



· 专家述评 ·



吴小华，医学博士，教授，博士研究生导师。现任复旦大学附属肿瘤医院妇瘤科主任、妇科肿瘤多学科综合治疗组首席专家，上海市优秀学科带头人、上海市医学领军人才。现任中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会主任委员、中国临床肿瘤学会理事、上海市抗癌协会常务理事及妇科肿瘤专业委员会前任主任委员。曾任国际妇科癌症学会教育委员会委员、亚太地区理事候选人、美国妇科肿瘤学会国际委员会委员、美国西北大学医学院妇产科学系兼职教授等。目前还担任*International Journal of Gynecological Cancer*、*Cancer Medicine*、*Journal of Gynecological Oncology*、《中华妇产科杂志》、《中华解剖与临床杂志》、《中国癌症杂志》等杂志编委；美国NCCN宫颈癌和子宫内膜癌资源分层诊疗（NCCN Framework）临床指南审阅专家。

2022年度妇科肿瘤诊治进展

郭勤浩，余敏，吴小华

复旦大学附属肿瘤医院妇瘤科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

〔摘要〕2022年，国家癌症中心发布的最新数据显示，中国妇科肿瘤的发病率呈上升趋势，以卵巢癌为例，年新发病例数为57 200例，粗发病率为8.47/10万，年死亡病例数为27 200例，粗死亡率4.04/10万，发病率和死亡率均高于世标率（分别为5.59/10万和2.45/10万），中国从事妇科肿瘤防治事业的医师面临更大的挑战。妇科肿瘤在早期经过规范性治疗后整体疗效较好，但对于晚期、复发转移的患者，有限的治疗模式及高复发率往往导致预后较差。近年来，靶向治疗、免疫治疗、抗体药物偶联物治疗等新兴治疗方式开创了妇科肿瘤治疗的新纪元，为妇科肿瘤患者带来了更多治疗希望。本文总结2022年度妇科肿瘤手术治疗、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗和生物标志物检测等方面的重大进展，以期更好地指导妇科肿瘤个体化精准治疗。

〔关键词〕宫颈癌；卵巢癌；子宫内膜癌；外阴癌；诊治进展

中图分类号：R737.3 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.01.002

Progress in diagnosis and treatment of gynecological tumors in 2022 GUO Qin hao, YU Min, WU Xiaohua (Department of Gynecological Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WU Xiaohua, E-mail: wu.xh@fudan.edu.cn.

〔Abstract〕In 2022, the National Cancer Center released the latest data. The results show that the incidence of gynecologic tumors in China shows an upward trend. Taking ovarian cancer as an example, the annual number of new cases is 57 200, with a crude incidence rate of 8.47/100 000, and the annual number of death cases is 27 200, with a crude mortality rate of 4.04/100 000, and the morbidity and mortality are higher than the world standard rates (5.59/100 000 and 2.45/100 000, respectively). Physicians practicing gynecologic oncology in China face greater challenges. Patients with early gynecologic tumors have better overall outcomes after standardized treatment. However, limited treatment modalities and high recurrence rates often lead to poorer prognosis for patients

第一作者：郭勤浩（ORCID: 0000-0003-4661-481X），博士，主治医师。

通信作者：吴小华（ORCID: 0000-0002-6889-3541），博士，主任医师，复旦大学附属肿瘤医院妇瘤科主任，E-mail: wu.xh@fudan.edu.cn。

with advanced, recurrent or metastatic gynecologic malignancies. In recent years, emerging treatments such as targeted therapy, immunotherapy and antibody-drug conjugate have ushered in a new era in the treatment of gynecologic tumors, bringing more hope to patients. This article summarized the significant advances in gynecological tumor surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy and biomarkers in the past year, so as to better guide the individualized and precise treatment of gynecologic tumors.

[**Key words**] Cervical cancer; Ovarian cancer; Endometrial cancer; Vulvar cancer; Progress in diagnosis and treatment

1 宫颈癌诊治进展

1.1 初始治疗

1.1.1 手术治疗

1.1.1.1 开腹手术 vs 微创手术

2018年, LACC Trial研究^[1]比较了早期宫颈癌患者接受开放手术与微创手术后的预后, 结果令人震惊, 也因此改写了多项权威指南。2022年美国妇科肿瘤学会(Society of Gynecologic Oncology, SGO)会议报道了LACC Trial研究^[2]的最终结果, 与开放手术相比, 微创手术的复发率高出4倍, 亚组分析发现, 肿瘤直径 ≥ 2 cm的患者, 行微创手术预后更差, < 2 cm患者因例数较少, 差异无统计学意义, 但从无病生存期(disease-free survival, DFS)事件数看, 微创(7/75)还是高于开腹(0/65)。上述研究再次证实, 与开腹手术相比, 微创手术的复发率更高, 复发时播散性转移更多, 患者生存更差。

1.1.1.2 前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)

SLN是肿瘤淋巴引流区域的第一站淋巴结, 是发现淋巴结转移的前沿“哨所”。采用SLNB可以减少手术创伤和并发症, 提高患者的生活质量, 这符合当今肿瘤手术“微创”和“精准”的理念。2017年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)宫颈癌指南^[3]将SLNB的推荐等级列为2A级证据。然而在早期宫颈癌中, SLNB替代系统淋巴结切除并未常规应用于临床。2022年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)会议上报道了一项正在进行的早期宫颈癌SLNB的国际多中心前瞻性临床试验(SENTIX研究)^[4], 现阶段的研究结果表明, 早期宫颈癌中淋巴结转移灶的阳性率与SLN病理学评估的强度直接相关, 随着SLNB技术的开展, 今后可

能建立基于超分期的更加精准的淋巴结分期体系。SLNB真正广泛应用于临床可能还需要更多的临床实践。

1.1.2 新辅助治疗

2022年的ESMO会议报道了一项免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)卡瑞利珠单抗联合化疗作为局部晚期宫颈癌新辅助治疗的单臂、II期研究(NACI研究)^[5], 作为首个免疫治疗用于局部晚期宫颈癌新辅助治疗的研究, 结果表明, 新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)-免疫治疗方案能提高客观缓解率(objective response rate, ORR)和病理学完全缓解率(Pathological complete response, pCR), 且安全可控。此外, 另一项单臂、多中心的II期新辅助免疫治疗MITO CERV 3研究正在进行中, 入组患者为IB2~IIB期宫颈癌患者, 期待其后续的研究成果发布。

1.1.3 根治性同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)

1.1.3.1 CCRT+免疫治疗

根治性CCRT是局部晚期宫颈癌首选的治疗方式。然而, 约30%的局部晚期宫颈癌患者在接受CCRT治疗后发生复发转移, 预后相对较差。近年来, ICI联合CCRT成为局部晚期宫颈癌治疗的研究热点。SGO会议报道的NRG GY017研究^[6]是采用阿替利珠单抗联合CCRT方案, 结果表明, 阿替利珠单抗作为放化疗前的诱导治疗可获得更好的肿瘤缓解率。美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)报道了另外一项I期纳武利尤单抗与CCRT在局部晚期宫颈癌治疗中的临床研究(NiCOL)^[7], ORR达93.8%, 1年无进展生存(progression-free survival, PFS)率为81.2%。此外, ESMO会议报道了卡瑞利珠单抗联合

CCRT的方案^[8], 结果显示, ORR和疾病控制率(disease control rate, DCR)达到96.0%和100.0%。然而, 大样本的Ⅲ期CALLA研究^[9]却得出了阴性的结果, CALLA研究是目前评估CCRT联合ICI治疗局部晚期宫颈癌患者的最大规模研究, 2022年国际妇科癌症学会(International Gynecological Cancer Society, IGCS)会议公布了此研究的部分数据, 与CCRT相比, 度伐利尤单抗联合CCRT未显著改善患者的PFS, 且基于现有的亚组分析尚不能确认在ICI联合CCRT治疗中获益的具体亚组人群。除CALLA研究外, 另一项大型Ⅲ期研究KEYNOTE-A18正在进行中, 我们期待这一研究结果的公布为后续局部晚期宫颈癌ICI+CCRT联合治疗的临床应用提供更多依据。

1.1.3.2 CCRT+巩固化疗

CCRT后继续巩固化疗是否可以改善局部晚期宫颈癌患者的生存一直是临床焦点问题。2022年SGO会议报告了OUTBACK研究^[10]的最新结论, 对于局部晚期宫颈癌患者, 初始CCRT后辅助化疗不改变患者的总生存期(overall survival, OS)和PFS。有鉴于此, 2022年NCCN宫颈癌指南^[11]新增了条目: 当使用CCRT时, 通常在盆腔外照射(external beam radiation therapy, EBRT)时进行化疗。专家组认为使用“全身巩固治疗”(即在放化疗后加用化疗)应仅在临床试验中使用^[11]。

既往的一项Ⅱ期临床研究^[12]表明, 替加氟-尿嘧啶(UFT)对复发宫颈癌有效。后续一项Ⅲ期临床研究的亚组分析^[13]也表明, UFT辅助化疗可为宫颈癌患者带来一定的生存获益。Ⅲ期GOTIC-002 LUFT试验^[14]进一步评估了在CCRT后使用UFT维持化疗对局部晚期宫颈癌的疗效与安全性。ESMO会议公布了该研究的阴性结果引发了广泛关注, 其结果显示, 局部晚期宫颈癌患者在CCRT后使用2年UFT维持化疗不能改善OS或PFS。

1.2 复发、转移性宫颈癌的一线治疗

1.2.1 标准治疗+免疫治疗

基于Keynote 826研究, 2022年NCCN宫颈癌

指南^[11]将帕博利珠单抗+化疗±贝伐珠单抗纳入一线治疗推荐, 标志着复发、转移性宫颈癌一线治疗的重新布局。2022年ASCO会议进一步报道了该研究^[15]的亚组分析结果, 无论贝伐珠单抗、铂类药物使用情况、组织学和既往是否接受CCRT, 联合免疫组患者的PFS均有所改善。此外, SGO会议还报道了该研究^[16]的患者报告结局, 结果显示, 联合免疫组患者的QLQ-C30 GHS/QoL评分和EQ-5D VAS评分均有所改善。

1.2.2 抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)+免疫治疗

Tisotumab vedotin(TV)是全球首个靶向组织因子的ADC, 2021年获批准用于晚期二线复发、转移性宫颈癌治疗。2022年ASCO会议报道了innovaTV 205研究^[17]的初步结果, 研究评估了TV联合帕博利珠单抗作为复发、转移性宫颈癌患者的一线治疗的安全性和疗效, 结果显示, ADC+ICI联合化疗在复发、转移性宫颈癌中表现出的有效性及安全性, 为宫颈癌一线治疗带来更多可及方案。其研究团队于2022年IGCS会议上表明, innovaTV 205研究将增加第4个队列, 即TV+帕博利珠单抗+化疗±贝伐珠单抗, 在当前标准免疫联合治疗基础上再加入TV是否会提高疗效, 其结果令人期待。

1.2.3 双免疫治疗

2022年ESMO会议报道了CheckMate 358研究^[18]的初步结果, 该研究探讨了在不考虑程序性死亡[蛋白]配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)表达的情况下采用纳武利尤单抗±伊匹木单抗的双免疫治疗或单免疫治疗复发、转移性宫颈癌患者的疗效与安全性。研究结果显示无论肿瘤的PD-L1状态如何, 与二线或后线治疗相比, 双免疫治疗用于一线治疗缓解率更高。

1.2.4 双抗治疗

2022年ASCO会议报道了开坦尼(cadonilimab, AK104)联合标准方案一线治疗复发、转移性宫颈癌患者的Ⅱ期临床研究(AK104-210)^[19], AK104是一种靶向程序性死亡[蛋白]-1(programmed death-1, PD-1)

和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 的双特异性抗体, 结果表明, 无论PD-L1 联合阳性分散 (combined positive score, CPS) 状态如何, AK104联合铂类化疗土贝伐珠单抗均显示出良好的抗肿瘤活性, 标志着宫颈癌免疫治疗从单药治疗时代进入双抗治疗时代。

1.3 复发、转移性宫颈癌的二线治疗

1.3.1 标准治疗+免疫治疗

SGO会议报道了一项评估斯鲁利单抗联合纳米白蛋白结合型紫杉醇疗效与安全性的II期、单臂、多中心临床研究 (HLX10-011-CC201) [20], 结果显示, 该联合方案在一线标准化疗失败的晚期宫颈癌患者中展现出良好的疗效和安全性。

1.3.2 单抗单药治疗

2022年, 另一个重要的宫颈癌二线治疗的研究是西米普利单抗治疗复发性宫颈癌的III期临床研究 (EMPOWER-Cervical1研究) [21]。ESMO会议更新了其生存数据, 西米普利单抗治疗组的死亡风险显著降低34%。该研究是目前首个在复发宫颈癌单药二线免疫治疗中获得OS阳性结果的III期研究。

1.3.3 免疫治疗+靶向治疗

2022年Xu等 [22] 报道了一项II期ALTER-C201研究, 信迪利单抗+安罗替尼用于PD-L1阳性 (CPS \geq 1) 晚期宫颈癌患者的二线/后线治疗, 在疗效可评估人群中, ORR和DCR分别为59.0%和94.9%, 中位PFS和中位OS分别为9.4个月和未达到。ESMO会议报道了替雷利珠单抗联合安罗替尼用于一线标准治疗后复发宫颈鳞癌或腺癌的II期研究 [23], ORR和DCR分别为31.3%和93.8%, 中位PFS和中位OS尚未成熟。SGO会议报道的II期LIO-1研究 [24], 将纳武利尤单抗联合德立替尼用于既往接受过以铂类为基础治疗的晚期宫颈癌患者, 可获得31.8%的ORR。近期, 复旦大学附属肿瘤医院开展的一项西米普利单抗联合法米替尼治疗一、二线全身治疗期间或之后复发进展的复发、转移性宫颈癌的安全性的II期临床研究 [25] 结果表明, 该联合方

案在复发、转移性宫颈鳞癌患者中显示出良好的抗肿瘤活性, 安全性可控且可耐受。

1.3.4 双免疫治疗

O'Malley等 [26] 报道了巴替利单抗联合泽弗利单抗治疗方案, 该方案的ORR为25.6%, 10例 (8.8%) 患者达到完全缓解。在PD-L1阳性队列中, ORR为32.8%, 而PD-L1阴性亚组为9.1%, 6个月缓解持续时间 (duration of response, DOR) 率为86.4%, 12个月DOR率为66.7%, 表现出较高的缓解率、DOR和总生存期。

1.3.5 双抗治疗

复旦大学附属肿瘤医院牵头的多中心、单臂、II期临床试验 (AK104-201) [27] 在2022年SGO会议中报道了结果, AK104单药用于复发、转移性宫颈癌治疗, 安全性和耐受性良好, 且不论PD-L1表达状态如何、既往是否使用过贝伐珠单抗, 患者均能从AK104单药治疗中获益。基于这一研究结果, 2022年6月29日国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准AK104用于治疗既往经受含铂治疗失败的复发、转移性宫颈癌患者。这是全球首款获批的PD-1/CTLA-4双抗治疗产品, 同时也是中国首款获批的本土双特异性抗体。

1.4 预后及疗效评价的生物标志物

GOG0240研究 [28] 旨在评估循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC) 和治疗对OS和PFS的影响, 研究结果在SGO会议上报道, 结果表明, 从晚期宫颈癌患者中分离出的CTC具有判断预后的意义, 且可作为评价患者对血管靶向药物敏感性的生物标志物。SGO会议报道的另一项前瞻性多中心研究 [10] 评估了血浆人乳头状瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) DNA在局部晚期宫颈癌复发前的诊断价值, 结果表明, 治疗后3个月血浆HPV DNA和3个月 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层成像 (^{18}F -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography, ^{18}F -FDG-PET/CT) 预测18个月复发的受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分别为77%和60% ($P=0.008$), 并且CCRT结束

时可检测到的血浆HPV DNA早于临床诊断的转移,与较差的PFS相关。

2 卵巢癌诊治进展

2.1 手术治疗

2.1.1 初始肿瘤细胞减灭术

手术治疗是卵巢癌治疗的基石,且R0切除能实现卵巢癌患者生存获益最大化,每年都有相关研究报道,2022年新发表的一项回顾性研究^[29]再次佐证了这一观点,该研究结果证实通过超根治术实现R0切除能够改善患者的预后,结果符合预期,如今R0切除的理念已基本深入人心。

卵巢癌手术要实现真正的R0切除,除提高手术技巧外,辅助技术也为临床医师提供了一个新的方向,2021年ASCO会议中一项关于术中分子成像(intraoperative molecular imaging, IMI)技术在卵巢癌手术中应用的初步结果让人眼前一亮,2022年该研究^[30]的最终结果在*Journal of Clinical Oncology*杂志上重磅发表,IMI的辅助使用可能成为改善肿瘤手术切除结果的潜在手段。这项Ⅲ期研究结果证实在卵巢癌患者肿瘤细胞减灭术中使用帕福拉西宁近红外成像的实时辅助,在大约33%的患者中,发现了原本未计划切除的、白光下未观察到、触诊未触及病变的组织上的额外癌症病灶,在行间歇性肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery, IDS)的卵巢癌患者中,使用这种术中荧光成像方法,39.7%的患者在计划切除以外的组织中发现并切除了额外的病灶。

2.1.2 二次细胞减灭术

著名的DESKTOP Ⅲ期临床研究已证实,接受二次细胞减灭术并达到R0切除患者的预后显著优于接受单纯化疗的患者。2022年的ASCO会议上更新了DESKTOP Ⅲ期临床研究^[31]的结果,即对于首次复发时仅接受化疗的患者,后续复发时行细胞减灭术也是可行的。ESMO会议再次报道了DESKTOP Ⅲ期临床研究^[32]的亚组分析结果,研究根据手术时糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)的水平进行分组,结果显示,不论接受何种治疗,较高的CA125水平与较短的OS相关,为二次细胞减灭术前评估提供了

新参考。

2.2 化疗

2.2.1 NACT

NANT研究^[33]是一项评估尼拉帕利用于同源重组缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)阳性、晚期上皮性卵巢癌新辅助治疗的前瞻性、多中心、二阶段单臂研究,2022年SGO会议公布了该研究前20例入组患者的疗效和安全性数据,在8例可评估的患者中,6例达到部分缓解;在7例进行间歇性手术的患者中,4例实现了R0切除。目前,该研究第一阶段入组已完成,期待后续公布更进一步的数据。2022年ESMO会议报道了奥拉帕利单药用于HRD阳性、晚期卵巢癌患者新辅助治疗的效果,结果显示有良好的疗效和耐受性,ORR为50%。这两项研究将多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂[poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor, PARPi]的使用节点创新性前移至NACT阶段,前期研究结果显示这一方法可能是可行的,这为新型药物±标准治疗在NACT中的应用提供了真实世界数据,为后续改进NACT用药方案提供了理论依据。

2.2.2 腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)

韩国团队报道了一项随机对照研究^[34],该研究首次证明Ⅳ期患者可以从HIPEC中获益,且结论符合目前NCCN指南中的推荐意见,即NACT/IDS后行HIPEC能够提高患者生存率。

iPocc研究是一项在卵巢癌患者中使用卡铂联合剂量密集型紫杉醇周疗腹腔给药对比静脉给药的随机、Ⅲ期临床试验^[10]。在该研究之前,尚无卡铂腹腔内给药的Ⅲ期临床试验。研究结果显示,与静脉给药方案相比,不含贝伐珠单抗的卡铂联合紫杉醇腹腔内化疗能够改善患者的PFS,且在各个预先设定的亚组中都观察到腹腔化疗对PFS的益处,包括那些残留病灶>2 cm的亚组,但并不能改善OS。

ESMO会议上还报道了一则关于HIPEC治疗原发性晚期和复发性卵巢癌随机试验的系统综述和meta分析^[35],旨在评估在原发性和复发

性卵巢癌中使用与不使用HIPEC的综合随机证据，共纳入6项随机对照试验、包含737例患者。结果显示，在原发性卵巢癌中，与仅采用标准治疗相比，HIPEC联合IDS和NACT可显著改善5年OS率和DFS率；在没有NACT的情况下，使用HIPEC+肿瘤细胞减灭术不存在显著生存获益；在复发性卵巢癌中，使用HIPEC无任何生存获益。

2.3 维持治疗

2.3.1 一线维持治疗

2022年SGO会议公布了PRIME研究^[10]的主要终点，其结果显示，无论生物标志物突变情况和术后残留病灶状态如何，与安慰剂相比，尼拉帕利作为新诊断晚期卵巢癌的一线维持治疗，具有显著的PFS获益。在该研究中，所有患者均前瞻性地采用个体化的起始剂量，尼拉帕利应用的安全性具有保障。目前OS数据尚未成熟，但目前观察到的数据显示出尼拉帕利组获益的趋势。

ATHENA-MONO研究评价芦卡帕利单药对比安慰剂用于卵巢癌一线含铂化疗应答后的维持治疗。该研究采用了疗效终点逐层分析的设计，其主要终点在2022年ASCO会议上公布^[36]。结果提示不论HRD状态如何，芦卡帕利维持治疗均能改善患者PFS，安全性数据与既往研究一致。

SOLO1研究在完成了长达7年的随访后，于2022年ESMO会议上公布了其OS数据^[37]。奥拉帕利维持治疗提供了具有临床意义的OS获益，奥拉帕利组的中位OS仍未达到，安慰剂组为75.2个月，提示在新诊断BRCA突变的晚期卵巢癌患者中，使用奥拉帕利维持治疗能实现长期缓解。

PAOLA-1研究的OS数据也在2022年ESMO会议上公布^[38]。尽管在总体人群中奥拉帕利联合贝伐珠单抗对比贝伐珠单抗单药未观察到显著获益，但在HRD阳性人群中，奥拉帕利联合贝伐珠单抗组的OS有所延长。该结果支持在贝伐珠单抗基础上加用奥拉帕利作为HRD阳性患者的一线维持治疗能够获得更好的疗效。

2.3.2 铂敏感复发 (platinum sensitive recurrence, PSR) 维持治疗

L-MOCA研究^[39]在2022年的ASCO会议上

更新了亚组PFS数据，奥拉帕利维持治疗在PSR患者中的中位PFS达16.1个月。亚组分析显示，较既往接受≥三线化疗的患者，既往接受二线化疗的患者获益显著，中位PFS达18个月，且不论BRCA突变状态如何，不同既往治疗线数的患者采用奥拉帕利维持治疗均有获益。

ARIEL3是一项芦卡帕利对比安慰剂用于治疗PSR卵巢癌的Ⅲ期随机对照研究，在2022年IGCS会议上公布了OS的结果。在BRCA突变人群、HRD人群及意向性治疗 (intention-to-treat, ITT) 人群中，均未观察到OS的获益。值得注意的是安慰剂组的患者有近半数 (45.8%) 后续接受了PARPi治疗，可能对最终的OS分析造成影响。

2022年11月英国GSK公司宣布，在美国境内尼拉帕利应用于PSR卵巢癌维持治疗的适应证将限制在gBRCA突变患者中。这项适应证的调整是基于尼拉帕利在欧美国家开展的Ⅲ期NOVA临床研究^[40]的最终OS结果，表明BRCA野生型PSR卵巢癌患者在接受尼拉帕利维持治疗之后，OS未观察到获益。在2022年12月16日的ESMO Virtual Plenary线上全体会议上，公布了基于中国人群的NORA研究^[41]的中期OS分析结果，尽管43%的安慰剂组患者后续接受了PARPi治疗，尼拉帕利个体化起始剂量在ITT人群、gBRCA突变或非gBRCA突变的PSR卵巢癌患者中，均显示出具有OS临床意义的获益。

2.4 后线治疗

2.4.1 “去化疗”

SOLO3是一项在既往接受过多线治疗的gBRCA突变的PSR卵巢癌患者中评估奥拉帕利单药治疗与非铂化疗的Ⅲ期临床试验。2022年SGO会议上公布了该研究^[10]最终分析OS的结果，奥拉帕利组 (n=178) 和化疗组 (n=88) 的OS分别是34.9和32.9个月，差异无统计学意义 (风险比为0.17, P=0.714)。因不良反应导致治疗终止的比例在奥拉帕利组中更低。

ARIEL4是评估芦卡帕利对比化疗治疗BRCA突变、晚期复发性卵巢癌患者的Ⅲ期研究，2022年ESMO会议上公布该研究^[42]的OS数据，ITT

人群的OS在芦卡帕利组和化疗组中分别为19.4和25.4个月(风险比为1.313)。亚组分析提示,在PSR患者中,两组OS相似,ITT人群中OS的差异是由铂耐药亚组导致的。

2.4.2 铂耐药复发

ANNIE研究是尼拉帕利联合安罗替尼治疗铂耐药卵巢癌的Ⅱ期单臂临床研究。2022年SGO会议上公布了该研究^[10]最终的疗效和安全性数据,在经过多线治疗的36例疗效可评估的患者中,ORR达到了55.6%,中位PFS达到8.3个月,体现出良好的抗肿瘤活性,且不良反应可耐受。

SORAYA研究是评价mirvetuximab soravtansine(MIRV)在叶酸受体 α 高表达的铂耐药卵巢癌患者中疗效和安全性的Ⅲ期研究^[43]。在可评估的105例患者中,ORR达32.4%,中位DOR达6.9个月,中位OS达13.8个月,提示MIRV可能是一种潜在的、变革性的生物标志物驱动的新疗法。

Relacorilant是一种选择性糖皮质激素受体调节剂,一项关于relacorilant联合纳米白蛋白结合型紫杉醇治疗铂耐药复发卵巢癌的随机、开放标签、Ⅱ期研究^[44]的总体生存数据在2022年ASCO会议上公布,结果显示,间歇性relacorilant联合纳米白蛋白结合型紫杉醇治疗相比于对照组可显著提高患者的OS。

2.5 生物标志物检测

2022年的NCCN指南^[11]对基因检测的推荐进行了更新:首诊时,体细胞检测至少包含可以提供明确有效干预措施的项目,包括BRCA1/2、杂合性丢失或无胚系BRCA突变的同源重组修复状态检测;复发时至少检测以前没检测过的对肿瘤特异性或泛癌靶向治疗存在潜在获益的项目,包括但不限于BRCA1/2、激素受体状态、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)、肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)和神经生长因子受体酪氨酸激酶(neurotrophin receptor tyrosine kinase, NTRK)。更全面的检测对缺少有效治疗措施的少见病理组织学类型尤为重要。分子检测最好采用最新获得的组织标本或血液标本。

2022年SGO会议上公布的另一项口头报告^[10],揭示了低级别浆液性癌的基因组图谱及其对临床结局的影响,结果提示,为无MAPK突变的患者(特别是年轻患者),提供更多的治疗手段是该领域今后努力的方向。这是临床中实现精准治疗的一个非常好的尝试,相信随着分子标志物检测能力的逐步强大,人类对于卵巢癌的认知将会越来越深入。

3 子宫内膜癌诊治进展

3.1 免疫单药

2022年初,基于KEYNOTE-158研究结果,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准帕博利珠单抗用于二线及以上高MSI(MSI-high, MSI-H)/错配修复缺陷(mismatch repair deficiency, dMMR)子宫内膜癌的治疗,2022年ESMO会议上更新了该研究^[45]的长期随访结果,总体ORR为50%,完全缓解率为16%,部分缓解率为34%,中位DOR为63.2个月,中位PFS为13.1个月,中位OS为65.4个月。这些更新结果再次证实,帕博利珠单抗在既往系统治疗后发生疾病进展且不适合根治性手术或放疗的MSI-H/dMMR晚期子宫内膜癌患者中具有稳健持久的抗肿瘤活性。

ESMO会议还公布了一项多塔利单抗单药治疗晚期或复发性实体瘤的Ⅰ期、多中心、开放标签、单臂研究(GARNET研究)^[46],这也是迄今为止最大规模评价抗PD-1抗体治疗dMMR/MSI-H晚期或复发性子宫内膜癌疗效和安全性的研究,长期随访证实了多塔利单抗治疗的持久缓解,45.5%的患者治疗后有所缓解,超过2年的持续缓解率为83.7%。

3.2 免疫联合治疗

为进一步扩大获益人群,需要进一步在肿瘤免疫分型指导下实施免疫联合治疗策略,从作用机制方面考虑,肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)少且T细胞活化失败的“沙漠型,冷肿瘤”,可通过联合放疗、新抗原疫苗或联合其他ICI治疗;TIL多且检查点激活的“炎症型,热肿瘤”,可考虑单药或联合其他ICI;TIL位于肿瘤边界,肿瘤血管异常的“免

疫排除型肿瘤”，可联合针对血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR）的治疗；而TIL中等但存在免疫抑制信号的“免疫抑制型肿瘤”，可联合化疗或细胞因子治疗。

目前，有三项大型的免疫联合化疗临床试验正在开展中，分别为KEYNOTE-868（NCT03914612）、RUBY（NCT03981796）和AtTEnd（NCT03603184），而免疫联合放疗方面，KEYNOTE-B21研究是帕博利珠单抗联合辅助化疗±放疗用于新诊断内膜癌患者的术后辅助治疗，NRG-GY020研究是帕博利珠单抗+常规放疗治疗早期中高危dMMR子宫内膜癌患者，两项研究目前也仍在进行中。KEYNOTE-775是第一项子宫内膜癌免疫治疗取得PFS/OS双终点获益的Ⅲ期临床研究，ESMO会议上更新了KEYNOTE-775^[47]的疗效和安全性数据，随访延长超16个月，与化疗相比，仑伐替尼+帕博利珠单抗的OS和PFS均持续获益。2022年，复旦大学附属肿瘤医院牵头的一项临床研究（TQB2450-II-08）^[48]也在ESMO会议上进行了报道，TQB2450（PD-L1抗体）联合安罗替尼治疗复发、转移性晚期子宫内膜癌显示出良好的抗肿瘤活性和可管理的安全性特征。EndoBARR研究^[49]是使用阿替利珠单抗+贝伐+卢卡帕利治疗复发性子宫内膜癌，结果在2022年的ASCO会议中公布，ORR达42%，DOR为5.8个月，中位OS为15.5个月，这是免疫治疗联合PARPi的一项尝试。

3.3 生物标志物检测

2022年ESMO会议公布了一项MSI-H/dMMR在亚洲不同瘤种中发生率的真实世界数据，结果显示，在亚洲人群中，子宫内膜癌MSI-H/dMMR的发生率为18.4%（52/282）^[50]，本次会议还报道了基于二代测序（next generation sequencing, NGS）的中国人群子宫内膜癌分子分型及与预后的关系^[51]，基于NGS的分类方法证实可以有效分类子宫内膜癌中预后显著的亚型，各亚型之间临床病理学特征也存在显著差异。此外，循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）作为

子宫内膜癌预后因素的一项国际多中心研究^[52]结果也在ESMO会议中更新，结果显示，ctDNA阳性患者的无复发生存率和疾病特异性生存率显著短于ctDNA阴性患者。ctDNA阳性是一个独立的子宫内膜癌复发风险预测指标。

4 外阴癌诊治进展

外阴癌作为一种罕见的妇科恶性肿瘤，近年来逐渐有发病率升高和年轻化趋势。约90%的外阴癌为外阴鳞状细胞癌（vulvar squamous cell carcinoma, VSCC），其他少见病理学类型有外阴黑色素瘤和腺癌等。

VSCC的发病机制目前仍不清楚，40%~60%的VSCC与HPV持续感染相关。2022年SGO会议上公布了HPV相关VSCC和HPV不相关VSCC的基因组特征^[10]，结果表明，HPV阳性的VSCC患者具有更高的磷脂酰肌醇3-羟激酶（phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K）通路活性，HPV阴性且TP53突变的VSCC患者具有更高的活性端粒酶维持和细胞周期途径。

基于KEYNOTE-028研究的结果，帕博利珠单抗在PD-L1阳性外阴癌患者中显示出一定的抗肿瘤活性，ORR为6%。帕博利珠单抗治疗VSCC的安全性与疗效的Ⅱ期临床研究（KEYNOTE-158）^[53]于2022年发表，结果表明，帕博利珠单抗在VSCC患者中具有一定疗效，一旦有效则疗效持久，且其疗效与PD-L1状态无关。目前免疫治疗在宫颈癌等妇科恶性肿瘤中取得了喜人的成绩，但在VSCC中尚无药物获批用于临床。

5 小结

2022年宫颈癌的研究进展主要聚焦于免疫治疗。免疫治疗处于飞速发展阶段，越来越多的新靶点、新药涌现，大量的临床试验得以开展。宫颈癌的免疫治疗已经从后线提至一线。从单抗治疗到双抗治疗，从单免疫治疗到双免疫治疗，从单药到联合，免疫治疗正在革新宫颈癌的诊治模式。然而并非所有患者均能从免疫治疗中获益，寻找新的生物标志物精准定位潜在获益人群至关重要；其次，免疫联合疗法尚在探索中，最佳的免疫联合方案、运用时机等尚需明确；免疫治疗

中也存在耐药问题, 探索肿瘤免疫治疗耐药的分子机制及其临床转化亟待解决。

2022年卵巢癌的研究进展主要仍是集中在PARPi相关研究, 更新的数据基本符合预期。随着新药物的不断涌现, 卵巢癌治疗将逐步慢病化, 也给了临床医师更多的机会, 能够开展更多研究改善患者预后, 期待将来能有更多的创新成果用于卵巢癌治疗。

对于晚期子宫内膜癌, 除传统治疗方法外, 免疫单药及联合治疗方案已取得较大进展, 如何最大化疗效, MSI-H/dMMR之外如何进一步扩大获益人群, 需要更多研究探索, 子宫内膜癌分型、检测、可靠预测生物标志物的选择等都值得重点关注。

外阴癌在2022年更新较少, 随着早期筛查手段及HPV疫苗的发展, 外阴癌得以早期发现、早期诊断和预防。对于晚期、转移或复发患者, 个体化手术治疗、基因检测指导下的靶向治疗、免疫治疗是未来研究的重点。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] RAMIREZ P T, FRUMOVITZ M, PAREJA R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer [J] . *N Engl J Med*, 2018, 379(20): 1895-1904.
- [2] RAMIREZ P, FRUMOVITZ M, PAREJA R, et al. Open vs. Minimally Invasive Radical Hysterectomy in Early Cervical Cancer: LACC Trial Final Analysis (LBA 10) [J] . *Gynecol Oncol*, 2022, 166: S53-S54.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for treatment of cervical cancer [J] . (2017-05-15) [2022-12-20] . https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
- [4] CIBULA D, KÖHLER C, BAJSOVÁ S, et al. 526MO Pathological assessment of sentinel lymph node in early-stage cervical cancer: results from the prospective SENTIX trial (CEGOG-CX01; ENGOT-CX2) [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33: S786.
- [5] CHEN J, LI K, HAN Y, et al. 560P Neoadjuvant camrelizumab plus chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer (NACI): a prospective, single-arm, phase II trial [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33: S804.
- [6] MAYADEV J, ZAMARIN D, DENG W, et al. Safety and immunogenicity of Anti PD-L1 (atezolizumab) given as an immune primer or concurrently with extended field chemoradiotherapy for node positive locally advanced cervical cancer: an NRG Oncology trial (024) [J] . *Gynecol Oncol*, 2022, 166: S18-S19.
- [7] Rodrigues M, Loap P, Dubot C, et al. 2022. Combination of nivolumab with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer: NiCOL phase I trial [4] . *American Society of Clinical Oncology*.
- [8] XIAO Y, CHENG H, WANG L, et al. 562P Camrelizumab plus concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer: preliminary results of a single-arm, open-label, phase II trial [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33: S805.
- [9] MONK B, TOITA T, WU X H, et al. Durvalumab, in combination with and following chemoradiotherapy, in locally advanced cervical cancer: results from the phase 3 international, randomized, double-blind, placebo-controlled CALLA trial [R] . *Oral Abstracts (Regular and Late-Breaking Submission)*. BMJ Publishing Group Ltd, 2022.
- [10] NASIOUDIS D, RAMIREZ P T. 2022 Society of Gynecologic Oncology meeting report [J] . *Int J Gynecol Cancer*, 2022. [Online ahead of print]
- [11] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 1. 2022 [EB/OL] . [2022-12-20] . https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.
- [12] NODA K, TESHIMA K, IKEDA M, et al. Phase II study of UFT in cancer of the uterine cervix [J] . *Gan To Kagaku Ryoho*, 1985, 12(4): 900-906.
- [13] NODA K, OHASHI Y, SUGIMORI H, et al. Phase III double-blind randomized trial of radiation therapy for stage IIIb cervical cancer in combination with low- or high-dose Z-100: treatment with immunomodulator, more is not better [J] . *Gynecol Oncol*, 2006, 101(3): 455-463.
- [14] FUJIWARA K, NISHIO S, YAMAMOTO K, et al. LBA31 Randomized phase III trial of maintenance chemotherapy with tegafur-uracil versus observation following concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer, GOTIC-002 LUFT trial [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33: S1398.
- [15] TEWARI K S, COLOMBO N, MONK B J, et al. Pembrolizumab+chemotherapy in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: subgroup analysis of KEYNOTE-826 [M] . *American Society of Clinical Oncology*, 2022.
- [16] MONK B, TEWARI K, DUBOT C, et al. Patient-reported outcomes from the phase 3 randomized, double-blind, KEYNOTE-826 trial of pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for the first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (023) [J] . *Gynecol Oncol*, 2022, 166: S18.
- [17] LORUSSO D, VERGOTE I, O'CEARBHAILL R E, et al. Tisotumab vedotin (TV)+ pembrolizumab (pembro) in first-line (1L) recurrent or metastatic cervical cancer (r/mCC): interim

- results of ENGOT Cx8/GOG 3024/innovaTV 205 [M] . American Society of Clinical Oncology, 2022.
- [18] OAKNIN A, MOORE K N, MEYER T, et al. 520MO Safety and efficacy of nivolumab (NIVO) ± ipilimumab (IPI) in patients (pts) with recurrent/metastatic cervical cancer (R/M Cx Ca) in checkmate 358 [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33: S782.
- [19] WANG J, LOU H M, CAI H B, et al. A study of AK104 (an anti-PD1 and anti-CTLA4 bispecific antibody) combined with standard therapy for the first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (R/M CC) [J] . *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 106.
- [20] AN J S, WU L Y, LI X M, et al. Efficacy and safety of serplulimab (an anti-PD-1 antibody) combined with albumin-bound paclitaxel in patients with advanced cervical cancer who have progressive disease or intolerable toxicity after first-line standard chemotherapy (074) [J] . *Gynecol Oncol*, 2022, 166: S47.
- [21] TEWARI K S, MONK B J, VERGOTE I, et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer [J] . *N Engl J Med*, 2022, 386(6): 544-555.
- [22] XU Q, WANG J J, SUN Y, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus anlotinib for PD-L1-positive recurrent or metastatic cervical cancer: a multicenter, single-arm, prospective phase II trial [J] . *J Clin Oncol*, 2022, 40(16): 1795-1805.
- [23] ZHENG M, Y ZHOU, ZHOU J, et al. 564P Efficacy and safety of tislelizumab plus anlotinib in the treatment of cervical cancer resistant to standard therapy: a prospective, single-arm, open labelled phase II clinical trial [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33: S806.
- [24] OAKNIN A, BACKES F, VAN NIEUWENHUYSEN E, et al. LIO-1: initial phase 2 experience of lucitanib+nivolumab in patients with metastatic or recurrent cervical cancer (NCT04042116; ENGOT-GYN3/AGO/LIO) (034) [J] . *Gynecol Oncol*, 2022, 166: S24.
- [25] XIA L F, ZHOU Q, GAO Y N, et al. A multicenter phase 2 trial of camrelizumab plus famitinib for women with recurrent or metastatic cervical squamous cell carcinoma [J] . *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7581.
- [26] O'MALLEY D M, NEFFA M, MONK B J, et al. 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 [J] . *J Clin Oncol*, 2022, 40(7): 762-771.
- [27] WU X H, JI J F, LOU H M, et al. Efficacy and safety of cadonilimab, an anti-PD-1/CTLA4 bi-specific antibody, in previously treated recurrent or metastatic (R/M) cervical cancer: a multicenter, open-label, single-arm, phase II trial (075) [J] . *Gynecol Oncol*, 2022, 166: S47-S48.
- [28] SIVARS L, HELLMAN K, CRONA GUTERSTAM Y, et al. Circulating cell-free tumor human papillomavirus DNA is a promising biomarker in cervical cancer [J] . *Gynecol Oncol*, 2022, 167(1): 107-114.
- [29] NORPPA N, STAFF S, HELMINEN M, et al. Improved survival after implementation of ultra-radical surgery in advanced epithelial ovarian cancer: results from a tertiary referral center [J] . *Gynecol Oncol*, 2022, 165(3): 478-485.
- [30] TANYI J L, RANDALL L M, CHAMBERS S K, et al. A phase III study of pafolacianine injection (OTL38) for intraoperative imaging of folate receptor-positive ovarian cancer (study 006) [J] . *J Clin Oncol*, 2023, 41(2): 276-284.
- [31] SEHOULI J, FOTOPOULOU C, VERGOTE I, et al. Role of cytoreductive surgery for the second ovarian cancer relapse in patients previously treated with chemotherapy alone at first relapse: a subanalysis of the DESKTOP III trial [J] . *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 5520.
- [32] LECURU F, SEHOULI J, VERGOTE I B, et al. 573P Role of CA125 in patients included in the DESKTOP III/ENGOT-ov20 trial [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33: S809.
- [33] ZHOU D C, LIU J H, LIU R H, et al. Effectiveness and safety of niraparib as neoadjuvant therapy in advanced ovarian cancer with homologous recombination deficiency (NANT): study protocol for a prospective, multicenter, exploratory, phase 2, single-arm study [J] . *Front Oncol*, 2022, 12: 852772.
- [34] LIM M C, CHANG S J, PARK B, et al. Survival after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and primary or interval cytoreductive surgery in ovarian cancer: a randomized clinical trial [J] . *JAMA Surg*, 2022, 157(5): 374-383.
- [35] FILIS P, MAURI D, MARKOZANNES G, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the management of primary advanced and recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J] . *ESMO Open*, 2022, 7(5): 100586.
- [36] FUJIWARA K, KRISTELEIT R, GHAMANDE S, et al. 1780 Rucaparib maintenance treatment in patients (pts) with newly diagnosed ovarian cancer (OC): defining benefit according to disease risk subgroups within the phase III ATHENA-MONO study [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33: S1505-S1506.
- [37] DISILVESTRO P, BANERJEE S, COLOMBO N, et al. 5170 Overall survival (OS) at 7-year (y) follow-up (f/u) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) and a *BRCA* mutation (BRCAm) who received maintenance olaparib in the SOLO1/GOG-3004 trial [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33: S779.
- [38] RAY-COQUARD I L, LEARY A, PIGNATA S, et al. LBA29 Final overall survival (OS) results from the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib (ola) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC) [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33: S1396-S1397.
- [39] GAO Q L, ZHU J Q, ZHAO W D, et al. Olaparib maintenance monotherapy in Asian patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: phase III trial (L-MOCA) [J] . *Clin Cancer Res*, 2022, 28(11): 2278-2285.
- [40] GSK. GSK provides an update on Zejula (niraparib) US

- prescribing information [EB/OL]. (2022-11-11) [2022-12-20]. <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-provides-an-update-on-zejula-niraparib-us-prescribing-information/>.
- [41] MIRZA M, WU X, ZHU J, et al. VP7-2022: an ad-hoc interim overall survival results of niraparib with individualized starting dose as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NORA): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2022. [Online ahead of print]
- [42] KRISTELEIT R, OZA A M. Rucaparib for recurrent ovarian cancer with *BRCA1* and *BRCA2* mutations—authors' reply [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(7): e315.
- [43] MATULONIS U, LORUSSO D, OAKNIN A, et al. Efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: results from the SORAYA study (LBA 4) [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 166: S50.
- [44] COLOMBO N, VAN GORP T, MATULONIS U A, et al. Overall survival data from a 3-arm, randomized, open-label, phase 2 study of relacorilant, a selective glucocorticoid receptor modulator, combined with nab-paclitaxel in patients with recurrent platinum-resistant ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(17_suppl): LBA5503.
- [45] O'MALLEY D, BARIANI G M, CASSIER P A, et al. 546P Pembrolizumab for microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) advanced endometrial cancer: long-term follow-up results from KEYNOTE-158 [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S796-S797.
- [46] TINKER A V, POTHURI B, GILBERT L, et al. 548P Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in advanced/recurrent (AR) mismatch repair deficient/microsatellite instability-high or proficient/stable (dMMR/MSI-H or MMRp/MSS) endometrial cancer (EC) treated with dostarlimab in the GARNET study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S798-S799.
- [47] MAKKER V, COLOMBO N, CASADO HERRAEZ A, et al. 525MO Updated efficacy and safety of lenvatinib (LEN) + pembrolizumab (pembro) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with advanced endometrial cancer (aEC): study 309/KEYNOTE-775 [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S785-S786.
- [48] WU X, LIANG S, CHEN X, et al. 555P TQB2450 injection combined with anlotinib hydrochloride capsule in the treatment of advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a multicohort, open label, multicenter phase II clinical trial - The TQB2450-II-08 trial [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S802.
- [49] BRADLEY W H, HAYES M P, TAYLOR N, et al. An open label, nonrandomized, multisite phase II trial combining bevacizumab, atezolizumab, and rucaparib for the treatment of previously treated recurrent and progressive endometrial cancer [M]. *American Society of Clinical Oncology*, 2022.
- [50] TAN D S, KIM Y M, LIM M C, et al. 101P Real-world prevalence of MSI-H/dMMR across 6 different tumor types in Asia [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S585.
- [51] ZHANG Q, MA X, CAO W, et al. 558P Molecular subtyping endometrial carcinoma in Chinese population applying an NGS-based classifier and its association with prognosis [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S803.
- [52] SIEGENTHALER F, TEIEN LANDE K, KRAKSTAD C, et al. 589P Circulating tumour DNA as prognostic factor in endometrial cancer: updated results from an international multicenter study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S816.
- [53] SHAPIRA-FROMMER R, MILESHKIN L, MANZYUK L, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for patients with previously treated advanced vulvar squamous cell carcinoma: results from the phase 2 KEYNOTE-158 study [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 166(2): 211-218.

(收稿日期: 2023-01-03 修回日期: 2023-01-12)