

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.07.013

文章编号: 1005-8982(2020)07-0064-05

综述

PD-1/PD-L1 通路在妇科恶性肿瘤中的研究进展*

廖婧¹, 周红林¹, 刘洋²

(昆明医科大学第二附属医院 1. 妇科, 2. 生殖医学科, 云南 昆明 650101)

摘要: PD-1/PD-L1 通路是近年来癌症领域的研究热点。PD-1/PD-L1 信号通路影响 T 淋巴细胞浸润及功能, 参与肿瘤局部抑制性免疫微环境。阻断该通路可以促进微环境中免疫细胞增殖分化从而发挥抗肿瘤功能。现就 PD-1/PD-L1 通路在常见妇科恶性肿瘤的研究进展进行论述。

关键词: 卵巢肿瘤; 宫颈癌; 子宫内膜癌; PD-1/PD-L1

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

Research progress of PD-1/PD-L1 pathway in common gynecological malignant tumors*

Jing Liao¹, Hong-lin Zhou¹, Yang Liu²

(1. Department of Gynecology, 2. Department of Reproductive Medicine, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunan 650101, China)

Abstract: The PD-1/PD-L1 pathway has been a research hotspot in the field of cancer in recent years. A large number of studies have shown that the PD-1/PD-L1 signaling pathway affects the infiltration and function of T lymphocytes and is involved in the local inhibitory immune microenvironment of tumors. Blocking this pathway can promote the proliferation and differentiation of immune cells in the microenvironment so as to exert the anti-tumor function. This paper discusses the research progress of PD-1/PD-L1 pathway in common gynecological malignant tumors.

Keywords: ovarian neoplasms; uterine cervical neoplasms; endometrial neoplasms; programmed cell death-1/programmed cell death-ligand 1

程序性死亡(蛋白)-1(programmed death-1, PD-1)是人体重要的免疫抑制性受体,主要表达于 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞的表面;程序性死亡(蛋白)配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)是 PD-1 的配体,主要表达于肿瘤细胞表面。PD-1/PD-L1 途径最主要的机制是肿瘤细胞的免疫逃逸,这是著名的免疫检查途径之一。机体在正常情况下,

PD-1 和 PD-L1 的结合会产生抑制信号,限制 T 细胞的无限增殖,达到维持机体免疫微环境稳态的作用。当人体被肿瘤侵袭时,机体免疫微环境中的稳态被打破, T 淋巴细胞表面的 PD-1 和肿瘤细胞表面的配体 PD-L1 特异性结合,通过激活 PD-1/PD-L1 下游通路过度抑制 T 细胞的增殖分化,机体清除肿瘤细胞的能力下降,肿瘤细胞得以完成免疫逃逸。PD-1/

收稿日期: 2019-12-11

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81860515); 2016 年云南省卫生计生委医学后备人才培养项目(No: H-201629); 云南省卫生科技计划项目(No: 2014NS092, No: 2017NS277); 2018 年云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项面上基金资助(No: 2018FE001(-055)); 云南省万人计划“青年拔尖”人才培养项目

[通信作者] 刘洋, E-mail: 13518735544@163.com

PD-L1 通路被定义为免疫逃逸的重要因素。研究发现, PD-L1 在肿瘤细胞和被其浸润的 T 淋巴细胞表面表达量会显著增加^[1]。引起恶性细胞中 PD-L1 上调的机制包括以下 2 个方面: ①肿瘤细胞自身 PD-L1 表达量会增多, 通过激活的致癌信号传导途径正反馈诱导 PD-L1 的表达上调; ②促炎因子, 特别是 IFN- γ 可以诱导 PD-L1 表达的上调^[2]。通过阅读大量文献获悉 PD-1/PD-L1 通路常见于妇科恶性肿瘤的发生、发展及预后, 有非常紧密的联系。本文将阐述关于常见妇科恶性肿瘤和 PD-1/PD-L1 通路的最新研究进展。

1 PD-1/PD-L1 通路与常见妇科恶性肿瘤的联系

1.1 PD-1/PD-L1 与宫颈癌

宫颈癌 (cervical cancer, CC) 是世界范围内女性第 4 大恶性肿瘤, 全世界每年新发人数超过 50 万, 且年轻患者所占比重越来越大^[3]。尽管使用先进的筛查手段和预防疫苗, 但半数以上的 CC 病例都是在晚期诊断的, 此时治疗选择极为有限, 且副作用严重。CC 的发生主要与高危人乳头状瘤病毒 (主要以 HPV-16、HPV-18 为主) 的持续感染有关。抗 PD-L1 的免疫治疗可能会逆转 HPV 阳性的癌前病变, 阻止癌前病变进一步发展演变为 CC, 从而降低 CC 的罹患率。CC 中最常见的组织学类型是鳞癌与腺癌。HEEREN 等^[4]报道宫颈鳞癌细胞中 PD-L1 阳性表达率高于腺癌, 研究同时发现转移性肿瘤相对于原发性肿瘤而言其 PD-L1 的表达率也升高。HEEREN 等^[5]又称 CC 的淋巴结转移与 T 淋巴细胞表面表达 PD-L1 具有相关性。以上结果进一步验证 PD-L1 的表达在 CC 免疫逃逸中的关键作用, 肿瘤细胞及浸润的 T 淋巴细胞表面 PD-L1 的过度表达会使肿瘤细胞增加转移性和侵袭性。这为治疗靶向 PD-1/PD-L1 途径提供依据。CHEN 等^[6]提出通过阻断 PD-1/PD-L1 途径来逆转并恢复肿瘤免疫微环境中 T 淋巴细胞的增殖和分化能力, 以增强人体免疫力来达到治愈 CC 的目的, 即抗 PD-1/PD-L1 免疫疗法。抗 PD-1/PD-L1 免疫疗法治疗 CC 理论上是切实可行的。理论认为 CC 细胞由于过度表达 PD-L1, 诱导 CC 浸润 CD8⁺T 细胞凋亡以实现免疫逃逸。如果能阻断浸润性 T 淋巴细胞中 PD-L1 的过度表达, 就能减少 T 淋巴细胞的凋亡数量来维持肿瘤局部微环境的免疫应答, 从而维持机体正常的免疫监视功能。魏洁等^[7]在小鼠实验中初步证实

抗 PD-1 抗体治疗 CC 的有效性。与单用顺铂治疗组比较, 联用顺铂与抗 PD-1 抗体的联合用药组小鼠肿瘤体积缩小, 生长速度减缓, PD-L1 表达降低, CD8⁺T 细胞数量升高。这说明 PD-1 抗体可降低 PD-L1 的表达, 增加 CD8⁺T 细胞数量, 减少癌细胞的免疫逃逸, 增强化疗药物如顺铂对 CC 的治疗效果。虽然目前 PD-1/PD-L1 抗体在 CC 中的临床应用知之甚少, 但随着大型临床试验的不断推进和完善, 逐步明确 PD-1/PD-L1 与 CC 的密切联系, 抗 PD-1/PD-L1 免疫疗法将会给更多的 CC 患者带来希望。

1.2 PD-1/PD-L1 与卵巢癌

卵巢癌 (ovarian carcinoma, OC) 病死率极高, 且预后极其不佳, 5 年生存率不超过 45%, 对女性健康构成十分严重的威胁。大多数 OC 患者由于缺乏明确的症状和早期筛查的方法, 常在晚期被诊断, 死于肿瘤复发和铂耐药。在过去的几十年里, 尽管在手术和化疗方面取得进展, 但在 OC 患者的总体生存期 (overall survival, OS) 方面只看到微小的改善。因此, 为更好地指导个体化治疗和改善患者预后, 迫切需要确定和验证准确可行的预后因素。PD-L1 的过度表达与多种恶性肿瘤的预后不良有相关性, PD-1/PD-L1 通路也与 OC 的发展及预后密切相关^[8]。WANG 等^[9]发现与 PD-L1 (+) / 上皮内 CD8⁺ 肿瘤浸润性淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) 浸润较低的患者比较, PD-L1 (-) / 上皮内大量 CD8⁺TILs 浸润的患者 OS 更长。PD-L1 表达与否及 CD8⁺TILs 的浸润程度影响患者的生存期长短。类似的文献报道也提到与低表达 PD-L1 的 OC 患者比较, 高表达 PD-L1 的 OC 患者具有更差的无进展生存期和 OS。因此, 综上所述, PD-L1 高表达被定义为 OC 患者预后不良的预测因子。PD-L1 的表达高低与 OC 组织中 CD8⁺T 细胞的浸润程度呈负相关, PD-L1 的高表达可能抑制 OC 浸润部位 T 淋巴细胞的增殖与分化功能, 形成肿瘤微环境的免疫抑制状态, 导致肿瘤细胞的免疫逃逸与转移, 缩短患者的生存期, 降低患者的生存质量, 形成患者预后不佳的结局。PD-L1 不仅在患者的肿瘤细胞中表达, 在单核细胞上也有表达。MAINE 等^[10]研究 OC 患者血液和腹水中单核细胞上 PD-L1 的表达情况, 结果表明与良性甚至交界性肿瘤比较, PD-L1 在 OC 患者单核细胞上的表达升高, 说明 PD-L1 在单核细胞上的表达对局部微环境同样具有免疫抑制作用。

当然也有相反的研究结果及文献报道, 如 DARB-

ESFAHANI 等^[11]研究发现,在高级别浆液性 OC 中,PD-L1 和 PD-1 同时表达于癌细胞上,但患者无进展生存期反而延长。WEBB 等^[12]也认为,在 TILs 上表达 PD-L1 是高级别浆液性 OC 患者预后良好的预测因子,尽管 PD-L1 的表达不能增加 T 淋巴细胞的数量,但能增加其对肿瘤细胞的杀伤力以产生良好的预后,尤其是在化疗患者更为明显,可能与患者接受化疗后打破免疫僵持状态有关,但是 PD-L1 在 TILs 的表达在子宫内膜样癌、低级别浆液性 OC 和透明细胞癌患者的预后方面无统计学意义。在不同病理类型、不同细胞中表达 PD-L1 对 OC 患者的预后还需要进一步研究和证实,可能在不同的病理类型、不同的细胞类型中表达 PD-L1 对 OC 患者的免疫功能会产生不同的影响,形成不同的预后和结局。总之,PD-1/PD-L1 免疫检查点与 OC 的发展及预后均有密切联系,随着对免疫检查点的不断研究和探索,基于 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂的免疫治疗将在 OC 治疗中取得突破,通过筛选免疫抑制剂的获益人群,制定更规范、更个体化的治疗方案,为更多 OC 患者带来更长的生存期和更好的生活质量。

1.3 PD-1/PD-L1 与子宫内膜癌

子宫内膜癌 (endometrial cancer, EC) 是一种十分常见的女性恶性肿瘤,在我国一些发达地区,其发病率已跃居妇科恶性肿瘤的首位。EC 的主要危险因素包括雌激素暴露增加、复杂的不典型增生、他莫西芬的使用、林奇综合征 (Lynch syndrome, LS) 和糖尿病^[13]。EC 通常分为两种类型: I 型 (雌激素依赖型) 和 II 型 (非雌激素依赖型)。但研究发现,这种二元论分型存在分子特征的交叉,通过基因组序分析,2013 年^[14]Nature 发表关于 EC 基因组特点的研究结果,重新定义 EC 的分型。把 EC 分为聚合酶 ϵ (polymerase ϵ , POLE) 超突变型、高突变微卫星不稳定型 (microsatellite instability, MSI)、高拷贝型 (如 p53 基因突变) 和无特异性分子变异 (non-specific molecular meta-morphosis, NSMP) 低拷贝型。其中 POLE 超突变型和 MSI 型这两种类型的 EC 患者可能使用 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效较好。研究证实^[15], EC 发生的 2 个主要分子机制可能是 DNA 不稳定和 DNA 错配修复 (mismatch repair, MMR) 缺陷。其中 POLE 参与 DNA 的复制和修复, POLE 外切酶的基因突变会导致 DNA 不稳定,导致 PD-1/PD-L1 表达较高。BELLONE 等^[16]通过体外检测对比 POLE 突变型 EC 和 POLE 野生型

EC 2 种癌细胞对免疫治疗的反应性,结果发现 POLE 突变型肿瘤细胞较 POLE 野生型而言对免疫治疗的反应要更好一些,其浸润性淋巴细胞和 PD-1/PD-L1 的表达水平也升高。可能是化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用, POLE 突变型 EC 癌细胞表面的新抗原不断暴露并持续刺激免疫细胞所致。另一方面, MMR 缺陷与否可能成为评价 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效的预测因子^[17]。MMR 缺陷使 DNA 复制过程中失去校正功能, DNA 复制过程出现错误而不被发现和校正,容易出现微卫星不稳定,故和 MMR 正常的 EC 比较, MMR 缺陷型 EC 中 PD-1/PD-L1 的表达大幅上升。MMR 缺陷可能提示 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效较好。在 POLE 超突变型和 MSI 型的 EC 组织中, T 淋巴细胞的浸润程度高于其他两种类型。有研究数据显示, POLE 突变型、MSI 型、p53 突变型和 NSMP 型的 T 淋巴细胞浸润率分别为 90%、69%、43% 和 31%^[18], 前两者的 T 淋巴细胞浸润数量高于后两者, 浸润性 T 淋巴细胞数量越多, 局部免疫反应越强, 预后越好。上述研究结果均说明 POLE 超突变型和 MSI 型的 EC 患者可能对基于 PD-1/PD-L1 抑制剂的免疫治疗更敏感, 效果更好。这为 EC 患者的分型诊治提供新的方向和思路。MO 等^[19]研究显示, 61.3% EC 患者组织中均表达 PD-L1, PD-L1 的表达水平越高, 组织分化程度越差。以上都说明以 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂为主的免疫治疗在 EC 中的应用前景十分广阔乐观, 应进一步研究和探索, PD-1/PD-L1 抑制剂或许是 EC 患者免疫治疗的新希望和新曙光。

2 PD-1/PD-L1 通路抑制剂的临床研究进展

传统的手术及化疗对包括妇科恶性肿瘤在内的多种实体恶性肿瘤的疗效都不甚理想, 通过利用自身免疫系统治愈恶性肿瘤, 免疫疗法逐渐成为另一种治疗肿瘤的新兴疗法。其中最为重要的无疑是免疫检查点抑制剂即 PD-1 抗体和 PD-L1 抗体, 简单来说就是通过阻断 PD-1 和 PD-L1 两者的结合, 恢复自身 T 淋巴细胞的数量和功能, 激活 T 淋巴细胞杀伤癌细胞的能力, 进而达到消灭肿瘤细胞的治疗目的。

PD-1/PD-L1 抗体的发展如火如荼、势如破竹, 截至目前, FDA 已批准上市的 PD-1/PD-L1 抗体已达 5 个, 分别是 PD-1 抗体 Keytruda (Pembrolizumab)、Opdivo (Nivolumab) 及 PD-L1 抗体 Tecentriq (Atezolizumab)、Bavencio (Avelumab) 和 Imfinzi, 并且已逐渐在黑色素瘤、肺癌、肾癌、头颈部鳞癌及尿路上皮癌等多种实体肿

瘤的临床试验中取得十分可观的疗效^[20-27]。见表 1。

虽然目前免疫检查点抑制剂 (PD-1/PD-L1 抗体) 对诸如 CC、OC 和 EC 等多种常见妇科恶性肿瘤的疗效评估还在临床试验阶段,且目前的疗效反馈不错^[28-32] (见表 2), 但药物的毒副作用也不容忽视, 如发热、淋巴细胞减少、贫血和清蛋白降低, 更有甚者可出现定向障碍、步态障碍、深静脉血栓和心率失常等。追求药物疗效的同时, 其毒副作用也不能忽视, 为药物能更有效、更安全地用于患者, 药物的安全性还值得进一步实验研究。药物的毒副作用是否与药物剂量、药物种类存在相关性, 其与化疗药物、分子靶向药物联合应用是否会降低毒副作用的发生, 以上问题均需要进一步实验研究和验证。但基于临床 PD-1/PD-L1 抑制剂对其他多种实体恶性肿瘤的治疗研究结果, PD-1/PD-L1 抑制剂治疗妇科恶性肿瘤的临床疗效仍然值得期待。

表 1 PD-1/PD-L1 抗体与多种实体恶性肿瘤

抗体名称	临床试验阶段	肿瘤类型	参考文献
Pembrolizumab	III	黑色素瘤, 非小细胞肺癌	[20-21]
Nivolumab	III	黑色素瘤	[22]
	III	转移性肾细胞癌	[23]
	III	头颈部鳞癌	[24]
Atezolizumab	III	非小细胞肺癌	[25]
Avelumab	IV	默克尔细胞癌	[26]
Imfinzi	I、II	尿路上皮癌	[27]

表 2 PD-1/PD-L1 抗体与妇科恶性肿瘤

抗体名称	临床试验阶段	肿瘤类型	参考文献
Pembrolizumab	I	宫颈癌	[28]
	II	卵巢癌	[29]
	II	子宫内膜癌	[30]
Nivolumab	II	铂类耐药卵巢癌	[31]
	II	难治性子官内膜癌	[32]

3 展望

妇科恶性肿瘤一直是女性健康的严重威胁。大量研究发现, PD-1/PD-L1 免疫检查点与妇科恶性肿瘤的发生、发展及预后有着紧密联系。PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂也已被批准用于各种实体恶性肿瘤,

例如黑色素瘤、肺癌、肾癌、头颈部肿瘤等, 且临床试验证实有效。虽然目前于妇科恶性肿瘤领域而言, 已在部分临床试验中初显成效, 但如何筛选免疫检查点抑制剂的获益人群, 如何提高免疫检查点抑制剂在临床中的疗效和安全性, 以及如何减少或处理免疫检查点抑制剂治疗带来的毒副作用, 这需要进一步临床研究及试验来确定。相信随着科技进展及研究人员的不断努力, 未来免疫疗法将会进一步发展, 为更多的女性患者带来希望。

参 考 文 献:

- [1] XIANG J M, ZHAO Q H, FEI F T, et al. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10): 868-876.
- [2] WANG Y, LI G. PD-1/PD-L1 blockade in cervical cancer: current studies and perspectives[J]. *Higher Education Press and Springer - Verlag GmbH*, 2015, 22(7): 528-534.
- [3] TORRE L A, SIEGEL R L, WARD E M, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(1): 16-27.
- [4] HEEREN A M, PUNT S, BLEEKER M C, et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(7): 753-763.
- [5] HEEREN A M, KOSTER B D, SAMUELS S, et al. High and interrelated rates of PD-L1 + CD14 + antigen-presenting cells and regulatory T cells mark the microenvironment of metastatic lymph nodes from patients with cervical cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 3(1): 48-58.
- [6] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [7] 魏洁, 寇蓬, 廉阳秧, 等. 阻断 PD-L1/PD-1 途径增强顺铂化疗效果的实验研究 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(1): 47-50.
- [8] ZHOU Z J, ZHAN P, SONG Y, et al. PD-L1 over-expression and survival in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(2): 203-208.
- [9] WANG Q, LOU W, DI W, et al. Prognostic value of tumor PD-L1 expression combined with CD8⁺T tumor infiltrating lymphocytes in high grade serous ovarian cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 52: 7-14.
- [10] MAINE C J, AZIZ N H, CHATTERJEE J, et al. Programmed death ligand-1 over-expression correlates with malignancy and contributes to immune regulation in ovarian cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(3): 215-224.
- [11] DARB-ESFAHANI S, KUNZE C A, KULBE H, et al. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian high grade serous carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(2): 1486-1499.

- [12] WEBB J R, MILNE K, KROEGER D R, et al. PD-L1 expression is associated with tumor-infiltrating T cells and favorable prognosis in high-grade serous ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(2): 293-302.
- [13] HAMANISHI J, MANDAI M, IKADA T, et al. Safety and antitumor activity of Anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4015-4022.
- [14] KANDOTH C, SCHULTZ N, CHERNIACK A D, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J]. *Nature*, 2013, 497: 67-73.
- [15] 冯凤芝, 范辰辰, 林仲秋, 等. 子宫内膜癌的靶向治疗 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(5): 472-476.
- [16] BELLONE S, BIQNOTTI E, LONARDI S, et al. Polymerase ϵ (POLE) ultra-mutation in uterine tumors correlates with T lymphocyte infiltration and increased resistance to platinum-based chemotherapy in vitro[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(1): 146-152.
- [17] SLOAN E A, RING K L, WILLIS B C, et al. PD-L1 expression in mismatch repair-deficient endometrial carcinomas, including lynch syndrome-associated and MLH1 promoter hypermethylated tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(3): 326-333.
- [18] HOWITT B E, SHUKLA S A, SHOLL L M, et al. Association of polymerase ϵ -mutated and microsatellite-instable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(9): 1319-1323.
- [19] MO Z, LIU J, ZHANG Q, et al. Expression of PD-1, PD-L1 and PD-L2 is associated with differentiation status and histological type of endometrial cancer[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2): 944-950.
- [20] KUINT R, LOTEM M, NEUMAN T, et al. Organizing pneumonia following treatment with pembrolizumab for metastatic malignant melanoma—a case report[J]. *Respir Med Case Rep*, 2017, 20(2): 95-97.
- [21] MELLO R A D, VELOSO A F, CATARINA P E, et al. Potential role of immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 16(10): 21-30.
- [22] D'ANGELO S P, LARKIN J, SOSMAN J A, et al. Efficacy and safety of Nivolumab alone or in combination with Ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis[J]. *Clin Oncol*, 2017, 35(2): 226-235.
- [23] GEORGE S, MOTZER R J, HAMMERS H J, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma treated beyond progression: A subgroup analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(9): 1179-1186.
- [24] ARGIRIS A, HARRINGTON K J, TAHARA M, et al. Evidence-based treatment options in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Front Oncol*, 2017, 7(1): 72-79.
- [25] SANTINI F C, RUDIN C M. Atezolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(9): 935-945.
- [26] KAUFMAN H L, RUSSELL J, HAMID O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(10): 1374-1385.
- [27] FARINA M S, LUNDGREN K T, BELLMUNT J, et al. Immunotherapy in urothelial cancer: Recent results and future perspectives[J]. *Drugs*, 2017, 77(10): 1077-1089.
- [28] BORCOMAN E, LE TOURNEAU C. Pembrolizumab in cervical cancer: latest evidence and clinical usefulness[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2017, 9(6): 431-439.
- [29] VARGA A W, PIHAPPAUL S, OTT P, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with PD-L1 positive advanced ovarian cancer: Interim results from a phase Ib study[J]. *Epl*, 2015, 61(2): 194-200.
- [30] OTT P A, BANG Y J, BERTON-RIGAUD D, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1 positive endometrial cancer: results from the KEYNOTE-028 study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(22): 2535-2541.
- [31] 潘佳佳, 贾晓青, 黄岗, 等. PD-1/PD-Ls 信号通路及其抗体在肿瘤治疗中的应用 [J]. *中国药科大学学报*, 2016, 47(1): 9-18.
- [32] SANTIN A D, BELLONE S, BUZA N, et al. Regression of chemotherapy-resistant polymerase ϵ (POLE) ultra-mutated and MSH6 hyper-mutated endometrial tumors with nivolumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(23): 5682-5687.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 廖婧, 周红林, 刘洋. PD-1/PD-L1 通路在妇科恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(7): 64-68.