

PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期或复发性宫颈癌的研究进展

张丽华, 吴东辰, 王金华

(南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所, 江苏 南京 210009)

摘要:近年来,免疫治疗成为肿瘤治疗的新热点,在2020年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南中,Pembrolizumab被推荐可用于程序性死亡配体-1(programmed death-1 ligand 1, PD-L1)表达阳性或高微卫星不稳定性/错配修复缺陷的晚期宫颈癌的二线治疗。最近的几项研究也证明细胞程序性死亡受体-1及其配体(PD-1/PD-L1)抑制剂可提高晚期或复发性宫颈癌的生存率。全文总结近期关于PD-1/PD-L1抑制剂治疗晚期或复发性宫颈癌的作用机制、临床应用、免疫相关不良事件及耐药等相关研究进展。

关键词:宫颈癌;PD-1/PD-L1抑制剂;免疫治疗

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2022)03-0185-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2022.03.B005

Progression of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Advanced or Recurrent Patients with Cervical Cancer

ZHANG Li-hua, WU Dong-chen, WANG Jin-hua

(Cancer Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China)

Abstract: In recent years, immunotherapy has become a new hotspot for tumor treatment, and in the 2020 NCCN(National Comprehensive Cancer Network) guidelines, pembrolizumab is recommended for second-line treatment for advanced cervical cancer with positive programmed death-1 ligand 1 (PD-L1) expression or high microsatellite instability/different mismatch repair. Several recent studies have also demonstrated that PD-1/PD-L1 inhibitors improve survival rates for patients with advanced and recurrent cervical cancers. In this review, we summarize the recent research progress on the mechanism of action, clinical application, immune-related adverse events and drug resistance of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer.

Subject words: cervical cancer; PD-1/PD-L1 inhibitors; immune therapy

2020 全球癌症统计报告,宫颈癌是全球女性的第4位高发癌症。全球女性宫颈癌新发病例604 127例,死亡病例341 831例,也是我国女性第6位高发癌症^[1]。根据妇科肿瘤组(Gynecologic Oncology Group, GOG)的评估,复发性或转移性宫颈癌的最佳方案是顺铂、紫杉醇和贝伐单抗的联合治疗,总有效率为48%,中位生存期为17个月^[2]。然而,由于复发性宫颈癌患者预后不良,二线化疗的益处尚未达成共识。免疫治疗是依靠免疫系统识别和直接杀死肿瘤细胞

的自然能力治疗癌症的新方法,现已被批准用于治疗多种癌症。PD-1/PD-L1抑制剂在妇科肿瘤中有着广泛的临床研究,如KEYNOTE-028、KEYNOTE-158和CheckMate358等。在肿瘤免疫治疗中,肿瘤免疫检查点抑制剂的临床研究较为成熟,应用较为广泛。免疫检查点是指在免疫耐受、肿瘤免疫逃逸中起重要作用的调节分子^[3]。目前研究较为成功的主要为细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4,CTLA-4)和PD-1/PD-L1抑制剂。已获批上市PD-1抑制剂有Nivolumab、Pembrolizumab,PD-L1抑制剂有Atezolizumab、Dur-

基金项目:江苏省医学重点人才(2016KJQWZDRC-02)

通信作者:王金华, E-mail: Wangjinhua588@163.com

收稿日期:2022-01-10; **修回日期:**2022-03-01

valumab 和 Avelumab 等。本文主要对 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期或复发性宫颈癌的作用机制、临床疗效、免疫相关不良事件及耐药的相关研究进展进行综述。

1 宫颈癌 PD-1/PD-L1 通路的研究进展

高危型 HPV 感染导致宫颈癌的发生可能与 E5 和 E6/E7 癌蛋白上调了肿瘤细胞中 PD-L1 的表达有关^[4], 调节细胞周期和肿瘤抑制基因, 从而促进细胞凋亡和细胞死亡程序。也有多项研究强调 PD-1/PD-L1 通路在宫颈癌细胞增殖和生长中的独立作用^[5]。然而, 高危 HPV 癌蛋白与 PD-1/PD-L1 通路之间的相互关系及其潜在的协同作用尚未完全阐明。Zhang 等^[6]通过回顾性研究证明 PD-L1/PD-1 的表达与 HPV 引起的癌症有关, 尤其是 HPV16、18 型。HPV E5/E6/E7 激活多种信号通路, 包括 PI3K/AKT、MAPK、缺氧诱导因子 1 α 、STAT3/NF- κ B 和 microRNA, 这些通路均调节 PD-L1/PD-1 轴, 促进 HPV 诱导的宫颈癌发生。虽然 PD-L1 表达在正常宫颈组织中少见, 但其存在于约 50% 宫颈癌 T 细胞中, 多项研究确定 PD-L1 是宫颈癌的一个强有力的预后因素和治疗靶点^[7]。肿瘤细胞中 PD-L1 表达的上调, 使主要组织相容性复合物分子 (major histocompatibility complex, MHC) 呈现的肿瘤抗原产生耐受性, 从而关闭抗肿瘤免疫反应。除了细胞毒性 T 细胞失活外, PD-L1 上调还导致上皮间质转化中肿瘤容许性 T 辅助细胞 2 型细胞因子的释放。阻断这种相互作用是一种潜在的治疗策略, 可以逆转 PD-L1 上调对免疫反应的抑制作用^[8]。

2 PD-1/PD-L1 抑制剂在宫颈癌中的临床研究

2020 年 NCCN 指南中, Pembrolizumab 被推荐用于高微卫星不稳定性 (high microsatellite instability, MSI-H)/错配修复缺陷 (different mismatch repair, dMMR) 的复发性或转移性子宫颈内膜癌、复发性卵巢癌以及 PD-L1 表达阳性或 MSI-H/dMMR 的晚期宫颈癌的二线治疗。根据 Clinicaltrials.gov 和中国临床试验注册中心正在进行中的临床试验数据, 自 2006

年以来全球共启动 3 362 项 PD-1/PD-L1 抑制剂临床研究, 截至 2019 年 9 月, 仍有 2 975 项研究处于活跃状态, 计划招募患者数超过 50 万例。

在 KEYNOTE-028 中^[9], 24 例局部晚期或转移性 PD-L1 阳性宫颈癌患者的总体有效率 (overall response rate, ORR) 为 17% (95% CI: 5%~37%), 维持疾病稳定 (stable disease, SD) 的患者占 13%, 中位有效持续时间为 5.4 个月 (4.1~7.5 个月)。KEYNOTE-158^[10] 的宫颈癌队列研究纳入 98 例经过一线及以上标准治疗后进展或不耐受治疗的宫颈癌患者, 结果显示, ORR 为 12.2% (95% CI: 6.5%~20.4%), 3 例完全缓解 (complete response, CR) 和 9 例部分缓解 (partial response, PR), 此 12 例应答均发生在 PD-L1 阳性肿瘤患者中, ORR 为 14.6% (95% CI: 7.8%~24.2%); 14.3% (95% CI: 7.4%~24.1%) 的应答发生在复发性或转移性疾病而接受了一种或多种化疗的患者中。Nivolumab 等^[11] 的 CheckMate358 临床试验中, ORR 为 20.8%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 70.8%, 与 PD-L1 或者 HPV 状态或既往放疗化疗治疗数量无关; 中位无进展生存期为 5.5 个月 (95% CI: 3.5~NR); 中位 OS 为 NR。在 NRG-GY002 研究中^[12], Nivolumab 的 ORR 为 4% (n=25)。以上临床试验证实 Pembrolizumab 和 Nivolumab 对晚期或复发性宫颈癌均具有一定的抗肿瘤效果。对于 Pembrolizumab 而言, PD-L1 的表达或可作为潜在的预测标志物。但是, 对于 Nivolumab, PD-L1 阳性表达并没有起到预测疗效的作用^[13-14]。在接受含铂化疗后病情进展的复发性或转移性宫颈癌患者的一项开放、随机、多中心、III 期临床试验中^[15], 将 Cemiplimab 单药疗法与研究选择的化疗方案进行比较, 无论肿瘤 PD-L1 表达情况均可入组, 78% 患者为鳞状细胞癌, 22% 患者为腺癌。与化疗组相比, Cemiplimab 治疗组患者死亡风险降低了 31%, Cemiplimab 治疗组 (n=304) 中位生存期为 12.0 个月, 化疗组 (n=305) 为 8.5 个月, 疾病进展风险降低 25% (HR=0.75, 95% CI: 0.63~0.89, 单侧 $P<0.001$)。ORR 显著性提高 (16% vs 6%; $P<0.001$), 中位缓解持续时间显著性延长 (16 个月 vs 7 个月)。在国内, 同样有较多的有关 PD-1/PD-L1 抑制剂在宫颈癌中的临床试验研究。如在 2020 年 CSCO 学术年会报道, PD-L1 单抗 ZKAB001 (Socazolimab) 治疗复发性或转移性宫颈癌 I 期临床研究, 整体 ORR 为 24.5%, 中位

PFS 为 5.6 个月;杰诺单抗(GB226)治疗含铂化疗失败的 PD-L1 阳性复发性或转移性宫颈癌,共 32 例受试者疗效可评估,ORR 为 25%;PD-1 单抗 Gls-010 用于复发性或转移性中国宫颈癌患者,中位随访时间 5.2 个月(1.6~9.7 个月),ORR 为 26.83%。

3 免疫治疗联合其他疗法在宫颈癌中的研究进展

既往免疫治疗在宫颈癌中的研究大多应用的是单药疗法,免疫检查点抑制剂单药治疗宫颈癌的疗效未能突破传统方案瓶颈。故一些正在进行中或计划进行的宫颈癌免疫治疗开始尝试联合疗法,以期达到更高的有效率。

3.1 免疫治疗联合化疗

化疗可诱导肿瘤细胞免疫原性细胞死亡,引起免疫细胞亚群改变^[16]。Bailly 等^[17]总结了主要的细胞毒性药物卡铂、顺铂、阿糖胞苷、达卡巴嗪、多西紫杉醇、阿霉素、依托泊苷、氟尿嘧啶、吉西他滨、伊立替康、奥沙利铂、紫杉醇和培美曲塞,均具有上调癌细胞 PD-L1 表达的能力以及通过激活细胞毒性 T 淋巴细胞、抗原呈递细胞成熟、免疫抑制调节性 T 细胞耗竭和/或髓源性抑制细胞扩增来促进抗肿瘤免疫原性。基础实验证实,放疗可通过树突状细胞诱导肿瘤抗原特异性 T 细胞的启动,也可通过 cGAS-STING 诱导干扰素激活先天性和适应性的免疫系统,调节肿瘤微环境,增加淋巴细胞介导的细胞毒性的敏感性^[18]。

3.2 免疫治疗联合抗血管生成药物

在 2020 年 ESMO 年会上报道的卡瑞利珠单抗+法米替尼治疗妇科肿瘤与泌尿肿瘤的开放、多中心、II 期研究中,共计 33 例宫颈癌受试者完成入组。截至 2020 年 7 月 6 日,宫颈癌中 10 例部分缓解患者中有 9 例患者仍在接受治疗。卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期二线或后线宫颈癌研究中,25 例(55.6%)患者达确认的客观缓解,达到 CR 和 PR 患者分别为 2 例(4.4%)和 23 例(51.1%),疾病控制率为 82.2%,中位缓解持续时间(duration of overall response, DOR)未达到^[19]。

3.3 免疫治疗联合 PARP 抑制剂

基础研究发现,PARP 抑制剂合成致死产生的

DNA 可激活 STING 信号通路,而诱导 T 细胞激活。根据 Clinicaltrials.gov 检索,相关临床试验正在招募,如 STAR 研究:TSR-042 联合尼拉帕利用于复发性宫颈癌的 II 期研究中,结果尚未公布。

3.4 免疫治疗联合免疫检查点抑制剂

CheckMate 358 扩展研究中探索纳武单抗联合伊匹单抗的疗效,结果发现,无论 PD-L1 是否表达都能观察到持久的临床反应^[20]。在 PD-1 抑制剂 Balstilimab(Bal)和与 CTLA-4 抑制剂 Zalfrelimab(Zal)联合治疗复发性或转移性宫颈癌患者 2 项平行、单臂试验中^[21],两组患者分别接受单剂 Bal 3 mg/kg, q2w (NCT03104699)或联合 Zal 1 mg/kg, q6w (NCT03495882)长达 2 年。Bal 组纳入 160 例患者,ORR 为 13%,其中 PD-L1 阳性患者 ORR 为 18%,PD-L1 阴性患者 ORR 为 8%,中位 DOR 为 15.4 个月(95%CI:1.3~15.4 个月)。Bal/Zal 组纳入 143 例患者,ORR 为 20%,PD-L1 阳性患者 ORR 为 20%,PD-L1 阴性患者 ORR 为 9%,中位 DOR 尚未达到。49 例(30%)Bal 组中有 13 例(8.0%)发生免疫相关不良事件,50 例(35%)Bal/Zal 组中有 15 例(10.5%)发生免疫相关不良事件。

4 免疫治疗新用法

4.1 新辅助免疫治疗

越来越多的证据表明免疫治疗(加或不加额外的全身治疗或者局部治疗)可能在宫颈癌中发挥治疗作用^[22]。对宫颈上皮内瘤变、早期宫颈癌患者进行新辅助免疫治疗,可防止疾病复发并提高生存率。新辅助免疫治疗提供了手术降期的可能性^[23]。在新辅助治疗的临床试验中已经证明免疫抑制剂治疗对多种肿瘤有临床获益,包括恶性黑色素瘤、Merkel 细胞癌、非小细胞肺癌^[24]等,但目前还没有在妇科恶性肿瘤新辅助免疫治疗方面的临床研究,相信不久的将来,可能会有免疫抑制剂治疗在辅助/新辅助治疗中的应用。

4.2 PD-1/ PD-L1 抑制剂瘤内注射

为避免全身治疗引起的自身免疫性毒副作用,PD-1/PD-L1 瘤内注射治疗被认为可以减少全身免疫毒副作用,提高肿瘤诱导的免疫反应抑制。Rotman 等^[25]在宫颈癌患者转移淋巴结中观察到 PD-L1 阳性巨噬细胞和调节性 T 细胞的高相关性。局部给药的

检查点阻断剂的安全性和生物学疗效的证据可能扩大宫颈癌患者的辅助治疗选择。

肠道微生态系统影响免疫治疗的有效性,共生肠道菌群与免疫治疗的反应相关^[26]。鉴于肠道菌群在调节宿主免疫中的作用,肠道菌群显著性影响各种形式治疗方式的反应和毒性。越来越多的研究数据表明,肠道微生物群是介导肿瘤治疗的反应和毒性的主导力量^[27]。如通过粪便微生物群移植、抗生素治疗或饮食等干预均可增强对免疫治疗的辅助作用。

5 免疫相关不良事件

尽管免疫抑制剂的使用取得了一些疗效,但也同样伴随免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)的发生,高效和合理地处理 irAE 对提高免疫治疗疗效显得尤为重要^[28]。在妇科肿瘤临床研究中,应用免疫检查点抑制剂的安全性与其他瘤种中单药及联合用药的安全性基本一致。免疫检查点抑制剂常见的 irAEs 多表现为甲状腺功能异常、腹泻等,严重的 irAEs 发生率较低,可表现为肝功能异常、结肠炎等。在宫颈癌中,PD-1 抑制剂的三级以上 irAEs 发生率约为 12%~21%,以腹泻、结肠炎、皮疹、肝功能异常、关节痛等较为常见^[29]。目前正在努力研发用于早期预测 irAEs 的生物标志物,包括基于血液的生物标志物,如 CD8⁺ T 细胞克隆扩增、血清自身抗体等^[30]。

6 预测 PD-1/PD-L1 抑制剂在宫颈癌中疗效的生物标志物

许多宫颈癌患者对 PD-1/PD-L1 抑制剂缺乏持久有效,增加了高成本和不良事件的风险,需要更好的生物标志物来指导治疗。

6.1 PD-L1 表达

PD-L1 表达联合阳性评分(combined positive score, CPS)、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)和肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)已成为最广泛使用和相关的免疫治疗反应生物标志物^[30-31]。PD-L1 表达常与癌症患者的不良预后相关。肿瘤 PD-L1 过度表达预示免疫治疗反应的

良好预后。

6.2 CD274 扩增

研究发现,在多种肿瘤中 CD274 基因发生扩增和易位,导致 PD-L1 表达增高。尽管 CD274 扩增仅在一小部分患者中观察到^[32],但在几种常见癌症类型中,CD274 扩增与 TMB、MSI 和 PD-L1 表达相关。CD274 扩增作为 PD-1/PD-L1 抑制剂的新生物标志物仍有待于未来的前瞻性临床研究。

6.3 肿瘤新抗原

肿瘤新抗原是指在正常组织中不表达,而仅在肿瘤组织表达的抗原,包括致癌病毒整合进基因组产生的抗原和突变蛋白产生的抗原^[33],其具有高特异性和强免疫原性。Hu 等^[34]发现个性化新抗原疫苗可在恶性黑色素瘤患者中产生持续性记忆 T 细胞反应。突变来源的新抗原成为免疫治疗最理想的靶标^[34]。

6.4 肿瘤浸润性淋巴细胞

20 世纪 80 年代的研究表明,过继来自恶性黑色素瘤患者的肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)可导致肿瘤消退^[35],后来发现 TIL 与多种肿瘤的临床预后相关。TIL 作为一种生物标志物正在积极研究中,以指导免疫检查点治疗的选择。

6.5 三级淋巴结构

三级淋巴结构(tertiary lymphoid structures, TLS)是近年来出现的对免疫检查点抑制剂有反应的生物标志物,包括肺癌、恶性黑色素瘤、肾细胞癌、肉瘤和尿路上皮癌。Cabrita 等^[36]通过研究发现,三级淋巴结构可能改善恶性黑色素瘤的免疫疗法的生存率。

由于肿瘤间和肿瘤内固有的异质性,多种细胞类型的复杂相互作用以及不断进化的肿瘤免疫微环境,单一的生物标志物的效用是有限的。近期研究表明,现有生物标志物的组合比单一生物标志物具有更好的预测能力^[37]。

7 耐药性

真实世界数据显示,部分患者可从免疫治疗中获益,而部分患者治疗有效一段时间后,病情出现进展或复发,还有部分患者一开始就对治疗无应答。因此,将耐药分为原发性、适应性和获得性耐药。研究

发现^[38],免疫抑制剂耐药机制非常复杂,与个体情况、遗传因素、肿瘤微环境、既往治疗方法均有关联^[39],如 PTEN 表达缺失与 MAPK 通路、WNT 信号通路持续激活、IFN- γ 信号通路缺失、PD-L1 表达上调等内在机制,TIM-3 表达升高^[40]、T 细胞衰竭、表型改变、免疫抑制细胞、抑制分子、CXCR4 的受体 CXCL12 等外在机制。针对耐药问题,可以采取通过生物标志物来选择优势人群、联合治疗和个体化免疫治疗的治疗策略。

8 小结与展望

免疫检查点抑制剂治疗,特别是Pembrolizumab,为一些复发性或转移性宫颈癌患者提供了希望。但目前其作用机制尚未完全阐明,仍然缺乏特异性的生物标志物,一些患者的缓解率偏低、不良反应较多。目前许多基础实验正在寻找其作用机制,临床试验寻找治疗方案和特异度高的生物标志物。宫颈癌免疫治疗的未来将涉及其单独治疗或与放疗、其他靶向药物或 PARP 抑制剂相结合的治疗选择。PD-1/PD-L1 抑制剂在联合治疗、新疗法、生物标志物、免疫相关不良反应及耐药等方面仍需要进一步研究。

参考文献:

- [1] 田艳涛,康文哲. 全球癌症发病情况研究新进展[J]. 中国医药,2021,16(10):1446-1447.
Tian YT,Kang WZ. New progress in research on global cancer incidence[J]. China Medicine,2021,16(10):1446-1447.
- [2] Wendel Naumann R,Leath CA 3rd. Advances in immunotherapy for cervical cancer[J]. Curr Opin Oncol,2020,32(5):481-487.
- [3] Li B,Chan HL,Chen P. Immune checkpoint inhibitors: basics and challenges[J]. Curr Med Chem,2019,26(17):3009-3025.
- [4] 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.
- [5] Alsaab HO,Alsaab HO,Sau S,et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism,combinations,and clinical outcome [J].

- Front Pharmacol,2017,8:561.
- [6] Zhang L,Zhao Y,Tu Q,et al. The roles of programmed cell death ligand-1/ programmed cell death-1(PD-L1/PD-1) in HPV-induced cervical cancer and potential for their use in blockade therapy[J]. Curr Med Chem,2021,28(5):893-909.
- [7] Diggs LP,Hsueh EC. Utility of PD-L1 immunohistochemistry assays for predicting PD-1/PD-L1 inhibitor response [J]. Biomark Res,2017,5(1):12.
- [8] Odiase O,Noah-Vermillion L,Simone BA,et al. The incorporation of immunotherapy and targeted therapy into chemoradiation for cervical cancer: a focused review[J]. Front Oncol,2021,11:663749.
- [9] Frenel JS,Tourneau CL,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):JCO2017745471.
- [10] Jonathan S,Nobumasa M,Toshihiko D,et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced neuroendocrine tumors: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. Clin Cancer Res,2020,26(9):2124-2130.
- [11] Naumann RW,Hollebecque A,Meyer T,et al. Safety and efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical,vaginal,or vulvar carcinoma:results from the phase I/II CheckMate 358 trial [J]. J Clin Oncol,2019,37(31):2825-2834.
- [12] Santin A,Deng W,Frumovitz MM,et al. A phase II evaluation of nivolumab,a fully human antibody against PD-1,in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer[J]. J Clin Oncol,2018,36(15_suppl):5536.
- [13] Shen X,Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis[J]. BMJ,2018,362:k3529.
- [14] 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.
- [15] Tewari KS,Monk BJ,Vergote I,et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer[J]. N Engl J Med,2022,386(6):544-555.
- [16] Jin BY,Campbell TE,Draper LM,et al. Engineered T cells targeting E7 mediate regression of human papillomavirus cancers in a murine model[J]. JCI Insight,2018,3(8):e99488.
- [17] Bailly C,Thuru X,Quesnel B. Combined cytotoxic

- chemotherapy and immunotherapy of cancer: modern times[J]. NAR Cancer, 2020, 2(1): zcaa002.
- [18] Feng CH, Mell LK, Sharabi AB, et al. Immunotherapy with radiotherapy and chemoradiotherapy for cervical cancer[J]. Semin Radiat Oncol, 2020, 30(4): 273–280.
- [19] Lan C, Huang X, Shen JX, et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with advanced cervical cancer: a multicenter, open-label, single-arm, phase II trial [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): 6021.
- [20] Naumann RW, Oaknin A, Meyer T, et al. Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) + ipilimumab (Ipi) in patients (pts) with recurrent/metastatic(R/M) cervical cancer: results from CheckMate 358[J]. Ann Oncol, 2019, 30(Suppl 5): v898–v899.
- [21] O'Malley DM, Oaknin A, Monk BJ, et al. LBA34 single-agent anti-PD-1 balstilimab or in combination with anti-CTLA-4 zalifrelimab for recurrent/metastatic(R/M) cervical cancer(CC): preliminary results of two independent phase II trials[J]. Ann Oncol, 2020, 31(Suppl 4): s1164–s1165.
- [22] Mezache L, Panicia B, Nyinawabera A, et al. Enhanced expression of PD-L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers[J]. Mod Pathol, 2015, 28(12): 1594–1602.
- [23] Albisinni S, Aoun F, Diamand R, et al. Systematic review of neoadjuvant therapy by immune checkpoint inhibitors before radical cystectomy: where do we stand?[J]. Minerva Urol Nefrol, 2020, 72(6): 663–672.
- [24] 谭晓刚, 张毅. 新辅助免疫治疗在可切除非小细胞肺癌中的应用前景[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(5): 862–867.
Tan XG, Zhang Y. Progress in neoadjuvant immunotherapy for resectable non-small cell lung cancer[J]. Journal of Capital Medical University, 2021, 42(5): 862–867.
- [25] Rotman J, Mom CH, Jordanova ES, et al. 'DURVIT': a phase-I trial of single low-dose durvalumab (Medi4736) intratumorally injected in cervical cancer: safety, toxicity and effect on the primary tumour- and lymph node microenvironment[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 888.
- [26] Sims TT, El Alam MB, Karpinets TV, et al. Gut microbiome diversity is an independent predictor of survival in cervical cancer patients receiving chemoradiation [J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 237.
- [27] Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, et al. The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy[J]. Cancer Cell, 2018, 33(4): 570–580.
- [28] Helmink BA, Roland CL, Kiernan CM, et al. Toxicity of immune checkpoint inhibitors: considerations for the surgeon[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(5): 1533–1545.
- [29] Minion LE, Tewari KS. Cervical cancer-state of the science: from angiogenesis blockade to checkpoint inhibition [J]. Gynecol Oncol, 2018, 148(3): 609–621.
- [30] Sharma P, Siddiqui BA, Anandhan S, et al. The next decade of immune checkpoint therapy[J]. Cancer Discov, 2021, 11(4): 838–857.
- [31] Grossman JE, Vasudevan D, Joyce CE, et al. Is PD-L1 a consistent biomarker for anti-PD-1 therapy? The model of balstilimab in a virally-driven tumor[J]. Oncogene, 40(8): 1393–1395.
- [32] Gao G, Zhang XD, Qu H, et al. A comprehensive pan-cancer analysis of CD274 gene amplification, tumor mutation burden, microsatellite instability, and PD-L1 expression in Chinese cancer patients[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(8): 677.
- [33] Okada M, Shimizu K, Fujii SI. Identification of neoantigens in cancer cells as targets for immunotherapy[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5): 2594.
- [34] Hu Z, Leet DE, Allesøe RL, et al. Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses and epitope spreading in patients with melanoma[J]. Nat Med, 2021, 27(3): 515–525.
- [35] Vilain RE, Menzies AM, Wilmott JS, et al. Dynamic changes in PD-L1 expression and immune infiltrates early during treatment predict response to PD-1 blockade in melanoma[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(17): 5024–5033.
- [36] Cabrita R, Lauss M, Sanna A, et al. Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma[J]. Nature, 2020, 577(7791): 561–565.
- [37] Song P, Cui X, Bai L, et al. Molecular characterization of clinical responses to PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: predictive value of multidimensional immunomarker detection for the efficacy of PD-1 inhibitors in Chinese patients[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(5): 1303–1309.
- [38] 张兰兰, 李向敏, 樊再雯. 免疫检查点抑制剂耐药机制的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(8): 636–640.
Zhang LL, Li XM, Fan ZW. Advance in drug resistance mechanism of immune checkpoint inhibitors[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2020, 47(8): 636–640.
- [39] 李典. 免疫检查点 PD-1/PD-L1 抑制剂耐药机制与治疗策略的研究进展[J]. 中外医疗, 2021, 40(17): 195–198.
Li D. Research progress of immune checkpoint PD-1/PD-L1 inhibitor resistance mechanism and treatment strategy[J]. China Foreign Medical Treatment, 2021, 40(17): 195–198.
- [40] Park R, Lopes L, Saeed A. Anti-PD-1/L1-associated immune-related adverse events as harbinger of favorable clinical outcome: systematic review and meta-analysis[J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(1): 100–109.