

## 临床指南

DOI: 10.19538/j.fk2024070111

宫颈癌免疫检查点抑制剂临床应用指南  
(2024年版)

中国抗癌协会宫颈癌专业委员会

关键词: 宫颈癌; 免疫检查点抑制剂; 指南

Keywords: cervical cancer; immune checkpoint inhibitors; guideline

中图分类号: R737.33 文献标志码: A

宫颈癌是全球女性第四大常见恶性肿瘤,2020年全球约有60.4万例新确诊病例,34.2万例死亡病例<sup>[1]</sup>。我国癌症中心发布的全国癌症统计数据报告显示,2022年中国宫颈癌新发病例估计为15.07万例,死亡例数估计为5.57万例。农村的发病率和死亡率均高于城市,且宫颈癌发病有年轻化趋势<sup>[2]</sup>。晚期宫颈癌治愈率低,亟待提高疗效。程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)及程序性死亡受体配体1(programmed death ligand-1, PD-L1)抑制剂在晚期、复发宫颈癌中显示了满意疗效。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)通过阻断免疫检查点信号传递解除免疫抑制,恢复T细胞功能,从而有效激活免疫系统并产生抗肿瘤免疫应答杀伤肿瘤细胞。迄今为止,ICI主要应用于晚期、持续性或复发性宫颈癌患者,包括单药治疗和联合治疗,通过不同机制的抗肿瘤作用而提高疗效<sup>[3-6]</sup>。

目前已有多款免疫检查点抑制剂研发并投入到宫颈癌临床应用中,从后线到一线治疗适应证逐渐增多,但国内尚缺乏最新ICI应用于宫颈癌治疗方面的规范及专业指南推荐。中国抗癌协会宫颈癌专业委员会组织本领域专家通过检索PubMed、Embase、中国知网、万方等数据库,依据相关临床循证医学证据,编写专家组成员对指南中的内容进行讨论,投票确定推荐等级及推荐意见,形成了《宫颈癌免疫检查点抑制剂临床应用指南(2024年版)》。本指南中推荐级别及其代表意义见表1。

基金项目: 国家临床重点专科建设项目; 中国抗癌协会基金项目(CORP-252-1); 重庆市科技局项目(CSTB2023NSCQ-MSX1030, cstc2022jxjl120039, 2024NSCQ-MSX1295); 重庆市卫生健康委员会项目(2023ZDXM029, 2023MSXM043)

通信作者: 周琦, 重庆大学附属肿瘤医院妇科肿瘤中心 重庆市卵巢癌专病医学研究中心, 重庆 400030, 电子信箱: zhouq\_cqch@cqu.edu.cn; 龙行涛, 重庆大学附属肿瘤医院妇科肿瘤中心 重庆市卵巢癌专病医学研究中心, 重庆 400030, 电子信箱: longxingtao2009@qq.com

表1 本指南中推荐级别及其代表意义

推荐级别	代表意义
1类	基于高级别临床研究证据, 专家意见高度一致
2A类	基于高级别临床研究证据, 专家意见基本一致; 或基于低级别临床研究证据, 专家意见高度一致
2B类	基于低级别临床研究证据, 专家意见基本一致
3类	不论基于何种级别临床研究证据, 专家意见明显分歧

## 1 宫颈癌 ICI 标志物检测

目前, PD-L1 表达仍然是作为预测 ICI 对宫颈癌患者获益的重要免疫相关生物标志物。荟萃分析表明, 宫颈癌患者 PD-L1 表达阳性[以综合阳性评分(CPS)≥1 计算]在 8.5%~93.3%, 汇总阳性率为 58.1%(95% CI 50.6%~65.4%), 其中, 鳞癌表达为 67.8% (95% CI 60.4%~74.8%)、腺癌为 36.6% (95% CI 20.8%~53.9%)<sup>[7-8]</sup>。宫颈癌患者肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)体细胞突变的中位数为 1~10 个突变/Mb<sup>[9]</sup>, TMB-H(≥10 个突变/Mb)在所有宫颈癌中的占比约 10%~20%<sup>[10]</sup>。微卫星高度不稳定/错配修复缺陷(MSI-H/dMMR)也可用作预测癌症患者 ICI 疗效的生物标志物, MSI-H/dMMR 在宫颈癌中占比较低, 约 2%~12%<sup>[11]</sup>。

**推荐意见:** 晚期/复发转移性子宫颈癌推荐检测以下生物标志物: (1) 肿瘤组织免疫组化检测 PD-L1 表达 (推荐级别: 1 类)。(2) 若肿瘤组织 PD-L1 阴性者, 免疫组化检测 MMR 蛋白缺失 (MLH1、MSH2、MSH6、PSM2) (推荐级别: 2A 类)。(3) 高通量测序技术(NGS)检测 TMB 和 MSI (推荐级别: 3 类)。

## 2 晚期、复发、持续性宫颈癌 ICI 治疗

## 2.1 ICI 单药治疗

2.1.1 帕博利珠单抗 KEYNOTE 158 研究<sup>[12-13]</sup>: 一项单臂、多队列、多瘤种 II 期帕博利珠单抗单药治疗的临床研究, 共纳入 98 例二线及以上宫颈癌患者, 其中 PD-L1 阳

性表达患者 82 例(84%)。总人群和 PD-L1 阳性表达人群的客观缓解率(ORR)分别为 14.3% 和 17.1%, 中位无进展生存期(mPFS)均为 2.1 个月, 中位总生存期(mOS)分别为 9.3 个月和 11 个月。 $\geq 3$  级免疫治疗导致的相关不良事件(Immune-related adverse events, irAEs)为 4.1%。该研究中, 前瞻性检测 TMB, 探索其与帕博利珠单抗治疗在既往治疗失败的晚期实体瘤中疗效关系<sup>[14-15]</sup>, 纳入 1073 例患者(子宫颈癌患者 75 例), 805 例检测 TMB, TMB-H( $\geq 10$  个突变/Mb)为 105 例(13%), TMB-H 患者 ORR 为 29%, non-TMB-H 患者 ORR 为 6%。2018 年 6 月美国食品药品监督管理局(FDA)加速批准帕博利珠单抗用于既往含铂化疗治疗失败的 PD-L1 表达阳性(CPS $\geq 1$ )复发或转移性子宫颈癌, 这一适应证于 2021 年 10 月转为完全批准。2020 年 6 月美国 FDA 批准帕博利珠单抗用于治疗组织肿瘤高突变负荷(TMB-H,  $\geq 10$  mut/Mb), 既往治疗病情进展且无满意替代治疗方案的不可切除或转移性成人和儿童实体瘤患者。2023 年 9 月中国国家药品监督管理局(NMPA)批准帕博利珠单抗用于不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 实体瘤患者。

**2.1.2 卡度尼利单抗** 卡度尼利单抗是 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体, 1 项卡度尼利单抗治疗复发/转移性子宫颈癌的单臂、多中心、II 期临床研究(NCT03852251)<sup>[16]</sup>中, 纳入 111 例既往接受过含铂化疗治疗失败的复发或转移性子宫颈癌, 63 例(56.8%)患者为 PD-L1 阳性(CPS $\geq 1$ ), 99 例患者可评估疗效, 总人群 ORR 为 31.3%, mPFS 为 3.71 个月。PD-L1 阳性人群 ORR 为 41.3%, PD-L1 阴性人群为 16.7%。 $\geq 3$  级治疗相关不良事件(TRAEs)为 27.9%,  $\geq 3$  级 irAEs 为 4.5%。NMPA 于 2022 年 6 月批准卡度尼利单抗用于既往接受含铂化疗后进展的复发/转移性子宫颈癌的治疗。

**2.1.3 赛帕利单抗** 赛帕利单抗是重组全人抗 PD-1 单克隆抗体。一项赛帕利单抗(GLS-010)单药治疗复发或转移性癌症患者的疗效和安全性的多中心、开放标签、单臂、II 期研究<sup>[17]</sup>, 在全分析数据集中的 90 例子宫颈癌患者中, 赛帕利单抗单药治疗的 ORR 达到 27.8%, 5 例(5.6%)获得完全缓解(CR), 20 例(22.2%)获得部分缓解(PR), mPFS 为 3.7 个月, mOS 为 16.8 个月。NMPA 于 2023 年 7 月 4 日批准赛帕利单抗用于治疗既往接受过 $\geq 1$  线含铂化疗后进展的复发或转移、PD-L1 表达阳性(CPS $\geq 1$ )子宫颈癌患者的上市申请。

**2.1.4 替雷利珠单抗** 替雷利珠单抗是一款 PD-1 人源化单克隆抗体, RATIONALE-209 研究(NCT03736889)<sup>[18]</sup>是一项替雷利珠单抗治疗经治、局部晚期、不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 实体瘤的单臂、国内多中心 II 期研究。2022 年 3 月第 53 届美国妇科肿瘤学会(SGO)大会公布此研究妇科肿瘤人群亚组数据, 这也是首次关于中国 MSI-H/dMMR 妇科肿瘤人群免疫治疗的临床研究数据报道。入组 17 例妇科肿瘤(15 例子宫内膜癌、1 例子宫颈癌、1 例卵巢癌)患者, ORR 为 53.3%, 其中卵巢癌和子宫颈癌患者疗效评估均

为 PR, 子宫内膜癌患者 ORR 为 46.2%, 疾病控制率(DCR)为 60.0%; 中位随访时间 17.5 个月, mDOR、mPFS、mOS 均未达到。NMPA 于 2022 年 3 月 11 日正式批准替雷利珠单抗用于治疗既往经治、局部晚期不可手术切除或转移性 MSI-H/dMMR 实体瘤患者。

**2.1.5 恩沃利单抗** 一项国内 II 期临床研究结果(NCT03667170)<sup>[19]</sup>, 恩沃利单抗单药用于 103 例 MSI-H/dMMR 实体瘤二线以上治疗的患者 ORR 为 42.7%, 总人群 mPFS 11.1 个月, 1 年 OS 率为 74.6%。NMPA 于 2021 年 12 月批准恩沃利单抗用于不可手术切除或转移性成人 MSI-H/dMMR 晚期实体瘤患者治疗。

**2.1.6 斯鲁利单抗** 一项 II 期单臂临床研究(NCT03941574)<sup>[20]</sup>报告了斯鲁利单抗在不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 实体瘤中试验数据。截止到 2021 年 1 月 9 日, 该试验共入组 108 例患者, 其中 68 例经中心实验室或研究中心确认 MSI-H 的患者被纳入主要疗效分析人群。试验结果显示, 在主要疗效分析人群 ORR 为 38.2%; 12 个月 PFS 率、OS 率、DOR 率分别为 61.9%、81.2%、95.7%。NMPA 于 2022 年 3 月批准斯鲁利单抗用于既往经治不可手术切除或转移性 MSI-H 成人晚期实体瘤治疗。

**2.1.7 索卡佐利单抗** 索卡佐利单抗是一款重组全人源 PD-L1 单克隆抗体。一项开放的 I 期剂量递增和扩展研究(NCT03676959)<sup>[21]</sup>, 旨在研究 PD-L1 抑制剂索卡佐利单抗在复发或转移性子宫颈癌患者中的安全性和有效性。该研究分为剂量递增阶段和剂量扩增阶段。I 期+扩展临床研究结果显示, 索卡佐利单抗安全性整体评价为良好, 大部分药物相关不良事件(AEs)为 1~2 级, 没有发生药物治疗相关的 4~5 级 AEs。91 例复发转移的子宫颈癌患者中, ORR 为 15.4%, PFS 为 4.4 个月, OS 为 14.7 个月。索卡佐利单抗在 PD-L1 阴性患者(CPS $< 1$ )中观察到治疗获益, ORR 为 17.9%, 与 PD-L1 阳性患者(CPS $\geq 1$ )报告的 ORR 16.7% 相似, 索卡佐利单抗对 PD-L1 表达全人群均有效。NMPA 于 2023 年 12 月批准索卡佐利单抗用于治疗既往接受标准含铂化疗后进展的复发或转移性子宫颈癌患者治疗。

**2.1.8 恩朗苏拜单抗** 恩朗苏拜单抗注射液是一款重组抗 PD-1 全人源单克隆抗体, 属 IgG4 型单抗药物。一项 II 期试验结果显示<sup>[22]</sup>: 单药治疗既往经过至少一线含铂化疗失败的 PD-L1 阳性复发或转移性子宫颈癌, ORR 为 29%、mPFS 为 3.06 个月、1 年 OS 率 68.4%。NMPA 于 2024 年 6 月批准恩朗苏拜单抗用于既往接受含铂化疗治疗失败的 PD-L1 表达阳性(CPS $\geq 1$ )的复发或转移性子宫颈癌患者。

**2.1.9 普特利单抗** 普特利单抗是一款靶向 PD-1 抗体药。普特利单抗用于 MSI-H/dMMR 实体瘤的多中心 II 期临床研究结果显示<sup>[23]</sup>, 纳入的 100 例二线及以上的治疗中, 86 例达到初步反应评价。研究主要终点 ORR 为 49.0%, DCR 为 70.0%, 12 个月 PFS 率分别为 56.1%, mOS 还未达到。2022 年 7 月 22 日, NMPA 批准普特利单抗注射液用于既往接受

一线及以上系统治疗失败 MSI-H/dMMR 实体瘤患者。

**2.1.10 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<sup>[24]</sup> 是一项单臂、多中心、开放标签的 II 期临床研究,共入组了 148 例既往一线含铂化疗(±贝伐珠单抗)失败且从未接受免疫治疗的复发/转移性子宫颈癌患者,其中 59 例(39.9%)患者曾有贝伐珠单抗治疗史,55 例(37.2%)患者既往接受过≥二线治疗。经过 11.0 个月(0.7~15.5 个月)的中位随访后发现,独立评审委员会(IRC)评估的 ORR 为 33.8%,达预设主要终点;DCR 为 64.9%;mPFS 达到 5.4 个月,mOS 未达到。整体安全性良好,未出现明显的毒副反应。2023 年 8 月 12 日,NMPA 受理艾帕洛利托沃瑞利单抗注射液针对宫颈癌上市申请。

**2.1.11 西米普利单抗** 西米普利单抗是一款针对 PD-1 靶点的单克隆抗体药物。EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9<sup>[25]</sup> 是一项对比西米普利单抗与研究者的化疗单药治疗复发/转移性子宫颈癌的随机、对照、双盲、III 期研究(NCT03257267),纳入 608 例患者,按 1:1 随机分配到两组,西米普利单抗 vs. 化疗的 ORR 为 16.4% 和 6.3%,mPFS 为 2.8 个月 vs. 2.9 个月,mOS 为 12.0 个月 vs. 8.5 个月,≥3 级 TRAEs 为 45.0% vs. 53.4%。长期生存分析显示:西米普利单抗对比研究者选择的化疗显著改善了复发/转移性子宫颈癌患者的生存率。2022 年西米普利单抗在欧洲、加拿大、日本等获批晚期宫颈癌二线治疗适应症。

**推荐意见:**(1)推荐帕博利珠单抗治疗≥二线 TMB-H 或 PD-L1 阳性或 MSI-H/dMMR 的子宫颈癌患者(推荐级别:1 类)。(2)推荐西米普利单抗治疗≥二线复发/转移性子宫颈癌患者(推荐级别:1 类)。(3)推荐卡度尼利单抗治疗既往含铂化疗治疗后进展的复发/转移性子宫颈癌患者(推荐级别:2A 类)。(4)推荐索卡佐利单抗治疗既往含铂化疗治疗后进展的复发/转移性子宫颈癌患者(推荐级别:2A 类)。(5)赛帕利单抗可作为既往含铂化疗治疗失败的 PD-L1 表达阳性(CPS≥1)复发/转移性子宫颈癌治疗(推荐级别:2A 类)。(6)恩朗苏拜单抗注射液用于既往接受含铂化疗治疗失败的 PD-L1 表达阳性(CPS≥1)的复发/转移性子宫颈癌患者(推荐级别:2A 类)。(7)替雷利珠单抗、恩沃利单抗、普利单抗可作为 MSI-H/dMMR 的子宫颈癌二线及以上治疗(推荐级别:3 类)。(8)艾帕洛利托沃瑞利单抗注射液用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发/转移性子宫颈癌患者(推荐级别:3 类)。(9)斯鲁利单抗可作为 MSI-H 的子宫颈癌二线及以上治疗(推荐级别:3 类)。

## 2.2 ICI 联合治疗

### 2.2.1 ICI 联合化疗及(或)抗血管生成药物

**2.2.1.1 帕博利珠单抗联合铂类/紫杉醇化疗±贝伐珠单抗** KEYNOTE-826 (NCT03635567) 研究<sup>[26-27]</sup> 是一项帕博利珠单抗 vs. 安慰剂联合铂类/紫杉醇化疗±贝伐珠单抗一线治疗晚期/复发/转移性子宫颈癌的随机、对照、双盲 III 期研

究,纳入 617 例患者,PD-L1 CPS≥1 的患者为 548 例(89%),PD-L1 CPS≥10 的患者为 317 例(51%)。帕博利珠单抗联合治疗组对比标准含铂化疗组 ORR 在全人群中:66.2% vs. 51.5%,在 PD-L1 CPS≥1 人群中:68.5% vs. 50.9%,在 PD-L1 CPS≥10 人群中:69.6% vs. 50.3%。全人群中:两组的 mPFS 为 10.4 个月 vs. 8.2 个月,24 个月 OS 率为 52.1% vs. 38.7%;PD-L1 CPS≥1 的人群中:mPFS 为 10.5 个月 vs. 8.2 个月,24 个月 OS 率为 53.5% vs. 39.4%;PD-L1 CPS≥10 的人群中:mPFS 为 10.4 vs. 8.1 个月,24 个月 OS 率分别为 54.4% vs. 42.5%。在帕博利珠单抗联合治疗组和标准含铂化疗组中,≥3 级 AEs 发生率分别为 82.4% 和 75.4%。KEYNOTE-826 最终 OS 分析结果显示,化疗±贝伐珠单抗基础上联合帕博利珠单抗显著降低死亡风险,且安全性可控。

**2.2.1.2 卡度尼利单抗+铂类/紫杉醇±贝伐珠单抗** AK104-210 (NCT04868708) 研究<sup>[28]</sup> 是一项 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体卡度尼利单抗+铂类/紫杉醇±贝伐珠单抗一线治疗子宫癌的 II 期研究,纳入 45 例患者,分成队列 A-15:卡度尼利单抗 15 mg/kg;队列 A-10:卡度尼利单抗 10 mg/kg;队列 B-10:卡度尼利单抗 10 mg/kg+贝伐珠单抗。卡度尼利单抗 10 mg/kg+化疗±贝伐珠单抗组的 DCR 为 96.6%,ORR 为 79.3%;而 PD-L1 CPS≥1 和 PD-L1 CPS<1 的人群的 ORR 分别为 82.4% 和 75.0%;60% 患者发生≥3 级 TRAEs,15.6% 患者发生≥3 级 irAEs。卡度尼利单抗+铂类/紫杉醇±贝伐珠单抗一线治疗子宫癌的随机、对照、III 期研究正在进行中。

**2.2.1.3 艾帕洛利托沃瑞利单抗联合化疗±贝伐珠单抗** 一项开放标签、单臂、多中心、非随机 II 期研究<sup>[29]</sup>,旨在评估艾帕洛利托沃瑞利单抗联合化疗±贝伐珠单抗一线治疗复发转移性子宫颈癌(r/mCC)的有效性和安全性。患者接受艾帕洛利托沃瑞利单抗加紫杉醇和顺铂/卡铂(队列 1)或再联合贝伐珠单抗(队列 2)治疗,共 6 个周期。此后,用艾帕洛利托沃瑞利单抗±贝伐珠单抗维持治疗。研究共纳入 60 例未接受过全身治疗的 r/m CC,队列 1 和队列 2 各 30 例,分别接受艾帕洛利托沃瑞利单抗联合顺铂/卡铂加紫杉醇或再加贝伐珠单抗治疗。对全部 58 例至少接受 1 次基线后疗效评估的患者进行疗效分析显示,ORR 达 81% (95%CI 68.6%~90.1%),其中 CR 8 例,部分缓解 PR 39 例。DCR 为 98.3% (95%CI 90.8%~100.00%),mPFS 为 14.3 个月[95%CI 9.2~不可估计(NE)]。联合贝伐珠单抗队列 2 的 mPFS 达到 16.4 个月。目前,一项艾帕洛利托沃瑞利单抗联合化疗±贝伐珠单抗一线治疗复发/转移性子宫颈癌的 III 期研究正在进行中。

**2.2.1.4 阿替利珠单抗联合化疗+贝伐珠单抗** BETAcc 试验<sup>[30]</sup> 是一项探索阿替利珠单抗联合含铂双药和贝伐珠单抗一线治疗转移性(IVB 期)、持续性或复发性子宫癌的随机 III 期临床研究。中位随访时间 32.9 个月,研究组 mPFS 13.7 个月(95%CI 12.3~16.6),对照组 mPFS 10.4 个



月(95%CI 9.7~11.7), HR 0.62 (95%CI 0.49~0.78,  $P<0.0001$ ); 研究组 mOS 32.1 个月(95%CI 25.3~36.8), 对照组 mOS 22.8 个月(95%CI 20.3~28.0), HR 0.68 (95%CI 0.52~0.88,  $P<0.0001$ )。

**推荐意见:** (1) 推荐帕博利珠单抗联合铂类/紫杉醇±贝伐珠单抗一线治疗 PD-L1 CPS $\geq$ 1 或 dMMR 或 TMB-H 的复发/转移性宫颈癌患者(推荐级别: 1 类)。(2) 推荐阿替利珠单抗联合含铂化疗+贝伐珠单抗一线治疗复发/转移性宫颈癌患者(推荐级别: 2A 类)。(3) 推荐卡度尼单抗联合铂类/紫杉醇±贝伐珠单抗治疗晚期、复发/转移性宫颈癌患者(推荐级别: 3 类)。(4) 推荐艾帕洛利托沃瑞利单抗联合含铂化疗±贝伐珠单抗治疗复发/转移性宫颈癌患者(推荐级别: 3 类)。

## 2.2.2 ICI 联合小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)

2.2.2.1 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼 CLAP 研究<sup>[31]</sup>是一项二线治疗复发/转移性宫颈癌的单臂、II 期临床研究, 纳入 45 例患者, 30 例 PD-L1 表达阳性, 10 例 PD-L1 表达阴性, 中位随访时间为 11.9 个月, 总体 ORR 为 55.6%, PD-L1 阳性的 ORR 为 69%, PD-L1 阴性的 ORR 为 50%。整体人群 mPFS 为 8.8 个月, 其中 PD-L1 阳性和 PD-L1 阴性的 mPFS 分别为未达到和 5.2 个月, mOS 未到达。71.1% 受试者发生 $\geq$ 3 级 TRAEs, 8.8% 受试者发生 $\geq$ 3 级 irAEs。

2.2.2.2 卡瑞利珠单抗联合法米替尼 SHR-1210-217 研究(NCT04680988) 是一项随机、开放标签的 II 期试验, 以评估卡瑞利珠单抗联合法米替尼或卡瑞利珠单抗单药对比研究者选择的化疗在复发/转移性宫颈癌治疗中的疗效。研究者评估的卡瑞利珠单抗联合法米替尼组 ORR 为 42.9% (95% CI 33.2%~52.9%), 卡瑞利珠单抗单药组 ORR 为 22.2% (95% CI 12.0%~35.6%), 研究者选择的化疗组 ORR 为 14.3% (95% CI 4.8%~30.3%)<sup>[32]</sup>。中位随访 13.6 个月, 法米替尼联合卡瑞利珠单抗治疗组在全人群中的 mOS 达到 20.6 个月, 较卡瑞利珠单抗组延长近 6 个月(mOS 14.9 个月), 显著优于研究者选择的化疗治疗组(mOS 13.9 个月)<sup>[33]</sup>。

2.2.2.3 信迪利单抗联合安罗替尼 一项 II 期研究 (ChiCTR1900023015) 旨在评估 PD-L1 阳性复发性或转移性宫颈癌二线及以上使用安罗替尼联合信迪利单抗的疗效和安全性。研究共纳入 42 例既往接受过 $\geq$ 一线化疗的 PD-L1 阳性复发性或转移性宫颈癌患者, 在意向治疗分析 (ITT) 人群中, 2 例 (4.8%) 患者达到 CR, 21 例 (50%) 达到 PR; 确认的 ORR 为 54.8% (95% CI 38.7%~70.2%)。中位至缓解时间为 1.7 个月 (95% CI 1.4~2.8 个月)。mPFS 为 9.4 个月 (95% CI 8.0~14.6), 6 个月 PFS 率为 73.1% (95% CI 60.1%~88.9%), 未达到 mOS (95% CI 12.3~未达到), 12 个月 OS 率为 73.8% (95% CI 59.3%~91.7%)<sup>[34]</sup>。

2.2.2.4 替雷利珠单抗联合安罗替尼 一项 II 期研究<sup>[35]</sup>评估替雷利珠单抗联合安罗替尼二线治疗 PD-L1 阳性的复

发/转移性宫颈癌的单臂试验, 在 16 例有效评估的受试者中, 绝大部分受试者均发生肿瘤缩小, 整体 ORR 为 31.3% (95% CI 5.7%~56.8%), DCR 为 93.8% (95% CI 80.4%~100%)。截止至数据发表, 中位 PFS 和中位 OS 尚未成熟。

**推荐意见:** 基于上述研究为 II 期临床研究且入组病例较少, 相关循证医学证据尚不充分, 可期待进一步的 III 期研究结果验证, 目前建议临床谨慎使用或开展临床研究。

## 2.2.3 ICI 联合 CTLA-4 抑制剂

2.2.3.1 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 Checkmate 358 研究<sup>[36]</sup>是一项 I/II 期针对复发/转移性宫颈癌的研究, 19 例接受纳武利尤单抗治疗 240 mg, 每 2 周 1 次; 45 例接受纳武利尤单抗 3 mg/kg 每 2 周 1 次+伊匹木单抗 1 mg/kg 每 6 周 1 次 (NIVO3+IPI1); 112 例接受纳武利尤单抗 1 mg/kg+伊匹木单抗 3 mg/kg 每 3 周 1 次, 治疗 4 个周期, 随后接受纳武利尤单抗 240 mg 每 2 周 1 次 (NIVO1+IPI3, 随机 45 例, 扩展 67 例)。纳武利尤单抗单药组、NIVO3+IPI1 组、NIVO1+IPI3 组中位随访时间分别为 19.9 个月、12.6 个月、16.7 个月, ORR 分别为 26%、31%、40% (NIVO1+IPI3 随机队列)、38% (随机与扩展队列合并)。最常见的 3~4 级治疗相关 AEs 为腹泻、肝细胞溶解、低钠血症等。

2.2.3.2 巴替利单抗 (Balstilimab, PD-1 单抗) 联合泽弗利 (zalizumab, CTLA-4 单抗) 一项开放标签、单臂、全球 II 期临床研究 (NCT03495882)<sup>[37]</sup>旨在评估 PD-1/CTLA-4 双免疫检查点阻断剂治疗二线及以上复发/转移性宫颈癌。此研究共纳入 155 例患者, 其中 PD-L1 阳性患者纳入 88 例 (56.8%), 总体人群的 ORR 为 25.6%, 其中 PD-L1 阳性和 PD-L1 阴性 ORR 分别为 32.8% 和 9.1%, 总体人群的 mPFS 和 mOS 分别为 2.7 个月和 12.8 个月,  $\geq$ 3 级 TRAEs 为 20%,  $\geq$ 3 级 irAEs 为 10.5%。

**推荐意见:** 基于上述研究结果, 相关循证医学证据不充分, 暂不推荐临床常规应用, 鼓励开展临床研究。

## 2.2.4 ICI 联合放化疗

2.2.4.1 CALLA 研究 度伐利尤单抗联合同步放化疗一线治疗高危局晚期宫颈癌的随机、双盲、III 期研究 (NCT03830866)<sup>[38]</sup>, 样本量为 770 例, 亚洲人群占比 39% ( $n=300$ ), CALLA 研究纳入较多早期的患者 (I B2~II B 期)。相较于安慰剂组, 度伐利尤单抗组未显著改善 mPFS (HR 0.84, 95% CI 0.65~1.08,  $P=0.174$ )。度伐利尤单抗组和安慰剂组 12 个月的 PFS 率分别为 76%、73.3%,  $\geq$ 3 级 TRAEs 发生率分别为 41.6% 和 43.2%。研究者随后开展了事后分析, 结果显示, 在 PD-L1 高表达 (TAP $\geq$ 20%) 的患者中, 与对照组相比, 度伐利尤单抗联合同步放化疗的 PFS 获益显著。

2.2.4.2 KEYNOTE-A18 研究 一项随机、双盲、平行对照的 III 期临床试验<sup>[39]</sup>, 共纳入 1060 例未接受过任何治疗的高风险 (伴淋巴结阳性 I B2~II B 期或 III~IV A 期) 局部晚期宫颈癌患者, 旨在评估帕博利珠单抗联合同步放化疗对比同步放化疗的有效性和安全性。研究的主要终点为 PFS

和 OS。与安慰剂联合同步放化疗相比,接受帕博利珠单抗联合同步放化疗的患者的 PFS 显著延长 ( $HR=0.70, 95\%CI 0.55 \sim 0.89; P=0.0020$ ), 2 年 PFS 率分别为 67.8% 和 57.3%。帕博利珠单抗联合放化疗组的 2 年总生存率也更高 (87% vs. 81%), 死亡风险差异尚未达到统计学显著差异, 但显示出降低 27% 的趋势 ( $HR 0.73, 95\%CI 0.49 \sim 1.07$ )。2024 年

1 月 12 日, FDA 批准帕博利珠单抗用于联合同步放化疗治疗新诊断的 2014 年 FIGO 分期 III ~ IV A 期子宫颈癌患者。

**推荐意见:** 帕博利珠单抗可联合同步放化疗治疗新诊断的 2014 年 FIGO 分期 III ~ IV A 期子宫颈癌患者 (推荐级别: 2A 类)。

ICI 在子宫颈癌中临床应用推荐汇总见表 2。

表 2 ICI 在子宫颈癌中临床应用推荐汇总

推荐方案	证据级别	分子标志物	ICI 药物用量及用法推荐
帕博利珠单抗联合铂类/紫杉醇 ± 贝伐珠单抗一线治疗持续性、复发/转移性子宫颈癌	1 类	PD-L1 CPS ≥ 1	推荐剂量为 200 mg, 静脉输注 ≥ 30 min, 每 3 周 1 次, 持续 35 周期
帕博利珠单抗联合同步放化疗治疗新诊断的 2014 年 FIGO 分期 III ~ IV A 期子宫颈癌	2A 类		推荐剂量为 200 mg, 静脉输注 ≥ 30 min, 前 5 次每 3 周 1 次, 后 15 次每 6 周 1 次, 持续 20 周期
帕博利珠单抗用于复发/转移性子宫颈癌二线及以上治疗	1 类	PD-L1 阳性、TMB-H、MSI-H/dMMR	推荐剂量为 200 mg, 静脉输注 ≥ 30 min, 每 3 周 1 次, 持续 35 周期
推荐卡度尼利单抗一线治疗持续性、复发性和转移性子宫颈癌	2A 类	-	推荐剂量为 6mg/kg, 静脉注射, 每 2 周给药 1 次, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性
恩朗苏拜单抗注射液用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发/转移性子宫颈癌	2A 类	PD-L1 表达阳性 (CPS ≥ 1)	推荐剂量为 240 mg, 静脉输注, 每 2 周 1 次, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性
赛帕利单抗治疗 PD-L1 阳性的既往治疗失败的复发/转移性子宫颈癌	2A 类	PD-L1 CPS ≥ 1	推荐剂量为 240 mg, 静脉注射, 每 2 周 1 次, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性
索卡佐利单抗治疗既往含铂化疗治疗后进展的复发/转移性子宫颈癌	2A 类	-	推荐剂量为 5mg/kg, 每 2 周 1 次, 静脉输注, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性
替雷利珠单抗、恩沃利单抗、普特利单抗用于 MSI-H/dMMR 的子宫颈癌二线及以上治疗	3 类	MSI-H/dMMR	替雷利珠单抗: 推荐剂量为 200 mg, 每 3 周 1 次, 直至疾病进展; 恩沃利单抗: 推荐剂量为 150 mg, 皮下注射, 每周 1 次, 直至出现疾病进展或产生不可耐受的毒性; 普特利单抗: 推荐剂量为 3 mg/kg 或 240 mg, 每周 1 次, 静脉输注, 直至疾病进展
艾帕洛利托沃瑞利单抗注射液用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发/转移性子宫颈癌	3 类		艾帕洛利托沃瑞利单抗: 推荐剂量 5 mg/kg, 每周 1 次, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性
斯鲁利单抗可作为 MSI-H 的子宫颈癌二线及以上治疗	3 类	MSI-H	推荐剂量为 3 mg/kg, 每 2 周 1 次, 静脉输注, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性

### 3 妇科恶性肿瘤常见的 irAEs 及处理流程

irAEs 在免疫治疗患者较为常见, 熟悉常见 irAEs 及相关处理较为重要。irAEs 最常发生在皮肤, 多为轻-中度, irAEs 任意级别和严重皮肤毒性发生率分别为 17% ~ 40% 和 < 5%。常发生在治疗早期, 较常见的皮肤相关 irAEs: 瘙痒、白癜风、皮疹、反应性皮肤毛细血管增生症, 而脱发、丘疹性红斑痤疮等罕见, 严重皮肤毒性可表现为大疱性皮炎、中毒性表皮坏死松解症等。胃肠道 irAEs 常表现为腹痛、腹泻、便血等, 也可发生口腔溃疡、肛门病变等。内分

泌相关 irAEs 常见的有甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、甲状腺炎、急性垂体功能低下等, 而发生 1 型糖尿病、原发肾上腺功能减退、甲状旁腺功能减退、高钙血症少见。以上严重 irAEs 发生, 均应进行多学科诊疗或建议请内分泌专科、皮肤科、重症医学科等相关科室共同处理<sup>[40-41]</sup>。

**3.1 irAEs 预防及评估** 子宫颈癌患者使用 ICI 药物前应充分评估, 完善全身体格检查及相关影像学、实验室检查, 具体见表 3。irAEs 预防及评估参考 2018 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 联合

NCCN共同发布了《免疫治疗相关不良反应管理指南》以及2019年中国临床肿瘤学会(CSCO)发布《CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》<sup>[42-43]</sup>,指导临床实践,并鼓励上报不良事件。

3.2 irAEs的治疗 irAEs治疗原则为治疗前充分评估分级,以激素治疗及对症治疗为主,必要时停止使用ICI药物。具体处理方法见表4。

表3 irAEs的评估

检查项目	评估内容
一般情况	体格检查(包括神经系统检查),详细询问病史(包括自身免疫病、内分泌疾病、感染性疾病、吸烟史、家族史、妊娠史、既往治疗情况)和合并用药情况,排便习惯
影像学检查	胸、腹(包括盆腔)CT或MRI,必要时脑MRI
一般血液学检查	血常规,生化检查(包括血糖、血脂),感染性疾病筛查:如乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒等
皮肤、黏膜	皮肤、黏膜检查,尤其是有免疫性皮肤病者
甲状腺	甲状腺功能检测,包括甲状腺素(T4)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、促甲状腺激素(TSH)等
肾上腺、垂体	肾上腺功能检查:早晨8时血浆皮质醇、尿皮质醇、促肾上腺皮质激素等检测;垂体功能检查:促肾上腺皮质激素、甲状腺功能检测等
肺	氧饱和度(静息时和活动时),常规胸部影像学检查,如胸部CT,高危患者行肺功能检查
心血管	心肌酶谱、心电图、心脏彩超(射血分数),必要时请心脏专科医生行个体化评估
类风湿/骨骼肌	对有相关病史者进行关节检查、功能评估

表4 irAEs的分级、处理原则

CTCAE 分级	患者护理级别	糖皮质激素的使用	其他免疫抑制剂	免疫治疗及后续应用
G1	无需住院治疗	不推荐	不推荐	可继续使用
G2	无需住院治疗	局部或全身激素治疗,口服泼尼松或甲泼尼龙0.5~1.0 mg/(kg·d)	不推荐	暂停使用 <sup>1)</sup>
G3	住院治疗	全身激素治疗,口服或使用泼尼松或甲泼尼龙1~2 mg/(kg·d)	如患者接受3~5 d全身激素治疗后症状仍未缓解,可考虑在专科医生指导下使用	停止使用,评估患者的风险-获益比讨论决定能否恢复免疫治疗
G4	住院治疗 激素治疗	考虑ICU,全身治疗,静脉使用甲泼尼龙1~2 mg/(kg·d),连续3d,后逐渐减量至1mg/(kg·d)	如患者接受3~5 d治疗后症状仍未缓解,可考虑在专科医生指导下使用	永久停用

注:CTCAE:常见不良事件评价标准;ICU:重症监护病房;1)如仅表现为皮肤或内分泌症状,可考虑继续免疫治疗

对于病情较重,治疗效果不佳,推荐邀请专业免疫治疗科或者肿瘤内科等多学科联合会诊制定诊疗方案<sup>[44-45]</sup>,内分泌系统损伤较为严重,可危及生命,处理参照《免疫检查点抑制剂主要内分泌不良反应急症处理中国专家共识》处理内分泌系统损伤irAEs<sup>[46]</sup>。

利益冲突:专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

**执笔专家:**龙行涛(重庆大学附属肿瘤医院);周琦(重庆大学附属肿瘤医院);林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院)

**专家委员会:**林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院);周琦(重庆大学附属肿瘤医院);盛修贵(中国医学科学院肿瘤医院);王丹波(辽宁省肿瘤医院);李斌(中国医学科学院肿瘤医院);刘开江(上海交通大学附属仁济医院);田小飞(陕西省肿瘤医院);朱滔(浙江省肿瘤医院)

**主编:**周琦(重庆大学附属肿瘤医院);王丹波(辽宁省肿瘤医院)

**副主编:**朱滔(浙江省肿瘤医院);程文俊(江苏省人民医院);黄鹤(中山大学肿瘤防治中心);龙行涛(重庆大学附属肿瘤医院)

**编委(按姓氏笔画排序):**成慧君(河南省肿瘤医院);程文俊(江苏省人民医院);黄鹤(中山大学肿瘤防治中心);林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院);龙行涛(重庆大学附属肿瘤医院);沈谷群(新疆医科大学附属肿瘤医院);孙小单(吉林省肿瘤医院);王娟(西安交通大学第一附属医院);王丹波(辽宁省肿瘤医院);吴绪峰(湖北省妇幼保健院);赵丹(中国医学科学院肿瘤医院);周琦(重庆大学附属肿瘤医院);周颖(中国科学技术大学附属第一医院);朱滔(浙江省肿瘤医院)

#### 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36

- cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022年中国恶性肿瘤流行病学情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221-231.
- [3] 向阳,宗丽菊. 免疫检查点抑制剂在妇科恶性肿瘤中的应用现状及展望[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(1): 17-22.
- [4] 刘萍,白惠君. 子宫颈癌的免疫治疗[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2024, 40(1): 41-44.
- [5] 张远丽,张玉敏,张师前. 2019年泰山科技论坛专家观点——妇科肿瘤的当下与未来[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(12): 1401-1405.
- [6] 宗丽菊,向阳. 晚期及复发宫颈癌免疫治疗的研究进展与未来[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(11): 1211-1216.
- [7] Enwere EK, Kornaga EN, Dean M, et al. Expression of PD-L1 and presence of cd8-positive t cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer [J]. *Mod Pathol*, 2017, 30 (4): 577-586.
- [8] Fu H, Fu Z, Mao M, et al. Prevalence and prognostic role of PD-L1 in patients with gynecological cancers: A systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 189: 104084.
- [9] Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer [J]. *Nature*, 2013, 500 (463): 415-421.
- [10] Yarchoan M, Albacker LA, Hopkins AC, et al. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(6): e126908.
- [11] Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types [J]. *JCO Precis Oncol*, 2017, 2017: PO.17.00073.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour 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.
- [15] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour 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(10): 1353-1365.
- [16] 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.
- [17] Xia L, Wang J, Wang C, et al. Efficacy and safety of zimbere-limab (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.
- [18] Wang D, Zhang NY, Zang AM, et al. Phase 2 study of tisleli-zumab monotherapy in previously treated, locally advanced, unresectable or metastatic microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient solid tumors: Gynecological cancer subgroup (127) [J]. *Gynecol Oncol*, 166(Suppl 1): S80-S81.
- [19] Li J, Deng Y, Zhang W, et al. Subcutaneous envafolelimab monotherapy in patients with advanced defective mismatch repair/microsatellite instability high solid tumors [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 95.
- [20] Qin S, Li J, Zhong H, et al. Serplulimab, a novel anti-PD-1 antibody, in patients with microsatellite instability-high solid tumours: an open-label, single-arm, multicentre, phase II trial [J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(12): 2241-2248.
- [21] An J, Tang J, Li BX, et al. Efficacy and safety of the anti-PD-L1 mAb Socazolimab for recurrent or metastatic cervical cancer: a phase I dose-escalation and expansion study [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(23): 5098-5106.
- [22] Zuo J. SYSA1802-CSP-004研究[C]. 昆明: 2024中国临床肿瘤学会(CSCO)妇科肿瘤年会, 2024-04-11—2024-04-13.
- [23] 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.
- [24] 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(Suppl 1): A5.
- [25] 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.
- [26] Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(20): 1856-1867.
- [27] Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, et al. First-line Pembrolizumab+chemotherapy versus placebo + chemotherapy for Persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: final overall survival results of KEYNOTE-826 [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (36): 5505-5511.
- [28] Wang J, LOU HM, Cai HB, et al. A study of AK104 (an anti-PD1 and anti-CTLA4 bispecific antibody) combined with standard therapy for the first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer(R/M CC) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16 Suppl): 106.



- [29] Liu N, Yang Z, Tang D, et al. 743MO Efficacy and safety of QL1706 plus paclitaxel and cisplatin/carboplatin +/- bevacizumab (Bev) as 1L treatment in recurrent or metastatic cervical cancer (r/m CC): A single-arm, multicenter phase II study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S509.
- [30] Oaknin A, Gladieff L, Martínez-García J, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2024, 403(10421):31-43.
- [31] Lan C, Shen J, Wang Y, et al. Camrelizumab plus Apatinib in patients with advanced cervical cancer (CLAP): a multicenter, open-label, single-arm, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(34):4095-4106.
- [32] Wu X, Xia L, Zhang K, et al. LBA44 Camrelizumab plus famitinib versus camrelizumab alone and investigator's choice of chemotherapy in women with recurrent or metastatic cervical cancer[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S1284-S1285.
- [33] Wu X. Overall survival with camrelizumab plus famitinib versus camrelizumab alone and investigator's choice of chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer [C]. SGO 2024, March 16-18, 2024.
- [34] Xu Q, Wang J, Sun Y, et al. Efficacy and safety of Sintilimab plus Anlotinib for PD-L1-positive recurrent or metastatic cervical cancer: A multicenter, single-arm, prospective phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16):1795-1805.
- [35] Zheng M, Zhou Y, Zhou J, et al. 564P Efficacy and safety of tislelizumab plus anlotinib in the treatment of cervical cancer resistant to standard therapy: A prospective, single-arm, open labelled phase II clinical trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(Suppl 7):S806
- [36] Oaknin A, Moore K, Meyer T, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer (CheckMate 358): a phase 1-2, open-label, multicohort trial[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(5):588-602.
- [37] O'Malley DM, Neffa M, Monk BJ, et al. Dual PD-1 and CTLA-4 checkpoint blockade using Balstilimab and Zalifrelimab combination as second-line treatment for advanced cervical cancer: an open-label phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(7):762-771.
- [38] Monk BJ, Toita T, Wu X, et al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(12):1334-1348.
- [39] Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial [J]. *Lancet*, 2024, 403(10434):1341-1350.
- [40] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the society for immunotherapy of cancer (SITC) toxicity management working group [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1):95.
- [41] Schneider BJ, Lacchetti C, Bollin K. Management of the top 10 most common immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *JCO Oncol Pract*, 2022, 18(6):431-444.
- [42] NCCN. NCCN Guidelines Version 1.2024. Management of immunotherapy-related toxicities [EB/OL]. [2024-04-20]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf).
- [43] 赵静, 苏春霞.《CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》解读:对比NCCN免疫治疗相关毒性管理指南[J]. *实用肿瘤杂志*, 2020, 35(1):11-15.
- [44] 李艳芹, 郑子金, 吕晋谊, 等. 免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗在卵巢癌中的应用研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(6):660-664.
- [45] 谢鹏, 郭秋芬, 张师前. 复发性宫颈癌的综合治疗[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(5):499-503.
- [46] 中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会. 免疫检查点抑制剂主要内分泌不良反应急症处理中国专家共识[J]. *重庆医科大学学报*, 2023, 48(1):1-12.

(2024-04-29收稿)