

PD-1/PD-L1 信号通路在子宫内膜癌治疗中的研究

郑朋帅 曲银娥

(华北理工大学基础医学院; 河北省慢性疾病重点实验室; 唐山市慢性病临床基础研究重点实验室 河北 唐山 063210)

【摘要】本文主要从 PD-1/PD-L1 的调控以及在肿瘤中的应用角度出发, 阐述了 PD-1/PD-L1 抑制剂在子宫内膜癌中的应用情况, 并从子宫内膜癌分子基础的治疗和治疗疗效两个角度进行叙述, 最后论述了子宫内膜癌患者应用 PD-1/PD-L1 抑制剂所存在的相关问题, 并从不同角度进行详细的分析, 从而为 PD-1/PD-L1 信号通路在子宫内膜癌治疗中的研究提供有效参考。

【关键词】PD-1/PD-L1; 信号通路; 子宫内膜癌; 治疗效果

1 引言

作为女性比较常见的生殖系统恶性肿瘤类型之一, 子宫内膜癌的发病率居高不下, 并呈现出逐年递增的发展趋势。而随着医疗行业免疫调节信号通路研究力度的不断加大, 靶向免疫检查点治疗和免疫治疗为肿瘤治疗水平的提升提供了新的方向。并且将其作为 2013 年医疗行业的重大发现只有, 对于肿瘤治疗来说, 展现着一个行业里程碑的出现。而关于 PD-1/PD-L1 抑制剂应用的相关研究结果显示, 其治疗效果比较显著, 对此, 本文主要针对 PD-1/PD-L1 抑制剂的应用效果及进展研究进行有效的综述。

2 PD-1/PD-L1 的调控以及在肿瘤中的应用分析

肿瘤免疫的核心在于 T 细胞活化, 作为 T 细胞免疫共抑制受体部分之一, PD-1 能够实现 T 细胞表面的活化, 通过结合自身的配体 PD-L1, 能够对 T 细胞的分化和增殖进行抑制, 促使其达到无功能状态, 最终实现肿瘤免疫反应的功能。同时, 基于 PD-1/PD-L1 所具有的免疫负性调节作用, 通过抑制剂能够对其进行消除, 从而对免疫检查点的抑制实施有效解除, 有效发挥效应 T 细胞的作用, 对肿瘤细胞进行有效的杀伤。

3 PD-1/PD-L1 抑制剂在子宫内膜癌中的应用分析

3.1 子宫内膜癌分子基础的治疗分析

依照 Nature 杂志在 2014 年刊登的文献显示, 有关学者依照肿瘤和癌症基因图谱的分析, 将子宫内膜癌基因种类划分为四种, 分别为低拷贝型、高拷贝型、MSI 型以及 POLE 超突变型, 后两种因为基因突变负荷携带过多, 导致其新抗原数量比较高。而作为催化亚基, POLE 在 DNA 修复和复制过程发挥着作用, 但由于 POLE 外切酶基因在突变条件下导致 DNA 稳定性降低, 使得人体子宫内膜癌分子基础的出现。作为子宫内膜癌出现的重要分子机制类型之一, DNA 错配修复缺陷容易影响 DNA 发挥正常的修复和校对功能, 影响微卫星稳定性, 导致 PD-L1 偏低。

3.2 PD-1/PD-L1 抑制剂对子宫内膜癌治疗疗效分析

根据近些资料统计显示, 尽管子宫内膜癌治疗技术水平不断提升, 但是针对耐药性复发以及晚期专业的环节, 治疗的生存率依旧停留在 20% 以下。而 PD-1/PD-L1 抑制剂在临床实验中的表现良好, 根据有关学者的研究显示, 通过 PD-1 抗体的应用, 在子宫内膜癌复合性患者身上显示出 55% 的治疗反应率, 展现出的临床受益率达到了 88%。Le 等学者针对 9 位患者开展了抗 PD-1 免疫治疗研究, 通过 140 天的治疗结果显示, 无疾病进展生存率达到了 70%。Santin 等学者针对两名患上子宫内膜癌患者开展治疗研究, 这两名患者通过放疗、化疗以及多次手术依旧无效, 对此, 学者通过引入 PD-1 抑制剂对其开展治疗, 结果显示治疗具有一定效果。而引入抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗

的方法, 不良反应也会出现, 比如腹泻、食欲减退、皮疹等, 但是往往比较容易恢复, 但是在应用到引发特异性抗肿瘤免疫应答时, 容易引发免疫细胞渗透到正常组织当中, 导致话只能和出现免疫性损伤的现象, 容易导致患者出现组织器官不良反应的问题, 严重时会发生免疫性肺炎和肝损伤, 但是该类情况比较少见。

4 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗子宫内膜癌的相关问题

4.1 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗敏感病历的筛选问题分析

根据相关研究结果显示, PD-1/PD-L1 抑制剂在应用过程中, 最终的疗效和实际的表达相关联, 比如阳性表达的患者对于患者筛选有重要价值。而临幊上针对 PD-1/PD-L1 表达阳性的患者, 在引入 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗时, 其总体效率往往不会超过 40%; 而作为敏感病历, PD-1 的表达率只有 70% 左右。综合来说, 一味通过 PD-1/PD-L1 抑制剂来针对对抗 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗敏感的患病人员进行筛选时, 其精准度依旧会出现问题, 导致该问题出现的主要原因是肿瘤微环境的动态化转变以及检测技术问题, 对此, 需要引入不同的指标来辅助其共同完成筛选, 比如 PD-1/PD-L1 的表达、肿瘤微环境变化趋势以及 MMR 状态等, 从而为后期的治疗提供有效保障。

4.2 PD-1/PD-L1 抑制剂与传统治疗方法的融合应用问题

在面对子宫内膜癌患者时, 传统治疗方式主要分为以下三种, 分别是化疗、放疗以及手术, 传统方式能够引发患者 PD-1/PD-L1 表达水平以及肿瘤抗原负荷量的变化, 其中化疗和放疗通过对肿瘤细胞的杀伤来有效释放肿瘤抗原, 并对肿瘤微环境进行有效调整, 从而有效发挥免疫系统的作用效果。而 PD-1/PD-L1 抑制剂通过结合传统治疗方法, 在促进放化疗剂量降低的同时, 能够帮助患者实现自身免疫系统的激活, 从而促进免疫治疗作用的提升。而针对子宫内膜癌在引入 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗时, 往往是针对一些晚期复发患者实施评估, 而如何结合传统治疗方法以及选择什么样的时机来开展治疗, 有待进一步的研究。

4.3 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗疗效评价标准问题分析

肿瘤组织在引入 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗方法后会伴随假性进展现象的出现, 肿瘤体积会在一段时间内增大, 然后会慢慢变小, 导致该现象出现的主要因素是免疫激活的发生, 淋巴细胞在受到肿瘤细胞诱导后, 容易出现免疫水肿。由于与传统反应模式之间存在一定区别, 在对抗 PD-1/PD-L1 治疗所对应的临床效果和反应在进行评价时, 传统的疗效评价标准往往准确度不高, 主要是因为 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗会受到不同因素的共同作用和影响, 比如患者自身免疫系统、肿瘤微环境等, 对此, 需要进一步加强研究, 从而找到更为准确的评估方式和

检测方法，从而有效获取抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗的评估标准和评估效果。

5 结语

综上所述，PD-1/PD-L1 抑制剂治疗研究受到行业的广泛关注，而通过深入的研究和分析，子宫内膜癌患者在接受抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗方法时，部分患者展现出适合的结果，而通过更为深层次的研究，主要筛选敏感类的癌症病历，从而对 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗方法实施更为深层次的研究，进一步帮助子宫内膜癌患者获得更为有效的治疗，并对 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗研究进展提供有效的基础。

参考文献：

- [1] 王颖梅, 姜素综述, 薛凤霞审校. 程序性死亡受体 -1 及其配体在子宫内膜癌中的研究进展 [J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(011):859–861.
- [2] 施敬瑶, 张海洋, 陈公琰. PD-1/PD-L1 信号通路在实体

瘤中的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(010):47–50.

[3] 李浩, 徐迎新, 杜晓辉. PD-1/PD-L1 信号通路及其抗体在肿瘤免疫治疗中的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(008):1144–1147.

[5] Kaspers M, Llamocca E, Quick A, et al. Black and Hispanic women are less likely than White women to receive guideline-concordant endometrial cancer treatment [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020.

[6] Felix A S, McLaughlin E M, Caan B J, et al. Guideline-concordant endometrial cancer treatment and survival in the Women's Health Initiative Life and Longevity After Cancer study [J]. International Journal of Cancer, 2020, 147(2):404–412.

[7] Wu Q, Jiang L, Li S C, et al. Small molecule inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 signaling pathway [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2020(9):1–9.

(上接第 58 页)

储存铁耗尽的孕妇孕晚期铁缺乏的发病率高，且其新生儿出生体重平均低 192g。第三，预防性补铁对母儿结局的影响，目前较多研究表明，妊娠期预防性补铁能够降低缺铁性贫血的患病率，孕期补铁的孕妇所生的新生儿出生体重明显高于未补铁孕妇的新生儿，会降低早产、胎儿生长受限及低出生体重儿的发病率。第四，妊娠早期孕妇对铁需求量较小，且补铁可能加重恶心、呕吐等早孕反应，因此应尽量避免妊娠期前四个月进行常规铁剂的补充。英国妊娠期铁缺乏管理的最新指南中建议妊娠期妇女出现储存铁缺乏后给予铁剂的补充。

6 结论

综上所述，妊娠期贫血及铁缺乏的研究问题仍然有待进一步研究，目前研究重点应放在妊娠期预防补铁的最佳时机及剂量上，为临幊上妊娠期妇女补充铁剂预防铁缺乏提供一个可靠地指导依据，最大限度的减少我国孕妇妊娠期的铁缺乏、缺铁性贫血的发生率。

参考文献：

- [1] 刘海虹, 曹引丽, 孙树柳, 等. 妊娠期妇女铁缺乏和缺铁性贫血治疗转归研究 [J]. 临幊医学研究与实践, 2018.

[2] 杨红梅, 何国琳, 史琳, 等. 川渝城市地区妊娠期铁缺乏及缺铁性贫血的现况调查及多因素分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(11):45–48.

[3] 刘海虹, 曹引丽, 孙树柳, 等. 妊娠期妇女铁缺乏和缺铁性贫血治疗转归研究 [J]. 临幊医学研究与实践, 2018, 003(034):4–7.

[4] Lewkowitz A K, Gupta A, Simon L, et al. Intravenous compared with oral iron for the treatment of iron-deficiency anemia in pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J]. Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association, 2019.

[5] Froessler, Bernd, Gajic, 等. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy [J]. Archives of gynecology and obstetrics, 2018.

[6] Froessler B, Gajic T, Dekker G, et al. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy [J]. Archives of Gynecology & Obstetrics, 2018.