

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322289

· 头颈肿瘤专栏 ·

# 新辅助免疫治疗在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展

刘宇<sup>1</sup>, 皇甫辉<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 山西 太原 030000)

**摘要:**头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)是全球第八大常见癌症,超过一半的HNSCC患者可出现局部复发或远处转移。随着医学的发展,免疫治疗药物的陆续问世为复发/转移性HNSCC患者带来了新的希望。目前多项研究已经证实,以程序性死亡受体1(PD-1)检查点抑制剂为代表的新辅助免疫治疗具有较好的疗效,且安全性良好,而以新辅助免疫治疗为基础的联合治疗也成为研究热点,包括新辅助免疫治疗联合化疗、放疗、放化疗、靶向治疗以及新辅助双免疫联合治疗等新型治疗模式。本文将对新辅助免疫治疗在HNSCC中的研究进展作一综述。

**关键词:**头颈部鳞状细胞癌;新辅助治疗;免疫治疗

中图分类号:R739.91

## Research progress of neoadjuvant immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma

LIU Yu<sup>1</sup>, HUANGFU Hui<sup>2</sup>

(1. *the First Clinical Medicine College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China*; 2. *Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China*)

**Abstract:** Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the eighth most common cancer worldwide. More than half of HNSCC patients have local recurrence or distant metastasis. With the development of medicine, the approval of immunotherapy drugs has brought new hope for the patients with recurrent/metastatic HNSCC. At present, many studies have confirmed that neoadjuvant immunotherapy represented by programmed death receptor 1 (PD-1) checkpoint inhibitor has good efficacy and safety. The combination therapy based on neoadjuvant immunotherapy has also become a research hotspot, including neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy, radiotherapy, chemoradiotherapy, targeted therapy and neoadjuvant double-immunotherapy. This article reviews the progress of neoadjuvant immunotherapy in HNSCC.

**Keywords:** Head and neck squamous cell carcinoma; Neoadjuvant therapy; Immunotherapy

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是一类高度异质性的恶性肿瘤,据估算,全球每年新增约63万例、死亡约35万例<sup>[1]</sup>,其中约60%的HNSCC患者确诊时已达中晚期,约50%的患者出现复发<sup>[2]</sup>。目前,对于HNSCC患者的治疗主要采取手术、放疗、化疗和靶向治疗相结合的综合治疗方式,但5年生存率仍低于50%<sup>[3]</sup>。因此,需要更具体、毒性更低的治疗方法来改善患者的预后。早在上个世纪,就有临床医生

提出“新辅助治疗”这一概念,即在患者接受手术之前给予化疗或放疗,使肿瘤体积缩小。通过新辅助治疗,在术前杀灭患者体内循环肿瘤细胞可降低肿瘤分期,使患者远期生存获益<sup>[4]</sup>。

HNSCC作为一种免疫抑制性肿瘤,其机制包括诱导免疫耐受、局部免疫逃避和T细胞信号通路的中断,而免疫治疗也正好以此作为靶点成为HNSCC患者的重要治疗手段。多项研究证明免疫治疗药物,如程序性死亡受体1(programmed death receptor

基金项目:山西省卫生健康委科研课题(2018044)。

第一作者简介:刘宇,女,在读硕士研究生,住院医师。

通信作者:皇甫辉, Email: 13934518228@163.com

1,PD-1)及其配体(programmed death receptor ligand 1,PD-L1)抑制剂在HNSCC中显示出高效性和安全性<sup>[5-6]</sup>。目前至少有5种抗PD-1和抗PD-L1抗体正处于临床研究阶段:帕姆单抗和纳武单抗作用于PD-1靶点,德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗和阿特殊单抗作用于PD-L1靶点<sup>[7]</sup>。免疫治疗既可以在手术前(新辅助)也可以在手术后(辅助)进行,多种癌症的临床前实验表明,在新辅助间期比在辅助间期给予免疫疗法更有利<sup>[8-10]</sup>。现对新辅助免疫治疗在HNSCC中的研究进展作一综述。

## 1 HNSCC中新辅助免疫治疗的合理性

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)能够有效阻断抑制性免疫检查点通路,从而重新激活对癌症的免疫反应。2019年,基于KEYNOTE-048 III期试验美国食品药品监督管理局已批准帕姆单抗联合/不联合基于顺铂的化疗作为复发/转移性HNSCC患者的一线治疗<sup>[11]</sup>。有学者在自发转移性乳腺癌的小鼠模型中发现新辅助免疫治疗在产生肿瘤特异性白细胞分化抗原(cluster of differentiation,CD)8<sup>+</sup>T细胞和抑制肿瘤微转移方面比免疫治疗更有效<sup>[8]</sup>,在另一项临床前研究中发现新辅助免疫治疗和后续手术之间的时间间隔对于建立有效的系统性T细胞反应很重要<sup>[9]</sup>。因此,探索免疫治疗的最佳顺序和持续时间是一个非常重要的问题。

在新辅助治疗中使用ICIs主要有3个潜在优势:①新辅助免疫疗法能增强术前肿瘤特异性抗原的系统性T细胞反应,从而抑制晚期肿瘤微转移。②常规化疗的目标是直接攻击肿瘤细胞以减轻肿瘤负荷,而新辅助免疫疗法以宿主免疫系统为目标,持续地攻击肿瘤细胞。尽管ICIs也可能产生严重的毒性,但目前的研究结果显示,免疫疗法比化疗耐受性更好,并且生活质量更高<sup>[12]</sup>。③新辅助免疫疗法有利于在不受放化疗影响的原发肿瘤中进行T细胞受体库分析、基因表达谱分析和细胞因子评估。

## 2 新辅助免疫治疗的临床证据

### 2.1 新辅助免疫单药治疗

在一项II期临床试验中,与人乳头状瘤病毒(human papillomavirus,HPV)无关的局部晚期、可切除HNSCC患者术前使用200 mg帕姆单抗后,通过

比较手术前后肿瘤标本的治疗效果将病理性肿瘤反应(pathologic tumor response,pTR)量化为pTR-0(pTR≤10%)、pTR-1(pTR11%~49%)和pTR-2(pTR≥50%)。研究结果显示,22%的患者表现为pTR-1,另外22%的患者表现为pTR-2,pTR与肿瘤PD-L1蛋白的表达、CD8<sup>+</sup>T细胞浸润情况和干扰素-γ(interferon-γ,IFN-γ)通路活性有关<sup>[13]</sup>。该研究证明术前给予ICIs是安全的,不但不会对手术结果或术后辅助放化疗的应用产生不利影响,而且病理分化差的患者1年复发率低于历史数据(16.7% vs 35%)。随后同一组人进一步研究发现术前给予患者400 mg帕姆单抗可使44%的患者表现为pTR-2<sup>[14]</sup>,相较之前增加了1倍,但ICIs的剂量与患者病理反应的关系仍需更多的试验来验证。

在CheckMate 358 I/II期试验中,HNSCC患者主要分为HPV<sup>+</sup>组和HPV<sup>-</sup>组,在17个可评估的HPV<sup>+</sup>患者中,1例达到主要病理缓解(major pathologic response,MPR),3例达到病理部分缓解(pathologic partial response,PPR);而在17个可评估的HPV<sup>-</sup>患者中,仅1例达到PPR,HPV<sup>+</sup>和HPV<sup>-</sup>组患者术后2年的无复发生存期(recurrence free survival,RFS)分别为88.2%和54.2%,表明HPV<sup>+</sup>肿瘤比HPV<sup>-</sup>肿瘤对使用纳武单抗表现出更好的反应,并且两组患者均无因治疗相关不良事件(treatment related adverse events,TRAEs)而出现手术延迟或死亡<sup>[15]</sup>。

Knochelmann等<sup>[16]</sup>设计了一项单臂、II期试验,入组的口腔鳞状细胞癌(oral cavity squamous cell carcinoma,OCSCC)患者每两周接受3~4次3 mg/kg纳武单抗,中间进行放射学评估,如果患者影像学显示疾病进展则接受手术治疗,如果疾病稳定或缓解则先接受辅助纳武单抗治疗,随后进行根治性手术。该试验产生了33%的客观缓解率(objective response rate,ORR,肿瘤体积缩小>30%),没有出现4级TRAEs,也没有手术延误。研究者发现术前间隔成像中肿瘤体积的变化与最终的病理反应为正相关( $P=0.011$ ),也正好验证了既往研究所证实的头颈肿瘤中假性进展率较低这一观点<sup>[17]</sup>。随后研究者使用高维质谱流式细胞术评估了纳武单抗治疗前后外周血的免疫特征,发现肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte,TIL)中CD4<sup>+</sup>T细胞和效应记忆T细胞的频率与疾病进展相关,有反应者的TIL表达更高的二肽基肽酶IV和T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3<sup>[18]</sup>。Xiong等<sup>[19]</sup>也评估了纳武单抗治疗

前后外周血中发生的免疫效应,发现纳武单抗主要对 CD8<sup>+</sup> 细胞亚群产生刺激作用,而不是预期的整体免疫刺激作用。迄今为止,HNSCC 患者术前使用免疫单药治疗是安全的,并且没有导致手术延误,但 ICIs 使用前后肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中发生的免疫学改变仍需进一步研究。

## 2.2 新辅助免疫治疗联合化疗

在一些实体肿瘤中,化疗药物可诱导肿瘤细胞中 PD-L1 的表达,从而使肿瘤细胞对免疫治疗的后续作用敏感<sup>[20]</sup>。有学者在非小细胞肺癌中首次报告了新辅助免疫治疗联合化疗的可行性,总体反应率为 84.6%,并且 69.2% 的患者达到病理完全缓解(pathological complete response, pCR)<sup>[21]</sup>。因此,新辅助免疫疗法联合化疗可能是成功的。CheckRad-CD8 试验中符合条件的 HNSCC 患者第 1 周接受顺铂、多西他赛、德瓦鲁单抗和曲美木单抗单周期诱导治疗,第 4 周使用颈部增强 CT、MRI 和内镜进行分期及再次活检,在治疗前和再分期后的活检组织中评估肿瘤内 CD8<sup>+</sup> 细胞的密度,根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 版,影像学中疾病至少达到稳定状态且肿瘤内 CD8<sup>+</sup> 细胞至少增加 20% 的患者继续进行试验并进入放射免疫治疗(radioimmunotherapy, RIT)阶段。研究结果显示 48% 的患者在重新活检时达到 pCR,6 例患者出现免疫相关不良事件,瘤内 CD8<sup>+</sup> 细胞密度是 pCR 的独立预测因子<sup>[22]</sup>。2021 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议公布了 CheckRad-CD8 试验 RIT 阶段的最新结果,60 例患者的 2 年无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)分别为 73% 和 86%<sup>[23]</sup>。由此,双重免疫检查点阻断无论联合化疗还是放化疗都是可行的。

Rosenberg 等<sup>[24]</sup>评估了 HPV<sup>+</sup> OCSCC 患者在接受 3 个周期纳武单抗、白蛋白结合性紫杉醇和卡铂诱导治疗后根据风险/反应定制的降级治疗的效果。试验纳入 73 例患者,分为 A、B、C 3 组,诱导后的深度缓解率(deep response rate, DRR,  $\geq 50\%$  的肿瘤减少)为 70.8%,中位随访 23.1 个月,整个队列的 2 年 PFS 和 OS 分别为 90.4% 和 93.3%。Li 等<sup>[25]</sup>研究发现诱导化疗联合信迪利单抗与单独使用化疗相比具有更好的 ORR 和更长的 PFS,而且不会增加 TRAEs 的发生率。上述几项研究中可以看到,在 HNSCC 患者中诱导化疗免疫疗法比免疫单药具有更好的反应,代表了一种有希望的降级方法。

## 2.3 新辅助免疫治疗联合放疗

电离辐射可以通过促进肿瘤抗原释放、增加 T 细胞浸润和上调肿瘤细胞上的主要组织相容性 1 型复合体来诱导 TME 内的免疫学变化。一些团队也观察到肿瘤放疗后可在非照射部位诱导肿瘤的缩退,这一现象称为“远位效应”,其原理为局部放疗会产生全身免疫介导效应。有临床前研究发现放疗和免疫疗法之间具有协同作用<sup>[26]</sup>。McBride 等<sup>[27]</sup>将 62 例 HNSCC 患者随机分配到纳武单抗组(每 2 周静脉注射 3 mg/kg)与纳武单抗(相同剂量)联合立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT),9 Gy  $\times$  3 组。结果显示两组的 ORR、OS、PFS 与 3~5 级 TRAEs 的发生率均无显著差异,也没有发现远隔效应。新辅助免疫放射治疗试验是由 Leidner 等<sup>[28]</sup>发起的一项 I b 期临床试验,符合条件的局部晚期 HNSCC 患者术前接受 SBRT 联合/不联合纳武单抗,术后进行 3 个月的纳武单抗辅助治疗。整个研究组的 MPR 和 pCR 分别为 86% 和 67%,有 90% 的患者发生了临床及病理降期,无患者出现与治疗相关的手术延误,并且与历史队列的常规放化疗相比,该试验 3 级 TRAEs 发生率相对较低。目前有关新辅助免疫治疗联合放疗的研究较少,因此,需要更多的临床试验来确定最佳治疗顺序,以获得远隔效应,从而改善患者的生存质量。

## 2.4 新辅助免疫治疗联合放化疗

Wise-Draper 等在 2021 年 ASCO 会议上公布了一项多中心 II 期试验的结果,HNSCC 患者在术前 1~3 周接受 200 mg 帕姆单抗,然后根据手术时进行的危险分层,高危和中危的患者分别给予辅助帕姆单抗+放疗联合与不联合顺铂。研究结果显示,在接受评估的 80 例患者中,无病理缓解(no pathologic response, NPR)、PPR、MPR 分别发生在 48、26 和 6 例患者中,与 NPR 患者相比,PPR/MPR 患者的 1 年 DFS 显著改善(100% vs 68%,  $P = 0.01$ ),62% 的患者发生 3 级 TRAEs,常见的包括吞咽困难(15%)、中性粒细胞减少(15%)、皮肤或伤口感染(10%)和黏膜炎(9%)<sup>[29]</sup>。但在 JAVELIN Head and Neck 100 III 期试验中发现,在目前的标准放化疗中添加阿维鲁单抗对局部晚期 HNSCC 患者没有任何改善<sup>[30]</sup>。因此,还是需要开展大样本量的临床研究,来客观评价新辅助免疫治疗联合放化疗的治疗效果。

## 2.5 新辅助免疫治疗联合靶向治疗

几种常用的免疫球蛋白 G1 抗体(代表:西妥昔

单抗)已被证明可以通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用调节 TME,并促进抗肿瘤免疫反应,而抗血管生成药物通过调节肿瘤部位的血液灌注、氧浓度和 pH,最终影响 TME<sup>[31]</sup>。Zhong 等<sup>[32]</sup>进行了一项用于研究 OCSCC 患者术前接受 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗与血管内皮生长因子受体抑制剂阿帕替尼后根据临床与病理分期进行术后放疗的前瞻性单臂试验,结果显示 8 例患者(40%)达到 MPR,其中 1 例患者(5%)达到 pCR,远高于传统的诱导化疗方案,并且具有良好的耐受性,没有患者出现 TRAEs。西曲替尼是一种针对多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合使用具有协同抗肿瘤活性的作用。SNOW 研究旨在评估 OCSCC 患者术前接受西曲替尼联合纳武单抗的免疫原性和抗肿瘤作用。纳入的 10 例患者肿瘤均缩小,其中 9 例出现病理降期,1 例出现 pCR,1 例患者因血小板减少症需要手术延迟,中位随访 21 个月,所有患者均存活且未复发<sup>[33]</sup>。44 例可切除 HNSCC 患者术前接受纳武单抗联合/不联合磷酸二酯酶 5 抑制剂他达拉非治疗后并通过 CT 成像和病理学评估了治疗效果,在出现转移性淋巴结(lymph nodes, LN)疾病的 32 例患者中,16 例患者(50%)在原发肿瘤和 LN 之间表现出不一致的病理治疗效果(pathologic treatment effect, PTE),并且单个肿瘤的放射学容积反应与原发部位及 LN 中的 PTE 相关<sup>[34]</sup>。

临床前研究表明,多腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP ribose polymerase, PARP)抑制剂诱导的 DNA 损伤可通过包括干扰素基因刺激蛋白通路激活在内的一系列机制促进免疫启动,并且 PARP 抑制可导致 PD-L1 表达的适应性上调。Psyri 等<sup>[35]</sup>研究中纳入的 HNSCC 患者以 3:3:3:1 随机分配到顺铂联合 PARP 抑制剂奥拉帕尼组(A)、奥拉帕尼单药组(B)、不治疗组(C)与德瓦鲁单抗联合奥拉帕尼组(D),在 29 例可评估患者中,23 例患者(79.3%)的 Ki67 下降,表明 PARP 和 PD-1 的双重阻断可以增强 HNSCC 的免疫反应和抗肿瘤活性。Karivedu 等<sup>[36]</sup>发现二甲双胍可直接影响 HNSCC 患者的先天免疫系统,从而诱导抗肿瘤免疫反应。随后,Curry 等<sup>[37]</sup>在一项单中心前瞻性 I 期机会窗口临床试验中发现先前未治疗的可切除 HNSCC 患者术前接受德瓦鲁单抗联合二甲双胍是安全的,并且没有出现手术延误。从上述几项研究可以看出,将靶向药物与 ICIs 联合使用,可获得令人满意的抗肿瘤疗效。

## 2.6 新辅助双免疫联合治疗

共抑制免疫检查点的激活可以产生一系列的抑制信号,从而抑制相应的免疫反应,为了提高抗肿瘤疗效,可采用免疫检查点抑制抗体的相互组合。Schoenfeld 等<sup>[38]</sup>在一项 II 期临床试验中发现未经治疗且可切除的 OCSCC 患者术前接受纳武单抗或纳武单抗联合细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂伊匹木单抗是可行的。两组患者除了容积反应没有差异(50% vs 53%),RECIST 反应、病理降期和 pTR 均在纳武单抗 + 伊匹木单抗组更高(13% vs 38%, 53% vs 69%, 54% vs 73%),2 例接受纳武单抗和 5 例接受纳武单抗 + 伊匹木单抗的患者出现 3~4 级 TRAEs,没有手术延误,中位随访 14.2 个月,1 年 PFS 与 OS 分别为 85% 和 89%。Zuur 等<sup>[39]</sup>也证明了晚期 HNSCC 患者进行确定性(挽救)手术之前应用纳武单抗联合伊匹木单抗的可行性,并将在 II 期试验中进一步研究。

Hong 等<sup>[40]</sup>在 HNSCC 患者中证明了新辅助德瓦鲁单抗联合/不联合曲美木单抗均是安全的。研究中 31 例患者(70.5%)观察到了肿瘤缩小,3 例(6.8%)患者达到 MPR,其中 2 例(4.5%)患者达到 pCR。Ferrarotto 等<sup>[41]</sup>发现,与德瓦鲁单抗单药相比,联合治疗并未增加 CD8<sup>+</sup> TIL 密度,总体反应与 CD8<sup>+</sup> TIL 密度或 PD-L1 的表达无相关性,并且有患者出现手术延误,因此需要在更大的队列中进行研究。Hanna 等<sup>[42]</sup>评估了局部复发 HNSCC 患者在挽救性手术前后应用纳武单抗联合抗杀伤细胞免疫球蛋白样受体抗体利瑞鲁单抗的疗效。43%(12/28)的患者经纳武单抗 + 利瑞鲁单抗治疗后获得了病理缓解,14%的患者达到 MPR,29%的患者达到 PPR,中位随访 22.8 个月,1 年 PFS 与 OS 分别为 55.2% 和 85.7%,在病理反应者中,2 年 PFS 和 OS 分别为 64% 和 80%,没有手术延误,但有 11%的患者发生 3~4 级 TRAEs,因此有必要进一步评估该方案。

与共抑制检查点不同,共刺激检查点可以通过激活 T 细胞上的肿瘤坏死因子受体超家族成员来诱导免疫刺激作用<sup>[43]</sup>。Duhon 等<sup>[44]</sup>发现对于 HNSCC 患者术前应用抗肿瘤坏死因子受体超家族成员 4(establish tumor necrosis factor receptor superfamily member 4, TNFRSF4)抗体是安全的,并且可以增加血液和肿瘤中 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的活化和增殖,还表明肿瘤反应性 CD103<sup>+</sup>、CD39<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> TIL 的增加可作为抗 TNFRSF4 临床活性的潜在生

物标志物。一项 I b 期研究发现乌托鲁单抗与帕姆单抗联合治疗晚期实体瘤(包括 HNSCC)是安全的,并且可以耐受<sup>[45]</sup>。正在进行的 I/II 期临床试验(NCT02335918)旨在确定伐立鲁单抗(CD27 激动剂)和纳武单抗联合治疗晚期实体瘤(包括 HNSCC)的安全性。

### 3 其他免疫疗法

在一项随机 II 期试验中,Wolf 等<sup>[46]</sup>证实了易洛魁同源盒 2(iroquois homebox 2, *IRX2*) 基因[低剂量白细胞介素 1(interleukin 1, IL-1)、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IFN- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、粒细胞集落刺激因子、粒细胞巨噬细胞刺激因子的混合物]在新辅助治疗中的安全性和有效性。Kaptein 等<sup>[47]</sup>发现在体外肿瘤中添加 IL-2 可以克服新辅助抗 CTLA-4 联合抗 PD-1 的耐药性,其为测试这种组合是否可作为早期癌症患者的新辅助治疗提供了基本原理。其他免疫疗法,如癌症疫苗、吡啶胺 2,3-双加氧酶 1、溶瘤病毒和过继细胞疗法等在 HNSCC 患者新辅助治疗中的应用需要进一步研究证实。

### 4 展望

迄今为止,多项研究报道了不同 ICIs 在新辅助治疗中的疗效和安全性,表明无论免疫单药或与其他药物联用,HNSCC 患者均显示出积极的治疗活性,但 HNSCC 的早期筛查仍是难题,总体生存率还未得到明显改善,应继续开展大规模的临床试验,为 HNSCC 患者的免疫新辅助应用提供更多支持和参考依据,这有利于及早识别潜在的 TRAEs、寻找稳定的生物标志物、筛选肿瘤免疫治疗优势人群以及建立统一的疗效判断标准,使 HNSCC 患者的治疗个体化、最优化。

#### 参考文献:

[1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8): 1941 - 1953.

[2] Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(17): 1695 - 1704.

[3] Shibata H, Saito S, Uppaluri R. Immunotherapy for head and

neck cancer: A paradigm shift from induction chemotherapy to neoadjuvant immunotherapy [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 727433.

[4] 徐嵩,赵世康,任凡,等.非小细胞肺癌新辅助靶向及免疫治疗研究进展和展望[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(6): 299 - 303.

[5] Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1915 - 1928.

[6] Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2019, 393(10167): 156 - 167.

[7] 奉佳连,文忠.头颈部恶性肿瘤类器官研究现状及应用[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(4): 488 - 492.

[8] Liu J, Blake SJ, Yong MC, et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(12): 1382 - 1399.

[9] Liu J, O'donnell JS, Yan J, et al. Timing of neoadjuvant immunotherapy in relation to surgery is crucial for outcome [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(5): e1581530.

[10] Friedman J, Moore EC, Zolkind P, et al. Neoadjuvant PD-1 Immune checkpoint blockade reverses functional immunodominance among tumor antigen-specific T cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(3): 679 - 689.

[11] Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 184.

[12] Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10166): 40 - 50.

[13] Uppaluri R, Campbell KM, Egloff AM, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab in resectable locally advanced, human papillomavirus-unrelated head and neck cancer: A multicenter, phase II trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(19): 5140 - 5152.

[14] Uppaluri R, Chernoçk R, Mansour M, et al. Enhanced pathologic tumor response with two cycles of neoadjuvant pembrolizumab in surgically resectable, locally advanced HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl): 6008.

[15] Ferris RL, Spanos WC, Leidner R, et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable HPV-positive and HPV-negative squamous cell carcinomas of the head and neck in the CheckMate 358 trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002568.

[16] Knochelmann HM, Horton JD, Liu S, et al. Neoadjuvant presurgical PD-1 inhibition in oral cavity squamous cell carcinoma [J].

- Cell Rep Med, 2021, 2(10): 100426.
- [17] Lauber K, Dunn L. Immunotherapy mythbusters in head and neck cancer: The abscopal effect and pseudoprogression [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2019, 39: 352–363.
- [18] Knochelmann H, Horton JD, Meek M, et al. Immune signatures associated with response to neoadjuvant PD-1 blockade in oral cavity cancer [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15\_suppl): 6055.
- [19] Xiong Y, Neskey DM, Horton JD, et al. Immunological effects of nivolumab immunotherapy in patients with oral cavity squamous cell carcinoma [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 229.
- [20] Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. Perspectives of induction with chemo and/or immune check point inhibition in head and neck organ preservation treatment [J]. Front Oncol, 2019, 9: 191.
- [21] Provencio-Pulla M, Nadal-Alforja E, Cobo M, et al. Neoadjuvant chemo/immunotherapy for the treatment of stages IIIA resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase II multicenter exploratory study—NADIM study-SLCG [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15\_suppl): 8521.
- [22] Hecht M, Gostian AO, Eckstein M, et al. Safety and efficacy of single cycle induction treatment with cisplatin/docetaxel/durvalumab/tremelimumab in locally advanced HNSCC: first results of CheckRad-CD8 [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e001378.
- [23] Hecht M, Eckstein M, Rutzner S, et al. Primary results of the phase II CheckRad-CD8 trial: First-line treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with double checkpoint blockade and radiotherapy dependent on intratumoral CD8<sup>+</sup> T-cell infiltration [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15\_suppl): 6007.
- [24] Rosenberg A, Agrawal N, Pearson AT, et al. Nivolumab, nabpaclitaxel, and carboplatin followed by risk/response adaptive de-escalated locoregional therapy for HPV-associated oropharyngeal cancer: OPTIMA II trial [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15\_suppl): 6011.
- [25] Li X, Fang Q, Du W, et al. Induction chemotherapy combined with immunotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 622.
- [26] Huguet F, Durand B, Atallah S, et al. Combination of radiation therapy-immunotherapy for head and neck cancers: Promises kept? [J]. Cancer Radiother, 2021, 25(8): 811–815.
- [27] McBride S, Sherman E, Tsai CJ, et al. Randomized phase II trial of nivolumab with stereotactic body radiotherapy versus nivolumab alone in metastatic head and neck squamous cell carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(1): 30–37.
- [28] Leidner R, Crittenden M, Young K, et al. Neoadjuvant immunoradiotherapy results in high rate of complete pathological response and clinical to pathological downstaging in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(5): e002485.
- [29] Wise-Draper TM, Takiar V, Mierzwa ML, et al. Association of pathological response to neoadjuvant pembrolizumab with tumor PD-L1 expression and high disease-free survival (DFS) in patients with resectable, local-regionally advanced, head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15\_suppl): 6006.
- [30] Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(4): 450–462.
- [31] Ferris RL, Lenz HJ, Trotta AM, et al. Rationale for combination of therapeutic antibodies targeting tumor cells and immune checkpoint receptors: Harnessing innate and adaptive immunity through IgG1 isotype immune effector stimulation [J]. Cancer Treat Rev, 2018, 63: 48–60.
- [32] Zhong LP, Ju WT, Xia RH, et al. Inductive camrelizumab and apatinib for patients with locally advanced and resectable oral squamous cell carcinoma: A single-arm trial (Icemelting trial) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15\_suppl): 6052.
- [33] Oliva M, Chepeha D, Araujo DV, et al. Antitumor immune effects of preoperative sitravatinib and nivolumab in oral cavity cancer: SNOW window-of-opportunity study [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(10): e003476.
- [34] Merlino DJ, Johnson JM, Tuluc M, et al. Discordant responses between primary head and neck tumors and nodal metastases treated with neoadjuvant nivolumab; correlation of radiographic and pathologic treatment effect [J]. Front Oncol, 2020, 10: 566315.
- [35] Psyrri A, Moutafi M, Koliou GA, et al. Quantitative immunofluorescence and mRNA analysis of immune-related biomarker groups in matched paired tumor samples from OPHELIA window study in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15\_suppl): 6064.
- [36] Karivedu V, Yaniv B, Asman M, et al. Metformin treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LAHNSCC) patients induces an anti-tumorigenic immune response [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15\_suppl): 6037.
- [37] Curry JM, Alnemri A, Swendseid B, et al. Pathologic and radiographic responses in a window of opportunity for durvalumab plus metformin trial for squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15\_suppl): 6068.
- [38] Schoenfeld JD, Hanna GJ, Jo VY, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in untreated oral cavity squamous cell carcinoma: A phase 2 open-label randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2020, 6(10): 1563–1570.
- [39] Zuur CL, Elbers JBW, Vos JL, et al. Feasibility and toxicity of neoadjuvant nivolumab with or without ipilimumab prior to extensive (salvage) surgery in patients with advanced head and neck cancer (the IMCISION trial, NCT03003637) [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15\_suppl): 2575.
- [40] Hong MH, Kim CG, Kim DH, et al. 860MO preoperative durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) for resectable head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) [J]. Annals Oncol, 2021, 32: S787.
- [41] Ferrarotto R, Bell D, Rubin ML, et al. Impact of neoadjuvant

- durvalumab with or without tremelimumab on CD8 ( + ) tumor lymphocyte density, safety, and efficacy in patients with oropharynx cancer: CIAO trial results [ J ]. Clin Cancer Res, 2020, 26 ( 13 ): 3211 - 3219.
- [ 42 ] Hanna GJ, O'neill A, Shin KY, et al. Neoadjuvant and adjuvant nivolumab and lirilumab in patients with recurrent, resectable squamous cell carcinoma of the head and neck [ J ]. Clin Cancer Res, 2022, 28 ( 3 ): 468 - 478.
- [ 43 ] Watts TH. TNF/TNFR family members in costimulation of T cell responses [ J ]. Annu Rev Immunol, 2005, 23 : 23 - 68.
- [ 44 ] Duhon R, Ballesteros-Merino C, Frye AK, et al. Neoadjuvant anti-OX40 ( MEDI6469 ) therapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma activates and expands antigen-specific tumor-infiltrating T cells [ J ]. Nat Commun, 2021, 12 ( 1 ): 1047.
- [ 45 ] Tolcher AW, Sznol M, Hu-Lieskovan S, et al. Phase Ib Study of Utomilumab ( PF-05082566 ), a 4 - 1BB/CD137 Agonist, in Combination with Pembrolizumab ( MK-3475 ) in Patients with Advanced Solid Tumors [ J ]. Clin Cancer Res, 2017, 23 ( 18 ): 5349 - 5357.
- [ 46 ] Wolf GT, Fee WE Jr, Dolan RW, et al. Novel neoadjuvant immunotherapy regimen safety and survival in head and neck squamous cell cancer [ J ]. Head Neck, 2011, 33 ( 12 ): 1666 - 1674.
- [ 47 ] Kaptein P, Jacobberger-Foissac C, Dimitriadis P, et al. Addition of interleukin-2 overcomes resistance to neoadjuvant CTLA4 and PD1 blockade in ex vivo patient tumors [ J ]. Sci Transl Med, 2022, 14 ( 642 ): eabj9779.

( 收稿日期:2022 - 06 - 30 )

**本文引用格式:**刘宇,皇甫辉.新辅助免疫治疗在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2023,29(2):73-79. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322289

**Cite this article as:** LIU Yu, HUANGFU Hui. Research progress of neoadjuvant immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma [ J ]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2023, 29 ( 2 ): 73 - 79. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322289