

宫颈癌免疫治疗的研究进展

郭楠, 宁文婷, 尚海霞

(山西医科大学第三医院(山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院), 山西 太原 030032)

摘要: 宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,其主要病因是高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续感染。传统治疗方法包括手术、放疗及化疗,但是对于晚期、持续性或转移性宫颈癌疗效不容乐观。近年来治疗性疫苗、PARP 抑制剂、免疫检查点抑制剂、过继 T 细胞疗法等免疫疗法的研究结果显示有良好的应用前景。全文对免疫检查点抑制剂、治疗性疫苗、工程 TCR T 细胞、PARP 抑制剂等在宫颈癌中的相关临床试验及进展进行综述。

关键词: 宫颈癌;免疫治疗;免疫检查点抑制剂;治疗性疫苗;PARP 抑制剂

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2022)10-0821-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2022.10.A010

Research Progress of Immunotherapy for Cervical Cancer

GUO Nan, NING Wen-ting, SHANG Hai-xia

(Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan 030032, China)

Abstract: Cervical cancer is the most common gynecological malignancy. The persistent infection of high-risk human papillomavirus(HPV) is the main cause of cervical cancer. Traditional treatment methods include surgery, radiotherapy and chemotherapy, but the curative effect of advanced, persistent or metastatic cervical cancer is not optimistic. In recent years, the research results of therapeutic vaccines, PARP inhibitors, immune checkpoint inhibitors, adoptive T cell therapy and other immunotherapies have shown their good application prospects. This article reviews the clinical trials and researches progress of immune checkpoint inhibitors, therapeutic vaccines, TCR-engineered T cells and PARP inhibitors in cervical cancer.

Key words: cervical cancer; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; therapeutic vaccines; PARP inhibitors

宫颈癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HPV)持续感染仍然是其主要病因。在宫颈癌预防方面,随着 HPV 预防性疫苗的推广应用、宫颈癌筛查、宫颈上皮内瘤变的早诊早治等措施的开展,宫颈癌在全球很多地区尤其发达国家发病率已明显下降^[1-2]。而在宫颈癌治疗方面,传统的手术、放疗以及化疗的疗效不容乐观,而免疫疗法逐渐显示出其良好的应用前景。E6、E7 蛋白是 HPV 的主要癌蛋白,因此目前大多数免疫治疗主要针对 E6 和 E7,旨在通过增强机体免疫消除 HPV 相关疾病。本文就宫颈癌的免疫治疗作一综述。

收稿日期:2022-05-11;修回日期:2022-06-26

基金项目:山西省基础研究计划青年科技研究基金(201601D202092)

通信作者:尚海霞,E-mail:shx_mail2004@163.com

1 治疗性疫苗

1.1 细菌载体疫苗

李斯特菌(Lm)是一种分泌李斯特菌溶素 O(LLO)的革兰氏阳性菌,ADXS11-001 是由 Lm 合成,分泌 LLO 及 E7(抗原-佐剂融合蛋白)的宫颈癌疫苗。其作用机制是抗原提呈细胞 (antigen presenting cells, APC)内化Lm,分泌 LLO 避免抗原被吞噬体裂解。而后,LLO-E7 在 APC 中加工成肽段,激活肿瘤相关抗原特异性 T 细胞发挥其治疗作用^[3]。

Maciag 等^[4]进行的 I 期临床试验(NCT02853604)第一次检验了 ADXS11-001 疫苗的安全性。该实验共纳入 15 例复发转移性宫颈癌患者,研究结局分别是死亡 2 例,病情进展 5 例,病情稳定 7 例,部分缓

解 1 例,但所有患者均出现了流感样症状。GOG-0265(NCT01266460)是一项评估 ADXS11-001 疫苗在复发或转移宫颈癌疗效的Ⅱ期临床试验。纳入的 50 例晚期宫颈癌患者均接受过 1 次及以上的系统性化疗,主要研究终点是疫苗的安全性和总生存期(overall survival,OS)。结果发现,1 年生存率为 38%(19/50),中位 OS 为 6.1 个月(95%CI:4.3~12.1),中位无进展生存期(progression-free survival,PFS)为 2.8 个月(95%CI:2.6~3.0),客观反应率(objective response rate,ORR)为 6%(3/50),疾病控制率(disease control rate,DCR)为 16%(8/50)。常见治疗相关不良反应(treatment-related adverse events,TRAEs)依次是寒战(58%)、疲劳(54%)、发热(36%)、头痛(36%)和恶心(32%)^[5]。目前正在进行的针对该疫苗的双盲、随机Ⅲ期临床试验(NCT02853604),研究终点是接受同期放化疗后局部晚期宫颈癌患者的无病生存期(disease-free survival,DFS),期待其结果的发布,以指导此疫苗在宫颈癌患者中的临床应用。

1.2 肽疫苗

肽疫苗分为短肽疫苗与长肽疫苗,具有稳定、安全、易生产的优势,但肽疫苗免疫原性较低。通常短肽通过加入佐剂提高其激活特异性免疫的能力,提高其免疫原性^[6]。与短肽疫苗相比,长肽疫苗与 MHC I 或 MHC II 类分子结合前,内化成小片段,可以更加有效地激活 CTL 反应。

HPV16-SLP(ISA 101)由 HPV-16 E6、E7 与佐剂 ISA-51 组成的长肽疫苗。截止目前该疫苗已经完成了多项Ⅰ期与Ⅱ期临床试验。NCT02426892 是该疫苗的一项单臂、单中心Ⅱ期临床试验,共纳入 24 例 HPV16 阳性癌症患者。主要研究终点是评估免疫检查点抑制剂联合 ISA 101 的总体反应率。结果显示其总有效率为 33%(8 例,95%CI:19%~50%),中位 OS 为 17.5 个月,仅 2 例患者出现 3~4 级毒性反应。该试验结果表明了联合治疗的有效性^[7]。Sousa 等^[8]在此Ⅱ期临床试验基础上分析患者长期临床结局及免疫反应结果。结果显示,24 例患者的中位随访时间是 46.5 个月,中位 OS 为 15.3 个月(95%CI:10.6~27.2),3 年生存率为 12.5%(95%CI:4.3%~36%);CR(complete response)患者 CD8⁺ T 细胞水平最高,证明了细胞毒性 T 淋巴细胞和巨噬细胞与临床反应直接相关($P<0.05$)。目前关于该疫苗还有一项Ⅰ/Ⅱ

期临床试验(NCT02128126),主要评估不同剂量的 ISA 101 疫苗联合应用卡铂和紫杉醇的安全性与特异性免疫反应。该试验已经完成,期待其结果发布。

1.3 蛋白质疫苗

蛋白质疫苗与肽疫苗相比,其优点在于包含 E6、E7 所有抗原表位,无 MHC I 类分子的限制性,其缺点是免疫原性较低、难以分离纯化^[9]。这类疫苗主要通过介导体液免疫发挥作用。

TA-CIN 由 HPV16 L2/E6/E7 融合蛋白组成的一种蛋白质疫苗。Peng 等^[10]通过在小鼠皮下注射 TC-1 肿瘤细胞(表达 E6/E7 的临床前肿瘤模型)检测小鼠单独或联合 PD-1 抑制剂瘤内注射 TA-CIN 的免疫反应与抗肿瘤效应。发现单独注射疫苗后可以诱发强烈的 CD8⁺ T 淋巴细胞产生抗肿瘤效应,联合应用 PD-1 抑制剂则在此基础上增强了特异性免疫反应,该研究证实了联合治疗的有效性,期待其进一步的研究。

TVGV-1 是另一种重组蛋白质疫苗。Da Silva 等^[11]在 C3.43 小鼠模型(HPV16 转化的 B6 小鼠胚胎细胞系 C3 亚克隆模型,多用于肿瘤研究)中检测了以 CpG 或 GPI-0100 为佐剂的 TVGV-1 免疫原性和疗效。结果发现,接种疫苗后肿瘤微环境中淋巴细胞反应增加,佐剂的使用加强了疫苗的免疫反应,相比于 GPI-100,以 CpG 为佐剂的疫苗在小鼠体内诱导 HPV 16 E7 特异性 CD8⁺ T 细胞免疫反应的频率更高;早期接种疫苗可以使小鼠肿瘤消失,提高小鼠总体存活率。这项研究在动物模型水平表明了 TVGV-1 疫苗对宫颈癌的疗效,但针对此疫苗的临床研究尚未开展。

1.4 DNA 疫苗

DNA 疫苗的作用机制是将携带 HPV E6、E7 癌蛋白的质粒 DNA 注射体内,导致受体细胞体内转染合成抗原,诱导特异性免疫^[12]。其缺点是低免疫原性、缺乏扩增及扩散至周围细胞的能力等。

目前对 GX-188E 研究大多限定在 CIN Ⅲ。Choi 等^[13]进行的一项前瞻性、随机、多中心Ⅱ期临床试验(NCT02139267),旨在观察 GX-188E 诱导宫颈上皮内瘤变(CIN)消退的效果。研究终点是评估在第 7 次随访时宫颈病变消退至 CIN I 的情况。试验分组是 V7(注射 GX-188E 后 20 周,第 7 次随访),V8(注射 GX-188E 后 36 周,第 8 次随访)。结果显示在共

纳入的 72 例患者中,其中 V7 包含 64 例(8 例因怀孕、手术、注射剂量错误排除),V8 包含 52 例(12 例不同意阴道镜活检的患者排除);52%的 V7 患者和 67%的 V8 患者出现组织病理学的消退。一项 I b/II 期临床试验 (NCT03444376) 评估 GX-188E 联合 Pembrolizumab 对晚期宫颈癌患者的安全性、耐受性及 ORR,此试验正处于招募状态,中期研究结果显示 26 例患者中 11 例获得 OR(42%),4 例 CR(15%),7 例 PR(27%)^[14]。

VGX-3100 是一种使用电穿孔装置肌肉注射的 DNA 疫苗。目前该疫苗的研究也主要集中在宫颈癌前病变方面。Trimble 等^[15]针对 VGX-3100 的疗效、安全性、免疫原性进行 II 期随机对照试验(NCT01304524)。该研究方案以 3:1 将 CIN II/III 级患者分为两组,分别接受 VGX-3100(3 剂)与安慰剂,统计分析数据分别是方案分析(接受所有 3 剂 VGX-3100 或安慰剂的患者,不包括违反协议的患者)与改良意向治疗分析(接受至少 1 剂 VGX-3100 或安慰剂的患者)。主要终点是 36 周随访时病理学消退至 CIN I 或者正常。结果显示,方案分析中 49.5%(53/107,VGX-3100 组)、30.6%(11/36,安慰剂组)具有组织病理学回归(95%CI:1.4~36.6, $P=0.034$)。改良意向治疗分析中 48.2%(55/114,VGX-3100 组)、30.0%(12/40,安慰剂组)具有组织病理学回归(95%CI:1.3~34.4, $P=0.034$)。第一次证明了此疫苗对宫颈癌前病变的有效性。Bhuyan 等^[16]对此试验进行二次分析,研究 VGX-3100 疫苗诱发的免疫反应持久性。发现在接受 VGX-3100 的患者中,91%患者(32/35)在治疗完成后 18 个月 HPV16/18 转阴(疗效同安慰剂+手术治疗相当);由 VGX-3100 诱导的特异性免疫反应在 18 个月时仍高于安慰剂组。表明该疫苗免疫反应具有持久性,或许可成为手术治疗的替代疗法。

Hasan 等^[17]进行的关于 MEDI0457(INO-3112)

的 I 期临床试验,研究对象是放化疗 2~4 周后新诊断为 I B₁~IV A 期或者持续复发性宫颈癌患者,评估化疗后使用该疫苗的安全性与耐受性。结果显示,10 例患者中 8 例在放化疗和接种疫苗后对 HPV 抗原产生细胞或体液免疫反应。在完成放化疗和疫苗接种后,宫颈活检标本中可检测到 CD8⁺ T 细胞,所有患者 HPV DNA 检测为阴性。

总体而言,治疗性疫苗大多数均以 E6、E7 蛋白作为靶抗原,已有多项 I/II 期临床试验正在进行。但是,各种治疗性疫苗研究对象、用量、方法、疗效均存在差异,每种载体也存在受限性,同时治疗性疫苗发挥作用依赖于患者拥有完整免疫系统,这对于免疫抑制的患者存在限制^[18]。目前仍然没有一种疫苗得到临床批准应用,因此,仍然需要进行更深入的研究(Table 1)。

2 免疫检查点抑制剂

2.1 PD-L1 抑制剂

PD-1 表达于活化的 T 细胞,其与配体 PD-L1/L2 结合后,T 细胞活化受到抑制,导致 T 细胞凋亡。PD-L1 广泛表达于肿瘤细胞与免疫细胞上,因此成为了潜在的免疫治疗靶点。

KEYNOTE-028 (NCT02054806) 与 KEYNOTE-158 (NCT02628067) 是两项针对 PD-L1 研究 Pembrolizumab 在复发性宫颈癌的作用临床试验。KEYNOTE-028 (I b 期)临床试验纳入 24 例 PD-L1 阳性的宫颈癌患者,发现治疗的总体反应率为 17%^[19]。KEYNOTE-158 (II 期)临床试验纳入对象不论是否表达 PD-L1,其 ORR 为 12.2%,该试验证实 Pembrolizumab 在 PD-L1 阳性病例中的疗效高于阴性病例^[20]。相比于 KEYNOTE-028 验证了 PD-L1 可作为一种生物标志物反应药物疗效。目前单药治疗已被

Table 1 Ongoing therapeutic HPV vaccine clinical trials

Name	Type	Trial identifier	Phase	Primary outcome measure	Estimated study completion date
ADXS 11-001	Bacterial vector	NCT02853604	III	DFS	2024.10
DPX-E7	Peptide based vaccine	NCT02865135	I b/II	TRAEs	2023.12
TA-CIN	Protein based vaccine	NCT02405221	I	Safety and feasibility	2024.01
PDS0101+Chemoradiation	Peptide based vaccine	NCT04580771	II	Rate of grade ≥ 3 acute toxicity	2024.03
GX-188E+Pembrolizumab	DNA vaccines	NCT03444376	I b/II	DLT,ORR	2023.12
MEDI0457	DNA vaccines	NCT03439085	II	ORR	2022.12

批准使用,联合用药或许可以进一步提高临床疗效,相关试验正在开展。KEYNOTE-826(NCT03635567)是一项双盲、Ⅲ期临床试验,评估持续性、复发性或转移性宫颈癌患者在化疗基础上联合 Pembrolizumab 或安慰剂后的 PFS 与 OS。该试验共纳入 617 例意向治疗患者,根据 PD-L1 综合阳性评分衡量 PD-L1 表达情况分为评分 ≥ 1 分与 ≥ 10 分两组。结果发现,617 例意向治疗患者中,Pembrolizumab 组 PFS 10.4 个月,安慰剂组 8.2 个月(疾病进展或者死亡风险比 0.62,95% CI:0.53~0.79),Pembrolizumab 组生存率 50.4%,安慰剂组生存率为 40.4% (风险比:0.67,95%CI:0.54~0.84, $P<0.001$)。548 例 PD-L1 综合阳性评分 ≥ 1 分的患者,Pembrolizumab 组 PFS 10.4 个月,安慰剂组 8.2 个月(风险比:0.62,95%CI:0.50~0.77),Pembrolizumab 组生存率为 53%,安慰剂组生存率为 41.7%(风险比:0.64;95%CI:0.50~0.81, $P<0.001$)。317 例 PD-L1 阳性评分 ≥ 10 分患者中,Pembrolizumab 组 PFS 10.4 个月,安慰剂组 8.1 个月(风险比:0.58,95%CI:0.44~0.77)。Pembrolizumab 组生存率 54.4%,安慰剂组生存率 44.6% (风险比:0.61;95%CI:0.44~0.84, $P=0.001$)。试验组最常见的不良反应为贫血(30.3%),表明化疗加用 Pembrolizumab 的有效性^[21]。其余相关临床试验如下(Table 2)。

2.2 CTLA-4 抑制剂

细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(CTLA-4)表达于活化 T 淋巴细胞表面,与抗原呈递细胞(APC)上 B7 分子结合,引起免疫失活。CTLA-4 抑制剂主要通过增强 CD8⁺ T 淋巴细胞、抑制 Treg 细胞发挥抗肿瘤效应^[22]。

Ipilimumab 是针对人 CTLA-4 的一种人源化 IgG1 κ 单克隆抗体(mAb)。GOG 9929 是一项该抗体针对晚期宫颈癌患者进行的 I 期临床试验(NCT01711515),通过免疫生物标志物反映宫颈癌放疗(chemoradiation therapy CRT)后继续抗 CTLA-4 治疗的安全性与其有效性。结果显示,CRT 激活免疫系统,使 T 细胞亚群中诱导型 T 细胞共刺激因子(ICOS)和 PD-1 表达均显著增加,应用 Ipilimumab 后 ICOS 和 PD-1 表达持续增加,以维持 CD8⁺ T 细胞的激活状态,并使 CD4⁺ T 细胞的激活高于初始 CRT 水平。因此提示 Ipilimumab 可能增强患者抗肿瘤活性^[23]。但该项 I 期试验样本量小且随访时间短(1 年),无法进一步评估未经 Ipilimumab 治疗患者 CRT 之后的结果;而且也无法得知 CRT 对免疫微环境的影响,因此,需要更大规模的试验去验证。

免疫检查点抑制剂单药疗法对宫颈癌反应率偏低^[24],联合放疗可以提高治疗的有效性。目前,越来越多的临床试验数据支持联合治疗的应用,这些

Table 2 Clinical trials of immunotherapy for cervical cancer (combinations with checkpoint inhibitors)

Trial identifier	Study population	Estimate enrollment	Phase	Intervention	Primary outcome measure	Secondary outcome measure
NCT04800978	Patients with HPV 16 or 18 positive cervical cancer failure to first-line Platinum-based chemotherapy	37	II	BAVC-C+Durvalumab	DLTs, safety and clinical efficacy	BORR, DCR, PFS, OS, AE, Adverse events rate of special interest
NCT04641728	Recurrent or metastatic cervical cancer	28	II	Pembrolizumab+Olaparib	ORR	DOR, PFS
NCT03367871	Recurrent, persistent, or metastatic cervical cancer	40	II	Pembrolizumab+ Chemotherapy, Bevacizumab	ORR	PFS, OS, AE
NCT03614949	Recurrent, persistent, or metastatic cervical cancer	26	II	Stereotactic body radiation therapy+Atezolizumab	ORR	PFS, OS
NCT03612791	Locally advanced cervical cancer	189	II	Radiotherapy+Cisplatin+ Atezolizumab	PFS	
NCT03830866	Locally advanced cervical cancer	770	III	Cisplatin+Durvalumab+ Carboplatin+external beam radiation therapy (EBRT) + Brachytherapy	PFS	OS, PR, CR
NCT03444376	Advanced HPV-16 positive or HPV-18 positive cervical cancer	60	I / II	Pembrolizumab+GX-188E	DLT, ORR	DOR, PFS, OS

临床试验的开展有助于确定治疗的适宜人群,以期进一步改善宫颈癌患者的临床结局。

3 PARP 抑制剂

PARP 抑制剂已经在卵巢癌的维持治疗中广泛使用。其选择性杀伤 BRCA 突变的癌细胞,阻止受损 DNA 修复,引起细胞死亡。此外,PARP 抑制剂在放化疗的基础上抑制肿瘤细胞的修复,促进肿瘤细胞的凋亡,从而增强放化疗的疗效^[25]。

Hassumi-Fukasawa 等^[26]研究发现在 HSIL、浸润性鳞状细胞癌中 PARP-1 表达率分别为 77.5% 和 94%,表明 PARP-1 与宫颈癌进展有关。一项已经完成的 I 期临床试验(NCT01281852)评估在持续性或复发性宫颈癌放化疗后应用 Veliparib 的最大耐受剂量(maximum tolerated dose,MTD)。纳入患者是治疗无效的持续性或复发性宫颈癌妇女。研究方案:第 1 天紫杉醇 175 mg/m²(静脉注射),第 2 天顺铂 50 mg/m²(静脉注射),第 1~7 天口服 Veliparib(2 次/d,剂量递增:50、100、150、200、250、300、350 和 400 mg),以 21 d 为 1 个周期。于第一个周期评估剂量限制毒性(dose-limiting toxicities,DLT)。结果发现,DLT 表现为呼吸困难(4 级),中性粒细胞减少(3 级,持续>3 周),中性粒细胞减少性发热;400 mg 剂量组中 6 例患者有 1 例患者出现 DLT,因此无法继续增加剂量,无法实现 MTD;29 例患者的 RR 为 34%(95%CI:20%~53%),PFS 为 6.2 个月(95%CI:2.9~10.1),OS 为 14.5 个月(95%CI:8.2~19.4)。表明此种联合治疗作为一线治疗是安全可行的^[27]。目前 PARP 抑制剂宫颈癌中的应用较少,大多数试验仍然处于招募状

态(Table 3)。

4 工程 TCR T 细胞疗法

工程 TCR T 细胞疗法是将 T 细胞从患者体内分离,在体外进行转导表达癌症抗原特异性 T 细胞受体后,重新输入患者体内。其缺点是受 MHC 分子的限制,只能应用于具有相应的 MHC 遗传性背景的患者^[28]。Draper 等^[29]探究 TCR T 细胞疗法是否能靶向 E6 抗原,结果发现肿瘤患者出现的 T 细胞是外周血的 400 倍。表明这种新型细胞疗法具有一定的疗效。I/II 期临床试验(NCT02858310)评估了针对 E7 抗原的工程 TCR T 细胞对 HPV 16 相关宫颈癌患者的安全性和有效性,该试验正在进行中。Nagarsheth 等^[30]以此试验为基础,观察患者的 MTD。12 例患者中,6 例出现临床反应(大体积肿瘤广泛消退和部分患者大部分肿瘤消退),证明该疗法的有效性。目前宫颈癌方面对工程 TCR T 细胞研究为数不多,或许一个新兴的探索方向。

宫颈癌治疗仍然是妇科肿瘤的一大挑战。免疫治疗为宫颈癌治疗提供了新的方向。无论是治疗性疫苗,还是免疫检查点抑制剂,以及单药治疗可能无法取得让人满意的疗效,联合治疗正在成为多项临床试验的关注点,将会是宫颈癌辅助治疗的新方向。

参考文献:

- [1] Enokida T, Moreira A, Bhardwaj N. Vaccines for immunoprevention of cancer [J]. J Clin Invest, 2021, 131(9): e146956.
- [2] Pimple S, Mishra G. Cancer cervix: epidemiology and

Table 3 Summary of poly-ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors studied in the treatment of cervical cancer

Trial identifier	Study population	Phase	Intervention	Primary outcome measure	Status
NCT04483544	Advanced or recurrent cervical carcinoma after standard chemotherapy	II	Pembrolizumab+Oaparib	iORR	Recruiting
NCT03644342	Metastatic carcinoma of the cervix	I / II	Nirapaib	MTD	Recruiting
NCT04644068	Advanced solid malignancies	I / II	AZD5305;AZD5305+Paclitaxel; AZD5305+Paclitaxel+Carboplatin; AZD5305+T-DXd; AZD5305+Dato-DXd	AE, DLT	Recruiting
NCT04065269	Gynaecological cancers	II	AZD6738+Olaparib	ORR	Recruiting
NCT04171700	Solid tumor	II	Rucaparib	BORR	Active, not Recruiting

- disease burden[J]. *Cytojournal*,2022,19:21.
- [3] Crusz SM, El-Shakankery K, Miller RE. Targeting HPV in gynaecological cancers-Current status, ongoing challenges and future directions [J]. *Womens Health (Lond)*, 2020,16:1-10.
 - [4] Maciag PC, Radulovic S, Rothman J. The first clinical use of a live-attenuated *Listeria monocytogenes* vaccine; a Phase I safety study of Lm-LLO-E7 in patients with advanced carcinoma of the cervix [J]. *Vaccine*, 2009, 27 (30):3975-3983.
 - [5] Huh WK, Brady WE, Fracasso PM, et al. Phase II study of axalimogene filolisbac (ADXS-HPV) for platinum-refractory cervical carcinoma: an NRG oncology/gynecologic oncology group study[J]. *Gynecol Oncol*,2020,158(3):562-569.
 - [6] Smalley Rumfield C, Roller N, Pellom ST, et al. Therapeutic vaccines for HPV-associated malignancies [J]. *Immunotargets Ther*,2020,9:167-200.
 - [7] Massarelli E, William W, Johnson F, et al. Combining immune checkpoint blockade and tumor-specific vaccine for patients with incurable human papillomavirus 16-related cancer: a phase 2 clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019,5(1):67-73.
 - [8] Sousa LG, Rajapakshe K, Rodriguez Canales J, et al. ISA101 and nivolumab for HPV-16 + cancer: updated clinical efficacy and immune correlates of response [J]. *J Immunother Cancer*,2022,10(2):e004232.
 - [9] Vonsky MS, Runov AL, Gordeychuk IV, et al. Therapeutic vaccines against human papilloma viruses: achievements and prospects [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2019,84(7):800-816.
 - [10] Peng S, Tan M, Li YD, et al. PD-1 blockade synergizes with intratumoral vaccination of a therapeutic HPV protein vaccine and elicits regression of tumor in a preclinical model [J]. *Cancer Immunol Immunother*,2021,70 (4): 1049-1062.
 - [11] Da Silva DM, Skeate JG, Chavez-Juan E, et al. Therapeutic efficacy of a human papillomavirus type 16 E7 bacterial exotoxin fusion protein adjuvanted with CpG or GPI-0100 in a preclinical mouse model for HPV-associated disease[J]. *Vaccine*,2019,37(22):2915-2924.
 - [12] Turinetti M, Valsecchi AA, Tuninetti V, et al. Immunotherapy for cervical cancer: are we ready for prime time?[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(7):3559.
 - [13] Choi YJ, Hur SY, Kim TJ, et al. A phase II, prospective, randomized, multicenter, open-label study of GX-188E, an HPV DNA vaccine, in patients with cervical intraepithelial neoplasia 3 [J]. *Clin Cancer Res*,2020,26 (7):1616-1623.
 - [14] Youn JW, Hur SY, Woo JW, et al. Pembrolizumab plus GX-188E therapeutic DNA vaccine in patients with HPV-16-positive or HPV-18-positive advanced cervical cancer: interim results of a single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*,2020,21(12):1653-1660.
 - [15] Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial[J]. *Lancet*,2015,386(10008):2078-2088.
 - [16] Bhuyan PK,Dallas M,Kraynyak K,et al. Durability of response to VGX-3100 treatment of HPV16/18 positive cervical HSIL [J]. *Hum Vaccin Immunother*,2021,17 (5): 1288-1293.
 - [17] Hasan Y, Furtado L, Tergas A, et al. A phase 1 trial assessing the safety and tolerability of a therapeutic DNA vaccination against HPV16 and HPV18 E6/E7 oncogenes after chemoradiation for cervical cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2020,107(3):487-498.
 - [18] Ferrall L, Lin KY, Roden RBS,et al. Cervical cancer immunotherapy: facts and hopes [J]. *Clin Cancer Res*, 2021,27(18):4953-4973.
 - [19] Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase I b KEYNOTE-028 trial[J]. *J Clin Oncol*,2017,35 (36):4035-4041.
 - [20] Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. *J Clin Oncol*,2019,37(17):1470-1478.
 - [21] Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. KEYNOTE-826 investigators pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer [J]. *N Engl J Med*,2021,385 (20):1856-1867.
 - [22] Dyer BA, Zamarin D, Eskandar RN, et al. Role of immunotherapy in the management of locally advanced and recurrent/metastatic cervical cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2019,17(1):91-97.
 - [23] Da Silva DM, Enserro DM, Mayadev JS, et al. Immune activation in patients with locally advanced cervical cancer treated with ipilimumab following definitive chemora-

- diation (GOG-9929)[J]. Clin Cancer Res,2020,26 (21): 5621–5630.
- [24] Sherer MV, Kotha NV, Williamson C, et al. Advances in immunotherapy for cervical cancer: recent developments and future directions [J]. Int J Gynecol Cancer,2022,32 (3):281–287.
- [25] Valabrega G, Scotto G, Tuninetti V, et al. Differences in PARP inhibitors for the treatment of ovarian cancer: mechanisms of action, pharmacology, safety, and efficacy [J]. Int J Mol Sci,2021,22(8):4203.
- [26] Hassumi-Fukasawa MK, Miranda-Camargo FA, Zanetti BR, et al. Expression of BAG-1 and PARP-1 in precursor lesions and invasive cervical cancer associated with human papillomavirus (HPV)[J]. Pathol Oncol Res,2012,18 (4):929–937.
- [27] Thaker PH, Salani R, Brady WE, et al. 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)[J]. Ann Oncol,2017,28 (3):505–511.
- [28] Wei F, Cheng XX, Xue JZ, et al. Emerging strategies in TCR-engineered T cells [J]. Front Immunol,2022,13: 850358.
- [29] Draper LM, Kwong ML, Gros A, et al. Targeting of HPV-16+ epithelial cancer cells by TCR gene engineered T cells directed against E6 [J]. Clin Cancer Res,2015,21 (19):4431–4439.
- [30] Nagarsheth NB, Norberg SM, Sinkoe AL, et al. TCR-engineered T cells targeting E7 for patients with metastatic HPV-associated epithelial cancers [J]. Nat Med,2021,27 (3):419–425.

《中国肿瘤》关于伦理审查的要求

根据《世界医学协会赫尔辛基宣言》和我国《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》等的相关规定以及国际通行的动物福利和伦理准则,为进一步规范医学领域研究程序,保护研究对象的合法权益,本刊对相关论文的投稿提出如下要求:

(1)当论文的主体是以人为研究对象时(包括前瞻性研究、横断面研究、回顾性研究等),作者应当说明是否经所在单位或地区伦理学委员会的批准,是否取得研究对象或其家属的知情同意,并提供该委员会的批准文件复印件以及研究对象或其家属的知情同意书复印件。除此之外,凡涉及临床试验研究(前瞻性研究),作者原则上均应在 WHO 国际临床试验注册中心(<https://www.who.int/ictpr/en/>)或中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/index.aspx>)进行注册,并在论文中标注临床试验注册号。

(2)涉及实验动物的研究性论文,需遵守《实验动物管理条例》《实验动物质量管理办法》《善待实验动物指导性意见》的相关规定,并提供该项研究的伦理审查通过证明复印件及相应的动物合格证号。文中需注明所用动物的品种、品系、性别、日龄或月龄、体质量、数量、饲养条件、建模方法和时间、实验起点和终点、处死方法等必要信息。

(3)本刊伦理内容规范书写格式如下:(供参考)

本研究方案经***医院伦理委员会(或实验动物伦理委员会)审批(编号:XXXX),在*** (临床试验注册机构)注册(注册号:XXXX),患者均签署知情同意书(或符合实验室动物管理与使用准则)。