

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424036

· 头颈肿瘤专栏 ·

新辅助抗 PD-1/PD-L1 在可手术切除的头颈部鳞状细胞癌中的疗效及安全性分析与评价

汪李琴, 陈海兵, 龚霄阳, 张立庆, 陆兆屹, 陈曦

(南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院 耳鼻咽喉科, 江苏 南京 210029)

摘要: **目的** 系统评价新辅助抗程序性死亡受体 1 (PD-1) 或程序性死亡受体配体 1 (PD-L1) 在可手术切除的头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 患者中的疗效与安全性, 为临床治疗提供参考。**方法** 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 和 Web of science 等数据库从建库至 2023 年 11 月前发表的研究, 按照纳入及排除标准筛选文献, 采用 JBI 评价工具对文献进行质量评价, 并应用 Revman 5.4 进行单臂 Meta 分析。**结果** 共纳入 15 篇文献、496 例患者。Meta 分析结果显示: 患者疾病客观缓解率为 39% (95% CI: 29% ~ 54%), 病理学缓解率为 55% (95% CI: 48% ~ 63%), 1 年无进展生存率为 84% (95% CI: 75% ~ 95%), 1 年总体生存率为 86% (95% CI: 78% ~ 95%), 患者的 3 级及以上不良反应的发生率为 20% (95% CI: 13% ~ 31%)。12 项研究报道了与治疗相关的手术延迟情况, 仅有 1 项研究中出现 1 例患者因免疫治疗而延误原定手术时间。亚组分析比较了单用抗 PD-1/PD-L1、双免疫检查点抑制剂、抗 PD-1/PD-L1 + 放射治疗、抗 PD-1/PD-L1 + 化学疗法及抗 PD-1/PD-L1 + 基因靶向治疗的疗效及安全性, 结果显示, 这 5 种不同治疗方案之间的病理学缓解率和安全性差异无统计学意义, 抗 PD-1/PD-L1 + 基因靶向治疗组的客观缓解率 (13%, 95% CI: 5% ~ 37%) 最低, 抗 PD-1/PD-L1 + 化学疗法的客观缓解率 (90%, 95% CI: 75% ~ 107%) 最高, 另 3 组治疗方案间的客观缓解率差异无统计学意义。**结论** 在本荟萃分析和系统回顾中, 新辅助抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗对可切除的 HNSCC 耐受性良好, 可能具有组织病理学反应所暗示的治疗优势。在抗 PD-1/PD-L1 联合或不联合其他辅助治疗的方案中, 抗 PD-1/PD-L1 联合化学疗法的客观缓解率较其他组合治疗组更高, 期待更多的临床研究来探索长期疗效和最佳治疗组合。

关键词: 头颈部鳞状细胞癌; 新辅助; 抗 PD-1/PD-L1; Meta 分析; 手术

中图分类号: R739.91

Analysis and evaluation of the efficacy and safety of neoadjuvant anti-PD-1/PD-L1 in resectable head and neck squamous cell carcinoma

WANG Liqin, CHEN Haibing, GONG Xiaoyang, ZHANG Liqing, LU Zhaoyi, CHEN Xi

(Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital Of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant programmed cell death 1 (PD-1)/programmed cell death 1 ligand (PD-L1) in patients with resectable head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), so as to provide reference for clinical treatment. **Methods** Studies published before November 2023 were retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library and Web of science databases, and literatures were screened according to inclusion and exclusion criteria. Joanna Briggs Institute (JBI) evaluation tool was used to evaluate the quality of literatures. Moreover, Revman 5.4 was used to conduct a one-arm Meta analysis. **Results** A total of 15 literatures and 496 patients were included. The results of Meta analysis showed that objective disease response rate was 39% [95% confidence interval (95% CI): 29% - 54%], pathological response rate was 55% (95% CI: 48% - 63%), 1-year progression-free survival rate was 84% (95% CI: 75% - 95%), and 1-year overall survival rate was 86% (95% CI: 78%

基金项目:江苏省卫生健康委员会 (H2018013)。

第一作者简介:汪李琴,女,在职博士,主治医师。

通信作者:陈曦, Email: chenxi2882@jsoh.org.cn

-95%)。The incidence of grade 3 or higher adverse events was 20% (95% CI: 13% - 31%)。Treatment-related surgical delays were reported in 12 studies, with only one patient delayed due to immunotherapy in one study. Subgroup analysis compared the efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 alone, dual immune checkpoint inhibitors, anti-PD-1/PD-L1 + radiation therapy, anti-PD-1/PD-L1 + chemotherapy and anti-PD-1/PD-L1 + gene targeted drug. There were no statistical differences in pathological response rate and safety among the five different treatment regimens. Anti-PD-1/PD-L1 + gene-targeted drug group had the lowest objective response rate (13%, 95% CI: 5% - 37%), and anti-PD-1/PD-L1 + chemotherapy had the highest objective response rate (90%, 95% CI: 75% - 107%)。There were no significant differences in the objective response rate among the other three treatment regimens. **Conclusion** In this Meta-analysis and systematic review, neoadjuvant anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy is well tolerated in resectable HNSCC and may have therapeutic advantages implied by histopathological responses. In the anti-PD-1/PD-L1 regimen with or without other adjuvant therapy, the objective response rate of anti-PD-1/PD-L1 combined chemotherapy is higher than those of other combination treatment groups, and more clinical studies are expected to explore long-term efficacy and the optimal treatment combination.

Keywords: Head and neck squamous cell carcinoma; Neoadjuvant; Anti-PD-1/PD-L1; Meta analysis; Surgery

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是全球第五大常见癌症,近年来发病率不断上升,在2020年约有90万新发病例和50万人死亡^[1]。大多数HNSCC在诊断时为局部晚期,局部晚期HNSCC的标准治疗是手术切除后进行放射治疗联合或不联合化学治疗,或行终末放射治疗及化学治疗,具体情况取决于肿瘤部位和分期^[2]。尽管有最佳的局部治疗方案,仍有50%的患者复发,对预后有很大影响。有统计,局部晚期HNSCC的5年总生存率约为50%,而一旦疾病复发,1年总生存率约为15%,报道的中位生存期为10~14个月^[3]。此外,复发性或转移性HNSCC不再适合接受局部手术或放射治疗,会导致大量的发病率,并严重影响生活质量^[3]。近年来,一些临床研究评估了术前或放射治疗前诱导化学治疗的疗效,虽然其中一些研究报道的病理完全缓解率在10%~27%,并显示患者的总生存期有所改善,但未能证实新辅助化学治疗或诱导化学治疗使局部晚期HNSCC患者的生存获益^[4-6]。

HNSCC的免疫治疗是一个快速发展的领域。2016年,抗程序性死亡受体-1(programmed death protein-1, PD-1)免疫检查点抑制剂纳武利尤单抗和帕普利珠单抗被批准应用于复发性或转移性HNSCC患者疾病进展或在使用含铂化学治疗药物之后。2019年,KEYNOTE-048发表研究结果,支持使用帕普利珠单抗联合或不联合化学治疗作为复发性或转移性HNSCC的一线治疗^[7]。2023年美国国家综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南中,对于局部晚期HNSCC的治疗,帕普利珠单抗联合化学治疗在整个人群中作为

I类证据推荐,帕普利珠单抗单药治疗作为肿瘤免疫综合阳性评分(combined positive score, CPS)≥1人群的I类证据推荐^[8]。免疫治疗的出现为改进传统的新辅助治疗方案提供了新思路,抗PD-1/程序性死亡受体配体1(programmed cell death 1 ligand, PD-L1)在R/M HNSCC中的成功应用引发了人们对其新辅助剂使用的广泛兴趣。一些正在进行的针对HNSCC患者的新辅助免疫治疗(主要是抗PD-1/PD-L1或双重免疫治疗)的试验显示出了治疗的希望^[9-10]。然而,新辅助的术前免疫治疗是否能促进抗肿瘤反应尚不清楚。因此,我们对现有已发表的数据进行荟萃分析,以评估抗PD-1/PD-L1新辅助免疫治疗对可手术切除的HNSCC的疗效,同时也评估其潜在的安全性,如免疫治疗相关的并发症及对治疗性手术时机的影响。

1 资料与方法

1.1 文献检索

使用PICOS框架检索,利用PubMed、Embase、Cochrane Library和Web of science等数据库,检索出HNSCC患者术前行新辅助免疫治疗的相关文献。要求正式发表的全文,不包括大会发言的论文,研究类型包括随机对照试验、队列研究、单臂研究等,语言为英语,发表时间为数据库建立至2023年11月,检索关键词:“HNSCC”、“squamous cell carcinomas of the head and neck”、“immune checkpoint inhibitors”、“resectable”、“PD-1/PD-L1”、“PD-1”、“PD-L1”、“neoadjuvant”,查找方法为主题词和自由词相结合。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①除病例报道外,所有研究类型均考虑纳入(如前瞻性或回顾性横断面队列研究和病例对照研究);②所有研究对象为计划手术切除的 HNSCC 患者;③所有研究对象均于术前至少使用一种抗 PD-1/PD-L1 药物,联合或不联合其他辅助治疗手段;④至少包含一种主要结局指标,观察指标包含客观缓解率、病理完全缓解率、主要病理缓解率、总生存期、无进展生存期、手术延迟率和 Grade ≥ 3 的不良事件。

排除标准:①重复的研究;②研究数量 < 10 例;③包含其他非 HNSCC 肿瘤;④未报道所需要的结局指标或其数据不能单独提取的研究。

1.3 文章筛选和数据提取

信息和数据由两位作者独立地从符合纳入标准的研究中提取。任何分歧都通过与第 3 位调查员的讨论得到解决。纳入研究的特点总结如下:第一作者姓名、发表年份、研究类型、干预措施、病例数、患者年龄、疾病类型及结局指标。

1.4 质量评估和偏倚风险评估

偏倚风险评价采用 JBI 证据综合手册中 Appendix 7.3 critical appraisal checklists for case series 进行评价。两位审稿人分别独立对每个试验中的每个结果进行了偏倚风险的评估,分歧通过协商一致意见或提交给第 3 位审稿人协商一致解决。

1.5 数据分析

数据合成和 Meta 分析采用 RevMan 5.4。大多数研究都是单臂临床试验,故对原始率进行了弗里曼-图基双反正弦变换,效应量为优势比(OR)和 95% 可信区间(confidence interval, CI)。异质性检验包括 χ^2 检验和 I^2 定量进行分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。当 $I^2 > 50\%$ 时,采用随机效应模型计算出合并效应量和 95% CI。否则,采用固定效应模型。对单用抗 PD-1/PD-L1、双免疫检查点抑制剂、抗 PD-1/PD-L1 + 放射治疗、抗 PD-1/PD-L1 + 化学疗法及抗 PD-1/PD-L1 + 基因靶向治疗 5 种不同治疗方案进一步行亚组分析,分析异质性来源并比较不同治疗方案的客观缓解率、病理学缓解率及不良反应发生率。

2 结果

2.1 文献检索结果

最初检索得到 358 篇文献,通过浏览题目及作

者信息,删除重复发表的 36 篇,阅读摘要剔除全文未正式发表的、非临床研究、会议论文及病例报道的 215 篇,剩余的 107 篇文献经全文阅读后,按照纳入标准及排除标准,最终纳入 15 篇符合要求的文献。筛选过程见图 1。

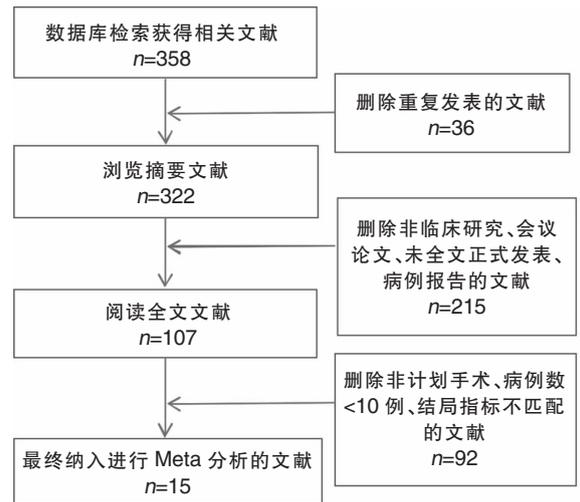


图 1 文献筛选流程

2.2 文献基本特征

15 篇英文文献,共 496 例患者纳入本 Meta 分析。所有患者均诊断为 HNSCC,大多数分期为局部晚期,于手术切除前使用至少一种抗 PD-1/PD-L1 的新辅助治疗。纳入文献的基本特征见表 1。

2.3 文献质量评估

15 篇文献中,9 篇为单臂研究,均未提及是否连续纳入病例及该疾病的地理区域特征,9 篇研究有中途退出者。偏倚风险评价结果见表 2。

2.4 疗效指标分析

对 15 项研究的汇总分析,疾病客观缓解率 Meta 分析结果见图 2,异质性检验结果显示,各研究间有统计学异质性 ($I^2 = 79\%$, $P < 0.000 01$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,患者疾病客观缓解率为 39% (95% CI: 29% ~ 54%)。

对 15 项研究的汇总分析,疾病病理学缓解率 Meta 分析结果见图 3,异质性检验结果显示,各研究间有统计学异质性 ($I^2 = 37\%$, $P < 0.000 01$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,患者疾病病理学缓解率为 55% (95% CI: 48% ~ 63%)。

对 6 项研究的汇总分析,患者 1 年无进展生存率 Meta 分析结果见图 4,异质性检验结果显示,各研究间有统计学异质性 ($I^2 = 75\%$, $P < 0.000 01$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,患者

表 1 纳入文献基本特征

纳入文献	研究类型	组别 1	组别 2	组别 1 (例,女/男)	组别 2 (例,女/男)	平均年龄 (岁)	诊断	疗效指标	安全性指标
Uppaluri R, 2020 ^[9]	单臂研究	帕普利珠单抗		36			HNSCC (Ⅲ、ⅣB)	客观缓解率、病理学缓解率	手术延迟、不良反应
Schoenfeld JD, 2020 ^[10]	对照研究	纳武利尤单抗	纳武利尤单抗 + 伊匹单抗	14(4/10)	15(7/8)	65	HNSCC (T2 ~ T4b/ N1 ~ 2M0)	客观缓解率、1 年总生存率、1 年无进展生存率	手术延迟、不良反应
Ferrarotto R, 2020 ^[11]	对照研究	度伐利尤单抗	度伐利尤单抗 + 曲美木单抗	15(1/14)	14(0/14)	≥18	HNSCC	客观缓解率	手术延迟、不良反应
Ferris RL, 2021 ^[12]	单臂研究	纳武利尤单抗		52(14/38)		≥18	HNSCC (Ⅲ、Ⅳ)	客观缓解率、主要病理缓解率、病理完全缓解率、无进展生存率	手术延迟、不良反应
Knochelmann HM, 2021 ^[13]	单臂研究	纳武利尤单抗		12(7/5)		62	HNSCC (Ⅱ ~ ⅣA)	无进展生存率、客观缓解率	手术延迟、不良反应
Vos JL, 2021 ^[14]	对照研究	纳武利尤单抗	纳武利尤单抗 + 伊匹单抗	6(0/6)	20(8/12)	65	HNSCC (T2 ~ T4, N0 ~ N3b, M0)	客观缓解率、主要病理缓解率、病理完全缓解率、总生存率	手术延迟、不良反应
Leidner R, 2021 ^[15]	单臂研究	伊匹单抗 + 放射治疗		21(2/19)		63	HNSCC (Ⅰ ~ Ⅳb)	客观缓解率、病理降期率	手术延迟、不良反应、术后并发症
Shen P, 2022 ^[16]	单臂研究	纳武利尤单抗 + 放射治疗		30(5/25)		58	局部晚期-HNSCC	客观缓解率、1 年总生存率、1 年无进展生存率	手术延迟、不良反应
Huang X, 2022 ^[17]	单臂研究	托瑞帕利单抗 + 吉西他滨 + 顺铂		23(2/21)		56	HNSCC (Ⅲ、ⅣB)	客观缓解率	手术延迟、不良反应
Zhang Z, 2022 ^[18]	单臂研究	卡瑞利珠单抗 + 化学疗法		30(3/27)		58	HNSCC (Ⅲ、ⅣB)	客观缓解率、1 年总生存率、1 年无进展生存率	不良反应、术后并发症
Wise-Draper TM, 2022 ^[19]	对照研究	帕普利珠单抗 + 放射治疗	帕普利珠单抗 + 放射治疗 + 化学疗法	42	50	59	HNSCC (T3, T4)	1 年无进展生存率、1 年总生存率、客观缓解率	不良反应
Ju WT, 2022 ^[20]	单臂研究	卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼		21		56	局部晚期 HNSCC	2 年总生存率、复发率、主要病理缓解率	不良反应、手术并发症
Hanna GJ, 2022 ^[21]	单臂研究	纳武利尤单抗 + 利瑞鲁单抗		28		66	HNSCC	1 年总生存率、1 年无进展生存率	手术延迟、不良反应
Luginbuhl AJ, 2022 ^[22]	对照研究	纳武利尤单抗	纳武利尤单抗 + 他达那非	20	25	63	HNSCC	客观缓解率	手术延迟、不良反应
Moutafi M, 2023 ^[23]	对照研究	度伐利尤单抗 + 奥拉帕尼	奥拉帕尼	12	10	61.5	HNSCC	客观缓解率	手术延迟、不良反应

注:HNSCC(头颈部鳞状细胞癌)。

表 2 纳入文献的偏倚风险评估

纳入文献	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	纳入文献	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Uppaluri R, 2020 ^[9]	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	U	Y	Huang X, 2022 ^[17]	Y	Y	Y	U	N	Y	Y	Y	U	Y
Schoenfeld JD, 2020 ^[10]	Y	Y	Y	U	N	Y	Y	Y	U	Y	Zhang Z, 2022 ^[18]	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	U	Y
Ferrarotto R, 2020 ^[11]	Y	Y	Y	U	N	Y	Y	Y	U	Y	Wise-Draper TM, 2022 ^[19]	Y	Y	Y	U	N	Y	Y	Y	U	Y
Ferris RL, 2021 ^[12]	Y	Y	Y	U	N	Y	Y	Y	U	Y	Ju WT, 2022 ^[20]	Y	Y	Y	U	N	Y	Y	Y	U	Y
Knochelmann HM, 2021 ^[13]	Y	Y	Y	U	N	Y	Y	Y	U	Y	Hanna GJ, 2022 ^[21]	Y	Y	Y	U	N	Y	Y	Y	U	Y
Vos JL, 2021 ^[14]	Y	Y	Y	U	N	Y	Y	Y	U	Y	Luginbuhl AJ, 2022 ^[22]	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	U	Y
Leidner R, 2021 ^[15]	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	U	Y	Moutafi M, 2023 ^[23]	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	U	Y
Shen P, 2022 ^[16]	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	U	Y											

注:1:是否有明确的纳入病例系列的标准;2:对于病例系列中的所有参与者,是否以标准、可靠的方式测量了病情;3:是否使用了有效的方法来确定病例系列中所有参与者的病情;4:案例系列是否连续包含参与者;5:案例系列是否完全包括了参与者;6:研究参与者的人口统计数据是否有明确的报告;7:参与者的临床信息是否有明确的报告;8:是否报告了病例的结果或随访结果;9:是否有明确的就诊地点/诊所人口统计信息报告;10:统计分析合适吗;Y(yes);N(no);U(unclear)。

1 年无进展生存率为 84% (95% CI:75% ~ 95%)。

对 3 项研究的汇总分析,患者 1 年总体生存率 Meta 分析结果见图 5,异质性检验结果显示,各研究

间异质性不显著 ($I^2 = 30\%$, $P = 0.002$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,患者 1 年总体生存率为 86% (95% CI:78% ~ 95%)。

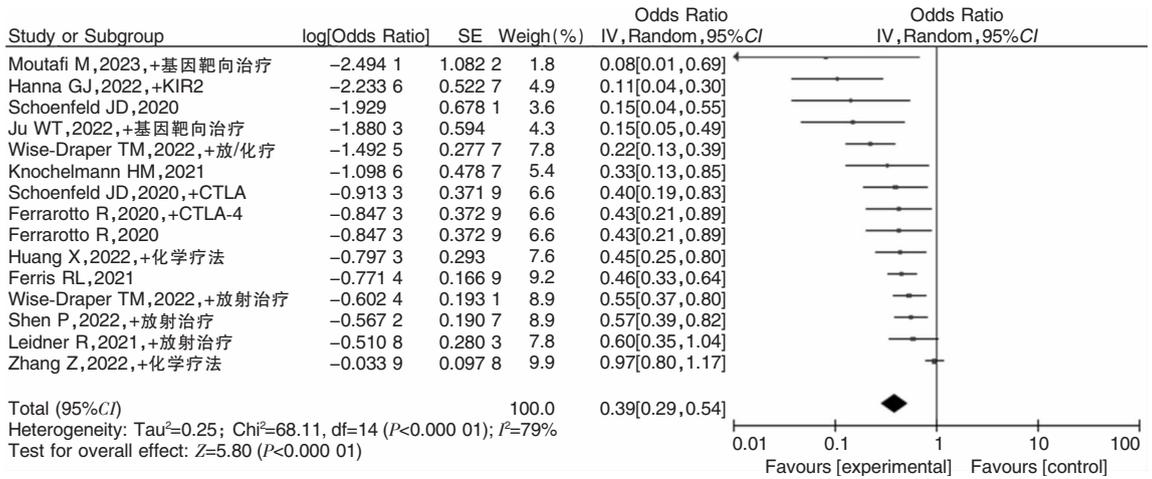


图 2 疾病客观缓解率森林图

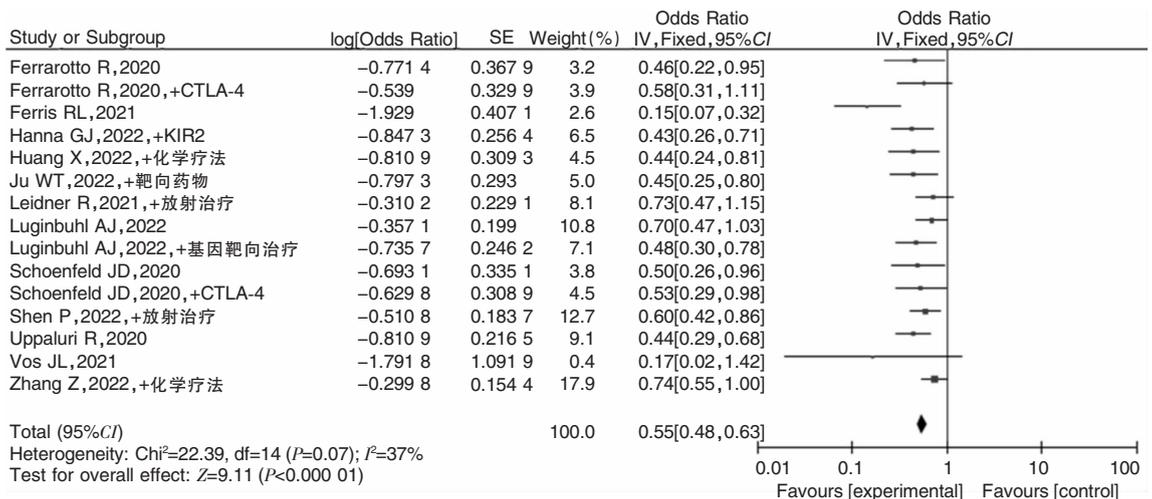


图 3 疾病病理学缓解率森林图

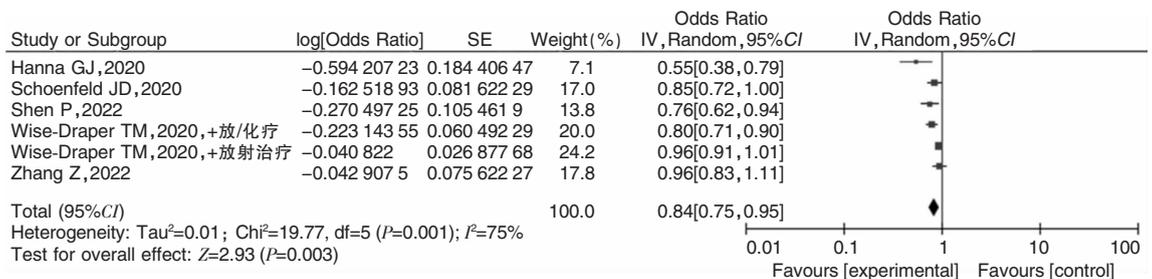


图 4 1 年无进展生存率森林图

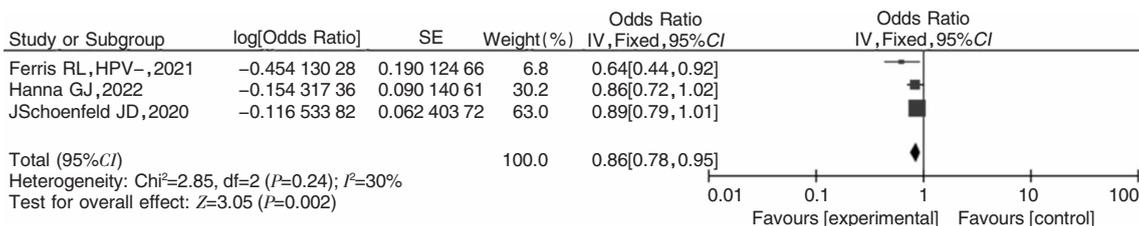


图 5 1 年总体生存率森林图

2.5 安全性指标分析

对 14 项研究的汇总分析,患者发生与治疗相关的不良反应 Meta 分析结果见图 6, 异质性检验结果显示,各研究间有统计学异质性 ($I^2 = 79\%$, $P < 0.000 01$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,患者的 3 级及以上不良反应的发生率为 20% (95% CI: 13% ~ 31%)。

12 项研究报道了与治疗相关的手术延迟情况,仅有 1 项研究中出现 1 例患者因免疫治疗而延误原定手术时间。

2.6 病理缓解率分析发表偏倚及敏感性分析

以病理学缓解率的 OR 值为横坐标,OR 值的对数为纵坐标,作出漏斗图(图 7)。结果显示除一个点(Ferris RL, 2021)在漏斗图外,其余每个点的分布大致对称,因此考虑 Ferris 等^[12]这项研究为产生异质性的主要原因。再依次单独删除 1 篇文献后再次进行分析,结果与原结果相比相差不大,表明纳入的文献存在的发表偏倚相对小,得出的结论较为稳定。

2.7 不同方案的亚组分析

针对单用抗 PD-1/PD-L1、双免疫检查点抑制剂、抗 PD-1/PD-L1 + 放射治疗、抗 PD-1/PD-L1 + 化学疗法及抗 PD-1/PD-L1 + 基因靶向治疗 5 种不同治疗方案的疗效及安全性进行 Meta 分析,结果如

图 8 ~ 10。对客观缓解率亚组分析结果显示,产生异质性的主要来源为双免疫检查点抑制剂组和抗 PD-1/PD-L1 + 化学疗法组,且比较 5 种治疗方案,抗 PD-1/PD-L1 + 基因靶向治疗组的客观缓解率(13%, 95% CI: 5% ~ 37%)最低,抗 PD-1/PD-L1 + 化学疗法的客观缓解率(90%, 95% CI: 75% ~ 107%)最高,另 3 组治疗方案间的客观缓解率差异无统计学意义(图 8)。对病理学缓解率和 3 级及以上不良反应的发生亚组分析结果显示,这 5 种不同治疗方案之间的病理学缓解率和安全性差异无统计学意义(图 9、10)。

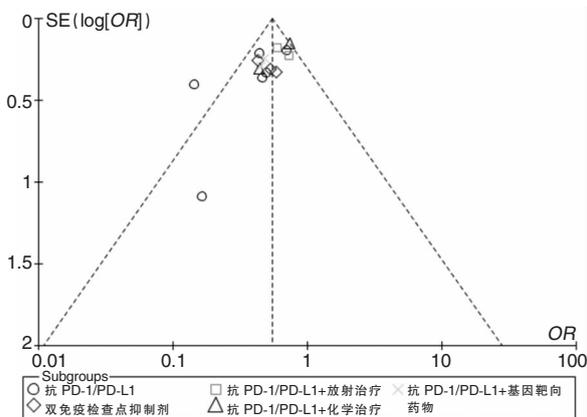


图 7 疾病病理学缓解率漏斗图 注:PD-1(程序性死亡受体-1);PD-L1(程序性死亡受体配体-1)。

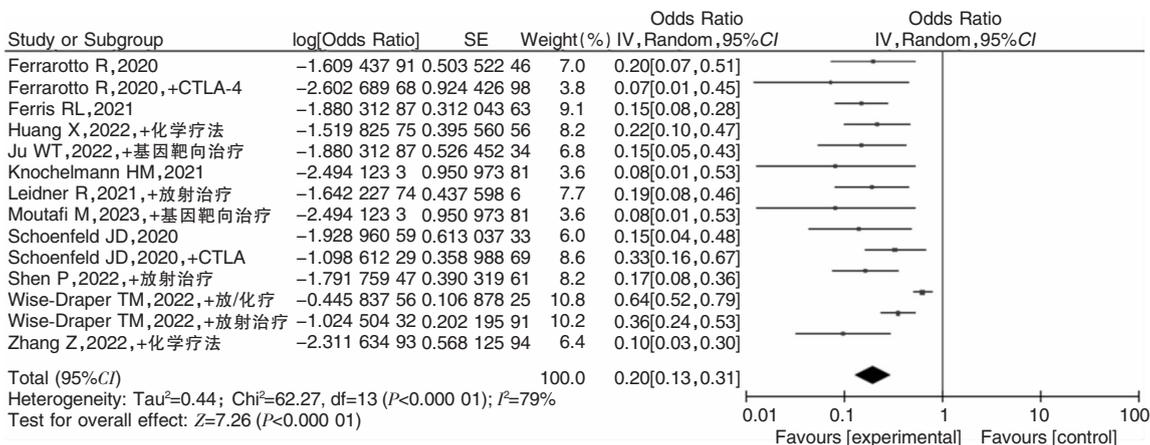


图 6 3 级及以上不良反应的发生率森林图

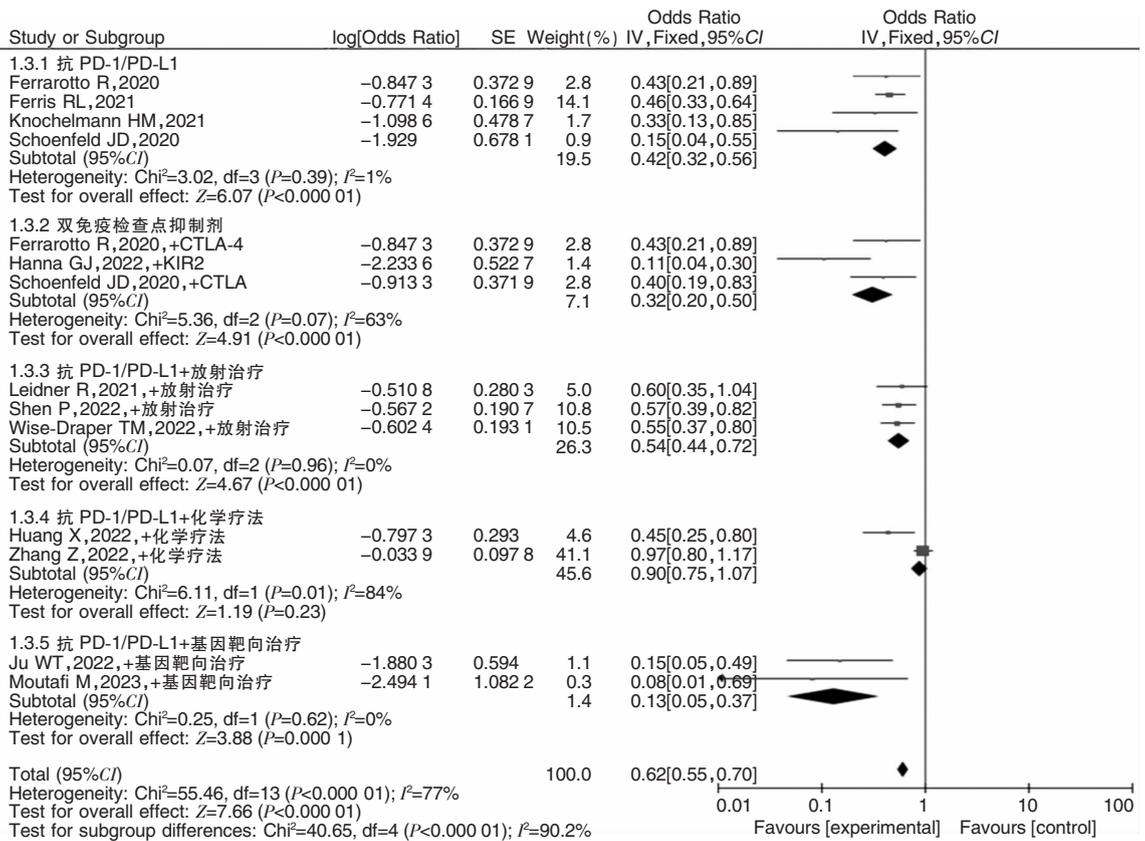


图 8 不同治疗方案的客观缓解率亚组分析森林图

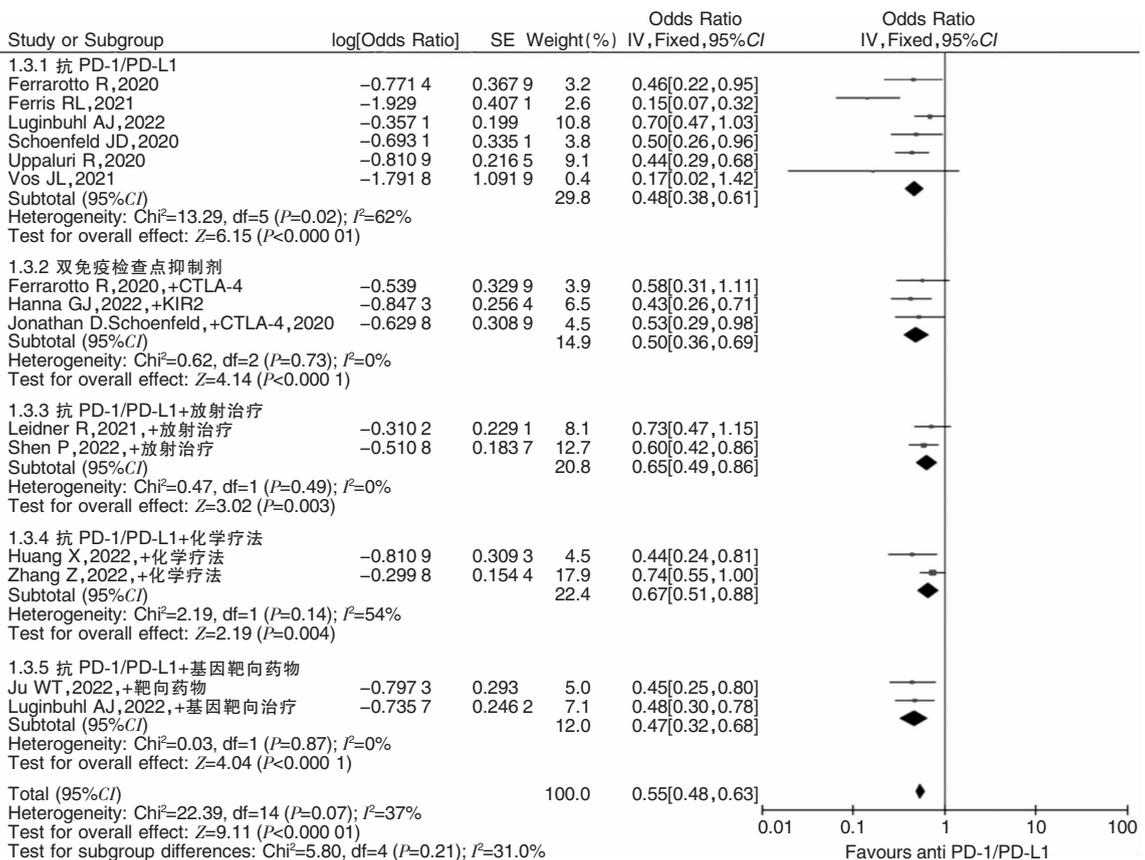


图 9 不同治疗方案的病理学缓解率亚组分析森林图

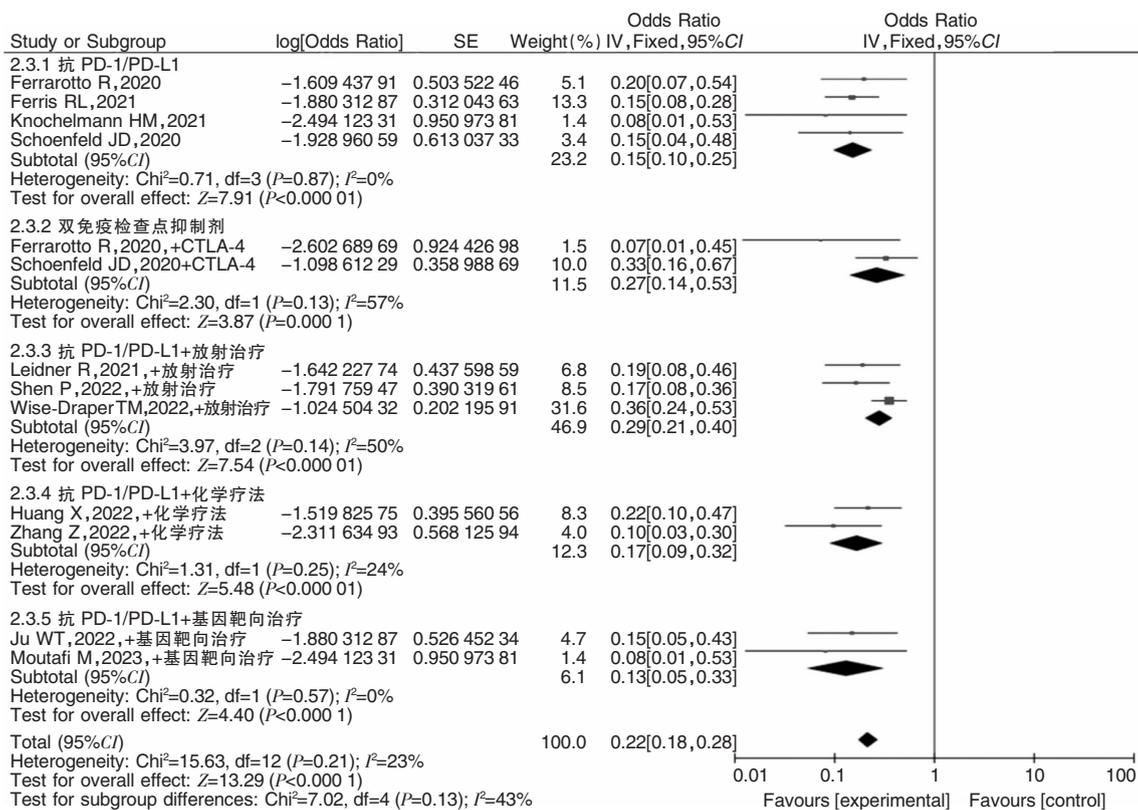


图10 不同治疗方案的3级及以上不良反应发生率亚组分析森林图

3 讨论

在 HNSCC 患者中, 尽早使用免疫检查点抑制剂辅助治疗, 有利有弊。有研究显示, 早期行新辅助免疫治疗时, 患者具有更强的肿瘤抗原性和更佳的免疫状态, 有望通过尽早激活机体免疫系统来减少疾病的复发^[24]。理论上, 术前行新辅助免疫治疗有以下几个优点: ①有希望缩小肿瘤, 提高局部切除的机会; ②肿瘤降期后可能减少其他辅助治疗; ③通过重新激活免疫监测来控制微转移性疾病; ④降低了肿瘤总体治疗方案的毒性。然而, 有文献报道极个别患者由于毒性或高进展而延迟局部治疗^[25], 此外新辅助免疫治疗目前尚缺乏预测性生物标志物。因此, 对于可切除的 HNSCC 术前是否行新辅助免疫治疗, 尚未有定论。

本文是抗 PD-1/PD-L1 作为新辅助治疗可切除 HNSCC 治疗策略的最新荟萃分析, 共纳入 15 篇文章 496 例患者, 分析了其影像学缓解率、病理学缓解率及安全性。结果显示, 可切除头 HNSCC 术前行辅助抗 PD-1/PD-L1 治疗的客观缓解率为 39% (95% CI: 29% ~ 54%), 原发部位病理学缓解率为 55% (95% CI: 48% ~ 63%), 患者 3 级及以上不良

反应的发生率为 20% (95% CI: 13% ~ 31%), 496 例患者中仅有 1 例出现与治疗相关的手术延迟。这表明, 对于可切除 HNSCC 术前使用抗 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂, 不管是在肿瘤控制方面还是病理学缓解方面, 患者都有获益, 且似乎显示出更高的病理缓解率。患者耐受性良好, 几乎没有手术延迟或因毒性而停止其他辅助治疗。亚组分析中, 我们评估了单用抗 PD-1/PD-L1、双免疫检查点抑制剂、抗 PD-1/PD-L1 + 放射治疗、抗 PD-1/PD-L1 + 化学疗法及抗 PD-1/PD-L1 + 基因靶向药物 5 种不同治疗方案的疗效及安全性, 结果显示, 这 5 种不同治疗方案之间的病理学缓解率和安全性差异无统计学意义, 抗 PD-1/PD-L1 + 基因靶向治疗组的客观缓解率 (13%) 最低, 抗 PD-1/PD-L1 + 化学疗法的客观缓解率 (90%) 最高, 另 3 组治疗方案间的客观缓解率差异无统计学意义。

与单药治疗相比, 这些联合治疗是否具有协同效应或产生任何疗效仍在研究中。新辅助免疫治疗与化学治疗或放射治疗的联合治疗正在临床试验中进行评估。有假设认为, 新辅助免疫治疗前的化学治疗可能会增加树突状细胞的抗原呈递, 并增强对肿瘤的免疫激活, 这可能会提高治疗效果^[26-28]。然而, HNSCC 患者术前使用新辅助化学治疗是有争议

的。已有的研究表明,新辅助化学治疗几乎没有有什么获益,病理完全缓解率为 13% ~ 27%^[5,29-33]。在 Zhong 等^[29]的研究中,27% 的患者使用新辅助化学治疗出现主要病理缓解,而新辅助化学治疗联合免疫治疗的病理学缓解率(67%)和客观缓解率(90%)更高。在安全性方面,本 Meta 分析中新辅助免疫治疗联合化学治疗的 3 ~ 5 级不良反应的平均发生率为 17%,比新辅助化学治疗(37%)的耐受性更好,新辅助化学治疗的死亡率为 3%^[34],而本文纳入的新辅助免疫治疗未发现死亡病例。这为新辅助治疗中免疫治疗的安全性提供了进一步的证据。Chen 等^[35]发表了一篇 Meta 分析,比较未经治疗的 HNSCC 的免疫治疗和免疫化学治疗的疗效,纳入 24 项研究共 1 092 例患者,其中 282 例(25.8%)报道了客观缓解率,平均客观缓解率为 37%(95% CI:26% ~ 49%)。免疫化学治疗可能比免疫治疗患者有更高的客观缓解率(ORR:61% vs 22%),抗 PD-1/PD-L1 有良好的 1 年总生存率(84%)。在治疗相关的不良反应发生率方面,免疫治疗和免疫化学治疗之间无明显差异(32% vs 42%,亚组 $df P=0.60$),结论是 HNSCC 患者可从新辅助免疫化学治疗中获益更多。

尽管抗 PD-1/PD-L1 治疗 HNSCC 表现出不错的短期客观缓解率及病理学缓解率,但治疗效果有限,4 年存活的患者不到 30%^[7]。因此,亟需了解免疫检查点抑制剂的耐药性机制和克服耐药。一些学者提出,除了单独使用一种抗 PD-1/PD-L1 药物外,同时使用两种免疫检查点抑制剂药物来治疗 HNSCC。学者 Ferris 等^[36]和 Haddad 等^[37]进行了抗 PD-1/PD-L1 与抗 CTLA-4 联合应用于 HNSCC 患者的临床试验,并报道了结果。在 EAGLE 这项 III 期研究中^[36],在铂类化学治疗失败的 HNSCC 患者中单独使用抗 PD-1/PD-L1 度伐利尤单抗或联合抗 CTLA-4 曲美木单抗,与化学治疗(西妥昔单抗、紫杉烷、甲氨蝶呤或福嘧啶)作比较,结果显示度伐利尤单抗单独使用或联合曲美木单抗使用均不满足总生存期获益的主要结果。度伐利尤单抗单药治疗组的反应持续时间和 2 年生存率得到改善,表明该药物对 HNSCC 有活性。通过 SP263 检测,程序性死亡配体-1 表达没有影响任何阳性结果,但在高肿瘤突变负荷(≥ 16 突变/Mb)患者中发现了小益处。在 Checkmate-651 试验中,抗 PD-1/PD-L1 纳武利尤单抗联合抗 CTLA-4 伊匹单抗与 EXTREME 方案进行了比较。这是一项大型临床试验,每组 475 例患

者,与 KEYNOTE-048 方案相似,约 80% 的患者表达 PD-L1。接受双重免疫检查点抑制剂的患者的总生存期为 13.9 个月,接受 EXTREME 治疗方案的患者为 13.5 个月,风险比为 0.95,无统计学意义。在 CPS 评分 ≥ 20 人群中,有一点获益的迹象,总生存期从 14.6 个月上升到 17.6 个月,风险比为 0.78,但仍无统计学意义。该亚组人群的客观缓解率为 34%,缓解持续时间为 32.6 个月,是 Checkmate-651 试验中表现最长的。虽然使用了相同的双免抑制剂,但 CPS 评分 ≥ 20 人群有较高的客观缓解率和较长的反应持续时间,这一现象是有趣的,值得进一步探究^[37]。其他针对抑制性检查点的药物也正在探索与抗 PD-1/PD-L1 药物联合使用,以帮助增强疗效。Mitchell 等^[38]将 IDO 抑制剂依帕卡多司他联合帕普利珠单抗,治疗包括 HNSCC 的晚期实体肿瘤。在 I 期研究 ECHO-202/KEYNOTE-037 中,该组合的客观缓解率为 55%,其中 13% 的完全应答者。纳入 2 例难治性 HNSCC 患者,1 例获得部分缓解,另 1 例病情稳定。在本项目的 II 期研究中,纳入的 36 例 HNSCC 患者客观缓解率为 30.5%。

一些学者将抗 PD-1/PD-L1 和抗 EGFR 单克隆抗体联合应用于复发性或转移性 HNSCC。Sacco 等^[39]的研究显示,西妥昔单抗联合帕普利珠单抗在先前未接受抗 PD-1/PD-L1 治疗或 EGFR 抑制剂治疗的患者中,客观缓解率为 45%。Chung 等^[40]的研究显示纳武利尤单抗联合西妥昔单抗治疗的客观缓解率为 22%,其中 70% 的患者先前接受过抗 PD-1/PD-L1 或 EGFR 抑制剂治疗。抗 PD-1/PD-L1 与靶向药物联合使用的安全性和疗效需要进一步评估。

本 Meta 分析存在几个局限性:①纳入的主要为 I、II 期研究,部分研究报道病例较少;②报道病例和纳入病例数有一定的出入,可能存在发表偏倚;③不同研究肿瘤原发部位不同、分期不同和免疫治疗的药物及剂量变化,会增加 Meta 分析的异质性和偏倚;④缺乏 2 年总生存率、5 年总生存率等长期临床疗效的报道。

综上所述,新辅助抗 PD-1/PD-L1 治疗可切除 HNSCC 对部分患者是有效且安全的,并且在与放射治疗、化学治疗或靶向药物联合应用中,安全性良好,基本无手术延迟,这为 HNSCC 的新辅助治疗方案提供了新思路。目前,还需要更大样本、多中心的临床研究,以分析抗 PD-1/PD-L1 联合其他辅助治疗手段的有效性,以探索 HNSCC 患者新的更有前景的治疗策略。

参考文献:

- [1] Lang Y, Dong D. Cetuximab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A cost-effectiveness analysis[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 11383 – 11390.
- [2] Blanchard P, Hill C, Guihenneuc-Jouyaux C, et al. Mixed treatment comparison meta-analysis of altered fractionated radiotherapy and chemotherapy in head and neck cancer[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(9): 985 – 992.
- [3] Gau M, Karabajakian A, Reverdy T, et al. Induction chemotherapy in head and neck cancers: Results and controversies[J]. *Oral Oncol*, 2019, 95: 164 – 169.
- [4] 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.
- [5] Berruti A, Amoroso V, Gallo F, et al. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(34): 3883 – 3891.
- [6] Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: A comprehensive meta-analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(12): 2838 – 2848.
- [7] 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.
- [8] Caudell JJ, Gillison ML, Maghami E, et al. NCCN guidelines® insights: Head and neck cancers, version 1. 2022 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(3): 224 – 234.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Vos JL, Elbers JBW, Krijgsman O, et al. Neoadjuvant immunotherapy with nivolumab and ipilimumab induces major pathological responses in patients with head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7348.
- [15] 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.
- [16] Shen P, Qiao B, Jin N, et al. Neoadjuvant immunoradiotherapy in patients with locally advanced oral cavity squamous cell carcinoma: a retrospective study [J]. *Invest New Drugs*, 2022, 40(6): 1282 – 1289.
- [17] Huang X, Liu Q, Zhong G, et al. Neoadjuvant toripalimab combined with gemcitabine and cisplatin in resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (NeoTGP01): An open label, single-arm, phase Ib clinical trial [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 300.
- [18] Zhang Z, Wu B, Peng G, et al. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for the treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: A single-arm phase 2 clinical trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(15): 3268 – 3276.
- [19] Wise-Draper TM, Gulati S, Palackdharry S, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab in resectable local-regionally advanced head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(7): 1345 – 1352.
- [20] Ju WT, Xia RH, Zhu DW, et al. A pilot study of neoadjuvant combination of anti-PD-1 camrelizumab and VEGFR2 inhibitor apatinib for locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5378.
- [21] 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.
- [22] Luginbuhl AJ, Johnson JM, Harshyne LA, et al. Tadalafil enhances immune signatures in response to neoadjuvant nivolumab in resectable head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(5): 915 – 927.
- [23] Moutafi M, Koliou GA, Papaxoinis G, et al. Phase II window study of olaparib alone or with cisplatin or durvalumab in operable head and neck Cancer [J]. *Cancer Res Commun*, 2023, 3(8): 1514 – 1523.
- [24] Hanna GJ, Adkins DR, Zolkind P, et al. Rationale for neoadjuvant immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2017, 73: 65 – 69.
- [25] Saada-Bouزيد E, Defaucheux C, Karabajakian A, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7): 1605 – 1611.
- [26] Liu WM, Fowler DW, Smith P, et al. Pre-treatment with chemo-

- therapy can enhance the antigenicity and immunogenicity of tumours by promoting adaptive immune responses[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(1): 115–123.
- [27] Ramakrishnan R, Gabrilovich DI. Novel mechanism of synergistic effects of conventional chemotherapy and immune therapy of cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(3): 405–410.
- [28] Pasquier E, Kavallaris M, André N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(8): 455–465.
- [29] Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(6): 744–751.
- [30] Marta GN, Riera R, Bossi P, et al. Induction chemotherapy prior to surgery with or without postoperative radiotherapy for oral cavity cancer patients: Systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(17): 2596–2603.
- [31] Wang K, Yi J, Huang X, et al. Prognostic impact of pathological complete remission after preoperative irradiation in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: re-analysis of a phase 3 clinical study[J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1): 225.
- [32] Zhang XR, Liu ZM, Liu XK, et al. Influence of pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy on long-term survival of patients with advanced head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2013, 115(2): 218–223.
- [33] Kies MS, Boatright DH, Li G, et al. Phase II trial of induction chemotherapy followed by surgery for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults[J]. *Head Neck*, 2012, 34(9): 1255–1262.
- [34] Licitra L, Grandi C, Guzzo M, et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(2): 327–333.
- [35] Chen S, Yang Y, Wang R, et al. Neoadjuvant PD-1/PD-L1 inhibitors combined with chemotherapy had a higher ORR than mono-immunotherapy in untreated HNSCC: Meta-analysis[J]. *Oral Oncol*, 2023, 145:106479.
- [36] Ferris RL, Haddad R, Even C, et al. Durvalumab with or without tremelimumab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: EAGLE, a randomized, open-label phase III study[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(7):942–950.
- [37] Haddad RI, Harrington K, Tahara M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus EXTREME regimen as first-line treatment for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: The final results of CheckMate 651 [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(12):2166–2180.
- [38] Mitchell TC, Hamid O, Smith DC, et al. Epacadostat plus pembrolizumab in patients with advanced solid tumors: Phase I results from a multicenter, open-label phase I/II trial (ECHO-202/KEYNOTE-037) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(32): 3223–3230.
- [39] Sacco AG, Chen R, Worden FP, et al. Pembrolizumab plus cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an open-label, multi-arm, non-randomised, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 883–892.
- [40] Chung CH, Bonomi M, Steuer CE, et al. Concurrent cetuximab and nivolumab as a second-line or beyond treatment of patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results of phase I/II study[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5):1180.

(收稿日期:2024–02–01)

本文引用格式:汪李琴,陈海兵,龚霄阳,等.新辅助抗 PD-1/PD-L1 在可手术切除的头颈部鳞状细胞癌中的疗效及安全性分析与评价 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024,30(3):23–33. DOI:10.11798/j.issn.1007–1520.202424036

Cite this article as:WANG Liqin, CHEN Haibing, GONG Xiaoyang, et al. Analysis and evaluation of the efficacy and safety of neoadjuvant anti-PD-1/PD-L1 in resectable head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024,30(3):23–33. DOI:10.11798/j.issn.1007–1520.202424036