

PD-1 抑制剂帕博利珠单抗用于宫颈癌治疗效果的影响因素研究



胡菁华¹, 桑学梅², 乔伟³, 张淼³

1. 安徽省妇女儿童医学中心妇产科 (合肥 230011)

2. 皖北煤电集团总医院妇科 (安徽宿州 234000)

3. 皖北煤电集团总医院麻醉科 (安徽宿州 234000)

【摘要】目的 探讨程序性死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂帕博利珠单抗用于宫颈癌治疗效果的影响因素。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2023 年 10 月安徽省妇女儿童医学中心妇产科收治的使用帕博利珠单抗宫颈癌患者临床资料, 根据疗效分为无效组和有效组。比较两组患者的临床资料 [年龄、肿瘤类型、病理类型、病灶大小、分化程度、妊娠次数、生产次数、流产次数、绝经情况、肿瘤突变负荷 (TMB)、DNA 修复基因突变情况、PD-L1 表达情况、糖尿病、高血压、治疗模式、体质量指数、肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 表达情况、新抗原瘤内异质性 (ITH) 情况、有无肝病、家族史], 采用 Logistic 回归分析确定影响宫颈癌患者帕博利珠单抗疗效的危险因素。**结果** 研究共纳入 60 例患者, 有效组 42 例, 无效组 18 例。无效组 TMB < 143/Mb、DNA 修复基因未突变、PD-L1 低表达、单纯免疫治疗、TIL 阴性、ITH 高的患者占比均高于有效组 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, TMB < 143/Mb、DNA 修复基因未突变、PD-L1 低表达、单纯免疫治疗、TIL 阴性、ITH 高均是影响宫颈癌患者帕博利珠单抗疗效的危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 宫颈癌患者 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗疗效受 TMB、DNA 修复基因突变、PD-L1 表达、治疗模式、TIL、ITH 等因素的影响。

【关键词】 程序性死亡受体 1; 程序性死亡受体配体 1; 帕博利珠单抗; 宫颈癌; 肿瘤突变负荷; 肿瘤浸润淋巴细胞; 新抗原瘤内异质性

Influencing factors of the therapeutic effect of PD-1 inhibitor pembrolizumab on cervical cancer

HU Jinghua¹, SANG Xuemei², QIAO Wei³, ZHANG Miao³

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Anhui Women and Children's Medical Center, Hefei 230011, China

2. Department of Gynaecology, Anhui North Coal Power Group General Hospital, Suzhou 234000, Anhui Province, China

3. Department of Anesthesiology, Anhui North Coal Power Group General Hospital, Suzhou 234000, Anhui Province, China

Corresponding author: SANG Xuemei, Email: smart66xiu@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202406050

基金项目: 宿州市科技计划项目 (SZSKJJZC045)

通信作者: 桑学梅, 主任医师, Email: smart66xiu@163.com

<https://zgys.whuzhmedj.com>

【Abstract】Objective To explore the influencing factors of the efficacy of programmed death-1 (PD-1) inhibitor pembrolizumab in the treatment of cervical cancer. **Methods** The clinical data of cervical cancer patients admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology of Anhui Women and Children's Medical Center from January 2020 to October 2023 were retrospectively analyzed and the patients were divided into the ineffective group and the effective group according to the pembrolizumab treatment efficacy. The clinical data of patients in the two groups were compared [age, tumor type, pathological type, lesion size, differentiation degree, number of pregnancies, number of births, number of miscarriages, menopausal status, tumor mutation load (TMB), DNA repair gene mutation status, PD-L1 expression, diabetes mellitus, hypertension, mode of treatment, body mass index, tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) expression, neoantigen intra-tumor heterogeneity (ITH) status, presence of liver disease, and family history], and logistic regression analysis was used to determine the risk factors affecting the efficacy of pembrolizumab in cervical cancer patients. **Results** A total of 60 patients were included in the study, with 42 in the effective group and 18 in the ineffective group. The proportion of patients with TMB<143/Mb, no mutation in DNA repair genes, low expression of PD-L1, simple immunotherapy, TIL negative, and high PTH in the ineffective group was higher than that in the effective group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that TMB<143/Mb, non-mutated DNA repair genes, low PD-L1 expression, simple immunotherapy, TIL negative, and high PTH were risk factors affecting the efficacy of pembrolizumab in cervical cancer patients ($P<0.05$). **Conclusion** The efficacy of the PD-1 inhibitor pembrolizumab in cervical cancer patients is influenced by factors such as TMB, DNA gene mutations, PD-L1 expression, treatment mode, TIL, and ETH.

【Keywords】 Programmed death-1; Programmed death-ligand 1; Pabolizumab; Cervical carcinoma; Tumor mutation burden; Tumor infiltrating lymphocytes; Neoantigen intra-tumoral heterogeneity

宫颈癌发病率和病死率较高，以手术治疗为主，但晚期患者手术生存率低且疗效不好。研究发现，免疫抑制在肿瘤发展中有着重要作用，帕博利珠单抗是程序性死亡受体（programmed death-1，PD-1）抗体，能够激活T细胞增强免疫，提高灭杀肿瘤细胞能力，并在宫颈癌患者中获得了较理想的疗效，但针对单分子或通路的免疫治疗仍不足以实现晚期宫颈癌患者持久临床效应^[1-2]。因此，多采用免疫治疗结合放疗治疗模式来提高免疫疗法有效性和持久性。已有研究证明免疫治疗联合放疗在癌症临床治疗中效果满意，放疗可提高免疫疗法全身反应率^[3]。但由于放疗部位、体积和剂量以及肿瘤免疫药物测序有关问题尚未解决，免疫治疗与放疗最佳组合方法尚不明确。为提高单纯免疫治疗效果，本研究对影响PD-1抑制剂帕博利珠单抗疗效的危险因素进行分析，旨在提高PD-1抑制剂治疗效果，为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2020年1月至2023年10月安徽省妇女儿童医学中心妇产科收治的宫颈癌患者临床资料，根据帕博利珠单抗的治疗效果分为无效组和有效组。纳入标准：①符合宫颈癌诊断标准^[4]；②病理学检查为原发宫颈癌；③国际妇产科联盟（International Federation of Gynecology and Obstetrics，FIGO）分期为II-IV期；④患者均为初次入院治疗；⑤年龄 ≥ 18 岁；⑥临床资料完整，对研究知情同意。排除标准：①严重肝、肾功能障碍；②患有其他恶性肿瘤；③有帕博利珠单抗或化疗禁忌证；④存在恶病质表现；⑤重度营养不良；⑥对化疗药物过敏；⑧生命体征不稳定。本研究获安徽省妇女儿童医学中心医学伦理委员会批准（批件号：2023LK-119）。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有患者均采用放疗计划系统进行放射治疗，CT 扫描定位，上传 CT 图像结合 MRI 根据 CT 影像勾画靶区，总剂量 50~50.4 Gy/25~28 f，强调放射治疗 (intensity modulated radiation therapy, IMRT) 计划靶区达到 30 Gy 后，每周穿插行 1 次腔内近距离放射治疗，A 点共 5~6 次，6 Gy/次，总肿瘤吸收剂量为 25~30 Gy，行 7 野 IMRT 计划。同时每隔 3 周静脉滴注 1 次帕博利珠单抗 (美国 Merck Sharp & Dohme 公司，批号：S20180019，规格：100 mg/4 mL)，200 mg/次，21 d 为 1 个治疗周期，连续治疗 3 个周期。结束后 3 周行广泛性子官切除术、盆腔淋巴结清除术。

1.2.2 资料收集

收集所有患者年龄、肿瘤类型、病理类型、病灶大小、分化程度、妊娠次数、生产次数、流产次数、绝经情况、肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB)、DNA 修复基因突变情况、PD-L1 表达情况、糖尿病、高血压、治疗模式、体质量指数、肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TIL) 表达情况、新抗原瘤内异质性 (intra-tumor heterogeneity, ITH) 情况、有无肝病和家族史等资料。

1.2.3 标本分析

采集患者术后癌组织标本，提取总 RNA，在患者接受治疗前留取外周血 10 mL，离心处理，提取血浆游离 DNA (circulating free DNA, cfDNA)，用约 50 ng 的 cfDNA 进行二代测序技术 (next-generation sequencing, NGS) 文库构建。对癌组织标本中 DNA 进行基因测序分析，用 NGS 基因测序方法进行测序分析，包含部分人类基因组区域及常见肿瘤相关基因，测定 TMB 和 ITH。TMB 定义为每百万碱基里突变个数，对融合、

拷贝变异和非编码区突变不计为 TMB。采用实时荧光定量 PCR 基因扩增仪扩增，分析 DNA 修复基因突变结果和 PD-L1 表达情况。采取新鲜癌组织标本，制成细胞悬液，Ficoll 梯度离心法离心，收集上层淋巴细胞悬液并计数，调节细胞数量为 0.5×10^6 个/mL，离心，分别加入 CD4-APC、CD3-PE 和 CD8-Pacific Blue 抗体，采用流式细胞仪对组织内 CD3⁺、CD4⁺、CD3⁺CD4⁺ 和 CD3⁺CD8⁺TIL 细胞进行测定分析。

1.3 疗效评估

根据 RECIST 1.1 实体瘤疗效评价标准^[5]评估，CT 或 MRI 测量病灶大小。完全缓解：目标病灶完全消失，淋巴结直径减小至 ≤ 10 mm；部分缓解：肿瘤病灶直径相比于基线减少 $\geq 30\%$ ；疾病稳定：肿瘤病灶直径相比于基线减少 $< 30\%$ 或增加 $< 50\%$ ；疾病进展：肿瘤病灶直径总和相较于基线增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。疾病完全缓解和部分缓解为帕博利珠单抗治疗有效，疾病稳定和疾病进展为帕博利珠单抗治疗无效。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 22.0 统计软件处理数据，计数资料以 $n(\%)$ 表示，采用 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验；多因素分析采用 Logistic 逐步回归分析，以 $P \leq 0.05$ 为变量入选标准，以 $P > 0.10$ 为变量剔除标准。所有检验以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

研究共纳入 60 例患者，有效组 42 例，无效组 18 例。无效组 TMB $< 143/\text{Mb}$ 、DNA 修复基因未突变、PD-L1 低表达、单纯免疫治疗、TIL 阴性、ITH 高的患者例数高于有效组 ($P < 0.05$)。具体见表 1。

表 1 影响帕博利珠单抗疗效的单因素分析

Table 1. Univariate analysis of factors affecting the efficacy of pembrolizumab

基线资料	有效组 ($n=42$)	无效组 ($n=18$)	χ^2/t	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	50.37 \pm 9.11	51.07 \pm 9.74	0.267	0.790
肿瘤类型 [$n(\%)$]			0.260	0.610
糜烂型	12 (28.57)	4 (22.22)		
其他型	30 (71.43)	14 (77.78)		
病理类型 [$n(\%)$]			0.115	0.735*
鳞癌	40 (95.24)	16 (88.89)		
其他	2 (4.76)	2 (11.11)		

续表1

基线资料	有效组 (n=42)	无效组 (n=18)	χ^2/t	P
病灶大小[n (%)]			0.537	0.464
>4 cm	23 (54.76)	8 (44.44)		
≤4 cm	19 (45.24)	10 (55.56)		
分化程度 [n (%)]			2.593	0.107
低分化	28 (66.67)	8 (44.44)		
中高分化	14 (33.33)	10 (55.56)		
妊娠次数 ($\bar{x} \pm s$)	3.41 ± 0.97	3.32 ± 0.91	0.335	0.739
生产次数 ($\bar{x} \pm s$)	2.11 ± 0.65	2.05 ± 0.55	0.342	0.733
流产次数 ($\bar{x} \pm s$)	1.21 ± 0.35	1.22 ± 0.48	0.090	0.928
绝经 [n (%)]			1.601	0.206
是	19 (45.24)	5 (27.78)		
否	23 (54.76)	13 (72.22)		
TMB [n (%)]			5.701	0.017
<143/Mb	14 (33.33)	12 (66.67)		
≥143/Mb	28 (66.67)	6 (33.33)		
DNA修复基因突变 [n (%)]			3.994	0.046
是	32 (76.19)	9 (50.00)		
否	10 (23.81)	9 (50.00)		
PD-L1表达 [n (%)]			4.877	0.027
高	27 (64.29)	6 (33.33)		
低	15 (35.71)	12 (66.67)		
糖尿病 [n (%)]			0.339	0.560*
有	9 (21.73)	2 (11.11)		
无	33 (78.57)	16 (88.89)		
高血压 [n (%)]			0.180	0.672
有	14 (33.33)	5 (27.78)		
无	28 (66.67)	13 (72.22)		
治疗模式 [n (%)]			5.428	0.020*
单纯免疫治疗	4 (9.52)	7 (38.89)		
免疫治疗+化疗	38 (90.48)	11 (61.11)		
体重指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.17 ± 3.24	23.85 ± 3.01	0.358	0.722
TIL [n (%)]			5.185	0.023
阳性	35 (83.33)	10 (55.56)		
阴性	7 (16.67)	8 (44.44)		
ITM [n (%)]			4.898	0.027
低	33 (78.57)	9 (50.00)		
高	9 (21.43)	9 (50.00)		
肝病 [n (%)]			0.143	0.705*
有	7 (16.67)	3 (16.67)		
无	35 (83.33)	15 (83.33)		
家族史 [n (%)]			0.212	0.645
有	16 (38.10)	8 (44.44)		
无	26 (61.90)	10 (55.56)		

注：*为连续性校正。

2.2 影响帕博利珠单抗疗效的多因素 Logistic 回归分析

以帕博利珠单抗疗效作为因变量，将单因素分析中有差异的因素为自变量，进行多因素 Logistic 回归分析，各变量赋值见表 2。Logistic 回归分析结果显示，TMB < 143/Mb、DNA 修复基因未突变、PD-L1 低表达、单纯免疫治疗、TIL 阴性、ITH 高均是影响宫颈癌患者帕博利珠单抗疗效的危险因素 ($P < 0.05$)。具体见表 3。

表2 量化赋值表

Table 2. Quantitative assignment table

变量	量化赋值
TMB	$\geq 143/\text{Mb}=0, < 143/\text{Mb}=1$
DNA 修复基因突变	是=0, 否=1
PD-L1 表达	高=0, 低=1
治疗模式	免疫治疗+化疗=0, 单纯免疫治疗=1
TIL	阳性=0, 阴性=1
ITH	低=0, 高=1
帕博利珠单抗疗效	有效=0, 无效=1

表3 影响宫颈癌患者帕博利珠单抗疗效的多因素 Logistic 回归分析

Table 3. Multivariate logistic regression analysis on the efficacy of pembrolizumab in cervical cancer patients

因素	β	标准误	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
TMB < 143/Mb	0.776	0.200	15.060	<0.001	2.172 (1.468, 3.214)
DNA 修复基因未突变	0.681	0.183	13.883	<0.001	1.976 (1.381, 2.827)
PD-L1 低表达	0.629	0.166	14.301	<0.001	1.876 (1.354, 2.599)
单纯免疫治疗	0.553	0.145	14.450	<0.001	1.738 (1.307, 2.311)
TIL 阴性	0.734	0.198	13.718	<0.001	2.084 (1.413, 3.074)
ITH 高	0.655	0.196	11.211	0.001	1.925 (1.312, 2.824)

3 讨论

宫颈癌多发于 35~55 岁女性，早期宫颈癌可通过手术获得较高的生存率，但早期宫颈癌微小癌症状不明显，临床误诊、漏诊率较高，而中晚期宫颈癌患者病灶难以控制，手术无法根治且术后复发和转移风险也较高^[6]。近年来随着对肿瘤免疫微环境研究的深入，免疫治疗已经应用于多种恶性肿瘤治疗中。PD-1 抑制剂帕博利珠单抗在多项研究中均表现出可显著延长宫颈癌患者生存期，甚至有部分患者可完全缓解。冯淑娴等^[7]研究发现，复发性宫颈癌患者经帕博利珠单抗治疗 8 个疗程后，临床症状明显减轻，且不良事件是可控的。但 PD-1 抑制剂治疗肿瘤患者效果存在显著差异，部分患者疗效并不理想。

本研究中，60 例宫颈癌患者经帕博利珠单抗治疗后有 18 例无效，42 例有效，对可能影响帕博利珠单抗疗效的影响因素进行单因素分析发现，无效组 TMB < 143/Mb、DNA 修复基因未突变、PD-L1 低表达、单纯免疫治疗、TIL 阴性、ITH 高的患者占比均高于有效组，而多因素分析提示上述因素是影响影响宫颈癌患者帕博利珠单抗疗效的危险因素。分析原因为：目前已经在非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC)^[8]、

结直肠癌^[9]、黑色素瘤^[10]等证实较高的 TMB 对免疫制剂有较强反应，TMB 可作为 PD-1 疗法的生物标志物。TMB 是每百万碱基中体细胞基因编码错误、碱基替换、基因插入或缺失错误的总数，当体细胞突变后可导致新抗原、蛋白等产生，这些会被机体识别为非自身抗原，进而激活 T 细胞引起免疫反应，因而 TMB 越大表示新抗原产生越多，被免疫系统识别性就越大，免疫治疗有效性就越高^[11]。Anagnostou 等^[12]对 1 638 名患者进行全面 TMB 评估发现，患者反应率、无进展生存期、总生存期与较高的 TMB 呈线性相关，并且 TMB 越高免疫抑制剂疗效越好。Rizvi 等^[13]对 NSCLC 患者经帕博利珠单抗治疗后进行测序，发现更高的 TMB 与患者客观反应率、持久临床效益和无进展生存期密切相关。以上研究提示 TMB 越高，免疫抑制剂疗效越好。癌症就是 DNA 基因突变引起的，研究发现，DNA 修复基因突变可能会对免疫抑制剂疗效产生影响，主要是因为这些修复基因与细胞毒性相关基因表达、PD-1 和 PD-L1 表达等有关，同时 DNA 修复中重要机制错配修复基因突变会引起 DNA 复制错误不断累积，导致体细胞突变^[14-15]。有研究显示，帕博利珠单抗在错配修复缺陷肿瘤中有良好的效果，此类患者大部分肿瘤为超突变，导致翻译改变产生功能不活

跃蛋白质,致使新抗原产生,引起特异性免疫应答,增强抗肿瘤免疫反应,进而提高免疫抑制剂敏感性^[16]。研究发现,抗PD-1抗体在DNA修复基因错配修复缺陷结直肠癌患者中可显著提高疗效^[17]。因此,在携带DNA修复基因突变的患者免疫治疗效果更好。

肿瘤组织中PD-L1表达与患者临床应答见存在密切关系。研究证实,PD-L1高表达者对抗PD-1/PD-L1疗法反应更明显,肿瘤细胞中PD-L1外泌进入外周后,PD-L1阳性表达升高患者PD-1单抗疗效更好^[18]。说明PD-L1高表达者免疫治疗疗效越好,但由于肿瘤细胞中PD-L1表达是动态变化的,放化疗均对肿瘤PD-L1表达有影响,因而PD-L1高表达可让抗PD-1/PD-L1免疫疗法的患者受益仍有争议,其不能作为抗PD-1/PD-L1疗法效果的唯一预测指标。PD-1抑制剂虽在抗肿瘤治疗中有一定效果,但单独使用效果较差,仅有20%~40%患者可获益。有研究报告,免疫治疗和放疗在抗肿瘤免疫中有潜在协同效应,可提高治疗效率和延长总生存期^[19]。一项回顾性分析发现,不论PD-L1表达和治疗线数如何,免疫治疗联合化疗的客观缓解率、疾病控制率和远期生存率均更高^[20]。以上研究表明,对于肿瘤患者采用免疫治疗联合化疗治疗效果更具优势。

研究认为,肿瘤细胞PD-L1表达情况联合TIL可有效筛查潜在PD-1/PD-L1单抗疗法获益人群^[21]。在TIL阳性和PD-L1阳性肿瘤中,阻断PD-1/PD-L1信号后,可使癌巢内预存肿瘤特异性T细胞重新激活,发挥杀伤肿瘤作用,尤其是对特征为高CD8⁺细胞密度或强干扰素- γ 细胞毒性T细胞的肿瘤患者最有效,因此TIL阳性患者免疫抑制剂疗效更优^[22]。临床上仍有较高突变负荷肿瘤患者无法获得理想免疫疗效。有研究发现,PD-L1在具有较高TMB和较低ITH的肿瘤中表达较多,同时高TMB且低ITH与单一高TMB相比,与生存时间相关性更高,并且此类患者临床疗效比单一高TMB患者更持久,整体生存率和无进展生存期更高^[23]。肿瘤免疫微环境机制复杂,对PD-1抑制剂治疗效果影响因素较多,并且临床研究还发现盆腔淋巴结转移、病理类型、病灶大小等是宫颈癌患者放、化疗治疗效果的影响因素,但是否对PD-1抑制剂疗效的影响还尚不明确。

本研究存在一定局限性,如:未对肿瘤标志物如CA125或鳞状上皮抗原等因素进行纳入分析,由于本文为回顾性分析,结果存在一定偏倚。后续需开展多中心、前瞻性试验,并将其他潜在因素纳入,进一步深入分析影响PD-1抑制剂治疗宫颈癌患者疗效的因素。

综上所述,PD-1抑制剂帕博利珠单抗治疗宫颈癌患者的疗效受TMB、DNA修复基因突变、PD-L1表达、治疗模式、TIL、ITH等因素的影响,在免疫治疗过程中可对上述指标进行密切关注,以此来提高PD-1抑制剂治疗效果。

参考文献

- 1 史英侠,胡莉钧,于静萍.免疫检查点抑制剂在复发或转移性宫颈癌治疗中的应用[J].国际肿瘤学杂志,2022,49(9):568-571.[Shi YX, Hu LJ, Yu JP. Application of immune checkpoint inhibitors in the treatment of recurrent or metastatic cervical cancer[J]. Journal of International Oncology, 2022, 49(9): 568-571.] DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20220511-00111.
- 2 Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(6): 895-902. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0275.
- 3 贺竞,龙翔宇,王颖,等.PD-1/PD-L1免疫治疗联合多西他赛化疗方案治疗晚期复发性NSCLC的疗效及安全性[J].西部医学,2022,34(2):289-292.[He J, Long XY, Wang Y, et al. The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapy combined with docetaxel chemotherapy in the treatment of advanced recurrent NSCLC[J]. Medical Journal of West China, 2022, 34(2): 289-292.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.02.027.
- 4 林仲秋,王丽娟,刘龙阳.国际妇产科联盟2012宫颈癌诊治指南解读[J].中国实用妇科与产科杂志,2013,29(5):323-325.[Lin ZQ, Wang LJ, Liu LY. International federation of gynecology and obstetrics, 2012 interpretation of global guidance for cervical cancer prevention and control[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2013, 29(5): 323-325.] DOI: CNKI: SUN:ZGSF.0.2013-05-003.

- 5 Eisenhauer EA, Terasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228–247. DOI: [10.1016/j.ejca.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026).
- 6 牛亚丹. 顺铂联合氟尿嘧啶治疗子宫颈癌的有效性分析[J]. *数理医药学杂志*, 2022, 35(2): 284–286. [Niu YD. Analysis of the effectiveness of cisplatin combined with fluorouracil in the treatment of cervical cancer [J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2022, 35(2): 284–286.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-4337.2022.02.042](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-4337.2022.02.042).
- 7 冯淑娴, 王静. 帕博丽珠单抗免疫治疗复发性宫颈癌一例[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2023, 24(1): 101–102. [Feng SX, Wang J. A case of recurrent cervical cancer treated with pembrolizumab immunotherapy[J]. *Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2023, 24(1): 101–102.] DOI: [10.13390/j.issn.1672-1861.2023.01.038](https://doi.org/10.13390/j.issn.1672-1861.2023.01.038).
- 8 马杰, 曾瑄, 张波. 非小细胞肺癌免疫治疗新生物标志物: 肿瘤突变负荷及相关研究进展[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(12): 987–992. [Ma J, Zeng X, Zhang B. Emerging biomarkers for immunotherapy of non-small cell lung cancer: tumor mutation burden and related research progress[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2019, 48(12): 987–992.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.12.018](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.12.018).
- 9 王志强, 东帅, 李梦龙, 等. 微卫星稳定型结直肠癌免疫检查点抑制剂疗效预测标志物研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(2): 186–190. [Wang ZQ, Dong S, Li MD, et al. Research progress on predictive biomarkers for the efficacy of microsatellite stabilized immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer[J]. *Cancer Prevention and Treatment Research*, 2023, 50(2): 186–190.] DOI: [10.3971/j.issn.1000-8578.2023.22.0736](https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2023.22.0736).
- 10 Newell F, Pires da Silva I, Johansson PA, et al. Multiomic profiling of checkpoint inhibitor-treated melanoma: Identifying predictors of response and resistance, and markers of biological discordance[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(1): 88–102. DOI: [10.1016/j.ccell.2021.11.012](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.11.012).
- 11 刘敏. 免疫检查点抑制剂治疗肿瘤疗效的影响因素[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(12): 1308–1315. [Liu M. The influencing factors of immune checkpoint inhibitors in the treatment of tumors[J]. *Chinese Journal of Tumor Biotherapy*, 2018, 25(12): 1308–1315.] DOI: [10.3872/j.issn.1007-385x.2018.12.016](https://doi.org/10.3872/j.issn.1007-385x.2018.12.016).
- 12 Anagnostou V, Smith KN, Forde PM, et al. Evolution of neoantigen landscape during immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Dis*, 2017, 7(3): 264–276. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-16-0828](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0828).
- 13 Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 124–128. DOI: [10.1126/science.aaa1348](https://doi.org/10.1126/science.aaa1348).
- 14 Marks EI, Matera R, Olszewski AJ, et al. Mutations in DNA repair genes and clinical outcomes of patients with metastatic colorectal cancer receiving oxaliplatin or irinotecan-containing regimens[J]. *Am J Clin Oncol*, 2021, 44(2): 68–73. DOI: [10.1097/COC.0000000000000785](https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000785).
- 15 Zhang Z, Tan J, Yu Z, et al. FARSB stratifies prognosis and cold tumor microenvironment across different cancer types: an integrated single cell and bulk RNA sequencing analysis[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2023, 43(5): 667–679. DOI: [10.12122/j.issn.1673-4254.2023.05.01](https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2023.05.01).
- 16 Westdorp H, Kolders S, Hoogerbrugge N, et al. Immunotherapy holds the key to cancer treatment and prevention in constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) syndrome[J]. *Cancer Lett*, 2017, 403(3): 159–164. DOI: [10.1016/j.canlet.2017.06.018](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.06.018).
- 17 Ma X, Dong L, Liu X, et al. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 216. DOI: [10.1186/s13046-022-02422-1](https://doi.org/10.1186/s13046-022-02422-1).
- 18 Zhu D, Xu R, Huang X, et al. Deubiquitinating enzyme OTUB1 promotes cancer cell immunosuppression via preventing ER-associated degradation of immune checkpoint protein PD-L1[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(6): 1773–1789. DOI: [10.1038/s41418-020-00700-z](https://doi.org/10.1038/s41418-020-00700-z).
- 19 Theelen WSME, Chen D, Verma V, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(5): 467–475. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30391-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30391-X).
- 20 Jiang HP, Zheng YL, Qian J, et al. Efficacy and safety of sintilimab in combination with chemotherapy in previously untreated advanced or metastatic nonsquamous or squamous NSCLC: two cohorts of an open-label, phase 1b study[J]. *Clinical Trial Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(3): 857–868. DOI: [10.1007/s00262-020-02738-x](https://doi.org/10.1007/s00262-020-02738-x).
- 21 Chesney J, Lewis KD, Kluger H, et al. Efficacy and

- safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(12): e005755. DOI: [10.1136/jitc-2022-005755](https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005755).
- 22 Caushi JX, Zhang J, Ji Z, et al. Transcriptional programs of neoantigen-specific TIL in anti-PD-1-treated lung cancers[J]. *Nature*, 2021, 596(7870): 126-132. DOI: [10.1038/s41586-021-03752-4](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03752-4).
- 23 Wu Y, Biswas D, Swanton C. Impact of cancer evolution on immune surveillance and checkpoint inhibitor response[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 84: 89-102. DOI: [10.1016/j.semcancer.2021.02.013](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.02.013).

收稿日期: 2024年06月12日 修回日期: 2024年07月11日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮