

妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南(2023 版)

中华医学会妇科肿瘤学分会*

DOI:10. 13283/j. cnki. xdfckjz. 2023. 05. 001

肿瘤免疫治疗是手术治疗、化学治疗和放射治疗之后的第四种治疗模式,已有百年探索历史,但长期以来临床疗效难以肯定。自 2011 年伊匹木单抗在美国获批上市以来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI)在肿瘤免疫治疗方面取得了突破性进展,特别是在霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤等肿瘤的临床治疗中取得了显著疗效。在妇科肿瘤领域,临床研究表明 ICI 治疗晚期/复发患者具有一定临床疗效,国内外已有多种 ICI 获批用于妇科肿瘤的临床治疗。目前 ICI 已在我国妇科肿瘤临床治疗中广泛应用,为指导临床治疗,2021 年中华医学会妇科肿瘤学分会制定了《妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南》。该指南对临床实践发挥了重要指导作用,随着临床研究数据的不断更新和临床实践经验的积累,有必要对其进行修订,经中华医学会妇科肿瘤学分会编写组专家讨论和常务委员审议通过形成《妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南(2023 版)》(以下简称本指南)。

本指南采用中华医学会妇科肿瘤学分会临床应用推荐标准(表 1)。

表 1 中华医学会妇科肿瘤学分会临床应用推荐标准	
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	基于低级别临床研究证据,专家意见高度一致; 或基于高级别临床研究证据,专家意见基本一致
2B 类	基于低级别临床研究证据,专家意见基本一致; 或基于高级别临床研究证据,专家意见存在争议
3 类	不论基于何种级别临床研究证据,专家意见明显分歧

本指南推荐不包括未在中国上市的 ICI。

1 免疫检查点抑制剂简介

1987 年,Golstein 发现了细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4,CTLA-4)^[1],随后,Allison 在小鼠中证实 CTLA-4 抑制剂促使免疫系统杀伤肿瘤细胞^[2-3]。Honjo 等于 1992 年

发现了程序性死亡蛋白-1(programmed death protein-1,PD-1),并在后续研究中证实 PD-1 是免疫应答的负性调节因子^[4-5]。

1.1 作用机制 2006 年,Korman 等^[6]首次正式提出免疫检查点的概念。T 细胞表面具有识别抗原信号的 T 细胞受体和接受调控 T 细胞活化所需的共刺激分子。较早发现的共刺激分子(如 CD28 分子和 4-1BB 分子等)为 T 细胞活化提供第二信号,使 T 细胞活化、增殖、分化为效应 T 细胞。而较晚发现的共刺激分子(如 CTLA-4 和 PD-1)仅在活化后的 T 细胞表达,与配体结合后,阻断活化 T 细胞的增殖、分化,是机体免疫应答和免疫耐受的重要“刹车”分子。这类发挥负性调节的共刺激分子,被称为免疫检查点分子。

肿瘤微环境中,肿瘤细胞表达相应配体,导致 T 细胞失能,使肿瘤细胞逃避免疫系统的监视和清除。抗 CTLA-4 和抗 PD-1/程序性死亡蛋白配体-1(programmed death ligand-1,PD-L1)的靶向药物通过解除肿瘤细胞对 T 细胞功能的抑制,从而发挥抗肿瘤效应^[6-7]。

1.2 种类和特点 免疫检查点分子包括常见的 CTLA-4、PD-1、PD-L1 及其他新型免疫检查点分子,如淋巴细胞活化基因 3(lymphocyte activation gene 3,LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白(T cell immunoreceptor with immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory domains,TIG-IT)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3(T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3,TIM-3)、T 细胞激活抑制物免疫球蛋白可变区结构域(Vdomain immunoglobulin suppressor of T cell activation,VISTA)等^[7-8]。

1.2.1 CTLA-4 及其抑制剂 CTLA-4 是由 CTLA-4 基因编码的一种跨膜蛋白质,表达在活化的 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞,与配体 CD80(B7-1)和 CD86(B7-2)结合。CTLA-4 中止激活的 T 细胞反应(T cell response,TCR)以及介导调节性 T 细胞(regulatory T cell,Treg)的抑制功能。此外,CTLA-4 还可介导树突细胞结合 CD80/CD86,诱导色氨酸降解酶吡

* 通信作者 孔北华 Email:kongbeihua@sdu.edu.cn;刘继红 Email:liujh@sysucc.org.cn;
向阳 Email:XiangY@pumch.cn;马 丁 Email:dma@tjh.tjmu.edu.cn

噪胺 2,3-双加氧酶的表达,导致 TCR 的抑制。CTLA-4 抑制剂通过与 CTLA-4 结合来减少 Treg 的抑制,激活 TCR。CTLA-4 抑制剂伊匹木单抗上市最早,单药治疗效果有限,不良反应较多,在与 PD-1 抑制剂联合治疗中有一定前景,可放大后者的抑瘤效应。

1.2.2 PD-1/PD-L1 及其抑制剂 PD-1 是 CD28 超家族成员,有 2 个配体:PD-L1 (又称 CD274 或 B7-H1) 和 PD-L2 (又称 CD273 或 B7-DC)。肿瘤细胞表达 PD-L1 ,与 PD-1 结合,阻断 T 细胞激活和细胞因子生成。PD-1/PD-L1 抑制剂通过与 PD-1/PD-L1 的结合阻断该通路,恢复免疫杀伤功能。目前暂无比较 PD-1 抑制剂和 PD-L1 抑制剂的头对头临床研究的结果。在针对实体瘤的临床研究荟萃分析中,一项非小细胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 患者的贝叶斯网络荟萃分析显示 PD-1 抑制剂和 PD-L1 抑制剂疗效相似^[9];一项应用“镜像原则”的荟萃分析匹配 PD-1 抑制剂和 PD-L1 抑制剂相关研究间的瘤种、治疗线数、治疗方案、对照组设计及生物标志物 (PD-L1 表达) 状态,进行配对比较,显示 PD-1 较 PD-L1 抑制剂治疗的总体生存获益更佳^[10]。PD-1 抑制剂和 PD-L1 抑制剂的总体不良事件和免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs) 的发生率比较差异均无统计学意义^[9-10]。

1.2.3 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体 靶向 PD-1 和 CTLA-4 的双特异性抗体,可阻断 PD-1 和 CTLA-4 与其配体 PD-L1/PD-L2 和 B7-1/B7-2 的相互作用,从而阻断 PD-1 和 CTLA-4 信号通路的免疫抑制反应,促进肿瘤特异性的 T 细胞免疫活化,进而发挥抗肿瘤作用。

1.2.4 LAG-3 及其抑制剂 LAG-3 是由 LAG-3 基因编码的一种跨膜蛋白质,表达于激活的 NK 细胞、T 细胞等免疫细胞表面,通过结合其典型配体 (MHC-Ⅱ) 以及其他配体诱导免疫细胞耗竭和细胞因子分泌减少^[11]。LAG-3 可表达于效应 T 细胞和调节性细胞,参与 T 细胞的增殖,LAG-3 过表达可引起 T 细胞功能耗竭。Ⅱ/Ⅲ期 RELATIVITY-047 研究结果显示,LAG-3 抑制剂 relatlimab 联合纳武利尤单抗对比纳武利尤单抗单药显著改善初治转移性或不可切除黑色素瘤患者无进展生存 (progression-free survival, PFS)^[12]。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 已批准 relatlimab 上市。

1.2.5 TIGIT 及其抑制剂 TIGIT 是脊髓灰质炎病毒受体 (poliovirus receptor, PVR) /Nectin 家族成员,在淋巴细胞中表达,特别是在 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞和 NK 细胞中高表达。CD155、CD112 和 CD113 是其配体,与 TIGIT 结合后导致肿瘤内杀伤 T 细胞和 NK 细胞耗竭。TIGIT 抑制剂可以逆转 NK 细胞

功能耗竭,增强 NK 细胞介导的抗肿瘤免疫应答^[13]。

1.2.6 TIM-3 及其抑制剂 TIM-3 属于 TIM 基因家族,是一种活化诱导的抑制性分子,参与肿瘤的免疫耐受和 T 细胞耗竭^[14]。阻断 TIM-3 途径可增强肿瘤细胞的免疫功能,促进 T 细胞产生干扰素- γ ^[15]。

美国 FDA、EMA 和中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 已批准多种 ICI 上市 (表 2),伊匹木单抗是最早获批的 ICI,帕博利珠单抗是最早获批的 PD-1 抑制剂。截至 2023 年 3 月,中国 NMPA 批准了 17 种 ICI 临床应用。

表 2 美国 FDA、EMA、中国 NMPA 批准上市的 ICI (截至 2023 年 3 月)

中文名称	英文通用名	免疫检查点	首次获批时间
伊匹木单抗	ipilimumab	CTLA-4	2011 年 (美国 FDA) 2013 年 (欧盟 EMA) 2021 年 (中国 NMPA)
帕博利珠单抗	pembrolizumab	PD-1	2014 年 (美国 FDA) 2015 年 (欧盟 EMA) 2018 年 (中国 NMPA)
纳武利尤单抗	nivolumab	PD-1	2014 年 (美国 FDA) 2017 年 (欧盟 EMA) 2018 年 (中国 NMPA)
阿替利珠单抗	atezolizumab	PD-L1	2016 年 (美国 FDA) 2019 年 (欧盟 EMA) 2020 年 (中国 NMPA)
度伐利尤单抗	durvalumab	PD-L1	2017 年 (美国 FDA) 2019 年 (中国 NMPA) 2020 年 (欧盟 EMA)
-	avelumab	PD-L1	2017 年 (美国 FDA) 2017 年 (欧盟 EMA)
特瑞普利单抗	toripalimab	PD-1	2018 年 (中国 NMPA)
信迪利单抗	sintilimab	PD-1	2018 年 (中国 NMPA)
-	cemiplimab	PD-1	2018 年 (美国 FDA) 2018 年 (欧盟 EMA)
卡瑞利珠单抗	camrelizumab	PD-1	2019 年 (中国 NMPA)
替雷利珠单抗	tiselizumab	PD-1	2019 年 (中国 NMPA)
-	tremelimumab	CTLA-4	2020 年 (欧盟 EMA) 2022 年 (美国 FDA)
-	dostarlimab-gxly	PD-1	2021 年 (美国 FDA) 2021 年 (欧盟 EMA)
派安普利单抗	penpulimab	PD-1	2021 年 (中国 NMPA)
赛帕利单抗	zimberelimab	PD-1	2021 年 (中国 NMPA)
恩沃利单抗	envafolimab	PD-L1	2021 年 (中国 NMPA)
舒格利单抗	sugemalimab	PD-L1	2021 年 (中国 NMPA)
卡度尼利单抗	cadonilimab	PD-1 和 CTLA-4	2022 年 (中国 NMPA)
斯鲁利单抗	serplulimab	PD-1	2022 年 (中国 NMPA)
普特利单抗	pucotenlimab	PD-1	2022 年 (中国 NMPA)
-	relatlimab	LAG-3	2022 年 (美国 FDA) 2022 年 (欧盟 EMA)
阿得贝利单抗	adebrelimab	PD-L1	2023 年 (中国 NMPA)

注: FDA 为食品药品监督管理局; EMA 为欧洲药品管理局; NMPA 为国家药品监督管理局; CTLA-4 为细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4; PD-1 为程序性死亡蛋白-1; PD-L1 为程序性死亡蛋白配体-1; LAG-3 为淋巴细胞活化基因 3

1.3 生物标志物 ICI 并非对所有肿瘤有效。寻找生物标志物旨在判断肿瘤的生物行为 and 选择精准的治疗手段。有效的生物标志物可筛选出从 ICI 治疗中获益的人群,监测其疗效和预后。

1.3.1 PD-L1 表达 PD-L1 是 PD-1/PD-L1 抑制剂的直接作用靶点。PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效与 PD-L1 表达水平密切相关。由于肿瘤异质性和不同平台检测方法的差异,PD-L1 并非是预测 ICI 疗效的理想生物标志物。

PD-1/PD-L1 在子宫颈癌和妊娠滋养细胞肿瘤 (gestational trophoblastic neoplasia, GTN) 组织中广泛表达,PD-L1 表达阳性的肿瘤对 PD-1/PD-L1 抑制剂的总体有效率较高。然而,联合治疗发现,无论 PD-L1 表达是否阳性,均有可能观察到持久的临床反应。

1.3.2 肿瘤突变负荷 通过全外显子测序获得肿瘤基因组中体细胞突变的数量,即肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB)。理论上,肿瘤体细胞突变的数量与免疫治疗疗效呈正相关,TMB 越高,其表达肿瘤新生抗原的可能性越大,治疗效果越好^[16-17]。然而,引起免疫应答攻击的肿瘤新生抗原可能只是小部分基因突变产生,且 TMB 临界值尚不明确,其作为预测免疫治疗疗效的标志物尚存在较大争议^[18]。

在子宫内膜癌分子分型中,DNA 聚合酶 ϵ (DNA polymerase ϵ , POLE) 超突变型和微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 中 TMB 较高^[19],是 ICI 潜在获益人群。

1.3.3 错配修复缺陷或微卫星高度不稳定 错配修复缺陷 (deficient mismatch repair, dMMR) 可致 MSI,使肿瘤更易发生体细胞突变,其突变基因的数量是错配修复正常 (proficient mismatch repair, pMMR) 肿瘤的 10 倍甚至 100 倍。因此,错配修复 (mismatch repair, MMR) 状态可用于预测 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效^[20]。

1.3.4 其他生物标志物 肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 包括肿瘤细胞以及与肿瘤细胞有密切联系的成纤维细胞、免疫细胞、炎性细胞、胶质细胞等各种细胞,同时也包括细胞间质、微血管以及浸润在其中的生物分子。目前,已有一些研究提示肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs)^[21]、T 细胞炎症基因表达谱 (gene expression profile, GEP)^[22] 及基于转录组数据的 TME 分型^[23] 与免疫治疗疗效相关,但尚缺乏高质量研究证据支

持。

还有一些突变基因可作为生物标志物预测免疫治疗疗效,包括影响上述基因的 JAK 家族、DDR 基因等;影响抗原呈递的 B2M、HLA-DRA 等基因。此外,研究发现 ARID1A 和 KRAS 突变的患者较易从 ICI 治疗中获益。而 EGFR、ALK、VHL 和 TSC2 突变的患者,在 ICI 治疗中可能存在超进展的风险^[24]。

目前已有几种标志物用于免疫治疗优势人群的选择,并不依赖于肿瘤的组织来源。目前已有几种 ICI 在国内外获批用于微卫星高度不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H) 或 dMMR 以及高肿瘤突变负荷 [(tumor mutation burden-high, TMB-H), TMB $\geq$ 10 个突变/Mb] 的不可切除或转移性实体瘤的治疗,因此获得泛瘤种适应证。

2 免疫治疗疗效评价

实体瘤临床疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumor, RECIST) 1.1 是目前最常用的抗肿瘤药物治疗疗效的评价方法。然而,与化疗直接作用于肿瘤细胞的机制不同,免疫治疗通过激活机体的免疫反应产生抗肿瘤效应,除传统的评价指标外,对免疫治疗的疗效评价有更多的问题需要考虑。为弥补 RECIST 1.1 在抗肿瘤细胞免疫治疗疗效评价中的不足,已建立新的免疫相关疗效评价标准 (immune-related response criteria, irRC),但尚待完善。因此,临床实践中仍将 RECIST 1.1 作为实体瘤临床疗效评价的主要标准,irRC 目前仅作为参考。

2.1 免疫相关疗效评价标准 2009 年,首个 irRC 对新病灶和疾病进展 (progressive disease, PD) 的定义和划分做出了新规定,随后的临床试验也证实了该标准独特的优越性^[25]。然而,irRC 使用的双径测量法可重复率较低,在一定程度上可能夸大肿瘤的实际变化程度。因此,irRC 未获得广泛应用。

2.2 实体瘤免疫治疗疗效评价标准 2017 年初,RECIST 工作组正式提出实体瘤免疫治疗疗效评价标准 (immunotherapy response evaluation criteria in solid tumor, iRECIST)^[26],该标准提出了全新的疗效评价专业术语。

标识疗效反应类型时加前缀“i”(免疫),如免疫完全缓解 (immune complete response, iCR)、免疫部分缓解 (immune partial response, iPR)、免疫疾病稳定 (immune stable disease, iSD) 等。此外,iRECIST 还引入了两个关键概念:待证实的疾病进展 (immune unconfirmed progressive disease, iUPD) 和已证实的疾病进展 (immune confirmed progressive dis-

ease, iCPD)。将 RECIST 1.1 评定的 PD 暂视为 iU-PD, 医生可依据患者的肿瘤类型、疾病分期和临床情况综合判断是否继续治疗, 在 4~6 周时再次评价以获得 iCPD。值得注意的是, 在此评价模式下, iU-PD 之后可再次出现 iSD、iPR 或 iCR, 即只要 iCPD 未得到证实, 就要不断持续评价并记录未证实的原因。iRECIST 创新性地提出了一种循环反复评价模式, 一定程度上可捕获免疫治疗下非典型反应类型, 如假性进展和延迟反应的出现。临床上对于假性进展和疾病超进展 (hyperprogressive disease, HPD) 的处理, 需要医生结合患者实际临床状态进行慎重评估和决策。

2.3 实体瘤免疫治疗疗效改良评价标准 2018 年, Hodi 等^[27] 提出了实体瘤免疫治疗疗效改良评价标准 (immune-modified response evaluation criteria in solid tumor, imRECIST), 该标准在 RECIST 1.1 和 ir-RC 的基础上, 提出单径测量法, 并在评定 PD 时只计算基线可测量病灶, 否定了非靶病灶和新病灶在定义 PD 时的价值。

基于多种免疫相关疗效评价标准的应用, 被传统标准评定为 PD 的患者不再轻易被终止免疫治疗。PD 后继续免疫治疗 (treatment beyond progression, TBP) 可能有临床获益。目前仍不清楚接受 TBP 后的肿瘤缩小是 TBP 的作用, 还是免疫治疗的后续效应, 因此, 应充分评估以平衡 TBP 的获益与风险。

此外, 针对肿瘤免疫治疗中出现的非典型反应模式, 如延迟反应、混合缓解、假性进展等^[28-30], 提

出了多种免疫相关疗效评价标准。这些反应模式发生率较低, 假性进展发生率一般 <10%^[31]。可能的原因与肿瘤细胞受攻击后大量坏死物堆积或免疫系统激活后淋巴细胞的浸润导致瘤体增大或出现新病灶, 影像学上很难区别是否真正进展。假性进展分为早期假性进展和迟发性假性进展。早期假性进展是指免疫治疗开始后 12 周内影像学评估肿瘤增长 ≥25%, 迟发性假性进展则是在 12 周后的影像学评估中肿瘤增加 ≥25%^[32-33]。病灶活检、影像学随访、血清白介素-8 (interleukin-8, IL-8) 和循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 的变化水平及患者功能状态评估有助于评估及甄别是否出现假性进展^[32, 34-35]。2016 年第 1 次报道的 HPD 总体发生率为 9.2%, 65 岁以上老年患者发生率较高, 为 19.4%^[30]。HPD 并非免疫治疗特有的现象, 但在免疫治疗中 HPD 发生率较高。如 Ferrara 等^[36] 发现晚期 NSCLC 患者中免疫治疗 HPD 发生率为 13.8% (56/406), 而化疗组患者 HPD 发生率仅为 5.1% (3/59)。目前 HPD 发生机制尚不明确。MDM2 基因家族扩增、EGFR 基因突变、cyclin D1、FGF3、FGF4 和 FGF19 等基因扩增可能介导 HPD 的发生, 导致免疫治疗疗效不佳^[37-38]。大部分患者的临床疗效反应类型仍符合传统的 RECIST 1.1。

3 临床应用

3.1 泛瘤种应用 肿瘤的经典治疗多基于肿瘤起源的器官及肿瘤的组织学类型、分期等, 泛瘤种是以生物标志物为导向而非病发部位来指导临床治疗。多种 ICI 获批泛瘤种适应证 (表 3)。

表 3 美国 FDA、EMA、中国 NMPA 批准上市的 ICI 泛瘤种适应证 (截至 2023 年 3 月)

中文名称	英文通用名	免疫检查点	适应证获批时间	适应证	相关研究
帕博利珠单抗	pembrolizumab	PD-1	2017 年 (美国 FDA)	既往治疗后疾病进展且无满意替代治疗方案的转移性或不可切除的 MSI-H/dMMR 的成人和儿童实体瘤患者	KEYNOTE 系列临床试验 (KEYNOTE-016/164/012/028/158) ^[39]
帕博利珠单抗	pembrolizumab	PD-1	2020 年 (美国 FDA)	既往治疗后疾病进展且无满意替代治疗方案的转移性或不可切除的 TMB-H (TMB ≥10 个突变/Mb) 的成人和儿童实体瘤患者	KEYNOTE-158 ^[40]
-	dostarlimab-gxly	PD-1	2021 年 (美国 FDA)	既往治疗后出现疾病进展且无满意替代治疗方案的晚期或复发性 dMMR 的成人实体瘤患者	GARNET ^[41]
恩沃利单抗	envafolimab	PD-L1	2021 年 (中国 NMPA)	不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的成人晚期实体瘤患者	CN006 ^[42]
替雷利珠单抗	tiselizumab	PD-1	2022 年 (中国 NMPA)	治疗既往经治、局部晚期不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 实体瘤患者	RATIONALE-209 ^[43]
斯鲁利单抗	serplulimab	PD-1	2022 年 (中国 NMPA)	不可切除或转移性 MSI-H 的成人晚期实体瘤患者	ASTRUM-010 ^[44]
普特利单抗	pucotenimab	PD-1	2022 年 (中国 NMPA)	不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的晚期实体瘤患者	NCT03704246 ^[45]

注: FDA 为食品药品监督管理局; EMA 为欧洲药品管理局; NMPA 为国家药品监督管理局; ICI 为免疫检查点抑制剂; PD-1 为程序性死亡蛋白-1; MSI-H 为微卫星高度不稳定; dMMR 为错配修复缺陷; TMB-H 为高肿瘤突变负荷; TMB 为肿瘤突变负荷; PD-L1 为程序性死亡蛋白配体-1

KEYNOTE 系列临床研究 (KEYNOTE-016/164/012/028/158) 共纳入 149 例 MSI-H 或 dMMR 患者 (90 例结直肠癌患者, 59 例其他瘤种患者), 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 39.6% (结直肠癌患者为 36%, 其他瘤种患者为 46%), 其中妇科肿

瘤为 14 例子宫内膜癌患者, ORR 为 36%^[39]。美国 FDA 于 2017 年加速批准帕博利珠单抗用于治疗不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的多种实体瘤。帕博利珠单抗是美国 FDA 批准的第 1 个生物标志物限定的、不考虑组织来源的抗肿瘤药物。后续多项研究

显示其治疗反应率较高。

KEYNOTE-158 研究纳入共 790 例患者行 TMB 分析,102 例(13%)为 TMB-H,ORR 为 29%。其中 TMB-H 的妇科肿瘤为 16 例宫颈癌患者,ORR 为 31.3%;15 例子宫内膜癌患者,ORR 为 46.7%;12 例外阴癌患者,ORR 为 16.7%^[40]。2020 年美国 FDA 加速批准其用于治疗不可切除或转移性肿瘤组织呈现 TMB-H (TMB≥10 个突变/Mb)的成人和儿童实体瘤患者(既往治疗后疾病进展且没有更佳替代疗法)。

近期,中国 NMPA 陆续批准多种国产 PD-1/PD-L1 抑制剂的泛瘤种适应证(MSI-H/dMMR)。

CN006 研究是一项恩沃利单抗治疗二线以上 MSI-H/dMMR 实体瘤的单臂、国内多中心 II 期研究。共入组 103 例患者,ORR 为 42.7%,中位 PFS 时间为 11.1 个月;12 个月中位总生存(overall survival,OS)率为 74.6%;其中 6 例子宫内膜癌患者 ORR 为 83.3%,1 例宫颈癌患者,疗效评估为 PD^[42]。2021 年,中国 NMPA 批准恩沃利单抗用于不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的成人晚期实体瘤患者。

RATIONALE-209 研究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,该研究也是首个公布基于中国人群的 MSI-H/dMMR 妇科肿瘤亚组数据的临床研究。共入组 80 例患者,其中 74 例患者纳入可评估疗效分析集,ORR 达到 45.9%。其中 17 例为妇科肿瘤(15 例子宫内膜癌,1 例宫颈癌,1 例卵巢癌),中位随访时间为 17.5 个月,ORR 为 53.3%,疾病控制率(disease control rate,DCR)为 60.0%,中位缓解持续时间(duration of response,DOR)、PFS、OS 均尚未达到;子宫内膜癌患者 ORR 为 46.2%,卵巢癌和宫颈癌患者疗效评估为 PR^[43]。2022 年,中

国 NMPA 批准替雷利珠单抗适用于治疗既往经治、局部晚期不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 实体瘤患者。

ASTRUM-010 研究是一项斯鲁利单抗治疗经标准治疗失败、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。共入组 108 例患者,58 例行敏感性疗效评估,中位随访时间为 14 个月,ORR 为 43.1%,DCR 为 72.4%,12 个月 DOR 率为 95.8%,12 个月 PFS 率为 69.4%,12 个月 OS 率为 82.4%。其中子宫内膜癌患者(5 例)ORR 为 40%^[44]。2022 年,中国 NMPA 批准斯鲁利单抗用于不可切除或转移性 MSI-H 的成人晚期实体瘤患者。

一项普利单抗治疗二线及以上 MSI-H/dMMR 晚期实体瘤的单臂、国内多中心 II 期研究显示,共入组 100 例患者(瘤种入组最多的是 74 例结直肠癌患者和 10 例胃癌患者),中位随访时间为 8.97 个月,86 例行疗效评估,ORR 为 47.67%,DCR 为 75.58%,中位 PFS、OS 均尚未达到,12 个月 PFS 率为 52.70%^[45]。2022 年,中国 NMPA 批准普利单抗用于治疗不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的晚期实体瘤患者。

基于上述研究证据,对既往治疗失败的晚期/复发伴 MSI-H/dMMR 的妇科肿瘤患者推荐使用帕博利珠单抗(2A 类)、恩沃利单抗(2B 类)、替雷利珠单抗(2B 类)、斯鲁利单抗(2B 类)及普利单抗单药治疗(2B 类)。对既往治疗失败的晚期/复发伴 TMB-H 的妇科肿瘤患者推荐使用帕博利珠单抗单药治疗(2B 类)。

3.2 妇科肿瘤应用 在妇科肿瘤领域,ICI 在晚期/复发子宫内膜癌、子宫颈癌的治疗中疗效较好,已获批适应证见表 4。ICI 对卵巢癌的反应率较低,在耐药性滋养细胞肿瘤中,研究初步显示有较好疗效。

表 4 美国 FDA、EMA、中国 NMPA 批准上市的 ICI 妇科肿瘤适应证(截至 2023 年 3 月)

中文名称	英文通用名	免疫检查点	适应证获批时间	妇科肿瘤相关适应证	相关研究
帕博利珠单抗	pembrolizumab	PD-1	2018 年(美国 FDA)	化疗后疾病进展的 CPS≥1 的复发及转移性子宫颈癌患者	KEYNOTE-158 ^[39]
	dostarlimab-gxly	PD-1	2021 年(美国 FDA)	既往含铂化疗后或治疗中疾病进展的晚期或复发性 dMMR 的成人子宫内膜癌患者	GARNET ^[46]
帕博利珠单抗	pembrolizumab	PD-1	2021 年(美国 FDA)	联合仑伐替尼用于接受过全身治疗且不适合根治性手术或放疗的晚期非 MSI-H 或 dMMR 的子宫内膜癌患者	KEYNOTE-775 ^[47]
			2021 年(EMA)	联合仑伐替尼用于含铂化疗进展且不适合根治性手术或放疗的晚期或复发性子宫内膜癌患者	
帕博利珠单抗	pembrolizumab	PD-1	2021 年(美国 FDA) 2022 年(EMA)	帕博利珠单抗与含铂化疗联用,加或不加贝伐珠单抗,一线治疗肿瘤表达 PD-L1(CPS≥1)的持续性、复发性或转移性子宫颈癌患者	KEYNOTE-826 ^[48]
帕博利珠单抗	pembrolizumab	PD-1	2022 年(美国 FDA) 2022 年(EMA)	接受全身治疗后疾病进展且不适合接受治愈性手术或放疗的 MSI-H/dMMR 的子宫内膜癌患者	KEYNOTE-158 ^[39]
卡度尼利单抗	cadonilimab	PD-1 和 CTLA-4	2022 年(中国 NMPA)	既往接受含铂化疗治疗失败的复发性或转移性宫颈癌患者的治疗	AK104-201 ^[49]

注:FDA 为食品药品监督管理局;EMA 为欧洲药品管理局;NMPA 为国家药品监督管理局;ICI 为免疫检查点抑制剂;PD-1 为程序性死亡蛋白-1;CPS 为联合阳性评分;dMMR 为错配修复缺陷;MSI-H 为微卫星高度不稳定;PD-L1 为程序性死亡蛋白配体-1;CTLA-4 为细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4

3.2.1 子宫内膜癌 子宫内膜癌 PD-1/PD-L1 的表达比例较高,其中子宫内膜样腺癌表达率为 40% ~ 80%,浆液性癌为 10% ~ 68%,透明细胞癌为 23% ~ 69%^[50]。同时,子宫内膜癌也是 MSI-H 和(或)dMMR 发生率较高的肿瘤,可达 31.37%^[51],TMB-H 者占 11.2%^[52]。晚期/复发性子宫内膜癌是 ICI 治疗获益较大的妇科恶性肿瘤。

3.2.1.1 ICI 单药治疗 目前 ICI 应用于晚期/复发性子宫内膜癌的证据主要来自帕博利珠单抗的 KEYNOTE 系列临床试验。在该系列研究中,一项研究通常覆盖多个瘤种,其中关于子宫内膜癌的数据显示,帕博利珠单抗应用于至少接受过一次标准化疗后进展的晚期/复发患者,MSI-H/dMMR 患者 ORR 为 50% ~ 53%^[53-54],TMB-H 患者 ORR 为 46.7%^[40],而 PD-L1 表达阳性患者 ORR 为 13%^[55]。

KEYNOTE-158 研究的队列 D 和队列 K 纳入既往接受过治疗的 MSI-H/dMMR 的晚期/复发性子宫内膜癌者接受帕博利珠单抗单药治疗,共入组 94 例患者,中位随访时间为 54.5 个月,ORR 为 50%,中位 PFS 时间为 13.1 个月,中位 OS 时间为 65.4 个月,中位 DOR 为 63.2 个月^[54]。基于 KEYNOTE-158 研究,2022 年美国 FDA 和 EMA 批准帕博利珠单抗用于治疗接受全身治疗后疾病进展且不适合接受治愈性手术或放疗的 MSI-H/dMMR 的子宫内膜癌患者。

NCI-MATCH(EAY131)研究 Z1D 亚组旨在评估

纳武利尤单抗治疗 dMMR 的非结直肠肿瘤患者。该亚组入组子宫内膜样腺癌、内膜样腺癌合并其他病理类型、癌肉瘤共 17 例患者,其中 13 例为子宫内膜样腺癌患者,ORR 为 45.4%;3 例完全缓解(complete response,CR)患者中 2 例为子宫内膜样腺癌^[56]。在关于纳武利尤单抗和阿替利珠单抗的研究中,对 PD-L1 表达进行了检测和亚组分析,均未发现治疗反应率与 PD-L1 表达的相关性^[57-58]。ICI 单药用于晚期/复发性子宫内膜癌的研究见表 5。

基于上述研究证据,对既往治疗失败的晚期/复发性伴 MSI-H/dMMR 的子宫内膜癌患者推荐使用帕博利珠单抗单药治疗(2A 类)、纳武利尤单抗单药治疗(2B 类)、度伐利尤单抗单药治疗(2B 类)。

3.2.1.2 ICI 联合治疗 ICI 单药治疗 dMMR 的子宫内膜癌,患者反应率较高且有较长的治疗持续时间,但 pMMR 患者疗效较差,联合治疗有望提高其疗效。联合治疗主要包括联合化疗、其他免疫治疗、靶向治疗等,旨在发挥不同机制的协同作用,提高疗效。

3.2.1.2.1 联合抗血管生成治疗 抗血管生成药物可逆转血管内皮生长因子导致的免疫抑制效应,促进 T 细胞和其他免疫效应分子活化;而 ICI 可通过激活效应 T 细胞,促进肿瘤血管正常化,从而增强效应 T 细胞的浸润和杀伤功能^[60]。ICI 联合抗血管生成药物治疗的研究见表 6。

表 5 ICI 单药治疗晚期/复发性子宫内膜癌的研究

药物名称	研究(注册号)	试验 期别	研究 分组	样本量 (n)	生物标志物(表达)	ORR(%) (95% CI)
帕博利珠单抗	KEYNOTE-016 (NCT01876511) ^[53]	Ⅱ期	单臂	15	dMMR	53
	KEYNOTE-158 (NCT02628067) ^[54]	Ⅱ期	单臂	94	MSI-H/dMMR	50(39.5 ~ 60.5)
	KEYNOTE-028 (NCT02054806) ^[55]	I b 期	单臂	24	PD-L1	13(2.8 ~ 33.6)
	KEYNOTE-158 (NCT02628067) ^[40]	Ⅱ期	单臂	82	TMB(15 例 TMB-H、 67 例非 TMB-H)	TMB-H:46.7 非 TMB-H:6.0
纳武利尤单抗	NCI-MATCH Z1D 亚组(NCT02465060) ^[56]	Ⅱ期	单臂	13	dMMR	45.4
	JapicCTI-1632121* ^[57]	Ⅱ期	单臂	22	PD-L1(8 例阳性、14 例阴性)/ MSI(共检测 8 例,2 例 MSI-H、 6 例 MSS)	总体:23(11 ~ 38) PD-L1 阳性:25(7 ~ 54) PD-L1 阴性:21(8 ~ 42) MSI-H:100(32 ~ 100) MSS:0(0 ~ 32)
阿替利珠单抗	NCT01375842 ^{#[58]}	I a 期	单臂	15	PD-L1(5 例阳性、10 例阴性)/MSI (可评估 8 例,1 例 MSI-H、7 例 MSS)	13;PD-L1 阳性者:40
度伐利尤单抗	PHAEDRA/ANZGOG1601 (ACTRN12617000106336) ^[59]	Ⅱ期	单臂	71	MMR	dMMR:47(32 ~ 63) pMMR:3(1 ~ 15)

续表 5

药物名称	DCR(%)(95% CI)	mDOR(月)(95% CI)	mPFS 时间(月)(95% CI)	mOS 时间(月)(95% CI)
帕博利珠单抗	NA	NA	NA	NA
	NA	63.2(2.9 ~ 63.2)	13.1(4.3 ~ 25.7)	65.4(29.5 ~ NR)
	26	3 例 PR 分别为 63.7+周、64.7+周、64.3 周;SD 者为 24.6 周(13.1 ~ 24.6)	1.8(1.6 ~ 2.7)	NR(4.3 ~ NR)
	NA	NA	NA	NA
纳武利尤单抗	NA	NA	NA	NA
	总体:68(52 ~ 81)	总体:NE	总体:3.4(2.0 ~ 5.4)	总体:8.7(7.1 ~ NE)
	PD-L1 阳性;NA	PD-L1 阳性;NA	PD-L1 阳性:3.5(1.5 ~ 5.9)	PD-L1 阳性;NA
	PD-L1 阴性;NA	PD-L1 阴性;NA	PD-L1 阴性:3.3(2.0 ~ 9.1)	PD-L1 阴性;NA
	MSI-H;NA	MSI-H;NA	MSI-H;NE	MSI-H;NA
	MSS;NA	MSS;NA	MSS:2.2(1.4 ~ 4.0)	MSS;NA
阿替利珠单抗	NA	2 例 PR 者:7.3 月、8.1+月	1.7(0.6 ~ 11+)	9.6(0.6 ~ 11.8+)
度伐利尤单抗	NA	NA	dMMR;5.5	dMMR;NR
			pMMR;1.8	pMMR;11.5

注: * 本研究为 80% CI,PD-L1 阳性,TPS≥1%;#PD-L1 阳性,TPS>5%;ICI 为免疫检查点抑制剂;ORR 为客观缓解率;dMMR 为错配修复缺陷;MSI-H 为微卫星高度不稳定;PD-L1 为程序性死亡蛋白配体-1;TMB 为肿瘤突变负荷;TMB-H 为高肿瘤突变负荷;MSI 为微卫星不稳定;MSS 为微卫星稳定;MMR 为错配修复;pMMR 为错配修复正常;DCR 为疾病控制率;mDOR 为中位缓解持续时间;mPFS 为中位无进展生存;mOS 为中位总生存;NA 为无相关数据;NR 为未达到;PR 为部分缓解;SD 为疾病稳定;NE 为未评估;TPS 为肿瘤比例分数

表 6 ICI 联合抗血管生成药物治疗晚期/复发性子宫内膜癌的研究

药物名称	研究(注册号)	试验期别	研究分组	样本量(n)	生物标志物(表达)	ORR(%)(95% CI)
帕博利珠单抗+ 仑伐替尼	KEYNOTE-146 (NCT02501096) ^[61]	Ⅱ期	单臂	108	MMR	39.8(30.5 ~ 49.7) MSI-H/dMMR;63.6(30.8 ~ 89.1) 非 MSI-H/pMMR;38.3(28.5 ~ 48.9)
帕博利珠单抗+ 仑伐替尼	KEYNOTE-775 (NCT03517449) ^[62]	Ⅲ期	仑伐替尼+帕博利珠单抗 对比多柔比星/紫杉醇	827	MMR	化疗: 全人群;14.7(11.4 ~ 18.4) pMMR;15.1(11.5 ~ 19.3) 仑伐替尼+帕博利珠单抗: 全人群;33.8(29.3 ~ 38.6) pMMR;32.4(27.5 ~ 37.6)
卡瑞利珠单抗+ 阿帕替尼	ChiCTR2000031932 ^[63]	Ⅱ期	单臂	21	—	47.6(25.7 ~ 70.2)
信迪利单抗+ 安罗替尼	NCT04157491 ^[64]	Ⅱ期	单臂	23	MMR	73.9(51.6 ~ 89.8) MSI-H/dMMR;100(66.4 ~ 100.0) MSS/pMMR;57.1(28.9 ~ 82.3)

续表 6

药物名称	DCR(%)(95% CI)	mDOR(95% CI)	mPFS 时间(月)(95% CI)	mOS 时间(月)(95% CI)
帕博利珠单抗+ 仑伐替尼	82.4(73.9 ~ 89.1)	22.9(10.2 ~ NE)	7.4(5.2 ~ 8.7)	17.7(15.5 ~ 25.8)
	MSI-H/dMMR;90.9(58.7 ~ 99.8)	MSI-H/dMMR;21.2(7.3 ~ NE)	MSI-H/dMMR;26.4(4.0 ~ NE)	MSI-H/dMMR;NE(7.4 ~ NE)
	非 MSI-H/pMMR;81.9(72.6 ~ 89.1)	非 MSI-H/pMMR;23.0(8.5 ~ NE)	非 MSI-H/pMMR;7.4(4.4 ~ 7.6)	非 MSI-H/pMMR;17.2(15.0 ~ 25.8)
帕博利珠单抗+ 仑伐替尼	化疗:	化疗:	化疗:	化疗:
	全人群;46.6(41.8 ~ 51.6)	全人群;5.7(0.0+ ~ 37.1+)	全人群;3.8(3.6 ~ 4.2)	全人群;11.9(10.7 ~ 13.3)
	pMMR;46.4(41.1 ~ 51.8)	pMMR;5.7(0.0+ ~ 37.1+)	pMMR;3.8(3.6 ~ 5.0)	pMMR;12.2(11.0 ~ 14.1)
	仑伐替尼+帕博利珠单抗:	仑伐替尼+帕博利珠单抗:	仑伐替尼+帕博利珠单抗:	仑伐替尼+帕博利珠单抗:
	全人群;72.3(67.7 ~ 76.5)	全人群;12.9(1.6+ ~ 39.5+)	全人群;7.3(5.7 ~ 7.6)	全人群;18.7(15.6 ~ 21.3)
卡瑞利珠单抗+ 阿帕替尼	pMMR;72.0(66.9 ~ 76.6)	pMMR;9.3(1.6+ ~ 39.5+)	pMMR;6.7(5.6 ~ 7.4)	pMMR;18.0(14.9 ~ 20.5)
	85.7(63.7 ~ 97.0)	NA	11.8(5.2 ~ 14.4)	NA
信迪利单抗+ 安罗替尼	91.3(72.0 ~ 98.9)	NR	NR	NA
	MSI-H/dMMR;100(66.4 ~ 100.0)			
	MSS/pMMR;85.7(57.2 ~ 98.2)			

注:ICI 为免疫检查点抑制剂;ORR 为客观缓解率;MMR 为错配修复;MSI-H 为微卫星高度不稳定;dMMR 为错配修复缺陷;pMMR 为错配修复正常;MSS 为微卫星稳定;DCR 为疾病控制率;mDOR 为中位缓解持续时间;mPFS 为中位无进展生存;mOS 为中位总生存;NE 为未评估;NA 为无相关数据;NR 为未达到

KEYNOTE-146/Study111 研究初步显示联合治疗增加疗效^[61]。基于该研究,KEYNOTE-775/Study309 是一项多中心、随机对照Ⅲ期临床研究,比较

了帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗方案与医生选择治疗方案(多柔比星或紫杉醇周疗)用于既往至少接受过一线含铂药物治疗的晚期/复发性子宫内膜

癌患者的疗效和安全性,该研究共入组 827 例患者,主要研究终点为 PFS 和 OS。中位随访时间 14.7 个月,在帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗组和化疗组中,pMMR 患者的中位 PFS 时间分别为 6.7 个月和 3.8 个月($HR=0.60,95\%CI:0.50\sim0.72$),中位 OS 时间分别为 18.0 个月和 12.2 个月($HR=0.70,95\%CI:0.58\sim0.83$),中位 DOR 时间分别为 9.3 个月和 5.7 个月,ORR 分别为 32.4% 和 15.1%。全人群的中位 PFS 时间分别为 7.3 个月和 3.8 个月($HR=0.56,95\%CI:0.48\sim0.66$),中位 OS 时间分别为 18.7 个月和 11.9 个月($HR=0.65,95\%CI:0.55\sim0.77$),中位 DOR 时间分别为 12.9 个月和 5.7 个月,ORR 分别为 33.8% 和 14.7%^[62]。该研究表明,在既往至少接受过一线含铂药物治疗的晚期/复发性子宫内膜癌患者中,帕博利珠单抗联合仑伐替尼可改善包括 pMMR 在内全部患者的预后。基于该研究数据,美国 FDA 于 2021 年 7 月正式批准帕博利珠单抗联合仑伐替尼用于既往接受系统治疗后出现疾病进展的晚期/复发非 MSI-H/dMMR 的子宫内膜癌患者(不适宜手术或放疗者)。

一项国内 II 期研究共入组 21 例既往至少一线晚期/复发性子宫内膜癌患者应用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗,中位随访 13.5 个月,ORR 为 47.6%,中位 PFS 时间为 11.8 个月^[63]。

另外一项国内 II 期研究共入组 23 例既往至少一线含铂化疗晚期/复发性子宫内膜癌患者应用安罗替尼联合信迪利单抗治疗,中位随访 15.4 个月,ORR 为 73.9%;其中, MSS/pMMR 者的 ORR 为 57.1%,MSI-H/dMMR 者的 ORR 为 100%;中位 PFS 时间尚未达到^[64]。

基于上述研究证据,推荐帕博利珠单抗联合仑伐替尼用于既往治疗失败的 MSS/pMMR 晚期/复发性子宫内膜癌患者(1 类)。推荐卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼、信迪利单抗联合安罗替尼用于既往治疗失败的 MSS/pMMR 晚期/复发性子宫内膜癌患者(3 类)。

3.2.1.2.2 联合化疗 联合化疗的协同机制可能是由于化疗可提高肿瘤的抗原呈递和免疫原性^[65]、诱导肿瘤细胞 PD-L1 表达^[66],TME 中的效应 T 细胞通过减弱基底层细胞介导的化疗抵抗,增强化疗药物效果等^[67]。

KEYNOTE-868/NRG-GY018 是一项随机、盲法、安慰剂对照的 III 期临床研究,比较了帕博利珠单抗联合标准化疗方案对比安慰剂联合化疗(卡铂和紫

杉醇)用于晚期/复发一线子宫内膜癌患者的疗效和安全性,该研究共入组 816 例患者,主要研究终点是 PFS,dMMR 和 pMMR 队列的中位随访时间分别为 12 个月和 7.9 个月。结果显示,在帕博利珠单抗联合化疗组和安慰剂联合化疗组中,dMMR 者的中位 PFS 时间分别为未达到和 7.6 个月($HR=0.30,95\%CI:0.19\sim0.48,P<0.00001$);pMMR 者的中位 PFS 时间分别为 13.1 个月和 8.7 个月($HR=0.54,95\%CI:0.41\sim0.71,P<0.00001$)。该研究显示无论 MMR 状态,患者均可从帕博利珠单抗联合化疗中显著获益^[68]。

基于上述研究证据,推荐帕博利珠单抗联合化疗(卡铂和紫杉醇)用于晚期/复发性子宫内膜癌患者的一线治疗(1 类)。

3.2.2 子宫颈癌 子宫颈癌患者的 MSI-H 比例较低(2.62%)^[51],但 TMB-H 者占比为 14.9%^[52],PD-L1 表达率较高,可达 34.4%~96.0%^[69],提示 PD-1 抑制剂有可能用于转移/复发性子宫颈癌的治疗。

3.2.2.1 ICI 单药治疗 ICI 单药多用于探索既往至少经过一线全身治疗的转移/复发性子宫颈癌的治疗,主要相关研究见表 7。

3.2.2.1.1 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗 在 KEYNOTE 系列研究中纳入的转移性/复发子宫颈癌患者的数据显示,PD-L1 表达阳性者对帕博利珠单抗治疗的 ORR 为 14.3%~17.0%^[70-71]。另有数项 I/II 期临床研究结果表明纳武利尤单抗在转移性/复发子宫颈癌的治疗中也有一定疗效,ORR 为 4.0%~26.0%^[57,72-73]。

KEYNOTE-158 和 JapicCTI-163212 研究均根据纳入病例的 PD-L1 表达状况进行亚组分析,结果表明 PD-L1 表达阳性者对 PD-1 抑制剂的反应性较好^[57,71]。对于转移性/复发子宫颈癌患者,PD-L1 可能是较为可靠的生物标志物。

基于 KEYNOTE-158 研究的子宫颈癌队列,2018 年 6 月,美国 FDA 加速批准帕博利珠单抗用于治疗化疗期间或化疗后疾病进展的 PD-L1 联合阳性评分(combined positive score,CPS)≥1 分的转移性/复发子宫颈癌患者。2021 年 10 月,美国 FDA 完全批准该适应证。

一项 II 期二阶段研究探索赛帕利单抗治疗既往失败的转移性/复发子宫颈癌患者,一阶段全分析集为 45 例,二阶段疗效分析集为 90 例,二阶段的 ORR 为 27.8%,DCR 为 54.4%,中位 PFS 时间为 3.7 个月,中位 OS 时间为 16.8 个月^[74]。中国

NMPA 药品审评中心 (Centre of Drug Evaluation, CDE) 已同意赛帕利单抗用于治疗接受过一线或以上含铂标准化疗后进展的复发或转移、PD-L1 表达阳性子宫颈癌的适应证申请。

一项 I 期多中心、单臂剂量爬坡和扩增研究设计为 socazolimab 治疗既往经一线含铂方案化疗失败或不能耐受的复发或转移性子宫颈癌患者,关键

的剂量扩增阶段,共纳入 91 例患者,ORR 为 15.4% (去除未知者,PD-L1 阳性者 16.7%,PD-L1 阴性者 17.9%),中位 PFS 时间为 4.44 个月,中位 OS 时间为 14.72 个月,DOR 尚未达到^[75]。CDE 将 socazolimab 纳入突破性治疗药物审评,用于治疗既往经一线含铂方案化疗失败或不能耐受的复发/转移性子宫颈癌患者(无论 PD-L1 表达状态)。

表 7 ICI 治疗转移/复发性子宫颈癌的研究

药物名称	研究(注册号)	试验期别	研究分组	样本量(例)	生物标志物(表达)	ORR(%) (95% CI)
PD-1 抑制剂单药治疗						
帕博利珠单抗	KEYNOTE-028 (NCT02054806) ^[70]	I b 期	单臂	24	PD-L1 阳性	17(5 ~ 37)
	KEYNOTE-158 (NCT02628067) ^[71]	II 期	单臂	98	PD-L1 (82 例阳性)	总体:14.3(8 ~ 22.8) PD-L1 阳性:17.1(9.7 ~ 27.0) PD-L1 阴性:0(0 ~ 21.8)
纳武利尤单抗	JapicCTI-1632121 *#[57]	II 期	单臂	20	PD-L1 (15 例阳性、5 例阴性)/MSI(共检测 8 例, 0 例 MSI-H、8 例 MSS)	总体:25(13 ~ 41) PD-L1 阳性:33(17 ~ 53) PD-L1 阴性:0(0 ~ 37) MSI-H:NA MSS:25(7 ~ 54)
	CHECKMATE358 ^[72] (NCT02488759) [#]	I / II 期	单臂	19	PD-L1 (18 例可评估, 11 例阳性、7 例阴性)	26(9 ~ 51) PD-L1 阳性:27 PD-L1 阴性:14
	NRG-GY002 (NCT02257528) ^{#[73]}	II 期	单臂	25	PD-L1 (22 例可评估, 14 例阳性、8 例阴性)	4.0(0.4 ~ 22.9)
赛帕利单抗	NCT03972722 ^[74]	II 期	单臂	90 (二阶段)	PD-L1 阳性	27.8(18.85 ~ 38.22)
PD-1/CTLA-4 双特异性抗体						
卡度尼利单抗	AK104-201 NCT03852251 ^[49]	II 期	单臂	111 (100 例疗效评估)	PD-L1 (82 例可评估, 64 例阳性、18 例阴性)	33.0(23.9 ~ 43.1) PD-L1 阳性:43.8(31.4 ~ 56.7) PD-L1 阴性:16.7(3.6 ~ 41.4)

续表 7

药物名称	DCR(%) (95% CI)	mDOR(月) (95% CI)	mPFS 时间(月) (95% CI)	mOS 时间(月) (95% CI)
PD-1 抑制剂单药治疗				
帕博利珠单抗	30	5.4(4.1 ~ 7.5)	2(2 ~ 3)	11(4 ~ 15)
	总体:30.6	总体:NR(3.7+ ~ 35.2+)	总体:2.1(2.1 ~ 2.2)	总体:9.3(7.6 ~ 11.7)
	PD-L1 阳性;NA	PD-L1 阳性;NA	PD-L1 阳性;NA	PD-L1 阳性;NA
	PD-L1 阴性;NA	PD-L1 阴性;NA	PD-L1 阴性;NA	PD-L1 阴性;NA
纳武利尤单抗	总体:75(59 ~ 87)	总体:NE(3.0 ~ NE)	总体:5.6(2.8 ~ 7.1)	总体:NE(NE ~ NE)
	PD-L1 阳性;NA	PD-L1 阳性;NA	PD-L1 阳性;5.5(2.8 ~ 7.1)	PD-L1 阳性;NA
	PD-L1 阴性;NA	PD-L1 阴性;NA	PD-L1 阴性;6.2(1.4 ~ 7.1)	PD-L1 阴性;NA
	MSI-H;NA	MSI-H;NA	MSI-H;NA	MSI-H;NA
	MSS;NA	MSS;NA	MSS:5.9(2.5 ~ 7.1)	MSS;NA
	-	NR(35.3 ~ NR)	5.1(1.9 ~ 9.1)	21.6(8.3 ~ 46.9)
	40	3.8	3.5(1.9 ~ 5.1)	14.5(8.3 ~ 26.8)
赛帕利单抗	54.4(43.60 ~ 64.98)	NE	3.7(1.94 ~ 5.55)	16.8(11.50 ~ NA)
PD-1/CTLA-4 双特异性抗体				
卡度尼利单抗	52.0(41.8 ~ 62.1)	NR(0.95+ ~ 16.43+)	3.75(0.03+ ~ 18.46+)	17.51(0.62 ~ 19.78+)

注: * 本研究为 80% CI,PD-L1 阳性,TPS≥1%;[#]PD-L1 阳性,TPS≥1%;ICI 为免疫检查点抑制剂;PD-1 为程序性死亡蛋白-1;ORR 为客观缓解率;PD-L1 为程序性死亡蛋白配体-1;MSI 为微卫星不稳定;MSI-H 为微卫星高度不稳定;MSS 为微卫星稳定;NA 为无相关数据;CTLA-4 为细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4;DCR 为疾病控制率;mDOR 为中位缓解持续时间;mPFS 为中位无进展生存;mOS 为中位总生存;NR 为未达到;NE 为未评估;TPS 为肿瘤比例分数

3.2.2.1.2 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体单药治疗 AK104-201 研究是一项在中国开展的多中心、开放性、Ib/II期临床研究,子宫颈癌队列入组 111 例既往接受含铂化疗治疗失败的复发/转移性子宫颈癌患者,均接受卡度尼利单抗单药治疗,100 例纳入疗效分析。ORR 为 33%;其中 PD-L1 阳性者(CPS≥1)为 43.8%,PD-L1 阴性者为 16.7%;既往贝伐珠单抗治疗者 ORR 为 28%,未应用者为 34.7%。DCR 为 52%,中位 PFS 时间为 3.75 个月,中位 OS 时间为 17.51 个月,中位 DOR 尚未达到^[49]。该研究显示无论 PD-L1 表达状态以及既往是否接受过贝伐珠单抗治疗,患者均可从卡度尼利单抗单药治疗中获益。2022 年,中国 NMPA 批准卡度尼利单抗用于治疗既往接受含铂化疗治疗失败的复发/转移性宫颈癌患者。

基于以上研究证据,推荐帕博利珠单抗用于治疗 PD-L1 表达阳性的既往治疗失败的复发/转移性子宫颈

癌患者(2A 类)。推荐纳武利尤单抗、赛帕利单抗用于治疗 PD-L1 表达阳性的既往治疗失败的复发/转移性子宫颈癌患者(2B 类)。推荐卡度尼利单抗用于治疗既往治疗失败的复发/转移性子宫颈癌患者(2A 类)。

3.2.2.2 ICI 联合治疗 由于 ICI 单药治疗子宫颈癌的临床获益并不满意,一些联合化疗/放疗、小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI) 和免疫治疗联合应用的临床研究应运而生,探索 ICI 联合治疗用于既往经治进展的复发/转移性子宫颈癌患者,以及转移/复发性子宫颈癌患者的一线治疗主要研究的相关结果见表 8。

II 期 CLAP 研究应用卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼治疗既往至少接受过一线治疗失败的转移/复发性子宫颈癌患者,共入组 45 例患者,ORR 为 55.6%,中位 PFS 时间为 8.8 个月,DOR 和 OS 尚未达到^[80]。

表 8 ICI 联合治疗子宫颈癌的研究

联合方案	研究(注册号)	试验 期别	研究分组	样本量(n)	生物标志物 (表达)	ORR(%) (95% CI)
ICI 联合化疗(晚期/复发一线)						
紫杉醇/卡铂或顺铂 (加或不加贝伐珠单抗)±帕博利珠单抗	KEYNOTE-826 (NCT03635567) ^[48]	Ⅲ期	含铂化疗组,联合组(帕博利珠单抗联合含铂化疗)	617(1:1)	CPS≥1 分者 548 例, CPS≥10 分者 317 例	CPS≥1 分者:联合组 68.1%,含铂化疗组 50.2% 全部入组患者:联合组 65.9%,含铂化疗组 50.8% CPS≥10 分者:联合组 69.6%,含铂化疗组 49.1%
紫杉醇/卡铂或顺铂 (加或不加贝伐珠单抗)+卡度尼利单抗	AK104-210 NCT04868708 ^[76]	Ⅱ期	A-15 队列:卡度尼利单抗 15mg/kg q3w+紫杉醇/顺铂或卡铂 q3w(15 例) A-10 队列:卡度尼利单抗 10mg/kg q3w+紫杉醇/顺铂或卡铂 q3w(15 例) B-10 队列:卡度尼利单抗 10mg/kg q3w+紫杉醇/顺铂或卡铂 IV q3w+贝伐珠单抗 15mg/kg IV q3w(15 例)	45	CPS 1~<10 分者 15 例, CPS≥10 分者 13 例	A-15、A-10、B-10 队列的 ORR 分别为 66.7%、68.8% 和 92.3%;10mg/kg q3w 剂量组(±贝伐珠单抗)的总体 ORR 为 79.3%;其中 PD-L1 阳性患者 ORR 为 82.4%,PD-L1 阴性患者 ORR 为 75%
特瑞普利单抗联合放化疗	ChiCTR2000029068 ^[77]	Ⅱ期	单臂:化疗+放疗+免疫治疗 化疗:紫杉醇+铂类+贝伐珠单抗(5mg/kg),每 3~4 周重复,共 4~6 个周期; 放疗:尽量采用 SBRT/大分割治疗 免疫治疗:放疗 7 次后应用特瑞普利单抗 240mg, q3w,共 6 周期;评估有效者继续使用至 12 周期	24	-	58.3%
特瑞普利单抗+紫杉醇/卡铂或顺铂+贝伐珠单抗	NCT04973904 ^[78]	Ⅱ期	紫杉醇 175mg/m ² +铂类+贝伐珠单抗(7.5mg/kg)+特瑞普利单抗 240mg,共 6 周期,随后贝伐珠单抗(7.5mg/kg)+特瑞普利单抗 240mg,每 3 周,维持治疗(最多 1 年)	24	77.3%	
ICI 联合化疗(晚期/复发后线)						
斯鲁利单抗+白蛋白 紫杉醇	HLX10-011-CC201 (NCT04150575) ^[79]	Ⅱ期	单臂	21	PD-L1 阳性	57.1(34.0~78.2)
PD-1/PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂						
纳武利尤单抗+伊匹木单抗	CHECKMATE358 (NCT02488759) ^[72]	I/ Ⅱ期	联合 A: 纳武利尤单抗 3mg/kg, q2w+伊匹木单抗 1mg/kg, 每 6 周 1 次 联合 B: 纳武利尤单抗 1mg/kg+伊匹木单抗 3mg/kg, q3w×4,随后纳武利尤单抗 240mg, 每 2 周 1 次	45(联合 A) (一线 18 例,后线 27 例);112 (联合 B) (一线 69 例,后线 43 例)	NA	联合 A;31(18~47) PD-L1 阳性;36;PD-L1 阴性;20 后线 26(11~46);PD-L1 阳性;38 PD-L1 阴性;8;一线 39(17~64) PD-L1 阳性;33;PD-L1 阴性;67 联合 B;38(29~48) PD-L1 阳性;36;PD-L1 阴性;31 后线 35(21~51);PD-L1 阳性;30 PD-L1 阴性;29;一线 41(29~53) PD-L1 阳性;39;PD-L1 阴性;32
ICI 联合抗血管生成药物(晚期/复发后线)						
卡瑞利珠单抗+甲磺酸阿帕替尼 [‡]	CLAP (NCT03816553) ^[80]	Ⅱ期	单臂	45	PD-L1 (40 例可评估,30 例阳性,10 例阴性)	总体;55.6(40.0~70.4) PD-L1 阳性;69.0 PD-L1 阴性;50.0
信迪利单抗+安罗替尼	ChiCTR1900023015 ^[81]	Ⅱ期	单臂	42(39 例疗效可评估)	NA	59.0(42.1~74.4)
阿替利珠单抗+贝伐珠单抗 [*]	NCT02921269 ^[82]	Ⅱ期	单臂	10	NA	0
替雷利珠单抗+安罗替尼 ^[83]	NA	Ⅱ期	单臂	16	NA	31.3(5.7~56.8)

续表 8

联合方案	DCR (%) (95% CI)	mDOR (月) (95% CI)	mPFS 时间 (月) (95% CI)	mOS 时间 (月) (95% CI)
ICI 联合化疗 (晚期/复发一线)				
紫杉醇/卡铂或顺铂 (加或不加贝伐珠单抗)±帕博利珠单抗	NA	CPS≥1 分者;联合组 18.0 个月,含铂化疗组 10.4 个月 全部入组患者;联合组 18.0 个月,含铂化疗组 10.4 个月 CPS≥10 分者;联合组 21.1 个月,含铂化疗组 9.4 个月	CPS≥1 分者;联合组 10.4 个月,含铂化疗组 8.2 个月 (<i>HR</i> =0.62,95% <i>CI</i> :0.50~0.77, <i>P</i> <0.001) 全部入组患者;联合组 10.4 个月,含铂化疗组 8.2 个月 (<i>HR</i> =0.65,95% <i>CI</i> :0.53~0.79, <i>P</i> <0.001) CPS≥10 分者;联合组 10.4 个月,含铂化疗组 8.1 个月 (<i>HR</i> =0.58,95% <i>CI</i> :0.44~0.77, <i>P</i> <0.001)	CPS≥1 分者;联合组 24 个月 OS 率 53.0% ,含铂化疗组 41.7% (<i>HR</i> =0.64,95% <i>CI</i> :0.50~0.81, <i>P</i> <0.001) 全部入组患者;联合组 50.4% ,含铂化疗组 40.4% (<i>HR</i> =0.67,95% <i>CI</i> :0.54~0.84, <i>P</i> <0.001) CPS≥10 分者;联合组 54.4% ,含铂化疗组 44.6% (<i>HR</i> =0.61,95% <i>CI</i> :0.44~0.84, <i>P</i> =0.001)
紫杉醇/卡铂或顺铂 (加或不加贝伐珠单抗)+卡度尼利单抗	A-15、A-10、B-10 队列的 DCR 分别为 100%、93.8% 和 100%; 10mg/kg q3w 剂量组(±贝伐珠单抗)的总体 DCR 为 96.6%	—	—	—
特瑞普利单抗联合放疗	75%	NR	8.61 个月	—
特瑞普利单抗+紫杉醇/卡铂或顺铂+贝伐珠单抗	95.5%	NR	—	—
ICI 联合化疗 (晚期/复发后线)				
斯鲁利单抗+白蛋白紫杉醇	76.2(52.8~91.8)	NA(4.1~NA)	5.7(3.0~NA)	15.5(10.5~NA)
PD-1/PD-L1 抑制劑联合 CTLA-4 抑制劑				
纳武利尤单抗+伊匹木单抗	NA	联合 A;24.4(8.7~NR) 后线 21.1(7.5~NR) 一线 34.6(6.6~NR) 联合 B;34.1(11.5~NR) 后线 NR(5.2~NR) 一线 25.6(9.2~NR)	联合 A;3.8(2.1~10.3) 联合 B;5.8(3.8~9.3)	联合 A;15.2(9.0~36.2) 联合 B;20.9(14.4~32.8)
ICI 联合抗血管生成药物 (晚期/复发后线)				
卡瑞利珠单抗+甲磺酸阿帕替尼 [#]	82.2(67.9~92.0)	NR(5.6~NE)	总体;8.8(5.6~NE);PD-L1 阳性;NR(5.8~NE); PD-L1 阴性;5.2(1.8~NE)	NR(11.6~NE)
信迪利单抗+安罗替尼	94.9(82.7~99.4)	NA	9.46(8.2~11.9)	17.4(12.4~NR)
阿替利珠单抗+贝伐珠单抗 [*]	60	NA	2.9(1.8~6.0)	8.9(3.4~21.9)
替雷利珠单抗+安罗替尼 ^[83]	93.8(80.4~100)	NA	NR	NR

注: * 未观察到经证实的临床缓解,mPFS 时间仅为 2.9 个月,终止研究;[#]CPS≥1 分;ICI 为免疫检查点抑制剂;ORR 为客观缓解率;CPS 为联合阳性评分;q3w 为每 3 周 1 次;IV 为静脉注射;PD-L1 为程序性死亡蛋白配体-1;SBRT 为立体定向放射治疗;PD-1 为程序性死亡蛋白-1;CTLA-4 为细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4;q2w 为每 2 周 1 次;NA 为无相关数据;DCR 为疾病控制率;mDOR 为中位缓解持续时间;mPFS 为中位无进展生存;mOS 为中位总生存;NR 为未达到;NE 为未评估

Ⅱ期 HLX10-011-CC201 研究应用斯鲁利单抗联合白蛋白紫杉醇治疗经一线标准化疗治疗后出现疾病进展或不可耐受毒性反应的转移性子宫颈癌患者,共入组 21 例 PD-L1 阳性患者,ORR 为 57.1%,中位 PFS 时间为 5.7 个月,中位 OS 时间为 15.5 个月,DOR 尚未达到^[79]。

一项Ⅱ期研究应用替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗经过一线标准治疗后复发的子宫颈癌患者,16 例疗效可评估者的 ORR 为 31.3%,DCR 为 93.8%,中位 PFS 和中位 OS 尚未达到^[83]。

另外一项Ⅱ期研究应用信迪利单抗联合安罗替尼治疗既往至少接受一次含铂全身治疗的转移性/复发子宫颈癌患者,39 例疗效可评估患者的 ORR 为 59%,DCR 为 94.9%,中位 PFS 时间为 9.46 个月,中位 OS 时间为 17.4 个月^[81]。

与 ICI 单独治疗相比,ICI 联合治疗既往经治进展的转移性/复发子宫颈癌患者疗效得到一定改善。

近年来,在转移性/复发子宫颈癌患者的一线研究中亦取得重要进展。

KEYNOTE-826 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究,探索帕博利珠单抗联合含铂化疗(加或不加贝伐珠单抗)应用于持续性、复发性或转移性子宫颈癌患者一线治疗的疗效与安全性,该研究

共入组 617 例既往未行化疗且不适于放疗或手术的持续性、复发性或转移性子宫颈鳞癌、腺癌或腺鳞癌患者,其中 CPS≥1 分者 548 例,CPS≥10 分者 317 例,主要研究终点为 PFS 和 OS。研究结果提示,在 CPS≥1 分者、全部入组患者、CPS≥10 分者中,帕博利珠单抗联合含铂化疗组、含铂化疗组患者中位 PFS 时间分别为 10.4 个月和 8.2 个月(*HR*=0.62,95% *CI*:0.50~0.77,*P*<0.001),10.4 个月和 8.2 个月(*HR*=0.65,95% *CI*:0.53~0.79,*P*<0.001),10.4 个月和 8.1 个月(*HR*=0.58,95% *CI*:0.44~0.77,*P*<0.001)。在 CPS≥1 分者、全部入组患者、CPS≥10 分者中,帕博利珠单抗联合含铂化疗组、含铂化疗组患者 24 个月 OS 率分别为 53.0% 和 41.7% (*HR*=0.64,95% *CI*:0.50~0.81,*P*<0.001),50.4% 和 40.4% (*HR*=0.67,95% *CI*:0.54~0.84,*P*<0.001),54.4% 和 44.6% (*HR*=0.61,95% *CI*:0.44~0.84,*P*=0.001)^[48]。亚组分析显示,在主要分析人群中均观察到显著 OS 和 PFS 获益(PD-L1 CPS≥1 分,CPS≥10 分和全人群),关键亚组(组织学、铂类使用、贝伐珠单抗使用和既往仅放化疗等)中,帕博利珠单抗的获益基本一致^[84]。该研究提示,与含铂化疗相比,帕博利珠单抗联合含铂化疗可显著改善患者的 PFS 和 OS。

Ⅱ期 AK104-210 研究应用卡度尼利单抗联合化

疗(紫杉醇/卡铂或顺铂加或不加贝伐珠单抗)一线治疗转移/复发性子宫颈癌患者,入组 45 例,其中卡度尼单抗 10mg/kg 每 3 周 1 次剂量组的总体 ORR 为 79.3%;其中 PD-L1 阳性患者 ORR 为 82.4%,PD-L1 阴性患者 ORR 为 75%^[76]。Ⅲ期 AK104-303 研究(NCT 04982237)正在进行中。

另外,两项Ⅱ期研究探索特瑞普利单抗联合治疗用于一线治疗转移性/复发子宫颈癌患者^[77-78]。一项为联合同步放化疗(紫杉醇/卡铂或顺铂或奈达铂+贝伐珠单抗),入组 24 例患者,ORR 为 58.3%,中位 PFS 时间为 8.61 个月。另一项联合化疗(紫杉醇/卡铂或顺铂+贝伐珠单抗),入组 24 例患者,ORR 为 77.3%。

基于以上研究证据,推荐帕博利珠单抗联合含铂化疗(加或不加贝伐珠单抗)用于 PD-L1 阳性(CPS≥1 分)的持续性、复发性或转移性子宫颈癌患者一线治疗(1 类)。推荐卡度尼单抗联合化疗、特瑞普利单抗联合同步放化疗或化疗用于转移/复发性子宫颈癌患者一线治疗(3 类)。推荐卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼、斯鲁利单抗联合白蛋白紫杉醇、替雷利珠单抗联合安罗替尼、信迪利单抗联合安罗替尼治疗既往治疗失败的转移/复发性子宫颈癌患者(3 类)。

同步放化疗是局部晚期子宫颈癌的标准治疗方案,但部分患者在治疗后仍会出现局部或远处转移。近期,有研究探索 ICI 联合治疗用于局部晚期子宫颈癌患者一线联合同步放化疗甚至联合新辅助化疗。

Ⅲ期随机对照 CALLA 研究入组 770 例局部晚期子宫颈癌患者接受同步放化疗联合度伐利尤单抗或

安慰剂治疗。研究未达到改善 PFS 的主要终点。与同步放化疗相比,同步放化疗联合度伐利尤单抗未改善 PFS^[85]。

一项研究入组 24 例局部晚期子宫颈癌患者接受同步放化疗联合特瑞普利单抗治疗,3 个月 ORR 为 95.5%;中位随访 10 个月,ORR 为 100%,PFS 率为 90.1%,OS 率为 95.5%^[86]。

另外一项Ⅱ期研究探索局部晚期子宫颈癌患者新辅助治疗中应用卡瑞利珠单抗联合化疗(白蛋白紫杉醇/顺铂)。共入组 59 例患者,48 例完成疗效评估;ORR 为 100%,4 例 CR,pCR 率为 29.17%,术后 11 例患者需行辅助治疗^[87]。在根治性放疗中,多项Ⅰ期研究探索免疫治疗模式(如:GOTIC-018 研究、NRG GY017 研究、NICOL 研究),ICI 与放疗联合的最优模式尚待进一步明确。

基于以上研究,目前尚不推荐 ICI 用于局部晚期子宫颈癌患者的一线同步治疗或新辅助治疗。

3.2.3 卵巢癌 大多数卵巢癌为浆液性上皮性卵巢癌,MSI-H 者很少,有报道仅占 1.37%^[51],TMB-H 者占 1.47%^[88],PD-L1 表达者占 10%~30%^[89]。一般认为卵巢癌在妇科肿瘤免疫治疗中疗效最差。

3.2.3.1 ICI 单药治疗 ICI 单药治疗卵巢癌的临床试验多数处于Ⅰ~Ⅱ期,对于晚期/复发卵巢癌患者,总体反应率不高,ORR 多在 15% 以下^[90-94]。Ⅱ期 PEACOC 研究应用帕博利珠单抗治疗既往接受过≥1 线治疗的晚期妇科透明细胞癌患者,共入组 48 例,其中卵巢透明细胞癌 41 例;12 周时的 PFS 率为 43.8%,ORR 为 25.0%,中位 PFS 时间为 12.2 周,中位 OS 时间为 71.0 周^[95]。目前的研究结果见表 9。

表 9 ICI 单药治疗晚期/复发卵巢癌的研究

药物名称	研究(注册号)	试验期别	研究分组	样本量(例)	生物标志物(表达)	ORR(%) (95% CI)
纳武利尤单抗	UMIN000005714 ^[90]	Ⅱ期	单臂(铂耐药)	20	PD-L1(16 例高表达,4 例低表达)	15(3.2~37.9)
	NINJA (JapicCTI-153004) ^[91]	Ⅱ期	纳武利尤单抗,吉西他滨或 PLD(铂耐药)	316(1:1)	NA	纳武利尤单抗:7.6(3.5~13.9) 吉西他滨或 PLD:13.2(7.6~20.8)
帕博利珠单抗	KEYNOTE-028 (NCT02054806) ^[92]	I b 期	单臂	26	入组 PD-L1 者	11.5(2.4~30.2)
	KEYNOTE-100 (NCT02674061)* ^[93]	Ⅱ期	单臂 队列 A:既往接受过 1~3 线治疗,PFI:3~12 个月 队列 B:既往接受过 4~6 线治疗,PFI≥3 个月	376 (队列 A:285 队列 B:91)	PD-L1 队列 A: CPS≥1 分,101 例 CPS≥10 分,43 例 队列 B: CPS≥1 分,49 例 CPS≥10 分,22 例	总体:8.5(5.9~11.8) CPS≥1 分:8.0(4.2~13.6) CPS≥10 分:13.8(6.5~24.7) 队列 A:8.1(5.2~11.9) CPS≥1 分:6.9(2.8~13.8) CPS≥10 分:11.6(3.9~25.1) 队列 B:9.9(4.6~17.9) CPS≥1 分:10.2(3.4~22.2) CPS≥10 分:18.2(5.2~40.3)
	KEYNOTE-158 (NCT02628067) ^[96]	Ⅱ期	单臂	15	MSI-H/dMMR	33.3(11.8~61.6)
	PEACOC(EudraCT 2017-004168-36) ^[95]	Ⅱ期	单臂	48(41 例卵巢透明细胞癌)	-	25.0(90% CI:15.1~37.3)
阿替利珠单抗	NCT01375842# ^[94]	I a 期	单臂	10	NA	22.2(2.8~60.0)

续表 9

药物名称	DCR(%) (95% CI)	mDOR(月)(95% CI)	mPFS 时间(月)(95% CI)	mOS 时间(月)(95% CI)
纳武利尤单抗	45(23.1~68.5)	NA	3.5(1.7~3.9)	20(7.0~NR)
	纳武利尤单抗;36.1 吉西他滨或 PLD;60.5	纳武利尤单抗;18.7(2.5~NE) 吉西他滨或 PLD;7.4(3.0~10.3)	纳武利尤单抗;2.0(1.9~2.2) 吉西他滨或 PLD;3.8(3.6~4.2) <i>HR</i> =1.5, <i>P</i> =0.002	纳武利尤单抗;10.1(8.3~14.1) 吉西他滨或 PLD;12.1(9.3~15.3) <i>HR</i> =1.0, <i>P</i> =0.808(主要研究终点)
帕博利珠单抗	38.4	NR(20.5+~30.4+)	1.9(1.8~3.5)	13.8(6.7~18.8)
	总体;22.1(18.0~26.6)	总体;10.2(3.3+~35.4+)	队列 A;2.1(2.1~2.2)	队列 A;18.7(17.0~22.5)
	CPS≥1 分;24.0(17.4~31.6)	队列 A;8.3(3.9~35.4+)	CPS≥1 分;2.1(2.1~2.8)	CPS≥1 分;20.6(15.2~23.2)
	CPS≥10 分;27.7(17.3~40.2)	队列 B;23.6(3.3+~32.8+)	CPS≥10 分;2.1(2.1~4.2)	CPS≥10 分;21.9(12.9~26.8)
	队列 A;22.1(17.4~27.4)		队列 B;2.1(2.1~2.6)	队列 B;17.6(13.3~24.4)
	CPS≥1 分;24.8(16.7~34.3)		CPS≥1 分;2.1(2.1~3.3)	CPS≥1 分;20.7(13.6~27.4)
	CPS≥10 分;25.6(13.5~41.2)		CPS≥10 分;2.1(2.0~8.3)	CPS≥10 分;24.0(14.5~NR)
	队列 B;22.0(14.0~31.9)			
	CPS≥1 分;22.4(11.8~36.6)			
	CPS≥10 分;31.8(13.9~54.9)			
帕博利珠单抗	NA	NR(4.2~20.7+)	2.3(1.9~6.2)	NR(3.8~NR)
阿替利珠单抗	22.2	2 例 PR 者为 8.1 个月和 30.6+个月	2.9(1.3~5.5)	11.3(5.5~27.7)

注: *DCR,CR/PR/SD 持续≥24 周;#10 例评估 PFS/OS,9 例评估 ORR;ICI 为免疫检查点抑制剂;ORR 为客观缓解率;PD-L1 为程序性死亡蛋白配体-1;PLD 为聚乙二醇化脂质体多柔比星;NA 为无相关数据;PFI 为无铂治疗间期;CPS 为联合阳性评分;MSI-H 为微卫星高度不稳定;dMMR 为错配修复缺陷;DCR 为疾病控制率;mDOR 为中位缓解持续时间;mPFS 为中位无进展生存;mOS 为中位总生存;NR 为未达到;NE 为未评估;CR 为完全缓解;PR 为部分缓解;SD 为疾病稳定;PFS 为无进展生存;OS 为总生存

基于以上研究证据,对于卵巢癌患者,目前不常规推荐 ICI 单药治疗。对于既往治疗失败的卵巢透明细胞癌,可以考虑尝试帕博利珠单抗治疗(3 类)。

3.2.3.2 ICI 联合化疗 ICI 单药治疗卵巢癌效果欠佳,一些研究探索了 ICI 联合化疗的模式,结果表明,与单纯化疗组相比,一线及铂敏感复发后 ICI 联合化疗(或贝伐珠单抗)治疗和维持治疗患者 PFS 时间并未获益^[97-102]。对于铂耐药复发卵巢癌,部分联合化疗的研究提示,与既往单药治疗相比,联合治疗 ORR 有一定程度提高,但反应时间较短,联合治疗无明显额外获益(表 10)。

基于以上研究,对于卵巢癌患者,目前尚不足以推荐 ICI 联合化疗的临床应用。

3.2.3.3 ICI 联合靶向药物 ICI 联合靶向药物的多数研究尚在进行中,已有结果的主要研究汇总表

11。与抗血管生成药物的联合治疗总体 ORR 为 15%~33%^[103-107]。与多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly (ADP-ribose)polymerase,PARP]抑制剂的联合治疗方面,在奥拉帕利联合度伐利尤单抗应用于 gBRCA 突变的铂敏感患者的 MEDIOLA 研究中 ORR 达 71.9%^[108],但在尼拉帕利联合帕博利珠单抗应用于铂耐药患者的 TOPACIO/KEYNOTE-162 研究中 ORR 仅为 18%^[109]。在与其他 ICI 联合治疗的 NRG GY003 研究中,与纳武利尤单抗单药相比,联合伊匹木单抗治疗患者的 ORR 显著提高(31.4% vs 12.2%)(*OR* = 3.28,95% *CI*:1.54~NE,*P*=0.034),mPFS 时间显著延长(3.9 个月 vs 2.0 个月,*HR*=0.528,95% *CI*:0.339~0.821,*P*=0.004),mOS 时间延长,但差异无统计学意义(28.1 个月 vs 21.8 个月,*HR*=0.789,95% *CI*:0.439~1.418,*P*=0.43)^[110]。

表 10 ICI 单药治疗晚期/复发卵巢癌的研究

联合方案	研究(注册号)	试验期别	研究分组	样本量(<i>n</i>)	生物标志物(表达)	ORR(%) (95% CI)
紫杉醇/卡铂+贝伐珠单抗±阿替利珠单抗	IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-0V39 (NCT03038100) ^[98]	Ⅲ期	阿替利珠单抗联合组,对照组(一线治疗)	1301(1:1)	PD-L1 阳性*	阿替利珠单抗联合组;93(89~96) PD-L1 阳性;92(87~96) 对照组;89(84~92) PD-L1 阳性;90(84~94)
含铂化疗+贝伐珠单抗±阿替利珠单抗(铂敏感复发)	ATALANTE (NCT02891824) ^[97]	Ⅲ期	阿替利珠单抗联合组;含铂化疗+贝伐珠单抗+阿替利珠单抗;对照组;含铂化疗+贝伐珠单抗+安慰剂	614(2:1)	PD-L1	NA
PLD+度伐利尤单抗	NCT02431559 ^[99]	I/Ⅱ期	单臂(铂耐药)	40	NA	22.5(10.8~38.5)
PLD+帕博利珠单抗	NCT02865811 ^[100]	Ⅱ期	单臂(铂耐药)	23	NA	26.1(10.2~48.4)
帕博利珠单抗+吉西他滨+顺铂	NCT02608684 ^[101]	Ⅱ期	单臂(铂耐药)	14	NA	61.1
口服环磷酰胺+帕博利珠单抗+贝伐珠单抗	NCT02853318 ^[102]	Ⅱ期	单臂	40(30 例铂耐药,10 例铂敏感)	NA	总体;47.5(90% <i>CI</i> :34.9~60.3) 铂耐药;43.3(90% <i>CI</i> :29.6~58.2) 铂敏感;60(90% <i>CI</i> :26.2~73.8)

续表 10

药物名称	DCR(%) (95% CI)	mDOR(月) (95% CI)	mPFS 时间(月) (95% CI)	mOS 时间(月) (95% CI)
紫杉醇/卡铂+ 贝伐珠单抗± 阿替利珠单抗	NA	NA	阿替利珠单抗联合组:19.5(18.1~20.8) PD-L1 阳性;20.8(19.1~24.2) 对照组:18.4(17.2~19.8) PD-L1 阳性;18.5(16.6~21.4) mPFS 时间两组间; <i>HR</i> =0.92(0.79~1.07), <i>P</i> =0.2785 PD-L1 阳性两组间; <i>HR</i> =0.80(0.65~0.99), <i>P</i> =0.0376 (主要研究终点)(<i>P</i> ≤0.002 认为阳性)	阿替利珠单抗联合组;NE PD-L1 阳性;NE 对照组;NE PD-L1 阳性;31.2(30.0~NE) mOS 时间两组间; <i>HR</i> =0.96(0.74~1.26), <i>P</i> =0.7887 PD-L1 阳性两组间; <i>HR</i> =0.98(0.68~1.41), <i>P</i> =0.9083 (OS 尚未成熟)
含铂化疗+贝 伐珠单抗±阿 替利珠单抗 (铂敏感复发)	NA	NA	阿替利珠单抗联合组:13.5(12.2~14.2) 对照组:11.3(11.0~13.5) <i>P</i> =0.041(显著水平为0.025), <i>HR</i> =0.83(0.69~0.99) PD-L1 阳性 阿替利珠单抗联合组:15.2(13.6~17.3) 对照组:13.1(11.3~16.5); <i>P</i> =0.30, <i>HR</i> =0.86(0.63~1.16)	阿替利珠单抗联合组;35.5(32.4~41.3) 对照组;30.6(27.9~33.6)(OS 尚未成熟)
PLD+度伐利尤单抗	NA	NA	5.5(0.3~28.8+)	17.6(1.7~32.5+)
PLD+帕博利珠单抗	CBR;52.2 (30.6~73.2) (主要研究终点)	NA	8.1(1.7~14.7)	18.3(9.4~31.5)
帕博利珠单抗+吉西 他滨+顺铂	88.9	4.9	6.2(3.78~8.26)	11.3(6.35~21.97)
口服环磷酰胺+帕博 利珠单抗+贝伐珠单 抗	总体;95 铂耐药;93.3 铂敏感;100	5.9(3.6~11.3)	总体;10.0(90% <i>CI</i> ;6.5~17.4) 铂耐药;7.6(90% <i>CI</i> ;5.7~10.3) 铂敏感;20.2(90% <i>CI</i> ;6.0~NR)	NA

注: * DCR,CR/PR/SD 持续≥24 周;#10 例评估 PFS/OS,9 例评估 ORR;ICI 为免疫检查点抑制剂;ORR 为客观缓解率;PD-L1 为程序性死亡蛋白配体-1;NA 为无相关数据;PLD 为聚乙二醇化脂质体多柔比星;DCR 为疾病控制率;mDOR 为中位缓解持续时间;mPFS 为中位无进展生存;mOS 为中位总生存;NE 为未评估;OS 为总生存;CBR 为临床获益率;NR 为未达到;CR 为完全缓解;PR 为部分缓解;SD 为疾病稳定;PFS 为无进展生存

基于以上研究,对于卵巢癌患者,ICI 联合某些靶向药物虽然显示出一定疗效,但尚待更多研究证据,暂不足以推荐临床应用。

3.2.4 妊娠滋养细胞肿瘤 多项研究证实,PD-L1 在 GTN 组织中广泛表达,ICI 可能是治疗耐药 GTN 的选择之一。目前的疗效报道多数来自于个案报道,见表 12。截至 2022 年初,综合既往报道的 12 例应用 PD-1

抑制剂治疗的耐药 GTN 病例,其中 9 例患者获得 CR^{[75%},包括 6 例绒毛膜癌,2 例胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor,PSTT),1 例上皮样滋养细胞肿瘤(epithelioid trophoblastic tumor,ETT),2 例 ETT 患者获得 PR(16.7%)并仍在治疗中,1 例 PSTT 合并 ETT 患者对免疫治疗无反应,该例患者虽 PD-L1 强表达,但无 TIL^[111-118]。

表 11 ICI 联合靶向药物治疗晚期/复发卵巢癌的研究

联合方案	研究(注册号)	试验期别	研究分组	样本量(例)	生物标志物(表达)	ORR(%) (95% CI)
PD-1/PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂 纳武利尤单抗± 伊匹木单抗	NRG GY003 (NCT02498600) ^[110]	Ⅱ期	纳武利尤单抗单药组, 联合治疗组	100(1:1)	NA	纳武利尤单抗单药组;12.2 联合治疗组: 31.4(<i>OR</i> =3.28,85% <i>CI</i> ; 1.54~NE, <i>P</i> =0.034)
ICI 联合抗血管生成药物 阿替利珠单抗+ 贝伐珠单抗	NCT01633970 ^[103]	I b 期	单臂(铂耐药)	20	NA	15(3.2~37.9)
纳武利尤单抗+ 贝伐珠单抗	NCT02873962 ^[104]	Ⅱ期	单臂	38(18 例铂耐药,20 例铂敏感)	NA	总体#;28.9(15.4~45.9) 铂耐药;16.7(3.6~41.4) 铂敏感;40.0(19.1~64.0)
帕博利珠单抗+ 仑伐替尼	LEAP-005 (NCT03797326) ^[105]	Ⅱ期	单臂	31(25 例铂耐药)	NA	32(17~51)
帕博利珠单抗+ 安罗替尼	NCT05188781 ^[106]	Ⅱ期	非随机	33(帕博利珠单抗+安罗替尼 组 15 例,帕博利珠单抗组 18 例)	PD-L1 CPS 1~4	帕博利珠单抗+安罗替尼组: 33(0.118~0.616) 帕博利珠单抗组;0
信迪利单抗+贝 伐珠单抗	INOVA (NCT04735861) ^[107]	Ⅱ期	单臂	23(卵巢透明细胞癌,其中 20 例 铂耐药)	NA	38.5
ICI 联合 PARP 抑制剂 度伐利尤单抗+ 奥拉帕利	MEDIOLA (NCT02734004) ^[108]	Ⅱ期	单臂 (<i>gBRCA</i> 突变的铂敏感)	32	NA	71.9(53.25~86.25)
帕博利珠单抗+ 尼拉帕利	TOPACIO/KEYNOTE-162 (NCT02657889) ^[109]	I/Ⅱ期	单臂(铂耐药)	60	NA	18(90% <i>CI</i> ;11~29)

续表 11

联合方案	DCR(%)(95% CI)	mDOR(月)(95% CI)	mPFS 时间(月)(95% CI)	mOS 时间(月)(95% CI)
PD-1/PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂				
纳武利尤单抗± 伊匹木单抗	NA	NA	纳武利尤单抗单药组:2.0 联合治疗组:3.9(<i>HR</i> =0.528, 0.339~0.821, <i>P</i> =0.004)	纳武利尤单抗单药组:21.8 联合治疗组:28.1(<i>HR</i> =0.789, 0.439~1.418, <i>P</i> =0.43)
ICI 联合抗血管生成药物				
阿替利珠单抗+ 贝伐珠单抗	55(31.5~76.9)	NR(11.3~NR)	4.9(1.2~20.2)	10.2(1.2~26.6)
纳武利尤单抗+ 贝伐珠单抗	总体:55.3 铂耐药:33.3 铂敏感:75	NA	总体 **:9.4(6.7~NA) 铂耐药:7.7(4.7~NA) 铂敏感:12.1(8.4~NA)	NA
帕博利珠单抗+ 仑伐替尼	74(55~88)	NR(1.5+~7.9+)	4.4(4.0~8.5)	NA
	帕博利珠单抗+安罗替尼组:100(0.782~1.0) 帕博利珠单抗组:88.9(0.653~0.986)	NA	帕博利珠单抗+安罗替尼组: 13(11.11~14.89); 帕博利珠单抗组:8(5.93~10.07) <i>P</i> =0.03	NA
帕博利珠单抗+ 安罗替尼	76.9	12.3(10.4~NR)	NA	NA
ICI 联合 PARP 抑制剂				
度伐利尤单抗+ 奥拉帕利	28 周 DCR:65.6(90% <i>CI</i> :49.6~79.4)	10.2	11.1(8.2~15.9)	NR
帕博利珠单抗+ 尼拉帕利	65(90% <i>CI</i> :54~75)	NA	3.4(2.1~5.1)	NA

注: * 浸润免疫细胞占肿瘤面积比例≥1%; #临床受益率为完全缓解、部分缓解和 24 周疾病无恶化的比例; ** RECIST 1.1 评估; ICI 为免疫检查点抑制剂; ORR 为客观缓解率; PD-1 为程序性死亡蛋白-1; PD-L1 为程序性死亡蛋白配体-1; CTLA-4 为细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4; NA 为无相关数据; NE 为未评估; CPS 为联合阳性评分; PARP 为多腺苷二磷酸核糖聚合酶; DCR 为疾病控制率; mDOR 为中位缓解持续时间; mPFS 为中位无进展生存; mOS 为中位总生存; NR 为未达到; RECIST 为实体瘤临床疗效评价标准

表 12 ICI 治疗的耐药 GTN 病例

文献	病理类型	PD-L1 表达	帕博利珠单抗到 hCG 正常周期	帕博利珠单抗巩固周期	评价
Ghorani ^[111] ,2017	绒癌	100%	4	5	CR
	PSTT/ETT	>90%	5	0	PD
	PSTT	>90%	8	5	CR
	绒癌	100%	2	5	CR
Huang ^[112] ,2017	绒癌	强阳	2	4	CR
Choi ^[113] ,2019	PSTT	100%	1	13	CR
	ETT	50%	11	4	PR
Goldfarb ^[114] ,2019	绒癌	100%	3	3	CR
Clair ^[115] ,2020	绒癌	强阳	10	0	CR
Pisani ^[116] ,2021	ETT	NA	NA	NA	CR
Bell ^[117] ,2021	ETT	>5%	29 周期,并继续	继续	PR
Paspaly ^[118] ,2021	绒癌	>90%	4	7	CR

注: ICI 为免疫检查点抑制剂; GTN 为妊娠滋养细胞肿瘤; PD-L1 为程序性死亡蛋白配体-1; hCG 为人绒毛膜促性腺激素; CR 为完全缓解; PSTT 为胎盘部位滋养细胞肿瘤; ETT 为上皮样滋养细胞肿瘤; PD 为疾病进展; NA 为无相关数据

在低危 GTN 患者治疗中, TROPHIMMUN 研究是一项评估 avelumab 治疗耐药 GTN 的Ⅱ期研究, 其中队列 A 的结果显示, 对于甲氨蝶呤单药化疗耐药的低危 GTN 患者, 应用 avelumab 的 CR 率为 53% (8/15), 低于以放线菌素-D 作为二线治疗方案 (CR 率为 75%), 因而不推荐 avelumab 作为甲氨蝶呤耐药患者一线补救治疗^[119-120]。

在高危复发耐药的 GTN 患者中, 一项回顾性队列研究显示, 对 8 例耐药复发 GTN 患者应用帕博利珠单抗治疗, 4 例持续缓解无复发, 1 例在缓解后再次复发, 3 例对治疗无反应^[121]。前瞻性研究中, TROPHIMMUN 研究的队列 B 针对多药化疗耐药高

危组 GTN 患者, 7 例患者 (4 例绒毛膜癌, 1 例 PSTT, 1 例 ETT, 1 例类型未知) 中 1 例获得 CR, 3 例患者发生非治疗相关严重不良事件 (serious adverse event, SAE), 2 例出现脑出血, 1 例因子宫出血行急诊手术, 因而该队列提前终止^[122]。

CAP 01 研究是国内开展的卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼治疗复发/耐药 GTN 的Ⅱ期单臂临床研究, 20 例患者的 ORR 为 55% (95%*CI*: 32~77), 其中 10 例获得 CR (50%; 95%*CI*: 27~73), 中位 PFS 时间为 9.5 个月 (95%*CI*: NR~NR); 中位 OS 时间尚未达到, 6 个月 OS 率为 100%, 12 个月 OS 率为 90%; 所有 CR 患者均无复发。治疗的不良反应可接受, 最常见的不良反应是高血压和骨髓抑制, 无 SAE 发生^[123]。

基于以上研究证据, 对于低危 GTN 患者, ICI 不作为耐药患者的首选治疗; 对高危耐药/复发的 GTN 患者, 可以选择单药帕博利珠单抗 (2B 类) 或卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼治疗 (2B 类)。

3.2.5 外阴/阴道肿瘤

3.2.5.1 外阴/阴道黑色素瘤 黑色素瘤是少见恶性肿瘤, 病死率较高。外阴/阴道恶性黑色素瘤的预后差, 5 年 OS 率约为 20%, 黏膜型预后较皮肤型更差^[124]。

ICI 治疗明显改善晚期恶性黑色素瘤患者的预后, 已成为标准一线治疗^[125]。外阴/阴道黑色素瘤

应用 ICI 证据有限,目前主要借鉴皮肤型黑色素瘤治疗经验。ICI 用于既往标准治疗失败的晚期/转移患者、晚期/转移患者的一线治疗及 II B ~ IV 期患者术后辅助治疗。鉴于 ICI 治疗为恶性黑色素瘤患者带来生存获益,美国 FDA 已批准伊匹木单抗用于治疗不可切除或转移性黑色素瘤及淋巴结累及或转移性黑色素瘤完全切除后的辅助治疗;纳武利尤单抗用于治疗不可切除或转移性黑色素瘤(作为单一药物或与伊匹木单抗联合使用),以及淋巴结累及或转移性黑色素瘤完全切除后的辅助治疗;帕博利珠单抗用于治疗不可切除或转移性黑色素瘤、II B ~ III 期完全手术切除后的辅助治疗。中国 NMPA 已批准帕博利珠单抗、特瑞普利单抗和普特利单抗用于经全身治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗。

ICI 治疗生殖道恶性黑色素瘤的临床研究较少,一项回顾性研究结果显示,7 例转移性患者中(原发部位为 2 例外阴、4 例阴道、1 例宫颈),4 例应用伊匹木单抗,2 例应用帕博利珠单抗,1 例应用纳武利尤单抗,治疗反应率为 28.5%。应用 PD-1 抑制剂治疗患者的 PFS 时间长于应用 CTLA-4 抑制剂者^[126]。个案报道亦有显示纳武利尤单抗对于宫颈、阴道黑色素瘤的治疗反应较好^[127-128]。法国一项针对不可切除的黏膜型黑色素瘤的前瞻性队列研究中,纳入 44 例患者(其中 12 例原发部位为外阴、阴道),24 例患者应用伊匹木单抗治疗,20 例患者应用帕博利珠单抗治疗,ORR 分别为 8.2%(无 CR)和 35.0%(4 例 CR),中位 PFS 时间分别为 3 个月和 5 个月($P=0.0147$),疗效与原发部位无关^[129]。韩国一项关于黏膜型黑色素瘤的回顾性研究纳入 23 例患者(6 例原发部位为女性生殖系统和泌尿系统),对于靶病灶的 1 年控制率,帕博利珠单抗联合放疗优于单独放疗或单独帕博利珠单抗治疗(94.1% vs 57.1% vs 25.0%, $P<0.05$)^[130]。

基于以上研究证据,推荐帕博利珠单抗、纳武利尤单抗和/或伊匹木单抗用于治疗不可切除或转移性外阴/阴道黑色素瘤患者(2B 类),推荐特瑞普利单抗、普特利单抗用于经全身治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗(2B 类),推荐帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、伊匹木单抗用于淋巴结累及或转移性外阴/阴道黑色素瘤完全切除后的辅助治疗(2B 类)。

3.2.5.2 外阴/阴道癌 外阴/阴道鳞癌应用 ICI 治疗的研究较少。

KEYNOTE-158 研究是一项评估帕博利珠单抗治疗晚期实体瘤的多队列研究。外阴癌队列,共入组 101 例晚期患者,其中 84 例(83.2%)患者为 PD-L1 阳性肿瘤,ORR 为 10.9%,中位 PFS 时间为 2.1 个月,中位 OS 时间为 6.2 个月,中位 DOR 为 20.4

个月^[131]。一项应用帕博利珠单抗治疗经治、复发/转移少见肿瘤的多队列研究(NCT02721732)中纳入 2 例阴道癌和 1 例外阴癌患者(CPS 均>1),2 例出现缓解^[132]。

CheckMate 358 研究共入组 5 例复发/转移的外阴/阴道癌患者,纳武利尤单抗治疗的 ORR 为 20%,12 个月和 18 个月的 OS 率分别为 40% 和 20%,6 个月的 PFS 率为 40%^[72]。

CA209-538 研究以伊匹木单抗与纳武利尤单抗联合治疗转移性的少见妇科恶性肿瘤,共纳入 43 例患者,总体 ORR 为 28%,其中包括 5 例外阴/阴道癌患者,1 例 CR,1 例 SD^[133]。

基于以上研究证据,推荐帕博利珠单抗用于治疗 PD-L1 表达阳性的晚期或复发外阴癌患者(2B 类),推荐纳武利尤单抗用于治疗晚期或复发外阴/阴道癌患者(3 类)。

4 免疫相关不良事件及其处理

随着 ICI 临床应用越来越多,其导致的 irAEs 逐渐引起了人们的重视,irAEs 的处理已成为目前亟待解决的重要临床问题。2017 年,欧洲肿瘤内科学会(European Society of Medical Oncology, ESMO)首次发表了《免疫治疗的毒性管理:ESMO 诊断、治疗和随访临床实践指南》^[134]。同年,美国肿瘤免疫治疗学会(Society for Immunotherapy of Cancer, SITC)毒性管理工作组也发布了 ICI 毒性管理共识^[135]。2018 年,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)联合美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布了《免疫检查点抑制剂治疗相关毒性的管理指南》,并基于最新发表的研究数据进行更新^[136]。这些指南对于临床防治 irAEs 具有重要指导价值。

4.1 irAEs 的发生机制和特点 ICI 调节 T 细胞活性所导致的免疫激活,在攻击肿瘤细胞的同时也对正常细胞造成损伤,引起 irAEs,从而出现相应器官的自身免疫样炎症反应^[137]。

irAEs 可在治疗中的任意时间发生,也可在治疗结束后数月才发生。若 ICI 联合治疗,则 irAEs 发生风险增加且发生时间常提前。irAEs 与药物种类、肿瘤类型、疾病状态有关。CTLA-4 抑制剂 irAEs 发生率和严重程度均高于 PD-1/PD-L1 抑制剂,而 PD-1 抑制剂与 PD-L1 抑制剂的 irAEs 发生率基本相当^[10]。

4.2 irAEs 的分级 irAEs 从无症状到严重或危及生命,分为 5 个级别。G1 为轻度不良反应, G2 为中度不良反应, G3 为重度不良反应, G4 为危及生命的不良反应, G5 为不良反应相关死亡(表 13)。

表 13 妇科肿瘤常见 irAEs 的分级与处理

分级	描述	处理
皮疹(检查全身皮肤、黏膜,评估既往皮肤疾病病史,必要时活检)		
G1	斑疹/丘疹区域<10% 全身 BSA,伴或不伴瘙痒、灼痛、紧绷等症状	继续 ICI 治疗;局部使用润肤剂;口服抗组胺药物;局部外用中效糖皮质激素
G2	斑疹/丘疹区域占 10% ~ 30% 全身 BSA,伴或不伴瘙痒、灼痛、紧绷等症状,日常生活、使用工具能力受限	继续 ICI 治疗;局部使用润肤剂;口服抗组胺药物;局部外用中效或强效糖皮质激素和/或口服泼尼松 0.5 ~ 1.0mg/(kg · d)
G3 ~ G4	斑疹/丘疹区域>30% 全身 BSA,伴或不伴瘙痒、灼痛、紧绷等症状,日常生活自理能力受限	暂停 ICI 治疗;局部使用润肤剂;口服抗组胺药物;局部外用强效糖皮质激素,口服泼尼松 0.5 ~ 1.0 mg/(kg · d),如无改善,增量至 2mg/(kg · d);请皮肤科会诊,必要时活检及住院治疗
瘙痒(检查全身皮肤、黏膜,评估既往皮肤疾病病史)		
G1	轻微或局限	继续 ICI 治疗;口服抗组胺药物;局部外用中效糖皮质激素或利多卡因贴剂
G2	剧烈或广泛;间歇性;抓挠至皮肤受损(如水肿、丘疹、脱屑、苔藓化、渗出/结痂);日常使用工具能力受限	加强止痒等对症处理时可继续 ICI 治疗(部分严重患者可考虑停用);口服抗组胺药物;局部外用强效糖皮质激素;请皮肤科会诊
G3	强烈或广泛;持续性;日常生活自理能力明显受限或影响睡眠	暂停 ICI 治疗;口服抗组胺药物;泼尼松或甲泼尼龙 0.5 ~ 1.0mg/(kg · d);γ-氨基丁酸激动剂(如加巴喷丁、普瑞巴林);难治性瘙痒可考虑给予阿瑞匹坦或奥马珠单抗(如血 IgE 水平升高);请皮肤科会诊
甲状腺功能减退		
G1	无症状,仅诊断性 TFT,无需治疗	继续 ICI 治疗
G2	有症状,需甲状腺激素替代治疗	继续 ICI 治疗;TSH 升高(>10 μU/mL),补充甲状腺素治疗;排除合并肾上腺功能不全;推荐专科会诊
G3	严重症状,个人自理能力受限,需住院	同 G2
G4	危及生命,需紧急干预	暂停 ICI 治疗,对症支持治疗;推荐专科会诊
甲状腺功能亢进		
G1	无症状,仅诊断性 TFT,无需治疗	继续 ICI 治疗;有症状者,给予普萘洛尔、美替洛尔或阿替洛尔口服缓解症状;4 ~ 6 周复查 TFT;推荐专科会诊
G2	有症状,需行甲状腺激素抑制治疗	同 G1
G3	严重症状,个人自理能力受限,需住院	同 G1
G4	危及生命,需紧急干预	暂停 ICI 治疗,对症支持治疗;推荐专科会诊
肝毒性(注意排除病毒、疾病、其他药物等原因引起的肝功能异常)		
G1	GOT 或 GPT<3 倍正常值上限(胆红素正常)	继续 ICI 治疗;增加肝功能监测频率
G2	GOT 或 GPT 在 3 ~ 5 倍正常值上限(胆红素正常)	暂停 ICI 治疗;每 3 ~ 5d 复查肝功能;口服泼尼松 0.5 ~ 1.0mg/(kg · d),好转后缓慢减量,总疗程至少 4 周
G3	GOT 或 GPT 在 5 ~ 20 倍正常值上限(胆红素正常)	永久性停用 ICI;住院治疗;1 ~ 2mg/(kg · d)甲泼尼龙静脉滴注,待好转至 G2 后改等效口服并继续缓慢减量;每 1 ~ 2d 复查肝功能;请专科会诊;3d 无好转可考虑加用吗替麦考酚酯 500 ~ 1000mg,每 12h 1 次;不推荐使用英夫利西单抗
G4	GOT 或 GPT>20 倍正常值上限(胆红素正常)	永久性停用 ICI;住院治疗;2mg/(kg · d)甲泼尼龙静脉滴注;每天复查肝功能;请专科会诊;无禁忌时考虑肝脏活检;3d 无好转可考虑加用吗替麦考酚酯 500 ~ 1000mg,每 12h 1 次;不推荐使用英夫利西单抗
其他	GPT 或 GOT 升高>G1 且胆红素>1.5 倍正常值上限	永久性停用 ICI;住院治疗;2mg/(kg · d)甲泼尼龙静脉滴注;每天复查肝功能;请专科会诊;3d 无好转可考虑加用吗替麦考酚酯 500 ~ 1000mg,每 12h 1 次;不推荐使用英夫利西单抗
腹泻/结肠炎(大便检查排除感染性原因)		
G1	无症状,只需观察(1 级腹泻<4 次/d)	可继续 ICI 治疗;洛哌丁胺或地芬诺酯/阿托品 2 ~ 3d;血常规、肝功能、电解质、TFT、大便检查等,必要时口服补液等对症处理,并密切监测病情变化;避免高纤维/乳糖饮食;如症状持续或加重,推荐乳铁蛋白检测,如阳性,按照下述 G2 处理,如阴性且无感染,继续 G1 治疗,加用美沙拉秦、考来烯胺
G2	腹痛;大便黏液或带血(2 级腹泻 4 ~ 6 次/d)	暂停 ICI 治疗;检验项目同 G1;有结肠炎体征时行胃肠 X 线检查;预约结肠镜、活检;口服泼尼松 1 ~ 2mg/(kg · d),如 48 ~ 72h 无好转,考虑加用英夫利西单抗或维得利珠单抗(第 1 次使用英夫利西单抗或维得利珠单抗时应进行活检检测)
G3 ~ G4	剧烈腹痛;大便秘习惯改变;需要药物干预治疗;腹膜刺激征;影响日常生活能力;血流动力学不稳定;需住院治疗;或其他严重并发症(如肠缺血、肠坏死、中毒性巨结肠)(3 级腹泻≥7 次/d)	G3 暂停 ICI 治疗;永久性停用 ICI;住院对症支持治疗;检验项目同 G1;有结肠炎体征时行腹盆增强 CT;预约结肠镜、活检;每天复查血常规、肝功能、电解质、C 反应蛋白;饮食指导(禁食、流食、全肠外营养);1 ~ 2mg/(kg · d)甲泼尼龙静脉滴注,如 48h 无好转,加用英夫利西单抗或维得利珠单抗
肌炎或肌痛		
G1	轻度症状或不伴疼痛	继续 ICI 治疗;全面评估肌力;监测肌酸激酶、醛缩酶、转氨酶、乳酸脱氢酶等;如果肌酸激酶升高并伴有肌力下降,可予以糖皮质激素治疗;排除禁忌后,可予以对乙酰氨基酚或非甾体抗炎药镇痛治疗
G2	中度症状伴或不伴疼痛,影响使用工具能力	暂停 ICI 治疗;排除禁忌后,可予以对乙酰氨基酚或非甾体抗炎药镇痛治疗;监测肌酸激酶、醛缩酶、转氨酶、乳酸脱氢酶等;如果肌酸激酶≥3 倍正常值上限,予以 0.5 ~ 1.0mg/(kg · d)泼尼松口服
G3	重度症状伴或不伴疼痛,影响日常生活自理能力	暂停 ICI;请内分泌科、神经内科、风湿病科会诊;监测肌酸激酶、醛缩酶、转氨酶、乳酸脱氢酶等;1 ~ 2mg/(kg · d)甲泼尼龙静脉滴注
肺炎		
G1	无症状;局限于单个肺叶或<25% 肺实质	考虑暂停 ICI 治疗;胸部 CT、血氧饱和度、血常规、肾功能、电解质、TFT、红细胞沉降率、肺功能等检查;3 ~ 4 周复查胸部 CT、肺功能;如影像学好转,密切随访并恢复 ICI 治疗;如影像学进展,升级治疗方案,暂停 ICI 治疗;如影像学无变化,继续治疗并密切随访至出现新症状
G2	出现新症状或症状恶化,包括呼吸短促、咳嗽、胸痛、发热、缺氧;涉及多个肺叶且达到 25% ~ 50% 肺实质,影响日常生活,需使用药物干预	暂停 ICI 治疗;请专科会诊;检查同上,并进行感染性检查,如痰培养、血培养、支气管镜检查 and 支气管肺泡灌洗排查感染等;甲泼尼龙 1 ~ 2mg/(kg · d)静脉滴注,治疗 48 ~ 72h 后,若症状缓解,继续治疗并 4 ~ 6 周内逐步减量;若症状无好转,按照 G3 ~ G4 治疗;如不能完全排除感染,经验性抗感染治疗;3 ~ 4 周复查胸部 CT;临床症状和影像学缓解至≤G1,可评估后使用 ICI
G3	严重的新发症状,累及所有肺叶或>50% 肺实质,自理能力受限,需吸氧,需住院治疗	检查同 G2;永久性停用 ICI 治疗;专科会诊;甲泼尼龙 2mg/(kg · d)静脉滴注,酌情行肺通气治疗;治疗 48h 后,若症状缓解,继续治疗至≤G1,然后在 4 ~ 6 周内逐步减量;若症状无好转,可考虑加用英夫利西单抗(5mg/kg,静脉注射,必要时 14d 后再次给药)或吗替麦考酚酯,或免疫球蛋白;如不能完全排除感染,需行抗感染治疗;必要时请呼吸科、感染科会诊
G4	危及生命等呼吸困难、急性呼吸窘迫综合征,需气管插管等紧急干预治疗	

注:以上均为 2A 类推荐;irAEs 为免疫相关不良事件;BSA 为体表面积;ICI 为免疫检查点抑制剂;IgE 为免疫球蛋白 E;TFT 为甲状腺功能检测;TSH 为促甲状腺激素;GOT 为谷草转氨酶;GPT 为谷丙转氨酶

4.3 妇科肿瘤患者常见 irAEs irAEs 可累及全身各个器官和组织,其中以皮肤、结肠、内分泌器官、肝、肺较为常见,而心血管系统、神经系统、肾脏、眼部较为罕见。ICI 所致的 irAEs 多数为轻至中度,CTLA-4 抑制剂所致的任意级别和严重 irAEs 发生率分别为 77% 和 24%,PD-1/PD-L1 抑制剂分别为 30% 和 6.10%^[136,138-139]。

ICI 所致死亡总体发生率不高,CTLA-4 抑制剂的致死率为 1.08%,多归因于结肠炎(70%);PD-1 抑制剂为 0.36%,PD-L1 抑制剂为 0.38%,多归因于肺炎(35%)、肝炎(22%)及神经毒性(15%);PD-1/PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂为 1.23%,多归因于结肠炎(37%)和心肌炎(25%)^[140]。

值得注意的是,真实世界病例不良反应发生率可能高于临床研究和文献报道,并且联合治疗常常会增加 irAEs 的发生率和严重程度,PD-1/PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂时,严重 irAEs 发生率可高达 55%~60%^[136]。

在妇科肿瘤临床研究中,应用 ICI 的安全性已知其他瘤种中单药及其联合用药的安全性基本一致。ICI 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。帕博利珠单抗联合仑伐替尼致甲状腺功能减退的发生率较单药应用升高,为 47.2%~57.4%;但 $\geq$ G3 irAEs 的发生率仅为 0.9%~1.2%。

在卵巢癌临床研究中,PD-L1 抑制剂所有级别 irAEs 发生率为 16.8%,常见的有甲状腺功能减退和皮疹,G3 irAEs 发生率为 2.4%,有结肠炎、2 型糖尿病、肌炎,未见 G4 或 G5 不良反应。在卵巢癌中,CTLA-4 抑制剂常见的 irAEs 有腹泻、结肠炎、皮疹、肝功能异常等,其中腹泻是最常见的严重 irAEs。此外,罕见的 irAEs 亦有个案报道,如 PD-L1 抑制剂治疗后出现重症肌无力致呼吸衰竭^[141]。在子宫颈癌中,PD-1 抑制剂 $\geq$ G3 irAEs 的发生率为 5.1%~11.4%,常见的有甲状腺功能减退、腹泻、结肠炎、皮疹、肝功能异常、关节痛等^[142],PD-1/CTLA-4 双特异性抗体卡度尼单抗治疗既往接受过含铂化疗治疗失败的复发或转移性子宫颈癌患者的所有级别的不良反应发生率为 91.9%,G3 及以上不良反应发生率为 27.9%;所有级别的 irAEs 发生率为 30.6%,G3 及以上 irAEs 发生率为 4.5%。在子宫内膜癌中,常见的 irAEs 有甲状腺功能减退、皮疹、腹泻、肌炎等。当 PD-1 抑制剂与抗血管生成药物联用时,常

见的 irAEs 有肌痛(28.9%)、肝功能异常(26.3%)、肺炎(10.5%)、结肠炎(5.3%)等^[104]。

4.3.1 皮肤毒性 皮肤毒性是最常见的 irAEs,多为轻、中度,PD-1/PD-L1 抑制剂所致的任意级别和严重的皮肤毒性发生率分别为 17%~40% 和 $<5\%$,常发生在治疗早期,包括皮疹、瘙痒、白癜风、反应性皮肤毛细血管增生症,甚至严重的大疱性皮炎、Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症等^[135]。

4.3.2 胃肠道毒性 胃肠道毒性也是比较常见的 irAEs,主要表现为腹泻、结肠炎,多累及乙状结肠和直肠,发生于上消化道者罕见。临床表现为腹泻、腹痛、大便潜血或黏液、发热等,此外还可表现为口腔溃疡、肛门病变(肛瘘、脓肿、肛裂)等。

4.3.3 内分泌毒性 内分泌毒性是另一常见的 irAEs,包括甲状腺功能异常(甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、甲状腺炎等)和急性垂体炎(垂体功能低下,包括中枢性甲状腺功能减退、中枢性肾上腺功能不足、低促性腺激素引起的性腺功能减退症等),其他较少见的如原发性肾上腺功能减退、1 型糖尿病、高钙血症、甲状旁腺功能减退等。甲状腺炎患者可能出现不寻常的心动过速、震颤、焦虑、甲状腺肿大、触痛等^[136]。患者在 ICI 治疗期间,如出现乏力、体重增加、脱发、畏寒、便秘、抑郁等症状,需考虑甲状腺功能减退的可能;如出现心悸、出汗、食欲增加、排便增多、体重减轻等症状,需考虑甲状腺功能亢进的可能,进行甲状腺功能检查可确诊。

4.3.4 免疫性肺炎 免疫性肺炎是一类相对少见但有致命危险的 irAEs,主要临床表现有呼吸困难、咳嗽、发热、胸痛,偶有致呼吸衰竭者,而约 1/3 的患者无明显症状,仅为影像学异常^[142]。在接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的患者中,肺炎发生率 $<5\%$, $\geq$ G3 的肺炎发生率为 0~1.5%^[143-147]。但在最近的真实世界研究中,免疫性肺炎的发生率高达 19%^[147-148]。既往患有慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化等,或现患肺部感染者,是免疫性肺炎的高危人群。

4.3.5 心血管毒性 irAEs 较少累及心血管系统,心脏 irAEs 发生率 $<1\%$,多发生在 ICI 治疗后的第 1 个月^[134,136]。虽然发生率低,一旦发生,常常进展迅速,致死率高,应引起重视,尽早发现并及时处理。其临床表现多样,可见心肌炎、心包炎、心肌病、心律失常、心力衰竭、心室功能受损等,其中以心肌炎最为多见。在发生心脏毒性的患者中,约 50% 同时伴

有其他 irAEs^[149]。

4.4 irAEs 的处理原则 基线评估、仔细筛查、定期监测和随访是基础,早期识别和及时干预是关键。

4.4.1 基线评估 在开始治疗前,应对患者基线情况进行全面评估(表 14),一方面排查有无 ICI 治疗禁忌,另一方面通过了解基线情况有助于后期判断是否发生了 irAEs。此外,还应充分告知患者及其家属 ICI 治疗的潜在风险和不良反应,进行 irAEs 的宣教,当出现相关症状或体征时,患者应及时向医生报告,并及时就诊,防止 irAEs 进一步恶化。因糖皮质激素的使用是否影响 ICI 疗效仍不明确,但其可能

导致高血压、高血糖等不良反应,故不推荐在 ICI 治疗前预防性使用糖皮质激素。

4.4.2 监测与随访 在 ICI 治疗过程中,监测 irAEs 与评价疗效同样重要,特别是联合治疗时,推荐酌情增加监测频次。irAEs 的监测包括 ICI 治疗期间的监测和治疗结束后的随访(表 15)。由于部分 irAEs 出现时间较晚,可发生在治疗完成后,故应重视 ICI 治疗后的随访,推荐:①irAEs 相关检查项目的随访需持续至 ICI 治疗结束后 1 年,如甲状腺功能、肝肾功能等;②irAEs 相关症状的监测需持续至 ICI 治疗结束后的 2 年。

表 14 基线评估

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(包括血糖、血脂);感染性疾病筛查,如乙型肝炎、丙型肝炎、艾滋病等
皮肤、黏膜	皮肤、黏膜检查,尤其是有免疫性皮肤疾病者
甲状腺	甲状腺功能检测,包括促甲状腺激素、甲状腺素等
肾上腺、垂体	肾上腺:早晨 8 点血浆皮质醇、促肾上腺皮质激素等检测;垂体:甲状腺功能检测
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进行个体化评估
类风湿/骨骼肌	对有相关病史者进行关节检查、功能评估

注:以上均为 2A 类推荐;CT 为计算机断层扫描;MRI 为磁共振成像

表 15 irAEs 监测

检查项目	监测内容*	处理
一般情况	在每次随访时均应行 irAEs 相关的症状评估,包括体格检查(含神经系统检查)、排便习惯等	根据结果,予以相应处理
影像学检查	ICI 治疗期间,每 4~6 周复查胸、腹、盆腔 CT	根据结果,予以相应处理
一般血液学检查	ICI 治疗期间,每次治疗前或每 2~3 周复查血常规、生化等,治疗结束后,每 4~6 周复查或病情需要时	根据结果,予以相应处理;血糖升高时,推荐检测糖化血红蛋白
皮肤、黏膜	每次随访或查房时,行皮肤、黏膜检查,尤其是有自身免疫病者	及时记录(拍照)病变部位和类型,必要时活检
甲状腺	ICI 治疗期间,每 4~6 周复查 TFT,治疗结束后,每 12 周复查或病情需要时	根据结果,予以相应处理
肾上腺、垂体	ICI 治疗期间,每次治疗前或每 2~3 周复查早晨 8 点的血浆皮质醇以及 TFT#,治疗结束后,如无特殊情况,每 6~12 周复查	异常时,进一步检测促黄体生成素、促卵泡激素、雌二醇、促肾上腺皮质激素;根据结果,予以相应处理
肺	ICI 治疗期间,每 4~6 周复查氧饱和度(静息时和活动时),以及常规肺部影像学检查,如胸部 CT;必要时活检以排除其他原因	根据结果,予以相应处理
心血管	ICI 治疗期间,每 2~4 周复查心电图、心肌酶谱等,尤其是基线评估异常者或有症状者	推荐咨询心脏专科医生进行相应处理

注:以上均为 2A 类推荐;根据指征,必要时请相关专科会诊,转科治疗;* 联合免疫治疗方案时酌情增加监测频率;#前 4 周期治疗后仅病情需要时复查。irAEs 为免疫相关不良事件;ICI 为免疫检查点抑制剂;CT 为计算机断层扫描;TFT 为甲状腺功能检测

4.4.3 早期识别与处理 应注意早期识别 irAEs,根据 ICI 用药史,出现新发不良事件症状与体征,考虑是否为 ICI 相关,并进行诊断与鉴别诊断,然后按照分级原则进行分层处理,糖皮质激素是大多数严

重 irAEs 治疗的主要药物,irAEs 处理基本原则见表 16^[150]。部分 irAEs,包括甲状腺功能减退等,可通过补充相应激素治疗,而无需使用糖皮质激素^[136]。G1~G2 一般以对症处理为主,局部外用或口服糖皮

质激素,但心、肺、肝和神经系统的 irAEs 来势凶险,首选高剂量静脉滴注糖皮质激素^[144]。G3 ~ G4 常需要住院治疗,以口服或静脉使用全身糖皮质激素治疗为主。糖皮质激素的使用应遵循“早期、足量、足疗程”的用药原则,不尽早及时用药会影响部分 irAEs 的处理效果,如腹泻、结肠炎等。此外,为防止

irAEs 反复,糖皮质激素治疗应注意遵循足疗程使用和逐步减量的原则,糖皮质激素治疗直至症状改善至<G1,减量至停用常需要 4 ~ 6 周,甚至更长时间。对糖皮质激素治疗 48 ~ 72 h 无好转的严重 irAEs 患者,需要与多学科专家协商甚至多学科讨论后制订下一步计划(表 13)。

表 16 irAEs 处理基本原则

CTCAE 分级	患者护理级别	激素	其他免疫检查点抑制剂	免疫治疗及后续应用
G1	无需住院	不推荐	不推荐	继续*
G2	无需住院	局部激素或全身激素治疗,口服泼尼松或甲泼尼龙 0.5 ~ 1.0mg/(kg · d)	不推荐	暂时停用#
G3	住院治疗	全身激素治疗,口服或静脉使用泼尼松或甲泼尼龙 1 ~ 2mg/(kg · d)	在激素治疗 3 ~ 5d 后症状未能缓解的患者可考虑在专科医生指导下使用	停用,基于患者的风险-获益比讨论是否恢复免疫治疗
G4	住院治疗,考虑 ICU	全身激素治疗,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)	在激素治疗 3 ~ 5d 后症状未能缓解的患者可考虑在专科医生指导下使用	永久停用**

注: * 除部分神经系统、血液系统及心脏毒性, #如仅表现为皮肤或内分泌症状,免疫治疗可继续, ** 除激素替代治疗后控制良好的内分泌毒性。 irAEs 为免疫相关不良事件; CTCAE 为常见不良事件评价标准; ICU 为重症监护病房

irAEs 恢复后,应慎重考虑是否再次进行 ICI 治疗。基于风险-获益比,与患者讨论是否恢复免疫治疗,若停用前肿瘤已达 CR 或 PR,不建议恢复免疫治疗以免再次出现 irAEs。对于大多数 G2 ~ G3 的 irAEs,若症状改善至≤G1,可考虑恢复免疫治疗。若既往为联合治疗,可恢复单药治疗。若恢复 ICI 治疗,需严密监测以免再次出现 irAEs。若再次出现,则永久停用该类免疫治疗^[151]。

4.5 免疫治疗超进展问题及其处理 在 ICI 治疗早期,6% ~ 29% 的患者出现肿瘤反常加速增长^[30,37,152-154],导致生存期显著缩短,预后较差,中位 OS 时间常<3 个月,这种现象被称为 HPD^[155]。目前,HPD 被初步定义为:①在 ICI 治疗后第 1 次评价时疾病进展,或治疗失败时间<2 个月;②肿瘤生长速率>2 倍;③肿瘤体积较基线增加>50%。

HPD 基本均发生于 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗初期,很少发生于 CTLA-4 抑制剂治疗后,几乎无联合治疗或多疗程治疗后发生 HPD 的报道。HPD 的发生与高龄(>65 岁)、肿瘤局部复发、多个转移病灶、肝脏转移、女性患者等因素相关,而抑制性免疫调节、Treg 聚集、异常炎症反应、原癌基因激活、抑癌基因突变等可能是 HPD 的发生机制,因此,合理筛选 ICI 患者、密切监测、联合治疗可能是降低 HPD 发生风险的手段。

一项针对 125 例接受 ICI 治疗患者的回顾性研究中,HPD 组和非 HPD 组中几乎相同比例的患者接

受了化疗,而化疗后两组患者总体反应率、PFS 和 OS 时间比较差异均无统计学意义,这表明 HPD 并未显著影响 ICI 治疗后化疗的效果。进一步分析发现,在 HPD 组中,ICI 治疗后接受化疗的患者 OS 时间显著长于未接受化疗者(12.3 个月 vs 3.2 个月, $P = 0.021$)^[156]。

一旦出现 HPD,患者继续使用免疫治疗获益较少,推荐立即停止免疫治疗,可尝试化疗作为挽救治疗。

5 免疫检查点抑制剂应用的注意事项

5.1 特殊人群使用注意事项 对妇科肿瘤合并特殊疾病人群,包括自身免疫病、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染患者、骨髓和器官移植、长期使用激素者、肝炎患者、妊娠期与哺乳期及其他活动期基础疾病(如肾功能衰竭、甲状腺功能亢进、糖尿病及心房颤动等),建议进行多学科诊疗,评估风险与获益,再决定使用 ICI。对特殊人群和风险患者及用药期间出现异常患者,原则上定期 1 ~ 2 个月用药周期进行全面评估,在治疗 4 个月

后,患者无毒性发生,可考虑适当降低评估频率。5.1.1 合并自身免疫病患者 自身免疫病是可以累及全身各个器官的疾病,包括类风湿关节炎、重症肌无力、系统性红斑狼疮、银屑病、溃疡性结肠炎等,这类患者(如重症肌无力患者)使用 ICI 可能会加重病情,甚至危及生命,因此,临床应用一定要慎重。然而,肿瘤合并自身免疫病的患者并非完全不能使

用 ICI, 临床应用时需将可能的获益与潜在的风险一并考虑。美国 NCCN 指南指出, 未接受或接受较低剂量免疫抑制剂治疗的自身免疫病患者和病情得到控制的自身免疫病患者可以考虑接受 ICI 治疗; 而神经系统自身免疫病, 如重症肌无力、威胁生命的自身免疫病等, 则不建议接受 ICI 治疗^[136]。此外, 接受高剂量的糖皮质激素治疗或病情处于活动期的自身免疫病患者也应慎用 ICI。这是由于二者之间可能存在相互影响: 一方面, 启动 ICI 治疗时高剂量的免疫抑制剂可能会影响 ICI 的疗效^[136]; 另一方面, 病情处于活动期的患者接受 PD-1 抑制剂治疗后, 发生自身免疫病反弹或暴发的可能性更大^[157], 并且这些患者是否以及何时出现毒性反应很难预测和控制。因此, 对于合并自身免疫病的肿瘤患者, 临床应用 ICI 时一定要密切监测, 尽可能将激素类药物减量至最低时再考虑应用 ICI。

5.1.2 体弱、高龄患者 一般状况较差的患者使用 ICI 的获益有限, 建议临床谨慎使用; 而高龄患者可使用 ICI。CheckMate 171 和 CheckMate 153 研究分析了体弱和高龄 (≥ 70 岁) 患者使用 PD-1 抑制剂治疗的安全性和疗效。在 CheckMate 171 研究中, 103 例体弱 (美国东部肿瘤协作组体力状况评分为 2 分) 患者的安全性与总人群相似, 然而其中位 OS 时间仅为 5.2 个月, 而总人群为 10.0 个月。CheckMate 153 研究得到了相似的结果。对于高龄患者, 在这 2 项研究中发现其不良事件发生率和中位 OS 时间与总人群一致, 表明单纯高龄并不影响 PD-1 抑制剂的安全性和疗效^[158-159]。但考虑到 CTLA-4 抑制剂有较高的 G3~G4 毒性反应, 老年患者应慎重使用。

5.1.3 骨髓、器官移植和长期使用激素者 进行实体器官或造血干细胞移植的患者需要长期服用免疫抑制剂, 以维持同种异体移植的耐受性, 并防止排斥反应所导致的移植物抗宿主病 (graft versus-host disease, GVHD)。而临床应用 ICI 治疗很可能打破免疫耐受, 诱发 GVHD 或移植器官衰竭, 甚至可能加快肿瘤进展。因此, 移植患者应谨慎使用 ICI。一项针对 83 例实体器官移植患者使用 ICI 治疗的有效性和安全性的回顾性研究发现, 39.8% 的患者发生了同种异体移植排斥反应, 导致其中 71.0% 的患者较快发生移植器官衰竭。其中, 肾移植患者因采用了血液透析作为器官替代方法, 无论是否发生排斥反应, 肾移植受者死亡率均相似, 从而肯定了在这些患者中使用 ICI 的安全性; 而在肝脏和心脏移植患者中, 由于目前尚无器官替代方法, 则必须考虑排斥反应的

发生风险, 考虑移植器官损害的可能性及对患者生存的威胁。因此, 建议移植患者在接受 ICI 治疗前, 由移植专家和肿瘤专家多学科共同讨论 ICI 治疗的风险和可能的获益, 并制订预防与抢救措施^[160]。

另外, 长期使用激素者不建议使用 ICI。已有研究表明基线使用皮质类固醇 (≥ 10 mg 泼尼松) 的患者在接受 PD-1 抑制剂治疗后, 其 PFS 和 OS 时间均明显缩短^[161]。

5.1.4 感染性疾病患者 由于临床应用 ICI 的前提需要有一个功能尚好的免疫系统, 因此一般不纳入 HIV 感染者进行治疗。前瞻性、多中心 I 期临床研究 (NCT02595866) 和 DURVAST II 期临床研究表明, HIV 感染者使用 ICI 的安全性和疗效与普通人群相比并无差异, 且未发现治疗期间 HIV 被激活^[162-163]。

需注意 ICI 增加卡斯尔曼病和卡波西肉瘤相关疱疹引起的炎性细胞因子综合征的风险。建议 HIV 感染者在多学科指导下, 可接受 ICI 治疗, 但强调治疗期间仍需继续进行抗病毒治疗。

肝炎患者可以使用 ICI。对于合并乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染的患者, 需在 HBV-DNA 载量低于 2000U/mL 后再开始 ICI 治疗。若 HBV-DNA 载量不高, 但乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) (+) 和/或乙型肝炎核心抗体 (hepatitis B core antibody, HBcAb) (+), 也推荐在第 1 次应用 ICI 前先给予抗病毒治疗 (恩替卡韦或替诺福韦酯), 并定期监测 HBV-DNA、HBsAg 和乙型肝炎表面抗体 (hepatitis B surface antibody, HBsAb)。对于合并丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染者, 建议在多学科诊疗前提下, 确定是否需在 ICI 治疗的同时接受直接抗病毒药物或干扰素抗病毒治疗, 需定期监测 HCV-DNA 水平^[164]。

PD-1/PD-L1 抑制剂与结核再激活有关, 激活可能发生在各器官, 并报道相关死亡病例。因此, 对既往有结核病史、肺结核接触患者, 建议在 ICI 用药前, 在专科医师指导下, 进行胸部 CT 检查, 结核菌素相关试验 (PPD 或 T-SPOT.TB), 对可疑结核患者, 建议专科会诊下, 试验下抗结核治疗, 排除结核后, 再进行 ICI 治疗; 活动性结核患者不建议应用 ICI 治疗。

5.1.5 免疫接种 一项针对 127 例接受纳武利尤单抗治疗的肺癌患者的回顾性研究表明, 未接种疫苗的患者与接种疫苗的患者, irAEs 发生率分别为 22% 和 26%, 二者比较差异无统计学意义。此外, 疫苗接种与否与治疗中止率无关, 与对癌症治疗的客观反应性也无关^[165]。因此, 在 ICI 治疗前和治疗期

间,可以使用灭活疫苗或灭活制剂的疫苗,如流感疫苗、人乳头瘤病毒疫苗、乙型肝炎疫苗,但不能接种活疫苗。建议接种疫苗前应先咨询疫苗的类型。

5.1.6 妊娠与哺乳期 妊娠母体对胎儿有天然的免疫耐受,PD-1/PD-L1 的相互作用在维持胎儿耐受性中发挥关键作用。因此,孕妇在妊娠期使用 ICI 尤其是 PD-1/PD-L1 抑制剂,可能会打破免疫耐受,导致自然流产、死胎和新生儿死亡的巨大风险,而对于孕产妇的风险和新生儿出生缺陷的风险未知,故不推荐妊娠期患者使用 ICI。但也有案例报道了转移性黑色素瘤孕妇接受纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合治疗后顺利分娩的良好结局^[166]。目前美国 FDA 将 PD-1 抑制剂归为妊娠 D 类,将伊匹木单抗归为妊娠 C 类。因此,建议育龄期女性在 ICI 治疗期间和治疗结束后至少 5 个月进行严格避孕;有生育需求者在开始 ICI 治疗前,应到专科进行生育力保护和生殖内分泌咨询;而孕妇在应用 ICI 治疗前则要根据潜在风险和获益做出个性化的治疗决定。

美国 NCCN 指南建议哺乳期女性在接受 ICI 治疗期间和末次给药后至少 5 个月禁止母乳喂养^[136]。不同 PD-1 抑制剂药代动力学有所差异,其停药时间可能有所不同。目前无法排除帕博利珠单抗和纳武利尤单抗对婴儿和新生儿造成的风险,哺乳期女性应停止哺乳或停止治疗;哺乳期女性接受特瑞普利单抗和卡瑞利珠单抗治疗期间和末次给药后至少 2 个月停止哺乳,而信迪利单抗至少 5 个月停止哺乳^[164]。

5.1.7 合并高血压、心脏病及精神性疾病患者合理用药 一些内科合并症患者基础用药,如抗心律失常药、抗高血压药、抗惊厥药物或精神病、喹诺酮类、β-内酰胺类抗生素和抗凝血药等,可能导致自身免疫性疾病出现,应与 irAEs 鉴别。建议用药前与相关专科医师及临床药师联合讨论,是否调整合并用药方案^[150,167]。

5.2 ICI 更换 肿瘤治疗期间,一般不建议患者更换 ICI,如既往使用 PD-1 抑制剂,更换为 CTLA-4 抑制剂,疗效不会有太大改变,且可能会增加 G3 ~ G4 irAEs 的发生率^[133]。

5.3 irAEs 多学科管理团队建立及全程管理 建议以科室为基础,设置成立 irAEs 相关肿瘤专业、非肿瘤专业、药理专业及护理专业组成的多学科管理团队,制定相关 irAEs 规范防治、会诊抢救、监测和随访流程,定期进行医护人员培训学习,增加 irAEs 识别诊疗与护理,同时对患者及其家属进行 irAEs 防治科

普教育与沟通^[168]。

6 总结

ICI 是治疗妇科恶性肿瘤的有效药物,目前主要用于转移/复发患者治疗失败的后线治疗,亦可用于转移/复发患者的一线治疗。在妇科恶性肿瘤中,子宫内膜癌疗效较好,其次是子宫颈癌,而卵巢癌疗效较差。对于复发/耐药滋养细胞肿瘤应用 ICI 治疗,部分患者可取得显著疗效。应用 ICI 治疗有效者,可有较长的缓解期。应用 ICI 治疗,筛选治疗优势人群至关重要。目前 ICI 治疗妇科肿瘤单药疗效有限,其与化疗、抗血管生成治疗、PARP 抑制剂联合治疗可以提高疗效。临床应用中需严格掌握适应证,排除禁忌证,考虑指南推荐级别。应用 ICI 可能出现延迟效应、混合效应、假性进展或者超进展,其疗效评价具有特殊性,应进行合理的疗效评估。ICI 在使患者获益的同时,也伴有 irAEs 的发生,可累及全身组织和器官,其不良事件谱独特,大多数不良事件可控,但有少数患者可出现严重不良事件,甚至危及生命,应引起高度重视。因此,应加强治疗前基线检查评估,提前预防不良事件的发生,做到早期诊断、全程监测、恰当处理。

指南执笔人:

孔北华 刘继红 殷爱军 周 云 李小平
高庆蕾 宋 坤 王延洲 王登凤 陈丽莉
蒋 芳 靳英辉 汪 辉 张国楠 王建六
梁志清 向 阳 马 丁

指南评审专家(以姓氏笔画为序):

马 丁 华中科技大学同济医学院附属同济医院
王 薇 广州医科大学附属第一医院
王丹波 辽宁省肿瘤医院
王世宣 华中科技大学同济医学院附属同济医院
王延洲 陆军军医大学第一附属医院
王建六 北京大学人民医院
王登凤 四川省肿瘤医院
王新宇 浙江大学医学院附属第一医院
孔北华 山东大学齐鲁医院
曲芃芃 天津市中心妇产科医院
向 阳 中国医学科学院北京协和医院
刘开江 上海交通大学医学院附属仁济医院
刘继红 中山大学肿瘤防治中心
李小平 北京大学人民医院
杨佳欣 中国医学科学院北京协和医院
汪 辉 浙江大学医学院附属妇产科医院

宋 坤 山东大学齐鲁医院
张国楠 四川省肿瘤医院
陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院
陈丽莉 浙江大学医学院附属妇产科医院
周 云 中山大学肿瘤防治中心
郑 虹 北京大学肿瘤医院
郑文新 美国西南医学中心妇科肿瘤病理科
孟元光 中国人民解放军总医院
赵 霞 四川大学华西第二医院
哈春芳 宁夏医科大学总医院
徐丛剑 复旦大学附属妇产科医院
殷爱军 山东大学齐鲁医院
高庆蕾 华中科技大学同济医学院附属同济医院
郭瑞霞 郑州大学第一附属医院
康 山 河北医科大学第四医院
梁志清 陆军军医大学第一附属医院
蒋 芳 中国医学科学院北京协和医院
程文俊 江苏省人民医院
靳英辉 武汉大学中南医院循证与转化医学中心
臧荣余 复旦大学附属中山医院

参 考 文 献

[1] Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily-CTLA-4 [J]. Nature, 1987, 328(6127): 267-270
[2] Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation[J]. J Exp Med, 1995, 182(2): 459-465
[3] Egen JG, Kuhns MS, Allison JP. CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy [J]. Nat Immunol, 2002, 3(7): 611-618
[4] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death [J]. EMBO J, 1992, 11(11): 3887-3895
[5] Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor[J]. Immunity, 1999, 11(2): 141-151
[6] Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy [J]. Adv Immunol, 2006, 90: 297-339
[7] Wei SC, Levine JH, Cogdill AP, et al. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade[J]. Cell, 2017, 170(6): 1120-1133
[8] Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation[J]. Immunity, 2016, 44(5): 989-1004
[9] Wu Y, Lin L, Shen Y, et al. Comparison between PD-1/PD-L1 inhibitors (nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab) in pretreated NSCLC patients; Evidence from a Bayesian network model [J]. Int J Cancer, 2018, 143

(11): 3038-3040
[10] Duan J, Cui L, Zhao X, et al. Use of immunotherapy with programmed cell death 1 vs programmed cell death ligand 1 inhibitors in patients with cancer; a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2020, 6(3): 375-384
[11] Baixeras E, Huard B, Miossec C, et al. Characterization of the lymphocyte activation gene 3-encoded protein: a new ligand for human leukocyte antigen class II antigens[J]. J Exp Med, 1992, 176(2): 327-337
[12] Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma[J]. N Engl J Med, 2022, 386(1): 24-34
[13] Chauvin JM, Zarour HM. TIGIT in cancer immunotherapy [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e000957
[14] Anderson AC. Tim-3: an emerging target in the cancer immunotherapy landscape [J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(5): 393-398
[15] Du W, Yang M, Turner A, et al. TIM-3 as a target for cancer immunotherapy and mechanisms of action[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3): 645
[16] Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy[J]. Science, 2015, 348(6230): 69-74
[17] Gubin MM, Zhang X, Schuster H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens[J]. Nature, 2014, 515(7528): 577-581
[18] Kim JY, Kronbichler A, Eisenhut M, et al. Tumor mutational burden and efficacy of immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(11): 1798
[19] Bhangoo MS, Boasberg P, Mehta P, et al. Tumor mutational burden guides therapy in a treatment refractory POLE-Mutant uterine carcinosarcoma [J]. Oncologist, 2018, 23(5): 518-523
[20] Asaoka Y, Ljichi H, Koike K. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. N Engl J Med, 2015, 373(20): 1979
[21] Paijens ST, Vledder A, De Bruyn M, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(4): 842-859
[22] Cristescu R, Mogg R, Ayers M, et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy [J]. Science, 2018, 362(6411): eaar3593
[23] Bagaev A, Kotlov N, Nomie K, et al. Conserved pan-cancer microenvironment subtypes predict response to immunotherapy [J]. Cancer Cell, 2021, 39(6): 845-865. e7
[24] Chen PL, Roh W, Reuben A, et al. Analysis of immune signatures in longitudinal tumor samples yields insight into biomarkers of response and mechanisms of resistance to immune checkpoint blockade [J]. Cancer Discov, 2016, 6(8): 827-837
[25] Wolchok JD, Hoos A, O'day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors; immunerelated response criteria [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(23): 7412-7420
[26] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(3): e143-e152
[27] Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, et al. Immune-modified response evaluation criteria in solid tumors (imRECIST): refining guidelines to assess the clinical benefit of

- cancer immunotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (9) : 850-858
- [28] Nishino M, Gargano M, Suda M, et al. Optimizing immune-related tumor response assessment: does reducing the number of lesions impact response assessment in melanoma patients treated with ipilimumab? [J]. *J Immunother Cancer*, 2014, 2 : 17
- [29] Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (31) : 3541-3543
- [30] Champiat S, Dercle L, Ammari S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by Anti-PD-1/PD-L1 [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (8) : 1920-1928
- [31] Billan S, Kaidar-Person O, Gil Z. Treatment after progression in the era of immunotherapy [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (10) : e463-e476
- [32] Ma Y, Wang Q, Dong Q, et al. How to differentiate pseudoprogression from true progression in cancer patients treated with immunotherapy [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9 (8) : 1546-1553
- [33] Jia W, Gao Q, Han A, et al. The potential mechanism, recognition and clinical significance of tumor pseudoprogression after immunotherapy [J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16 (4) : 655-670
- [34] Sanmamed MF, Perez-Gracia JL, Schalper KA, et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (8) : 1988-1995
- [35] Lee JH, Long GV, Menzies AM, et al. Association between circulating tumor dna and pseudoprogression in patients with metastatic melanoma treated with anti-programmed cell death 1 antibodies [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (5) : 717-721
- [36] Ferrara R, Mezquita L, Texier M, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with pd-1/pd-l1 inhibitors or with single-agent chemotherapy [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (11) : 1543-1552
- [37] Kato S, Goodman A, Walavalkar V, et al. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (15) : 4242-4250
- [38] Saleh K, Khalife-Saleh N, Haddad EE, et al. Negative predictive biomarkers of checkpoint inhibitors in hyperprogressive tumors [J]. *Biomark Med*, 2017, 11 (10) : 819-821
- [39] KEYTRUDA (pembrolizumab) full prescribing information [Z/OL]. (2023-03-28) [2023-03-31]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=125514>
- [40] 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
- [41] Berton D, Banerjee SN, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high tumors; a combined analysis of two cohorts in the GARNET study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (15_suppl) : 2564
- [42] 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
- [43] Li J, Xu Y, Zang AM, et al. A phase 2 study of tislelizumab monotherapy in patients with previously treated, locally advanced unresectable or metastatic microsatellite instability-high/mismatch repair deficient solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (15_suppl) : 2569
- [44] Li J, Qin SK, Zhong HJ, et al. Updated efficacy and safety results from the phase 2 study of serplulimab, a novel anti-PD-1 antibody, in patients with previously treated unresectable or metastatic microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (16_suppl) : 2592
- [45] Huang J, Song Y, Luo SX, et al. Efficacy of HX008 in high microsatellite instability/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) solid tumors: results from a multicenter phase II open-label study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (15_suppl) : 2572
- [46] Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6 (11) : 1766-1772
- [47] Makker V, Colombo N, Casado Herréiz A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386 (5) : 437-448
- [48] 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
- [49] 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
- [50] Herzog TJ, Arguello D, Reddy SK, et al. PD-1, PD-L1 expression in 1599 gynecological cancers: implications for immunotherapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137 : 204-205
- [51] 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
- [52] Shao C, Li G, Huang L, et al. Prevalence of high tumor mutational burden and association with survival in patients with less common solid tumors [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (10) : e2025109
- [53] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J]. *Science*, 2017, 357 (6349) : 409-413
- [54] O'malley D, Bariani GM, Cassier P, et al. 546P Pembrolizumab for microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) advanced endometrial cancer: long-term follow-up results from KEYNOTE-158 [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33 : S796-S797
- [55] Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, et al. Safety and anti-tumor activity of Pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1-positive endometrial cancer: results from the KEYNOTE-028 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35

- (22):2535-2541
- [56] Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers; results from arm Z1D-A Subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) Study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (3):214-222
- [57] Tamura K, Hasegawa K, Katsumata N, et al. Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with uterine cervical cancer, uterine corpus cancer, or soft tissue sarcoma; multicenter, open-label phase 2 trial [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(9):2894-2904
- [58] Fleming GF, Emens LA, Eder J, et al. Clinical activity, safety and biomarker results from a phase I a study of atezolizumab (atezo) in advanced/recurrent endometrial cancer (rEC) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (15_suppl):5585
- [59] Antill YC, Kok PS, Robledo KP, et al. Activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status; The phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (15_suppl):5501
- [60] Huang Y, Kim BYS, Chan CK, et al. Improving immune-vascular crosstalk for cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3):195-203
- [61] Makker V, Aghajanian C, Cohn AL, et al. A phase I b/II study of lenvatinib and pembrolizumab in advanced endometrial carcinoma (Study 111/KEYNOTE-146): long-term efficacy and safety update [J]. *J Clin Oncol*, 2023 [Epub ahead of print]
- [62] Makker V, Colombo N, Casado Herraes A, et al. Updated efficacy and safety of lenvatinib (LEN)+pembrolizumab (pembro) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with advanced endometrial cancer (aEC): study 309/KEYNOTE-775 [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33 (suppl 7):525MO
- [63] Wang HY, Tian WJ, Ren YL, et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with advanced or recurrent endometrial cancer after failure of at least first-line therapy; Interim results of a single-arm phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 16_suppl:5591
- [64] Wei W, Ban X, Yang F, et al. Phase II trial of efficacy, safety and biomarker analysis of sintilimab plus anlotinib for patients with recurrent or advanced endometrial cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(5):e004338
- [65] Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(3):151-160
- [66] Samanta D, Park Y, Ni X, et al. Chemotherapy induces enrichment of CD47+/CD73+/PDL1+ immune evasive triple-negative breast cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(6):E1239-E1248
- [67] Wang W, Kryczek I, Dostál L, et al. Effector T Cells Abrogate Stroma-Mediated Chemoresistance in Ovarian Cancer [J]. *Cell*, 2016, 165(5):1092-1105
- [68] Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer [J]. *N Engl J Med*, 2023 [Epub ahead of print]
- [69] Liu Y, Wu L, Tong R, et al. PD-1/PD-L1 inhibitors in cervical cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:65
- [70] 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
- [71] 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):S27
- [72] Oaknin A, Moore KN, Meyer T, et al. 520MO Safety and efficacy of nivolumab (NIVO) ±ipilimumab (IPI) in patients (pts) with recurrent/metastatic cervical cancer (R/M Cx Ca) in checkmate 358 [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33 (suppl_7):S782
- [73] Santin AD, Deng W, Frumovitz M, et al. Phase II evaluation of nivolumab in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer (NCT02257528/NRG-GY002) [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(1):161-166
- [74] 吴小华. 评价重组人源抗评 PD-1 单抗赛帕利单抗 (GLS-010) 注射液治疗复发或转移性宫颈患者有效性和安全性的开放、多中心、单臂、II 期临床研究 [C]. 厦门: 第二十五届全国临床肿瘤学大会暨第 2022 年 CSCO 学术年会, 2022
- [75] 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
- [76] 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
- [77] Xu XT, Huan J, Miao H, et al. Toripalimab plus chemoradiotherapy in patients with recurrent or metastatic cervical cancer: a multicenter, open-label, single-arm, phase II trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9 (Suppl 2):A384
- [78] Peng P, Yao H, Liu D, et al. Toripalimab combined with bevacizumab and chemotherapy for refractory, recurrent or metastatic cervical cancer; preliminary results of a single-arm, open-label, phase II trial [C]. Tampa: 2023 Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting on Women's Cancer, 2023
- [79] An JS, Wu LY, Li XM, et al. Efficacy and safety of serpulimab (an anti-PD-1 antibody) combined with albumin-bound paclitaxel in patients with advanced cervical cancer who have progressive disease or intolerable toxicity after first-line standard chemotherapy (074) [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 166 (Suppl 1):S47
- [80] 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
- [81] Xu Q, Chen CB, Sun Y, et al. Overall survival results from a phase II trial of anlotinib plus sintilimab in patients with recurrent advanced cervical cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl):5536
- [82] Friedman CF, Snyder Charen A, Zhou Q, et al. Phase II study of atezolizumab in combination with bevacizumab in patients with advanced cervical cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2):e001126
- [83] Zheng M, Zhou Y, Zhou J, et al. 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: S806
- [84] Krishnansu ST, Nicoletta C, Bradley JM, et al. Pembrolizumab+chemotherapy in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: subgroup analysis of KEYNOTE-826[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (16_suppl): 5506
- [85] Monk B, Toita T, Wu X, et al. Durvalumab, in combination with and following chemotherapy, in locally advanced cervical cancer: results from the phase 3 international, randomized, double-blind, placebo-controlled CALLA trial[C]. New York: 2022 International Gynecologic Cancer Society Annual Meeting, 2022
- [86] Ou D, Xu HP. Toripalimab combined with chemoradiotherapy for patients with locally advanced cervical squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (16_suppl): 5538
- [87] Chen J, Li K, Han Y, et al. Neoadjuvant camrelizumab plus chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer (NACI): a prospective, single-arm, phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S804
- [88] Wang M, Fan W, Ye M, et al. Molecular profiles and tumor mutational burden analysis in Chinese patients with gynecologic cancers[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8990
- [89] Chin CD, Fares CM, Campos M, et al. Association of PD-L1 expression by immunohistochemistry and gene microarray with molecular subtypes of ovarian tumors[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(10): 2001-2010
- [90] Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of Anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4015-4022
- [91] Hamanishi J, Takeshima N, Katsumata N, et al. Nivolumab versus gemcitabine or pegylated liposomal doxorubicin for patients with platinum-resistant ovarian cancer; open-label, randomized trial in Japan (NINJA) [J]. *J Clin Oncol*, 2021; JCO2100334
- [92] Varga A, Piha-Paul S, Ott PA, et al. Pembrolizumab in patients with programmed death ligand 1-positive advanced ovarian cancer: analysis of KEYNOTE-028 [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(2): 243-250
- [93] Matulonis UA, Shapira R, Santin A, et al. Final results from the KEYNOTE-100 trial of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (15_suppl): 6005
- [94] Liu JF, Gordon M, Veneris J, et al. Safety, clinical activity and biomarker assessments of atezolizumab from a Phase I study in advanced/recurrent ovarian and uterine cancers[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(2): 314-322
- [95] Kristeleit R, Clamp AR, Gourley C, et al. 521MO Efficacy of pembrolizumab monotherapy (PM) for advanced clear cell gynaecological cancer (CCGC): Phase II PEACOC trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S783
- [96] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite Instability/Mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 1-10
- [97] Kurtz JE, Pujade-Lauraine E, Oaknin A. Phase III ATALANTE/ov29 trial: Atezolizumab (Atz) versus placebo with platinum-based chemotherapy (Cx) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with platinum-sensitive relapse (PSR) of epithelial ovarian cancer (OC) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S808-S869
- [98] Moore KN, Bookman M, Sehouli J, et al. Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for newly diagnosed stage III or IV ovarian cancer: placebo-controlled randomized phase III trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (17): 1842-1855
- [99] O'cearbhaill RE, Homicsko K, Wolfer A, et al. A phase I/II study of chemoimmunotherapy with durvalumab (durva) and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in platinum-resistant recurrent ovarian cancer (PROC): Genomic sequencing and updated efficacy results[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 159(Suppl_1): 41
- [100] Lee EK, Xiong N, Cheng SC, et al. Combined pembrolizumab and pegylated liposomal doxorubicin in platinum resistant ovarian cancer: a phase 2 clinical trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 159(1): 72-78
- [101] Walsh CS, Kamrava M, Rogatko A, et al. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine and pembrolizumab for platinum-resistant ovarian cancer [J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0252665
- [102] Zsiros E, Lynam S, Attwood KM, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in combination with bevacizumab and oral metronomic cyclophosphamide in the treatment of recurrent ovarian cancer: a phase 2 nonrandomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(1): 78-85
- [103] Moroney JW, Powderly J, Lieu C H, et al. Safety and clinical activity of atezolizumab plus bevacizumab in patients with ovarian cancer: a phase I b study[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(21): 5631-5637
- [104] Liu JF, Herold C, Gray P, et al. Assessment of combined nivolumab and bevacizumab in relapsed ovarian cancer: a phase 2 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(12): 1731-1738
- [105] González-Martín A, Chung H, Saada-Bouaid E, et al. Efficacy and safety of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with previously treated ovarian cancer in the multicohort phase 2 LEAP-005 study[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(Suppl 3): A1-A2
- [106] Jiang M, Li TJ, Wang GQ, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in combination with anlotinib in the treatment of refractory or recurrent high-grade serous ovarian cancer: a phase 2 nonrandomized clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (16_suppl): 5543
- [107] Liu X, Xia B, Zhang W, et al. 522MO Preliminary results of sintilimab (Sin)+bevacizumab (Bev) in recurrent/persistent ovarian clear cell carcinoma (INOVA): a multicenter, single-arm, phase II trial [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S783
- [108] Drew Y, Kaufman B, Banerjee S, et al. Phase II study of olaparib+durvalumab (MEDIOLA): updated results in germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: v485-v486
- [109] Konstantinopoulos PA, Waggoner S, Vidal GA, et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(8): 1141-1149

- [110] Zamarin D, Burger RA, Sill MW, et al. Randomized Phase II trial of nivolumab versus nivolumab and ipilimumab for recurrent or persistent ovarian cancer; An NRG Oncology Study [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (16):1814-1823
- [111] Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia [J]. Lancet, 2017, 390(10110):2343-2345
- [112] Huang M, Pinto A, Castillo RP, et al. Complete serologic response to pembrolizumab in a woman with chemoresistant metastatic choriocarcinoma [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(27):3172-3174
- [113] Choi MC, Oh J, Lee C. Effective anti-programmed cell death 1 treatment for chemoresistant gestational trophoblastic neoplasia [J]. Eur J Cancer, 2019, 121:94-97
- [114] Goldfarb JA, Dinioi G, Mariani A, et al. A case of multi-agent drug resistant choriocarcinoma treated with pembrolizumab [J]. Gynecol Oncol Rep, 2020, 32:100574
- [115] Clair KH, Gallegos N, Bristow RE. Successful treatment of metastatic refractory gestational choriocarcinoma with pembrolizumab; a case for immune checkpoint salvage therapy in trophoblastic tumors [J]. Gynecol Oncol Rep, 2020, 34:100625
- [116] Pisani D, Calleja-Agius J, Di Fiore R, et al. Epithelioid trophoblastic tumour: a case with genetic linkage to a child born over seventeen years prior, successfully treated with surgery and pembrolizumab [J]. Curr Oncol, 2021, 28(6):5346-5355
- [117] Bell SG, Uppal S, Sakala MD, et al. An extrauterine extensively metastatic epithelioid trophoblastic tumor responsive to pembrolizumab [J]. Gynecol Oncol Rep, 2021, 37:100819
- [118] Paspalj V, Polterauer S, Poetsch N, et al. Long-term survival in multiresistant metastatic choriocarcinoma after pembrolizumab treatment; a case report [J]. Gynecol Oncol Rep, 2021, 37:100817
- [119] You B, Bolze PA, Lotz JP, et al. Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors with resistance to single-agent chemotherapy: Cohort A of the TROPHIMUN Phase II Trial [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(27):3129-3137
- [120] Lurain JR, Schink JC. Immunotherapy versus chemotherapy for methotrexate-resistant low-risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(36):4349-4350
- [121] 程红燕, 杨隽钧, 赵峻, 等. PD-1 抑制剂治疗耐药复发妊娠滋养细胞肿瘤的初步探讨 [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(6):390-394
- [122] You B, Bolze PA, Lotz JP, et al. Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors with resistance to polychemotherapy: Cohort B of the TROPHIMUN phase 2 trial [J]. Gynecol Oncol, 2023, 168:62-67
- [123] Cheng H, Zong L, Kong Y, et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with high-risk chemorefractory or relapsed gestational trophoblastic neoplasia (CAP 01): a single-arm, open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(11):1609-1617
- [124] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours: WHO CLASSIFICATION OF Tumours [M]. 5th Edition. Geneva: World Health Organization, 2020
- [125] Curti BD, Faries MB. Recent advances in the treatment of melanoma [J]. N Engl J Med, 2021, 384(23):2229-2240
- [126] Indini A, Di Guardo L, Cimminiello C, et al. Investigating the role of immunotherapy in advanced/recurrent female genital tract melanoma; a preliminary experience [J]. J Gynecol Oncol, 2019, 30(6):e94
- [127] Guo N, Zhang J. Primary vaginal malignant melanoma; a rare case report of successful treatment with nivolumab [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(17):e25691
- [128] Anko M, Nakamura M, Kobayashi Y, et al. Primary malignant melanoma of the uterine cervix or vagina which were successfully treated with nivolumab [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020, 46(1):190-195
- [129] Moya-Plana A, Herrera Gomez RG, Rossoni C, et al. Evaluation of the efficacy of immunotherapy for non-resectable mucosal melanoma [J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(7):1171-1178
- [130] Kim HJ, Chang JS, Roh MR, et al. Effect of radiotherapy combined with pembrolizumab on local tumor control in mucosal melanoma patients [J]. Front Oncol, 2019, 9:835
- [131] Shapira-Frommer R, Mileschkin L, Manzyuk L, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for patients with previously treated advanced vulvar squamous cell carcinoma; results from the phase 2 KEYNOTE-158 study [J]. Gynecol Oncol, 2022, 166(2):211-218
- [132] How JA, Jazaeri AA, Soliman PT, et al. Pembrolizumab in vaginal and vulvar squamous cell carcinoma; a case series from a phase II basket trial [J]. Sci Rep, 2021, 11(1):3667
- [133] Klein O, Kee D, Gao B, et al. Combination immunotherapy with nivolumab and ipilimumab in patients with rare gynecological malignancies; results of the CA209-538 clinical trial [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(11):e003156
- [134] Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2017, 28(suppl_4):iv119-iv142
- [135] 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
- [136] National Comprehensive Cancer Network. Uterine Neoplasms [OL]. [2023-03-31]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473>
- [137] Teufel A, Zhan T, Hartel N, et al. Management of immune related adverse events induced by immune checkpoint inhibition [J]. Cancer Lett, 2019, 456:80-87
- [138] Bertrand A, Kostine M, Barnette T, et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies; systematic review and meta-analysis [J]. BMC Med, 2015, 13:211
- [139] Wang PF, Chen Y, Song SY, et al. Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies; a meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2017, 8:730
- [140] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors; a system-

- atic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12):1721-1728
- [141] Yuen C, Fleming G, Meyers M, et al. Myasthenia gravis induced by avelumab [J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(14):1181-1185
- [142] Minion LE, Tewari KS. Cervical cancer-state of the science: from angiogenesis blockade to checkpoint inhibition[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(3):609-621
- [143] Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7):709-717
- [144] Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12):2375-2391
- [145] Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials [J]. *Chest*, 2017, 152(2):271-281
- [146] Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(12):1607-1616
- [147] Suresh K, Voong KR, Shankar B, et al. Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: incidence and risk factors [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(12):1930-1939
- [148] Cho JY, Kim J, Lee JS, et al. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2018, 125:150-156
- [149] Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16):1755-1764
- [150] Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4):559-574
- [151] Nakajima EC, Lipson EJ, Brahmer JR. Challenge of rechallenge: when to resume immunotherapy following an immune-related adverse event [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(30):2714-2718
- [152] Champiat S, Ferara R, Masard C, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(12):748-762
- [153] Saada-Bouazid E, Defaucheux C, Karabajakian A, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7):1605-1611
- [154] Ferara R, Mezquita L, Texier M, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11):1543-1552
- [155] Sharon E. Can an immune checkpoint inhibitor (sometimes) make things worse? [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8):1879-1881
- [156] Park JH, Chun SH, Lee YG, et al. Hyperprogressive disease and its clinical impact in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with immune-checkpoint inhibitors: Korean cancer study group HN 18-12 [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(12):3359-3369
- [157] Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, et al. Safety of programmed death-1 pathway inhibitors among patients with non-small-cell lung cancer and preexisting autoimmune disorders [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19):1905-1912
- [158] Spigel DR, McCleod M, Jotte RM, et al. Safety, efficacy, and patient-reported health-related quality of life and symptom burden with nivolumab in patients with advanced non-small cell lung cancer, including patients aged 70 years or older or with poor performance status (CheckMate 153) [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(9):1628-1639
- [159] Felip E, Ardizzoni A, Ciuleanu T, et al. CheckMate 171: A phase 2 trial of nivolumab in patients with previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer, including ECOG PS 2 and elderly populations [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 127:160-172
- [160] D'izarny-Gargas T, Durrbach A, Zaidan M. Efficacy and tolerance of immune checkpoint inhibitors in transplant patients with cancer: a systematic review [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(9):2457-2465
- [161] Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28):2872-2878
- [162] Uldrick TS, Goncalves PH, Abdul-Hay M, et al. Assessment of the safety of pembrolizumab in patients with HIV and advanced cancer-a phase 1 study [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(9):1332-1339
- [163] González-Cao M, Moran T, Dalmau J, et al. Phase II study of durvalumab (MEDI4736) in cancer patients HIV-1 infected [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15-suppl):2501
- [164] 广东省药学会. 免疫检查点抑制剂全程化药学服务指引(2019年版) [J]. *今日药学*, 2020, 30(5):289-307
- [165] Wijn DH, Groeneveld GH, Vollaard AM, et al. Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 104:182-187
- [166] Burotto M, Gormaz JG, Samtani S, et al. Viable pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with double checkpoint immunotherapy [J]. *Semin Oncol*, 2018, 45(3):164-169
- [167] Cortellini A, Tucci M, Adamo V, et al. Integrated analysis of concomitant medications and oncological outcomes from PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in clinical practice [J]. *Immunother Cancer*, 2020, 8(2):e001361
- [168] Kennedy LC, Wong KM, Kamat NV, et al. Untangling the multidisciplinary care web: streamlining care through an immune-related adverse events (irAE) tumor board [J]. *Target Oncol*, 2020, 15(4):541-548

(收稿日期 2023-03-09)