法较多, 全外显子测序(whole exome sequencing, WES)是TMB检测的金标准, 但测序成本和分难度较高。

KEYNOTE-158研究^[25]评估了泛实体瘤患者中TMB与帕博利珠单抗疗效的相关性, 研究中TMB检测采用Foundation One CDx方法, 结果显示, 帕博利珠单抗治疗TMB \geq 10 mut/Mb患者的ORR更高(29% vs 6%)。基于这一研究结果, 2020年美国食品药品监督管理局(Food And Drug Administration, FDA)批准帕博利珠单抗单药用于治疗TMB-H (TMB \geq 10 mut/Mb)且既往接受治疗后病情进展的不可手术或转移性实体瘤患者, 同时也批准Foundation One CDx作为治疗的伴随诊断^[26]。KEYNOTE-012研究^[27]分析了TMB与帕博利珠单抗疗效的相关性, 研究采用WES检测方法。结果显示, TMB与帕博利珠单抗治疗R/M HNSCC的ORR显著相关($P=0.0276$), 中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)在TMB \geq 175 mut/exome亚组优于TMB $<$ 175 mut/exome亚组, 但中位OS差异无统计学意义, 且TMB与PD-L1 CPS之间无相关性。基于这些研究, 2022年ASCO指南和2023年美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南均推荐帕博利珠单抗用于TMB-H (\geq 10 mut/Mb)的R/M HNSCC患者一线或后线治疗^[19, 28]。需要指出的是, 国内缺乏针对TMB的检测标准的行业规范, NMPA也未批准任何一款TMB的伴随诊断。

专家意见1: 对于R/M HNSCC患者, 推荐常规进行PD-L1 CPS检测(1类, A级)。

注释：Ⅲ期随机对照研究KEYNOTE-048表明，PD-L1 CPS表达可预测帕博利珠单抗一线治疗R/M HNSCC的疗效，真实世界研究提示中国人群PD-L1 CPS表达情况与全球人群相似，在条件允许的情况下进行肿瘤标本的PD-L1 CPS检测，可为精准治疗提供依据。

4 一线治疗

4.1 随机临床试验证据

KEYNOTE-048是一项随机、开放标签、Ⅲ期临床试验，旨在评价帕博利珠单抗单药或联合化疗（顺铂或卡铂+5-FU）对比西妥昔单抗联合化疗（EXTREME方案）在既往未接受过全身治疗的R/M HNSCC患者中的疗效和安全性^[18]。共纳入882例R/M HNSCC患者，研究^[6, 18]结果显示：①相较于EXTREME方案，帕博利珠单抗单药显著改善了CPS \geq 20人群的中位OS（14.8个月 vs 10.7个月，HR=0.58）和5年OS率（19.9% vs 7.4%），CPS \geq 1人群的中位OS（12.3个月 vs 10.3个月，HR=0.74）和5年OS率（15.4% vs 5.5%）。②相较于EXTREME方案，帕博利珠单抗联合化疗显著改善了CPS \geq 20人群的中位OS（14.7个月 vs 11.1个月，HR=0.60， $P=0.0004$ ）和5年OS率（23.9% vs 6.4%）、CPS \geq 1人群的中位OS（13.6个月 vs 10.4个月，HR=0.65， $P<0.001$ ）和5年OS率（18.2% vs 4.3%）及总体人群的中位OS（13.0个月 vs 10.7个月，HR=0.72）和5年OS率（16.0% vs 5.2%）；帕博利珠单抗联合化疗组与EXTREME组的中位PFS相似，但6和12个月的PFS率更高；两组在总体人群的ORR均为36%^[6, 18]。在安全性方面，帕博利珠单抗单药 \geq 3级治疗相关不良事件（treatment-related adverse events, TRAE）发生率远低于EXTREME方案（17.0% vs 69.3%），帕博利珠单抗联合化疗与EXTREME方案TRAE相当（71.7% vs 69.3%）^[6]。基于该研究，2019年6月FDA批准帕博利珠单抗联合铂类药物+5-FU在总体人群，以及帕博利珠单抗单药在PD-L1 CPS \geq 1人群作为R/M HNSCC的一线治疗。随后研究就亚裔人群和非亚裔人群进行了亚组分析，结果显示，无论PD-L1状态如何，帕博利珠单抗

单药较EXTREME方案均能显著改善亚裔人群的OS（15.7个月 vs 10.8个月，HR=0.74），其中CPS \geq 20的患者获益最明显（HR=0.39）^[29]。基于这一研究结果，NMPA于2020年12月批准帕博利珠单抗单药用于通过充分验证的检测评估肿瘤表达PD-L1（CPS \geq 20）的转移性或不可切除的复发性头颈部鳞状细胞癌患者的一线治疗^[30]。

基于KEYNOTE-048研究结果，2023年CSCO^[31]、2023年NCCN^[28]、2021年EHNS-ESMO-ESTRO^[32]指南均推荐帕博利珠单抗单药（在PD-L1 CPS \geq 1人群）和帕博利珠单抗联合铂类药物和5-FU（总体人群）作为一线治疗的优选方案。指南同时指出，对于帕博利珠单抗单药或帕博利珠单抗联合化疗方案的选择，应结合患者的CPS评分、肿瘤负荷及临床症状进行综合判断。

4.2 其他临床试验证据

KEYNOTE-B10是一项单臂Ⅳ期临床试验，共入组92例既往未接受过系统治疗的R/M HNSCC患者接受帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇一线治疗，结果显示，总体人群的ORR达42.7%，疾病控制率（disease control rate, DCR）达58.5%，缓解持续时间（duration of response, DOR）达5.5个月，在安全性方面，未观察到预期以外的不良反应^[33]。此外，中国一项Ⅱ期前瞻性临床试验同样提示帕博利珠单抗联合顺铂和白蛋白结合型紫杉醇一线治疗具有良好的疗效和可控的安全性，研究纳入20例患者，中位随访10个月，ORR和DCR分别为80%和90%，中位PFS为6.9个月，中位OS未达到，未发生导致治疗中止的TRAE^[34]。这些研究结果均提示帕博利珠单抗联合紫杉类和铂类药物可作为一线治疗的补充选择。2023年NCCN指南推荐（2B类）帕博利珠单抗联合铂类药物和紫杉类药物作为R/M HNSCC一线或后线治疗方案^[28]。

4.3 真实世界研究证据

一项基于Flatiron R/M HNSCC数据库的真实世界研究进一步验证了帕博利珠单抗一线治疗R/M HNSCC患者的效果。其中337例患者接受帕博利珠单抗单药治疗，真实世界中的总生

存期 (real-world overall survival, rwOS) 为13.0个月, 24个月rwOS率为33.3%; 176例患者接受帕博利珠单抗联合铂类药物和5-FU治疗, rwOS为12.8个月, 24个月rwOS率为40.3%, 真实世界的治疗时间 (real-world time on treatment, rwTOT) 为5.0个月, 持续治疗超过2年的患者达14.3%; 49例患者接受帕博利珠单抗联合铂类药物和紫杉醇治疗, 其rwTOT为7.4个月, 持续治疗超过2年的患者达27.6%。该研究结果与KEYNOTE-048研究结果一致, 为帕博利珠单抗单药/帕博利珠单抗联合治疗作为R/M HNSCC标准一线治疗提供了真实世界证据^[35-36]。

专家意见2:

(1) 对于PD-L1 CPS \geq 1的R/M HNSCC患者, 推荐帕博利珠单抗联合铂类药物和5-FU, 或者帕博利珠单抗单药作为一线治疗方案 (1类, A级)。

注释: III期随机对照研究KEYNOTE-048结果显示, 对于PD-L1 CPS \geq 1的R/M HNSCC患者, 帕博利珠单抗单药或联合铂类药物和5-FU方案均可显著改善患者的生存情况。单药和联合方案的选择, 需结合患者的PD-L1 CPS评分 (如CPS评分是否 \geq 20)、肿瘤负荷或临床症状进行综合判断。

(2) 对于PD-L1表达未知或PD-L1 CPS $<$ 1的R/M HNSCC患者, 可选择帕博利珠单抗联合铂类药物和5-FU作为一线治疗方案 (1类, B级)。

注释: KEYNOTE-048研究表明帕博利珠单抗联合铂类药物和5-FU方案在总体人群能显著地改善患者的生存情况, 但探索性亚组分析提示该联合方案在PD-L1 CPS $<$ 1的人群中差异无统计学意义。

(3) 对于不适合使用5-FU的患者, 可选择帕博利珠单抗联合铂类药物和紫杉类药物作为一线治疗方案 (3类, B级)。

注释: 基于IV期单臂KEYNOTE-B10研究初步报道, 帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇一线治疗方案具有良好的抗肿瘤作用和可控安全性, 相

关数据和KEYNOTE-048研究具有一致性。

5 铂类药物耐药人群的治疗

I b期研究KEYNOTE-012是最早报道的抗PD-1单抗治疗HNSCC的临床试验^[37]。该研究中, 对于总体R/M HNSCC患者, 帕博利珠单抗治疗的ORR达18%, 3/4级TRAE发生率仅为9%。基于该研究, FDA于2016年8月快速批准帕博利珠单抗用于含铂药物化疗期间或治疗后疾病进展的R/M HNSCC的治疗, 开启了HNSCC免疫治疗的新时代^[38]。II期KEYNOTE-055研究结果显示, 铂类药物耐药和西妥昔单抗耐药的R/M HNSCC患者接受帕博利珠单抗单药治疗ORR达16%, DOR为8个月, 中位PFS和OS分别为2.1和8.0个月^[16]。在随后的确证性III期随机对照临床试验KEYNOTE-040进一步证实了帕博利珠单抗在铂类药物耐药或复发/转移阶段含铂药物治疗失败人群的疗效和安全性。该研究中铂类药物耐药定义为在局晚期阶段接受含铂多模式治疗后3~6个月内出现复发或进展。研究共纳入495例患者, 在意向治疗 (intent-to-treat, ITT) 人群中, 帕博利珠单抗组和标准治疗组的中位OS分别为8.4和6.9个月, ORR分别为14.6%和10.1%, 但帕博利珠单抗组缓解更持久 (18.4个月 vs 5.0个月)^[14]。6年的随访结果显示了帕博利珠单抗的长期生存获益, 帕博利珠单抗可显著提高ITT人群 (6.5% vs 2.4%)、CPS \geq 1人群 (7.1% vs 2.1%) 和TPS \geq 50%人群 (8.9% vs 6.3%) 的6年OS率^[39]。此外, 帕博利珠单抗治疗组的生活质量评分更优^[40], 发生 \geq 3级TRAE的比例更低 (13.0% vs 36.0%)^[14]。

另一项随机对照III期临床试验CheckMate-141^[13]评估了纳武利尤单抗在铂类药物耐药R/M HNSCC人群中的疗效和安全性, 该研究中铂类药物耐药是指在局晚期阶段含铂多模式治疗或复发/转移阶段含铂类药物治疗后6个月内疾病进展。共纳入361例患者, 相较标准治疗, 纳武利尤单抗改善了ITT人群的OS情况 (7.5个月 vs 5.1个月, HR=0.70, P=0.01) 并提高了ORR (13.3% vs 5.8%), 但3/4级TRAE发生率更低 (13.1% vs 35.1%)。基于该研究, FDA

于2016年11月批准纳武利尤单抗在铂类药物治疗期间或治疗后疾病进展的R/M HNSCC的适应证^[41]。

基于上述研究，2023年CSCO指南、2023年NCCN指南和2021年EHNS-ESMO-ESTRO指南均推荐纳武利尤单抗/帕博利珠单抗用于R/M HNSCC患者的后线治疗（既往未接受过抗PD-1单抗治疗）^[28, 31-32]。

专家意见3：对于铂类药物耐药或复发/转移阶段含铂类药物治疗失败且既往未接受过抗PD-1单抗治疗的HNSCC患者，推荐纳武利尤单抗或帕博利珠单抗作为后线治疗（1类，A级）。

注释：CheckMate-141和KEYNOTE-040两项Ⅲ期随机对照研究一致显示，与传统的挽救治疗方案相比，纳武利尤单抗或帕博利珠单抗在含铂化疗期间或之后出现疾病进展的R/M HNSCC患者有生存获益且安全性良好。

6 新型免疫治疗联合应用策略

6.1 抗PD-1/PD-L1单抗联合CTLA-4抑制剂

目前，两项抗PD-1/PD-L1单抗联合CTLA-4抑制剂一线治疗R/M HNSCCⅢ期随机对照研究均未达到预设的主要研究终点。CheckMate 651研究纳入947例患者随机接受纳武利尤单抗联合伊匹木单抗或EXTREME一线治疗，结果显示，与EXTREME组相比，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组在ITT人群（13.9个月 vs 13.5个月，HR=0.95）、CPS \geq 20人群（17.6个月 vs 14.6个月，HR=0.78）和CPS \geq 1人群（15.7个月 vs 13.2个月，HR=0.82）均未显著改善OS^[42]。另一项全球Ⅲ期临床研究KESTREL，纳入823例患者，研究结果显示，与EXTREME组相比，度伐利尤单抗单药组或度伐利尤单抗联合tremelimumab组在PD-L1高表达（PD-L1 TC \geq 50%或IC \geq 25%）患者（单药：10.9个月 vs 10.9个月，HR=0.96；联合：11.2个月 vs 10.9个月，HR=1.05）和总体人群（单药：9.9个月 vs 10.3个月，HR=1.03；联合：10.7个月 vs 10.3个月，HR=1.04）的中位OS均无显著改善^[43]。

6.2 抗PD-1单抗联合EGFR抑制剂

一项帕博利珠单抗联合西妥昔单抗在R/M HNSCC患者的Ⅱ期多中心多臂临床试验，队列1共纳入33例患者，其中21例（64%）为铂类药物耐药患者，12例（36%）为铂类药物不耐受患者。结果显示，6个月的ORR为45%，DCR为61%。总体人群的中位OS和PFS分别为18.4和6.5个月，完全缓解（complete response, CR）/部分缓解（partial response, PR）患者的DOR高达13.1个月。在安全性方面，42%的患者发生 \geq 3级TRAE，最常见的3~4级TRAE为口腔黏膜炎^[44]。另一项Ⅱ期双臂临床试验，评价纳武利尤单抗联合西妥昔单抗治疗R/M HNSCC患者的疗效和安全性，队列A纳入45例既往接受过任何全身治疗后耐药或铂难治的患者，中位OS为11.40个月，1年OS率为50.0%，中位PFS为3.4个月，ORR为22.0%。队列B纳入43例既往未接受过任何全身治疗的患者，中位OS为20.2个月，1年OS率为66.0%，中位PFS为6.15个月，ORR为37.0%。在安全性方面，10例患者发生 \geq 3级TRAE，最常见的3~4级TRAE为痤疮样皮疹^[45]。基于这两项研究，2023年CSCO指南（Ⅲ级推荐）和2023年NCCN指南（2B类）推荐帕博利珠单抗或纳武利尤单抗联合西妥昔单抗可作为R/M HNSCC的一线治疗方案^[28, 31]。

此外，一项名为ALPHA的Ⅱ期单臂临床试验^[46]共纳入29例铂类药物难治的R/M HNSCC患者接受帕博利珠单抗联合阿法替尼治疗。结果显示，ORR为41.4%，中位PFS为4.1个月，中位OS为8.9个月，37.9%的患者发生 \geq 3级治疗相关不良事件。

6.3 抗PD-1单抗联合VEGFR抑制剂

一项Ⅱ期单臂临床试验^[47]纳入36例R/M HNSCC患者并接受帕博利珠单抗联合卡博替尼治疗，结果显示，ORR为52%，DCR高达91%，中位PFS和OS分别为14.6和22.3个月。其中对47.2%的患者进行了卡博替尼剂量减量，最常见的不良反应（adverse event, AE）为口腔黏膜炎（23.5%）和手足皮肤反应（23.5%）。一项开放标签、单臂I b/Ⅱ期临床试验^[49]KEYNOTE-146

初步探索了帕博利珠单抗联合仑伐替尼在实体瘤中的抗肿瘤活性, 研究纳入22例R/M HNSCC患者, 总体ORR为46%, 中位DOR为8.2个月, 中位PFS为4.7个月^[48]。在所有患者中, 52%的患者发生irAE, 80%的患者发生仑伐替尼相关性AE^[48], 目前一项随机对照Ⅲ期LEAP-010研究正在进行中, 将进一步明确帕博利珠单抗联合仑伐替尼一线治疗的效果和安全性。

专家意见4: 对于无法耐受化疗且不适合接受抗PD-1单抗单药治疗的R/M HNSCC患者, 可选择帕博利珠单抗或纳武利尤单抗联合西妥昔单抗作为一线或后线治疗方案(3类, C级)。

注释: 两项Ⅱ期单臂研究针对复发/转移阶段未接受过系统治疗的患者, 帕博利珠单抗或纳武利尤单抗联合西妥昔单抗均显示出了良好的抗肿瘤活性, 且在安全性方面较抗PD-1单抗联合化疗更有优势。

7 特殊人群应用

7.1 老年患者

尽管目前针对R/M HNSCC老年患者的最佳治疗方案尚无指南推荐, 亦未达成共识, 但多项Ⅲ期随机对照临床研究均有纳入老年患者。KEYNOTE-048研究^[50]结果显示, 老年患者(≥65岁)一线接受帕博利珠单抗单药(HR=0.79)或帕博利珠单抗联合化疗(HR=0.52)较EXTREME方案均有生存获益。KEYNOTE-040研究^[14]结果同样表明, 在接受含铂药物化疗进展后的老年患者(≥65岁但<75岁)中, 相较化疗, 帕博利珠单抗单药显著改善了患者的生存情况(HR=0.57)。CheckMate141研究^[51]后续分析结果亦证实, 纳武利尤单抗较标准方案(甲氨蝶呤、多西他赛或西妥昔单抗)在≥65岁的老年患者中具有临床获益, 中位OS(6.9个月 vs 6.0个月, HR=0.75)、12个月OS率(34.6% vs 20.0%)、30个月OS率(13.0% vs 3.3%)和ORR(14.7% vs 4.4%)均优于标准方案组, 任意级别和≥3级AE的发生率均低于化疗。此外, 丹麦的DAHANCA回顾性研究^[52]分析

了146例既往接受纳武利尤单抗二线治疗的R/M HNSCC患者, 结果显示, 高龄因素(≥70岁)并不显著影响纳武利尤单抗疗效。另一项回顾性研究^[53]共纳入226例R/M HNSCC患者, 与年轻患者(<70岁)相比, 老年患者(≥70岁)接受ICI治疗的ORR(22% vs 13%)、中位OS(9.7个月 vs 8.7个月)和中位PFS(2.7个月 vs 1.9个月)差异均无统计学意义。两组≥3级AE发生率相当。以上结果均表明, 对于体能状况良好的老年患者能从抗PD-1单抗治疗中获益, 且安全性良好。

7.2 美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)状态评分(performance status, PS)≥2的人群

多项研究^[54-55]结果显示, ECOG PS≥2是R/M HNSCC患者生存预后较差的独立因素。鉴于患者的体能状况较差, 其治疗选择非常有限, 针对ECOG PS≥2的患者指南推荐单药全身性治疗或姑息支持治疗^[28]。一项基于Flatiron R/M HNSCC数据库的回顾性研究^[55], 纳入了66例ECOG PS为2或3的R/M HNSCC患者接受帕博利珠单抗单药或联合化疗一线治疗, 两组的真实世界治疗时间分别为2.2和3.5个月, 持续治疗超过1年的患者比例分别为7.2%和38.2%。另一项名为HANNA的真实世界研究^[56], 其中纳入了63例ECOG PS≥2的患者并接受纳武利尤单抗治疗。结果显示, 在真实世界中纳武利尤单抗的临床获益和安全性与CheckMate-141研究结果一致。目前, 一项名为POPPY(NCT03813836)的Ⅱ期单臂研究正在进行中, 将进一步探索帕博利珠单抗在ECOG PS为2的R/M HNSCC患者的疗效和安全性^[57]。

专家意见5: 对于体能状况良好的老年R/M HNSCC患者, 一线治疗可选择帕博利珠单抗单药或联合方案; 铂类药物耐药且复发/转移阶段未接受过抗PD-1单抗治疗的老年患者, 可选择纳武利尤单抗或帕博利珠单抗治疗(1类, A级)。

注释: 多项Ⅲ期随机对照研究和真实世界研究一致提示, 体能状况良好的老年患者能从抗

PD-1单抗治疗中获益，且安全性可控。

专家意见6：对于ECOG PS \geq 2且无免疫治疗禁忌证的R/M HNSCC患者，可考虑选择帕博利珠单抗或纳武利尤单抗单药治疗（4类，C级）。

注释：目前随机对照Ⅲ期研究均未纳入ECOG PS \geq 2患者，但多项真实世界研究结果显示，抗PD-1单抗在ECOG PS \geq 2的患者中有一定的临床获益，安全性可接受。

8 ICI治疗效果的评估

8.1 疗效评估标准

目前报道的R/M HNSCC免疫治疗的临床研究仍以实体肿瘤疗效评估标准1.1（response evaluation criteria in solid tumors version 1.1, RECIST v1.1）作为主要的评估标准。RECIST v1.1主要依据影像学上肿瘤大小的变化来评估疗效，根据病灶缩减的百分比将临床疗效分为CR、PR、疾病稳定（stable disease, SD）和疾病进展（progressive disease, PD）^[58]。

8.2 假性进展

与传统化疗不同，ICI治疗可能会表现为延迟缓解、假性进展和超进展（hyperprogressive disease, HPD）“非典型肿瘤缓解模式”。假性进展一般是指治疗初期出现原有病灶增大或出现新病灶，之后出现病灶缩小的现象^[59]。研究^[13, 37]表明，1%~3%的HNSCC患者接受ICI治疗后会发生假性进展。RECIST v1.1标准不能反映治疗后病灶密度、坏死，即无法捕捉到假性进展，可能低估ICI治疗的获益。为了针对性地评估ICI的疗效，修正的实体肿瘤疗效评估标准（modified response evaluation criteria in solid tumors, iRECIST）^[60]应运而生。iRECIST标准规定，ICI治疗期间如果出现新发病灶或原发肿瘤明显增大，在首次评估时先诊断为待证实的疾病进展（immune unconfirmed progressive disease, iUPD），若患者临床状态稳定，可以建议患者继续进行ICI治疗，在4~8周重复

进行影像学评估，再判断是否为已证实的疾病进展（immune confirmed progressive disease, iCPD）。只要iCPD未证实，就需反复循环持续评估。iRECIST标准主要用于区分肿瘤是否发生假性进展，其他iRECIST的评估原则仍严格地遵循RECIST v1.1^[60]。

8.3 HPD

HPD^[61]指肿瘤反常的加速生长，目前HPD尚无公认的统一标准，最常用的是：①肿瘤进展时间 $<$ 2个月；②肿瘤体积增加 $>$ 50%；③肿瘤增长速度（tumor growth rate, TGR），增加 $>$ 2倍^[62-68]。据研究^[63-68]报道，根据不同的评估标准，HNSCC ICI治疗的HPD发生率为7.9%~29.0%。HPD也存在于化疗和靶向治疗中，并非ICI治疗独有的现象。就当前的研究而言，很难区分治疗导致的HPD与肿瘤本身生物学特性导致的快速进展。目前，HPD的发生机制和预测标志物仍然不明确^[69]。HPD患者的预后往往更差^[61]，临床上一旦考虑患者发生HPD，需尽早转为其他抗肿瘤治疗。

专家意见7：推荐免疫治疗效果评估采用RECIST v1.1标准，而iRECIST标准结合患者临床症状可作为评判肿瘤是否发生假性进展的依据（1类，A级）。

注释：目前RECIST v1.1仍是临床实践和多数临床试验主要的疗效评估标准，iRECIST标准引入了iUPD和iCPD的概念，有利于评估免疫治疗的延迟缓解、假性进展等非典型肿瘤变化模式。

专家意见8：推荐结合影像学检查和患者临床症状来判断是否出现HPD，一旦有相关证据，应尽早转为其他抗肿瘤治疗（4类，B级）。

注释：目前肿瘤HPD的定义尚无统一标准，HPD的发生机制和预测标志物仍不明确。HPD患者预后差，对于这类患者的治疗，目前循证医学证据有限。

9 ICI治疗R/M HNSCC常见的不良反应及irAE管理

9.1 抗PD-1单抗治疗R/M HNSCC的常见不良反应

抗PD-1单抗在R/M HNSCC总体安全性良好,且多为1~2级。KEYNOTE-048研究^[70]结果显示,帕博利珠单抗单药一线治疗的irAE主要包括甲状腺功能减退(18.0%)、肺炎(6.0%)、甲状腺功能亢进(3.0%)、严重皮肤反应(3.0%)和输注反应(2.0%),帕博利珠单抗联合化疗较EXTREME方案未增加新的AE,两组安全性相似。在铂类药物耐药人群的CheckMate-141研究^[13]和KEYNOTE-040研究^[14]中,常见的irAE为甲状腺功能减退(13.0%)、疲劳(13.0%~14.0%)、皮疹(7.6%~8.0%)、腹泻(6.8%~8.0%)和贫血(5.1%~7.0%),大部分不良反应都是1~2级,发生3~5级不良反应的人群不超过3%。

9.2 常见irAE管理

R/M HNSCC患者最常见irAE是甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进,前者可能与患者既往大多接受过放疗有关。主要表现及处理原则:

1级:无症状或症状轻微,不需要干预;2级:中度症状,需行干预;3级:严重症状,需住院治疗;4级:危及生命,需紧急干预。如有症状可请内分泌科医师会诊,同时动态监测血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)及游离T4水平。

对于甲状腺功能减退患者,TSH升高(>10 μIU/mL)则需开始补充甲状腺素。对于甲状腺功能亢进患者,如果有症状,需要行甲状腺素抑制治疗,可服用β受体阻滞剂,4~6周内重复检测TSH,如果缓解则停止甲状腺素抑制治疗,部分患者可以转变为甲状腺功能减退。irAE的管理建议参照2021年CSCO和2022年NCCN免疫治疗相关毒性的管理指南^[71-72]。

专家意见9:对于接受ICI的患者,推荐在治疗全程密切监测irAE的症状并及时作出判断,必要时进行多学科联合诊治(4类, A级)。

注释:irAE发生机制和管理方法与既往传统治疗不同,常可累及多个系统,癌症免疫治疗学会(Society for Immunotherapy of Cancer, SITC)、CSCO及NCCN等多个协会均已制定了ICI相关毒性的分级和管理原则。

10 展望

随着针对PD-1的单克隆抗体(抗PD-1单抗)在R/M HNSCC中的应用取得成功,免疫治疗有望前移至局部晚期患者,从而使更多患者获益。研究表明,患者在初诊时往往具有较好的免疫功能和肿瘤抗原的更多暴露,新辅助免疫治疗可导致更为广泛的免疫应答,驻留T淋巴细胞可进一步剿灭术后残留的肿瘤细胞,这为针对局部晚期患者开展新辅助/辅助免疫治疗提供了理论基础。目前多项I/II期临床试验^[73-77]初步显示了抗PD-1单抗单药或联合化疗在新辅助治疗阶段具有较好的病理学肿瘤缓解率和PFS率,且安全性良好。目前一项全球性随机对照III期临床试验KEYNOTE-689正在进行中,可望进一步明确帕博利珠单抗新辅助治疗在局部晚期HNSCC患者免疫治疗中的价值^[78]。

致谢

感谢《复发/转移性头颈部鳞癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识》专家组所有专家对本共识的大力支持。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.
- [3] FORASTIERE A A, METCH B, SCHULLER D E, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study [J]. J Clin Oncol, 1992, 10(8): 1245-1251.
- [4] GIBSON M K, LI Y, MURPHY B, et al. Randomized phase

- III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group [J] . *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3562–3567.
- [5] VERMORKEN J B, 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.
- [6] TAHARA M, GREIL R, RISCHIN D, et al. 659M0 Pembrolizumab with or without chemotherapy for first-line treatment of recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): 5-year results from KEYNOTE-048 [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33: S844.
- [7] Nuffield Department of Primary Care Health Sciences. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: levels of evidence (March 2009) [EB/OL] . [2023-08-10] . <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
- [8] FINK A, KOSECOFF J, CHASSIN M, et al. Consensus methods: characteristics and guidelines for use [J] . *Am J Public Health*, 1984, 74(9): 979–983.
- [9] European Society for Medical Oncology. ESMO guidelines methodology [EB/OL] . [2023-10-04] . <http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology>
- [10] FERRIS R L. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2015, 33(29): 3293–3304.
- [11] GONG J, CHEHRAZI-RAFFLE A, REDDI S, et al. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations [J] . *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 8.
- [12] DE RUITER E J, MULDER F J, KOOMEN B M, et al. Comparison of three PD-L1 immunohistochemical assays in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) [J] . *Mod Pathol*, 2021, 34(6): 1125–1132.
- [13] 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.
- [14] COHEN E E W, SOULIÈRES D, TOURNEAU C L, 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(10167): 156–167.
- [15] 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 I b KEYNOTE-012 expansion cohort [J] . *J Clin Oncol*, 2016, 34(32): 3838–3845.
- [16] 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.
- [17] EMANCIPATOR K, HUANG L K, AURORA-GARG D, et al. Comparing programmed death ligand 1 scores for predicting pembrolizumab efficacy in head and neck cancer [J] . *Mod Pathol*, 2021, 34(3): 532–541.
- [18] BURTNESSE B, HARRINGTON K J, 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(10212): 1915–1928.
- [19] YILMAZ E, ISMAILA N, BAUMAN J E, et al. Immunotherapy and biomarker testing in recurrent and metastatic head and neck cancers: ASCO guideline [J] . *J Clin Oncol*, 2023, 41(5): 1132–1146.
- [20] 国家药品监督管理局. NMPA 批准PD-L1检测试剂盒(免疫组织化学法)PD-L1 IHC 22C3 pharmDx用于定性检测头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)组织中的PD-L1蛋白, 用作KEYTRUDA®的伴随诊断 [EB/OL] . [2022-10-31] . <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9OGE4ODdiZjQ2NDU4NzE2MDAxNjQ4YzcxZDM1YzI3N2MmaXRlbUlKZWZmODM4MDgxODMwYjEwMzUwMTgzOGQ0ODcxYjUzNTQz>. National Medical Products Administration. NMPA approves PD-L1 IHC 22C3 pharmDx for qualitative detection of PD-L1 protein in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) tissue as a companion diagnostic for KEYTRUDA® [EB/OL] . [2022-10-31] . <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9OGE4ODdiZjQ2NDU4NzE2MDAxNjQ4YzcxZDM1YzI3N2MmaXRlbUlKZWZmODM4MDgxODMwYjEwMzUwMTgzOGQ0ODcxYjUzNTQz>.
- [21] LU H Z, KUANG D, JIANG L L, et al. The PD-L1 protein expression in Chinese patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multi-center retrospective study [J] . *Cancer Res*, 2023, 83(7_Suppl): 5463.
- [22] 鞏伟奇, 聂勇战, 应建明, 等. 肿瘤突变负荷检测及临床应用中国专家共识(2020年版) [J] . *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(5): 485–494.
- NIAN W Q, NIE Y Z, YING J M, et al. Chinese expert consensus on tumor mutational burden testing and clinical application [J] . *Chin J Oncol Prev Treat*, 2020, 12(5): 485–494.
- [23] SCHUMACHER T N, SCHREIBER R D. Neoantigens in cancer immunotherapy [J] . *Science*, 2015, 348(6230): 69–74.
- [24] CHALMERS Z R, CONNELLY C F, FABRIZIO D, et al. Analysis of 100 000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden [J] . *Genome Med*, 2017, 9(1): 34.
- [25] MARABELLE A, FAKIH M, LOPEZ J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study [J] . *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1353–1365.

- [26] U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors [EB/OL] . [2020-06-16] .<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors>.
- [27] HADDAD R I, SEIWERT T Y, CHOW L Q M, et al. Influence of tumor mutational burden, inflammatory gene expression profile, and PD-L1 expression on response to pembrolizumab in head and neck squamous cell carcinoma [J] . *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2): e003026.
- [28] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines[®]) for head and neck cancer. Version 1. 2023 [EB/OL] . [2022-12-20] .https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
- [29] NGAMPHAIBOON N, TANAKA K, HONG R L, et al. Phase III KEYNOTE-048 study of first-line pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Asia vs non-Asia subgroup analysis [J] . *Ann Oncol*, 2019, 30: ix97.
- [30] 默沙东(中国)投资有限公司. 帕博利珠单抗注射液说明书 [Z/OL] . [2022-11-01] .<https://www.msdcchina.com.cn/product#p1A>.
Merck Sharp & Dohme (China) Investment Co., Ltd. Package insert of pembrolizumab injection [Z/OL] . [2022-11-01] .<https://www.msdcchina.com.cn/product#p1A>.
- [31] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)头颈部肿瘤诊疗指南-2023 [M] . 北京: 人民卫生出版社, 2023.
Organized by the Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for diagnosis and treatment of head and neck tumors-2023 [M] . Beijing: People's Health Publishing House, 2023.
- [32] KEAM B, MACHIELS J P, KIM H R, et al. Pan-Asian adaptation of the EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck [J] . *ESMO Open*, 2021, 6(6): 100309.
- [33] DZIENIS M R, CUNDOM J E, FUENTES C S, et al. Pembrolizumab (pembro) + carboplatin (carbo) + paclitaxel (pacli) as first-line (1L) therapy in recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): phase VI KEYNOTE-B10 study [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33(7): S839-S840.
- [34] GUI L, HE X, YANG J, et al. Pembrolizumab plus nabpaclitaxel and platinum as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma: a prospective phase II study [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33(7): S855-S856.
- [35] BLACK C, WANG L Y, RAMAKRISHNAN K, et al. Real-world overall survival among patients receiving first-line (1L) pembrolizumab in the treatment of recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) in the United States [J] . *J ImmunoTher Cancer*, 2022, 10(S2): A830-A830.
- [36] BLACK C, WANG L Y, RAMAKRISHNAN K, et al. Real-world use of pembrolizumab combination regimens in first-line recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma [C] // Regular and Young Investigator Award Abstracts. BMJ Publishing Group Ltd, 2022.
- [37] 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.
- [38] U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. FDA approves pembrolizumab for the treatment of patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy [EB/OL] . [2016-08-05] .<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/pembrolizumab-keytruda>
- [39] SOULIERES D, HARRINGTON K J, LE TOURNEAU C, et al. Pembrolizumab (pembro) vs standard-of-care (SOC) in previously treated recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): 6-year follow-up of KEYNOTE-040 [C] . *ESMO*, 2022, Abstract No. 658MO.
- [40] COHEN E E, SOULIÈRES D, LE TOURNEAU C, et al. Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) in KEYNOTE-040 [C] . *ASCO*, 2018, Abstract No. 6013.
- [41] U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. FDA approves nivolumab for the treatment of patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) with disease progression on or after a platinum-based therapy [EB/OL] . [2016-11-10] .<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/nivolumab-scchn>
- [42] HADDAD R I, HARRINGTON K, TAHARA M, et al. 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 [J] . *J Clin Oncol*, 2023, 41(12): 2166-2180.
- [43] PSYRRI A, FAYETTE J, HARRINGTON K, et al. Durvalumab with or without tremelimumab versus the EXTREME regimen as first-line treatment for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: KESTREL, a randomized, open-label, phase III study [J] . *Ann Oncol*, 2023, 34(3): 262-274.
- [44] SACCO A G, CHEN R F, WORDEN F P, et al. Pembrolizumab plus cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an open-label, multi-arm, non-randomised, multicentre, phase 2 trial [J] . *Lancet Oncol*,

- 2021, 22(6): 883–892.
- [45] CHUNG C H, LI J N, STEUER C E, et al. Phase II multi-institutional clinical trial result of concurrent cetuximab and nivolumab in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma [J] . Clin Cancer Res, 2022, 28(11): 2329–2338.
- [46] KAO H F, LIAO B C, HUANG Y L, et al. Afatinib and pembrolizumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (ALPHA study): a phase II study with biomarker analysis [J] . Clin Cancer Res, 2022, 28(8): 1560–1571.
- [47] SABA N F, STEUER C E, EKPENYONG A, et al. Pembrolizumab and cabozantinib in recurrent metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a phase 2 trial [J] . Nat Med, 2023, 29(4): 880–887.
- [48] TAYLOR M H, LEE C H, MAKKER V, et al. Phase I B/II trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma, endometrial cancer, and other selected advanced solid tumors [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(11): 1154–1163.
- [49] SIU L L, BURTNES B, COHEN E E W, et al. Phase III LEAP-010 study: first-line pembrolizumab with or without lenvatinib in recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): TPS6589.
- [50] HARRINGTON K J, BURTNES B, GREIL R, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: updated results of the phase III KEYNOTE-048 study [J] . J Clin Oncol, 2023, 41(4): 790–802.
- [51] SABA N F, BLUMENSCHHEIN G Jr, GUIGAY J, et al. Nivolumab versus investigator’s choice in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: efficacy and safety in CheckMate 141 by age [J] . Oral Oncol, 2019, 96: 7–14.
- [52] SØBY S, GOTHELF A, GYLDEKERNE N, et al. Efficacy of nivolumab as second line treatment for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a national DAHANCA cohort study [J] . Acta Oncol, 2022, 61(8): 972–978.
- [53] SALEH K, AUPERIN A, MARTIN N, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in elderly patients (≥ 70 years) with squamous cell carcinoma of the head and neck [J] . Eur J Cancer, 2021, 157: 190–197.
- [54] CORRÊA G T, BANDEIRA G A, CAVALCANTI B G, et al. Analysis of ECOG performance status in head and neck squamous cell carcinoma patients: association with sociodemographical and clinical factors, and overall survival [J] . Support Care Cancer, 2012, 20(11): 2679–2685.
- [55] BLACK C M, WANG L Y, RAMAKRISHNAN K, et al. Real-world time on treatment analysis of pembrolizumab treated recurrent/metastatic head & neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) patients stratified by ECOG PS in the United States [J] . J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl): e18007.
- [56] LANGER C, VON DER HEYDE E, HAHN D A, et al. 680P HANNA: real-world data of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN), including first-line population, treated with nivolumab in Germany [J] . Ann Oncol, 2022, 33: S854.
- [57] CLINICALTRIALS.GOV. Phase II trial of pembrolizumab in recurrent or metastatic HNSCC (POPPY) [EB/OL] . [2019–1–23] . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03813836?term=POPPY&draw=5&rank=5>.
- [58] THERASSE P, ARBUCK S G, EISENHAEUER E A, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada [J] . J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 205–216.
- [59] NISHINO M. Immune-related response evaluations during immune-checkpoint inhibitor therapy: establishing a “common language” for the new arena of cancer treatment [J] . J Immunother Cancer, 2016, 4: 30.
- [60] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [J] . Lancet Oncol, 2017, 18(3): e143–e152.
- [61] PARK J H, CHUN S H, LEE Y G, et al. Hyperprogressive disease and its clinical impact in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with immune-checkpoint inhibitors: Korean cancer study group HN 18–12 [J] . J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(12): 3359–3369.
- [62] ZHANG H C, FANG X F, LI D, et al. Hyperprogressive disease in patients receiving immune checkpoint inhibitors [J] . Curr Probl Cancer, 2021, 45(3): 100688.
- [63] SAÂDA-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.
- [64] ECONOMOPOULOU P, ANASTASIOU M, PAPAXOINIS G, et al. Patterns of response to immune checkpoint inhibitors in association with genomic and clinical features in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) [J] . Cancers, 2021, 13(2): 286.
- [65] KARABAJAKIAN A, GARRIVIER T, CROZES C, et al. Addendum: hyperprogression and impact of tumor growth kinetics after PD-1/PD-L1 inhibition in head and neck squamous cell carcinoma [J] . Oncotarget, 2022, 13: 1305.
- [66] KANG Y K, RECK M, NGHIEM P, et al. Assessment of hyperprogression versus the natural course of disease development with nivolumab with or without ipilimumab versus placebo in phase III, randomized, controlled trials [J] . J Immunother Cancer, 2022, 10(4): e004273.

- [67] CHAMPIAT S, DERCLE L, AMMARI S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1 [J] . Clin Cancer Res, 2017, 23(8): 1920-1928.
- [68] REFAE S, GAL J, BREST P, et al. Hyperprogression under immune checkpoint inhibitor: a potential role for germinal immunogenetics [J] . Sci Rep, 2020, 10(1): 3565.
- [69] KATO S, GOODMAN A, WALAVALKAR V, et al. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate [J] . Clin Cancer Res, 2017, 23(15): 4242-4250.
- [70] BURTNESS B, HARRINGTON K, GREIL R, et al. LBA8_PRKEYNOTE-048: phase III study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) [J] . Ann Oncol, 2018, 29(suppl_8): VIII729.
- [71] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂临床应用指南-2021 [M] . 北京: 人民卫生出版社, 2021.
Organized by the Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) clinical application guidelines for immune checkpoint inhibitors-2021 [M] . Beijing: People's Health Publishing House, 2021.
- [72] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines) for management of immunotherapy-related toxicities. Version 1.2022 [EB/OL] . [2022-2-28] . https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.
- [73] WISE-DRAPER T M, GULATI S, PALACKDHARRY S, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab in resectable local-regionally advanced head and neck squamous cell carcinoma [J] . Clin Cancer Res, 2022, 28(7): 1345-1352.
- [74] UPPALURI R, CAMPBELL K M, EGLOFF A M, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab in resectable locally advanced, human papillomavirus-unrelated head and neck cancer: a multicenter, phase II trial [J] . Clin Cancer Res, 2020, 26(19): 5140-5152.
- [75] UPPALURI R, CHERNOCK R, MANSOUR M, et al. Enhanced pathologic tumor response with two cycles of neoadjuvant pembrolizumab in surgically resectable, locally advanced HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) [J] . J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 6008.
- [76] FERRIS R L, SPANOS W C, LEIDNER R, et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable HPV-positive and HPV-negative squamous cell carcinomas of the head and neck in the CheckMate 358 trial [J] . J Immunother Cancer, 2021, 9(6): e002568.
- [77] ZINNER R, JOHNSON J M, TULUC M, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) plus weekly carboplatin (C) and paclitaxel (P) in resectable locally advanced head and neck cancer [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): 6583.
- [78] UPPALURI R, LEE N, WESTRA W, et al. KEYNOTE-689: phase 3 study of adjuvant and neoadjuvant pembrolizumab combined with standard of care (SOC) in patients with resectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma [J] . J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl): TPS6090.

(收稿日期: 2023-05-31 修回日期: 2023-10-04)

《复发/转移性头颈部鳞癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识 (2024年版)》 专家组

组 长

郭 晔 同济大学附属东方医院
张陈平 上海交通大学医学院附属第九人民
医院
浙江省肿瘤医院

编 委 (按姓氏笔画排序)

王旭东 天津医科大学肿瘤医院
方美玉 浙江省肿瘤医院
申良方 中南大学湘雅医院
冯 梅 四川省第三人民医院
孙 艳 北京大学肿瘤医院
曲 颂 广西医科大学附属肿瘤医院

刘 磊 四川大学华西医院
宋 明 中山大学肿瘤防治中心
杨坤禹 华中科技大学同济医学院附属协和
医院
张树荣 首都医科大学附属北京同仁医院
李振东 辽宁省肿瘤医院
邱素芳 福建省肿瘤医院
房居高 首都医科大学附属北京同仁医院
易俊林 中国医学科学院肿瘤医院
胡超苏 复旦大学附属肿瘤医院
曹国春 江苏省肿瘤医院
韩亚骞 湖南省肿瘤医院
韩福军 吉林大学第一医院