

PD-1 抑制剂联合化疗治疗复发性宫颈癌的有效性及其安全性临床研究

郝俊宽¹, 李立安², 王政³, 王楠², 孟元光²

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心妇产科, 北京 100853; ³南开大学医学院, 天津 300071

摘要: **背景** 临床试验表明 PD-1 抑制剂联合化疗治疗复发性宫颈癌(recurrent cervical cancer, rCC)效果良好, 但 PD-1 抑制剂联合化疗治疗 rCC 的真实世界研究较少。**目的** 探讨 PD-1 抑制剂联合化疗对 rCC 患者的实际临床效果。**方法** 选取解放军总医院第一医学中心 2014 年 7 月—2022 年 7 月收治的接受 PD-1 抑制剂联合化疗治疗的 rCC 患者作为观察组, 同期只接受同样方案化疗的 rCC 患者作为对照组。比较两组客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、中位总生存期(median overall survival, mOS)、1 年生存率、2 年生存率、病理类型为鳞癌患者的鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCAg)下降程度及不良反应。**结果** 共计 88 例患者纳入该研究, 其中观察组 39 例, 对照组 49 例, 两组一般资料及临床基线资料均可比($P>0.05$)。观察组的 ORR 高于对照组(59.0% vs 32.7%, $P=0.014$), 两组 DCR 差异无统计学意义(89.7% vs 83.7%, $P=0.410$)。观察组 mOS 为 16.0(95% CI: 13.66~39.70)个月, 高于对照组 15.0(95% CI: 12.70~18.58)个月, 差异无统计学意义($P=0.176$); 观察组的 1 年生存率(84.6% vs 67.3%, $P=0.047$)、2 年生存率(69.2% vs 46.9%, $P=0.011$)均高于对照组; 病理类型为鳞癌的患者与治疗前比较, 观察组治疗后血清 SCCAg 水平降低($P<0.001$), 且治疗后观察组 SCCAg 低于对照组($P=0.046$)。两组不良反应中, 主要不良反应组间差异无统计学意义($P>0.05$), 观察组的骨髓抑制发生率较对照组高(92.3% vs 71.4%, $P=0.014$), 但较严重的 III~IV 度骨髓抑制两组差异无统计学意义(20.5% vs 16.3%, $P=0.613$)。**结论** 与单纯化疗相比, PD-1 抑制剂联合化疗可更有效地控制 rCC 进展, 虽然骨髓抑制发生率较高, 但未增加重度骨髓抑制发生率, 安全性可控。

关键词: 复发性宫颈癌; PD-1 抑制剂; 化疗; 有效性; 不良反应

中图分类号: R737.33

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)05-0449-06

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2025.24093002

引用本文: 郝俊宽, 李立安, 王政, 等. PD-1 抑制剂联合化疗治疗复发性宫颈癌的有效性及其安全性临床研究 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (5): 449-454.

Clinical outcomes and safety of PD-1 inhibitors in combination with chemotherapy in patients with recurrent cervical cancer

HAO Junkuan¹, LI Li'an², WANG Zheng³, WANG Nan², MENG Yuanguang²

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Department of Obstetrics and Gynecology, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³Medical College of Nankai University, Tianjin 300071, China

Corresponding author: MENG Yuanguang. Email: meng6512@vip.sina.com

Abstract: Background Clinical trials have shown that the combination of PD-1 inhibitors and chemotherapy is effective in treating recurrent cervical cancer (rCC), but there are relatively few real-world studies on the combination of PD-1 inhibitors and chemotherapy for rCC. **Objective** To explore the actual clinical effects of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy in rCC patients. **Methods** Patients with rCC who received PD-1 inhibitors with chemotherapy in the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital from July 2014 to July 2022 were served as the observation group, and rCC patients who received the same chemotherapy regimen during the same period as the control group. The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), median overall survival (mOS), 1-year survival rate, 2-year survival rate, and the degree of decline in squamous cell carcinoma antigen (SCCAg) in patients with squamous cell carcinoma and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** A total of 88 patients were enrolled in the study, with 39 cases in the observation group and 49 cases in the control group. The general information and clinical baseline data of the two groups were comparable ($P>0.05$). The ORR of the observation group was higher than that of the control group (59.0% vs 32.7%, $P=0.014$), while the DCR showed no significant difference between the two groups (89.7% vs 83.7%, $P=0.410$). The mOS in the observation group was 16.0 months (95% CI: 13.66-39.70), which was higher than the 15.0 months (95% CI: 12.70-18.58) in the control group, but the difference was not statistically significant ($P=0.176$). The 1-year survival rate of the observation group was higher than that of the control group (84.6% vs 67.3%, $P=0.047$), and the 2-year survival

收稿日期: 2024-09-30

第一作者: 郝俊宽, 在读硕士, 医师. Email: 990300649@qq.com

通信作者: 孟元光, 博士, 主任医师, 教授. Email: meng6512@vip.sina.com

rate was also higher than that of the control group (69.2% vs 46.9%, $P=0.024$). For patients with squamous cell carcinoma, compared with before treatment, the sera SCCAg level decreased after treatment in the observation group ($P<0.001$), and the SCCAg level in the observation group was lower than that in the control group after treatment ($P=0.046$). There was no significant difference in the main adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). The incidence of myelosuppression in the observation group was higher than that in the control group (92.3% vs 71.4%, $P=0.014$), but there was no difference in severe III-IV degree myelosuppression (20.5% vs 16.3%, $P=0.613$). **Conclusion** PD-1 inhibitors combined with chemotherapy are more effective in controlling the progression of rCC than chemotherapy alone. Although the incidence of myelosuppression is higher, it does not increase the incidence of severe myelosuppression, and the safety is controllable.

Keywords: recurrent cervical cancer; PD-1 inhibitors; chemotherapy; effectiveness; adverse effects

Cited as: Hao JK, Li LA, Wang ZH, et al. Clinical outcomes and safety of PD-1 inhibitors in combination with chemotherapy in patients with recurrent cervical cancer[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(5): 449-454.

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，对女性的生命健康构成了严重威胁^[1]。2022年最新癌症数据显示，我国每年约有112 000例新发宫颈癌病例，导致约61 000人死亡^[2]。复发性宫颈癌是指经宫颈癌根治术或根治性放化疗，临床治愈后同一病理类型的肿瘤病灶再次出现。有关研究表明，FIGO IB期宫颈癌复发率约为10%，IIA期为17%，IIB期为23%，III期和IVA期分别为42%和74%^[3]。国外有学者对526例浸润性宫颈癌患者在治疗后2~12年进行了随访，31%的患者经历复发，复发患者中仅6%存活 ≥ 3 年^[4]。复发性宫颈癌预后较差，是宫颈癌患者死亡的重要原因^[5]。化疗是治疗复发性宫颈癌的重要手段，但疗效有限^[6]。免疫治疗在多种肿瘤的治疗中具有很好的效果^[7]。目前，免疫检查点抑制剂在实体瘤的研究中得到了广泛关注，特别是PD-1/PD-L1抗体治疗^[8-9]。KEYNOTE-028、KEYNOTE-158、CHECKMATE 358等多项研究均证明了PD-1抑制剂对复发性宫颈癌的抗肿瘤效果^[10-11]。但上述研究均为设计严格的临床试验，PD-1抑制剂治疗复发性宫颈癌的真实世界临床数据相对较少。本研究旨在探讨PD-1抑制剂联合化疗(紫杉醇+铂类)对复发性宫颈癌的疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究，所选病例为2014年7月—2022年7月在解放军总医院第一医学中心妇产科接受治疗的复发性宫颈癌患者。纳入标准：(1)既往病理学确诊为宫颈癌；(2)既往接受了规范的宫颈癌根治术或根治性放化疗；(3)经临床症状、体征、肿瘤标志物、影像学、病理学等证实宫颈癌复发；(4)完成相应治疗及临床检查，各项资料完整；(5)至少有1个可测量病灶；(6)复发后接受了紫杉醇+铂类化疗或PD-1抑制剂+紫杉醇+铂类

联合治疗。排除标准：(1)合并其他恶性肿瘤；(2)意识障碍或合并神经、精神疾病；(3)妊娠或哺乳期妇女；(4)严重的心、肺、肝、肾功能不全；(5)合并有血液系统疾病；(6)免疫功能低下或合并自身免疫系统疾病；(7)临床资料不完整；(8)多次复发(≥ 2 次)；(9)复发后手术患者。本研究经解放军总医院医学伦理委员会审查(批号：S2024-529-01)。

1.2 分组及治疗

选取解放军总医院第一医学中心2014年7月—2022年7月收治的接受PD-1抑制剂联合化疗的rCC患者作为观察组，同期只接受同样方案化疗的rCC患者作为对照组。对照组采用常规一线化疗方案，紫杉醇+顺铂或紫杉醇+卡铂。观察组在对照组方案基础上加用PD-1抑制剂。所有患者均给予保肝、止吐等辅助治疗，治疗之前均详细告知药物疗效及相关风险，并签署知情同意书。每周治疗结束后嘱患者每3 d复查血常规，每7 d复查肝肾功能，评估化疗不良反应。每3个治疗周期对患者进行1次全面的综合评估，包括血液指标、胸部CT、腹盆腔CT或MRI等。

治疗药物如下。(1)信迪利单抗：国药准字S201800161，信达生物制药(苏州)有限公司200 mg，每3周1次静脉注射；(2)替雷利珠单抗：国药准字S20190045，广州百济神州生物制药有限公司，200 mg，每3周1次静脉注射；(3)卡瑞利珠单抗：国药准字S20190027，苏州盛迪亚生物制药有限公司，200 mg，每3周1次静脉注射；(4)帕博利珠单抗：国药准字SJ20180031，Merck Sharp & Dohme LLC，200 mg，每3周1次静脉注射；(5)注射用紫杉醇脂质体：国药准字H20030357，南京绿叶制药有限公司，175 mg/m²*体表面积(m²)，每3周1次静脉注射；(6)注射用紫杉醇(白蛋白结合型)：国药准字H20193309，齐鲁制药(海南)有限公司，260 mg/m²*体表面积(m²)，每3周1次静脉注射；

(7)紫杉醇注射液：国药准字 HJ20171227, CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, 175 mg/m²*体表面积(m²), 每3周1次静脉注射；(8)注射用顺铂(冻干型)：国药准字 H20023460, 齐鲁制药有限公司, 75 mg/m²*肌酐($\mu\text{mol/L}$), 每3周1次静脉注射；(9)卡铂注射液：国药准字 H20020180, 齐鲁制药有限公司, AUC(设定值为5)*(肌酐清除率+25), 每3周1次静脉注射。

1.3 观察指标和疗效评价

两组患者入院后均完善肿瘤标志物、生化、血常规、凝血功能等检查并记录, 影像学评估采取, CT或MRI。(1)近期观察指标：按照实体肿瘤疗效评价标准^[12]。完全缓解(complete response, CR)：所有靶病灶消失, 任何病理性淋巴结的短轴必须减小至<10 mm；部分缓解(partial response, PR)：以基线总直径为参考, 靶病变直径之和至少减少30%；疾病进展(progression disease, PD)：靶病变直径总和至少增加20%, 以研究中的最小总和作为参考；除了20%的相对增加之外, 总和还必须显示至少5 mm的绝对增加, 出现1个或多个新病变也被认为是进展；病情稳定(stable disease, SD)：以研究期间的最小直径总和作为参考, 减小不足以符合PR, 增加也不足以符合PD, 其中CR、PR持续时间要求不小于4周。客观缓解率(objective response rate, ORR)为CR与PR之和占总病例数的比例, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为CR、PR及SD之和占总病例数的比例, 观察时间为3个治疗周期。(2)远期观察指标：观察患者的中位总生存期(median overall survival, mOS)、1年生存率及2年生存率。(3)实验室指标：由于病理类型为腺癌及神经内分泌癌的患者较少, 故只观察病理类型为鳞癌患者的鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCAg)变化。(4)不良反应：依据美国国立癌症研究所常见不良事件评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 5.0版^[13]对消化道症状、骨髓抑制情况、脱发情况、肝肾功能损伤及免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)进行分级。

该研究主要结局指标为mOS、1年生存率及2年生存率, 次要结局指标为ORR、DCR、病理类型为鳞癌患者SCCAg变化情况。另外, 该研究还评估患者不良反应发生情况。

1.4 随访

随访通过阅览电子病历系统、微信和电话等方式进行, 随访截至2024年7月31日。随访内容包括复发年龄、孕产次、体质量指数(body mass index, BMI)、病理类型、初治分期、复发部位、既往治疗线数、PD-L1表达情况、治疗前后肿瘤大小、肿瘤标志物变化以及治疗方案、生存情况、出现的不良反应等资料。

1.5 统计学分析

采用SPSS 26.0进行统计学分析。计数资料以例数(百分比)表示, 组间比较采用 χ^2 检验；计量资料进行正态性检验, 对符合正态分布的以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间采用 t 检验；不符合正态分布的计量资料以 $M(IQR)$ 表示, 采用秩和检验；采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, Log-rank检验进行生存分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

观察组39例, 平均复发年龄(52.0 \pm 11.6)岁；对照组49例, 平均复发年龄(48.2 \pm 9.4)岁。两组患者复发年龄($P=0.096$)、BMI($P=0.989$)、孕次($P=0.775$)、产次($P=0.586$)、病理类型($P=0.292$)、初治分期($P=0.977$)、复发位置($P=0.668$)、既往治疗线数($P=0.328$)、是否联合贝伐珠单抗($P=0.188$)等基线资料均衡可比, 差异无统计学意义。见表1。

2.2 两组近期疗效比较

观察组CR 4例, PR 19例, SD 12例, PD 4例, ORR为59.0%, DCR为89.7%；对照组CR 3例, PR 13例, SD 25例, PD 8例, ORR为32.7%, DCR为83.7%。观察组ORR高于对照组($P=0.014$)。见表2。

2.3 两组患者远期效果比较

截至2024年7月31日, 随访时间为3~96个月, 中位随访时间24个月。88例患者中, 共有58例达到OS研究终点。观察组19例达到OS研究终点, mOS为16.0(95% CI: 13.66~39.70)个月；对照组39例达到OS研究终点, mOS为15.0(95% CI: 12.70~18.58)个月。观察组mOS高于对照组, 差异无统计学意义($P=0.176$)。观察组1年生存率为84.6%, 对照组为67.3%, 两组差异有统计学意义($P=0.047$, 图1)。观察组2年生存率为69.2%, 对照组为46.9%, 差异有统计学意义($P=0.024$, 图1)。

表1 观察组与对照组基础资料比较

Tab. 1 Comparison of basic data between the observation group and the control group

指标	观察组(n=39)	对照组(n=49)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	52.0 \pm 11.6	48.2 \pm 9.4	1.683	0.096
BMI/(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	23.5 \pm 3.5	23.5 \pm 3.2	0.014	0.989
孕次/[次, $M(IQR)$]	3(2~4)	3(2~4)	-0.286	0.775
产次/[次, $M(IQR)$]	1(1~2)	1(1~2)	-0.545	0.586
病理类型/(例, %)			1.110	0.292
鳞癌	31(79.5)	43(87.7)		
腺癌	7(17.9)	4(8.2)		
神经内分泌癌	1(2.6)	2(4.1)		
初治分期/(例, %)			0.203	0.977
I期	11(28.2)	16(32.7)		
II期	17(43.6)	20(40.8)		
III期	6(15.4)	7(14.3)		
IV期	5(12.8)	6(12.2)		
复发部位/(例, %)			0.583	0.668
盆腔内复发	19(48.7)	21(42.9)		
盆腔外复发	20(51.3)	28(57.1)		
治疗线数/(例, %)			0.289	0.328
一线	33(84.6)	45(91.8)		
二线	6(15.4)	4(8.2)		
贝伐珠单抗/(例, %)			0.126	0.188
联合	20(51.3)	16(32.7)		
未联合	19(48.7)	33(67.3)		

表2 观察组与对照组近期效果比较(例, %)

Tab. 2 Comparison of clinical responses between the observation group and the control group (n, %)

指标	观察组(n=39)	对照组(n=49)	χ^2 值	P 值
CR	4(10.3)	3(6.1)		
PR	19(48.7)	13(26.5)		
SD	12(30.8)	25(51.0)		
PD	4(10.3)	8(16.3)		
ORR	23(59.0)	16(32.7)	6.097	0.014
DCR	35(89.7)	41(83.7)	0.679	0.410

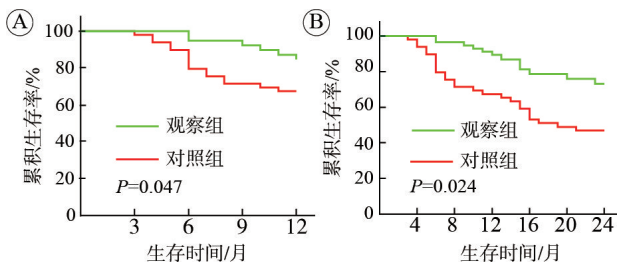


图1 两组患者1年(A)、2年(B)生存率比较

Fig. 1 Comparison of 1-year (A) and 2-year (B) survival rates between the two groups

2.4 两组鳞癌患者SCCAg比较

两组治疗前SCCAg差异无统计学意义($P=$

0.228)。观察组治疗后与治疗前相比SCCAg下降, 差异有统计学意义($P<0.001$)。治疗后对照组与观察组比较, 观察组SCCAg下降更显著, 差异有统计学意义($P=0.046$)。见表3。

表3 两组鳞癌患者的SCCAg比较[$\mu\text{g/mL}$, $M(IQR)$]Tab. 3 Comparison of SCCAg levels between the two groups of patients with pathological type of squamous carcinoma ($\mu\text{g/mL}$, $M(IQR)$)

时间点	观察组(n=31)	对照组(n=43)	Z值	P 值
治疗前	8.6(2.7~16.5)	5.6(1.8~5.1)	-1.205	0.228
治疗后	2.0(0.6~5.2) ^a	2.8(1.0~11.8)	-1.995	0.046

^a $P<0.05$, vs 治疗前。

2.5 两组患者不良反应比较

观察组共出现消化道不良反应23例, 脱发31例, 肝肾功损害6例, 骨髓抑制36例; 对照组消化道不良反应29例, 脱发39例, 肝肾功损害9例, 骨髓抑制35例。两组消化道不良反应(59.0% vs 59.2%, $P=0.225$)、脱发(79.5% vs 79.6%, $P=0.990$)、肝肾功损害(15.4% vs 18.4%, $P=0.712$), 差异无统计学意义。观察组骨髓抑制发生率较对照组高($P=0.014$), 但较严重的III~IV度骨髓抑制两组差异无统计学意义($P=0.613$)。与对照组比较, 观察组出现了6例irAEs, 其中4例甲状腺功能异常, 1例皮肤瘙痒脱屑, 1例手足综合征, 但均为I~II级的轻度不良反应。见表4。

3 讨论

随着肿瘤治疗技术的迅速发展, 宫颈癌的治愈率已显著提高。但复发依然存在, 严重影响患者预后, 导致再次治疗的难度增加^[14]。近年来, 免疫治疗逐渐成为复发性宫颈癌的重要治疗手段^[15]。妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南(2023版)推荐帕博利珠单抗用于治疗PD-L1表达阳性的既往治疗失败的复发/转移性子宫颈癌患者^[16-17]。随着多款PD-1抑制剂的研发上市, 复发性宫颈癌患者有了更多选择。本研究通过真实世界数据验证了PD-1抑制剂联合化疗较单纯化疗有疗效优势, 其ORR显著提高(59.0% vs 32.7%), 且1年与2年生存率显著优于对照组(84.6% vs 67.3%; 69.2% vs 46.9%), 与多项临床试验结果趋势一致, 但亦存在差异。本研究的发现为PD-1抑制剂在rCC中的临床应用提供了重要补充。

PD-L1是一种由激活的CD8⁺ T细胞表达的抑制性受体, 主要表达在大部分肿瘤细胞和一些宿

表4 观察组与对照组患者不良反应的比较(例,%)

Tab. 4 Comparison of adverse reactions between the observation group and the control group (n, %)

组别	观察组(n=39)	对照组(n=49)	χ^2 值	P值
骨髓抑制	36(92.3)	35(71.4)	6.074	$P_1=0.014$
I级	14(35.9)	17(34.7)		
II级	14(35.9)	10(20.4)		
III级	6(15.4)	5(12.8)		
IV级	2(5.1)	3(7.7)		$P_2=0.613$
消化道不良反应	23(59.0)	29(59.2)	1.475	0.225
I级	16(41.0)	20(40.8)		
II级	7(17.9)	9(18.4)		
III级	0(0)	0(0)		
IV级	0(0)	0(0)		
脱发	31(79.5)	39(79.6)	0.000	0.990
I级	16(41.0)	20(40.8)		
II级	15(38.5)	19(38.8)		
III级	0(0)	0(0)		
IV级	0(0)	0(0)		
肝肾功能损害	6(15.4)	9(18.4)	0.137	0.712
I级	3(7.7)	3(7.7)		
II级	0(0)	3(7.7)		
III级	3(7.7)	0(0)		
IV级	0(0)	3(7.7)		
甲状腺功能异常	4(10.3)	0(0)		
I级	1(2.6)	0(0)		
II级	3(7.7)	0(0)		
III级	0(0)	0(0)		
IV级	0(0)	0(0)		
皮肤瘙痒脱屑	1(2.6)	0(0)		
I级	1(2.6)	0(0)		
II级	0(0)	0(0)		
III级	0(0)	0(0)		
IV级	0(0)	0(0)		
手足综合征	1(2.6)	0(0)		
I级	1(2.6)	0(0)		
II级	0(0)	0(0)		
III级	0(0)	0(0)		
IV级	0(0)	0(0)		

P_1 :骨髓抑制整体比较; P_2 :III、IV级骨髓抑制的比较。

主免疫细胞中,其功能是与T细胞中的PD-1受体结合,传递免疫抑制信号,抑制效应T细胞的活性^[18]。在正常组织中,这个负向调节机制可以使正常细胞免受炎症因子的过度攻击,而在肿瘤中,这种负向调节会使肿瘤发生免疫逃逸。因此,PD-1/PD-L1抑制剂竞争性地与PD-1或PD-L1结合,使T细胞活化,恢复其抗肿瘤活性,从而杀死癌细胞^[8]。研究表明,PD-L1的表达程度是影响复发性宫颈癌的重要因素^[19],而HPV感染以及所引起的

炎性癌症环境是诱导PD-L1表达的原因,35%~96%宫颈癌患者的T细胞和肿瘤细胞中PD-L1表达增加^[20],这可能是PD-1抑制剂有效的原因。本研究中,PD-1抑制剂联合化疗ORR为59.0%,显著高于KEYNOTE-158研究中帕博利珠单抗单药治疗的14.3%^[21],提示化疗与免疫治疗的协同增效作用可能突破了单药治疗的局限性。类似地,CheckMate 358研究报道纳武利尤单抗单药治疗的ORR为26.3%^[10],而本研究联合方案的ORR接近其2倍,进一步支持联合治疗策略的优势。

生存获益方面,本研究观察组mOS为16.0个月,与GOG-240研究中贝伐珠单抗联合化疗的16.8个月相近,但1年和2年生存率更高^[22],提示免疫治疗的“长拖尾效应”可能带来更持久的生存获益。此现象在黑色素瘤、非小细胞肺癌等瘤种中已有报道^[23],可能与免疫记忆形成相关。本研究中两组的mOS无统计学差异,可能与样本量较小有关,需更大样本的前瞻性研究进一步验证。

美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)临床实践指南报道,PD-1抑制剂导致的发生率 $\geq 2\%$ 的常见irAEs包括皮肤毒性、内分泌毒性、胃肠道毒性、肺毒性、类风湿性/骨骼肌毒性;发生率 $< 2\%$ 的少见的irAEs包括神经系统毒性、血液毒性、肝毒性、肾毒性、心脏毒性和眼毒性^[24-25]。发生可能与T细胞激活和肿瘤抗原交叉反应导致正常组织遭破坏,B细胞介导自身抗体产生,T细胞分泌高水平的细胞因子,单克隆抗体的直接作用有关^[26]。本研究中,PD-1抑制剂联合化疗的骨髓抑制发生率高于单纯化疗,但III~IV级严重骨髓抑制发生率无统计学差异,这一结果与CALLA研究(度伐利尤单抗联合同步放疗)的安全性数据一致^[27],提示化疗药物(如紫杉醇、铂类)的骨髓毒性仍是主要限制因素,而PD-1抑制剂可能通过免疫介导的造血微环境调控加重轻度抑制^[28]。本研究中,观察组中一般不良反应发生率最高的是骨髓抑制,irAEs发生率最高的是甲状腺功能异常,截至随访结束未发生III级以上不良事件及免疫相关死亡事件,与KEYNOTE-158^[21]及CheckMate 358^[10]报道的安全性特征相符,表明PD-1抑制剂在治疗复发性宫颈癌过程中安全可靠。另外,研究表明,在接受单药或联合PD-1抑制剂治疗的晚期恶性实体肿瘤患者中,irAEs的发生与肿瘤疗效及患者生存时间呈正相关^[29-30]。本研究所有接受PD-1抑制剂的39例复发性宫颈癌患

者针对 irAEs 均进行了全程管理, 治疗前留取甲状腺、肾上腺功能等基线数据资料, 开始治疗后定期监测, 出现相应症状的患者, 邀请相关科室进行联合评估, 判断是否为 PD-1 抑制剂所致 irAEs, 并按照会诊意见给予对症处理或治疗措施, 6 例患者的 irAEs 均得到了有效控制。

本研究仍存在一定的局限性: (1) 回顾性研究, 临床资料缺失较多, 样本量偏少, 导致所选病例时间跨度较大, 引起混杂因素较多, 造成一定的偏倚, 可能会影响结果及结论的可靠性; (2) 在评价基线平衡的数据中, 均以 $P < 0.05$ 为标准, 虽然无统计学差异, 但个别数据的 P 值在 $0.05 \sim 0.1$, 提示两组基线数据的差异需要临床综合考虑。

综上, 本研究提供了真实世界 PD-1 抑制剂联合化疗对 rCC 患者的有效性和安全性数据, 证实了 PD-1 抑制剂联合化疗能够改善患者的预后, 延长患者的生存期, 还证实了 PD-1 抑制剂联合化疗的安全性, 联合治疗并未增加严重并发症的发生率, 为复发性宫颈癌治疗选择提供了依据。

作者贡献 郝俊宽: 论文选题与构思, 数据的收集、整理及分析, 完成论文初稿及修改; 李立安: 论文选题与构思, 监督指导; 王政: 论文选题与构思, 数据整理及分析; 王楠: 论文内容与格式指导及修改; 孟元光: 论文选题与构思, 方法设计与指导, 监督指导, 论文修改。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取, Email: 990300649@qq.com。

参考文献

- 张妮娜, 杨雯, 徐佳, 等. 后 LACC 时代早期宫颈癌患者的手术治疗 [J]. 机器人外科学杂志 (中英文), 2023, 4 (5): 448-455.
- Xia CF, Dong XS, 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.
- Peiretti M, Zapardiel I, Zanagnolo V, et al. Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature [J]. Surg Oncol, 2012, 21 (2): e59-e66.
- van Nagell JR Jr, Rayburn W, Donaldson ES, et al. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix [J]. Cancer, 1979, 44 (6): 2354-2361.
- 何敏, 刘潇涵, 肖琳. 复发性宫颈癌诊治研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2018, 34 (17): 2683-2687.
- Binotto M, Reinert T, Werutsky G, et al. Health-related quality of life before and during chemotherapy in patients with early-stage breast cancer [J]. Ecancermedscience, 2020, 14: 1007.
- Huang AC, Zappasodi R. A decade of checkpoint blockade immunotherapy in melanoma: understanding the molecular basis

- for immune sensitivity and resistance [J]. Nat Immunol, 2022, 23 (5): 660-670.
- 张颖, 吴月玲. 宫颈癌的免疫治疗: 精准医学的到来 [J]. 实用医学杂志, 2022, 38 (15): 1856-1859.
- 张伟. 阻断 CTLA-4 免疫抑制分子增强膀胱癌 CD8+T 淋巴细胞抗肿瘤效应的实验研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- Wendel Naumann R, 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.
- Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer [J]. N Engl J Med, 2021, 385 (20): 1856-1867.
- Watanabe H, Okada M, Kaji Y, et al. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2009, 36 (13): 2495-2501.
- 于晶晶, 董睿, 石双颖, 等. 参芪扶正注射液对乳腺癌患者化疗不良反应和生活质量的影响 [J]. 癌症进展, 2022, 20 (24): 2516-2518.
- 罗学芹. 宫颈癌治疗前后 HPV 感染情况及临床特征与病情复发的关系 [J]. 吉林医学, 2023, 44 (4): 977-980.
- 卢秋萍. 不同治疗方式对复发宫颈癌疗效分析 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2022.
- 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南 (2023 版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2023, 9 (2): 67-98.
- 李倩, 王晓燕. 晚期复发性转移性宫颈癌的免疫治疗进展 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2024, 16 (12): 32-35.
- 宋若飘, 臧爱民, 贾友超. PD-L1 在肿瘤细胞中表达调控机制研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36 (10): 1286-1291.
- Grau-Bejar JF, Garcia-Duran C, Garcia-Illescas D, et al. Advances in immunotherapy for cervical cancer [J]. Ther Adv Med Oncol, 2023, 15: 17588359231163836.
- Galicia-Carmona T, Arango-Bravo EA, Coronel-Martínez JA, et al. Advanced, recurrent, and persistent cervical cancer management: in the era of immunotherapy [J]. Front Oncol, 2024, 14: 1392639.
- Chung H, Delord JP, Perets R, et al. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: updated results from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. Gynecol Oncol, 2021, 162: S27.
- Godoy-Ortiz A, Plata Y, Alcaide J, et al. Bevacizumab for recurrent, persistent or advanced cervical cancer: reproducibility of GOG 240 study results in "real world" patients [J]. Clin Transl Oncol, 2018, 20 (7): 922-927.
- Hodi FS, Sznol M, Kluger HM, et al. Long-term survival of ipilimumab-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in a phase I trial [J]. J Clin Oncol, 2014, 32 (15_suppl): 9002.
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline [J]. J Clin Oncol, 2018, 36 (17): 1714-1768.
- Kong XY, Chen L, Su ZH, et al. Toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic study [J]. Int J Surg, 2023, 109 (6): 1753-1768.
- Sullivan RJ, Weber JS. Immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: mechanisms and mitigation strategies [J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21 (7): 495-508.