

晚期复发性宫颈癌靶向治疗和免疫治疗进展

李静,孔为民*

作者单位:100006 北京,首都医科大学附属北京妇产医院妇瘤科

作者简介:李静,毕业于首都医科大学,博士在读,主治医师,主要研究方向为妇科肿瘤

* 通信作者,E-mail:kwm1967@ccmu.edu.cn

【关键词】晚期复发性宫颈癌;治疗进展;分子靶向治疗;免疫治疗

【中图分类号】R 737.33 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)06-019-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.06.05

宫颈癌是妇科常见恶性肿瘤,虽然早期宫颈癌规范治疗后多数患者能够实现长期存活,但仍有部分患者出现复发。国际妇产科联盟(Federation International of Gynecology and Obstetrics,FIGO)分期为IB-IIA期宫颈癌患者的复发率为11%~22%,FIGO分期为IIB-IV期患者的复发率为28%~64%^[1]。晚期复发性宫颈癌预后较差,是宫颈癌患者死亡的主要原因。由于既往手术、放疗或化疗治疗史,晚期复发性宫颈癌患者治疗方案的选择较为棘手。近年来研究表明,分子靶向治疗和免疫治疗用于晚期复发性宫颈癌具有一定疗效。为探索更有效的治疗方案,本文将对晚期复发性宫颈癌的分子靶向治疗和免疫治疗进展做一综述。

1 晚期复发性宫颈癌的靶向治疗

随着恶性肿瘤基因研究的深入及靶向药物的研发,基因靶向治疗已经成为近年来晚期复发性宫颈癌治疗的热点研究方向之一。目前,针对晚期复发性宫颈癌的靶向治疗主要有以下几个方面。

1.1 抗血管生成药物

血管生成对肿瘤生长、浸润和转移来说至关重要。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与其受体结合,激活了促进内皮细胞存活、增殖、血管通透性、迁移和入侵的级联反应^[2]。VEGF的过度表达与宫颈癌的进展和不良预后相关^[3]。VEGF蛋白包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C和VEGF-D^[4]。最常见的抗血管生成药物是贝伐单抗。它是一种能结合VEGF-A的单克隆抗体。GOG240Ⅲ期临床试验^[5]是一项随机对照的Ⅲ期临床试验,研究纳入来自于美国、加拿大和西班牙等81个研究中心的复发难治性或转移性宫颈癌患者共452例,静脉化疗方案,顺铂(50 mg/m²,D1或D2)

加紫杉醇(135 mg/m²或175 mg/m²,D1)方案或拓扑替康(0.75 mg/m²,D1~D3)加紫杉醇(175 mg/m²,D1)方案联合/不联合贝伐单抗(15 mg/kg,D1),21 d为一个治疗周期。结果显示:化疗联合贝伐单抗组比单独化疗总生存时间(overall survival,OS)显著延长,前者为16.8个月,后者为13.3个月。可见,对于晚期复发性宫颈癌患者,化疗药物联合贝伐单抗与单用化疗药物相比,显示出持续延长的OS。基于这项研究结果,2014年8月14日,美国食品和药物管理局(food and drug administration,FDA)批准贝伐单抗联合紫杉醇+顺铂或拓扑替康治疗复发性难治性原发宫颈癌。2020版美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)指南^[9]中复发和转移性宫颈癌的一线化疗方案中增加了贝伐单抗。

1.2 酪氨酸激酶抑制剂

神经生长酪氨酸激酶(neurotrophic tyrosine kinase, NTRK)基因是编码TRK(酪氨酸激酶)蛋白的基因。TRK家族蛋白是酪氨酸激酶,TRKs蛋白很少在神经组织外表达,但是NTRK基因与其他基因融合后,TRK融合蛋白将处于持续活跃状态,引发永久性的信号级联反应,驱动TRK融合肿瘤的扩散和生长。NTRK基因融合罕见,但是已经在多种癌症患者体内发现NTRK融合现象。如果能抑制激酶活性,就能抑制癌症生长。TRK抑制剂的原理就是抑制激酶的活性。

拉罗替尼是一种TRK抑制剂,对NTRK融合阳性的实体肿瘤患者均具有明显且持久的抗肿瘤活性,是一种只针对特定基因突变,而不局限于特定癌症种类的抗癌新药。最近的文献^[6]报道,治疗55例成人及儿童患者TRK融合的实体肿瘤客观缓解率(objective response rate,ORR)为75%,其中62%的患者部分缓解,13%的

患者完全缓解。9%的患者疾病稳定,9%的患者疾病进展,4%的患者由于病情恶化撤出实验而无法评价。这项研究最近更新补充报告^[7],在新增的67例携带NTRK基因融合的患者中,54例患者在接受拉罗替尼治疗后,基于研究者评估的ORR为81%(95% CI:69%-91%),另外13例患者仍在继续研究中。整合数据显示,109例携带NTRK基因融合的患者接受拉罗替尼治疗后,基于研究者评估的ORR为81%(95% CI:72%-88%),其中63%患者出现部分缓解,17%患者出现完全缓解。基于这项研究,2018年11月FDA批准拉罗替尼用于治疗NTRK基因融合实体肿瘤。拉罗替尼剂型为成人口服胶囊和儿童口服溶液,目前已在香港上市。国内拉罗替尼的临床试验正在进行中。

恩曲替尼是2019年FDA批准的第一种选择性靶向(reactive oxygen species 1,ROS1)(一种肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶编码基因)和NTRK融合的治疗药物。2019年6月,美国临床肿瘤学会发布了恩曲替尼治疗成人实体瘤和中枢神经系统(CNS)转移瘤的积极研究结果,该结果来源于名为ALKA372-001、STARTRK-1和STARTRK-2的3项临床试验数据的综合分析。最近文献^[8]对上述3项临床试验数据进行汇总分析,ROS1融合阳性(ROS1+)患者中,发生CNS转移患者的ORR达73.9%(95% CI: 51.6%-89.8%),无进展生存期(progression-free survival, PFS)达13.6个月;未发生CNS转移患者的ORR达80%(95% CI: 61.4%-92.3%),PFS达26.3个月。NTRK融合阳性(NTRK+)患者中,发生CNS转移患者的ORR达50.0%(95% CI: 21.1%-78.9%),PFS达7.7个月,OS达14.3个月;未发生CNS转移患者的ORR达59.5%(95% CI:43.3%-74.4%),PFS达12.0个月,OS达20.9个月,得出结论,恩曲替尼用于NTRK基因融合阳性的局部进展或转移性实体瘤患者安全有效。目前研究认为,恩曲替尼对乳腺癌、胆管癌、结直肠癌、妇科肿瘤、神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、唾液腺癌、胰腺癌、肉瘤、甲状腺癌等多种实体肿瘤均有效。并且,恩曲替尼能突破血脑屏障,对脑转移患者也有效。2020版NCCN宫颈癌指南^[9]指出,对于NTRK基因融合的复发性宫颈癌患者拉罗替尼或恩曲替尼有效。

1.3 表皮生长因子受体抑制剂

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种跨膜糖蛋白,具有TRK活性,与表皮生长因子组合可启动细胞核内的相关基因,促进细胞的分裂增殖。家族的其他成员包括HER2/Neu/ErbB2,HER3/ErbB3和HER4/ErbB4。多种恶性肿瘤患者体内EGFR表达升高。EGFR抑制剂能够阻碍EGFR与其配体结合,抑制受体TRK磷酸化,从而抑制肿瘤细胞生长。EGFR抑制剂主要包括单克隆抗体和TRK抑制剂两大类,目前临床研究较多的单克隆抗体有曲妥珠单抗、西

妥昔单抗,EGFR酪氨酸激酶抑制剂主要有吉非替尼、厄洛替尼等。目前,曲妥珠单抗(赫赛汀)用于治疗HER2阳性乳腺癌和胃癌患者已经20余年,很多患者因其获益。Sharma DN等^[10]报道,对复发或转移性宫颈癌的治疗中联用吉非替尼组与不使用吉非替尼的对照组比较,中位生存期提高了37.5%。1项II期临床试验^[11]报道,埃罗替尼与顺铂同步放化疗联用治疗晚期宫颈癌,临床缓解率达95.1%,3年累积生存率达82.3%,毒副作用不明显。

1.4 多聚ADP-核糖聚合酶抑制剂

多聚ADP-核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)是聚腺苷酸二磷酸核糖基聚合酶,在DNA损伤断裂时会被激活,从而识别并结合到DNA的断裂位置上,并进一步激活、催化受体蛋白的聚ADP核糖基化作用,参与DNA损伤的修复过程。研究发现正常细胞不止PARP能够修复DNA损伤,乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)产生的蛋白也有修复功能。如果BCRA正常,PARP抑制剂不能阻碍癌细胞的损伤修复,但是如果BCRA无法正常工作,PARP抑制剂就可以实现只杀死癌细胞而不杀正常细胞的作用。因此,PARP抑制剂成为用于治疗BRCA基因突变的恶性肿瘤的靶向药物。迄今为止,美国FDA总共批准了四款PARP抑制剂,分别是奥拉帕利、鲁卡帕利、尼拉帕利和他拉唑帕利。目前国内共获批两款PARP抑制剂。奥拉帕利作为首个在国内上市的PARP抑制剂,于2018年8月获批用于复发性卵巢癌成年患者的维持治疗,2019年12月获批用于BRCA突变晚期卵巢癌患者的一线维持治疗。尼拉帕利于2018年在中国香港和澳门获批,于2019年12月在内地获批上市。这两种国内上市的PARP抑制剂的主要适应证为卵巢癌。维利帕尼是一种口服的PARP抑制剂,1项II期临床试验^[12]报道,27例使用拓扑替康联合维利帕尼治疗复发或晚期宫颈癌患者,只有2例患者肿瘤部分缓解,4例患者获得超过6个月的疾病无进展期。贫血、血小板减少、白细胞减少、嗜中性粒细胞减少等三级不良反应的发生率分别是59%、44%、22%、19%。另1项I期临床试验(NCT#01281852)^[13]报道,维利帕尼联合顺铂/紫杉醇方案治疗晚期或复发性宫颈癌,共纳入34例受试者,ORR为34%,PFS为6.2个月,OS为14.5个月。仅1例出现剂量限制性毒性。可见,PARP抑制剂用于晚期复发性宫颈癌的治疗尚处于临床试验阶段,目前结果显示有效。PARP抑制剂与抗血管生成药物联用治疗复发宫颈癌的临床试验^[14]正在进行中。

2 晚期复发性宫颈癌的免疫治疗

宫颈癌免疫治疗的机理主要是激活人体免疫系统,依靠自身免疫力杀灭癌细胞和肿瘤组织。目前应用的免疫疗法主要有癌症疫苗、T细胞受体基因修饰T细胞

治疗、嵌合抗原受体 T 细胞疗法、过继性 T 细胞疗法和免疫检查点抑制剂。

2.1 免疫检查点抑制剂

免疫检查点是指存在于免疫系统中的调节分子,主要表达于免疫细胞表面。按功能可分为共刺激免疫检查点和抑制性免疫检查点。目前研究主要集中于抑制性免疫检查点,包括细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)、程序性死亡蛋白 1 (programmed cell death 1, PD-1) 及其配体 (programmed cell death 1 ligand, PD-L1)。

2.1.1 抗 CTLA-4 单克隆抗体 Lheureux S 等^[15]报道,抗 CTLA-4 单克隆抗体伊匹单抗用于转移或复发人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 相关宫颈癌的临床试验研究 (NCT01693783) 结果显示,42 例既往接受放疗或化疗的宫颈癌患者接受伊匹单抗治疗,34 例可评估患者中部分缓解 1 例,病情稳定 10 例,病情进展 23 例,中位 PFS 2.2 个月,中位 OS 8.5 个月。研究结果表明,抗 CTLA-4 单克隆抗体伊匹单抗用于转移或复发 HPV 相关宫颈癌有一定疗效。

2.1.2 抗 PD-1 单克隆抗体 帕博利珠单抗是一种靶向 PD-1 的人源化单克隆免疫球蛋白 G4 抗体。Frenel JS 等^[16]报道,抗 PD-1 单克隆抗体-帕博利珠单抗在 PD-L1 阳性晚期实体瘤患者中安全性和有效性的多中心临床试验 (NCT 02054806) 结果显示,24 例 PD-L1 阳性且既往治疗失败的晚期宫颈癌患者中部分缓解 4 例,总体缓解率为 17%,3 例病情稳定。另 1 项关于帕博利珠单抗用于宫颈癌患者的临床研究 (NCT 02628067)^[17]得出结论,47 例晚期治疗未控宫颈癌患者的 ORR 为 17%,15 例随访时间超过 27 周患者的 ORR 为 27%,随着随访时间延长,ORR 有所提高。2018 年 6 月, FDA 批准帕博利珠单抗用于患有化疗后或疾病进展且肿瘤表达 PD-L1 的复发或转移性宫颈癌的患者。最近, NCT 02628067 研究的补充报告^[18]显示:使用帕博利珠单抗单药治疗 98 例持续、复发或转移性宫颈癌,中位随访时间为 10.2 个月 (0.6 ~ 22.7 个月)。ORR 为 12.2% (95% CI: 6.5% - 20.4%), 其中 3 例达到完全缓解,9 例部分缓解。基于这项研究结果,2020 NCCN 宫颈癌指南中推荐帕博利珠单抗作为适用于 PD-L1 阳性或 MSI-H/dMMR 的复发宫颈癌的二线方案。

纳武利尤单抗是一种针对 PD-1 受体的人源化单克隆抗体。NCT 02488759 试验^[19]纳入了 HPV 阳性的复发或转移性宫颈癌、阴道癌和外阴癌患者,其中 19 例复发或转移性宫颈癌患者,给予每 2 周静脉注射纳武利尤单抗 240 mg 的治疗,研究数据显示,19 例宫颈癌患者的 ORR 为 26.3%,没有与治疗相关的死亡病例。可以看出纳武利尤单抗在晚期或复发宫颈癌患者的治疗中表现出良好的安全性和抗肿瘤活性。然而,最近的 1 项 II 期临床试验报道^[20],研究者纳入 26 例经过铂类化疗

药治疗后的复发性难治性宫颈癌患者,进行每 2 周静脉注射纳武利尤单抗 3 mg/kg 的治疗。结果显示,在 26 例复发性难治性宫颈癌患者中,中位随访时间为 32 个月,有 21 例 (84%) 患者出现治疗相关不良事件 (TRAE), 大多数为 1 ~ 2 级。6 例 (24%) 患者出现 3 级 TRAEs, 1 例因肝毒性而停止使用纳武利尤单抗。无 5 级 TRAEs 发生,2 例发生 4 级 TRAEs。1 例部分缓解 (4%; 90% CI: 0.4% - 22.9%), 缓解时间 3.8 个月。36% 的患者病情稳定 (SD) (9/25; 90% CI: 20.2% - 54.4%), SD 的中位持续时间为 5.7 (3.5 ~ 12.7) 个月。估计 6 个月时 PFS 和 OS 分别为 16% 和 78.4%。从数据可以看出,单药纳武利尤单抗对复发性难治性宫颈癌患者具有较低的抗肿瘤活性和可接受的安全性。

2.1.3 抗 CTLA-4 单克隆抗体联合抗 PD-1 单克隆抗体

除了免疫检查点单药研究,最近, Naumann R W 等^[21]报道了 CheckMate-358 试验的中期结果,试验将复发或转移性宫颈癌患者随机分为两组,纳武利尤单抗 3 mg/kg Q 2W + 伊匹单抗 1 mg/kg Q 6W (A 组) 或纳武利尤单抗 1 mg/kg + 伊匹单抗 3 mg/kg Q 3W, 共 4 次给药,然后用纳武利尤单抗 240 mg Q 2W (B 组),持续 24 个月,直到进展或毒性不可接受,主要评估指标为 ORR, 次要评估指标为 OS、PFS 和反应持续时间,结果提示:两种方案在复发转移性宫颈癌均有临床疗效;亚组分析,无论肿瘤细胞 PD-L1 如何,均能观察到反应;两种方案中均观察到未接受过系统治疗的患者疗效更好;中位随访时间 > 10 个月,反应持久;没有新的不良反应出现,治疗方案的安全性可控。综上所述,由于晚期复发性宫颈癌的治疗选择有限,免疫检查点抑制剂用于复发转移性宫颈癌显示出一定疗效,其研究进展及应用值得关注 and 期待。

2.2 E6/E7 特异性过继性 T 细胞疗法

目前认为, HPV 感染是宫颈癌的主要病因,其致癌基因 E6/E7 能够通过多种途径逃避宿主免疫监视,病毒持续感染最终导致宫颈病变的发生,是肿瘤进展的驱动因素^[22],因此,靶向 E6/E7 基因的相关研究成为最近的研究热点。Jim 等^[23]的基础实验研究报道,通过对 T 细胞进行基因工程改造,使其靶向 HPV16 E7 基因,能够使异种移植小鼠模型中 HPV16 感染的宫颈癌消退。Stevanovic 等^[24]报道,应用对 HPV E6 以及 E7 反应的肿瘤浸润性 T 细胞 (tumor-infiltrating T cells, HPV-TILs) 进行回输治疗,9 例接受过铂类为基础的化疗或者同期放化疗而复发转移的宫颈癌患者中,2 例患者疾病完全缓解,1 例部分缓解。靶向 E6/E7 制剂的疗效及安全性尚待进一步研究证实。

3 晚期复发性宫颈癌的靶向治疗或免疫治疗与其它治疗方法的联合治疗

对于晚期复发性宫颈癌来说,多数不能通过一种治

疗方法达到满意的治疗效果。因此,探索更为有效的联合治疗方案成为近年来的研究热点。2020 年美国妇科肿瘤学会大会上,我国学者 Huang 等^[26]对 1 项国内 II 期临床试验的中期结果进行了口头报告,这项试验是评估卡瑞利珠单抗联合 VEGFR2 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)-阿帕替尼二线及以上治疗晚期复发宫颈癌的疗效及安全性。该研究共纳入 45 例组织学证实为转移性、复发性或持续性宫颈癌患者,给予每 2 周一 200 mg 卡瑞利珠单抗联合每日一次 250 mg 阿帕替尼治疗。研究的主要终点是研究者评估的 ORR。在进行肿瘤评估的 42 例患者中,ORR 为 59.5% (25/42),完全缓解率为 4.8% (2/42),部分缓解率为 54.8% (23/42),SD 率为 28.6% (12/42),疾病控制率为 88.1% (95% CI: 78.3%-97.9%),73.3% 的患者(33/42)病变缩小。中位缓解出现时间为 1.9 个月(1.8~3.8 个月)。中位 PFS 为 7.6 个月(5.8 个月~未达到)。初步结果显示卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗复发难治性宫颈癌安全有效。

4 目前正在进行的主要临床试验

4.1 单药免疫疗法

纳武利尤单抗治疗复发转移性宫颈癌的 II 期临床试验(NCT 02257528);西米普利单抗(抗 PD-1 单抗)治疗铂类耐药的复发转移性宫颈癌的 III 期临床试验(NCT 03257267);赛帕利单抗(GLS-010)(抗 PD-1 单抗)治疗复发转移性宫颈癌的 II 期临床试验(NCT 03972722);AGEN2034(PD-1 抗体)治疗晚期宫颈癌的 I/II 期临床试验(NCT 03104699);GB226(PD-1 抗体)治疗复发转移性宫颈癌的 II 期临床试验(NCT 03808857);伊匹单抗治疗复发转移性宫颈癌的 II 期临床试验(NCT 01693783)。

4.2 联合用药免疫疗法

AGEN1884(抗 PD-1 抗体)联合 AGEN2034(CTLA-4 抑制剂)治疗复发性宫颈癌的 II 期临床试验(NCT 03894215)。

4.3 免疫疗法联合化疗

应用以铂类为基础的化疗联合或不联合贝伐单抗治疗持续、复发及转移的晚期宫颈癌的 III 期随机临床试验(NCT 03635567);化疗联合贝伐单抗以及 PD-L1 抑制剂-阿特珠单抗对 IV 期、持续及复发宫颈癌治疗的 III 期临床试验(NCT 03556839);阿霉素单药与阿特珠单抗单药及两药联合治疗复发宫颈的 II 期临床试验(NCT 03340376)。

4.4 免疫疗法联合放疗

阿特珠单抗联合立体定向放疗治疗复发难治性或转移性宫颈癌的 II 期临床试验(NCT 03614949);PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂与放疗联合用于复发转移妇科恶性肿瘤的有效性和安全性的 I 期临床试验(NCT 03277482)。

4.5 免疫疗法联合靶向治疗

阿特珠单抗联合贝伐单抗治疗复发及转移宫颈癌的 II 期临床试验(NCT 02921269);卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗复发转移性宫颈癌的 II 期临床试验(NCT 03816553)。

4.6 免疫疗法联合靶向治疗和化疗

帕博利珠单抗联合化疗及贝伐单抗用于宫颈癌治疗的 II 期临床试验(NCT 03367871)。

这些临床试验的数据尚未公布,我们期待这些临床试验得出令人兴奋的结果。

5 结语

综上所述,晚期复发性宫颈癌治疗方案的选择较为棘手,目前尚无统一最优方案。NCCN 指南和 FIGO 指南均推荐根据患者体能状况、复发或转移部位、初始治疗方式、复发病变程度等综合评估复发性宫颈癌的治疗策略。随着近年来靶向治疗及免疫治疗研究的进展,最新的 NCCN 指南也进行了更新,与 2019 版 NCCN 指南比较,2020 版 NCCN 指南中对复发和转移性宫颈癌的一线化疗方案增加了贝伐单抗,二线化疗新增加了拉罗曲替尼或恩替替尼,用于 NTRK 基因融合阳性肿瘤。推荐患者进行 MMR/MSI 或 PD-L1 和 NTRK 基因融合检测。可见,免疫治疗和靶向治疗已经成为晚期复发性宫颈癌的治疗指南,靶向治疗和/或免疫治疗联合传统治疗方案的临床实验正在进行中,初步结果显示安全有效,有可能成为未来宫颈癌治疗的主要手段之一。为能够在最小的不良反应情况下最大程度地提高疗效,更好地改善晚期复发性宫颈癌患者的生活质量,我们期待更多的多中心前瞻性随机对照研究来探索和验证更优的治疗方案。

【参考文献】

- [1] Quinn M A, Benedet J L, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer [J]. International Journal of Gynaecology and Obstetrics; the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 2006, 95 (Suppl 1): S 43-103.
- [2] Gasparini G. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer [J]. The Oncologist, 2000, 5 (Suppl 1): 37-44.
- [3] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress [J]. Endocrine Reviews, 2004, 25 (4): 581-611.
- [4] Kanthou C, Tozer G. Targeting the vasculature of tumours; combining VEGF pathway inhibitors with radiotherapy [J]. British Journal of Radiology, 2019, 92 (1093): 20180405.
- [5] Monk B J, Sill M W, Mcmeekin D S, et al. Phase III trial of four Cisplatin-Containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma; a gynecologic oncology group study [J]. Journal of Clinical Oncology, 2009, 27 (28): 4649-4655.
- [6] Drilon A, Laetsch T W, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK Fusion-Positive cancers in adults and children [J]. The New England Journal of Medicine, 2018, 378 (8): 731-739.

- [7] Lassen U N, Albert C M, Kummar S, et al. 4 090 larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach [J]. *Annals of Oncology*, 2018, 29(8): 279-297.
- [8] Doebele R C, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials [J]. *The Lancet. Oncology*, 2020, 21(2): 271-282.
- [9] National Comprehensive Cancer Network. (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer, Version 1. 2020 [EB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [10] Sharma D N, Rath G K, Julka P K, et al. Role of gefitinib in patients with recurrent or metastatic cervical carcinoma ineligible or refractory to systemic chemotherapy: first study from Asia [J]. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 2013, 23(4): 705-709.
- [11] Nogueira-Rodrigues A, Moralez G, Grazziotin R, et al. Phase 2 trial of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer [J]. *Cancer*, 2014, 120(8): 1187-1193.
- [12] Kunos C, Deng Wei, Dawson D, et al. A phase I-II evaluation of veliparib (NSC\737664), topotecan, and filgrastim or pegfilgrastim in the treatment of persistent or recurrent carcinoma of the uterine cervix an NRG oncology/gynecologic oncology group study [J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2015, 25(3): 484-492.
- [13] Thaker P H, Salani R, Brady W E, et al. A phase I trial of paclitaxel, cisplatin, and veliparib in the treatment of persistent or recurrent carcinoma of the cervix: an NRG Oncology Study (NCT01281852) [J]. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 2017, 28(3): 505-511.
- [14] University of Oklahoma. Bevacizumab and Rucaparib in Recurrent Carcinoma of the Cervix or Endometrium (Clovis-001) [EB/OL]. (2020-1-18) [2020-5-8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03476798?cond=NCT%2303476798&draw=2&rank=1>.
- [15] Lheureux 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 Oncology*, 2018, 4(7): e173776.
- [16] Frenel J S, 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 Ib KEYNOTE-028 trial [J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2017, 35(36): 4035-4041.
- [17] Schellens J, Marabelle A, Zeigenfuss S, et al. Pembrolizumab for previously treated advanced cervical squamous cell cancer: Preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-158 study [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(15): 5514.
- [18] Chung H C, Ros W, Delord J P, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2019, 37(17): 1470-1478.
- [19] Naumann R W, Hollebecque A, Meyer T, 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]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2019, 37(31): 2825-2834.
- [20] Santin A D, Deng W, Frumovitz M, et al. Phase II evaluation of nivolumab in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer (NCT02257528/NRG-GY002) [J]. *Gynecologic Oncology*, 2020, 157(1): 161-166.
- [21] Naumann R W, Oaknin A, Meyer T, et al. LBA62 - efficacy and safety of nivolumab (Nivo) + ipilimumab (Ipi) in patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer: results from CheckMate 358 [J]. *Annals of Oncology*, 2019, 30: v 898-v 899.
- [22] Pan K, Gong J, Huynh K, et al. Current systemic treatment landscape of advanced gynecologic malignancies [J]. *Targeted Oncology*, 2019, 14(3): 269-283.
- [23] Jin B-y, Campbell T E, Draper L M, et al. Engineered T cells targeting E7 mediate regression of human papillomavirus cancers in a murine model [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(8): e99488.
- [24] Stevanovic S, Draper L M, Langan M M, et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells [J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2015, 33(14): 1543-1550.
- [25] Kagabu M, Nagasawa T, Fukagawa D, et al. Immunotherapy for uterine cervical Cancer [J]. *Healthcare*, 2019, 7(3): 108.
- [26] Huang X, Shen J, Xiong Y, et al. Apatinib plus camrelizumab in patients with advanced cervical cancer: A multicentre, open-label, single-arm, phase II trial [J]. *Gynecologic Oncology*, 2020, 159(suppl 1): 43.

(收稿日期:2020-09-01 编辑:向晓莉)