

头颈部鳞癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识

刘磊¹ 向中正¹ 李一² 郭伟³ 杨凯⁴ 王军¹ 孙志军⁵ 任国欣³
 张建国⁶ 孙沫逸⁷ 冉伟⁸ 黄桂林⁹ 唐瞻贵¹⁰ 李龙江²

1. 四川大学华西医院头颈肿瘤科, 成都 610041;
2. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心
 四川大学华西口腔医院头颈肿瘤外科, 成都 610041;
3. 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面头颈肿瘤外科, 上海 200011;
4. 重庆医科大学附属第一医院口腔颌面外科, 重庆 400016;
5. 武汉大学口腔医院口腔颌面外科, 武汉 430079;
6. 北京大学口腔医院口腔颌面外科, 北京 100081;
7. 空军医科大学口腔医院口腔颌面外科, 西安 710032;
8. 中山大学附属第一医院口腔颌面外科, 广州 510080;
9. 遵义医科大学口腔医院口腔颌面外科, 遵义 563000;
10. 中南大学湘雅口腔医院口腔颌面外科, 长沙 410000

[摘要] 近年来免疫检查点抑制剂 (ICIs) 在恶性肿瘤治疗中有着突破性进展, 并迅速被批准作为多系统恶性肿瘤的一线治疗方案。在头颈部鳞癌中, 帕博利珠单抗单药或联合化疗方案已被国内外指南推荐用于复发/转移头颈部鳞癌的一线治疗。虽然 ICIs 在头颈部鳞癌治疗中有里程碑的意义, 但当前仍然存在诸多需要重视的问题, 如 ICIs 疗效预测因子的选择, 肿瘤病灶对 ICIs 治疗反应的评价, 免疫超进展的应对以及免疫相关不良反应的处理等。因此, 本共识基于当前临床已有的循证医学依据, 结合临床上关注的热点问题进行深入探讨, 整合头颈部肿瘤各专业领域专家的临床工作经验而形成相对规范统一的认识。

[关键词] 头颈部鳞癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 专家共识

[中图分类号] R 739.8 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2022.06.001



开放科学 (资源服务)
 标识码 (OSID)

The immune checkpoint inhibitors treatment of head and neck squamous cell carcinoma: an expert consensus

Liu Lei¹, Xiang Zhongzheng¹, Li Yi², Guo Wei³, Yang Kai⁴, Wang Jun¹, Sun Zhijun⁵, Ren Guoxin³, Zhang Jianguo⁶, Sun Moyi⁷, Ran Wei⁸, Huang Guilin⁹, Tang Zhangui¹⁰, Li Longjiang². (1. Dept. of Head and Neck Oncology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Head and Neck Oncology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Dept. of Oral and Maxillofacial-head and Neck Oncology, Ninth People's Hospital, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 4. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 5. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, School & Hospital of Stomatology, Wuhan University, Wuhan 430079, China; 6. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Peking University School and Hospital of Stomatology, Beijing 100081, China; 7. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Hospital of Stomatology, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 8. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 9. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Stomatological Hospital, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China; 10. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Xiangya School of Stomatology, Central South University, Changsha 410000,

[收稿日期] 2022-04-11; **[修回日期]** 2022-09-18

[基金项目] 国家自然科学基金肿瘤专项 (82141130)

[作者简介] 刘磊, 教授, 博士, E-mail: liuleihx@gmail.com

[通信作者] 李龙江, 教授, 博士, E-mail: muzili63@163.com

and Maxillofacial Surgery, Stomatological Hospital, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China; 10. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Xiangya School of Stomatology, Central South University, Changsha 410000,

China)

Supported by: National Natural Science Foundation of China Cancer Program (82141130). Correspondence: Li Long-jiang, E-mail: muzili63@163.com.

[Abstract] Immune checkpoint inhibitors (ICIs) present significant efficacy in the treatment of malignant tumors, and they have been approved as the first-line of treatment for various cancers. Pembrolizumab monotherapy or combined with chemotherapy has been recommended by domestic and foreign guidelines for the first-line treatment of recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Although ICIs represent a milestone in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma, potential problems still need to be addressed, such as the selection of the efficacy predictors for ICIs, the evaluation of the tumor response to ICIs, and the treatment of immune hyperprogression and immune-related adverse events. Therefore, to form a relatively unified understanding of ICIs treatment for head and neck squamous cell carcinoma, we integrated the clinical experience of multi-disciplinary experts of head and neck cancers on the basis of current clinical hot issues and finally developed this consensus.

[Key words] head and neck squamous cell carcinoma; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; expert consensus

头颈部肿瘤是全球范围内第七大常见的恶性肿瘤，在我国头颈部肿瘤占全身肿瘤的5%^[1-2]。其中，头颈部鳞癌占有头颈部恶性肿瘤的90%^[3]，包括唇和口腔癌、喉癌、鼻腔癌、副鼻窦癌、鼻咽癌、口咽癌以及下咽癌等。由于头颈部复杂的解剖生理结构，使得头颈部鳞癌成为一组极具异质性的恶性肿瘤。

在所有头颈部鳞癌中，超过60%的患者初诊时为局部晚期（Ⅲ~Ⅳ期，除外M1），在经过综合治疗之后，仍有40%~60%的患者最终会出现局部复发或远处转移^[4-5]，5年生存率不到50%^[6-8]。近些年广泛应用的EXTREME方案为患者提供了新的治疗手段，成为复发转移头颈部鳞癌标准一线治疗方案^[5]。然而EXTREME方案获益仍然有限，较单纯化疗仅提高2.7个月的总生存（overall survival, OS），且需要每周进行治疗，同时伴随着输液反应和皮肤反应等不良反应，严重降低了患者生活质量。免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）的出现，打破了复发/转移头颈部鳞癌的治疗瓶颈。2019年，KEYNOTE-048研究结果改变了复发转移头颈部鳞癌的治疗模式，奠定了帕博利珠单抗在复发转移头颈部鳞癌一线治疗中的地位。受KEYNOTE-048研究结果的鼓舞，ICIs在局部晚期头颈部鳞癌新辅助治疗的研究也在进一步开展。以ICIs为基础的综合治疗已然成为头颈部鳞癌治疗的新模式。然而，随着ICIs在临床中的广泛应用及相关研究的深入开展，许多潜在不可忽视的问题也开始显现，比如如何确定ICIs单药和联合化疗（铂类+氟尿嘧啶）对应的优势人群，如何找到有效的生物标记物来预测ICIs在头

颈部鳞癌中的疗效，人乳头瘤病毒（human papillomavirus, HPV）的状态是否会影响ICIs的疗效，ICIs治疗过程中应当如何进行疗效评价^[9]，如何应对免疫超进展，如何更好地将ICIs应用于我国的复发/转移头颈部鳞癌患者，以及如何识别并处理ICIs相关不良事件（immune-related adverse events, irAEs）等，这些问题都需要进一步地研究与探讨。

因此，本共识基于当前国内外权威指南，包括美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）、欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）、中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）等针对头颈部鳞癌免疫治疗的推荐，结合中国头颈部鳞癌的诊疗现状和当前临床现有的循证依据，对临床上关注的热点问题进行深入探讨，整合头颈部肿瘤各专业领域专家的临床工作经验而形成相对规范统一的认识。

1 免疫检查点及ICIs的抗癌作用及机制

免疫检查点是机体免疫系统用于减少不必要的自我免疫反应的遗传抑制性途径，在调节机体免疫应答平衡状态中发挥重要作用，其广泛表达于免疫细胞和肿瘤细胞的表面^[10]。细胞毒性T淋巴细胞是介导抗肿瘤免疫应答的核心角色，它能识别肿瘤细胞表达的肿瘤特异性抗原，从而杀伤肿瘤^[11]。活化的T淋巴细胞表面表达有细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4）和程序性死亡蛋白1（programmed cell death protein 1, PD-1）等免疫检查

点,它们与配体结合后,会向T细胞传递“停止”信号而抑制T细胞的抗肿瘤免疫反应^[12]。许多肿瘤细胞可通过过表达程序性死亡蛋白配体1(programmed cell death protein ligand 1, PD-L1)等逃避T细胞介导的免疫杀伤作用而形成免疫逃逸^[10]。ICIs则可通过与免疫检查点结合以解除肿瘤细胞和T细胞之间的受体-配体相互作用,使T细胞能被有效活化,从而恢复机体免疫功能以达到抗肿瘤的效果。

2 ICI在复发/转移头颈部鳞癌(非鼻咽癌)中的治疗

基于CheckMate-141、KEYNOTE-040和KEYNOTE-012等研究^[13-18]的结果,NCCN头颈部肿瘤指南推荐纳武单抗和帕博利珠单抗作为复发转移头颈部鳞癌的二线治疗方案。在大型III期对照研究KEYNOTE-048中,对比标准的EXTREME方案,帕博利珠单抗单药或联合含铂化疗方案均能显著延长综合阳性评分(combined positive score, CPS)>20和CPS>1复发转移头颈部鳞癌患者的OS和中位缓解时间,但免疫单药的客观缓解率(objective response rate, ORR)较EXTREME方案更低,免疫联合化疗组则相似。在不良反应方面,免疫联合化疗组与EXTREME方案相当,免疫单药组显著低于EXTREME组^[9]。4年的延长随访结果显示,帕博利珠单抗单药或联合化疗方案仍能改善CPS>1和CPS>20的患者的长期生存率^[19]。基于KEYNOTE-048的结果,NCCN和CSCO头颈部肿瘤诊疗指南将帕博利珠单抗单药(用于CPS>1的患者)及帕博利珠单抗联合铂类和氟尿嘧啶以1类级别证据推荐为复发转移头颈部鳞癌的一线治疗方案。但KEYNOTE-048研究中针对亚裔人群的分析结果显示,帕博利珠单抗单药仅能使CPS>20的人群获益,而联合化疗无论PD-L1状态,均不能获益,这可能与纳入的亚裔人群数量较少相关^[20]。因此ICIs在复发转移头颈部鳞癌亚裔人群中的治疗仍然需要更多真实世界的结果来进一步探索。

2.1 复发/转移头颈部鳞癌(非鼻咽癌)ICIs一线治疗的推荐

对于无局部治疗适应证的复发/转移头颈部鳞癌患者,推荐进行系统性的全身治疗方案。

1) 对于CPS>1,临床症状较轻,且肿瘤进展较慢的患者,推荐帕博利珠单抗单药治疗方案:即帕博利珠单抗200 mg静脉滴注,第1天,21 d

为一个周期,维持治疗至疾病进展或发生不可耐受的不良反应。

2) 对于CPS>1,临床症状明显,且肿瘤进展较快的患者,在体力状态良好(体力活动状态评分≤1)且铂耐受的情况下,推荐帕博利珠单抗联合铂类和氟尿嘧啶作为一线治疗方案:顺铂100 mg·m⁻²静脉滴注,第1天(或卡铂AUC=5静脉滴注,第1天),氟尿嘧啶1000 mg·m⁻²静脉滴注,第1~4天,21 d为一个周期,4~6周期后,帕博利珠单抗单药继续维持治疗至疾病进展或发生不可耐受的不良反应。

3) 对于PD-L1阴性的患者,可选择EXTREME方案或帕博利珠单抗联合铂类和氟尿嘧啶作为一线治疗方案。EXTREME方案:西妥昔单抗400 mg·m⁻²(第1周),250 mg·m⁻²(后续每周),静脉滴注,每周1次,铂类药物及氟尿嘧啶用法同前,4~6周期,化疗结束后继续给予西妥昔单抗维持治疗,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。

2.2 复发/转移头颈部鳞癌ICIs后线治疗推荐

1) 优先推荐参加最新的前瞻性临床试验。

2) 对于经铂治疗后再次进展的患者,若未接受过ICIs治疗且无相关禁忌证,推荐纳武单抗或帕博利珠单抗单药治疗。帕博利珠单抗用法同前。纳武单抗240 mg静脉滴注,第1天,14 d为一个周期,维持治疗至疾病进展或出现不可耐受的不良反应;若已接受过ICIs治疗,则推荐行化疗或西妥昔单抗靶向治疗作为后线治疗。化疗方案:多西他赛(35 mg·m⁻²第1、8、15天,28 d为一个周期)、紫杉醇(80 mg·m⁻²第1、8、15天,28 d为一个周期)、甲氨蝶呤(40 mg·m⁻²第1、8、15天,21 d为一个周期)、阿法替尼(40 mg,每天一次,21 d为一个周期)。

3 ICI在复发/转移鼻咽癌中的治疗

目前ICIs在复发/转移鼻咽癌中的疗效已经比较确切。KEYNOTE-028和NCI-9742研究是最早探索ICIs在复发/转移鼻咽癌二线治疗价值的研究,结果显示帕博利珠单抗和纳武单抗单药治疗的ORR分别为26.3%和20.5%,且总体安全性良好^[21-22]。此外,样本量较大的CAPTAIN研究和POLARIS-02研究分别评估了国产ICIs卡瑞利珠单抗和特瑞普利单抗单药在二线及以上治疗进展的复发/转移性鼻咽癌的价值,结果显示两药均表现

出较好的 ORR, 中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 及中位总生存期 (median overall survival, mOS), 且安全性可控^[23-24]。CAPTAIN 研究和 POLARIS-02 研究分别使得卡瑞利珠单抗单药和特瑞普利单抗获得中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准用于既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发/转移性鼻咽癌患者的治疗。ICIs 在复发/转移鼻咽癌一线治疗中也显示出较好的疗效。两项大型 III 期随机对照研究 CAPTAIN-1ST 和 JUPITER-02 分别探索了卡瑞利珠单抗和特瑞普利单抗联合吉西他滨+顺铂方案一线治疗复发/转移鼻咽癌的价值, 结果显示卡瑞利珠单抗联合化疗和特瑞普利单抗联合化疗较单纯化疗分别提高了 3.9 个月和 3.7 个月的 mPFS, 且总体安全性可控^[25-26]。CAPTAIN-1ST 研究和 JUPITER-02 研究使得卡瑞利珠单抗和特瑞普利单抗联合吉西他滨和顺铂方案获 NMPA 批准用于复发/转移鼻咽癌的一线治疗。这标志着复发/转移鼻咽癌的一线治疗由化疗进入了免疫治疗的时代。

3.1 复发/转移鼻咽癌后线治疗方案推荐

1) 对于无局部治疗适应证的复发/转移鼻咽癌患者, 若无 ICIs 禁忌, 推荐卡瑞利珠单抗联合吉西他滨和顺铂, 或特瑞普利单抗联合吉西他滨和顺铂, 具体用药方案如下: 吉西他滨 $1\ 000\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 静脉滴注, 第 1、8 天, 顺铂或卡铂用法同前, 期间联合卡瑞利珠单抗或特瑞普利单抗 (200 mg 静脉滴注第 1 天), 21 d 为一个周期, 4~6 周期后, 继续给予卡瑞利珠单抗或特瑞普利单抗维持治疗, 直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。

2) 若有 ICIs 禁忌, 则推荐顺铂或卡铂联合吉西他滨方案, 用药方案同前。

3.2 复发/转移鼻咽癌后线治疗方案推荐

1) 优先推荐参加最新的前瞻性临床试验。

2) 对于接受系统性化疗后进展或不可耐受化疗的患者, 可推荐卡瑞利珠单抗或特瑞普利单抗单药治疗方案, 具体用药同前。若有 ICIs 禁忌证, 可推荐多西他赛或卡培他滨 ($1\ 000\sim 1\ 250\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 口服, 1 d 2 次, 第 1~14 天, 21 d 为一个周期) 等作为后线挽救治疗方案。

4 如何选择有效的预测因子来预测免疫治疗的疗效

PD-L1 表达水平、免疫细胞浸润程度以及肿瘤

突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 等是头颈部鳞癌免疫治疗疗效的预测因素^[15,27-29]。其中, 研究最多, 临床应用最广泛的是 PD-L1 表达水平。PD-L1 表达水平有两种不同的表达方法, 即肿瘤细胞阳性比例分数 (tumor proportion score, TPS, 仅关注肿瘤细胞的 PD-L1 表达水平) 和 CPS (同时关注肿瘤细胞和相关免疫细胞 PD-L1 的表达水平)。一项基于 KEYNOTE-040 研究的事后分析对比了 TPS 和 CPS 在预测帕博利珠单抗治疗复发/转移头颈部鳞癌患者的疗效, 结果显示在 CPS ≥ 50 和 TPS $\geq 50\%$ 时, 两者预测 ORR、OS 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 的能力相似; 而 CPS ≤ 20 和 TPS $\leq 20\%$, CPS 显示出更高的敏感性和更大的约登指数^[30]。而在 KEYNOTE-012 研究中, CPS > 1 的群体有更高的 ORR, 而在 TPS $\geq 1\%$ 的患者中未能有 ORR 改善^[16]。因此, 在较低的临界值范围内, CPS 似乎比 TPS 更能够预测帕博利珠单抗在复发/转移头颈部鳞癌的疗效。也有研究探索了免疫基因表达谱 (gene expression profile, GEP) 预测 ICIs 疗效的价值, 基于 KEYNOTE-012 和 KEYNOTE-055 研究的分析指出, 更高的 GEP 评分与更好的 ORR、更长的 PFS 和 OS 显著相关^[29]。此外, TMB 也已被证实多种恶性肿瘤治疗中能有效地评价 ICIs 的疗效^[31-32]。目前关于 GEP 和 TMB 预测免疫治疗价值的研究尚较少, 未来仍需要进一步的探索。

CPS 和 TPS 均可以作为预测 ICIs 治疗价值的预测因素。CPS > 1 可以作为帕博利珠单抗治疗复发/转移头颈部鳞癌的预测因子, 即 CPS > 1 的复发转移头颈部鳞癌患者能够从帕博利珠单抗治疗中获益; 而对于其他 ICIs, CPS > 1 或 TPS $> 1\%$ 均可作为预后指标。

5 如何应对 ICIs 治疗过程中的肿瘤超进展

肿瘤超进展是 ICIs 治疗恶性肿瘤过程中较为棘手的问题, 指经免疫治疗后肿瘤体积不减反增, 较治疗前发展更快, 在治疗后第一次评估时肿瘤生长速度的变化较治疗前超过 50%。无论哪种类型的肿瘤, 在接受 ICIs 治疗过程中, 均有可能出现超进展。头颈部鳞癌的超进展发生率相对较高, 可达 29%, 肿瘤超进展的发生与较差预后显著相关, 中位生存时间不超过 3 个月^[33-36]。研究^[34-36]发现, 老年患者、基线评估时远处转移病灶数目 > 2 个、局部区域复发等容易发生超进展, 在头颈部

肿瘤中,前期接受过放疗的局部区域复发患者更容易发生超进展。此外鼠双微体2(murine double minute, MDM2)扩增、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变和初期治疗失败时间小于2个月也与超进展的发生相关^[35]。肿瘤超进展可能与肿瘤相关抗原表达水平降低、抗原呈递能力减弱、肿瘤微环境中调节性T细胞(regulatory T, Treg)、T淋巴细胞的耗竭、白细胞介素(interleukin, IL)-10分泌增多及M2型巨噬细胞、骨髓来源的抑制性细胞、致癌基因通路的激活等相关^[37-39]。就当前的研究而言,区分ICI导致的肿瘤超进展与肿瘤本身的生物学特性导致的肿瘤进展仍是一大难题,目前是根据治疗前后影像学检查的肿瘤生长动力学情况进行区分^[37,40-41]。一种方法是从三维角度评估肿瘤体积的变化,即肿瘤的生长速率;另一种是从二维角度评估靶病灶最大径的变化,即靶病变最长直径的变化,评估肿瘤体积变化的准确性要优于评估肿瘤最长直径的变化。

5.1 如何评估ICI治疗过程中肿瘤超进展发生的风险

1) 局部区域复发头颈癌、有EGFR突变或MDM2扩增的患者是发生超进展的高危因素。肿瘤微环境中的肿瘤表面抗原水平、抗原提呈细胞、CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞浸润水平,Treg细胞水平等也可以辅助评估超进展发生的可能性。

2) 推荐使用肿瘤生长速率的变化来判断超进展的发生,评判标准为:治疗过程中肿瘤生长速率为基线评估时的2倍或以上;治疗开始后的2个月内疾病出现进展,且与基线评估相比,肿瘤增大50%以上,肿瘤进展速度增大2倍以上;肿瘤生长动力学增大2倍以上。

3) 推荐在治疗之前就评估肿瘤生长动力学情况,且在接受ICI后的2~3个月进行第一次影像学评估;对于肿瘤生长快速的患者,推荐在开始治疗后的第6周进行第一次影像学评估,以便进行早期监测。

5.2 如何处理ICI治疗过程中的肿瘤超进展

1) 在ICI治疗前,需向患者说明发生超进展的风险,以及预防、监测和处理的方法,做到让患者心中有数。

2) 在ICI治疗中确定发生肿瘤超进展后,立即转为解救治疗,治疗方案包括化疗和靶向治疗等,具体治疗方案见复发/转移头颈部鳞癌后线治疗方案推荐。

6 如何评价ICI治疗过程中的疗效

目前临床上评价ICI疗效的标准已从2009年的免疫相关评价标准(immune-related response criteria, irRC)更新为2013年的肿瘤免疫治疗相关评价标准(immune-related response evaluation criteria in solid tumors, irRECIST),再到2017年为了统一临床研究中免疫治疗疗效的评价而更新的标准(modified response evaluation criteria in solid tumours, iRECIST)^[42-43]。但值得注意的是,最新的iRECIST仍然将RECIST 1.1作为主要的评价标准,而iRECIST仅作为RECIST 1.1标准上发生疾病进展后用于区分是否为假性进展而进行的探索性评估标准,即是说,除了对ICI治疗过程中出现新病灶的管理和疾病进展原因的确认外,其他iRECIST的评估原则仍紧密地遵循RECIST 1.1。而如何根据RECIST 1.1或iRECIST的评价标准来更好地指导ICI在复发/转移头颈部鳞癌中治疗策略的制定仍然没有统一的定论。虽然大部分对ICI有效的患者表现为肿瘤消退,但也有少部分患者表现为假性进展。假性进展是指靶病灶在首次免疫治疗后影像学评估时呈增长趋势(或伴随新发病灶出现),但在随后的评估中靶病灶保持稳定、缩小或消失的现象。研究^[41-42]表明,1%~5%头颈部鳞癌患者接受ICI治疗后会发生假性进展。因此,评估肿瘤病灶对ICI的疗效反应,不能完全依据常规的RECIST评价标准进行,而应该结合肿瘤病灶在ICI治疗过程中具体的生物学行为进行综合评价。特别是在区分假性进展和超进展时,全面而准确的评价显得尤为重要。

1) 推荐采用RECIST 1.1标准作为疗效评价依据,而iRECIST可作为鉴定肿瘤是否为确定性进展时的补充。

2) 推荐ICI治疗期间,每3个月进行一次疗效评价。头颈部肿瘤患者需行血液学检查(血常规、肝肾功、电解质、心肌酶谱、甲状腺功能等)及影像学评检查[头颈部增强核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)、胸部平扫薄层计算机断层扫描(computed tomography, CT)和腹部彩超等],尤其需要重视首次基线评价,有条件或者必要时可行正电子发射计算机断层显像检查,以作为后续疗效评价的参考。

3) 如ICI治疗过程中出现明确的病灶进展或严重不良反应,应立即停止ICI并及时处理;若

出现临床完全缓解,且无严重不良反应发生,建议继续接受治疗至满2年或出现进展;当影像学检查提示疾病为稳定,但有向进展状态发展的迹象时,可继续进行治疗,直至下次评估证实为确定性进展时停止。

7 如何处理 ICI 治疗复发/转移头颈部鳞癌的 irAEs

相较于化疗,ICIs导致的不良反应发生风险相对较低,但在各项临床研究中均有报道,目前发现的 irAEs 包括免疫性肺炎、肠炎、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、心肌炎、肾炎、肝炎等^[9,13-14,16,18]。目前的研究表明,绝大多数 irAEs 发生在 ICIs 治疗期间,但也有一些研究^[18,29]发现免疫治疗后的数月甚至数年内,依然会有 irAEs 的发生。目前 irAEs 的评价标准采用的是2017年美国卫生及公共服务部公布的最新常见不良反应事件评价标准 5.0 版本 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE-Version 5.0)。本共识就 ICIs 治疗过程中常见的一些 irAEs,如免疫性结肠炎、肝炎、肺炎、垂体炎、甲状腺功能减退/亢进等的处理做出推荐。

推荐在开始 ICIs 治疗后,每个月评估患者对治疗的耐受性和不良反应发生的情况,若患者有明显不良反应发生倾向,则需每周进行评价。常见的 irAEs 的具体处理推荐如下。

7.1 结肠炎

1级:腹泻次数 ≤ 4 次 $\cdot d^{-1}$ 或无症状。处理措施:继续使用 ICIs;24~48 h 内密切随访,观察病情变化;如果症状持续,可行粪便常规和血液学检查;在急性腹泻期间宜清淡饮食,可选用止泻药物,但如果感染性指标呈阴性时,不建议使用。

2级:腹痛,大便有黏液或便血,腹泻次数4~6次 $\cdot d^{-1}$ 。处理措施:暂停使用 ICIs;粪便常规和血液学检查,可选择C反应蛋白、红细胞沉降率、粪便钙蛋白、乳铁蛋白、内镜检查;如果仅出现腹泻,先观察2~3 d,如无改善,则使用强的松1 mg/kg/d (或等量的甲基强的松龙);不建议使用止泻药物;如果出现腹泻和结肠炎症状(中腹痛 \pm 便血),立即使用强的松1 mg/kg/d (或等量的甲基强的松龙),若48 h后仍无改善,则加量至2 mg/kg/d,若有改善,4~6周内逐渐减少皮质醇用量,当减至10 mg $\cdot d^{-1}$ 且症状恢复 ≤ 1 级恢复使用 ICIs,如果恢复使用 ICIs 后出现2级结肠炎,则暂

时停止 ICIs,如出现3级结肠炎则永久停止 ICIs。

3级/4级:排便习惯的改变,严重的腹痛,腹膜刺激征,腹泻 ≥ 7 次 $\cdot d^{-1}$,可能危及生命。处理措施:3级:暂停使用 ICIs,考虑住院治疗,当皮质醇减至10 mg $\cdot d^{-1}$ 且症状恢复 ≤ 1 级恢复使用 ICIs;4级:永久停用 ICIs。血液和粪便常规检查、炎症标志物、影像学和内镜检查;立即静脉滴注强的松1~2 mg/kg/d (或等量的甲基强的松龙),如无改善,则加量至2 mg/kg/d;考虑其他抗炎药,如英夫利昔单抗5 mg $\cdot kg^{-1}$ 。

7.2 肝炎

1级:天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST), 丙氨酸转氨酶 (alanine transaminase, ALT) $>1\sim 3$ ULN, 总胆红素 $>1\sim 1.5$ ULN。处理措施:继续使用 ICIs;每周进行一次肝功能检查,如稳定,可减少检查次数。

2级:AST, ALT >3 和 ≤ 5 ULN, 总胆红素 >1.5 和 ≤ 3 ULN。处理措施:暂停使用 ICIs;排除病毒性肝炎、自身免疫性疾病、胆道梗阻、新的转移或血栓形成因素;开始使用强的松0.5~1 mg/kg/d (或等量的甲基强的松龙),4周内逐渐减量,当减至10 mg $\cdot d^{-1}$ 且症状恢复 ≤ 1 级恢复使用 ICIs。

3级/4级:AST, ALT >5 ULN, 总胆红素 >3 ULN。处理措施:永久暂停 ICIs;复查肝功能1~2 d 1次;开始使用强的松1~2 mg/kg/d (或等量的甲基强的松龙),如不好转,加用麦考酚酯,如肝功能改善,4周内逐渐减量;可考虑行肝脏活检。

7.3 肺炎

1级:无症状。处理:继续使用 ICIs,每2~3 d自我监测症状和氧饱和度,每3周复查一次CT。

2级:有发热、咳嗽、胸痛或呼吸困难,日常劳作受限,需行干预。处理:暂停使用 ICIs,考虑行支气管镜或支气管肺泡灌洗检查;开始使用激素,初始甲基强的松龙剂量1 mg/kg/d,持续使用2~3 d,如症状改善,则4周后缓慢减量。

3级/4级:上述症状严重,自理能力受限,需吸氧,甚至危及生命。处理:永久停用 ICIs;重症监护室会诊;行支气管镜或支气管肺泡灌洗检查;开始使用激素,初始时甲基强的松龙的使用剂量1~2 mg/kg/d,2~3 d后如有改善,则激素减量至1 mg/kg/d,并在8周后开始逐渐减量,如无改善,则加入英夫利昔单抗,环磷酰胺或霉酚酸酯。

7.4 垂体炎

分级:1级:无症状或症状轻微;2级:中度

症状,需局部或非侵入性干预,日常劳作受限;3级:症状严重但不会立即危及生命,自理能力受限,需住院治疗;4级:危及生命,急需干预。

处理措施:如果 ≥ 2 级,则暂停使用ICIs,并开始激素替代治疗,如中枢性肾上腺功能不全,氢化可的松 $10\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,定期监测激素水平以评估恢复情况;中枢性甲状腺功能减退:甲状腺激素(左旋甲状腺素 $1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$),在开始使用甲状腺激素后6~8周重复检测甲状腺功能,然后定期(3~6个月)评估恢复情况;中枢性性腺功能减退:2~3个月内复查激素水平,并考虑雄激素或雌激素替代治疗。对于严重或危及生命的症状,如肾上腺危象、严重头痛、视野缺损,急性期使用大剂量激素(强的松 1 mg/kg/d)(或等量的甲基强的松龙),4周后逐渐减量。

7.5 甲状腺功能减退/亢进

分级:1级:无症状或症状轻微,不需干预;2级:中度症状,日常劳作受限,需行干预;3级:症状严重,自理能力受限,需住院治疗;4级:危及生命,急需干预。

处理措施:如果 ≥ 3 级,则暂停使用ICIs,症状缓解至2级及以下后可继续使用ICIs。对于甲减患者,如 ≥ 2 级,则需甲状腺替代治疗,年轻健康患者的初始剂量可为全剂量($1.6\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$),有心血管疾病的老年患者初始剂量应减少至 $25\sim 50\text{ }\mu\text{g}$;6~8周重复监测促甲状腺激素(thyrotropin, TSH)和游离T4,以便调整TSH剂量,若TSH高于参考范围,则增加 $12.5\sim 25\text{ }\mu\text{g}$ 。对于甲亢患者:一般有自限性,如果有症状,在血压允许的情况可选用 β 受体阻滞剂(如阿替洛尔 $25\sim 50\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$),且密切监测游离T4。

7.6 其他症状

1) 类风湿性关节炎:发生率4%~10%,常见症状为关节疼痛,肿胀,晨僵持续约0.5 h,诊断免疫性关节炎比较困难,治疗包括局部关节内使用低剂量激素以及免疫抑制剂(如甲氨蝶呤和英夫利西单抗),中度以上患者需转风湿科治疗。

2) 心肌炎:发生率约1.14%,免疫性心肌炎存在高死亡风险,致死率高达50%,临床表现主要为胸痛、心律不齐、急性呼吸困难和(或)急性循环衰竭,接受ICIs治疗的患者出现任何心功能不全或胸部不适的迹象都应进行全面的心脏评估。此外,在开始使用ICIs治疗前,建议进行基线心电图检查、血清肌钙蛋白测定以及心脏超声等检查。确诊为心肌炎的患者应该尽早接受大剂

量激素治疗,并立刻终止ICIs治疗。

3) 神经系统毒性:发生率3.8%~6.1%,常发生于开始治疗的6周内,主要表现为重症肌无力、无菌性脑膜炎/脑炎、吉兰-巴雷综合征等,诊断时应进行广泛的诊断检查,以排除感染性、代谢性、毒性并发症、副肿瘤现象以及中枢神经转移的可能性。

4) 血液系统毒性:较少见,主要表现为溶血性贫血、血栓性血小板减少性紫癜、获得性血友病A、自身免疫性中性粒细胞减少症和自身免疫性血小板减少症等,需应进行全面的临床检查,包括骨髓活检、骨髓细胞学等检查排除其他疾病。

8 总结

KEYNOTE-048研究结果奠定了帕博利珠单抗或联合化疗方案在复发/转移头颈部鳞癌一线治疗中的地位,以ICIs为基础的综合治疗策略已经成为复发/转移头颈部鳞癌的标准治疗模式,而在亚洲人群中,复发/转移头颈部鳞癌患者的ICIs治疗策略仍需进一步探索。选择理想的生物标记物,如PD-L1表达水平、GEP、TMB、HPV状态等,是筛选ICIs获益患者的关键。区分ICIs治疗过程中的假性进展和超进展是保证ICIs治疗方案正确实施的重要因素。而在保证ICIs疗效的同时,降低irAEs的发生并进行妥善处理是临床医生需要重视的问题。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Gupta B, Johnson NW, Kumar N. Global epidemiology of head and neck cancers: a continuing challenge[J]. Oncology, 2016, 91(1): 13-23.
- [4] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019 [R]. Atlanta: American Cancer Society, 2019.
- [5] Vermorken JB, 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] Pfister DG, Spencer S, Brizel DM, et al. Clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(10): 1454-1487.
- [7] Braakhuis BJ, Brakenhoff RH, Leemans CR. Treatment choice for locally advanced head and neck cancers on the basis of risk factors: biological risk factors[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(Suppl 10): x173-x177.
- [8] Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment[J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(4): 489-501.
- [9] Burtneß B, Harrington KJ, 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.
- [10] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264.
- [11] Renkvist N, Castelli C, Robbins PF, et al. A listing of human tumor antigens recognized by T cells[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2001, 50(1): 3-15.
- [12] Rivoltini L, Carrabba M, Huber V, et al. Immunity to cancer: attack and escape in T lymphocyte-tumor cell interaction[J]. *Immunol Rev*, 2002, 188: 97-113.
- [13] Ferris RL, Blumenschein 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] Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression[J]. *Oral Oncol*, 2018, 81: 45-51.
- [15] Seiwert TY, Burtneß 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.
- [16] Chow LQM, 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 1b KEYNOTE-012 expansion cohort[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 3838-3845.
- [17] Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, 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: 1542-1549.
- [18] Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, 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.
- [19] Greil R, Rischin D, Harrington KJ, et al. Long-term outcomes from KEYNOTE-048: Pembrolizumab (pembro) alone or with chemotherapy (pembro+C) vs EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4): S660-S661.
- [20] Tahara M, Hong RL, Wan Ishak WZ, et al. Phase III KEYNOTE-048 study of first-line (1L) pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Asia vs non-Asia subgroup (subgrp) analysis[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 1136P.
- [21] Hsu C, Lee SH, Ejadi S, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with programmed death-ligand 1-positive nasopharyngeal carcinoma: results of the KEYNOTE-028 study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(36): 4050-4056.
- [22] Ma BBY, Lim WT, Goh BC, et al. Antitumor activity of nivolumab in recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma: an international, multicenter study of the Mayo CLINIC PHase 2 Consortium (NCI-9742)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(14): 1412-1418.
- [23] Yang Y, Zhou T, Chen X, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of Camrelizumab in Previously Treated Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma (CAPTAIN study) [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(12): e003790.
- [24] Wang FH, Wei XL, Feng J, et al. Efficacy, safety, and correlative biomarkers of toripalimab in previously treated recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a phase II clinical trial (POLARIS-02)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7): 704-712.
- [25] Yang Y, Qu S, Li J, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised,

- double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1162-1174.
- [26] Mai HQ, Chen QY, Chen D, et al. Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(9): 1536-1543.
- [27] Stransky N, Egloff AM, Tward AD, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Science*, 2011, 333(6046): 1157-1160.
- [28] Zandberg DP, Strome SE. The role of the PD-L1:PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(7): 627-632.
- [29] Seiwert TY, Haddad R, Bauml J, et al. Biomarkers predictive of response to pembrolizumab in head and neck cancer (HNSCC) [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(13 Suppl): LB-339.
- [30] Emancipator K, Huang L, 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.
- [31] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509-2520.
- [32] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 124-128.
- [33] Ferrara R, Mezquita L, Texier M, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1543-1552.
- [34] Champiat S, Derclé 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Champiat S, Ferrara R, Massard C, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(12): 748-762.
- [38] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 707-723.
- [39] De Simone M, Arrighoni A, Rossetti G, et al. Transcriptional landscape of human tissue lymphocytes unveils uniqueness of tumor-infiltrating T regulatory cells[J]. *Immunity*, 2016, 45(5): 1135-1147.
- [40] Gomez-Roca C, Koscielny S, Ribrag V, et al. Tumour growth rates and RECIST criteria in early drug development[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(17): 2512-2516.
- [41] Faure M, Rochigneux P, Olive D, et al. Hyperprogressive disease in anorectal melanoma treated by PD-1 inhibitors[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 797.
- [42] 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.
- [43] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23): 7412-7420.

(本文编辑 杜冰)