

晚期或复发宫颈癌治疗进展

刘雨晴^{1*}, 张瑞涛²

¹郑州大学第一临床医学院, 河南 郑州

²郑州大学第一附属医院妇科, 河南 郑州

收稿日期: 2026年7月1日; 录用日期: 2026年7月23日; 发布日期: 2026年8月4日

摘要

晚期转移性宫颈癌或复发伴远处转移宫颈癌常采用化疗联合靶向治疗、免疫治疗等系统性治疗。随着医学的进步, 多种治疗晚期和复发宫颈癌的新方式涌现, 比如新兴的化疗药物托泊替康、白蛋白结合型紫杉醇, 抗血管生成剂阿帕替尼、帕唑替尼, 表皮生长因子受体尼妥珠单抗、吉非替尼, 免疫检查点抑制剂阿替利珠单抗、信迪利单抗、纳武单抗等。本文将探讨关于这些治疗方式或药物应用于晚期或复发宫颈癌的最新进展作一综述。

关键词

复发或转移宫颈癌, 靶向治疗, 免疫治疗

Treatment Progress for Advanced or Recurrent Cervical Cancer

Yuqing Liu^{1*}, Ruitao Zhang²

¹The First Clinical School of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

²Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

Received: July 1, 2026; accepted: July 23, 2026; published: August 4, 2026

Abstract

Systemic therapies, including chemotherapy combined with targeted therapy and immunotherapy, are commonly used for advanced metastatic cervical cancer or recurrent cervical cancer with distant metastasis. With advances in medical oncology, various novel therapeutic strategies have emerged for the treatment of advanced and recurrent cervical cancer, including newly developed chemotherapeutic agents such as topotecan and albumin-bound paclitaxel; anti-angiogenic agents such as

*通讯作者。

文章引用: 刘雨晴, 张瑞涛. 晚期或复发宫颈癌治疗进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 365-375.
DOI: 10.12677/acm.2026.1682805

apatinib and pazopanib; epidermal growth factor receptor-targeted agents such as nimotuzumab and gefitinib; and immune checkpoint inhibitors such as atezolizumab, sintilimab, and nivolumab. This review aims to summarize the recent advances in the application of these therapeutic approaches and agents in advanced or recurrent cervical cancer.

Keywords

Advanced or Recurrent Cervical Cancer, Targeted Therapy, Immunotherapy

Copyright © 2026 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

我国是宫颈癌(Cervical Cancer, CC)的好发地区, 2022 年我国因宫颈癌死亡的约有 5.6 万例, 占全球总数的 16.0% [1]。根据宫颈癌国际妇产科联盟(FIGO)2018 年分期标准, 对于早期宫颈癌多选择根治性手术治疗, 无法手术者进行同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)也有较好的预后。而对于晚期宫颈癌或转移性宫颈癌(IVB 期), 宫颈癌患者存活率低、致死率高, 一直是医学的挑战, 化疗联合靶向治疗、免疫治疗等系统性治疗可改善转移或复发宫颈癌的生存率。系统性治疗的方案多样, 化疗联合靶向治疗或者免疫治疗, 靶向治疗联合免疫治疗, 或者免疫治疗双药联合应用等等。其中靶向治疗包括血管内皮生长因子抑制剂, 如贝伐珠单抗、阿帕替尼、帕唑替尼, 表皮生长因子抑制剂, 如尼托珠单抗、吉非替尼、西妥昔单抗、厄洛替尼。免疫治疗包括帕博利珠单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、纳武单抗、阿替利珠单抗。本文将探讨晚期或复发宫颈癌治疗的研究进展, 详细介绍这些联合方案。

2. 晚期转移性(IVB 期)或复发伴远处转移宫颈癌

IVB 期宫颈癌的初治是特殊的, 可局部治疗的推荐局部手术切除/局部消融治疗 ± 个体化体外放疗, 或者个体化体外放疗 ± 同步含铂化疗, 无法局部治疗者行系统性治疗。复发伴远处转移宫颈癌是指复发且伴有盆腔外淋巴结转移及肝肺骨等远处转移, 常以化疗、靶向治疗、免疫治疗等系统性治疗为主。但复发性宫颈癌既往常常接受过含铂的 CCRT, 无铂间隔期(platinum free interval, PFI)影响着复发患者的生存率, PFI 是指先前接受铂类化疗结束后到再次接受铂类化疗的间隔时间, 当 PFI < 3 个月, 总体生存期(overall survival, OS)为 10.2 个月, 当 PFI 为 3~5 个月, OS 为 14.4 个月, 当 PFI 为 6~11 个月、12~23 个月 OS 分别为 11.9 个月、16.3 个月, 而 PFI > 24 个月时, OS 可达 19.7 个月($P < 0.05$), 表明随着 PFI 的延长, 治疗有效率显著提高, 当 PFI 超过 24 个月认为是铂敏感与铂耐药的临界[2]。

目前免疫治疗是当前热点, 比如帕博利珠单抗, 一种程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)抑制剂, 以及与之对应的程序性死亡配体 1 (programmed death Ligand-1, PD-L1)抑制剂阿替利珠单抗, 广泛应用于宫颈癌治疗。根据综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发表的《2026 子宫颈癌临床实践指南(第 2 版)》(以下简称 NCCN 指南) [3], 若 PD-L1 阳性者(联合阳性评分, combined positivity score, CPS ≥ 1), 系统性治疗一线首选顺铂/卡铂 + 紫杉醇 + 帕博利珠单抗 ± 贝伐珠单抗。非 PD-L1 阳性者, 一线首选顺铂/卡铂 + 紫杉醇 + 贝伐珠单抗, 最新 2026 年 NCCN 指南将阿替利珠单抗列入一线用药, 联合化疗和分子靶向治疗。其他一线方案, 紫杉醇 + 顺铂/卡铂(曾接受顺铂治疗者)、紫杉醇 + 托泊替康 + 贝伐珠单抗、紫杉醇 + 托泊替康、顺铂 + 托泊替康, 或者单药顺铂/卡铂。

2.1. 化疗

2.1.1. 卡铂

在复发或转移性宫颈癌的治疗中,卡铂同顺铂一样是一线治疗用药,但与顺铂相比,卡铂耐受性好,不良反应较少,且不会降低疗效。Kitagawa 等人[4]所做的一项III期临床实验 JCOG-0505,将 253 名复发或转移宫颈癌患者随机分为紫杉醇联合顺铂的 TP 方案组和紫杉醇联合卡铂的 TC 方案组,TP 方案组的中位 OS 为 18.3 个月,TC 方案组的中位 OS 为 17.5 个月,疗效相当,其中接受 TC 方案的患者的生活质量更高,非住院期相对于计划治疗期的平均比例更高(61.9%比 46.4%)。但既往未接受过顺铂的患者中,TC 方案的 OS 较短(13.0 比 23.2 个月),所以未使用铂类患者仍首选顺铂。

2.1.2. 托泊替康

托泊替康是一种抑制拓扑异构酶 I 抑制剂,阻止 DNA 复制过程中单链断裂的修复,导致 DNA 双链断裂,从而诱导肿瘤细胞凋亡,其与顺铂联用可增强顺铂的抗肿瘤活性[5]。一项II期临床实验[6]纳入了 32 名持续性或复发性宫颈癌患者,行顺铂 50 mg/m²,第 1 天静脉注射 > 1 h;托泊替康 0.75 mg/m²,第 1、2、3 天静脉注射 > 30 min,21 天 1 周期,共 6 个周期。客观缓解率(objective response rate, ORR)为 28% (9/32),完全缓解 3 例,部分缓解 6 例。中位缓解持续时间为 5 个月,中位 OS 为 10 个月。这些结果表明,顺铂与托泊替康联合治疗持续或复发的宫颈癌患者是安全的、耐受性好的和有效的。另一项随机多中心研究[7]将上述顺铂联合依托替康方案与单用顺铂方案进行对比,共招募了 293 个患者,结果显示联合治疗组的中位 OS (9.4 个月,95% CI: 7.9~11.9)明显优于单用顺铂组(6.5 个月,95% CI: 5.8~8.8)。

2.1.3. 白蛋白结合型紫杉醇

紫杉醇是一种从短叶红豆杉树皮提取的天然双萜类抗癌药物,其与铂类药物联合是治疗宫颈癌的一线治疗方案,但普通紫杉醇水溶性较低,给药时通常需要依赖无水乙醇等助溶剂,因此容易诱发过敏反应,患者用药前往往需接受糖皮质激素预防处理,这在一定程度上限制了其临床使用。相比之下,白蛋白结合型紫杉醇可与人血白蛋白结合成纳米颗粒,具有更强的肿瘤组织渗透能力与更高的抗肿瘤活性[8]。

Liu Y 等人[9]对比了白蛋白结合型紫杉醇和紫杉醇联合铂类化疗的疗效,白蛋白结合型紫杉醇或紫杉醇,联合顺铂或卡铂,均第一天给药,3 周一一次。白蛋白结合型紫杉醇组 54 例,紫杉醇组 24 例,匹配数据集中白蛋白结合型紫杉醇组 ORR (81.1%比 47.6%; $P = 0.008$)、中位无进展生存期(progression free survival, PFS) (12 比 7 个月; $P < 0.05$)均高于紫杉醇组。虽然两者中位 OS 无显著差异,但白蛋白结合型紫杉醇组未达 15 个月的 OS 有延长趋势。两者的不良反应最常见的是血液毒性,但无显著差异。故白蛋白结合型紫杉醇未来有望成为一线用药,但仍需大样本、前瞻性、多随机的临床实验进行验证。

2.2. 靶向治疗

2.2.1. 血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)抑制剂

血管生成不仅体现了疾病进展,也是癌细胞在高速增殖阶段获取生长所需养分、排出代谢产物的关键通道[10]。肿瘤组织小于 2 mm³ 可以通过自由扩散获取氧气和营养物质,但随着时间推移,肿瘤组织需要生成血管从机体摄取营养满足自身的指数型增长。VEGF 是驱动肿瘤血管生成的核心因子,在肿瘤的生长与转移过程中发挥关键作用。VEGF 家族中促血管生成作用最强、特异性最高的是 VEGF-A,它通常与 VEGF 受体(VEGFR)-1、VEGFR-2 结合发挥作用[11]。VEGF 抑制剂可阻断 VEGF 与 VEGFR 的结合,阻碍肿瘤血管生成,从而起到抗肿瘤作用。

1) 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗作为首个上市的抗血管生成药物,属于人源化单克隆抗体,可与内源性 VEGF 竞争性结

合 VEGFR, 抑制肿瘤生长。GOG240 实验[12] [13]奠定了贝伐珠单抗作为一线用药治疗晚期或复发伴转移宫颈癌的基础。GOG240 实验是一项III期临床试验, 探究了贝伐珠单抗联合化疗对复发性、持续性或转移性宫颈癌的疗效, 225 例行紫杉醇 + 顺铂方案或者紫杉醇 + 托泊替康方案单纯化疗, 227 例行化疗联合贝伐珠单抗。中期分析发现在单纯化疗组的基础上应用贝伐珠单抗可明显提高中位 OS (17.0 比 13.3 个月; $P=0.004$), ORR 也有所提高(48%比 36%; $P=0.008$)。最终分析结果显示化疗 + 贝伐单抗组的 OS 持续显著改善, 化疗 + 贝伐单抗组的 OS 为 16.8 个月, 单纯化疗组的 OS 为 13.3 个月($HR = 0.77$, 95% CI: 0.62~0.95; $P=0.007$)。未接受盆腔放疗大于既往接受放疗的 OS (24.5 比 16.8 个月, $P=0.11$), 进展后的 OS 是否使用贝伐珠单抗无明显差异(8.4 比 7.1 个月, $P = 0.06$)。化疗 + 贝伐珠单抗组瘘的发生率为 15%, 单纯化疗组只有 1%。为探究加入贝伐珠单抗是否增加了不良反应, Penson RT 等人使用宫颈癌量表(FACT-Cx TOI)评估生活质量, 发现接受贝伐单抗治疗的患者与未接受治疗的患者相比, 基线的 FACT-Cx TOI 评分没有统计学差异($P=0.27$)。接受贝伐单抗加化疗, 比单纯化疗的患者 FACT-Cx TOI 评分平均低 1.2 分($P=0.30$) [14]。这表明化疗加入贝伐珠单抗不仅提高了生存率, 而且不会降低生活质量, 故两组化疗联合贝伐珠单抗方案均可作为一线治疗复发或转移宫颈癌。

2) 阿帕替尼

阿帕替尼属于酪氨酸激酶抑制剂, 可阻碍 VEGF 与 VEGFR-2 结合, 发挥抗肿瘤血管生成作用。阿帕替尼联合化疗, 或者联合放化疗并未明显改善复发或转移宫颈癌患者生存率, 甚至无明显影响[15]。阿帕替尼在宫颈癌中的应用主要体现在与免疫治疗药物(如卡瑞利珠单抗)的联合治疗中, 中山大学肿瘤防治中心蓝春燕等[16]开展了一项多中心、单臂的II期临床研究, 选取的 45 名患者, 至少接受过 1 次系统性治疗后续进展, 有 57.8%的患者因复发或转移既往接受了 2 种或以上化疗。卡瑞利珠单抗 200 mg, 2 周 1 次; 阿帕替尼 250 mg 每日 1 次口服。以连续治疗 4 周为一个周期, 其中卡瑞利珠单抗用药最长可持续 24 个月。结果显示 ORR 为 56%, 完全缓解 2 例, 部分缓解 23 例, 中位 PFS 为 8.8 个月。71.1%患者发生了 3 级及以上不良反应, 最常见的不良反应为高血压(24.4%)、贫血(20.0%)和疲劳(15.6%)。表明阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗可表现出较好的疗效, 不良反应可控, 可用来治疗复发或转移宫颈癌。

3) 帕唑帕尼

帕唑帕尼是另一种酪氨酸激酶抑制剂, 不同于阿帕替尼, 帕唑帕尼拥有 VEGFR-1、2、3 等多个靶点。Monk 等人[17]进行的一项II期临床试验比较了帕唑帕尼、拉帕替尼单药或两药联合治疗效果。228 名复发或转移宫颈癌患者平均分为帕唑帕尼组($n = 74$)和帕替尼组($n = 78$)两组, 拉唑帕尼组中位 PFS 长于帕替尼组(18.1 周和 17.1 周, $P<0.05$), 但是拉帕替尼组的中位 OS 低于帕替尼组(44.1 周和 49.7 周, $P=0.047$)。在中期评价后联合治疗组因无效和毒性作用而终止。Chuai Y 等人[15]汇集整理了关于抗血管生成剂应用于复发或转移宫颈癌的诸多小样本研究, 认为帕唑帕尼与拉帕替尼联用可能降低存活率, 增加高血压的发生率。另外发现了不支持使用帕唑帕尼单一治疗的低确定性证据。或许抗血管生成剂与免疫治疗联合有更大潜力。

2.2.2. 表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)抑制剂

EGFR 在 85%的宫颈鳞癌中高表达, 且高表达水平与分级呈正相关, EGFR 与配体结合后活化, 启动一系列信号传导通路, 诱导增殖、迁移、浸润和血管形成[18]。EGFR 抑制剂可阻断这一信号通路抑制肿瘤生长转移。

1) 西妥昔单抗

西妥昔单抗是一种人/鼠嵌合型单克隆抗体, 通过与 EGFR 结合, 抑制其信号通路的激活, 从而抑制肿瘤细胞的生长和存活。一项II期临床研究[19], 将 108 名晚期或复发宫颈癌以是否联用西妥昔单抗随机分为两组, 两组均使用紫杉醇 + 卡铂方案。单纯化疗组与联用西妥昔单抗组的中位无事件生存期、中位

PFS、中位 OS 分别是 4.7 和 6.0 个月、5.2 和 7.6 个月、17.7 和 17.0 个月。加入西妥昔单抗并没有明显改善生存率, 且增加了皮肤毒性。其他西妥昔单抗的 II 期研究[20]-[22]也不是很理想, 比如将西妥昔单抗与顺铂和托泊替康联合作为一线治疗晚期或复发宫颈癌, 导致了严重的不良反应(感染和骨髓抑制)而提前中止, 即使西妥昔单抗单用或只与顺铂联用, 结果也并未像预期的那样有效。但随着免疫治疗的研究的深入, 西妥昔单抗作为 EGFR 抑制剂与免疫治疗进行双靶向抑制有可能是一种很有前景的治疗方法[23]。

2) 尼妥珠单抗

尼妥珠单抗也是通过与 EGFR 结合, 抑制其信号通路的激活来发挥抗肿瘤作用。尼妥珠单抗在治疗局部晚期宫颈癌时表现出显著优势, 有学者认为其在复发或转移宫颈癌的治疗中也将有巨大潜力。一项 II 期临床试验[24], 17 名复发或转移的宫颈癌患者均接受尼妥珠单抗 200 mg/m², 每周 1 次, 单用 4 周(诱导期), 4 周后联合吉西他滨(800 mg/m²)或顺铂(50 mg/m²), 21 天 1 周期, 共 6 周期, 之后尼妥珠单抗每两周 1 次维持治疗。患者疾病稳定率高达 35%, 中位 OS 长达 10 个月, 中位 PFS 长达 5 个月。单用尼妥珠单抗未出现明显毒性, 与化疗药物联用时出现了 3 级血液毒性和腹泻。青岛大学附属医院张永春博士等[25]报道了一例复发宫颈癌, 给予白蛋白结合型紫杉醇联合尼妥珠单抗及卡瑞利珠单抗 6 个周期治疗, 在第 2 和第 4 个周期治疗后被评估为部分缓解, PFS 长达 9 个月, 未发生严重不良反应, 但该例结局尚未被公布。尼妥珠单抗在复发或转移宫颈癌的治疗仍需多样本、随机的试验来证实疗效。

3) 吉非替尼

小分子酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼, 能对 EGFR 的酪氨酸激酶活性产生抑制, 进而阻断肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭过程, 同时诱导细胞凋亡并抑制血管生成。有研究表明[26][27], 吉非替尼在复发或转移的宫颈癌患者中表现出适度的单药活性, 中位 PFS、中位 OS 分别为 4 个月、5 个月, 疾病控制率(disease control rate, DCR)30%。Krishna A 等人[28]让 30 例复发性或转移性宫颈癌患者每日口服 250 mg 吉非替尼, DCR 可达 47%, 中位 PFS 为 4.5 个月, 1 年 PFS 为 20%, 并且未发生严重不良反应, 认为对于治疗选择有限的晚期宫颈癌患者, 吉非替尼可能是一种有前途的治疗选择。

4) 厄洛替尼

厄洛替尼同样是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂, 可诱导表达人乳头状瘤病毒(Human Papillomavirus, HPV) 16 基因组或 E6/E7 病毒基因组的细胞凋亡, 并使未凋亡细胞转向衰老[29]。一项 II 期研究显示厄洛替尼单药治疗复发性宫颈癌的疗效不明显[30]。但是在一项个案报道中, 厄洛替尼 + 托泊替康维持治疗复发转移性宫颈癌患者, 可获得持续完全缓解[31]。厄洛替尼治疗宫颈癌疗效有限, 但其衍生物似乎有进展, 在近期的一项研究中, 厄洛替尼的衍生物可通过 MAPK 途径诱导 DNA 损伤和线粒体凋亡来抑制 HeLa 细胞的增殖, 为厄洛替尼衍生物治疗宫颈癌的应用潜力提供了有力证据[32]。

2.2.3. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂

在宫颈癌细胞中磷脂酰肌醇-3-激酶 - 蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K-Akt-mTOR)通路高表达, 导致细胞过度增殖[33], mTOR 抑制剂(如替西罗莫司)可阻碍该通路, 限制肿瘤增殖和进展。NCT01026792 试验包含 38 名局部转移或复发宫颈癌病例, 替西罗莫司 25 mg, 静脉注射 > 30 min, 第 1、8、15、22 天用药, 4 周为一周期, 最多 12 周期。发现 19 例(57.6%)病情稳定, 6 个月 PFS 为 28%, 中位 PFS 为 3.52 个月[34]。另一项 II 期临床研究显示, 单药替西罗莫司治疗局部晚期或复发宫颈癌, 23 例中有 15 例达到病情稳定, 中位 PFS 为 5.5 个月。目前关于替西罗莫司的治疗宫颈癌研究较少, 虽有一定的单药活性, 但效果比较局限[35]。

2.2.4. 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂

维利帕尼是一种 PARP 抑制剂, 通过抑制 PARP 活性, 干扰的 DNA 损伤修复, 极大促进肿瘤细胞衰

老[36]。在一项维利帕尼联合紫杉醇加顺铂化疗的I期临床试验中, 维利帕尼从第 1~7 天, 1 天 2 次, 剂量每 50 mg 增加(50~400 mg), 21 天 1 周期直至进展, 共 29 名患者纳入。结果显示 ORR 为 34%, OS 和中位 PFS 分别为 14.5 个月、6.2 个月, 达到维利帕尼 400 mg 组中 ORR 为 60% (3/5), 副反应最常见的是贫血和中性粒减少, 由此认为维利帕尼联合紫杉醇和顺铂治疗持续或复发性宫颈癌是安全有效的[37]。另一项研究, 口服维利帕尼 10 mg, 每天 2 次, 同时托泊替康 0.6 mg/m², 第 1~5 天静脉注射, 21 天 1 周期直至进展。虽然疗效甚微, 但是发现 PARP-1 免疫组织化学低表达(0~1+)的患者有更长的 PFS (HR 0.25; $P = 0.02$)和 OS (HR 0.12; $P = 0.005$), 建议将 PARP 的表达作为一个指导治疗的必备生物标志物进一步研究[38]。后有学者认为 PARP 可能参与了与 HPV 相关的宫颈癌的发生, PARP 高表达与 HPV 感染、基因不稳定、预后有关, PARP-1 表达升高也可能意味着 HPV 持续存在, PARP-1 可作为一个独立的预后不良标志物[39]。

2.3. 免疫治疗

免疫检查点是表达在免疫细胞表面并调节免疫激活程度的蛋白质分子[40]。常见的免疫检查点有 PD-1、PD-L1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)。肿瘤细胞通过表面的 PD-L1 分子与 T 淋巴细胞表面的 PD-1 结合, 抑制 T 淋巴细胞的抗肿瘤作用[41]。通常, 肿瘤细胞 PD-L1 表达水平越高, 其对免疫系统的抑制作用也越强。而 PD-1/PD-L1 抑制剂恰好能阻断该信号通路, 进而恢复并增强 T 细胞的免疫应答, 达到抗肿瘤效果[42]。CTLA-4 抑制剂能够干扰 CTLA-4 与 B7 分子的相互作用, 解放 T 细胞的免疫应答。

2.3.1. 帕博利珠单抗

帕博利珠单抗属于 PD-1 抑制剂, KEYNOTE-826 试验[43]纳入了持续性、复发性或转移性的 617 名患者, 随机分到两组, 一组每 3 周接受 1 次帕博利珠单抗 200 mg, 另一组同样每 3 周给予安慰剂治疗, 但是不得超过 35 周, 外加以铂为基础的化疗(紫杉醇 + 顺铂/卡铂), 最多 6 周期, 同时根据情况使用或不使用贝伐珠单抗(15 mg/Kg)。617 例中共有 548 例 PD-L1 阳性(CPS ≥ 1), 其中 CPS ≥ 10 的有 317 例, 均随机分为两组。这三个组别中的帕博利珠单抗组和安慰剂组的中位 PFS 分别为 10.4 个月和 8.2 月、10.4 个月和 8.2 月、10.4 个月和 8.1 月, 24 个月的 OS 分别为 50.4%和 40.4%、53.0%和 41.7%、54.6%和 44.6% ($P \leq 0.001$), OS 分别为 26.4 个月与 16.8 个月、28.6 个月与 16.5 个月、29.6 个月与 17.4 个月[44]。可见无论哪个组别帕博利珠单抗组的 PFS 和 OS 均高于安慰剂组, 且 CPS 越高, 治疗越有效, 加入帕博利珠单抗也并不会影响生活质量[45]。帕博利珠单抗组有 63.6% (196 例)的患者使用贝伐珠单抗, 其中 PD-L1 阳性患者中有 175 例, 安慰剂组 62.5% (193 例), PD-L1 阳性 171 例。所有接受贝伐珠单抗的患者帕博利珠单抗组与安慰剂组的中位 PFS (15.2 和 10.2 个月)、中位 OS (37.6 和 22.5 个月)均明显高于未接受贝伐珠单抗组(6.3 和 6.2 个月; 17.1 和 12.6 个月)。其中 PD-L1 阳性接受贝伐珠单抗的中位 PFS (15.3 和 10.3 个月)、中位 OS (43.9 和 23.0 个月)比未接受贝伐珠单抗的差异更加显著(7.0 和 6.0 个月、17.5 和 11.9 个月)[46]。表明帕博利珠单抗联合贝伐珠单抗能显著提高 PFS、OS, 并且耐受性好, 不良反应可控, 此方案已列入 NCCN 指南治疗 PD-L1 阳性患者的一线治疗方案。

2.3.2. 阿替利珠单抗

阿替利珠单抗是不同于帕博利珠单抗的 PD-L1 抑制剂, 无论患者是否 PD-L1 阳性都能表现出其抗肿瘤作用。III期临床试验 BEATcc [47], 纳入复发或转移宫颈癌患者 410 例, 将阿替利珠单抗联合一线方案, 即紫杉醇和顺铂或卡铂联合贝伐珠单抗。结果显示, 阿替利珠单抗使用组比未使用组显著提高了中位 PFS (13.7 和 10.4 个月, $P < 0.0001$)和中位 OS (32.1 个月和 22.8 个月, $P = 0.0046$), 3 级及以上不良反

应发生率分别为 79%、75%。在一线方案基础上加入阿替利珠单抗不仅提高了 PFS 和 OS, 而且不良反应可耐受, NCCN 指南已将其列入一线治疗方案。

2.3.3. 信迪利单抗

信迪利单抗是我国自主研发的 PD-1 免疫抑制剂, 其在复发或转移宫颈癌的应用广泛, 如联合化疗、放化疗、安罗替尼、贝伐珠单抗及化疗等均可从中获益, 有着巨大潜力[48]-[55]。有研究[51]纳入 118 例 IVB 期患者, 随机分为单纯同步放化疗(调强放疗 + 紫杉醇 + 顺铂)组, 及联合信迪利单抗组。信迪利单抗组 ORR 明显高于同步放化疗组(81.35%比 54.23%), 死亡率(22.03%)、局部复发率(3.39%)和远处转移率(3.39%)显著低于同步放化疗组(38.98%、20.34%、13.56%) (P 均 < 0.05)。一项 II 期临床试验探究了信迪利单抗联合安罗替尼作为二线治疗复发或转移宫颈癌的疗效, 中期分析可评价疗效的 39 例患者中, ORR 为 59.0%, DCR 为 94.9%, 中位 PFS 为 9.4 个月[52]。在最终分析中, 42 名患者的中位 OS 为 17.8 个月, 认为信迪利单抗联合安罗替尼有持续的抗肿瘤作用[53]。另一项 II 期研究[54], 27 名复发或转移患者每 3 周静脉滴注信迪利单抗 200 mg, 疗程长达 2 年, 同时每 3 周静脉滴注白蛋白结合型紫杉醇(260 mg/m^2), 疗程长达 6 个周期。结局是有效的, ORR 为 44.4%, DCR 为 88.9%, 中位 PFS、中位 OS 分别为 5.2 个月、13.1 个月。有学者发现铂类化疗联合信迪利单抗与贝伐珠单抗对比单纯化疗, 能显著提高总有效率(82.26%比 66.18%, $P < 0.05$) [55]。以上表明, 加入信迪利单抗对于治疗复发或转移宫颈癌是积极有效的, 并且不会增加不良反应风险, 但对于信迪利单抗与一线方案如何联用才能提高最大效益值得深入研究。

2.3.4. 卡瑞利珠单抗

卡瑞利珠单抗也是我国自主研发的 PD-1 免疫抑制剂, 其与酪氨酸激酶抑制剂(如阿帕替尼、法米替尼)联用治疗复发性或转移性宫颈癌展现出了较好的抗肿瘤活性[16] [56]。其与靶向治疗联用也展现出了显著效益, 一项回顾性分析[57]纳入了 130 例复发或转移性宫颈癌, 随机分组, 其中观察组 70 名, 对照组 60 名, 两组均给予以紫杉醇类药物、铂类药物、伊立替康及依托泊苷等为主的化疗方案, 并配合贝伐珠单抗等靶向药物治疗; 观察组在上述方案之外, 进一步联合卡瑞利珠单抗。两组的 ORR、DCR 分别为 72.9%和 20.0%、80%和 40% ($P < 0.001$)。卡瑞利珠单抗联合化疗与靶向治疗显著改善了患者的治疗效果和预后, 不良反应可耐受。另一项荟萃分析[58]纳入了 6 项试验, 238 名复发或转移患者, 得出了卡瑞利珠单抗安全且有效的结论, 未来仍需大样本随机试验来验证。

2.3.5. 纳武单抗

在 CheckMate 358 试验[59]的初步分析中认为纳武单抗对于治疗复发或转移宫颈癌是有希望的, 而近期纳武单抗与 CTLA-4 抑制剂伊匹木单抗联用得到了让人意外的疗效[60] [61]。一项试验对比了纳武单抗、纳武单抗联合伊匹木单抗的疗效, 单纯纳武单抗组 240 mg, 2 周 1 次, 共 19 例。联合组有两种剂量组合, 第一种纳武单抗剂量 3 mg/Kg, 每两周 1 次, 伊匹木单抗剂量 1 mg/Kg, 每六周 1 次(NIVO3 + IPI1 组 45 例), 第二种纳武单抗剂量 1 mg/Kg、伊匹木单抗 3 mg/Kg, 每三周 1 次, 4 周期后纳武单抗每两周 240 mg 维持(NIVO1 + IPI3 组 45 例)。两种药物均静脉注射, 最长不超过 24 个月。NIVO1 + IPI3 组后期又加入了 67 例一共 112 例称 NIVO1 + IPI3 混合组。单纯纳武单抗组的 ORR 为 26% (5/19), NIVO3 + IPI1 组 31% (14/45), NIVO1 + IPI3 组 40% (18/45), NIVO1 + IPI3 混合组 38% (43/112), 单纯纳武单抗组、NIVO3 + IPI1 组和 NIVO1 + IPI3 混合组 3 级不良反应发生率分别为 16%、27%、42%, 最常见的是腹泻、转氨酶升高[60]。纳武单抗与伊匹木单抗联合组提高了 ORR, 特别是的 NIVO1 + IPI3 组, 虽然增加了不良反应发生率但总体可控。PD-1/PD-L1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂这种双联用药模式显示出了其优势, 也许对于治疗复发或转移宫颈癌有更大前景。

3. 讨论

宫颈癌的治疗目前展现出多元发展趋势, 但含铂化疗仍是治疗复发或转移宫颈癌的基石, 而在此基础上衍生出许多一线联合方案, 比如含铂化疗联合贝伐珠单抗靶向治疗, 含铂化疗联合帕博利珠单抗免疫治疗(PD-L1 阳性)。另外靶向治疗和免疫治疗联合应用也展现出明显优势, 比如含铂化疗联合贝伐珠单抗及帕博利珠单抗或阿替利珠单抗。对于无法耐受铂类的患者也可选择托泊替康, 无法耐受紫杉醇者白蛋白结合型紫杉醇也是一种新选择。免疫治疗的双联用模式也值得期待, 比如纳武单抗和伊匹木单抗联用展现的效果显著。但是帕博利珠单抗等免疫治疗药物、靶向药物及联合方案费用较高, 加重患者经济负担, 而我国自主研发的药物比如信迪利单抗较为患者所接受, 有相当潜力。另外联合治疗增加了毒性管理难度。化疗可引起骨髓抑制、胃肠道反应和神经毒性; 抗血管生成药物可能增加高血压、蛋白尿、出血、血栓及痿风险; 免疫检查点抑制剂则可能导致免疫相关肺炎、肝炎、肠炎和内分泌异常。

未来晚期或复发宫颈癌治疗将更加注重精准化、联合化和个体化。其他新型抗肿瘤药物也正在崛起, 如抗体偶联药物通过抗体识别肿瘤相关靶点并递送细胞毒药物, 兼具靶向性和杀伤效应, 有望成为后线治疗的重要方向。细胞疗法也为多线治疗失败患者提供了新的研究思路, 但仍需解决实体瘤浸润不足、肿瘤异质性、制备周期长、费用高及毒性管理等问题。总体而言, 未来研究应进一步明确不同联合方案的适用人群、最佳序贯策略和疗效预测标志物, 在提高生存获益的同时兼顾安全性、生活质量和治疗可及性。

参考文献

- [1] 王裕新, 潘凯枫, 李文庆. 2022 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 1-16.
- [2] Matoda, M., Tanigawa, T., Omatsu, K., Ushioda, N., Yamamoto, A., Okamoto, S., *et al.* (2013) Platinum-Free Interval in Second-Line Chemotherapy for Recurrent Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **23**, 1670-1674. <https://doi.org/10.1097/igc.0b013e3182a80a07>
- [3] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2025) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Cervical Cancer, Version 2.2026. <https://nccnchina.org.cn/guide/detail/989>
- [4] Kitagawa, R., Katsumata, N., Shibata, T., Kamura, T., Kasamatsu, T., Nakanishi, T., *et al.* (2015) Paclitaxel plus Carboplatin versus Paclitaxel plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 2129-2135. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.58.4391>
- [5] Chou, T.-, Motzer, R.J., Tong, Y. and Bosl, G.J. (1994) Computerized Quantitation of Synergism and Antagonism of Taxol, Topotecan, and Cisplatin against Human Teratocarcinoma Cell Growth: A Rational Approach to Clinical Protocol Design. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, **86**, 1517-1524. <https://doi.org/10.1093/jnci/86.20.1517>
- [6] Fiorica, J., Holloway, R., Ndubisi, B., Orr, J., Grendys, E., Boothby, R., *et al.* (2002) Phase II Trial of Topotecan and Cisplatin in Persistent or Recurrent Squamous and Nonsquamous Carcinomas of the Cervix. *Gynecologic Oncology*, **85**, 89-94. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6557>
- [7] Brave, M., Dagher, R., Farrell, A., *et al.* (2006) Topotecan in Combination with Cisplatin for the Treatment of Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Cancer. *Oncology (Williston Park)*, **20**, 1401-1404, 1410.
- [8] Desai, N., Trieu, V., Yao, Z., Louie, L., Ci, S., Yang, A., *et al.* (2006) Increased Antitumor Activity, Intratumor Paclitaxel Concentrations, and Endothelial Cell Transport of Cremophor-Free, Albumin-Bound Paclitaxel, ABI-007, Compared with Cremophor-Based Paclitaxel. *Clinical Cancer Research*, **12**, 1317-1324. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-1634>
- [9] Liu, Y., Fang, S.S., Zhao, R.S., Liu, B., Jin, Y. and Li, Q. (2024) Nab-Paclitaxel plus Platinum versus Paclitaxel plus Platinum as First-Line Therapy in Patients with Metastatic or Recurrent Cervical Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **150**, Article No. 321. <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05825-z>
- [10] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [11] 张炜佳, 徐明洋, 赵岳. VEGF-A 和 Ang2 对肿瘤血管生成及免疫细胞的影响[J]. 肿瘤预防与治疗, 2025, 38(9): 835-844.
- [12] Tewari, K.S., Sill, M.W., Long, H.J., Penson, R.T., Huang, H., Ramondetta, L.M., *et al.* (2014) Improved Survival with

- Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, **370**, 734-743. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1309748>
- [13] Tewari, K.S., Sill, M.W., Penson, R.T., Huang, H., Ramondetta, L.M., Landrum, L.M., *et al.* (2017) Bevacizumab for Advanced Cervical Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial (Gynecologic Oncology Group 240). *The Lancet*, **390**, 1654-1663. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31607-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31607-0)
 - [14] Penson, R.T., Huang, H.Q., Wenzel, L.B., Monk, B.J., Stockman, S., Long, H.J., *et al.* (2015) Bevacizumab for Advanced Cervical Cancer: Patient-Reported Outcomes of a Randomised, Phase 3 Trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group Protocol 240). *The Lancet Oncology*, **16**, 301-311. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)70004-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)70004-5)
 - [15] Chuai, Y., Rizzuto, I., Zhang, X., Li, Y., Dai, G., Otter, S.J., *et al.* (2021) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Targeting Therapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2021**, CD013348. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013348.pub2>
 - [16] Lan, C., Shen, J., Wang, Y., Li, J., Liu, Z., He, M., *et al.* (2020) Camrelizumab plus Apatinib in Patients with Advanced Cervical Cancer (CLAP): A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 4095-4106. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01920>
 - [17] Monk, B.J., Mas Lopez, L., Zarba, J.J., Oaknin, A., Tarpin, C., Termrungruanglert, W., *et al.* (2010) Phase II, Open-Label Study of Pazopanib or Lapatinib Monotherapy Compared with Pazopanib plus Lapatinib Combination Therapy in Patients with Advanced and Recurrent Cervical Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 3562-3569. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.9571>
 - [18] 杨莉, 程玺. 宫颈癌分子靶向治疗的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(1): 73-80.
 - [19] Pignata, S., Scambia, G., Lorusso, D., De Giorgi, U., Nicoletto, M.O., Lauria, R., *et al.* (2019) The MITO CERV-2 Trial: A Randomized Phase II Study of Cetuximab plus Carboplatin and Paclitaxel, in Advanced or Recurrent Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology*, **153**, 535-540. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.260>
 - [20] Santin, A.D., Sill, M.W., McMeekin, D.S., Leitao, M.M., Brown, J., Sutton, G.P., *et al.* (2011) Phase II Trial of Cetuximab in the Treatment of Persistent or Recurrent Squamous or Non-Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*, **122**, 495-500. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.05.040>
 - [21] Kurtz, J.E., Hardy-Bessard, A.C., Deslandres, M., Lavau-Denes, S., Largillier, R., Roemer-Becuwe, C., *et al.* (2009) Cetuximab, Topotecan and Cisplatin for the Treatment of Advanced Cervical Cancer: A Phase II GINECO Trial. *Gynecologic Oncology*, **113**, 16-20. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.12.040>
 - [22] Farley, J., Sill, M.W., Birrer, M., Walker, J., Schilder, R.J., Thigpen, J.T., *et al.* (2011) Phase II Study of Cisplatin plus Cetuximab in Advanced, Recurrent, and Previously Treated Cancers of the Cervix and Evaluation of Epidermal Growth Factor Receptor Immunohistochemical Expression: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*, **121**, 303-308. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.01.030>
 - [23] Fracasso, P.M., Duska, L.R., Thaker, P.H., Gao, F., Zoberi, I., Dehdashti, F., *et al.* (2022) An Exploratory Study of Neoadjuvant Cetuximab Followed by Cetuximab and Chemoradiotherapy in Women with Newly Diagnosed Locally Advanced Cervical Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*, **45**, 286-293. <https://doi.org/10.1097/coc.0000000000000926>
 - [24] Cetina, L., Crombet, T., Jiménez-Lima, R., Zapata, S., Ramos, M., Avila, S., *et al.* (2015) A Pilot Study of Nimotuzumab plus Single Agent Chemotherapy as Second- or Third-Line Treatment or More in Patients with Recurrent, Persistent or Metastatic Cervical Cancer. *Cancer Biology & Therapy*, **16**, 684-689. <https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1026483>
 - [25] Shi, M. and Zhang, Y. (2024) Efficacy of Nimotuzumab in Combination with Immunotherapy for a Young Recurrent Cervical Cancer Patient: A Case Report and Literature Review. *Anti-Cancer Drugs*, **35**, 644-652. <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000001611>
 - [26] Goncalves, A., Fabbro, M., Lhommé, C., Gladieff, L., Extra, J., Floquet, A., *et al.* (2008) A Phase II Trial to Evaluate Gefitinib as Second- or Third-Line Treatment in Patients with Recurring Locoregionally Advanced or Metastatic Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology*, **108**, 42-46. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.07.057>
 - [27] Sharma, D.N., Rath, G.K., Julka, P.K., Gandhi, A.K., Jagadesan, P. and Kumar, S. (2013) Role of Gefitinib in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Carcinoma Ineligible or Refractory to Systemic Chemotherapy: First Study from Asia. *International Journal of Gynecological Cancer*, **23**, 705-709. <https://doi.org/10.1097/igc.0b013e31828b1699>
 - [28] Krishna, A., Sathya, M., Mukesh, S., Athiyamaan, M.S., Banerjee, S., Sunny, J., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of EGFR Inhibitor Gefitinib in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer: A Preliminary Report. *Medical Oncology*, **40**, Article No. 203. <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02070-1>
 - [29] 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>

- [30] Schilder, R.J., Sill, M.W., Lee, Y. and Mannel, R. (2009) A Phase II Trial of Erlotinib in Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *International Journal of Gynecological Cancer*, **19**, 929-933. <https://doi.org/10.1111/igc.0b013e3181a83467>
- [31] Callegaro-Filho, D., Kavanagh, J.J., Nick, A.M., Ramirez, P.T. and Schmeler, K.M. (2014) Sustained Complete Response after Maintenance Therapy with Topotecan and Erlotinib for Recurrent Cervical Cancer with Distant Metastases. *Case Reports in Oncology*, **7**, 97-101. <https://doi.org/10.1159/000358916>
- [32] Wang, L., Hou, X., Huang, M., He, B., Mao, L., Hu, Z., *et al.* (2025) Design, Synthesis and Anti-Cancer Activity of Novel 1,2,3-Triazole Hybrids of Erlotinib against Cervical Cancer via MAPK Signaling Pathway. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 24582. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-09168-8>
- [33] Bertelsen, B.I., Steine, S.J., Sandvei, R., Molven, A. and Laerum, O.D. (2006) Molecular Analysis of the PI3K-AKT Pathway in Uterine Cervical Neoplasia: Frequent *pik3ca* Amplification and AKT Phosphorylation. *International Journal of Cancer*, **118**, 1877-1883. <https://doi.org/10.1002/ijc.21461>
- [34] Tinker, A.V., Ellard, S., Welch, S., Moens, F., Allo, G., Tsao, M.S., *et al.* (2013) Phase II Study of Temsirolimus (CCI-779) in Women with Recurrent, Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Carcinoma of the Cervix. a Trial of the NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG IND 199). *Gynecologic Oncology*, **130**, 269-274. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.05.008>
- [35] Tinker, A., MacKay, H., Ellard, S., Welch, S. and Eisenhauer, E. (2011) Abstract C69: Preliminary Activity of Temsirolimus, an mTOR Inhibitor, in Patients with Recurrent, Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Carcinoma of the Cervix: An NCIC-CTG Phase II Clinical Trial. *Molecular Cancer Therapeutics*, **10**, C69-C69. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.targ-11-c69>
- [36] 张佳和, 胡康, 杨子科, 等. X 射线照射联合 Veliparib 诱导小鼠乳腺癌细胞衰老的相关研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(17): 1141-1148.
- [37] Thaker, P.H., Salani, R., Brady, W.E., Lankes, H.A., Cohn, D.E., Mutch, D.G., *et al.* (2017) A Phase I Trial of Paclitaxel, Cisplatin, and Veliparib in the Treatment of Persistent or Recurrent Carcinoma of the Cervix: An NRG Oncology Study (NCT#01281852). *Annals of Oncology*, **28**, 505-511. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw635>
- [38] Kunos, C., Deng, W., Dawson, D., Lea, J.S., Zanotti, K.M., Gray, H.J., *et al.* (2015) A Phase I-II Evaluation of Veliparib (NSC#737664), Topotecan, and Filgrastim or Pegfilgrastim in the Treatment of Persistent or Recurrent Carcinoma of the Uterine Cervix: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *International Journal of Gynecological Cancer*, **25**, 484-492. <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000380>
- [39] Tomao, F., Santangelo, G., Musacchio, L., Di Donato, V., Fischetti, M., Giancotti, A., *et al.* (2020) Targeting Cervical Cancer: Is There a Role for Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibition? *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 5050-5058. <https://doi.org/10.1002/jcp.29440>
- [40] 吕加金, 冯秀秀, 李玉凡, 等. 宫颈癌免疫治疗的研究进展[J]. 系统医学, 2023, 8(1): 194-198.
- [41] Jiang, X., Wang, J., Deng, X., Xiong, F., Ge, J., Xiang, B., *et al.* (2019) Role of the Tumor Microenvironment in PD-L1/PD-1-Mediated Tumor Immune Escape. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0928-4>
- [42] Bagchi, S., Yuan, R. and Engleman, E.G. (2021) Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **16**, 223-249. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042020-042741>
- [43] Colombo, N., Dubot, C., Lorusso, D., Cáceres, 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>
- [44] Monk, B.J., Colombo, N., Tewari, K.S., Dubot, C., Cáceres, M.V., Hasegawa, K., *et al.* (2023) First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 5505-5511. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00914>
- [45] Monk, B.J., Tewari, K.S., Dubot, C., Cáceres, 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)
- [46] Lorusso, D., Colombo, N., Dubot, C., Cáceres, M.V., Hasegawa, K., Shapira-Frommer, R., *et al.* (2025) Pembrolizumab plus Chemotherapy for Advanced and Recurrent Cervical Cancer: Final Analysis According to Bevacizumab Use in the Randomized KEYNOTE-826 Study. *Annals of Oncology*, **36**, 65-75. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.002>
- [47] Oaknin, A., Gladieff, L., Martínez-García, J., *et al.* (2024) Atezolizumab plus Bevacizumab and Chemotherapy for Metastatic, Persistent, or Recurrent Cervical Cancer (BEATcc): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **403**, 31-43.

- [48] 郝晓慧, 张志林, 卢秀荣, 等. 信迪利单抗静注联合全身化疗治疗复发转移宫颈癌的临床疗效观察[J]. 山东医药, 2022, 62(5): 78-81.
- [49] 何端端, 韩衍永. 信迪利单抗联合含卡铂化疗方案治疗复发转移性宫颈癌的近期疗效[J]. 临床合理用药, 2024, 17(18): 125-128.
- [50] 冯成军, 张日光, 韦蒙专. 信迪利单抗联合同步放化疗对晚期宫颈癌患者肿瘤标志物及程序性死亡受体-1/程序性死亡配体 1 的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(7): 740-743.
- [51] 唐江月, 王琳, 张婧, 等. 信迪利单抗联合调强适形放疗和化疗对晚期宫颈癌患者的临床疗效和安全性评价[J]. 中国药师, 2023, 26(12): 456-464.
- [52] Xu, Q., Wang, J., Sun, Y., Lin, Y., Liu, J., Zhuo, Y., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Sintilimab plus Anlotinib for PD-L1-Positive Recurrent or Metastatic Cervical Cancer: A Multicenter, Single-Arm, Prospective Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 1795-1805. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02091>
- [53] Liu, J., Lan, C., Liu, T., Liu, Q., Chang, L., Zang, L., *et al.* (2025) Long-Term Efficacy and Updated Survival Outcomes of Sintilimab plus Anlotinib in Patients with PD-L1-Positive Recurrent or Metastatic Cervical Cancer. *BMC Medicine*, **23**, Article No. 369. <https://doi.org/10.1186/s12916-025-04198-5>
- [54] Wang, Y., Zhao, J., Liang, H., Liu, J., Huang, S., Zou, G., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Sintilimab plus Albumin-Bound-Paclitaxel in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer: A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial. *eClinicalMedicine*, **65**, Article ID: 102274. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102274>
- [55] 陈苹, 岳青芬, 李晓宁. 信迪利单抗与贝伐珠单抗联合紫杉醇加顺铂方案治疗晚期宫颈癌的疗效观察[J]. 中国合理用药探索, 2025, 22(5): 49-54.
- [56] Xia, L., Zhang, K., Tang, Y., Zhang, G., Wang, D., Lou, H., *et al.* (2025) Camrelizumab plus Famitinib versus Camrelizumab Alone and Investigator's Choice of Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer: A Randomized, Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 2720-2733. <https://doi.org/10.1200/jco.24.02495>
- [57] 范素梅, 信聪伶, 朱来芳, 等. 卡瑞利珠单抗联合化疗及靶向治疗在复发、转移及初治晚期宫颈癌中的疗效与安全性分析: 一项回顾性队列研究[J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(6): 570-577.
- [58] Mi, X., Tuo, F. and Lin, T. (2024) Efficacy and Safety of Camrelizumab for the Treatment of Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article ID: 1526103. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1526103>
- [59] Naumann, R.W., Hollebecque, A., Meyer, T., Devlin, M., Oaknin, A., Kerger, J., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results from the Phase I/II CheckMate 358 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2825-2834. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00739>
- [60] Oaknin, A., Moore, K., Meyer, T., López-Picazo González, J., Devriese, L.A., Amin, A., *et al.* (2024) Nivolumab with or without Ipilimumab in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (checkmate 358): A Phase 1-2, Open-Label, Multicohort Trial. *The Lancet Oncology*, **25**, 588-602. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(24\)00088-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00088-3)
- [61] Schenker, M., Burotto, M., Richardet, M., Ciuleanu, T., Gonçalves, A., Steeghs, N., *et al.* (2024) Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Monotherapy in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumors of High Tumor Mutational Burden. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **12**, e008872. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-008872>