

# 程序性死亡受体/配体免疫治疗策略在人乳头瘤病毒阳性头颈部鳞状细胞癌中的研究进展

刘世一 陈中 张素欣

河北医科大学第四医院口腔科 石家庄 050011

**[摘要]** 人乳头瘤病毒 (HPV) 感染已成为头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 的主要致病因素之一, 与 HPV 阴性相比, HPV 阳性 HNSCC 表现出以程序性死亡受体 (PD) 为代表的多种免疫细胞及其效应分子的表达增加。PD-1/PD-L1 高表达的患者与 HPV 阳性 HNSCC 患者存活率的显著提高相关。而 HPV 阳性 HNSCC 患者在接受抗 PD-1/程序性死亡配体 (PD-L1) 免疫治疗后的客观缓解率、无进展生存期、总生存期等指标较 HPV 阴性 HNSCC 患者有所提高, 提示 HPV 阳性 HNSCC 患者在接受抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗上可能取得更好疗效。另外, PD-1/PD-L1 抑制剂联合 HPV 癌症疫苗、双通路抑制剂等免疫治疗方案在 HPV 相关癌症中已发挥出独特的优势。根据 HPV 状态为患者制定个体化免疫治疗是一种有前景的治疗策略。

**[关键词]** 头颈部鳞状细胞癌; 人乳头瘤病毒; 程序性死亡受体/配体; 免疫治疗

**[中图分类号]** R782 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gikq.2024021



开放科学 (资源服务)  
标识码 (OSID)

## Progress in research into programmed death-1/programmed death-ligand 1 immunotherapy strategies in human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma

Liu Shiyi, Chen Zhong, Zhang Suxin

Dept. of Stomatology, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Supported by: Geriatric Disease Prevention and Control Project of Hebei Provincial Health Commission (13000022-PO0860410186E); Key Science and Technology Research Program of Hebei Province (20190695)

Correspondence: Chen Zhong, Email: chenzhong8358@sina.com

**[Abstract]** Human papillomavirus (HPV) infection has become one of the main pathogenic factors of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). The expression levels of various immune cells and effector molecules, including programmed death (PD)-1 and programmed death-ligand 1, are higher in HPV-positive HNSCC samples than in HPV-negative samples. Furthermore, patients with HPV-positive HNSCC and high PD-1 or PD-L1 expression showed significantly improved survival. Moreover, patients with HPV-positive HNSCC and on anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy showed higher objective remission rate (ORR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and other indicators than patients with HPV-negative HNSCCs, suggesting that the former received greater clinical benefits than the latter. In addition, HPV cancer vaccine combined with PD-1/PD-L1 inhibitors, dual pathway inhibitors and other immunotherapy regimens play distinct beneficial roles in HPV-related cancer. Therefore, tailoring immunotherapy to patients based on HPV status is a promising treatment strategy.

**[Key words]** head and neck squamous cell carcinoma; human papillomavirus; programmed death-1/programmed death-ligand 1; immunotherapy

[收稿日期] 2023-05-15; [修回日期] 2023-09-12

[基金项目] 河北省卫生健康委员会老年病防治项目 (13000022PO0860-410186E); 河北省医学科学研究课题计划 (20190695)

[作者简介] 刘世一, 医师, 硕士, Email: LiuShiyi@stu.hebmu.edu.cn

[通信作者] 陈中, 主任医师, 硕士, Email: chenzhong8358@sina.com

头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 是全球最常见的六大癌症之一, 据统计, 2020年约有377 700例新发病例和177 800例死亡病例<sup>[1]</sup>, 且大多数HNSCC在确诊

时就已出现区域性进展并伴有淋巴转移。这些患者通常接受手术、放射治疗和化学治疗等综合序列治疗,但40%~60%接受治疗的晚期患者会出现复发或转移,对随后的治疗干预措施收效甚微,这导致了HNSCC的5年生存率较低。根据调查<sup>[2]</sup>显示,随着人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染的大幅增加,尤其是非吸烟者中HPV阳性HNSCC的患病率上升,HPV感染已经成为HNSCC除吸烟、饮酒之外的另一个主要致癌因素。

近年来,免疫调节策略逐步应用于临床癌症治疗,这得益于人们对免疫系统重要性及其与肿瘤细胞和肿瘤微环境相互作用的认识<sup>[3]</sup>。T细胞免疫检查点的发现及针对性功能阻断抗体的应用,使得在控制肿瘤方面取得较大的进步。

免疫检查点是一个复杂的稳态信号通路系统,主要调节免疫系统对靶细胞的激活<sup>[4]</sup>。该系统在识别非自身抗原时发挥效应器作用,同时防止自身免疫的发生。程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)是CD28家族成员之一,是由268个氨基酸组成的I型跨膜糖蛋白。PD-1有程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)和程序性死亡配体-2(programmed cell death-ligand-2, PD-L2)两个配体,其与PD-1相互作用可抑制T细胞活化,而PD-L1与PD-1的相互作用在抑制T细胞活化中起主导作用。在正常免疫系统中,PD-L1的生理作用是避免炎症扩散并限制组织损伤范围,在维持正常机体保护性免疫和免疫耐受的平衡中起重要作用<sup>[5]</sup>。但在HNSCC组织中观察到肿瘤细胞干扰免疫监视和其反应机制,形成免疫抑制的微环境,使得肿瘤持续快速进展。HPV阴性和HPV阳性HNSCC在分子表达上不同,具有不同的突变谱,免疫检查点的表达各异。临床试验<sup>[5-6]</sup>表明,HPV阳性和HPV阴性头颈部肿瘤的免疫逃逸机制可能不同,造成HPV阳性和HPV阴性的HNSCC患者对免疫治疗的反应存在差异。

本篇综述旨在分析PD-1/PD-L1在HPV阳性及HPV阴性HNSCC标本中的表达差异,阐述HPV阳性HNSCC患者应用抗PD-1/PD-L1免疫治疗的研究现状及个体化免疫治疗的应用前景。

## 1 HPV针对HNSCC的发生发挥抗原特性

### 1.1 HPV感染的特异性

HPV可通过口腔、口咽黏膜的轻微磨损或直

接接触感染鳞状上皮细胞,其中HPV-16是HNSCC样本中检出的最常见类型<sup>[7]</sup>。在HNSCC的不同部位HPV的归因分数差异性较大,其中在起源于扁桃体隐窝上皮的口咽鳞状细胞癌(oropharyngeal squamous cell carcinoma, OPSCC)中HPV检出率最高。有研究<sup>[2]</sup>显示:OPSCC的HPV归因分数估计为22%,其中扁桃体鳞状细胞癌的HPV归因分数为47%。在世界范围内,HPV在OPSCC中的归因分数约为32.7%,而非口咽部HNSCC中HPV感染的的数据差异较大。有研究<sup>[8-9]</sup>报告了口腔和喉鳞状细胞癌中HPV阳性率分别为23.5%和24.0%,随后的分析显示,这些HPV阳性肿瘤的大部分亚群都不表达病毒癌基因E6和E7,而E6和E7 mRNA的存在目前被认为与HPV感染诱导HNSCC发生密切相关<sup>[10]</sup>,随后进一步分析得出HPV阳性口腔鳞状细胞癌和喉鳞状细胞癌的归因分数分别下降到3.9%和3.1%<sup>[11]</sup>。HPV的归因分数在不同地理区域间有很大差异,并随着时间的推移而增加,其中OPSCC在南美洲和欧洲中部、东部及北部的比例最高,而南欧的比例最低;口腔癌和喉癌中HPV的归因分数在南美洲、中美洲和北欧最高<sup>[12]</sup>。

### 1.2 HPV的致癌作用

目前对HPV阳性HNSCC的发病机制还不甚了解。研究<sup>[13-14]</sup>发现,HPV阳性HNSCC中最常见的是磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositide 3-kinases, PI3K)途径的基因突变,PI3K信号通路影响多个靶点的翻译和转录,这些靶点涉及各种细胞属性,如生长、增殖和转移。研究<sup>[15]</sup>发现部分HPV阳性HNSCC样本中染色体14q32和9q出现特异性丢失,它们分别包含肿瘤坏死因子受体相关因子-3(tumor necrosis factor receptor associated factor-3, TRAF-3)和突变的共济失调毛细血管扩张基因。此外,载脂蛋白B mRNA编辑酶催化亚单位诱导的突变导致HPV阳性HNSCC具有特定的突变特征<sup>[16]</sup>。

在一项研究中<sup>[17]</sup>,从268位非癌症受试者中分别收集了唾液和咽拭子,唾液中HPV阳性率是咽拭子的3倍。还有研究<sup>[18]</sup>发现,HPV-16中E6和E7蛋白可以诱导扁桃体表面和隐窝上皮延长细胞生命周期。因此,与表面上皮细胞相比,隐窝上皮细胞转化易感性的不同可能是由于病毒E6和E7启动子在两种细胞类型中活性的不同<sup>[19]</sup>。另有研究<sup>[20]</sup>表明,HPV阳性HNSCC所衍生的外泌体miR-9-5p可以抑制转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor, TGF- $\beta$ )信号介导的成纤维细胞表型转化,

这可能改善了HPV阳性HNSCC的预后。

### 1.3 HPV促进PD-1/PD-L1表达

在肿瘤细胞的免疫过程中,肿瘤细胞形成并释放肿瘤抗原,由树突状细胞(dendritic cells, DCs)捕获并通过主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I、II类分子将抗原呈递给T细胞,然后抗肿瘤特异性效应T细胞激活、运输至肿瘤病灶并浸润肿瘤病灶,通过T细胞表面受体(T cell receptor, TCR)与MHC结合抗原相互作用,识别并杀伤肿瘤细胞。研究<sup>[21-23]</sup>表明,在肿瘤微环境中,PD-1/PD-L1相互作用可以抑制淋巴细胞增殖和活化、诱导抗原特异性T细胞凋亡、促进CD4<sup>+</sup>T细胞向Foxp3<sup>+</sup>调节性T细胞分化,具有免疫负性调控的作用,导致T细胞功能障碍,也可以抑制调节性T细胞的功能,抑制DCs的作用,导致免疫抑制。在肿瘤微环境中,PD-L1表达上调,阻碍了效应免疫细胞杀死肿瘤细胞,作为一种负反馈调节机制抑制肿瘤免疫,从而造成肿瘤细胞的免疫逃逸<sup>[24-25]</sup>。

临床研究<sup>[26]</sup>表明,与大多数其他常见类型的肿瘤相比,HPV阳性的HNSCC是免疫浸润率最高的肿瘤之一,在肿瘤微环境中可以检测到T细胞上PD-1的高表达。在HNSCC患者中,PD-1阳性T细胞水平的升高与较好的临床预后呈正相关<sup>[27-28]</sup>,这说明HPV阳性HNSCC中存在高表达的PD-1阳性T细胞,提示机体对HPV病毒蛋白的免疫监视功能正在发挥作用,激活了抑制机制的负反馈调节。在HPV阳性HNSCC中,CD3<sup>+</sup>T细胞的浸润率高于其他肿瘤,与CD56<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、NK、T细胞和PD-1/TIM3共同表达CD8<sup>+</sup>T细胞的频率呈正相关<sup>[29]</sup>。相比之下,HPV阴性HNSCC表现出免疫浸润性细胞的总体数量较少,共表达PD-1/TIM3的CD8<sup>+</sup>T细胞水平相对较低<sup>[29]</sup>。这些研究结果进一步说明了HNSCC肿瘤微环境的高度多样性和异质性,而这种多样性和异质性可能受到HPV状态的影响。与HPV阳性HNSCC不同,HPV阴性HNSCC表现出广泛的基因突变、扩增和高水平的突变负荷。有研究<sup>[30-31]</sup>证据表明,携带突变的癌细胞会获得新的肿瘤相关抗原,被称为“新抗原”。这些新抗原被宿主免疫系统视为“自我改变”,所以被视为癌症免疫治疗的理想靶点<sup>[32]</sup>。进而可以推断,在HPV阴性HNSCC中针对新抗原适当激活的免疫反应可作为免疫疗法的新途径。

总体而言,HNSCC利用多种免疫抑制机制来

逃脱免疫监视,形成了支持肿瘤发生、发展和转移的免疫抑制状态。免疫细胞能否成功捕获及清除肿瘤更是依赖于免疫抑制状态能否缓解或逆转,以及激活的抗肿瘤效应能否正确应答。而HPV阳性与HPV阴性HNSCC的免疫状态存在差异性,因此HPV阳性HNSCC患者相较于HPV阴性HNSCC患者的免疫治疗方案需作出适应性调整。

## 2 PD-1/PD-L1免疫治疗策略在HPV阳性HNSCC中的应用

### 2.1 PD-1/PD-L1抑制剂在HPV阳性HNSCC中的应用

当前,帕博利珠单抗被批准作为一线治疗复发和转移性HNSCC的免疫药物。在一项研究<sup>[33]</sup>中,帕博利珠单抗治疗的受益程度是根据综合阳性评分(combined positive score, CPS)进行分层的,CPS评分越大,受益的机会越大,但在接受治疗的HNSCC患者中,客观缓解率(objective remission rate, ORR)却仅约为10%~20%。

随着现在对HPV状态和肿瘤类型高度异质性的认识,通过将HPV阳性与HPV阴性病例分组对照,使得HNSCC临床试验结果能更加准确地反应疗效。例如,2016年的一项临床试验<sup>[34]</sup>选取了60名PD-L1表达阳性(CPS>1%)的HNSCC患者,均接受帕博利珠单抗治疗,结果显示,研究对象总体的ORR为18%,其中HPV阳性患者的ORR值为25%,HPV阴性患者的ORR值为14%。一项对复发或转移性HNSCC进行二线治疗的临床试验<sup>[35]</sup>中,在应用PD-1/PD-L1抑制剂治疗后HPV阳性HNSCC患者的死亡风险比显著降低,但HPV阴性的HNSCC患者的死亡风险比没有显著降低。另外,一项队列研究<sup>[36]</sup>中,对126名HNSCC患者进行抗PD-1/PD-L1治疗,与HPV阴性患者相比,在HPV阳性患者中观察到更好的临床反应和结果。

在一项研究<sup>[37]</sup>中,纳入PD-L1高表达(CPS≥25%)的复发和转移性HNSCC患者共111名,每2周接受1次静脉滴注度伐单抗(10 mg/kg,最长持续12个月),研究主要终点为ORR,次要终点包括无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。观察到ORR为16.2% [95%置信区间(confidence interval, CI), 9.9%~24.4%], HPV阳性HNSCC患者为29.4% (95%CI, 15.1%~47.5%), HPV阴性HNSCC患者为10.9% (95%CI, 4.5%~21.3%); 中位PFS和OS

分别为2.1个月(95%CI, 1.9~3.7个月)和7.1个月(95%CI, 4.9~9.9个月)。12个月时PFS和OS的比值在HPV阳性HNSCC患者中为14.6%(95%CI, 8.5%~22.1%),在HPV阴性HNSCC患者中为33.6%(95%CI, 24.8%~42.7%)。

无死亡病例。这些研究结果均表明,在PD-1/PD-L1免疫检查点阻断后,HPV阳性HNSCC患者可能获得良好预后。另有研究<sup>[38-39]</sup>表明,肿瘤表现出较高突变载量和CD8<sup>+</sup>T细胞浸润的HPV阴性患者对免疫检查点抑制剂治疗的反应较好,而肿瘤表现为PD-1耗竭表型的患者对免疫检查点抑制剂的临床反应性较差,这有助于为HPV阴性患者选择精准有效的免疫靶向药物。

然而,另一项临床试验<sup>[40]</sup>却得出了不同结论。该试验共纳入32名晚期HNSCC患者,均接受阿替利珠单抗静脉滴注,每3周1次,共16个周期,最长1年或直至疾病进展。结果显示HPV状态、PD-L1表达水平与预后无统计学差异,这可能受到样本总量、样本未分层或其他因素影响,有待验证结论的可靠性。

## 2.2 PD-1/PD-L1 抑制剂联合 HPV 癌症疫苗

HPV治疗性癌症疫苗通过激活HPV抗原特异性T细胞靶向作用于HPV感染和转化的细胞,这一方法已被用于以E6/E7肽、DNA或RNA病毒为载体的HNSCC临床试验中。一项临床研究<sup>[41]</sup>报告了HPV阳性HNSCC患者应用HPV癌症疫苗后的免疫水平变化,在21名患者中,有18名出现抗原特异性T细胞活性升高,并在后续接受抗PD-1治疗后观察到快速持久的临床反应。一项临床试验<sup>[42]</sup>纳入24例HPV阳性癌症患者(其中OPSCC 22例、肛门鳞状细胞癌1例、宫颈鳞状细胞癌1例)进行PD-1抑制剂联合HPV疫苗治疗,结果显示总缓解率为33%(8例;90%CI, 19%~50%),中位PFS为2.7个月(95%CI, 2.5~9.4个月),中位OS为17.5个月(95%CI, 17.5个月至不可估量);与单独使用任何一种方案相比,PD-1/PD-L1抑制剂联合HPV癌症疫苗在激活对HPV-16的免疫反应方面呈现显著提高,并延长OS。此外,在多项关于PD-1/PD-L1抑制剂联合HPV疫苗应用于HPV相关癌症的临床试验<sup>[7,43]</sup>中,也观察到临床应答率有所提高。

## 2.3 PD-L1 结合 TGF- $\beta$ 的双通路抑制剂

TGF- $\beta$ 是一种多效性细胞因子,在癌前状态中发挥抑制肿瘤生长作用,但同时又与肿瘤生长、侵袭和转移有关。研究<sup>[44]</sup>表明,TGF- $\beta$ 受体在HPV

阳性HNSCC组织中的表达显著高于良性组织。另一项研究<sup>[45]</sup>发现,口腔鳞状细胞癌患者血清和唾液中HPV感染与TGF- $\beta$ 水平呈正相关。故TGF- $\beta$ 通路的失调可能在HPV介导的致癌过程中起关键作用,该通路可作为一个理想的治疗靶点。M7824是一种双功能融合蛋白,由PD-L1与TGF- $\beta$ 的胞外区融合而成<sup>[46]</sup>。在一项临床试验<sup>[47-48]</sup>中,59名晚期HPV相关癌症患者每2周静脉滴注1次双通路抑制剂,结果显示总临床反应率为35.6%(95%CI, 23.6%~49.1%)。Tsai等<sup>[49]</sup>选取65例HPV阳性癌症患者,在应用双通路抑制剂治疗前和治疗后第14天分析受试者外周免疫水平变化,其结果显示HPV-16特异性CD8<sup>+</sup>T细胞的水平较高,这表明HPV状态可能影响双通路抑制剂的抗肿瘤作用。多项研究<sup>[50-51]</sup>提示,以TGF- $\beta$ 和PD-L1为靶点的双通路抑制剂治疗HPV相关HNSCC的免疫疗法已展露其优势,值得进一步探索。

## 3 展望

HPV阳性HNSCC的肿瘤微环境显示出独特的免疫抑制状态,当现有的免疫抑制成分被及时消除时,HPV阳性患者更有可能对免疫激活刺激作出反应。为此,可以通过针对HPV特异性抗原有效地激活肿瘤特异性T细胞,从而开发新的免疫治疗方案。而HPV阴性HNSCC对PD-1/PD-L1抑制剂治疗的反应较差,HPV阴性HNSCC肿瘤中高水平突变负荷的存在为激活新抗原特异性抗肿瘤免疫创造了较为有利的条件,有必要进一步研究确定特定的免疫抑制途径或靶点作为个体化免疫治疗策略的靶点。

综上所述,HPV阳性和HPV阴性HNSCC在分子和免疫方面的差异,影响了PD-1/PD-L1抑制剂治疗的反应疗效,提示HPV状态有可能作为评估HNSCC免疫治疗的潜在预后指标,同时也为个体化靶向免疫治疗策略的发展提供了新的机遇。根据HPV状态设计个性化免疫治疗试验,有助于开发抗肿瘤免疫治疗的新策略,以改善疾病预后。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

## 4 参考文献

- [1] Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Nat Rev Dis*

- Primers, 2020, 6(1): 1-22.
- [2] Castellsagué X, Alemany L, Quer M, et al. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3 680 patients[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(6): djv403.
- [3] Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(11): 651-668.
- [4] Kumar H. Progresses in immunotherapy[J]. *Int Rev Immunol*, 2020, 39(5): 203-204.
- [5] Gibson-Corley KN, Coppock J, Espinosa-Cotton M, et al. Clinical significance of activating interleukin 1 ligands in HPV-positive and HPV-negative HNSCCs[J]. *FASEB J*, 2020, 34(S1): 1.
- [6] Cochicho D, Esteves S, Rito M, et al. PIK3CA gene mutations in HNSCC: systematic review and correlations with HPV status and patient survival[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(5): 1286.
- [7] von Witzleben A, Wang C, Laban S, et al. HNSCC: tumour antigens and their targeting by immunotherapy[J]. *Cells*, 2020, 9(9): 2103.
- [8] D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(19): 1944-1956.
- [9] Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(2): 467-475.
- [10] Hoppe-Seyler K, Bossler F, Braun JA, et al. The HPV E6/E7 oncogenes: key factors for viral carcinogenesis and therapeutic targets[J]. *Trends Microbiol*, 2018, 26(2): 158-168.
- [11] Rietbergen MM, Snijders PJ, Beekzada D, et al. Molecular characterization of p16-immunopositive but HPV DNA-negative oropharyngeal carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(10): 2366-2372.
- [12] Dok R, Glorieux M, Holacka K, et al. Dual role for p16 in the metastasis process of HPV positive head and neck cancers[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 113.
- [13] Sewell A, Brown B, Biktasova A, et al. Reverse-phase protein array profiling of oropharyngeal cancer and significance of PIK3CA mutations in HPV-associated head and neck cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(9): 2300-2311.
- [14] Devaraja K, Aggarwal S, Verma SS, et al. Clinicopathological peculiarities of human papilloma virus driven head and neck squamous cell carcinoma: a comprehensive update[J]. *Life Sci*, 2020, 245: 117383.
- [15] Zhang JL, Chen T, Yang XP, et al. Attenuated TRAF3 fosters activation of alternative NF- $\kappa$ B and reduced expression of antiviral interferon, TP53, and RB to promote HPV-positive head and neck cancers[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(16): 4613-4626.
- [16] Faden DL, Ding F, Lin Y, et al. APOBEC mutagenesis is tightly linked to the immune landscape and immunotherapy biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2019, 96: 140-147.
- [17] Combes JD, Dalstein V, Gheit T, et al. Prevalence of human papillomavirus in tonsil brushings and gargles in cancer-free patients: the SPLIT study[J]. *Oral Oncol*, 2017, 66: 52-57.
- [18] Li BN, Sui L. Metabolic reprogramming in cervical cancer and metabolomics perspectives[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2021, 18(1): 93.
- [19] Kahue CN, Jerrell RJ, Parekh A. Expression of human papillomavirus oncoproteins E6 and E7 inhibits invadopodia activity but promotes cell migration in HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma cells[J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2018, 1(3): e1125.
- [20] Wang BZ, Zhang SW, Tong FJ, et al. HPV+HNSCC-derived exosomal miR-9-5p inhibits TGF- $\beta$  signaling-mediated fibroblast phenotypic transformation through NOX4[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(4): 1475-1487.
- [21] Lechner A, Schlößer HA, Thelen M, et al. Tumor-associated B cells and humoral immune response in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(3): 1535293.
- [22] Chatfield-Reed K, Gui SY, O'Neill WQ, et al. HPV33+ HNSCC is associated with poor prognosis and has unique genomic and immunologic landscapes[J]. *Oral Oncol*, 2020, 100: 104488.
- [23] Hladíková K, Koucký V, Bouček J, et al. Tumor-infiltrating B cells affect the progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma via cell-to-cell inter-

- actions with CD8<sup>+</sup> T cells[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 261.
- [24] Ruffin AT, Cillo AR, Tabib T, et al. B cell signatures and tertiary lymphoid structures contribute to outcome in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3349.
- [25] Forster MD, Devlin MJ. Immune checkpoint inhibition in head and neck cancer[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 310.
- [26] Lenouvel D, González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, et al. Prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 overexpression in oral squamous cell carcinoma: a systematic review and comprehensive meta-analysis[J]. *Oral Oncol*, 2020, 106: 104722.
- [27] Hwan KM, Jae-Hwan K, Min L, et al. Molecular subtypes of oropharyngeal cancer show distinct immune microenvironment related with immune checkpoint blockade response[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(11): 1649-1660.
- [28] Wang J, Sun H, Zeng Q, et al. HPV-positive status associated with inflamed immune microenvironment and improved response to anti-PD-1 therapy in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13404.
- [29] Cillo AR, Kürten CHL, Tabib T, et al. Immune landscape of viral- and carcinogen-driven head and neck cancer[J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 183-199.e9.
- [30] Zagodzón R, Winiarska M, Firczuk M. Immune evasion as the main challenge for immunotherapy of cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(15): 3622.
- [31] Li FG, Deng LG, Jackson KR, et al. Neoantigen vaccination induces clinical and immunologic responses in non-small cell lung cancer patients harboring EGFR mutations[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e002531.
- [32] Sanchez-Canteli M, Hermida-Prado F, Sordo-Bahamonde C, et al. Lectin-like transcript 1 (LLT1) checkpoint: a novel independent prognostic factor in HPV-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(12): 535.
- [33] 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.
- [34] Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 956-965.
- [35] Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1856-1867.
- [36] Zhao B, Zhao H, Zhao J. Efficacy of PD-1/PD-L1 blockade monotherapy in clinical trials[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920937612.
- [37] Zandberg DP, Algazi AP, Jimeno A, et al. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from a single-arm, phase II study in patients with  $\geq 25\%$  tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 107: 142-152.
- [38] Hanna GJ, Lizotte P, Cavanaugh M, et al. Frame-shift events predict anti-PD-1/L1 response in head and neck cancer[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(4): e98811.
- [39] Chen ZG, Chen ZJ, Zhang C, et al. Abstract 321: identification of proteins associated with FAT1 mutations which potentially contribute to oncogenesis and progression of head and neck cancers[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(13\_Supplement): 321.
- [40] Colevas AD, Bahleda R, Braiteh F, et al. Safety and clinical activity of atezolizumab in head and neck cancer: results from a phase I trial[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(11): 2247-2253.
- [41] Aggarwal C, Cohen RB, Morrow MP, et al. Immunotherapy targeting HPV16/18 generates potent immune responses in HPV-associated head and neck cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1): 110-124.
- [42] Massarelli E, William W, Johnson F, et al. Combining immune checkpoint blockade and tumor-specific vaccine for patients with incurable human papillomavirus 16-related cancer: a phase 2 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(1): 67-73.
- [43] Hibma M. Special issue: HPV and HPV vaccines[J].

Viruses, 2022, 14(2): 274.

[44] Levovitz C, Chen D, Ivansson E, et al. TGFβ receptor 1: an immune susceptibility gene in HPV-associated cancer[J]. Cancer Res, 2014, 74(23): 6833-6844.

[45] Polz-Dacewicz M, Strycharz-Dudziak M, Dworzański J, et al. Salivary and serum IL-10, TNF-α, TGF-β, VEGF levels in oropharyngeal squamous cell carcinoma and correlation with HPV and EBV infections[J]. Infect Agent Cancer, 2016, 11: 45.

[46] Lan Y, Zhang D, Xu CX, et al. Enhanced preclinical antitumor activity of M7824, a bifunctional fusion protein simultaneously targeting PD-L1 and TGF-β [J]. Sci Transl Med, 2018, 10(424): eaa5488.

[47] Strauss J, Heery CR, Schlom J, et al. Phase I trial of M7824 (MSB0011359C), a bifunctional fusion protein targeting PD-L1 and TGFβ, in advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(6): 1287-1295.

[48] Strauss J, Gatti-Mays ME, Cho BC, et al. Bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF-β and PD-L1, in patients with human papillomavirus-associated malignancies[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e001395.

[49] Tsai YT, Strauss J, Toney NJ, et al. Immune correlates of clinical parameters in patients with HPV-associated malignancies treated with bintrafusp alfa [J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(4): e004601.

[50] Dodagatta-Marri E, Meyer DS, Reeves MQ, et al. α-PD-1 therapy elevates Treg/Th balance and increases tumor cell pSmad3 that are both targeted by α-TGFβ antibody to promote durable rejection and immunity in squamous cell carcinomas[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 62.

[51] Cho BC, Daste A, Ravaud A, et al. Bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF-β and PD-L1, in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase I cohort[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e000664.

( 本文编辑 吴爱华 )

### 致审稿专家的感谢信

《国际口腔医学杂志》自创刊以来一直秉承“内容为王，质量第一”的办刊理念，严格执行稿件三审制度。本刊所取得的成绩与广大审稿专家的辛勤劳动和严格把关是密不可分的，审稿专家的全力支持和无私奉献极大地提升了稿件的学术水平和出版质量。编辑部谨对您致以最深切的谢意！

《国际口腔医学杂志》编辑部

#### 2023年审稿专家名单 (按姓氏汉语拼音顺序排序)

- |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 蔡和  | 蔡鸣  | 蔡潇潇 | 陈斌  | 陈娥  | 陈明  | 陈仁吉 | 陈旭  | 程磊  | 程然  | 但红霞 |
| 丁一  | 杜民权 | 段沛沛 | 范兵  | 冯云  | 傅开元 | 甘雪琦 | 高雳  | 葛立宏 | 龚彩霞 | 郭骏  |
| 郭强  | 何利邦 | 何文喜 | 贺红  | 侯本祥 | 胡常红 | 胡开进 | 华成舸 | 黄定明 | 黄瀚  | 黄睿洁 |
| 黄小瑾 | 黄元丁 | 黄正蔚 | 吉阳  | 翦新春 | 江宇辰 | 蒋丽  | 解亮  | 赖文莉 | 李春洁 | 李昊  |
| 李厚轩 | 李精韬 | 李娟  | 李龙江 | 李锐  | 李盛  | 李晓箐 | 李一  | 李宇  | 李雨庆 | 李中杰 |
| 梁新华 | 廖生  | 廖贵清 | 廖金凤 | 廖文  | 林梅  | 林云锋 | 刘程程 | 刘锋基 | 刘福祥 | 刘济远 |
| 刘劲松 | 刘钧  | 刘磊  | 刘洋  | 刘源  | 鲁勇  | 罗恩  | 罗小波 | 满毅  | 孟文霞 | 孟玉坤 |
| 牟雁东 | 潘剑  | 潘亚萍 | 裴丹丹 | 任彪  | 任家银 | 沈颀飞 | 石冰  | 舒睿  | 束蓉  | 宋斌  |
| 宋应亮 | 谭理军 | 谭震  | 汤春波 | 汤亚玲 | 唐休发 | 陶人川 | 田卫东 | 田宇  | 田臻  | 童昕  |
| 万乾炳 | 汪成林 | 王剑  | 王骏  | 王琪  | 王晓东 | 王晓毅 | 王艳  | 王勇  | 魏建华 | 文抑西 |
| 吴红崑 | 吴礼安 | 伍颖颖 | 夏娟  | 谢静  | 谢志坚 | 徐浩  | 徐若诗 | 徐欣  | 徐屹  | 许小平 |
| 薛晶  | 薛明  | 闫冰  | 杨德琴 | 杨丕山 | 杨醒眉 | 叶畅畅 | 叶红强 | 尹伟  | 于海洋 | 于维先 |
| 余擎  | 余占海 | 袁尧  | 张丁  | 张敏  | 张平  | 张清彬 | 张琼  | 张茹  | 赵蕾  | 赵青  |
| 赵信义 | 赵志河 | 郑雷蕾 | 郑黎薇 | 郑谦  | 周刚  | 周红梅 | 周瑜  | 朱桂全 | 邹静  | 邹玲  |

(统计截止日期 2023-12-10)