

免疫检查点抑制剂在鼻咽癌治疗中的研究进展

刘 钦, 孙殿水

山东大学第二医院肿瘤防治中心, 山东 济南

收稿日期: 2024年3月11日; 录用日期: 2024年4月1日; 发布日期: 2024年4月9日

摘 要

鼻咽癌是最常见的头颈部肿瘤之一, 发病与EB病毒密切相关, 其标准治疗方式是同步放化疗, 但是其复发和远处转移是造成鼻咽癌预后不佳的难题, 随着免疫治疗在其他实体瘤中取得较大的进展, 免疫检查点抑制剂也逐渐应用于鼻咽癌, 并体现其临床价值, 本文对免疫检查点抑制剂单药及联合化疗、靶向、放疗治疗复发或转移性鼻咽癌的研究进展进行综述。

关键词

鼻咽癌, 免疫检查点抑制剂

Research Progress of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma

Qin Liu, Dianshui Sun

Cancer Center, The Second Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Mar. 11th, 2024; accepted: Apr. 1st, 2024; published: Apr. 9th, 2024

Abstract

Nasopharyngeal carcinoma is one of the most common head and neck tumors, and its incidence is closely related to EB virus. The standard treatment is concurrent radiotherapy and chemotherapy, but its recurrence and distant metastasis are the problems that cause poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma. With the great progress of immunotherapy in other solid tumors, immune checkpoint inhibitors are gradually applied to nasopharyngeal carcinoma, which shows its clinical value. This article reviews the research progress of immune checkpoint inhibitors in the treatment of recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma.

Keywords

Nasopharyngeal Carcinoma, Immune Checkpoint Inhibitors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

鼻咽癌(Nasopharyngeal carcinoma, NPC)是指起源于鼻咽黏膜上皮的肿瘤,是最常见的头颈部肿瘤之一,其发病与 EB 病毒密切相关,主要病理类型包括角化性鳞状癌、非角化性鳞状细胞癌分化型和基底样鳞状细胞癌,其中最常见病理类型为未分化型非角化鳞状细胞癌[1]。鼻咽癌的发病有明显的地域特征,病例主要集中在东亚和东南亚地区,在国内则以南方地区最为多见[2]。鼻咽癌对放疗敏感,近 20 年来,同步放化疗一直是其治疗的主要形式,随着新药物的不断应用以及治疗技术的不断改善,患者的生存率得到了提高,但是仍有 30% 的患者出现复发或者转移。近年来,免疫检查点抑制剂(ICIs)逐渐开发并应用于临床治疗中,多项临床试验陆续开展并证实 ICIs 对控制转移、减少复发和改善总生存期(OS)具有重要意义[3]。本文我们总结了免疫检查点抑制剂在鼻咽癌中的研究进展。

2. 免疫检查点抑制剂介绍

免疫检查点主要包括 PD-1/PD-L1、CTLA-4、LAG3 和 TIM-3、NECL 等,其功能是与相应受体结合,对免疫反应行负性调控,意义是减少有害的免疫应答对组织的损伤或者是形成肿瘤细胞的免疫逃逸,其中 PD-1/PD-L1、CTLA-4 是目前研究最多的免疫治疗靶点。免疫检查点抑制剂可以阻止免疫检查点与其受体的结合,使免疫应答过程得以正常进行[4]。

2.1. PD-1/PD-L1 抑制剂

PD-1 主要在 T 细胞和其他免疫细胞中表达,PD-L1 是其配体之一,PD-1 与肿瘤细胞上的 PD-L1 结合,可抑制 T 细胞活化,从而阻止它们对肿瘤细胞的攻击。PD-1/PD-L1 抑制剂通过阻断 PD-1 和 PD-L1 的相互作用,使 T 细胞介导的免疫杀伤正常进行,从而避免肿瘤细胞的免疫逃逸[5]。目前应用于的 PD-1/PD-L1 抑制剂有:帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗等。

2.2. CTLA-4 抑制剂

CTLA-4 是 T 细胞表面表达的跨膜蛋白,当被肿瘤细胞激活时,CTLA-4 会抑制 T 细胞激活的相关通路,负向调节 T 细胞的增殖和细胞因子的产生,导致肿瘤细胞逃避免疫系统的监视。通过 CTLA-4 抑制剂与 CTLA-4 相结合,抑制 T 细胞激活的因素被移除,使得 T 细胞产生强烈的细胞毒性作用,免疫防御功能得以正常发挥[6]。伊匹单抗作为一种抗 CTLA-4 抗体已获 FDA 批准应用。

3. 免疫检查点抑制剂在鼻咽癌中的应用

3.1. ICIs 单一用药

多项临床试验证实,PD-1/PD-L1 对复发或转移性鼻咽癌有较好的效果。2017 年 Hsu 开展的一项非随机、多队列、IB 期单臂试验[7],入组了 27 位含铂化疗失败后复发或转移性鼻咽癌(recurrent or metastatic

nasopharyngeal carcinoma, R/M NPC)患者, 应用帕博利珠单抗结果显示疾病控制率(DCR)高达 77.8%, 且不良反应可控。这项研究的结果显示帕博利珠单抗在 R/M 鼻咽癌患者中的抗肿瘤活性和可控的安全性。之后的关于 PD-1/PDL-1 的试验陆续开展, 主要涉及药物包括纳武利尤单抗、卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗等[8]。一项 III 期随机对照试验比较了帕博利珠单抗单药与化疗治疗铂类预处理、复发或转移性鼻咽癌的安全性及疗效[9], 研究纳入了 233 例患者, 86.7% 的患者接受帕博利珠单抗作为二线或者更高线的治疗, 研究的主要终点是总生存期 OS, 结果显示: 帕博利珠单抗与化疗相比, 有更长的总生存期(中位 OS: 17.2 个月 VS 15.3 个月), 而 3~5 级不良反应发生率明显低于化疗组(10.3% VS 43.8%)。

2023 年 Luo 等人发表的一项 meta 分析中[10], 对含铂方案失败后复发或转移性鼻咽癌使用 PD-1/PD-L1 抑制剂的 842 名患者进行分析, 显示客观缓解率 ORR 为 24%, DCR 为 52%, 根据 PD-L1 的表达状态进一步分析, 发现 PD-L1 阳性 R/MNPC 患者的 ORR 为 31%, 表明 PD-L1 阳性患者使用 PD-1 抑制剂比 PD-L1 阴性患者具有更好的 ORR 获益, 而从安全性上分析, 任何级别治疗相关不良事件的发生率为 80%, 3 级以上的不良事件发生率为 19%, 虽然 PD-1 抑制剂单药治疗含铂方案治疗失败的 R/MNPC 患者的不良反应发生率总体较高, 但是高级别不良反应发生率仅为 19%, 远低于单药化疗。对于复发或转移性鼻咽癌患者, 采用 ICIs 可以提高患者的 ORR 和 DCR, 且不良反应较化疗明显减少, 可以作为 R/M 鼻咽癌患者的首选方案之一。

3.2. ICIs 联合化疗

鼻咽癌对铂类化疗药物敏感, 15%~58% 的患者会出现无法手术、复发或转移, 需要行全身治疗[7], 铂类化疗是 R/MNPC 的标准一线治疗, 2013 年 Chen 等人开展的一项多中心、随机、开放标签的 III 期试验[11], 探讨了吉西他滨联合顺铂与氟尿嘧啶治疗复发性或转移性鼻咽癌, 联合治疗的总缓解率达到了 78.9%, 疾病控制率为 93.6%, 总生存期为 24.8 个月, 无进展生存期(PFS)为 22.7 个月, 证实了紫杉醇、顺铂、氟尿嘧啶联合治疗对转移或复发鼻咽癌是有效且安全的选择。近几年随着对免疫检查点抑制剂的研究, 发现一些 R/M 鼻咽癌患者也可以从中获益, 且免疫抑制剂具有延长生存期及良好的耐受性等优点。基于化疗和免疫治疗取得了良好的疗效, 也开发了免疫治疗联合化疗治疗鼻咽癌的组合, 研究表明, 化疗可以通过诱导肿瘤细胞表面的抗原来增加肿瘤细胞的免疫原性, 也可以诱导肿瘤表面的死亡受体, 使肿瘤细胞易于受到免疫细胞的攻击, 而在检查点阻断的情况下, 肿瘤细胞容易受到细胞毒性药物的影响[12], 多项免疫联合化疗的临床研究显示取得了较好的临床治疗效果[13] [14] [15], 2021 年, 国家药品监督管理局批准免疫检查点抑制剂卡雷利珠单抗和托利帕单抗单药或者联合 GP (吉西他滨 + 顺铂)作为难治性或者 R/M 鼻咽癌的一线治疗。

CAPTAIN-1 是一项随机、双盲、III 期试验[14], 纳入了 263 名符合条件的患者, 随机分配到卡瑞利珠单抗联合 GP 组或安慰剂联合 GP 组, 结果显示, 卡瑞利珠单抗联合 GP 组的中位 PFS 明显更长, 安慰剂组 94% 和 91% 的患者出现了 3 级以上的不良反应, 最常见的不良反应包括白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血及血小板计数减少。表明免疫治疗联合化疗与单独化疗相比可以提高患者生存期且没有加重不良反应。

RATIONALE 309 研究是一项 III 期随机临床试验[13], 评估了替雷利珠单抗或安慰剂联合 GP 方案治疗 R/M NPC。263 名患者随机分配到替雷利珠单抗联合化疗组或安慰剂联合化疗组, 中期分析显示, 替雷利珠单抗联合化疗与单独化疗相比, PFS 显著改善(9.2 个月 VS 7.4 个月)。而两组严重不良反应发生率相似。

JUPITER-02 研究随机、双盲、III 期研究[15], 来自中国大陆、台湾和新加坡的 289 名患者纳入研究, 比较了特瑞普利单抗联合 GP 方案或安慰剂联合 GP 方案治疗 R/M NPC 患者作为一线治疗。共有 146 例

患者被随机分配到特瑞普利单抗组, 143 人分到安慰剂组, 患者首先接受化疗, 然后接受特瑞普利单抗或安慰剂维持治疗。中期分析显示, 特瑞普利单抗组的中位 PFS 显著优于安慰剂组(11.7 个月 VS 8.0 个月)。亚组分析中, 无论 PD-L1 状态如何, 特瑞普利单抗组的 PFS 均优于安慰剂组, 特瑞普利单抗组和安慰剂组的估计 1 年 PFS 率分别为 59.5% 和 20%。而对于不良反应, 特瑞普利单抗组与安慰剂组 3 级或更严重的不良事件发生率相似, 分别为 89.0% 和 89.5%。

3.3. ICI 联合靶向治疗

免疫抑制剂与抗血管生成剂的联合治疗已显示出对许多恶性肿瘤的疗效。研究表明, 血管因子具有免疫抑制作用, 抗血管生成药物可以通过靶向血管因子减少调节性 T 细胞增殖, 促进树突状细胞成熟, 增加免疫效应细胞对肿瘤的浸润, 并通过逆转血管正常化来增加肿瘤微环境中高内皮小静脉的密度, 从而促进了 T 细胞向肿瘤的运送[16]。在肿瘤早期, 抗血管生成治疗可以通过调节免疫反应来增强抗肿瘤作用, 然而随着时间延长, 单一的阻断血管生成因子不足以产生强大的免疫效应对抗肿瘤, 且受到耐药性、严重不良反应的限制, 因此与免疫治疗相结合, 可协同作用使抗肿瘤作用发挥到最大[16] [17] [18]。多项临床试验已验证免疫和靶向治疗的组合可以有效改善患者的预后, 并被美国食品和药物管理局批准用于治疗子宫内膜癌, 肝癌, 肾癌等[19] [20] [21] [22] [23]。已有多项免疫联合靶向治疗治疗鼻咽癌的临床研究已经完成且取得了令人振奋的结果。

Li 等人开展了一项单臂、II 期试验[24], 探讨了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗一线铂类耐药或 PD-1 抑制剂耐药复发或转移性鼻咽癌的临床疗效, 纳入 72 例患者, 分为队列 1 (铂类耐药) 和队列 2 (PD-1 抑制剂耐药), 主要终点是客观缓解率, 队列 1 ORR 达到了 65%, 队列 2 为 34.3%, 最常见的不良反应为高血压、手足综合征和 AST 增加。进一步的亚组分析研究结果显示, 肝转移患者的 ORR 与没有肝转移患者相似, 而既往接受过 EGFR 抑制剂治疗的患者 ORR 高于未接受过 EGFR 抑制剂治疗的患者, 在队列 1 和队列 2 中, EBV DNA 滴度 < 10,000 拷贝/ml 的患者也观察到更高的 ORR, 在这两个队列中, 与疾病稳定或进展的患者相比, 具有客观反应的患者 EBV 下降幅度更大。说明较低浓度的 EBV 与较高的 ORR 有关。

Simon 是一项单臂 II 期试验[25], 共纳入 58 例患者, 干预措施为阿帕替尼 250 mg, 每日口服一次, 卡瑞利珠单抗 200 mg, 每 3 周一次, 客观缓解率为 65.5%, 疾病控制率为 86.2%, 34 例患者出现了 3 级以上的不良反应, 最常见的为高血压、鼻咽坏死等。

3.4. ICI 联合放疗

对于转移性或复发性鼻咽癌, 研究证实化疗序贯局部放疗显著改善患者总生存期, 但是对于肿瘤的长期控制仍后劲不足, 而且化疗毒性较大, 势必影响患者的生活质量, 甚至危及生命, 免疫检查点抑制剂因高效、低毒的特点应用于多种实体瘤, 且临床前证据表明, 免疫抑制剂加入化疗或者放疗可协同发挥作用并获得更大的生存获益[26] [27] [28]。

Chen 等人 2023 年发表了一项序贯放化疗联合特瑞普利单抗治疗新发性转移性鼻咽癌的临床研究[29], 纳入了 22 例患者, 接受 6 个周期的噬啶诱导化疗, 并序贯调强放疗, 3 个月后的 ORR 是 81.8%, 3 年无进展生存期为 44.9%, 15 例患者发生大于 3 级的不良事件, 表明在序贯放化疗中加用特瑞普利单抗抗肿瘤反应良好, 且安全性可控。

4. 总结与展望

免疫治疗为晚期鼻咽癌患者提供了一种有前景的治疗途径, 多种免疫检查点抑制剂已经显示出临床价值, 其单药与化疗、靶向及放疗的组合可以减低同步放化疗带来的毒性作用, 并提高患者的生存率以

及降低其复发及转移。目前多个大型床试验正在进行中, 预计将有越来越多的证据来验证更可靠的免疫治疗药物或联合治疗方案, 为鼻咽癌的治疗带来更多的选择。

参考文献

- [1] Chen, Y.P., Chan, A.T.C., Le, Q.T., Blanchard, P., Sun, Y. and Ma, J. (2019) Nasopharyngeal Carcinoma. *The Lancet*, **394**, 64-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30956-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30956-0)
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Juarez-Vignon Whaley, J.J., Afkhami, M., Onyshchenko, M., Massarelli, E., Sampath, S., Amini, A., Bell, D. and Villalflor, V.M. (2023) Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Treatment from Present to Future: Where Are We and Where Are We Heading? *Current Treatment Options in Oncology*, **24**, 1138-1166. <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01101-3>
- [4] Jalili-Nik, M., Soltani, A., Mashkani, B., Rafatpanah, H. and Hashemy, S.I. (2021) PD-1 and PD-L1 Inhibitors Foster the Progression of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *International Immunopharmacology*, **98**, Article ID: 107870. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107870>
- [5] Tang, Q., Chen, Y., Li, X., Long, S., Shi, Y., Yu, Y., Wu, W., Han, L. and Wang, S (2022) The Role of PD-1/PD-L1 and Application of Immune-Checkpoint Inhibitors in Human Cancers. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 964442. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.964442>
- [6] Yang, Y., Li, X., Ma, Z., Wang, C., Yang, Q., Byrne-Steele, M., Hong, R., Min, Q., Zhou, G., Cheng, Y., *et al.* (2021) CTLA-4 Expression by B-1a B Cells Is Essential for Immune Tolerance. *Nature Communications*, **12**, Article No. 525. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20874-x>
- [7] Hsu, C., Lee, S.H., Ejadi, S., Even, C., Cohen, R.B., Le Tourneau, C., Mehnert, J.M., Algazi, A., Van Brummelen, E.M.J., Saraf, S., *et al.* (2017) Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients with Programmed Death-Ligand 1-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 4050-4056. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.3675>
- [8] Huang, H., Yao, Y., Deng, X., Weng, H., Chen, Z., Yu, L., Wang, Z., Fang, X., Hong, H., Huang, H., *et al.* (2023) Characteristics of Immunotherapy Trials for Nasopharyngeal Carcinoma over a 15-Year Period. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1195659. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1195659>
- [9] Chan, A.T.C., Lee, V.H.F., Hong, R.L., Ahn, M.J., Chong, W.Q., Kim, S.B., Ho, G.F., Caguioa, P.B., Ngamphaiboon, N., Ho, C., *et al.* (2023) Pembrolizumab Monotherapy versus Chemotherapy in Platinum-Pretreated, Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer (KEYNOTE-122): An Open-Label, Randomized, Phase III Trial. *Annals of Oncology*, **34**, 251-261. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.007>
- [10] Luo, J., Xiao, W., Hua, F., Cao, Y., Wang, D. and Wang, X. (2023) Efficacy and Safety of PD-1 Inhibitors in Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Patients after Failure of Platinum-Containing Regimens: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 1172. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11318-y>
- [11] Chen, C., Wang, F.H., An, X., Luo, H.Y., Wang, Z.Q., Liang, Y., Zhang, L. and Li, Y.H. (2013) Triplet Combination with Paclitaxel, Cisplatin and 5-FU Is Effective in Metastatic and/or Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **71**, 371-378. <https://doi.org/10.1007/s00280-012-2020-x>
- [12] Wu, J. and Waxman, D.J. (2018) Immunogenic Chemotherapy: Dose and Schedule Dependence and Combination with Immunotherapy. *Cancer Letters*, **419**, 210-221. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.050>
- [13] Yang, Y., Pan, J., Wang, H., Zhao, Y., Qu, S., Chen, N., Chen, X., Sun, Y., He, X., Hu, C., *et al.* (2023) Tislelizumab plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer: A Multicenter Phase 3 Trial (RATIONALE-309). *Cancer Cell*, **41**, 1061-1072.E4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.04.014>
- [14] Yang, Y., Qu, S., Li, J., Hu, C., Xu, M., Li, W., Zhou, T., Shen, L., Wu, H., Lang, J., *et al.* (2021) Camrelizumab versus Placebo in Combination with Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma (CAPTAIN-1st): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 1162-1174. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00302-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00302-8)
- [15] Mai, H.Q., Chen, Q.Y., Chen, D., Hu, C., Yang, K., Wen, J., Li, J., Shi, Y.R., Jin, F., Xu, R., *et al.* (2021) Toripalimab or Placebo plus Chemotherapy as First-Line Treatment in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicenter Randomized Phase 3 Trial. *Nature Medicine*, **27**, 1536-1543. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01444-0>
- [16] Khan, K.A. and Kerbel, R.S. (2018) Improving Immunotherapy Outcomes with Anti-Angiogenic Treatments and Vice Versa. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 310-324. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.9>

- [17] Huinen, Z.R., Huijbers, E.J.M., Van Beijnum, J.R., Nowak-Sliwinska, P. and Griffioen, A.W. (2021) Anti-Angiogenic Agents-Overcoming Tumour Endothelial Cell Energy and Improving Immunotherapy Outcomes. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 527-540. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00496-y>
- [18] Yap, T.A., Parkes, E.E., Peng, W., Moyers, J.T., Curran, M.A. and Tawbi, H.A. (2021) Development of Immunotherapy Combination Strategies in Cancer. *Cancer Discovery*, **11**, 1368-1397. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1209>
- [19] Motzer, R.J., Penkov, K., Haanen, J., Rini, B., Albiges, L., Campbell, M.T., Venugopal, B., Kollmannsberger, C., Negrier, S., Uemura, M., et al. (2019) Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 1103-1115. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047>
- [20] Rini, B.I., Plimack, E.R., Stus, V., Gafanov, R., Hawkins, R., Nosov, D., Pouliot, F., Alekseev, B., Soulières, D., Melichar, B., et al. (2019) Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 1116-1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>
- [21] Ackroyd, S.A., Huang, E.S., Kurnit, K.C. and Lee, N.K. (2021) Pembrolizumab and Lenvatinib versus Carboplatin and Paclitaxel as First-Line Therapy for Advanced or Recurrent Endometrial Cancer: A Markov Analysis. *Gynecologic Oncology*, **162**, 249-255. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.05.038>
- [22] Lee, C.H., Shah, A.Y., Rasco, D., Rao, A., Taylor, M.H., Di Simone, C., Hsieh, J.J., Pinto, A., Shaffer, D.R., Girones, Sarrio, R., et al. (2021) Lenvatinib plus Pembrolizumab in Patients with Either Treatment-Naive or Previously Treated Metastatic Renal Cell Carcinoma (Study 111/KEYNOTE-146): A Phase 1b/2 Study. *The Lancet Oncology*, **22**, 946-958. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00241-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00241-2)
- [23] Kai, M., Hikita, H., Kazuki, M., Tahata, Y., Shinkai, K., Doi, A., Ohkawa, K., Miyazaki, M., Ishida, H., Matsumoto, K., et al. (2024) Clinical Factors Associated with the Therapeutic Efficacy of Atezolizumab plus Bevacizumab in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Prospective Observational Study. *PLOS ONE*, **19**, e0294590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294590>
- [24] Yuan, L., Jia, G.D., Lv, X.F., Xie, S.Y., Guo, S.S., Lin, D.F., Liu, L.T., Luo, D.H., Li, Y.F., Deng, S.W., et al. (2023) Camrelizumab Combined with Apatinib in Patients with First-Line Platinum-Resistant or PD-1 Inhibitor Resistant Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Single-Arm, Phase 2 Trial. *Nature Communications*, **14**, Article No. 4893. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40402-x>
- [25] Ding, X., Zhang, W.J., You, R., Zou, X., Wang, Z.Q., Ouyang, Y.F., Peng, L., Liu, Y.P., Duan, C.Y., Yang, Q., et al. (2023) Camrelizumab plus Apatinib in Patients with Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 2571-2582. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01450>
- [26] Walle, T., Martinez Monge, R., Cerwenka, A., Ajona, D., Melero, I. and Lecanda, F (2018) Radiation Effects on Antitumor Immune Responses: Current Perspectives and Challenges. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **10**, 1-27. <https://doi.org/10.1177/1758834017742575>
- [27] Twyman-Saint Victor, C., Rech, A.J., Maity, A., Rengan, R., Pauken, K.E., Stelekati, E., Benci, J.L., Xu, B., Dada, H., Odorizzi, P.M., et al. (2015) Radiation and Dual Checkpoint Blockade Activate Non-Redundant Immune Mechanisms in Cancer. *Nature*, **520**, 373-377. <https://doi.org/10.1038/nature14292>
- [28] Seyedin, S.N., Schoenhals, J.E., Lee, D.A., Cortez, M.A., Wang, X., Niknam, S., Tang, C., Hong, D.S., Naing, A., Sharma, P., et al. (2015) Strategies for Combining Immunotherapy with Radiation for Anticancer Therapy. *Immunotherapy*, **7**, 967-980. <https://doi.org/10.2217/imt.15.65>
- [29] Chen, S.Y., Duan, X.T., Li, H.F., Peng, L., Wang, Z.Q., Xu, G.Q., Hua, Y.J., Zou, X., You, R., Ouyang, Y.F., et al. (2023) Efficacy of Sequential Chemoradiotherapy Combined with Toripalimab in De Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Phase II Trial. *Cell Reports Medicine*, **4**, Article ID: 101279. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101279>