

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2024.06.016

## 宫颈癌免疫治疗研究进展

张卉迎<sup>1</sup> 综述 王云飞<sup>2</sup> 审校<sup>1</sup> 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; <sup>2</sup> 济宁医学院附属医院, 济宁 272029

**摘要** 在女性恶性肿瘤中,宫颈癌是一种较为典型的妇科肿瘤。宫颈癌在早期往往没有明显的症状和体征,而到了中晚期患者通常需要通过手术、放疗和化疗等方法进行治疗,但预后通常不佳。随着分子生物学及免疫学的迅速发展,人们对肿瘤发病机制有了更深入地了解,免疫治疗成为恶性肿瘤的治疗新方法,也成为宫颈癌治疗的研究热点。本文就简要综述宫颈癌免疫治疗的最新研究进展,包括就 HPV 疫苗、过继性 T 细胞疗法 (TILs、TCR-T、CAR-T)、肿瘤免疫检查点抑制疗法 (PD-1/PD-L1 通路抑制剂、CTLA-4 检查点抑制剂) 及多种免疫治疗联合治疗宫颈癌的策略。

**关键词** 宫颈癌;免疫治疗;HPV 疫苗;过继性 T 细胞疗法;肿瘤免疫检查点抑制疗法;联合治疗

**中图分类号**:R737.33 **文献标识码**:B **文章编号**:1000-9760(2024)12-533-04

### Research progress on cervical cancer immunotherapy

ZHANG Huiying<sup>1</sup>, WANG Yunfei<sup>2</sup><sup>1</sup> School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;<sup>2</sup> Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China

**Abstract**: Among women's malignant tumors, cervical cancer is a more typical gynecological tumor. There are no obvious symptoms and signs of cervical cancer in the early stage. Patients in the middle and late stages are treated by surgery, radiotherapy and chemotherapy, and the prognosis is relatively poor. The rapid development of molecular biology and immunology has discovered the pathogenesis of tumors. Immunotherapy has become a new method of treating various malignant tumors and a research hotspot for cervical cancer treatment. This article summarizes the research progress of HPV vaccine, secondary T cell therapy (TILs, TCR-T, CAR-T), tumor immune checkpoint inhibition therapy (PD-1/PD-L1 pathway inhibitor, CTLA-4 checkpoint inhibitor) and multiple immunotherapy combined treatment of cervical cancer.

**Keywords**: Cervical cancer; Immunotherapy; HPV vaccine; Adoptive T-cell therapy; Tumor immune checkpoint inhibition therapy; Combined treatment

宫颈癌,一种原发于子宫颈部的恶性肿瘤,是全球女性最常见的妇科恶性肿瘤之一,高发年龄为 50~55 岁,近年来其发病率呈年轻化趋势。定期筛查和注射疫苗可以有效预防宫颈癌的发生,早期宫颈癌通过手术、放疗和化疗治疗后,5 年生存率可达 90% 以上,而晚期、转移性或复发性宫颈癌治疗后 5 年生存率仅约为 17%<sup>[1]</sup>。

随着分子生物学、免疫学以及肿瘤学等领域的快速发展,全球的研究机构对肿瘤免疫治疗方面取得了显著进展。免疫治疗是除药物、手术、放射治疗以外的一种治疗方法,通过调控或修复机体的免疫应答以治疗疾病。本文就宫颈癌免疫治疗的研究进展进行综述。

[通信作者]王云飞, E-mail:wangyunfei@mail.jnmc.edu.cn

## 1 宫颈癌

### 1.1 流行病学

宫颈癌每年确诊约 57 万例浸润性宫颈癌病例,31.1 万例宫颈癌患者死亡<sup>[2]</sup>。在全世界范围内,宫颈癌的发病率和死亡率在不同的国家和地区之间存在着明显差异。发展中国家高于发达国家;农村高于城市;山区高于平原。随着宫颈癌筛查的普及,发病率和死亡率呈下降趋势,但发病年龄却趋于年轻化<sup>[3]</sup>,这可能与性交年龄过早、性生活频繁、性伴侣人数较多、妊娠次数及人工流产次数增多有关。女性吸烟者增加及口服避孕药的使用也增加了宫颈癌的发病率。

## 1.2 治疗策略

在临床,宫颈癌的治疗方式有手术治疗、放射治疗、化疗等<sup>[4]</sup>。根据美国国立综合癌症网络发布的宫颈癌临床实践指南(2020 年 V1 版)<sup>[5]</sup>,对于 I A1 期宫颈癌推荐行微创手术, I A2 期及以上分期宫颈癌均推荐行开腹手术;而 III Cr 期则推荐放疗。化疗主要用于晚期、复发转移患者和根治性同期放化疗,也可用于手术前后的辅助化疗。此外,还有靶向治疗、免疫治疗及多种治疗方法联合治疗等,传统的治疗方法对于晚期、复发性宫颈癌的治疗效果并不理想。研究表明,免疫治疗对晚期、复发性、转移性宫颈癌患者具有较好的效果和较高的安全性。

## 2 免疫治疗在宫颈癌治疗中的应用

### 2.1 人乳头瘤病毒(Human Papilloma Virus, HPV)疫苗

HPV 与宫颈癌的关系已经明确,高危型 HPV 的持续感染可增加宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)和宫颈癌的风险,在宫颈癌病例中,高危期 HPV 的感染率高达 99.7%。HPV 预防性疫苗主要以具有天然空间结构的合成 L1 晚期蛋白病毒样颗粒作为靶抗原,诱发机体产生高滴度的血清中和性抗体,以中和病毒,并协助肿瘤特异性杀伤 T 淋巴细胞清除病毒感染。其有效性及安全性已得到证实<sup>[6]</sup>,并广泛应用于临床。在澳大利亚疫苗接种实施后,性活跃期女性 HPV 的流行率从 22.7% 下降至 1.1%<sup>[7]</sup>。

HPV 治疗性疫苗包括核酸载体疫苗、病毒载体疫苗、细菌载体疫苗和多肽载体疫苗。大多数 HPV 治疗性疫苗主要是针对 E6、E7 病毒蛋白为靶点而设计的,接种后诱导特异性免疫反应的发生,通过免疫应答杀死被 HPV 感染的细胞<sup>[8]</sup>。VGX-3100 是第 1 种以 DNA 为基础的 HPV 治疗性疫苗<sup>[9]</sup>。其和 CIGB228 疫苗均在患有 CIN 的患者中有病变消退的迹象。ADX11-001 HPV 治疗性疫苗在复发型宫颈癌的临床试验中也显示出积极的结果。

目前 HPV 治疗性疫苗仍处于临床试验阶段,尚未获批上市,但已完成 III 期临床试验的治疗性疫苗其有效性值得肯定。然而,若引入这些疫苗也存在一些挑战,如治疗性疫苗的制备方法 & 标准没有达成一致,导致疫苗的安全性、稳定性和纯度不能得到保证。此外,治疗性疫苗的适用人群及治疗方法也没有统一的标准,临床试验的结果需要大量样本的验证。

### 2.2 过继性 T 细胞疗法

**2.2.1 肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的应用** TILs 是一类存在于肿瘤组织中并对肿瘤细胞进行识别、抵抗和攻击的特异性突变抗原的淋巴细胞。通过释放颗粒酶、穿孔素等瓦解肿瘤细胞和被病毒感染的细胞,提高机体的免疫功能,提高机体对肿瘤细胞的杀伤能力。TIL 疗法就是从患者肿瘤组织中提取分离出 TILs,并在体外扩增,然后重新输入患者体

内,使患者的抗肿瘤免疫反应性增强。在临床研究中, Kluger 等<sup>[10]</sup>发现的 Lifileucel(LN-144)对晚期黑色素瘤患者有较好的效果,疾病控制率达到 80.3%,其中对 PD-L1 抑制剂无效患者也有响应。砂砾生物的 GT101 在宫颈癌、黑色素瘤等多个实体瘤中显示出疗效,并有多例患者疾病得到缓解。Iovance 公司公布的数据显示, LN-145 疗法对晚期宫颈癌的疾病控制率高达 89%。2019 年 6 月, FDA 批准 LN-145 为突破性疗法,如果最终获得 FDA 批准上市,这将对宫颈癌患者带来显著的生存获益。

**2.2.2 细胞受体工程化 T 细胞(TCR-T)的应用** TCR-T 疗法是收集患者免疫活性细胞,鉴定患者的肿瘤抗原作为治疗靶点,以基因工程手段加工宿主 T 细胞,让 T 淋巴细胞能够高效识别靶细胞,再回输患者体内,最终以逃避机体的免疫耐受。Nagarsheth 等<sup>[11]</sup>正在研究用于治疗 HPV 相关的上皮癌,该实验纳入了 12 例 HPV-16 阳性肿瘤患者(包括 5 例宫颈癌患者)进行 I 期临床试验,结果显示 6 例患者观察到肿瘤缩小,效果令人鼓舞。Doran 等<sup>[12]</sup>的临床试验显示,6 例宫颈癌患者中,2 例病情稳定,证明靶向 HPV16-E6 的 TCR-T 细胞,能够特异性识别和杀伤 HPV16(+) 癌细胞。目前关于 TCR-T 治疗宫颈癌的临床研究仍较少,尚无法提供有价值的临床指导。

**2.2.3 嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)的应用** CAR-T 细胞治疗是指通过基因克隆技术对具有免疫球蛋白的 T 细胞受体进行基因改造,将特定的嵌合抗原受体(CAR)通过基因技术移入 T 细胞,使其表达,在体外进行增殖并回输患者体内。CAR 识别肿瘤表面抗原后使 T 细胞的免疫反应被激活,相关基因表达上调,导致肿瘤细胞溶解。此外,这些免疫细胞还会分泌一些促炎粒子,比如  $\gamma$  干扰素、白细胞介素-2 等,唤起巨噬细胞等一些专职免疫细胞响应从而达到杀伤肿瘤细胞的效果。CAR-T 疗法在血液瘤方面取得了显著进展,尤其是针对急性 B 淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤和大 B 细胞淋巴瘤。靶向 CD19 的 CAR-T 产品已被批准上市。在我国,国家药监局已批准 2 款 CAR-T 药物:益基利仑赛注射液-复星凯特用于难治性大 B 细胞淋巴瘤和瑞基奥仑赛注射液-药明巨诺用于大 B 细胞淋巴瘤。Golubovskaya 等<sup>[13]</sup>研究证明, CD47-CAR-T 细胞可有效杀死高表达 CD47 的宫颈癌细胞。已有 CAR-T 治疗 I/II 期宫颈癌的临床试验正在进行(NCT03356795、NCT01583686),目前尚无 CAR-T 治疗宫颈癌的临床试验结果的报道。但从现有研究结果可见, CAR-T 疗法有成为宫颈癌新型细胞疗法的可能性。

综上所述,过继性 T 细胞疗法,不管是 TIL、TCR-T 还是 CAR-T 在宫颈癌治疗中进行了许多的研究,并积累了相应的研究数据,但仍处于早期阶段,尚未能为临床治疗提供指导性的意见。而且这 3 种治疗方法都有其局限性,如 TIL 的获取需要手术切除患者的肿瘤,并且制备时间长,成本高,对于晚期、肿瘤巨大的患者或进展较快的患者并不适

宜。TCR-T 治疗靶点较为单一,这极大地缩小了 TCR-T 的受众患者,并且肿瘤的靶向抗原表达具有多样性,肿瘤的异质性给 TCR-T 疗法带来的重大挑战。CAR-T 疗法的脱靶效应可能会对患者造成巨大的伤害,同时也面临着免疫耗竭的风险,在实体瘤治疗方面 CAR-T 疗法需要进一步的研究和探索。

### 2.3 肿瘤免疫检查点抑制疗法

#### 2.3.1 程序性细胞死亡受体配体 1 (PD-L1)/程序性细胞死亡受体 1 (PD-1) 通路抑制剂的应用

PD-L1, PD-1 是一种免疫检查点受体,常在肿瘤细胞和肿瘤浸润免疫细胞上表达,两者结合发挥抑制 T 细胞活性的功能,使 T 细胞无法识别癌细胞,达到免疫逃避的目的。Saglam 等<sup>[14]</sup>发现宫颈癌中肿瘤浸润性炎症细胞中 PD-1/PD-L1 的表达较高,说明 PD-1 和 PD-L1 在宫颈癌的进程中起到举足轻重的作用。此外,有研究发现 PD-1 和 PD-L1 在宫颈 T 细胞和 DC 上的表达与 HR-HPV 阳性相关,并且随着 PD-1 和 PD-L1 表达增加 CIN 等级随之增加<sup>[15]</sup>。

PD-1/PD-L1 信号通路抑制剂可以与 PD-1 或 PD-L1 结合,解除对 T 细胞的抑制,从而恢复对肿瘤细胞的攻击能力。目前在欧美几十个国家上市的抗体型抑制剂有 5 种,包括 PD-1 抗体 Pembrolizumab、Nivolumab 及 PD-L1 抗体 Atezolizumab、Avelumab、durvalumab,这些抑制剂被美国 FDA 正式批准用于非小细胞肺癌、恶性黑色素瘤、胃癌等癌症,取得了较好的疗效,且不良反应相应较小<sup>[16]</sup>。Keynote-028 证实了 Pembrolizumab 治疗宫颈癌是安全、有效的,在 2018 年被批准用于治疗复发/转移性宫颈癌。Naumann 等<sup>[17]</sup>的 CheckMate 358 试验评估了 Nivolumab 单药治疗复发/转移性宫颈癌的效果,结果显示客观缓解率为 26.3%。Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab 作为新型 PD-1/PD-L1 单克隆抗体在宫颈癌的临床试验也正在进行中<sup>[18-19]</sup>。

#### 2.3.2 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 检查点抑制剂的应用

CTLA-4 又称 CD152,是一种免疫检查点受体,主要存在于 T 淋巴细胞,与抗原递呈细胞表面上的 CD80 和 CD86 整合,抑制 T 细胞的增殖与活化,抑制免疫系统的过度激活。CTLA-4 还可以在辅助性 T 细胞上的结构性表达,有助于下调抗原提呈细胞上 B7 表达<sup>[20]</sup>。CTLA-4 抑制剂,如 Ipilimumab 可以竞争性结合 CD80 和 CD86,增强 T 细胞活化和增殖,进而促使肿瘤细胞死亡。Ipilimumab 已被美国 FDA 批准用于治疗黑色素瘤。Gao 等<sup>[21]</sup>研究发现在晚期宫颈癌患者中,卡多尼利单抗(一种 CTLA-4 抑制剂)可有效改善患者的免疫功能。

除上述两种免疫检查点抑制剂外,还有 LAG-3 通路抑制剂如瑞拉利单抗;TIGIT 抑制剂如替瑞利尤单抗等都在临床试验阶段,此外还有 OX40、B7-H3 (CD276)、腺苷 2A 受体、KIR、淋巴细胞激活基因 LAG3 等检查点仍在进行研究中,未来有望开发出新的治疗药物。

相对于过继性 T 细胞疗法,免疫检查点抑制剂的制备

及应用更为成熟和广泛,且副作用也更小,但同时都面临着恶性肿瘤的异质性和机体免疫调节的复杂性问题,恶性肿瘤在长期的免疫刺激下会发生逃避免疫效应,因此,对机体免疫调节机制和肿瘤细胞微环境仍需要更深层次的研究和探索。

### 2.4 免疫治疗联合治疗

信迪利单抗是 PD-1 抑制剂,已于 2018 年 12 月 24 日获得国家药品监督管理局批准上市。郝晓慧等<sup>[22]</sup>研究发现信迪利单抗联合常规化疗在复发转移宫颈癌治疗中客观缓解率为 47.73%,临床受益率为 86.36%,显著高于对照组的 43.18%,无进展生存时间为 7.22 个月,中位总生存期为 17.30 个月,死亡风险显著低于对照组的 6.93 个月。马一鸣等<sup>[23]</sup>研究进一步表明根治性同步放化疗同期联合信迪利单抗 1 年无进展生存率(88.6%)及客观缓解率(74.3%)均高于同步化疗组(65.7%、51.4%),同时,白细胞减少、恶心呕吐、腹泻等不良反应的发生率与同步化疗组比较差异均无统计学意义。此外,信迪利单抗联合安罗替尼治疗化疗失败晚期宫颈癌患者的二线及后期治疗方案安全、有效<sup>[24]</sup>。

卡瑞利珠单抗是我国研发的 PD-1 抑制剂。王翠和李亚玲等<sup>[25]</sup>研究发现,卡瑞利珠单抗联合全身化疗治疗复发转移性宫颈癌,总有效率、疾病控制率分别为 93.75%、96.88%,均高于对照组的 68.75%、75.00%,差异有统计学意义。卡瑞利珠单抗联合法米替尼治疗铂耐药复发晚期宫颈癌患者的 II 期临床研究中,结果显示患者中位 PFS 达 10.3 个月,且对 PD-L1 表达阴性的晚期宫颈癌患者有效。新辅助化疗加卡瑞利珠单抗治疗局部晚期宫颈癌(NCT04516616)正在进行中,截止到 2023 年 4 月 30 日,完全缓解率达 19%,部分缓解率达 79%,未发生严重不良事件或治疗相关死亡。潘美红等<sup>[26]</sup>研究发现,尼妥珠单抗联合同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌的总有效率 90.48%。PD-L1 抗体药物 Durvalumab 与 CTLA-4 抗体药物 Tremelimumab 联合治疗也已经进入晚期宫颈癌 I 期临床试验研究阶段。

贝伐珠单抗(Bevacizumab)是一种单克隆抗体,它可以特异性结合人体内的 VEGF,阻止 VEGF 与受体结合,减少肿瘤部位新生血管形成,发挥抗肿瘤作用。贝伐珠单抗目前与 PD-L1 抗体 Atezolizumab 联合治疗宫颈癌的 II 期临床试验正在进行中。

免疫治疗联合化疗如 AK104-210 试验、免疫治疗联合放疗如 COLIBRI 试验等都有较好的临床效果,且能减少不良反应的发生及肿瘤的复发。联合治疗也必将成为宫颈癌治疗的新方向,应用前景非常广阔,为宫颈癌患者带来新的治疗希望。

## 3 小结与展望

宫颈癌严重威胁女性的生命安全,尽管采取了宫颈癌筛查及宫颈 HPV 疫苗接种,但发病率和死亡率仍居高不下

下。传统治疗方法对晚期、复发性、转移性宫颈癌患者的效果并不理想。免疫治疗已成为治疗宫颈癌的新型治疗方法,尽管相关研究取得了良好的效果,尤其对传统治疗效果不佳的患者比如晚期及复发性宫颈癌患者,但目前还处于起步阶段,缺少大样本试验数据证明。另各种免疫制剂价格昂贵、制备时间长及其带来的副作用等也是亟待解决的问题之一。各免疫治疗的联合应用及免疫治疗与传统治疗方法的结合是否真实有效,及联合治疗的时机、剂量与方法也需要进一步的试验来完善。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

## 参考文献:

- [1] Marret G, Borcoman E, Le Tourneau C. Pembrolizumab for the treatment of cervical cancer[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(9): 871-877. DOI: 10.1080/14712598.2019.1646721.
- [2] Goulart LR, Colombo B, Lima M, et al. Expanded HPV genotyping by single-tube nested-multiplex PCR may explain HPV-Related disease recurrence [J]. *Microorganisms*, 2024, 12(11): 2326. DOI: 10.3390/microorganisms12112326.
- [3] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590. DOI: 1097/CM9.000000000002018.
- [4] Burmeister CA, Khan SF, Schäfer G, et al. Cervical cancer therapies: current challenges and future perspectives [J]. *Tumour Virus Res*, 2022, 13: 200238. DOI: 10.1016/j.tvr.2022.200238.
- [5] Dey P, Green AK, Haddadin M, et al. Trends in female representation on NCCN guideline panels [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(8): 1084-1086. DOI: 10.6004/jncn.2020.7571.
- [6] Li M, Zhao C, Zhao Y, et al. Immunogenicity, efficacy, and safety of human papillomavirus vaccine: data from China [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1112750. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1112750.
- [7] Chow E, Phillips TR, Bowesman H, et al. Human papillomavirus vaccine coverage in male-male partnerships attending a sexual health clinic in Melbourne, Australia [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(5): 2068929. DOI: 10.1080/21645515.2022.2068929.
- [8] Mo Y, Ma J, Zhang H, et al. Prophylactic and therapeutic HPV vaccines: current scenario and perspectives [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 909223. DOI: 10.3389/fcimb.2022.909223.
- [9] Tang J, Li M, Zhao C, et al. Therapeutic DNA Vaccines against HPV-Related malignancies: promising leads from clinical trials [J]. *Viruses*, 2022, 14(2): 239. DOI: 10.3390/v14020239.
- [10] Kluger HM, Sarnaik A, Chesney JA, et al. Tumor mutational burden (TMB) in immune checkpoint inhibitor (ICI)-naïve and-experienced patients with metastatic melanoma treated with lifileucel, a tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40: 9524-24.
- [11] Nagarsheth NB, Norberg SM, Sinkoe AL, et al. TCR-engineered T cells targeting E7 for patients with metastatic HPV-associated epithelial cancers [J]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 419-425. DOI: 10.1038/s41591-020-01225-1.
- [12] Doran SL, Stevanović S, Adhikary S, et al. T-cell receptor gene therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers: a first-in-human, phase I/II study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(30): 2759-2768. DOI: 10.1200/JCO.18.02424.
- [13] Golubovskaya V, Berahovich R, Zhou H, et al. CD47-CAR-T cells effectively kill target cancer cells and block pancreatic tumor growth [J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(10): 139. DOI: 10.3390/cancers9100139.
- [14] Saglam O, Conejo-Garcia J. PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in advanced cervical cancer [J]. *Integr Cancer Sci Ther*, 2018, 5(2): 10. DOI: 10.15761/ICST.1000272.
- [15] Yang W, Song Y, Lu YL, et al. Increased expression of programmed death (PD)-1 and its ligand PD-L1 correlates with impaired cell-mediated immunity in high-risk human papillomavirus-related cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Immunology*, 2013, 139(4): 513-522. DOI: 10.1111/imm.12101.
- [16] Ragavendran C. Correspondence on "development and validation of a nomogram to predict the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with nasopharyngeal carcinoma" [J]. *Clin Transl Oncol*, 2024. DOI: 10.1007/s12094-024-03808-7.
- [17] Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T, et al. Safety and efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: results from the phase I/II checkmate 358 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31): 2825-2834. DOI: 10.1200/JCO.19.00739.
- [18] Cohen AC, Roane BM, Leath CA. Novel therapeutics for recurrent cervical cancer: moving towards personalized therapy [J]. *Drugs*, 2020, 80(3): 217-227.
- [19] Elia G, Ferrari SM, Galdiero MR, et al. New insight in endocrine-related adverse events associated to immune checkpoint blockade [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(1): 101370. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101370.
- [20] Han X, Chang WW, Xia X. Immune checkpoint inhibitors in advanced and recurrent/metastatic cervical cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 996495. DOI: 10.3389/fonc.2022.996495.
- [21] Gao X, Xu N, Li Z, et al. Safety and antitumor activity of cado-nilimab, an anti-PD-1/CTLA-4 bispecific antibody, for patients with advanced solid tumours (COMPASSION-03): a multicentre, open-label, phase 1b/2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(10): 1134-1146. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00411-4.
- [22] 郝晓慧, 赵明娟, 田龙, 等. 信迪利单抗联合常规化疗在复发转移宫颈癌治疗中疗效和安全性研究 [J]. *安徽医药*, 2024, 28(6): 1246-1250.
- [23] 马一鸣, 张明川, 武豪, 等. 根治性同步放疗同期联合信迪利单抗治疗 III C1~IV A 期宫颈癌疗效观察 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2024, 38(5): 513-518. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2024.05.017.
- [24] Xu Q, Wang J, Sun Y, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus anlotinib for PD-L1-positive recurrent or metastatic cervical cancer: a multicenter, single-arm, prospective phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16): 1795-1805. DOI: 10.1200/JCO.21.02091.
- [25] 王翠, 李亚玲. PD-1 抑制剂联合全身化疗治疗复发转移性宫颈癌的临床效果观察 [J]. *临床误诊误治*, 2024, 37(2): 76-81. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2024.02.014.
- [26] 潘美红, 黄行志, 欧阳芊, 等. 尼妥珠单抗联合同步放疗治疗局部晚期宫颈癌患者的临床疗效 [J]. *癌症进展*, 2024, 22(7): 736-739. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2024.22.07.10.

(收稿日期 2024-06-09)

(本文编辑:石俊强)