

DOI: 10.13376/j.cbls/2022150

文章编号: 1004-0374(2022)11-1368-10

## 分子靶向药物治疗子宫内膜癌的研究进展

杨 婷, 张贝贝, 解 伟\*, 王 进\*

(上海健康医学院药学院, 上海 201318)

**摘要:** 子宫内膜癌是我国女性生殖系统第二大恶性肿瘤, 在发达国家位居第一位。子宫内膜癌的治疗早期以手术切除为主, 辅以放化疗结合其他药物治疗。耐药性大大降低了化疗的成功率, 从而增加了疾病复发的可能性。早期和低危疾病患者预后良好, 而晚期、复发或转移性子宫内膜癌患者预后极差。目前, 现有药物治疗晚期、复发或转移性子宫内膜癌的临床疗效不佳。因此, 迫切需要寻找潜在的新靶点和新的治疗方法来提高疗效和改善预后。子宫内膜癌的分型有助于识别潜在的药物靶点, 为患者的治疗和预后提供更好的临床指导。本文根据子宫内膜癌的分型, 对子宫内膜癌具有潜在治疗作用的药物靶点和分子靶向药物的研究进展作一综述。

**关键词:** 子宫内膜癌; 分子分型; 靶点; 分子靶向药物

**中图分类号:** R45; R711 **文献标志码:** A

## Advances in molecular-targeted drugs for endometrial carcinoma

YANG Ting, ZHANG Bei-Bei, XIE Wei\*, WANG Jin\*

(School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China)

**Abstract:** Endometrial cancer is the second most common malignancy of the female reproductive system in China and ranks first in developed countries. The main treatment for early-stage endometrial cancer is surgical resection, followed by radiotherapy, chemotherapy and other drugs. Drug resistance greatly reduces the efficacy of chemotherapy, thus increasing the possibility of recurrence. Patients with early-stage and low-risk disease have a good prognosis, whereas those with advanced stage, recurrent or metastatic endometrial cancer have a poor prognosis. Currently available drugs have poor clinical outcomes for patients with advanced, recurrent, or metastatic endometrial cancer. Therefore, it is urgent to find potential new targets and therapeutic approaches to enhance the efficacy and improve the prognosis. The molecular classification of endometrial cancer can help identify potential drug targets and provide better clinical guidance for patient treatment and prognosis. This article reviews the research progress of potential therapeutic drug targets and molecular-targeted drugs for endometrial cancer based on the molecular classification of endometrial cancer.

**Key words:** endometrial cancer; molecular classification; targets; molecular-targeted drugs

子宫内膜癌 (endometrial carcinoma, EC) 又称子宫体癌, 是发生于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤, 是女性生殖道最常见的浸润性恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。近年来, EC 发病率逐年上升, 全世界每年约有 38 万 EC 新发病例, 8.9 万人死于 EC<sup>[2]</sup>。据国家癌症中心统计, 2020 年中国 EC 新发病例 81 964 例, 死亡 16 607 例<sup>[3]</sup>; 2020 年美国癌症协会数据显示美国 EC 新发病例 65 620 例, 死亡 12 590 例<sup>[4]</sup>。手术和辅助治

疗是 EC 患者的基础治疗方法, 尽管手术为早期患者提供了显著的生存益处, 但对于晚期或复发转移性疾病的患者预后较差。早期 EC 可通过单独手术

收稿日期: 2022-04-12; 修回日期: 2022-05-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(81703401)

\*通信作者: E-mail: wangj@sumhs.edu.cn (王进);  
xiew@sumhs.edu.cn (解伟)

或手术配合辅助放疗或化疗治疗, 5年总生存率可达74%~91%<sup>[5]</sup>。确诊为复发或晚期疾病的女性生存率很低, IV期EC女性的存活率仅有15%~25%<sup>[6]</sup>。

到目前为止, 还没有针对转移性或复发性EC患者的靶向治疗。在精准医学时代, 肿瘤遗传学和分子生物学的进步加速了靶向药物治疗的发展。分子靶向治疗的研究表明, 选择适当的生物标志物可以改善癌症患者的长期生存率<sup>[7]</sup>。分子生物标志物, 如微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI)、表皮生长因子受体2 (epithelial growth factor receptor 2, HER2) 阳性和程序性死亡受体-配体1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 表达已被证明在胃癌或食管交界部癌、乳腺癌或三阴乳腺癌和肺癌的靶向治疗中具有高应答率, 并可延长患者的生存期<sup>[8-10]</sup>。因此, 识别具有活性和耐受性以及特定分子靶点的新型分子靶向药物是当务之急。进一步探索参与EC肿瘤发生发展的分子特征, 对于确定潜在的药物治疗靶点, 开发针对EC患者的分子靶向治疗药物具有重要意义。

## 1 EC分子分型及治疗现状

1983年, Bokhman<sup>[11]</sup>根据临床和激素特点提出了EC的第一个亚型分类, 即I型和II型。I型包括最常见的子宫内膜样腺癌, 占有EC的70%~80%。它对雌激素敏感, 激素受体表达阳性, 与肥胖、代谢综合征、高脂血症、糖尿病和多囊卵巢综合征等疾病导致高雌激素状态引起的子宫内膜增生有关, 临床上多见于围绝经期和绝经前妇女。II型肿瘤分化差, 侵袭性强, 易复发, 死亡风险高。以浆液、透明细胞或癌肉瘤组织型为代表, 子宫浆液性癌占有EC的10%, 子宫内膜透明细胞癌占有EC的6%。II型EC发生在无明显肥胖或高雌激素状态的女性, 多见于绝经后妇女<sup>[12]</sup>。

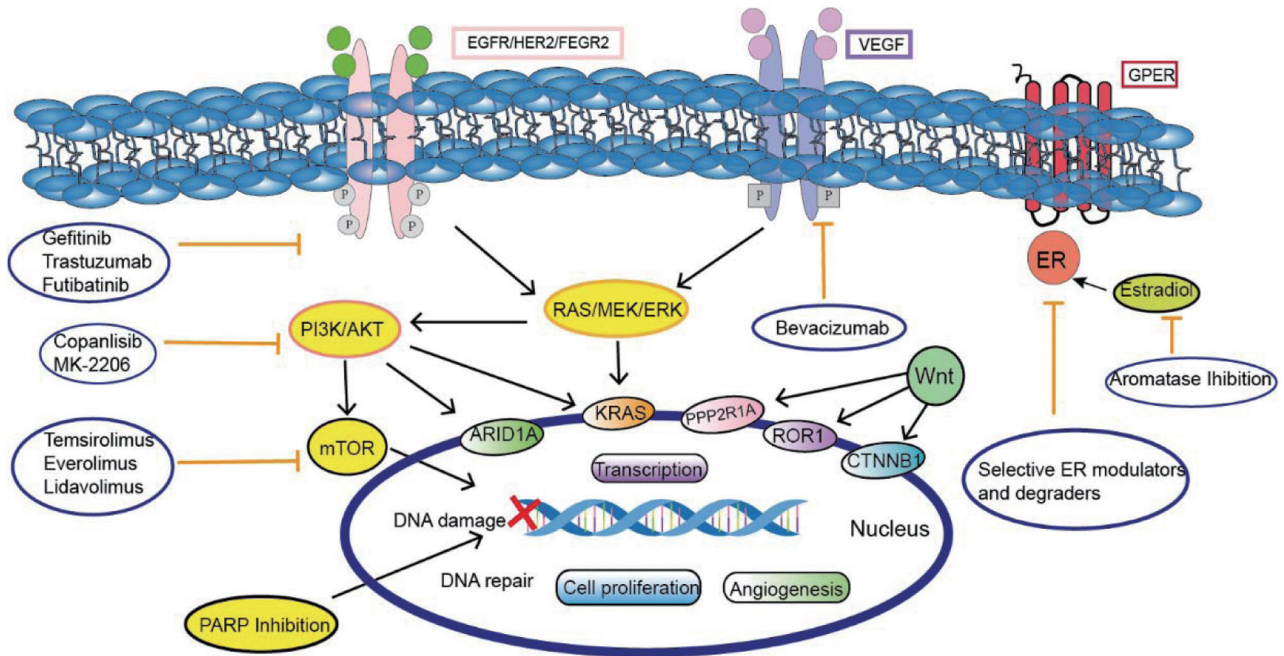
2013年, 癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 根据EC的全基因组特征提出了新的分类模型, 包括4个不同类别 (表1): DNA聚合

酶 $\epsilon$  (polymerase epsilon, POLE) 基因突变, 具有极高的突变率, 占TCGA中肿瘤的7%, 常见的5个热点突变包括P286R、V411L、S297F、A456P和S459F; 微卫星不稳定性高突变 (microsatellite instability high, MSI-H), 突变率高, 最常与MLH1启动子甲基化相关; 低拷贝数型 (copy-number low, CN-L), 其特征是突变率低, 常与PTEN、CTNNB1、PIK3CA、ARID1A和KRAS的突变有关; 高拷贝数型 (copy-number high, CN-H), 特征是广泛的拷贝数变异和突变率低, TP53频繁突变, 以及FBXW7和PPP2R1A突变<sup>[13]</sup>。在代表TCGA的病例中, 91%的浆液性EC包含TP53突变, 25%的2/3级子宫内膜样癌包含TP53突变, 被称为“高拷贝数4簇肿瘤”, 并构成该疾病的非致死形式<sup>[14]</sup>。相关研究发现, EC的发生发展与PPP2R1A、FBXW7、CTNNB1、ARID1A、PTEN、EGFR、ERB2、PIK3CA、KRAS等基因突变有潜在的相关性, 因此针对表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、酪氨酸受体2 (epithelial growth factor receptor 2, ERB2)、磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路的抑制剂作为分子靶向治疗已被广泛探索<sup>[15-16]</sup>。然而, 由于耐药性的发生, 这些激酶在EC中显示出有限的治疗益处, 促使人们寻找联合治疗和新的治疗方法 (图1)。

大部分EC是由散发性突变引起的, 而遗传性突变占3%~5%<sup>[17]</sup>。EC的遗传危险因素包括Lynch综合征 (Lynch syndrome, LS) 和Cowden综合征 (Cowden syndrome, CS)。其中, LS占有EC的2%~3%, 是一种由DNA错配修复基因MLH1、MSH2、MSH6和5PMS2的遗传变异引起的常染色体显性遗传病。这些患者患EC的终生风险取决于特定的突变: MLH1和MSH<sup>[18]</sup>。CS是一种罕见的常染色体显性疾病, 最常见的原因是染色体上磷酸酶和血管紧张

表1 EC的分子分型及其特点

分型	特点	常见基因突变	预后效果
POLE基因突变	超突变	P286R、V411L、S297F、A456P、S459F和POLE 基因核酸外切酶区域等突变	较好
MSI-H超突变型	突变率高	MLH1、MSH2、MSH6、5PMS2突变	其次
CN-L低拷贝数型	突变率低	PTEN、CTNNB1、PIK3CA、ARID1A和KRAS突变	介于MSI-H和CN-H型
CN-H高拷贝数型	突变率低	常有TP53、FBXW7和PPP2R1A突变	较差



EGFR: 表皮生长因子受体; FGFR: 成纤维细胞生长因子受体; HER-2: 人表皮生长因子受体2; VEGF: 血管内皮生长因子; GPER: G蛋白偶联雌激素受体; PI3K: 磷脂酰肌醇3-激酶; RAS和PI3K信号通路通过调控下游分子mTOR, 在调控细胞生长方面起着关键作用。

图1 分子靶向药物治疗子宫内膜癌的信号通路途径

素同系物 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 基因的种系突变。其他 CS 相关基因包括 *PIK3CA* 和 *AKT1* [19]。受影响的患者患乳腺癌、甲状腺癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌和恶性黑色素瘤的风险增加。患有 CS 的女性有 5%~28% 的风险发展成 EC [20-21]。

目前治疗 EC 的主要策略包括手术、放疗、新辅助治疗和内分泌治疗。近年来, 随着临床研究的开展, 分子靶向和免疫治疗也在 EC 中显示出良好的疗效。基因检测的广泛应用, 不仅为 LS 和 CS 等遗传性 EC 的诊断提供依据, 更为 EC 的分子分型和分子靶向药物的选择提供指引。

## 2 潜在的药物作用靶点

### 2.1 *ARID1A* 基因

*ARID1A* 是癌症中常发生突变的基因之一 [22]。*ARID1A* 表达缺失常见于子宫内膜样 EC, 约占 30%~40% [23]。最近的一项研究表明, *ARID1A* 缺乏可能成为免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 治疗的一种新的预测生物标志物。*ARID1A* 突变通过染色质重塑诱导多个基因 (*CDKN1A*、*SMAD3*、*MLH1* 和 *PIK3IP1*) 的表达变化, 参与癌变过程。已有研究证明, *ARID1A* 影响 PI3K/AKT 途径异常激

活从而促进肿瘤细胞发生恶性转化, 通过抑制间质细胞的命运来维持子宫内膜上皮细胞的特性。*ARID1A* 和 *PI3K* 突变共同促进上皮-间充质转化和子宫肌层侵袭 [24]。*ARID1A* 突变存在于各种肿瘤中, 在子宫内膜异位症中出现频率较高, 其次是透明细胞腺癌和子宫内膜样腺癌 [25]。zeste 基因增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, *EZH2*) 在子宫内膜癌中过度表达, 包括高级别 II 型肿瘤和 I 型子宫内膜样 EC 的基底亚群。*EZH2* 过度表达与高组织学分级、淋巴浸润、淋巴结转移、子宫肌层浸润和宫颈受累显著相关, 具有 *ARID1A* 突变的 EC 可能对 *EZH2* 抑制剂敏感 [26]。

### 2.2 *CTNNB1* 基因

*CTNNB1* 是参与 Wnt 信号通路的基因, 控制着细胞的分化和增殖。已发现 Wnt 通路和 *CTNNB1* 的特异性突变与不同癌症类型的癌变相关。Moroney 等 [27] 研究证明, 具有 *CTNNB1* 突变的 I~II 期和 1~2 级 EC 的无复发生存率显著降低。编码  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 的 *CTNNB1* 基因在 EC 患者中经常发生突变。*CTNNB1* 突变的预后意义尚不完全清楚, 这些突变可导致血管生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的激活, 能解释贝伐珠单抗对 *CTNNB1* 突变患者的治疗效果有所改善 [28]。近年的



研究显示,初期、晚期或复发性 EC 中有 26% 发生 *CTNNB1* 突变。接受贝伐珠单抗联合紫杉醇和卡铂治疗的 *CTNNB1* 突变肿瘤患者比接受单药治疗的突变患者有更长的无进展生存时间 (progression-free survival, PFS)<sup>[29]</sup>。*CTNNB1* 突变多见于低级别和低分期子宫内膜样 EC 患者,与其他低级别子宫内膜样肿瘤相比,Wnt 通路激活的 *CTNNB1* 突变的肿瘤患者的总生存率更差,但靶向 Wnt 通路可能对于 *CTNNB1* 突变的复发或晚期癌症患者更加有益<sup>[30]</sup>。

### 2.3 ROR1基因

癌症的一个重要特征是对胚胎发育通路的重新激活。Wnt 信号通路包含大量的配体,受体和配体结合后可激活相关分子机制。在 Wnt 受体中,4 个受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 家族成员 *ROR1*、*ROR2*、*Ryk* 和 *PTK7* 在胚胎早期发育中发挥重要作用<sup>[31]</sup>。*ROR1* 和 *ROR2* 是酪氨酸激酶样孤儿受体,在各种类型癌症的进展中起作用,在成人组织中限制性表达,在肿瘤细胞中过度表达,被认为是新疗法的潜在靶点,其在细胞表面被定位为单克隆抗体的优良靶点。此外,靶向 *ROR1* 和 *ROR2* 的抗体偶联药物正在晚期实体瘤患者的 I/II 期临床试验中进行评估<sup>[32]</sup>。研究人员发现,*ROR1* 基因是 EC 的一个关键基因,其被确定为侵袭性 EC 的潜在治疗靶点<sup>[33]</sup>。*ROR1* 在侵袭性恶性肿瘤中的表达异常会启动类似胚胎发育的转录过程。*ROR1* 已被证实具有致癌作用,并与细胞增殖、干细胞特性、上皮间质转化等有关<sup>[34]</sup>。

### 2.4 KRAS基因

*KRAS* 是位于 12 号染色体上的原癌基因,在细胞内传递信号,控制细胞生长、增殖、分化、凋亡和迁移等过程<sup>[35]</sup>。突变的 *KRAS* 促进 MAPK 或 PI3K/AKT 信号通路下调,导致细胞过度增殖和癌变。*KRAS* 作为信号转导分子与细胞膜受体相关,如 EGFR。目前,抗 EGFR 的化疗药物有西妥昔单抗和帕尼单抗。*KRAS* 突变状态与化疗耐药直接相关,并在临床实践中被用作预测抗 EGFR 化疗药物反应的生物标志物<sup>[36]</sup>。*KRAS* 突变主要见于与 I 型雌激素相关的 EC,约占 10%~30%,也与 MSI 阳性 EC 有关。DNA 修复蛋白 (DNA mismatch repair, dMMR) 减少所反映的高甲基化和 *KRAS* 突变常发生在 EC 的早期。*KRAS* 突变可能是 EC 增殖和侵袭的关键,可作为预测潜在恶性转化和进展的标志<sup>[37]</sup>。Alomari 等<sup>[38]</sup>证明 *KRAS* 突变对复杂不典型增生或腺癌的阳性预测值为 88%。癌细胞突变检测对于预测 EC

的保守治疗效果可能是有价值的,并且具有特定癌细胞突变的患者可能受益于靶向治疗。

### 2.5 PPP2R1A基因

*PPP2R1A* 基因编码蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 的恒定调节亚单位的  $\alpha$  亚型与细胞生长和增殖的负调控有关。高级别 EC 中 PP2A 常发生改变,对各种信号通路进行负调控,包括 AKT、Wnt/ $\beta$ -catenin 和 c-Myc 信号通路<sup>[39]</sup>。基因组研究发现 20%~40% 的子宫浆液性癌和 15%~30% 的子宫癌肉瘤存在体细胞 *PPP2R1A* 突变,其中两个热点突变 (P179 和 S256) 是高度复发性的,是 EC 所特有的<sup>[40]</sup>。*PPP2R1A* 基因突变会导致磷酸酶活性减弱,通过晶体学、免疫共沉淀、磷酸酶活性和 GST pull-down 试验, Taylor 等<sup>[41]</sup>发现 EC 细胞中 P179R 的突变导致 PP2A- $\alpha$  亚基构象发生明显变化,这与调节性 PP2A-B 和催化性 PP2A-C 亚基的结合受到破坏有关,会导致 PP2A 全酶被破坏,磷酸酶活性降低。野生型 *PPP2R1A* 在 P179R 突变的高级别子宫内膜原发癌细胞系 (UT42) 中的表达增强了磷酸酶的活性,PP2A 的小分子激活剂 (SMAP) 能有效抑制 P179R 突变的原代细胞系 UT42 皮下异种移植瘤的生长。SMAP 治疗后,肿瘤中 PP2A 底物 (包括 AKT、GSK3 和 c-Myc) 的磷酸化水平下降,肿瘤生长延迟但未完全消退。*PPP2R1A* 基因突变是 EC 中的主要生物学驱动因素,而 PP2A 的激活为 EC 的抗癌治疗提供了新的策略<sup>[42]</sup>。

## 3 分子靶向治疗药物

### 3.1 雌激素通路抑制剂

内源性或外源性雌激素的增加是 EC 发生发展中最重要致病因素。I 型 EC 为激素依赖型,雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 和孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 阳性表达。肿瘤雌激素受体拮抗剂可通过干扰雌激素信号通路而达到治疗目的,此类药物包括选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulators, SERMs)、选择性雌激素受体降解剂 (selective estrogen receptor down-regulators, SERDs) 和芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitors, AIs)<sup>[43]</sup>。这些药物通过选择性结合 ER 或 PR,达到抗雌激素作用或选择性降解 ER 的目的,从而逆转 EC 病灶<sup>[44]</sup>。他莫昔芬为最常见的 SERMs,已在二线转移性 EC 治疗中进行了评估,其客观反应率 (objective response rate, ORR) 为 20.6%,临床获益率 (clinical benefit rate, CBR) 为 36.3%,完全反应 (complete reaction, CR)

为6.3%。SERMs为子宫内膜组织的激动剂，有静脉血栓栓塞的风险。氟维司群是SERDs中的纯雌激素拮抗剂，对ER具有高亲和力，该药物已经在两项EC试验中进行了研究，ORR为11%~16%<sup>[45]</sup>。AIs可以抑制芳香化酶，减少绝经后妇女的雌激素向雌激素的外周转化。研究发现，来曲唑和阿那曲唑在EC组织中可减少ER $\alpha$ 、PR和雄激素受体的表达，其临床效益已在EC中得到证实，EC组的ER/PR阳性PARAGON试验中显示CBR为44%，中位PFS为3.2个月<sup>[46]</sup>。

### 3.2 酪氨酸激酶抑制剂

EGFR的上调有助于癌症的抵抗和进展，EGFR家族由4种不同的酪氨酸激酶细胞表面受体组成：ErbB-1、ErbB-2 (HER2/neu)、ErbB-3和ErbB-4<sup>[47]</sup>。越来越多的证据表明，EGFR在子宫内膜肿瘤中大量表达。研究发现，EGFR可刺激MAPK通路，增加ER- $\alpha$ 66 AF1结构域的磷酸化水平，从而导致雌激素应答基因的表达。ER和EGFR可能在EC的发生发展中起协同作用<sup>[48]</sup>。EGFR的过度表达与EC肿瘤分级、深肌层浸润和不良预后有关。EGFR抑制剂，如吉非替尼、厄洛替尼和拉帕替尼在恶性肿瘤治疗中取得了成功。GOG的一项II期研究评估了吉非替尼在顽固或复发性EC患者中的活性，20名患者每天口服500 mg吉非替尼，直到病情进展或出现严重毒性，有4名患者的PFS大于6个月，1名患者出现完全反应，表明该药物对EC的反应率较低<sup>[49]</sup>。

HER2/neu是影响癌细胞生长和增殖的关键因子，在约30%的子宫浆液性癌(uterine serous carcinoma, USC)中过度表达，是一种罕见的EC侵袭性变异<sup>[50]</sup>。曲妥珠单抗是针对HER2/neu的人源化单克隆抗体。一项II期临床试验比较了卡铂/紫杉醇联合和不联合曲妥珠单抗对过表达HER2/neu的晚期或复发性子宫浆液性癌患者的疗效。结果显示，在卡铂-紫杉醇(实验组)中加入曲妥珠单抗耐受性良好，并导致PFS增加；与单独使用卡铂/紫杉醇相比，在HER2/neu阳性的USC中加入曲妥珠单抗，进展风险降低了56%<sup>[51]</sup>。最近的数据显示，使用抗HER2单克隆抗体曲妥珠单抗联合化疗有利于HER2阳性表达的USC，可获益于生存，但HER2状态对预后的临床意义尚不清楚<sup>[52]</sup>。

成纤维细胞生长因子受体2(fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)在多种癌症中通过基因扩增、易位和突变被激活。FGFR2突变主要存在于子宫

内膜样组织学亚型中，已被证明与早期子宫内膜样EC的无病生存率和总生存率相关。体外研究表明，FGFR2突变的EC细胞对泛FGFR抑制剂(PD173074)具有选择敏感性<sup>[53]</sup>。目前，一些具有抗FGFR活性的药物正在进行临床前研究。不可逆的FGFR1-4抑制剂(Futibatinib)通过共价结合FGFR激酶结构域，抑制FGFR磷酸化，进而抑制下游信号。Futibatinib对于存在不同FGFR基因组畸变的肿瘤细胞系(胃癌、肺癌、多发性骨髓瘤、子宫内膜癌和乳腺癌)表现出较强的选择性生长抑制作用。在不同FGFR驱动的人肿瘤移植瘤模型中，口服Futibatinib可导致肿瘤剂量依赖性地缩小，其缩小与持续的FGFR抑制有关<sup>[54]</sup>。

### 3.3 VEGF抑制剂

血管生成是一个复杂的过程，在许多类型的癌症中，特别是在EC的发展中起着至关重要的作用。VEGF和血管生成标志物水平升高与EC患者的不良预后相关。研究显示，在56%~100%的EC中检测到血管内皮生长因子高表达，而VEGF靶向抑制剂可选择性抑制VEGF的表达，从而抑制肿瘤血管的生成，发挥抗肿瘤作用<sup>[55]</sup>。

贝伐珠单抗是一种重组人源化免疫球蛋白单克隆抗体，能中和VEGF的所有亚型，是目前研究最广泛的抗血管生成药物。初步研究显示，贝伐珠单抗对治疗复发性EC具有一定疗效。贝伐珠单抗联合化疗药物治疗晚期或复发性EC是近几年来比较新的方案<sup>[56]</sup>。研究数据显示，贝伐珠单抗与多西他赛、顺铂联合使用能抑制EC肿瘤细胞的生长，延长EC患者生存时间。贝伐珠单抗联合化疗的总体、完全缓解和部分缓解率分别为76%、22%和21%。贝伐珠单抗联合化疗后6个月和12个月无病进展率分别为79%和62%。贝伐珠单抗其他疗效证据参考MITO END-2试验的初步结果：采用卡铂、紫杉醇、贝伐珠单抗的二线化疗，与单用卡铂或紫杉醇相比，ORR由54%提高到72.7%，PFS由8.7个月提高到13.0个月<sup>[57]</sup>。

### 3.4 PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制剂

PI3K/AKT/mTOR信号通路是细胞由胞外向胞内传递生长信号的重要途径，推动了肿瘤的生长、增殖、血管生成、转移和代谢，常在乳腺癌、胃癌、卵巢癌、前列腺癌、结直肠癌、胶质母细胞瘤和子宫内膜癌等肿瘤中发生突变或扩增<sup>[58]</sup>。PIK通路因PIK3CA基因突变和PTEN功能丧失而过度激活。在所有通过TCGA研究的肿瘤类型中，PI3K/AKT/



mTOR 信号通路在 EC 中显示出异常激活, 基因突变率最高, 通过抑制该通路的有效位点进行靶向治疗, 可提高晚期或复发 EC 的治疗效果<sup>[59]</sup>。

NRG 肿瘤公司在 11 名持续或复发性 EC 患者中进行了单药 PIK3 抑制剂(Copanlisib)的 II 期试验, 中位 PFS 为 2.8 个月, 中位总生存期为 15.2 个月, Copanlisib 的副作用包括高血糖和短暂的 3 级高血压<sup>[60]</sup>。在复发性 EC 患者的 II 期研究中, 患者每周接受 AKT 抑制剂(MK-2206) 200 mg 的治疗, 结果表明 MK-2206 在 *PIK3CA* 突变型和 *PIK3CA* 野生型 EC 人群中单药活性有限, 预后不佳, 最常见的毒性反应是皮疹(44%)、疲劳(41%)、恶心(42%)和高血糖(31%)<sup>[61]</sup>。mTOR 的磷酸化和激活可以促进细胞生长, 减少凋亡和增加血管生成。mTOR 抑制剂(替西罗莫司、利达福莫司、依维莫司)的 II 期临床试验显示了适度的效果, 但 mTOR 抑制剂可能会导致骨髓抑制、高血糖、高脂血症、疲劳、口炎、腹泻、皮疹和肺炎等相关不良反应<sup>[62]</sup>。为了更好地靶向 PI3K 通路, Yang 等<sup>[63]</sup>探索了 PI3K 与 mTOR 抑制剂的协同作用机制, 发现 Dactolisib (PI3K/mTOR 双重抑制剂) 或 ZSTK474 (泛 PI3K 抑制剂) 与 Temsirolimus (mTORC1 抑制剂) 联合应用可以协同抑制癌细胞的生长, 克服细胞对 Temsirolimus 的耐药性, 而不考虑 PTEN 状态。

### 3.5 聚ADP-核糖聚合酶抑制剂

DNA 修复酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 是存在于真核细胞中催化多聚 ADP 核糖化的酶, PARP 酶的抑制导致持续的单链断裂和 DNA 复制过程中双链断裂累积, 最终导致细胞周期停滞或细胞死亡<sup>[64]</sup>。PARP1 和 PARP2 小分子抑制剂的作用是阻断碱基切除修复和 DNA 单链断裂修复。PARP 抑制剂已被应用在卵巢癌、胰腺癌和 HER2 阴性乳腺癌伴有生殖系统 BRCA 突变的患者中<sup>[65]</sup>。目前研究正在评估 PARP1 与其他药物联合治疗前列腺癌、子宫内膜癌、脑癌和胃癌。LBA35 II 期临床研究表明, PARP 抑制剂与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合激活干扰素基因刺激因子 STING 通路而发挥抗肿瘤作用。首次将 PARP 抑制剂他拉唑帕尼和 PD-L1 抑制剂 Avelumab 联合用于微卫星稳定 (microsatellite stability, MSS) 复发/持续 EC 患者的治疗, 共有 35 名患者接受治疗, 3 例患者 ORR 为 8.6%, 8 例患者 6 个月 PFS 为 25.8%, 中位 PFS 为 3.65 个月, 后续将在复发 MSS 子宫内膜癌人群中进行进一步评估<sup>[66]</sup>。

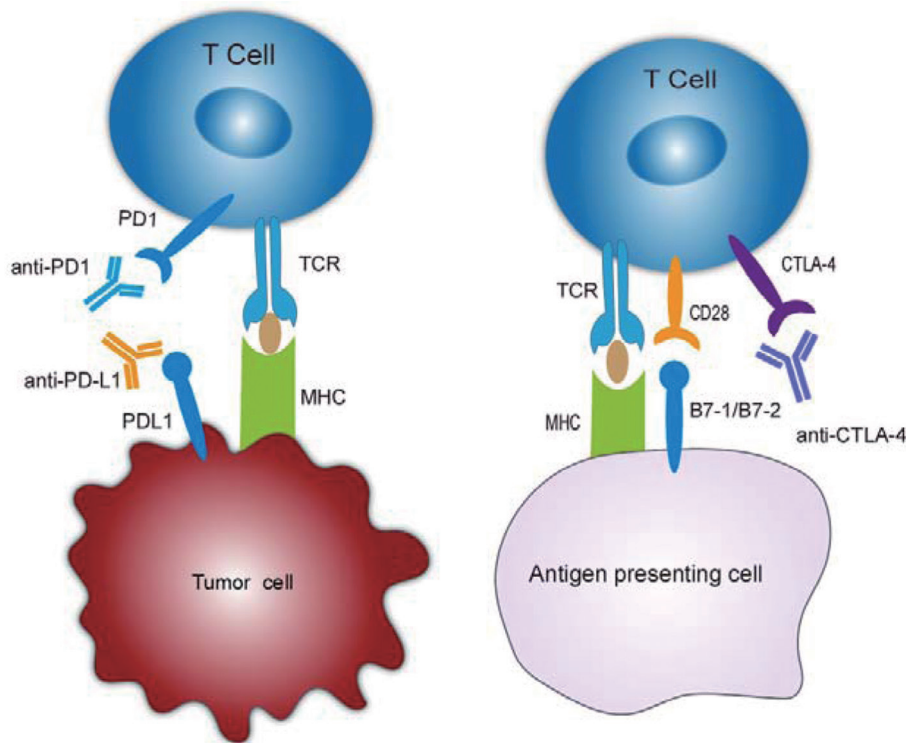
## 3.6 免疫检查点抑制剂

### 3.6.1 PD-1/PD-L1 抑制剂

阻断程序性细胞死亡蛋白 -1 (programmed cell death 1, PD-1)/ 程序性死亡配体 -1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 -4 (cytotoxic T lymphocyte-associate antigen-4, CTLA-4) 等免疫检查点抑制剂的研究已经成为恶性肿瘤转化医学的前沿, 正日益被探索成各种癌症的免疫治疗手段 (图 2)<sup>[67]</sup>。PD-1/PD-L1 抑制剂通过阻断 PD-1 或其配体 PD-L1 阻止 PD-1/PD-L1 相互作用, PD-1 受体是表达于活化 T 细胞表面的跨膜蛋白, 一旦与肿瘤细胞和造血细胞上过表达的 PD-L1 与 PD-1 结合, 免疫应答将受到抑制<sup>[68]</sup>。2015 年妇科肿瘤学会年会指出, 在所研究的癌症类型中, PD-1 表达率较高的癌症分别为子宫内膜癌 (75.2%)、上皮性卵巢癌 (66.9%) 和宫颈癌 (63.1%), PD-L1 高表达的肿瘤为卵巢性脊髓间质肿瘤 (75.0%)、子宫癌肉瘤 (46.3%) 和子宫内膜癌 (25.2%), 约 25%~30% 的复发性 EC 患者存在 MSI-H 或 dMMR 突变。目前可获得的免疫检查点抑制剂 (表 2) 包括 Atezolizumab、Durvalumab、Avelumab、Nivolumab、Pembrolizumab 和 Dostarlimab 等, 作为单药或和其他药物联合使用已在多个临床研究中进行了疗效和安全性评估。美国食品和药物管理局已批准 Levantinib 联合 Pembrolizumab 治疗晚期 MSS EC 患者。随后, 2021 年 FDA 批准 Dostarlimab 用于治疗 dMMR 的复发或晚期 EC。

### 3.6.2 CTLA-4 抑制剂

CTLA-4 是免疫系统细胞间信号传递的一个重要检查点。CTLA-4 作为 T 细胞激活的负调控因子与 B7-1/B7-2 分子的亲和力高于 CD28, CTLA-4 与 B7-1/B7-2 优先结合阻止了 T 细胞释放 IL-2, 限制了 T 细胞的发展。开发一种阻断 CTLA-4 与 B7-1/B7-2 结合的抗体会导致有效的抗肿瘤反应<sup>[76]</sup>。研究发现, 子宫内膜异位症的发病机理与免疫机制的改变有关, CTLA-4 作为一种膜受体促进淋巴细胞的过敏状态, 可能会破坏子宫内膜异位症环境中的免疫系统<sup>[77]</sup>。Ipilimumab 是第一个针对 CTLA-4 的免疫检查点抑制剂, 于 2011 年被 FDA 批准用于治疗转移性黑色素瘤, 接受 Ipilimumab 治疗的患者 3 年生存率为 22%<sup>[78]</sup>。在 2021 年癌症免疫治疗学会年会上, 新一代 CTLA-4 抑制剂 (AGEN1181) 的临床数据显示, 使用单药或联合 PD-1 抑制剂 (Balstilimab) 在多种方法治疗失败的晚期实体瘤患者中展现出一定的临床活性。在接受 AGEN1181 联合 Balstilimab



PD-1与PD-L1结合，在肿瘤微环境中产生抑制或免疫抑制反应。肿瘤相关抗原由主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)呈递至T细胞(T cell receptor, TCR)。T细胞上的CD28与抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APC)上的CD80/CD86 (B7-1/B7-2)结合，导致免疫反应或抗肿瘤免疫增强。T细胞上的CTLA-4与APC上的CD80/CD86交联，导致T细胞反应受到抑制。

图2 免疫检查点抑制剂PD-1/PD-L1和CTLA-4的作用机制

表2 PD-1/PD-L1抑制剂对晚期/复发性子宫内膜癌的临床试验结果

靶点	抑制剂	试验结果
PD-1	Dostarlimab	MMRd队列中ORR 42.3%，CR为12.7%，PR为12.7%；MMRp队列中ORR为13.4%，两个队列均未达到中位DOR <sup>[70]</sup> 。
	Pembrolizumab	ORR为57.1%，中位PFS为25.7个月 <sup>[71]</sup> 。
	Pembrolizumab+Lenvatinib	整体患者ORR为38.9%，CR为31.5%，PR为7.4%，中位DOR为21.2个月；MSI-H患者ORR为63.6%，中位PFS为18.9个月 <sup>[72]</sup> 。
	Nivolumab	ORR为46.2%，51.3%的患者PFS为6个月 <sup>[73]</sup> 。
PD-L1	Atezolizumab	ORR为13%。
	Avelumab	MMRp队列中ORR为6.25%，6.3%的患者PFS为6个月；MMRd队列中ORR为26.7% <sup>[74]</sup> 。
	Durvalumab	MMRp队列中ORR为3% <sup>[75]</sup> 。

治疗的患者中，有4名达到客观缓解：1例MSS子宫内膜癌完全缓解；1例MSS结直肠癌、1例PD-L1卵巢癌、1例PD-1难治性黑色素瘤达到部分缓解<sup>[79]</sup>。

#### 4 展望和结语

EC是最常见的妇科恶性肿瘤之一。被诊断为I型的EC患者，早期预后较好，而晚期、复发或高级别组织病变的患者预后较差。传统化疗方案对II

型EC患者疗效甚微，也给患者带来严重的不良反应和经济负担。目前，临床研究和临床试验更多地侧重于靶向治疗，通过对子宫内膜肿瘤的基因组表征，发现了几个异常途径和潜在的靶向突变。现有靶向治疗药物，如免疫检查点抑制剂有望提高EC患者的临床疗效，但其有效的靶向治疗方法有限。大多数靶向治疗药物仍处于临床试验阶段，并有许多不良反应和毒性。目前，很少有治疗药物能使复

发或进行性 EC 患者获得持久缓解。将分子分型特征纳入 EC 的分类,旨在识别潜在的药物靶点和多靶点联合用药,为临床寻找治疗 EC 的有效新药提供了新思路。未来,我们期待更多新的靶点和靶向治疗药物被发现,为 EC 患者带来更有效、更充分的治疗选择和方案。

### [参 考 文 献]

- [1] Aoki Y, Kanao H, Wang X, et al. Adjuvant treatment of endometrial cancer today. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50: 753-65
- [2] Zhao L, Fu X, Han X, et al. Tumor mutation burden in connection with immune-related survival in uterine corpus endometrial carcinoma. *Cancer Cell Int*, 2021, 21: 80-9
- [3] Sun P, Shen Y, Wang T, et al. Distinct clinical and genetic mutation characteristics in sporadic and Lynch syndrome-associated endometrial cancer in a Chinese population. *Cancer Epidemiol*, 2021, 73: 2-9
- [4] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-49
- [5] 田东立, 芦恩婷, 张颐. 复发性子宫内膜癌辅助治疗的研究现状与展望. *肿瘤预防与治疗*, 2021, 34: 469-73
- [6] Rundle-Thiele D, Shrestha S, Janda M. Prevention of endometrial cancer through lifestyle interventions: a systematic review and synthesis. *Gynecol Oncol Rep*, 2022, 39: 1009-17
- [7] Papa A, Zaccarelli E, Caruso D, et al. Targeting angiogenesis in endometrial cancer-new agents for tailored treatments. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25: 31-49
- [8] Nakamura Y, Kawazoe A, Lordick F, et al. Biomarker-targeted therapies for advanced-stage gastric and gastro-oesophageal junction cancers: an emerging paradigm. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18: 473-87
- [9] Emens LA. Breast cancer immunotherapy: facts and hopes. *Clin Cancer Res*, 2018, 24: 511-20
- [10] Villalobos P, Wistuba II. Lung cancer biomarkers. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2017, 31: 13-29
- [11] Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1983, 15: 10-7
- [12] Njoku K, Abiola J, Russell J, et al. Endometrial cancer prevention in high-risk women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020, 65: 66-78
- [13] Yen TT, Wang TL, Fader AN, et al. Molecular classification and emerging targeted therapy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol*, 2020, 39: 26-35
- [14] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*, 2013, 497: 67-73
- [15] León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *Clin Oncol*, 2020, 38: 3388-97
- [16] Bell DW, Ellenson LH. Molecular genetics of endometrial carcinoma. *Annu Rev Pathol*, 2019, 14: 339-67
- [17] Ryan NAJ, Glaire MA, Blake D, et al. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med*, 2019, 21: 2167-80
- [18] Kahn RM, Gordhandas S, Maddy BP, et al. Universal endometrial cancer tumor typing: how much has immunohistochemistry, microsatellite instability, and MLH1 methylation improved the diagnosis of Lynch syndrome across the population? *Cancer*, 2019, 125: 3172-83
- [19] Smerdel MP, Skytte AB, Jelsig AM, et al. Revised Danish guidelines for the cancer surveillance of patients with Cowden Syndrome. *Eur J Med Genet*, 2020, 63: 103873
- [20] Gammon A, Jaspersen K, Champine M. Genetic basis of Cowden syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet*, 2016, 9: 83-92
- [21] Manning-Geist BL, Gatus S, Liu Y, et al. Diagnosis and management of an endometrial cancer patient with Cowden syndrome. *Gynecol Oncol*, 2021, 163: 14-21
- [22] Takeda T, Banno K, Okawa R, et al. *ARID1A* gene mutation in ovarian and endometrial cancers (Review). *Oncol Rep*, 2016, 35: 607-13
- [23] Wang L, Qu J, Zhou N, et al. Effect and biomarker of immune checkpoint blockade therapy for *ARID1A* deficiency cancers. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110626-34
- [24] De Leo A, de Biase D, Lenzi J, et al. *ARID1A*, and *CTNNB1*/ $\beta$ -catenin molecular status affects the clinicopathologic features and prognosis of endometrial carcinoma: Implications for an improved surrogate molecular classification. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 950-63
- [25] Wilson MR, Reske JJ, Holladay J, et al. *ARID1A* and PI3-kinase pathway mutations in the endometrium drive epithelial transdifferentiation and collective invasion. *Nat Commun*, 2019, 10: 3554-9
- [26] Bitler BG, Aird KM, Garipov A, et al. Synthetic lethality by targeting EZH2 methyltransferase activity in *ARID1A*-mutated cancers. *Nat Med*, 2015, 21: 231-8
- [27] Moroney MR, Davies KD, Wilberger AC, et al. Molecular markers in recurrent stage I, grade 1 endometrioid endometrial cancers. *Gynecol Oncol*, 2019, 153: 517-20
- [28] Berger AA, Jelinic P, Levine DA, et al. Mechanisms of response to anti-angiogenesis therapy in *CTNNB1*-mutated endometrial cancers. *Gynecol Oncol*, 2019, 154: 50-6
- [29] Costigan DC, Dong F, Nucci MR, et al. Clinicopathologic and immunohistochemical correlates of *CTNNB1* mutated endometrial endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*, 2020, 39: 119-27
- [30] Moroney MR, Woodruff E, Qamar L, et al. Inhibiting Wnt/ $\beta$ -catenin in *CTNNB1*-mutated endometrial cancer. *Mol Carcinog*, 2021, 60: 511-23
- [31] Henry CE, Llamasos E, Daniels B, et al. *ROR1*, and *ROR2* play distinct and opposing roles in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2018, 148: 576-84
- [32] Castro MV, Lopez-Bergami P. Cellular and molecular



- mechanisms implicated in the dual role of *ROR2* in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 170: 103595-107
- [33] Liu D, Gunther K, Enriquez LA, et al. *ROR1* is upregulated in endometrial cancer and represents a novel therapeutic target. *Sci Rep*, 2020, 10: 13906-18
- [34] Liang M, Chen H, Min J. miR-379-5p inhibits proliferation and invasion of the endometrial cancer cells by inhibiting the expression of *ROR1*. *Acta Biochim Pol*, 2021, 68: 659-65
- [35] Sideris M, Emin EI, Abdullah Z, et al. The role of *KRAS* in endometrial cancer: a mini-review. *Anticancer Res*, 2019, 39: 533-9
- [36] Rizzo S, Bronte G, Fanale D, et al. Prognostic vs predictive molecular biomarkers in colorectal cancer: is *KRAS* and *BRAF* wild type status required for anti-EGFR therapy? *Cancer Treat Rev*, 2010, 36: S56-61
- [37] Yu K, Wang Y. The advance and correlation of *KRAS* mutation with the fertility-preservation treatment of endometrial cancer in the background of molecular classification application. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27: 1609906
- [38] Alomari A, Abi-Raad R, Buza N, et al. Frequent *KRAS* mutation in complex mucinous epithelial lesions of the endometrium. *Mod Pathol*, 2014, 27: 675-80
- [39] Remmerie M, Janssens V. *PP2A*: a promising biomarker and therapeutic target in endometrial cancer. *Front Oncol*, 2019, 9: 462-78
- [40] McConechy MK, Anglesio MS, Kalloger SE, et al. Subtype-specific mutation of *PPP2R1A* in endometrial and ovarian carcinomas. *J Pathol*, 2011, 223: 567-73
- [41] Taylor SE, O'Connor CM, Wang Z, et al. The highly recurrent PP2A A $\alpha$ -subunit mutation P179 Alters protein structure and impairs *PP2A* enzyme function to promote endometrial tumorigenesis. *Cancer Res*, 2019, 79: 4242-57
- [42] Haines K, Huang GS. Precision therapy for aggressive endometrial cancer by reactivation of protein phosphatase 2A. *Cancer Res*, 2019, 79: 4009-10
- [43] Ignatov A, Ortmann O. Endocrine risk factors of endometrial cancer: polycystic ovary syndrome, oral contraceptives, infertility, tamoxifen. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 1766-77
- [44] 董阳阳, 王建六. 子宫内膜癌与代谢综合征的关系及内分泌治疗. *实用妇产科杂志*, 2020, 36: 405-8
- [45] Ethier JL, Desautels DN, Amir E, et al. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 2017, 147: 158-66
- [46] Jerzak KJ, Duska L, MacKay HJ. Endocrine therapy in endometrial cancer: an old dog with new tricks. *Gynecol Oncol*, 2019, 153: 175-83
- [47] Singh D, Attri BK, Gill RK, et al. Review on EGFR inhibitors: critical updates. *Mini Rev Med Chem*, 2016, 16: 1134-66
- [48] Sabbah DA, Hajjo R, Sweidan K. Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20: 815-34
- [49] Roskoski R Jr. Small molecule inhibitors targeting the EGFR/ErbB family of protein-tyrosine kinases in human cancers. *Pharmacol Res*, 2019, 139: 395-411
- [50] Buza N. HER2 Testing in endometrial serous carcinoma: time for standardized pathology practice to meet the clinical demand. *Arch Pathol Lab Med*, 2021, 145: 687-91
- [51] Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared with carboplatin-paclitaxel trastuzumab in advanced (stage III-IV) or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress Her2/Neu: an updated overall survival analysis. *Clin Cancer Res*, 2020, 26: 3928-35
- [52] McEachron J, Zhou N, Baqir AW, et al. Prognostic implications of HER2/neu on chemosensitivity and survival in uterine serous and clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2021, 162: S246-7
- [53] Jeske YW, Ali S, Byron SA, et al. FGFR2 mutations are associated with poor outcomes in endometrioid endometrial cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2017, 145: 366-73
- [54] Sootome H, Fujita H, Ito K, et al. Futibatinib is a novel irreversible FGFR 1-4 inhibitor that shows selective antitumor activity against FGFR-deregulated tumors. *Cancer Res*, 2020, 80: 4986-97
- [55] 何洁丽, 刘超然, 卓羽波, 等. 贝伐珠单抗治疗子宫内膜癌的新进展. *智慧健康*, 2019, 5: 48-51
- [56] Leslie KK, Filiaci VL, Mallen AR, et al. Mutated p53 portends improvement in outcomes when bevacizumab is combined with chemotherapy in advanced/recurrent endometrial cancer: an NRG Oncology study. *Gynecol Oncol*, 2021, 161: 113-21
- [57] Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2-A randomized phase II trial. *Gynecol Oncol*, 2019, 155: 406-12
- [58] Oaknin A, León-Castillo A, Lorusso D. Progress in the management of endometrial cancer (subtypes, immunotherapy, alterations in PIK3CA pathway): data and perspectives. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32: 471-80
- [59] Barra F, Evangelisti G, Ferro Desideri L, et al. Investigational PI3K/AKT/mTOR inhibitors in development for endometrial cancer. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28: 131-42
- [60] Santin AD, Filiaci V, Bellone S, et al. Phase II evaluation of copanlisib, a selective inhibitor of PI3KCA, in patients with persistent or recurrent endometrial carcinoma harboring PIK3CA hotspot mutations: an NRG Oncology study (NRG-GY008). *Gynecol Oncol Rep*, 2020, 31: 100532
- [61] Myers AP, Konstantinopoulos PA, Barry WT, et al. Phase II, 2-stage, 2-arm, PIK3CA mutation stratified trial of MK-2206 in recurrent endometrial cancer. *Int J Cancer*, 2020, 147: 413-22
- [62] Roncolato F, Lindemann K, Willson ML, et al. PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent

- endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10: CD012160
- [63] Yang S, Xiao X, Meng X, et al. A mechanism for synergy with combined mTOR and PI3 kinase inhibitors. *PLoS One*, 2011, 6: e26343
- [64] Musacchio L, Caruso G, Pisano C, et al. PARP Inhibitors in endometrial cancer: current status and perspectives. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 6123-35
- [65] Madariaga A, Bowering V, Ahrari S, et al. Manage wisely: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) treatment and adverse events. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30: 903-15
- [66] Konstantinopoulos PA, Gockley AA, Xiong N, et al. LBA35 Phase II study of PARP inhibitor talazoparib and PD-L1 inhibitor avelumab in patients with microsatellite stable recurrent/persistent endometrial cancer. *Ann Oncol*, 2020, 31: S1165
- [67] Drakes ML, Czerlanis CM, Stiff PJ. Immune checkpoint blockade in gynecologic cancers: State of Affairs. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 3301-21
- [68] Green AK, Feinberg J, Makker V. A review of immune checkpoint blockade therapy in endometrial cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2020, 40: 1-7
- [69] Grywalska E, Sobstyl M, Putowski L, et al. Current possibilities of gynecologic cancer treatment with the use of immune checkpoint inhibitors. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 4705-22
- [70] Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial. *JAMA Oncol*, 2020, 6: 1766-72
- [71] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 1-10
- [72] Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med*, 2022, 386: 437-48
- [73] Gómez-Raposo C, Merino Salvador M, Aguayo Zamora C, et al. Immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 161: 103306-13
- [74] Antill Y, Kok PS, Robledo K, et al. Clinical activity of durvalumab for patients with advanced mismatch repair-deficient and repair-proficient endometrial cancer. A nonrandomized phase 2 clinical trial. *Immunother Cancer*, 2021, 9: e002255
- [75] Konstantinopoulos PA, Luo W, Liu JF, et al. Phase II study of avelumab in patients with mismatch repair-deficient and mismatch repair proficient recurrent/persistent endometrial cancer. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 2786-94
- [76] Lisi L, Lacal PM, Martire M, et al. Clinical experience with CTLA-4 blockade for cancer immunotherapy: From the monospecific monoclonal antibody ipilimumab to probodies and bispecific molecules targeting the tumor microenvironment. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 105997-6013
- [77] Abramiuk M, Bębnowska D, Hryniewicz R, et al. CTLA-4 expression is associated with the maintenance of chronic inflammation in endometriosis and infertility. *Cells*, 2021, 25: 487-500
- [78] Schadendorf D, Hodi F.S, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 1889-94
- [79] Shapiro I, Lim M, Pabla S, et al. Abstract 1677: Characterization of the pharmacodynamic activity of AGEN1181, an Fc-enhanced CTLA-4 antibody, alone and in combination with the PD-1 antibody balstilimab. *Cancer Res*, 2021, 81: 1677