

## 治疗性 HPV 疫苗研究开发策略专家共识

赵超<sup>1</sup> 李明珠<sup>1</sup> 李静然<sup>1</sup> 赵昀<sup>1</sup> 李小平<sup>1</sup> 刘磊<sup>2</sup> 王洪东<sup>2</sup>  
张秀军<sup>2</sup> 马丁<sup>3</sup> 魏丽惠<sup>1</sup>

**【摘要】** 人乳头瘤病毒 (HPV) 是双链 DNA 病毒, 几乎所有宫颈癌均由高危 HPV 感染引起。近年来, 已有超过 400 多种不同亚型的 HPV 被鉴定出来, 大多数 HPV 感染无症状, 可以自行消退。免疫功能正常的女性, 从感染高危 HPV 开始, 通常需要 15~20 年才能发展为宫颈癌; 但是免疫功能低下的女性, 如未经治疗的 HIV 感染女性, 宫颈癌可能发展得更快 (大约 5~10 年)。2006 年, 预防性 HPV 疫苗上市, 但对已感染 HPV 或癌前病变患者无治疗效果。治疗性 HPV 疫苗的开发为预防和治疗宫颈癌的方法提供重要的补充。目前, 治疗性 HPV 疫苗正处于早期临床研究阶段, 与现有预防新感染的预防性 HPV 疫苗不同, 治疗性疫苗将被设计用于清除或治疗现有的 HPV 感染及其相关的癌前病变和侵袭性宫颈癌。因此, 制定合理的开发策略, 不仅可以让治疗性 HPV 疫苗产品开发企业少走弯路, 提高转化效率, 而且可以使 HPV 感染及相关病变甚至癌变患者及早受益。本文重点阐述了治疗性 HPV 疫苗临床开发方向、研究人群、特性和接种规划, 旨在加快和推进其研发, 为开发治疗性 HPV 疫苗产品及国家制定相关政策提供借鉴和参考。

**【关键词】** 人乳头瘤病毒; 治疗性 HPV 疫苗; 开发策略

### Expert consensus on research and development strategy of therapeutic HPV vaccine

ZHAO Chao<sup>1</sup>, LI Mingzhu<sup>1</sup>, LI Jingran<sup>1</sup>, ZHAO Yun<sup>1</sup>, LI Xiaoping<sup>1</sup>, LIU Lei<sup>2</sup>, WANG Hongdong<sup>2</sup>  
ZHANG Xiujun<sup>2</sup>, MA Ding<sup>3</sup>, WEI Lihui<sup>1</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University People's Hospital, Beijing 100040, China; 2. Aeonvital Institute of Clinical and Translational Immunology, Beijing 102600, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430030, China)

Corresponding authors: MA Ding, Email: dma@tjh.tjmu.edu.cn; WEI Lihui, Email: weilhpku@163.com

**【Abstract】** Human papilloma virus (HPV) is a double-stranded DNA virus that causes almost all cervical cancers due to high-risk HPV infection. More than 400 different HPV subtypes have been identified in recent years, and most HPV infections are asymptomatic and resolve spontaneously. Women with a normal immune system, starting with high-risk HPV infection, usually take 15 to 20 years to develop cervical cancer, but for immunocompromised women, such as untreated women living with HIV (WLHIV), cervical cancer may progress more quickly (5 to 10 years). In 2006, prophylactic HPV vaccine was developed and marketed, but it has no therapeutic effect on patients who have been infected with HPV or precancerous lesions. The development of therapeutic HPV vaccine may provide an important complement to the current methods for the prevention and treatment of cervical cancer. Currently, the therapeutic HPV vaccine is in the early clinical trials, which is different from the existing HPV prophylactic vaccine to prevent new HPV infection, therapeutic HPV vaccine will be designed to clear or treat existing HPV infections, their associated precancerous lesions and invasive cervical cancer as well. Therefore, a reasonable therapeutic HPV vaccine development strategy will not only allow the therapeutic HPV vaccine

doi:10.13390/j.issn.1672-1861.2024.04.024

基金项目: 国家重点研发计划 (2021YFC2701202); 北京市科技计划项目 (Z231100004823028)

作者单位: 1. 北京大学人民医院妇产科, 北京 100044; 2. 北京循生免疫医学转化研究院, 北京 102600; 3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科, 武汉 430030

注: 李明珠和赵超为共同第一作者

通信作者: 马丁 Email: dma@tjh.tjmu.edu.cn; 魏丽惠 Email: weilhpku@163.com

product development enterprises to avoid detours and improve the transformation efficiency, but also benefit patients with HPV infection, related lesions and even cancer as soon as possible. With the goal of clearing infection and treating cervical precancerous lesions. The expert consensus focus on the clinical development direction, target population, characteristic and vaccination programme of therapeutic HPV vaccine, aiming to accelerate and promote the research and development of therapeutic HPV vaccine, and will provide reference for the development of therapeutic HPV vaccine products and the formulation of national policies related to therapeutic HPV vaccine.

【Key words】 Human papilloma virus; therapeutic HPV vaccine; development strategy

## 一、背景

人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 是双链 DNA 病毒, 目前已经鉴定出 400 多种不同亚型 HPV。其中 20 余种与人类皮肤黏膜的病变相关。根据可导致疾病的良恶性特点, 分为低危型 HPV 和高危型 HPV 两大类。常见低危 HPV 类型包括 HPV 6、11、40、42、43、44、54、61、70、72、81 等, 其中 HPV 6 和 11 亚型与 90% 的皮肤疣、生殖器疣等相关<sup>[1]</sup>。2021 年世界卫生组织 (WHO) 提出 14 种高危型 HPV, 主要包括 HPV 16、18、31、33、45、52、58、35、39、51、56、59、66 和 68, 其中以 HPV 16 和 18 发生宫颈癌及癌前病变风险更高<sup>[2]</sup>。

大多数 HPV 感染是无症状的, 可以自行消退, 约 40% 到 70% 的 HPV 感染在一年内可以自行清除<sup>[3]</sup>, 年轻女性在感染 2~5 年内 HPV 清除率可高达 70%~100%<sup>[4]</sup>。高危 HPV 感染较低危 HPV 感染患者持续感染的可能性高, 持续感染进展为宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 2 级或 3 级的概率为 8%~28%, 如没有及时干预, 其中 3%~5% 会发展为浸润性宫颈癌<sup>[5]</sup>。在免疫功能正常女性中, 从 HPV 感染到宫颈癌的发生, 通常需要 15~20 年, 但对于免疫功能低下人群, 如未经治疗的人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染女性 (women living with HIV, WLHIV), 发展为宫颈癌的速度可能更快 (在 5~10 年内)<sup>[6]</sup>。HIV 感染会增加 HPV 感染风险, 使宫颈癌的发生风险增加 6 倍, 清除 HPV 所需时间更长, 复发机会也更高<sup>[7-8]</sup>。

HPV 除了引起宫颈癌外, 还可引起肛门癌、阴茎癌、阴道癌、外阴癌和口咽癌等。2020 年, 男性和女性中非宫颈 HPV 相关的肛门生殖器癌症总数估计为 150 087 例。其中, 30.1% 为外阴癌, 24.0% 为阴茎癌, 33.9% 为肛门癌, 12.0% 为阴道癌。另外估计有 98,400 例 HPV 相关癌症发生在口咽部<sup>[9-10]</sup>。

2006 年预防性 HPV 疫苗问世, 其通过诱导针对主要病毒衣壳蛋白 L1 的特异性中和抗体以预防 HPV 感染。截至 2024 年 5 月, 共有 138 个国家将预防性 HPV 疫苗纳入其国家免疫规划<sup>[11]</sup>。尽管如此, 据估计至今全球只有 15% 的年轻女孩接种了预防性 HPV 疫苗<sup>[11]</sup>。另外, 预防性 HPV 疫苗对已感染 HPV 或已发生的癌前病变并无治疗效果。因此急需研发针对 HPV 感染和癌前病变的治疗性 HPV 疫苗。

治疗性 HPV 疫苗通过抗原呈递细胞激活特异性细胞免疫<sup>[12]</sup>, 打破慢性感染者体内的免疫耐受, 重建或增强患

者的免疫应答机制, 消除病原体 and 癌变细胞, 阻断癌细胞的扩散与转移。与预防性 HPV 疫苗不同, 治疗性 HPV 疫苗旨在诱导特异性细胞免疫而非体液免疫 (中和抗体)。治疗性 HPV 疫苗可以根据递送抗原形式分为多肽疫苗、蛋白疫苗、细菌载体疫苗、病毒载体疫苗、细胞疫苗以及核酸疫苗 (包括 DNA 和 RNA 疫苗)。

2024 年 WHO 制定了《治疗性 HPV 疫苗的优选产品特性》<sup>[13]</sup>, 该文件旨在加快和推进治疗性 HPV 疫苗的研发, 为治疗性 HPV 疫苗的产品特征提供指导意见。该文件提出了治疗性疫苗的两种优选产品的特性 (preferred product characteristics, PPCs), 即分别用于清除 HPV 感染及逆转癌前病变。虽然治疗性 HPV 疫苗目前处于临床研究阶段, 一些候选疫苗如 VGX-3100 等已取得一定进展。WHO 提出治疗性 HPV 疫苗可作为针对 HPV 感染及癌前病变的治疗手段, 为全球消除宫颈癌策略提供创新思路。

## 二、治疗性 HPV 疫苗的临床开发方向

1. 针对 HPV 感染和低级别病变 (CIN1) 适应证的候选疫苗: 针对 HPV 感染和 CIN 1 的治疗性候选疫苗可以用于清除特异性高危型 HPV 亚型感染和预防 HPV 相关的宫颈癌前病变 (CIN 2/3), 甚至癌变。实验设计主要临床终点包括: ① HPV 清除或 CIN1 消退率: 即需要两次及以上 HPV 检测阴性, 或者 CIN1 消除来证实 HPV 感染或者 CIN1 是否消除。② 评估疾病进展率: 即组织病理学阴性或 CIN1 进展为 CIN2/3 的比率。③ 同时应尽可能收集次要临床终点结果, 包括再感染或 CIN1 复发率、非疫苗 HPV 亚型感染的清除率, 以及非宫颈部位 (如口咽、肛门、外阴、阴道等) HPV 感染的清除率。

对于临床试验终点评估的各项内容需具有明确的定义。清除 HPV 感染可定义为接种治疗性 HPV 疫苗后高危型 HPV 型别 (目前多为 HPV 16/18) 阳性在最后一剂接种后 1、3、6 个月检测与基线时比较同一型别的 HPV 是否转阴, 以及其后持续阴性的时间。低级别病变消除定义为 CIN1 患者在最后一次疫苗接种后第 1、3、6 个月组织病理检查确认 CIN1 是否消除, 同时检测 HPV 感染是否转阴。评估治疗性 HPV 疫苗预防 CIN 2/3 作用定义为 HPV 感染者和 CIN1 患者最后一次疫苗接种后 6 个月、12 个月, 有条件的地区后续每 6 个月可随访至 5 年, 随访中进行细胞学检查和 HPV 检测, 对异常者进行阴道镜检查和组织病理学检查, 作为确认是否进展至高级别病变的方法。在研究

中每项评估内容的具体观察时间可以根据疫苗疗效以及疾病进展周期来确定。

临床试验需入组合适的样本量以及设置合适的对照组。与预防性 HPV 疫苗相比,用于评估以清除 HPV 感染为临床终点的治疗性 HPV 疫苗,因入组的受试者均为已感染 HPV 者,故按照样本量估计,可以采用更少入组者数量和更短的观察时间。由于多数 HPV 感染会自发清除,因此设置合适的对照组对于评估治疗性 HPV 疫苗的有效性至关重要。因目前并未推荐治疗尚无病变的单纯 HPV 感染,对照组可以选择平行安慰剂对照。HPV 感染者包括持续性感染者和一过性感染者,如果受试者仅包括基线时 HPV 持续感染者(通常为 6 个月以上同一 HPV 型别持续感染),其随访观察可以只观察疫苗同一型别的 HPV 清除率,这样容易自发清除的 HPV 感染者会排除在外,延长入组受试者的筛查时间,但是清除持续 HPV 感染的效果会得到充分评价。

2. 针对高级别病变(CIN 2/3)适应证的候选疫苗:针对 CIN2/3 的治疗性 HPV 疫苗的临床试验需要确保其伦理学和研究方法的合理性。重要考虑因素包括随访时间,对照组是安慰剂还是替代治疗,以及主要和次要临床终点。WHO 指南推荐对 CIN 2/3 采取即筛即治策略,目前临床治疗多采用环形电切术(LEEP)和冷刀锥切术(CKC)等方式。临床试验可以用目前 CIN 2/3 的标准治疗方法作为治疗性 HPV 疫苗的对照组,但是与标准治疗进行比较的疫苗临床试验需要较大的研究规模。在既往 HPV 疫苗的临床研究中,设置了安慰剂对照组或并未设置对照<sup>[14]</sup>。上述试验中一些与 HPV 16/18 型相关的 CIN 2/3 女性接受了不同试验设计方案的治疗性 HPV 疫苗后,组织病理学可以消退至 CIN1,或无细胞学异常<sup>[14]</sup>。同时还可以评估 CIN 2/3 患者经疫苗治疗后 HPV 感染的清除情况并以 HPV 是否清除作为次要观察终点。

迄今为止,有几个候选疫苗将 HPV 感染清除与癌前病变的消退同时作为主要终点的一部分,另外也有将病毒清除率作为次要终点<sup>[14]</sup>。其他次要终点包括评估疫苗对其他致癌 HPV 亚型相关的宫颈癌前病变的交叉保护,清除非疫苗 HPV 亚型感染或低级别宫颈上皮内病变,预防宫颈病变复发和再感染,以及清除多个解剖部位的 HPV 感染。虽然治疗性 HPV 疫苗最初获批可能是作为一种独立治疗方法上市,但未来也可能作为现有治疗方法的辅助治疗,或与较新的免疫检查点抑制剂或基因工程 T 细胞治疗联合使用,以提高整体治疗效果和降低疾病复发率<sup>[15-16]</sup>。现有治疗方式对 WLHIV 人群疗效较低且复发率较高,因此联合治疗方式可能特别有治疗潜力。

研究表明如果 CIN2 不接受治疗,会有 18% 继续进展<sup>[17]</sup>;未经治疗的 CIN3 患者 30 年内有 31% 的进展为浸润癌,而接受常规治疗的妇女 30 年内宫颈或阴道穹隆患癌的风险仅为 0.7%<sup>[18]</sup>。因此在实验设计中,为确保受试者的利益,建议观察期在 6 个月或者研究者根据具体实验目的

明确观察时间,如果病变无变化或有进展则应尽快转入常规治疗。如果候选疫苗的主要观察终点是清除感染,建议把评估这些疫苗对宫颈癌前病变的疗效作为次要指标,这样有助于了解是否可以扩大其使用范围,以增加上市后潜在的公共卫生价值。

3. 治疗性 HPV 疫苗临床适应证及给药方式等开发策略:治疗性 HPV 疫苗具有广泛的应用范围,从清除 HPV 感染到治疗高级别病变再到治疗癌症,可在成功完成一个明确的适应证临床研究获得上市许可后,再进行其他适应证的研究和评价。例如主要适应证为清除 HPV 感染的疫苗后续可扩展到癌前病变,再扩展到其他解剖部位(外阴、阴道、肛周,甚至口腔等);或者获批疫苗通过交叉保护扩展到非疫苗 HPV 亚型的相关疾病;也可通过与预防性 HPV 疫苗共同给药和不同给药方案,对宫颈高级别病变和癌症共同发挥预防和治疗作用等。

为了达到治疗效果,常规治疗性 HPV 疫苗可以考虑给药三次<sup>[14]</sup>,也可以选择更多次剂量方案,也可以在获得上市后进一步评估不同接种次数的效果。另外,还应研究治疗性 HPV 疫苗的接种是否能使未来宫颈癌前病变或浸润性癌发病率降低。同时应考虑在临床试验中纳入将从治疗性 HPV 疫苗中获得最大潜在收益的最适宜人群,特别是低收入和中等收入的个体。临床试验应包括充分规划在疫苗获得批准和许可后试验人群的实施优先级,保证大多数人群的利益。

### 三、治疗性 HPV 疫苗的接种规划

目前全球预防性 HPV 疫苗的接种率很低,合适的疫苗接种规划可大规模减少全球癌症发病人数。如何应用治疗性 HPV 疫苗以最优地实现社会经济价值的目标,将由几个关键因素决定,包括首要接种目标人群和疫苗特性等。

1. 推荐接种目标人群策略:在确定治疗性 HPV 疫苗最合适的接种目标人群时需要考虑各方面的因素,比如将从疫苗接种中获得最大直接益处的人群、HPV 感染的流行病学、通过规划接种覆盖人群的能力和成本效益以及公平性。

治疗性 HPV 疫苗接种目标女性的年龄也很重要,可以根据疫苗适应证和使用情况来确定。例如,对于没有预防性 HPV 疫苗接种的人群,如出现癌前病变的年轻女性,可以将逆转病变和清除持续性 HPV 感染作为目标。

目标人群的选择还需要考虑现有的基础设施,是否能满足特定群体对治疗性 HPV 疫苗的接种条件,以及预防性 HPV 疫苗接种和宫颈癌筛查的覆盖率。另外,接种疫苗对其他 HPV 相关癌症的预防或者治疗效果也有助于扩大治疗性 HPV 疫苗的价值。

2. 根据治疗性 HPV 疫苗特性选择接种的目标人群:疫苗的特性决定了疫苗应用人群。理想的治疗性 HPV 疫苗在清除高危 HPV 感染,消除癌前病变以及防止癌前病变进展方面应具有很好的疗效和安全性,且其价格可以被低收入人群接受。治疗性 HPV 疫苗应具有简单的接种程序,减少接种针次的同时保证疗效,提高疫苗接种的便利性和依从性,从而提高疫苗接种率。治疗性 HPV 疫苗的储存和运输

对于覆盖不同地区人群也很重要。如果治疗性 HPV 疫苗对非疫苗 HPV 亚型具有交叉保护且针对再感染或复发的免疫记忆等方面有良好的效果,则可以用于更多人群,同时提高疫苗应用的成本效益。另外,治疗性 HPV 疫苗应该在治疗 WLHIV 和免疫功能低下患者方面表现出不错的疗效。因此治疗性 HPV 疫苗的特性,包括接种次数和时间、给药途径和冷链要求,在未来实施中都将影响疫苗接种规划的可行性及接种人群。

3. 治疗性 HPV 疫苗接种规划应考虑的其他因素:为了加速治疗性 HPV 疫苗的临床应用,可以重点开发一个或者两个适应证。在未来批准上市后可以扩展新的应用范围和人群接种策略,如在未进行 HPV 筛查的人群中,对成年女性进行广泛接种,在筛查和治疗机会或检测能力非常有限的条件下解决公共卫生需求。在有持续筛查和治疗规划或有能力进行 HPV 检测的环境中,在检测呈阳性后进行有针对性的疫苗接种。将治疗性 HPV 疫苗纳入现有的筛查和治疗规划体系,可以提高高危 HPV 感染或癌前病变患者接种疫苗的有效率。这种“检测即接种”的方法也有助于扩大覆盖面和改善公平性。

治疗性 HPV 疫苗在接受程度也是接种策略的关键组成部分。许多国家实现了很好的疫苗覆盖率,疫苗可接受性很高,然而现在各国越来越多地受到“疫苗犹豫”(vaccine hesitancy)的影响。虽然证明安全性和有效性对于应对疫苗犹豫至关重要,但除了更普遍地提高对宫颈癌和预防的认识外,宣传策略也很重要。除了区分治疗性 HPV 疫苗与预防性 HPV 疫苗外,还应考虑是作为“疫苗”还是作为“治疗药物”进行宣传,特别是因为并非所有接受治疗性 HPV 疫苗的人都会感染或患病。治疗性 HPV 疫苗的广泛接种不仅需要考虑到卫生系统的差异,还需要考虑到各国之间的文化和社会差异,确保治疗性 HPV 疫苗能够同时在中低收入国家和高收入国家应用。

#### 四、结束语

开发治疗性 HPV 疫苗旨在弥补扩大宫颈癌筛查和治疗规划方面的差距。治疗性 HPV 疫苗的开发可能为宫颈癌的预防和治疗提供重要的补充。制定合理的治疗性 HPV 疫苗研发策略可以让相关研发企业少走弯路,提高转化效率,在未来 30~40 年消除宫颈癌的道路上挽救更多的生命。

#### 参 考 文 献

- [1] Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(6): 518-527. DOI: 10.1056/NEJMoa021641.
- [2] World Health Organization, WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, Second Edition [EB/OL]. (2021-7-6) [2024-6-28]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>.
- [3] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(7): 423-428. DOI: 10.1056/NEJM199802123380703.
- [4] Erickson BK, Alvarez RD, Huh WK. Human papillomavirus:

what every provider should know[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(3): 169-175. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.09.007.

- [5] Richardson H, Kelsall G, Tellier P, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12(6): 485-490.
- [6] Liu G, Sharma M, Tan N, et al. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer[J]. *AIDS*, 2018, 32(6): 795-808. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001765.
- [7] Ghebre RG, Grover S, Xu MJ, et al. Cervical cancer control in HIV-infected women: Past, present and future[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2017, 21: 101-108. DOI: 10.1016/j.gore.2017.07.009.
- [8] Kelly H, Faust H, Chikandiwa A, et al. Human papillomavirus serology among women living with HIV: Type-specific seroprevalence, seroconversion, and risk of cervical reinfection[J]. *J Infect Dis*, 2018, 218(6): 927-936. DOI: 10.1093/infdis/jiy252.
- [9] Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information centre on HPV and cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the World. [EB/OL](2023-3-10) [2024-6-28]. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf?t=1702604408510>.
- [10] Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) [EB/OL]. (2021-10-21) [2024-6-28]. [https://hpvcentre.net/link\\_media/methodologies.pdf](https://hpvcentre.net/link_media/methodologies.pdf).
- [11] World Health Organization, HPV vaccine included in national immunization [EB/OL]. [2024-6-28]. <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/4694>.
- [12] Morse MA, Gwin WR 3rd, Mitchell DA. Vaccine Therapies for cancer: Then and now[J]. *Target Oncol*, 2021, 16(2): 121-152. DOI: 10.1007/s11523-020-00788-w.
- [13] World Health Organization, WHO preferred product characteristics for therapeutic HPV vaccines [EB/OL]. [2024-7-4]. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/reproductive-health/cervical-cancer/who-ppc-therapeutic-hpv-vaccines-public-comment.pdf?sfvrsn=dcece58\\_3](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/reproductive-health/cervical-cancer/who-ppc-therapeutic-hpv-vaccines-public-comment.pdf?sfvrsn=dcece58_3).
- [14] Ibrahim Khalil A, Zhang L, Muwonge R, et al. Efficacy and safety of therapeutic HPV vaccines to treat CIN 2/CIN 3 lesions: A systematic review and meta-analysis of phase II / III clinical trials[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(10): e069616. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-069616.
- [15] Wendel Naumann R, Leath CA 3rd. Advances in immunotherapy for cervical cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32(5): 481-487. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000663.
- [16] 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. DOI: 10.1038/s41591-020-01225-1.
- [17] Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: Systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2018, 360: k499. DOI: 10.1136/bmj.k499.
- [18] McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: A retrospective cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(5): 425-434. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70103-7.

(收稿日期: 2024-05-10)