

免疫及靶向治疗在局部晚期宫颈癌中的应用进展

赵云云¹, 孙晓革^{2*}

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院放疗科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年12月13日; 录用日期: 2025年1月6日; 发布日期: 2025年1月17日

摘要

宫颈癌是全球范围内女性健康的重大威胁, 其发病率在女性恶性肿瘤中位居第二位, 位居女性妇科恶性肿瘤首位。每年大约有53万例宫颈癌新发病例, 其中80%的患者发生在发展中国家, 而中国是其中发病例数最多的国家之一。对于局部晚期宫颈癌, 同步放化疗是基本治疗手段, 但治疗后仍有约15%的患者出现复发, 基于既往的治疗手段, 一旦出现复发, 后期的治疗措施十分有限。因宫颈癌早期临床症状不明显, 大部分患者首次就诊即为中晚期, 无法进行手术治疗, 且宫颈癌是为数不多可以治愈的恶性肿瘤, 因此首次治疗方案的确定显得尤为重要。传统的治疗手段包括手术、放疗、化疗等, 但对于局部晚期宫颈癌患者的治愈率有一定局限。近年来, 多项临床试验和研究发现, 免疫治疗与靶向治疗在宫颈癌治疗中取得了显著效果, 且免疫及靶向治疗具有更加精准、有效, 并且副作用较小等优势, 目前常用的检查点抑制剂包括细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (CTLA-4)、程序性死亡受体1 (PD-1)及配体1 (PD-L1)等, 血管内皮生长因子(VEGF)、EGFR抑制剂、HER2抑制剂等靶点药物也批准应用于各种晚期及复发宫颈癌患者中。本文就免疫治疗及靶向治疗以及相关检查点在局部晚期宫颈癌中的应用进展进行综述, 为局部晚期宫颈癌患者提供更多的希望与可能。

关键词

宫颈癌, 免疫治疗, 靶向治疗, 免疫检查点, 靶点

Advances in the Application of Immunotherapy and Targeted-Therapy in Locally Advanced Cervical Cancer

Yunyun Zhao¹, Xiaoge Sun^{2*}

¹First School of Clinical Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Radiotherapy, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

*通讯作者。

文章引用: 赵云云, 孙晓革. 免疫及靶向治疗在局部晚期宫颈癌中的应用进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 600-606.
DOI: 10.12677/acm.2025.151082

Abstract

Cervical cancer is a major threat to women's health worldwide, and its incidence ranks second among female malignant tumors and first among female gynecologic malignant tumors. There are about 530,000 new cases of cervical cancer every year, 80% of which occur in developing countries, and China is one of the countries with the highest number of cases. For locally advanced cervical cancer, simultaneous chemoradiotherapy is the basic treatment, but about 15% of patients still relapse after treatment. Based on the previous treatment methods, once relapse occurs, the later treatment measures are very limited. Because the early clinical symptoms of cervical cancer are not obvious, most patients are in the middle and late stages of the first visit, and can not be treated with surgery. Cervical cancer is one of the few malignant tumors that can be cured, so the determination of the first treatment plan is particularly important. Traditional treatment methods include surgery, radiotherapy, chemotherapy, etc., but there are certain limitations in the cure rate of patients with locally advanced cervical cancer. In recent years, a number of clinical trials and studies have found that immunotherapy and targeted therapy have achieved remarkable results in the treatment of cervical cancer, and immune and targeted therapy has more accurate, effective, and fewer side effects. Currently commonly used checkpoint inhibitors include cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4), programmed death receptor 1 (PD-1) and ligand 1 (PD-L1), etc. Vascular endothelial growth factor (VEGF), EGFR inhibitors, HER2 inhibitors and other target drugs have also been approved for use in various advanced and recurrent cervical cancer patients. This article reviews the progress of immunotherapy, targeted therapy and related checkpoints in the application of locally advanced cervical cancer, providing more hope and possibility for patients with locally advanced cervical cancer.

Keywords

Cervical Cancer, Immunotherapy, Targeted-Therapy, Immune Checkpoint, Target Point

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌作为全球女性健康的一大威胁,其发病与多种因素紧密相关,其中最为关键的是人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)的感染,其中高危型 HPV 的持续感染是宫颈癌发生发展最重要的原因[1]。宫颈癌是女性最常见的妇科恶性肿瘤,据统计,全世界每年约有 50 万妇女确诊宫颈癌,有 50% 的宫颈癌患者因此死亡[2]。根据宫颈癌治疗指南,IA、IB1 及 IB2 期宫颈癌患者以手术治疗为主,超过 IB2 期首选同步放化疗,但大部分患者首次就诊即为晚期。宫颈癌的预后相比较其他恶性肿瘤较好,甚至得到治愈,因此在现有的治疗模式下,宫颈癌的 5 年生存率可以达到 67%,但仍有约 15% 的患者出现复发或者转移,一旦复发,治疗手段十分有限,5 年生存率仅为 17% [3],因此,亟需我们探索新的治疗方案治疗晚期、复发/转移性宫颈癌。

近年来,多种免疫治疗及靶向治疗药物已获批应用于宫颈癌患者,且取得了比较满意的效果。免疫治疗作为新型治疗手段,其核心机制是激活或增强人体自身的免疫系统来攻击疾病细胞,尤其是癌细胞,

利用人体自身免疫系统, 通过提高其识别和消除异常细胞的能力, 实现对疾病的控制和治疗。近年来, 以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗已经在非小细胞肺癌、黑色素瘤、肾癌、膀胱癌等多种肿瘤中取得了突破[4]-[6]; 2014 年美国食品药品监督管理局批准贝伐珠单抗治疗晚期宫颈癌, 标志着宫颈癌治疗进入靶向时代[7], 靶向药物是实现靶向治疗的关键, 这些药物或其载体能够瞄准特定的病变部位, 并在目标区域蓄积或释放有效成分, 通过与癌细胞内部的特定蛋白分子或者基因片段结合, 靶向药物能够在肿瘤部位形成较高的浓度, 从而特异性地干扰肿瘤细胞的生长、增殖和扩散。因此, 免疫治疗和靶向治疗的出现为晚期、复发/转移宫颈癌患者的治疗提供了新的思路, 以下就免疫及靶向治疗的研究进展详细进行综述。

2. 免疫治疗在宫颈癌中的应用进展

2.1. PD-1/PD-L1 抑制剂在局部晚期宫颈癌中的应用

Rodriguez M 等人[8]进行了纳武利尤单抗联合同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌患者的相关临床研究, 在入组的 16 例患者中, 总缓解率达到了 93.8%, 2 年无进展生存率(progression-free survival, PFS)为 75%, 仅 3 名患者出现了 3 级剂量限制性毒性, 结果说明纳武利尤单抗应用于局部晚期宫颈癌患者是安全的, 且具有一定的疗效。Santin AD [9]等人进行了纳武利尤单抗治疗铂类化疗后持续性或复发性宫颈癌的 II 期临床研究(NCT02257528/NRG-GY002), 入组的 26 例患者中, 6 个月的 PFS 和总生存率(Overall Survival, OS)率分别为 16%和 78.4%, 结果均提示既往接受过铂类化疗的复发性宫颈癌, 那武利尤单抗表现出良好的抗肿瘤活性, 其中 1 名患者出现肝脏毒性而暂停治疗, 故安全性方面也可接受。

KEYNOTE-158 [10]最早尝试采用帕博利珠单抗单药治疗二线及以上的宫颈癌患者, 结果显示 PD-L1 阳性患者的 ORR (Objective Response Rate, 客观缓解率)为 14.6%, mPFS (Median progression-free survival, 中位无进展生存期)和 mOS (Median Overall Survival, 中位总生存期)分别为 2.1 个月和 11 个月。基于 KEYNOTE-158 的研究数据, FDA 于 2018 年 6 月加速批准帕博利珠单抗用于含铂化疗后疾病进展的 PD-L1 阳性(CPS ≥ 1)复发或转移性宫颈癌治疗。基于 KEYNOTE-158 获得的有前景的数据, KEYNOTE-826 研究把免疫治疗联合化疗提前到持续性、复发或转移性宫颈癌一线治疗。2021 年《新英格兰医学杂志》报道的 KEYNOTE-826 [11]研究结果显示, 帕博利珠单抗 + 化疗 vs 含铂化疗组在 PD-L1 CPS ≥ 1 的人群中的 mPFS 为 10.4 和 8.2 个月, 24 个月 OS 率分别为 53%和 41.7%; PD-L1 CPS ≥ 10 的人群中, mPFS 分别为 10.4 和 8.1 个月, 24 个月 OS 率分别为 54.4%和 44.6%。基于 KEYNOTE-826 研究结果, 帕博利珠单抗联合铂类/紫杉醇 $\pm$ 贝伐珠单抗获批准复发/转移宫颈癌一线治疗适应症, 获得 2023 年 NCCN 子宫颈癌及 CACA 诊疗指南 I 类推荐。

Frenel JS 等[12]进行了 KEYNOTE-028 试验(NCT02054806), 旨在评估帕博利珠单抗在 PD-L1 阳性的晚期实体瘤患者中的有效性和安全性, 其中共入组晚期宫颈癌患者 24 例, 在中位随访期达到 11 个月的评估中, 观察到总反应率为 17%, 其中 17%的患者(4 名)实现了部分缓解(PR), 而另有 13%的患者(3 名)达到了病情稳定(SD)。值得注意的是, 那些取得部分缓解的患者中位缓解持续时间为 5.4 个月, 这一时间跨度从最短的 4.1 个月至最长的 7.5 个月不等。研究数据表明, 帕博利珠单抗在 PD-L1 阳性的晚期宫颈癌患者中显示出了显著的抗肿瘤效果, 并且其安全性与其他类型的肿瘤治疗相一致。

O'Malley DM 等人[13]对复发或转移性宫颈癌患者进行了 Balstilimab (一种抗 PD-1 抗体)治疗的安全性和抗肿瘤活性研究。在此项研究中, 共纳入了 161 名患者, 其中 140 例患者在基线时有可测量的病灶, 并且这些患者先前已接受过一线铂类治疗。研究结果显示, 入组患者中, 客观缓解率为 15%, 包括 5 例完全缓解和 16 例部分缓解, 中位缓解期为 15.4 个月。对于 PD-L1 阳性的患者, 客观缓解率达到 20%; 而在 PD-L1 阴性的患者中, 该抗体同样表现出疗效, 其客观缓解率为 7.9%。此外, 该疗法不仅对鳞状细

胞癌有效,在宫颈腺癌患者中的客观缓解率也达到了12.5%。总体疾病控制率为49.3%。治疗期间最常见的3级或以上治疗相关不良事件是免疫介导的小肠结肠炎(发生率为3.1%)和腹泻(发生率为1.9%)。这表明Balstilimab在治疗后复发或转移性宫颈癌患者中展现了显著且持久的临床效果,并且安全性可控。

在宫颈癌的治疗领域,PD-1抑制剂和PD-L1抑制剂的研究正在不断深入,这两种药物通过阻断PD-1/PD-L1信号通路,可以解除肿瘤细胞对免疫系统的抑制,从而激活免疫细胞攻击肿瘤细胞。局部晚期宫颈癌或复发性宫颈癌是治疗难度较大的类型,对于这类患者,传统的治疗方案往往效果有限,而PD-1/PD-L1抑制剂的出现,为这部分患者提供了新的治疗希望。目前,PD-1/PD-L1抑制剂已开始临床应用于妇科肿瘤的治疗,并给难治性晚期妇科肿瘤患者带来了希望。此外,同步放化疗加上免疫治疗和免疫治疗的维持治疗,也在探索中,以提高生存率和减少局部晚期宫颈癌的复发。

2.2. CTLA-4 单抗在宫颈癌中的应用

CTLA-4,作为T细胞表面的免疫检查点蛋白受体,通过竞争性抑制机制与抗原结合,从而调节T细胞的活性[14]。CTLA-4通过与CD28竞争结合B7分子,干扰并阻断了CD28对T细胞的激活作用,从而影响了T细胞活化的第二信号途径,这种机制限制、减弱或终止了T细胞的应答反应,在CTLA-4、PD-1和CD28等协同刺激分子的精密调控下,T细胞介导的免疫反应得以维持机体免疫功能的动态平衡,有效预防疾病的发生。抗CTLA-4抗体能够特异性地阻断这一过程,进而激活T细胞以发挥免疫功能。在宫颈癌治疗领域,CTLA-4相关研究已取得进展,特别是伊匹木单抗(Ipilimumab),作为一种针对CTLA-4的单克隆抗体[15],已经开始在宫颈癌患者中进行临床应用。该药物通过增强免疫系统对癌细胞的识别与清除能力来发挥作用,并已经获得上市批准。

伊匹木单抗作为一种高度人源化的单克隆抗体,通过抑制CTLA-4的功能,有效调节T细胞的免疫反应。在针对复发转移性宫颈癌的治疗研究中[16],该药物展现出中等程度的疾病控制能力,其中位无进展生存期(PFS)为2.5个月(置信区间95%,范围2.1至3.2个月),而中位总生存期(OS)则为8.5个月(置信区间95%,下限为3.6个月,上限未确定)。尽管伊匹木单抗表现出良好的安全性和患者的耐受性,但在独立使用时并未显著提升治疗效果,因该研究样本量较小,有一定局限性,但其临床反应率不容忽视。一项在美国进行的前瞻性一期临床试验(GOG 9929/NCT01711515)[17]探讨了同步放化疗后序贯伊匹木单抗免疫治疗在局部晚期宫颈癌中的应用。该试验结果显示,第一年的无进展生存率达到81%,总体生存率为90%。此外,其远期疗效优于先前的GOG0125研究结果。

2.3. 双抗联合在宫颈癌中的应用

根据现有研究文献[18],采用双抗联合治疗策略相较于单一药物治疗,在提升缓解率与延长患者生存期方面展现出更为显著的临床效益。此治疗方法在抑制肿瘤活性上表现出协同作用,进一步证实了其综合治疗的优势。纳武利尤单抗是一种针对PD-1的单克隆抗体。在CheckMate358试验中[19],共纳入了91位复发转移性宫颈癌患者。这些患者被分为两组,A组(45人)和B组(46人)。A组接受的是伊匹木单抗(剂量为1 mg/kg,每6周一次)与纳武利尤单抗(剂量为2 mg/kg,每两周一次)的联合静脉滴注治疗,持续时间为两年。而B组则接受的是伊匹木单抗(3 mg/kg 剂量)与纳武利尤单抗(1 mg/kg 剂量)的静脉滴注,首次给药后每三周给药一次,总共四次,之后改为纳武利尤单抗240 mg 剂量,每两周一次的静脉滴注,持续两年。初步报告显示,A组的客观缓解率为26.7%,而B组的客观缓解率为41.3%。这表明无论PD-L1表达如何,纳武利尤单抗结合伊匹木单抗的治疗对复发转移性宫颈癌患者均显示出临床效益。

Balstilimab和Zalifrelimab作为新型免疫检查点抑制剂,正逐步应用于晚期及复发性宫颈癌的研究中。一项由David M. O'Malley等人[20]进行的研究探讨了这两种药物联合治疗晚期宫颈癌的潜力。该研究共

纳入 125 名符合以下标准的女性患者: 年龄在 24 至 76 岁之间, 基线时患有宫颈癌, 并已接受一线铂类治疗。治疗方案设定为 Balstilimab 3 mg/kg 每两周一次以及 Zalifrelimab 1 mg/kg 每六周一次。主要研究终点是客观缓解率(ORR), 次要终点包括疗效持续时间、生存期及安全性评估。结果显示, 这种双药组合对于局部晚期、复发或转移性宫颈癌患者的疗效显著, 同时其安全性也得到了认可, 这进一步证实了双靶点免疫疗法在宫颈癌治疗中的可行性与有效性。

研究编号为 NCT03495882 的临床试验[21] [22], 是一项针对复发性或转移性宫颈癌患者所进行的大型单臂 II 期研究。该研究主要目的是评估抗 PD-1 抗体巴替利单抗与抗 CTLA-4 抗体泽弗利单抗联合治疗的安全性和抗肿瘤活性。研究随访中位时间为 19.4 个月, 总体反应率(ORR)为 25.6%, 包括 11 例完全缓解(CR)和 21 例部分缓解(PR)。此外, 患者的中位缓解持续时间达 16.6 个月, 范围在 1.3 到 16.6 个月之间。相比之下, 仅使用巴替利单抗治疗的组别, 其 ORR 为 14%, 包含 3 例 CR 和 20 例 PR, 且中位缓解持续时间为 15.4 个月, 范围从 1.1 到 15.4 个月。中期结果表明, 联合使用巴替利单抗与泽弗利单抗较单独用药显示出更高的反应率及更持久的效果, 同时具有良好的耐受性和安全性。

免疫治疗已经成为宫颈癌治疗的重要方向之一, 特别是双免治疗方案在复发或转移性宫颈癌中展现出的巨大潜力, 相信随着研究的不断深入和技术的进步, 宫颈癌双免治疗将在不久的将来成为更多患者的首选治疗方案, 为他们带来新的希望和更美好的生活。

3. 靶向治疗在宫颈癌中的研究进展

血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)在多种肿瘤类型中呈现高度表达, 特别是在宫颈鳞状细胞癌及腺癌中表现尤为显著。研究显示, 高 VEGF 水平的宫颈癌患者预后通常不佳, 且更易发生淋巴结转移。值得注意的是, 宫颈癌中肿瘤相关新生血管生成与持续性人乳头瘤病毒(HPV)感染密切相关。具体机制上, HPV E6 蛋白可通过抑制 P53 基因功能来促进一系列促血管生成路径的启动, 包括但不限于上调 VEGF 和增强低氧诱导因子-1 (Hypoxia-Inducible Factor-1, HIF-1 α)的表达[23]。这也提示了针对 VEGF 及其调控网络作为潜在治疗靶点的可能性。

贝伐珠单抗是一种靶向 VEGF-A 的生物制剂, 在多种实体瘤治疗中展现出显著疗效, 其中包括宫颈癌。一项回顾性研究指出, 将贝伐珠单抗与 5-氟尿嘧啶联合应用于宫颈癌新辅助疗法时, 可取得良好效果。一项多中心 II 期临床试验 GOG 227C [24]专门评估了贝伐珠单抗单独使用对于宫颈鳞状细胞癌患者的治疗效果。根据该研究结果, 接受此药物治疗后患者的总响应率为 11%, 其中位无进展生存时间为 3.4 个月, 而中位总生存时间达到了 7.2 个月。这些数据表明, 贝伐珠单抗作为一种单一治疗方案, 在特定条件下能够为宫颈鳞状细胞癌患者提供一定的临床益处。该实验的第三阶段临床试验共招募了 450 名参与者, 结果显示[25], 当与化疗联合使用时, 添加贝伐珠单抗的治疗方案在总生存期方面展现出显著优势(17 个月: 13 个月), 但同时, 化疗的不良反应相应增加。

GOG240 研究[26]是一项针对子宫颈癌辅助化疗的随机对照试验, 采用 2:2 析因设计。该研究旨在评估贝伐单抗作为辅助治疗手段在提高疗效方面的作用, 研究共有 452 例患者参与, 包括晚期、难治性或复发性子宫颈癌病例。参与者被分为单纯化疗组和化疗联合贝伐单抗(剂量为 15 mg/kg)组。研究结果表明, 与单纯化疗相比, 化疗联合贝伐单抗组的中位总生存期(mOS)和中位数无进展生存期(mPFS)显著延长, 分别达到 17 个月和 8.2 个月($P = 0.0035$); 而单纯化疗组分别为 13.3 个月和 5.9 个月($P = 0.0002$)。此外, 化疗联合贝伐单抗组的客观缓解率(ORR)为 48%, 明显高于单纯化疗组的 36% ($P = 0.00807$)。这些数据充分表明, 贝伐单抗在改善子宫颈癌患者预后方面具有显著的临床效益。

在宫颈癌细胞的研究中发现, HPV-16 的 E6 和 E7 蛋白能够诱导宫颈癌上皮细胞表达 EGFR。研究数据显示, 在宫颈鳞状细胞癌病例中, 约 80%表现出 EGFR 的高表达。此外, EGFR 高表达的宫颈癌通常

具有较高的肿瘤分级, 并且与较差的预后相关联[27]。针对 EGFR 及其相关通路, 包括环氧合酶-2 (COX-2) 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 途径, 当前临床研究中已经开发了众多小分子药物。例如, 吉非替尼、厄洛替尼、西妥昔单抗、拉帕替尼、曲妥珠单抗以及帕尼单抗等。吉非替尼作为一种口服的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂, 在宫颈癌的二线或三线治疗中表现出显著疗效, 能够控制约 20% 患者的病情。同时, 埃罗替尼在宫颈癌中通过阻止 HPV-16 E6 或 E7 蛋白感染引起的宫颈癌细胞永生, 从而诱导这些感染细胞凋亡[28]。

在宫颈癌治疗领域, 尽管传统化疗手段已展现出一定的疗效, 但在应对局部晚期及高风险患者的早期治疗需求方面仍显不足。随着对宫颈癌分子靶点研究的不断深入, 新兴的靶向治疗药物正逐步崭露头角, 为患者开辟了新的治疗前景。这些创新药物的涌现, 不仅丰富了治疗策略, 更为满足特定患者群体的治疗需求提供了可能。

4. 小结及展望

综上所述, 免疫治疗与靶向治疗在宫颈癌中的应用前景广阔, 其有效性与安全性已初步得到验证。然而, 目前的研究大多侧重于短期疗效评估, 长期生存数据尚显匮乏, 亟需通过持续地随访研究来进一步证实。当前, 同步放化疗联合免疫治疗或靶向治疗的策略受到广泛关注, 但如何精确确定免疫治疗/靶向治疗与放疗、化疗的最佳结合时机仍是一个未解之谜。总体而言, 免疫治疗/靶向治疗在宫颈癌的治疗领域展现出了巨大的潜力, 我们期待未来能有更多基于临床实践的研究结果问世, 以推动这一领域的持续发展。展望未来, 宫颈癌的研究将更加深入, 治疗方法也将更加多样和精准。随着科技的进步和医学研究的深入, 我们有理由相信, 宫颈癌的治疗和预防将会取得更多突破性进展, 尤其是各种新型药物的出现, 比如免疫药物及靶向药物等, 为局部晚期宫颈癌患者保驾护航。但目前的研究局限于无差别治疗, 未来, 我们相信会有越来越多的研究指导个体化治疗方案, 让每位宫颈癌患者有最佳的治疗。

参考文献

- [1] Crosbie, E.J., Einstein, M.H., Franceschi, S. and Kitchener, H.C. (2013) Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *The Lancet*, **382**, 889-899. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60022-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60022-7)
- [2] 程琳, 狄文. 宫颈癌的免疫治疗进展[J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2020, 3(4): 308-310.
- [3] Marret, G., Borcoman, E. and Le Tourneau, C. (2019) Pembrolizumab for the Treatment of Cervical Cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **19**, 871-877. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1646721>
- [4] Lee, L. and Matulonis, U. (2019) Immunotherapy and Radiation Combinatorial Trials in Gynecologic Cancer: A Potential Synergy? *Gynecologic Oncology*, **154**, 236-245. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.255>
- [5] Rocco, D., Della Gravara, L., Battiloro, C. and Gridelli, C. (2019) The Role of Combination Chemo-Immunotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **19**, 561-568. <https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1631800>
- [6] Koppolu, V. and Rekha Vasigala, V.K. (2018) Checkpoint Immunotherapy by Nivolumab for Treatment of Metastatic Melanoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **14**, 1167-1175. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_1290_16
- [7] 杨淑莉, 任继凤, 刘洁清, 等. 局部晚期宫颈癌综合治疗前沿进展[J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2022, 5(4): 362-366.
- [8] Rodrigues, M., Vanoni, G., Loap, P., Dubot, C., Timperi, E., Minsat, M., et al. (2023) Nivolumab plus Chemoradiotherapy in Locally-Advanced Cervical Cancer: The NICOL Phase 1 Trial. *Nature Communications*, **14**, Article No. 3698. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39383-8>
- [9] Santin, A.D., Deng, W., Frumovitz, M., Buza, N., Bellone, S., Huh, W., et al. (2020) Phase II Evaluation of Nivolumab in the Treatment of Persistent or Recurrent Cervical Cancer (nct02257528/nrg-gy002). *Gynecologic Oncology*, **157**, 161-166. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.034>
- [10] Chung, H.C., Ros, W., Delord, J., Perets, R., Italiano, A., Shapira-Frommer, R., et al. (2019) Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 1470-1478. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01265>

- [11] Colombo, N., Dubot, C., Lorusso, D., Caceres, M.V., Hasegawa, K., Shapira-Frommer, R., *et al.* (2021) Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, **385**, 1856-1867. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2112435>
- [12] Monk, B.J., Tewari, K.S., Dubot, C., Caceres, M.V., Hasegawa, K., Shapira-Frommer, R., *et al.* (2023) Health-Related Quality of Life with Pembrolizumab or Placebo plus Chemotherapy with or without Bevacizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (KEYNOTE-826): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **24**, 392-402. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00052-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00052-9)
- [13] O'Malley, D.M., Oaknin, A., Monk, B.J., Selle, F., Rojas, C., Gladieff, L., *et al.* (2021) Phase II Study of the Safety and Efficacy of the Anti-Pd-1 Antibody Balstilimab in Patients with Recurrent and/or Metastatic Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology*, **163**, 274-280. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.08.018>
- [14] Linsley, P.S., Bradshaw, J., Greene, J., Peach, R., Bennett, K.L. and Mittler, R.S. (1996) Intracellular Trafficking of CTLA-4 and Focal Localization towards Sites of TCR Engagement. *Immunity*, **4**, 535-543. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80480-x](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80480-x)
- [15] Hodi, F.S., O'Day, S.J., McDermott, D.F., Weber, R.W., Sosman, J.A., Haanen, J.B., *et al.* (2010) Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*, **363**, 711-723. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1003466>
- [16] Lheureux, S., Butler, M.O., Clarke, B., Cristea, M.C., Martin, L.P., Tonkin, K., *et al.* (2018) Association of Ipilimumab with Safety and Antitumor Activity in Women with Metastatic or Recurrent Human Papillomavirus-Related Cervical Carcinoma. *JAMA Oncology*, **4**, e173776. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3776>
- [17] Mayadev, J.S., Enserro, D., Lin, Y.G., Da Silva, D.M., Lankes, H.A. and Aghajanian, C. (2019) Sequential Ipilimumab after Chemoradiotherapy in Curative-Intent Treatment of Patients with Node-Positive Cervical Cancer. *JAMA Oncology*, **6**, 92-99.
- [18] Kooshkaki, O., Derakhshani, A., Hosseinkhani, N., Torabi, M., Safaei, S., Brunetti, O., *et al.* (2020) Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Cancers: From Clinical Practice to Ongoing Clinical Trials. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 4427. <https://doi.org/10.3390/ijms21124427>
- [19] Naumann, R.W., Oaknin, A., Meyer, T., Lopez-Picazo, J.M., Lao, C., Bang, Y., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Nivolumab (Nivo) + Ipilimumab (IPI) in Patients (PTS) with Recurrent/Metastatic (R/M) Cervical Cancer: Results from Checkmate 358. *Annals of Oncology*, **30**, v898-v899. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.059>
- [20] Keam, S.J. (2022) Cadonilimab: First Approval. *Drugs*, **82**, 1333-1339. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01761-9>
- [21] O'Malley, D., Neffa, M., Monk, B.J., Melkadze, T., Kryzhanivska, A., Bulat, I.V., *et al.* (2021) 724MO Balstilimab (Anti-PD-1) in Combination with Zalifrelimab (Anti-CTLA-4): Final Results from a Phase II Study in Patients (Pts) with Recurrent/Metastatic (R/M) Cervical Cancer (CC). *Annals of Oncology*, **32**, S727. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1167>
- [22] Bose, C.K. (2022) Balstilimab and Other Immunotherapy for Recurrent and Metastatic Cervical Cancer. *Medical Oncology*, **39**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01646-7>
- [23] Bodily, J.M., Mehta, K.P.M. and Laimins, L.A. (2011) Human Papillomavirus E7 Enhances Hypoxia-Inducible Factor 1-Mediated Transcription by Inhibiting Binding of Histone Deacetylases. *Cancer Research*, **71**, 1187-1195. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-2626>
- [24] Alvarez, E.A., Brady, W.E., Walker, J.L., Rotmensch, J., Zhou, X.C., Kendrick, J.E., *et al.* (2013) Phase II Trial of Combination Bevacizumab and Temsirolimus in the Treatment of Recurrent or Persistent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*, **129**, 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.12.022>
- [25] Friedlander, M.L. (2014) Commentary on the Clinical Trial Reported by: Tewari KS, Sill M, Long III HJ, *et al.* Incorporation of Bevacizumab in the Treatment of Recurrent and Metastatic Cervical Cancer: A Phase III Randomized Trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2013; (suppl; abstr 3). *Chinese Clinical Oncology*, **3**, 6.
- [26] Tewari, K.S., Sill, M., Long, H.J., Ramondetta, L.M., Landrum, L.M., Oaknin, A., *et al.* (2013) Incorporation of Bevacizumab in the Treatment of Recurrent and Metastatic Cervical Cancer: A Phase III Randomized Trial of the Gynecologic Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 3. https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.3
- [27] Woodworth, C.D., Diefendorf, L.P., Jette, D.F., Mohammed, A., Moses, M.A., Searleman, S.A., *et al.* (2011) Inhibition of the Epidermal Growth Factor Receptor by Erlotinib Prevents Immortalization of Human Cervical Cells by Human Papillomavirus Type 16. *Virology*, **421**, 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2011.09.014>
- [28] 周春霞, 周雪. 宫颈癌的分子靶向药物治疗[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016(7): 548-551.