



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.04

文章编号: 2095-1264(2025)01-0032-06

外阴癌免疫治疗进展*

陈雅萌, 李 宁*

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 妇科, 北京, 100021)

摘要: 外阴癌是较为罕见的妇科恶性肿瘤,最常见的组织学类型为鳞状细胞癌(VSCC)。VSCC可分为人乳头瘤病毒(HPV)相关型和 HPV 非相关型,二者生物学行为及预后有所不同。外阴癌的传统治疗方法包括手术、放疗和化疗,但晚期和复发患者预后不佳。以免疫检查点抑制剂(ICI)为主的免疫治疗,在多种实体瘤的治疗中取得了显著进展,并在外阴癌中初步显示出一定疗效。然而,由于外阴癌的罕见性,其免疫治疗数据多来自包含外阴癌患者的大型临床研究,预测疗效的生物标志物和最佳 ICI 治疗方案仍在探索中。此外,T 细胞受体工程化 T 细胞(TCR-T)疗法等免疫治疗也在外阴癌中显示出潜在效益。本文综述了外阴癌常见免疫生物标志物表达情况、免疫治疗进展及与免疫治疗疗效相关的潜在标志物,旨在为外阴癌免疫治疗提供参考,推动其在临床应用中的发展。

关键词: 外阴癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂

中图分类号: R737.35 **文献标识码:** A

Immunotherapy progress in vulvar cancer*

CHEN Yameng, LI Ning*

(Department of Gynecologic Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, 100021, China)

Abstract: Vulvar cancer is a relatively rare gynecologic malignancy, with vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) being the most common histological subtype. VSCC can be categorized into human papillomavirus (HPV)-associated and HPV-independent types, with differences in biological behavior and prognosis. Traditional treatment for vulvar cancer includes surgery, radiotherapy, and chemotherapy; however, the prognosis for patients with advanced or recurrent disease remains poor. Immunotherapy, particularly immune checkpoint inhibitor (ICI), has shown significant progress in the treatment of various solid tumors and has demonstrated preliminary efficacy in vulvar cancer. However, due to the rarity of vulvar cancer, immunotherapy data are mostly derived from larger clinical studies that include vulvar cancer patients, and predictive biomarkers for efficacy, as well as optimal ICI treatment strategies, are still under investigation. Additionally, therapies such as T cell receptor-engineered T cells (TCR-T) have also shown potential benefits in vulvar cancer. This review summarizes the expression of common immune biomarkers, immunotherapy advances, and potential biomarkers associated with immune response in vulvar cancer, aiming to provide a reference for the immunotherapy of vulvar cancer and promote its development in clinical applications.

Keywords: Vulvar cancer; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitor

0 前言

外阴癌是一种较为罕见的恶性肿瘤,2024 年数

据显示,美国预计新发外阴癌病例 6 900 例,死亡 1 630 例,分别占有妇科恶性肿瘤新发病例的 5.9% 和 4.8%^[1]。多项研究表明,外阴癌 5 年生存率

*基金项目:中国癌症基金会北京希望马拉松专项基金(LC2020A10)。

作者简介:陈雅萌,女,硕士研究生,研究方向为妇科肿瘤。

*通信作者:李宁,女,博士,主任医师,研究方向为妇科肿瘤。

低于常见恶性实体瘤,可能与其发病较为罕见,有效治疗手段有限等相关^[2-4]。

外阴癌最常见的组织学类型为鳞状细胞癌(vulvar squamous cell carcinoma, VSCC),占比超 90%。根据 WHO 2020 第 5 版女性生殖道肿瘤分类, VSCC 可分为人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)相关型和 HPV 非相关型,分别约占 VSCC 的 40% 和 60%^[5]。HPV 相关型 VSCC 主要与高危 HPV 持续感染导致的普通型外阴上皮内瘤变(usual type vulvar intraepithelial neoplasia, uVIN)有关,组织学类型以疣状/基底细胞癌为主,多见于年轻女性^[5]。HPV 非相关型 VSCC 主要由硬化性苔藓等慢性疾病导致的分化型外阴上皮内瘤变(differentiated type vulvar intraepithelial neoplasia, dVIN)引起,组织学类型主要为角化型鳞状细胞癌,多见于老年女性^[6]。dVIN 的侵袭性更强,更容易进展为 VSCC^[7],相应的,HPV 非相关型 VSCC 预后更差,总生存期(overall survival, OS)和无复发生存期更短^[8]。同时,HPV 非相关型可根据 TP53 基因突变状态分为 TP53 突变型和 TP53 野生型,前者预后更差^[9]。

外阴癌的治疗方法主要取决于组织学类型和分期^[10]。早期外阴癌首选手术治疗,根据切缘、淋巴结状态、脉管神经是否受侵等因素决定是否采用辅助放疗±化疗。晚期外阴癌在难以手术切除的情况下,可考虑新辅助化疗或直接放化疗^[11-12]。德国一项多中心回顾性分析显示,外阴癌初诊 3 年、5 年和 10 年后累积复发率分别为 34.7%、41.8% 和 56.6%,多数复发发生在诊断后 3 年内,但 5 年后仍有约 15% 的患者复发^[13]。

免疫治疗在恶性肿瘤治疗领域取得了划时代的进展。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)是目前应用最广泛的免疫治疗策略之一,已在黑色素瘤、非小细胞肺癌、宫颈癌和子宫内膜癌等多种恶性肿瘤中获得临床适应证^[14-17]。然而,由于外阴癌发病率较低,其免疫治疗相关数据多来源于包含外阴癌患者的大型临床研究队列,能够预测疗效的生物标志物和最佳 ICI 治疗方案仍在积极探索中。此外,其他免疫治疗策略,如 T 细胞受体工程化 T 细胞(T cell receptor-engineered T cells, TCR-T)疗法,在临床研究中也纳入了外阴癌患者,并显示出潜在的治疗效益。本文对外阴癌免疫治疗策略及相关生物标志物的最新研究进展进行

综述。

1 常见免疫相关生物标志物在 VSCC 的表达情况

鉴于外阴癌的罕见性,研究样本量有限,其免疫相关生物标志物的分析时常借鉴其他实体瘤中已广泛研究的免疫标志物,包括程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)表达、肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)和微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)。Necchi 等^[18]对 263 例晚期 VSCC 样本进行了综合基因组分析(comprehensive genomic profiling, CGP),发现 HPV 16/18 阳性者占 25%,其中 TP53 突变占 65%。免疫相关生物标志物中,采用 DAKO 22C3 抗体检测 PD-L1 阳性率约为 76%,其中 43% 为弱阳性(1%~49% 肿瘤细胞染色),33% 为强阳性(≥50% 肿瘤细胞染色)。高肿瘤突变负荷(high tumor mutational burden, TMB-H)(即 TMB>10 mt·Mb⁻¹)约占 VSCC 的 14%,其中 3% 为 TMB>20 mt·Mb⁻¹。Shao 等^[19]研究结果与此类似,该研究分析了 10 种少见实体瘤共 2 589 例患者的 TMB 状态,其中 30 例外阴癌中有 4 例(13.3%)TMB-H。此外,VSCC 中高微卫星不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)的比例不足 1%^[18, 20]。HPV 状态及上述免疫标志物在 VSCC 中的表达情况详见表 1,这些数据为免疫治疗在外阴癌中的应用奠定了基础。

表 1 HPV 状态及免疫标志物在 VSCC 中的表达情况
Tab. 1 HPV status and expression of immune markers in VSCC

观察指标	百分比/%	参考文献
HPV 16/18 阳性	25	[18]
PD-L1 阳性*	76	[18]
弱阳性	43	
强阳性	33	
TMB-H	13~14	[18-19]
>10~≤20 mt·Mb ⁻¹	11	
>20 mt·Mb ⁻¹	3	
MSI-H	<1	[18, 20]

注:*表示通过免疫组织化学法(Dako 22C3)检测肿瘤细胞 PD-L1 表达,染色率 1%~49% 定义为弱阳性,≥50% 定义为强阳性。

Note: * indicates PD-L1 expression in tumor cells as measured by immunohistochemical method (Dako 22C3). The staining rates of 1% to 49% were defined as weak positivity, and ≥50% were defined as strong positivity.

2 外阴癌免疫治疗的应用

虽然外阴癌发生率低,缺乏针对此疾病的大型随机对照研究,但大型研究的外阴癌队列、小样本的 II 期研究及病例报道为临床实践提供了一定的借鉴和参考价值。下文总结了外阴癌相关研究,包含单药及双药免疫治疗、免疫治疗联合其他疗法等研究结果,并探讨相关免疫标志物在预测治疗效果中的价值。

2.1 ICI 单药治疗

目前,外阴癌的单药免疫治疗研究主要集中在程序性死亡受体 1(programmed cell death-1, PD-1) 抗体,如帕博利珠单抗和纳武利尤单抗。KEYNOTE-028、KEYNOTE-158 和 CheckMate 358 等临床研究深入探讨了单药免疫治疗在外阴癌中的有效性,并分析了免疫生物标志物与疗效的相关性,为外阴癌的免疫治疗提供了关键的临床数据。

KEYNOTE-028(NCT02054806)是一项多队列 Ib 期临床试验,纳入 20 种晚期实体瘤,共 471 例,其中 VSCC 队列 18 例,每 2 周接受 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 治疗。结果显示,全队列和 VSCC 队列的客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为 14.0% 和 5.6%,中位无进展生存期(progression free survival, PFS)分别为 2.2 个月和 3.1 个月,中位 OS 分别为 11.3 个月和 3.8 个月。该研究检测了总体人群 T 细胞炎性基因表达谱(gene expression profile, GEP)、PD-L1 和 TMB,结果表明,高 GEP 评分、PD-L1 表达和 TMB 均与较高的 ORR 和较长的 PFS 显著相关。进一步分析三者关系,GEP 评分与 PD-L1 表达有一定相关性,而 TMB 与 GEP 评分或 PD-L1 表达之间无明显相关性,高 TMB 与高 GEP 评分或 PD-L1 表达同时存在的患者可能对帕博利珠单抗的反应更佳^[21]。

在 KEYNOTE-158(NCT02628067) II 期、多队列研究中,针对外阴癌的队列研究纳入 101 例患者,是迄今为止包含外阴癌患者最多的 ICI 单药研究,给药方案为帕博利珠单抗 200 mg,每 3 周 1 次。研究结果显示,可评估 PD-L1 表达的患者中阳性患者占绝大多数(92.3%, 84/91),VSCC 全人群、PD-L1 阳性和 PD-L1 阴性患者的 ORR 分别为 10.9% (11/101)、9.5% (8/84) 和 28.6% (2/7)。完全缓解(complete response, CR) 1 例,为 PD-L1 阳性;部分缓解(partial response, PR) 10 例,其中 9 例可评估

PD-L1 状态,7 例为 PD-L1 阳性,2 例为 PD-L1 阴性。VSCC 全人群的中位缓解持续时间(duration of response, DOR)、中位 PFS 和中位 OS 分别为 20.4 个月、2.1 个月和 6.2 个月^[22]。从上述数据可以看出,约 10% 的 VSCC 患者帕博利珠单抗单药治疗有效,且疗效不受 PD-L1 表达水平影响。

KEYNOTE-158 研究还评价了 71 例 VSCC 患者的组织 TMB(tissue TMB, tTMB)状态,tTMB-H 和非 tTMB-H(以 tTMB $10 \text{ mt} \cdot \text{Mb}^{-1}$ 为截断值)患者分别有 12 例和 59 例。结果表明,tTMB-H 组 VSCC 患者 ORR 为 16.7%,非 tTMB-H 组为 3.4%,提示 tTMB 状态与患者 ORR 相关。同时,该研究也分析了 tTMB 与 PD-L1 表达之间的关联,结果再次验证了二者之间无显著相关性,进一步证实无论 PD-L1 状态如何,TMB 均可能是独立预测 ICI 单药疗效的生物标志物^[23]。这一结论与 KEYNOTE-028 研究一致,同时检测 VSCC 患者的 TMB 和 PD-L1 表达可更好地预测免疫治疗效果。

CheckMate 358(NCT02488759)是一项评价纳武利尤单抗的多队列 I / II 期临床试验,纳入 24 例复发/转移性妇科鳞状细胞癌患者,其中宫颈癌队列 19 例,阴道/外阴癌队列 5 例(2 例阴道癌和 3 例外阴癌),每 2 周接受 1 次 240 mg 纳武利尤单抗治疗。18 例宫颈癌与 2 例阴道癌患者 HPV 阳性,3 例外阴癌患者 HPV 均为阴性。宫颈癌队列 CR 3 例,PR 2 例,疾病稳定(stable disease, SD) 8 例,ORR 和疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为 26.3% 和 68.4%;阴道/外阴癌队列 1 例 HPV 阴性外阴癌患者达 PR, SD 3 例,ORR 和 DCR 分别为 20.0% 和 80.0%,在阴道/外阴癌队列观察到的疗效与宫颈癌队列相当^[24]。尽管理论上 HPV 感染状态可能与外阴癌免疫治疗疗效有关,但目前缺乏这方面的相关性分析,未来的研究有必要对此进一步探讨。

此外,免疫治疗在肿瘤新辅助治疗中的作用是当前的研究焦点。一项探索帕博利珠单抗用于原发性 VSCC 新辅助治疗的多中心、II 期临床研究(APOLLO, NCT05761132)正在积极开展中,其结果值得期待^[25]。

综上所述,单药免疫治疗在外阴癌患者中显示出一定疗效,但总体有效率仍较低。PD-L1 阳性和 TMB-H 患者的治疗反应更为显著。虽然 HPV 阳性患者预后较好,可能对免疫治疗反应更佳,但相关研究较为缺乏,HPV 状态与免疫治疗效果的关联尚

不明确,亟待进一步探索。APOLLO 试验等新辅助治疗研究结果有望为外阴癌的免疫治疗提供更多数据支持(表 2)。

表 2 外阴癌免疫单药治疗的主要临床研究

Tab. 2 Major clinical studies of immunotherapy monotherapy for vulvar cancer

试验名称	分期	治疗药物	靶点	研究人群	例数	ORR/%	DCR/%	mDOR/月	mPFS/月	mOS/月
KEYNOTE-028 ^[21]	I b	帕博利珠单抗	PD-1	多种实体瘤	471	14.0	48.0	—	2.2	11.3
				VSCC	18	5.6	44.4	—	3.1	3.8
				VSCC	101	10.9	28.7	20.4	2.1	6.2
KEYNOTE-158 ^[22-23]	II	帕博利珠单抗	PD-1	PD-L1 阳性	84	9.5	26.2	11.9	—	—
				PD-L1 阴性	7	28.6	28.6	28.0	—	—
				tTMB-H	12	16.7	—	—	—	10.8
				非 tTMB-H	59	3.4	—	—	—	5.3
CheckMate 358 ^[24]	I / II	纳武利尤单抗	PD-1	宫颈鳞癌	19	26.3	68.4	未达到(23.3~29.5)	—	21.9
				阴道/外阴鳞癌	5	20.0	80.0	5.0	—	—

2.2 PD-1 抑制剂与 CTLA-4 抑制剂联合治疗

由于 PD-1 抑制剂与细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 抑制剂联合治疗的疗效可能优于单药治疗,以 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗联合 CTLA-4 抑制剂伊匹木单抗为主的双免治疗为外阴癌的治疗提供了新的思路。纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗罕见妇科恶性肿瘤的 CA 209-538 II 期多队列研究共纳入 43 例患者,包括 5 例阴道/外阴鳞状细胞癌。每 3 周接受 3 mg·kg⁻¹纳武利尤单抗和 1 mg·kg⁻¹伊匹木单抗诱导治疗,共 4 周期,之后每 2 周接受 3 mg·kg⁻¹纳武利尤单抗单药治疗 2 年或直至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。结果显示,全队列 3 例 CR, 9 例 PR, 7 例 SD, ORR 和 DCR 分别为 27.9% 和 44.2%; 阴道/外阴癌队列 1 例 CR, 1 例 SD, ORR 和 DCR 分别为 20.0% 和 40.0%。全队列中位 PFS 和中位 OS 分别为 2.8 个月和 15.8 个月。该研究进一步分析了 33 例可检测 PD-L1 表达和 TMB 状态的患者, 24 例 PD-L1 阳性患者 ORR 为 45.8%, 9 例 PD-L1 阴性患者 ORR 为 11.1%, 提示 PD-L1 表达可能作为疗效预测标志物; 而绝大多数患者 TMB < 10 mt·Mb⁻¹, 且 CR/PR 患者与 SD/疾病进展 (progression of disease, PD) 患者的中位 TMB 无明显差异, 因此认为 TMB 的预测价值较低, 有待更大样本量的外阴癌研究进行验证^[26]。

双免治疗的另外一项研究 (SWOG S1609, NCT02834013) 探索了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗不同给药剂量和给药间隔的疗效, 纳入 16 例外阴癌患者, 其中 14 例 VSCC, 2 例低分化癌, 给予伊匹木

单抗 1 mg·kg⁻¹, 每 6 周 1 次, 纳武利尤单抗 240 mg, 每 2 周 1 次, 直到毒性不可耐受或肿瘤进展。结果显示, ORR 为 18.8% (3/16), 包括 1 例 CR (PFS 为 15.5 个月) 和 2 例 PR (PFS 分别为 34.1 个月和 16.7 个月), 均为 VSCC 患者, 且 PFS 均超过 1 年; 全队列中位 PFS 和中位 OS 分别为 2.2 个月和 7.6 个月^[27]。上述有限的数据提示, 双免联合治疗的疗效可能优于 ICI 单药, 且治疗敏感人群可实现持久的生存获益, 进一步提示探索免疫疗效相关标志物的必要性。

综上所述, 外阴癌中双免治疗的有效性可能高于单药免疫治疗, 尤其在 PD-L1 阳性患者中反应更为显著, 但 TMB 的预测价值可能较低, 尚需进一步验证 (表 3)。

2.3 免疫治疗联合放疗

顺铂同步放疗可能增强肿瘤细胞免疫原性, 促进细胞毒性 T 细胞的浸润和激活, 提高免疫治疗效果。一项针对局部晚期/不可切除 VSCC 的单臂、II 期临床试验 (NCT04430699) 于 2020 年开展, 目前仍在进行中, 预计招募 24 例患者, 接受顺铂增敏放疗联合免疫治疗, 共 12 个周期, 前 3 周期接受帕博利珠单抗联合顺铂增敏放疗, 4~12 周期进行帕博利珠单抗单药维持治疗, 具体为帕博利珠单抗每 3 周 1 次, 2~8 周每日 1 次放疗, 放疗期间每周 1 次同步顺铂增敏。此外, 该研究还将全面评估 HPV 状态、PD-L1 表达和 MSI 状态, 其结果令人期待^[28]。

2.4 TCR-T 疗法

一项针对 HPV-16 E7 的 TCR-T 治疗转移性 HPV-16 阳性上皮癌的 I 期临床试验 (NCT02858310)

表 3 外阴癌双免治疗的主要临床研究

Tab. 3 Major clinical studies of dual immuno-therapy for vulvar cancer

试验名称	分期	治疗药物	靶点	研究人群	例数	ORR/%	DCR/%	mPFS/月	mOS/月
CA 209-538 ^[26]	II	纳武利尤单抗+ 伊匹木单抗	PD-1+CTLA-4	罕见妇科恶性肿瘤	43	27.9	44.2	2.8	15.8
				PD-L1 阳性	24	45.8	/	/	/
				PD-L1 阴性	9	11.1	/	/	/
				阴道/外阴鳞癌	5	20.0	40.0	/	/
SWOG S1609 ^[27]	II	纳武利尤单抗+ 伊匹木单抗	PD-1+CTLA-4	外阴癌	16	18.8	31.3	2.2	7.6
				VSCC	14	21.4	/	/	/

纳入 12 例患者,包括 1 例 VSCC。值得注意的是,该例 VSCC 患者入组前有超过 80 个肺转移灶及盆腔、腹膜后和大腿的转移灶,在接受 1×10^9 个工程化 T 细胞治疗后维持了 8 个月的 PR,有 25 个肺转移灶完全消退。治疗后检测外周血 T 细胞发现,外周血 T 细胞对 E7 表位的反应性增加,并与 E7 TCR-T 细胞的频率相关,证实了 TCR-T 疗法的临床疗效,提示其他免疫治疗手段在外阴癌中值得探索和尝试^[29]。

3 总结

总体而言,在外阴癌的免疫治疗中,ICI 单药或双药联合均显示出一定疗效,并在部分患者中实现了持久的缓解。双免治疗的效果可能优于单药免疫治疗,但相关研究较少,且样本量普遍较小,有待进一步验证。部分生物标志物对疗效具有指导意义。外阴癌中 PD-L1 阳性和 TMB-H 人群占比较高,可能对免疫治疗更敏感。在以 PD-1 抑制剂为主的单药免疫治疗中,TMB-H 患者表现出更高的 ORR,强调了 TMB 作为生物标志物预测单药免疫治疗反应的潜在价值。由于外阴癌中 PD-L1 阴性患者很少,PD-L1 表达水平与单药免疫治疗效果的相关性仍需探讨。值得注意的是,TMB 与 PD-L1 表达的相关性较低,同时存在 TMB-H 和 PD-L1 阳性的患者更可能对单药免疫治疗敏感。而在双免治疗中,PD-L1 较 TMB 预测价值可能更高,但现有研究仍较少,有待更多针对外阴癌的研究进行验证。此外,MSI 作为另一种常见的免疫标志物,在外阴癌中普遍表现为稳定,作为预测外阴癌免疫疗效标志物的潜力有限。HPV 状态作为 VSCC 的分型因素,可能与免疫疗效有关,但目前尚无针对这一关联的研究,其潜在的相关性值得进一步探索。同时,新辅助免疫治疗、免疫治疗联合其他疗法的研究也在进行中,旨在扩大外阴癌的免疫获益人群,结果值得

期待。随着更多研究的开展,我们期待未来能有更多的治疗选择及更为精准的疗效预测标志物,为外阴癌患者提供多样化和个性化治疗选择。

参考文献

- [1] SIEGEL R, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.
- [2] DE HEUS E, DUIJTS S F A, VAN DER ZWAN J M, et al. The gap between rare and common cancers still exists: Results from a population-based study in the Netherlands [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 167: 103-111. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.03.001.
- [3] DARWISH A, ISMAIL L, MANEK S, et al. Prognostic characteristics, recurrence patterns, and survival outcomes of vulvar squamous cell carcinoma - A twelve-year retrospective analysis of a tertiary centre [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2024, 50(7): 108447. DOI: 10.1016/j.ejso.2024.108447.
- [4] CHRISTYANI G, CARSWELL M, QIN S S, et al. An overview of advances in rare cancer diagnosis and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1201. DOI: 10.3390/ijms25021201.
- [5] LI Z, LIU P L, WANG Z Y, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16^{INK4a} positivity in vulvar cancer and vulvar intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(4): 403-414. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00066-9.
- [6] THUIJS N B, VAN BEURDEN M, DUIN S, et al. High-grade vulvar intraepithelial neoplasia: comprehensive characterization and long-term vulvar carcinoma risk [J]. *Histopathology*, 2024, 84(2): 301-314. DOI: 10.1111/his.15050.
- [7] GALLIO N, PRETI M, JONES R W, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia long-term follow up and prognostic factors: an analysis of a large historical cohort [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2024, 103(6): 1175-1182. DOI: 10.1111/aogs.14814.
- [8] EVA L, SADLER L, THOMPSON J M, et al. HPV-independent and HPV-associated vulvar squamous cell carcinoma: two different cancers [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32(9): 1108-1114. DOI: 10.1136/ijgc-2022-003616.
- [9] CARRERAS-DIEGUEZ N, SACO A, DEL PINO M, et al. Human papillomavirus and p53 status define three types of vulvar squamous cell carcinomas with distinct clinical, pathological, and prognostic features [J]. *Histopathology*, 2023, 83(1): 17-30. DOI: 10.1111/his.14925.

- [10] OONK M H M, PLANCHAMP F, BALDWIN P, et al. European society of gynaecological oncology guidelines for the management of patients with vulvar cancer – update 2023 [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(7): 1023–1043. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004486.
- [11] PEDRÃO P G, GUIMARÃES Y M, GODOY L R, et al. Management of early-stage vulvar cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(17): 4184. DOI: 10.3390/cancers14174184.
- [12] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: vulvar cancer. version 3 [EB/OL]. [2024-08-29] <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&tid=1476>
- [13] RÖHRMOSER K, IGNATOV A, GERKEN M, et al. Risk factors and temporal patterns of recurrences in patients with vulvar cancer: implications for follow-up intervals and duration [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(2): 803–810. DOI: 10.1007/s00432-022-03954-x.
- [14] OAKNIN A, MOORE K, MEYER T, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer (CheckMate 358): a phase 1–2, open-label, multicohort trial [J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(5): 588–602. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00088-3.
- [15] HENDRIKS L E, KERR K M, MENIS J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(4): 358–376. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.013.
- [16] SWETTER S M, JOHNSON D, ALBERTINI M R, et al. NCCN guidelines[®] insights: melanoma: cutaneous, version 2.2024 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(5): 290–298. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0036.
- [17] OAKNIN A, BOSSE T J, CREUTZBERG C L, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(9): 860–877. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.
- [18] NECCHI A, SPIESS P E, BANDINI M, et al. Advanced squamous cell carcinomas of the pelvic and perineal region: a comprehensive genomic profiling study [J]. *Oncologist*, 2022, 27(12): 1016–1024. DOI: 10.1093/oncolo/oyac144.
- [19] SHAO C X, LI G, HUANG L K, et al. Prevalence of high tumor mutational burden and association with survival in patients with less common solid tumors [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(10): e2025109. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25109.
- [20] GORDINIER M E, SCHAU G F, POLLOCK S B, et al. Genomic characterization of vulvar squamous cell carcinoma reveals differential gene expression based on clinical outcome [J]. *Gynecol Oncol*, 2024, 180: 111–117. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.11.026.
- [21] OTT P A, BANG Y J, PIHA-PAUL S A, et al. T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: keynote-028 [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4): 318–327. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.2276.
- [22] 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. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.01.029.
- [23] MARABELLE A, FAKIH M, LOPEZ J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1353–1365. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
- [24] WENDEL NAUMANN R, HOLLEBECQUE A, MEYER T, et al. Safety and efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: results from the phase I/II CheckMate 358 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31): 2825–2834. DOI: 10.1200/JCO.19.00739.
- [25] VAN POELGEEST M E, KORTEKAAS K E, VAN DOORN H C, et al. APOLLO: neo-adjuvant pembrolizumab for primary vulvar squamous cell carcinoma—a multicenter, single-arm, phase II, clinical proof-of-concept study [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2024: ijgc-2024-005523. DOI: 10.1136/ijgc-2024-005523.
- [26] KLEIN O, KEE D, GAO B, et al. Combination immunotherapy with nivolumab and ipilimumab in patients with rare gynecological malignancies: results of the CA209–538 clinical trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(11): e003156. DOI: 10.1136/jitc-2021-003156.
- [27] CHAE Y K, OTHUS M, PATEL S P, et al. A phase II basket trial of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART) SWOG S1609: The vulvar cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 5517. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.5517.
- [28] YEKU O, RUSSO A L, LEE H, et al. A phase 2 study of combined chemo-immunotherapy with cisplatin-pembrolizumab and radiation for unresectable vulvar squamous cell carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 350. DOI: 10.1186/s12967-020-02523-5.
- [29] NAGARSHETH N B, NORBERG S M, SINKOE A L, et al. TCR-engineered T cells targeting E7 for patients with metastatic HPV-associated epithelial cancers [J]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 419–425. DOI: 10.1038/s41591-020-01225-1.

校稿: 李征 于静

本文引用格式: 陈雅萌, 李宁. 外阴癌免疫治疗进展[J]. 肿瘤药学, 2025, 15(1): 32–37. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.04.

Cite this article as: CHEN Yameng, LI Ning. Immunotherapy progress in vulvar cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(1): 32–37. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.04.