

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.07.010

· 综述 ·

头颈部鳞状细胞癌的肿瘤微环境及免疫治疗研究进展

Research progress on tumor microenvironment and immunotherapy of head and neck squamous cell carcinoma

刘华联 综述; 蒋敬庭 审阅(苏州大学附属第三医院 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心 苏州大学细胞治疗研究院, 江苏 常州 213003)

[摘要] 头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)是最常见的一类异质性恶性肿瘤。超过60%的HNSCC患者在确诊时已处在肿瘤晚期或转移阶段, 针对复发性或转移性HNSCC(R/MHNSCC)患者可选择的治疗方式及其疗效有限。肿瘤免疫治疗是治疗HNSCC的重要手段之一, 尽管免疫治疗持久的反应率较高, 但目前只有很低比例的HNSCC患者作出反应, 临床上仍存在免疫治疗耐药等挑战。HNSCC肿瘤微环境(TME)的生物学特征、动态抑制性变化和异质性等特点, 在HNSCC的发生与发展、免疫逃逸和治疗耐药中起重要的作用。在综述中, 论述了抗肿瘤免疫细胞以及细胞外成分在HNSCC的TME中的作用及其机制, 总结了HNSCC相关免疫治疗策略, 并展望了免疫治疗与放射或化学治疗等传统肿瘤治疗方式组合提高HNSCC个体精准化免疫治疗的疗效。

[关键词] 头颈部鳞状细胞癌; 肿瘤微环境; 免疫细胞; 肿瘤免疫治疗; 免疫治疗耐药

[中图分类号] R739.91; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2022)07-0671-10

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是一种异质性肿瘤, 超过60%的HNSCC患者在确诊时已处于疾病晚期或转移性阶段^[1]。目前, 针对复发性或转移性HNSCC(recurrent or metastatic HNSCC, R/MHNSCC)患者可选择的治疗方法和疗效有限, 患者预后较差。基于T细胞的免疫治疗如免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI), 已被证明能提高R/MHNSCC患者的OS率^[2]。ICI通过重新激活细胞毒性T淋巴细胞(CTL)干扰宿主的免疫反应, 并依赖其能力根除肿瘤细胞。尽管持久的反应率很高, 然而只有很低比例的HNSCC患者有反应, 临床上仍存在免疫治疗耐药等挑战^[3]。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在肿瘤的发生与发展中起重要的调控作用, 许多研究结果^[4-7]表明, TME在HNSCC的发生、发展、转移、诊断和治疗中起重要的作用。肿瘤细胞具有创造免疫抑制TME的能力, 这种由肿瘤介导的免疫抑制可能决定性地影响免疫反应和治疗的效果^[8]。因此, 研究抗肿瘤和促肿瘤免疫细胞以及细胞外成分在HNSCC的TME中的作用及其机制, 探究肿瘤免疫治疗在HNSCC治疗中的意义, 可为HNSCC的个体精准化免疫治疗提供新的策略。

1 抗肿瘤免疫反应的发展

基于宿主的免疫系统有识别、控制和消除生长肿瘤能力的理论基础, BURNETT等^[9]研究发现, 与正常细胞相比, 肿瘤抗原(tumor antigen, TA)具有多样性的特征。在小鼠实验模型的研究中发现, IFN- γ 、淋

巴细胞和NK细胞具有抗肿瘤作用^[10]; 在免疫功能低下的小鼠, IFN- γ 反应性的耗竭, 导致肿瘤的形成^[11]。

在免疫监测过程中TME会产生动态性抗肿瘤反应。事实上, T细胞有能力在TA提呈过程中识别肿瘤细胞。作为突变基因的产物, TA是由肿瘤细胞单独产生的抗原物质。因此, 肿瘤表现出单独不同的抗原决定簇(新抗原), 可以有效激发抗原特异性抗肿瘤免疫应答^[12]。HNSCC的特点是p53抑癌基因丢失频率高, 促进了TA的形成, 导致有利于免疫原性的基因组的不稳定性^[13]。TA由肿瘤细胞释放, 随后由DC等抗原提呈细胞(APC)捕获。捕获的TA通过主要组织相容性复合物I(MHC I)分子到达T细胞受体(TCR), 促进CTL的激活并转移到肿瘤组织^[14]。在肿瘤中浸润的CTL, 通过穿孔素和颗粒酶的颗粒胞吐作用杀死肿瘤细胞。

共刺激分子(如B7-1/B7-2配体和CD28受体)分别在APC和T细胞表面表达, 增强T细胞活化^[15]。相反, 抑制性免疫检查点如程序性死亡受体-1(PD-1)和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4(CTLA-4), 在T细胞共同表达, 通常会阻止T细胞激活, 产生免疫抑制反应^[13]。CTLA-4与B7-1和B7-2配体结合, 具有比CD28更大的亲和力, 并向T细胞发送抑制信号。PD-1

[基金项目] 国家重点研发资助项目(No.2018YFC1313400); 国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金项目(No.31729001); 国家自然科学基金资助项目(No.81972869, No.81902386); 江苏省重点研发计划专项资金项目(No.BE2018645)

[作者简介] 刘华联(1983—), 男, 博士生, 副主任医师, 主要从事颌面外科及肿瘤免疫治疗研究, E-mail: lhl1020@suda.edu.cn

[通信作者] 蒋敬庭, E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn

与其配体1(PD-L1)和PD-L2结合,抑制T细胞活化,促进T细胞耗竭^[16]。

某些肿瘤细胞进化并有能力通过干扰免疫细胞的正常功能来破坏、抑制或逃避免疫系统。在HNSCC中,免疫逃逸的机制包括形成新的突变抗原、抗原提呈机制的破坏、CTL中PD-L1抑制分子的过度表达、炎症细胞因子和TGF- β 、IL-10、IDO等免疫抑制因子以及TME中关键免疫抑制细胞(如Treg细胞和MDSC)的招募^[11,17]。

2 TME动态变化及抑制性特征在HNSCC中的作用

TME在肿瘤的发生和发展中起重要的调控作用,包括免疫和非免疫细胞及细胞外成分。免疫细胞包括MDSC、Treg细胞、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)、NK细胞和DC等;非免疫细胞主要由肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)组成;细胞外成分包括细胞因子、生长因子和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)等。研究结果^[4-7]表明,TME在HNSCC的发生和发展中起着重要的调控作用。虽然机体的免疫系统能够及时识别和消除肿瘤细胞,但HNSCC可能会“劫持”TME中的免疫细胞,发挥免疫抑制和免疫逃逸作用^[4]。有研究^[18]表明,下调人白细胞抗原的表达不但实现了免疫逃逸,而且降低了T细胞对肿瘤细胞的识别。此外,HNSCC的TME中存在抑制肿瘤浸润淋巴细胞和NK细胞的一类细胞亚群,在肿瘤的生长和转移中起着至关重要的作用^[19]。

2.1 免疫抑制细胞

2.1.1 MDSC MDSC是一组高度异质性的未成熟髓系细胞,可通过多种途径参与免疫反应、组织再生、肿瘤转移和血管生成^[20]。在TME中存在的MDSC可通过多种机制抑制机体的固有和适应性免疫,来帮助肿瘤细胞逃避机体的免疫监视和攻击,进而促进肿瘤进展^[21]。MDSC在调控免疫效应细胞和肿瘤细胞之间相互作用中发挥不同的作用,其数量增加与肿瘤的发生、进展、不良预后和免疫治疗有效性降低密切相关。在肿瘤形成过程中,MDSC在TME中迅速增加,进而通过促进新生血管形成、抑制CTL的功能、破坏抗原提呈机制、分化为TAM和改变NK细胞功能等途径表现出免疫抑制行为^[22]。有研究结果^[23]表明,MDSC不仅抑制活化的T细胞,产生活性氧,它们相互作用催化T细胞受体的硝化作用,从而诱导T细胞耐受。同时,在TME中,血管内皮生长因子(VEGF)、IL-6等因子已被证明能诱导MDSC聚集^[24]。在HNSCC中,MDSC增多可以上调IL-1和IL-6等炎症介质,使环境不受APC成熟的影响,从而

间接促进肿瘤细胞的增殖。此外,MDSC还能诱导Treg细胞扩增,进一步研究^[25]证实此过程与IFN- γ 、IL-10及TGF- β 有关。

2.1.2 Treg细胞 Treg细胞作为一种抑制性T细胞亚群,其细胞表面除了表达CD25外,还表达CTLA-4、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子(TNF)受体和OX40蛋白。Treg细胞通过多种机制参与免疫抑制作用。第一种机制是IL-2过表达,产生抑制性细胞因子(如TGF- β 、IL-10、IL-35,以及穿孔素和颗粒酶B),直接杀死效应细胞或APC;第二种机制是Treg细胞通过LAG-3的主要配体MHC II介导抑制效应T细胞;第三种免疫抑制机制包括控制DC中的吡哆胺2,3-双加氧酶从而减少色氨酸,进而抑制T细胞;第四种机制是通过CTLA-4抑制DC,然后通过与激活效应Treg细胞产生的CTLA-4结合,下调CD80的表达^[26-28]。

Treg细胞是参与HNSCC免疫抑制TME的T细胞亚群,其聚集受CCR4-CCL17/22、CCR8-CCL1、CCR10-CCL28和CXCR3-CCL10等趋化因子和相关受体的调控^[29-30]。VALZASINA等^[31]研究发现,肿瘤具有通过将CD4⁺CD25⁺T细胞转化为Treg细胞的方式进行扩增的能力。关于Treg细胞在HNSCC中的预后意义,目前文献中尚无明确的共识。循环或肿瘤组织中的Treg细胞水平升高与不良预后相关。肿瘤浸润Treg细胞与良好的生存和更好的局部控制有关。也有研究结果^[32-34]表明,与循环Treg细胞相比,浸润Treg细胞在HNSCC中更具有免疫抑制作用。这可能部分反映了Treg细胞的不一致性,因为目前大多数研究报道是以Foxp3⁺来定义Treg细胞。此外,生物异质性可能也发挥了一定作用,因为Treg细胞显示出一种明显特征,这一特征是由原发肿瘤部位、组织学和分子图谱决定的。

2.1.3 TAM 巨噬细胞是在组织中发现的具有吞噬特性的单核细胞,根据其分化程度和功能被分为M1型和M2型。这两型巨噬细胞在功能作用上有很大的不同,主要是由它们的起源、位置和周围环境因素决定的^[35-36]。M1巨噬细胞具有促炎性,并通过产生IL-12、IL-23、IFN- γ 和活性氧等炎症细胞因子促进抗肿瘤免疫反应^[37]。以促肿瘤为特征的M2巨噬细胞通过分泌IL-10和TGF- β 等免疫抑制细胞因子,促进血管生成,从而形成有利于免疫抑制的TME^[38]。

TAM是在TME中招募的成熟巨噬细胞,这些巨噬细胞通常具有M2表型。巨噬细胞在TME中的招募是通过骨髓或TME中MDSC的分化来实现的,并受集落刺激因子1、单核细胞趋化蛋白1和趋化因子等几种造血生长因子的调控^[39]。缺氧条件有利于TAM向TME中迁移,一旦进入TME,它们就会通过

T细胞的代谢抑制、PD-L1和其他分子的表达、NK细胞的抑制等多种机制在构建免疫抑制性环境中发挥重要的作用^[40]。

TME中大量TAM表达已被证明是乳腺癌、胃癌、卵巢癌和HNSCC等多种类型肿瘤的不利预后因素^[41-42]。在一项回顾性研究^[43]中发现,在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)的TME中,M2表型(IL-10、TGF- β 高百分比)巨噬细胞占主导地位。与正常口腔黏膜相比,OSCC组织中IL-10和TGF- β 细胞因子的表达更高,巨噬细胞比例在转移性OSCC组明显高于非转移性组和对照组。在实验性HNSCC小鼠模型^[44]中,TLR7和TLR9激动剂的瘤内注射结合PD-1阻断导致M1/M2巨噬细胞比率增加,促使CTL的募集,并导致肿瘤消退。另一项研究结果^[45]发现,姜黄素通过抑制巨噬细胞和肿瘤细胞中表皮生长因子和CCL2的产生,阻断了反馈循环,进而抑制HNSCC细胞的迁移和侵袭。鉴于TAM在产生免疫抑制TME中的作用,通过抑制TAM的招募或逆转TAM的极化已成为HNSCC治疗的一种非常有前景的策略。

2.1.4 CAF CAF是一种具有增殖和迁移特性的成纤维细胞,它能产生多种增强肿瘤细胞增殖的分子,重塑ECM,导致组织变硬,刺激肿瘤的进展和转移,影响肿瘤免疫反应^[46]。虽然CAF的起源还未完全清楚,但研究结果^[47-48]表明,CAF可能是髓源性间充质干细胞的后代,也可能是肿瘤细胞与成纤维细胞作用的产物。其他可能的理论包括:细胞因子介导的成纤维细胞分化和缺氧诱导因子1 α 转录因子对成纤维细胞的恶性转化。CAF作为TME中的活跃组分,在肿瘤血管生成和癌细胞侵袭、转移中起着至关重要的作用^[47]。在TME中,成纤维细胞通过TGF- β 和IL-1 β 信号通路转化为CAF^[49]。功能上,CAF与肿瘤细胞协同作用构建免疫抑制网络,促进肿瘤细胞逃避免疫杀伤。由CAF介导的ECM重塑是肿瘤间质增加的主要机制之一,它促进了肿瘤的进展,并阻碍了治疗药物在TME中的递送^[50]。有研究^[51]发现,在HNSCC中,CAF通过VEGF和TGF- β 抑制T细胞增殖,并随后通过诱导Treg细胞集聚诱导免疫抑制。此外,CAF已被证明可以通过聚集M2巨噬细胞和MDSC来协助肿瘤细胞逃避机体的免疫杀伤作用^[52]。

CAF定向的抗肿瘤治疗通常集中在通过基因缺失/细胞表面标记的药物抑制或CAF活性和功能改变来耗尽CAF,具体方式是通过靶向趋化因子改变CAF的功能,使CAF活化和不激活,或靶向CAF衍生的ECM和使用CAF作为药物递送的载体^[50]。HNSCC这一领域的研究处于起步阶段,部分相关分

子已被证明参与了HNSCC的发生和预后^[53-54]。

2.2 抗肿瘤免疫细胞

2.2.1 NK细胞 NK细胞是抗肿瘤免疫中重要的细胞之一。尽管肿瘤细胞及其TME抑制NK细胞活性,但是NK细胞可通过分泌免疫调节细胞因子等方式来消除肿瘤细胞^[55]。目前NK细胞相关免疫疗法正在兴起,通过调节NK细胞活性的免疫检查点恢复抗肿瘤免疫^[56-58],还可以通过结合肿瘤配体、促进NK细胞浸润、靶向多个活化NK细胞受体等多种机制释放NK细胞对抗肿瘤。

2.2.2 DC 免疫系统的前哨DC,作为固有免疫和适应性免疫反应之间的桥梁发挥着至关重要的作用。作为一种强有力的APC,DC通过处理和提呈抗原来启动适应性免疫反应,在激活抗原特异性CD4⁺T和CD8⁺T细胞中发挥作用^[59]。TME中的几个因素,包括IL-6、巨噬细胞-集落刺激因子(M-CSF)和IL-10,参与DC功能的下调,从而抑制T细胞活化,降低ICI治疗的疗效^[60-61]。

2.2.3 CD8⁺T细胞 CD8⁺T细胞对细胞内病原体和肿瘤的保护性免疫具有重要意义。为了探究其根源,研究者^[62]对肿瘤中的CD8⁺T细胞做了详细分析,收集肾癌患者的肿瘤组织标本,经流式细胞术分析肿瘤组织中肿瘤细胞和CD8⁺T细胞的分布状况。结果发现,在所有患者的肿瘤组织中,CD8⁺T细胞占比0.002%~20%,在CD8⁺T细胞占比低于2.2%以下的患者,术后出现疾病进展的风险高出4倍。

在肿瘤或慢性感染的情况下,CD8⁺T细胞暴露于持续的抗原和/或炎症信号中。这种过量的信号往往导致CD8⁺T细胞的功能逐渐“耗竭”,具体表现为细胞效应功能的逐渐丧失、多种抑制受体(如PD-1和LAG3)的表达、代谢失调、记忆反应差,这些功能的改变与转录程序的改变和表观遗传学改变密切相关^[63-64]。此外,TME中的一些分子也可以诱导CD8⁺T细胞衰竭,衰竭的早期迹象表现为IL-2分泌显著减少,随后是TNF等细胞因子的降低。在这种状态下,T细胞也可能发生凋亡,导致病毒特异性T细胞数量显著减少^[65]。

2.3 细胞外组分

2.3.1 ECM的促肿瘤作用 ECM的大规模改建重塑导致其胶原密度的增加和组织硬度的改变,这与肿瘤的恶性表型密切相关^[66]。通过上皮间充质转化和血管生成,改建后的ECM可以阻止药物到达肿瘤细胞,促进肿瘤细胞的增殖和迁移^[67]。同时,由于ECM在调控髓系细胞增殖、定位和功能方面的作用,它与肿瘤相关的免疫抑制有密切的关系^[68]。

2.3.2 ECM的抗肿瘤作用 正常情况下,药物在肿

瘤基质中的转运主要依赖于扩散。研究结果^[69]表明, 实体瘤组织往往出现胶原密度增加和组织坚硬的现象, 导致这一现象的主要原因是ECM纤维的生成。肿瘤ECM过多沉积的胶原纤维是阻止肿瘤细胞扩散的有效屏障, 但ECM的这种屏障作用也成为阻止化疗药物进入肿瘤细胞的障碍。因此, 为了增强药物的渗透, 在化疗过程中必须考虑使ECM正常化^[70]。

2.3.3 促肿瘤细胞因子 在大多数HNSCC病例中, EGFR已被证明增加了TME中未成熟的DC, 从而导致T细胞功能异常。由Th2细胞产生的IL-10可诱导M2巨噬细胞的募集, 增加Treg细胞的数量, 进而抑制DC的功能^[71]。

2.3.4 抗肿瘤细胞因子 I型IFN可以诱导肿瘤细胞中MHC I类分子的表达, 促进DC成熟, 增强抗肿瘤免疫^[72]。IL-12和IL-18可以刺激Th1细胞免疫反应, 启动抗肿瘤免疫。此外, CXCL9、CXCL10、TNF- α 、IL-1、IL-6和IL-12可诱导TAM的M1表型。但也有一些细胞因子在促肿瘤或抗肿瘤方面具有两面性, 如IL-6^[73]。在功能上, IL-6抑制DC成熟, 从而抑制中性粒细胞、巨噬细胞、NK细胞以及T细胞活化, 这与HNSCC预后密切相关^[74]。IL-6也能诱导M1巨噬细胞的产生, 从而产生抗肿瘤免疫反应^[72]。

3 HNSCC相关免疫治疗

3.1 ICI单药治疗

3.1.1 PD-1和PD-L1抑制剂 目前, 针对PD-1的抗体主要有纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)等, 针对PD-L1的抗体主要有德瓦鲁单抗(durvalumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)和阿维鲁单抗(avelumab)等。

一项随机的III期临床试验(CheckMate-141)^[75]中, 入组了361例接受以铂类药物为基础的联合化疗结束后6个月内进展的R/MHNSCC患者, 与研究选择氨甲蝶呤、西妥昔单抗或多西紫杉醇治疗R/MHNSCC患者相比, 无论肿瘤PD-L1表达水平如何, 纳武单抗治疗臂均表现出较高的应答率和更长OS, 死亡风险降低了32%。在一项在20个国家共97个中心开展的III期临床试验(KEYNOTE-040)^[3]中, 入组患者均为在R/M环境下铂基化疗期间或之后经历肿瘤进展的HNSCC患者, 患者被随机分配接受派姆单抗治疗, 接受氨甲蝶呤、多西他赛和西妥昔单抗三种标准化疗中的一种治疗。试验结果显示, 相对于标准治疗组, 派姆单抗治疗组在OS中表现出统计学上的显著改善, 风险比为0.8, 且在PD-L1高表达水平(TPS评分大于 $\geq 50\%$)的患者, 受益程度更大。接受派姆单抗治疗的患者中有13%患者出现3级或

以上的治疗相关副作用, 而标准治疗组为36%。在II期HAWK试验(NCT02207530)^[76]中, 入组患者为以铂类为基础的联合化疗结束后6个月内复发或进展且PD-L1表达 $\geq 25\%$ 的R/MHNSCC患者。试验结果提示, 德瓦鲁单抗单臂治疗的客观反应率(ORR)为16.2%, 12个月无进展生存(PFS)率和OS率分别为14.6%和33.6%。在HAWK试验中, 德瓦鲁单抗表现出一定的抗肿瘤活性, 具有可接受的安全性。在另一项包括32例R/MHNSCC患者的I期临床试验^[77]中, 试验报告的结果与其他ICI治疗结果相似, ORR为22%, 中位OS为6个月。

3.1.2 CTLA-4抑制剂 CTLA-4在维持正常免疫平衡方面起着至关重要的作用。肿瘤细胞利用CTLA-4的负性免疫调节, 产生抑制T细胞活化的信号^[78]。CTLA-4抑制剂是一种重要的ICI, 在HNSCC的TME中, Treg细胞通过调控细胞表面的CTLA-4表达来抑制抗肿瘤免疫。因此, CTLA-4抑制剂可以有效逆转Treg细胞诱导的免疫抑制^[79]。

PD-1/PD-L1抑制剂带来的PD-1信号通路阻断机制, 属于免疫正常化治疗。与大家熟知的PD-1/PD-L1免疫抑制机制不同, CTLA-4抑制剂往往带来的是免疫增强作用, 即提高机体免疫细胞的杀伤作用, 因此常伴随更多的毒副作用。2011年3月25日美国食品药品监督管理局批准通过CTLA-4抑制剂伊匹单抗(ipilimumab), 用于治疗不能手术切除的晚期黑色素瘤, 并在2015年10月批准其作为辅助治疗药物用于III期黑色素瘤患者。该药通过阻滞CTLA-4与B7分子配体结合, 进而保障T细胞的活化和增殖, 最终实现抗肿瘤作用。尽管该药在临床试验阶段显示出较好的OS, 并与对照组相比有明显的临床疗效提升, 但伊匹单抗在临床应用时, 常见有皮疹、腹泻、疲劳、瘙痒、头痛、体重下降和恶心等毒副作用。伊匹单抗还可能在消化系统、皮肤、神经系统及产生激素的腺体内引起自体免疫性疾病。这主要是因为CTLA-4靶点的特殊性, 其抑制剂造成免疫增强作用诱发了临床毒副作用。由于使用伊匹单抗具有潜在免疫介导的致命性副作用, 所以该药在通过审批的标签中包含了一项黑框警告, 以告知患者有关该药物的潜在副作用^[80]。

3.2 ICI联合治疗

3.2.1 ICI联合化学治疗 长期以来, 学者们认为细胞毒性化学治疗由于其骨髓抑制作用而具有免疫抑制作用。然而, 最近的研究证据^[81]表明, 化学治疗可能通过以下两种机制发挥免疫刺激作用: (1)通过使CD8⁺效应T细胞增强免疫原性和T细胞浸润, 导致肿瘤细胞中PD-L1高表达, 促进MHC I的TA提呈; (2)

Treg细胞、MDSC和TAM等免疫抑制细胞的消除。

KEYNOTE-407是一项双盲、随机、对照的III期临床试验^[82], 研究显示派姆单抗联合化疗组的OS长于安慰剂联合化疗组(15.9 vs 11.3个月)。KEYNOTE-048是一项随机的III期临床试验^[83], 比较派姆单抗单用或联合化疗(顺铂或卡铂联合5-FU)与EXTREME方案对R/MHNSCC患者的疗效, 试验结果显示, 虽然派姆单抗单药臂的ORR低于化疗臂, 但在PD-L1的综合阳性评分(combined positive score, CPS)≥1的患者中, OS明显长于化疗臂。此外, 研究还发现, 不管CPS如何, 在总人群中单用派姆单抗治疗效果不低于EXTREME方案。同时, 在CPS≥20、CPS≥1和总人群中派姆单抗和化疗结合的方案均显示出更好的OS。基于观察到的疗效和安全性, 派姆单抗单独或联合化疗的方案已经被批准为R/MHNSCC的一线治疗。

3.2.2 ICI联合放射治疗 现有数据表明, 放射治疗与ICI结合可能会将冷“非免疫原”肿瘤转化为热“免疫原”肿瘤, 放射治疗后, 肿瘤细胞表现出PD-L1表达上调。此外, 局部放射治疗还可能对远处非辐照转移病灶产生一定的影响, 这表明局部辐射能够通过释放肿瘤相关抗原和促进抗原提呈、肿瘤细胞中上调MHC I复合物或减少Treg细胞的数量来刺激免疫反应^[84-85]。

在一项II期随机临床试验^[86]中, 研究者采用靶向辐射单个病灶与纳武单抗联合证实这种联合治疗方式是安全的, 但两种治疗方式在ORR、PFS或OS方面并没有观察到显著的差异。因此, 作者认为纳武单抗联合立体定向放射治疗并不能刺激脱落效应。另一项I/II期临床试验^[87]采用德瓦鲁单抗联合放射治疗不适合手术或转移性肿瘤且在多个疾病部位至少有5%的PD-L1染色细胞阳性患者, 这种治疗组合的ORR可达到60%, 且报告的不良反应是短暂的和可控的。这些数据表明, ICI与放射治疗联合治疗的方式是安全的。然而, ICI与放射治疗的协同作用尚需要随机临床研究的证据。目前, 有40多个评估放射治疗和ICI组合方案在头颈部癌症中的影响的I~III期临床试验正在进行中。其中多个评估纳武单抗或派姆单抗与化疗放疗(chemoradiotherapy, CRT)联合治疗的I/II期临床试验, 已经证实了这种组合的安全性和可行性。NIVOSTOP和KEYNOTE-412是两个正在进行的局部晚期HNSCC患者的III期临床试验, 目的是为了探讨纳武单抗和派姆单抗与基于顺铂的CRT的协同作用。

在临床前研究^[88]中发现, 放射与化学治疗可上调肿瘤相关淋巴细胞中的免疫检查点, 如PD-1、TIM-3

和CTLA-4等的表达。此外, 在接受放射与化学治疗的患者中, CD4⁺和CD8⁺T细胞增加。

3.2.3 ICI联合病毒治疗 越来越多的证据^[89]表明, 溶瘤病毒对肿瘤细胞的杀伤机制包括直接裂解肿瘤细胞、诱导固有免疫、激发适应性免疫应答、破坏肿瘤血管系统及改善肿瘤抑制性微环境等。溶瘤病毒新药talimogene laherparepvec(T-VEC)是一种改良的I型单纯疱疹病毒, 通过删除ICP34.5和ICP47基因, 插入人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的编码序列, 对其进行了基因修饰。在接受T-VEC和派姆单抗联合治疗的50例不可切除的黑色素瘤患者的II期临床试验^[90]中, ORR为26%。对联合治疗有反应的患者中, CD8⁺T细胞增加, PD-L1蛋白表达升高, 以及IFN-γ基因表达升高。21例患者中并没有出现新的或者是剂量限制性毒副作用, 与单独使用T-VEC或派姆单抗的副作用是一致的。溶瘤病毒治疗可以通过改变TME来提高PD-1抑制剂派姆单抗治疗的疗效。在一项评估T-VEC与派姆单抗联合治疗R/MHNSCC的Ib期临床试验^[91]中, 学者们推测T-VEC与ICI结合可提高效应T细胞的抗肿瘤活性。

3.2.4 PD-1/PD-L1抑制剂联合CTLA-4抑制剂治疗 肿瘤的免疫逃逸机制错综复杂, 单独使用PD-1/PD-L1抑制剂疗效有限, 而联合其他ICI可能起到协同抗肿瘤作用, 这些组合的相关临床试验目前正在HNSCC中开展。PD-1和CTLA-4通路具有互补但不同的作用方式, PD-1通路主要发生在TME内的效应期, 而CTLA-4通路主要发生在免疫启动期的淋巴结内, 从而导致效应T细胞的增殖以及Treg细胞介导的T细胞反应抑制的减少。PD-1可以通过与配体CD80结合来调控T细胞, 而CD80已被证明与CTLA-4相互作用, 针对联合抑制CTLA-4和PD-1的免疫治疗已经在黑色素瘤、肾细胞癌和非小细胞肺癌中显示出疗效^[92-94]。

在一项随机、开放标签、多中心的II期临床试验(CONDOR)^[95]中, 将267例患者(PD-L1阴性疾病, 在R/M环境下铂基治疗进展)分配到3个治疗组: 德瓦鲁单抗(D)、曲美木单抗(tremelimumab, T)及德瓦鲁单抗与曲美木单抗联合使用(D+T)组, 试验结果显示, 3种给药方式的疗效终点无差异。在随机III期临床试验^[95]中, 纳入比CONDOR更广泛的PD-L1阳性和阴性患者。试验结果显示, 与标准化疗方案(SOC)组相比, D+T组和D组都没有改善OS, D组的中位数为7.6个月, D+T组的中位数6.5个月, SOC的中位数为8.3个月。3组间的ORR也相当, 但与SOC组相比, 这两种免疫治疗联合方案应答更持久, D+T组为7.4个月, D组为2.9个月, 化学治疗组为3.7个月。

先前抗PD-1和抗CTLA-4联合研究未能证明双重免疫阻断治疗在铂化疗后进展的R/MHNSCC患者中的优越性。目前,两项大型的III期试验(Mate-651和KESTREL)^[96]正试图以未化学治疗的R/MHNSCC患者为研究对象,评估双重免疫阻断治疗在HNSCC中的作用。

4 结 语

免疫治疗对于部分HNSCC患者有着积极的治疗效应,而在大多数情况下,TME可以通过代偿反馈机制、动态进化产生耐药性抵抗,阻滞免疫治疗效应,甚至发生肿瘤超进展现象。鉴于TME的动态性变化及抑制性特征,使用靶向TME中分子或信号通路的免疫治疗有待研究。阻碍HNSCC免疫治疗效果的主要原因包括宿主免疫系统对TA的低应答状态、肿瘤中免疫细胞的低浸润状态以及免疫抑制性TME的形成。针对这些肿瘤免疫治疗存在的局限,可以筛选出针对不同免疫治疗敏感的预测生物标志物。与预后生物标志物相比,目前预测生物标志物的领域涉及较少,合理的预测生物标志物能够预估其对特定免疫疗法的有效性,导致免疫治疗效果的显著改善,并有助于更深入地理解肿瘤细胞与TME之间的关系;探讨ICI联合其他治疗策略的可能性,通过将放射或化学治疗等传统肿瘤治疗方式与免疫治疗组合,或多种免疫治疗联合的策略,探索能够提升杀灭肿瘤细胞综合效应的最有利组合方式;提供溶瘤病毒等其他新型免疫激活策略,通过改造溶瘤病毒等免疫激活载体,进而影响TME局部免疫状态,促进炎性免疫微环境形成以起到抗肿瘤的作用。

[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. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] LEE M Y, ALLEN C T. Mechanisms of resistance to T cell-based immunotherapy in head and neck cancer[J]. *Head Neck*, 2020, 42(9): 2722-2733. DOI:10.1002/hed.26158.
- [3] COHEN E E W, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8.
- [4] CANNING M, GUO G, YU M, *et al.* Heterogeneity of the head and neck squamous cell carcinoma immune landscape and its impact on immunotherapy[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 52[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6465325/>. DOI:10.3389/fcell.2019.00052.
- [5] HORTON J D, KNOCHELMANN H M, DAY T A, *et al.* Immune evasion by head and neck cancer: foundations for combination therapy[J/OL]. *Trends Cancer*, 2019, 5(4): 208-232[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7304339/>. DOI: 10.1016/j.trecan.2019.02.007.
- [6] OLIVA M, SPREAFICO A, TABERNA M, *et al.* Immune biomarkers of response to immune-checkpoint inhibitors in head and neck squamous cell carcinoma[J/OL]. *Ann Oncol*, 2019, 30(1): 57-67[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6336003/>. DOI:10.1093/annonc/mdy507.
- [7] SANTURAY R T, JOHNSON D E, GRANDIS J R. New therapies in head and neck cancer[J/OL]. *Trends Cancer*, 2018, 4(5): 385-396[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6226306/>. DOI:10.1016/j.trecan.2018.03.006.
- [8] GALON J, BRUNI D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 197-218. DOI:10.1038/s41573-018-0007-y.
- [9] BURNET M. Cancer; a biological approach. I. the processes of control [J]. *Br Med J*, 1957, 1(5022): 779-786. DOI:10.1136/bmj.1.5022.779.
- [10] SHANKARAN V, IKEDA H, BRUCE A T, *et al.* IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity[J]. *Nature*, 2001, 410(6832): 1107-1111. DOI:10.1038/35074122.
- [11] VESELY M D, KERSHAW M H, SCHREIBER R D, *et al.* Natural innate and adaptive immunity to cancer[J/OL]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 235-271[2021-07-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21219185/>. DOI:10.1146/annurev-immunol-031210-101324.
- [12] ALEKSIC M, LIDDY N, MOLLOY P E, *et al.* Different affinity windows for virus and cancer-specific T-cell receptors: implications for therapeutic strategies[J/OL]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(12): 3174-3179 [2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3776049/>. DOI:10.1002/eji.201242606.
- [13] LINSLEY P S, GREENE J L, BRADY W, *et al.* Human B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) bind with similar avidities but distinct kinetics to CD28 and CTLA-4 receptors[J]. *Immunity*, 1994, 1(9): 793-801. DOI:10.1016/S1074-7613(94)80021-9.
- [14] KUNIMASA K, GOTO T. Immunosurveillance and immunoeediting of lung cancer: current perspectives and challenges[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): E597[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7014343/>. DOI:10.3390/ijms21020597.
- [15] DAVIS R J, FERRIS R L, SCHMITT N C. Costimulatory and coinhibitory immune checkpoint receptors in head and neck cancer: unleashing immune responses through therapeutic combinations [J/OL]. *Cancers Head Neck*, 2016, 1: 12[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6460794/>. DOI:10.1186/s41199-016-0013-x.
- [16] PARRY R V, CHEMNITZ J M, FRAUWIRTH K A, *et al.* CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms [J/OL]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(21): 9543-9553[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1265804/>. DOI: 10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005.
- [17] FERRIS R L. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(29): 3293-3304. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.1509.
- [18] MEISSNER M, REICHERT T E, KUNKEL M, *et al.* Defects in the

- human leukocyte antigen class I antigen processing machinery in head and neck squamous cell carcinoma: association with clinical outcome [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(7): 2552-2560. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-04-2146.
- [19] CURRY J M, SPRANDIO J, COGNETTI D, *et al.* Tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(2): 217-234. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.03.003.
- [20] DRAGHICIU O, LUBBERS J, NIJMAN H W, *et al.* Myeloid derived suppressor cells-An overview of combat strategies to increase immunotherapy efficacy[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(1): e954829[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4368153/>. DOI:10.4161/21624011.2014.954829.
- [21] HINSHAW D C, SHEVDE L A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression[J/OL]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4557-4566[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6744958/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-3962.
- [22] QUAIL D F, JOYCE J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423-1437. DOI:10.1038/nm.3394.
- [23] FENG S, CHENG X, ZHANG L, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells inhibit T cell activation through nitrating LCK in mouse cancers[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(40): 10094-10099[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6176562/>. DOI:10.1073/pnas.1800695115.
- [24] LECHNER M G, LIEBERTZ D J, EPSTEIN A L. Characterization of cytokine-induced myeloid-derived suppressor cells from normal human peripheral blood mononuclear cells[J/OL]. *J Immunol*, 2010, 185(4): 2273-2284[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2923483/>. DOI:10.4049/jimmunol.1000901.
- [25] HUANG B, PAN P Y, LI Q S, *et al.* Gr-1⁺CD115⁺ immature myeloid suppressor cells mediate the development of tumor-induced T regulatory cells and T-cell anergy in tumor-bearing host [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(2): 1123-1131. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1299.
- [26] DORTA-ESTREMER S, HEGDE V L, SLAY R B, *et al.* Targeting interferon signaling and CTLA-4 enhance the therapeutic efficacy of anti-PD-1 immunotherapy in preclinical model of HPV⁺ oral cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 252[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6749627/>. DOI: 10.1186/s40425-019-0728-4.
- [27] SETOGUCHI R, HORI S, TAKAHASHI T, *et al.* Homeostatic maintenance of natural Foxp3(+) CD25(+) CD4(+) regulatory T cells by interleukin (IL)-2 and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization[J/OL]. *J Exp Med*, 2005, 201(5): 723-735[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2212841/>. DOI:10.1084/jem.20041982.
- [28] VOLAREVIC V, ZDRAVKOVIC N, HARRELL C R, *et al.* Galectin-3 regulates indoleamine-2, 3-dioxygenase-dependent cross-talk between colon-infiltrating dendritic cells and T regulatory cells and may represent a valuable biomarker for monitoring the progression of ulcerative colitis[J/OL]. *Cells*, 2019, 8(7): E709[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678202/>. DOI: 10.3390/cells8070709.
- [29] SAITO T, NISHIKAWA H, WADA H, *et al.* Two FOXP3(+)CD4(+) T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers[J]. *Nat Med*, 2016, 22(6): 679-684. DOI:10.1038/nm.4086.
- [30] WANG H C, CHAN L P, CHO S F. Targeting the immune microenvironment in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1084[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6803444/>. DOI: 10.3389/fonc.2019.01084.
- [31] VALZASINA B, PICONESI S, GUIDUCCI C, *et al.* Tumor-induced expansion of regulatory T cells by conversion of CD4⁺CD25⁻ lymphocytes is Thymus and proliferation independent[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(8): 4488-4495. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4217.
- [32] AL-QAHTANI D, ANIL S, RAJENDRAN R. Tumour infiltrating CD25⁺ FoxP3⁺ regulatory T cells (Tregs) relate to tumour grade and stromal inflammation in oral squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2011, 40(8): 636-642. DOI:10.1111/j.1600-0714.2011.01020.x.
- [33] LIANG Y J, LIU H C, SU Y X, *et al.* Foxp3 expressed by tongue squamous cell carcinoma cells correlates with clinicopathologic features and overall survival in tongue squamous cell carcinoma patients[J]. *Oral Oncol*, 2011, 47(7): 566-570. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.04.017.
- [34] WEED D T, VELLA J L, REIS I M, *et al.* Tadalafil reduces myeloid-derived suppressor cells and regulatory T cells and promotes tumor immunity in patients with head and neck squamous cell carcinoma [J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(1): 39-48[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322895/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-1711.
- [35] BRUNI D, ANGELL H K, GALON J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(11): 662-680. DOI:10.1038/s41568-020-0285-7.
- [36] DENARDO D G, RUFFELL B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy[J/OL]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(6): 369-382[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7339861/>. DOI:10.1038/s41577-019-0127-6.
- [37] DAVIS R J, VAN WAES C, ALLEN C T. Overcoming barriers to effective immunotherapy: MDSCs, TAMs, and Tregs as mediators of the immunosuppressive microenvironment in head and neck cancer [J/OL]. *Oral Oncol*, 2016, 58: 59-70[2021-07-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27215705/>. DOI:10.1016/j.oraloncology.2016.05.002.
- [38] CHEN T L, CHEN J S, ZHU Y B, *et al.* CD163, a novel therapeutic target, regulates the proliferation and stemness of glioma cells via casein kinase 2[J]. *Oncogene*, 2019, 38(8): 1183-1199. DOI:10.1038/s41388-018-0515-6.
- [39] CASSETTA L, POLLARD J W. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(12): 887-904. DOI:10.1038/nrd.2018.169.
- [40] CHANMEE T, ONTONG P, KONNO K, *et al.* Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment [J/OL]. *Cancers*, 2014, 6(3): 1670-1690[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4190561/>. DOI: 10.3390/cancers6031670.
- [41] YIN S C, HUANG J Y, LI Z, *et al.* The prognostic and clinicopathological significance of tumor-associated macrophages in patients with gastric cancer: a meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170042[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

- pmc/articles/PMC5230964/. DOI:10.1371/journal.pone.0170042.
- [42] ZHAO X X, QU J K, SUN Y C, *et al.* Prognostic significance of tumor-associated macrophages in breast cancer: a meta-analysis of the literature[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(18): 30576-30586[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5444766/>. DOI:10.18632/oncotarget.15736.
- [43] COSTA N L, VALADARES M C, SOUZA P P, *et al.* Tumor-associated macrophages and the profile of inflammatory cytokines in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2013, 49(3): 216-223. DOI:10.1016/j.oraloncology.2012.09.012.
- [44] COHEN E E W, ALGAZI A, LAUX D, *et al.* Phase I b/II, open label, multicenter study of intratumoral SD-101 in combination with pembrolizumab in anti-PD-1 treatment naïve patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)[J/OL]. *Ann Oncol*, 2018, 29: viii375[2021-07-14]. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy287.006>. DOI:10.1093/annonc/mdy287.006.
- [45] GAO L, WANG F Q, LI H M, *et al.* CCL2/EGF positive feedback loop between cancer cells and macrophages promotes cell migration and invasion in head and neck squamous cell carcinoma [J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 87037-87051[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5349969/>. DOI:10.18632/oncotarget.13523.
- [46] DE PALMA M, BIZIATO D, PETROVA T V. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(8): 457-474. DOI:10.1038/nrc.2017.51.
- [47] KOJIMA Y, ACAR A, EATON E N, *et al.* Autocrine TGF-beta and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signaling drives the evolution of tumor-promoting mammary stromal myofibroblasts[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(46): 20009-20014[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2993333/>. DOI:10.1073/pnas.1013805107.
- [48] EREZ N, TRUITT M, OLSON P, *et al.* Cancer-associated fibroblasts are activated in incipient neoplasia to orchestrate tumor-promoting inflammation in an NF-kappaB-dependent manner[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(2): 135-147. DOI:10.1016/j.ccr.2009.12.041.
- [49] WHEELER S E, SHI H F, LIN F C, *et al.* Enhancement of head and neck squamous cell carcinoma proliferation, invasion, and metastasis by tumor-associated fibroblasts in preclinical models[J/OL]. *Head Neck*, 2014, 36(3): 385-392[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4111913/>. DOI:10.1002/hed.23312.
- [50] CHEN X M, SONG E W. Turning foes to friends: targeting cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(2): 99-115. DOI:10.1038/s41573-018-0004-1.
- [51] TAKAHASHI H, SAKAKURA K, KAWABATA-IWAKAWA R, *et al.* Immunosuppressive activity of cancer-associated fibroblasts in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64(11): 1407-1417. DOI:10.1007/s00262-015-1742-0.
- [52] YANG X G, LIN Y L, SHI Y H, *et al.* FAP promotes immunosuppression by cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment via STAT3-CCL2 signaling[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14): 4124-4135. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-2973.
- [53] ALSAHAFI E, BEGG K, AMELIO I, *et al.* Clinical update on head and neck cancer: molecular biology and ongoing challenges[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 540[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6629629/>. DOI:10.1038/s41419-019-1769-9.
- [54] HANLEY C J, THOMAS G J. T-cell tumour exclusion and immunotherapy resistance: a role for CAF targeting[J/OL]. *Br J Cancer*, 2020, 123(9): 1353-1355[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7591574/>. DOI:10.1038/s41416-020-1020-6.
- [55] VIVIER E, TOMASELLO E, BARATIN M, *et al.* Functions of natural killer cells[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(5): 503-510. DOI:10.1038/ni1582.
- [56] BEN-SHMUEL A, BIBER G, BARDA-SAAD M. Unleashing natural killer cells in the tumor microenvironment-the next generation of immunotherapy?[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 275[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7046808/>. DOI:10.3389/fimmu.2020.00275.
- [57] HU W L, WANG G S, HUANG D S, *et al.* Cancer immunotherapy based on natural killer cells: current progress and new opportunities [J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1205[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6554437/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.01205.
- [58] SANCHEZ-CORREA B, LOPEZ-SEJAS N, DURAN E, *et al.* Modulation of NK cells with checkpoint inhibitors in the context of cancer immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(5): 861-870. DOI:10.1007/s00262-019-02336-6.
- [59] VEGLIA F, GABRILOVICH D I. Dendritic cells in cancer: the role revisited[J/OL]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 45: 43-51[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449252/>. DOI:10.1016/j.coi.2017.01.002.
- [60] TANG M, DIAO J, CATTRAL M S. Molecular mechanisms involved in dendritic cell dysfunction in cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(5): 761-776. DOI:10.1007/s00018-016-2317-8.
- [61] VONDERHEIDE R H. The immune revolution: a case for priming, not checkpoint[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 563-569. DOI:10.1016/j.ccell.2018.03.008.
- [62] JANSEN C S, PROKHNEVSKA N, MASTER V A, *et al.* An intratumoral niche maintains and differentiates stem-like CD8 T cells[J/OL]. *Nature*, 2019, 576(7787): 465-470[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108171/>. DOI:10.1038/s41586-019-1836-5.
- [63] KURACHI M. CD8⁺ T cell exhaustion[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3): 327-337. DOI:10.1007/s00281-019-00744-5.
- [64] MA X Z, BI E G, LU Y, *et al.* Cholesterol induces CD8⁺ T cell exhaustion in the tumor microenvironment[J/OL]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 143-156. e5[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7061417/>. DOI:10.1016/j.cmet.2019.04.002.
- [65] SAEIDI A, ZANDI K, CHEOK Y Y, *et al.* T-cell exhaustion in chronic infections: reversing the state of exhaustion and reinvigorating optimal protective immune responses[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2569[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6237934/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.02569.
- [66] CHAUDHURI O, KOSHY S T, BRANCO DA CUNHA C, *et al.* Extracellular matrix stiffness and composition jointly regulate the induction of malignant phenotypes in mammary epithelium[J]. *Nat Mater*, 2014, 13(10): 970-978. DOI:10.1038/nmat4009.
- [67] NAJAFI M, FARHOOD B, MORTEZAEE K. Extracellular matrix (ECM) stiffness and degradation as cancer drivers[J]. *J Cell*

- Biochem, 2019, 120(3): 2782-2790. DOI:10.1002/jcb.27681.
- [68] SANGALETTI S, CHIODONI C, TRIPODO C, *et al.* Common extracellular matrix regulation of myeloid cell activity in the bone marrow and tumor microenvironments[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(8): 1059-1067. DOI: 10.1007/s00262-017-2014-y.
- [69] PAZ H, PATHAK N, YANG J. Invading one step at a time: the role of invadopodia in tumor metastasis[J]. *Oncogene*, 2014, 33(33): 4193-4202. DOI:10.1038/onc.2013.393.
- [70] THEOCHARIS A D, SKANDALIS S S, GIALELI C, *et al.* Extracellular matrix structure[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 97: 4-27[2021-07-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26562801/>. DOI: 10.1016/j.addr.2015.11.001.
- [71] MAZORRA Z, LAVASTIDA A, CONCHA-BENAVENTE F, *et al.* Nimotuzumab induces NK cell activation, cytotoxicity, dendritic cell maturation and expansion of EGFR-specific T cells in head and neck cancer patients[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 382[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5474456/>. DOI:10.3389/fphar.2017.00382.
- [72] WALDMANN T A. Cytokines in cancer immunotherapy[J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(12): a028472[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6280701/>. DOI:10.1101/cshperspect.a028472.
- [73] WONG J L, MAILLIARD R B, MOSCHOS S J, *et al.* Helper activity of natural killer cells during the dendritic cell-mediated induction of melanoma-specific cytotoxic T cells[J/OL]. *J Immunother*, 2011, 34(3): 270-278[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3057371/>. DOI:10.1097/CJI.0b013e31820b370b.
- [74] GAO J, ZHAO S, HALSTENSEN T S. Increased interleukin-6 expression is associated with poor prognosis and acquired cisplatin resistance in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(6): 3265-3274. DOI:10.3892/or.2016.4765.
- [75] FERRIS R L, BLUMENSCHEN 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/OL]. *Oral Oncol*, 2018, 81: 45-51[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6563923/>. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.008.
- [76] ZANDBERG D P, ALGAZI A P, JIMENO A, *et al.* Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from a single-arm, phase II study in patients with $\geq 25\%$ tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2019, 107: 142-152[2021-07-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30576970/>. DOI:10.1016/j.ejca.2018.11.015.
- [77] 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. DOI: 10.1093/annonc/mdy411.
- [78] WANG H Y, MUSTAFA A, LIU S X, *et al.* Immune checkpoint inhibitor toxicity in head and neck cancer: from identification to management[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1254[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6819434/>. DOI: 10.3389/fphar.2019.01254.
- [79] MATOBA T, IMAI M, OHKURA N, *et al.* Regulatory T cells expressing abundant CTLA-4 on the cell surface with a proliferative gene profile are key features of human head and neck cancer[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(11): 2811-2822. DOI: 10.1002/ijc.32024.
- [80] SOBHANIN, TARDIEL-CYRIL D R, DAVTYAN A, *et al.* CTLA-4 in regulatory T cells for cancer immunotherapy[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(6): 1440[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8005092/>. DOI:10.3390/cancers13061440.
- [81] GALLUZZI L, HUMEAU J, BUQUÉ A, *et al.* Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(12): 725-741. DOI: 10.1038/s41571-020-0413-z.
- [82] PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 2040-2051. DOI:10.1056/NEJMoa1810865.
- [83] BURTNES 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. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32591-7.
- [84] DAVERN M, LYSAGHT J. Cooperation between chemotherapy and immunotherapy in gastroesophageal cancers[J/OL]. *Cancer Lett*, 2020, 495: 89-99[2021-07-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32950619/>. DOI:10.1016/j.canlet.2020.09.014.
- [85] PLAVC G, STROJAN P. Combining radiotherapy and immunotherapy in definitive treatment of head and neck squamous cell carcinoma: review of current clinical trials[J/OL]. *Radiol Oncol*, 2020, 54(4): 377-393[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7585335/>. DOI:10.2478/raon-2020-0060.
- [86] MCBRIDE S, SHERMAN E, TSAI C, *et al.* A phase II randomized trial of nivolumab with stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus nivolumab alone in metastatic (M1) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15 suppl): 6009 [2021-07-14]. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.6009. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.6009.
- [87] LEVY A, MASSARD C, SORIA J C, *et al.* Concurrent irradiation with the anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint blocker durvalumab: single centre subset analysis from a phase 1/2 trial[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2016, 68: 156-162[2021-07-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27764686/>. DOI:10.1016/j.ejca.2016.09.013.
- [88] FRAK M, KRAWCZYK P, KALINKA E, *et al.* Molecular and clinical premises for the combination therapy consisting of radiochemotherapy and immunotherapy in non-small cell lung cancer patients[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(6): 1222[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8000833/>. DOI:10.3390/cancers13061222.
- [89] YANG B, PENG H, DU X Y, *et al.* Updates to the antitumor mechanism of oncolytic virus[J]. *Thorac Cancer*, 2019. DOI: 10.1111/1759-7714.13043.
- [90] SENZER N N, KAUFMAN H L, AMATRUDA T, *et al.* Phase II clinical trial of a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-encoding, second-generation oncolytic herpesvirus in patients with unresectable metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(34): 5763-5771. DOI:10.1200/JCO.2009.24.3675.

- [91] HARRINGTON K J, KONG A, MACH N, *et al.* Talimogene laherparepvec and pembrolizumab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (MASTERKEY-232): a multicenter, phase 1b study[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(19): 5153-5161. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-1170.
- [92] SIMONAGGIO A, EPAILLARD N, POBEL C, *et al.* Tumor microenvironment features as predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors (ICI) in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) [J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2): E231[2021-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7827724/>. DOI:10.3390/cancers13020231.
- [93] HUANG J, RECKAMP K L. Immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41(3): 400-408. DOI:10.1055/s-0040-1710077.
- [94] SZNOL M, MELERO I. Revisiting anti-CTLA-4 antibodies in combination with PD-1 blockade for cancer immunotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(3): 295-297. DOI:10.1016/j.annonc.2020.11.018.
- [95] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4628.
- [96] 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. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.001.

[收稿日期] 2021-12-15

[修回日期] 2022-05-17

[本文编辑] 党瑞山