

化单克隆抗体,可与所有循环的可溶性 VEGF-A 亚型结合并阻止 VEGF-A 与 VEGFR 的相互作用,从而抑制促进新生血管形成的 VEGF 信号通路的激活。有研究表明,贝伐珠单抗抑制血管生长,诱导新形成的血管消退,并使脉管系统正常化以促进细胞毒性化疗的递送,并且对肿瘤细胞也有直接影响^[18]。复发性宫颈癌患者的中位生存期仅为 12-24 个月。近年来随着贝伐珠单抗在持续性或复发性宫颈癌患者中的使用,填补了高度未满足的医疗需求,并为该患者群体制定了标准。关键研究 GOG-0240 表明,与单独使用紫杉醇和顺铂或紫杉醇和拓扑替康相比,在紫杉醇和顺铂或紫杉醇和拓扑替康中加入贝伐珠单抗,死亡风险降低了 23% (HR: 0.77, $p=0.007$),疾病进展风险降低了 33% (HR: 0.67, $p=0.002$)^[19]。虽然贝伐单抗在治疗持续性或复发性宫颈癌中有较好疗效并且患者有很好的耐受性,但它不良反应也很明显,最常见的就是高血压。贝伐单抗可以通过抑制一氧化氮合酶和内皮功能障碍诱导血管收缩,同时也通过减少肾脏钠排泄来诱导高血压。也可导致肾损害引起的蛋白尿。有研究显示,与单独化疗相比,加入贝伐珠单抗与 2 级或更高级别的高血压 (25% vs. 2%)、3 级或更高级别的血栓栓塞事件 (8% vs. 1%) 以及 3 级或更高级别的胃肠道瘘管 (3% vs. 0%) 的发生率增加相关^[20]。

三、免疫治疗

越来越多的证据表明免疫系统在抗肿瘤和消除癌细胞方面起着关键作用。在 2023 年 ESMO 会上的总结:在 CC 中,免疫治疗的前移可以给更多的患者带来临床获益^[21]。PD-1 是一种在 T 细胞上表达的检查点受体,当它接收到来自配体 PD-L1 的信号时,会导致 T 细胞耗竭并防止过度免疫刺激^[22]。PD-1 和 PD-L1 之间的相互作用还可以在细胞内传递抑制信号,抑制淋巴细胞增殖和活化,从而降低免疫能力。因此肿瘤细胞通常通过抑制该轴来促进自身的发生和生长^[23]。肿瘤免疫疗法旨在阻断抑制性免疫检查点蛋白的活性并促进 T 细胞活化以达到抗肿瘤免疫作用^[24]。由于其安全性和精确性,这些抑制剂在肿瘤免疫治疗中具有巨大的前景。研究显示,PD-1/PD-L1 通路在调节自身免疫反应和外周耐受性中起着至关重要的作用。然而,抗 PD-1/PD-L1 免疫疗法可以有效阻断 PD-1/PD-L1 信号通路,恢复 T 细胞活性,增强抗肿瘤免疫力,进而消除肿瘤细胞^[25, 26]。因此 PD-1 和 PD-L1 抑制剂的发现对肿瘤特异性免疫治疗具有非常重要的临床意义。

PD-1 和 PD-L1 不仅参与肿瘤的发生发展对于肿瘤的预后也有影响,高 PD-L1 表达使肿瘤细胞对 PD-1/PD-L1 抑制剂更加敏感,可以显著延长患者生存期。在最新的研究 Keynote-A18 中更新了使用帕博利珠单抗的 3 年的 PFS 率,从 56.9% 提高至 69.3%,依然显示出 PFS 获益,而 OS 结果,两组的 mOS 仍未达到,但加用帕博利珠单抗后,3 年 OS 率从 74.8% 提高至 82.6%,单侧 P 值 = 0.0040,低于预设的 0.01026,达到阳性结果^[27]。另外一项 III 期、双盲随机研究 KEYNOTE-826 最终 OS 结果显示:在 PD-L1 CPS ≥ 1 (N=548)、全受试者 (N=617) 和 CPS ≥ 10 (N=317) 人群中,帕博利珠单抗化疗与安慰剂化疗的中位 OS 分别为 28.6 个月对 16.5 个月 (死亡风险比 [HR], 0.60 [95% CI, 0.49 至 0.74])、26.4 个月对 16.8 个月 (HR, 0.63 [95% CI, 0.52 至 0.77]) 和 29.6 个月对 17.4 个月 (HR, 0.58 [95% CI, 0.44 至 0.78])。帕博利珠单抗化疗组 $\geq$ 3 级不良事件的发生率为 82.4%,安慰剂化疗组为 75.4%。这些结果表明,帕博利珠单抗联合化疗,联合或不联合贝伐珠单抗,继续为持续性、复发性或转移性 CC 患者提供具有临床意义的 OS 改善^[28]。

阿替利珠单抗在治疗持续性、复发性或转移性 CC 中也取得的很好治疗效果。在最新一项 III 期、随机开放标签临床研究 BEATcc 的研究结果显示:阿替利珠单抗组中位无进展生存期为 13.7 个月 (95% CI 12.3-16.6),标准治疗组为 10.4 个月 (9.7-11.7) (风险比 [HR] = 0.62 [95% CI 0.49-0.78]; $p < 0.0001$); 在中期总生存期分析中,中位总生存期分别为 32.1 个月 (95% CI 25.3-36.8) 和 22.8 个月 (20.3-28.0) (HR 0.68 [95% CI 0.52-0.88]; $p = 0.0046$)。在药物不良反应方面试验组 79% 的患者和标准组 75% 的患者发生 3 级或更严重的不良事件,但阿替利珠单抗增加 1-2 级腹泻、关节痛、发热和皮疹^[29]。

四、抗体-药物偶联物 (ADCs)

抗体-药物偶联物 (ADC) 是一类强效生物制药类药物,通过接头将细胞毒性分子与特异性单克隆抗体偶联而产生抗肿瘤作用。由于是将强细胞毒性分子引导至肿瘤组织内的特异性抗体因此可以有效减少细胞毒性药物的不良副作用。抗体-药物偶联物 (ADC) 是一种有潜力的癌症治疗新药物,其已被 FDA 批准用于乳腺癌、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胃癌和卵巢癌^[30]。而 TV 是首个且唯一获得 FDA 批准的二线用于治疗复发或者转移性 CC 患者的,抗体-药物偶联物 (ADC),同时也是全球首款靶向 TF 的 ADC^[31]。ADC 主要有三个组成部分: (1) 针

对肿瘤相关抗原的高选择性单克隆抗体；(2) 细胞毒性分子（微管靶向和DNA损伤剂），旨在诱导细胞在肿瘤细胞中内化时死亡；(3) 在循环中稳定并在靶细胞中释放细胞毒剂的连接剂（不可切割和可切割两种）^[32]。目前Tisotumab vedotin（TV）一种ADC类已获得FDA批准用于治疗CC的药物。innovaTV 204一项多中心、单臂II期研究试验的结果中，102例既往接受过治疗的复发性或转移性CC患者接受tisotumab vedotin治疗的ORR为24%，其中7%完全缓解，17%部分缓解。中位DOR为8.3个月，中位PFS为4.2个月，中位OS为12.1个月。总体上耐受性良好；最常见的治疗相关不良事件是脱发、鼻衄、恶心、疲劳、结膜炎和干眼症^[33]。最近的Ib/II期试验ENGOT-cx8/GOG-3024/innovaTV 205（NCT03786081）的研究结果显示，TV与卡铂、贝伐珠单抗或帕博利珠单抗的组合在复发性或IVB期CC患者中显示出令人满意的抗肿瘤活性和安全性。在剂量递增组中，未观察到剂量限制性毒性。在扩展组中，TV加卡铂组的ORR为54.5%，中位DOR为8.6个月。TV加pembrolizumab作为一线治疗组的ORR为40.6%；未达到中位DOR。最后，TV联合帕博利珠单抗作为二线/三线治疗组的ORR为35.3%，中位DOR为14.1个月。最常见的3级或3级以上不良事件是贫血、腹泻、恶心和血小板减少症^[34]。III期innovaTV 301（NCT04697628）结果中，共纳入502名患者，其中tisotumab vedotin组的中位总生存期显著长于化疗组（11.5个月[95%置信区间{CI}，9.8至14.9]VS 9.5个月[95% CI，7.9至10.7]），tisotumab vedotin组的死亡风险比化疗组低30%（风险比，0.70；95% CI，0.54至0.89；双侧P=0.004）。tisotumab vedotin组的中位无进展生存期为4.2个月（95% CI，4.0至4.4），化疗组为2.9个月（95% CI，2.6至3.1）（风险比，0.67；95% CI，0.54至0.82；双侧P<0.001）。tisotumab vedotin组的客观缓解率为17.8%，化疗组为5.2%（比值比，4.0；95% CI，2.1至7.6；双侧P<0.001）。3级或以上事件的发生率分别为52.0%和62.3%^[35]。

五、CAR T细胞免疫疗法

最近随着嵌合抗原受体CAR T细胞免疫疗法在血液系统恶性肿瘤中的开发，该策略也在实体瘤（包括妇科癌症）中进行了测试。CAR-T细胞是经过改造的T淋巴细胞，其效应活性由针对特定抗原的特异性抗体提供动力。因此，CAR-T细胞活性不依赖于抗原呈递，因此改造的T细胞可以绕过免疫耐受的几种途径^[36]。CAR分子

由四个片段组成：(1) 细胞外结构域，用于识别特定的肿瘤相关抗原。(2) 铰链结构域，它的作用是赋予CAR分子灵活性和长度。(3) 跨膜结构域，由CD3、CD8、CD28或Fc ϵ RI的跨膜结构域组成(4) 胞内结构域，该结构域由CD8、CD28或CD137和CD3 ζ 的胞质内结构域组成^[37]。最近的一项首次人体1期临床试验中，该研究共纳入的12例患者中有6例表现缓解，其中1例转移性宫颈鳞状细胞癌伴胸壁、直肠和腹膜后转移的患者，既往接受过7种全身抗癌药物的治疗，包括基于PD-1的治疗。在接受TCR-T细胞治疗后，持续8个月的部分缓解，三个部位中的两个部位完全消退超8个月^[38]。由此可以看出CAR T细胞免疫疗法在治疗癌症方面潜力是巨大的，但目前免疫细胞治疗，仍面临着实体瘤壁垒、存续性、副作用等各种挑战。未来需要更多的大型试验为其疗效提供有力的证据。

总结

随着对宫颈癌分子机制的深入研究，靶向治疗已成为宫颈癌治疗领域的重要进展。靶向治疗通过特异性靶向癌细胞表面受体或关键分子通路，提供了个体化治疗的可能性。近年来，研究人员发现了多种靶向药物，且已在临床试验中显示出良好的疗效和耐受性。这些研究表明，这些药物能够显著延缓肿瘤进展，提高患者生存率。然而靶向治疗的临床应用仍面临诸多挑战，包括耐药性的发展和患者对药物的反应差异。因此结合靶向治疗与其他治疗方法（如免疫疗法和化疗）可能是未来治疗的趋势。此外个体化治疗的研究也在不断推进，通过基因组学和生物标志物的筛选，能够更精准地选择适合的靶向治疗方案。未来的研究应继续探索靶向治疗在宫颈癌中的应用潜力，寻找新靶点和药物，并进一步了解靶向治疗与其他治疗方式的协同作用，以改善患者的治疗效果和生活质量。

参考文献

- [1]Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014. PMID: 25642554.
- [2]Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J

- Clin. 2021 May;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
- [3]Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet*. 2003 Jun 28;361(9376):2217–25. doi: 10.1016/S0140–6736(03)13778–6. PMID: 12842378.
- [4]Yavas G, Yavas C. Comment on ‘Quality of life and emotional distress in early stage and locally advanced cervical cancer patients: a prospective, longitudinal study’ by Ferrandina et al. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 389–94.
- [5]Peralta–Zaragoza O, Bermúdez–Morales VH, Madrid–Marina V. Targeted treatments for cervical cancer: a review. *Onco Targets Ther* 2012; 5: 315–28.
- [6]D'Abramo CM, Archambault J. Small molecule inhibitors of human papillomavirus protein – protein interactions. *Open Virol J* 2011; 5: 80–95
- [7]Monk BJ, Mas Lopez L, Zarba JJ, et al. Phase II , open–label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3562–9. [PubMed]
- [8]Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370:734–43.
- [9]Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. The elevated 10–year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type–specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jul 20;97(14):1072–9. doi: 10.1093/jnci/dji187. PMID: 16030305.
- [10]Mesri EA, Feitelson MA, Munger K. Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis. *Cell Host Microbe*. 2014 Mar 12;15(3):266–82. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.011. PMID: 24629334; PMCID: PMC3992243.
- [11]Templeton CW, Laimins LA. p53–dependent R–loop formation and HPV pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Aug 29;120(35):e2305907120. doi: 10.1073/pnas.2305907120. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37611058; PMCID: PMC10467572.
- [12]Tomaio F, Papa A, Rossi L, Zaccarelli E, Caruso D, Zoratto F, Benedetti Panici P, Tomaio S. Angiogenesis and antiangiogenic agents in cervical cancer. *Onco Targets Ther*. 2014 Dec 3;7:2237–48. doi: 10.2147/OTT.S68286. PMID: 25506227; PMCID: PMC4259513.
- [13]Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004 Aug;25(4):581–611. doi: 10.1210/er.2003–0027. PMID: 15294883.
- [14]Yun HY, Kim MW, Lee HS, Kim W, Shin JH, Kim H, Shin HC, Park H, Oh BH, Kim WK, Bae KH, Lee SC, Lee EW, Ku B, Kim SJ. Structural basis for recognition of the tumor suppressor protein PTPN14 by the oncoprotein E7 of human papillomavirus. *PLoS Biol*. 2019 Jul 19;17(7):e3000367. doi: 10.1371/journal.pbio.3000367. PMID: 31323018; PMCID: PMC6668832.
- [15]马菁雯, 张琰. 宫颈癌组织中黏蛋白5B的表达及与 HPV E6/E7 mRNA 表达关系 [J]. 中国计划生育学杂志, 2024, 32 (09) : 2132–2135+2140+2217.
- [16]Hatterschide J, Bohidar AE, Grace M, Nulton TJ, Kim HW, Windle B, Morgan IM, Munger K, White EA. PTPN14 degradation by high–risk human papillomavirus E7 limits keratinocyte differentiation and contributes to HPV–mediated oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Apr 2;116(14):7033–7042. doi: 10.1073/pnas.1819534116. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30894485; PMCID: PMC6452706.
- [17]Gonzalez SL, Stremlau M, He X, Basile JR, Münger K. Degradation of the retinoblastoma tumor suppressor by the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein is important for functional inactivation and is separable from proteasomal degradation of E7. *J Virol*. 2001 Aug;75(16):7583–91. doi: 10.1128/JVI.75.16.7583–7591.2001. PMID: 11462030; PMCID: PMC114993.
- [18]Zhuang H, Shi S, Yuan Z, Chang JY. Bevacizumab treatment for radiation brain necrosis: mechanism, efficacy and issues. *Mol Cancer*. 2019 Feb 7;18(1):21. doi: 10.1186/s12943–019–0950–1. PMID: 30732625; PMCID: PMC6367784.
- [19] Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open–label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240)

[20] 夏玲芳, 朱俊, 吴小华. 2023年ESMO妇科肿瘤治疗最新进展及展望[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(11): 969-980. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.11.001.

[21] Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014 Feb 20;370(8):734-43. doi: 10.1056/NEJMoa1309748. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):702. doi: 10.1056/NEJMc170002. PMID: 24552320; PMCID: PMC4010094.

[22] Zarour HM. Reversing T-cell Dysfunction and Exhaustion in Cancer. *Clin Cancer Res*. 2016 Apr 15;22(8):1856-64. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1849. PMID: 27084739; PMCID: PMC4872712.

[23] Li X, Shao C, Shi Y, Han W. Lessons learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*. 2018 Feb 27;11(1):31. doi: 10.1186/s13045-018-0578-4. PMID: 29482595; PMCID: PMC6389077.

[24] Kruger S, Ilmer M, Kobold S, Cadilha BL, Endres S, Ormanns S, Schuebbe G, Renz BW, D'Haese JG, Schloesser H, Heinemann V, Subklewe M, Boeck S, Werner J, von Bergwelt-Baildon M. Advances in cancer immunotherapy 2019 – latest trends. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019 Jun 19;38(1):268. doi: 10.1186/s13046-019-1266-0. PMID: 31217020; PMCID: PMC6585101.

[25] Jenkins RW, Barbie DA, Flaherty KT. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer*. 2018 Jan;118(1):9-16. doi: 10.1038/bjc.2017.434. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29319049; PMCID: PMC5765236.

[26] Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1111-1122. doi: 10.1080/21645515.2019.1571892. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30888929; PMCID: PMC6605868.

[27] Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, Acevedo A, Sukhin V, Cloven N, Pereira de Santana Gomes AJ, Contreras Mejía F, Reiss A, Ayhan A, Lee JY, Saevets V, Zagouri F, Gilbert L, Sehouli J, Tharavichitkul E, Lindemann K, Lazzari R, Chang CL,

Lampé R, Zhu H, Oaknin A, Christiaens M, Polterauer S, Usami T, Li K, Yamada K, Toker S, Keefe SM, Pignata S, Duska LR; ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 investigators. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2024 Apr 6;403(10434):1341-1350. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00317-9. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38521086.

[28] Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, Salman P, Yañez E, Gümüş M, Olivera Hurtado de Mendoza M, Samouëlian V, Castonguay V, Arkhipov A, Tekin C, Li K, Keefe SM, Lorusso D; KEYNOTE-826 Investigators. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol*. 2023 Dec 20;41(36):5505-5511. doi: 10.1200/JCO.23.00914. Epub 2023 Nov 1. PMID: 37910822.

[29] Oaknin A, Gladieff L, Martínez-García J, Villacampa G, Takekuma M, De Giorgi U, Lindemann K, Woelber L, Colombo N, Duska L, Leary A, Godoy-Ortiz A, Nishio S, Angelergues A, Rubio MJ, Fariñas-Madrid L, Yamaguchi S, Lorusso D, Ray-Coquard I, Manso L, Joly F, Alarcón J, Follana P, Romero I, Lebreton C, Pérez-Fidalgo JA, Yunokawa M, Dahlstrand H, D'Hondt V, Randall LM; ENGOT-Cx10 - GEICO 68-C - JGOG1084 - GOG-3030 Investigators. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2024 Jan 6;403(10421):31-43. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02405-4. Epub 2023 Dec 1. PMID: 38048793.

[30] Abdollahpour-Alitappeh M, Lotfinia M, Gharibi T, Mardaneh J, Farhadihosseinabadi B, Larki P, Faghfourian B, Sepehr KS, Abbaszadeh-Goudarzi K, Abbaszadeh-Goudarzi G, Johari B, Zali MR, Bagheri N. Antibody-drug conjugates (ADCs) for cancer therapy: Strategies, challenges, and successes. *J Cell Physiol*. 2019 May;234(5):5628-5642. doi: 10.1002/jcp.27419. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30478951.

- [31] 黄佳, 王浩, 钟薇, 等. 治疗复发或转移性宫颈癌的抗体偶联药物: Tisotumab Vedotin-tftv[J]. 肿瘤药学, 2022, 12 (04): 428-432.
- [32] Chen H, Lin Z, Arnst KE, Miller DD, Li W. Tubulin Inhibitor-Based Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Molecules*. 2017 Aug 1;22(8):1281. doi: 10.3390/molecules22081281. PMID: 28763044; PMCID: PMC6152078.
- [33] Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, González-Martín A, Randall L, Cibula D, Lund B, Woelber L, Pignata S, Forget F, Redondo A, Vindeløv SD, Chen M, Harris JR, Smith M, Nicacio LV, Teng MSL, Laenen A, Rangwala R, Manso L, Mirza M, Monk BJ, Vergote I; innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 Collaborators. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):609-619. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00056-5. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33845034.
- [34] Vergote I, Van Nieuwenhuysen E, O'Cearbhaill RE, Westermann A, Lorusso D, Ghamande S, Collins DC, Banerjee S, Mathews CA, Gennigens C, Cibula D, Tewari KS, Madsen K, Köse F, Jackson AL, Boere IA, Scambia G, Randall LM, Sadozye A, Baurain JF, Gort E, Zikán M, Denys HG, Ottevanger N, Forget F, Mondrup Andreassen C, Eaton L, Chisamore MJ, Viana Nicacio L, Soumaoro I, Monk BJ. Tisotumab Vedotin in Combination With Carboplatin, Pembrolizumab, or Bevacizumab in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer: Results From the innovaTV 205/GOG-3024/ENGOT-cx8 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Dec 20;41(36):5536-5549. doi: 10.1200/JCO.23.00720. Epub 2023 Aug 31. PMID: 37651655; PMCID: PMC10730069.
- [35] Vergote I, González-Martín A, Fujiwara K, Kalbacher E, Bagaméri A, Ghamande S, Lee JY, Banerjee S, Maluf FC, Lorusso D, Yonemori K, Van Nieuwenhuysen E, Manso L, Woelber L, Westermann A, Covens A, Hasegawa K, Kim BG, Raimondo M, Bjurberg M, Cruz FM, Angelergues A, Cibula D, Barraclough L, Oaknin A, Gennigens C, Nicacio L, Teng MSL, Whalley E, Soumaoro I, Slomovitz BM; innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057 Collaborators. Tisotumab Vedotin as Second- or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Jul 4;391(1):44-55. doi: 10.1056/NEJMoa2313811. PMID: 38959480.
- [36] Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Jan 15;90(2):720-4. doi: 10.1073/pnas.90.2.720. PMID: 8421711; PMCID: PMC45737.
- [37] Dwivedi A, Karulkar A, Ghosh S, Rafiq A, Purwar R. Corrigendum: Lymphocytes in Cellular Therapy: Functional Regulation of CAR T Cells. *Front Immunol*. 2019 Mar 8;10:401. doi: 10.3389/fimmu.2019.00401. Erratum for: *Front Immunol*. 2019 Jan 18;9:3180. doi: 10.3389/fimmu.2018.03180. PMID: 30906295; PMCID: PMC6418378.
- [38] Nagarsheth NB, Norberg SM, Sinkoe AL, Adhikary S, Meyer TJ, Lack JB, Warner AC, Schweitzer C, Doran SL, Korrapati S, Stevanović S, Trimble CL, Kanakry JA, Bagheri MH, Ferraro E, Astrow SH, Bot A, Faquin WC, Stroncek D, Gkitsas N, Highfill S, Hinrichs CS. TCR-engineered T cells targeting E7 for patients with metastatic HPV-associated epithelial cancers. *Nat Med*. 2021 Mar;27(3):419-425. doi: 10.1038/s41591-020-01225-1. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33558725; PMCID: PMC9620481.