

PD-1/PD-L1 免疫抑制剂在宫颈癌中的最新研究进展

马生万¹ 金艳霞^{2*}

1 青海大学研究生院 2 青海大学附属医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i4.15525

[摘要] 宫颈癌是严重危及女性健康的恶性肿瘤之一,其发病率呈上升状态,发病人群逐渐年轻化。当前,对于早期的宫颈癌的治疗方法主要为手术治疗,术后联合放疗和化疗。对于发现较晚的患者,主要为化学治疗联合免疫治疗/放射治疗及靶向治疗,该方法不良反应相对较大,对于发现较晚且转移的宫颈癌患者效果并不理想。因此,我们需要研究新的治疗方案,以此进一步提高宫颈癌患者的疗效,目前PD-1/PD-L1免疫抑制剂应用于宫颈癌的疗效初见佳绩,有望为未来攻克宫颈癌治疗提供巨大帮助。本文主要对PD-1/PD-L1免疫治疗当前在宫颈癌中的研究结果进行总结,以便为宫颈癌的免疫治疗提供相关思路。

[关键词] 妇科肿瘤; 宫颈癌; 免疫治疗; PD-1 /PD-L1

中图分类号: R271.1 **文献标识码:** A

The Latest Research Progress of PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors in Cervical Cancer

Shengwan Ma¹ Yanxia Jin^{2*}

1 Graduate School of Qinghai University 2 Affiliated Hospital of Qinghai University

[Abstract] Cervical cancer is one of the most serious malignancies threatening women's health, and its incidence is increasing, with a trend toward affecting younger populations. For early-stage disease, the mainstay of treatment is surgical intervention, typically followed by adjuvant radiotherapy and chemotherapy. In contrast, patients diagnosed at more advanced stages are primarily managed with chemotherapy combined with immunotherapy, radiotherapy, and targeted therapies; however, this approach is associated with relatively substantial adverse events, and outcomes for those with advanced and metastatic disease remain suboptimal. Consequently, there is a pressing need to develop novel therapeutic strategies to further improve clinical efficacy in patients with cervical cancer. In this context, PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors have demonstrated promising results in cervical cancer and hold significant promise for future breakthroughs in disease management. This article aims to summarize the current research findings on PD-1/PD-L1-based immunotherapy in cervical cancer and to provide insights for the advancement of immunotherapeutic strategies in this setting.

[Key words] Gynaecological tumours; Cervical cancer; Immunotherapy; PD-1 /PD-L1

在全球范围内,宫颈癌位居女性常见癌症的第八位,同时也是女性癌症相关死亡的第六大原因,2022年全球估计有660,000例新病例和350,000例死亡。重要的是,超过70%的宫颈癌死亡发生在中低收入国家,这种肿瘤在女性发病率和死亡率方面都位居第二位^[1]。宫颈癌患者需要根据宫颈癌类型、肿瘤分期等因素从手术治疗、化学治疗、放射治疗、靶向治疗以及免疫治疗等选择合适的治疗方案^[2]。临床分期为Ⅱb期以上的中晚期患者,因宫旁组织浸润、肿瘤体积大,往往无法行手术治疗,因此此类患者采用联合治疗,以达到最大的治疗效果^[3]。同

步放化疗使宫颈癌5年生存率达到50%-60%^[4]。过去十年里,免疫治疗在宫颈癌的治疗中取得了巨大进步。一个十分有前途的手段是通过阻断免疫检查点的路径,改变了肿瘤的临床治疗风向。非常多的实验证明了免疫检查点抑制剂对肿瘤的治疗有较好的治疗效果,临床实验KEYNOTE-158问世,批准了帕博利珠单抗治疗复发PD-L1受体表达阳性的宫颈癌患者^[5]。过去十年间,PD-1抗体的出现引领了肿瘤治疗领域的重大变革,是该时期最显著的突破,在淋巴瘤、肺癌、肝癌、胃癌等多个瘤种取得了历史性进展,使部分患者实现长期生存,甚至临床

治愈。相比传统化疗药物和靶向药,它的疗效更持久,副作用更小。

经NCCN指南推荐I-IIA期宫颈癌患者主要的治疗方法是手术治疗,尽管该阶段患者可以行宫颈锥切手术保留生育功能,但此类患者术后复发风险依然偏高。宫颈癌早期的患者选择指南推荐的根治性手术或者同步放化疗后,I期宫颈癌的5年生存率超过85%,获得了非常好的治愈率^[6]。同步放化疗是一种综合治疗策略,指在实施放射治疗的同时,配合静脉输注较低剂量的化疗药物,以增强肿瘤对放射线的敏感性。放疗通过局部高能射线照射,最大限度杀伤照射野内的肿瘤细胞,从而有效控制局部病灶;而化疗药物经静脉进入全身循环,可作用于体内可能存在的微小转移灶。两者协同应用,能够在局部与全身层面同时发挥抗肿瘤效应,显著提升治疗效果。同步放化疗的作用机制包括以下几个方面^{[7][8]}:(1)化疗药物可以使肿瘤体积缩小,减少肿瘤血供和氧状态,增强放疗的敏感性;(2)化疗药物阻碍放疗引起的亚致死性损伤修复;(3)化疗药物影响肿瘤细胞周期,将细胞阻滞在放疗敏感期相G2/M期,进一步增强了射线对肿瘤细胞的杀伤力;(4)放化疗的同步使用缩短了治疗时间,化疗药物将一定数量的肿瘤细胞杀灭,降低了放疗的剂量,减少放疗相关性不良反应的发生。各种研究表明,鉴于不同地区、经济情况及个人因素等诸多因素最终导致约32%的患者就诊时已是中晚期宫颈癌即分期为IIb~IVA,且分期越晚,复发几率越高,患者生存率越低。预后较差的高危因素持续在中晚期宫颈癌患者中发挥作用,宫颈局部病灶难以控制,远处转移率较高,治疗结局不是十分满意^{[9][10]}。免疫治疗研究进展迅速,尤其聚焦于PD-1/PD-L1通路。当PD-1与PD-L1或PD-L2结合后,会抑制T细胞的活化。在炎症反应及持续存在的肿瘤抗原刺激下,PD-1的持续诱导可能导致T细胞耗竭、功能障碍甚至凋亡。因此,通过治疗性阻断PD-1信号通路,可防止免疫应答的衰减与T细胞失活,从而增强或维持机体抗肿瘤免疫反应^[11]。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)^[12],PD-L1高表达与临床预后不良相关^[13]。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^[14]。

1 帕博利珠单抗

KEYNOTE 158研究^{[15][16]}(单臂、多队列II期)评估了帕博利珠单抗单药在多种晚期实体瘤中的疗效,其宫颈癌队列纳入98例二线及以上患者(PD-L1阳性率84%)。在该研究中,总人群和PD-L1阳性人群的疗效数据显示:中位无进展生存期(mPFS)均为2.1个月;客观缓解率(ORR)分别为14.3%和17.1%;中位总生存期(mOS)分别为9.3个月和11个月。在安全性方面,≥3级免疫相关不良事件(irAEs)的发生率为4.1%。该研究还前瞻性探索了肿瘤突变负荷(TMB)与疗效的关系(n=1073,含75例子宫颈癌)^[17],结果显示TMB-H(≥10mut/Mb)患者(13%)的ORR显著高于非TMB-H患者(29%vs6%)。2020年6月,美国食品药品监督管理局(FDA)基于该研究结果,加速批准其用于治疗肿瘤突变负荷高

(TMB-H,即≥10个突变/兆碱基)且既往治疗后疾病进展、缺乏满意替代治疗方案的不可切除或转移性实体瘤成年及儿童患者。这一批准标志着TMB-H成为继MSI-H/dMMR之后第二个“泛瘤种”免疫治疗生物标志物。随后在2021年10月,FDA进一步授予该药物完全批准,用于治疗在含铂化疗期间或之后出现疾病进展,且PD-L1表达阳性(综合阳性分数CPS≥1)的复发或转移性宫颈癌患者。该决定主要基于KEYNOTE-826试验的结果,证实帕博利珠单抗联合化疗可显著改善患者总生存期和无进展生存期。2023年9月,NMPA批准帕博利珠单抗用于治疗携带微卫星高度不稳定或错配修复功能缺陷的不可切除或转移性实体瘤患者。这一适应证在中国人群中的获批,为更多符合生物标志物筛选条件的晚期肿瘤患者提供了免疫治疗的选择,进一步体现了基于生物标志物而非肿瘤来源的精准治疗策略在临床实践中的推进。

2 卡度尼利单抗

卡度尼利单抗是一种新型的靶向PD-1与CTLA-4的双特异性抗体,通过四价结构同步高亲和力结合双靶点。可以实现与肿瘤浸润性淋巴细胞的优先结合^[18],其独特的四价结构能够同步高亲和力结合PD-1和CTLA-4靶点。在肿瘤微环境(TEM)中,卡度尼利单抗通过PD-1结合臂阻断PD-1/PD-L1通路,CTLA-4结合臂通过阻断T细胞表面的CTLA-4分子与抗原呈递细胞B7分子的结合,促使B7分子能高效率地与T细胞上的CD28结合。此举激活了T细胞并促进其快速增殖,从而再次激活T细胞对肿瘤细胞的识别与杀伤能力,最终促进更多效应T细胞浸润肿瘤组织,强效杀灭肿瘤细胞。此外,卡度尼利单抗的Fc沉默设计则最大限度的消除了抗体介导的细胞毒性风险(包括ADCC、ADCP与CDC效应)。不仅显著提高了宫颈癌的治疗效果而且还满足了临床安全性的需求。一项II期临床研究(NCT03852251)^[19]入组了111例既往接受过含铂化疗但治疗失败的复发或转移性宫颈癌患者,用以评估卡度尼利单抗的疗效。在这项涉及111例患者的研究中,有63例检测显示为PD-L1阳性表达(综合阳性评分CPS≥1),占总体人群的56.8%。在可评估疗效的99例患者中,疗效评估显示,总体患者的客观缓解率(ORR)达到31.3%,中位无进展生存期(mPFS)为3.71个月。对PD-L1表达状态的分层分析展现出显著差异:阳性人群的ORR高达41.3%,而阴性人群的ORR仅为16.7%,这表明PD-L1状态是具有明确预测价值的生物标志物。安全性方面,≥3级治疗相关不良事件(TRAEs)发生率为27.9%,而免疫相关不良事件的严重程度(≥3级)可控,发生率仅为4.5%,表明治疗的整体安全性可管理。2022年,中国国家药品监督管理局(NMPA)批准了卡度尼利单抗,用于既往接受含铂化疗治疗后失败的复发或转移性宫颈癌患者。该批准主要基于其关键II期临床研究AK104-201(COMPASSION-03)的结果。

3 赛帕利单抗

赛帕利单抗是一个重组全人抗PD-1单克隆抗体的免疫抑制剂。赛帕利单抗在治疗复发或转移性宫颈癌的一项多中心、开放标签、单臂II期注册临床试验研究(NCT03972722)成果,于2023年10月24日发表于International Journal of Gynecological

Cancer (IJGC)^[20]。研究纳入至少经过一线含铂标准化疗后疾病进展的宫颈癌患者,使用赛帕利单抗单药进行治疗,II阶段关键性注册临床研究中,基于该研究的积极结果,中国NMPA于2023年6月30日正式批准赛帕利单抗,用于治疗接受过一线或以上含铂标准化疗后疾病进展、复发或转移性且PD-L1表达阳性(CPS≥1)的宫颈癌。该研究共纳入105例患者,其结果显示:客观缓解率(ORR)达27.6%(其中完全缓解[CR]6例,CR率为5.7%),24个月缓解持续时间(24mDoR)率为55%,中位无进展生存期(mPFS)为3.7个月,中位总生存期(mOS)为16.8个月。这些数据充分证明了基于大鼠平台研发的赛帕利单抗在疗效方面的优势。

4 替雷利珠单抗

替雷利珠单抗^[21]是一款由我国自主研发的抗PD-1抗体药物,具有半衰期长、抗肿瘤活性强等优点。这些特性源于其独特的结构设计:该药物的抗原结合片段(Fab)与PD-1/PD-L1之间存在更广泛的结合界面,从而增强了药物的效力与持久性,可以最大程度的阻断PD-1与PD-L1的结合^[22]。与纳武利尤单抗和帕博利珠单抗相比,替雷利珠单抗的结构截然不同,其Fab段与PD-1/PD-L1的结合界面存在高达82%的重叠率。其他两种单抗的重叠率仅为44%和66%,替雷利珠单抗作为一款人源化IgG4单克隆抗体,具有高亲和力特性。其独特的结构使Fab段与PD-1的亲合力显著优于同类抗体,且在结合后解离速率缓慢,不易从PD-1上脱落,从而能够持续、稳定地发挥阻断作用,其天然IgG4骨架仍残留ADCP效应(抗体依赖的细胞介导的吞噬作用),可能介导巨噬细胞对T细胞的吞噬,进而潜在诱导PD-1抗体耐药。通过Fc结构域的工程化改造,替雷利珠单抗特异性消除了与巨噬细胞表面Fcγ受体(FcγR)的结合能力,从而规避了ADCP效应引发的T细胞耗竭问题^{[22][23]}。该抗体可特异性结合并且表达在CD4+/CD8+T细胞、B淋巴细胞、树突状细胞及NK细胞等表面的PD-1。凭借其扩展型结合界面,能完全阻断PD-1与肿瘤细胞/免疫细胞表面PD-L1的相互作用,从而解除PD-1通路对T细胞的免疫抑制,恢复机体免疫对肿瘤的监视与杀伤功能^[22]。2022年SGO大会中的RATIONALE-209研究^[24]是一项旨在评估替雷利珠单抗单药用于经治、局部晚期、不可切除或转移性微卫星高度不稳定性(MSI-H)/错配修复缺陷(dMMR)实体瘤患者的有效性和安全性的单臂、开放标签、多中心II期研究。研究结果显示在可评估的所有妇科肿瘤患者中,客观缓解率(ORR)为53.3%,完全缓解(CR)率为20%,疾病控制率(DCR)为60.0%。其中,子宫内膜癌患者ORR为46.2%,CR率为23.1%,DCR为53.8%;且宫颈癌与卵巢癌患者也均获得部分缓解(PR)的疗效。在2023年ASCO大会上,一项名为BGB-A317-2007-IIT的研究^[25]公布了替雷利珠单抗联合贝伐珠单抗及含铂化疗用于复发、转移或持续性宫颈癌一线治疗的结果。截至2023年4月7日,该研究共有37例患者完成了研究者根据RECIST v1.1标准进行的疗效评估。结果显示,客观缓解率(ORR)达到78.4%,疾病控制率(DCR)为100%。中位响应时间(Time To Response, TTR)为1.5个月;亚组分析显示:依据病理类型,宫颈鳞癌和宫颈腺癌的ORR分别为79.4%和66.7%;PD-L1阴性、低

表达和高表达患者的ORR分别为100%、71.4%和86.7%;且该研究方案展现出良好的安全性和耐受性,为临床应用又添有力的证据。替雷利珠单抗在转移复发性宫颈癌中获得了较好的疗效^[26]。2022年3月11日,中国国家药品监督管理局(NMPA)已正式批准替雷利珠单抗用于治疗既往经治、局部晚期不可切除或转移性的微卫星高度不稳定(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)实体瘤患者。

5 恩沃利单抗

NMPA于2021年12月批准替雷利珠单抗用于MSI-H/dMMR晚期实体瘤,主要依据是恩沃利单抗国内II期研究(NCT03667170)^[27]:三线及以上治疗中显示的卓越疗效:在103例患者中,ORR为42.7%,mPFS达11.1个月,1年OS率高达74.6%。

6 斯鲁利单抗

斯鲁利单抗II期单臂研究(NCT03941574)^[28]纳入108例不可切除/转移性MSI-H/dMMR实体瘤患者。截至2021年1月9日,主要疗效分析人群(经中心确认MSI-H, n=68)结果显示:患者的客观缓解率(ORR)为38.2%。此外,在长期生存方面,12个月无进展生存率(PFS率)为61.9%,总生存率(OS率)高达81.2%。持续缓解率(DOR率)95.7%。基于此数据,针对既往经治的不可切除或转移性MSI-H晚期实体瘤成人患者,该治疗方案于2022年3月获得了中国国家药品监督管理局(NMPA)的批准。

7 普特利单抗

普特利单抗(Pudigalimab)是一种人源化抗PD-1单克隆抗体,通过阻断PD-1与其配体的结合,逆转T细胞免疫抑制状态,增强抗肿瘤免疫应答。一项旨在评估普特利单抗治疗晚期实体瘤疗效的多中心、单臂II期临床研究^[29]共入组100例经至少二线系统治疗失败的MSI-H/dMMR患者。其中86例患者可进行疗效评估。研究结果显示,主要终点客观缓解率(ORR)达到49.0%,疾病控制率(DCR)为70.0%。生存方面,12个月无进展生存(PFS)率为56.1%,中位总生存期(mOS)在当时数据分析时尚未达到,提示该治疗可为患者带来持久生存获益。基于这项研究的积极结果,中国国家药品监督管理局(NMPA)于2022年7月22日正式批准普特利单抗上市,用于治疗既往接受过至少一线系统性治疗失败、不可切除或转移性微卫星高度不稳定(MSI-H)或错配修复功能缺陷(dMMR)的实体瘤患者。该批准为经治MSI-H/dMMR晚期实体瘤患者提供了新的重要治疗选择。

8 艾帕洛利托沃瑞利单抗

艾帕洛利托沃瑞利单抗(QL1706)是一种同时含有PD-1单抗和CTLA-4单抗的双功能组合抗体。DUBHE-C-206研究^[30]是一项单臂、多中心、开放标签的II期临床研究,该研究共纳入148例一线含铂化疗失败的复发或转移性宫颈癌患者。研究结果显示客观缓解率(ORR)高达33.8%,疾病控制率(DCR)为64.9%,中位无进展生存期(PFS)达到5.4个月。该研究结果显示其疗效与PD-L1表达状态、既往是否接受过贝伐珠单抗的治疗均无关;临床价值意义在于成功填补了PD-L1阴性患者免疫治疗的空白,有望让更多的患者群体能够从中获益。治疗安全性方面,尽管存在一

定比例的治疗相关不良事件,但严重不良事件(≥ 3 级)主要为贫血、肝功能异常等,其优化的分子设计,使患者耐受性相较于传统免疫联合方案更佳,均可通过规范化的临床干预得到有效管理。2023年8月12日,NMPA受理艾帕洛托沃瑞利单抗注射液对子宫颈癌上市申请。

9 小结

PD-1免疫抑制剂的出现,显著改写了宫颈癌的治疗格局,并正快速向更前线(一线、新辅助/辅助治疗)推进。免疫抑制剂真正的突破在于联合策略:无论是与化疗在新辅助治疗中实现高病理缓解率,还是联用靶向药物(如HDAC抑制剂、mTOR抑制剂、抗血管生成药物)克服“冷肿瘤”微环境并显著提升客观缓解率,都展现了协同增效的巨大潜力。中国原研的PD-1/CTLA-4双特异性抗体卡度尼利单抗更是实现了“全人群获益”的里程碑式突破,成为一线治疗新标准,引领全球研发方向。当前研究聚焦于深入解析耐药机制、优化生物标志物模型、探索个体化联合方案及新型免疫疗法(如双抗ADC、治疗性疫苗),旨在将免疫治疗的获益拓展至更广泛的宫颈癌患者群体,并最终实现从晚期挽救到早期干预、提升治愈率的终极目标。PD-1为基础的免疫治疗,正从后线困境走向重塑宫颈癌全程管理的光明未来。

【参考文献】

[1]BRAY F,LAVERSANNE M,SUNG H,et al.Global cancer statistics 2022:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world wide for 36 cancers in 185 countries[J].CA: A Cancer Journal for Clinicians,2024,74(3):229-63.

[2]任琦.白蛋白结合型紫杉醇对中晚期宫颈癌患者肿瘤负荷及疗效的影响[J].基层医学论坛,2021,25(23):3312-3.

[3]N-R Datta,Stutz E, Liu M,et al.Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer:A systematic review and meta-analysis[J].Gynecol Oncol,2017,145(2):374-385.

[4]W-J Koh, Abu-Rustum N-R,Bean S,et al.Cervical Cancer, Version 3.2019,NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J].J Natl Compr Canc Netw,2019,17(1):64-84.

[5]Youn, Jin Won.,Hur,Soo-Young., Woo, Jung Won.,Kim, Yong-Man.,Lim, Myong CheolPembrolizumab 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. The Lancet.Oncology,2020,21(12).

[6]CHUA P T,LEE C L,HUANG K G.100% 5-Year Survival Rate in Laparoscopic Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer is an Achievable Task[J].Gynecol Minim Invasive Ther,2020,9(2):53.

[7]余一锋.奈达铂同期调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床研究[D].安徽医科大学,2015.

[8]龙婷婷.奈达铂联合紫杉醇同步调强放疗治疗中晚期宫颈癌的疗效及不良反应的临床研究[D].安徽医科大学,2016.

[9]WRIGHT J D,MATSUO K,HUANG Y,et al.Prognostic Performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines[J].Obstetrics & Gynecology,2019,134(1):49-57.

[10]VORA C,GUPTA S.Targeted therapy in cervical cancer [J].ESMO Open,2018,3(Suppl 1):e000462.

[11]GENNIGENS C,JERUSALEM G,LAPAILLE L,et al.Recurrent or primary metastatic cervical cancer: current and future treatments[J].ESMO Open,2022,7(5).

[12]YANG W, SONG Y, LU Y L,et al.Increased expression of programmed death (PD)-1 and its ligand PD-L1 correlates with impaired cell-mediated immunity in high-risk human papillomavirus-related cervical intraepithelial neoplasia[J].Immunology,2013,139(4):513-22.

[13]ABIKO K,MANDAI M,HAMANISHI J,et al. PD-L1 on Tumor Cells Is Induced in Ascites and Promotes Peritoneal Dissemination of Ovarian Cancer through CTL Dysfunction [J]. Clinical Cancer Research,2013,19(6):1363-74.

[14]AKBARI O, STOCK P, SINGH A K, et al. PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions[J].Mucosal Immunology,2010,3(1):81-91.

[15]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.

[16]Chung H,DeLord JP,Perets R,et al.Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer:updated results from the phase II KEYNOTE-158 study[J].Gynecol Oncol,2021,162(Suppl 1):S27.

[17]Marabelle A,Fakih M,Lopez J,et al.Association of tumor mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: Prospective biomarker analysis of the multicohort,open-label,phase 2 KEYNOTE-158 study[J].Lancet Oncol,2020,21:1353-1365.

[18]PANG X,HUANG Z,ZHONG T,et al. Cadonilimab,a tetravalent PD-1/CTLA-4 bispecific antibody with transbinding and enhanced target binding avidity[J]. MABS,2023,15(1):2180794.

[19]Wu XH, Ji JF, Lou HM, et al. Efficacy and safety of cadonilimab, an anti-PD-1/CTLA4 bi-specific antibody, in previously treated recurrent or metastatic (R/M) cervical cancer: a multicenter, open-label, single-arm, phase II trial (075) [J]. Gynecol Oncol, 2022, 166 (Suppl 1): S47-S48.

[20]Xia L,Wang J,Wang C,et al. Efficacy and safety of zimberelimab (GLS-010) monotherapy in patients with recurrent or metastatic cervical cancer: a multicenter, single-arm, phase

II study[J].Int J Gynecol Cancer,2023,33(12):1861–1868.

[21]LEE A,KEAM S J.Tislelizumab: First Approval[J].Drugs, 2020,80(6):617–24.

[22]ZHANG T, SONG X, XU L,et al.The binding of an anti-PD-1 antibody to Fc γ R I has a profound impact on its biological functions [J].Cancer immunology,immunotherapy:CII,2018, 67(7):1079–90.

[23]SHEN L, GUO J, ZHANG Q, et al. Tislelizumab in Chinese patients with advanced solid tumors: an open-label, non-comparative, phase 1/2 study[J].Journal for immunotherapy of cancer,2020Jun;8(1):e000437.

[24]CHEN J, LI C, CAO Y,et al. Toripalimab combined with concurrent platinum-based Chemoradiotherapy in patients with locally advanced cervical Cancer: an open-label, single-arm, phase II trial[J].BMC cancer,2022,22(1):793.

[25]J Zhu, et al.,J Clin Oncol 41,2023 ASCO (suppl 16;abstr 5531).

[26]卓青婵.替雷利珠单抗治疗复发转移性宫颈癌的临床疗效与安全性分析:一项回顾性研究[D].广东医科大学,2023.

[27]Li J,Deng Y,Zhang W,et al. Subcutaneous envafolimab

monotherapy in patients with advanced defective mismatch repair/microsatellite instability high solid tumors[J].J Hematol Oncol,2021,14(1):95.

[28]Qin S,Li J,Zhong H,et al. Serplulimab,a novel anti-PD-1 antibody,in patients with microsatellite instability-high solid tumors: an open-label,single-arm,multicentre,phase II trial[J].Br J Cancer,2022,127(12):2241–2248.

[29]Zhang B,Song Y,Luo S,et al. Pucotenlimab in patients with advanced mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high solid tumors: A multicenter phase 2 study[J].Cell Rep Med,2023,4(12):101301.

[30]Lou H,Zhou Y,Li DP,et al. 251 Efficacy and safety of iparomlimab and tuvonralimab in previously treated patients with recurrent or metastatic cervical cancer: a multicenter, open-label,single-arm,phase 2 clinical trial(DUBHE-C-206)[J].Int J Gynecol Cancer,2024,34(Suppl1):A5.

作者简介:

马生万(1997--),男,回族,宁夏回族自治区海原县人,研究生在读,研究方向:肿瘤妇科。