

免疫检查点抑制剂在子宫内膜癌中的治疗与新进展

王艳婷, 魏梦凡, 赵红*

延安大学附属医院肿瘤科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年7月13日; 录用日期: 2023年8月3日; 发布日期: 2023年8月10日

摘要

近年来, 随着医学领域在人体免疫方面进行越来越多的研究, 免疫疗法在实体肿瘤中的治疗取得了良好的疗效。由于子宫内膜癌(Endometrial cancer, EC)中存在不同的分子亚型和免疫失调, 免疫检查点阻断已被探索作为一种新的治疗机制。本文总结了现有的临床数据, 以及正在进行和计划中的临床试验, 就免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)在子宫内膜癌中的应用现状及联合治疗、局限性进行了综述, 并展望了未来最有希望的研究方向。

关键词

免疫疗法, 免疫检查点抑制剂, 子宫内膜癌, PD-1/PD-L1, CTLA-4, 联合治疗

Treatment of Immune Checkpoint Inhibitors in Endometrial Cancer and New Advances

Yanting Wang, Mengfan Wei, Hong Zhao*

Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 13th, 2023; accepted: Aug. 3rd, 2023; published: Aug. 10th, 2023

Abstract

In recent years, as the medical field has conducted more and more research in human immunity, immunotherapy has achieved good efficacy in the treatment of solid tumors. Due to the presence of different molecular subtypes and immune dysregulation in endometrial cancer (EC), immune checkpoint blockade has been explored as a new therapeutic mechanism. In this article, we sum-

*通讯作者。

marize the available clinical data, as well as ongoing and planned clinical trials, and review the current status of immune checkpoint inhibitor (ICI) use in endometrial cancer and its combination therapy, limitations, and look at the most promising future research directions.

Keywords

Immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors, Endometrial Cancer, PD-1/PD-L1, CTLA-4, Combination Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

世界癌症研究基金会(World Cancer Research Fund International)的统计数据显示, 子宫内膜癌是女性第六大常见癌症, 在所有癌症中排名第 15 位。2020 年新诊断子宫内膜癌患者超过 41.7 万。在我国, 子宫内膜癌的发病率依旧呈上升趋势。手术仍然是子宫内膜癌的主要治疗手段。但晚期、复发或转移患者, 5 年生存率仅为 10%~20%, 对标准化疗的反应率低[1]。在靶向免疫治疗时代, 我们对癌细胞中负责肿瘤免疫逃逸的程序性死亡 - 配体 1 (PD-L1)在认识上取得了巨大的进步, 使得免疫检查点抑制剂治疗子宫内膜癌越来越有前景。与此同时, 联合放化疗等多项临床试验也在如火如荼地进行中, 无论是单药治疗, 还是与细胞毒性化疗、其他免疫治疗或靶向药物联合治疗, 它们都具有潜在的协同作用和影响。近年来, ICI 在我国妇科肿瘤的临床治疗中已有了广泛的应用。

2. 子宫内膜癌概述

2022 年 ESMO 数据显示在世界范围内, EC 在所有女性癌症中排第七位, 大多数病例发生在 65~75 岁之间[2]。根据国家癌症中心 2022 年公布的《2016 年中国恶性肿瘤流行情况分析》, 子宫内膜癌在中国女性生殖系统肿瘤中发病率位居第二, 且逐年上升, 仅次于宫颈癌。子宫内膜癌发病的主要危险因素包括长期的雌激素刺激(PCOS 等无排卵性生殖内分泌疾病、单一外源性雌激素补充、类雌激素药物使用等)、代谢综合征(肥胖、高血压及糖尿病)、不孕不育、初潮早和绝经晚、激素分泌性卵巢肿瘤和遗传性肿瘤综合征等[3] [4]。

Bokhman 于 1983 年提出了子宫内膜癌亚型的分类[5]。I 型 EC 是最常见的(60%~70%的病例), 包括 1~2 级子宫内膜样组织学检查。它与雌激素受体(ER)和孕激素受体(PGR)的高表达以及良好的预后(中位 5 年生存率为 85.6%)有关。另一方面, II 型约占所有 EC 的 30%~40%, 通常包括浆液性, 透明细胞或 3 级子宫内膜样组织学, 呈雌激素非依赖型[6]。通常来说 II 型的预后不良, 并具有更强的侵略性[7]。

2013 年, 癌症基因组图谱研究网络(The Cancer Genome Atlas Research Network, TCGA)鉴于对 EC 基因组景观认识的新进展, 推出了一种新的分子分类, 可以改变女性侵袭性疾病的辅助治疗, 总共有四个亚组: 聚合酶 ϵ (POLE)-超突变、微卫星不稳定性高突变(MSI-H)、低拷贝型和高拷贝型[8]。“POLE”亚组, 特点是突变负荷非常高, 聚合酶- ϵ (POLE)的外切酶域发生突变; “微卫星不稳定性高突变(MSI-H)”亚组, 特点是突变负荷高, 微卫星不稳定, 错配修复蛋白的表达不足; “低拷贝型”亚组, 特点是突变负荷低, 拷贝数改变率低, TP53-野生型, p53 表达正常; “高拷贝型”亚组, 特点是突变负荷低, 拷贝数改变率高, TP53 突变, p53 表达异常。约 3%的子宫内膜癌发生在具有林奇(Lynch)综合征的常染色体

显性遗传癌症倾向的女性中[9]。总的来说, EC 不同的分子分型以及基因突变的类型会对 ICI 的个体精准化治疗和患者的预后产生非常重要的影响。

根据 2018 年发表的子宫内膜癌诊断与治疗指南(第四版)目前的治疗方案应根据肿瘤的分期、病理类型、患者年龄、身体实际状况和能否耐受手术等共同决定[10]。若病灶只局限于宫体, 则可以进行不同层次的手术治疗; 若肿瘤已有周围组织浸润或远处转移, 则需在传统手术切除治疗的基础上, 根据组织学、疾病位置、病变范围或体积采用细胞毒性、靶向或激素治疗或姑息性放疗[11]。令人欣喜的是, 越来越多患者可以在免疫疗法策略中获益。

3. 免疫检查点抑制剂

在不久的将来, 癌症免疫治疗将成为许多癌症类型患者联合治疗计划的主要部分。有许多类型的免疫过程涉及不同的抗肿瘤和促肿瘤白细胞, 肿瘤细胞已经发展出许多抵抗机制来逃避免疫系统的检测, 从而逃避免疫反应[12]。免疫逃逸和促肿瘤生长的炎症现在被认为是癌症的新兴特征[13]。免疫疗法主要是激发机体针对肿瘤细胞的内源性免疫反应, 是抗癌治疗的新前沿。针对不同的生物途径有多个化合物, 其中一些药物已经被批准用于肺癌和黑色素瘤等非妇科恶性肿瘤的治疗, 也可以在 EC 的治疗中发挥重要作用。这些疗法被分为主动式和被动式治疗: 第一种是刺激宿主自身的免疫系统来对抗癌细胞, 而后一种是基于给予外源性产生或操纵的免疫系统成分来促进抗肿瘤的免疫反应[14]。

目前来说, 现在发现的免疫检查点有细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)和程序性死亡蛋白-1 (programmed cell death protein 1, PD-1)及其配体 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)是 T 细胞免疫功能的负调节因子。PD-1 受体是表达于活化 T 细胞表面的跨膜蛋白[15]。肿瘤患者组织的免疫组织化学(IHC)研究表明, PD-L1 阳性免疫反应可出现在肿瘤细胞膜(mPD-L1)和细胞质(cPD-L1) [16]。免疫检查点与肿瘤上调表达相应的配体结合后, 便会发生免疫逃逸, 所以我们需要免疫检查点抑制剂竞争性结合免疫检查点, 使 T 细胞重新识别并发现肿瘤细胞, 进而启动自身免疫反应杀伤癌细胞。

3.1. 免疫检查点抑制剂的种类

2018 年发现的免疫检查点抑制剂, 如 CTLA-4 和 PD-1 抑制剂, 为肿瘤免疫治疗提供了非常成功的方案, 并于荣获了诺贝尔奖[17]。目前来说, 现已发现的 ICI 有十几种, 如 CTLA-4 抗体、PD-1/L1 抗体、TIM-3 抗体、LAG-3 抗体等[16]。第一个确定下来的是 CTLA-4 受体, 易普利姆单抗(Ipilimumab)是首个抗 CTLA-4 的人单克隆抗体。自 2014 年来, 已有 2 种 PD-1 单抗和 3 种 PD-L1 单抗药物经 FDA 批准上市。2018 年 6 月 12 日, FDA 批准 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗(Pembrolizumab)用于 PD-L1 阳性的晚期及复发宫颈癌的二线治疗。此外, 发现并应用于临床的 PD-1 抑制剂还有: 纳武利尤单抗(Nivolumab)、西米普利单抗(Cemiplimab), PD-L1 抑制剂有: 阿特珠单抗(Atezolizumab)、阿维鲁单抗(Avelumab)度伐单抗(Durvalumab)。

3.2. 作用机制

已知 CTLA-4 由活化的 T 细胞和调节性 T 细胞(Treg)表达, CTLA-4 以远高于 CD28 的亲和力结合 CD80 和 CD86, 和 CD28 竞争相同的配体, 抑制 TCR 信号, 从而抑制 T 细胞的活化, CTLA-4 单抗增强了 CD80/86 与 CD28 的结合而不是与 CTLA-4 的结合, 同时也耗尽了肿瘤环境中持续表达 CTLA-4 的 Treg [18]。表达于 T 细胞上的 PD-1 与其配体即肿瘤细胞上的 PD-L1/L2 相互作用, 抑制细胞毒性 T 细胞的活化和分化[19], 所以靶向 PD-1 和 PD-L1 的抗体可以阻断肿瘤产生的免疫抑制。帕博利珠单抗可以阻断

PD-1 和 PD-L1 以及 PD-L2 的结合,在几种实体瘤中显示出明显的疗效。临床前研究结果表明,磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)是一种抑癌基因,胶质瘤 PD-L1 的上调与 PTEN 的缺失或 PI3K-AKT 信号通路的激活有关[20]。Hamanishi 等[21]利用石蜡包埋标本分析了 PD-L1 和 PD-L2 在人卵巢癌中的表达,发现 PD-L1 阳性患者的预后明显差于阴性患者。此外,PD-L1 和 PD-L2 均阳性的患者生存率显著低于均阴性的患者。有趣的是,PD-L1 的表达与上皮内 CD8 肿瘤浸润 T 细胞的数量呈负相关,提示肿瘤细胞上的 PD-L1 原位抑制肿瘤特异性 T 细胞的侵袭[22]。

3.3. 应用

免疫检查点抑制剂已在多个实体肿瘤中发挥治疗作用,例如非小细胞肺癌、黑色素瘤、乳腺癌、肾细胞癌、宫颈癌、肝癌等[23]。子宫内膜癌中 PD-1/PD-L1 的表达比例较高,其中子宫内膜样腺癌表达率为 40%~80%,浆液性癌为 10%~68%,透明细胞癌为 23%~69% [24]。根据 TCGA 分型,EC 的 POLE 超突变型和 MSI-H 患者的免疫微环境中过度表达 PD-1 和 PD-L1,且肿瘤常有 CD8⁺和 CD4⁺T 淋巴细胞浸润,故成为受益于免疫抑制治疗的候选对象。帕博利珠单抗用于治疗任何患有不可切除或转移性实体肿瘤的成人和儿童患者,这些肿瘤被确定为具有 MSI-H 或错配修复缺陷(MMRd)的生物标志物,其中包括子宫内膜癌。Keynote-158 研究结果显示帕博利珠单抗对既往治疗不可切除或转移性 MSI-H/MMRd 非结直肠癌患者有临床获益。233 例患者中,EC 患者 47 例。符合条件的受试者每 21 天接受帕博利珠单抗 200 mg,共 35 个周期,或直到记录疾病进展、不可接受的毒性或患者决定,主要研究终点为客观缓解率(objective response rate, ORR),定义为按照 RECIST 1.1 标准获得完全或部分缓解的患者比例,EC 患者的 ORR 为 57.1%,中位 PFS 为 25.7 个月[25]。Fleming 等报道了一项 Ia 期临床试验的结果,在 15 例微卫星稳定(MSS)、MSI-H 或微卫星未知状态的晚期和复发性 EC 患者中检测了抗 PD-L1 抗体阿特珠单抗。患者每 21 天接受阿特珠单抗 1200 mg 或 15 mg/mq 单药治疗。ORR 为 13%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 27%。据报道,中位 PFS 为 1.7 个月,中位 OS 为 9.6 个月[26]。随着 PD-1/L1 抗体在临床试验中取得巨大成功,PD-1/L1 抗体的研发受到广泛关注。PD-1/L1 抗体治疗延长了患者的生存期并产生了较高的客观缓解率[27]。

4. 免疫检查点抑制剂联合治疗

4.1. 与化疗药的联用

最近的研究表明,某些类型的化疗药物,如蒽环类药物和奥沙利铂,需要完整的免疫才能达成最佳的抗肿瘤效果。在许多临床前研究中,这些化疗药物在宿主体内诱导免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)被证明可以重新激活抗肿瘤免疫反应,从而抑制肿瘤生长[28]。细胞毒性化疗是转移性子宫内膜癌治疗的金标准,在晚期子宫内膜癌中,治疗方案有限,在一线治疗中,紫杉醇-铂类组合是金标准,ORR 为 50%~60%,中位 PFS 为 1 年,中位 OS 略高于 3 年[29]。多柔比星和紫杉醇是最常用的二线治疗方案,中位 PFS 为 4 个月,中位 OS 为 12 个月[30]。血管生成抑制药物被描述为与 ICI 具有协同作用,通过减少缺氧,增强 T 细胞向肿瘤微环境的扩散,同时也有利于淋巴细胞的活化[31] [32]。因此,我们致力于研究化疗药与免疫共同治疗,不仅可以加强治疗作用,同时可以抵抗免疫治疗所带来的耐药性。乐伐替尼是一种口服的多酪氨酸激酶抑制剂,在 Keynote-146 研究(Ib/II 期多队列试验)中,首次观察到与帕博利珠单抗相关的活动证据[33]。纳入 108 例既往接受过治疗的 EC 患者,在所有 EC 组织学亚型中均观察到反应,中位 PFS 和 OS 分别为 7.4 个月和 16.4 个月。其他的抗血管生成活性的多激酶抑制剂(安罗替尼)与抗 PD-1 药物联合用于预处理 EC (NCT04042116、NCT04157491)的单组 II 期试验正在研究中。贝伐珠单抗(bevacizumab)是一种公认的抗 VEGFR 单克隆抗体,近 10 年来已被广泛用于 EC 的治疗,此外,

该药物联合 ICI 也存在潜在的协同作用,目前正在探索贝伐珠单抗联合阿特珠单抗的 II 期单组试验,该试验计划纳入 55 例既往治疗过的晚期 EC 患者(NCT03526432)。

4.2. 与放疗的联用

放疗可以和免疫疗法共同使用治疗 EC。放疗可以减灭肿瘤细胞的特性外,其还有多种方式调节抗肿瘤免疫反应[34]。众多周知,放疗会影响免疫微环境,上调炎症级联反应来调节免疫系统[35]。放疗前使用免疫治疗会启动免疫系统释放抗原,并有助于逆转 T 细胞耗竭,它还可以增加肿瘤浸润淋巴细胞的密度和肿瘤血管系统粘附分子的变化,促进 T 细胞归巢和肿瘤浸润,以及趋化因子和细胞因子的诱导[36]。放疗可导致肿瘤抗原或损伤相关分子模式分子(DAMP)的释放,例如钙网蛋白、高迁移率组框 1 (HMGB1) 或三磷酸腺苷(ATP),这些分子可以激活先天性和适应性免疫系统,并增强肿瘤细胞免疫原性[28]。

迄今为止,免疫治疗结合放疗这种组合的临床试验正在进行,其研究目的是组合起来针对于 EC 的疗效及安全性问题。PRIMMO 研究是一项正在进行的随机 II 期试验,评估帕博利珠单抗加低分割放疗加免疫调节混合物(维生素 D、姜黄素、兰索拉唑、阿司匹林和低剂量环磷酰胺)治疗预处理晚期子宫肿瘤(宫颈癌或子宫内膜癌和子宫肉瘤[37],主要终点是第 26 周时的 ORR。在小鼠模型中,乐伐替尼显著降低了肿瘤相关巨噬细胞的数量,增加了 CD8+T 细胞的百分比,这导致 PD-1 抑制剂的抗肿瘤活性增强[38]。因此,将放疗与免疫治疗结合起来,可以达到长效、持久的抗肿瘤效应。

5. 免疫检查点抑制剂的挑战

免疫检查点抑制剂在许多实体肿瘤的治疗中都取得了巨大的进步,但其免疫相关毒性、耐药性和仅限于一小部分患者临床获益等几个问题仍未解决。

5.1. ICI 的不良反应与处理办法

免疫疗法作为一种全身性治疗不可避免地会对人体自身细胞产生一定的毒副作用。对我们来说,了解与 ICI 相关的独特毒性是至关重要的,因为它们不仅仅只是急性反应,严重会危及生命。免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)的确切病理生理学机制尚不清楚。据报道,在单用 ICI 试验中,任何级别 irAEs 的发生率从 15%到 90%不等。大多数研究表明,延长治疗时间并不会导致 irAEs 发生率的增加[39],但可能会导致临床停止治疗或使用免疫抑制剂。免疫治疗所带来的相关不良反应可表现为全身症状,包括疲劳或发热,或产生特异性器官损伤,导致皮疹(表现为瘙痒和或黏膜炎)、结肠炎(导致腹泻)、血液学异常、肺炎、肾上腺或甲状腺功能不全等[40]。

处理办法:虽然抗 PD-1/抗 PD-L1 抗体可能比抗 CTLA-4 抗体毒性更小,但这些药物治疗 irAEs 的方法大都相似,略有差异[41]。当出现 irAEs 时,首先应对症处理,根据严重分级,采取中断 ICI 治疗。当症状加重或持续超过 3 天,可给予糖皮质激素。对于口服糖皮质激素治疗无效的患者,需要静脉使用[42]。如果静脉糖皮质激素治疗 3 天后症状不能缓解,则应给予免疫抑制剂[43]。在缺乏前瞻性数据的情况下,发生不良反应的患者应根据既定的指南并结合临床经验进行管理。

5.2. ICI 的耐药性与应对策略

即使在对 ICI 有最高反应率的黑色素瘤患者中,仍然有超过 50%的患者对 PD-1 单抗没有客观反应[44],所以了解为什么大多数患者对 ICI 治疗没有反应或不能维持其反应一直是研究的热点。原发性耐药性和获得性耐药性是 ICI 治疗的关键问题。原发性耐药是指对检查点治疗无初始反应的病例;获得性耐药包括患者最初对 ICI 有反应但后来变得难治的病例。肿瘤细胞中的耐药性可以通过多种机制发生,包括 Janus 激酶 1 (JAK1), JAK2 和 β 2-微球蛋白(B2M)基因的突变; PD-L1 上调; 主要组织相容性复合体(MHC)表

达降低; PD-L1 阴性癌细胞的 PD-L2 水平升高; 基质重塑; 上皮-间充质转化(EMT)等[45], 肿瘤的内在因素和微环境外在因素共同促成了这种耐药性。

应对策略: 人们已经做出了许多努力, 以了解患者对 ICB 表现出原发性或获得性耐药的广泛机制, 为了让更多的患者获益, 总体来说有两大策略。第一种策略是通过一些细胞因子或趋化因子改善 TME 中的免疫细胞浸润, 增强 T 细胞对肿瘤细胞的识别。第二种策略是通过生物、物理或化学方法提高 TME 中肿瘤抗原的浓度, 以利于 APC 的抗原呈递。此外, 不同 ICI 类型的组合也可能产生协同抗肿瘤作用[46]。也有研究发现, 肿瘤细胞中 mRNA 编辑酶 ADAR1 功能的丧失会显著增强肿瘤对免疫治疗的敏感性, 并克服对检查点阻断的抵抗[47]。是否可以通过某种方法使 ADAR1 的功能丧失, 这是值得我们继续研究的。

6. 未来方向与展望

目前最新的 NCCN 指南已推荐子宫内膜癌患者进行 TCGA 分型检测, 从而更有效地进行预后评估和个体化治疗。尽管子宫内膜癌的 TCGA 分子分型对临床实践具有重要意义, 但由于其检测费用高昂、流程冗杂, 难以在临床上广泛应用, 因此, 研究人员一直致力于该分型的改良工作。是否可以探究更加方便的检测手段来检测 EC 的分子分型, 有待进一步研究。鉴于免疫检查点抑制剂治疗 MSI-H/MMRd 肿瘤患者明显获益, 所有 EC 患者应在确诊时检测 MMR 状态, 包括免疫浸润和 PD-1、PD-L1 的表达, 以确定其未来接受免疫治疗的资格[48] [49]。除了免疫制剂外, 我们还需要进一步地研究来发现能够准确预测免疫治疗反应的新的特异性生物标志物。预测生物标志物(例如 p53 或 L1 细胞粘附分子[L1CAM])的使用是非常有前景的, 但临床试验仍处于研究阶段[9]。目前, 已有癌症疫苗上市, 例如宫颈癌疫苗, 它的出现给予了我们治愈癌症的希望, 是否以后可以研发出抗子宫内膜癌的疫苗, 这种预防性的免疫治疗会带给人类很大的希望。临床试验中, 应用 PD-1/L1 单抗联合 CTLA-4 单抗来检测 EC 的疗效, 但多个免疫检查点抑制剂的联用及其不良反应的应对也是需要我们解决的。上述提到了放疗与免疫治疗的联用, 显然, 我们还需要额外可靠的数据来优化放疗和免疫治疗的顺序、剂量和持续时间。与此同时, 临床治疗中也应避免过度治疗, 造成病人不必要的损失。我们应该设计更多的临床试验, 为提高子宫内膜癌患者的有效治疗做出贡献。

参考文献

- [1] Konstantinopoulos, P.A., Liu, J.F., Barry, W.T., Krasner, C.N., Buss, M.K., Birrer, M.J., *et al.* (2017) Phase 2, Two-Group, Two-Stage, Open-Label Study of Avelumab in Patients with Microsatellite Stable, Microsatellite Instable and *POLE*-Mutated Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, Article ID: TPS5615. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.TPS5615
- [2] Morice, P., Leary, A., Creutzberg, C., Abu-Rustum, N. and Darai, E. (2016) Endometrial Cancer. *The Lancet Journal*, **387**, 1094-1108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00130-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00130-0)
- [3] Arthur, R.S., Kabat, G.C., Kim, M.Y., *et al.* (2019) Metabolic Syndrome and Risk of Endometrial Cancer in Postmenopausal Women: A Prospective Study. *Cancer Causes Control*, **30**, 355-363. <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01139-5>
- [4] Friberg, E., Orsini, N., Mantzoros, C.S. and Wolk, A. (2007) Diabetes Mellitus and Risk of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Diabetologia*, **50**, 1365-1374. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0681-5>
- [5] Bokhman, J.V. (1983) Two Pathogenetic Types of Endometrial Carcinoma. *Gynecologic Oncology*, **15**, 10-17. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(83\)90111-7](https://doi.org/10.1016/0090-8258(83)90111-7)
- [6] Musacchio, L., Boccia, S.M., Caruso, G., *et al.* (2020) Immune Checkpoint Inhibitors: A Promising Choice for Endometrial Cancer Patients? *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 1721. <https://doi.org/10.3390/jcm9061721>
- [7] Wilczyński, M., Danielska, J. and Wilczyński, J. (2016) An Update of the Classical Bokhman's Dualistic Model of Endometrial Cancer. *Przegląd Menopauzalny*, **15**, 63-68. <https://doi.org/10.5114/pm.2016.61186>
- [8] Liu, Y.L. and Zamarin, D. (2018) Combination Immune Checkpoint Blockade Strategies to Maximize Immune Response in Gynecological Cancers. *Current Oncology Reports*, **20**, Article No. 94.

- <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0740-8>
- [9] Brooks, R.A., Fleming, G.F., Lastra, R.R., *et al.* (2019) Current Recommendations and Recent Progress in Endometrial Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 258-279. <https://doi.org/10.3322/caac.21561>
- [10] 周琦, 吴小华, 刘继红, 李力, 朱笏青, 白萍, 盛修贵. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(第四版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(8): 880-886.
- [11] Green, A.K., Feinberg, J. and Makker, V. (2020) A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **40**, 238-244. https://doi.org/10.1200/EDBK_280503
- [12] Smyth, M.J., Ngiew, S.F., Ribas, A. and Teng, M.W. (2016) Combination Cancer Immunotherapies Tailored to the Tumour Microenvironment. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **13**, 143-158. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.209>
- [13] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [14] Longoria, T.C. and Eskander, R.N. (2015) Immunotherapy in Endometrial Cancer—An Evolving Therapeutic Paradigm. *Gynecologic Oncology Research and Practice*, **2**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s40661-015-0020-3>
- [15] Keir, M.E., Butte, M.J., Freeman, G.J. and Sharpe, A.H. (2008) PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annual Review of Immunology*, **26**, 677-704. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331>
- [16] Wu, Y., Chen, W., Xu, Z.P. and Gu, W. (2019) PD-L1 Distribution and Perspective for Cancer Immunotherapy-Blockade, Knockdown, or Inhibition. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 2022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02022>
- [17] Freeman, G.J., Long, A.J., Iwai, Y., Bourque, K., Chernova, T., Nishimura, H., *et al.* (2000) Engagement of the Pd-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation. *Journal of Experimental Medicine*, **192**, 1027-1034. <https://doi.org/10.1084/jem.192.7.1027>
- [18] Selby, M.J., *et al.* (2013) Anti-CTLA-4 Antibodies of IgG2a Isotype Enhance Antitumor Activity through Reduction of Intratumoral Regulatory T Cells. *Cancer Immunology Research*, **1**, 32-42. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0013>
- [19] Pardoll, D.M. (2012) The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- [20] Parsa, A.T., *et al.* (2007) Loss of Tumour Suppressor PTEN Function Increases B7-H1 Expression and Immuno-resistance in Glioma. *Nature Medicine*, **13**, 84-88. <https://doi.org/10.1038/nm1517>
- [21] Hamanishi, J., Mandai, M., Iwasaki, M., *et al.* (2007) Programmed Cell Death 1 Ligand 1 and Tumor-Infiltrating CD8⁺ T Lymphocytes Are Prognostic Factors of Human Ovarian Cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 3360-3365. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611533104>
- [22] Okazaki, T. and Honjo, T. (2007) PD-1 and PD-1 Ligands: From Discovery to Clinical Application. *International Immunology*, **19**, 813-824. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm057>
- [23] 许标波, 贺毅憬, 王韦力, 等. 肿瘤免疫检查点抑制剂临床治疗的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(2): 218-224.
- [24] Herzog, T.J., Arguello, D., Reddy, S.K. and Gatalica, Z. (2015) PD-1, PDL1 Expression in 1599 Gynecological Cancers: Implications for Immunotherapy. *Gynecologic Oncology*, **137**, 204-205. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.01.514>
- [25] Marabelle, A., Le, D.T., Ascierto, P.A., Di Giacomo, A.M., De Jesus-Acosta, A., Delord, J.-P., Geva, R., Gottfried, M., Penel, N., Hansen, A.R., *et al.* (2020) Efficacy of Pembrolizumab in Patients with Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1-10. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>
- [26] Fleming, G.F., Emens, L.A., Eder, J.P., Hamilton, E.P., Liu, J.F., Liu, B., Molinero, L., Fasso, M., O'Hear, C. and Braiteh, F.S. (2017) Clinical Activity, Safety and Biomarker Results from a Phase Ia Study of Atezolizumab (Atezo) in Advanced/Recurrent Endometrial Cancer (rEC). *Journal of Clinical Oncology*, **35**, Article No. 5585. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5585
- [27] McDermott, D.F., Sosman, J.A., Sznol, M., Massard, C., Gordon, M.S., Hamid, O., *et al.* (2016) Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates from a Phase Ia Study. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 833-842. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.7421>
- [28] Zitvogel, L., Galluzzi, L., Smyth, M.J. and Kroemer, G. (2013) Mechanism of Action of Conventional and Targeted Anticancer Therapies: Reinstating Immunosurveillance. *Immunity*, **39**, 74-88.

- <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.06.014>
- [29] Colombo, N., Preti, E., Landoni, F., Carinelli, S., Colombo, A., Marini, C. and Sessa, C. (2013) Endometrial Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Annals of Oncology*, **24**, vi33-vi38. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt353>
- [30] McMeekin, S., Dizon, D., Barter, J., Scambia, G., Manzyuk, L., Lisyanskaya, A., Oaknin, A., Ringuette, S., Mukhopadhyay, P., Rosenberg, J., *et al.* (2015) Phase III Randomized Trial of Second-Line Ixabepilone *versus* Paclitaxel or Doxorubicin in Women with Advanced Endometrial Cancer. *Gynecologic Oncology*, **138**, 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.04.026>
- [31] Labiano, S., Palazon, A. and Melero, I. (2015) Immune Response Regulation in the Tumor Microenvironment by Hypoxia. *Seminars in Oncology*, **42**, 378-386. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.02.009>
- [32] Fukumura, D., Kloepper, J., Amoozgar, Z., Duda, D.G. and Jain, R.K. (2018) Enhancing Cancer Immunotherapy Using Antiangiogenics: Opportunities and Challenges. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 325-340. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.29>
- [33] Makker, V., Taylor, M.H., Aghajanian, C., Oaknin, A., Mier, J., Cohn, A.L., Romeo, M., Bratos, R., Brose, M.S., DiSimone, C., *et al.* (2020) Lenvatinib plus Pembrolizumab in Patients with Advanced Endometrial Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 2981-2992. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02627>
- [34] Demaria, S. and Formenti, S.C. (2012) Radiation as an Immunological Adjuvant: Current Evidence on Dose and Fractionation. *Frontiers in Oncology*, **2**, Article 153. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00153>
- [35] Sharabi, A.B., Lim, M., DeWeese, T.L. and Drake, C.G. (2015) Radiation and Checkpoint Blockade Immunotherapy: Radiosensitisation and Potential Mechanisms of Synergy. *The Lancet Oncology*, **16**, e498-e509. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00007-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00007-8)
- [36] Hallahan, D., Kuchibhotla, J. and Wyble, C. (1996) Cell Adhesion Molecules Mediate Radiation-Induced Leukocyte Adhesion to the Vascular Endothelium. *Cancer Research*, **56**, 5150-5155.
- [37] Tuyaerts, S., Van Nuffel, A.M.T., Naert, E., Van Dam, P.A., Vuylsteke, P., De Caluwé, A., Aspeslagh, S., Dirix, P., Lipkens, L., De Jaeghere, E., *et al.* (2019) PRIMMO Study Protocol: A Phase II Study Combining PD-1 Blockade, Radiation and Immunomodulation to Tackle Cervical and Uterine Cancer. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 506. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5676-3>
- [38] Kato, Y., Tabata, K., Hori, Y., Tachino, S., Okamoto, K. and Matsui, J. (2015) Abstract A92: Effects of Lenvatinib on Tumor-Associated Macrophages Enhance Antitumor Activity of PD-1 Signal Inhibitors. *Molecular Cancer Therapeutics*, **14**, Article No. A92. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.TARG-15-A92>
- [39] Michot, J.M., Bigenwald, C., Champiat, S., Collins, M., Carbonnel, F., Postel-Vinay, S., Berdelou, A., Varga, A., Bahleda, R., Hollebecque, A., *et al.* (2016) Immune-Related Adverse Events with Immune Checkpoint Blockade: A Comprehensive Review. *European Journal of Cancer*, **378**, 158-168. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.016>
- [40] Kumar, V., Chaudhary, N., Garg, M., Floudas, C.S., Soni, P. and Chandra, A.B. (2017) Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Frontiers in Pharmacology*, **8**, Article 49. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00049>
- [41] Postow, M. and Wolchok, J. (2016) Toxicities Associated with Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. In: Post, T.W., Ed., *UpToDate*, UpToDate Inc., Waltham.
- [42] Weber, J.S. (2012) Practical Management of Immune Related Adverse Events from Immune Checkpoint Protein Antibodies for the Oncologist. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **32**, 174-177. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2012.32.79
- [43] Minor, D., Chin, K. and Kashani-Sabet, M. (2009) Infliximab in the Treatment of Anti-CTLA4 Antibody (Ipilimumab) Induced Immune-Related Colitis. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, **24**, 321-325. <https://doi.org/10.1089/cbr.2008.0607>
- [44] Bagchi, S., Yuan, R. and Engleman, E.G. (2021) Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **16**, 223-249. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042020-042741>
- [45] Saglam, O. and Conejo-Garcia, J. (2018) PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Cervical Cancer. *Integrative Cancer Science and Therapeutics*, **5**. <https://doi.org/10.15761/ICST.1000272>
- [46] Lao, Y., Shen, D., Zhang, W., He, R. and Jiang, M. (2022) Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy—How to Overcome Drug Resistance? *Cancers*, **14**, Article No. 3575. <https://doi.org/10.3390/cancers14153575>
- [47] Ishizuka, J.J., Manguso, R.T., Cheruiyot, C.K., *et al.* (2019) Loss of ADAR1 in Tumours Overcomes Resistance to Immune Checkpoint Blockade. *Nature*, **565**, 43-48. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0768-9>
- [48] Ryan, N.A.J., Glaire, M.A., Blake, D., Cabrera-Dandy, M., Evans, D.G. and Crosbie, E.J. (2019) The Proportion of

Endometrial Cancers Associated with Lynch Syndrome: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Genetics in Medicine*, **21**, 2167-2180. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0536-8>

- [49] Crosbie, E.J., Ryan, N.A., Arends, M.J., Bosse, T., Burn, J., Cornes, J.M., Crawford, R., Eccles, D., Frayling, I.M., Ghaem-Maghami, S., *et al.* (2019) The Manchester International Consensus Group Recommendations for the Management of Gynecological Cancers in Lynch Syndrome. *Genetics in Medicine*, **21**, 2390-2400. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0489-y>