

· 述 评 ·

头颈鳞癌的精准医疗研究进展

戴梦源, 李 芬, 陶泽璋

[摘要] 头颈鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)在全球范围内的发病率呈逐年上升趋势, 尽管极力提高治疗水平, 但其预后仍不理想。精准医疗时代, 新的基因测序技术、液体活检技术、高分辨率成像技术以及分子病理学的进展, 为 HNSCC 的精准诊断提供了良好的平台。而基于高通量基因测序及大数据分析等手段开发的精准细胞免疫治疗、个性化抗体偶联药物以及靶向人体微生物组药物等, 为 HNSCC 的精准治疗提供了可靠的手段。作者综述了 HNSCC 精准诊断和精准治疗的相关研究进展。

[关键词] 头颈鳞癌; 精准诊断; 基因测序; 靶向治疗; 精准治疗

[中图分类号] R739.91

[文献标志码] A

[文章编号] 2095-3097(2018)03-0129-05

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2018.03.001

Research progress of the precision therapy for head and neck squamous cell carcinoma

DAI Mengyuan¹, LI Fen², TAO Zezhang^{1,2}

(1. Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan Hubei 430060, China; 2. Department of Research Institute of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan Hubei 430060, China)

[Abstract] The incidence of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is increasing globally year by year. Although the treatment is improving, its prognosis is still not satisfactory. In the era of precision medicine, new gene sequencing technology, liquid biopsy technology, high-resolution imaging technology and molecular pathology progress provide a good platform for precision diagnosis of HNSCC. Based on high-throughput gene sequencing and big data analysis, precise cell immunotherapy, personalized antibody coupled drugs and targeted microorganism drugs have provided reliable means for precision treatment of HNSCC. In this paper, we mainly reviewed the research development of precision diagnosis and precision therapy of HNSCC.

[Key words] Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC); Precision diagnosis; Gene sequencing; Targeted therapy; Precision therapy

头颈鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是头颈部最常见的恶性肿瘤之一, 全球范围内每年新发病例 55 万^[1]。因 HNSCC 特殊的解剖位置及其生物学特性, 尽管治疗手段在不断改进, 预后仍不理想。目前针对 HNSCC 诊疗的研究热点主要集中在探索新的靶标分子、化疗耐药、放疗抵抗机制以及开发新的联合治疗手段等方面。此外, 由于适应性免疫耐受可促进人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)阳性 HNSCC 的发展, 免疫调节药物在 HNSCC 治疗中的应用也有较好的前景^[2]。

近年来大量的基因组测序研究逐步揭示了 HNSCC

基因组层面的分子事件, 发现了多种新的治疗靶点^[3]。自 2015 年提出“精准医学计划”以来, 对 HNSCC 分子机制和靶向治疗的探索不断进展, 开启了肿瘤精准治疗的新时代。在肺癌、乳腺癌等肿瘤治疗领域率先开展的精准治疗, 取得了令人欢欣鼓舞的效果。作者就 HNSCC 精准医疗的最新进展进行了综述。

1 精准医学的概念

精准医学, 对个人而言, 是以个人基因组信息为基础, 结合蛋白质组学、转录组学、代谢组学、表观遗传等内环境信息, 根据患者的个人特征制定个体化治疗方案, 对患者给予个体化诊断、药物、治疗及预后, 以期达到治疗效果最大化, 且副作用最小化的定制医疗模式, 贯穿于疾病预防、诊断、治疗的各个阶段; 对人类而言, 是通过基因组学、蛋白质组学等组

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(8167040648); 教育部科研专项项目(2015SQ00136)

[作者单位] 430060 湖北 武汉, 武汉大学人民医院耳鼻咽喉-头颈外科(戴梦源, 陶泽璋), 耳鼻咽喉-头颈外科研究所(李 芬, 陶泽璋)

[通讯作者] 陶泽璋, E-mail: taozezhangent@163.com

学技术和医学前沿技术,对大样本人群与特定疾病类型进行生物标志物的分析与鉴定,验证与运用,从而精确寻找到疾病的病因和治疗的靶点,并对一种疾病的不同状态和过程进行精确亚分类,最终实现对疾病和特定患者进行个性化精准治疗的目的,提高疾病的诊治与预防效益^[4]。

自人类基因组计划实施以来,关于针对个体基因组信息进行诊断和治疗的成功病例越来越多。2011年,美国科学界率先提出精准医学的概念,其实质包含2个方面,精准诊断和精准治疗。在精准诊断方面,深入到基因多态性及体细胞突变的层面;精准治疗方面,深入到精准的靶向治疗,包括分子靶向药物、抗体药物和抗体偶联药物等。“十二五”以来,我国政府也启动了相关的规划部署和科学研究,科技部和国家卫生计生委员会组织成立了国家精准医疗战略专家委员会,召开精准医学专家研讨会,研讨精准医学研究计划的实施原则、目标及重点内容,并加大国家对精准医学方向的投资^[5]。

2 HNSCC 的精准诊断

目前已被报道的 HNSCC 中发生频率较高的基因及蛋白表达改变包括抑癌基因 p53 (tumor suppressor gene p53, TP53)、磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基 α (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit α , PIK3CA)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、Notch 信号通路、程序性死亡受体 1 (programmed cell death 1, PD-1) 和细胞程式死亡配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1)、多耐药相关蛋白 (multidrug resistance-associated protein, MRP) 1 等。

2.1 TP53 TP53 是 HNSCC 中研究最为广泛的分子标志物。p53 信号通路通常在细胞衰老或者损伤时被激活,可阻滞细胞周期,促进 DNA 修复,如损伤无法修复则诱导细胞凋亡。p53 突变是 HNSCC 中最为常见的突变^[6]。HNSCC 患者 p53 突变占 50%~60%。因此,p53 在 HNSCC 的诊断和预后中有重要价值。此外,研究人员发现 HPV 阳性的 HNSCC 患者极少合并 p53 突变,但是 HPV 感染及 p53 突变均能单独引起 HNSCC p53 失活。HPV 阴性的 HNSCC 中,TP53 失活通常由于突变或缺失引起,而 HPV 阳性的患者中,HPV 癌蛋白通过生化机制引起 p53 失活。来自于肿瘤基因组图谱数据库的数据表明,80.6% 的 HPV 阴性的口腔肿瘤中可检测到 TP53 突变^[7-8]。

2.2 PIK3CA 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase, PI3K)-AKT-10 号

染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物 ((phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 信号通路是 HNSCC 中差异最显著的通路。编码 PI3K 的基因 PIK3CA 扩增或者突变是该通路中最常见的分子事件,约 36.9% 的患者可检测到。PIK3CA 异常表达在 HPV 阳性和阴性的 HNSCC 中表达比例分别为 56% 和 34%。约 10% 的 HNSCC 患者 PTEN 表达缺失,而导致 PI3K 信号的失调^[9]。

PIK3CA 突变极少单独发生,通常合并其他突变。有研究报道,约 11% 的 HNSCC 患者可检测出 Ras 基因突变,后者可诱导西妥昔单抗耐药^[10],因此,可以联合应用 PIK3CA/mTOR 抑制剂以及西妥昔单抗。此外,PIK3CA 抑制剂也可联合化疗药物治疗。 β 微管蛋白 III (class III β -tubulin, TUBB3), TLE3, P-糖蛋白 (P-glycoprotein, PGP) 这些标志物可预测患者对紫杉醇类药物有效,可作为 PIK3CA 联合化疗的指征。

2.3 EGFR EGFR 在大多数 HNSCC 中表达增高。一项综合 37 项研究的 Meta 分析结果显示,1948/3346 (57.8%) 检测出 EGFR 高表达^[11]。激活的 EGFR 不仅可以促进 Ras-MAPK、PI3K-AKT-PTEN、磷脂酶 C 信号通路,还可以调控其他受体的表达。靶向 EGFR 的单克隆抗体西妥昔单抗是目前唯一被美国食品和药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的用于 HNSCC 靶向治疗药物,已应用于临床且可改善患者生存率^[12]。

2.4 Notch 信号通路 2015 年,研究人员通过对 HNSCC 基因组测序等研究发现,HNSCC 中第 3 位变异率的是 Notch 相关信号通路^[6]。事实上,Notch1 突变率仅为 15% 左右,Notch2 突变率为 5%,而 Notch3 仅为 4%。研究学者在对其进行突变功能研究前,发现一部分 HNSCC Notch 的配体 JAG1/JAG2, 以及 Notch3 表达增高。国内口腔鳞癌患者发生 Notch1 变异的群体中,约有一半是激活状态。然而,目前 Notch 通路相关研究并不深入,其激活/失活后可能导致的改变并不十分明确。

2.5 PD-1/PD-L1 靶向免疫系统的治疗手段 一直是肿瘤治疗领域的热点。PD-1/PD-L1 通路在免疫抑制中的作用被发现后,靶向免疫治疗获得了重大进展,靶向 PD-1 以及 PD-L1 的抗体药物在实体瘤治疗中获得了非常好的疗效。Hyman 等^[10] 的研究报道,肿瘤浸润性淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) 中约 69% 可检测到 PD-1 阳性表达,18% 的患者肿瘤细胞中可检测到 PD-L1 的表达。PD-1 阳性的 TILs 细胞,以及 PD-L1 阳性的肿瘤细胞在肿瘤原发灶中均可检测到,咽喉癌中 PD-1 阳性率最高,为 90%,鼻咽癌中 PD-L1 表达最高,为 28%。

2.6 其他分子靶点 MRP 在 HNSCC 中的过表达比率约为 89%,该蛋白家族高表达的患者接受多种治疗方式均达不到预期效果^[12]。此外,PGP 是一种转运蛋白,一种已知的紫杉醇类药物代谢泵,在 HNSCC 中仅 3%患者表现为高表达,提示靶向 PGP 的药物可应用在 HNSCC 治疗中。

富含半胱氨酸分泌蛋白 (secreted protein acidic cysteine-rich, SPARC) 是一种白蛋白结合基质相关蛋白,可以促进白蛋白结合型紫杉醇的积累。Desai 等^[13]的研究回顾性分析 60 例 HNSCC,发现 SPARC 高表达患者的紫杉醇有效率显著高于 SPARC 阴性表达的患者 (83% vs 25%),提供了采用 SPARC 作为标志物预测紫杉醇有效率的初步证据。

肝细胞生长因子受体,也被称为 cMET,其在 16%的 HNSCC 患者中呈现蛋白过表达,然而基因扩增/突变率仅为 1%~3%^[14],提示 cMET 抑制剂可能应用于 HNSCC 患者的治疗,但是目前尚缺乏相关的临床试验证据支持。

3 HNSCC 的精准治疗

3.1 精准细胞免疫治疗 人类的免疫系统具有高度的特异性,能区分正常与恶性细胞,识别外来分子及细胞,功能正常的 T 淋巴细胞能通过其表面的 T 细胞(抗原)受体,识别肿瘤细胞,而将其清除。因而,肿瘤细胞免疫治疗天然具有精准治疗的特征。且通过激活患者体内残存肿瘤特异性 T 细胞的治疗方式,已被证实具有良好的临床疗效。同时,不同的 T 细胞携带的 T 细胞(抗原)受体不同,可实施针对不同肿瘤变异信息的精准治疗。精准细胞免疫治疗,是第三代免疫细胞治疗技术,通过高通量基因测序及大数据分析,获得针对癌细胞特异性新抗原和具有高效应的精准 T 细胞,后者富集后对肿瘤患者进行精确免疫治疗。免疫治疗在提高肿瘤临床疗效方面已经取得巨大进展^[15]。

3.2 个性化抗体偶联药物 正常成人体内的细胞分裂增殖、生长和凋亡受到严格的调控,以保证机体正常运转。体细胞突变赋予了癌细胞有别于正常细胞的特性,这是肿瘤精准治疗的首选靶标。通过二代测序可获得肿瘤患者癌细胞核正常细胞的基因序列及基因表达信息,筛选出突变新生的肿瘤突变特异性抗原。

个性化抗体偶联药物是一种极具靶向性的抗体药物,是将细胞毒性小分子偶联到 TSMA 抗体上,使其兼具特异性靶向和强细胞杀伤力的特点^[16]。突变特异性抗体能特异性的靶向肿瘤细胞,其靶点不局限于突变递呈多肽,细胞膜蛋白胞外区的突变也

可识别。到达靶细胞的个性化抗体偶联药物通过抗体介导的内吞进入癌细胞,在细胞内降解,释放出细胞毒物。或在癌细胞间隙中降解,释放出来的小分子毒物再进入癌细胞,最终发挥毒性作用杀死癌细胞,从而实现有效的肿瘤精准治疗。

3.3 受体酪氨酸激酶抑制剂 西妥昔单抗 Cetuximab 是一类靶向 EGFR 人源化单克隆鼠抗,EGFR 结合配体后自磷酸化激活,促进细胞增殖,西妥昔单抗可靶向抑制 EGFR 配体的结合,从而抑制增殖信号^[17]。2006 年,西妥昔单抗应用于 HNSCC 患者的 III 期临床试验结束,显示西妥昔单抗可显著改善患者对化疗的反应,正式被 FDA 批准可应用于 HNSCC 的治疗^[18]。尼妥珠单抗 Nimotuzumab 是国内第一个人源化单抗药物,是靶向 EGFR 的单克隆抗体。一项尼妥珠单抗联合放疗治疗晚期 HNSCC 的临床研究显示,患者 3 年生存率高达 66.7%,而单纯放疗的 3 年生存率仅为 40%左右,尼妥珠单抗显著提高了放疗的疗效。该项临床研究另一组分析表明,尼妥珠单抗联合放疗与标准的同步放化疗疗效相当,这为不能耐受强烈化疗的晚期 HNSCC 患者提供了一个新的解决方案。

3.4 检查点抑制剂 免疫系统中检查点可限制炎症反应,降低正常组织的损伤,阻止自身免疫,目前已有靶向 PD-1/PD-L1,以及细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 等检查点的抑制剂进入临床试验。

靶向 PD-1 的治疗通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路,减轻肿瘤的免疫耐受,使肿瘤细胞破除护身符,因而具有治疗多种类型肿瘤的潜力,有望实质性改善患者总生存期。派姆单抗 Pembrolizumab 是一种人源化靶向 PD-1 的单克隆抗体,目前已被 FDA 批准用于转移性黑色素瘤及非小细胞肺癌的靶向治疗。其在 HNSCC 的治疗中已经表现出可观的前景。临床试验 KEYNOTE-012 的初步结果表明其应用于复发性 HNSCC 总的有效率达到 18.2%,疾病控制率接近 50%^[19]。纳武单抗 Nivolumab,也是一种人源化靶向 PD-1 的单克隆抗体,已被 FDA 批准用于肾细胞癌、黑色素瘤及非小细胞肺癌的治疗。近期一项 III 期临床试验 CheckMate-141 研究结果表明,对于 HNSCC 患者应用 Nivolumab 表现出显著的生存获益,尤其是 PD-L1 表达阳性患者^[20]。

CTLA-4 主要表达在活化的 T 细胞表面,制约 T 细胞活性。伊匹单抗 Ipilimumab,是一种人源性 CTLA-4 阻断抗体。阻断 CTLA-4 可以减轻 T 细胞抑制,增强宿主抗肿瘤免疫应答。目前 HNSCC 相关的临床试验正在进行。

3.5 免疫调节剂 免疫调节剂是一类增强宿主抗肿瘤免疫应答的小分子/复合物激动剂, Toll样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是一类跨膜信号蛋白, 介导固有免疫反应^[21]。越来越多证据表明 TLRs 在恶性肿瘤中表达降低, TLRs 激动剂可诱导抗肿瘤炎症反应^[22-23]。此外, 细胞因子包括白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、肿瘤坏死因子- α 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子, 干扰素- γ 等小分子信号蛋白在调节免疫和炎症反应中发挥重要的作用^[24]。大量研究证实肿瘤细胞可调节局部细胞因子促进炎症反应, 同时促进肿瘤免疫系统逃避, 因此, 通过外源性细胞因子改变肿瘤微环境中细胞因子的反应也可促进宿主抗肿瘤免疫应答。目前应用的外源性免疫因子包括 IL-12、易洛魁族同源盒基因 (IRX-2) 等^[25]。

3.6 肿瘤疫苗 抗癌疫苗通过产生肿瘤相关抗原及免疫佐剂, 促使肿瘤抗原免疫致敏。目前应用的肿瘤疫苗主要包括 DNA 疫苗、多肽疫苗、生物疫苗等。

DNA 疫苗包括 INO-3112, Allovectin-7 等。INO-3112 疫苗中包含的质粒可合成 E6 及 E7 蛋白, 主要针对 HPV16 及 HPV18, 可诱导 HPV 特异性 CD8⁺T 细胞反应, 适合 HPV 阳性的 HNSCC 患者。Allovectin-7 可诱导肿瘤细胞表面表达主要组织相容性复合物 I 类分子, 针对 HNSCC 患者的 Allovectin-7 的 I 期 II 期临床试验结果显示该疫苗使用安全, 耐受性好, 33% 的患者表现出部分缓解、完全缓解^[26-27]。

多肽疫苗包括 MAGE-A3/HPV16、ISA101/ISA201 等。多肽疫苗 MAGE-A3/HPV16 原理同 DNA 疫苗类似, 可诱导主要组织相容性复合物 I 类分子的表达^[28]。多肽疫苗 ISA101/ISA201 是针对 HPV E6/E7 蛋白的疫苗^[29]。

生物疫苗 ADXS11-001 是一种减毒活疫苗, 通过基因工程手段将 HPV E7 蛋白融合至一种李斯特菌 O 蛋白^[30], 通过感染抗原递呈细胞激活 CD4⁺/CD8⁺T 细胞, 靶向 HPV 阳性肿瘤细胞。一项 15 例转移性/复发难治性宫颈癌患者的 I 期临床试验显示, 患者中位生存时间延长至 347 d, 1 年生存率 53%, 31% 的患者肿瘤体积缩小; 而对照组中位生存时间为 6 个月, 1 年生存率仅为 5%^[31-32]。

4 总结和展望

HNSCC 是一种异质性肿瘤, 遗传、酒精、烟草、HPV 感染等暴露因素均是危险因素。近年来逐渐增多的比较基因组研究及基因测序等研究的开展, 对 HNSCC 基因表达谱、异质性等进行了深入的挖

掘, 为 HNSCC 个体化治疗的开展提供了精确的理论依据^[33]。然而, 尽管精准靶向治疗 (包括偶联抗体、小分子抑制剂等) 在肿瘤治疗中表现出良好的前景, 但是其使用成本高昂, 且治疗方案相对复杂, 限制了其在临床治疗中的应用。此外, 由于预先存在的单个细胞耐药突变可能会导致靶向治疗后的复发, 了解不同的流行病学亚组的肿瘤患者的异质性程度将对靶向治疗的实施效果产生极大的影响。

在未来, 整合全球医疗资源和基础设施是大趋势, 患者将有机会获得最好的个性化治疗。同时, 对于特定基因变异、临床病理表型差异的 HNSCC 患者, 开展靶向标志物指导下联合治疗, 可最大限度地提高药物成本回报。精准医疗时代已经来临, 目前面临的挑战包括早期的个性化治疗试验, 全球医疗信息资源 (包括基因组测序信息等) 整合, 改善 HNSCC 的治疗及预后。在检测技术方面, 因为二代测序的测量方法需要复杂的设备和多流程操作, 确保二代测序结果的可重复性和准确性, 是精准医疗的一大挑战。此外, 高通量测序获得的大数据的深度分析也相当重要, 需建立标准化程序及分析流程; 而精准治疗技术大规模应用于临床仍有待于精准治疗技术的完善和大规模临床试验的开展。

【参考文献】

- [1] Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(1):9-22.
- [2] Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, et al. Evidence for a role of the PD-1; PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(6):1733-1741.
- [3] Ausoni S, Boscolo-Rizzo P, Singh B, et al. Targeting cellular and molecular drivers of head and neck squamous cell carcinoma: current options and emerging perspectives [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2016, 35(3):413-426.
- [4] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(9):793-795.
- [5] 孙艳丽, 李金明. 临床医学中的个体化医学 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(14):1047-1049.
- [6] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas [J]. *Nature*, 2015, 517(7536):576-582.
- [7] Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(5):401-404.

- [8] Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal [J]. *Sci Signal*, 2013, 6(269): p11.
- [9] Okami K, Wu L, Riggins G, et al. Analysis of PTEN/MMAC1 alterations in aerodigestive tract tumors [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(3): 509-511.
- [10] Hyman DM, Snyder AE, Carvajal RD, et al. Parallel phase Ib studies of two schedules of buparlisib (BKM120) plus carboplatin and paclitaxel (q21 days or q28 days) for patients with advanced solid tumors [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(4): 747-755.
- [11] Ozanne B, Richards CS, Hendler F, et al. Over-expression of the EGF receptor is a hallmark of squamous cell carcinomas [J]. *J Pathol*, 1986, 149(1): 9-14.
- [12] Thomas H, Coley HM. Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting p-glycoprotein [J]. *Cancer control*, 2003, 10(2): 159-165.
- [13] Desai N, Trieu V, Damascelli B, et al. SPARC expression correlates with tumor response to albumin-bound paclitaxel in head and neck cancer patients [J]. *Transl Oncol*, 2009, 2(2): 59-64.
- [14] 郑学敏, 朱世超, 于小华, 等. 肝细胞生长因子及其受体在新药发现中的研究进展 [J]. *中国新药杂*, 2017, 26(20): 2444-2449.
- [15] 张锦鹏, 傅昭粤, 宣国云, 等. 肿瘤免疫治疗的研究进展 [J]. *转化医学电子杂志*, 2018, 5(1): 1-5.
- [16] Hochhauser D, Glynn-Jones R, Potter V, et al. A phase II study of temozolomide in patients with advanced aerodigestive tract and colorectal cancers and methylation of the O6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(5): 809-818.
- [17] Graham J, Muhsin M, Kirkpatrick P. Cetuximab [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(7): 549-550.
- [18] Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 23(34): 8646-8654.
- [19] Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(5): 1036-1041.
- [20] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [21] Blank CU, Enk A. Therapeutic use of anti-CTLA-4 antibodies [J]. *Int Immunol*, 2015, 27(1): 3-10.
- [22] Iribarren K, Bloy N, Buqué A, et al. Trial watch: immunostimulation with Toll-like receptor agonists in cancer therapy [J]. *Oncoimmunology*, 2015, 5(3): e1088631.
- [23] Khan AA, Khan Z, Warnakulasuriya S. Cancer-associated toll-like receptor modulation and insinuation in infection susceptibility: association or coincidence? [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(6): 984-997.
- [24] Dinarello CA. Historical insights into cytokines [J]. *Eur J Immunol*, 2007, 37(Suppl 1): S34-S45.
- [25] Egan JE, Quadri KJ, Santiago-Schwarz F, et al. IRX-2, a novel in vivo immunotherapeutic, induces maturation and activation of human dendritic cells in vitro [J]. *J Immunother*, 2007, 30(6): 624-633.
- [26] Esteban F, Concha A, Delgado M, et al. Lack of MHC class I antigens and tumour aggressiveness of the squamous cell carcinoma of the larynx [J]. *Br J Cancer*, 1990, 62(6): 1047-1051.
- [27] Gleich LL, Gluckman JL, Nemunaitis J, et al. Clinical experience with HLA-B7 plasmid DNA/lipid complex in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 127(7): 775-779.
- [28] Rapoport AP, Aqui NA, Stadtmayer EA, et al. Combination immunotherapy after ASCT for multiple myeloma using MAGE-A3/Poly-ICLC immunizations followed by adoptive transfer of vaccine-primed and costimulated autologous T cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(5): 1355-1365.
- [29] Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, et al. Phase I immunotherapeutic trial with long peptides spanning the E6 and E7 sequences of high-risk human papillomavirus 16 in end-stage cervical cancer patients shows low toxicity and robust immunogenicity [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(1): 169-177.
- [30] Wallecha A, French C, Petit R, et al. Lm-LLO-based immunotherapies and HPV-associated disease [J]. *J Oncol*, 2012, 2012: 542851.
- [31] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(6): 567-578.
- [32] Maciag PC, Radulovic S, Rothman J. The first clinical use of a live-attenuated *Listeria monocytogenes* vaccine: a phase I safety study of Lm-LLO-E7 in patients with advanced carcinoma of the cervix [J]. *Vaccine*, 2009, 27(30): 3975-3983.
- [33] 李晓明. 正确看待多学科综合治疗在头颈部鳞状细胞癌治疗中的地位和作用 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(7): 481-484.