

宫颈癌T细胞免疫应答与治疗进展

周润生¹, 彭存旭^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院妇科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年12月8日; 录用日期: 2024年1月2日; 发布日期: 2024年1月10日

摘要

宫颈癌是全球女性常见的恶性肿瘤之一, 与持续的高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染密切相关。本文综述了宫颈癌的病理机制、T细胞免疫应答的作用与挑战, 以及免疫检查点抑制剂(ICIs)在宫颈癌治疗中的应用和缺陷。研究表明, 有效的T细胞免疫反应对于控制HPV感染和防止癌症的发展至关重要。然而, HPV蛋白(E6、E7、E5)通过干扰干扰素产生、降低T细胞活性和浸润, 以及抑制抗原呈递系统, 促进了免疫逃逸。因此, 本文探讨了PD-1/PD-L1和CTLA-4免疫检查点在宫颈癌免疫应答中的关键作用, 强调了TIM-3蛋白在表观遗传调控中的作用以及与宫颈癌预后的相关性。此外, 本文还回顾了ICIs在宫颈癌治疗中的应用, 包括单药疗法和双特异性抗体(BsAbs)的组合疗法, 以及与之相关的不良反应和管理策略。这些发现揭示了宫颈癌治疗的新方向, 并强调了在未来研究中探索个体化和精准医疗策略的重要性。

关键词

宫颈癌, 人乳头瘤病毒(HPV), T细胞免疫应答, 免疫检查点抑制剂

Cervical Cancer T-Cell Immune Response and Therapeutic Progress

Runsheng Zhou¹, Cunxu Peng^{2*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Dec. 8th, 2023; accepted: Jan. 2nd, 2024; published: Jan. 10th, 2024

Abstract

Cervical cancer is one of the most common malignant tumors in women worldwide, and it is

*通讯作者。

文章引用: 周润生, 彭存旭. 宫颈癌 T 细胞免疫应答与治疗进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 307-312.

DOI: 10.12677/acm.2024.141045

closely related to persistent high-risk human papillomavirus (HPV) infection. This article reviews the pathological mechanisms of cervical cancer, the role and challenges of T-cell immune responses, and the application and limitations of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in the treatment of cervical cancer. Studies have shown that effective T-cell immune responses are crucial for controlling HPV infection and preventing the development of cancer. However, HPV proteins (E6, E7, E5) promote immune escape by interfering with interferon production, reducing T-cell activity and infiltration, and inhibiting the antigen presentation system. Therefore, this article explores the key roles of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 immune checkpoints in the immune response of cervical cancer, emphasizing the role of TIM-3 protein in epigenetic regulation and its correlation with the prognosis of cervical cancer. Additionally, this article reviews the application of ICIs in the treatment of cervical cancer, including monotherapy and the combination therapy with bispecific antibodies (BsAbs), as well as related adverse reactions and management strategies. These findings reveal new directions in the treatment of cervical cancer and emphasize the importance of exploring personalized and precision medical strategies in future research.

Keywords

Cervical Cancer, Human Papillomavirus (HPV), T-Cell Immune Response, Immune Checkpoint Inhibitors

Copyright © 2024 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. 宫颈癌的发病机制与免疫应答

1.1. 宫颈癌的流行病学和 HPV 感染的影响

宫颈癌是全球女性中最常见的恶性肿瘤之一。根据世界卫生组织的数据, 每年有超过 50 万女性被诊断为宫颈癌, 其中大约一半会因此疾病丧生[1]。高危型人乳头瘤病毒(HPV)的感染与宫颈癌的发展密切相关, 估计约 99.7% 的宫颈癌病例源于持续的生殖器高危型 HPV 感染[2]。并且每年全球约有 530,000 例的初诊宫颈癌病例, 其中约有 130,000 例是中国人[3]。尽管大多数 HPV 感染能够被身体自身清除, 持续的高危型 HPV 感染却是宫颈癌的主要风险因素。这种持续感染可能导致宫颈细胞的基因变异, 从而可能发展为癌前病变甚至侵袭性癌症[4]。

1.2. T 细胞在宫颈癌免疫应答中的作用与挑战

在宫颈 HPV 感染进展为癌前病变和癌症的过程中, 有效的 T 细胞免疫反应有助于清除或控制感染, 从而防止持续感染和恶变。然而, 随着病变的发展, T 细胞的浸润和活性可能会减少[5]。T 细胞在抵抗疾病进展中发挥关键作用, I 型干扰素(IFN)对 T 细胞的活性和增殖起到增强作用, 提高其对肿瘤细胞的识别和攻击能力。但是, Shaikh 等人发现 HPV 的 E7 蛋白能够下调 cGAS-STING 通路, 这是针对病毒 DNA 的重要先天性免疫应答通路。cGAS-STING 通路的激活通常会诱导 I 型干扰素(IFN)基因的表达。因此, 该通路的下调会导致 T 细胞的抗肿瘤免疫应答减弱[6]。同时, Ronco 等人发现 HPV E6 蛋白通过抑制干扰素调节因子 IRF3, 减弱 I 型 IFN 基因的表达, I 型 IFN 是肿瘤细胞凋亡和抗血管生成的诱导剂, 并且其表达减弱会进一步促进 T 细胞的功能衰竭[7]。HPV 中 E7 的过表达可在感染的肿瘤细胞上上调程序性死亡配体 1 (PD-L1)免疫检查点, 抑制杀伤性 T 细胞的活性[8]。Grau-Bejar 等人发现 HPV E5 蛋白或

抗原呈递通路基因的突变导致主要组织相容性复合体(MHC)上抗原呈递的下调, 导致效应 T 细胞的识别减少[9]。研究表明, 在宫颈癌患者中, 肿瘤浸润性淋巴细胞(TILs)表达增加的抑制性受体(如 Tim-3)与肿瘤分化程度较差的类型相关, 尤其是, 表达多种抑制性受体的 CD8 TILs 在分化程度较差的宫颈癌样本中显示出更高级的 T 细胞分化表型, 这表明分化程度较差的肿瘤患者预后较差可能与其 T 细胞功能衰竭有关[10]。在侵袭性癌症中, 尽管肿瘤具有高度免疫原性, 但由于 T 细胞功能逐渐耗竭, 其抗肿瘤功能受损, Dai 等人研究发现这与调节性 T 细胞的增加有关。调节性 T 细胞的增加与宫颈病变的进展相关, 可能导致 T 细胞功能下降, 进而影响宫颈癌的控制和疾病预后[11]。综上在宫颈 HPV 感染与癌症进展的过程中, T 细胞免疫反应的减弱和功能衰竭是关键环节。HPV 蛋白(E6、E7、E5)通过抑制干扰素产生、降低 T 细胞活性和浸润, 以及上调抗原呈递系统的抑制因子, 促进了免疫逃逸。这些发现突显了针对 T 细胞功能恢复和调节性 T 细胞抑制的治疗策略的潜在价值。

2. T 细胞免疫检查点的作用与挑战

免疫检查点(immune checkpoint)是免疫细胞上表达的分子, 按功能可分为共刺激免疫检查点和抑制性免疫检查点。目前研究较透彻的抑制性免疫检查点包括细胞毒性 T 淋巴细胞 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)、程序性死亡蛋白 1 (programmed cell death1, PD1)及其配体(programmed cell death 1 ligand, PD-L1) [12]。这些分子的存在和高表达是免疫功能抑制的重要指标。

2.1. PD-1/PD-L1 免疫检查点路径

PD-1 (CD279)是一种主要在活化状态的 T 细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)、单核细胞、树突状细胞和 B 细胞上表达的共抑制性受体。PD-1 在免疫耐受过程中发挥关键作用, 其表达通常被视为癌症患者中 T 细胞功能耗竭的标志[13]。Allouch 等人发现 HPV 能够提高宫颈癌细胞表面的 PD-L1 表达水平, 从而抑制免疫应答[14]。此外, HPV 阴性的 PC3 上皮细胞系中过度表达 HPV16 E7 癌蛋白能显著提高 PD-L1 表达, 抑制细胞毒性 T 淋巴细胞的活性。在 HPV16 感染的宫颈癌细胞系 CaSki 中的研究显示, 敲除 HPV16 E7 癌蛋白后, PD-L1 表达降低, 细胞毒性 T 淋巴细胞的活性相应增强[15]。Wang 等人在动物模型中对 CD96 阻断治疗显著增强了 PD-1 的阻断效果, 从而抑制肿瘤生长并改善 CD8+ TIL 的功能[16]。上述研究指出 PD-1/PD-L1 通路在 HPV 感染和宫颈癌中起关键作用, HPV 增加宫颈癌细胞的 PD-L1 表达, 抑制抗肿瘤 T 细胞反应。目前研究显示, HPV16 E7 蛋白在宫颈癌细胞中通过激活 PD-1/PD-L1 通路, 帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的监控和攻击。这一发现不仅揭示了宫颈癌发展的重要分子机制, 还为使用免疫检查点抑制剂治疗宫颈癌患者提供了坚实的理论基础。此外, CD96 阻断的研究成果为那些对 PD-1 免疫检查点抑制剂产生耐药性的宫颈癌患者提供了新的治疗选择。

2.2. CTLA-4 免疫检查点的调节作用

CTLA-4 (CD152)是一种主要在 T 细胞上表达的受体分子, 于 1991 年首次被鉴定为 T 细胞激活共刺激信号分子 B7 的第二种受体[17]。在未激活的 T 细胞中, CTLA4 的表达相对较低, 但在激活过程中, CTLA4 在 CD4 辅助 T 细胞(Treg)和 CD8 效应 T 细胞中迅速上调, 其中辅助 T 细胞的增加更为明显。B7 配体与 T 细胞上的 CD28 和 CTLA4 之间的相互作用是一个重要的免疫调节机制。B7-1 和 B7-2 是抗原呈递细胞(APC)表面的配体, 可以与 T 细胞上的 CD28 和 CTLA4 结合[18]。当 B7 配体与 CTLA-4 结合时, 它们会抑制 T 细胞活性, 因此 CTLA-4 可以抑制 T 细胞反应。鉴于 CTLA-4 对 B7 配体的亲和力高于 CD28, 肿瘤免疫过程中 CTLA-4 表达增加会抑制 T 细胞活性, 影响机体对肿瘤细胞的免疫反应。此外, CTLA4 在 Treg 细胞上的表达显著增加, 研究表明它在自我耐受的发展中发挥着关键作用。因此, 在结合 CTLA4

阻断和 Treg 耗竭的癌症治疗中, 虽然取得了显著的抗肿瘤效果, 但也存在诱发自身免疫性疾病的风险[19]。因此, CTLA4 阻断免疫治疗的应用方法仍是未来研究的重要课题。

2.3. TIM-3 蛋白的免疫调节作用

TIM-3 蛋白是 TIM 家族的成员, 于 2002 年被鉴定出来, 并且在 Th1 细胞、Th17 细胞、单核细胞和巨噬细胞表面有所表达[20]。Chen 等人的研究揭示了[21], SUV39H1 与 DNMT3A 通过 DNA 甲基化的表观遗传机制共同调控 Tim-3 和 galectin-9 基因的表达。SUV39H1 通过促进 H3K9me3 标记的增加, 从而上调 DNMT3A 的表达水平。DNMT3A 随后增强了 TIM-3 和 galectin-9 基因启动子区域的 DNA 甲基化, 引发转录沉默, 从而影响其表达模式。这一发现为表观遗传调控在免疫反应中的作用提供了新的视角, 并可能为恢复 T 细胞功能障碍提供新的治疗策略。Cao [22]等人的研究发现, 在 50% 的 CIN 和 65% 的宫颈癌组织中 TIM-3 表达阳性, 且与临床分期、组织分级和转移显著相关, 表明 TIM-3 阳性的患者具有较差的预后。这些研究阐明了 TIM-3 在宫颈癌免疫调控和疾病进展中的关键角色。通过揭示其表观遗传调控机制对免疫反应的影响, 这些发现突显了 TIM-3 作为未来宫颈癌研究的潜在治疗靶点和预后评估工具的重要性。并且, TIM-3 的表达与宫颈癌患者预后密切相关, 为精准医疗提供了新的方向。

3. 免疫检查点抑制剂的应用与缺陷

3.1. 免疫检查点抑制剂的应用效果

宫颈癌使用免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗的初始阶段, 主要包括针对 PD-1 和 CTLA-4 的单克隆抗体。例如, Pembrolizumab (一种针对 PD-1 的抗体)已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗化疗后进展的晚期 PD-L1 阳性子宫颈癌患者。然而, 对这类单药免疫疗法的反应率并不高[23]。随着研究者对双特异性抗体(BsAbs)的探索, 例如 Cadonilimab (AK104-201) [24], 在宫颈癌治疗中显示出较高的客观缓解率(ORR)。在中国进行的多中心、单臂、II 期临床试验中, Cadonilimab 在治疗经含铂化疗失败的复发性或转移性子宫颈癌患者中, ORR 为 33.0%, 完全缓解(CR)率为 12.0%。在 PD-L1 阳性(CPS \geq 1)患者中, ORR 更高, 达到了 43.8%。在使用 Balstilimab (anti-PD-1)和 Zalifrelimab (anti-CTLA-4)组合治疗晚期宫颈癌的研究[25], 取得了以下积极结果: **ORR:** 在 155 名女性参与者中, 确认的客观应答率为 25.6%, 其中包括 10 例完全应答和 22 例部分应答。整体疾病控制率为 52%。在宫颈癌治疗中, 免疫检查点抑制剂(ICIs)的使用是一个显著的进展, 但单药疗法如针对 PD-1 的 Pembrolizumab 的反应率有限。这推动了双特异性抗体(如 Cadonilimab)和组合疗法(如 Balstilimab 和 Zalifrelimab)的探索。这些新疗法在临床试验中显示出更高的客观缓解率, 尤其是在 PD-L1 阳性患者中, 这表明针对不同免疫途径的联合靶向可能更有效。这一趋势强调了个体化和精准医疗在宫颈癌治疗中的重要性, 同时也指出了未来研究需要关注的方向。

3.2. 不良反应及其管理

免疫检查点抑制剂(ICIs)在高级及复发/转移性子宫颈癌治疗领域取得了显著进展, 显著提升了总生存率。然而, 这些治疗方案也可能引发免疫相关不良事件(irAEs)。ICIs 通过激活 T 细胞攻击肿瘤细胞, 从而增强的免疫反应可能导致正常组织的自身免疫炎症。这些 irAEs 常见于皮肤、胃肠道、肝脏及内分泌系统。在 Pembrolizumab 治疗中, 最常见的内分泌系统相关 irAEs 为甲状腺功能障碍, 其它频繁出现的 irAEs 包括腹泻、结肠炎、肝炎、皮肤毒性和内分泌病变, 垂体炎则主要与抗 CTLA-4 治疗相关[26]。Pembrolizumab 治疗相关不良事件(TRAE)的发生率为 74.3%, 其中最常见 TRAE 包括疲劳、腹泻、恶心、皮疹和关节痛[27]。相较而言, BsAbs 如 Cadonilimab 显示出更佳的安全性特性, 3 级及以上不良事件的比率仅为 12.9%。Balstilimab (抗 PD-1)联合 Zalifrelimab 治疗在耐受性方面表现良好, 其最常见的免疫介导不良事

件是甲状腺功能减退(14.2%)和甲状腺功能亢进(7.1%)。总的来说, 这些发现突显了在使用 ICIs 治疗宫颈癌时, 平衡疗效和安全性的的重要性。未来的研究需要聚焦于如何减轻 irAEs, 同时保持治疗效果, 以确保患者能够从这些先进治疗中获得最大的益处。此外, 精准医疗的应用, 如基于患者特定生物标志物的治疗选择, 可能会进一步提高宫颈癌治疗的效果和安全性。

4. 结语

在应对宫颈癌的挑战中, 本综述揭示了高危型 HPV 感染与宫颈癌发展之间复杂的关系。虽然大多数 HPV 感染能自行消退, 但持续的高危型感染却是宫颈癌的主要风险因素。因此, 理解宫颈癌的免疫病理机制对于制定有效的预防和治疗策略至关重要。特别是 T 细胞在宫颈癌的免疫应答中起着决定性作用, 但其功能受到 HPV 蛋白的抑制, 导致免疫逃逸。在宫颈癌治疗方面, 免疫检查点抑制剂展示了显著的治疗潜力, 但对于这些治疗方法的反应率和不良反应, 仍需进行深入研究。目前, 治疗宫颈癌的方法仍然是多样化的, 包括药物治疗、放射治疗和手术治疗, 但治疗的选择必须基于每个患者的具体情况进行个体化考量。因此, 本综述强调了深入理解宫颈癌发病机制和免疫反应的重要性, 这不仅有助于优化现有的治疗策略, 也为未来研究指明了方向。尤其是在免疫治疗方面, 个体化和精准医疗将成为关键, 以确保患者获得最佳的治疗效果和生活质量。对于宫颈癌的治疗, 必须考虑到每个患者的独特需求和疾病特点, 以实现最佳的治疗效果。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2022) Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- [2] Okunade, K.S. (2020) Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **40**, 602-608. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>
- [3] Murillo, R. and Ordóñez-Reyes, C. (2019) Human Papillomavirus (HPV) Vaccination: From Clinical Studies to Immunization Programs. *International Journal of Gynecological Cancer*, **29**, 1317-1326. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000582>
- [4] Soto, D., Song, C. and McLaughlin-Drubin, M.E. (2017) Epigenetic Alterations in Human Papillomavirus-Associated Cancers. *Viruses*, **9**, Article No. 248. <https://doi.org/10.3390/v9090248>
- [5] Wherry, E.J. and Kurachi, M. (2015) Molecular and Cellular Insights into T Cell Exhaustion. *Nature Reviews Immunology*, **15**, 486-499. <https://doi.org/10.1038/nri3862>
- [6] Shaikh, M.H., Bortnik, V., Mcmillan, N.A. and Idris, A. (2019) cGAS-STING Responses Are Dampened in High-Risk HPV Type 16 Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cells. *Microbial Pathogenesis*, **132**, 162-165. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.05.004>
- [7] Ronco, L.V., Karpova, A.Y., Vidal, M. and Howley, P.M. (1998) Human Papillomavirus 16 E6 Oncoprotein Binds to Interferon Regulatory Factor-3 and Inhibits Its Transcriptional Activity. *Genes & Development*, **12**, 2061-2072. <https://doi.org/10.1101/gad.12.13.2061>
- [8] Crusz, S.M. and Miller, R.E. (2020) Targeted Therapies in Gynaecological Cancers. *Histopathology*, **76**, 157-170. <https://doi.org/10.1111/his.14009>
- [9] Hemmat, N. and Baghi, H.B. (2018) Human Papillomavirus E5 Protein, the Undercover Culprit of Tumorigenesis. *Infectious Agents and Cancer*, **13**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s13027-018-0208-3>
- [10] Li, X., Wang, R., Fan, P., Yao, X., Qin, L., Peng, Y., et al. (2019) A Comprehensive Analysis of Key Immune Checkpoint Receptors on Tumor-Infiltrating T Cells From Multiple Types of Cancer. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 1066. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01066>
- [11] Dai, S., Zeng, H., Liu, Z., Jin, K., Jiang, W., Wang, Z., et al. (2021) Intratumoral CXCL13(+)-CD8(+)T Cell Infiltration Determines Poor Clinical Outcomes and Immunoovasive Contexture in Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, e001823. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001823>
- [12] Wu, Y., Chen, W., Xu, Z.P. and Gu, W. (2019) PD-L1 Distribution and Perspective for Cancer Immunotherapy—Blockade, Knockdown, or Inhibition. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 2022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02022>

- [13] Kraehenbuehl, L., Weng, C.H., Eghbali, S., Wolchok, J.D. and Merghoub, T. (2022) Enhancing Immunotherapy in Cancer by Targeting Emerging Immunomodulatory Pathways. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **19**, 37-50. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00552-7>
- [14] Allouch, S., Malki, A., Allouch, A., Gupta, I., Vranic, S. and Al Moustafa, A.E. (2020) High-Risk HPV Oncoproteins and PD-1/PD-L1 Interplay in Human Cervical Cancer: Recent Evidence and Future Directions. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 914. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00914>
- [15] Liu, C., Lu, J., Tian, H., Du, W., Zhao, L., Feng, J., Yuan, D. and Li, Z. (2017) Increased Expression of PD-L1 by the Human Papillomavirus 16 E7 Oncoprotein Inhibits Anticancer Immunity. *Molecular Medicine Reports*, **15**, 1063-1070. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6102>
- [16] Wang, Y., Wang, C., Qiu, J., Qu, X., Peng, J., Lu, C., Zhang, M., Zhang, M., Qi, X., Li, G. and Hua, K. (2022) Targeting CD96 Overcomes PD-1 Blockade Resistance by Enhancing CD8+ TIL Function in Cervical Cancer. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e003667. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003667>
- [17] Podlesnykh, S.V., Abramova, K.E., Gordeeva, A., Khlebnikov, A.I. and Chapoval, A.I. (2021) Peptide Blocking CTLA-4 and B7-1 Interaction. *Molecules*, **26**, 253. <https://doi.org/10.3390/molecules26020253>
- [18] Gao, H., Cai, H., Liu, J., Wang, X., Zheng, P., Devenport, M., Xu, T., Dou, F., Liu, Y. and Zhou, A. (2020) Structure of CTLA-4 Complexed with a pH-Sensitive Cancer Immunotherapeutic Antibody. *Cell Discovery*, **6**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00202-9>
- [19] Tie, Y., Tang, F., Wei, Y.Q. and Wei, X.W. (2022) Immunosuppressive Cells in Cancer: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01282-8>
- [20] Monney, L., Sabatos, C.A., Gaglia, J.L., Ryu, A., Waldner, H., Chernova, T., Manning, S., Greenfield, E.A., Coyle, A.J., Sobel, R.A., Freeman, G.J. and Kuchroo, V.K. (2002) Th1-Specific Cell Surface Protein Tim-3 Regulates Macrophage Activation and Severity of an Autoimmune Disease. *Nature*, **415**, 536-541. <https://doi.org/10.1038/415536a>
- [21] Zhao, L., Cheng, S., Fan, L., Zhang, B. and Xu, S. (2021) TIM-3: An Update on Immunotherapy. *International Immunopharmacology*, **99**, Article ID: 107933. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107933>
- [22] Chen, Z., Dong, D., Zhu, Y., Pang, N. and Ding, J. (2021) The Role of Tim-3/Galectin-9 Pathway in T-Cell Function and Prognosis of Patients with Human Papilloma Virus-Associated Cervical Carcinoma. *The FASEB Journal*, **35**, e21401. <https://doi.org/10.1096/fj.202000528RR>
- [23] Maiorano, B.A., Maiorano, M.F.P., Ciardiello, D., Maglione, A., Orditura, M., Lorusso, D. and Maiello, E. (2022) Beyond Platinum, ICIs in Metastatic Cervical Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*, **14**, Article No. 5955. <https://doi.org/10.3390/cancers14235955>
- [24] Wu, X., Ji, J., Lou, H., Li, Y., Feng, M., Xu, N., Li, Y., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Cadonilimab, an Anti-PD-1/CTLA4 Bi-Specific Antibody, in Previously Treated Recurrent or Metastatic (R/M) Cervical Cancer: A Multi-center, Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial (075). *Gynecologic Oncology*, **166**, S47-S48. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(22\)01293-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0090-8258(22)01293-8)
- [25] O'malley, D.M., Neffa, M., Monk, B.J., Melkadze, T., Huang, M., Kryzhanivska, A., *et al.* (2022) Dual PD-1 and CTLA-4 Checkpoint Blockade Using Balstilimab and Zalifrelimab Combination as Second-Line Treatment for Advanced Cervical Cancer: An Open-Label Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 762-771. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02067>
- [26] Darnell, E.P., Mooradian, M.J., Baruch, E.N., Yilmaz, M. and Reynolds, K.L. (2020) Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls. *Current Oncology Reports*, **22**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-0897-9>
- [27] Wang, M., Ma, X., Guo, L. and Xia, F. (2017) Safety and Efficacy Profile of Pembrolizumab in Solid Cancer: Pooled Reanalysis Based on Randomized Controlled Trials. *Drug Design, Development and Therapy*, **11**, 2851-2860. <https://doi.org/10.2147/dddt.S146286>