

## • 妇科病专题

## 免疫检查点抑制剂在宫颈癌中的研究进展

胡 阳, 陈亚君\*

(长江大学附属荆州医院肿瘤科, 湖北 荆州 434020)

【摘要】宫颈癌源于子宫颈上皮内病变, 是女性最为常见的恶性肿瘤, 晚期或复发转移性宫颈癌的预后较差, 目前临床可用的治疗方法很少。近年来, 免疫疗法为宫颈癌的治疗带来新希望, 通过对晚期、复发性、转移性宫颈癌进行程序性死亡蛋白 1 配体 (PD-L1) 检测, 对 PD-L1 阳性的宫颈癌患者采用免疫检查点抑制剂治疗取得了较好的效果, 且已经成为该类患者治疗的一线首选方案。本文就宫颈癌的发病机制, 免疫检查点的作用机制, 免疫检查点抑制剂的临床应用及联合其他疗法的应用情况, 以及治疗期间的不良反应等方面进行综述, 以为宫颈癌的治疗提供参考。

【关键词】宫颈癌; 免疫检查点抑制剂; 程序性死亡蛋白 1; 程序性死亡蛋白 1 配体

【中图分类号】R711.74

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.05.0022.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.05.008

作者简介: 胡阳, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 妇科肿瘤。

通信作者: 陈亚君, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤。E-mail: 1296400673@qq.com

因此, MP 分级可用来预测曲妥珠单抗联合新辅助化疗后 HER-2 阳性乳腺癌患者的预后情况, 临床上应根据 HER-2 阳性乳腺癌患者的 T<sub>1-2</sub> 分期、是否进行放疗及 MP 分级对患者进行筛选, 对 T 分期较高、未接受放疗及 MP 分级较低的患者及时采取术后辅助化疗等措施, 以改善患者的预后。

综上, 曲妥珠单抗联合 NACT 治疗 HER-2 阳性乳腺癌患者可降低患者复发风险; T<sub>1-2</sub> 分期、放疗及 MP 分级 1~2 级是 NACT 治疗 HER-2 阳性乳腺癌影响患者死亡的独立危险因素, 可根据上述因素采取相应措施进行干预, 提高患者的预后效果。但本研究也存在一定局限性, 首先本研究为回顾性分析, 易导致选择偏倚; 其次, 患者化疗方案并未完全均衡, 为了方便统计将单独使用蒽环类或紫杉类化疗者进行了合并, 这种差异可能影响最终研究结果准确性; 另外本研究受患者数量限制和随访时间的影响, 未进行亚组分析, 今后值得更大样本量的前瞻性研究, 进一步明确该结论。

## 参 考 文 献

- [1] NAGARAJ G, MA C X. Clinical challenges in the management of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: a literature review[J]. Adv Ther, 2021, 38(1): 109-136.
- [2] 秦文婧, 张双林. 雌激素受体、孕激素受体及原癌基因 Her-2 在肺腺癌中的表达 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(12): 8-10.
- [3] 伍雁琦, 罗婷. 激素受体 / 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌治疗研究进展 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(8): 1028-1032, 1036.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2008 版) [J]. 中国癌症杂志, 2009, 19(6): 448-474.
- [5] 李诚, 张亚因, 张雅婷, 等. 乳腺癌新辅助化疗 Miller/Payne 分级病理疗效相关预测因子分析 [J]. 潍坊医学院学报, 2020, 42(3): 218-221.
- [6] 韩逸群, 樊英, 陈闪闪, 等. 跨线曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌疗效分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(6): 71-75.
- [7] 孙愚, 李帅, 罗婷, 等. 曲妥珠单抗联合新辅助化疗对 HER-2 阳性乳腺癌患者近远期疗效的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(8): 1355-1356.
- [8] 姜朋丽, 付彤, 武盼盼, 等. 不同 T 分期乳腺癌患者分子分型与腋窝淋巴结转移的关系及其临床意义 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2016, 42(1): 144-148.
- [9] DUMA M N, BAUMANN R, BUDACH W, et al. Heart-sparing radiotherapy techniques in breast cancer patients: a recommendation of the breast cancer expert panel of the German society of radiation oncology (DEGRO) [J]. Strahlenther Onkol, 2019, 195(10): 861-871.
- [10] 邵婉婷, 付彤, 武盼盼, 等. Her-2 阳性乳腺癌患者曲妥珠单抗联合新辅助化疗的效果评价及其预后影响因素分析 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2016, 42(2): 351-357.

宫颈癌是引起女性死亡的第二大癌症,对女性健康产生极大的威胁。在大多数情况下,宫颈癌的发病由人乳头瘤病毒(HPV)感染引起,通过宫颈癌的筛查和 HPV 接种计划,宫颈癌的发病率和死亡率显著降低<sup>[1]</sup>。早期宫颈癌可以通过以手术为主的综合治疗获得较好的治疗效果,局部晚期患者可以选择同步放化疗,但是复发性和转移性宫颈癌女性的预后仍然较差,联合化疗和贝伐单抗治疗的总生存时间相对较短<sup>[2]</sup>,因此需要有效的新疗法来延长复发性、持续性或晚期宫颈癌患者的总生存时间。近年来,程序性死亡蛋白 1(PD-1)/程序性死亡蛋白 1 配体(PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)等免疫检查点蛋白的发现,使癌症免疫治疗在全球取得了重大突破<sup>[3]</sup>。因此,本文就宫颈癌的发病机制、免疫检查点的作用机制、免疫检查点抑制剂的临床应用及联合其他疗法的应用情况,以及治疗期间的不良反应等方面进行综述,以为宫颈癌的治疗提供参考。

## 1 宫颈癌发病机制

宫颈癌的发生、发展与 HPV 持续感染和免疫逃逸有关。HPV 感染后,HPV 基因整合插入宿主细胞 DNA,引起细胞特定基因功能的丧失或下调,是 HPV 导致宫颈癌发生的主要机制。高危 HPV(16、18)编码两种癌蛋白 E6 和 E7,而这两种蛋白是高危 HPV 的主要转化蛋白,可使肿瘤抑制基因 p53 和视网膜母细胞瘤蛋白(pRb)失活,刺激细胞增殖,使正常细胞周期检查点紊乱,抑制细胞凋亡,导致细胞永生化和宫颈癌的发生<sup>[4]</sup>。自然杀伤(NK)可以通过不同的方式被激活并消除靶细胞,研究表明,HPV16 阳性宫颈癌患者较 HPV18 阳性患者 NK 细胞含量高,但这些 NK 细胞却具有较低的细胞毒性能力,表明 HPV 可调节宫颈组织中的 NK 细胞含量,且 NK 细胞可能参与宫颈癌发展过程中的免疫逃逸;另一方面,E6/E7 与白细胞介素-18(IL-18)受体结合减少 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )产生,影响 NK 细胞和其他免疫细胞[如 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞、自然杀伤性 T 淋巴细胞(NKT)及辅助性 T 淋巴细胞 1(Th1)]的激活,同时,肿瘤细胞可以分泌调节性细胞因子,如转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )和白细胞介素-10(IL-10),从而抑制 NK 细胞的活化<sup>[5]</sup>。

## 2 免疫检查点的作用机制

宫颈癌细胞通过多种机制逃避免疫监视,包括诱导免疫耐受、肿瘤微环境的变化及 PD-L1 的表达,因此,免疫系统对病毒与肿瘤抗原的识别至关重要。免疫检查点主要包括 CTLA-4、PD-1 及 PD-L1,参与免疫反应的 T 淋巴细胞活化后,其表面的免疫检查点表达上调,对免疫反应

产生抑制作用,以保证对健康组织的损伤最小。CTLA-4 是一种由活化的 T 淋巴细胞表达的受体,与白细胞分化抗原 28(CD28)共享配体,但其具有更高的亲和力,可使免疫反应失活,阻断 PD-1/PD-L1 途径,在免疫应答的效应阶段起主要作用<sup>[6]</sup>。PD-1 是一种共抑制性细胞表面受体,主要在 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞中表达,当其结合配体 PD-L1 和由肿瘤细胞与抗原呈递细胞(APC)表达的程序性细胞死亡受体配体 2(PD-L2),可抑制 T 淋巴细胞介导的免疫反应,促凋亡信号通路被激活<sup>[7]</sup>。在健康个体中,PD-1 途径调节抗原介导的炎症反应,从而防止自身免疫疾病的发展。但在癌症组织中,PD-1/PD-L1 的结合导致许多免疫细胞失活,包括 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞。由于 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞在消除癌细胞方面起着至关重要的作用,因此其受到抑制后会干扰肿瘤细胞的消除,发生免疫逃逸<sup>[8]</sup>。

## 3 免疫检查点抑制剂治疗宫颈癌的临床研究

**3.1 PD-1/PD-L1 抑制剂单一疗法** PD-1 抑制剂包括卡瑞利珠单抗、帕博丽珠单抗、纳武利尤单抗、西米普利单抗,主要用于肺癌、尿路上皮癌、默克尔细胞癌的临床治疗。帕博丽珠单抗是一种免疫球蛋白 G4(IgG4)抗 PD-1 的单克隆抗体,一项关于帕博丽珠单抗用于晚期宫颈癌的安全性和有效性研究中,24 例患者均为局部晚期或转移性宫颈癌患者,应用帕博丽珠单抗 10 mg/kg 体质量,每 2 周 1 次,持续 2 年,中位随访时间为 11 个月(1.3~32.2 个月),总有效率为 17%(95%CI: 5%~37%);5 例患者发生了 3 级不良事件,未观察到 4、5 级不良事件的发生<sup>[9]</sup>。在 KEYNOTE-158 II 期的研究中,评价了帕博丽珠单抗在 98 例复发转移性宫颈癌患者中的抗肿瘤活性和安全性,中位随访时间为 10.2 个月(0.6~22.7 个月),客观缓解率(ORR)为 12.2%(95%CI: 6.5%~20.4%),3 例完全缓解和 9 例部分缓解;12.2% 的患者出现与治疗相关的 3 级或以上毒性反应,结果提示帕博丽珠单抗在单药治疗复发、转移性宫颈癌中表现出持久的抗肿瘤活性和可控的安全性<sup>[10]</sup>。与帕博丽珠单抗相似,纳武利尤单抗是一种人源化 IgG4 抗 PD-1 的单克隆抗体。CHECKMATE-358 旨在研究纳武利尤单抗在 HPV 阳性宫颈癌中的作用,治疗总有效率(ORR)为 26.3%,5 名患者中有 3 名患者完全缓解,平均无进展生存期(PFS)为 5.1 个月,总生存时间(OS)为 21.9 个月,据报道,3 例患者的毒性等级为 3~4 级,没有与治疗相关的死亡报告<sup>[11]</sup>。GOG-3016 是一项开放、多中心的随机 III 期试验,招募了 608 名一线含铂药物化疗后进展的宫颈癌患者,按照随机(1:1)分配,试验组患

者接受西米普利单抗,每3周350 mg,对照组患者根据研究选择单药化疗,结果显示,应用西米普利单抗治疗的患者PFS长于单药化疗的患者,ORR为16.4%,高于对照组的6.3%,其中45%的患者发生3级及以上的不良反应,低于对照组的53.4%<sup>[12]</sup>。

**3.2 CTLA-4 抑制剂** 肿瘤细胞常过度表达免疫检查点信号,抑制机体免疫系统及其效应因子作用,免疫检查点通路被利用,进一步放大抑制性信号,T淋巴细胞功能受到抑制,导致肿瘤发生免疫逃逸<sup>[13]</sup>。在宫颈癌恶性淋巴瘤中,CTLA-4主要通过CD-28竞争性结合CD-80和CD-86,抑制CD-28将活化信号传递给T淋巴细胞,导致T淋巴细胞不能彻底活化,因此采用CTLA-4抑制剂可有效避免发生肿瘤免疫逃逸,发挥抗癌效应。伊匹单抗是一种完全人源化抗CTLA-4的单克隆抗体,可诱导中枢和效应记忆T淋巴细胞的扩增,抑制CTLA-4表达,帮助患者对抗宫颈癌。LHEURRUX等<sup>[14]</sup>报道中评估了伊匹单抗单一用于复发性宫颈癌中的疗效,结果显示,34例患者中仅1例患者病情部分缓解,10例患者病情稳定,中位PFS、OS分别仅为2.5、8.5个月,不良反应为腹泻和胃肠炎,表明单一伊匹单抗治疗宫颈癌具有良好的安全性,但抗肿瘤效果并不显著,因此仍需继续寻求新的治疗策略发挥其在宫颈癌中的抗肿瘤活性。

#### 4 免疫检查点抑制剂联合其他疗法

尽管PD-1/PD-L1抑制剂在晚期和复发性宫颈癌中具有积极疗效和可接受毒性反应,但单一的免疫检查点抑制剂的临床疗效并不理想,目前一些临床试验正在探索新策略,比如通过与细胞毒性化疗和(或)放疗的组合来提高免疫治疗的效果。

**4.1 免疫检查点抑制剂联合放疗** 免疫检查点抑制剂和放射治疗在理论上是有吸引力的,放疗以多种途径影响肿瘤微环境,可以调节宿主的免疫系统,免疫系统在放疗后肿瘤死亡过程中起作用<sup>[15]</sup>。将辐射效应与免疫治疗结合起来,可以改善局部肿瘤控制,并且目前临床研究数据并未表明两者联合会导致不良反应<sup>[16]</sup>。

**4.2 免疫检查点抑制剂联合化疗** 化疗是宫颈癌的主要治疗方式,但其不良反应与耐药性极大地影响了患者的生活质量和预后。免疫检查点抑制剂与化疗结合的方法可提高化疗的效果,改善免疫抑制,进一步产生抗肿瘤的作用<sup>[17]</sup>。研究发现,细胞免疫检查点联合化疗药物能够促进免疫细胞的激活,从而进一步增强免疫检查点抑制剂的抗肿瘤作用<sup>[18]</sup>。2019年12月,PD-1单抗药物替雷利珠单抗注射液在国内获批上市,李明等<sup>[19]</sup>报道

中,对比单纯化疗和替雷利珠单抗联合化疗治疗三阴性乳腺癌的临床效果,结果显示,对于局部晚期/晚期三阴性乳腺癌患者,替雷利珠单抗联合化疗可在有效控制疾病进展同时降低肿瘤标志物水平,但目前临床中关于免疫检查点抑制剂联合化疗在宫颈癌中的研究报道较少,需进一步深入研究。

**4.3 免疫检查点抑制剂联合放疗** GOG-9929 I期临床试验结果显示,在新诊断淋巴结阳性宫颈癌患者接受放疗后2~6周开始使用伊匹单抗,剂量分别为3 mg/kg体质量和10 mg/kg体质量,共治疗4个周期,结果表明,耐受剂量最大为10 mg/kg体质量,毒性是可控的<sup>[20]</sup>,提示在患有局部晚期宫颈癌患者接受放疗后,伊匹单抗诱导了中枢和效应T细胞群的扩增。

**4.4 PD-1/CTLA-4 检查点抑制剂组合** 两种免疫检查点抑制剂联合使用时,可强化抗肿瘤免疫应答。一项开放标签的II期临床试验中,研究了经铂类药物治疗后复发、转移宫颈癌患者采用PD-1抑制剂巴替利单抗和CTLA-4抑制剂泽氟利单抗治疗的效果,研究共纳入155名患者,使用两种免疫抑制剂联合治疗,经过12个月随访后,患者ORR为25.6%,10例完全缓解,22例部分缓解。PD-1表达阳性患者的ORR为32.8%,PD-1表达阴性患者的ORR为9.1%,患者疾病总体疾病控制率为52%<sup>[21]</sup>。

**4.5 免疫检查点抑制剂联合抗血管生成药物** 一项多中心、开放的II期试验中,评估了PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼在晚期宫颈癌中的持久反应活性和安全性,45名患者接受了治疗,试验方案是卡瑞利珠单抗200 mg,每2周1次,阿帕替尼250 mg,口服1次/d,4周为1个周期,卡瑞利珠单抗最长使用24个月,中位随访时间为11.3个月,25名(55.6%)患者得到了客观缓解,其中2名患者完全缓解,23名患者部分缓解;中位PFS为8.8个月,6个月的PFS为57.0%;32例患者发生了与治疗相关的3级或4级不良事件,最常见的是高血压、贫血及疲劳,没有与治疗有关的死亡病例<sup>[22]</sup>。

#### 5 免疫检查点抑制剂治疗的相关不良事件

免疫检查点抑制剂治疗的最常见的不良事件包括结肠炎、肺炎、皮炎及甲状腺功能减退或亢进,较少发生的不良事件包括肾炎、肝炎、胰腺炎及肌炎,罕见事件包括心肌炎和垂体炎<sup>[23]</sup>。由于免疫检查点抑制剂独特的作用机制,免疫介导的不良事件可发生在任何器官系统,但目前的研究数据没有显示免疫介导的不良事件的风险增加。



## 6 小结与展望

在晚期、复发或转移性宫颈癌中,多项临床试验表明其具有显著的疗效与可控的安全性。寻找一个安全有效、精准个体化的疗法是研究的主要方向,临床需进行更多的前瞻性研究,来确定免疫治疗、化疗及放疗的最佳整合方案,同时需进一步研究肿瘤免疫微环境和免疫相关基因的多态性。

## 参考文献

- [1] ARBYN M, WEIDERPASS E, BRUNI L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(2): e191-e203.
- [2] TEWARI K S, SILL M W, PENSON R T, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240)[J]. *Lancet*, 2017, 390(10103): 1654-1663.
- [3] 秦琪, 刘朝奇, 熊焱强, 等. PD-1/PD-L1 信号通路及相关抗体在宫颈癌免疫治疗中的应用 [J]. *生命的化学*, 2017, 37(6): 992-997.
- [4] MATTI L, CAMILLA L, TAPIO L, et al. Human papillomavirus vaccine efficacy against invasive, HPV-positive cancers: population-based follow-up of a cluster-randomised trial[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(12): e050669.
- [5] LEE J, ZHANG T, HWAMH I, et al. Epigenetic modification and antibody-dependent expansion of memory-like NK cells in human cytomegalovirus-infected individuals[J]. *Immunity*, 2015, 42(3): 431-442.
- [6] ANDREA D G, ALESSANDRO D F, GIACOMO N, et al. The landscape of immunotherapy in advanced NSCLC: driving beyond PD-1/PD-L1 inhibitors (CTLA-4, LAG3, IDO, OX40, TIGIT, Vaccines)[J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(11): 126.
- [7] XUE Y Y, GAO S, GOU J X, et al. Platinum-based chemotherapy in combination with PD-1/PD-L1 inhibitors: preclinical and clinical studies and mechanism of action[J]. *Expert Opin Drug Del*, 2021, 18(2): 187-203.
- [8] 韩丽萍, 刘丽雅, 孙晓慧, 等. 宫颈癌组织中 FOXP3、PD-1 及 PD-L1 蛋白的表达 [J]. *郑州大学学报 (医学版)*, 2017, 52(1): 83-88.
- [9] JEAN-SEBASTIEN F, CHRISTOPHE L T, BERT O, 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.
- [10] CHEOL C H, WILLEKE R, JEAN-PIERRE D, 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.
- [11] WENDEL N R, ANTOINE H, TIM M, et al. Safety and efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: results from the phase I / II CheckMate 358 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31): 2825-2834.
- [12] TEWARI K S, MONK B J, VERGOTE I, et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(6): 544-555.
- [13] 范佩文, 马苗苗, 冯亚宁, 等. 中晚期宫颈鳞癌患者 CTLA-4 的表达与临床特征分析 [J]. *新疆医科大学学报*, 2020, 43(9): 1129-1135.
- [14] LHEURRUX S, BUTLER M O, CLARKE B, et al. Association of ipilimumab with safety and antitumor activity in women with metastatic or recurrent human papillomavirus-related cervical carcinoma[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(7): e173776.
- [15] HASLAM A, PRASAD V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(5): e192535.
- [16] 赵磊, 方芳, 陈琪. 免疫检查点抑制剂及联合放疗对肿瘤治疗的进展 [J]. *现代免疫学*, 2018, 38(2): 170-174.
- [17] 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.
- [18] 刘康, 钟小娟, 袁火忠, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂联合治疗在癌症免疫治疗中的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(24): 4488-4494.
- [19] 李明, 张朋菲, 齐甜甜, 等. 替雷利珠单抗联合化疗治疗三阴性乳腺癌的临床观察 [J]. *临床医学进展*, 2021, 11(12): 5717-5722.
- [20] DA SILVA D M, ENSERRO D M, MAYADEV J S, et al. Immune activation in patients with locally advanced cervical cancer treated with ipilimumab following definitive chemoradiation (GOG-9929)[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(21): 5621-5630.
- [21] O'MALLEY D M, NEFFA M, MONK B J, 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.
- [22] LAN C Y, SHEN J X, 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.
- [23] 王汉萍. 肝癌免疫检查点抑制剂治疗相关不良反应及处理 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(5): 985-991.