

# 医学信息速递

## Medical Information Express



传递最有价值的医学信息

# 子宫颈癌免疫检查点抑制剂临床应用指南（2024年版）

产品战略&医学与信息部  
2024-7



传递最有价值的医学信息

# 目录

## CONTENTS

### 01 指南简介

- 文献基本信息

### 02 指南内容

- 研究背景
- 指南形成方法
- 指南重点内容

### 03 指南提示





## 文献基本信息

# 子宫颈癌免疫检查点抑制剂临床应用指南（2024年版）

中国抗癌协会宫颈癌专业委员会

### 发表杂志

《中国实用妇科与产科杂志》

### 执笔作者

龙行涛、周琦、林仲秋

### 发表时间

2024年7月

### 通信作者

周琦、龙行涛

## 子宫颈癌免疫检查点抑制剂临床应用指南（2024 年版）

本文刊登于《中国实用妇科与产科杂志》2024,40(7): 712-719

DOI: 10.19538/j.issn.2024070111

【引用本文】中国抗癌协会宫颈癌专业委员会. 子宫颈癌免疫检查点抑制剂临床应用指南 (2024 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024,40(7): 712-719.

作书: 中国抗癌协会宫颈癌专业委员会

基金项目: 国家临床重点专科建设项目: 中国抗癌协会基金项目 (CORP-252-1); 重庆市科技局项目 (CSTB2023NSCQ-MSX1030, cstc2022jyj120039, 2024NSCQ-MSX1295); 重庆市卫生健康委员会项目 (2023ZDXM029, 2023MSXM043)

通信作者: 周琦, 重庆大学附属肿瘤医院妇科肿瘤中心 重庆市卵巢癌专病医学研究中心, 重庆 400030, 电子信箱: zhoucq\_cqch@cqu.edu.cn; 龙行涛, 重庆大学附属肿瘤医院妇科肿瘤中心 重庆市卵巢癌专病医学研究中心, 重庆 400030, 电子信箱: longxingtao2009@qq.com

执笔专家: 龙行涛 (重庆大学附属肿瘤医院); 周琦 (重庆大学附属肿瘤医院); 林仲秋 (中山大学孙逸仙纪念医院)

专家委员会: 林仲秋 (中山大学孙逸仙纪念医院); 周琦 (重庆大学附属肿瘤医院); 盛修贵



传递最有价值的医学信息

# 目录

## CONTENTS

### 01 指南简介

- 文献基本信息

### 02 指南内容

- 研究背景
- 指南形成方法
- 指南重点内容

### 03 指南提示



# 研究背景

子宫颈癌是全球女性第四大常见恶性肿瘤，2020年全球约有60.4万例新确诊病例，34.2万例死亡病例。我国癌症中心发布的全国癌症统计数据报告显示，**2022年中国子宫颈癌新发病例估计为15.07万例，死亡例数估计为5.57万例。**农村的发病率和死亡率均高于城市，且子宫颈癌发病有年轻化趋势。**晚期子宫颈癌治愈率低，亟待提高疗效。**

迄今为止，**ICI主要应用于晚期、持续性或复发性子宫颈癌患者，包括单药治疗和联合治疗，通过不同机制的抗肿瘤作用而提高疗效。**

目前已有多款免疫检查点抑制剂研发并投入到子宫颈癌临床应用，从后线到一线治疗适应证逐渐增多，但国内尚缺乏最新ICI应用于子宫颈癌治疗方面的规范及专业指南推荐。

程序性死亡受体1（PD-1）及程序性死亡受体配体1（PD-L1）抑制剂在晚期、复发子宫颈癌中显示了满意疗效。免疫检查点抑制剂（ICI）**通过阻断免疫检查点信号传递解除免疫抑制，恢复T细胞功能，从而有效激活免疫系统并产生抗肿瘤免疫应答杀伤肿瘤细胞。**

中国抗癌协会宫颈癌专业委员会组织本领域专家通过检索PubMed、Embase、中国知网、万方等数据库，依据相关临床循证医学证据，编写专家组成员对指南中的内容进行讨论，投票确定推荐等级及推荐意见，形成了《子宫颈癌免疫检查点抑制剂临床应用指南（2024年版）》。



本指南中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  | 基于高级别别临床研究证据，专家意见基本一致;或基于低级别临床研究证据，专家意见高度一致 |
| 2B类  | 基于低级别临床研究证据，专家意见基本一致                        |
| 3    | 不论基于何种级别临床研究证据，专家意见明显分歧                     |



## 指南重点内容

1

### 子宫颈癌ICI标志物检测

2

### 晚期、复发、持续性子宫颈癌ICI治疗

- ICI单药治疗
- ICI联合治疗
  - 联合化疗及（或）抗血管生成药物
  - 联合小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKI）
  - 联合CTLA-4抑制剂
  - 联合放化疗

3

### 妇科恶性肿瘤常见的irAEs及处理流程



传递最有价值的医学信息



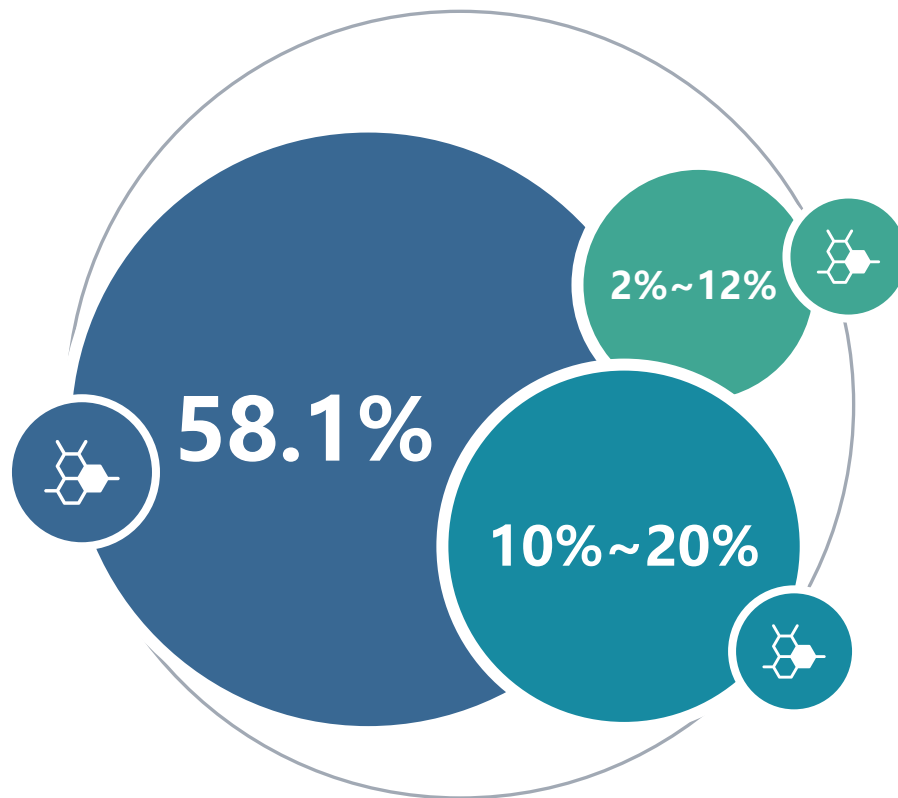
# 子宫颈癌ICI标志物检测

目前，PD-L1表达仍然是作为预测ICI对子宫颈癌患者获益的重要免疫相关生物标志物。

生物标志物**PD-L1**、**TMB-H**、**MSI-H/dMMR**在宫颈癌中的分布情况

## PD-L1表达阳性 (CPS $\geq$ 1) 计算]

- 占比约8.5%~93.3%，汇总阳性率为**58.1%**，其中，鳞癌表达为67.8%、腺癌为36.6%



## MSI-H/dMMR

- 占比约2%~12%

## TMB-H ( $\geq$ 10个突变/Mb)

- 占比约10%~20%。

MSI-H/dMMR：微卫星高度不稳定/错配修复缺陷；TMB：肿瘤突变负荷；CPS：综合阳性评分



传递最有价值的医学信息

1

晚期/复发转移性子宫颈癌推荐检测以下生物标志物：

- **肿瘤组织免疫组化检测PD-L1表达（1类）。**
- 若肿瘤组织PD-L1阴性者，免疫组化检测MMR蛋白缺失（MLH1、MSH2、MSH6、PSM2）（2A类）。
- 高通量测序技术（NGS）检测TMB和MSI（3类）。



## 指南重点内容

1

子宫颈癌ICI标志物检测

2

晚期、复发、持续性子宫颈癌ICI  
治疗

- ICI单药治疗
- ICI联合治疗
  - 联合化疗及（或）抗血管生成药物
  - 联合小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKI）
  - 联合CTLA-4抑制剂
  - 联合放化疗

3

妇科恶性肿瘤常见的irAEs及处  
理流程



传递最有价值的医学信息

# ICI单药治疗——帕博利珠单抗

## KEYNOTE 158研究：一项单臂、多队列、多瘤种II期帕博利珠单抗单药治疗的临床研究

- 共纳入98例**二线及以上**子宫颈癌患者

|      | 总人群 (n=98)   | PD-L1阳性表达人群 (n=82, 84%) |
|------|--------------|-------------------------|
| ORR  | <b>14.3%</b> | <b>17.1%</b>            |
| mPFS | 2.1个月        | 2.1个月                   |
| mOS  | 9.3个月        | 11个月                    |

- **≥3级免疫治疗导致的相关不良事件 (irAEs) 为4.1%。**

- 2018年6月，美国食品药品监督管理局（FDA）加速批准帕博利珠单抗用于**既往含铂化疗治疗失败的PD-L1表达阳性（CPS≥1）复发或转移性子宫颈癌**，这一适应证于2021年10月转为完全批准。
- 2020年6月，FDA批准帕博利珠单抗用于**治疗组织肿瘤高突变负荷（TMB-H, ≥10 mut/Mb）**，既往治疗病情进展且无满意替代治疗方案的**不可切除或转移性成人和儿童实体瘤患者**。
- 2023年9月，中国国家药品监督管理局（NMPA）批准帕博利珠单抗用于**不可切除或转移性MSI-H/dMMR实体瘤患者**。



# ICI单药治疗——卡度尼利单抗

## 卡度尼利单抗治疗复发/转移性宫颈癌的单臂、多中心、II期临床研究 (NCT03852251)

- 卡度尼利单抗是PD-1/CTLA-4双特异性抗体,
- 纳入111例既往接受过含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌, 99例患者可评估疗效

|      | 总人群<br>(n=99) | PD-L1阳性人群<br>(n=63, 56.8%) | PD-L1阴性人群 |
|------|---------------|----------------------------|-----------|
| ORR  | <b>31.3%</b>  | <b>41.3%</b>               | 16.7%     |
| mPFS | 3.71个月        |                            |           |

■ ≥3级治疗相关不良事件 (TRAEs) 为**27.9%**, ≥3级irAEs为**4.5%**。

- 2022年6月, NMPA批准卡度尼利单抗用于既往接受含铂化疗后进展的复发/转移性宫颈癌的治疗。



# ICI单药治疗——赛帕利单抗

## 一项赛帕利单抗（GLS-010）单药治疗复发或转移性癌症患者的疗效和安全性的多中心、开放标签、单臂、II期研究

- 赛帕利单抗是重组全人抗PD-1单克隆抗体
- 在全分析数据集中的90例子宫颈癌患者中，赛帕利单抗单药治疗的ORR达到27.8%，5例（5.6%）获得完全缓解（CR），20例（22.2%）获得部分缓解（PR），mPFS为3.7个月，mOS为16.8个月。

| 总人群 (n=90) |             |
|------------|-------------|
| ORR        | 27.8%       |
| CR         | 5例 (5.6%)   |
| PR         | 20例 (22.2%) |
| mPFS       | 3.7个月       |
| mOS        | 16.8个月      |

- 2023年7月4日，批准赛帕利单抗用于治疗既往接受过≥一线含铂化疗后进展的复发或转移、PD-L1表达阳性（CPS≥1）子宫颈癌患者的上市申请。

CR：完全缓解；PR：部分缓解



传递最有价值的医学信息

# ICI单药治疗——替雷利珠单抗

**RATIONALE-209研究 (NCT03736889) 是一项替雷利珠单抗治疗经治、局部晚期、不可切除或转移性MSI-H/dMMR实体瘤的单臂、国内多中心II期研究。**

- 替雷利珠单抗是一款PD-1人源化单克隆抗体。2022年3月第53届美国妇科肿瘤学会（SGO）大会公布此研究妇科肿瘤人群亚组数据，这也是首次关于中国MSI-H/dMMR妇科肿瘤人群免疫治疗的临床研究数据报道。
- 入组17例妇科肿瘤（15例子宫内膜癌、1例子宫颈癌、1例卵巢癌）患者，ORR为53.3%，其中卵巢癌和子宫颈癌患者疗效评估均为PR，子宫内膜癌患者ORR为46.2%，疾病控制率（DCR）为60.0%；中位随访时间17.5个月，mDOR、mPFS、mOS均未达到。

|              |           |
|--------------|-----------|
| 妇科肿瘤         | ORR=53.3% |
| 子宫内膜癌 (n=15) | ORR=46.2% |
| 子宫颈癌 (n=1)   | PR        |
| 卵巢癌 (n=1)    | PR        |

- 2022年3月11日，NMPA正式批准替雷利珠单抗用于治疗**既往经治、局部晚期不可手术切除或转移性MSI-H/dMMR实体瘤患者。**



# ICI单药治疗——恩沃利单抗

一项国内II期临床研究结果（NCT03667170），恩沃利单抗单药用于103例MSI-H/dMMR实体瘤二线以上治疗的患者

- ORR为42.7%，总人群mPFS 11.1个月，1年OS率为74.6%。

| 总人群 (n=103) |        |
|-------------|--------|
| ORR         | 42.7%  |
| mPFS        | 11.1个月 |
| 1年OS率       | 74.6%  |

- 2021年12月，NMPA批准恩沃利单抗用于**不可手术切除或转移性成人MSI-H/dMMR晚期实体瘤患者治疗。**





# ICI单药治疗——斯鲁利单抗

## 一项II期单臂临床研究（NCT03941574）报告斯鲁利单抗在不可切除或转移性MSI-H/dMMR实体瘤中试验数据

- 截止到2021年1月9日，该试验共入组108例患者，其中68例经中心实验室或研究中心确认MSI-H的患者被纳入主要疗效分析人群。试验结果显示，在主要疗效分析人群 ORR为38.2%；12个月PFS率、OS率、DOR率分别为61.9%、81.2%、95.7%。

| 主要疗效分析人群（n=68） |       |
|----------------|-------|
| ORR            | 38.2% |
| 12个月PFS率       | 61.9% |
| OS率            | 81.2% |
| DOR率           | 95.7% |

- 2022年3月，NMPA批准批准斯鲁利单抗用于既往经治不可手术切除或转移性MSI-H成人晚期实体瘤治疗。



# ICI单药治疗——索卡佐利单抗二线治疗（不论PD-L1状态）

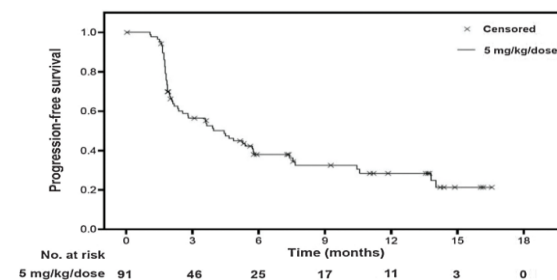
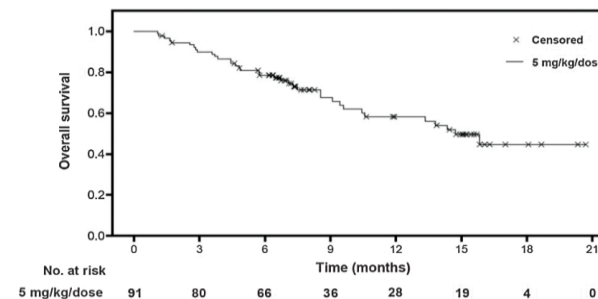
一项开放的 I 期剂量递增和扩展研究（NCT03676959），旨在研究PD-L1抑制剂索卡佐利单抗在复发或转移性宫颈癌患者中的安全性和有效性。该研究分为剂量递增阶段和剂量扩增阶段。

**基线数据（半数受试者为2线+治疗后患者；PD-L1阴性者占入组人群31.1%）**



# 索卡佐利单抗有效性数据

| Efficacy                 | 5 mg/kg dose expansion<br>(N = 91) | PD-L1 expression    |                          |                      |
|--------------------------|------------------------------------|---------------------|--------------------------|----------------------|
|                          |                                    | CPS < 1<br>(N = 28) | 1 ≤ CPS < 10<br>(N = 24) | CPS ≥ 10<br>(N = 30) |
| ORR                      | 14 (15.4%)                         | 5 (17.9%)           | 3 (12.5%)                | 6 (20%)              |
| 95% CI                   | 8.7%-24.5%                         | 6.1%-36.9%          | 2.7%-32.4%               | 7.71%-38.57%         |
| DCR                      | 45 (49.5%)                         | 12 (42.9%)          | 11 (45.8%)               | 21 (70.00%)          |
| 95% CI                   | 38.8%-60.1%                        | 24.5%-62.8%         | 25.6%-67.2%              | 50.60%-85.27%        |
| PFS, months              |                                    |                     |                          |                      |
| Median duration (95% CI) | 4.44 (2.37-5.75)                   | 2.79 (1.81-5.72)    | 3.58 (2.00-7.66)         | 7.56 (2.56-NE)       |
| OS, months               |                                    |                     |                          |                      |
| Median duration (95% CI) | 14.72 (9.59-NE)                    | 15.84 (7.10-NE)     | NE (8.54-NE)             | NE (13.34-NE)        |
| OS (%)                   |                                    |                     |                          |                      |
| 6 months (95% CI)        | 78.6% (68.5-85.8)                  | 74.7% (54.1-87.1)   | 74.2% (51.3-87.5)        | 93.3% (75.9-98.3)    |
| 12 months (95% CI)       | 58.2% (45.4-69.0)                  | 59.3% (36.6-76.3)   | 53.0% (23.3-75.8)        | 77.0% (55.3-89.1)    |
| DOR, months              |                                    |                     |                          |                      |
| Median duration (range)  | NE (3.32-14.92)                    | NE (3.81-12.88)     | NE (3.32-14.92)          | NE (3.32-14.92)      |



- ✓ 有效性分析集共纳入91例受试者，其中PD-L1阴性患者28例。
- ✓ 全人群ORR 为 **15.4%**，**PD-L1阴性人群中：ORR 17.9%。**
- ✓ 全人群mOS **14.7m**，PD-L1阴性人群mOS **15.8m**。全人群**1年存活率 58.2%**，PD-L1阴性人群**1年存活率 59.3%**。
- ✓ **无论是PD-L1阳性患者还是阴性患者，均能从索卡佐利单抗单药治疗中获益。**



# 索卡佐利单抗安全性表现良好

**Table 2.** Summary of patient AEs (safety analysis set,  $N = 104$ ).

| AEs                                        | 5 mg/kg ( $n = 95$ ) |                  | 10 mg/kg<br>( $n = 3$ ) | 15 mg/kg<br>( $n = 6$ ) | Total ( $N = 104$ ) |
|--------------------------------------------|----------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|
|                                            | Any grade            | Grade 3 or above |                         |                         |                     |
| TRAEs                                      | 59 (62.1%)           | 8 (8.4%)         | 2 (66.7%)               | 5 (83.3%)               | 66 (63.5%)          |
| TRAE-related treatment interruption        | 19 (20.0%)           |                  | 0                       | 0                       | 19 (18.3%)          |
| TRAE-related dose discontinuation          | 9 (9.5%)             |                  | 0                       | 0                       | 9 (8.7%)            |
| Hypothyroidism                             | 16 (16.8%)           | 0                | 0                       | 2 (33.3%)               | 18 (17.3%)          |
| Leukopenia                                 | 9 (9.5%)             | 0                | 1 (33.3%)               | 2 (33.3%)               | 12 (11.5%)          |
| Elevated alanine aminotransferase          | 9 (9.5%)             | 1 (1.1%)         | 1 (33.3%)               | 0                       | 10 (9.6%)           |
| Elevated aspartate aminotransferase        | 9 (9.5%)             | 0                | 1 (33.3%)               | 0                       | 10 (9.6%)           |
| Anemia                                     | 7 (7.4%)             | 0                | 1 (33.3%)               | 1 (16.7%)               | 9 (8.7%)            |
| Elevated rheumatoid factor                 | 5 (5.3%)             | 0                | 1 (33.3%)               | 2 (33.3%)               | 8 (7.7%)            |
| Nausea                                     | 5 (5.3%)             | 1 (1.1%)         | 2 (66.7%)               | 1 (16.7%)               | 8 (7.7%)            |
| Hyperthyroidism                            | 5 (5.3%)             | 0                | 0                       | 1 (16.7%)               | 6 (5.8%)            |
| Intestinal obstruction                     | 1 (1.1%)             | 1 (1.1%)         | 0                       | 0                       | 1 (1.0%)            |
| Elevated $\gamma$ -glutamyltransferase     | 1 (1.1%)             | 1 (1.1%)         | 0                       | 0                       | 3 (2.9%)            |
| Abnormal liver function                    | 1 (1.1%)             | 1 (1.1%)         | 0                       | 0                       | 3 (2.9%)            |
| Pharyngitis                                | 1 (1.1%)             | 1 (1.1%)         | 0                       | 0                       | 1 (1.0%)            |
| Elevated conjugated bilirubin              | 1 (1.1%)             | 1 (1.1%)         | 0                       | 0                       | 1 (1.0%)            |
| Immune-mediated myocarditis                | 1 (1.1%)             | 1 (1.1%)         | 0                       | 0                       | 1 (1.0%)            |
| Vomiting                                   | 1 (1.1%)             | 1 (1.1%)         | 1 (33.3%)               | 1 (16.7%)               | 4 (3.8%)            |
| Immune-mediated AEs                        | 34 (35.8%)           | 4 (4.2%)         | 1 (33.3%)               | 5 (83.3%)               | 40 (38.5%)          |
| Hypothyroidism                             | 16 (16.8%)           | 0                | 0                       | 2 (33.3%)               | 18 (17.3%)          |
| Elevated rheumatoid factor                 | 5 (5.3%)             | 0                | 1 (33.3%)               | 2 (33.3%)               | 8 (7.7%)            |
| Hyperthyroidism                            | 5 (5.3%)             | 0                | 0                       | 1 (16.7%)               | 6 (5.8%)            |
| Leukopenia                                 | 3 (3.2%)             | 0                | 1 (33.3%)               | 1 (16.7%)               | 5 (4.8%)            |
| Elevated alanine aminotransferase          | 3 (3.2%)             | 1 (1.1%)         | 0                       | 0                       | 3 (2.9%)            |
| Elevated aspartate aminotransferase        | 3 (3.2%)             | 1 (1.1%)         | 0                       | 0                       | 3 (2.9%)            |
| Elevated blood thyroid stimulating hormone | 3 (3.2%)             | 0                | 0                       | 0                       | 3 (2.9%)            |
| Abnormal liver function                    | 1 (1.1%)             | 1 (1.1%)         | 0                       | 0                       | 1 (1.0%)            |
| Pharyngitis                                | 1 (1.1%)             | 1 (1.1%)         | 0                       | 0                       | 1 (1.0%)            |
| Immune-mediated myocarditis                | 1 (1.1%)             | 1 (1.1%)         | 0                       | 0                       | 1 (1.0%)            |

- ✓ 安全性分析集 ( $n=104$ ) ,
- ✓  **$\geq 3$ 级TRAE 7.7%,  $\geq 3$ 级irAE 3.8%**
- ✓ I 期+扩展临床研究结果显示, 索卡佐利单抗**安全性整体评价为良好**, 大部分药物相关AEs为1~2级, 没有发生药物治疗相关的4~5级AEs。



# 索卡佐利单抗随访数据更新

## 索卡佐利单抗-IRC结果

|                           |                                   |
|---------------------------|-----------------------------------|
| 分析集人数                     | 91                                |
| ORR                       | 15.4% (95% CI: 8.7%, 24.5%)       |
| 中位PFS (月)                 | 4.4 (95% CI: 2.37, 5.75)          |
| 中位OS (月)                  | 14.7 (95% CI: 9.59, NE)           |
| PD-L1阳性ORR (CPS $\geq$ 1) | 16.7% (95%CI: 7.9%, 29.3%)        |
| PD-L1阴性ORR (CPS < 1)      | <b>17.9%</b> (95%CI: 6.1%, 36.9%) |

**不论PD-L1表达状态均获益**

## 随访及质控修正后数据更新

|              |
|--------------|
| 91           |
| <b>19.8%</b> |
| <b>3.94</b>  |
| <b>15.84</b> |
| <b>24.1%</b> |
| <b>17.9%</b> |

- 基于此研究结果，2023年12月21日获批用于治疗含铂化疗失败的复发或转移性宫颈癌（无论PD-L1状态）



传递最有价值的医学信息

注：本数据截止日期2023.2

# ICI单药治疗——恩朗苏拜单抗

一项II期试验结果显示：单药治疗既往经过至少一线含铂化疗失败的PD-L1阳性复发或转移性宫颈癌

- 恩朗苏拜单抗注射液是一款重组抗PD-1全人源单克隆抗体，属IgG4型单抗药物。
- ORR为29%、mPFS为3.06个月、1年OS率68.4 %。

| ORR | mPFS   | 1年OS率  |
|-----|--------|--------|
| 29% | 3.06个月 | 68.4 % |

- 2024年6月，NMPA批准恩朗苏拜单抗用于既往接受含铂化疗治疗失败的PD-L1表达阳性（CPS≥1）的复发或转移性宫颈癌患者。



# ICI单药治疗——普特利单抗

普特利单抗用于MSI-H/dMMR实体瘤的多中心II期临床研究结果显示，纳入的100例二线及以上的治疗中，86例达到初步反应评价。

- 普特利单抗是一款靶向PD-1抗体药
- 研究主要终点ORR为49.0%，DCR为70.0%，12个月PFS率分别为56.1%，mOS还未达到。

| 86例达到初步反应评价 |       |
|-------------|-------|
| ORR         | 38.2% |
| DCR         | 61.9% |
| 12个月PFS率    | 56.1% |
| mOS         | 未达到   |

- 2022年7月22日，NMPA批准普特利单抗注射液用于既往接受一线及以上系统治疗失败MSI-H/dMMR实体瘤患者。



# ICI单药治疗——艾帕洛利托沃瑞利单抗

**DUBHE-C-206研究是一项单臂、多中心、开放标签的II期临床研究共入组了148例既往一线含铂化疗（±贝伐珠单抗）失败且从未接受免疫治疗的复发/转移性宫颈癌患者**

- 艾帕洛利托沃瑞利单抗（QL1706）是一种同时含有 PD-1单抗和 CTLA-4单抗的双功能组合抗体。
- 其中59例（39.9%）患者曾有贝伐珠单抗治疗史，55例（37.2%）患者既往接受过≥二线治疗。
- 经过11.0个月（0.7~15.5个月）的中位随访后发现，独立评审委员会（IRC）评估的ORR为33.8%，达预设主要终点；DCR为64.9%；mPFS达到5.4个月，mOS未达到

| IRC评估结果 (n=148) |       |
|-----------------|-------|
| ORR             | 33.8% |
| DCR             | 64.9% |
| mPFS            | 5.4个月 |
| mOS             | 未达到   |

- 2023年8月12日，NMPA受理艾帕洛利托沃瑞利单抗注射液针对宫颈癌上市申请。





# ICI单药治疗——西米普利单抗

## EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 是一项对比西米普利单抗与研究者选择的化疗单药治疗复发/转移性宫颈癌的随机、对照、双盲、Ⅲ期研究 (NCT03257267)

- 西米普利单抗是一款针对PD-1靶点的单克隆抗体药物。
- 纳入608例患者，按1：1随机分配到两组，西米普利单抗 vs. 化疗的ORR为16.4%和6.3%，mPFS为2.8个月vs. 2.9个月，mOS为12.0个月 vs. 8.5个月，≥3级TRAEs为45.0% vs. 53.4%。

|                 | 西米普利单抗组       | 化疗组   |
|-----------------|---------------|-------|
| ORR             | <b>16.4%</b>  | 6.3%  |
| mPFS            | 2.8个月         | 2.9个月 |
| mOS             | <b>12.0个月</b> | 8.5个月 |
| <b>≥3级TRAEs</b> | <b>45.0%</b>  | 53.4% |

长期生存分析显示：西米普利单抗对比研究者选择的化疗显著改善了复发/转移性宫颈癌患者的生存率。

- 2022年，西米普利单抗在**欧洲、加拿大、日本**等获批**晚期宫颈癌二线治疗适应证**。



# 推荐意见

|   |                                                                    |
|---|--------------------------------------------------------------------|
| 1 | 推荐帕博利珠单抗治疗 $\geq$ 二线TMB-H或PD-L1阳性或MSI-H/dMMR的子宫颈癌患者（1类）。           |
| 2 | 推荐西米普利单抗治疗 $\geq$ 二线复发/转移子宫颈癌患者（1类）。                               |
| 3 | 推荐卡度尼利单抗治疗既往含铂化疗治疗后进展的复发/转移性子宫颈癌患者（2A类）。                           |
| 4 | <b>推荐索卡佐利单抗治疗既往含铂化疗治疗后进展的复发/转移性子宫颈癌患者（2A类）。</b>                    |
| 5 | 赛帕利单抗可作为既往含铂化疗治疗失败的PD-L1表达阳性（CPS $\geq$ 1）复发/转移性子宫颈癌治疗（2A类）。       |
| 6 | 恩朗苏拜单抗注射液用于既往接受含铂化疗治疗失败的PD-L1表达阳性（CPS $\geq$ 1）的复发/转移性子宫颈癌患者（2A类）。 |
| 7 | 替雷利珠单抗、恩沃利单抗、普特利单抗可作为MSI-H/dMMR的子宫颈癌二线及以上治疗（3类）。                   |
| 8 | 艾帕洛利托沃瑞利单抗注射液用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发/转移性子宫颈癌患者（3类）。                      |
| 9 | 斯鲁利单抗可作为MSI-H的子宫颈癌二线及以上治疗（3类）。                                     |



## 指南重点内容

1

宫颈癌ICI标志物检测

2

晚期、复发、持续性宫颈癌ICI  
治疗

- ICI单药治疗
- ICI联合治疗
  - 联合化疗及（或）抗血管生成药物
  - 联合小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKI）
  - 联合CTLA-4抑制剂
  - 联合放化疗

3

妇科恶性肿瘤常见的irAEs及处  
理流程



传递最有价值的医学信息

# ICI联合治疗

01

联合化疗及（或）抗血管生成药物

02

联合小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKI）

03

联合CTLA-4抑制剂

04

联合放化疗



# 帕博利珠单抗联合铂类/紫杉醇化疗±贝伐珠单抗

**KEYNOTE-826 (NCT03635567) 研究是一项帕博利珠单抗vs.安慰剂联合铂类/紫杉醇化疗±贝伐珠单抗一线治疗**

**晚期/复发/转移性子宫颈癌的随机、对照、双盲III期研究,**

- 纳入617例患者，PD-L1 CPS≥1的患者为548例（89%），PD-L1 CPS≥10的患者为317例（51%）。

|                           | 帕博利珠单抗联合治疗组 | 化疗组   |
|---------------------------|-------------|-------|
| 全人群ORR (n=617)            | 66.2%       | 51.5% |
| PD-L1 CPS≥1 (n=548, 89%)  | 68.5%       | 50.9% |
| PD-L1 CPS≥10 (n=317, 51%) | 69.6%       | 50.3% |
| 全人群mPFS                   | 10.4个月      | 8.2个月 |
| PD-L1 CPS≥1               | 10.5个月      | 8.2个月 |
| PD-L1 CPS≥10              | 10.4个月      | 8.1个月 |
| 全人群24个月OS率                | 52.1%       | 38.7% |
| PD-L1 CPS≥1               | 53.5%       | 39.4% |
| PD-L1 CPS≥10              | 54.4%       | 42.5% |
| ≥3级AEs发生率                 | 82.4%       | 75.4% |

- KEYNOTE-826最终OS分析结果显示
- 化疗±贝伐珠单抗基础上联合帕博利珠单抗显著降低死亡风险，且安全性可控。



# 卡度尼利单抗+铂类/紫杉醇±贝伐珠单抗

AK104-210 (NCT04868708) 研究是一项PD-1/CTLA-4双特异性抗体卡度尼利单抗+铂类/紫杉醇±贝伐珠单抗一线

## 治疗宫颈癌的II期研究

- 纳入45例患者，分成队列A-15：卡度尼利单抗15 mg/kg+化疗；队列A-10：卡度尼利单抗10 mg/kg+化疗；队列B-10：卡度尼利单抗10 mg/kg+化疗+贝伐珠单抗。
- 卡度尼利单抗10 mg/kg+化疗+贝伐珠单抗组的DCR为96.6%， ORR为79.3%；
- 而PD-L1 CPS $\geq$ 1和PD-L1 CPS < 1的人群的ORR分别为82.4%和75.0%；

| 卡度尼利单抗10 mg/kg+化疗 + 贝伐珠单抗组 |       |
|----------------------------|-------|
| DCR                        | 96.6% |
| ORR                        | 79.3% |
| PD-L1 CPS $\geq$ 1         | 82.4% |
| PD-L1 CPS < 1              | 75.0% |

■ 60%患者发生 $\geq$ 3级TRAEs, 15.6%患者发生 $\geq$ 3级irAEs。

- 卡度尼利单抗+铂类/紫杉醇±贝伐珠单抗一线治疗宫颈癌的随机、对照、III期研究正在进行中。



# 艾帕洛利托沃瑞利单抗联合化疗±贝伐珠单抗

一项开放标签、单臂、多中心、非随机Ⅱ期研究，旨在评估艾帕洛利托沃瑞利单抗联合化疗±贝伐珠单抗一线治疗复发转移性子宫颈癌（r/mCC）的有效性和安全性。

- 患者接受艾帕洛利托沃瑞利单抗加紫杉醇和顺铂/卡铂（队列1）或再联合贝伐珠单抗（队列2）治疗，共6个周期。此后，用艾帕洛利托沃瑞利单抗±贝伐珠单抗维持治疗。
- 研究共纳入60例未接受过全身治疗的r/m CC，队列1和队列2各30例，分别接受艾帕洛利托沃瑞利单抗联合顺铂/卡铂加紫杉醇或再加贝伐珠单抗治疗。

| 至少接受1次基线后疗效评估（n=58） |                                 |
|---------------------|---------------------------------|
| ORR                 | 81% (95%CI 68.6% ~ 90.1%)       |
| CR                  | 8例                              |
| PR                  | 39例                             |
| DCR                 | 98.3% (95%CI 90.8% ~ 100.00%)   |
| mPFS                | 14.3个月 [95%CI 9.2 ~ 不可估计 (NE) ] |

- 目前，一项艾帕洛利托沃瑞利单抗联合化疗±贝伐珠单抗一线治疗复发/转移性子宫颈癌的Ⅲ期研究正在进行中。



# 阿替利珠单抗联合化疗+贝伐珠单抗

BETAcc试验是一项探索阿替利珠单抗联合含铂双药和贝伐珠单抗一线治疗转移性（IVB期）、持续性或复发性子宫颈癌的随机III期临床研究。

- 中位随访时间32.9个月；
- 研究组mPFS 13.7个月（95%CI 12.3 ~ 16.6），对照组mPFS 10.4个月（95%CI 9.7 ~ 11.7），HR 0.62（95%CI 0.49 ~ 0.78,  $P < 0.0001$ ）；
- 研究组mOS 32.1个月（95%CI 25.3 ~ 36.8），对照组mOS 22.8个月（95%CI 20.3 ~ 28.0），HR 0.68（95%CI 0.52 ~ 0.88,  $P < 0.0001$ ）。

|      | 研究组                       | 对照组                       |
|------|---------------------------|---------------------------|
| mPFS | 13.7个月（95%CI 12.3 ~ 16.6） | 10.4个月（95%CI 9.7 ~ 11.7）  |
| mOS  | 32.1个月（95%CI 25.3 ~ 36.8） | 22.8个月（95%CI 20.3 ~ 28.0） |





# 推荐意见

|   |                                                                  |
|---|------------------------------------------------------------------|
| 1 | 推荐帕博利珠单抗联合铂类/紫杉醇±贝伐珠单抗一线治疗PD-L1 CPS≥1或dMMR或TMB-H的复发/转移宫颈癌患者（1类）。 |
| 2 | 推荐阿替利珠单抗联合含铂化疗+贝伐珠单抗一线治疗复发/转移性宫颈癌患者（2A类）。                        |
| 3 | 推荐卡度尼利单抗联合铂类/紫杉醇±贝伐珠单抗治疗晚期、复发/转移宫颈癌患者（3类）。                       |
| 4 | 推荐艾帕洛利托沃瑞利单抗联合含铂化疗±贝伐珠单抗治疗复发/转移性宫颈癌患者（3类）。                       |



# ICI联合治疗

01

联合化疗及（或）抗血管生成药物

02

联合小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKI）

03

联合CTLA-4抑制剂

04

联合放化疗



# 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼

## CLAP研究是一项二线治疗复发/转移性子宫颈癌的单臂、II期临床研究

- 纳入45例患者，30例PD-L1表达阳性，10例PD-L1表达阴性，中位随访时间为11.9个月；
- 总体ORR为55.6%，PD-L1阳性的ORR为69%，PD-L1阴性的ORR为50%；
- 整体人群mPFS为8.8个月，其中PD-L1阳性和PD-L1阴性的mPFS分别为未达到和5.2个月，mOS未达到。

|      | 总人群 (n=45) | PD-L1阳性 (n=30) | PD-L1阴性 (n=10) |
|------|------------|----------------|----------------|
| ORR  | 55.6%      | 69%            | 50%            |
| mPFS | 8.8个月      | 未达到            | 5.2个月          |
| mOS  | 未达到        |                |                |

■ **71.1%**受试者发生≥3级TRAEs，**8.8%**受试者发生≥3级irAEs。



# 卡瑞利珠单抗联合法米替尼

SHR-1210-217研究 (NCT04680988) 是一项随机、开放标签的II期试验，以评估卡瑞利珠单抗联合法米替尼或卡瑞利珠单抗单药对比研究者选择的化疗在复发/转移性子宫颈癌治疗中的疗效。

- 研究者评估的卡瑞利珠单抗联合法米替尼组ORR为42.9%（95% CI 33.2% ~ 52.9%），卡瑞利珠单抗单药组ORR为22.2%（95% CI 12.0% ~ 35.6%），研究者选择的化疗组ORR为14.3%（95% CI 4.8% ~ 30.3%）。
- 中位随访13.6个月，法米替尼联合卡瑞利珠单抗治疗组在全人群中的mOS达到20.6个月，较卡瑞利珠单抗组延长近6个月（mOS 14.9个月），显著优于研究者选择的化疗治疗组（mOS 13.9个月）。

|          | 卡瑞利珠单抗联合法米替尼组                   | 卡瑞利珠单抗单药组                       | 化疗组                            |
|----------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| ORR      | 42.9%<br>(95% CI 33.2% ~ 52.9%) | 22.2%<br>(95% CI 12.0% ~ 35.6%) | 14.3%<br>(95% CI 4.8% ~ 30.3%) |
| 全人群中的mOS | 20.6个月                          | mOS 14.9个月                      | mOS 13.9个月                     |
| TRAE     | 100%                            | 94.3%                           |                                |
|          | ≥3级 84.8%                       | 15.1%                           |                                |



# 信迪利单抗联合安罗替尼

**一项II期研究 (ChiCTR1900023015) 旨在评估PD-L1阳性复发性或转移性子宫颈癌二线及以上使用安罗替尼联合信迪利单抗的疗效和安全性。**

- 研究共纳入42例既往接受过≥一线化疗的PD-L1阳性复发性或转移性子宫颈癌患者，在意向治疗分析 (ITT) 人群中，2例 (4.8%) 患者达到CR，21例 (50%) 达到PR；确认的ORR为54.8% (95%CI 38.7% ~ 70.2%) 。
- 中位至缓解时间为1.7个月 (95%CI 1.4 ~ 2.8个月) 。mPFS为9.4个月 (95%CI 8.0 ~ 14.6) ，6个月PFS率为73.1% (95%CI 60.1% ~ 88.9%) ，未达到mOS (95%CI 12.3 ~ 未达到) ，12个月OS率为73.8% (95%CI 59.3% ~ 91.7%) 。

|      | ITT人群 (n=42) |
|------|--------------|
| ORR  | 54.8%        |
| 最佳缓解 |              |
| CR   | 2例 (4.8%)    |
| PR   | 21例 (50%)    |

|         |              |
|---------|--------------|
| 中位至缓解时间 | 1.7个月        |
| mPFS    | 9.4个月        |
| 6个月PFS率 | 73.1%        |
| mOS     | 未达到          |
| 12个月OS率 | 73.8%        |
| TRAE    | <b>85.8%</b> |
| TRAE≥3级 | <b>16.7%</b> |



# 替雷利珠单抗联合安罗替尼

## 一项II期研究评估替雷利珠单抗联合安罗替尼二线治疗PD-L1阳性的复发/转移性子宫宫颈癌的单臂试验

- 在16例有效评估的受试者中，绝大部分受试者均发生肿瘤缩小，整体ORR为31.3%，DCR为93.8%
- 截止至数据发表，中位PFS和中位OS尚未成熟。

| 疗效评估 (n=16) |                                   |
|-------------|-----------------------------------|
| ORR         | <b>31.3%</b> (95%CI 5.7% ~ 56.8%) |
| DCR         | <b>93.8%</b> (95%CI 80.4% ~ 100%) |

截止至数据发表，**中位PFS和中位OS尚未成熟。**



# 推荐意见

1

基于上述研究为Ⅱ期临床研究且入组病例较少，相关循证医学证据尚不充分，可期待进一步的Ⅲ期研究结果验证，目前建议临床谨慎使用或开展临床研究。



# ICI联合治疗

01

联合化疗及（或）抗血管生成药物

02

联合小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKI）

03

联合CTLA-4抑制剂

04

联合放化疗





# 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗

## Checkmate 358研究是一项 I / II期针对复发/转移性宫颈癌的研究

- 19例接受纳武利尤单抗治疗 240 mg，每2周1次；
- 45例接受纳武利尤单抗3 mg/kg每2周1次+伊匹木单抗1mg/kg每6周1次（NIVO3+IPI1）；
- 112例接受纳武利尤单抗 1mg/kg+伊匹木单抗3 mg/kg每3周1次，治疗4个周期，随后接受纳武利尤单抗 240 mg每2周1次（NIVO1+ IPI3，随机45例，扩展67例）。

|        | 纳武利尤单抗单药组<br>(n=19) | NIVO3+IPI1组<br>(n=45) | NIVO1+IPI3组<br>(n=45) |
|--------|---------------------|-----------------------|-----------------------|
| 中位随访时间 | 19.9个月              | 12.6个月                | 16.7个月                |

|     | 纳武利尤单抗单药组<br>(n=19) | NIVO3+IPI1组<br>(n=45) | NIVO1+IPI3随机队列 | 随机与扩展队列合并<br>(n=112) |
|-----|---------------------|-----------------------|----------------|----------------------|
| ORR | <b>26%</b>          | 31%                   | 40%            | 38%                  |

■ 最常见的**3~4级治疗相关AEs为腹泻、肝细胞溶解、低钠血症等。**



# 巴替利单抗（PD-1单抗）联合泽弗利（CTLA-4单抗）

一项开放标签、单臂、全球II期临床研究（NCT03495882）旨在评估PD-1/CTLA-4双免疫检查点阻断剂治疗二线及以上复发/转移性宫颈癌

- 此研究共纳入155例患者，其中PD-L1阳性患者纳入88例（56.8%），总体人群的ORR为25.6%；
- 其中PD-L1阳性和PD-L1阴性ORR分别为32.8%和9.1%
- 总体人群的mPFS和mOS分别为2.7个月和12.8个月

|     | 总体人群（n=155） | PD-L1阳性患者（n=88） | PD-L1阴性患者（n=67） |
|-----|-------------|-----------------|-----------------|
| ORR | 25.6%       | 32.8%           | 9.1%            |

|      | 总体人群（n=155） |
|------|-------------|
| mPFS | 2.7个月       |
| mOS  | 12.8个月      |

■ ≥3级TRAEs为**20%**，≥3级irAEs为**10.5%**。



# 推荐意见

1

基于上述研究结果，相关循证医学证据不充分，暂不推荐临床常规应用，鼓励开展临床研究。



# ICI联合治疗

01

联合化疗及（或）抗血管生成药物

02

联合小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKI）

03

联合CTLA-4抑制剂

04

联合放化疗



# CALLA研究

## 度伐利尤单抗联合同步放化疗一线治疗高危局晚期宫颈癌的随机、双盲、III期研究 (NCT03830866)

- 样本量为770例，亚洲人群占比39% (n=300)，CALLA研究纳入较多早期的患者 (I B2 ~ II B期)。
- 相较于安慰剂组，度伐利尤单抗组未显著改善mPFS (HR 0.84, 95%CI 0.65 ~ 1.08, P=0.174)。
- 度伐利尤单抗组和安慰剂组12个月的PFS率分别为76%、73.3%，≥3级TRAEs发生率分别为41.6%和43.2%。

|                    | 度伐利尤单抗组                                        | 安慰剂组  |
|--------------------|------------------------------------------------|-------|
| mPFS               | 未显著改善<br>(HR 0.84, 95%CI 0.65 ~ 1.08, P=0.174) | -     |
| 12个月的PFS率          | 76%                                            | 73.3% |
| <b>≥3级TRAEs发生率</b> | <b>41.6%</b>                                   | 43.2% |

研究者随后开展了事后分析，结果显示，在PD-L1高表达 (TAP≥20%) 的患者中，与对照组相比，度伐利尤单抗联合同步放化疗的PFS获益显著。



# KEYNOTE-A18研究

一项随机、双盲、平行对照的Ⅲ期临床试验，共纳入1060例未接受过任何治疗的高风险（伴淋巴结阳性 I B2 ~ II B期或Ⅲ ~ IVA期）局部晚期宫颈癌患者，旨在评估帕博利珠单抗联合同步放化疗对比同步放化疗的有效性和安全性。

- 研究的主要终点为PFS和OS。
- 与安慰剂联合同步放化疗相比，接受帕博利珠单抗联合同步放化疗的患者的PFS显著延长（HR=0.70，95%CI 0.55 ~ 0.89；P=0.0020），2年PFS率分别为67.8%和57.3%。帕博利珠单抗联合放化疗组的2年总生存率也更高（87% vs. 81%），死亡风险差异尚未达到统计学显著差异，但显示出降低27%的趋势（HR 0.73，95%CI 0.49 ~ 1.07）。

|        | 帕博利珠单抗联合同步放化疗            | 安慰剂联合同步放化疗 |
|--------|--------------------------|------------|
| 2年PFS率 | 67.8%                    | 57.3%      |
| 2年总生存率 | 87%                      | 81%        |
| 死亡风险差异 | 尚未达到统计学显著差异，但显示出降低27%的趋势 |            |

- 2024年1月12日，FDA批准帕博利珠单抗**用于联合同步放化疗治疗新诊断的2014年FIGO分期Ⅲ ~ IVA期宫颈癌患者。**



# 推荐意见

1

**帕博利珠单抗可联合同步放化疗治疗新诊断的2014年FIGO分期Ⅲ～ⅣA期宫颈癌患者（推荐级别：2A类）。**



# ICI在子宫颈癌中临床应用推荐汇总

| 推荐方案                                             | 证据级别      | 分子标记物                      | ICI药物用量及用法推荐                                                                                                                |
|--------------------------------------------------|-----------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 帕博利珠单抗联合铂类/紫杉醇+贝伐珠单抗被推荐用于一线治疗持续性、复发或转移性的子宫颈癌。    | 1         | PD-L1 CPS $\geq$ 1         | 推荐剂量为 200 mg，静脉输注 $\geq$ 30 min，每 3 周一次，持续 35 周期                                                                            |
| 帕博利珠单抗联合同步放化疗新诊断的 2014 年 FIGO 分期 III ~ IVA 期子宫颈癌 | 2A        |                            | 推荐剂量为 200 mg，静脉输注 $\geq$ 30 min，前 5 次每 3 周一次，后 15 次每 6 周一次，持续 20 周                                                          |
| 帕博利珠单抗也被推荐用于二线及以上治疗复发/转移性的子宫颈癌。                  | 1         | PD-L1 阳性，TMB-H、MSI-H /dMMR | 推荐剂量为 200mg，静脉输注 $\geq$ 30min，每 3 周一次，持续 35 周期                                                                              |
| 推荐卡度尼利单抗一线治疗持续性、复发和转移性子宫颈癌                       | 2A        | -                          | 推荐剂量为 6mg/kg，静脉注射，每 2 周给药，性子宫颈癌，1 次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性                                                                        |
| 恩朗苏拜单抗注射液用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发/转移性子宫颈癌               | 2A        | PD-L1 表达阳性 (CPS $\geq$ 1)  | 推荐剂量为 240 mg，静脉输注，每 2 周一次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性                                                                                  |
| 赛帕利单抗治疗 PD-L1 阳性的既往治疗失败的复发/转移性子宫颈癌               | 2A        | PD-L1 CPS $\geq$ 1         | 推荐剂量为 240 mg，静脉输注，每 2 周一次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性                                                                                  |
| <b>索卡佐利单抗治疗既往含铂化疗治疗后进展的复发/转移性子宫颈癌</b>            | <b>2A</b> | <b>-</b>                   | <b>推荐剂量为 5mg/kg，每 2 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性</b>                                                                           |
| 替雷利珠单抗、恩沃利单抗、普特利单抗用于 MSI-H/dMMR 的子宫颈癌二线及以上治疗     | 3         | MSI-H/dMMR                 | 替雷利珠单抗：推荐剂量为 200 mg，每 3 周一次，直至疾病进展；恩沃利单抗：推荐剂量为 150 mg，皮下注射，每周一次，直至出现疾病进展或产生不可耐受的毒性；普特利单抗：推荐剂量为 3 mg/kg 或 240 mg，每周一次，直至疾病进展 |
| 艾帕利洛利托瑞利单抗注射液用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发/转移性子宫颈癌           | 3         |                            | 艾帕利洛利托瑞利单抗：推荐剂量为 5mg/kg，每周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性                                                                          |
| 斯鲁利单抗可作为 MSI-H 的子宫颈癌二线及以上治疗                      | 3         | MSI-H                      | 推荐剂量为 3 mg/kg，每 2 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性                                                                                 |





## 指南重点内容

1

宫颈癌ICI标志物检测

2

晚期、复发、持续性宫颈癌ICI  
治疗

- ICI单药治疗
- ICI联合治疗
  - 联合化疗及（或）抗血管生成药物
  - 联合小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKI）
  - 联合CTLA-4抑制剂
  - 联合放化疗

3

妇科恶性肿瘤常见的irAEs及处  
理流程



传递最有价值的医学信息

# 妇科恶性肿瘤常见的irAEs及处理流程

irAEs在免疫治疗患者较为常见，熟悉常见irAEs及相关处理较为重要。

irAEs最常发生在皮肤，多为轻-中度，irAEs任意级别和严重皮肤毒性发生率分别为17%~40%和<5%，常发生在治疗早期。

## 皮肤相关irAEs

瘙痒、白癜风、皮疹、反应性皮肤毛细血管增生症，而脱发、丘疹性红斑痤疮等罕见，严重皮肤毒性可表现为大疱性皮炎、中毒性表皮坏死松解症等。

## 胃肠道irAEs

腹痛、腹泻、便血等，也可发生口腔溃疡、肛门病变等

## 内分泌相关irAEs

有甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、甲状腺炎、急性垂体功能低下等，而发生1型糖尿病、原发肾上腺功能减退、甲状旁腺功能减退、高钙血症少见。

以上严重irAEs发生，均应进行多学科诊疗或建议请内分泌专科、皮肤科、重症医学科等相关科室共同处理



# irAEs预防及评估

子宫颈癌患者使用ICI药物前应充分评估，完善全身体格检查及相关影像学、实验室检查。

| irAEs 的评估 |                                                                           |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------|
| 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,生化检查(包括血糖、血脂),感染性疾病筛查:如乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒等                        |
| 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,包括甲状腺素(T4)、三碘甲腺原氨酸(T3)、促甲状腺激素(TSH)等                               |
| 肾上腺、垂体    | 肾上腺功能检查:早晨8时血浆皮质醇、尿液皮质醇、促肾上腺皮质激素等检测;垂体功能检查:促肾上腺皮质激素、甲状腺功能检测等              |
| 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行个体化评估                                      |
| 类风湿、骨关节   | 对有相关病史者进行关节检查、功能评估                                                        |

irAEs预防及评估参考2018年美国临床肿瘤学会（ASCO）联合NCCN共同发布了《免疫治疗相关不良反应管理指南》以及2019年中国临床肿瘤学会（CSCO）发布《CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》，指导临床实践，并鼓励上报不良事件。



# irAEs的治疗

irAEs治疗原则为治疗前充分评估分级，以激素治疗及对症治疗为主，必要时停止使用ICI药物。具体处理方法见表4。

| irAEs 的分级、处理原则 |              |                                                      |                                      |                              |
|----------------|--------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| CTCAE分级        | 患者护理级别别      | 糖皮质激素的使用                                             | 其他免疫抑制剂                              | 免疫治疗及后续应用                    |
| G1             | 无需住院治疗       | 不推荐                                                  | 不推荐                                  | 可继续使用                        |
| G2             | 无需住院治疗       | 局部或全身激素治疗，口服泼尼松或甲泼尼龙0.5~1.0mg/（kg·d）                 | 不推荐                                  | 暂停使用                         |
| G3             | 住院治疗         | 全身激素治疗，口服或使用泼尼松或甲泼尼龙1~2mg/（kg·d）                     | 如患者接受3-5d全身激素治疗后症状仍未缓解，可考虑在专科医生指导下使用 | 停止使用，评估患者的风险-获益比讨论决定能否回复免疫治疗 |
| G4             | 住院治疗<br>激素治疗 | 考虑ICU，全身治疗，静脉使用甲泼尼龙1~2mg/（kg·d），连续3d后逐渐减量至1mg/（kg·d） | 如患者接受3-5d全身激素治疗后仍未缓解，可考虑在专科医生指导下使用   | 永久停用                         |

对于病情较重，治疗效果不佳，推荐邀请专业免疫治疗科或者肿瘤内科等多学科联合会诊制定诊疗方案，内分泌系统损伤较为严重，可危及生命，处理参照《免疫检查点抑制剂主要内分泌不良反应急症处理中国专家共识》处理内分泌系统损伤irAEs。



# 目录

## CONTENTS

### 01 指南简介

- 文献基本信息
- 文献摘要

### 02 指南内容

- 研究背景
- 指南形成方法
- 指南重点内容

### 03 指南提示



## 指南推荐索卡佐利单抗治疗既往含铂化疗治疗后进展的复发/转移性宫颈癌患者（无论PD-L1状态）（2A类）



推荐索卡佐利单抗治疗既往含铂化疗治疗后进展的复发/转移性宫颈癌，  
**推荐剂量为 5mg/kg，每 2 周一次，静脉输注，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。（2A类）**

91例复发转移的宫颈癌患者中，ORR为15.4%，PFS为 4.4 个月，OS为 14.7个月。索卡佐利单抗在PD-L1 阴性患者（CPS < 1）中观察到治疗获益，ORR 为 17.9%，与 PD-L1 阳性患者（CPS ≥ 1）报告的 ORR 16.7% 相似，  
**索卡佐利单抗对PD-L1 表达（无论阳性或阴性）全人群均有效。**

**索卡佐利单抗安全性整体评价为良好，大部分药物相关不良事件（AEs）为 1 ~ 2级，没有发生药物治疗相关的4 ~ 5级AEs。**



# 谢谢关注!

thanks for your attention.



传递最有价值的医学信息