

妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南

中华医学会妇科肿瘤学分会*

DOI: 10. 13283/j. cnki. xdfckjz. 2021. 10. 002

肿瘤免疫治疗是继手术治疗、化学治疗(化疗)和放射治疗(放疗)后的第 4 种肿瘤治疗模式。肿瘤免疫机制复杂,长期以来对其认识不足,肿瘤免疫治疗疗效不佳。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、黑色素瘤等肿瘤的治疗中取得了显著临床疗效。在妇科肿瘤领域,临床研究表明 ICI 应用于晚期/复发患者具有一定的疗效,国际上已有 ICI 获批用于妇科肿瘤的临床治疗。近年来,ICI 在我国妇科肿瘤临床治疗中已有广泛应用,但缺乏临床规范。为此,中华医学会妇科肿瘤学分会组织专家依据循证医学证据,结合中国国情和临床应用经验,形成《妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南》(以下简称本指南)。

本指南采用以下推荐级别(表 1),无特殊说明者推荐级别均为 2A 类。

表 1 推荐级别及其代表意义

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

1 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 在鼠中证实抗 CTLA-4 抗体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-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)只在活化后的 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 和其他潜在尚未应用于临床的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, TIGIT)、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(V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation, VISTA)等^[7-8]。

1.2.1 CTLA-4 及其抗体 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⁺、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, 诱导色氨酸降解酶吲哚胺 2,3-双加氧酶的表达,导致 TCR 的抑制。CTLA-4

* 通信作者 孔北华 Email: kongbeihua@sdu.edu.cn; 刘继红 Email: liujh@sysucc.org.cn; 谢幸 Email: xiex@zju.edu.cn; 马丁 Email: dma@tjh.tjmu.edu.cn

抗体通过与 *CTLA-4* 结合来减少 Treg 的抑制, 激活 TCR。目前获批上市的 *CTLA-4* 抗体只有伊匹木单抗, 其上市时间早, 单药治疗效果有限, 不良反应较多, 在与 PD-1 抗体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 及其抗体 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 抗体通过与 PD-1/PD-L1 的结合阻断该通路, 恢复免疫杀伤功能。在实体瘤的临床研究中发现, PD-1 抗体较 PD-L1 抗体治疗的总体生存获益更佳, 而两者的总体不良事件和免疫治疗相关不良事件 (immune-related adverse event, irAE) 的发生率差异无统计学意义。目前暂无比较 PD-1 抗体和 PD-L1 抗体的头对头临床试验的结果^[9]。

全球已有 13 种 PD-1/PD-L1 抗体药物获批上市 (表 2), 帕博利珠单抗是最早获批的 PD-1 抗体。国内获批上市的 PD-1 和 PD-L1 抗体药物有 10 种。

表 2 全球已批准上市的免疫检查点抑制剂 (截至 2021 年 9 月 1 日)

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	<i>CTLA-4</i>	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)
阿维鲁单抗	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)
西米普利单抗	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	tislelizumab	PD-1	2019 年 (中国 NMPA)
—	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)

注: *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; 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

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 抗体的直接作用靶点。PD-1/PD-L1 抗体的疗效与 PD-L1 表达水平密切相关。由于肿瘤异质性和不同平台间检测方法的差异, 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好。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^[10-11]。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, 其作为预测免疫疗效的标志物尚存较大争议^[12]。

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型 (microsatellite instability, MSI) 中 TMB 较高^[13], 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^[14]。

1.3.4 其他生物标志物 还有一些突变基因可作为生物标志物预测免疫治疗效果, 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; 影响肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 的 *PTEN*、*STK11* 等基因。此外, 研究发现 *KRAS* 突变的患者更易从 ICI 治疗中获益。而 *EGFR*、*ALK* 驱动基因突变的患者, 在 ICI 治疗中可能存在超进展的风险^[15]。目前已经有多种标志物用于免疫治疗的用药指导, 而不依赖于肿瘤的组织来源。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, 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微卫星高度不稳定性 (microsatellite instability-high, MSI-

H) 或 dMMR 的多种实体瘤, 2020 年加速批准其用于治疗不可切除或转移性肿瘤组织呈现高肿瘤突变负荷 [(tumor mutation burden-high, TMB-H), TMB \geq 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)。2021 年加速批准 dostarlimab-gxly 用于 dMMR 实体瘤的成人患者(既往治疗后疾病进展且没有更佳替代疗法)。

2 免疫治疗的疗效评价

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,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,新提出的免疫治疗疗效评价标准仅作为参考。

2.1 免疫相关疗效评价标准 2009 年,首个免疫相关疗效评价标准(immune-related response criteria, irRC) 对新病灶和疾病进展(progression 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^[16]。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 没有获得广泛应用。

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 tumour, iRECIST)^[17],该标准提出了全新的疗效评价专业术语。

首先,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 disease, iCPD)。将之前 RECIST 1.1 评定的 PD 暂视为 iUPD,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,iUPD 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(pseudoprogression, psPD) 和延迟

反应(delayed response, DR) 的出现。临床上对于 psPD 和疾病超进展(hyper-progressive 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^[18] 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 irRC 的基础上,提出了更为科学的单径测量法,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。疾病进展后继续免疫治疗(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 DR、混合缓解(mixed responses)、psPD 和 HPD 等^[19-21],提出了多种免疫相关疗效评价标准。然而,这些反应模式发生率较低。psPD 发生率一般 <10%^[22]。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%^[21]。大部分患者的临床疗效反应类型仍然符合传统的 RECIST 1.1。

3 临床应用

在妇科肿瘤领域,ICI 目前主要用于晚期/复发子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌和 GTN 化疗失败后的补救治疗。

3.1 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%^[23]。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%^[24],TMB-H 者占 11.2%^[25]。晚期/复发子宫内膜癌是 ICI 治疗获益较多的妇科肿瘤瘤种。

3.1.1 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗 目前 ICI 应用于晚期/复发子宫内膜癌的证据主要来自于帕博利珠单抗的 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或复发患者,MSI-H/dMMR 患者客观缓解率(objective response rate, ORR) 为 53.0%~57.1%^[26-27],TMB-H 患者 ORR 为 46.7%^[28],而 PD-L1 表达阳性患者 ORR 为 13%^[29]。NCI-MATCH (EAY131) 研究(NCT02465060) 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。该亚组共入组子宫内 膜样腺癌、内膜样腺癌合并其他病理类型、癌肉 瘤共 17 例,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) 中 2 例为子宫内 膜样腺癌^[30]。GARNET 研究 (NCT02715284) 的队列 A1 为 dMMR 子宫内 膜癌患者(103 例),ORR 为 44.7%,疾病控制率(disease control rate, DCR) 为 57.3%^[31]。基于 GARNET 研究,2021 年 4 月美国 FDA 加速批准 dostarlimab-gxly 用于 治疗含铂治疗后进展或复发的 dMMR 晚期/复发 子宫内 膜癌成人患者,欧洲药品管理局(European

Medicines Agency, EMA) 有条件批准其用于 治疗含 铂治疗后进展或复发的 dMMR 或 MSI-H 晚期/复发 子宫内 膜癌成人患者。

另有研究表明,其他 PD-1/PD-L1 抑制剂用于 MSI-H/dMMR 患者的临床获益显著优于微卫星稳 定性(microsatellite stabilized, MSS) 患者^[32-33]。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,但这两项研究均未 发现治疗反应率与 PD-L1 表达有明确的相关性^[34-35]。PD-1/PD-L1 抑制剂单药用于晚期/复发 子宫内 膜癌的研究见表 3。

表 3 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗晚期/复发子宫内 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) ^[26]	II 期	单臂	15	dMMR	53
	KEYNOTE-458 (NCT02628067) ^[27]	II 期	单臂	49	MSI-H/dMMR	57.1(42.2~71.2)
	KEYNOTE-028 (NCT02054806) ^[29]	I b 期	单臂	24	PD-L1	13(2.8~33.6)
	KEYNOTE-458 (NCT02628067) ^[28]	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) ^[30]	II 期	单臂	13	dMMR	45.4
	JapicCTI-1632121* ^[34]	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)
dostarlimab-gxly	GARNET(NCT02715284) ^[31]	I 期	单臂; 队列 A1: dMMR 队列 A2: pMMR	队列 A1: 103 队列 A2: 142	MMR	队列 A1: 44.7(34.9~54.8) 队列 A2: 13.4(8.3~20.1)
阿替利珠单抗	NCT01375842# ^[35]	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) ^[32]	II 期	单臂	71	MMR	dMMR: 47(32~63) pMMR: 3(1~15)
阿维鲁单抗	NCT02912572 ^[33]	II 期	单臂; 队列 dMMR 队列 pMMR	dMMR: 16 pMMR: 15	MMR	dMMR: 26.7(7.8~55.1) pMMR: 6.3(0.2~30.2)

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	NR(2.9~27.0+)	25.7(4.9~NR)	NR(27.2~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
dostarlimab-gxly	队列 A1: 57.3(47.2~67.0) 队列 A2: 35.2(27.4~43.7)	队列 A1: NR 队列 A2: NR	NA	NA
阿替利珠单抗	NA	2 例 PR 者: 7.3 个月、8.1+个月	1.7(0.6~11+)	9.6(0.6~11.8+)
度伐利尤单抗	NA	NA	dMMR: 5.5 pMMR: 1.8	dMMR: NR pMMR: 11.5
阿维鲁单抗	NA	NA	dMMR: 4.4(1.7~NR) pMMR: 1.9(1.6~2.8)	dMMR: NR pMMR: 6.6(2.0~10.2)

注: * 本研究为 80% CI, PD-L1 阳性: TPS ≥ 1%; #PD-L1 阳性, CPS ≥ 5 分; PD-1 为程序性死亡蛋白-1; PD-L1 为程序性死亡蛋白配体-1; ORR 为客观缓解率; 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; dMMR 为错配修复缺陷; MSI-H 为微卫星高度不稳定性; PR 为部分缓解; SD 为疾病稳定; TMB 为肿瘤突变负荷; TMB-H 为高肿瘤突变负荷; MSI 为微卫星不稳定性; MSS 为微卫星稳定性; pMMR 为错配修复正常; MMR 为错配修复; TPS 为肿瘤比例分数; CPS 为联合阳性评分; NA 为无相关数据; NE 为未评估; NR 为未达到。

基于上述研究证据,对晚期/复发伴 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、纳武利尤单抗单药治疗(2B类)、dostarlimab-gxly 单药治疗(2B类)。晚期/复发伴 TMB-H 的子宫内膜癌患者推荐使用帕博利珠单抗单药治疗。

3.1.2 PD-1/PD-L1 抑制剂联合治疗 ICI 治疗可使部分患者病情缓解,改善预后,但仍有较多患者呈原发性或获得性耐药。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。在子宫内膜癌中,联合抗血管生成的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)和化疗已有初步研究结果。

3.1.2.1 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^[36]。

KEYNOTE-146/Study111(NCT02501096)研究是一项 I b/II 期、多中心、开放标签的单臂研究,旨在评估帕博利珠单抗联合仑伐替尼用于既往接受不超过二线化疗且有可测量病灶的晚期子宫内膜癌患者的疗效和安全性,主要研究终点的 24 周 ORR 为 38.0%;非 MSI-H/dMMR 患者 ORR 为 37.2%,MSI-H/dMMR 患者 ORR 为 63.6%。对于既往接受过治疗的患者,无论 MSI 状态如何,中位缓解持续时间(duration of response, DOR)为 21.2 个月,中位无进展生存(progression-free survival, PFS)时间为 7.4 个月,中位总生存(overall survival, OS)时间为 16.7 个月^[37]。该研究结果表明,联合方案用于治疗复发子宫内膜癌,不仅在 MSI-H 患者中疗效显著,而且在 MSS 患者中的疗效也优于帕博利珠单抗单药治疗。基于该研究的中期分析数据,美国 FDA 于 2019 年 9 月加速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 子宫内膜癌患者(不适宜手术或放疗者)。

基于 KEYNOTE-146/Study111 研究,KEYNOTE-775/Study309 研究(NCT03517449)是一项多中心、开放标签、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。与医生选择治疗方案相比,帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗使 pMMR 患者中位 PFS 时间延长 2.8 个月,复发或死亡风险降低 40%;中位 OS 时

间延长 5.4 个月,死亡风险降低 32%;ORR 提高 15.2%。而对于整体患者人群,中位 PFS 时间延长 3.4 个月,复发或死亡风险降低 44%;中位 OS 时间延长 6.9 个月,死亡风险降低 38%;ORR 提高 17.2%^[38]。该研究表明,在既往至少接受过一线含铂药物治疗的晚期/复发子宫内膜癌患者中,帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗可改善包括 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 子宫内膜癌患者(不适宜手术或放疗者)。

基于上述研究证据,推荐帕博利珠单抗联合仑伐替尼用于非 MSI-H/dMMR 晚期/复发子宫内膜癌(1 类)。

3.1.2.2 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^[39]、诱导肿瘤细胞 PD-L1 表达^[40],肿瘤微环境中的效应 T 细胞通过减弱基底细胞介导的化疗抵抗,增强化疗药物效果等^[41]。

BTCRC-GYN15-013 研究(NCT02549209)是一项评估帕博利珠单抗联合紫杉醇/卡铂应用于既往至少接受过一线化疗、无铂间歇>6 个月的晚期/复发子宫内膜癌患者的多中心、单臂 II 期临床研究。该研究 ORR 为 74.4%,中位 PFS 时间为 9 个月;pMMR 者的中位 PFS 时间为 9 个月,dMMR 者尚未达到^[42]。与既往研究相比,患者 ORR 和 PFS 时间显著改善,不良反应未超预期。

鉴于目前 ICI 联合化疗用于晚期/复发子宫内膜癌治疗的证据有限,尚不足以推荐临床应用。

3.2 子宫颈癌 子宫颈癌患者的 MSI-H 比例较低(2.62%)^[24],但 TMB-H 者占比为 14.9%^[25],PD-L1 表达率较高,可达 34.4%~96.0%^[43],提示 PD-1 抑制剂有可能用于晚期/复发子宫颈癌的治疗。

3.2.1 PD-1 抑制剂单药治疗 在 KEYNOTE 系列研究中纳入的晚期/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 14.6%~17.0%^[44-45]。另有数项 I/II 期临床研究结果表明,纳武利尤单抗在晚期/复发子宫颈癌的治疗中也有一定疗效,ORR 为 4.0%~26.3%^[34,46-47](表 4)。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^[34,45]。对于晚期/复发子宫颈癌患者,PD-L1 可能是较为可靠的生物标志物。

表 4 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期/复发子宫癌的研究

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-028 (NCT02054806) [44]	I b 期	单臂	24	PD-L1 阳性	17(5~37)
	KEYNOTE-158 (NCT02628067) [45]	II 期	单臂	98	PD-L1 (82 例阳性)	总体: 12.2(6.5~20.4) PD-L1 阳性: 14.6(7.8~24.2) PD-L1 阴性: 0(0~21.8)
纳武利尤单抗	JapicCTI-1632121* ,#[34]	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 (NCT02488759) #[46]	I / II 期	单臂	19	PD-L1 (16 例可评估, 10 例阳性、6 例阴性)	26.3(9.1~51.2)
	NRG-GY002 (NCT02257528) #[47]	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 [48]	II 期	单臂	41	PD-L1 阳性	26.83(14.22~42.94)

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	30 总体: 30.6(21.7~40.7) PD-L1 阳性: 32.9(22.9~44.2) PD-L1 阴性: 20(4.3~48.1)	5.4(4.1~7.5) 总体: NR PD-L1 阳性: NR PD-L1 阴性: NR	2(2~3) 总体: 2.1(2.0~2.2) PD-L1 阳性: 2.1(2.1~2.3) PD-L1 阴性: NA	11(4~15) 总体: 9.4(7.7~13.1) PD-L1 阳性: 11(9.1~14.1) PD-L1 阴性: NA	
	纳武利尤单抗	总体: 75(59~87) PD-L1 阳性: NA PD-L1 阴性: NA MSI-H: NA MSS: NA 68.4(43.4~87.4) 40	总体: NE(3.0~NE) PD-L1 阳性: NA PD-L1 阴性: NA MSI-H: NA MSS: NA NR(23.3~29.5) 3.8	总体: 5.6(2.8~7.1) PD-L1 阳性: 5.5(2.8~7.1) PD-L1 阴性: 6.2(1.4~7.1) MSI-H: NA MSS: 5.9(2.5~7.1) 5.1(1.9~9.1) 3.5(1.9~5.1)	总体: NE(NE~NE) PD-L1 阳性: NA PD-L1 阴性: NA MSI-H: NA MSS: NA 21.9(15.1~NR) 14.5(8.3~26.8)
赛帕利单抗		53.66(37.43~69.34)	NA	NA	NA

注: * 本研究为 80% CI, PD-L1 阳性, TPS ≥ 1%; #PD-L1 阳性, TPS ≥ 1%; PD-1 为程序性死亡蛋白-1; PD-L1 为程序性死亡蛋白配体-1; ORR 为客观缓解率; 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; MSI 为微卫星不稳定性; MSS 为微卫星稳定性; MSI-H 为微卫星高度不稳定性; TPS 为肿瘤比例分数; NA 为无相关数据; NE 为未评估; NR 为未达到

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 分的复发或转移性子宫颈癌患者。

EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 研究 (NCT03257267) [49] 是一项比较西米普利单抗与医生选择的化疗方案 (培美曲塞、长春新碱、拓扑替康、伊立替康或吉西他滨) 治疗既往一线含铂化疗进展后的晚期或转移性子宫颈癌患者的多中心、开放标签、随机对照 III 期临床研究, 共入组 608 例患者, 主要研究终点为 OS。由于西米普利单抗组鳞癌患者的 OS 显著获益而提前终止研究。中期分析提示: 在整体人群中, 与化疗组相比, 西米普利单抗组患者 PFS 时间显著延长, 复发或死亡风险降低 25% (HR = 0.75, 95% CI 为 0.63 ~ 0.89, P = 0.00048); OS 时间显著延长 3.5 个月 (12.0 个月 vs 8.5 个月), 死亡风险降低 31% (HR = 0.69, 95% CI 为 0.56 ~ 0.84, P = 0.00011)。西米普利单抗组患者的 ORR 为 16% (95% CI 为 13% ~ 21%, P = 0.00004), 中位反应持续时间为 16 个月; 化疗组患者的 ORR 为 4%, 中位反应持续时间为 7 个月。在鳞癌和腺癌亚组中, 趋势与总人群一致: 西米普利单抗组患者预后显著改善。该研究表明, 与单药化疗相比, 西米普利单抗可

显著改善既往一线含铂化疗进展后的晚期或转移性子宫颈癌患者的 OS, 与 PD-L1 表达状况和组织学类型无关。

基于以上研究证据, 推荐帕博利珠单抗用于治疗 PD-L1 表达阳性或 dMMR/MSI-H、TMB-H 的晚期/复发子宫癌患者。推荐西米普利单抗用于治疗晚期/复发子宫癌患者 (2B 类)。对于其他 PD-1/PD-L1 抑制剂的证据有限, 尚不足以推荐临床应用。

3.2.2 PD-1/PD-L1 抑制剂联合治疗 由于 ICI 单药治疗晚期/复发子宫癌的临床获益并不满意, 一些联合化疗/放疗、多腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂、小分子 TKI 和免疫治疗联合应用的临床试验正在进行中, 已有相关结果见表 5 [50-56]。

KEYNOTE-826 研究 [50] (NCT03635567) 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

铂化疗组患者的中位 PFS 时间分别为 10.4 个月和 8.2 个月 ($HR = 0.62, 95\% CI$ 为 $0.50 \sim 0.77, P < 0.001$), 10.4 个月和 8.2 个月 ($HR = 0.65, 95\% CI$ 为 $0.53 \sim 0.79, P < 0.001$), 10.4 个月和 8.1 个月 ($HR = 0.58, 95\% CI$ 为 $0.44 \sim 0.77, P < 0.001$)。在 $CPS \geq 1$ 分者、全部入组患者、 $CPS \geq 10$ 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% ($HR = 0.64, 95\% CI$ 为 $0.50 \sim 0.81, P < 0.001$), 50.4% 和 40.4% ($HR = 0.67, 95\%$

CI 为 $0.54 \sim 0.84, P < 0.001$), 54.4% 和 44.6% ($HR = 0.61, 95\% CI$ 为 $0.44 \sim 0.84, P = 0.001$)。该研究提示, 与含铂化疗组相比, 帕博利珠单抗联合含铂化疗可显著改善患者的 PFS 和 OS。

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)应用于持续性、复发性或转移性宫颈癌患者一线治疗(1类)。其他联合治疗方案尚不足以推荐临床应用。

表 5 PD-1/PD-L1 抑制剂联合治疗晚期/复发子宫颈癌的研究

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)
PD-1/PD-L1 抑制剂联合含铂方案化疗						
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) [50]	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)	$CPS \geq 1$ 分者 548 例, $CPS \geq 10$ 分者 317 例	$CPS \geq 1$ 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%; $CPS \geq 10$ 分者: 联合组 69.6%、含铂化疗组 49.1%
PD-1/PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂						
balstilimab ± zalfirelimab	NCT03104699, NCT03495882 [51]	II 期	balstilimab 单药, balstilimab 联合 zalfirelimab	161,155	PD-L1: 单药 99 例 联合 86 例	单药: 14(10~21) PD-L1 阳性: 19(13~28) PD-L1 阴性: 10(4~22) 联合: 22(16~29) PD-L1 阳性: 27(19~37) PD-L1 阴性: 11(4~25)
纳武利尤单抗 +伊匹木单抗	CHECKMATE358 (NCT02488759) [52]	I / II 期	联合 A: 纳武利尤单抗 3mg/kg, 每 2 周 1 次+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, 每 3 周 1 次×4, 随后纳武利尤单抗 240mg, 每 2 周 1 次	45 46	NA	联合 A: 既往化疗 23, 未化疗 32 联合 B: 既往化疗 36, 未化疗 46
PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物						
卡瑞利珠单抗+ 甲磺酸阿帕替尼 [#]	CLAP (NCT03816553) [53]	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
卡瑞利珠单抗+ 苹果酸法米替尼	NCT03827837 [54]	II 期	单臂	18	NA	61.1(未经确认) 50.5(确认)
信迪利单抗+安 罗替尼	ChiCTR1900023015 [55]	II 期	单臂	39	NA	61.5(44.9~75.9)
阿替利珠单抗+ 贝伐珠单抗 [*]	NCT02921269 [56]	II 期	单臂	10	NA	0

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 抑制剂联合含铂方案化疗				
紫杉醇/卡铂或顺铂 (加或不加贝伐珠单抗) ±帕博利珠单抗	NA	$CPS \geq 1$ 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; $CPS \geq 10$ 分者: 联合组 21.1 个月、含铂化疗组 9.4 个月	$CPS \geq 1$ 分者: 联合组 10.4 个月、含铂化疗组 8.2 个月 ($HR = 0.62, 95\% CI$ 为 $0.50 \sim 0.77, P < 0.001$); 全部入组患者: 联合组 10.4 个月、含铂化疗组 8.2 个月 ($HR = 0.65, 95\% CI$ 为 $0.53 \sim 0.79, P < 0.001$); $CPS \geq 10$ 分者: 联合组 10.4 个月、含铂化疗组 8.1 个月 ($HR = 0.58, 95\% CI$ 为 $0.44 \sim 0.77, P < 0.001$)	$CPS \geq 1$ 分者: 联合组 24 个月 OS 率 53.0%、含铂化疗组 41.7% ($HR = 0.64, 95\% CI$ 为 $0.50 \sim 0.81, P < 0.001$); 全部入组患者: 联合组 50.4%、含铂化疗组 40.4% ($HR = 0.67, 95\% CI$ 为 $0.54 \sim 0.84, P < 0.001$); $CPS \geq 10$ 分者: 联合组 54.4%、含铂化疗组 44.6% ($HR = 0.61, 95\% CI$ 为 $0.44 \sim 0.84, P = 0.001$)
PD-1/PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂				
balstilimab ± zalfirelimab	NA	单药: 15.4(1.1+~15.4) 联合: NR(1.3+~16.6+)	NA	NA
纳武利尤单抗 +伊匹木单抗	NA	NA	联合 A: 既往化疗 3.6(1.9~5.1) 未化疗 13.8(2.1~NR); 联合 B: 既往化疗 5.8(3.5~17.2) 未化疗 8.5(3.7~NR)	联合 A: 既往化疗 10.3(7.9~15.2) 未化疗 NR(17.4~NR); 联合 B: 既往化疗 25.4(17.5~NR) 未化疗 NR(13.9~NR)
PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物				
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)
卡瑞利珠单抗+ 苹果酸法米替尼	83.3	NA	12.3(3.2~NR)	NA
信迪利单抗+安 罗替尼	94.9(80.7~98.8)	NA	NR	NA
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)

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; [#] $CPS \geq 1$ 分; PD-1 为程序性死亡蛋白-1; PD-L1 为程序性死亡蛋白配体-1; ORR 为客观缓解率; 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; 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; NR 为未达到; CPS 为联合阳性评分。

3.3 晚期和复发卵巢恶性肿瘤 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%^[24], TMB-H 者占 1.47%^[57], PD-L1 表达者占 10%~30%^[58]。一般认为卵巢癌在妇科肿瘤免疫治疗中疗效最差。

3.3.1 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗 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, 目前数据显示 ORR 为 5.9%~22.2%^[59-66]。NINJA 研究^[61]和 JAVELIN Ovarian 200 研究^[66]提示, 与化疗相比, 单独应用 ICI 并未改善患者预后。目前的研究结果见表 6。

表 6 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗晚期/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(n)	生物标志物(表达)	ORR(%) (95% CI)
BMS-936559	NCT00729664 ^[59]	I 期	单臂	17	NA	6(0~29)
纳武利尤单抗	UMIN00005714 ^[60]	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	II 期	纳武利尤单抗, 吉西他滨	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)
	(JapicCTI-453004) ^[61]		或 PLD(铂耐药)			
帕博利珠单抗	KEYNOTE-028	I b 期	单臂	26	入组 PD-L1 者	11.5(2.4~30.2)
	(NCT02054806) ^[62]					
	KEYNOTE-400	II 期	单臂	376	PD-L1	总体: 8.5(5.9~11.8)
	(NCT02674061)* ^[63]		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	队列 A: 285 队列 B: 91	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	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)
阿替利珠单抗	NCT01375842# ^[64]	I a 期	单臂	10	NA	22.2(2.8~60.0)
阿维鲁单抗	JAVELIN Solid Tumor	I b 期	单臂	125	PD-L1	9.6(5.1~16.2)
	(NCT01772004) ^[65]				TPS ≥ 1%: 60.8%; TPS ≥ 5%: 25.6%; 肿瘤浸润免疫细胞 ≥ 10%: 12.8%	TPS ≥ 1% +/-: 11.8%/7.9% TPS ≥ 5% +/-: 12.5%/9.8% 肿瘤浸润免疫细胞 ≥ 10% +/-: 0/12.2%
	JAVELIN Ovarian 200	III 期	阿维鲁单抗单药 阿维鲁单抗+PLD PLD 单药(铂耐药)	566 (1:1:1)	NA	阿维鲁单抗单药: 3.7(1.5~7.5) 阿维鲁单抗+PLD: 13.3(8.8~19.0) PLD 单药: 4.2(1.8~8.1)
	(NCT02580058) ^[66]					
药物名称	DCR(%) (95% CI)	mDOR(月) (95% CI)	mPFS 时间(月) (95% CI)	mOS 时间(月) (95% CI)		
BMS-936559	24	NA	NA	NA		
纳武利尤单抗	45(23.1~68.5) 纳武利尤单抗: 36.1 吉西他滨或 PLD: 60.5	NA 纳武利尤单抗: 18.7(2.5~NE) 吉西他滨或 PLD: 7.4(3.0~10.3)	3.5(1.7~3.9) 纳武利尤单抗: 2.0(1.9~2.2) 吉西他滨或 PLD: 3.8(3.6~4.2) HR=1.5, P=0.002	20(7.0~NR) 纳武利尤单抗: 10.1(8.3~14.1) 吉西他滨或 PLD: 12.1(9.3~15.3) HR=1.0, P=0.808(主要研究终点)		
帕博利珠单抗	38.4 总体: 22.1(18.0~26.6) CPS ≥ 1 分: 24.0(17.4~31.6) CPS ≥ 10 分: 27.7(17.3~40.2) 队列 A: 22.1(17.4~27.4) CPS ≥ 1 分: 24.8(16.7~34.3) CPS ≥ 10 分: 25.6(13.5~41.2) 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)	NR(20.5+~30.4+) 总体: 10.2(3.3+~35.4+) 队列 A: 8.3(3.9~35.4+) 队列 B: 23.6(3.3+~32.8+)	1.9(1.8~3.5) 队列 A: 2.1(2.1~2.2) CPS ≥ 1 分: 2.1(2.1~2.8) CPS ≥ 10 分: 2.1(2.1~4.2) 队列 B: 2.1(2.1~2.6) CPS ≥ 1 分: 2.1(2.1~3.3) CPS ≥ 10 分: 2.1(2.0~8.3)	13.8(6.7~18.8) 队列 A: 18.7(17.0~22.5) CPS ≥ 1 分: 20.6(15.2~23.2) CPS ≥ 10 分: 21.9(12.9~26.8) 队列 B: 17.6(13.3~24.4) CPS ≥ 1 分: 20.7(13.6~27.4) CPS ≥ 10 分: 24.0(14.5~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)		
阿维鲁单抗	52 阿维鲁单抗单药: 33(26~40) 阿维鲁单抗+PLD: 57(50~65) PLD 单药: 49(42~56)	NA 阿维鲁单抗单药: 9.2(8.4~NE) 阿维鲁单抗+PLD: 8.5(5.8~NE) PLD 单药: 13.1(7.4~NE)	2.6(1.4~2.8) TPS ≥ 1% +/-: 2.7/1.4 TPS ≥ 5% +/-: 2.7/2.2 肿瘤浸润免疫细胞 ≥ 10% +/-: 1.5/2.6 阿维鲁单抗单药: 1.9(1.8~1.9) 阿维鲁单抗+PLD: 3.7(3.3~5.1) PLD 单药: 3.5(2.1~4.0) 联合: PLD: HR=0.78(93.1% CI: 0.59~1.24), P=0.030 阿维鲁单抗+PLD: 1.68(1.32~2.60), P>0.99	11.2(8.7~15.4) TPS ≥ 1% +/-: 13.8/7.0 TPS ≥ 5% +/-: 10.6/11.9 肿瘤浸润免疫细胞 ≥ 10% +/-: 11.1/11.9 阿维鲁单抗单药: 11.8(8.9~14.1) 阿维鲁单抗+PLD: 15.7(12.7~18.7) PLD 单药: 13.1(11.8~15.5) 联合: PLD: HR=0.89, P=0.21 阿维鲁单抗+PLD: HR=1.14(0.95~1.58), P=0.83		

注: * DCR, CR/PR/SD 持续 ≥ 24 周; #10 例评估 PFS/OS, 9 例评估 ORR; PD-1 为程序性死亡蛋白 1; PD-L1 为程序性死亡蛋白配体 1; ORR 为客观缓解率; 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; CR 为完全缓解; PR 为部分缓解; SD 为疾病稳定; PLD 为聚乙二醇化脂质体多柔比星; PFI 为无铂治疗间期; TPS 为肿瘤比例分数; CPS 为联合阳性评分; NA 为无相关数据; NE 为未评估; NR 为未达到

基于帕博利珠单抗已获批 dMMR/MSI-H 和 TMB-H 泛癌种适应证, 仅推荐帕博利珠单抗用于治疗伴有 dMMR/MSI-H 或 TMB-H 的复发卵巢癌患者(2B 类)。其他 ICI 数据更加有限, 尚不足以推荐临床应用。

3.3.2 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗 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^[66-70]。

JAVELIN Ovarian 100 研究探索在初治卵巢癌患者中, 一线紫杉醇+卡铂化疗联合阿维鲁单抗和维持治疗的疗效, 结果表明, 与单纯化疗组相比, 联合阿维鲁单抗治疗和维持治疗患者 PFS 时间并未获益, 该研究提前中止^[67]。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。Ⅲ期研究(JAVELIN Ovarian 200)显示联合治疗 无明显额外获益^[66](表 7)。

表 7 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗治疗晚期/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	生物标志物(表达)	ORR(%) (95% CI)
PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗						
紫杉醇/卡铂±阿维鲁单抗	JAVELIN Ovarian 100 (NCT02718417) ^[67]	Ⅲ期	化疗→Ave 组: 化疗随后阿维鲁单抗维持治疗; 化疗+Ave→Ave 组: 化疗+阿维鲁单抗随后阿维鲁单抗维持; 化疗→对照组: 单独化疗随后观察(一线治疗)	998 (1:1:1)	NA	化疗→Ave 组: 30.4(25.5~35.7) 化疗+Ave→Ave 组: 36.0(30.8~41.4) 化疗→对照组: 30.4(25.6~35.7)
PLD+阿维鲁单抗	JAVELIN Ovarian 200 (NCT02580058) ^[66]	Ⅲ期	阿维鲁单抗单药; 阿维鲁单抗+PLD; PLD 单药(铂耐药)	566 (1:1:1)	NA	阿维鲁单抗单药: 3.7(1.5~7.5); 阿维鲁单抗+PLD: 13.3(8.8~19.0); PLD 单药: 4.2(1.8~8.1)
PLD+度伐利尤单抗	NCT02431559 ^[68]	I/II 期	单臂(铂耐药)	40	NA	22.5(10.8~38.5)
PLD+帕博利珠单抗	NCT02865811 ^[69]	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 ^[70]	II 期	单臂(铂耐药)	14	NA	61.1
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 抑制剂联合化疗						
紫杉醇/卡铂±阿维鲁单抗	NA	NA	化疗→Ave 组: 16.8(13.5~NE); 化疗+Ave→Ave 组: 18.1(14.8~NE); 化疗→对照组: NE(18.2~NE); 与化疗→对照组比较, PFS 时间均未改善, 超过了预定的无效界限, 试验终止(主要研究终点)	NA		
PLD+阿维鲁单抗	阿维鲁单抗单药: 33(26~40) 阿维鲁单抗+PLD: 57(50~65) PLD 单药: 49(42~56)	阿维鲁单抗单药: 9.2(8.4~NE) 阿维鲁单抗+PLD: 8.5(5.8~NE) PLD 单药: 13.1(7.4~NE)	阿维鲁单抗单药: 1.9(1.8~1.9); 阿维鲁单抗+PLD: 3.7(3.3~5.1); PLD 单药: 3.5(2.1~4.0); 联合: PLD: HR=0.78(93.1% CI: 0.59~1.24), P=0.030; 阿维鲁单抗: PLD: 1.68(1.32~2.60), P>0.99	阿维鲁单抗单药: 11.8(8.9~14.1); 阿维鲁单抗+PLD: 15.7(12.7~18.7); PLD 单药: 13.1(11.8~15.5); 联合: PLD: HR=0.89, P=0.21; 阿维鲁单抗: PLD: HR=1.14(0.95~1.58), P=0.83		
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)		

注: PD-1 为程序性死亡蛋白-1; PD-L1 为程序性死亡蛋白配体-1; ORR 为客观缓解率; 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; PLD 为聚乙二醇化脂质体多柔比星; CBR 为临床获益率; NA 为无相关数据; NE 为未评估

基于这些研究,对于卵巢癌患者,目前尚不足以推荐 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗的临床应用。

3.3.3 PD-1/PD-L1 抑制剂联合靶向药物 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见表 8^[54,71-79]。与抗血管生成药物的联合治疗目前仅有 I~II 期的研究结果,总体 ORR 为 15%~32%^[54,72-74]。与 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 MEDIO-LA 研究(NCT02734004)中 ORR 达 71.9%^[75],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(NCT02657889)中 ORR 仅为 18%^[76]。在与其他 ICI 联合治疗的 NRG GY003 研究(NCT02498600)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 为 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 为 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 为 0.439~1.418, P=0.43)^[71]。

基于以上研究,PD-1/PD-L1 抑制剂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。

3.4 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。因此,PD-1/PD-L1 抑制剂可能是治疗耐药 GTN 的选择之一。目前的疗效报道多数来自于个案报道,综合 Ghorani 等^[80]、Huang 等^[81]和 Choi 等^[82]报道的病例,7 例耐药 GTN 患者给予帕博利珠单抗治疗后,3 例绒毛膜癌和 2 例胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor, PSTT)患者获得 CR, 1 例上皮样滋养细胞肿瘤(epithelioid trophoblastic tumor, ETT)患者获得部分缓解(partial response, PR)并仍在继续治疗中,1 例 PSTT 合并 ETT 患者对免疫治疗无反应。

一项回顾性研究显示,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^[83]。TROPHEMUN 研究(NCT03135769)是一项评估阿维鲁单抗对耐药 GTN 治疗的 II 期研究,化疗耐药 GTN 患者在经过平均 9 个周期阿维鲁单抗治疗后,人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)水平降至正常,国际妇产科联盟预后评分和分期与阿维鲁单抗治疗的疗效可能无关^[84]。北京协和医院正在进行一项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%,其中 CR 为 50%(10/20)^[85]。

基于以上研究结果,推荐对耐药/复发的 GTN 患者,可以选择单药使用 PD-1/PD-L1 抑制剂(帕博利珠单抗、阿维鲁单抗、卡瑞利珠单抗)或联合治疗(2B 类)。

表 8 PD-1/PD-L1 抑制剂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(n)	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) [71]	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 (OR=3.28, 85% CI: 1.54 ~ NE, P=0.034)
PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物						
阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	NCT01633970 [72]	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 [73]	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) [74]	II 期	单臂	31(25 例铂耐药)	NA	32(17 ~ 51)
卡瑞利珠单抗+苹果酸法米替尼	NCT03827837 [54]	II 期	单臂(铂耐药)	32	NA	未确认: 31.2; 确认: 28.1
PD-1/PD-L1 抑制剂联合 PARP 抑制剂						
度伐利尤单抗+奥拉帕利	MEDIOLA (NCT02734004) [75]	II 期	单臂(gBRCA 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) [76]	I / II 期	单臂(铂耐药)	60	NA	18(90% CI: 11 ~ 29)
多种治疗方式联合						
口服环磷酰胺+帕博利珠单抗 +贝伐珠单抗	NCT02853318 [77]	II 期	单臂	40(30 例铂耐药, 10 例铂敏感)	NA	总体: 47.5(90% CI: 34.9 ~ 60.3) 铂耐药: 43.3(90% CI: 29.6 ~ 58.2) 铂敏感: 60(90% CI: 26.2 ~ 73.8)
奥拉帕利+度伐利尤单抗 ±贝伐珠单抗	MEDIOLA (NCT02734004) [78]	II 期	三药联合组, 双药联合组 (gBRCA 野生型的铂敏感)	63(1:1)	NA	三药联合组: 87.1(70.2 ~ 96.4) 双药联合组: 34.4(18.6 ~ 53.2)
紫杉醇/卡铂±贝伐珠单抗 ±talazoparib±阿维鲁单抗	JAVELIN OVARIAN PARP 100 (NCT03642132)	III 期	紫杉醇/卡铂联合贝伐珠单抗并 序贯维持组, 紫杉醇/卡铂化疗 随后 talazoparib 维持组, 紫杉醇/ 卡铂联合阿维鲁单抗并 talazoparib +阿维鲁单抗序贯维持组(一线治疗)	720(2.5:1:2.5)	NA	NA
紫杉醇/卡铂+贝伐珠单抗 ±阿替利珠单抗	IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39 (NCT03038100) [79]	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)

联合方案	DCR(%) (95% CI)	mDOR 时间(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 (HR=0.528, 0.339 ~ 0.821, P=0.004)	纳武利尤单抗单药组: 21.8; 联合治疗组: 28.1 (HR=0.789, 0.439 ~ 1.418, P=0.43)
PD-1/PD-L1 抑制剂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
卡瑞利珠单抗+苹果酸法米替尼	62.5	NA	4.2(2.1 ~ 6.2)	NA
PD-1/PD-L1 抑制剂联合 PARP 抑制剂				
奥拉帕利+度伐利尤单抗	28 周 DCR: 65.6(90% CI: 49.6 ~ 79.4)	10.2	11.1(8.2 ~ 15.9)	NR
尼拉帕利+帕博利珠单抗	65(90% CI: 54 ~ 75)	NA	3.4(2.1 ~ 5.1)	NA
多种治疗方式联合				
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% CI: 6.5 ~ 17.4) 铂耐药: 7.6(90% CI: 5.7 ~ 10.3) 铂敏感: 20.2(90% CI: 6.0 ~ NR)	NA
奥拉帕利+度伐利尤单抗 ±贝伐珠单抗	24 周 DCR(主要研究终点) 三药联合组: 77.4(90% CI: 61.7 ~ 88.9) 双药联合组: 28.1(90% CI: 15.5 ~ 43.9)	三药联合组: 11.1(IQR: 7.4 ~ 16.4) 双药联合组: 6.9(IQR: 5.4 ~ 11.1)	三药联合组: 14.7(10.0 ~ 18.1) 双药联合组: 5.5(3.6 ~ 7.5)	NA
紫杉醇/卡铂±贝伐珠单抗± talazoparib±阿维鲁单抗	NA	NA	联合维持组 PFS 时间无显著获益, 研究中止	
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: HR=0.92(0.79 ~ 1.07), P=0.2785; PD-L1 阳性两组间: HR=0.80(0.65 ~ 0.99), P=0.0376 (主要研究终点), (P≤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: HR=0.96(0.74 ~ 1.26), P=0.7887; PD-L1 阳性两组间: HR=0.98(0.68 ~ 1.41); P=0.9083(OS 中 期分析)

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; PD-1 为程序性死亡蛋白 1;
PD-L1 为程序性死亡蛋白配体-1; ORR 为客观缓解率; 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;
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; NR 为未达到; HR 为风险比; RECIST 为实体瘤临床疗效评价标准; IQR 为四分位间距

3.5 外阴/阴道癌

3.5.1 外阴/阴道黑色素瘤 晚期皮肤黑色素瘤应用 ICI 疗效显著,特别是伊匹木单抗与纳武利尤单抗联合治疗有效率可达 53%^[86],且具有显著生存获益,已成为标准治疗。然而目前缺乏 ICI 治疗生殖道恶性黑色素瘤的临床试验,仅有的数据来自回顾性报道^[87]: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。

借鉴皮肤黑色素瘤 ICI 治疗经验,推荐帕博利珠单抗和/或伊匹木单抗用于晚期/复发外阴黑色素瘤(2B 类)和晚期/复发阴道及子宫颈黑色素瘤的治疗(3 类)。

3.5.2 外阴/阴道鳞癌 外阴/阴道鳞癌应用 ICI 治疗的研究较少。

KEYNOTE-458 研究(NCT02628067)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,中位持续反应时间为 20.4 个月^[88]。该研究共对 71 例患者进行了 TMB 分析,其中 12 例为 TMB-H,ORR 为 16.7%;59 例为非 TMB-H,ORR 为 3.4%^[28]。

CheckMate 358 研究(NCT02488759)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 率为 40%和 20%,6 个月的 PFS 率为 40%^[46]。

基于以上研究证据,推荐帕博利珠单抗用于治疗 PD-L1 表达阳性或 dMMR/MSI-H、TMB-H 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(2B 类)。

4 免疫治疗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 irAE 逐渐引起了人们的重视,irAE 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》^[89]。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^[90]。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》并每年更新,现已更新至 2021 年第 3 版^[91]。这些指南对于临床防治 irAE 具有重要指导价值。

4.1 irAE 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 irAE,从而出现相应器官的自身免疫样炎症反应^[92]。

irAE 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 irAE 发生风险增加且发生时间常提前。irAE 与药物种类、肿瘤类型、疾病状态有关。CTLA-4 抑制剂 irAE 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 irAE 发生率基本相当^[9]。

4.2 irAE 的分级 irAE 从无症状到严重或危及生命,分为 5 个级别:G1,轻度不良反应;G2,中度不良反应;G3,重度不良反应;G4,危及生命的不良反应;G5,不良反应相关死亡(附录 1)。

4.3 妇科肿瘤患者常见 irAE irAE 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 irAE 多数为轻至中度,CTLA-4 抑制剂所致的任意级别和严重的 irAE 发生率分别为 77%和 24%;PD-1/PD-L1 抑制剂分别为 26.82%和 6.10%^[93-94]。

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%)^[95]。

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 irAE 的发生率和严重程度。

在妇科肿瘤临床研究中,应用 ICI 的安全性已与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 irAE 多表现为甲状腺功能异常、腹泻等,严重的 irAE 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治疗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≥G3 irAE 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 irAE 发生率为 16.8%,常见的有甲状腺功能减退和皮疹,G3 irAE 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^[96]。在卵巢癌中,CTLA-4 抑制剂常见的 irAE 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 irAE。此外,罕见的 irAE 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^[97]。在子宫颈癌中,PD-1 抑制剂的 G3 及以上 irAE 的发生率为 12% ~ 21%,常见的有腹泻、结肠炎、皮疹、肝功能异常、关节痛等^[98]。在子宫内膜癌中,常见的 irAE 有甲状腺功能减退、皮疹、腹泻、肌炎等^[33]。当 PD-1 抑制剂与抗血管生成药物联用时,常见的 irAE 有肌痛(28.9%)、肝功能异常(26.3%)、肺炎(10.5%)、结肠炎(5.3%)等^[73]。

4.3.1 皮肤毒性 皮肤毒性是最常见的 irAE,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、反应性皮肤病毛细血管增生症,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^[90]。

4.3.2 胃肠道毒性 胃肠道毒性也是比较常见的 irAE,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、大便带血或黏液、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 irAE,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。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 irAE,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^[98]。在接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的患者中,肺炎发生率 <5%,G3 及以上的肺炎发生率为 0 ~ 1.5%^[99-103]。但在最近的真实世界研究中,免疫性肺炎的发生率高达 19%^[103-104]。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。

4.4 irAE 的处理原则 基线评估、仔细筛查、定期监测是基础,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(附录 2),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 irAE。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 irAE 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 irAE 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,故不推荐在 ICI 治疗前预防性使用糖皮质激素。

4.4.2 监测 在 ICI 治疗过程中,监测 irAE 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。irAE 的监测包括 ICI 治疗期间的监测和治疗结束后的随访(附录 3)。由于部分 irAE 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:(1) irAE 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;(2) irAE 相关症状的监测需持续至 ICI 治疗结束后的 2 年。

4.4.3 处理 应注意早期识别 irAE,并按照分级原则进行处理,糖皮质激素是大多数严重 irAE 治疗的主要药物,irAE 处理基本原则见表 9^[105]。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 irAE 来势凶险,首选高剂量静脉滴注糖皮质激素^[100]。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。糖皮质激素的使用需及时,否则会影响部分 irAE 的处理效果,如腹泻、结肠炎等。此外,为防止 irAE 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 ~ 72h 无好转的严重 irAE 患者,可能需要与相关学科专家协商甚至多学科讨论后制订下一步计划(附录 1)。

irAE 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 irAE。对于大多数 G2 ~ G3 的 irAE,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 irAE。若再次出现,则永久停用该类免疫治疗^[106]。

表 9 免疫相关不良事件处理基本原则 CTC

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 1~2mg/(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

4.5 免疫治疗超进展问题及其处理 在 ICI 治疗早期,9%~29% 的患者出现肿瘤反常加速增长^[107-111],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^[112]。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、调节性 T 细胞聚集、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, $P=0.021$)^[113]。

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 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,如类风湿关节炎、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,则不被视为 ICI 的适应证^[91]。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^[91];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^[114],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。

5.2 体弱、高龄和人类免疫缺陷病毒感染患者 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^[115-116]。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。

由于临床应用 ICI 的前提需要有一个功能尚好的免疫系统,因此一般不纳入人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者进行治疗。而前瞻性多中心 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^[117-118],故认为 HIV 感染者也可接受 ICI 治疗,但强调治疗期间仍需继续进行

抗病毒治疗。

5.3 骨髓和器官移植、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,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共同讨论 ICI 治疗的风险和可能的获益,并共同制订抢救措施^[119]。

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($\geq 10\text{mg}$ 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^[120]。

5.4 肝炎患者 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,无需在 ICI 治疗的同时接受直接抗病毒药物或干扰素抗病毒治疗,但仍需定期监测 HCV-DNA 水平^[121]。

5.5 更换免疫检查点抑制剂 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 irAE 的发生率^[91]。

5.6 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受疫苗接种的患者,irAE 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没有关系,与对癌症治疗的客观反应性也无关^[122]。因此,在 ICI 治疗过程中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。建议注射疫苗前应先咨询疫苗的类型。

5.7 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,而对于孕妇的风险和新生儿出生缺陷的风险未知,故不推荐妊娠患者使用 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^[123]。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^[91]。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^[121]。

ICI 治疗对部分妇科恶性肿瘤患者显示出一定的临床疗效,目前主要用于晚期和复发性癌经常规治疗失败的患者。在三大妇科恶性肿瘤中,以子宫内膜癌疗效较好,其次是宫颈癌,卵巢癌疗效最差。对于复发耐药的滋养细胞肿瘤患者应用 ICI 治疗,部分患者可取得显著疗效。应用 ICI 治疗获得疗效者,可有较长的有效期。应用 ICI 治疗,筛选治疗优势人群至关重要。目前 ICI 单药治疗妇科肿瘤临床疗效有限,其与化疗、抗血管生成治疗、PARP 抑制剂联合治疗有望提高疗效。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、psPD 或 HPD,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 irAE 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。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。

附录 1 妇科肿瘤常见 irAE 的分级和处理

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 ~ 1.0mg/(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);日常生活使用工具能力受限	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(>10μU/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	
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	
G3	严重症状,个人自理能力受限,需住院	
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	AST 或 ALT<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	AST 或 ALT 在 3 ~ 5 倍正常值上限(胆红素正常)	暂停 ICI 治疗;每 3 ~ 5 天复查肝功能;0.5 ~ 1.0mg/(kg · d) 泼尼松口服,好转后缓慢减量,总疗程至少 4 周
G3	AST 或 ALT 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 ~ 2 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
G4	AST 或 ALT>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	ALT 或 AST 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、肝肾功能、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;1 ~ 2mg/(kg · d) 泼尼松口服,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结核检测)
G3 ~ G4	剧烈腹痛;大便习惯改变;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、肝肾功能、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、肝肾功能、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、支气管镜检查及支气管肺灌洗排查感染等;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;irAE 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;AST 为谷草转氨酶;ALT 为谷丙转氨酶。

附录 2 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 为计算机体层成像;MRI 为磁共振成像。

附录 3 irAE 监测

检查项目	监测内容 ^a	处理
一般情况	在每次随访时均应行 irAE 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 ^b ,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,专科治疗;^a联合免疫治疗方案时酌情增加监测频率;^b前 4 周期治疗后仅病情需要时复查;irAE 为免疫相关不良事件;ICI 为免疫检查点抑制剂;CT 为计算机体层成像;TFT 为甲状腺功能检测。

执笔专家组:

孔北华 刘继红 周云 高庆蕾 宋坤
王登凤 陈丽莉 蒋芳 张国楠 向阳
谢幸 马丁

编审专家组(以姓氏笔画为序):

万小平 马丁 王丹波 王世宣 王建六
王登凤 王新宇 孔北华 曲芃芃 吕卫国
向阳 刘继红 杨兴升 杨佳欣 吴小华
吴令英 汪辉 沈铿 沈源明 宋坤
张国楠 陈刚 陈丽莉 周云 赵霞
哈春芳 姜洁 徐丛剑 高庆蕾 高雨农
郭瑞霞 崔恒康 山梁志清 蒋芳
程文俊 谢幸

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 super-family, 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] 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

[10] Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy [J]. Science, 2015, 348(6230): 69-74

[11] Gubin MM, Zhang X, Schuster H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens [J]. Nature, 2014, 515(7528): 577-581

[12] 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

[13] 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

[14] Asaoka Y, Ljichi H, Koike K. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. N Engl J Med, 2015, 373(20): 1979

[15] 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

[16] Wolchok JD, Hoos A, O'day S, et al. Guidelines for the e-

- valuation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23) : 7412-7420
- [17] 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
- [18] 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
- [19] 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
- [20] Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(31) : 3541-3543
- [21] Champiat S, Derclé L, Ammari S, et al. Hyper-progressive 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
- [22] Billan S, Kaidar-Person O, Gil Z. Treatment after progression in the era of immunotherapy [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10) : e463-e476
- [23] 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
- [24] 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
- [25] 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
- [26] 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
- [27] 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
- [28] 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
- [29] 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
- [30] 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
- [31] Oaknin A, Gilbert L, Tinker A, et al. Interim analysis of the immune-related endpoints of the mismatch repair deficient (dMMR) and proficient (MMRp) endometrial cancer cohorts from the GARNET study [C/OL]. Society of Gynecological Oncology 2021 Virtual Annual Meeting on Women's Cancer, 2021. (2021-03-19) [2021-08-23]. [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(21\)00672-7/fulltext](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(21)00672-7/fulltext)
- [32] 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
- [33] Konstantinopoulos PA, Luo W, Liu JF, et al. Phase II study of avelumab in patients with mismatch repair deficient and mismatch repair proficient recurrent/persistent endometrial cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(30) : 2786-2794
- [34] 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
- [35] 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
- [36] Huang Y, Kim BYS, Chan CK, et al. Improving immune-vascular crosstalk for cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3) : 195-203
- [37] Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26) : 2981-2992
- [38] Makker V, Colombo N, Herráez AC, et al. A multicenter, open-label, randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab versus treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer [C/OL]. Society of Gynecological Oncology 2021 Virtual Annual Meeting on Women's Cancer, 2021. (2021-03-19) [2021-08-23]. [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(21\)00657-0/fulltext](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(21)00657-0/fulltext)
- [39] Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(3) : 151-160
- [40] 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
- [41] Wang W, Kryczek I, Dostal L, et al. Effector T cells abrogate stroma-mediated chemoresistance in ovarian cancer [J]. *Cell*, 2016, 165(5) : 1092-1105
- [42] Pineda MJ, Schilder J, Hill EK, et al. A Big Ten Cancer

- Research Consortium phase II trial of pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for advanced or recurrent endometrial cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl) : 6022
- [43] Liu Y, Wu L, Tong R, et al. PD-1/PD-L1 inhibitors in cervical cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 65
- [44] 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
- [45] Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(17) : 1470-1478
- [46] Naumann RW, 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
- [47] 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
- [48] Wu X, Xia L, Zhou Q, et al. Gls-010, a novel anti-PD-1 mAb in Chinese patients with recurrent or metastatic cervical cancer: Results from a multicenter, open-label and single-arm phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl) : 6032
- [49] Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. VP4-2021: EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-ex9: Interim analysis of phase III trial of cemiplimab vs. investigator's choice (IC) chemotherapy (chemo) in recurrent/metastatic (R/M) cervical carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(7) : 940-941
- [50] Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer [J]. *Engl J Med*, 2021. Epub ahead of print
- [51] O'malley DM, Oaknin A, Monk BJ, et al. LBA34 Single-agent anti-PD-1 balstilimab or in combination with anti-CTLA-4 zalifrelimab for recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer (CC) : Preliminary results of two independent phase II trials - Science Direct [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(Suppl 4) : S1164-S1165
- [52] Naumann RW, Oaknin A, Meyer T, et al. Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) + ipilimumab (Ipi) in patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer: Results from CheckMate 358 [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Suppl 5) : v898-v899
- [53] 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
- [54] Xia L, Zhou Q, Zhang Y, et al. 840P Famitinib malate plus camrelizumab for recurrent platinum-resistant ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer and advanced cervical cancer: An open-label, multicenter phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(Suppl 4) : S630
- [55] Xu Q, Chen CB, Sun Y, et al. Anlotinib plus sintilimab in patients with recurrent advanced cervical cancer: A prospective, multicenter, single-arm, phase II clinical trial [C]. Chicago: ASCO, 2021: abs 5524
- [56] 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 Imm-unother Cancer*, 2020, 8(2) : e001126
- [57] 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
- [58] 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
- [59] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26) : 2455-2465
- [60] 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
- [61] 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
- [62] 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
- [63] Matulonis UA, Shapira R, Santin A, et al. Final results from the KEYNOTE-400 trial of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl) : 6005
- [64] 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
- [65] Disis ML, Taylor MH, Kelly K, et al. Efficacy and safety of avelumab for patients with recurrent or refractory ovarian cancer: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(3) : 393-401
- [66] Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, et al. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 200) : an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7) : 1034-1046
- [67] Monk BJ, Colombo N, Oza AM, et al. Chemotherapy with or without avelumab followed by avelumab maintenance versus chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 100) : an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021: S1470-2045(21) 00342-9
- [68] O'cearbhaill RE, Homicsko K, Wolfer A, et al. A phase

- I / II study of chemimmunotherapy 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
- [69] 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
- [70] 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
- [71] 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
- [72] Moroney JW, Powderly J, Lieu CH, 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
- [73] Liu JF, Herold C, Gray KP, 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
- [74] Gonzalez-Martin A, Chung H, Saada-Bouزيد 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
- [75] 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
- [76] 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
- [77] 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
- [78] Drew Y, Penson RT, O'malley DM, et al. 814MO Phase II study of olaparib (O) plus durvalumab (D) and bevacizumab (B) (MEDIOLA): Initial results in patients (pts) with non-germline BRCA-mutated (non-gBRCAm) platinum sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S615-S616
- [79] 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
- [80] Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Lancet*, 2017, 390(10110): 2343-2345
- [81] Huang M, Pinto A, Castillo R P, et al. Complete serologic response to pembrolizumab in a woman with chemoresistant metastatic choriocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(27): 3172-3174
- [82] Choi MC, Oh J, Lee C. Effective antiprogrammed cell death 1 treatment for chemoresistant gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 121: 94-97
- [83] 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
- [84] 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 TROPHIMMUN Phase II Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27): 3129-3137
- [85] Cheng H, Yang J, Zhao J, et al. 177 Camrelizumab combined with apatinib for refractory gestational trophoblastic neoplasia: A phase 2, single-arm, prospective Study [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(Suppl 3): A76-A77
- [86] Curti BD, Faries MB. Recent advances in the treatment of melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(23): 2229-2240
- [87] 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
- [88] Frommer RS, Mileshekin L, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab for vulvar squamous cell carcinoma: results from the phase 2 KEYNOTE-458 Study [C/OL]. Society of Gynecological Oncology 2021 Virtual Annual Meeting on Women's Cancer; 2021. (2021-03-19) [2021-08-23]. [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(21\)00728-9/fulltext](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(21)00728-9/fulltext)
- [89] Haanen JBAG, Carbone 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
- [90] 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
- [91] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Management of Immunotherapy-Related Toxicities (Version 3. 2021) [OL]. [2021-08-13]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immuno-therapy.pdf
- [92] 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
- [93] Bertrand A, Kostine M, Barnetteche T, et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Med*, 2015, 13: 211
- [94] 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
- [95] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects

- associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728
- [96] Disis ML, Taylor MH, Kelly K, et al. Efficacy and safety of avelumab for patients with recurrent or refractory ovarian cancer: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(3): 393-401
- [97] Yuen C, Fleming G, Meyers M, et al. Myasthenia gravis induced by avelumab [J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(14): 1181-1185
- [98] Minion LE, Tewari KS. Cervical cancer - State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(3): 609-621
- [99] 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
- [100] 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
- [101] 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
- [102] 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
- [103] 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
- [104] 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
- [105] 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
- [106] Nakajima EC, Lipson EJ, Brahmer JR. Challenge of re-challenge: when to resume immunotherapy following an immune-related adverse event [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(30): 2714-2718
- [107] Champiat S, Ferrara 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
- [108] Champiat S, Derle 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
- [109] Saada-Bouzd E, Defaucheu 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
- [110] 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
- [111] 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
- [112] Sharon E. Can an immune checkpoint inhibitor (sometimes) make things worse? [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1879-1881
- [113] 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
- [114] 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
- [115] Spigel DR, McLeod 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
- [116] 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
- [117] Uldrick S, 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
- [118] Gonzalez-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
- [119] 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
- [120] 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
- [121] 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
- [122] 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
- [123] 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

(收稿日期 2021-08-08)