

新辅助化疗联合免疫治疗在局部晚期宫颈癌治疗中的疗效及安全性

张文博, 赵路阳, 付晓宇, 杨 雯, 翟青枝, 孟元光, 李立安
解放军总医院第一医学中心妇产科, 北京 100700

摘要: **背景** 局部晚期宫颈癌(locally advanced cervical cancer, LACC)因常规治疗效果有限、复发转移风险高,已成为全球宫颈癌治疗领域中最具挑战性的临床难题之一。**目的** 回顾性评估新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)联合免疫治疗方案在LACC患者中的疗效及安全性。**方法** 纳入2022年8月至2025年6月解放军总医院第一医学中心收治、接受NACT联合免疫治疗的IB3, IIA2, IIB, IIIC1/2r期LACC患者,回顾性分析新辅助治疗后短期疗效、生存结局及不良反应,分析不同因素与新辅助治疗后短期疗效的关系,采用Kaplan-Meier生存曲线和Log-rank检验评估不同因素对患者生存的影响。**结果** 共纳入患者94例,平均年龄(51.28±10.90)岁,均接受1~3周期免疫治疗联合紫杉醇类和铂类新辅助化疗。94例患者中完全缓解(complete response, CR)24例(25.5%),部分缓解(partial response, PR)58例(61.7%),疾病稳定(stable disease, SD)12例(12.8%)。客观缓解率87.2%(82/94),疾病控制率100%(94/94)。72例(76.6%)患者接受手术治疗,17例患者(23.6%)术后达到病理完全缓解。单因素分析未发现临床病理因素与新辅助治疗后短期疗效有关。截至2025年9月,中位随访时间为14个月,患者3年无进展生存率为89%,总生存率为97%,中位无进展生存期和中位总生存期均未达到。PD-1抑制剂治疗患者的无病生存率(disease-free survival, DFS)高于PD-L1/CTLA-4双抗(90.9% vs 87.5%, $P=0.039$),新辅助治疗后影像学评估CR/PR患者的DFS高于SD(94.8% vs 58.3%, $P=0.001$)。80例(85.1%)患者出现治疗相关不良反应,1~2级发生率为66.0%(62/94),3~4级发生率为23.4%(22/94),免疫相关不良事件发生率为21.3%(20/94),未出现治疗相关的死亡,患者耐受性良好。**结论** NACT联合免疫治疗对于LACC患者具有较好的抗肿瘤活性和可接受的安全性。

关键词: 局部晚期宫颈癌; 新辅助化疗; 免疫治疗; 程序性死亡受体-1 (PD-1) 抑制剂; 生存结局; 安全性

中图分类号: R737.33

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)12-1130-08

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.25091504

引用本文: 张文博, 赵路阳, 付晓宇, 等. 新辅助化疗联合免疫治疗在局部晚期宫颈癌治疗中的疗效及安全性 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (12): 1130-1137.

Clinical outcomes and safety of neoadjuvant chemo-immunotherapy for patients with locally advanced cervical cancer

ZHANG Wenbo, ZHAO Luyang, FU Xiaoyu, YANG Wen, ZHAI Qingzhi, MENG Yuanguang, Li Li'an
Senior Department of Obstetrics and Gynecology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100700, China
Corresponding author: LI Li'an. Email: llapla@163.com

Abstract: Background Locally advanced cervical cancer (LACC) has become one of the most challenging clinical problems in the treatment of cervical cancer worldwide due to the moderate efficacy of conventional treatment and the high risk of recurrence and metastasis. **Objective** To investigate the efficacy and safety of neoadjuvant chemo-immunotherapy for patients with locally advanced cervical cancer. **Methods** A retrospective analysis was conducted in patients with LACC staged IB3, IIA2, IIB, and III C1/2r who were admitted to the First Medical Center of PLA General Hospital from August 2022 to June 2025 and received neoadjuvant chemotherapy (NACT) combined with immunotherapy. The short clinical outcomes, follow-up and adverse events were analyzed. Association between pathoclinical factors and short-term efficacy after neoadjuvant therapy was analyzed using univariate analysis, and the impact of different factors on patient survival was assessed by Kaplan-Meier survival curves and Log-rank test. **Results** A total of 94 patients were included, with a mean age of (51.28 ± 10.90) years. All patients received 1 to 3 cycles of neoadjuvant chemotherapy combining immunotherapy with paclitaxel-based and platinum-based regimens. Of the 94 patients, 24 cases (25.5%) showed complete response (CR), 58 cases (61.7%) achieved partial remission (PR), and 12 cases (12.8%) achieved stable disease (SD). The objective response rate (ORR) was 87.2%(82/94), and the disease control rate (DCR) was 100%. Totally 72 (76.6%) patients underwent surgery, and among them 17 (23.6%) pathological CR were identified. Treatment-related adverse events were reported in 80 patients (85.1%). No specific clinicopathological factor emerged as a significant predictor of short clinical outcomes in univariable analysis. The medium follow-up of the cohort was 14 months, the 3-year progression-free survival (PFS)

收稿日期: 2025-09-14

基金项目: 北京自然科学基金(7254423); 省部级课题

第一作者: 张文博, 在读硕士, 医师. Email: 981685927@qq.com

通信作者: 李立安, 博士, 主任医师. Email: llapla@163.com

was 89% and the 3-year overall survival rate (OS) was 97%. The medium PFS and medium OS were not reached. The DFS of the PD-1 group was higher than that of the PD-L1/CTLA-4 group (90.9% vs 87.5%, $P=0.039$). The DFS of the CR/PR group was higher than that of the SD group (94.8% vs 58.3%, $P=0.001$). Grade 1-2 treatment-related adverse events (TRAEs) occurred in 66.0% of the patients. Grade 3-4 TRAEs occurred in 23.4% of the patients. Immune-related adverse events (IrAEs) occurred in 21.3% of the patients. No treatment-related deaths occurred. The treatment was well-tolerated among patients. **Conclusion** Neoadjuvant chemo-immunotherapy shows promising antitumour activity and a manageable adverse event profile in patients with LACC.

Keywords: locally advanced cervical cancer; neoadjuvant chemotherapy; immunotherapy; programmed death receptor 1 inhibitor; survival outcome; safety

Cited as: Zhang WB, Zhao LY, Fu XY, et al. Clinical outcomes and safety of neoadjuvant chemo-immunotherapy for patients with locally advanced cervical cancer[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(12): 1130-1137.

宫颈癌是全球女性第四大常见恶性肿瘤，局部晚期宫颈癌 (locally advanced cervical cancer, LACC) 约占全球宫颈癌的 37%^[1-3]。其临床定义存在一定差异：依据 2018 版国际妇产科联盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期，狭义的局部晚期指肿瘤直径 ≥ 4 cm，且病灶局限于子宫颈或仅侵犯阴道上 1/3，即 IB3 及 IIA2 期；广义为 IB3 ~ IVA 期。我国指南将其定义为 IB3、IIA2 及 IIB ~ IVA 期，同步放化疗是其标准治疗方法^[4]，但 23.3% ~ 34.4% 的患者治疗后出现复发或转移^[5]。初步证据显示，新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NACT) 后行根治性手术可作为替代治疗方案，其与标准方案相比总生存期相似，且可能降低远期并发症^[6-8]。近年来，免疫治疗在恶性肿瘤领域取得了突破性进展^[9-10]。多项临床研究数据表明新辅助化疗联合免疫治疗在多种实体瘤中具有显著疗效^[11-13]。高肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB)、微卫星不稳定性、人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染及 PD-L1 (programmed death-ligand 1) 高表达等分子标志物为宫颈癌采用免疫治疗提供了生物学基础^[14]，但新辅助化疗联合免疫治疗 LACC 的证据仍有限，该联合方案的有效性及安全性有待进一步循证医学证据支持。本研究旨在通过回顾性分析解放军第一医学中心妇产科收治的 LACC 患者的临床资料，探讨 NACT 联合免疫治疗的疗效，评估联合治疗的安全性，以期优化 LACC 的治疗策略提供新的临床依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为单中心回顾性病例系列分析，连续纳入 2022 年 8 月至 2025 年 6 月于解放军总医院第一医学中心就诊、经组织病理学确诊为原发性宫颈癌患者。纳入标准：(1) 符合 FIGO 2018 年 LACC

分期标准 (IB3, IIA2, IIB, IIIC1/2r 期) 的患者；(2) 接受 NACT 联合免疫治疗；(3) 签署书面知情同意书。排除标准：(1) 病历资料不完整者、失访患者；(2) 患有须治疗的自身免疫性疾病、原发性免疫缺陷病或病史者；(3) 患有严重基础疾病、无法耐受本治疗者；(4) 需系统性类固醇激素治疗者；(5) 首次给药前 3 年内患有活动性恶性肿瘤者。本研究获得解放军总医院医学伦理委员会批准 (编号：S2024-469-02)。

1.2 治疗方法

所有患者均接受 NACT 联合免疫治疗，每 3 周为 1 周期 (1 ~ 3 周期，据疗效及耐受性调整)。具体方案：化疗采用静脉输注紫杉醇类 (脂质体紫杉醇 175 mg/m^2 或白蛋白紫杉醇 260 mg/m^2) 联合铂类 (顺铂 75 mg/m^2 或卡铂 $\text{AUC}=5$ ，剂量依临床调整)，针对小细胞神经内分泌癌采用静脉输注依托泊苷 $75 \text{ mg/m}^2 \text{ d}1 \sim 3$ 联合顺铂 75 mg/m^2 。免疫治疗采用替雷利珠单抗 200 mg 、恩朗苏拜单抗 360 mg 、信迪利单抗 200 mg 、帕博利珠单抗 200 mg ，艾帕洛利托沃瑞利单抗 5 mg/kg 、卡度尼利单抗 6 mg/kg 静脉滴注，每 3 周 1 次静脉注射 (1 ~ 3 周期)。治疗期间予护肝、止吐、水化等支持治疗，密切监测不良反应并及时干预。末次给药后 3 周行影像学及妇科查体评估肿瘤缓解情况。根据评估结果确定治疗方案：无法手术者接受同步放化疗；可手术者行根治性子宫颈切除 + 盆腔淋巴结清扫 (\pm 腹主动脉旁淋巴结清扫)。术后按美国国家综合癌症网络指南标准进行辅助治疗。所有患者综合治疗后可选择免疫维持治疗，并每 3 ~ 4 个月门诊或电话随访。

1.3 疗效指标与评价标准

(1) 主要疗效指标：新辅助治疗结束后 (术前) 评估的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 与疾病控制率 (disease control rate, DCR) (依据 RECIST 1.1 标准)。对新辅助化疗联合免疫治疗敏感定义为完全缓解 (complete response, CR) + 部分缓解

(partial response, PR), 不敏感定义为疾病稳定(stable disease, SD)+疾病进展(progressive disease, PD), 客观缓解率(objective response rate, ORR)=(CR+PR)/总例数×100%。疾病控制率(disease control rate, DCR): $DCR=(CR+PR+SD)/总例数 \times 100\%$ 。

(2) 次要疗效指标: 病理完全缓解率(pathological complete rate, pCR): 为术后病理证实手术标本内无存活肿瘤细胞的比例(接受手术者)。主要病理缓解(major pathological response, MPR)为残留的存活肿瘤细胞不超过10%, 且宫颈间质浸润深度 ≤ 3 mm。最佳病理缓解率(optimal pathological response rate, OPR)=(pCR+MPR)÷总可评估患者数×100%。镜下病理反应根据形态学变化标准, I度: 肿瘤细胞不同程度退变, II度: 肿瘤细胞大部分退变, III度: 肿瘤细胞完全消失。无进展生存期(progression-free survival, PFS): 治疗开始至疾病进展或任何原因死亡的时间。总生存期(overall survival, OS): 治疗开始至任何原因死亡的时间。无病生存期(disease-free survival, DFS): 治疗后无疾病复发或转移的时间。

(3) 手术指标: 包括手术方式、手术时间、手术出血量及手术并发症等, 病理指标包括病理类型、病理分期、肌层浸润情况、有无脉管内癌栓等。

(4) 安全性指标: 采用美国国立癌症研究所常见不良事件评价标准(NCI-CTCAE)v5.0评估治疗相关不良事件(treatment-related adverse events, TRAEs), 包括血液学毒性(白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少), 非血液学毒性(胃肠道反应、肝肾功能异常、神经毒性、乏力、脱发等), 免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)(如甲状腺功能异常、肾上腺功能不全、免疫性心肌炎、免疫性肺炎等)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0和GraphPad Prism9.5软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$), 组间比较采用 t 检验, 偏态分布的计量资料采用中位数(四分位数间距)[$M(IQR)$]进行描述, 组间比较采用Mann-Whitney U 检验; 计数资料采用例数(百分率)表示, 组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用Kaplan-Meier方法评估生存结局, 组间比较采用Log-rank检验。

2 结果

2.1 纳入患者临床资料

共纳入94例LACC患者, 平均年龄(51.28 ± 10.90)岁, 中位BMI为 24.00 kg/m^2 , 77例(81.9%) ECOG评分为0分。治疗前中位肿瘤大小为 $4.7 (2.2 \sim 10.9)$ cm。组织学类型以鳞癌为主(83例, 88.3%)。52例(55.3%)合并HPV16、18型感染, 37例(39.4%)PD-L1表达CPS(combined positive score) ≥ 10 分(表1)。

2.2 新辅助治疗疗效

94例患者均按计划顺利完成NACT联合免疫治疗方案。新辅助治疗结束后(术前)的影像学评估显示: CR 24例(25.5%), PR 58例(61.7%), SD 12例(12.8%)。ORR为87.2%(82/94), DCR为100%(94/94)。治疗前中位宫颈肿瘤大小为 $4.7 (2.2 \sim 10.9)$ cm, 治疗后中位宫颈肿瘤大小为 $2.3 (1.1 \sim 6.3)$ cm, 差异有统计学意义($t=19.46, P < 0.05$)。治疗前后进行鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)检测, 16例患者在治疗前后均在正常范围内, 78例患者治疗前SCC升高, 62例患者治疗后降至正常水平, 16例患者治疗后下降但未达到正常水平, 无治疗后升高的患者。根据评估结果及患者意愿: 72例(76.6%)接受手术治疗, 21例(22.3%)评估无法手术或拒绝手术接受根治性同步放化疗, 手术患者中45例(62.5%)术后辅助放疗。1例(1.1%)因出现免疫性心肌炎暂停新辅助治疗, 其余患者均未因治疗相关毒性而中断用药。

2.3 手术治疗及术后病理结果

2.3.1 围术期指标 72例手术治疗患者手术时长(216 ± 43) min, 中位出血量 $200 (IQR: 100 \sim 400)$ mL, 20例(27.8%)术中或术后输血。所有肿瘤均实现R0切除。

2.3.2 病理结果 手术患者中17例(23.6%)达到pCR, 7例(9.7%)达到MPR, OPR为33.3%, 56例(77.8%)患者达病理降期, 镜下组织反应I度32例, II度21例, III度17例, 不详2例。未达pCR的患者中, 低分化17例, 中分化29例, 分化程度不详2例, 14例病理提示淋巴结转移(表2)。

2.3.3 PD-L1表达与病理反应的关系 对已知PD-L1表达患者的病理反应进行对比, pCR组与非pCR组的PD-L1表达差异无统计学意义($P=0.690$)。

2.3.4 影像学反应与病理反应的一致性 42例

表1 94例LACC患者基本特征

Tab. 1 Baseline characteristics of 94 patients

指标	数据	指标	数据
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	51.3 \pm 10.9	治疗前CA125/[u/mL, $M(IQR)$]	15.1(9.7, 29.4)
BMI/[kg/m ² , $M(IQR)$]	24.00(22.05, 27.13)	治疗前SCC/[ng/mL, $M(IQR)$]	5.5(2.2, 14.2)
ECOG评分/(例, %)		吸烟史/(例, %)	
0分	77(81.9)	有	2(2.1)
1分	17(18.1)	无	92(97.9)
治疗前肿瘤大小/[cm, $M(IQR)$]	4.7(4.1, 5.7)	HPV感染/(例, %)	
肿瘤家族史/(例, %)		16、18型	52(55.3)
有	15(16.0)	其他高危型	8(8.5)
无	79(84.0)	未行HPV检查	29(30.9)
绝经状态/(例, %)		无HPV感染	5(5.3)
已绝经	52(55.3)	PD-L1表达情况/(例, %)	
未绝经	42(44.7)	CPS \geq 10	37(39.4)
活检病理/(例, %)		CPS<10	12(12.8)
鳞癌	83(88.3)	不详	45(47.9)
腺癌	6(6.4)	合并其他疾病/(例, %)	
腺鳞癌	1(1.1)	壶腹癌	1(1.1)
小细胞神经内分泌癌	2(2.1)	乳腺癌	1(1.1)
未明确病理类型	2(2.1)	直肠癌	1(1.1)
分期/(例, %)		高血压	17(18.1)
IB3	11(11.7)	糖尿病	5(5.3)
IIA2	17(18.1)	免疫治疗药物/(例, %)	
IIB	22(23.4)	替雷利珠单抗	53(56.4)
IIIC1(r)	38(40.4)	恩朗苏拜单抗	16(17.0)
IIIC2(r)	6(6.4)	卡度尼利单抗	1(1.1)
分化程度/(例, %)		艾帕洛利托沃瑞利单抗	14(14.9)
低分化	25(26.6)	信迪利单抗	6(6.4)
中分化	43(45.7)	帕博利珠单抗	4(4.3)
不详	26(27.7)		

其他高危型HPV感染包括:HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58、HPV59、HPV66、HPV68。

(58.3%)患者病理反应与影像学反应一致, 12例CR患者残留存活肿瘤, 10例PR患者术后病理评估为pCR, 1例SD患者病理评估为PR, 7例基线及术前影像学检查未见盆腔淋巴结转移, 手术病理中发现淋巴结转移, 分期改为IIIC1p。

2.3.5 并发症 28例(38.9%)出现术后并发症, 主要包括肺部感染1例、泌尿系感染3例、乳糜瘘7例、低蛋白血症2例、腹泻3例、肝功能异常4例、发热7例、切口愈合不良2例、憋气1例、膀胱阴道瘘1例、输尿管瘘1例, 1例转重症医学科进一步观察。

2.4 随访及生存情况

截至2025年9月, 中位随访时间14(IQR: 9~16)个月, 1例复发后死亡(总生存期19个月), 1例肺部复发患者经局部介入治疗后达CR(无进展生存

表2 72例LACC患者手术情况及病理

Tab. 2 Surgical and pathologic characteristics of 72 patients

指标	数据	指标	数据
手术时长/(min, $\bar{x}\pm s$)	216 \pm 43	分化程度/(例, %) ^a	
手术入路/(例, %)		低分化	17(30.9)
开腹	17(18.1)	中分化	29(52.7)
腹腔镜	35(37.2)	不详	9(16.4)
机器人辅助腹腔镜	20(21.3)	肌层浸润/(例, %) ^a	
病理分期/(例, %)		<1/2	21(38.2)
降期	56(77.8)	\geq 1/2	34(61.8)
期别无改变	8(11.1)	脉管内癌栓/(例, %) ^a	
升级	8(11.1)	无	40(72.7)
镜下组织反应/(例, %)		有	15(27.3)
I度	32(44.4)	淋巴结转移/(例, %) ^a	
II度	21(29.2)	无	41(74.5)
III度	17(23.6)	有	14(25.5)
不详	2(2.8)		

^a只统计55例未达pCR的患者。

期19个月), 1例出现阴道残端复发(无进展生存期12个月), 1例小细胞神经内分泌癌复发(无进展生存期8个月), 1例盆腔复发(无进展生存期11个月), 其余患者至末次随访时均未出现疾病进展或死亡, 复发率5.3%(5/94), 病死率1.1%(1/94), 患者3年无进展生存率为89%, 总生存率97%, 生存曲线见图1。

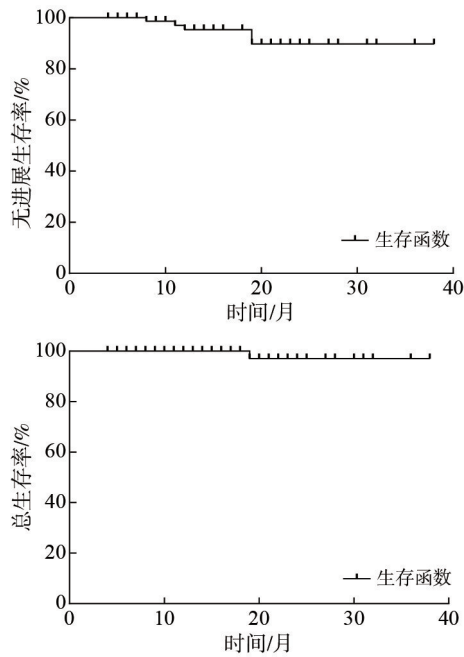


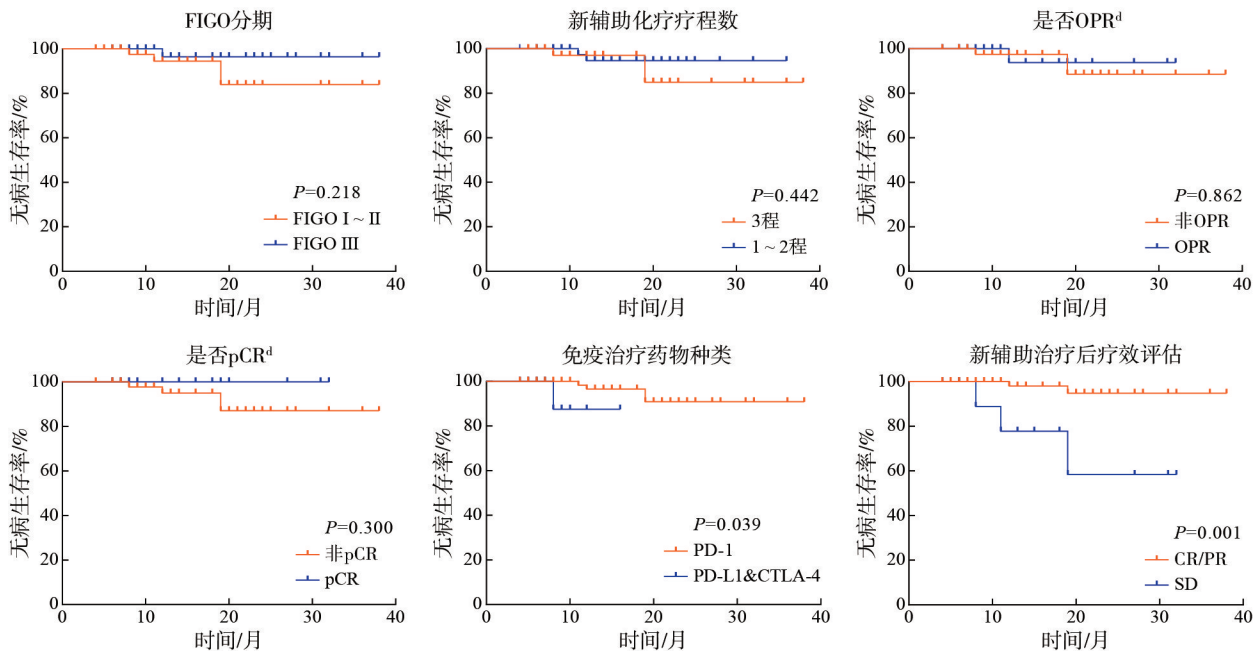
图1 94例LACC患者无进展生存(PFS)及总生存(OS)曲线
Fig. 1 Kaplan-Meier plot for PFS and OS of the patients

2.5 不同一般及临床指标与疗效的关系

针对病情缓解与否进行比较, 不同年龄、BMI、分期、分化程度、病理类型、治疗前肿瘤大小、PD-L1表达情况、免疫治疗药物、新辅助化疗疗程数、镜下病理反应之间, 缓解率差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表3。针对是否复发进一步的亚组分析包括FIGO分期、免疫治疗药物种类、病理反应是否pCR、是否OPR、新辅助治疗后基于影像学的疗效评估及新辅助治疗疗程数, PD-1抑制剂DFS高于PD-L1/CTLA-4双抗, 差异有统计学意义(90.9% vs 87.5%, $P=0.039$), 新辅助治疗后影像学评估CR/PR的DFS高于SD, 差异有统计学意义(94.8% vs 58.3%, $P=0.001$), 相应的Kaplan-Meier生存曲线见图2。

2.6 不良反应

80例(85.1%)患者出现TRAEs, 1~2级发生率为66.0%(62/94), 3~4级发生率为23.4%(22/94), 其中4级发生率为3.2%(3/94)。36例(38.3%)I~II度骨髓抑制, 12例(12.8%)III度骨髓抑制, 4例(4.3%)IV度骨髓抑制, 24例(25.5%)轻度肝功能受损, 19例(20.2%)轻度肾功能受损, 7例(7.4%)发热。irAEs发生率为21.3%(20/94), 13例(13.8%)甲状腺功能异常, 4例(4.3%)肾上腺功能异常, 5例(5.3%)免疫性心肌炎, 2例(2.1%)免疫性肺炎, 所有irAEs经内分泌科、心内科、呼吸科等相关科室会诊及



^d只统计72例接受手术的患者。

图2 94例LACC患者不同分组的无病生存(DFS)曲线
Fig. 2 Kaplan-Meier curves for DFS of different groups

表3 一般及临床指标与新辅助治疗后疗效的关系

Tab. 3 Comparison of general and clinical indicators between different clinical outcomes

项目	CR/PR(n=82)	SD(n=12)	t/U/ χ^2 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	51.1 \pm 10.5	52.8 \pm 14.00	-0.499	0.619
BMI/(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	24.67 \pm 3.84	24.92 \pm 3.19	-0.214	0.831
治疗前肿瘤大小/[cm, M(IQR)]	4.70 (4.10, 5.70)	4.45 (4.10, 5.95)	468.00	0.944
分期/(例)			-	0.832
IB3	9	2		
IIA2	16	1		
IIB	19	3		
IIIC1	33	5		
IIIC2	5	1		
分化程度/(例)			-	0.453
低分化	21	4		
中分化	39	4		
不详	22	4		
病理类型/(例) ^b			-	0.134
鳞癌	75	8		
腺癌	4	2		
腺鳞癌	1	0		
神经内分泌癌	1	1		
不详	1	1		
PD-L1 表达情况/(例)			-	0.386
\geq 10分	32	5		
<10分	9	3		
不详	41	4		
免疫治疗方案/(例)			-	0.438
替雷利珠单抗	47	6		
恩朗苏拜单抗	15	1		
卡度尼利单抗	1	0		
艾帕洛利托沃瑞利单抗	11	3		
信迪利单抗	4	2		
帕博利珠单抗	4	0		
新辅助化疗疗程数/(例)			1.88	0.424
1	7	1		
2	37	3		
3	38	8		
镜下组织反应/(例) ^c			-	0.429
I度	28	4		
II度	20	1		
III度	17	0		
不详	1	1		

^b只对鳞癌与腺癌进行比较;^c只统计72例接受手术的患者。

对症处理后均得到控制。未发生治疗相关死亡,患者总体耐受性良好(表4)。

表4 治疗相关不良事件(例,%)

Tab. 4 Treatment-related adverse events (n, %)

不良事件	所有等级	1~2级	3级	4级
血液学毒性				
白细胞减少	43(45.7)	30(31.9)	10(10.6)	3(3.2)
中性粒细胞减少	38(40.4)	28(29.8)	7(7.4)	3(3.2)
贫血		20(21.3)	3(3.2)	2(2.1)
血小板减少		10(10.6)	2(2.1)	0
非血液学毒性				
恶心		40(42.6)	0	0
呕吐		26(27.7)	0	0
腹泻		4(4.3)	0	0
便秘		4(4.3)	0	0
口腔炎		0	0	0
发热		4(4.3)	3(3.2)	0
乏力		10(10.6)	0	0
周围神经毒性		8(8.5)	0	0
中枢神经毒性		3(3.2)	0	0
肝功能异常		24(25.5)	0	0
肾功能异常		19(20.2)	0	0
泌尿系感染		5(5.3)	0	0
低钾血症		4(4.3)	0	0
低蛋白血症		2(2.1)	0	0
皮疹		6(6.4)	0	0
免疫相关不良事件				
甲状腺功能异常		12(12.8)	1(1.1)	0
肾上腺功能异常		3(3.2)	1(1.1)	0
免疫性心肌炎		5(5.3)	0	0
免疫性肺炎		2(2.1)	0	0

3 讨论

本研究回顾性分析了94例在解放军总医院第一医学中心接受NACT联合免疫治疗的IB3、IIA2、IIB、IIIC1/2r期LACC患者的临床资料,结果显示,该联合方案表现出显著的抗肿瘤活性,ORR达87.2%,DCR达100%,无病情进展患者。在接受手术的患者中,pCR率达到23.6%(17/72),中位随访14个月,3年无进展生存率为89%,总生存率97%,且这种联合治疗安全性较好,未出现不可预期的严重不良反应,可能成为LACC的一种有效的治疗选择。

已公布结果的铂类新辅助化疗后手术的临床试验中,临床缓解率为71.4%~80.2%,病理完全缓解率为8.5%~16%^[15-17]。本研究中ORR及pCR

率高于单纯新辅助化疗,考虑与增加了免疫治疗有关,提示免疫治疗与新辅助化疗联合方案可能具有更好的抗肿瘤效果,这与先前研究的结论基本一致,即化疗不仅产生细胞内在的细胞毒性作用,而且还激活抗肿瘤免疫反应^[18],新辅助化疗可能通过诱导肿瘤细胞免疫原性死亡、调节免疫微环境等方式,与免疫治疗产生协同增效作用^[19-20]。Li等^[21]团队主导的NACI研究采用白蛋白紫杉醇联合铂类,同时联合应用卡瑞利珠单抗治疗IB3、IIA2及IIIC1期宫颈癌,ORR为98%,pCR率为38%。Wan等^[22]的研究使用3个周期的新辅助化疗联合信迪利单抗,总有效率为95%,病理完全缓解率为35%。NACIT研究使用替雷利珠单抗联合3个疗程新辅助化疗IB3和IIA2期宫颈癌,pCR 66.7%,CR 56.7%,ORR 90%^[23]。同时,在放化疗前使用新辅助免疫治疗也取得了一定疗效^[24]。COLIBRI试验的初步结果表明,纳武利尤单抗和伊匹木单抗的新辅助给药实现了有效的临床结局^[25]。本研究与上述研究的结论基本一致,但CR、ORR及pCR率略低,考虑与纳入患者期别较高及临床治疗决策有关。本研究纳入较高期别的患者,且在临床治疗中常以肿块缩小获得手术机会即完成新辅助治疗,与上述临床研究中接受全部3个疗程新辅助治疗存在差异,可能对疗效造成影响。另外,真实世界中的客观因素如患者自身决策、经济因素等也可能对治疗带来影响。但是,应该审慎地看待该联合治疗方案的临床应用价值,尤其是引入免疫检查点抑制剂,不可避免地伴随着潜在的安全性问题及卫生经济学争议^[26]。

一些观点认为,NACT还帮助临床医师评估肿瘤对特定化疗方案的反应^[27],pCR经常用于识别对治疗高度反应的患者,在宫颈癌和乳腺癌中,新辅助化疗后病理完全缓解可作为DFS或OS的替代标志物^[28-29]。一些国外先前的研究得出结论,OPR可能是宫颈癌生存的预测因素^[30],但很少有研究检验OPR对中国患者生存的影响,也没有研究在足够大的样本量下进行此类评估以得出明确的结论。本研究对MPR及OPR率进行分析,以期联合方案的研究提供临床证据。

有研究表明,临床分期及病理类型是新辅助化疗疗效的主要影响因素,NACIT研究亚组分析显示PD-L1表达与病理缓解之间存在相关性,pCR组的PD-L1表达更高^[23],但是本研究并未发现与疗效及病理反应有关的任何临床病理因素,不除

外与数据缺失有关,相关影响因素有待进一步探索。

本研究存在以下局限性:(1)单臂研究缺乏对照组,无法直接比较联合方案与单纯NACT或根治性放化疗的优劣;(2)只对近期疗效进行分析,随访时间较短导致生存数据不成熟;(3)回顾性设计数据缺失较多,对亚组分析及预后因素探索造成影响。

综上所述,新辅助化疗联合免疫治疗为局部晚期宫颈癌患者争取了手术机会,且近期疗效较好,不良反应可控。为确证NACT联合免疫治疗在LACC中的临床价值,需开展前瞻性、大样本量随机对照试验,并对患者进行长期随访。通过系统收集生物标本,深入评估潜在预测性生物标志物(如PD-L1表达、TMB、MSI状态、免疫微环境特征及HPV整合情况),明确最佳治疗周期、给药顺序及与放疗的联合模式。进一步构建临床预测模型,实现个体化治疗策略,精准识别最有可能获益的患者亚群,以最大化其生存获益。

作者贡献 张文博:论文选题与构思,数据收集、整理及分析,论文初稿及修改;赵路阳:论文选题与构思,方法设计与指导,监督指导,论文修改;付晓宇:患者管理,方法设计与指导;杨雯:论文选题与构思,患者管理;翟青枝:患者管理,方法设计与指导;孟元光:论文选题与构思,方法设计与指导,监督指导;李立安: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: 981685927@qq.com。

参考文献

- 1 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74 (3): 229-263.
- 2 Monk BJ, Tan DSP, Hernández Chagüi JD, et al. Proportions and incidence of locally advanced cervical cancer: a global systematic literature review [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32 (12): 1531-1539.
- 3 Pang SS, Murphy M, Markham MJ. Current management of locally advanced and metastatic cervical cancer in the United States [J]. *JCO Oncol Pract*, 2022, 18 (6): 417-422.
- 4 中国抗癌协会宫颈癌专业委员会, 卢淮武, 林仲秋. 局部晚期子宫颈癌治疗指南(2025年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2025, 41 (2): 186-193.
- 5 Gadducci A, Cosio S. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: review of the literature and

- perspectives of clinical research [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40 (9): 4819-4828.
- 6 Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial [J]. *Lancet*, 2024, 403 (10434): 1341-1350.
 - 7 Baek S, Mairinger FD, Borchert S, et al. Comparative analysis of digital transcriptomics between pre- and post-treatment samples of patients with locally advanced cervical cancer: a preliminary study [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46 (11): 12075-12087.
 - 8 Li WL, Liu P, He FJ, et al. The long-term outcomes of clinical responders to neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in locally advanced cervical cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149 (8): 4867-4876.
 - 9 Shergold AL, Millar R, Nibbs RJB. Understanding and overcoming the resistance of cancer to PD-1/PD-L1 blockade [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 145: 104258.
 - 10 Hasegawa K, Takahashi S, Ushijima K, et al. Cemiplimab monotherapy in Japanese patients with recurrent or metastatic cervical cancer [J]. *Cancer Med*, 2024, 13 (18): e70236.
 - 11 Loibl S, Schneeweiss A, Huober J, et al. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33 (11): 1149-1158.
 - 12 Verschoor YL, van de Haar J, van den Berg JG, et al. Neoadjuvant atezolizumab plus chemotherapy in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: the phase 2 PANDA trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30 (2): 519-530.
 - 13 Chen G, Jin Y, Guan WL, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with sintilimab in mismatch-repair deficient, locally advanced rectal cancer: an open-label, single-centre phase 2 study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8 (5): 422-431.
 - 14 Monk BJ, Enomoto T, Kast WM, et al. Integration of immunotherapy into treatment of cervical cancer: Recent data and ongoing trials [J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 106: 102385.
 - 15 Hu YJ, Han YY, Shen YM, et al. Neoadjuvant chemotherapy for patients with international federation of gynecology and obstetrics stages IB3 and IIA2 cervical cancer: a multicenter prospective trial [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22 (1): 1270.
 - 16 He LN, Wu LF, Su GD, et al. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in different histological types of cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134 (2): 419-425.
 - 17 Angioli R, Plotti F, Montera R, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery followed by chemotherapy in locally advanced cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127 (2): 290-296.
 - 18 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.
 - 19 Oliveira G, Wu CJ. Dynamics and specificities of T cells in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23 (5): 295-316.
 - 20 周宇欣, 邵佳康, 张正, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗小细胞肺癌疗效及预后的真实世界研究 [J]. *解放军医学院学报*, 2024, 45 (2): 105-111.
 - 21 Li KZ, Chen J, Hu YJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus camrelizumab for locally advanced cervical cancer (NACI study): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25 (1): 76-85.
 - 22 Wan T, Huang H, Feng YL, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus paclitaxel and cisplatin as neoadjuvant therapy for locally advanced cervical cancer: A phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42 (16_suppl): 5512.
 - 23 Sheng JD, Luo HT, Liu XY, et al. Tislelizumab (anti-PD-1) plus chemotherapy as neoadjuvant therapy for patients with stage IB3/IIA2 cervical cancer (NATIC): a prospective, single-arm, phase II study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10 (1): 215.
 - 24 Jiang P, Wei SH, Li CX, et al. Safety and efficacy of toripalimab plus concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer: a single-arm, phase Ib trial [J]. *BMC Cancer*, 2025, 25 (1): 1566.
 - 25 Ray-Coquard IL, Kaminsky-Forrett MC, Ohkuma R, et al. In situ immune impact of nivolumab + ipilimumab combination before standard chemoradiation therapy (RTCT) for FIGO IB3-IVA in patients (pts) with cervical squamous carcinoma: COLIBRI trial, a GINECO study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (16_suppl): 5501.
 - 26 Kenter GG, Gregg S, Vergote I, et al. Randomized phase III study comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus chemoradiation in stage IB2-IIB cervical cancer: EORTC-55994 [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (32): 5035-5043.
 - 27 Basik M, Cecchini RS, De Los Santos JF, et al. Breast tumor-bed biopsy for pathological complete response prediction: the NRG-BR005 nonrandomized clinical trial [J]. *JAMA Surg*, 2025, 160 (7): 723-731.
 - 28 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.
 - 29 Forde PM, Spicer JD, Provencio M, et al. Overall survival with neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2025, 393 (8): 741-752.
 - 30 Huang KC, Sun HY, Chen ZL, et al. Optimal pathological response indicated better long-term outcome among patients with stage IB2 to IIB cervical cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28278.

(责任编辑:施晓亚,潘越)