

台灣頭頸癌免疫藥物治療指引

Taiwan Clinical Treatment Guidelines for Head and Neck Cancer





目錄

一	序言	1
二	前言	4
三	鼻咽癌的免疫治療	5
四	局部侵犯性頭頸癌 (LA HNSCC) 之免疫治療： 根治性同步放化療	12
五	鉑金非抗性頭頸癌 (R/M HNSCC) 之免疫治療	19
六	鉑金抗性頭頸癌 (R/M HNSCC) 之免疫治療	29
七	頭頸癌 (R/M HNSCC) 使用免疫治療之生物標記	33
八	頭頸癌 (R/M HNSCC) 免疫治療：台灣經驗	39
九	頭頸癌 (R/M HNSCC) 免疫治療未來展望	48
十	Abbreviation 縮寫表	56



序言

在現代醫學的發展中，免疫治療已成為癌症治療領域的一個重要突破，帶來了前所未有的希望。免疫治療不僅為患者提供了新的治療選擇，更為醫學研究提供了新的視角，促使我們重新思考與癌症抗爭的方式。

本指引由台灣免疫暨腫瘤學會、中華民國癌症醫學會以及台灣頭頸部腫瘤醫學會共同編撰，專注於頭頸癌的免疫治療進展與研究成果。頭頸癌作為一種常見且具挑戰性的癌症，其傳統治療方法面臨著多重限制與挑戰。而免疫治療作為一種新興的治療手段，通過活化患者自身的免疫系統來對抗癌細胞，表現顯著的療效。我們邀請到多位醫師專家深入探討了免疫治療在頭頸癌中的應用潛力。內容包括免疫治療的機制、臨床試驗結果、數據分析應用以及未來的研究方向。

我們誠摯地感謝所有參與研究的醫療工作者、患者及其家屬的支持與貢獻。沒有他們的努力與合作，我們無法取得今天的成就。我們期望本指引能為醫界同仁提供有價值的參考，並為更多頭頸癌患者帶來希望與福音。

台灣免疫暨腫瘤學會 理事長
張文震



頭頸部癌症是台灣十大常發生癌症之一，也是癌症死亡的前十名。傳統治療方式有手術、放射治療、化學治療及標靶藥物。近年來因為免疫藥物治療在各種腫瘤皆有長足進展，頭頸癌症也是一樣已有很多研究呈現出免疫藥物重要性，而免疫藥物角色和使用時機皆有其臨床上重要。

這次台灣重要癌症相關學會共同召集台灣在此領域專家，作一重要的文獻回顧及分享台灣經驗，使免疫藥物在頭頸部癌症治療使用時機及角色更清楚，讓台灣相關腫瘤治療醫療人員容易瞭解及應用。

本人僅代表中華民國癌症醫學會感謝各位參與的專家全力參與，並推薦各位腫瘤治療同好作為治療的參考。

中華民國癌症醫學會 理事長

陳仁熙



亞洲頭頸癌患者遠比歐美多，而且病人多半屬於藍領階級，所以有意願投資在頭頸癌疾病的研究相對是有限的。

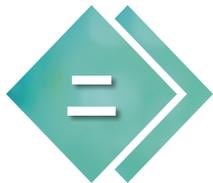
但是當我看到這份內容精實豐富的台灣頭頸癌臨床治療指引，不只結合手術、放射治療、化學治療、標靶治療，尤其是加入免疫治療，不僅在台灣醫界臨床醫師處方時有所依據及參考，也使頭頸癌患者直接受惠。

當然這都歸功於總編輯馬偕醫院張義芳副院長及北榮陳三奇教授，結合北榮楊慕華副校長及陳天華醫師、彰基林進清教授、長庚謝佳訓教授、台大黃懷正教授、中醫大連銘渝教授、馬偕宋孟達醫師，資料文獻整理及臨床經驗融合成治療指引。

當然這只是起步，醫學領域日新月異，也期盼每隔 3-5 年會再改版，灌輸新觀念，甚至新藥物。最後還是恭賀站在巨人肩膀上的偉大著作順利出刊。

台灣頭頸部腫瘤醫學會 理事長

呂宜興



前言

馬偕紀念醫院 血液腫瘤科 張義芳

在癌症治療領域，ICI (Immune Checkpoint Inhibitor, 免疫檢查點抑制劑) 的興起標誌著一個新的治療時代的來臨，尤其是在頭頸癌的治療中。頭頸癌，包括口腔、咽部和喉部癌症，長期以來一直是全球主要的健康負擔，由於其診斷常在晚期，傳統治療方法如手術、放療和化療的效果有限。然而，近年來，ICI 在頭頸癌治療中顯示出令人鼓舞的效果。

ICI 作用於人體的免疫系統，特別是 T 細胞的活化過程。在正常情況下，這些檢查點 (如 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4) 幫助維持免疫系統的平衡，防止對正常組織的攻擊。然而，許多癌細胞透過上調這些檢查點來逃避免疫系統的攻擊。ICI 通過抑制這些檢查點，解除了對 T 細胞的抑制，從而增強對癌細胞的攻擊。

在 HNSCC (Head & Neck Squamous Cell Carcinoma, 頭頸癌) 治療方面，ICI 的應用已經有了實證基礎。例如，PD-1 抑制劑如 Nivolumab 和 Pembrolizumab 在臨床試驗中顯示出對晚期頭頸癌患者有顯著的治療效果¹⁻³。這些試驗 (如 CheckMate 141 和 KEYNOTE-048) 表明，與傳統化療相比，這些 ICI 能夠顯著提高生存率和生活質量，並且具有更好的耐受性^{1,3,4,5}。

此外，PD-L1 表達水平已成為預測頭頸癌患者對 ICI 治療反應的重要生物標誌。高 PD-L1 表達的患者通常對 ICI 有更好的反應⁴。

總之，ICI 在頭頸癌治療中的應用開啟了新的治療途徑，為晚期病例提供了新的希望。然而，為了最大化治療效果，持續的研究和個體化治療策略的開發仍然至關重要。

參考文獻

1. Haddad RI, et al. J Clin Oncol. 2023 Apr 20;41(12):2166-2180.
2. Burtneß B, et al. Lancet. 2019;394(10212):1915-1928
3. Takahashi S, et al. Int J Clin Oncol. 2022;27(12):1805-1817.
4. Burtneß B, et al. J Clin Oncol. 2022;40(21):2321-2332.
5. Harrington KJ, et al. J Clin Oncol. 2023;41(4):790-802.



鼻咽癌的免疫治療

彰化基督教醫院 放射腫瘤部 林進清

3.1 新診斷無轉移鼻咽癌一般治療原則

新診斷無轉移鼻咽癌主要療法是放射治療，鼻咽癌除了對放射線敏感外，對化學藥物也具有相當敏感度，所以合併化學放射療法是治療晚期 (第三、四期) 鼻咽癌的新趨勢，除了第一期和腫瘤體積較小的第二期可以單獨放射治療，其他病況都需要合併化學放射治療。合併化學治療於原本的放射治療有三時機：(1) 新輔助化學治療、(2) 同步化學治療、或 (3) 放療後輔助化學治療。三種合併治療方式各有其優缺點，過去比較流行美國 Intergroup study 建議的 CCRT (Concurrent Chemoradiotherapy, 同步化療放療) 再加放療後輔助化學治療，最近幾年已逐漸被先做新輔助化學治療取代，之後再加同步放化療或放療，至於放療後輔助化學治療，一般建議高危險病人才需要做。

3.2 轉移復發鼻咽癌的治療

鼻咽癌經首療緩解後，如果發生轉移復發，治療考慮分：

(1) 有機會局部治療根治者，例如只有鼻咽部復發且腫瘤能完全切除，只有頸部淋巴復發，可以手術治療；另外救援性再次放療 re-irradiation (±化療) 也是鼻咽部或頸部淋巴復發者有機會治癒的選項，再次放療雖然有很高的局部控制率，但副作用很大，例如嚴重聽力障礙、顱底骨壞死、頸動脈狹窄、鼻咽黏膜壞死大出血、腦神經麻痺，嚴重者甚至會造成死亡，最近一篇大陸三期隨機分組臨床試驗顯示，針對只有鼻咽部復發者，再次放療以小劑量高分次 (每次 1.2 葛雷，一天照射二次) 優於傳統一天一次放療，雖然二組鼻咽和頸部控制率 ($P=0.96$)、遠端轉移率 ($P=0.55$) 相似，但三年 OS (Overall Survival, 整體存活期) 為 74.6% vs 55.0% ($HR=0.54$, 95% CI: 0.33-0.88, $P=0.014$)¹。

(2) 沒有機會局部治療根治者，例如廣泛鼻咽部或頸部淋巴復發、侵犯腦部或大血管、遠端轉移等、這種情況以全身性治療為主。在免疫治療還未興起之前，全身性治療主要是傳統化療，2016 年大陸一篇三期隨機分組臨床試驗，收錄 362 位轉移復發鼻咽癌患者，比較 GP 處方 (Gemcitabine 1000 mg/m² d1, 8 + cisplatin 80 mg/m² d1, Q3W) 和 PF (cisplatin 80 mg/m² d1 + 5-FU 1000 mg/m²/d d1-4, Q3W)

之優劣，結果顯示：PFS (Progression-free Survival, 無惡化存活期) 中位數分別為 7.0 vs 5.6 個月 (HR=0.55, 95% CI: 0.44-0.69, $P < 0.0001$)²，經更長時間追蹤後，OS 中位數分別為 22.1 vs 18.6 個月 (HR=0.7255, 95% CI: 0.58-0.90, $P=0.004$)³，從此 GP 處方成為轉移復發鼻咽癌一線化學治療的首選。

3.3 二線或二線以上轉移復發鼻咽癌的免疫治療

癌症各種不同免疫治療方法中，目前以 ICI (Immune Checkpoint Inhibitor, 免疫檢查點抑制劑) 最常用。文獻報告幾種 ICI 曾被嚐試用於已經沒有標準處方治療的轉移復發鼻咽癌 (二線或二線以上)，發現腫瘤 ORR (Overall Response Rate, 總反應率) 介於 5.0-43.0%⁴⁻¹⁰；包括 Atezolizumab (5.0%)、Spartalizumab (17.1%)、Nivolumab (20.5%)、Toripalimab (20.5%)、Pembrolizumab (25.9%)、Camrelizumab (34.0%)、Tislelizumab (43.0%)，PFS 中位數介於 1.9-10.4 個月，OS 中位數介於 13.9-25.2 個月。

除了上述幾篇單用 ICI 治療二線或二線以上轉移復發鼻咽癌，有一篇新加坡和臺大醫院合作的雙免疫治療二線或二線以上轉移復發鼻咽癌¹¹，採用 Nivolumab 3 mg/kg Q2W + Ipilimumab 1 mg/m² Q6W，結果發現腫瘤最佳反應率為 38%，PFS 中位數 5.3 個月，OS 中位數 19.5 個月，副作用輕微，病人多能耐受。

另外有人嘗試用 ICI 加上標靶治療二線或二線以上轉移鼻咽癌¹²，採用 Sintilimab 200 mg + Bevacizumab 7.5 mg/kg Q3W，ORR 為 54.5%，PFS 中位數 6.8 個月，OS 中位數尚未到達 (not reach)，最常見的 irAE (Immune-related Adverse Event, 免疫相關不良事件) 是第一、二級 Hypothyroidism，治療引起的第三級或以上 AE (Adverse Event, 不良事件) 發生率為 21.2%，沒有發生致死案例或嚴重出血副作用。

針對二線或二線以上轉移復發鼻咽癌的免疫治療，只有一件多中心第三期臨床試驗 KEYNOTE-122¹³，摘要如下。233 位患者以 1:1 隨機分配至單用 Pembrolizumab 200 mg Q3W (n=117)，最多 35 個療程，或者單用化療 (n=116)，Gemcitabine 1250 mg/m² d1, 8, Q3W; Docetaxel 75 mg/m² d1, Q3W；或口服 Capecitabine 1000 mg/m² bid d1-14 Q3W (耐受者第二療程起可增加劑量為 1250 mg/m²)，由研究者三種化藥擇一，35 個療程後能耐受的病人可繼續化療。結果：OS、PFS、ORR、DOR (Duration of Response, 反應持續時間)，兩組都沒有顯著差異。結論：和化療組相比，Pembrolizumab 在二線或二線以上轉移復發鼻咽癌病人，無法明顯延長其存活，但因治療引起的不良反應事件可處理而且比化療組低。



3.4 一線轉移復發鼻咽癌的免疫治療

迄今有三件多中心第三期臨床試驗針對一線轉移復發鼻咽癌的 ICI 免疫治療¹⁴⁻¹⁶，都是大陸藥廠研發，都是 Anti-PD1 單株抗體，試驗設計也是一樣，anti-PD1 + GP 處方 vs Placebo + GP 處方，主要比較兩組的 PFS，三個試驗都達到設定研究目標，三個 Anti-PD1 (Camrelizumab、Toripalimab、Tislelizumab) 組的 PFS 都明顯優於對照組，至於 OS 因追蹤時間還不夠長，尚無法下結論，但三個 Anti-PD1 組 OS 都優於對照組，重點摘要如下表 3-1。

表 3-1 Randomized trials of immune checkpoint inhibitor in the 1st line treatment of recurrent/metastatic NPC

Trials	Treatment	No	CR rate	ORR	PFS	HR (95% CI)	OS	HR (95% CI)	≥ Gr3 AE	irAEs	≥ Gr3 irAE	Stop Tx by AE
CAPTIAN-1 ¹⁴		263										
2018/11/13-2019/11/19	GP + Camrelizumab 200 mg Q3W	134	5.0%	87.3%	9.7	0.54 (0.39-0.76) p=0.0002	NR	0.67 (0.41-1.11)	94.0%	84.0%	15.0%	10.0%
	GP + Placebo	129	3.0%	80.6%	6.9		22.6		91.0%	50.0%	NA	5.0%
JUPITER-02		289										
2018/11/10-2019/10/20	GP + Toripalimab 240 mg Q3W	146	19.2%	77.4%	11.7	0.52 (0.36-0.74) p=0.0003	NR	0.60 (0.364-0.997)	89.0%	39.7%	7.5%	11.6%
	GP + Placebo	143	11.2%	66.4%	8.0		NR		89.5%	18.9%	0.7%	4.9%
RATIONALE-309		263										
2019/4/19-2020/9/30	GP + Tislelizumab 200 mg Q3W	131	16.0%	69.5%	9.2	0.52 (0.38-0.73) p < 0.0001	NR	0.60 (0.35-1.01)	80.9%	18.3%	2.3%	13.0%
	GP + Placebo	132	6.8%	55.3%	7.4		23		81.8%	NA	NA	9.1%

Abbreviations: No, number; CR, complete response; ORR, overall response rate; PFS, progression free survival; OS, overall survival, Gr, grade; AE, adverse event; ir, immune-related; Tx, treatment; GP, gemcitabine + cisplatin; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; NR, not reach; NA, not available.

其中 JUIPIER-2 (Toripalimab) 試驗¹⁵，經追蹤中位數達 36 個月後更新分析結果如下：Toripalimab 組 PFS 中位數為 21.4 個月，對照組為 8.2 個月 (HR=0.52,

95% CI: 0.37-0.73, $P < 0.001$)，一年 PFS 分別為 59.0% vs 32.9%，二年 PFS 分別為 44.8% vs 25.4%。Toripalimab 組 OS 中位數尚未到達，對照組為 33.7 個月 (HR=0.63, 95% CI: 0.45-0.89, $P=0.008$)，一年 OS 分別為 90.9% vs 87.1%，二年 OS 分別為 78.0% vs 65.1%，三年 OS 分別為 64.5% vs 49.2%，已刊登於 2023 年 11 月 JAMA 17，美國 FDA 於 2023 年 11 月 27 日核准 Toripalimab 成為鼻咽癌第一個免疫治療藥。至於副作用方面簡述如下，所有 AE、第三級或以上 AE、和致死 AE 發生率，兩組相似；但 irAE (54.1% vs 21.7%)、第三級或以上 irAE (9.6% vs 1.4%)、因 AE 導致停用治療藥物 (11.6% vs 4.9%) 的發生率，Toripalimab 組明顯高於對照組。大部分治療副作用認定主要是由 GP 化療引起，而其中甲狀腺功能低下 (36.3% vs 17.5%)、上呼吸道感染 (25.3% vs 14.0%)、和肺炎 (17.8% vs 7.0%) 之發生率，Toripalimab 組高於對照組。

3.5 一線轉移復發鼻咽癌的免疫細胞療法

新加坡研究團隊於 2014 年發表一篇第二期臨床試驗¹⁸，針對一線轉移復發鼻咽癌的 38 位患者，先給予四個療程化療 GC 處方 (Gemcitabine 1000 mg/m² d1, 8, 15 + Carboplatin AUC = 2 d1, 8, 15, Q4W)，再給予六劑 EBV-CTLs (EBV-specific cytotoxic T lymphocytes, B 型肝炎特異性胞毒 T 淋巴細胞)，初步療效不錯：ORR 為 63.2% (CR 7.9%, PR 55.3%)，35 例病人有接受到 EBV-CTLs 治療，OS 中位數為 29.9 個月，PFS 中位數為 7.6 個月。因此該團隊進行多國多中心第三期隨機分組臨床試驗 (VANCE study)，實驗組接受四個療程化療 GC 處方加六劑 EBV-CTLs，對照組接受六個療程化療 GC 處方，初步結果發表於 2022 年 ESMO 年會¹⁹，兩組分別收錄 164 和 166 例病人，實驗組 OS 中位數為 25.0 個月，對照組為 24.9 個月 (HR=1.19, 95% CI: 0.91-1.58, $P=0.1942$)；PFS 中位數實驗組為 7.9 個月，對照組為 8.5 個月 (HR=1.32, 95% CI: 1.02-1.70, $P=0.0370$)，免疫細胞治療組反而較差。兩組 ORR 分別為 61.0% vs 63.3%，CR rate 分別為 3.7% vs 8.4%；任何 AE 發生率，兩組分別為 100% vs 100%，第三級或以上 AE 發生率兩組分別為 86.5% vs 88.9%；但 SAE (Serious Adverse Event, 嚴重不良反應事件)，實驗組高於對照組 (41.7% vs 28.4%)。



3.6 局部晚期鼻咽癌的免疫治療

迄今為止有一篇三期臨床試驗 CONTINUUM²⁰ 發表，收錄第三、四期新診斷鼻咽癌 (T3-4N0、T3N1 除外)、且沒有遠端轉移之患者 425 位，以 1:1 隨機分配至對照組 (n=215) 誘導化療三週期 GP 處方加同步放化療 70 葛雷 /33 分次合併高劑量順鉑 100 mg/m² Q3W x 2 (IndCT + CCRT) 或實驗組 (n=210) Sintilimab (anti-PD1) 200 mg Q3W x 12 cycles 加上對照組相同的 IndCT+CCRT。Primary end-point 為 EFS (Event-free Survival, 無事件存活期)，Sintilimab 組的三年 EFS rate 為 86.1%，對照組為 76.0% (HR=0.59, 95% CI: 0.38-0.92, P=0.019)。另外 LRFS (Local Recurrence-free Survival, 局部無復發存活期，3-year rate 分別為 93.4% vs 86.8% (HR=0.52, 95% CI: 0.27-0.97, P=0.038) 和 DMFS (Distant Metastasis-free Survival, 無遠端轉移存活期，3-year rate 分別為 90.3% vs 82.8% (HR=0.57, 95% CI: 0.33-0.98, P=0.039)，實驗組都優於對照組，但 OS 3-year rate 分別為 92.8% vs 92.9% (HR=0.95, 95% CI: 0.49-1.87, P=0.89)，兩組無顯著差異。副作用方面：第三級或以上 AE，兩組分別為 74.2% vs 65.4%；第三級或以上 irAE，兩組分別為 9.6% vs 0.9%，實驗組高於對照組。最常見 irAE 排序如下：rash (28.2%)、hypothyroidism (27.8%)、pruritus (24.9%)、hyperthyroidism (19.1%)、increased amylase (11.5%)、allergic reaction (3.3%)，但多屬於輕微的一二級反應。生活品質問卷研究：在已完成的三年觀察期間兩組無明顯差異。本臨床試驗結論：局部晚期新診斷鼻咽癌病人，在標準 IndCT + CCRT 中加上 Sintilimab，可明顯提高 EFS、DMFS、LRFS，所增加的副作用多屬於輕微可處理，但 OS 無差異，生活品質問卷評分兩組相似。本研究被選為 2023 年 Best of ASCO 之一。

3.7 鼻咽癌免疫治療相關生物標記研究

迄今為止，並沒有能準確預測鼻咽癌免疫治療是否有效的生物標記文獻發表，反而血漿 EBV DNA 定量檢測和 tumor burden 成正比，因此能預測療效，包括預測傳統放療、化療或最近的免疫治療之效果。大陸上海君實生物公司的 Anti-PD1 (Toripalimab) 二期臨床試驗⁸，病例數較多且進行比較詳細的生物標記與療效的關聯性分析，該研究收錄 190 例二線或二線以上轉移復發鼻咽癌病人，單用 Toripalimab 3 mg/kg Q2W 治療至疾病惡化或無法耐受毒性，生物標記研究結果如下：

(1) PD-L1 表現無法預測療效：本研究採用 SP142 抗體 IHC 檢測，組織檢體 TC >1% 定為陽性 vs 陰性的 ORR 分別為 27.1% vs 19.4% (P=0.31)，即使限縮在

PD-L1 高表現族群 TC >25% (21/190=11.1%)，雖然 ORR、mPFS、mOS 數字較高，但都未達統計顯著差異。

(2) 基因變異分析：WES (Whole-exon Sequencing) 發現最常見變異有 CDKN2A (20%)、TP53 (13%)、NFKB1A (13%)、CDKN2B (11%)、ETV6 (11%)、MCL1 (10%)，但這些基因變異都和療效沒有顯著關聯性；值得一提的是，12 例帶有 11q13 region amplification 患者，ORR=0%，19 例帶有 ETV6 基因變異者的 ORR 只有 5.3%。

(3) TMB 分析：即使 cut-off 定在前 10% (2.9 muts/Mb)，兩組病人的 ORR、mPFS、mOS 都未達統計顯著差異。有四例 TMB >10 muts/Mb，其中包括一例 MSI-H，但對 Toripalimab 都沒療效。

(4) 血漿 EBV DNA 可以預測療效：治療前血漿 EBV DNA 的 cut-off 定在 10000 IU/mL，低於 10000 的病人，ORR 較高 (26.7% vs 15.4%, P=0.088)；動態監測 EBV DNA 發現，治療後第 28 天的 EBV DNA 濃度下降幅度大於等於 50% 者，ORR 為 48.3%，明顯高於其他病人的 5.7% (P=0.0001)。該試驗團隊在另一篇聚焦 EBV DNA 論文²¹，利用同一批病人接受單用 Toripalimab 治療，治療前血漿 EBV DNA ≥ 10000 IU/mL 比 < 10000 IU/mL 病人的 OS 顯著較差 (HR=1.88, 95% CI: 1.22-2.89, P=0.004)；治療後第 28 天的 EBV DNA 濃度下降慢的病人 (下降幅度小於 baseline 50%)，其 OS 也顯著較差 (HR=2.18, 95% CI: 1.30-3.65, P < 0.001)。

3.8 結語

根據上面已發表鼻咽癌免疫治療的重要相關文獻，第一二期臨床試驗單用 ICI 於二線或二線以上轉移復發鼻咽癌患者的 ORR 平均為 25%，PFS 中位數差異很大 (介於 1.9-10.4 個月、中位數 3.5 個月)，這樣成績本人認為療效並不夠好，就第三期臨床試驗 KEYNOTE-122 結果而言，它收錄較多病人，單用 Pembrolizumab 的 ORR 為 21.4%，PFS 中位數為 4.1 個月，對比單用化藥 Gemcitabine、Docetaxel 或 Capecitabine 三擇一，ORR 也有 23.3%，PFS 中位數為 5.5 個月，療效相似，但可以肯定單用 ICI 的 AE 低於化療是其優點；至於 OS 會受很多因素影響不容易做比較。

針對一線轉移復發鼻咽癌的 ICI 免疫治療，連續三個大型三期隨機分組臨床試驗都一致肯定 anti-PD1 + GP 處方明顯優於 Placebo + GP，應該足以採信，新版 NCCN guideline 也推薦一線轉移復發鼻咽癌，最好採用 GP (category 1) 或 GP +



PD-1 inhibitor (e.g., Pembrolizumab or Nivolumab)，可能大陸的 ICI 尚未普及至歐美，台灣目前也未核准大陸製 ICI，甚至健保也沒有給付 Gemcitabine 用於鼻咽癌，讓多數病人或醫師無法使用，殊為可惜。迄今有一件一線轉移復發鼻咽癌的免疫細胞療法加化療 vs 單獨化療，但並未成功。

至於局部晚期鼻咽癌的免疫治療，目前只有一篇第三期隨機分組臨床試驗發表，雖然加上 Anti-PD1 (Sintilimab)，可明顯提高 EFS、DMFS、LRFS，但 OS 無差異，生活品質問卷評分兩組也相似，本人認為須小心解讀，尚待後續更多研究才能肯定，如果 OS 沒有提升，生活品質也沒有更好，累加越多治療，只是墊高醫療支出和付出更長治療時間，值得三思。

鼻咽癌免疫治療的預測生物標記，目前沒有準確性高具有臨床應用價值的生物標記，仍須繼續進一步研究。

參考文獻

1. You R, et al. *Lancet*. 2023 Mar 18;401(10380):917-927.
2. Zhang L, et al. *Lancet*. 2016 Oct 15;388(10054):1883-1892.
3. Hong S, et al. *J Clin Oncol*. 2021 Oct 10;39(29):3273-3282.
4. Hsu C, et al. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 20;35(36):4050-4056.
5. Ma BBY, et al. *J Clin Oncol*. 2018 May 10;36(14):1412-1418.
6. Fang WF, et al. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1338-1350.
7. Shen L, et al. *J Immunother Cancer*. 2020 Jun;8(1):e000437.
8. Wang FH, et al. *J Clin Oncol*. 2021 Mar 1;39(7):704-712.
9. Even C, et al. *Clin Cancer Res*. 2021 Dec 1;27(23):6413-6423.
10. Zhang L, et al. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022 Oct 18;54(5):971-980.
11. Lim DWT, et al. *Nat Commun*. 2023 May 15;14(1):2781.
12. Lu N, et al. *EClinicalMedicine*. 2023 Aug 4;62:102136.
13. Chan ATC, et al. *Ann Oncol*. 2023 Mar;34(3):251-261.
14. Yang Y, et al. *The Lancet Oncology*. 2021;22(8):1162-1174.
15. Mai H-Q, et al. *Nature Medicine*. 2021/09/01 2021;27(9):1536-1543.
16. Yang Y, et al. *Cancer Cell*. 2023;41(6):1061-1072.e4.
17. Mai HQ, et al. *JAMA*. 2023;330(20):1961-1970.
18. Chia WK, et al. *Mol Ther*. 2014;22(1):132-139.
19. Toh HC, et al. *Annals of Oncology*. 2022;33:S840.
20. Ma J, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(17_suppl):LBA6002-LBA6002.
21. Xu JY, et al. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e220587. Published 2022 Mar 1.



局部侵犯性頭頸癌 (LA HNSCC) 之免疫治療：根治性同步放化療

臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部 陳天華

前言

頭頸癌病人中約 60% 於初步診斷時即已發展為局部侵犯性頭頸癌 (第三、四期)，此類病人之復發轉移機會較高、預後較差。局部侵犯性頭頸癌傳統上可接受根治性手術切除，並依據病理危險因子決定是否接受輔助性放射線 / 化學治療。然而，許多局部侵犯性頭頸癌因已侵犯重要器官，如：頸動脈、頸椎，於初診斷時即已無法接受根治性手術，同時器官保留的需求亦逐步增加。對於此類病人，根治性同步放化療即為治療的黃金標準。

目前局部侵犯性頭頸癌之根治性同步放化療，首選使用順鉑作為化療選項。然而，對於無法接受順鉑治療之患者，可考慮使用 (1) 卡鉑合併 5FU、(2) Cetuximab 作為同步治療之選項。由於免疫治療於復發轉移之頭頸癌已有三個第三期臨床試驗證實其療效，因此，免疫治療合併使用於頭頸癌的根治性同步放化療遂成為合理的藥物發展方向。在這樣的背景之下，JAVELIN Head and Neck 100 與 KEYNOTE-412 分別為兩個三期臨床試驗，研究 Avelumab 及 Pembrolizumab 合併根治性同步放化療治療局部侵犯性頭頸癌的成效。

JAVELIN Head and Neck 100¹

試驗設計

- 隨機、雙盲、安慰劑對照的第三期試驗。
- 收錄口腔、口咽、下咽及喉部之局部侵犯性鱗狀細胞癌、符合接受根治性放化療之條件之患者。
- 697 位患者以 1:1 隨機分配至 Avelumab 組或 Placebo 組：
 - Avelumab 組：Avelumab 10 mg/kg Q2W 合併根治性放化療 (如下述)，並於放化療後持續接受 Avelumab 10 mg/kg Q2W 一年。
 - Placebo 組：根治性放化療，其中放療 70 Gy/35 Fraction，化療為順鉑 100mg/m² Q3W for 3 cycles。
- Primary endpoint: PFS (Progression-free Survival, 疾病無惡化存活期)



療效

PFS (Primary endpoint) :

- PFS 的中位數追蹤期為 14.6 個月 (Avelumab 組) 及 14.8 個月 (Placebo 組)。兩個組別於最終分析時皆未達到其中位數存活期 (median PFS not reached, HR=1.21, 95% CI: 0.93-1.57, p=0.92)，兩組別未能達到預設之顯著差異。在幾乎所有 PFS 次族群分析組別，HR 皆大於 1 (favor Placebo 組)。唯獨在 PD-L1 high ($\geq 25\%$) 的次族群，HR=0.59 (95% CI: 0.28-1.22)。

OS (Overall Survival, 整體存活期) :

- OS 的中位數追蹤期為 16.7 個月 (Avelumab 組) 及 16.8 個月 (Placebo 組)。兩個組別於最終分析時 median OS not reached (HR=1.31, 95% CI: 0.93-1.85, p=0.94)。

ORR (Objective Response Rate, 經確認的客觀反應率) :

- 根據 RECIST 1.1 criteria，Avelumab 組與 Placebo 組的 ORR 分別為 74% 以及 75% (Odds ratio 0.95, 95% CI: 0.66-1.35, p=0.62)。其中，Avelumab 組與 Placebo 組的患者分別有 48% 以及 51% 有達到影像上完全緩解。

副作用

在追蹤過程中，整體發生 TRAE (Treatment-related Adverse Event, 治療相關不良事件) 的比例分別為 98% (Avelumab 組) 及 99% (Placebo 組)。發生 grade 3 以上 TRAE 的比例分別為 80% (Avelumab 組) 及 74% (Placebo 組)。最常發生之 grade 3 以上 TRAE 分別為中性球低下、口腔黏膜炎、吞嚥困難以及貧血。

在追蹤過程中，整體發生 irAE (Immune-related Adverse Event, 免疫相關不良事件) 的比例分別為 35% (Avelumab 組) 及 26% (Placebo 組)。發生 grade 3 以上 irAE 的比例分別為 5% (Avelumab 組) 及 2% (Placebo 組)。最常發生之 irAE 分別為甲狀腺疾病及皮膚紅疹。

臨床試驗結果

在局部侵犯性頭頸癌的病人族群，相比傳統根治性同步放化療，合併 Avelumab 無法顯著改善 PFS。

KEYNOTE-412²

試驗設計

- 隨機、雙盲、安慰劑對照的第三期試驗。
- 收錄口腔、口咽、下咽及喉部之局部侵犯性鱗狀細胞癌、符合接受根治性放化療之條件之患者。
- 804 位患者以 1:1 隨機分配至 Pembrolizumab 組或 Placebo 組：
 - Pembrolizumab 組：Pembrolizumab 200 mg Q3W 合併根治性放化療 (如下述)，並於放化療後持續接受 Pembrolizumab for 14 cycles。
 - Placebo 組：根治性放化療，其中放療 70 Gy/35 Fraction，化療為順鉑 100 mg/m² Q3W for 3 cycles。
- Primary endpoint: EFS (Event-free Survival, 無事件存活率)

療效

EFS：

- Median EFS 在 Pembrolizumab 組以及在 Placebo 組分別為 not reached 以及 46.6 個月 (HR=0.83, 95% CI: 0.68-1.03, p=0.0429)，兩組別之 p-value 未能達到預設 p=0.0242 之標準。在幾乎所有 EFS 次族群分析組別，HR 皆小於 1 (favor Pembrolizumab 組)。在 CPS <1 的次族群，HR=1.09 (95% CI: 0.56-2.11)，在 CPS ≥1 的次族群，HR=0.80 (95% CI: 0.64-1.00)，在 CPS ≥20 的次族群，HR=0.73 (95% CI: 0.49-1.06)。在 Stage IV 的次族群，HR=0.81 (95% CI: 0.64-1.03)。在 Hypopharynx 的次族群，HR=0.70 (95% CI: 0.63-1.15)。

OS：

- 兩個組別於最終分析時皆未達到其中位數存活期 (median survival not reached, HR=0.90, 95% CI: 0.71-1.15)。其中值得注意的是，在 CPS ≥20 的組別中，其 HR 為 0.67 (95% CI: 0.43-1.04)。

副作用

在追蹤過程中，整體發生 grade 3 以上 all-cause AE (Adverse Events of



any cause, 全因素不良事件) 的比例分別為 92% (Pembrolizumab 組) 及 88% (Placebo 組)。最常發生之 grade 3 以上 TRAE 分別為中性球低下、口腔黏膜炎、吞嚥困難以及貧血。

在追蹤過程中，整體發生 irAE 的比例分別為 43% (Pembrolizumab 組) 及 28% (Placebo 組)。發生 grade 3 以上 irAE 的比例分別為 8% (Pembrolizumab 組) 及 2% (Placebo 組)。最常發生之 irAE 分別為甲狀腺疾病、肺炎、肝炎及皮膚紅疹。

臨床試驗結果

在局部侵犯性頭頸癌的病人族群，相比傳統根治性同步放化療，合併 Pembrolizumab 所造成之 EFS 改善未能達到預設統計標準。

REACH³

試驗設計

- open-label、隨機分派的第三期試驗。
- 收錄口腔、口咽、下咽及喉部之局部侵犯性頭頸鱗狀細胞癌之患者。
- 以 1:1 隨機分配至以下各組：
 - Fit for high dose cisplatin:
 - ✓ Arm A: 放療 70 Gy/33 Fraction，化療為順鉑 100 mg/m² Q3W for 3 cycles
 - ✓ Arm B: 放療 70 Gy/33 Fraction，合併 Avelumab 10 mg/kg Q2W 以及 Cetuximab QW，放療結束後維持 Avelumab 10 mg/kg 一年。
 - Non-fit for high dose cisplatin:
 - ✓ Arm C: 放療 70 Gy/33 Fraction，合併 Avelumab 10 mg/kg Q2W 以及 Cetuximab QW，放療結束後維持 Avelumab 10 mg/kg 一年。
 - ✓ Arm D: 放療 70 Gy/33 Fraction，同步給予 Cetuximab QW。
- Primary endpoint: PFS

療效

- 在 cisplatin-fit 組別，interim analysis 顯示實驗組之一年 PFS 為 64%，對照組為 73%，HR=1.27 (95% CI: 0.83-1.93)，此組別因無療效性 (futility) 而中止。
- 在 cisplatin-unfit 組別，實驗組之兩年無惡化存活率為 44%，對照組為 31%，HR=0.85, p=0.15。此外，實驗組之兩年存活率為 58%，對照組為 54% (HR=1.08, p=0.69)。

臨床試驗結果

在局部侵犯性頭頸癌的病人族群，使用同步放療合併 Avelumab/Cetuximab 相比傳統同步放化療合併 cisplatin 並無法改善 PFS。使用同步放療合併 Avelumab/Cetuximab 相比同步放療合併 Cetuximab 則有改善 PFS 的趨勢，但未能達到顯著。

PembroRad⁴

試驗設計

- open-label、隨機分派的第二期試驗。
- 收錄口腔、口咽、下咽及喉部之局部侵犯性頭頸鱗狀細胞癌之患者，無法接受根治性手術或高劑量順鉑化療者。
- 以 1:1 隨機分配至以下各組：
 - Cetuximab 組：放療 (69.96) 70 Gy/33 Fraction，合併接受 weekly Cetuximab 治療。
 - Pembrolizumab 組：(69.96) 70 Gy/33 Fraction，合併接受 Pembrolizumab 200 mg Q3W for 3 cycles。本組別無接受後續 maintenance Pembrolizumab 治療。
- Primary endpoint: locoregional control rate at 15 months

療效

Locoregional control rate at 15 months：

- 實驗組為 60%，對照組為 59%。HR=1.05, P=0.91。



PFS :

- 兩年無惡化存活率實驗組為 42%，對照組為 40%。HR=0.85 (95% CI: 0.55-1.32, P=0.47)。

OS :

- 兩年存活率實驗組為 62%，對照組為 55%。HR=0.83 (95% CI: 0.49-1.40, P=0.49)。

臨床試驗結果

在局部侵犯性頭頸癌，且無法接受根治性放化療合併高劑量順鉑者的病人族群，使用根治性放療合併免疫治療，相較於根治性放療合併標靶治療，無法顯著改善 locoregional control rate、PFS 以及 OS。

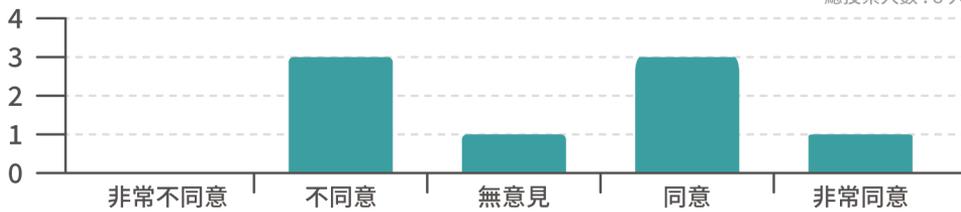
結論

在目前的局部侵犯性頭頸癌之根治性治療中，對於順鉑合併放射線治療 (cisplatin eligible) 的病人族群，免疫治療合併標準放射線化學治療於 JAVELIN Head-and-Neck 100 以及 KEYNOTE-412 中皆未能顯著改善預後。對於 cisplatin ineligible 的病人族群，免疫治療合併標準放射線治療於 REACH 以及 PembroRad 中亦未能顯著改善預後。目前的治療標準仍為 cisplatin 或者 Cetuximab 合併放射線治療。

專家意見調查

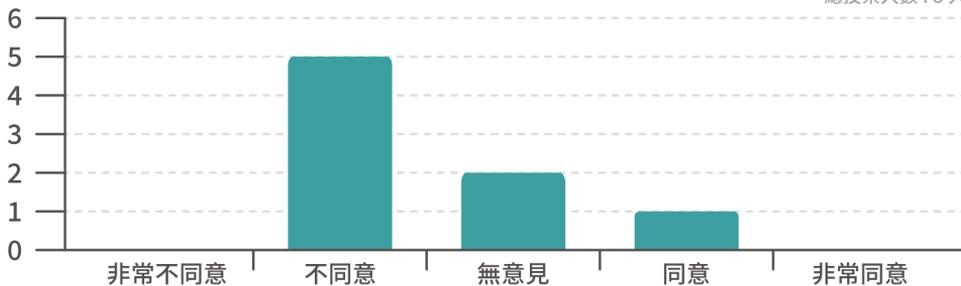
在現有證據之下，如果沒有經濟考量，
對於 cisplatin eligible 且 CPS ≥ 20 的局部侵犯性頭頸癌族群，
你贊成應使用免疫治療合併順鉑於根治性放化療？

總投票人數：8 人



在現有證據之下，如果沒有經濟考量，
對於 cisplatin ineligible 的局部侵犯性頭頸癌族群，
你贊成應使用免疫治療合併根治性放療？

總投票人數：8 人



參考文獻

1. Lee NY, et al. Lancet Oncol. 2021 Apr;22(4):450-462
2. Machiels JP, et al. Future Oncol. 2020 Jun;16(18):1235-1243.
3. Tao Y, et al. Eur J Cancer. 2020 Dec;141:21-29.
4. Tao Y, et al. Ann Oncol. 2023 Jan;34(1):101-110.



鉑金非抗性頭頸癌 (R/M HNSCC) 之免疫治療

中國醫藥大學附設醫院 血液腫瘤科 連銘渝

前言

局部晚期頭頸癌病人即使完整接受多重模式的根除性治療，還是有約 50% 的患者在三年內進展為復發或轉移性癌症表現，復發或轉移性頭頸癌病人之預後較差、具有高度死亡率且生活品質惡化。對於此類不適合局部治療的復發或轉移性疾病，之前標準一線治療是標靶治療 Cetuximab 併用化學治療順鉑或卡鉑和 5-FU (EXTREME regimen)，雖然能夠延長中位總存活期至大約 10 個月，但治療的耐受性普遍不佳，增加嚴重皮膚反應、敗血症、和食慾減退¹。

免疫治療 (免疫檢查點抑制劑)，包括 Pembrolizumab 在 KEYNOTE 040 及 Nivolumab 在 CheckMate 141 的第三期臨床試驗中^{2,3}，對於鉑類化療期間及之後復發或轉移性頭頸癌患者皆已證實能明顯改善整體存活率。腫瘤細胞上的 PD-L1 表達程度和相關免疫細胞能更好的預測 Pembrolizumab 單獨使用的療效。另外對於頭頸癌的患者來說，化學治療是免疫檢查點抑制劑合理的合作夥伴，因為化療能破壞腫瘤結構導致腫瘤相關抗原脫落，增加免疫治療的效果，同時可能減少免疫排斥，並在高腫瘤負擔或有急性腫瘤相關症狀，例如腫瘤出血或上呼吸道阻塞的患者能誘導疾病快速控制。

因此，KEYNOTE-048⁴ 第三期臨床試驗，目的是研究 Pembrolizumab 單獨使用或合併化學治療使用於未治療之局部性復發或轉移頭頸癌的患者，相較於 EXTREME regimen 是否能顯著的改善存活率，另外兩個三期臨床試驗 CheckMate 651⁵ 和 KESTREL⁶，則是研究雙重免疫治療 Nivolumab 併用 Ipilimumab 及 Durvalumab 併用 Tremelimumab，相較於 EXTREME regimen 是否能顯著改善未治療之局部性復發或轉移頭頸癌之存活率。

KEYNOTE-048⁷

試驗設計

- 隨機、雙盲的第三期試驗。
- 收錄口腔、口咽、下咽及喉部局部性復發或轉移鱗狀細胞癌、符合未治療過條件之患者。
- 882 位患者以 1:1:1 隨機分配至 Pembrolizumab 單獨組、Pembrolizumab 併用化療組或 Cetuximab 併用化療組：
 - Pembrolizumab 單獨組：Pembrolizumab 200 mg Q3W，直到疾病進展、無法耐受的毒性、或 35 個週期。
 - Pembrolizumab 併用化療組：Pembrolizumab 200 mg Q3W，併用化療 (如下述)。
 - Cetuximab 併用化療組 (EXTREME regimen)：Cetuximab 400 mg/m² 負荷劑量，然後每週 250 mg/m²，併用卡鉑 (AUC 5 mg/m²) 或順鉑 (100 mg/m²) 和 5-FU (每天 1000 mg/m²，連續 4 天) Q3W，共 6 個週期。
- Primary endpoint: OS (Overall Survival, 整體存活期) 及 PFS (Progression Free Survival, 疾病無惡化存活期)。
- 本試驗共有 14 項假設：相較於 Cetuximab 併用化療組，Pembrolizumab 單獨組及 Pembrolizumab 併用化療兩組對於 PD-L1 CPS (Combined Positive Score, 綜合陽性分數) ≥ 20 、CPS ≥ 1 及整體病患具有較佳的 OS 及 PFS 結果；Pembrolizumab 單獨組及 Pembrolizumab 併用化療組整體病患的 OS 不劣於 Cetuximab 併用化療組。各項假設的結果由試驗統計計算獲得；有 11 項假設在第二次期間分析時達成、3 項假設在最終分析時達成，並同時對各組至少接受一劑治療藥物的病患進行安全性評估。

療效

OS：

- 第二次期間分析時，Pembrolizumab 單獨使用相較 Cetuximab 併用化療在 CPS ≥ 20 病患 (中位數為 Pembrolizumab 組 14.9 個月 v.s. Cetuximab 併用化療組 10.7 個月；HR=0.61, 95% CI: 0.45-0.83,



p=0.0007) 及 CPS \geq 1 病患 (12.3 個月 v.s. 10.3 個月 ; HR=0.78, 95% CI: 0.64-0.96, p=0.0086) 顯著改善 OS; Pembrolizumab 併用化療相較於 Cetuximab 併用化療在整體病患 (13 個月 v.s. 10.7 個月 ; HR= 0.77, 95% CI: 0.63-0.93, p=0.0034) 改善 OS。

- 於最終分析時，Pembrolizumab 併用化療相較於 Cetuximab 併用化療在 CPS \geq 20 病患 (14.7 個月 v.s. 11 個月 ; HR=0.60, 95% CI: 0.45-0.82, p=0.0004) 及 CPS \geq 1 病患 (13.6 個月 v.s. 10.4 個月 ; HR=0.65, 95% CI: 0.53-0.80, p <0.0001) 兩組皆觀察到顯著改善 OS。

PFS :

- 第二次期間分析時，Pembrolizumab 組及 Pembrolizumab 併用化療組的 PFS 皆未觀察到改善結果。

副作用

在追蹤過程中，整體發生第三級或第三級以上 All-Cause AE (Adverse Events of any cause, 全因性不良事件) 的比例分別為 55% (Pembrolizumab 單獨組)、85% (Pembrolizumab 併用化療組) 及 83% (Cetuximab 併用化療組)。

在 Pembrolizumab 併用化療組 及 Cetuximab 併用化療組最常發生之不良事件為貧血和噁心。Pembrolizumab 單獨組有更高發生甲狀腺功能低下症的風險。Cetuximab 併用化療組則會有較嚴重的低血鉀、低鎂血症、皮疹和痤瘡樣症狀。

臨床試驗結果

根據本研究所觀察到的療效與安全性結果，Pembrolizumab 併用化療為復發或轉移頭頸癌病患 (不論 PD-L1 表現) 適合的第一線治療；而 Pembrolizumab 單獨使用可做為 PD-L1 陽性復發或轉移頭頸癌病患的第一線治療。

Recommendation:

Pembrolizumab 單獨使用於復發或轉移頭頸癌病患之第一線治療，在 CPS \geq 20 病患療效顯著甚至和 Pembrolizumab 併用化療對於改善 OS 的效果一樣好 (兩者皆為 14.7 個月)，但對於有腫瘤危急症狀需要快速治療反應的患者，必須小心前六個月疾病惡化比率較 Cetuximab 併用化療來得高：Pembrolizumab 單獨使用治療有效率只有 17%，但疾病反應有效期可長達 22.6

個月，Pembrolizumab 併用化療有較高的治療有效率 (36%)，但疾病反應有效期為 6.7 個月，兩者皆較 Cetuximab 併用化療為高 (4.2 個月)。

KEYNOTE-048 CPS subgroup⁸

試驗設計

針對 KEYNOTE-048 當中 CPS <1 及 CPS 1-19 的族群進行療效評估，以進一步解析 PD-L1 表現對 Pembrolizumab 治療結果的影響。

試驗結果

OS：

- Pembrolizumab 單獨使用相較於 Cetuximab 併用化療在 CPS <1 次族群的 OS 中位數為 7.9 個月及 11.3 個月 (HR=1.51, 95% CI: 0.96-2.37)，在 CPS 1-19 次族群的 OS 中位數為 10.8 個月及 10.1 個月 (HR=0.86, 95% CI: 0.66-1.12)。Pembrolizumab 併用化療相較於 Cetuximab 併用化療在 CPS <1 的次族群的 OS 中位數為 11.3 個月及 10.7 個月 (HR=1.21, 95% CI: 0.76-1.94)，在 CPS 1-19 的次族群的 OS 中位數為 12.7 個月及 9.9 個月 (HR=0.71, 95% CI: 0.54-0.94)。

臨床試驗結果

Pembrolizumab 單獨使用及 Pembrolizumab 併用化療的療效隨 PD-L1 表現量上升而增加。CPS 1-19 次族群的分析結果和之前 CPS ≥ 1 患者所觀察到的結果表現一致，Pembrolizumab 單獨使用及 Pembrolizumab 併用化療相較於 Cetuximab 併用化療皆能改善 OS。Pembrolizumab 單獨使用在 CPS <1 次族群的預後較差，但此分析則受限於族群人數較低。

Recommendation:

PD-L1 (CPS ≥ 1) 表現量可以作為臨床使用 Pembrolizumab 的參考依據，但對於低 PD-L1 表現 (CPS <1) 的病患不建議單獨使用 Pembrolizumab，Pembrolizumab 併用化療或是 Cetuximab 併用化療的處方是較佳的選擇。

KEYNOTE-048 的長期追蹤報告與 PFS2⁹



試驗設計

針對 KEYNOTE-048 結果進行長程療效及下一線治療的無惡化存活期 (PFS2) 的事後檢定。

試驗結果

OS :

- 本試驗的追蹤中位數為 45 個月。於資料結算時，Pembrolizumab 單獨使用在 CPS ≥ 20 (HR=0.61, 95% CI: 0.46-0.81) 及 CPS ≥ 1 (HR=0.74, 95% CI: 0.61-0.89) 兩組病人顯著改善 OS，而對於整體病人 (HR=0.81, 95% CI: 0.68-0.97) 則無顯著差異。Pembrolizumab 併用化療在 CPS ≥ 20 (HR=0.62, 95% CI: 0.46-0.84)、CPS ≥ 1 (HR=0.64, 95% CI: 0.53-0.78) 及整體病患 (HR=0.71, 95% CI: 0.59-0.85) 皆觀察到改善 OS。

PFS2 :

- 病人對於第二次 Pembrolizumab 療程的 ORR (Objective Response Rate, 客觀反應率) 為 27.3% (3/11 人)。
- Pembrolizumab 單獨使用在 CPS ≥ 20 (HR=0.64, 95% CI: 0.48-0.84) 及 CPS ≥ 1 (HR=0.79, 95% CI: 0.66-0.95) 病患改善 PFS2。Pembrolizumab 併用化療在 CPS ≥ 20 (HR=0.64, 95% CI: 0.48-0.86)、CPS ≥ 1 (HR=0.66, 95% CI: 0.55-0.81) 及整體病患 (HR=0.73, 95% CI: 0.61-0.88) 改善 PFS2。在下一線紫杉醇類藥物 (Taxanes) 治療當中，先前的 Pembrolizumab 單獨使用並不影響 PFS2，但先前的 Pembrolizumab 併用化療可以延長 PFS2。在下一線非紫杉醇類藥物治療當中，先前的 Pembrolizumab 單獨使用會縮短 PFS2，而先前的 Pembrolizumab 併用化療不影響 PFS2。

臨床試驗結果

經過四年的長期追蹤，Pembrolizumab 單獨使用及 Pembrolizumab 併用化療的第一線治療仍然顯示其相較於 Cetuximab 併用化療能夠延長復發或轉移頭頸癌病患存活期的效益，病人在接受以 Pembrolizumab 為基礎的治療之後，對其他治療也具有良好反應。

Recommendation:

Pembrolizumab 作為第一線治療可以明顯改善復發或轉移頭頸癌病患的預

後，在四年的追蹤後約有 20% 的患者能夠長期存活，另外在 Pembrolizumab 之後接受二線治療的患者也表現出較佳的存活率，儘管關於後續治療反應的證據有限，但 Pembrolizumab 單獨使用及 Pembrolizumab 併用化療可能會增加腫瘤對後續治療的敏感性，法國回顧性研究的結果顯示免疫治療後二線化學治療的疾病反應率 (30%) 高於歷史試驗中報告的反應率，提供了相關佐證⁷。

CheckMate 651¹⁰

試驗設計

- 隨機、雙盲的第三期試驗。
- 收錄口腔、口咽、下咽及喉部局部性復發或轉移鱗狀細胞癌、符合未治療過條件之患者。
- 947 位患者以 1:1 隨機分配至 Nivolumab 併用 Ipilimumab 組或 Cetuximab 併用化療組：
 - Nivolumab 併用 Ipilimumab 組 : Nivolumab (3 mg/kg) Q3W 併用 Ipilimumab (1 mg/kg) Q6W，直到疾病進展或無法耐受的毒性、或免疫治療滿 2 年。
 - Cetuximab 併用化療組 (EXTREME regimen): Cetuximab 400 mg/m² 負荷劑量，然後每週 250 mg/m²，併用卡鉑 (AUC 5 mg/m²) 或順鉑 (100 mg/m²) 和 5-FU (每天 1000 mg/m²，連續 4 天) Q3W，直到疾病進展或無法耐受的毒性。
- Primary endpoint: 整體病人及 PD-L1 CPS ≥20 病人的 OS。
- Secondary endpoint: CPS ≥1 病人的 OS 和整體及 CPS ≥20 病人的 PFS、ORR 及 DOR (Duration of Response, 反應持續時間)。

療效

OS :

- Nivolumab 併用 Ipilimumab 與 EXTREME regimen 在整體病患 (中位數為 Nivolumab 併用 Ipilimumab 組 13.9 個月 v.s. EXTREME regimen 組 13.5 個月 ; HR=0.95, 97.9% CI: 0.80-1.13, p=0.4951) 與 CPS ≥20 病患 (中位數為 17.6 個月 v.s. 14.6 個月 ; HR=0.78, 97.51% CI: 0.59-1.03, p=0.0469) 的



OS 並無顯著差異，在 CPS ≥ 1 病患的 OS 中位數為 15.7 個月 v.s. 13.2 個月 (HR=0.82, 95% CI: 0.69-0.97)。

PFS：

- 在 CPS ≥ 20 病患的中位數為 Nivolumab 併用 Ipilimumab 組 5.4 個月 v.s. EXTREME regimen 組 7.0 個月。

ORR：

- 在 CPS ≥ 20 病患為 Nivolumab 併用 Ipilimumab 組 34.1% v.s. EXTREME regimen 組 36%。

DOR：

- 在 CPS ≥ 20 病患的中位數為 Nivolumab 併用 Ipilimumab 組 32.6 個月 v.s. EXTREME regimen 組 7.0 個月。

副作用

在追蹤過程中，整體發生任何級別或第三級以上 TRAE (Treatment-related Adverse Events, 治療不良事件) 的比例分別為 72% 和 28.2% (Nivolumab 併用 Ipilimumab 組)、97.5% 和 70.7% (Cetuximab 併用化療組)。

在 Nivolumab 併用 Ipilimumab 組最常見任何級別 TRAE 是疲勞 (18.2%)、搔癢 (15.0%) 和甲狀腺功能減退 (14.1%)。Cetuximab 併用化療組則會有較嚴重的噁心 (44.7%)、皮疹 (38.3%) 和貧血 (34.9%)。

臨床試驗結果

在局部性復發或轉移頭頸癌的病人族群，CheckMate651 試驗並未達成在整體及 CPS ≥ 20 病患 OS 的主要終點，但 Nivolumab 併用 Ipilimumab 相較於 EXTREME regimen 表現較高的安全性。

Recommendation:

CheckMate651 試驗中 EXTREME regimen 組 (13.5 個月) 顯示出較之前臨床試驗 (10.1-10.7 個月) 更高的存活時間，可能和二線免疫治療使用比率 (46.3%) 增多有關係，相較於早期 KEYNOTE 048 試驗中 EXTREME 組接受後續免疫治療的患者比率則明顯較少 (25%)。

CheckMate651 試驗中 Nivolumab 併用 Ipilimumab 組在 CPS ≥ 20 病患

顯示良好的治療反應率 (34.1%)、較少的嚴重治療副作用 (28%) 及較好的反應持續時間 (32.6 個月)，但前六個月疾病惡化比率仍較 EXTREME regimen 組來得高。

KESTREL¹¹

試驗設計

- 隨機、雙盲的第三期試驗。
- 收錄口腔、口咽、下咽及喉部局部性復發或轉移鱗狀細胞癌、符合未治療過條件之患者。
- 1084 位患者以 2:1:1 隨機分配至 Durvalumab 併用 Tremelimumab 組、Durvalumab 單獨組或 Cetuximab 併用化療組：
 - Durvalumab 併用 Tremelimumab 組：1500 mg Durvalumab 加上 75 mg Tremelimumab Q4W 治療最多四劑，直到疾病進展或無法耐受毒性。
 - Durvalumab 單獨組：1500 mg Durvalumab Q4W，直到疾病進展或無法耐受的毒性。
 - Cetuximab 併用化療組 (EXTREME regimen): Cetuximab 400 mg/m² 負荷劑量，然後每週 250 mg/m²，併用卡鉑 (AUC 5 mg/m²) 或順鉑 (100 mg/m²) 和 5-FU (每天 1000 mg/m²，連續 4 天) Q3W，直到疾病進展或無法耐受的毒性。
- Primary endpoint: Durvalumab 單獨組相比於 Cetuximab 併用化療組，針對於 PD-L1 高表現 (PD-L1 TC ≥50% or IC [Immune Cells, 免疫細胞] ≥25%) 病人的 OS。

療效

OS：

- Durvalumab 單獨使用及併用 Tremelimumab 相較於 EXTREME regimen 在 PD-L1 高表現腫瘤病患中並未觀察到顯著差異 (中位數為 Durvalumab 單獨組 10.9 個月及併用 Tremelimumab 組 11.2 個月 v.s. EXTREME regimen 組 10.9 個月；HR=0.96, 95% CI: 0.69-1.32, p=0.787 及 HR=1.05, 95% CI: 0.80-1.39)。



- Durvalumab 單獨使用及併用 Tremelimumab 相較於 EXTREME regimen 有較長的反應持續時間 (12 個月時保持緩解的患者分別為 49.3% 和 48.1% vs 9.8%)，在對治療有反應的病人與長期 OS 具相關性。
- 探索性分析結果顯示，有 24.3% EXTREME regimen 組病人於後續使用免疫療法可能是導致三組之間 OS 結果相近的原因。

PFS：

- EXTREME regimen 組的 PFS 表現較佳 (中位數為 2.8 個月及 2.8 個月 v.s. 5.4 個月)。

副作用

在追蹤過程中，整體發生第三級以上 TRAE 的比例分別為 8.9% (Durvalumab 單獨組)、19.1% (Durvalumab 併用 Tremelimumab 組) 和 53.1% (Cetuximab 併用化療組)。

最常見 TRAE (>13%) 在免疫療法的治療組中包括疲勞，腹瀉、甲狀腺功能低下、貧血和便秘。

臨床試驗結果

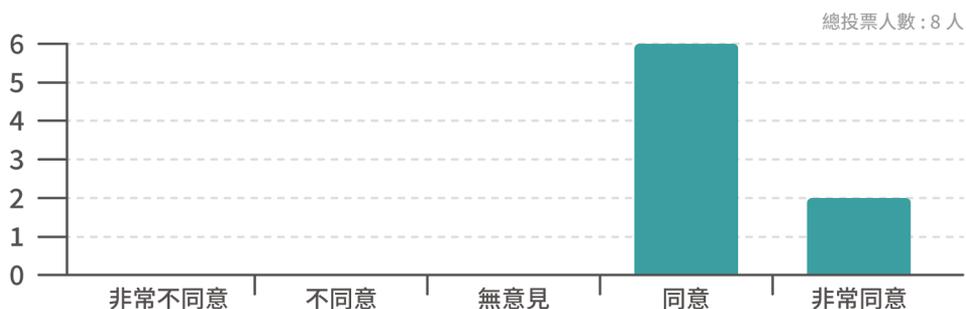
在局部性復發或轉移頭頸癌的病人族群。Durvalumab 與 EXTREME regimen 在 PD-L1 高表現病患的 OS 表現相近。Durvalumab 單獨使用及併用 Tremelimumab 相較於 EXTREME regimen 的反應持續時間較長且具有較低的不良事件發生率。

結論

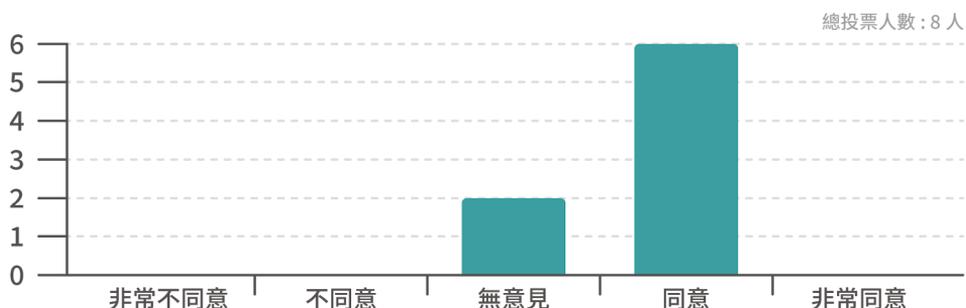
KEYNOTE-048 顯示 Pembrolizumab 併用化療為未治療之局部性復發或轉移頭頸癌病患 (不論 PD-L1 表現) 適合的第一線治療；而 Pembrolizumab 單獨使用可做為 PD-L1 陽性復發或轉移頭頸癌病患的第一線治療。CheckMate 651 和 KESTREL 則顯示雙重免疫治療 Nivolumab 併用 Ipilimumab 及 Durvalumab 併用 Tremelimumab，相較於 Cetuximab 併用化療組 (EXTREME regimen) 未能顯著改善存活率，但雙重免疫治療相較於 EXTREME regimen 表現較高的安全性。

專家意見調查

您贊成在局部性復發或轉移頭頸癌病患中，使用 PD-L1 或 CPS 的表現
來決定使用免疫治療單獨使用或免疫治療合併化療使用？



您在特定族群中仍會考慮使用雙重免疫治療於
未治療之局部性復發或轉移頭頸癌病患？



參考文獻

1. Vermorken JB, et al. N Engl J Med. 2008;359(11):1116-1127.
2. Cohen EEW, et al. Lancet. 2019;393(10167):156-167.
3. Ferris RL, et al. N Engl J Med. 2016;375(19):1856-1867.
4. Burtneß B, et al. Lancet. 2019;394(10212):1915-1928.
5. Haddad RI, et al. J Clin Oncol. 2023;41(12):2166-2180.
6. Psyrri A, et al. Ann Oncol. 2023;34(3):262-274.
7. Harrington KJ, et al. J Clin Oncol. 2023 Feb 1;41(4):790-802.
8. Burtneß B, et al. J Clin Oncol. 2022;40(21):2321-2332.
9. Harrington KJ, et al. J Clin Oncol. 2023;41(4):790-802.
10. Haddad RI, et al. J Clin Oncol. 2023 Apr 20;41(12):2166-2180.
11. Psyrri A, et al. Ann Oncol. 2023 Mar;34(3):262-274.



鉑金抗性頭頸癌 (R/M HNSCC) 之免疫治療

林口長庚紀念醫院 血液腫瘤科 謝佳訓

頭頸癌的治療

頭頸癌的治療取決於個人因素，包括腫瘤的原發或復發的確切位置、腫瘤的分期和個人的整體健康狀況。這些頭頸癌的常規治療方法 (手術、放療和化療) 可以單獨使用，也可以合併使用，這取決於疾病的分期和部位。

如果及早發現，頭頸癌的治癒率很高，通常採用單一療法 (手術或放射)。較晚期的頭頸癌通常採用手術、放療和化療的各種組合來治療。任何治療計劃的目標不僅是切除癌症，而且還保留與說話、吞嚥和表達相關的結構的功能。

免疫療法是利用人體自體免疫系統幫助殺死癌細胞的一類治療方法。目前有四種已核准的頭頸癌免疫治療方案¹。

- (1) 標靶藥物 (抗體)：Cetuximab (Erbix[®])：一種針對 EGFR 路徑的單株抗體；核准用於部分晚期以及復發或轉移之頭頸癌患者，包括作為第一線治療。
- (2) 免疫調節劑 Dostarlimab (Jemperli)：一種針對 PD-1/PD-L1 路徑的檢查點抑制劑；核准用於患有 DNA 錯配修復缺陷 (dMMR) 的晚期頭頸癌患者。
- (3) Nivolumab (Opdivo[®])：一種針對 PD-1/PD-L1 路徑的檢查點抑制劑；核准用於復發或轉移頭頸癌患者。
- (4) Pembrolizumab (Keytruda[®])：一種針對 PD-1/PD-L1 路徑的免疫檢查點抑制劑；核准用於部分復發或轉移頭頸癌患者，包括作為第一線治療。雖然這些藥物都有快速的進步，但如果符合條件，患有晚期疾病的頭頸癌患者應考慮優先參加臨床試驗。以下介紹幾個重要的里程碑臨床試驗。

KEYNOTE-040²

一個大型的臨床試驗，試驗團隊在 20 個國家共 97 個醫學中心進行了一項隨機、開放式的第 3 期臨床試驗。患有頭頸鱗狀細胞癌的患者，在針對復發或轉移性疾病 (或兩者) 進行含鉑治療期間或之後出現惡化，或在先前針對局部晚期疾病進行含鉑同步放化療後 3-6 個月內，疾病復發或惡化，被隨機分配 (1:1)，每 3 週接受 Pembrolizumab 200 mg 靜脈注射，或研究者選擇的標準劑量標準治療組。主要目的是 OS (Overall Survival, 整體存活期)。結果顯示，2014 年 12 月 24 日至 2016 年 5 月 13 日期間，247 名患者被隨機分配至 Pembrolizumab 治療組，248 名患者被隨機分配至標準治療組。截至 2017 年 5 月 15 日，Pembrolizumab 組 247 名患者中有 181 名患者 (73%) 死亡，標準治療組 248 名患者中有 207 名患者 (83%) 死亡。使用 Pembrolizumab 治療的族群的中位 OS 為 8.4 個月 (95% CI: 6.4-9.4)，使用標準照護的中位 OS 為 6.9 個月 (95% CI: 5.9-8.0) (危險比 Hazard ratio, HR=0.80、0.65-0.98; nominal p=0.0161)。與接受標準治療的患者相比，接受 Pembrolizumab 治療的患者中出現 3 級或更嚴重的 TRAE (Treatment-related Adverse Event, 治療相關不良事件) 的患者較少 (246 例中的 33 例 [13%] 對比 234 例中的 85 例 [36%])。最常見的 TRAE 是 Pembrolizumab 治療引起的甲狀腺功能減退症 (33 例 [13%] 患者) 和標準治療導致的疲勞 (43 例 [18%] 患者)。治療相關死亡發生在四名接受 Pembrolizumab 治療的患者 (不明原因、大腸穿孔、惡性腫瘤進展和史蒂文斯 - 約翰遜症候群) 和兩名接受標準治療治療的患者 (惡性腫瘤進展和肺炎) 中。因此，此重要的試驗結果顯示：Pembrolizumab 在復發性或轉移性頭頸鱗狀細胞癌患者中具有臨床意義的總生存期延長和良好的安全性，支持對 Pembrolizumab 作為單一療法和疾病早期聯合治療的一部分進行進一步評估。

CHECKMATE-141³

另一個重要的臨床試驗是 Nivolumab。試驗團隊進行了一個隨機、開放式的第 3 期試驗中，團隊以 2:1 的比例分配了 361 名復發性頭頸部鱗狀細胞癌患者，這些患者在鉑類化療後 6 個月內疾病進展，接受 Nivolumab 治療 (劑量為每公斤體重 3 毫克) 每 2 週一次或標準單藥全身治療。主要試驗結果為 OS。其他目標包括 PFS (Progression Free Survival, 無惡化存活期)、客觀緩解率、安全性和患者報告的生活品質。結果顯示：Nivolumab 組的 median OS 為 7.5 個月 (95% CI: 5.5-9.1)，而接受標準治療組的 median OS 為 5.1 個月 (95% CI: 4.0-6.0)。Nivolumab 治療的 OS 顯著長於標準治療 (死亡風險比 HR=0.70,



95% CI: 0.51-0.96, $P=0.01$)，Nivolumab 治療的 1 年存活率與標準治療相比估計高出約 19 個百分點與標準治療相比 (36.0% vs. 16.6%)。Nivolumab 的中位 PFS 為 2.0 個月 (95% CI: 1.9-2.1)，而標準治療組的中位 PFS 為 2.3 個月 (95% CI: 1.9-3.1) (疾病進展或死亡的風險比， $HR=0.89$, 95% CI: 0.70-1.13, $P=0.32$)。Nivolumab 組 6 個月無惡化存活率為 19.7%，而標準治療組為 9.9%。Nivolumab 組的 ORR (Objective Response Rate, 客觀反應率) 為 13.3%，而標準治療組的 ORR 為 5.8%。Nivolumab 組中 13.1% 的患者發生 3 級或 4 級 TRAE，而標準治療組中這一比例為 35.1%。Nivolumab 組的身體、角色和社會功能穩定，而標準治療組則明顯較差。因此，結論是：在鉑類難治性復發性頭頸部鱗狀細胞癌患者中，Nivolumab 治療比標準單藥治療的 OS 更長。

EAGLE⁴

另外，也有個試驗，將患者分為 Durvalumab 10 mg/kg Q2W 或標準治療組。主要研究的目標是 Durvalumab 與 SoC (Standard of Care, 標準治療) 的 OS，以及 Durvalumab 加 Tremelimumab 與 SoC 的 OS。次要目標包括 PFS、ORR 和緩解持續時間。結果顯示：病人被隨機分配接受 Durvalumab ($n=240$)、Durvalumab 加 Tremelimumab ($n=247$) 或 SoC ($n=249$)。與 SoC 相比，Durvalumab 的 OS ($HR=0.88$, 95% CI: 0.72-1.08, $P=0.20$) 或 Durvalumab 加 Tremelimumab 的 OS ($HR=1.04$, 95% CI: 0.85-1.26, $P=0.76$) 沒有觀察到統計上的顯著改善。Durvalumab、Durvalumab 加 Tremelimumab 和 SoC 的 12 個月 OS (95% CI) 分別為 37.0% (30.9-43.1)、30.4% (24.7-36.3) 和 30.5% (24.7-36.4)；24 個月 OS (95% CI) 分別為 18.4 (13.3-24.1)、13.3 (8.9-18.6) 和 10.3 (5.7-16.5)。

此外，Durvalumab、Durvalumab 加 Tremelimumab 和 SoC 的 12 個月 ORR 則分別為 17.9% (13.3-23.4)、18.2% (13.6-23.6) 和 17.3% (12.8-22.5)。TRAE 與先前的報告一致。最常見的 TRAE (任何等級) 是 Durvalumab 和 Durvalumab 加 Tremelimumab 的甲狀腺功能減退症 (分別為 11.4% 和 12.2%)，以及 SoC 的貧血 (17.5%)。Durvalumab、Durvalumab 加 Tremelimumab 和 SoC 的 ≥ 3 級 TRAE 率分別為 10.1%、16.3% 和 24.2%。結論認為：Durvalumab 或 Durvalumab 加 Tremelimumab 與 SoC 相比，OS 沒有統計上的顯著差異。然而，12 至 24 個月的較高 OS 和 ORR 證明了 Durvalumab 的臨床活性。

結論

以上的進展，並不代表頭頸癌的免疫治療已經到了最好的時期。仍然有許多新的方向正在進行中，例如更新型態的免疫治療 (非 PD-1/PD-L1)、雙免疫或三免疫以及各種免疫為基礎的合併治療等等，還請各位專家持續接受更新的臨床試驗與研究發展訊息。

參考文獻

1. Fasano M, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2022 Jun;174:103679.
2. Cohen EEW, et al. Lancet. 2019 Jan 12;393(10167):156-167.
3. Ferris RL, et al. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1856-1867
4. Ferris RL, et al. Ann Oncol. 2020 Jul;31(7):942-950.



頭頸癌 (R/M HNSCC) 使用 免疫治療之生物標記

馬偕紀念醫院 血液腫瘤科 宋孟達

前言

頭頸癌病人使用免疫治療雖是近年重大進步，但並非所有頭頸癌病人使用免疫治療都有相同的治療效果。生物標記 (biomarker) 指的是透過可客觀測量，預測特定藥物治療反應的生理指標。合適的生物標記，可提供醫療人員與病患選擇藥物的參考，在藥物核准與給付上，也扮演重要的決策因素。

依照美國癌症醫學會的治療指引，目前頭頸癌免疫治療應考慮測量的生物標記如下：PD-L1 和 TMB (Tumor Mutational Burden, 腫瘤突變負荷量)。其中 PD-L1 強烈建議測量，TMB 可考慮測量。除此之外，尚有許多臨床指標與新興生物標記，可預測免疫治療的效果。

PD-L1

PD-L1 的測量方式，對病理切片進行免疫組織化學染色。常用的染色抗體有 Dako22C3、Dako28-8、SP-263 等等。以較常使用於頭頸癌的染色 Dako22C3 可分為 CPS (Combined Positive Score, 綜合陽性分數) 和 TPS (Tumor Proportion Score, 腫瘤比例分數) 兩種測量方式。在頭頸癌的臨床試驗 Keynote-048，使用 CPS 測量 PD-L1。CPS ≥ 20 時，對於單用 Pembrolizumab 優於 Cetuximab 合併化療；CPS ≥ 1 時，Pembrolizumab 合併化療優於 Cetuximab 合併化療。但在 Checkmate-651 試驗中，CPS ≥ 20 的病人使用 Nivolumab 合併 Ipilimumab 並未勝過 Cetuximab 合併化療。

Keynote-048 次族群分析¹

對於 Keynote-048 的詳細介紹請參考第四章，本節提供其次族群分析結果。

試驗設計

將未治療過之復發或轉移 HNSCC 的 882 位患者以 1:1:1 隨機分配至 Pembrolizumab 組、Pembrolizumab 併用化療組及 Cetuximab 併用化療組，

並針對 CPS <1 (128 人) 及 CPS 1-19 (373 人) 的次族群進行事後檢定。

療效

OS (Overall Survival, 整體存活期)：

- Pembrolizumab 單獨使用相較於 Cetuximab 併用化療在 CPS <1 次族群的 OS 中位數為 7.9 個月及 11.3 個月 (HR=1.51, 95% CI: 0.96-2.37) 在 CPS 1-19 次族群的 OS 中位數為 10.8 個月及 10.1 個月 (HR=0.86, 95% CI: 0.66-1.12)。
- Pembrolizumab 併用化療相較於 Cetuximab 併用化療在 CPS <1 的次族群的 OS 中位數為 11.3 個月及 10.7 個月 (HR=1.21, 95% CI: 0.76-1.94)，在 CPS 1-19 的次族群的 OS 中位數為 12.7 個月及 9.9 個月 (HR=0.71, 95% CI: 0.54-0.94)。

臨床試驗結果

Pembrolizumab 單獨使用及 Pembrolizumab 併用化療的療效隨 PD-L1 表現量上升而增加。CPS <1 次族群的分析則受限於族群人數較低。CPS 1-19 次族群的分析結果支持先前試驗在腫瘤 CPS ≥1 患者所觀察到的 Pembrolizumab 單獨使用及 Pembrolizumab 併用化療之療效。

雖然 PD-L1 的表現量可以帶來支持性的資訊，但針對低 PD-L1 表現的 HNSCC 病患仍需要有其他合適的生物標記。

Checkmate- 651²

試驗設計

對於沒有接受過 R/M HNSCC 的系統治療的患者，隨機分配為 1:1 接受 Nivolumab 合併 Ipilimumab 或 EXTREME 治療。主要終點是所有隨機分配 PD-L1 CPS ≥20 族群中的 OS。次要終點包括 PD-L1 CPS ≥1 族群中的 OS，以及所有 CPS ≥20 族群中的 PFS (Progression Free Survival, 無惡化存活期)、ORR (Objective Response Rate, 客觀緩解率) 以及 DOR (Duration of Response, 緩解持續時間)。

療效

- 在 947 名隨機分配的患者中，38.3% 的人 CPS ≥20。
- 在所有隨機分配的族群中，Nivolumab 合併 Ipilimumab 與 EXTREME 在



OS 方面沒有統計學上顯著差異 (中位數：13.9 vs 13.5 個月；HR=0.95, 97.9% CI: 0.80-1.13, P=0.4951)。

- 在 CPS ≥ 20 人群中，中位數為 17.6 vs 14.6 個月 (HR=0.78, 97.51% CI: 0.59-1.03, P=0.0469)。
- 對於 CPS ≥ 1 的患者，中位 OS 為 15.7 vs 13.2 個月 (HR=0.82, 95% CI: 0.69-0.97)。
- 在 CPS ≥ 20 的患者中，Nivolumab 合併 Ipilimumab 的中位無進展生存為 5.4 個月，而 EXTREME 為 7.0 個月；ORR 為 34.1% vs 36.0%；緩解持續時間中位數為 32.6 vs 7.0 個月。

臨床試驗結果

CheckMate 651 未達到其主要終點，即所有機分配或 CPS ≥ 20 人群中的 OS。Nivolumab 合併 Ipilimumab 與 EXTREME 相比，顯示出良好的安全性。R/M HNSCC 患者仍然需要新的治療方法。

專家評論

目前 PD-L1 是選擇免疫治療最重生物標記，但在不同的藥物組合有相異的表現。

TMB

TMB 為腫瘤細胞基因組中某一特定區域中的體細胞突變總數，高腫瘤突變負荷量 (TMB-high) 會有較佳的免疫治療反應。依照 Keynote-158 的研究，在經過多線治療的 TMB-high 固態腫瘤，使用 Pembrolizumab 治療的反應率為 29%。

KEYNOTE-158³

試驗設計

- 非隨機的第三期試驗。
- 18 歲或以上，必須有組織學或細胞學上確認的晚期 (即不可切除或轉移的或兩者兼有) 不可治癒的實體瘤、經一種或多種標準治療線上出現進展或不能耐受。

- 組織 TMB 使用 FoundationOne CDx 檢測。TMB-high 定義是每百萬鹼基對至少 10 個突變。
- 病人接受 Pembrolizumab 治療。
- Primary endpoint: ORR

療效

ORR

在 TMB-high 組的 102 名患者中觀察到 30 名 (29%) 客觀反應；非 TMB-high 的 688 名患者中有 43 名 (6%) 客觀反應。

臨床試驗結果

在經過多線治療的固態腫瘤病人，TMB 可能是預測對 Pembrolizumab 反應的生物標記。

專家評論

TMB 是可考慮運用的生物標記，但因測量 TMB 目前需自費，有其使用上的限制。

治療前中性球 / 淋巴球比例 (NLR, Neutrophil/Lymphocyte Ratio)

較高的 NLR 與較差的 OS 相關。一項對 6479 名患者的統合分析顯示：在治療前 NLR 升高的患者中，OS 的聯合風險比為 1.78 (95% CI: 1.53–2.07, $p < 0.001$)，相對於治療前 NLR 低至正常的患者⁴。NLR 還被證明具有預測 PD-1 抗體治療反應的價值，因為在 PD-1 抗體治療的第 6 週，低 NLR (< 6.2) 與較長的 PFS (8.7 vs 2.9 個月, $p = 0.001$) 相關⁵。

身體質量指數 (BMI, Body Mass Index)

在臨床診斷時的 BMI 被證明是接受 Pembrolizumab 治療的 R/M HNSCC 患者的獨立預測因子。與正常體重患者相比，體重過輕的患者有更差的臨床預後⁶。

骨骼肌肌肉量 (Skeletal Muscle Mass)



在 R/M HNSCC 患者中，接受 ICI (Immune Checkpoint Inhibitor, 免疫檢查點抑制劑) 治療前低骨骼肌肌肉量對 OS 和 PFS 產生了負面影響⁷。

新興生物標記 (Novel Biomarkers)

其他尚有許多新的生物標記正在發展中，包含 IFN- γ 、CXCL、CTLA-4、MTAP、SFR4/CPXM1/COL5A1、TILs (Tumor-infiltrating Lymphocytes, 腫瘤浸潤淋巴細胞)、CAFs (cancer-associated Fibroblasts, 癌相關纖維母細胞)、外泌體 (exosomes)、血液中測得 TMB 等等⁸。

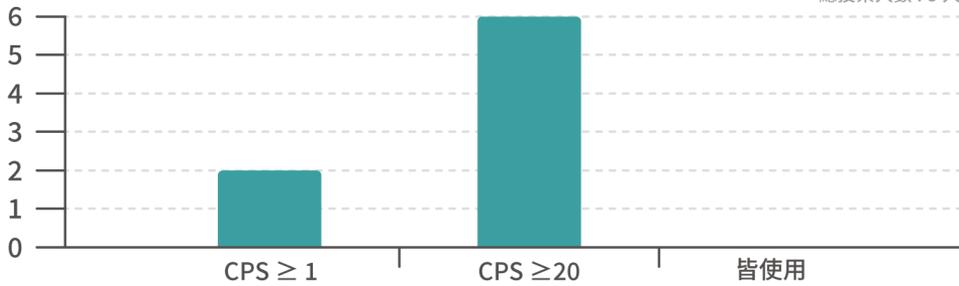
結論

在頭頸癌的免疫治療，PD-L1 和 TMB 是證據較強的生物表記。其他新興的生物標記也正在研究中，未來或有機會運用於臨床。

專家意見調查

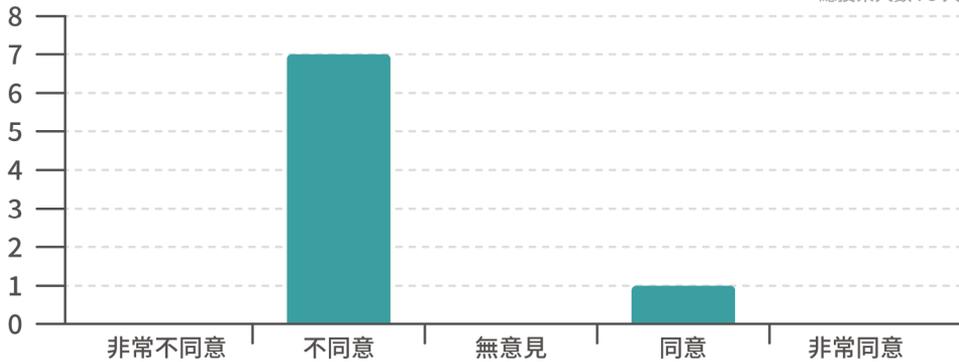
PD-L1 的表現量為多少時，您才會強烈建議病人在第一線使用免疫治療？

總投票人數：8 人



您會常規建議病人檢驗全基因定序以獲得腫瘤突變負荷量的資訊嗎？

總投票人數：8 人



參考文獻

1. Burtneß B, et al. J Clin Oncol. 2022 Jul 20;40(21):2321-2332.
2. Haddad RI, et al. J Clin Oncol. 2023 Apr 20;41(12):2166-2180.
3. Marabelle A, et al. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):1353-1365.
4. Mascarella MA, et al. Head Neck. 2018 May;40(5):1091-1100.
5. Park JC, et al. Mol Clin Oncol. 2020 Dec;13(6):87.
6. Zhang X, et al. Cancer Med. 2023 Feb;12(3):2702-2712.
7. Arribas L, et al. Front Oncol. 2021 Jun 25;11:699668.
8. Chen S, et al. Front Oncol. 2023 Feb 13;13:1037884.



頭頸癌 (R/M HNSCC) 免疫治療： 台灣經驗

臺大醫院 腫瘤醫學部 黃懷正

前言

在台灣的頭頸癌免疫治療，衛生署核准用於復發或轉移後，第一線 Pembrolizumab 單獨使用或合併化學治療使用，第二線則是 Pembrolizumab 或 Nivolumab 單獨使用在鉑類藥物治療期間或是之後惡化的患者。第二線使用已於 2019 年 4 月起納入健保給付，Pembrolizumab 健保給付用於 PDL1 TPS $\geq 50\%$ ，Nivolumab 健保給付用於 PDL1 TC $\geq 10\%$ 的患者。第一線則是從 2023 年 12 月健保給付單獨使用 Pembrolizumab 在 PD-L1 CPS ≥ 20 的頭頸癌患者。

在健保 ICI (Immune Checkpoint Inhibitor, 免疫檢查點抑制劑) 的使用效果上，成功大學於 2021 年根據健保資料庫的回溯性研究¹，顯示從 2019 年 4 月至 2020 年 3 月，共有 222 位復發或轉移 HNSCC 患者接受健保 ICI 治療，ICI 治療 ORR (Objective Response Rate, 客觀緩解率) 為 30.6%，DCR (Disease Control Rate, 疾病控制率) 為 39.2%，PFS (Progression Free Survival, 無惡化存活期) 中位數為 2.5 個月。財團法人藥品查驗中心定期公布癌症免疫新藥續用或結案回報情形²，最新資料統計至 2023 年 4 月 1 日，復發或轉移 HNSCC 癌者共 1216 人使用健保 ICI 治療藥物，PFS 中位數為 3.2 個月，OS (Overall Survival, 整體存活期) 中位數為 7.2 個月，irAE (Immune-related Adverse Event, 免疫相關不良事件) 為 5.6%，結案原因因無法忍受副作用有 1.6%。兩組數據的統計時間並不一致，藥品查驗中心的數據涵蓋時間較長也較新，此時臨床醫師的 ICI 使用經驗也較多，可能更容易掌握 ICI 使用在 HNSCC 病人的最佳時機，得以獲得更好的療效。

8.1

由於 ICI 單獨使用在復發或轉移頭頸癌的腫瘤緩解率不高，ICI 治療合併其他治療方式成為近年來臨床試驗的主流。臺大醫院於 2022 年發表一個前瞻性第二期臨床試驗—ALPHA Study，使用 Pembrolizumab 合併 Afatinib 用於治療鉑金類治療抗性的復發或轉移性頭頸癌患者³。

8.1.1

ALPHA Study³

試驗設計

- 單組，第二期前瞻性臨床試驗。
- 對於接受鉑類藥物治療無效的復發或轉移 HNSCC 患者，給予 Afatinib 40 mg po qd 和 Pembrolizumab 200 mg ivd every 3 weeks，持續使用至疾病惡化、無法耐受藥物毒性或病人退出試驗為止。
- Primary endpoint：ORR
- 研究採用 NanoString PanCancerImmune Profiling Panel 進行基因表達分析，並使用 FoundationOne CDx 進行 NGS 檢測。

療效及副作用

- 從 2019 年 1 月至 2020 年 3 月，本研究共招募了 29 名患者。常見的治療相關不良事件包括皮疹 (75.9%)、腹瀉 (58.6%) 和甲溝炎 (44.8%)。
- 有 12 名患者 (41.4%) 對治療產生了 OR (Objective Response, 客觀緩解)。中位 PFS 為 4.1 個月，中位 OS 為 8.9 個月。
- 在配對組織分析中，發現 Afatinib–Pembrolizumab 上調了與 antigen presentation, immune activation, and natural killer cell-mediated cytotoxicity 相關的基因。Unaltered methylthioadenosine phosphorylase and EGFR amplification 可能預測對治療的臨床反應。

試驗結論

Afatinib 可能增強 Pembrolizumab 治療效果，在復發或轉移 HNSCC 中改善 ORR。生物信息學分析顯示，腫瘤微環境中的抗原呈現機制得到了增強。

8.1.2

ALPHA study 發表後，臺大醫院發另一份回溯性臨床研究，發現短期使用 Pembrolizumab 合併持續使用 Afatinib 具有和前瞻性試驗相近的效果。

Short-course pembrolizumab and continuous afatinib therapy for



recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a real-world data analysis.⁴

研究方法

回溯性分析 2016 年 11 月至 2018 年 5 月間臺大醫院合併使用短期 Pembrolizumab 和持續 Afatinib 的患者，分析病患特徵、治療方式、效果及毒性。

研究結果

- 共 51 名患者納入分析，結果顯示短期使用 Pembrolizumab (1-7 cycles, median 4 cycles) 合併持續使用 Afatinib，ORR 為 54.9%，中位 PFS 為 5.9 個月，中位 OS 為 10.5 個月。
- 12 個月、24 個月、36 個月及 48 個月存活率分別為 47.0%，22.5%，17.7% 及 12.6%。
- 次族群存活回歸分析顯示 Pembrolizumab 使用劑量 2 mg/kg 對比 200 mg 固定劑量使用無統計顯著差異。
- 常見的治療相關毒性 (all grades) 包括腹瀉 (62.7%)、皮疹 (43.1%)、口腔黏膜炎 (31.4%) 及甲溝炎 (23.5%)。

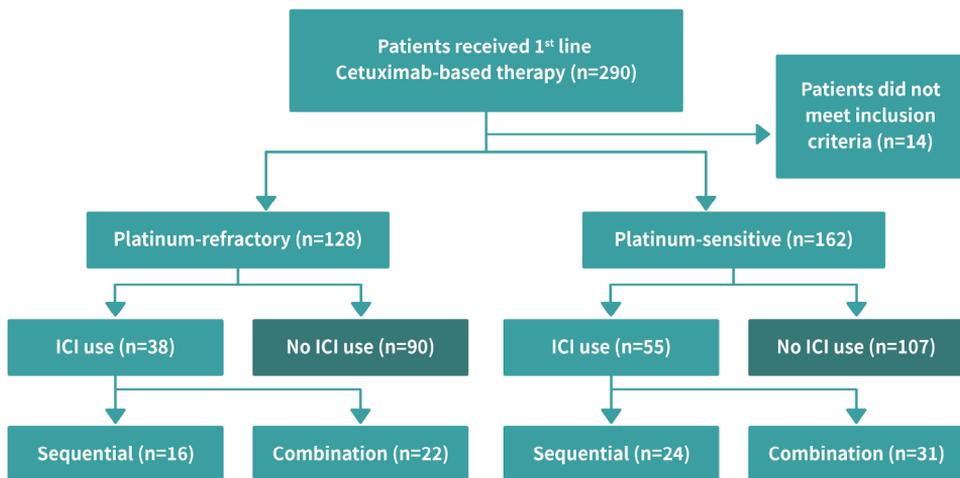
研究結論

本回溯性研究顯示短期使用 Pembrolizumab 合併持續使用 Afatinib 有可接受的療效且長期存活率和前瞻性臨床試驗結果相似。短期 Pembrolizumab 使用合併 EGFR 抑制劑的組合值得進一步前瞻性研究。

專家意見

Afatinib 合併 Pembrolizumab 用在鉑類藥物治療無效的復發或轉移 HNSCC 患者，相較於單獨使用 ICI 可大幅增加 ORR，提供在症狀明顯或是腫瘤量較大的患者一個可能更有效的治療方案。台大另一篇 Afatinib 合併 Pembrolizumab 的回溯性研究⁴ 則顯示，短期使用 Pembrolizumab (1-7 cycles, median 4 cycles) 合併持續使用 Afatinib 具有和前瞻性試驗相近的效果。同時本回溯性研究亦發現 Pembrolizumab 使用劑量 2 mg/kg 對比 200 mg 固定劑量使用在 OS 分析無統計顯著差異。這個研究結果對於因經濟因素無法長期或是無法全劑量使用 Pembrolizumab 的患者，可以提供一些參考。

圖 8-1



8.2

Keynote 048 研究後，第一線使用 Pembrolizumab 或 Pembrolizumab 合併化學治療用於復發或轉移 HNSCC 已經是目前治療準則建議項目，原先的標準治療 EXTREME regimen (Cetuximab + PF) 則建議用在 PDL1 不表達的患者或是因各種原因無法使用 Pembrolizumab 的情境。台灣的頭頸癌的免疫治療使用經驗，近年已有相關的回溯性研究，並針對 Cetuximab 或是 ICI 使用情境做出分析。

8.2.1

Combined or sequential use anti-PD1 on Cetuximab 評估研究⁵

研究方法

此回溯性研究於林口長庚紀念醫院及中國醫藥大學附設醫院執行，收錄 2017 年 1 月至 2019 年 7 月間 290 位復發或轉移 HNSCC 並接受含有 Cetuximab 第一線治療的患者，其中以原發腫瘤為口腔癌的患者占比最高 (59.3%)，且有 44% 的患者對化療 (platinum) 具抗藥性。主要終點為反應率、PFS 及 OS。並針對次族群分析化療抗藥性及使用免疫療法對存活期的影響。



研究結果

OS：

- 整體病患的 OS 中位數為 9.1 個月。在對 Platinum 類具抗藥性的病人，有使用 ICI 的族群 OS 中位數為 10.4 個月，沒有使用 ICI 的族群則為 6.3 個月 ($p=0.01$)。在對 Platinum 類易感的病人，有使用 ICI 的族群 OS 中位數為 20.6 個月，沒有使用 ICI 的族群則為 9.1 個月 ($p < 0.01$)。ICI 對 OS 的影響在先接受 Cetuximab 治療再使用 ICI 及同時併用兩者的病患表現相同效益。OS 的獨立有利預後因子為對 Platinum 類易感、對 Cetuximab 反應較佳及使用 ICI。

PFS：

- 整體病患的 PFS 中位數為 5.0 個月。

研究結論

即使是在對化療具抗藥性的族群，ICI 仍能改善接受過包含 Cetuximab 第一線治療的轉移或復發 HNSCC 病患 OS。ICI 降低死亡風險的效果在併用 Cetuximab 或接續 Cetuximab 使用時相同。

專家意見

本研究顯示加入 ICI 使用對患者的明顯助益，不論是 Cetuximab 第一線治療失敗後使用還是合併使用，皆有幫助。

8.2.2

第二篇回溯性研究由臺北榮民總醫院發表，主要是分析復發或轉移 HNSCC 患者，在 ICI 治療失敗後，使用基於 Cetuximab 相關處方的治療效果⁶。

Efficacy of Cetuximab-containing regimens in the treatment of recurrent/metastatic head and neck cancer after progression to immune checkpoint inhibitors.⁶

研究方法

回溯性分析在 2017 年 1 月至 2020 年 12 月間，於臺北榮民總醫院被診斷為 R/M HNSCC 且在 ICI 治療後進展的患者，這些患者隨後接受了第一線 Cetuximab 相關的治療處方。分析 ORR、OS 和 PFS。

研究結果

共有 28 名患者納入本研究。大多數患者之前接受過 Pembrolizumab 作為 ICI 治療。

基於 Cetuximab 的治療處方中位持續時間為 4.5 個月。腫瘤 ORR 為 32.1% (95% CI: 17.9%-50.6%)，DCR 為 53.6% (95% CI: 42.4%-76.4%)。中位 OS 和中位 PFS 分別為 9.1 個月 (95% CI: 1.3-16.8) 和 2.9 個月 (95% CI: 2.2-3.5)。

Cetuximab 相關不良事件發生率為 39.2%。

研究結論

對於在 ICI 治療後惡化的復發或轉移 HNSCC 患者，基於 Cetuximab 的治療處方仍然是一種有效且可耐受的治療。未來仍需要進行前瞻性研究，以找出對於之前接受過 ICI 治療或接受過重度治療的復發或轉移 HNSCC 患者更好的治療方法。

專家意見

隨者健保納入 ICI 治療，愈來愈多的患者會有 ICI 無效後，接續治療的需要。本研究顯示接續 Cetuximab based 的相關處方，會有超過五成的疾病控制率和 9.1 個月中位 OS，ORR 亦超過三成，是一個有效的治療策略。

8.2.3

第三篇回溯性研究來自義大醫院，目的是研究 ICI 和 Cetuximab 的使用順序對治療效果的影響⁷。

Treatment Sequences in Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Cetuximab Followed by Immunotherapy or Vice Versa.⁷

研究方法

回溯性納入有先後接受以 Cetuximab 或是 ICI 相關處方的復發或轉移 HNSCC 患者，進行 PFS 及 OS 分析。



研究結果

- 總共分析 75 名患者，其中 40 名患者接受 Cet-IO 治療，35 名患者接受 IO-Cet 治療。
- Cet-IO 組的中位 PFS1 為 5.1 個月，IO-Cet 組為 4.5 個月 ($p=0.777$)，中位 PFS2 分別為 16.5 個月和 11.4 個月 ($p=0.566$)。中位 OS 分別為 23.7 個月和 22.8 個月 ($p=0.484$)。
- ORR 分別為 Cet-IO 組的 73% 和 IO-Cet 組的 37% ($p=0.002$)。
- 多變數分析顯示，治療順序 Cet-IO 或 IO-Cet 與生存期無顯著差異。

研究結論

Cet-IO 和 IO-Cet 在復發或轉移 HNSCC 患者中均有效，生存期差異不顯著。Cet-IO 較高的 ORR 可能使其在帶有大腫瘤量和迫切需要治療反應的患者中被考慮使用。仍需要進一步的前瞻性研究，以驗證本研究的結論。

專家意見

本研究試著回答 ICI 和 Cetuximab 藥物的使用順序，哪種為佳？研究顯示 OS 無明顯差別，但是先使用 Cetuximab 相關處方的 ORR 較高，對於腫瘤生長快或是大腫瘤量，需要高反應率的患者，可以考慮使用。要注意的是，本研究不論哪種治療順序，後線治療大都包含使用紫杉醇類藥物。

8.3

另一篇回溯性研究來自中國附醫、義大醫院及高醫附醫，評估使用 Pan-immune-inflammation Value (PIV) 及 PDL1 作為 R/M HNSCC 的預後指標效果⁸。

A Novel Prognostic Model Using Pan-Immune-Inflammation Value and Programmed Death Ligand 1 in Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Receiving Immune Checkpoint Inhibitors: A Retrospective Multicenter Analysis.⁸

背景

關於 PIV (Pan-Immune-Inflammation Value, 全面免疫炎症數值) 在復發

或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌 (R/M HNSCC) 患者中的預後作用知之甚少。

目的

本研究旨在探討 PIV 在接受 ICI 治療的 R/M HNSCC 患者中的預後角色。

患者與方法

回溯性分析了被診斷為 R/M HNSCC 並接受 ICI 治療的患者。將 PIV 的 cut-off value 設定為中位數。患者被分為高 PIV 和低 PIV 兩組。分析 PFS 和 OS 的 Kaplan–Meier 曲線。

結果

共有 192 名患者參與研究並進行腫瘤學成果評估。對於整體人群，中位 PFS 為 5.5 個月，OS 為 18.2 個月。根據 PIV 分層後，低 PIV 組的中位 PFS 為 11.7 個月，高 PIV 組為 2.8 個月 ($p < 0.001$)。低 PIV 組的中位 OS 為 21.8 個月，高 PIV 組為 11.5 個月 ($p < 0.001$)。多變量分析顯示，PIV 和 PD-L1 是與存活期相關的獨立預測因子。建立了一個結合 PIV 和 PD-L1 的預後模型。風險得分為 0、1、2 的患者，其中位 PFS 分別為 12.2、6.4、和 3.0 個月 ($p < 0.001$)。中位 OS 分別為 23.7、18.1，和 11.4 個月 ($p < 0.001$)

結論

PIV 是接受 ICI 治療的 R/M HNSCC 患者中的預後生物標誌。使用 PIV 和 PD-L1 的預後模型可以提供治療結果預測和風險分層。

PIV = PIV was calculated as follows: neutrophil count ($10^3/\text{mm}^3$) \times platelet count ($10^3/\text{mm}^3$) \times monocyte count ($10^3/\text{mm}^3$)/lymphocyte count ($10^3/\text{mm}^3$).

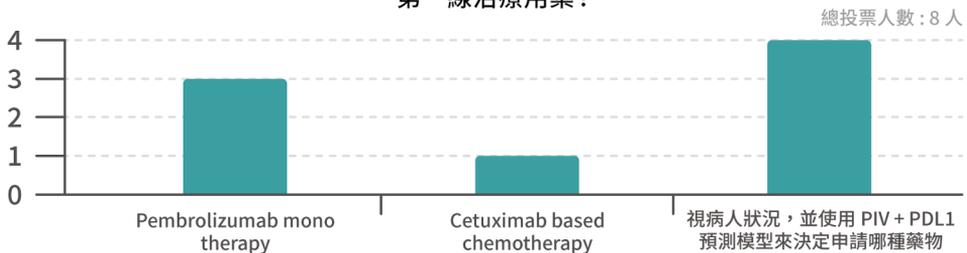
專家意見

這個多中心的研究顯示，使用 PIV 和 PD-L1 的預後模型可以提供治療結果預測和風險分層。PIV 可以使用血液檢體得出結果，相對其他檢測結果更為方便快捷。



專家意見調查

依目前健保的給付條件，ICIs 和 Cetuximab 的給付是互斥的，一旦申請其中一種就喪失另一類藥物的健保給付資格。若有一位口腔癌患者，接受過手術及同步放化療，6 個半月後發現有多處肺轉移及咳血狀況，檢測 tumor PDL1 CPS 35，符合健保第一線 Pembrolizumab 單獨使用的條件，也同時符合健保 Cetuximab 申請資格，病人並無經費使用任何自費藥物，請問這時候你會幫病人申請哪一個藥物作為第一線治療用藥？



參考文獻

1. Hsieh ST, et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021 Nov;25(21):6548-6556.
2. 癌症免疫新藥續用或結案回報情形 (11209) (衛生福利部中央健康保險署)
3. Kao HF, et al. Clin Cancer Res. 2022 Apr 14;28(8):1560-1571.
4. Kao HF, et al. BMC Cancer. 2022 Nov 28;22(1):1228.
5. Lien MY, et al. Oral Oncol. 2021 Aug;119:105380.
6. Lai CL, et al. J Chin Med Assoc. 2022 Jun 1;85(6):687-692.
7. Yang CC, et al. Cancers (Basel). 2022 May 10;14(10):2351.
8. Lien MY, et al. Target Oncol. 2024 Jan;19(1):71-79.

九

頭頸癌 (R/M HNSCC) 免疫治療 未來展望

臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部 楊慕華

前言

免疫治療近年來於各個癌別的發展可說是風起雲湧，無論在前輔助性免疫治療 (Neoadjuvant Immunotherapy)、輔助性免疫治療 (Adjuvant Immunotherapy)、或者治療復發轉移癌症皆逐漸成為治療標準的一部分。免疫治療於頭頸癌的臨床試驗亦相當活躍，目前已確立免疫治療於復發轉移頭頸癌的第一線及第二線治療角色，同時間仍有相當數量的二、三期臨床試驗進行中。本文就前輔助性免疫治療、免疫治療合併根治性或者輔助性同步放療 / 放化療、輔助性免疫治療以及復發轉移頭頸癌之免疫治療等四個部分討論頭頸癌免疫治療之未來展望。

前輔助性免疫治療 (Neoadjuvant Immunotherapy)

前輔助性免疫治療的研究，主要著眼於三個可能的好處：(1) 於腫瘤移除前，讓免疫細胞有機會對腫瘤抗原 (Tumor Antigen) 產生記憶以擴增腫瘤免疫 (Anti-tumor Immunity)；(2) 增進腫瘤反應率並達到 tumor downstaging 的效果，減少手術切除範圍；(3) 使手術後輔助性放療 / 放化療降階 (de-intensify) 的可能性增加。目前第一 / 二期前輔助性免疫治療之臨床試驗如 CheckMate358、IMCISION 等，皆顯示前輔助性免疫治療能達成一定程度之病理緩解 (Pathological regression)^{1,2}。幾個前輔助性免疫治療合併化療的二期臨床試驗 (Nivolumab + paclitaxel + carboplatin, NCT03342911; cemiplimab + Cetuximab + cisplatin + docetaxel, NCT04722523) 亦顯示相當之病理緩解^{3,4}。目前進行之三期前輔助性免疫治療臨床試驗包含 KEYNOTE-6895 以及 IMSTAR-HN6。前輔助性免疫治療最大的局限在於達到反應 (Time to Response) 的時間較長，因此腫瘤於治療期間有一定惡化與轉移的風險，因此，目前也有第一 / 二期前輔助性免疫治療合併化學治療的臨床試驗，結果顯示可以較短的時間內達到相當程度的腫瘤反應率。目前仍未有第三期前輔助性免疫治療合併化學治療的臨床試驗進行。



表 9-1 進行中之前輔助性免疫治療之三期臨床試驗

Trial Name	Neoadjuvant Immunotherapy	Adjuvant Treatment	Primary Endpoint
KEYNOTE-689 ⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab 200 mg Q3W, two cycles • Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • For experimental arm: Adjuvant SOC^{&} plus Pembrolizumab up to 15 cycles • For placebo arm: Adjuvant SOC^{&}. 	<ul style="list-style-type: none"> • MPR[#] • EFS[%]
IMSTAR-HN ⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab 3 mg/kg, Q2W, one dose • Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • For experimental arm: CCRT with Nivolumab 3 mg/kg, Q2W, or Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg Q6W; Immunotherapy up to 6 months. • For placebo arm: CCRT with cisplatin plus. 	DSF [*]

*DFS: Disease-Free Survival; [&]SOC: Standard of Care. [#]MPR: Major pathology response, defined as less than 10% of residual tumor noted in resected pathology specimen. [%]EFS: Event free survival.

免疫治療合併根治性或者輔助性同步放療 / 放化療 (Definitive or adjuvant IO-CCRT/RT)

放射線治療對於免疫微環境之影響正負交錯，相當複雜。一方面，放射線治療有助於腫瘤免疫的機轉包含：增加腫瘤細胞 MHC Complex I (Major Histocompatibility Complex Class I Molecules) 的表現、腫瘤抗原 (Tumor Associated Antigen) 的釋放、刺激 cGAS/STING 促進 Type I Interferon 的釋放等。另一方面，放射線治療也會引發許多不利腫瘤免疫的機轉包含：誘發腫瘤內 CD80 以及 PD-L1 的表現、刺激 metalloproteases 以及 immunosuppressive cytokines 的釋放、誘發淋巴球低下、腫瘤環境缺氧、破壞局部血液循環及淋巴結構等。因此，使用免疫治療於同步放療 / 放化療的目的在於調整正負因子的平衡至有利腫瘤免疫的方向。

免疫治療合併同步放療 / 放化療的臨床試驗有根治性以及輔助性兩種。就目前已完成之免疫治療合併根治性同步放化療三期臨床試驗 KEYNOTE-412⁷、GORTEC-REACH⁸ 以及 JAVELIN Head and Neck 100⁹，三者皆未達到預設之無惡化存活期顯著改善。輔助性免疫治療合併同步放化療目前仍進行中之三期臨床試驗有 NIVOPOSTOP¹⁰。另外值得一提的是 xevinapant，為一 first-in-class XIAP 抑制，目前根治性同步放化療 Trilyx 三期臨床試驗因 event free survival 未達標而宣告終止研究。同時 X-Ray Vision 三期輔助性放化療研究亦宣告中止。

表 9-2 進行中之輔助性免疫治療合併同步放化療之臨床試驗

Trial Name	Curative Treatment	Adjuvant Treatment	Primary Endpoint
NIVOPOSTOP ^{#10}	Surgery	<ul style="list-style-type: none"> • RT with tri-weekly cisplatin 100mg/m² • RT with tri-weekly cisplatin 100mg/m² plus nivolumab 	DFS

#Resected LA-HNSCC with high risk pathology features.



輔助性免疫治療 (Adjuvant Immunotherapy)

除前輔助性免疫治療以及免疫治療合併放射線治療外，目前亦有兩個三期臨床試驗 IMvoke010¹¹ 以及 eVOLVE-HNSCC¹² 研究根治性治療後接受輔助性免疫治療之療效。其中，IMvoke010 於 AACR2024 報告的成果顯示，使用 Atezolizumab 作為輔助性治療並無法改善 event free survival，而 eVOLVE-HNSCC 使用的 Volrustomig 為一 anti-CTLA4 以及 anti-PD1 之 bi-specific antibody。

表 9-3 進行之輔助性免疫治療之三期臨床試驗

Trial Name	Curative Treatment	Adjuvant Treatment	Primary Endpoint
IMvoke010 ¹¹	<ul style="list-style-type: none"> Definitive local therapy 	<ul style="list-style-type: none"> Atezolizumab 1200 mg Q3W up to 1 year Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> OS EFS[%]
eVOLVE-HNSCC ¹²	<ul style="list-style-type: none"> Definitive CCRT 	<ul style="list-style-type: none"> Volrustomig (MEDI5752) 750 mg Q3W up to 1 year Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> PFS in CPS ≥ 1 cohort

[%]EFS: Event free survival.

復發轉移頭頸癌之免疫治療

近年來，由 CHECKMATE-141¹³ 以及 KEYNOTE-040¹⁴ 兩個三期臨床試驗率先於復發轉移頭頸癌第二線治療獲得成功，奠定了免疫治療於復發轉移頭頸癌之角色。而後 KEYNOTE-048¹⁵ 此三期臨床試驗亦成功顯示免疫治療有助於改善復發轉移頭頸癌第一線治療之療效，因此，目前免疫治療單獨使用或者合併化學治療成為目前的第一線治療標準。然而，此標準治療之兩年存活率僅 29%，五年存活率僅 16%，距離理想的標準治療仍有相當進步空間。CHECKMATE-651¹⁶ 以及 LEAP-010¹⁷ 為兩個三期臨床試驗，分別以 Nivolumab plus Ipilimumab 和 Pembrolizumab plus Lenvatinib 兩種不同 immunotherapy combination 的方式，試圖改善一線治療的整體存活率。遺憾的是，兩者的整體存活率皆未達到預設的顯著差異。另 LEAP-009¹⁸ 針對第二線治療的二期臨床試驗仍在進行中。目前仍有多種針對不同免疫機轉的臨床試驗進行中，嘗試透過增進腫瘤免疫，帶來療效上的進步。這

些機轉包含阻斷 LAG3、TIM3、TIGIT 等免疫檢查點、STAT3 inhibitor、PARP inhibitor、vaccine targeting HPV-16 E6/E7。其中，PDS0101 (Liposomal HPV-16 E6/E7 Multi-peptide Vaccine) plus Pembrolizumab 由於在 VERSATILE-002¹⁹ 顯示對於 HPV-16 相關之復發轉移頭頸癌有一定程度的初步治療成績，因此即將展開 VERSATILE-003 的三期臨床試驗，來比較 PDS0101 plus Pembrolizumab 和 Pembrolizumab monotherapy 於 HPV-16 相關之復發轉移頭頸癌之一線治療效果。

表 9-4 進行之復發轉移頭頸癌免疫治療之二期臨床試驗

Trial Name	Enrollment	Mechanism	Treatment	Primary Endpoint
NCT05287113 ²⁰	Platinum sensitive CPS ≥ 1	<ul style="list-style-type: none"> • anti-PD-L1 • anti-LAG3 • anti-TIM3 	Triplet vs doublet vs monotherapy <ul style="list-style-type: none"> • INCAGN02385 (anti-LAG3) + INCAGN02390 (anti-TIM3) + retifanlimab (anti-PD-L1) • Anti-PD-L1 + anti-LAG3 • Anti-PD-L1 	PFS
SKYSCRAPER-09 ²¹	Platinum sensitive PDL1 expression not limited	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-PDL1 • Anti-TIGIT 	<ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab + Tiragolumab • Atezolizumab + Placebo 	ORR
LEAP-009 ¹⁸	Platinum refractory	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-PD1 • Anti-VEGF (main) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab + Lenvatinib • SOC Chemotherapy 	ORR



表 9-5 進行之復發轉移頭頸癌免疫治療之二期臨床試驗

Trial Name	Enrollment	Mechanism	Treatment	Primary Endpoint
PEMDA-HN ²²	Both platinum sensitive/refractory CPS ≥20	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-PDL1 • STAT3 inhibitor 	<ul style="list-style-type: none"> • Durvalumab + Danvatirsen 	ORR
NCT04643379 ²³	Platinum sensitive PDL1 expression not limited	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-PD1 • PARP inhibitor 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab + Olaparib + Carboplatin, followed by Pembrolizumab + Olaparib maintenance 	ORR
NCT03258008 ²⁴	HPV + oropharynx cancer Both platinum sensitive/refractory PDL1 expression not limited	<ul style="list-style-type: none"> • 4-1BB/CD137 Agonist • HPV-16 E6/E7 long peptide 	<ul style="list-style-type: none"> • Utomilumab + ISA101b 	ORR
AHEAD-MERIT ²⁵	HPV + oropharynx cancer CPS ≥1 1 st line for RM Dx*, both platinum sensitive / refractory	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-PD1 • mRNA cancer vaccine encoding HPV-16 E6/E7 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab + BNT-113 	<ul style="list-style-type: none"> • OS • ORR

*RM Dx: Recurrent and metastatic disease; & SOC Chemotherapy: Standard of care chemotherapy

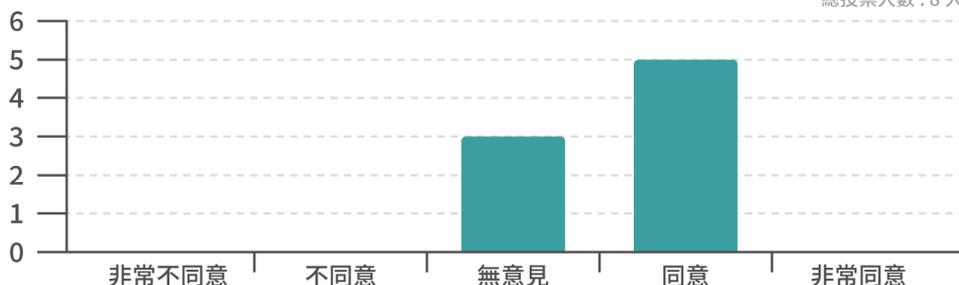
結論

隨著免疫治療於復發轉移頭頸癌治療角色的確立，免疫治療於前輔助性治療、合併放射線治療、輔助性治療以及合併新型機轉藥物的臨床試驗可說是如火如荼的展開。然而，由於腫瘤微環境中仍有許多免疫抑制及免疫逃脫的機制待克服，目前大多數免疫合併放射線治療之臨床試驗，以及合併已上市標靶藥物 (Cetuximab、Lenvatinib 等) 之臨床試驗皆告失敗或者停止進一步開發。由此可知，頭頸癌的藥物發展難度相當的高，仍有許多研究待進行以克服免疫抗性 (Immunotherapy Resistance)，進一步的治療標準進展則有待上述臨床試驗揭露。

專家意見調查

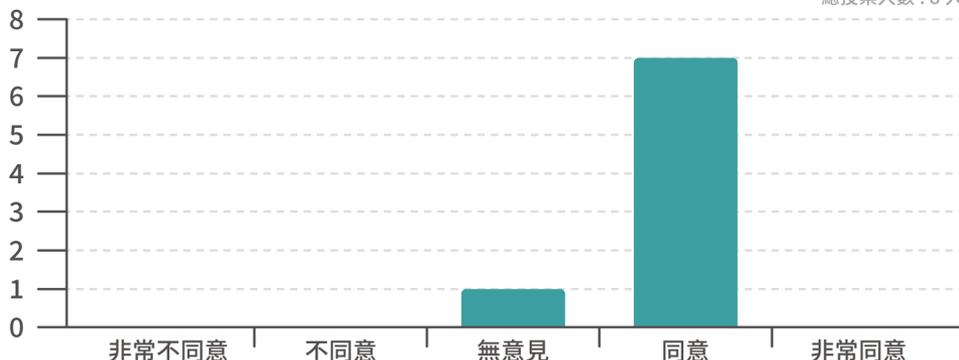
您是否看好前輔助性化學治療時合併使用免疫治療的治療策略？

總投票人數：8 人



您是否看好於根治性治療後，
使用輔助性免疫治療 (sequential approach) 的治療策略？

總投票人數：8 人





參考文獻

1. Naumann RW, et al. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2825-2834.
2. Vos JL, et al. *Nat Commun*. 2021;12(1):7348.
3. Zinner R, et al. *Annals of Oncology*. 2020;31:S682.
4. Wong W, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41, 6019-6019.
5. Cohen E, et al. *Annals of Oncology*. 2019;30:ix106.
6. Busch C-J, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):TPS6095-TPS6095.
7. Machiels JP, et al. *Annals of Oncology*. 2022;33:S1399.
8. Tao Y, et al. *Eur J Cancer*. 2020;141:21-29.
9. Yu Y, et al. *Oncotarget*. 2021;12(21):2223-2226.
10. A trial evaluating the addition of nivolumab to cisplatin-RT for treatment of cancers of the head and neck (NIVOPOSTOP) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03576417>
11. Haddad R, et al. *Annals of Oncology*. 2018;29:viii397.
12. A Phase III, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of Volrustomig (MEDI5752) as Sequential Therapy Versus Observation in Participants With Unresected Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Who Have Not Progressed Following Definitive Concurrent Chemoradiotherapy (eVOLVE-HNSCC)
13. Gillison ML, et al. *Oncologist*. 2018;23(9):1079-1082.
14. Cohen EEW, et al. *Lancet*. 2019;393(10167):156-167.
15. Burtneß B, et al. *Lancet*. 2019;394(10212):1915-1928.
16. Haddad RI, et al. *J Clin Oncol*. 2023;41(12):2166-2180.
17. Siu LL, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):TPS6589-TPS6589.
18. Harrington K, et al. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2022;112(5):e43-e44.
19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04260126>
20. Le Tourneau C, et al. *Annals of Oncology*. 2022;33:S865.
21. Cohen E, et al. *Annals of Oncology*. 2021;32:S814-S815.
22. Saba N, et al. *Annals of Oncology*. 2023;34:S592.
23. Cohen J, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):6016-6016.
24. M.D. Anderson Cancer Center Phase II Trial of Utomilumab and ISA101b Vaccination in Patients with HPV-16-Positive In-curable Oropharyngeal Cancer. [(accessed on 26 October 2022)];2022 clinicaltrials.gov; Report No.: NCT03258008. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03258008>
25. Study Details | A Clinical Trial Investigating the Safety, Tolerability, and Therapeutic Effects of BNT113 in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone for Patients With a Form of Head and Neck Cancer Positive for Human Papilloma Virus 16 and Expressing the Protein PD-L1 | [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Abbreviation 縮寫表

5-FU	: 5-Fluorouracil	5- 氟尿嘧啶
all-cause AE	: Adverse Events of any cause	全因性不良事件
AE	: Adverse Event	不良事件
ASCO	: American Society of Clinical Oncology	美國臨床腫瘤學會
AUC	: Area Under the Curve	曲線下面積
BMI	: Body Mass Index	身體質量指數
CAFs	: cancer-associated fibroblasts	癌相關纖維母細胞
CCRT	: Concurrent Chemoradiotherapy	同步化療放療
Cet-IO	: Cetuximab Followed by Immunotherapy	爾必得舒治療後免疫治療
cGAS	: cyclic GMP-AMP Synthase	環磷酸鳥苷 - 腺苷單磷酸合成酶
CI	: Confidence Interval	信賴區間
CPS	: Combined Positive Score	綜合陽性分數
CR	: Complete Response	完全緩解
CTLA-4	: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4	細胞毒性 T 淋巴細胞相關抗原 4
CXCL	: Chemokine (C-X-C motif) Ligand	趨化因子 C-X-C 標誌配體
dMMR	: deficient Mismatch Repair	基因錯配修復功能缺陷
DCR	: Disease Control Rate	疾病控制率
DFS	: Disease-free Survival	無病存活率
DMFS	: Distant Metastasis-free Survival	無遠端轉移存活期
DNA	: Deoxyribonucleic Acid	去氧核糖核酸
DOR	: Duration of Response	反應持續時間
EBV	: Epstein-Barr Virus	EB 病毒
EBV-CTLs	: Epstein-Barr Virus-specific Cytotoxic T Lymphocytes	EB 病毒特异性細胞毒性 T 淋巴細胞
EFS	: Event-free Survival	無事件存活率
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor	表皮生長因子接受器
EXTREME regimen	: Platinum, 5-fluorouracil, and Cetuximab	白金、5- 氟尿嘧啶與爾必得舒
GP	: Gemcitabine + Cisplatin	健擇 + 順鉑
HNSCC	: Head and Neck Squamous Carcinoma	頭頸部鱗狀上皮細胞癌
HPV	: Human Papillomavirus	人類乳突病毒
HR	: Hazard Ratio	風險比
IC	: Immune Cells	免疫細胞
ICI	: Immune Checkpoint Inhibitor	免疫檢查點抑制劑
IFN- γ	: Interferon-gamma γ	干擾素
IndCT	: Induction Chemotherapy	誘導化療



IHC : Immunohistochemistry 免疫組織化學染色
IO-Cet : Immunotherapy Followed by Cetuximab 免疫治療後爾必得舒治療
IO-CCRT : Immunotherapy with Concurrent Chemoradiotherapy 免疫治療後同步化療放療
irAE : Immune-related Adverse Event 免疫相關不良事件
LA : Locally Advanced 局部晚期
LAG3 : Lymphocyte-activation Gene 3 淋巴細胞活化基因 3
LRFS : Local Recurrence-free Survival 無局部區域淋巴復發存活期
MPR : Major Pathology Response 主要病理反應
MTAP : Methylthioadenosine Phosphorylase 甲硫腺苷磷酸化酶
NGS : Next Generation Sequencing 次世代定序
NLR : Neutrophil/Lymphocyte Ratio 中性球 / 淋巴球比例
OR : Objective Response 客觀緩解
ORR : Objective Response Rate 客觀反應率
ORR : Overall Response Rate 總反應率
OS : Overall Survival 整體存活期
PARP : Poly ADP-ribose Polymerase 聚腺苷酸二磷酸核糖基聚合酶
PD-1 : Programmed Cell Death Protein 1 細胞程式死亡受體 -1
PD-L1 : Programmed Cell Death-ligand 1 細胞程式死亡配體 -1
PFS : Progression-free Survival 疾病無惡化存活期
PFS2 : Progression-free Survival 2 下一線治療的疾病無惡化存活期
PIV : Pan - immune - inflammation Value 泛免疫發炎值
PR : Partial Remission 部分緩解
Q2W : Once Every 2 Weeks 每兩週一次
Q3W : Once Every 3 Weeks 每三週一次
Q4W : Once Every 4 Weeks 每四週一次
Q6W : Once Every 6 Weeks 每六週一次
QW : Once Weekly 每週一次
RECIST : the response evaluation criteria in solid tumors 固體腫瘤的療效評價標準
R/M Dx : Recurrent and Metastatic Disease
R/M HNSCC : Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma 復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌
RECIST : the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 固體腫瘤的療效評價標準
RT : Radiotherapy 放射治療
SAE : Serious Adverse Event 嚴重不良反應事件
SFR4 : Secreted Frizzled-related Protein 4 分泌型捲曲相關蛋白 4
SoC : Standard of Care 標準治療
STAT3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3 訊號轉導子和轉錄活化因子 3
STING : Stimulator of Interferon Genes 干擾素基因刺激蛋白
TC : Tumor Cells 腫瘤細胞

TIGIT : T cell Immunoreceptor with Ig and ITIM Domains 具 Ig 和 ITIM 結構域之 T 細胞免疫受體

TILs : Tumor Infiltrating Lymphocyte 腫瘤浸潤淋巴細胞

TIM3 : T-cell Immunoglobulin and Mucin Domain Containing 3 T 細胞免疫球蛋白黏蛋白 3

TMB : Tumor Mutation Burden 腫瘤突變負荷量

TPS : Tumor Proportion Score 腫瘤比例分數

TRAE : Treatment-related Adverse Event 治療相關不良事件

台灣頭頸癌免疫藥物治療指引

Taiwan Clinical Treatment Guidelines for Head and Neck Cancer

出版代表人

張文震 台灣免疫暨腫瘤學會 理事長
陳仁熙 中華民國癌症醫學會 理事長
呂宜興 台灣頭頸部腫瘤醫學會 理事長

執行編輯

張義芳 馬偕紀念醫院血液腫瘤科
陳三奇 臺北榮民總醫院腫瘤醫學部

核稿編輯

陳天華 臺北榮民總醫院腫瘤醫學部

編審顧問

王宏銘 林口長庚紀念醫院腫瘤科

共同作者 (依姓氏筆劃排列)

宋孟達 馬偕紀念醫院血液腫瘤科
林進清 彰化基督教醫院放射腫瘤部
張義芳 馬偕紀念醫院血液腫瘤科
陳天華 臺北榮民總醫院腫瘤醫學部
連銘淪 中國醫藥大學附設醫院血液腫瘤科
黃懷正 臺大醫院腫瘤醫學部
楊慕華 臺北榮民總醫院腫瘤醫學部
謝佳訓 林口長庚紀念醫院血液腫瘤科

出版單位

台灣免疫暨腫瘤學會

版權所有 ©2024 台灣免疫暨腫瘤學會 / 中華民國癌症醫學會 / 台灣頭頸部腫瘤醫學會



台灣免疫暨腫瘤學會 (TSITC)
聯絡地址：33305 桃園市龜山區復興街5號
聯絡電話：0905-911-325
E-mail: taiwanimmunotherapy@gmail.com
網址: www.tsitic.org.tw



中華民國癌症醫學會 (TOS)
聯絡地址：100229 台北市中正區常德街1號(台大景福館4樓402室)
聯絡電話：02-2375-3867
傳 真：02-2375-3868
網 址：http://www.taiwanoncologysociety.org.tw



台灣頭頸部腫瘤醫學會 (THNS)
聯絡地址：100229 台北市中正區常德街1號(台大景福館4樓402室)
聯絡電話：0975-636-810
E-mail: thns950819@gmail.com
網 址：http://www.thns.org.tw/

版權所有。本刊物未經發行者的書面許可，不得進行複製、儲存於可檢索系統，或以任何形式包括但不限於以電子、機械、影印、錄製或其他方式傳送。

All rights reserved. No part of the publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means including but not limited to electronic, mechanical, photocopying, or recording without written permission of the publisher.



台灣免疫暨腫瘤學會 (TSITC)

聯絡地址：33305 桃園市龜山區復興街5號

聯絡電話：0905-911-325

E-mail：taiwanimmunotherapy@gmail.com

網址：www.tsitc.org.tw



中華民國癌症醫學會 (TOS)

聯絡地址：100229 台北市中正區常德街1號(台大景福館4樓402室)

聯絡電話：02-2375-3867

傳真：02-2375-3868

網址：<http://www.taiwanoncologysociety.org.tw>



台灣頭頸部腫瘤醫學會 (THNS)

聯絡地址：100229 台北市中正區常德街1號(台大景福館4樓402室)

聯絡電話：0975-636-810

E-mail：thns950819@gmail.com

網址：<http://www.thns.org.tw/>