

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.05.017

· 综述 ·

## PD-1/PD-L1与宫颈癌免疫治疗

### PD-1/PD-L1 and cervical cancer immunotherapy

谭碧波 综述;莫凌昭 审阅(广西医科大学附属肿瘤医院 妇瘤科,广西南宁 530021)

**[摘要]** 宫颈癌是我国女性常见的恶性肿瘤,其传统治疗方式仍存在较多的毒副作用,在寻求突破治疗宫颈癌的新途径中,程序性死亡受体(programmed cell death-1, PD-1)和程序性死亡配体(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)是近年来研究较多的抑制性免疫检查点,其与多种恶性肿瘤的发生、发展和转移有不可分割的联系。PD-1/PD-L1抑制剂在治疗宫颈癌方面,其总体缓解率为14%~27%,当其联合传统化疗可以更多地提高总体缓解率,目前已有多项相关研究正在进行中。本文对PD-1/PD-L1的生物学特性及其抗体在宫颈癌治疗中的应用进展作一综述。

**[关键词]** 宫颈癌;PD-1/PD-L1;信号通路;免疫检查点抑制剂;肿瘤免疫治疗

**[中图分类号]** R737.33; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)05-0577-05

宫颈癌是我国女性常见的恶性肿瘤,其在中国的发病率呈上升趋势。根据最新的全国癌症统计分析数据<sup>[1]</sup>显示:2018年全球女性新增8 622 539例癌症病例,发病率为228.0/10万,其中宫颈癌位居第4位(6.6%);女性恶性肿瘤的死亡病例为4 169 387例,死亡率为110.2/10万,其中宫颈癌占7.5%。这严重影响了女性的生活质量。虽然治疗宫颈癌的手段和药物的更新速度极快,但是宫颈癌的发病率依然呈现上升趋势并且向年轻化发展。在研究癌症的分子表达调控机制中,程序性死亡受体(programmed cell death-1, PD-1)和程序性死亡配体(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)是目前最新、最热门的免疫检查点,其在乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、食管癌、胃癌、黑色素瘤等多种恶性肿瘤中均出现异常高表达<sup>[2]</sup>。众所周知,宫颈癌的发生发展和高危型HPV持续感染有密切关系,而宫颈细胞表面PD-L1的表达量与HPV感染程度有关<sup>[3]</sup>。而抑制PD-1/PD-L1信号通路能有效减少T细胞的损耗,提高机体免疫力并改善预后<sup>[4]</sup>,这也为免疫治疗提供了新方向。目前,利用免疫检查点抑制剂即抗PD-1抗体和抗PD-L1抗体治疗肿瘤受到广泛关注,本文对PD-1/PD-L1的生物学特性及其抗体在宫颈癌治疗中的应用进展作一综述。

#### 1 PD-1/PD-L1概述

PD-1又称为B7-H1蛋白,于1992年由ISHIDA等<sup>[5]</sup>首次发现,属于免疫球蛋白CD28/CTLA-4超家族成员<sup>[6]</sup>。其相对分子质量为55 000~60 000,主要表达于活化的T细胞、B细胞的膜表面<sup>[7]</sup>,其主要结构包括胞外区的IgV结构域、疏水的穿膜区以及胞内区。其中,IgV结构域能够与PD-L1结合并起到抑制T细胞

活化的作用;胞内区的免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)及免疫受体酪氨酸激活基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)是PD-1发挥负性调控作用的重要部位<sup>[8-9]</sup>。

PD-1的两个配体分别为PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC),均为B7家族的成员,PD-1主要与PD-L1结合发挥抑制性作用。PD-L2在T细胞表面并不表达,并多种肿瘤细胞类型及癌旁或者外周组织中表达量也不高,即使PD-L2与PD-1的结合能力强于PD-L1,但是其抑制作用却弱于后者<sup>[10]</sup>。有研究<sup>[11]</sup>发现,在恶性肿瘤中能引起PD-L1表达升高的机制主要有两方面,其一是通过诱导致癌信号转导通路的激活;其二是激活一些特异性细胞因子,特别是IFN- $\gamma$ ,通过介导肿瘤细胞的有害炎症微环境,可显著上调PD-L1表达。一般情况下,在宫颈癌的早期肿瘤可以诱发免疫应答,但当人体免疫力低下时,肿瘤可通过免疫逃逸从而得以进展<sup>[12]</sup>。在正常组织中,发生生理性外周免疫耐受的主要原因之一是PD-L1的持续高表达,并且通过对组织损伤的炎症反应,进而达到控制组织自身免疫反应的目的<sup>[13]</sup>。

**[基金项目]** 广西自然科学基金资助项目(No. 2016JJA140536);广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目资助(No. S2019041)。Project supported by the Natural Science Foundation of Guangxi (No. 2016JJA140536), and the Project for Development, Promotion and Application of Feasible Medical Health Technologies of Guangxi Province (No. S2019041)

**[作者简介]** 谭碧波(1992.10-),男,硕士生,主要从事妇科肿瘤相关研究,E-mail: 6872231@qq.com

**[通信作者]** 莫凌昭(MO Lingzhao, corresponding author),硕士生导师,主任医师,主要从事妇科肿瘤相关研究,E-mail: molingzhao@hotmail.com

PD-1/PD-L1 的主要作用机制在于:PD-1 与 PD-L1 结合的时间点在 T 细胞活化之后,引起 ITSM 中的酪氨酸发生磷酸化,进而导致下游蛋白激酶 PI3K 和 Sky 的去磷酸化,使得下游 AKT、ERK 等通路的活化受限,最终抑制 T 细胞活化的基因,同时细胞因子的转录和翻译也受到限制,进而发挥负性调控 T 细胞活性的作用<sup>[14]</sup>。多种恶性肿瘤如肺癌、肝癌、乳腺癌及宫颈癌等均检测到 PD-L1 的高表达,并且与肿瘤免疫逃逸有关<sup>[15]</sup>。另外,PD-1 与 PD-L1 结合可以诱发抑制性细胞因子的分泌和 T 细胞的凋亡,并使 T 细胞转化为调节性 T 细胞,肿瘤利用这些变化来抑制抗肿瘤 T 细胞的活性,最终发生免疫逃逸和肿瘤进展<sup>[16]</sup>。

## 2 PD-1/PD-L1 相关信号通路

### 2.1 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/akt 通路能够影响细胞生存、发展和增殖等,抑癌基因 PTEN 的缺失和减少可导致该通路的活化。利用骨髓 X-染色体激酶激活该通路可促进宫颈癌细胞的产生与增殖<sup>[17-18]</sup>。另一方面,PD-1 抑制 CD28 介导的 ITSM 磷酸化可以有效阻断 PI3K/Akt 通路,抑制 BXL 等抗凋亡基因的表达,达到延缓肿瘤细胞生长、抑制肿瘤进展的作用<sup>[19]</sup>。许多 PI3K 抗体目前已应用于临床试验,如在 BRAF 耐药的黑色素瘤治疗中加入 PI3K 抑制剂可以降低 PD-L1 的表达,证明 PI3K/Akt 通路的激活能够增加 PD-L1 的表达量<sup>[20]</sup>。另一项乳腺癌的研究<sup>[21]</sup>中发现,PAN-PI3K $\delta$  抑制剂可以显著抑制 PD-1 和 BKM120,以促进 IFN- $\gamma$  的分泌,促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞的增殖。PD-1 诱导的免疫抑制可下调 Akt 水平,从而有助于 T 细胞受体(TCR)行使其免疫功能。此外,Akt 抑制剂可通过上调 PD-1 加剧 PTEN 水平的降低,PTEN 是一种重要的抑癌基因,同时也是 PI3K/Akt 通路的负调节因子,PTEN 的减少会导致 PD-L1 的高表达,并抑制 T 细胞的功能<sup>[22]</sup>。

### 2.2 MAPK 信号通路

MAPK 是一种酪氨酸磷酸酶,其通路与 PI3K/Akt 通路的功能类似。在正常情况下,MAPK 通路可以通过酪氨酸激酶受体被细胞外的信号激活。而肿瘤细胞可以通过 BRAF 基因的突变,使 MAPK 通路处于持续激活状态,从而引起肿瘤细胞的分化、增殖、代谢、生长<sup>[23]</sup>。BRAF 基因的突变形式大多数以 V600E 突变为主,常见于黑色素瘤、甲状腺乳头状癌、和非小细胞肺癌等多种肿瘤。研究<sup>[24]</sup>表明,BRAF 抑制剂可以降低 MAPK 通路的活性,诱导 T 细胞作用于黑色素瘤细胞,影响肿瘤微环境,从而降低 PD-L1 的表达。

### 2.3 RAS 信号通路

RAS 信号通路能够调节细胞的正常生长、繁殖及维持其重要功能,一旦该通路发生突变时,可使细胞功能受损、异常增殖,最终导致肿瘤的发生及转移<sup>[25]</sup>。RAS 基因可编码多种蛋白,包括 H-RAS、N-RAS、K-RAS 及 K-RASB。有研究<sup>[26]</sup>对 122 例非小细胞肺癌患者的 PD-1 蛋白表达及 K-RAS 基因突变状态进行评估,发现 PD-1 阳性与 K-RAS 基因突变状态有明显的相关性,K-RAS 的突变使患者的 PD-1 蛋白呈现高表达。而在王珊等<sup>[27]</sup>的一项研究中,运用免疫组化两步法检测 PD-1、PD-L1 蛋白的表达,同时应用实时荧光定量 PCR 技术检测 K-RAS 基因的突变情况,结果 PD-1、PD-L1 蛋白表达均与 K-ras 突变无关 ( $P>0.05$ )。出现上述差异有可能是因为 K-RAS 基因突变在不同人种中存在不同的表达。

## 3 PD-1/PD-L1 在宫颈癌治疗中的研究进展

近年来,美国 FDA 批准的抗 PD-1/PD-L1 抗体共有 5 种,其中抗 PD-1 抗体有帕博丽珠单抗(pembrolizumab)和纳武利尤单抗(nivolumab),抗 PD-L1 抗体有阿特珠单抗(atezolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)和度伐单抗(durvalumab),它们的作用机制为通过阻断 PD-1 和 PD-L1 的结合恢复自身 T 淋巴细胞的数量和功能,激活 T 淋巴细胞杀伤癌细胞的能力,进而达到消灭肿瘤细胞、避免肿瘤逃逸的目的。截至目前,抗 PD-1/PD-L1 抗体已经在多种实体恶性肿瘤,如黑色素瘤,肺癌,肾癌,头颈部鳞癌及尿路上皮癌等的临床试验中取得了显著疗效<sup>[28-29]</sup>。这种免疫疗法将逐渐成为继手术及放化疗和靶向疗法之后的新兴手段。

### 3.1 抗 PD-1 抗体在宫颈癌临床研究中的应用

帕博丽珠单抗是一种人源化单克隆免疫球蛋白 G4 抗体,阻断 PD-1 与 PD-L1 间的相互作用,促进免疫系统杀死肿瘤细胞。在 FRENEL 等<sup>[30]</sup>的一项研究中,为了评估帕博丽珠单抗在 PD-L1 阳性的晚期实体瘤患者中的安全性和有效性,纳入 24 例患者进行 IB 期临床试验,结果显示帕博丽珠单抗在宫颈癌患者中的总体反应率为 17%,3 例患者(13%)病情稳定、18 例患者(75%)出现治疗相关不良事件(TRAES),其中以皮疹(5 例,21%)和发热(4 例,17%)居多,5 例患者出现 3 级及以上 TRAES,未出现治疗相关的死亡病例。KEYNOTE 158(NCT02628067)<sup>[31]</sup>是对 98 例复发或转移性宫颈癌患者进行帕博丽珠单抗药物治疗的研究,其中 77 例(79%)患者的肿瘤表达 PD-L1,即 CPS $\geq$ 1,并且至少接受过一种化疗方案治疗且有转移;研究结果表明,77 例患者的总体缓解率为 14.3%,

其中完全缓解率为2.6%,但在PD-L1低表达的肿瘤患者中没有观察到反应。65.3%的患者发生TRAEs,最常见的是甲状腺功能减退症(10.2%)、食欲下降(9.2%)和疲劳(9.2%),12.2%的患者发生3至4级TRAEs<sup>[31]</sup>。基于这些数据,美国FDA批准其用于治疗在化疗后病情仍出现进展或恶化,且高表达PD-L1的晚期宫颈癌患者<sup>[32]</sup>。以上临床试验证实了帕博丽珠单抗在宫颈癌中的抗肿瘤活性和安全性。有研究<sup>[33]</sup>表明,PD-1抑制剂联合放疗的患者的总体生存率与单独用PD-1抑制剂的患者相比,其总体生存率显著升高。并且在非小细胞肺癌和晚期黑色素瘤的治疗中,应用免疫检查点抑制剂联合化疗或放疗,均取得较好的疗效。目前一项正在进行的研究(NCT02635360)因其新颖的治疗手段而被人关注,即先让患者接受放射治疗后,这些被电离辐射杀死的恶性细胞释放肿瘤抗原,紧接着用帕博丽珠单抗进行免疫治疗,从而可以使受照射的肿瘤引发相关的免疫反应,调节肿瘤免疫原性并增强抗原提呈和细胞因子的产生。

纳武利尤单抗是一种高纯度人源化IgG 4亚型单克隆抗PD-1抗体,可阻断PD-1与其配体的相互作用并恢复T细胞的抗肿瘤作用<sup>[35]</sup>。纳武利尤单抗作为第一代抗PD-1抗体,现已被批准用于多种恶性肿瘤,如黑色素瘤、肺癌、肾细胞癌、淋巴瘤等<sup>[36-37]</sup>,而在宫颈癌治疗中的应用较少。近几年,有研究者利用纳武利尤单抗治疗晚期或持续/复发性宫颈癌患者,取得了一定成果。在一项I/II期临床试验中(NCT02488759)<sup>[38]</sup>,首先预测了纳武利尤单抗治疗5种病毒相关肿瘤的安全性及有效性,随后对患者进行每2周静脉注射纳武利尤单抗240 mg的治疗。研究数据显示,19例难治性宫颈癌患者的客观缓解率为26.3%,其中有12例(63.2%)患者报告了不同级别的TRAEs,最先和最常见的是腹泻,其次为食欲不良、肝细胞损失、肺炎等,没有与治疗相关的死亡病例。可以看出纳武利尤单抗在宫颈癌患者的治疗中表现出良好的安全性和抗肿瘤活性。但在SANTIN等<sup>[39]</sup>的一项II期临床试验中,研究者对26例经过铂类化疗药治疗后的持续/复发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。数据结果显示36%的患者的体力状况(performance status,PS)分析标准为1,在77.3%的肿瘤样品中鉴定出PD-L1表达( $\geq 1\%$ ),有21例(84%)患者出现TRAEs,大多数为1~2级,6例(24%)患者发生了3级TRAEs,1例因肝毒性而停用纳武利尤单抗;2例患者发生4级TRAEs,没有发生5级TRAEs的患者。因此,在铂类化疗后的持续/复发性宫颈癌患者中用单药纳武利尤

单抗表现出可接受的安全性,但抗肿瘤活性较低。研究结果出现上述分歧可能是由于研究例数受限或方法和剂量的不同所导致,需要后续更多的试验数据加以佐证纳武利尤单抗在宫颈癌中的安全性和疗效。另外,从数据可以看出单药免疫治疗的方式很难维持宫颈癌患者的临床疗效,需要结合传统的放化疗或其他策略联合使用以增加免疫疗法的抗肿瘤活性和有效性<sup>[40]</sup>。

### 3.2 抗PD-L1抗体在宫颈癌临床研究中的应用

阿特殊单抗是一种靶向PD-L1的IgG1类单克隆抗体,其可阻断PD-1与PD-L1的结合。目前,抗PD-L1抗体用于宫颈癌的免疫治疗试验较少,有研究<sup>[41]</sup>表明,PD-L1的表达与多种恶性肿瘤患者的预后相关,但PD-L1的表达水平与预后的关系仍存在争议。近年来,有越来越多的学者开始研究抗PD-L1抗体治疗宫颈癌的可行性。ZHENG等<sup>[42]</sup>利用过继性T细胞疗法,将DC-CIK细胞与宫颈癌Caski细胞结合后,加入5  $\mu\text{g/ml}$  MPDL3280A,发现在DC-CIK细胞与阿特殊单抗的混合比例为30:1时,DC-CIK对宫颈癌细胞的细胞毒性比无阿特殊单抗的DC-CIK细胞上调了37.9%。在这项研究中,尽管共培养的DC-CIK细胞不能完全根除肿瘤,但它在异种移植小鼠中表现出中等强度的抗抑瘤活性,同时提高了存活率。KIM等<sup>[43]</sup>为了探讨PD-L1的表达和病理及生存率之间的关系,运用免疫组化法对27例I B1~II A期的鳞状宫颈癌患者的肿瘤组织进行PD-L1的检测,结果提示抗PD-L1治疗宫颈鳞状细胞癌可能是一种新的有效手段。

阿维鲁单抗和度伐单抗均是人源化的Ig G1单克隆抗体,其作用机制与阿特殊单抗类似,可以抑制PD-L1与PD-1的结合,从而起到抗肿瘤的作用。而阿维鲁单抗目前主要用于治疗转移性默克尔细胞癌,随着研究的进展,该药开始用于转移性黑色素瘤患者的治疗。近年来,关于抗PD-L1联合传统治疗方式的试验甚少。为了了解抗PD-L1抗体治疗持续/复发性宫颈癌的疗效和安全性和抗肿瘤活性,目前已有多个临床试验研究(NCT02921269、NCT03260023、NCT02914470、NCT03217747、NCT01975831)<sup>[44]</sup>正在进行中,期待取得可观的数据。

## 4 结 语

综上所述,PD-1/PD-L1在宫颈癌的免疫治疗中愈发受到关注,现阶段相关临床试验大部分处于I/II期,少数正在进行III期试验,而抗PD-1/PD-L1抗体治疗宫颈癌的缓解率偏低、不良反应较多,主要原因是其作用机制尚未明确,缺乏特定的生物标志物,目前

的基础及临床试验都在试图阐明其作用机制。宫颈癌的免疫疗法是否能成为继手术、放化疗之后的一种新的治疗手段, 还需要更多的临床数据给予证实, 但就目前取得的研究进展来看, 免疫检查点抑制剂联合放化疗将会是未来大型临床试验的研究重点。宫颈癌抗PD-1/PD-L1抗体联合传统疗法或靶向治疗具有广阔的应用前景, 多项相关的研究正在进行中, 期待结果可以在宫颈癌的治疗中带来突破性进展。

### [参考文献]

- [1] 王宁, 刘硕, 杨雷, 等. 2018全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019(1): 87-97. DOI: CNKI:SUN:ZLZD.0.2019-01-013.
- [2] DONG H D, STROME S E, SALOMAO D R, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion[J]. *Nat Med*, 2002, 8(8): 793-800. DOI: 10.1038/nm730.
- [3] OGUEJIOFOR K, GALLETTA-WILLIAMS H, DOVEDI S J, et al. Distinct patterns of infiltrating CD8<sup>+</sup> T cells in HPV+ and CD68 macrophages in HPV- oropharyngeal squamous cell carcinomas are associated with better clinical outcome but PD-L1 expression is not prognostic[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 14416-14427. DOI:10.18632/oncotarget.14796.
- [4] DONINI C, D'AMBROSIO L, GRIGNANI G, et al. Next generation immune-checkpoints for cancer therapy[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (Suppl 13): S1581-S1601. DOI:10.21037/jtd.2018.02.79.
- [5] 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.
- [6] 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. DOI:10.1016/s1074-7613(00)80089-8.
- [7] FRANCISCO L M, SAGE P T, SHARPE A H. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity[J/OL]. *Immunol Rev*, 2010, 236: 219-242[2019-10-31]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2919275/>. DOI:10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.
- [8] OKAZAKI T, HONJO T. PD-1 and PD-L1 ligands: from discovery to clinical application[J]. *Int Immunol*, 2007, 19(7): 813-824. DOI: 10.1093/intimm/dxm057.
- [9] SIDORENKO S P, CLARK E A. The dual-function CD150 receptor subfamily: the viral attraction[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(1): 19-24. DOI:10.1038/ni0103-19.
- [10] HATAM L J, DEVOTI J A, ROSENTHAL D W, et al. Immune suppression in premalignant respiratory papillomas: enriched functional CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells and PD-1/PD-L1/L2 expression [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(7): 1925-1935. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2941.
- [11] WANG Y M, LI G L. PD-1/PD-L1 blockade in cervical cancer: current studies and perspectives[J]. *Front Med*, 2019, 13(4): 438-450. DOI:10.1007/s11684-018-0674-4.
- [12] PAKISH J B, JAZAERI A A. Immunotherapy in gynecologic cancers: are we there yet?[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(10): 59. DOI:10.1007/s11864-017-0504-y.
- [13] WU X M, GU Z K, CHEN Y, et al. Application of PD-1 blockade in cancer immunotherapy[J/OL]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2019, 17: 661-674[2019-10-31]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558092/>. DOI:10.1016/j.csbj.2019.03.006.
- [14] LIU C Q, LU J, TIAN H Q, et al. Increased expression of PD-L1 by the human papillomavirus 16 E7 oncoprotein inhibits anticancer immunity[J]. *Mol Med Rep*, 2017;15(3):1063-1070. DOI:10.3892/mmr.2017.6102.
- [15] LI Y Y, CUI N, ZHENG P S, et al. BMX/Etk promotes cell proliferation and tumorigenicity of cervical cancer cells through PI3K/AKT/mTOR and STAT3 pathways[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 49238-49252. DOI:10.18632/oncotarget.17493.
- [16] ORBEGOSO C, MURALI K, BANERJEE S. The current status of immunotherapy for cervical cancer[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2018, 23(6): 580-588. DOI:10.1016/j.rpor.2018.05.001.
- [17] SONG M M, CHEN D F, LU B Y, et al. PTEN loss increases PD-L1 protein expression and affects the correlation between PD-L1 expression and clinical parameters in colorectal cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65821[2019-11-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3681867/>. DOI:10.1371/journal.pone.0065821.
- [18] NI J M, NI A P. Landscape of PD-1/PD-L1 regulation and targeted immunotherapy[J]. *Chin Med Sci J*, 2018, 33(3): 174-182. DOI: 10.24920/21804.
- [19] OK C Y, YOUNG K H. Targeting the programmed death-1 pathway in lymphoid neoplasms[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 54: 99-109 [2019-11-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5815314/>. DOI:10.1016/j.ctrv.2017.01.009.
- [20] RANCHON F, BOESPFLUG A, RIOUFOL C, et al. New treatments for cutaneous metastatic melanoma: MAPK pathway-targeted and immune based therapies[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2015, 15(4): 461-467. DOI:10.2174/1871520615666150101125028.
- [21] SAI J Q, OWENS P, NOVITSKIY S V, et al. PI3K inhibition reduces mammary tumor growth and facilitates antitumor immunity and anti-PD1 responses[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(13): 3371-3384. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-2142.
- [22] NI J M, NI A P. Landscape of PD-1/PD-L1 Regulation and Targeted Immunotherapy. *Chin Med Sci J*. 2018; 33(3): 174-182. doi: 10.24920/21804
- [23] 王欣玮, 王宇翀, 戴海英, 等. PD-L1在黑色素瘤细胞中表达调控的研究进展[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2018, 29(9): 574-575, 578. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7040.2018.09.019.
- [24] FREDERICK D T, PIRIS A, COGDILL A P, et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(5): 1225-1231. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1630.
- [25] 昌毓穗, 刘季春, 傅华群, 等. Ras-MAPK通路在食管癌中的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(2): 376-380. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2013.02.034.
- [26] D'INCECCO A, ANDREOZZI M, LUDOVINI V, et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(1): 95-102. DOI: 10.1038/bjc.2014.555.
- [27] 王珊, 董丽儒, 任会强, 等. 肺腺癌中PD-1、PD-L1蛋白表达与K-

- RAS 基因突变状态的相关性分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(7): 754-758. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2017.07.011.
- [28] BARQUÍN-GARCÍA A, MOLINA-CERRILLO J, GARRIDO P, et al. New oncologic emergencies: What is there to know about immunotherapy and its potential side effects?[J]. Eur J Intern Med, 2019, 66: 1-8. DOI:10.1016/j.ejim.2019.05.020.
- [29] GONG J, CHEHRAZI-RAFFLE A, REDDI S, et al. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations[J/OL]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 8[2019-11-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5778665/>. DOI: 10.1186/s40425-018-0316-z.
- [30] 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]. J Clin Oncol, 2017, 35(36): 4035-4041. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.5471.
- [31] 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]. J Clin Oncol, 2019, 37(17): 1470-1478. DOI:10.1200/JCO.18.01265.
- [32] WANG Y M, LI G L. PD-1/PD-L1 blockade in cervical cancer: current studies and perspectives[J]. Front Med, 2019, 13(4): 438-450. DOI:10.1007/s11684-018-0674-4.
- [33] SHAVERDIAN N, LISBERG A E, BORNAZYAN K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase I trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(7): 895-903. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30380-7.
- [34] SOCINSKI M A, JOTTE R M, CAPPUZZO F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC[J]. N Engl J Med, 2018, 378(24): 2288-2301. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948.
- [35] REARDON D A, FREEMAN G, WU C, et al. Immunotherapy advances for glioblastoma[J]. Neuro-oncology, 2014, 16(11): 1441-1458. DOI:10.1093/neuonc/nou212.
- [36] TOMITA Y, FUKASAWA S, SHINOHARA N, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from the CheckMate 025 study[J]. Jpn J Clin Oncol, 2017, 47(7): 639-646. DOI:10.1093/jjco/hyx049.
- [37] KASAMON Y L, DE CLARO R A, WANG Y P, et al. FDA approval summary: nivolumab for the treatment of relapsed or progressive classical Hodgkin lymphoma[J]. Oncologist, 2017, 22(5): 585-591. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0004.
- [38] 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]. J Clin Oncol, 2019, 37(31): 2825-2834. DOI:10.1200/jco.19.00739.
- [39] 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]. Gynecol Oncol, 2020, 157(1): 161-166. DOI:10.1016/j.ygyno.2019.12.034.
- [40] ZHEN S, LU J J, LIU Y H, et al. Synergistic antitumor effect on cervical cancer by rational combination of PD1 blockade and CRISPR-Cas9-mediated HPV knockout[J]. Cancer Gene Ther, 2020, 27(3/4): 168-178. DOI:10.1038/s41417-019-0131-9.
- [41] SUI X B, MA J H, HAN W D, et al. The anticancer immune response of anti-PD-1/PD-L1 and the genetic determinants of response to anti-PD-1/PD-L1 antibodies in cancer patients[J]. Oncotarget, 2015, 6(23): 19393-19404. DOI:10.18632/oncotarget.5107.
- [42] ZHENG Y, YANG Y C, WU S, et al. Combining MPDL3280A with adoptive cell immunotherapy exerts better antitumor effects against cervical cancer[J]. Bioengineered, 2017, 8(4): 367-373. DOI: 10.1080/21655979.2016.1230573.
- [43] KIM M, KIM H, SUH D H, et al. Identifying rational candidates for immunotherapy targeting PD-1/PD-L1 in cervical cancer[J]. Anticancer Res, 2017, 37(9): 5087-5094. DOI: 10.21873/anticancer.11926.
- [44] BORCOMAN E, LE TOURNEAU C. Pembrolizumab in cervical cancer: latest evidence and clinical usefulness[J]. Ther Adv Med Oncol, 2017, 9(6): 431-439. DOI:10.1177/1758834017708742.

[收稿日期] 2019-12-31

[修回日期] 2020-05-19

[本文编辑] 黄静怡