

• 综 述 •

晚期宫颈癌免疫治疗的研究进展*

唐 娅 综述, 杨 竹[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院妇科, 重庆 400010)

[摘要] 宫颈癌是威胁中国女性,乃至全球女性最常见的女性恶性肿瘤之一。由于大多数局部晚期宫颈癌患者确诊时已无手术机会,只能接受放化疗,完成综合治疗后,其 5 年生存率约为 70%,骨盆和腹腔淋巴结受累患者的 5 年生存率分别为 34%和 12%。改善患者生存质量并延长其生存时间,对晚期及复发的宫颈癌患者极为重要,由此,宫颈癌的免疫治疗已成为当下研究的热点。宫颈癌免疫疗法在临床上取得了令人瞩目的成效,相关的临床研究也都证实了接受免疫治疗的宫颈癌患者有临床获益。该综述将对宫颈癌免疫治疗的研究进展进行总结。

[关键词] 晚期宫颈癌; 妇科恶性肿瘤; 免疫治疗; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.03.018

中图法分类号:R737.33

文章编号:1009-5519(2024)03-0445-09

文献标识码:A

Late-stage Cervical Cancer Immunotherapy Research Review*

TANG Ya, YANG Zhu[△]

(Department of Gynecology, Chongqing Medical University The Second
Affiliated Hospital, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Cervical cancer is one of the most common female malignant tumors that threaten Chinese women and even women worldwide. Due to the lack of surgical options for most locally advanced cervical cancer patients at the time of diagnosis, they can only undergo radiotherapy and chemotherapy. After completing comprehensive treatment, the 5-year survival rate is about 70%, and the 5-year survival rates for patients with pelvic and abdominal lymph node involvement are 34% and 12% respectively. Improving the quality of life and prolonging the survival time of patients is extremely important for advanced and recurrent cervical cancer patients. Therefore, immunotherapy for cervical cancer has become a hot topic in current research. Immunotherapy for cervical cancer has achieved remarkable results in clinical practice, and related clinical studies have confirmed the clinical benefits of immunotherapy in cervical cancer patients. This review will summarize the research progress of immunotherapy for cervical cancer.

[Key words] locally advanced cervical cancer; Gynecological malignant tumor; Immunotherapy; Review

宫颈癌是最常见的女性恶性肿瘤之一,发病率及病死率在全世界女性恶性肿瘤中均位居第 4 位,严重威胁女性健康^[1]。相当多的宫颈癌患者就诊时已是局部晚期或晚期^[2],大多数患者无手术机会,只能接受放化疗(CRT)。根据局部晚期宫颈癌(LACC)的定义,狭义的 LACC 是指分期为 I B2 和 II A2 期宫颈癌(按 2018 年 FIGO 分期标准),广义 LACC 指分期为 I B2~IV A 期宫颈癌。LACC 具有局部病灶大、手术困难的特点,同时,受高危复发及转移因素影响,5 年总生存率仅为 50%~60%,因此,减少 LACC 患者的复发和转移是提高患者总生存率的重要临床问题和

科学研究方向。LACC 患者约占新诊断宫颈癌病例的 50%,顺铂周疗与外照射放疗(平均剂量为 45 Gy)同时进行,近距离放射治疗仍是 LACC 的标准治疗方法。完成综合治疗后,5 年生存率约为 70%,骨盆和腹腔淋巴结受累患者的 5 年生存率分别为 34%和 12%^[3-4]。在过去的几十年中,已经研究了几种策略来改善 LACC 患者的不良预后,尤其是那些进展和死亡风险较高的患者。改善患者生存质量并延长其生存时间,对晚期及复发的宫颈癌患者极为重要,因此宫颈癌的免疫治疗已成为当下研究的热点。本文将对宫颈癌免疫治疗的研究进展进行综述。

* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(cstc2021 jcyj-msxmX0402);北京科创医学发展基金会项目(KC2021-JX-0186-132)。

[△] 通信作者, E-mail: yangzhu@hospital. cqmu. edu. cn.

1 非特异性免疫调节剂治疗

免疫细胞(T 细胞)的表面常常表达一些特定的蛋白分子或者结构域。这些蛋白分子负责维持机体的自我耐受,防止正常免疫细胞在一些特殊环境下比如感染状态、肿瘤状态下受到免疫攻击,这些蛋白即所谓的免疫检查点。

多个研究表明,宫颈癌细胞高表达多种免疫抑制因子,比如细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA4)、程序性死亡蛋白 1 (PD-1)及其配体 (PD-

L1)、淋巴细胞激活基因 3 (LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白和 TIM 结构域 (TIGIT)^[6];这些因子可以通过与免疫细胞表面特定的蛋白分子结合,从而抑制 T 细胞功能或耗竭免疫细胞;而肿瘤细胞则以此获得长期生存及进展^[5]。非特异性免疫调节剂治疗即是指应用外源性免疫检查点抑制剂(ICIs)与肿瘤细胞上的免疫抑制因子结合,解除其与免疫细胞表面的免疫检测点结合,从而达到抑制肿瘤免疫负调控细胞或分子的作用。

表 1 免疫检查点及其抑制剂

免疫检查点	药物
CTLA-4	伊匹木单抗、替西木单抗、泽弗利单抗 ^a
PD-1/PD-L1	帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、阿替利珠单抗、替雷利珠单抗、赛帕利单抗 (GLS-010)、度伐利尤单抗、巴替利单抗 ^a 、西米普利单抗、首克注利单抗 ^a
LAG-3	瑞拉利单抗
TIGIT	替瑞利尤单抗 ^a
CTLA-4/ PD-1 双通路	卡度尼利单抗 (AK104)

注:^a 表示暂未通过中国国家药品监督管理局批准上市。

1.1 CTLA-4 检查点抑制剂 CTLA-4 主要表达在活化的 T 细胞表面,在调节性 T 细胞(Treg)中高表达。CTLA-4 抑制剂通过 T 细胞上抗体 Fc 受体介导途径,清除高表达 CTLA-4 的肿瘤局部 Treg 细胞,解除 Treg 的免疫抑制效应,以达到抗肿瘤的作用^[6]。目前,针对 CTLA-4 的基础研究比较清楚,抗体药物比较成熟,包括已经批准上市的伊匹木单抗、替西木单抗。

伊匹木单抗是一种 CTLA-4 免疫检查点抑制剂。SILVADM 等^[7]研究是一项 3+3 设计 I 期剂量递增研究,评估了新诊断的淋巴结阳性 HPV 相关宫颈癌患者 CRT 后使用伊匹木单抗辅助免疫治疗的安全性和疗效。研究结果,单独使用 CRT 并联合伊匹木单抗免疫疗法在 LACC 女性中显示出免疫调节活性,对于复发和转移风险高的人群,可能是在初次 CRT 后增强抗肿瘤免疫细胞功能有希望的治疗选择。

1.2 PD-1/PD-L1 通路抑制剂 相关研究表明,PD-1 和 PD-L1 分别位于活化的 T 淋巴细胞和肿瘤细胞表面。PD-L1 或 PD-L2 配体可以在抗原呈递细胞 (APC)或肿瘤微环境中表达。PD-1/PD-L1 信号通路在免疫应答的效应阶段中占主导地位,当 PD-1 与 PD-L1 或 PD-L2 配体结合时,T 细胞活化受到抑制;然而,在炎症反应和持续的肿瘤细胞刺激下诱导 PD-1 可能导致 T 细胞耗竭、功能障碍和凋亡。治疗性的 PD-1 阻断可能通过防止免疫衰减和失活来增强或维持抗肿瘤反应^[5]。有研究发现,在宫颈癌患者中,PD-1 特异性表达在肿瘤细胞和肿瘤浸润淋巴细胞

(TIL)^[8],PD-L1 高表达与临床预后不良相关^[9]。阻断 PD-L1 可能对恢复 T 细胞功能和免疫 T 细胞初级反应有作用,并维持免疫稳态,从而潜在地增强自身免疫^[10]。CHUNG 等^[11]研究中,在 77 例患者中有 14%的客观缓解率 (ORR),其中近 3%为完全缓解,12%为部分缓解。基于此,FDA 批准了对于经过化疗且肿瘤表达 PD-L1 (综合阳性评分 (CPS)≥1)的复发性或转移性宫颈癌患者使用帕博利珠单抗的治疗。KEYNOTE-028 试验结果也显示,帕博利珠单抗治疗 PD-L1 阳性晚期或复发性宫颈癌具有明显的抗肿瘤活性及可管理的安全性^[12]。

AK104 是一种针对 PD-1 和 CTLA4 的双特异性抗体。WANG^[13]研究结果显示,无论 PD-L1 CPS 状态如何,AK104 联合铂类化疗±贝伐珠单抗均显示了良好的抗肿瘤活性。为了进一步确诊 AK104 在复发/转移性宫颈癌(后简称为 r/m CC)治疗中的优势,一项评估 AK104 联合含铂化疗±贝伐珠单抗一线治疗 r/m CC 的疗效和安全性的 III 期试验 (AK104-303, NCT04982237)目前仍在高效推进中^[5]。

GLS-010 治疗复发或转移性宫颈癌的 II 期研究 (NCT03972722)^[14]中,ORR 达到 27.8%,中位总生存期 (mOS)16.8 个月。GLS-010 在 II 期临床中展现的良好有效性和安全性数据,为一线治疗 III 期临床研究的开展提供了坚实的基础。GOG3016 (NCT03257267)^[15]评估了西米普利单抗二线治疗 r/m CC 的疗效。西米普利单抗组和化疗组的中位总生存期 (OS)分别为 11.7 个月和 8.5 个月 (HR =

0.656),中位无进展生存期(PFS)分别为 2.8 个月和 2.9 个月($HR = 0.75$),ORR 分别为 16.4% 和 6.3%。研究显示,在一线含铂化疗后复发的宫颈癌患者中,西米普利单抗治疗组患者的生存期明显长于单药化疗的患者^[16-17]。

1.3 LAG-3 通路抑制剂 有研究表明,LAG-3 在宫颈癌细胞中高表达,可通过抑制细胞毒性 T 细胞(CTL)功能并促进 Treg 免疫抑制,在免疫耐药中发挥作用^[18],临床前模型已证明肿瘤对抗 LAG3 抗体的特异性免疫反应增加^[16]。LAG-3 结合其相应配体可诱导免疫细胞耗竭和细胞因子分泌减少,瑞拉利单抗可抑制 LAG-3 通路,解除其免疫抑制效应。LIP-SONE 等^[17]研究证实 LAG-3 抑制剂瑞拉利单抗联合 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗的新双免疫联合疗法能为患者为黑色素瘤患者带来更多获益。AMARIAR 等^[18]研究观察到新辅助治疗瑞拉利单抗联合纳武利尤单抗在高危、可切除的临床Ⅲ期或寡转移Ⅳ期黑色

素瘤患者中达到 70% 的病理缓解率,并具有良好的安全性。中国临床研究(CTR20220703)Relatlimab 联合纳武利尤单抗治疗中国晚期实体瘤受试者的Ⅰ期研究正在患者招募阶段,其研究结果值得期待。

1.4 TIGIT 抑制剂 研究表明,T 细胞免疫球蛋白和 TIGIT 在限制肿瘤的适应性免疫方面起着关键作用^[19]。TIGIT 与配体 CD155 和 CD112 结合,对 T 细胞反应施加抑制剂信号。TIGIT 与其他免疫检查点共表达,TIGIT 抑制剂可以逆转 NK 细胞功能耗竭,增强 NK 细胞介导的抗肿瘤免疫应答^[20]。一项针对 1~2 线化疗后晚期宫颈癌患者中单独使用阿替利珠单抗和与 TIGIT 抑制剂替瑞利尤单抗联合使用(NCT04300647)的临床试验正在进行中^[21]。目前,仍有 B7-H3(CD276)、腺苷 A2A 受体(A2AR)、KIR、SIGLEC7(CD328)和 SIGLEC9(CD329)等众多检查点仍在进行基础研究并进行新药开发中。

表 2 免疫检查点抑制剂治疗宫颈癌临床研究

临床试验编号	研究名称
SILVA 等 ^[7]	淋巴结阳性/转移/高危局晚期宫颈癌患者接受同步 CRT 后序贯伊匹木单抗的疗效及安全性
CHUNGH 等 ^[11]	经系统性治疗后进展的多种晚期实体瘤中评估帕博利珠单抗的疗效和安全性
WANG ^[13]	AK104(一种抗 PD 1 和抗 CTL A4 双特异性抗体)联合标准疗法一线治疗持续性、复发性或转移性宫颈癌的研究
ROBERT 等 ^[14]	GLS-010 单药治疗复发或转移性宫颈癌的疗效和安全性
OAKNIN ^[15]	西米普利单抗二线治疗复发/转移(R/M)宫颈癌
COLOMBO 等 ^[22]	随机、双盲、对照的Ⅲ期研究,探索“帕博利珠单抗+标准化疗±贝伐珠单抗”vs.“安慰剂+标准化疗±贝伐珠单抗”一线治疗持续性、复发或转移性宫颈癌的疗效和安全性
YABUNO 等 ^[23]	纳武利尤单抗诱导-联合同步 CRT 并序贯纳武利尤单抗维持治疗 LACC 的研究
AN 等 ^[24]	抗 PD-L1 抗体首克注利单抗治疗 R/M 宫颈癌
JUSHENG 等 ^[25]	AK104 单药用于治疗经含铂化疗失败的复发或转移性宫颈癌的有效性和安全性
OAKNIN 等 ^[26]	纳武利尤单抗±伊匹木单抗治疗 r/m CC 患者疗效与安全性的Ⅰ/Ⅱ期临床研究

2 过继性免疫细胞疗法(ACT)

ACT 是向肿瘤患者输入具有抗肿瘤的免疫活性细胞,直接杀伤肿瘤细胞或激发集体抗肿瘤免疫反应,从而达到治疗肿瘤的目的。ACT 可分为嵌合抗原受体-T 细胞(CAR-T)疗法、基因工程改造的 T 细胞受体-T 细胞(TCR-T)疗法、TIL 疗法、嵌合抗原受体-自然杀伤细胞(CAR-NK)疗法及嵌合抗原受体-巨噬细胞疗法等。

TIL 是一类存在于肿瘤组织中,具有针对肿瘤特异性突变抗原的淋巴细胞,来源于外周被激活的 T 细胞。SANJA 等^[27]研究表明,单次输注 HPV E6 和 E7 反应性 TIL 后,转移性宫颈癌可持久、完全消退。TIL 治疗 HPV 相关上皮癌的Ⅱ期研究结果显示,18

例宫颈癌患者中 5 例发生了反应,包括 2 例完全缓解,3 例部分缓解。TIL 疗法治疗宫颈癌具有良好的治疗前景。

TCR-T 疗法通过识别患者的肿瘤抗原作为治疗靶点,利用基因转导特异性识别肿瘤抗原的 TCR α/β 异二聚体到 T 细胞中,提高 TCR 与抗原肽-主要组织相容性复合体(MHC)分子复合物的亲和力,使 T 淋巴细胞能够高效识别靶细胞^[28]。NAGARSHETH 等^[29]在Ⅰ期临床试验中,使用针对 HPV-16 E7 抗原的高亲和力 T 细胞(E7 TCR-T 细胞)受体治疗转移性人乳头状瘤病毒(HPV)相关的上皮性癌症,该研究表明 TCR 可以介导常见上皮性肿瘤的消退。该试验的Ⅱ期临床研究(NCT02858310)目前正在进行,以进

一步评估转移性疾病患者最大耐受剂量(1×10^{10} E7 TCR-T 细胞)的安全性和临床活性。CAR-T 疗法目前只对血液系统肿瘤有效,其余的免疫细胞也同样还未应用到宫颈癌等实体瘤的治疗中,对实体瘤的治疗还值得进一步探索。

3 主动免疫治疗

在 HPV 慢性感染导致宫颈上皮内损害及癌变的过程中,通常存在致癌蛋白 E6、E7 的持续表达。所以目前存在多种针对靶抗原 E6、E7 的治疗性疫苗,其疫苗类型包括核酸疫苗、活载体疫苗、蛋白或多肽疫苗及细胞疫苗等,且不少疫苗的研发工作已进入临床前模型和临床试验阶段。

3.1 核酸疫苗 治疗性 HPV 疫苗可通过表达肿瘤抗原、激活抗原呈递细胞、诱导适应性免疫反应和免疫记忆,具有预防低级别上皮内瘤变的进展和治疗后的复发及诱导现有病变消退的作用。在现有的疫苗类型中,脱氧核糖核酸(DNA)治疗疫苗是研究的重点。AKHATOVA 等^[30]根据临床疗效、免疫原性、病毒清除和不良反应,评估和比较正在进行的 I、II 期临床试验。I 期试验结果显示,GX-188E 疫苗在组织学和病毒学上的反应率均为 78%;MEDI0457 疫苗的完全反应率为 87.5%;pNGVL4a-CRT/E7(detox)和 pNGVL4a-Sig/E7(detox)/HSP70 疫苗具有相似的反应率,约为 30%^[31]。将 DNA 治疗疫苗用于癌症治疗具有巨大潜力。

3.2 单核减毒活疫苗/重组载体疫苗 通过生物工程设计,ADXS11-001 菌株^[32]能够分泌一种抗原佐剂融合蛋白,这些蛋白经过处理后被呈递给淋巴毒性 T 淋巴细胞(CTL),从而产生一群特异性针对 HPV 抗原的 CTL,这些 HPV 特异性 CTL 可以摧毁受 HPV 感染的细胞^[32]。ADXS11-001 已被探索为宫颈癌的特异性免疫疗法。RAMANATHAN 等^[33]的 I 期临床研究评估了疫苗在 15 例晚期宫颈癌患者中的安全性,总体而言,ADXS11-001 疫苗用于人体是安全的。2017 年,GOTWALS 等^[34]的一项 I 期研究评估了高

剂量 ADXS11-001 在不适合手术治疗或放疗的持续性复发性宫颈癌患者中的效果。GOG/NRG-0265 II 期试验^[35]的初步结果显示,ADXS11-001 耐受性良好,在既往接受复发性疾病治疗的患者中显示出治疗活性。III 期临床试验(AIM2CERV)正在研究 ADXS11-001 作为辅助免疫疗法,对化疗或放疗后的高危、LACC 患者是否有效(NCT02853604)^[31]。

3.3 蛋白及多肽疫苗 蛋白疫苗免疫原性较弱,主要通过 MHC II 路径递呈抗原诱发抗体产生。GTL001 是一种将重组 HPV-16/18-E7 蛋白融合至无催化活性的百日咳博德杆菌 CyaA 中的治疗性疫苗。其实验数据表明,该疫苗与对照组(只给安慰剂)病毒清除率的差异无统计学意义,GTL001 组和安慰剂组的高级病变进展率相同(NCT01957878)^[32]。因此,进一步的临床研究已终止。

研究表明,基于肽的治疗性疫苗具有稳定性、安全性和大规模生产的可行性。由于肽疫苗的免疫原性很差,所以一般需要佐剂化。PepCan 由包括 HPV-16 E6 蛋白的 4 种合成肽组成,以念珠菌属皮试剂为新型佐剂。目前,PepCan 治疗宫颈高级鳞状上皮内病变的 II 期随机双盲实验正在进行(NCT02481414)。合成长肽(SLP)疫苗 ISA101^[32]由跨越整个 HPV-16 E6 和 E7 癌蛋白的 13 种 SLP 组成。研究证明,所有患者均存在疫苗诱导的 T 细胞反应,事后分析表明 HPV-16 特异性免疫反应的大小与疫苗接种的临床疗效相关。

3.4 细胞疫苗 RAMANATHAN 等^[33]研究表明,基于 HPV16/18 E7 抗原的树突状细胞疫苗的安全性和免疫原性在 I 期临床试验得到证实,已进入 II 期临床试验阶段。HPV 治疗性疫苗研究进展相对缓慢,还处于动物实验或临床试验研究阶段。治疗性疫苗的机制比较复杂,例如肿瘤患者往往免疫功能低下,疫苗可能难于有效激活免疫系统,另外疫苗的安全性,肿瘤细胞和受 HPV 感染细胞的免疫逃逸也是必须考虑的问题。

表 3 治疗性疫苗治疗宫颈癌临床研究

临床试验编号	研究名称
NCT02481414	PepCan 治疗性疫苗在 12 个月内在成年女性中的疗效和安全性研究
NCT01957878	HPV 治疗性疫苗在细胞学正常的 HPV 感染妇女或 ASCUS/LSIL(RHEIA-VAC)研究
GOG/NRG-0265	复发或转移性宫颈癌的 ADXS11-001 免疫治疗研究
NCT02853604	ADXS11-001 作为辅助免疫疗法,对化疗或放疗后的高危、LACC 疗效研究
	HPV 相关宫颈癌树突状细胞疫苗疗效研究

4 联合治疗

ICI 作为单药治疗有助于重新激活抗肿瘤 T 细胞免疫力并改善衰竭状态,而化疗、靶向和放射介导的

治疗可以促进抗原性,改善 IFN 信号转导和肿瘤内浸润,并增加 PD-1/PD-L1 的表达。ICI 与这些模式中的任何一种组合将潜在地增强 DC 的功能和抗原呈

递,减少免疫抑制环境的消耗,增强 CD4 和 CD8⁺ T 细胞肿瘤反应性的多样性和稳健性及潜在的全身免疫力,共同导致免疫肿瘤控制的显著改善^[34]。因此,联合治疗是提高疗效的方式之一。

4.1 双免疫联合治疗 AK104-201 研究^[25]中,AK104 在全人群的 ORR 为 33%,其中 CR 率 12%,PR 率 21%。试验结果显示,无论 PD-L1 表达状态及既往是否接受过贝伐珠单抗治疗,患者均可从 AK104 单药治疗中获益。CheckMate-358 研究^[26]结果表明,在 r/m CC 患者中,无论肿瘤 PD-L1 表达水平如何,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗双免疫疗法可为 r/m CC 带来持久的肿瘤消退。

NCT03495882^[35]评估了抗 PD-1 抗体巴替利单抗+抗 CTLA-4 抗体泽弗利单抗治疗 r/m CC 患者的安全性和抗肿瘤活性,ORR 为 25.6%,单药巴替利单抗组的 ORR 为 14%。中期结果显示,与单药组比较,巴替利单抗+泽弗利单抗的反应率高且持久,并具有良好的耐受性。

KEYNOTE-567 研究^[36]是治疗性宫颈 DNA 疫苗 GX-188E 与帕博利珠单抗联合治疗 HPV 16/18 型阳性晚期宫颈癌患者的疗效和安全性研究。研究结果显示,GX-188E 与帕博利珠单抗联合治疗的安全性和耐受性与帕博利珠单抗单药类似,其显著提高 ORR 至 33.3%,证实了 GX-188E+帕博利珠单抗联合治疗标准治疗失败的复发转移性宫颈癌具有疗效和安全性。

4.2 免疫联合化疗 化疗可以促进肿瘤免疫应答,联合治疗显示出更高的有效性,减少了对多种药物剂量的需求,从而减少了不良反应,降低耐药性和肿瘤复发可能性。

RAMOS 等^[37]进行了免疫疗法与化疗相结合的临床研究,其结果表明,吉西他滨和 DNA 疫苗(pgDE7h)联合治疗阻止了免疫抑制细胞的积累,改善了免疫调节作用,从而增加了抗原呈递和 CD8 T 细胞反应的启动,可增强抗肿瘤反应。所有经过联合治疗的 HPV 阳性宫颈癌模型小鼠都表现出强烈的免疫反应诱导和肿瘤消除,并且在观察期结束时保持无瘤生存。前述 AK104-210 试验^[13]研究结果显示,无论 PD-L1 CPS 状态如何,AK104 联合铂类化疗±贝伐珠单抗均显示了良好的抗肿瘤活性。

KEYNOTE-826^[22]评估了帕博利珠单抗+铂类化疗±贝伐珠单抗的疗效,研究结果显示,帕博利珠单抗组和安慰剂组患者的中位 PFS 分别为 10.4 个月、8.2 个月($HR=0.65, 95\%CI\ 0.53\sim0.79, P<0.001$),24 个月 OS 率分别为 50.4%、40.4%($HR=0.67, 95\%CI\ 0.54\sim0.84, P<0.001$)。最终研究结果表明,在化疗±贝伐珠单抗中加入帕博利珠单抗显

著降低了患者的死亡风险,在 PD-L1 CPS ≥ 1 人群中降低了 40%,在全人群中降低了 37%,在 CPS ≥ 10 人群中降低了 42%,并且具有可控的安全性^[38]。无论是否使用贝伐珠单抗,都可以观察到帕博利珠单抗+化疗的患者获益。2022 年 NCCN 宫颈癌临床实践指南(第 1 版)将帕博利珠单抗+顺铂/卡铂+紫杉醇±贝伐珠单抗作为 PD-L1 CPS ≥ 1 的复发转移性宫颈癌患者的一线治疗方案^[39]。

4.3 免疫联合抗血管生成药物治疗 抗血管生成药物使肿瘤血管重塑和正常化,从而减轻缺氧,并通过效应 T 细胞有效浸润肿瘤细胞,临床前研究已显示抗血管生成药物与 ICI 的组合具有潜在抗肿瘤作用^[5]。卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的 II 期单臂临床试验(NCT03816553)^[40]共纳入 45 例复发转移性宫颈癌患者,中位随访时间 11.3 个月,ORR 55.6%,中位 PFS 8.8 个月,尚未达到中位缓解持续时间和中位 OS。虽然该研究样本量小,缺乏对照研究,具有一定局限性,但其临床反应率不容忽视。正在进行的 III 期试验(BEATcc 研究)^[41]的主要目的是确定在转移性、复发性或持续性宫颈癌患者中采用顺铂-紫杉醇和贝伐珠单抗中加用阿替利珠单抗治疗是否可提高 OS,其结果值得关注。

4.4 免疫联合放疗 有研究表明,单独放疗很少能够诱导持续的 T 细胞反应和远隔反应^[42]。ICI 联合放疗可通过增强局部肿瘤的控制和全身反应产生协同作用。NICOL 试验^[43]是一项 I 期试验,旨在探索纳武利尤单抗联合同步 CRT,并在同步 CRT 后维持治疗的安全性和初步疗效,为后续 II 期试验确定纳武利尤单抗的剂量。在 LACC 中,纳武利尤单抗联合同步 CRT,并在同步 CRT 后维持治疗,具有令人鼓舞的结果。COLIBRI 试验^[44]评估了标准放化疗(RTCT)前纳武利尤单抗+伊匹木单抗治疗对宫颈鳞癌 FIGO IB3-IVA 期患者的原位免疫影响。其结果表明,RTCT 后 6 个月原发肿瘤 CR 率为 82.5%,提示临床疗效良好。临床试验 NCT03614949、NCT03277482^[45]尚处于研究阶段,研究结果值得期待。

OUTBACK 试验^[46]结果表明,LACC 患者同步 CRT 后进行卡铂+紫杉醇辅助化疗,并不能明显改善患者的 OS 和 PFS。在这种情况下,免疫疗法作为改善 LACC 患者临床结局的作用变得重要。CRT 结合免疫疗法利用辐射和细胞毒性药物诱导的更有利的肿瘤免疫微环境,放射治疗不仅能增加 MHC I 类分子的癌细胞表面表达,还可以增加肿瘤相关抗原的释放,帮助免疫系统识别肿瘤细胞,增加免疫细胞浸润^[47-48]。此外,顺铂表现出免疫调节特性,因为其增加 MHC I 类表达,促进效应细胞的增殖和募集,并阻断肿瘤微环境中的免疫抑制因子^[49]。SPIGELDR

等^[50]研究结果显示,在局部晚期非小细胞肺癌中,同步 CRT 后 Durvalumab 免疫辅助治疗,显著提高了患者 PFS 近 3 倍,同时显著延长了 OS($HR=0.68$, $95\%CI\ 0.469\sim0.997$, $P=0.002\ 51$)。研究提示,CRT 可以对免疫治疗起到增敏作用,同步 CRT 后免疫辅助治疗具有良好的前景。然而,目前国内外关于 LACC 同步 CRT 后辅助免疫治疗的临床研究极少。

KEYNOTE-A18 研究^[51],也称为 ENGOT-cx11/GOG-3047 研究,共纳入 1 060 例未接受任何治疗的高风险(伴淋巴结阳性 I B2~II B 期或 III~IV A 期)LACC 患者,评估了帕博利珠单抗联合同步 CRT 对比同步 CRT 的有效性和安全性。近期,KEYNOTE-A18 研究达到主要研究终点 PFS,研究数据也将在近期举行的医学会议上展示。

表 4 CRT 联合免疫治疗 LACC 临床研究

临床试验编号	研究名称
NCT01711515	CRT 后联合伊匹木单抗治疗 I B2~II B 期或 III B~IV A 期宫颈癌患者
NCT02635360	帕博利珠单抗联合 CRT 治疗晚期宫颈癌
NCT03192059	帕博利珠单抗、放射和免疫调节混合物在宫颈癌/子宫癌中的研究
NCT03277482	度伐利尤单抗、替西木单抗联合放疗治疗复发转移性妇科恶性肿瘤
NCT03298893	纳武利尤单抗联合放疗同步顺铂治疗 LACC,随后纳武利尤单抗辅助治疗 6 个月(NiCOL)
NCT03452332	立体定向体部放疗(SBRT)、替西木单抗和度伐利尤单抗治疗复发性或转移性宫颈癌,阴道癌或外阴癌
NCT03527264	纳武利尤单抗联合放疗同步顺铂化疗治疗宫颈癌(BrUOG 355)
NCT03612791	PD-L1 免疫检查点抑制剂阿替利珠单抗治疗 LACC(ATEZOLACC)
NCT03614949	SBRT 和阿替利珠单抗治疗复发性、持续性或转移性宫颈癌
NCT03738228	淋巴结阳性 LACC 患者 CRT 同期联合使用阿替利珠单抗
NCT03833479	抗 PD1 TSR-042 用于 CRT 后高危 LACC 患者的维持治疗(ATOMICC)

5 小 结

宫颈癌免疫疗法在临床上取得了令人瞩目的成效,相关临床研究证实接受免疫治疗的宫颈癌患者有临床获益。总体来说,免疫检查点抑制剂治疗晚期宫颈癌相较于治疗性疫苗、ACT 对宫颈癌的治疗应用更成熟、更广泛。当前对宫颈癌免疫治疗的研究主要集中于复发性、转移性或晚期宫颈癌。基础研究目前对肿瘤细胞微环境的认识还不够,且由于免疫调节机制的复杂性和恶性肿瘤的异质性,不管是 ICI,还是 ACT 等,在长期刺激下,肿瘤细胞通过各种途径去逃避免疫效应,从而保持肿瘤长期存在及进展,因此需要克服免疫治疗无应答来提高免疫治疗效果。宫颈癌的免疫治疗虽然是一种有希望的新方法,治疗方案的规范化、不良反应的监测、治疗效果的预测等方面都需要进一步研究证实。尽管宫颈癌的发病率仍在升高,但随着多种药物的出现,相信宫颈癌患者的 OS 将越来越长。

参考文献

[1] BRAY F,FERLAY J,SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2018,68(6):394-424.

[2] SERKIES K,JASSEM J. Systemic therapy for

cervical carcinoma-current status[J]. Chin J Cancer Res,2018,30(2):209-221.

[3] KIDD E A,SIEGEL B A,DEHDASHTI F. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer:Relationship to prognosis[J]. J Clin Oncol,2010,28(12):2108-2113.

[4] GUPTA C,SUDEEP O,MAHESHWARI M,et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA,or IIB squamouscervical cancer:A randomized controlled trial[J]. J Clin Oncol,2018,36(16):1548-1555.

[5] GENNIGENS C. Recurrent or primary metastatic cervical cancer:Current and future treatments[J]. ESMO Open,2022,7(5):100579.

[6] ESFAHANI K. Moving towards personalized treatments of immune-related adverse events [J]. Nat Rev Clin Oncol,2020,17(8):504-515.

[7] SILVA D M,ENSERRO D M,MAYADEV J S,et al. Immune activation in patients with locally advanced cervical cancer treated with ipilimumab following definitive chemoradiation (GOG-9929) [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26

- (21):5621-5630.
- [8] YANG W, SONG Y, LU Y, et al. Increased expression of programmed death (PD)-1 and its ligand PD-L1 correlates with impaired cell-mediated immunity in high-risk human papilloma-virus-related cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Immunology*, 2013, 139(4):513-522.
- [9] ABIKO K, MANDAI M, HAMANISHI ET J, et al. PD-L1 on tumor cells is induced in ascites and promotes peritoneal dissemination of ovarian cancer through CTL dysfunction [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(6):1363-74.
- [10] AKBARI O, STOCK P, SINGH ET A K, et al. PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperre-activity in opposing directions [J]. *Mucosal Im-munol*, 2010, 3(1):81-91.
- [11] CHUNG H C, ROS W, DELORD J P, et al. Ef-ficacy and safety of pembrolizumab in previous-ly treated advanced cervical cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(17):1470-1478.
- [12] OTTP A, PATRICK A, BANG Y, et al. T-Cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutation-al burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: KEY-NOTE-028 [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4):318-327.
- [13] WANG J. A study of AK104 (an anti-PD1 and anti-CTLA4 bispecific antibody) combined with standard therapy for the first-line treat-ment of persistent, recurrent, or metastatic cer-vical cancer (R/M CC) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16 Suppl):106-109.
- [14] ROBERT L C, POMENICA L, CHIRSTME G, et al. Efficacy and safety of zimberelimab (GLS-010) monotherapy in patients with recurrent or metastatic cervical cancer: A multicenter, open-label, single-arm, phase II study [J]. *Ann On-col*, 2022, 33:S1506.
- [15] OAKNIN A. 519MO Phase III EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial of ce-miplimab in recurrent or metastatic (R/M) cervical cancer: Long-term survival analysis [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33:S781.
- [16] ANDREWS L P, MARCISCANO A E, DRAKE C G, et al. LAG3 (CD223) as a cancer immuno-therapy target [J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1):80-96.
- [17] LIPSONE J, TAWBIA H, SCHADENDOR F D, et al. Relatlimab (RELA) plus nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: Primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15 Suppl):9503-9503.
- [18] AMARIAR N. Neoadjuvant relatlimab and niv-olumab in resectable melanoma [J]. *Nature*, 2022, 611(7934):155-160.
- [19] SIMON S, VOILLET V, VIGNARDET V, et al. PD-1 and TIGIT coexpression identifies a circulating CD8 T cell subset predictive of re-sponse to anti-PD-1 therapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2):211-216.
- [20] QIN S, XU L P, MING Y, et al. Novel immune checkpoint targets: Moving beyond PD-1 and CTLA-4 [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):155-158.
- [21] MONK B J, ENOMOTO T, MARTIN K, et al. Integration of immunotherapy into treatment of cervical cancer: Recent data and ongoing tri-als [J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 106:102385.
- [22] 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.
- [23] YABUNO A. GOTIC-018: Phase I, open-label, multicenter study to assess the safety of pre-and co-administration of ONO-4538 (nivolum-ab) with concurrent chemoradiation (CCRT) in patients (pts) with locally advanced cervical carcinoma (LACvCa) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16 Suppl):5529-5529.
- [24] AN J, TANG J, LI B X, et al. Efficacy and safe-ty of the anti-lpd-l1 mab socazolimab for recur-rent or metastatic cervical cancer: A phase I dose-escalation and expansion study [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(23):5098-5106.
- [25] JUSHENG A, JIE T, BEN J. Efficacy and safe-ty of cadonilimab, an anti-PD-1/CTLA4 bi-spe-cific antibody, in previously treated recurrent or metastatic (R/M) cervical cancer: A multi-center, open-label, single-arm, phase II trial (075) [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 166:S47-S48.
- [26] OAKNIN A. 520MO Safety and efficacy of niv-

olumab(NIVO) ± ipilimumab(IPI) in patients (pts) with recurrent/metastatic cervical cancer (R/M Cx Ca) in checkmate 358[J]. *Ann Oncol*,2022,33:S782.

[27] SANJA S,SARAH R H,JOHN R W,et al. A phase II study of tumor-infiltrating lymphocyte therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2019,25(5):1486-1493.

[28] 全家乐,康彦良,张万里,等,肿瘤免疫治疗中过继性细胞疗法的研究进展[J]. *药学进展*,2021, 45(10):725-734.

[29] NAGARSHETH N B,NISHA B N,SCOTT M N,et al. TCR-engineered T cells targeting E7 for patients with metastatic HPV-associated epithelial cancers[J]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 419-425.

[30] AKHATOVA A,CHEE K C,AZLIYATI A,et al. The efficacy of therapeutic DNA vaccines expressing the human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins for treatment of cervical cancer: Systematic review [J]. *Vaccines (Basel)*, 2021,10(1):210-216.

[31] KRISHNANSU S T,BRADLEY J M. Evidence-based treatment paradigms for management of invasive cervical carcinoma[J]. *J Clin Oncol*,2019,37(27):2472-2489.

[32] POELGEEST M I E,MARIJ J P,RENEE V,et al. Vaccination against oncoproteins of HPV16 for noninvasive vulvar/vaginal lesions: Lesion clearance is related to the strength of the T-Cell response[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(10):2342-2350.

[33] RAMANATHAN P,SELVALUXMY G,RAJALEKSHMI K R, et al. Development and clinical evaluation of dendritic cell vaccines for HPV related cervical cancer: A feasibility study [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(14): 5909-5916.

[34] GOTWALS P,CAMERON S,CIPOLLETT A D,et al. Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*,2017,17(5):286-301.

[35] O'MALLEY D M,NEFFA M,MONK B J,et al. Dual PD-1 and CTLA-4 checkpoint blockade using balstilimab and zalifrelimab combination as second-line treatment for advanced cervical cancer: An open-label phase II study[J]. *J Clin Oncol*,2022,40(7):762-771.

[36] PARKJ S. Efficacy and safety results of GX-188E, a therapeutic DNA vaccine, combined with pembrolizumab administration in patients with HPV 16-and/or 18- positive advanced cervical cancer: Phase II interim analysis results (KEYNOTE-567) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15 Suppl):5511-5511.

[37] RAMOS D,SILVA J. A therapeutic DNA vaccine and gemcitabine act synergistically to eradicate HPV-associated tumors in a preclinical model[J]. *Onco Immunol*, 2021, 10(1): 1949 896.

[38] MONK B J. KEYNOT E. Final overall survival results from a randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer[J]. *J Clin Oncol*,2023,41(16 Suppl):5500-5506.

[39] 周晖.《2022 NCCN 子宫颈癌临床实践指南(第 1 版)》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021,37(12):1220-1226.

[40] LAN C Y,SHEN J X,WANG Y,et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with advanced cervical cancer(CLAP): A multicenter, open-label, single-arm, phase II Trial[J]. *J Clin Oncol*,2020,38(34):4095-4106.

[41] GRAU J F,FARINAS-MADRID A,OAKNIN O. A randomized phase III trial of platinum chemotherapy plus paclitaxel with bevacizumab and atezolizumab versus platinum chemotherapy plus paclitaxel and bevacizumab in metastatic (stage IVB), persistent, or recurrent carcinoma of the cervix: The BEATcc study (ENGOT-Cx10/GEICO 68-C/JGOG1084/GOG-3030) [J]. *Int J Gynecol Cancer*,2020,30(1):139-143.

[42] JUNZO H,MASAKI M,MASASHI I, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8⁺ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2007,104(9):3360-3365.

[43] RODRIGUES M. Nivolumab plus chemoradiotherapy in locally-advanced cervical cancer; The NICOL phase 1 trial[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):3698.

[44] RAY-COQUARD I. 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): 5501-5504.

[45] CHRISTINE H, LOREN K, ANDREW B, et al. Immunotherapy with radiotherapy and chemoradiotherapy for cervical cancer[J]. Semin Radiat Oncol, 2020, 30(4): 273-280.

[46] MILESHKIN L, MOORE K N, ELIZABETH H, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): An international, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2023, 24(5): 468-482.

[47] BRADLEY J M, MAYADEV J, NUNES A T. Letter to the editor, reply to: Lee and matulonis: Immunotherapy and radiation combinatorial trials in gynecologic cancer: A potential synergy[J]. Gynecol Oncol, 2019, 154(1): 236-245.

[48] REITS E A, HODGE J W, HERBERTS C A, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy[J]. J Exp Med, 2006, 203(5): 1259-1271.

[49] DEBIASI A R, JONATHAN V V, PRASAD S. Cisplatin-induced antitumor immunomodulation: A review of preclinical and clinical evidence[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(21): 5384-5391.

[50] SPIGELD R, CORINNE F F, JHANELLE E G, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(12): 1301-1311.

[51] LORUSSO D, COLOMBO N, COLEMAN R L, et al. ENGOT-cx11/KEYNOTE-A18: A phase III, randomized, double-blind study of pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15 Suppl): 196-210.

(收稿日期: 2023-11-07 修回日期: 2024-01-01)

(上接第 444 页)

[24] MAUNG T Z, BISHOP J E, HOLT E, et al. Indoor air pollution and the health of vulnerable groups: A systematic review focused on particulate matter (PM), volatile organic compounds (VOCs) and their effects on children and people with pre-existing lung disease[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(14): 8752.

[25] DENLINGER L C, HEYMANN P, LUTTER R, et al. Exacerbation-prone asthma[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(2): 474-482.

[26] KRAFT M. The role of bacterial infections in asthma[J]. Clin Chest Med, 2000, 21(2): 301-313.

[27] LIRA V G, DASILVA G P, WANDALSEN G F, et al. Psychological stress in asthma: Repercussions on epigenetics-genetics, immune responses, and pulmonary function in the pediatric population [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2022, 50(2): 78-88.

[28] MCGOVERN C M, HARRISON R, ARCOLEO K. Integrative review of programs to improve outcomes for children with comorbid asthma and anxiety/depressive symptoms[J]. J Sch Nurs, 2023, 39(1): 37-50.

[29] WEINSTEIN S M, PUGACH O, ROSALES G, et al. Psychosocial moderators and outcomes of a randomized effectiveness trial for child asthma[J]. J Pediatr Psychol, 2021, 46(6): 673-687.

[30] ZHANG J H, ZHANG M, WANG Y N, et al. Correlation between IL-4 and IL-13 gene polymorphisms and asthma in Uygur children in Xinjiang[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(2): 1374-1382.

(收稿日期: 2023-08-10 修回日期: 2023-10-21)