

妇科肿瘤免疫治疗的临床应用

杨 喆,王轶英,王 悦

(郑州大学人民医院,河南省人民医院,河南 郑州 450003)

摘要:近年来,妇科肿瘤的发病率和死亡率仍在逐年上升,面向肿瘤的靶向免疫治疗研究也与日俱增。文章就妇科肿瘤的免疫治疗现状,主要集中在治疗性疫苗、免疫检查点抑制剂和免疫细胞改造 3 个方面进行阐述,为妇科肿瘤的临床治疗和基础研究提供依据。

关键词:妇科肿瘤;免疫治疗;治疗性疫苗;免疫检查点抑制剂;免疫细胞改造

中图分类号:R737.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2019)03-0214-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.03.A010

Clinical Application of Immunotherapy for Gynecological Tumor

YANG Zhe, WANG Yi-ying, WANG Yue

(People's Hospital of Zhengzhou University, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China)

Abstract: In recent years, the morbidity and mortality of gynecological tumors are constantly increasing, and the researches on targeted immunotherapy for tumors are correspondingly rising. The article reviews the present status of gynecological tumor immunotherapy, mainly in three aspects: therapeutic vaccines, immune checkpoint inhibitors and immune cells transformation, to provide information for clinical treatment and basic research.

Key words: gynecological tumors; immunotherapy; therapeutic vaccines; immune checkpoint inhibitors; immune cells transformation

宫颈癌、卵巢癌和子宫内膜癌是最常见的三大妇科恶性肿瘤,严重威胁女性健康。据统计,在发展中国家宫颈癌、卵巢癌和子宫内膜癌的年均发病数分别为 57 万、30 万和 38 万,死亡数分别为 31 万、18 万和 9 万^[1]。目前针对这些妇科肿瘤的治疗手段主要是手术、化疗或放疗,但存在患者术后高比例的复发率或转移率,以及药物的不良反应或多药耐药。免疫治疗作为第四大抗肿瘤治疗方法,在妇科肿瘤的临床应用中还有很大的发展空间。目前妇科肿瘤的免疫治疗研究主要围绕治疗性疫苗、免疫检查点抑制剂和免疫细胞改造 3 个方面。本文就以上 3 个方面对妇科肿瘤的免疫治疗作一综述。

1 治疗性疫苗

疫苗在肿瘤预防中占据极为重要的角色,能够大幅度地降低发病率,目前最为成熟的是针对病因明确的宫颈癌的人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)疫苗,而卵巢癌和子宫内膜癌还没有有效的预防性疫苗。对肿瘤具有免疫治疗效果的疫苗也均处于研究或前期临床试验阶段,目前还未有有效的治疗性疫苗上市。多数治疗性疫苗的研究均围绕宫颈癌,对卵巢癌和子宫内膜癌少见报道。针对治疗性疫苗的研究主要包括活载体疫苗、肽段/蛋白疫苗、核酸疫苗和全细胞疫苗。

1.1 活载体疫苗

活载体疫苗分为细菌载体和病毒载体,多集中在针对宫颈癌的细菌载体疫苗研究中。细菌载体的

收稿日期:2018-09-26;修回日期:2018-12-12

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201602190)

通信作者:王悦, E-mail: wangyue0601@163.com

研究热点为 ADXS11-001,是利用能够分泌 HPV16-E7 融合蛋白的单核细胞增多性李斯特菌制成的减活疫苗,用于治疗持续性和复发性宫颈癌具有一定优势。一项临床试验给予患者每次 1×10^9 CFU 的 3 剂量疫苗,监测 1 年后,平均总生存时间(overall survival,OS)为 7.7 个月,OS 率为 38.5%(对照组 24.5%),平均无进展生存时间(progression free survival,PFS)为 3.1 个月,但 91% 的患者会伴有恶心、呕吐、发冷、疲惫、发烧等副作用。另一项研究在联合了 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 的顺铂治疗后,1 年 OS 率为 36%,18 个月的 OS 率为 28%^[2]。虽然有效地提高了患者的 PFS 和 OS,但 ADXS11-001 的副作用和安全性还有待改善,另外细菌载体能够诱导 CD25⁺调节性 T(regulatory T,Treg)细胞的能力还有待进一步评估,且在治疗前需要评估输入后宿主细胞的感染风险。

TA-HPV 作为一种活的重组病毒疫苗,能够表达修饰后的 HPV16/18-E6/E7 蛋白,接种于放疗 2 周前的 I B 和 II A 期宫颈癌患者,一剂即可检测到 HPV 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes,CTLs)^[3]。病毒载体的优势是具有高的有效感染率和感染细胞内的抗原表达量,但弊端在于其安全性,不宜用于免疫功能不全的患者。

1.2 肽段/蛋白疫苗

肽段/蛋白疫苗是利用表达病毒相关蛋白的表位制作的疫苗。一项晚期宫颈癌患者的研究中,在接种了 HPV16-E6/E7 的重叠长肽段并给予 51 油佐剂(Montanide ISA-51),3 周间隔共 4 次接种后,可在患者体内检测到强烈且广泛的 T 细胞反应,另外 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞可长存 12 个月之久^[4,5]。另一项研究是根据 HLA-A*33:03 限制性的 HPV16-E7 蛋白表位 E7₆₁₋₆₉ 和 E7₆₇₋₇₆ 制备的多肽疫苗^[6],刺激宫颈癌患者机体产生敏感性的外周单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell,PBMC)和 CD8⁺ CTLs,具有良好的肿瘤细胞杀伤毒性。

蛋白疫苗的研究中 SGN-00101 是由 HPV16-E7 蛋白和牛结核分歧杆菌的热激蛋白 HSP65 组成的融合蛋白疫苗,在用于高级别宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia,CIN) 患者的 II 期临床试验发现,4 剂后有 40% 的患者有不同程度的病情缓解和病理级别降低^[7]。肽段/蛋白疫苗安全稳定易产,但免疫原性低且需要佐剂,且肽段疫苗需要识别

主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex,MHC)等位基因的表位,仅产生有限的 CTLs 应答,限制了治疗的普遍适用性。

1.3 核酸疫苗

核酸疫苗分为 DNA 疫苗和 RNA 疫苗,多数研究围绕在治疗宫颈癌的 DNA 疫苗上。VGX-3100 是由靶向 HPV16/18-E6/E7 蛋白的质粒组成的,针对感染了 HPV16/18-E6/E7 蛋白的 CIN II/III 患者,产生的 CD8⁺T 细胞具有强的细胞毒杀伤作用^[8]。Smola 等^[9]的研究利用 HPV16/18-E6/E7 DNA 的质粒载体插入 Fms 样酪氨酸激酶 3(Fms-like tyrosine kinase-3)的胞外片段制备的 DNA 疫苗 GX-188,在 CIN III 患者中能诱导加强 CD8⁺T 细胞的免疫应答。

DNA 疫苗安全、稳定、易生产,可重复免疫并且不产生中和抗体,但由于免疫原性弱需要免疫刺激或者加强免疫冲击。RNA 疫苗优势在于稳定、安全、价廉,但仍缺乏临床试验的研究数据。

1.4 全细胞疫苗

目前全细胞疫苗的研究主要针对作为抗原提呈细胞的树突状细胞(dendritic cell,DC)疫苗。Santin 等^[10]的研究中,将脉冲组合了 HPV16/18-E7 抗原和钥孔血蓝蛋白(keyhole limpet hemocyanin,KLH)的自体 DC 细胞,21d 间隔回输给 I B 和 II A 期宫颈癌患者,在 10 例患者体内均引起了 CD4⁺T 细胞和抗体应答反应,其中 8 例患者体内的 HPV16/18-E7 特异性 CD8⁺T 细胞水平升高。Coosemans 等^[11]利用基因修饰的 DC 疫苗研究对卵巢癌的杀伤效应,观察到在无显著的不良反应下可有效地延长患者的 OS 率。但 DC 疫苗成品化的限制因素还有很多,比如 DC 细胞的获得和体外培养条件的控制等。

不论是治疗性疫苗还是预防性疫苗,找到特异性的病毒抗原位点,是能够靶向治疗和预防妇科肿瘤的关键。虽然二价、四价和九价预防性 HPV 疫苗均已上市,但有效性终点的可行性分析和治疗性疫苗的开发仍需得到持久关注。

2 免疫检查点抑制剂

免疫检查点负责维持机体内的自我耐受,防止自身免疫,保护正常细胞在感染状态下免受免疫攻击。而肿瘤细胞恰恰利用这一机制通过拦截免疫检

查点来逃避免疫监督从而不受控制地增殖。因此,免疫检查点抑制剂可以作为抗肿瘤免疫的有效手段之一。最近倍受关注的两大检查点为具有免疫抑制作用的程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed cell death protein-1,PD-1) 和细胞毒 T 淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4,CTLA-4)。

2.1 抗 PD-1 抗体

PD-1 抑制外周组织和肿瘤微环境中处于免疫应答晚期的效应 T 细胞活性,肿瘤细胞表面表达 PD-1 的配体 PD-L1,用于和效应 T 细胞表面表达的 PD-1 结合阻止活化 T 细胞,抗 PD-1 抗体和抗 PD-L1 抗体阻断 PD-1 和 PD-L1 的结合,帮助效应 T 细胞活化而杀伤肿瘤细胞。

纳武单抗 (nivolumab) 恢复因 PD-1 与 PD-L1 的结合而抑制的抗肿瘤免疫功能。在铂耐药的卵巢癌患者研究中,分别予以 1mg/kg 小剂量和 3mg/kg 大剂量给药,2 周 1 次,2 次治疗后有 20% 的患者表现部分反应,26% 的患者病情得以稳定。1 年后,小剂量组平均 PFS 和 OS 分别为 3.5 个月和 20 个月^[12],但此研究的样本数相对较少,不能有力地说明对卵巢癌患者的疗效。Nivolumab 同样适用于持续的、复发的或转移性宫颈癌患者,同时也可以分别联合抗 CTLA-4 抗体 ipilimumab,抗淋巴细胞激活基因-3 (lymphocyte activation gene-3,LAG-3) 抗体 BMS-986016,抗 CD38 抗体 daratumumab 而加强患者体内的细胞免疫反应^[13]。Nivolumab 和抗 4-1BB/CD137 抗体 urelumab,和抗杀伤细胞免疫球蛋白受体 (killer immunoglobulin-like receptor,KIR) 抗体 lir-ilumab 的联合也已用于晚期宫颈癌患者的 I 期临床试验中^[14]。

派姆单抗 (pembrolizumab) 阻碍了 PD-1 和肿瘤表达的 PD-L1 之间的结合,作为一种可接受的的安全的治疗方法用于晚期子宫内膜癌患者。给予患者每 2 周 10mg/kg 的剂量 2 年后,6 个月的 PFS 率为 19%,OS 率为 68.8%。但存在 54.2% 的患者伴有不良反应和 13% 的中毒事件。在宫颈癌患者的研究中使用 10 mg/kg 剂量,2 周 1 次,至 24 个月时,6 个月的 PFS 率为 13%,OS 率达 66.7%。在治疗卵巢癌的 IB 期临床试验中,有 23.1% 的患者肿瘤明显缩小,且联合聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase,PARP) 抑制剂 niraparib 对于复发的铂耐

药卵巢癌患者已被评估是安全有效的^[13,15]。

2.2 抗 PD-L1 抗体

最近一种新型抗 PD-L1 抗体巴文西亚单抗 (avelumab),在临床研究中给予患者 10mg/kg 剂量,2 周 1 次,可提升平均 PFS 至 11.9 周^[15],对于治疗过的、复发的和难治的卵巢癌患者具有一定安全性和有效性。对于持续性复发性的子宫内膜癌患者,avelumab 的治疗效果研究也在进行临床评估。

抗 PD-L1 抗体阿特朱单抗 (atezolizumab) 联合抗血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor-A,VEGF-A) 单抗贝伐单抗 (bevacizumab) 在晚期宫颈癌患者的临床 II 期试验中表现出增强的抗肿瘤免疫反应^[2]。Atezolizumab 联合 bevacizumab 同样也被用在铂耐药的卵巢癌 II 期临床试验和晚期卵巢癌的 III 期临床试验中^[15]。

BMS-936559 作为一种新型抗 PD-L1 抗体,在 17 例卵巢癌患者的 I 期临床试验中,给予患者 10mg/kg 剂量,有 5 例患者的严重病情得到控制或者产生部分免疫反应^[16]。

另外,抗 PD-L1 抗体 durvalumab 和 PARP 抑制剂 olaparibin 联合,durvalumab、olaparibin 和抗 VEGF 受体抑制剂 cediranib^[13] 的联合使用研究都已在卵巢癌患者的临床试验中进行。

2.3 抗 CTLA-4 抗体

CTLA-4 通过与其配体 CD80/86 结合,减弱淋巴器官中的早期 T 细胞和记忆 T 细胞的活化,抗 CTLA-4 抗体阻断了 T 细胞的抑制信号,使 T 细胞进一步发展成为活化的 T 细胞,增强 T 细胞反应。

伊匹单抗 (ipilimumab) 已被美国 FDA 批准为黑色素瘤的治疗药物,对于化疗后的局部高级别宫颈癌患者,目前已用于 I 期临床试验中,采取方案为间隔 3 周静脉注射 3 个月^[17]。另一项 42 例转移性宫颈癌患者的 I 期临床试验中,使用 ipilimumab 10mg/kg 每 3 周 1 次,4 次后平均 PFS 为 2.5 个月,其中 3 例患者表现出客观应答,并有一定可控制的不良反应^[18]。虽然放疗后使用 ipilimumab 能在 IV 期卵巢癌患者中发挥抗肿瘤效应,但 10mg/kg 每 3 周 1 次,共 4 次的 II 期临床试验中,有 95% 的复发性铂耐药患者因为不良反应无法坚持^[13]。目前 ipilimumab 和 nivolumab 联合使用在晚期宫颈癌和卵巢癌的临床治疗研究中展开。

替西木单抗(tremelimumab)多联合使用,tremelimumab 和 PARP 抑制剂 olaparibin 联合,tremelimumab、olaparibin 和抗 PD-L1 抗体 durvalumab 联合,均已运用在复发性铂敏感或铂耐药的卵巢癌患者的临床试验研究中。

目前,免疫检查点抑制剂用于黑色素瘤和非小细胞肺癌的研究相对成熟,在妇科恶性肿瘤中,持续的、复发的、转移的、铂耐药的晚期癌症患者因放化疗效果不佳,而进一步给予免疫治疗,对于适合采用免疫检查点抑制剂治疗的患者筛选,目前还没有统一标准。Vanderstraeten 等^[19]发现在原发性子宫内膜癌患者中 PD-L1 的表达量高达 72%,Howitt 等^[20]也证实了在 48 例宫颈癌患者体内有 32 例检测出 PD-L1 表达的基因扩增,表明 PD-1/PD-L1 轴有可能是新兴的免疫检查点抑制剂治疗预测因子。因此 Ventriglia 等^[15]的研究认为 pembrolizumab 在卵巢癌中的筛选标准是肿瘤细胞中 PD-L1 表达量 $\geq 1\%$ 或免疫组化结果显示基质上有 PD-L1 的阳性结合,在宫颈癌中的筛选标准是免疫组化中 PD-L1 的表达至少为 1%。也有研究称肿瘤浸润淋巴细胞和肿瘤突变负荷有望成为筛选 PD-1/PD-L1 治疗获益人群的预测标志物^[21,22]。虽然妇科肿瘤患者体内 PD-1/PD-L1 的表达可能不是患者筛选的唯一标准,但已有报道证实妇科肿瘤中 PD-L1 的表达与治疗疗效之间有相关性^[23],所以最终以哪些相关分子检测指标作为免疫检查点抑制剂治疗的筛选标准还需要更多的研究支持。

通过阻断 PD-1 和 CTLA-4 活化 T 细胞的抑制信号,可以刺激免疫反应,打破免疫耐受,解除免疫抑制,从而使抗肿瘤免疫反应顺利进行。但是联合使用药物的组合、剂量以及减轻不良反应来共同增强抗肿瘤免疫疗效,提高患者生存率和生活质量还需大量的临床研究。

3 免疫细胞改造

3.1 嵌合抗原受体的 T 细胞 (chimeric antigen receptor-T cell,CAR-T)免疫治疗

CAR-T 治疗是利用转基因技术使患者 T 细胞表面程序化表达 CAR,其中 CAR 包括胞外抗原识别区、胞外链接区、跨膜区和胞内信号尾巴。胞外抗

原识别区来自识别肿瘤相关抗原的特异性抗体。目前,CAR-T 已经成熟化地用于急性淋巴细胞白血病,从外周血分离淋巴细胞,转导病毒性 CAR,体外扩增和输回患者体内,从而达到肿瘤细胞特异性 T 细胞扩增。在宫颈癌患者研究中虽得到批准,但是在鉴定合适的配体结合区、跨膜连接区、胞内信号元和脱靶现象的问题上仍需大量研究来改善治疗方案。另外在卵巢癌中也已有 CAR-T 靶向治疗的研究,利用嵌合表达卵巢癌抗原 FSHR 的 T 细胞可以特异性杀伤肿瘤细胞^[24]。通过给 CAR-T 细胞提供 CD137 的环境,增强了卵巢癌细胞对改造后的 CAR-T 细胞免疫攻击的敏感性,提高了 CAR-T 细胞的抗肿瘤活性^[25]。

但 CAR-T 也存在不利因素,包括细胞激素释放症候群(cytokine release syndrome,CRS)毒性和“on-target,off-tumor”毒性。CAR-T 的细胞毒作用是因为正常组织也表达肿瘤相关抗原,无法控制 T 细胞的活性。大量活化的淋巴细胞(T、B、NK)因为肿瘤杀伤反应而产生 CRS 毒性。对于 CRS 毒性,相关因子如 C 反应蛋白、IL-6 和 IFN- γ 都会成百倍高于基准值,因而产生低血压和发烧等临床表现。不过已有研究采用糖皮质激素和细胞因子阻断剂(托珠单抗和依那西普)来改善 CRS 毒性^[26]。CAR-T 靶向的肿瘤相关抗原同样使得正常细胞也会被淋巴细胞攻击,造成正常组织损伤而产生“on-target,off-tumor”毒性。目前一种安全有效广泛的解决方法是将自杀基因(HSV-TK 和 iCasp9)引入 CAR-T^[27,28]。但最终,研究肿瘤特异性抗原才是肿瘤靶向治疗的根本解决办法。

3.2 肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte,TIL)治疗

TIL 是利用分离肿瘤患者的肿瘤特异性 T 淋巴细胞,在体外扩增后回输至患者体内的一种免疫疗法,以期获得更强烈的免疫应答。在一项经典的临床研究中,体外扩增的 HPV-E6/E7 反应性的 TIL,输注前给予患者环磷酰胺和氟达拉滨,创造非骨髓活性的条件,并且输注后给予大剂量的阿地白介素。在治疗 9 例转移性宫颈癌患者中,3 例具有客观的 HPV 活动性应答,1 例部分反应,2 例完全反应,并维持了 18 和 11 个月之久^[29],提示了细胞治疗能够提供完全的持久性抑制肿瘤作用。Fujita 等^[30]的研究也提出 TIL 治疗通过抑制卵巢肿瘤生长,延长了卵巢癌患者的 PFS 和 3 年生存率。而有关子宫内膜癌的 TIL 研究较少,且研究结果意见不一,TIL 反应水平

的高低是否与病变级别相关^[31,32]还有待更多的研究去证实。

近期关于 TIL 的研究多应用于黑色素瘤,而对于妇科肿瘤的研究少有更新,早期研究的样本量少且预后不理想,对于 TIL 在妇科肿瘤中的应用仍需大量的临床研究来证实。

3.3 加强自然杀伤(natural killer,NK)细胞的免疫功能

有关宫颈癌和子宫内膜癌的 NK 细胞治疗研究不多,多数研究集中在卵巢癌。其一,通过细胞因子治疗加强 NK 细胞杀伤能力或者提高 NK 细胞数量。晚期卵巢癌患者的 II 期临床试验中,皮下注射低剂量的 IL-2 和口服维 A 酸能够提高晚期卵巢癌患者外周血中 NK 细胞数量和减少 VEGF^[33,34]。其二, NK 细胞的过继回输。I 期临床试验探讨过淋巴因子激活的 NK 细胞 (lymphokine-activated killer, LAK) 治疗,通过结合高剂量的 IL-2 有效控制腹膜纤维化的临床反应。细胞因子诱导的 NK 细胞 (cytokine-induced killer, CIK) 治疗在卵巢癌和宫颈癌患者中均增强了细胞毒活性,晚期卵巢癌患者平均 PFS 和平均 OS 分别提高了 15.5 和 5.6 个月^[35,36]。其三,异体 NK 细胞治疗。由于供体 KIR 和受体 MHC 的错配能够提高 NK 细胞的抗肿瘤活性,在复发性卵巢癌患者的 II 期临床试验也提示了异体 NK 细胞治疗的可行性。

免疫细胞的改造相对治疗性疫苗和免疫检查点抑制剂更为复杂,不仅在于细胞结构功能的改造技术,更多的是肿瘤细胞微环境中的多因素干扰,在免疫治疗过程中细胞功能的丧失和肿瘤抗原提呈能力下降,都限制了该方法在免疫治疗中的发展,但同时也给细胞改造提供了巨大的研究空间,如何安全有效的改造出可以抑制肿瘤细胞活性同时加强自身免疫功能的免疫细胞,仍需要大量的研究。

4 展 望

目前免疫治疗在妇科肿瘤的应用还局限于宫颈癌和卵巢癌,子宫内膜癌少有研究,外阴癌、输卵管癌更是罕见报道,并且对于已有的治疗方案仍需大量的探索性研究来阐明相关治疗方法的基础性机制和预测性生物标志,使治疗有效性增加的同时降低

不良反应。如何提高免疫治疗的安全性和特异性,降低复发率和耐药性,除了制备成本低、安全性好和免疫原性强的治疗性疫苗,制定适合采用免疫检查点抑制剂的患者筛选标准,以及制备安全有效的抗肿瘤杀伤细胞,还需要更多的研究策略。免疫治疗与手术、化疗、放疗以及免疫治疗方法之间的交叉联合,也是妇科肿瘤治疗的研究重点。精准医疗下的免疫治疗需要给患者提供私人定制的治疗方案,因此寻找妇科肿瘤特异性抗原和提高特异性免疫识别是免疫治疗的最终目的,从而增强 T 细胞的肿瘤杀伤活性,恢复细胞免疫活性,获得持续性的抗肿瘤免疫应答,以此提高患者的生存率和改善生活质量。

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] Borcoman E, Le Tourneau C. Pembrolizumab in cervical cancer: latest evidence and clinical usefulness [J]. Ther Adv Med Oncol, 2017, 9(6): 431-439.
- [3] Kaufmann AM, Stern PL, Rankin EM, et al. Safety and immunogenicity of TA-HPV, a recombinant vaccinia virus expressing modified human papillomavirus (HPV)-16 and HPV-18 E6 and E7 genes, in women with progressive cervical cancer[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(12): 3676-3685.
- [4] Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, et al. Phase I immunotherapeutic trial with long peptides spanning the E6 and E7 sequences of high-risk human papillomavirus 16 in end-stage cervical cancer patients shows low toxicity and robust immunogenicity[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(1): 169-177.
- [5] Welters MJ, Kenter GG, Piersma SJ, et al. Induction of tumor-specific CD4+ and CD8+ T-cell immunity in cervical cancer patients by a human papillomavirus type 16 E6 and E7 long peptides vaccine [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(1): 178-187.
- [6] Kim S, Chung HW, Kong HY, et al. Identification of novel immunogenic human papillomavirus type 16 E7-specific epitopes restricted to HLA-A*33:03 for cervical cancer immunotherapy[J]. Yonsei Med J, 2017, 58(1): 43-50.
- [7] Roman LD, Wilczynski S, Muderspach LI, et al. A phase II study of Hsp-70 (SGN-00101) in women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia [J]. Gynecol Oncol, 2007, 106(3): 558-566.
- [8] Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in

- women[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8):711–723.
- [9] Smola S, Trimble C, Stern PL. Human papillomavirus-driven immune deviation; challenge and novel opportunity for immunotherapy[J]. *Ther Adv Vaccines*, 2017, 5(3):69–82.
 - [10] Santin AD, Bellone S, Palmieri M, et al. Human papillomavirus type 16 and 18 E7-pulsed dendritic cell vaccination of stage I B or II A cervical cancer patients: a phase I escalating-dose trial[J]. *J Virol*, 2008, 82(4):1968–1979.
 - [11] Coosemans A, Vanderstraeten A, Tuyaerts S, et al. Immunological response after WT1 mRNA-loaded dendritic cell immunotherapy in ovarian carcinoma and carcinosarcoma[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(9):3855–3859.
 - [12] Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34):4015–4022.
 - [13] Gadducci A, Guerrieri ME. Immune checkpoint inhibitors in gynecological cancers; update of literature and perspectives of clinical research[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(11):5955–5965.
 - [14] Luvero D, Plotti F, Lopez S, et al. Antiangiogenics and immunotherapies in cervical cancer; an update and future's view[J]. *Med Oncol*, 2017, 34(6):115.
 - [15] Ventriglia J, Paciolla I, Pisano C, et al. Immunotherapy in ovarian, endometrial and cervical cancer; state of the art and future perspectives[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 59:109–116.
 - [16] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2455–2465.
 - [17] Lee SJ, Yang A, Wu TC, et al. Immunotherapy for human papillomavirus-associated disease and cervical cancer; review of clinical and translational research [J]. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27(5):e51.
 - [18] Lheureux S, O. Butler M, Clarke B, et al. Association of ipilimumab with safety and antitumor activity in women with metastatic or recurrent human papillomavirus-related cervical carcinoma[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(7):e173776.
 - [19] Vanderstraeten A, Luyten C, Verbist G, et al. Mapping the immunosuppressive environment in uterine tumors: implications for immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(6):545–557.
 - [20] Howitt BE, Sun HH, Roemer MG, et al. Genetic basis for PD-L1 expression in squamous cell carcinomas of the cervix and vulva[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(4):518–522.
 - [21] Madore J, Vilain RE, Menzies AM, et al. PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients; implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2015, 28(3):245–253.
 - [22] Yarchoan M, Johnson BA, Lutz ER, et al. Targeting neoantigens to augment antitumor immunity [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(4):209–222.
 - [23] Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Dychter SS, et al. Avelumab (anti-PD-L1) in platinum-resistant/refractory ovarian cancer; JAVELIN ovarian 200 phase III study design[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(21):2103–2113.
 - [24] Perales-Puchalt A, Svoronos N, Rutkowski MR, et al. Follicle-stimulating hormone receptor is expressed by most ovarian cancer subtypes and is a safe and effective immunotherapeutic target [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(2):441–453.
 - [25] Song DG, Ye Q, Santoro S, et al. Chimeric NKG2D CAR-expressing T cell-mediated attack of human ovarian cancer is enhanced by histone deacetylase inhibition[J]. *Hum Gene Ther*, 2013, 24(3):295–305.
 - [26] Davila ML, Sauter C, Brentjens R. CD19-targeted T Cells for hematologic malignancies; clinical experience to date [J]. *Cancer J*, 2015, 21(6):470–474.
 - [27] Bonini C, Ferrari G, Verzeletti S, et al. HSV-TK gene transfer into donor lymphocytes for control of allogeneic graft-versus-leukemia[J]. *Science*, 1997, 276(5319):1719–1724.
 - [28] Straathof KC, Pule MA, Yotnda P, et al. An inducible caspase 9 safety switch for T-cell therapy[J]. *Blood*, 2005, 105(11):4247–4254.
 - [29] Stevanović S, Draper LM, Langhan MM, et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(14):1543–1550.
 - [30] Fujita K, Ikarashi H, Takakuwa K, et al. Prolonged disease-free period in patients with advanced epithelial ovarian cancer after adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes[J]. *Clin Cancer Res*, 1995, 1(5):501–507.
 - [31] Vanderstraeten A, Tuyaerts S, Amant F. The immune system in the normal endometrium and implications for endometrial cancer development [J]. *J Reprod Immunol*, 2015, 109:7–16.
 - [32] Silverberg SG, Sasano N, Yajima A. Endometrial carcinoma in Miyagi Prefecture, Japan; histopathologic analysis of a cancer registry-based series and comparison with cases in American women[J]. *Cancer*, 1982, 49(7):1504–1510.
 - [33] Recchia F, Di Orio F, Candeloro G, et al. Maintenance immunotherapy in recurrent ovarian cancer; long term follow-up of a phase II study [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(2):202–207.
 - [34] Recchia F, Saggio G, Cesta A, et al. Interleukin-2 and 13-cis retinoic acid as maintenance therapy in advanced ovarian cancer[J]. *Int J Oncol*, 2005, 27(4):1039–1046.
 - [35] Kim HM, Lim J, Kang JS, et al. Inhibition of human cervical carcinoma growth by cytokine-induced killer cells in nude mouse xenograft model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(3):375–380.
 - [36] Liu J, Li H, Cao S, et al. Maintenance therapy with autologous cytokine-induced killer cells in patients with advanced epithelial ovarian cancer after first-line treatment [J]. *J Immunother*, 2014, 37(2):115–122.