

# 复发转移性宫颈癌药物治疗的新进展

孟宇, 王淑珍

首都医科大学附属北京朝阳医院, 妇产科, 北京

收稿日期: 2021年12月20日; 录用日期: 2022年2月23日; 发布日期: 2022年3月2日

## 摘要

血管内皮生长因子(VEGF)已经成为包括宫颈癌在内的多种恶性肿瘤的治疗靶点。化疗联合完全人源化单克隆抗体——贝伐珠单抗, 现已成为复发转移性宫颈癌患者的治疗选择。III期随机试验GOG 240结果显示化疗联合贝伐单抗, 可以明显提高总生存期及无进展生存期(PFS17.0 vs. 13.3个月), 不增加不良反应。GOG 240研究结果显示贝伐单抗的治疗效果与患者不良预后因素及循环肿瘤细胞有关, 存在高中危预后不良因素者对贝伐单抗治疗反应良好。循环肿瘤细胞量与贝伐单抗治疗效果相关, 可以作为贝伐单抗治疗效果评估的生物标记物。不可否认阴道瘘是与贝伐单抗使用相关的不良事件。复发性转移性宫颈癌药物治疗的另一个飞跃是免疫治疗, 以免疫检查点为靶点, 免疫检查点抑制剂通过PD-1/PD-L1通路来打破免疫耐受, 对部分晚期宫颈癌有效, 但仍需要大量临床数据对其治疗选择、适应症、禁忌症进行评价。抗血管生成及免疫检查点抑制剂为复发转移性宫颈癌患者带来一缕曙光, 但其并发症值得关注。广泛临床应用还需要积累更多的临床数据。

## 关键词

抗血管生成, 免疫治疗, 宫颈癌, 复发转移

# New Progress in Drug Treatment of Recurrent and Metastatic Cervical Cancer

Yu Meng, Shuzhen Wang

Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing

Received: Dec. 20<sup>th</sup>, 2021; accepted: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2022; published: Mar. 2<sup>nd</sup>, 2022

## Abstract

Vascular endothelial growth factor (VEGF) has become a therapeutic target for several malignancies, including cervical cancer. Chemotherapy combined with a fully humanized monoclonal anti-

body—bevacizumab, has become the treatment of choice for patients with recurrent and metastatic cervical cancer. The regulatory approval for this indication was based on the Phase III randomized trial GOG 240, which showed statistically and clinically significant improvement in overall survival after the addition of bevacizumab to chemotherapy: 17.0 vs. 13.3 months. The addition of bevacizumab significantly improved progression-free survival without affecting quality of life. GOG 240 confirmed that the treatment effect of bevacizumab was related to poor prognostic factors, and those with medium to high risk prognosis responded well to bevacizumab treatment. Circulating tumor cells can be used as biomarkers to evaluate the efficacy of bevacizumab therapy. Vaginal fistula is an adverse event associated with bevacizumab. Immunotherapy has entered clinical trials to address the clinical need for effective and tolerated second-line treatment in this patient population. Targeted by immune checkpoints, immune checkpoint inhibitors break immune tolerance through the PD-1/PD-L1 pathway, and are effective against some advanced cervical cancer, but a large number of clinical data are needed to evaluate treatment options, indications, and contraindications. Anti-angiogenesis and immune checkpoint inhibitors bring dawn to patients with recurrent or metastatic cervical cancer, but their complications deserve attention. Extensive clinical applications need more clinical data.

## Keywords

Anti-Angiogenesis, Immunotherapy, Cervical Cancer, Recurrence and Metastasis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

宫颈癌是全球女性中第四大常见癌症, 仅 2018 年报告的病例估计就有 57 万例, 死亡 31.1 万人。据估计, 全世界约 85% 的宫颈癌死亡发生在低收入和中等收入国家[1], 死亡率是发达国家的 18 倍。尽管广泛开展宫颈癌的筛查、HPV 疫苗的应用, 有望降低宫颈癌的发生率, 但在我国因筛查及疫苗应用的覆盖面不足, 仍有很高的宫颈癌发生率, 而且近年来有年轻化的趋势。早期宫颈癌的手术治疗取得了非常好的成绩, 中晚期宫颈癌放射治疗的效果也值得欣慰, 但年轻化的宫颈癌、对放疗抵抗的中晚期宫颈癌、远处转移及复发性宫颈癌的治疗依然是宫颈癌治疗中的壁垒。从 20 世纪 80 年代到 2009 年, 美国国家癌症研究所(NCI)妇科肿瘤组(GOG)进行了 8 项 III 期随机试验, 评估转移性和复发性宫颈癌的化疗效果, 结果令人失望, 标准治疗的反应时间短暂、一般状态和生活质量迅速恶化、短期内死亡风险极高, 非铂双药的治疗也表现出一定的耐药性。随着基础医学研究的进展, 肿瘤复发转移机制研究的深入, 新理论不断涌现, 对宫颈癌生物学特性的认识进一步深入, 靶向治疗的兴起, 给难治性、复发及转移性宫颈癌患者带来福音。本文就免疫治疗及抗血管生成在宫颈癌治疗中的意义概述如下。

## 2. 抗血管生成在宫颈癌治疗中的研究现状

### 2.1. 抗血管生成在治疗中的研究现状

1971 年, Folkman 提出假说, 血管生成是  $1\sim 2\text{ mm}^3$  的实体肿瘤发展和生长所必需的。40 年过去了, 大量的研究结果支持 Folkman 的假说。抗血管生成也因此成为肿瘤治疗的靶点[2]。临床上, 宫颈细胞学异常患者, 阴道镜检查中常常出现异常血管标记, 如镶嵌、反镶嵌等, 提示在宫颈上皮细胞异型变出现时异型血管已经形成, 异型血管的丰富度与病变严重程度有关, 推测异型血管的形成过程与异型变的进程伴随。

基础研究显示: HPV16-E6 蛋白增加 p53 泛素化, HPV16-E7 蛋白使 RB 蛋白失活, 诱导缺氧诱导因子 1- $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), 最终导致血管内皮生长因子(VEGF)表达上调, 从而驱动肿瘤血管生成。肿瘤新生血管形成过程中, VEGF 起着非常重要的作用。VEGF 通过与其受体结合, 激活复杂的细胞内信号通路, 刺激内皮细胞的增殖、迁移和存活, 已经证实包括宫颈癌在内的一些肿瘤的生物侵袭性与 VEGF 的表达相关, 而且发现 VEGF 表达越高, 生存情况越不好。因此针对 VEGF 的靶向治疗的研究风起云涌。抗血管生成药物代表是贝伐珠单抗, 简称贝伐单抗。Monk 等人 2009 年报道了 GOG 227CII 期临床研究显示: 与历史对照组相比, 贝伐单抗单药治疗晚期及复发性宫颈鳞状细胞癌取得良好效果, 中位 PFS 和 OS 分别为 3.4 个月和 7.29 个月, 这一结果似乎并不满意, 但对于晚期、复发及转移性宫颈癌 PFS 及 OS 升高, 提示抗血管生成治疗有效[3]。2010 年 Monk 等人又报道的一项随机、开放 II 期临床研究的结果: 帕唑帕尼(以 VEGF 受体为靶点、酪氨酸激酶抑制剂(TKI))联合拉帕替尼片(lapatinib 抗表皮生长因子受体)治疗晚期及复发转移性宫颈癌, 获得中位 OS 为 50.7 vs. 39.1 周, 应答率(RR)为 9% vs. 5% [4]。如果说这些令人振奋的研究结果给晚期、复发转移性宫颈癌患者带来希望的话, 那么 2009 年开始的 GOG240 则是在晚期、转移性宫颈癌治疗中, 把抗血管生成治疗推向巅峰的力作。它是针对抗血管生成治疗宫颈癌的一项全方位的临床研究。

GOG240 纳入 452 例复发性/转移性宫颈癌患者, 是一项前瞻性、随机、开放研究。入组患者随机分为常规化疗 + 贝伐单抗(实验组)和常规化疗组(对照组), 结果显示: 实验组宫颈癌的生存情况明显优于对照组, OS 及 PFS 均明显延长, 生活质量评分两组无显著性差异, 与单独化疗相比, 添加贝伐单抗与 OS 增加相关(17.0 vs. 13.3 个月)。死亡率为 0.71 (95%CI, 0.54~0.95;  $P = 0.004$ ), PFS 增加(8.2 vs. 5.9 个月; 进展 HR: 0.67; 95%CI, 0.54~0.82), RR 增加(48% vs. 36%; 相对概率 1.35; 95%CI, 1.08~1.68;  $P = 0.008$ )。而进展后两组生存无显著性差异, 提示贝伐单抗无负性反弹效应[5] [6]。研究同时关注了贝伐单抗治疗结果的相关因素, 显示: 存在高、中危预后不良因素的患者应用贝伐单抗能明显改善生存, 但无预后不良因素的患者贝伐单抗无明显获益。这同肿瘤新生血管的特征有关, 血管生成的速度与肿瘤生物学特性相关, VEGF 越高, 预后越不好, 抗血管生成对于恶性程度更高的肿瘤新生血管作用更强, 更能显示其生物学作用。

预后不良因素的判断标准是依据一项 III 期临床试验的综合基线特征的 logistic 回归模型, 该模型确定了 5 个导致不良反应的独立预后因素, 即非裔美国人、体能状态、盆腔疾病、既往放射增敏化疗, 以及诊断到首次复发的时间间隔  $\leq 1$  年, 每项 1 分, 分为低(0~1 因素)、中(2~3 因素)和高危(4~5 因素)组[7]。GOG240 的后续研究对该评分系统进行了前瞻性验证。研究还发现循环肿瘤细胞(CTC)的量与贝伐单抗治疗效果呈正相关, 高水平 CTC 的患者贝伐单抗治疗后, PFS 曲线右移(HR 0.59; 95%CI, 0.36~0.96), 提示含有循环血 CTC 及其含量可以作为抗血管生成治疗结果预测的生物标志物[8]。

## 2.2. 抗血管生成治疗的不良事件

抗血管生成治疗的不良事件: VEGF 在正常和异常血管生成中都起着重要的调节作用, 贝伐单抗与 VEGF 受体结合, 抑制血管生成并导致新形成的微血管消退和异常肿瘤血管形成的“正常化”, 同时 VEGF 功能障碍, 导致肾脏中 NO 的减少导致血管收缩剂增加和毛细血管稀疏引起的全身血管收缩, 引起高血压及蛋白尿。由于对血管内皮的影响导致静脉血栓风险增高。GOG240 的结果显示: 贝伐单抗诱导的高血压、蛋白尿及静脉血栓栓塞症值得关注。同时发现阴道瘘(直肠阴道瘘和/或膀胱阴道瘘)的发生危险增高, 危险因素的分析发现接受过盆腔放疗是贝伐单抗治疗后阴道瘘主要原因, 13 例(6%)阴道瘘的患者中均接受盆腔放疗, 未接受过盆腔放疗、接受贝伐单抗治疗的患者无一例阴道瘘发生。

抗血管生成治疗在复发性转移性宫颈癌的治疗中具有很好的疗效, 对于新诊断的晚期复发和转移性宫颈癌的女性, 通过抗血管生成治疗与全身综合治疗可以带来生存获益, 生存率的增加伴随无进展生存期和反应率的显著改善, 是晚期、复发及转移性宫颈癌的生存希望, 但我们必须清醒地承认抗血管生成

治疗只是肿瘤治疗的一部分, 可以延长生存期、改善生活质量, 但不能治愈肿瘤, 目前仅仅是肿瘤治疗的一种选择, 如何利用抗血管生成药物对于血管作用的优势, 合理的选择抗血管生成与化疗药物的配伍, 提高疗效, 同时注意预防抗血管生成治疗中不良事件, 尤其是血栓、阴道瘘等危及生命, 影响患者生活质量的不良事件, 还需要积累大量的临床资料, 验证其近期及远期疗效, 发现其不利之处, 使抗血管生成治疗成为这类患者综合治疗的主要组成。

### 3. 免疫治疗在晚期宫颈癌治疗中的意义

#### 3.1. 晚期宫颈癌免疫治疗的靶点选择

免疫治疗在肿瘤治疗史上经历了漫长的求索, 免疫检查点抑制剂的发现把肿瘤免疫治疗带入了一个新高度, 晚期宫颈癌、复发转移性宫颈癌是在免疫检查点抑制剂治疗中获益最高的生殖道恶性肿瘤。所谓的免疫检查点, 即程序性细胞死亡-1 (Programmed cell death-1, PD-1)与配体 PD-L1 和 PD-L2, PD-1/PD-L1 具有非常重要的生理意义, PD-1 和 PD-L1 相互作用后, 触发下游信号级联并抑制 T 细胞活化, 保护正常细胞免受自身免疫细胞的攻击, 避免自身免疫和减少过敏反应。但是这种免疫调节异常, 导致 CD8+T 细胞减少, 干扰了免疫细胞识别并消灭机体异型细胞, 导致肿瘤发生。众所周知高危型 HPV 持续感染是宫颈癌的致病因素, 研究发现高危 HPV 的 E6/E7 癌蛋白可上调 PD-1/PD-L1 轴, 导致免疫检查点功能抑制, 异型细胞免疫逃逸, 宫颈肿瘤发生。Kim 等人研究还发现 HPV E5 蛋白通过激活表皮生长因子受体-1 (EGFR1), 从而上调 VEGF 的表达[9]。因此可以推测: 高危型 HPV 感染导致宫颈癌变的机制至少两条路线, 其一是通过病毒 DNA 嵌合到宿主 DNA 中, 通过一系列分子水平的过程导致癌变发生, 同时抑制免疫检查点功能, 保护异型细胞使之免疫逃逸。对这一体系的识别和理解, 免疫检查点为靶点的宫颈癌免疫治疗的研究迅速引起很多学者的关注。

综合众多临床观察的结果显示: 超过 96%的人类宫颈癌呈现高危型 HPV 阳性, 而这些癌症病例中约 40% PD-L1 过表达。宫颈上皮内瘤变病变组织中 PD-L1 蛋白表达水平与病变严重程度有关, 正常宫颈上皮组织中 PD-L1 蛋白表达阴性或极少量表达。宫颈癌组织 PD-L1 过表达, 表达率及表达量均明显增高, 表达率 34%~60%, 各中心报道宫颈癌组织中 PD-L1 表达比率及表达量不一致, 但不同程度病变的表达率差异的趋势是一致的[10] [11] [12]。另有研究发现正常组织中 HPV16-E7 水平较低, 而宫颈癌组织中 HPV16-E7 水平较高; 免疫组化分析显示 PD-L1 在宫颈癌标本中表达强烈( $P = 0.017$ )。宫颈癌组织中 HPV16-E7 与 PD-L1 蛋白表达呈显著正相关( $P = 0.043$ ), 提示 HPV16-E7 可能通过刺激 PD-L1 通路, 减弱对肿瘤细胞的免疫应答而下调淋巴细胞增殖。HPV-E7 与 pRb 的关联导致细胞周期的退化, 允许细胞进行不受抑制的增殖。

在宫颈癌患者中 PD-L1 过表达与总生存率降低之间存在直接相关性。宫颈鳞癌 PD-L1 的表达与预后相关, PD-L1 阳性肿瘤相关巨噬细胞的存在与腺癌患者不良预后相关。这些临床观察结果提示 PD-1/PD-L1 通路在宫颈癌发病机制中起重要作用。肿瘤组织中 PD-L1 的表达是 PD-L1/PD-1 抑制剂治疗有效的前提。

#### 3.2. 临床研究

CHECKMATE-358 是一项 I/II 期临床试验, 纳武利尤单抗(nivolumab) (每 14 天 240 mg), 用于复发/转移性 HPV 相关生殖道恶性肿瘤 24 例(宫颈癌 19 例, 外阴道癌 5 例), 客观缓解率 26%, 均为宫颈癌, 包括 1 例 CR、4 例 PR 持续 6 个月以上[13]。KEYNOTE-028 是一项 IB 期研究, pembrolizumab (10 mg/kg/14 天, 持续 24 个月)在 20 个 PD-L1 阳性的晚期实体瘤队列中进行。宫颈癌队列由 24 名患者组成(10 名接受贝伐单抗治疗), ORR 为 17% (所有 PRs), 中位缓解持续时间为 5.4 个月[14]。KEYNOTE 158 临床实验是对 98 例转移性复发性宫颈癌免疫检查点抑制剂治疗研究, 77 例患者用药派姆单抗, 77 例患者的客观缓

解率(ORR)达到 14.3%, 包括 2.6%的完全缓解和 11.7%的部分缓解。前 47 名受试者的 ORR 为 17%, 且 ORR 与 PD-L1 状态无关, 随着随访时间的延长而增加(随访  $\geq$  27 周, ORR 为 27%), 提示免疫检查点抑制剂具有远程效应[15]。宫颈癌检查点抑制剂治疗的第一项 III 期随机试验是 GOG 3016, 针对复发和/或转移性宫颈鳞癌或腺癌, 在接受以铂为基础的双化疗或含贝伐单抗的三联化疗后进展。1:1 随机分组后, 受试者接受 cemiplimab (每 3 周 350 mg)或医生选择的单药化疗。培美曲塞、吉西他滨、拓扑替康、伊立替康或长春瑞滨, 其治疗结果与 PD-L1 蛋白表达水平有关, 总体效果明显优于单药化疗[16]。

HPV 诱导的体细胞突变在抑制肿瘤微环境中发挥了重要作用, 导致检查点相关基因(CTLA-4、PD-1 和 PD-L1)的异常表达[17]。研究报道 PD-1 的抑制导致 80% HPV16 + TDLN 和 20% HPV16 + PT 中 E6 特异性 T 细胞应答显著增加, CD8+、FoxP3+、CD25+T 细胞表达水平升高, 证实了其疗效[18]。

在 TCGA 库中宫颈癌的资料显示, HPV E5, E6, E7 癌蛋白和 PD-1/PD-L1 表达增强与肿瘤转移[19]、肿瘤进展和预后不良呈正相关。然而, HPV 病毒蛋白与 PD-1/PD-L1 之间相互联系的确切机制不明。研究表明, E6/E7 激活 PD-1/PD-L1 轴, 导致 PD-1/PD-L1 轴增加 Th2 型细胞因子和 IL-10 的表达以及 Th1 型细胞因子 IFN- $\gamma$  和 IL-12 的表达降低导致免疫抑制和 CIN 的进一步进展。

这些临床研究显示 PD-1/PD-L1 抑制剂在高危型 HPV 介导的宫颈癌治疗中应该有好的前景, 目前的研究方向是 PD-1 途径阻滞剂和 E6/ E7 靶向治疗的联合治疗。结果显示, 与 gRNA-PD-1 和 gRNA-HPV16 E6/E7 联合治疗显著降低了肿瘤的生长, 提高了生存期。此外, 在联合治疗后, 观察到树突状细胞、CD8+ 和 CD4+T 淋巴细胞的数量增加。正在进行的临床试验正在研究各种 PD-1 抑制剂/调节剂 nivolumab [20]、atezolizumab [21]和 pembrolizumab [22]联合同步放化疗(CCRT)治疗晚期和复发性宫颈癌的使用。

需要强调的是, PD-1/PD-L1 抑制剂已被证明是一种可行的治疗方法, 可以重新激活针对癌细胞的免疫反应, 促进细胞凋亡。此外, 目前研究使用细胞死亡程序抑制剂(包括 PD-1/PD-L1)治疗宫颈癌的临床试验仅限于晚期、持续性和转移性癌症。在各种类型的癌症中, PD-1 抑制剂与其他治疗方式的联合治疗所显示出的有希望的结果有利于联合治疗, 而非 PD-1 抑制剂单药治疗。

不论抗血管生成, 还是免疫检查点抑制剂在晚期、复方转移性宫颈癌的治疗尚在临床研究的起步阶段, 未来还有很长的路要走, 需要回答很多问题, 基础研究和临床研究的密切配合, 有希望在未来实现对宫颈癌治疗的飞跃。目前这两项治疗主要用于晚期、复发转移宫颈癌, 早期宫颈癌的药物治疗有待在此基础绽放果实。

## 致 谢

感谢我的导师王淑珍教授给予我的文章思路上的指导及对该篇文章的修改审阅, 给予我撰写该篇文章的机会, 更加感谢导师在生活、临床、科研中的悉心教导与呵护, 是我最坚强的后盾与终身学习的目标。感谢北京朝阳医院妇产科温暖的环境、感谢妇产科全体老师的教导。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2018) Cancer Statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [2] Folkman, J. (1971) Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications. *New England Journal of Medicine*, **285**, 1182-1186. <https://doi.org/10.1056/NEJM197111182852108>
- [3] Monk, B.J., Sill, M.W., Burger, R.A., et al. (2009) Phase II Trial of Bevacizumab in the Treatment of Persistent or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 1069-1074. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.9043>
- [4] Monk, B.J., Mas, L.L., Zarba, J.J., et al. (2010) Phase II, Open-Label Study of Pazopanib or Lapatinib Monotherapy Compared with Pazopanib Plus Lapatinib Combination Therapy in Patients with Advanced and Recurrent Cervical Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 3562-3569. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.9571>

- [5] Tewari, K.S., Sill, M.W., Penson, R.T., *et al.* (2017) Bevacizumab for Advanced Cervical Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*, **390**, 1654-1663. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31607-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31607-0)
- [6] Tewari, K.S., Sill, M.W., Long, H.R., *et al.* (2014) Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, **370**, 734-743. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309748>
- [7] Moore, D.H., Tian, C., Monk, B.J., *et al.* (2010) Prognostic Factors for Response to Cisplatin-Based Chemotherapy in Advanced Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*, **116**, 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.09.006>
- [8] Penson, R.T., Huang, H.Q., Wenzel, L.B., *et al.* (2015) Bevacizumab for Advanced Cervical Cancer: Patient-Reported Outcomes of a Randomised, Phase 3 Trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group Protocol 240). *Lancet Oncology*, **16**, 301-311. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70004-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70004-5)
- [9] Pim, D., Collins, M. and Banks, L. (1992) Human Papillomavirus Type 16 E5 Gene Stimulates the Transforming Activity of the Epidermal Growth Factor Receptor. *Oncogene*, **7**, 27-32.
- [10] Mezache, L., Paniccia, B., Nyinawabera, A., *et al.* (2015) Enhanced Expression of PD L1 in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancers. *Modern Pathology*, **28**, 1594-1602. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.108>
- [11] Feng, Y.C., Ji, W.L., Yue, N., Huang, Y.C. and Ma, X.M. (2018) The Relationship between the PD-1/PD-L1 Pathway and DNA Mismatch Repair in Cervical Cancer and Its Clinical Significance. *Cancer Management and Research*, **10**, 105-113. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S152232>
- [12] Reddy, O.L., Shintaku, P.I. and Moatamed, N.A. (2017) Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Is Expressed in a Significant Number of the Uterine Cervical Carcinomas. *Diagnostic Pathology*, **12**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s13000-017-0631-6>
- [13] Naumann, R.W., Hollebecque, A., Meyer, T., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results from the Phase I/II CheckMate 358 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2825-2834. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00739>
- [14] Frenel, J.S., Le Tourneau, C., O'Neil, B., *et al.* (2017) Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results from the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 4035-4041. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.5471>
- [15] Chung, H.C., Ros, W., Delord, J.P., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 1470-1478. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01265>
- [16] Peng, Z., Wang, Q., Zhang, Y., *et al.* (2016) EBP50 Interacts with EGFR and Regulates EGFR Signaling to Affect the Prognosis of Cervical Cancer Patients. *International Journal of Oncology*, **49**, 1737-1745. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3655>
- [17] Qin, Y., Ekmekcioglu, S., Forget, M.A., Szekvolgyi, L., Hwu, P., Grimm, E.A., *et al.* (2017) Cervical Cancer Neoantigen Landscape and Immune Activity Is Associated with Human Papillomavirus Master Regulators. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 689. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00689>
- [18] Yang, W., Lu, Y.P., Yang, Y.Z., Kang, J.-R., Jin, Y.-D. and Wang, H.-W. (2017) Expressions of Programmed Death (PD)-1 and PD-1 Ligand (PD-L1) in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Squamous Cell Carcinomas Are of Prognostic Value and Associated With Human Papillomavirus Status. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **43**, 1602-1612. <https://doi.org/10.1111/jog.13411>
- [19] Heeren, A.M., Punt, S., Bleeker, M.C., *et al.* (2016) Prognostic Effect of Different PD-L1 Expression Patterns in Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Cervix. *Modern Pathology*, **29**, 753-763. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.64>
- [20] Curie, I. (2017) Nivolumab in Association with Radiotherapy and Cisplatin in Locally Advanced Cervical Cancers Followed by Adjuvant Nivolumab for up to 6 Months. NCT03298893.
- [21] NCI (National Cancer Institute) (2018) Atezolizumab before and/or with Chemoradiotherapy in Immune System Activation in Patients with Node Positive Stage IB2, II, IIIB, or IVA Cervical Cancer. NCT03738228.
- [22] Trust RMNF (2017) A Study of Pembrolizumab And Platinum with Radiotherapy in Cervix Cancer. NCT03144466.