

• 循证医学 •

PD-L1 在子宫内膜癌中的表达及其临床意义的 meta 分析

李晨诗, 李云云, 张晓静[△]

(重庆医科大学附属永川医院妇科, 重庆 402160)

[摘要] **目的** 系统评价 PD-L1 在子宫内膜癌中的表达及其临床意义。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、EMBASE、Web of Science、中国知网、万方和维普等数据库, 检索时间为建库至 2022 年 2 月。检索子宫内膜癌相关文献, 采用 STATA16.0 软件进行 meta 分析。**结果** 共纳入 26 篇文献。meta 分析结果显示, PD-L1 表达对子宫内膜癌患者无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)均无显著影响($P=0.768$ 、 0.549)。PD-L1 高表达与淋巴血管间隙浸润(LVSI)、国际妇产科联盟(FIGO)分期、浸润深度($\geq 1/2$)、淋巴结转移(LNM)、较高组织学分级显著相关($P<0.05$), 与病理类型无显著相关性($P>0.05$)。进一步的亚组分析显示, 在肿瘤细胞、肿瘤浸润免疫细胞中, PD-L1 高表达与较晚 FIGO 分期显著相关($P<0.05$)。PD-L1 表达对 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效无显著影响($P>0.05$)。**结论** PD-L1 高表达与 LVSI、较晚 FIGO 分期、浸润深度($\geq 1/2$)、LNM、较高组织学分级显著相关, 但 PD-L1 表达对子宫内膜癌患者 PFS、OS、PD-1/PD-L1 抑制剂疗效无显著影响。

[关键词] 子宫内膜癌; PD-L1; 临床病理特征; 免疫疗法

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.06.015 中图法分类号:R446.8

文章编号:1009-5519(2023)06-0965-08 文献标识码:A

Meta-analysis of the expression of PD-L1 in endometrial carcinoma and its clinical significance

LI Chenshi, LI Yunyun, ZHANG Xiaojing[△]

(Department of Gynecology, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing

Medical University, Chongqing 402160, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the expression of programmed cell death-Ligand 1 (PD-L1) in endometrial carcinoma and its clinical significance. **Methods** The PubMed, Cochrane Library, Excerpta Medica Database, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang, VIP and other databases were retrieved by computer. The retrieval time was from the establishment of the database to February 2022. The literatures related to endometrial cancer were retrieved, and the meta-analysis was performed using STATA16.0 software. **Results** A total of 26 articles were included. The results of meta-analysis showed that the expression of PD-L1 had no significant effect on the progression-free survival(PFS) and overall survival(OS) of endometrial cancer patients($P=0.768, 0.549$). The high expression of PD-L1 was significantly correlated with lymphatic vascular space infiltration(LVSI), federation international of gynecology and obstetrics(FIGO)stage, invasion depth($\geq 1/2$), lymph node metastasis(LNM) and higher histological grade($P<0.05$), but not with pathological type($P>0.05$). Further subgroup analysis showed that the high expression of PD-L1 in tumor cells and tumor-infiltrating immune cells was significantly correlated with the later FIGO stage($P<0.05$). The expression of PD-L1 had no significant effect on the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors($P>0.05$). **Conclusion** The high expression of PD-L1 is significantly correlated with LVSI, late FIGO stage, depth of invasion($\geq 1/2$), LNM, and higher histological grade, but the expression of PD-L1 has no significant effect on the efficacy of PFS, OS, PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with endometrial carcinoma.

[Key words] Endometrial carcinoma; Programmed death protein-1; Clinicopathological characteristics; Immunotherapy

子宫内膜癌(EC)是女性最常见生殖道恶性肿瘤,2020 年全球新发病例 41.7 万例,死亡病例 9.7 万例^[1],平均发病年龄为 63 岁左右,超过 90%发生于 50 岁以上的妇女^[2]。早期患者首选手术治疗,晚期患者采用手术、放射、化疗等综合治疗。尽管早期患者 5 年生存率可达 81%,但ⅣA、ⅣB 期的子宫内膜癌患者 5 年生存率分别为 17%和 15%^[3]。因此,新型靶向药物治疗被尝试用于晚期或复发性子宫内膜癌患者。

程序性死亡受体 1(PD-1)及其配体 1(PD-L1)通路作为肿瘤免疫逃逸的重要途径是目前的研究热点^[4]。PD-L1 通常高表达于肿瘤细胞,与 T 细胞上的 PD-1 受体结合诱导其凋亡,抑制细胞毒性 T 细胞,导致肿瘤细胞逃避机体的免疫监视和杀伤^[5-6]。PD-L1 已经在多种肿瘤组织中被证实存在高表达,如非霍奇金淋巴瘤^[7]、非小细胞肺癌^[8]、甲状腺癌^[9]、乳腺癌^[10]、黑色素瘤^[11]等,其在子宫内膜癌中的作用及价值也正在被探索^[12-15]。LING 等^[12]研究发现,PD-L1 高表达与子宫内膜癌的分化程度和国际妇产科联盟(FIGO)分期呈正相关。ZHANG 等^[13]研究发现,PD-L1 高表达与非亚洲籍子宫内膜癌患者较短的总生存期(OS)及亚洲籍患者较短的无进展生存期(PFS)显著相关。本研究对 PD-L1 在子宫内膜癌中的表达及其临床意义进行了系统全面评价,以期临床决策提供更加可靠的数据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网、万方和维普等数据库,检索时间为建库至 2022 年 2 月。根据不同数据库的特征采用主题词联合自由词的综合检索,主要检索词有“PD-L1”“programmed death ligand-1”“B7-H1”“CD274”“endometrial neoplasms”“endometrial carcinoma”“endometrial cancer”“程序性死亡受体配体 1”“程序性细胞死亡因子配体 1”“子宫内膜肿瘤”“子宫内膜癌”“子宫内膜恶性肿瘤”等。同时检索相关文献的参考列表,寻找可能符合条件的研究。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)经病理确诊为子宫内膜癌;(2)采用免疫组化(IHC)检测 PD-L1 蛋白在癌组织中的表达;(3)研究评估了 PD-L1 表达与预后(OS、PFS)、临床病理特征[淋巴血管间隙浸润(LVSI)、FIGO 分期、浸润深度、淋巴结转移(LNM)、组织学分级、病理类型]、PD-1/PD-L1 抑制剂疗效[客观缓解率(ORR)];(4)风险比(HR)、相对危险度(RR)及 95%可信区间(CI)可直接提取,或可由原始数据间接计算或 Kaplan-Meier 曲线估算而得到;(5)中英文全文文献。排除标准:(1)重复发表的文献;

(2)综述性文献、个案报道、会议摘要或评论;(3)无法提取必要数据的文献;(4)非中英文文献。

1.3 资料提取与文献质量评价 2 名研究者独立筛选文献并提取资料,若有分歧则讨论解决。提取内容包括:研究名称、第一作者姓名、发表年份、国家、样本量、PFS、OS 及其 HR 与 95%CI、临床病理特征、检测样本类型等。Kaplan-Meier 曲线的生存数据使用 Engauge Digitizer 4.1 软件进行读取。采用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS)量表^[16]评价纳入文献的质量。从研究对象的选择、可比性和结局 3 个方面进行评价,总共 9 分,>6 分为高质量文献。

1.4 统计学处理 采用 STATA16.0 软件进行分析。OS、PFS 等采用 HR 为分析统计量,临床病理因素、ORR 等二分类变量采用 RR 为分析统计量,效应量采用 95%CI 表示。若 $HR > 1$ 或 $RR > 1$,提示 PD-L1 高表达的子宫内膜癌预后较差或恶性程度较高。采用 Z 检验判断合并统计量有无统计学意义, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。异质性检验采用 Q 检验和 I^2 值,当 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$ 时,表示各研究间存在异质性,使用随机效应模型(REM)进行分析;对无异质性证据的研究,使用固定效应模型(FEM)进行分析。采用 Begg's 和 Egger's 检验评估发表偏倚。若存在偏倚($P < 0.05$),使用剪补法^[18]调整 HR 或 RR 值。根据样本量大小、地理区域等进行亚组分析。逐篇剔除各研究进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果 初检文献 762 篇,剔除重复文献后余 616 篇;通过阅读文献标题、摘要及关键词进行初筛,获得 53 篇文献;再通过阅读全文进行复筛,最终纳入 26 篇文献^[18-43]。文献筛选流程见图 1。

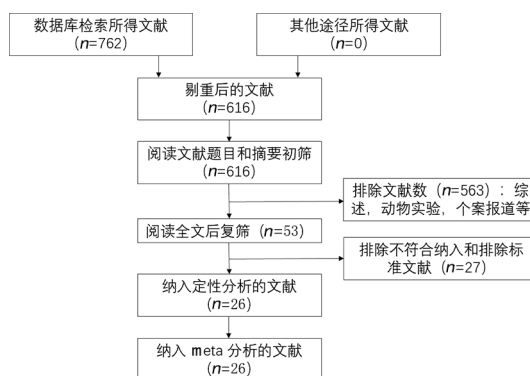


图 1 文献筛选流程图

2.2 文献质量评价结果 26 篇文献中,英文文献 22 篇,中文文献 4 篇。所有纳入文献的 NOS 评分均大于 6 分,具有较高的方法学质量。见表 1。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 PD-L1 表达对子宫内膜癌患者 PFS、OS 的影

响 6 篇文献^[19,29,33-34,36,38]报道了 PD-L1 表达对子宫内膜癌患者 PFS 的影响。各研究具有异质性($I^2 = 61.3\%$, $P = 0.012$),采用 REM 分析。meta 分析结果显示,PD-L1 表达对子宫内膜癌患者 PFS 无显著影响($P = 0.768$, $HR = 1.09$, $95\%CI: 0.61 \sim 1.95$)。11 篇文献^[19,20,23,26,28-30,32-34,36]报道了 PD-L1 表达对子宫内膜癌患者 OS 的影响。各研究具有异质性($I^2 =$

44.5% , $P = 0.032$),采用 REM 分析。meta 分析结果显示,PD-L1 表达对子宫内膜癌患者 OS 无显著影响($P = 0.549$, $HR = 1.12$, $95\%CI: 0.77 \sim 1.63$)。进一步的亚组分析显示,在不同地理区域、样本量、检测样本类型中,PD-L1 表达对子宫内膜癌患者 PFS、OS 均无显著影响($P > 0.05$)。见表 2、3。

表 1 纳入文献基本特征

纳入文献	年份 (年)	国家	样本量 (n)	检测 方法	检测样本类型	结局指标	临床病理特征
KHALIFA 等 ^[18]	2022	埃及	100	IHC	肿瘤细胞	—	LVSI、FIGO 分期、浸润深度、LNM、组织学分级、病理类型
ZHANG 等 ^[19]	2021	中国	79	IHC	肿瘤细胞、TIC	PFS、OS	LVSI、FIGO 分期、浸润深度、LNM
AMARIN 等 ^[20]	2021	约旦	231	IHC	肿瘤细胞	OS	FIGO 分期、组织学分级
ZONG 等 ^[21]	2021	中国	833	IHC	肿瘤细胞、TIC	—	LVSI、FIGO 分期、浸润深度
KIR 等 ^[22]	2021	土耳其	176	IHC	肿瘤细胞、TIC	—	LVSI、FIGO 分期、LNM、病理类型
JONES 等 ^[23]	2021	美国	43	IHC	肿瘤细胞、TIC	OS	LVSI、FIGO 分期
CHEW 等 ^[24]	2021	马来西亚	59	IHC	肿瘤细胞、TIC	—	FIGO 分期、组织学分级
KIR 等 ^[25]	2020	土耳其	59	IHC	肿瘤细胞、TIC	—	LVSI、FIGO 分期、LNM、组织学分级、病理类型
ZHANG 等 ^[26]	2020	日本	221	IHC	肿瘤细胞、TIC	OS	LVSI、FIGO 分期、浸润深度、组织学分级、病理类型
ENERUD 等 ^[27]	2020	挪威	700	IHC	肿瘤细胞	—	FIGO 分期、浸润深度、组织学分级、病理类型
UMARAN KUCUKGOZ GULEC 等 ^[28]	2020	土耳其	59	IHC	肿瘤细胞	OS	—
STYLIANOS VAGIOS 等 ^[29]	2019	希腊	101	IHC	肿瘤细胞	PFS、OS	LVSI、FIGO 分期、浸润深度、LNM、病理类型
KUCUKGOZ GULEC 等 ^[30]	2019	土耳其	53	IHC	肿瘤细胞	OS	—
CRUMLEY 等 ^[31]	2019	美国	132	IHC	肿瘤细胞	—	LVSI、FIGO 分期、浸润深度、LNM
SUNGU 等 ^[32]	2019	土耳其	127	IHC	肿瘤细胞、TIC	OS	LVSI、FIGO 分期、组织学分级、病理类型
LIU 等 ^[33]	2019	美国	15	IHC	TIC	PFS、OS、ORR	—
TAMURA 等 ^[34]	2019	日本	22	IHC	肿瘤细胞	PFS、OS、ORR	—
TAWADROS 等 ^[35]	2018	埃及	95	IHC	肿瘤细胞	—	LVSI、FIGO 分期、浸润深度、LNM、组织学分级、病理类型
KIM 等 ^[36]	2018	韩国	183	IHC	肿瘤细胞、TIC	PFS、OS	LVSI、FIGO 分期、浸润深度、组织学分级
LI 等 ^[37]	2018	美国	700	IHC	肿瘤细胞、TIC	—	LVSI
YAMASHITA 等 ^[38]	2018	日本	149	IHC	肿瘤细胞	PFS	—
MO 等 ^[39]	2016	中国	75	IHC	肿瘤细胞、TIC	—	LVSI、FIGO 分期、病理类型
姚立丽等 ^[40]	2021	中国	74	IHC	未说明	—	FIGO 分期、浸润深度、LNM
李海军等 ^[41]	2021	中国	96	IHC	TIC	—	FIGO 分期、LNM、组织学分级
张梦雪等 ^[42]	2021	中国	90	IHC	肿瘤细胞、TIC	—	FIGO 分期、浸润深度、LNM、组织学分级
汪锋等 ^[43]	2020	中国	103	IHC	TIC	—	LVSI、浸润深度

注：TIC 为肿瘤浸润免疫细胞；— 表示无此项。

表 2 PD-L1 表达对子宫内膜癌患者 PFS 影响的亚组分析

组别	文献数 (篇)	HR(95%CI)	P	效应 模型	异质性	
					I ² (%)	P
地理区域						
亚洲	4	1.37(0.68~2.80)	0.381	REM	65.6	0.013
非亚洲	2	0.55(0.27~1.14)	0.107	FEM	0.0	0.729
样本量(<i>n</i>)						
<100	3	0.68(0.37~1.22)	0.324	FEM	32.5	0.227
>100	3	1.44(0.64~3.23)	0.374	REM	68.0	0.014
检测样本类型						
肿瘤细胞	4	0.91(0.57~1.45)	0.795	FEM	27.6	0.246
TIC	2	2.09(0.62~6.99)	0.233	REM	65.3	0.056

2.3.2 PD-L1 表达与子宫内膜癌临床病理特征的相关性 21 篇文献^[18-27, 29, 31-32, 35-37, 39-43]报道了 PD-L1 表达与子宫内膜癌患者临床病理特征的相关性。meta 分析结果显示,PD-L1 高表达与 LVSI、FIGO 分期、浸

润深度(≥1/2)、LNM、较高组织学分级显著相关($P<0.05$),与病理类型无显著相关性($P>0.05$)。进一步的亚组分析显示,在肿瘤细胞、TIC 中,PD-L1 高表达与较晚 FIGO 分期显著相关($P<0.05$)。见表 4。

表 3 PD-L1 表达对子宫内膜癌患者 OS 影响的亚组分析

组别	文献数 (篇)	HR(95%CI)	P	效应 模型	异质性	
					I ² (%)	P
地理区域						
亚洲	5	0.77(0.55~1.07)	0.179	FEM	9.9	0.353
非亚洲	6	1.60(1.07~2.40)	0.114	FEM	38.4	0.136
样本量(<i>n</i>)						
<100	6	1.55(1.01~2.39)	0.149	FEM	45.8	0.100
>100	5	0.82(0.60~1.13)	0.447	FEM	24.5	0.225
检测样本类型						
肿瘤细胞	8	1.17(0.63~2.16)	0.617	REM	64.1	0.007
TIC	4	1.16(0.68~1.99)	0.640	FEM	19.2	0.292

表 4 PD-L1 表达与子宫内膜癌临床病理特征的相关性

临床病理特征及分组	文献数(篇)	RR(95%CI)	P	效应模型	异质性	
					I ² (%)	P
LVSI(有 <i>vs.</i> 无)	15	1.56(1.28~1.89)	<0.001	REM	62.7	<0.001
肿瘤细胞	11	1.58(1.15~2.17)	0.005	REM	70.6	<0.001
TIC	9	1.58(1.24~2.01)	<0.001	REM	42.5	0.084
FIGO 分期						
Ⅲ~Ⅳ <i>vs.</i> Ⅰ~Ⅱ	12	1.31(1.06~1.62)	0.014	REM	55.9	0.004
肿瘤细胞	9	1.39(0.99~1.93)	0.056	REM	69.1	0.001
TIC	4	1.21(1.00~1.47)	0.056	FEM	42.4	0.157
Ⅱ~Ⅳ <i>vs.</i> Ⅰ	7	1.73(1.21~2.47)	0.003	REM	53.5	0.018
肿瘤细胞	4	2.09(1.23~3.54)	0.006	FEM	29.2	0.237
TIC	5	1.36(1.02~1.81)	0.038	FEM	40.0	0.155
浸润深度(≥1/2 <i>vs.</i> <1/2)	12	1.30(1.07~1.58)	0.009	REM	76.4	<0.001
肿瘤细胞	7	1.16(0.89~1.52)	0.273	REM	80.5	<0.001
TIC	4	1.48(1.25~1.76)	<0.001	FEM	0.0	0.533
LNM(有 <i>vs.</i> 无)	10	1.84(1.12~3.04)	0.017	REM	60.1	0.003
肿瘤细胞	6	2.06(0.99~4.31)	0.054	REM	55.4	0.036
TIC	3	2.01(0.38~10.61)	0.413	REM	85.1	0.001
组织学分级(G3 <i>vs.</i> G1+G2)	11	1.80(1.30~2.50)	<0.001	REM	65.9	<0.001
肿瘤细胞	8	1.66(0.90~3.05)	0.104	REM	81.0	<0.001
TIC	6	2.11(1.59~2.81)	<0.001	FEM	0.0	0.670
病理类型(子宫内膜样癌 <i>vs.</i> 非子宫内膜样癌)	9	0.95(0.88~1.03)	0.237	REM	66.9	<0.001
肿瘤细胞	9	0.99(0.88~1.11)	0.807	REM	70.9	0.001
TIC	5	0.90(0.80~1.01)	0.076	REM	55.1	0.064

2.3.3 PD-L1 表达对 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效的影响 2 篇文献^[33-34]报道了 PD-L1 表达对子宫内膜癌

患者 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效的影响。meta 分析结果显示,PD-L1 表达对 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效无显著影响($P>0.05$)。见表 5。

表 5 PD-L1 表达对 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效的影响						
指标	文献 (篇)	RR/HR(95%CI)	P	效应 模型	异质性	
					I^2 (%)	P
ORR	2	2.28(0.65~7.98)	0.197	FEM	37.8	0.205
PFS	2	0.99(0.45~2.18)	0.977	FEM	0.0	0.342
OS	2	0.95(0.32~2.84)	0.935	FEM	19.1	0.266

2.4 发表性偏倚与敏感性分析 除 FIGO 分期(Ⅲ~Ⅳ vs. Ⅰ~Ⅱ)存在一定程度的发表性偏倚外,其余研究均无显著发表性偏倚。见表 6。敏感性分析显示,meta 分析结果可靠。

表 6 发表性偏倚分析(P)		
项目	Begg's 检验	Egger's 检验
PFS	0.174	0.160
OS	0.428	0.266
LVSI	0.735	0.278
FIGO 分期		
Ⅲ~Ⅳ vs. Ⅰ~Ⅱ	0.023	0.037
Ⅱ~Ⅳ vs. Ⅰ	0.755	0.178
浸润深度	0.228	0.366
LNМ	0.760	0.583
组织学分级	0.621	0.772
病理类型	0.913	0.772

3 讨 论

目前,针对 PD-1/PD-L1 信号通路的研究已成为肿瘤免疫治疗领域最令人瞩目的进展之一^[44]。PD-1 属于 CD28/细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 家族,主要表达于活化的 T 细胞、自然杀伤细胞、B 细胞、巨噬细胞、树突状细胞、单核细胞等免疫细胞膜表面,参与抑制机体固有免疫及适应性免疫应答^[45]。

PD-L1(B7-H1、CD274)与 PD-L2(B7-DC、CD273)是 PD-1 的 2 个配体,二者均属于 B7 家族^[46-47]。其中,PD-L1 常在各种肿瘤细胞表面呈高表达,而 PD-L2 表达水平低,且范围局限于活化的树突状细胞和巨噬细胞等^[48]。PD-1/PD-L1 信号通路可通过限制 T 细胞活性来诱导肿瘤特异性 T 细胞凋亡,削弱机体的抗肿瘤免疫应答,介导肿瘤免疫逃逸^[49]。因此,PD-1/PD-L1 抑制剂能阻断该信号通路,增强抗肿瘤 T 细胞活性,激活内源性抗肿瘤免疫应答。目前,多项研究证实了 PD-L1 表达对实体肿瘤患者临床结局的预测价值,包括非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、黑

色素瘤等^[7-11]。GAO 等^[50]的 meta 分析结果表明,PD-L1 高表达预示着胰腺导管腺癌(PDAC)患者的不良预后,PD-L1 高表达的患者 OS 显著降低($HR=2.34,95\%CI:1.78\sim3.08$),且 PD-L1 阳性率与 PDAC 的 T 分期相关。而 TROIANO 等^[51]研究发现,PD-L1 高表达与口腔鳞状细胞癌患者预后无显著相关性。

本研究结果显示,PD-L1 表达对子宫内膜癌患者 PFS、OS 无显著影响,与 LU 等^[12]研究结果一致,与 ZHANG 等^[13]研究结果不一致。本研究结果显示,PD-L1 高表达与 LVSI、较晚 FIGO 分期、浸润深度($\geq 1/2$)、LNМ、较高组织学分级显著相关($P<0.05$)。提示 PD-L1 可能参与了子宫内膜癌的侵袭性生物学行为和远处转移。LU 等^[12]研究显示,PD-L1 高表达与子宫内膜癌更低分化程度($OR=2.82$)和较晚的 FIGO 分期($OR=1.71$)有显著相关性。ZHANG 等^[13]研究结果表明,PD-L1 高表达可预测子宫内膜癌患者 LNМ 发生情况,且 PD-L1 高表达主要是由于 PD-L1 在肿瘤细胞上的表达上调所致。此外,MAMAT YUSOF 等^[14]研究发现,在肿瘤细胞和 TIC 中,PD-L1 高表达与较晚的肿瘤分期(Ⅲ/Ⅳ期)显著相关,并与 TIC 中的 LVSI 相关。有研究发现,PD-L1 在肿瘤细胞和 TIC 上的表达与高水平的 M2 型肿瘤相关巨噬细胞相关,其可导致不良预后和恶性表型,这也可能是 PD-L1 在子宫内膜癌肿瘤细胞和 TIC 上促瘤作用的一个潜在原因^[52-53]。本研究结果显示,PD-L1 表达对 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效无显著影响,与 ZHANG 等^[13]研究结论一致。本研究仅纳入了 37 例子宫内膜癌患者应用 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效的相关数据,考虑可能因为样本量较小而影响结果的可信度。值得注意的是,本研究中 PD-L1 表达在肿瘤细胞和 TIC 上存在一定差异,需要进一步探讨相关原因,以明确最佳的子宫内膜癌患者临床结局评估指标。此外,本研究还存在以下不足之处:(1)纳入文献使用不同种类的抗体和临界值来确定 PD-L1 的阳性表达,这种方法学上的差异可能导致潜在的异质性;(2)根据 Kaplan-Meier 曲线估算 HR,可能会产生一定的异质性;(3)仅检索了公开发表的中、英文文献,可能存在发表及选择偏倚。

综上所述,PD-L1 高表达与 LVSI、较晚 FIGO 分期、浸润深度($\geq 1/2$)、LNМ、较高组织学分级显著相关,但 PD-L1 表达对子宫内膜癌患者 PFS、OS、PD-1/PD-L1 抑制剂疗效无显著影响。本研究结果仍需更高质量、大样本量的试验及相应的 meta 分析进一步证实。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] LEE N K, CHEUNG M K, SHIN J Y, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women [J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 109(3): 655-662.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- [4] IWAI Y, HAMANISHI J, CHAMOTO K, et al. Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway [J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 26.
- [5] LIN C, CHEN X, LIU J, et al. Advances of PD-1/PD-L1 signaling pathway in immune escape and treatment for non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2014, 17(10): 734-740.
- [6] ROMANO E, ROMERO P. The therapeutic promise of disrupting the PD-1/PD-L1 immune checkpoint in cancer: unleashing the CD8 T cell mediated anti-tumor activity results in significant, unprecedented clinical efficacy in various solid tumors [J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3: 15.
- [7] ZENG Q, LIU Z, LIU T. Prognostic value and clinicopathological characteristics of PD-L1 overexpression in non-hodgkin lymphoma: A meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 59.
- [8] MA G, DENG Y, JIANG H, et al. The prognostic role of programmed cell death-ligand 1 expression in non-small cell lung cancer patients: An updated meta-analysis [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 482: 101-107.
- [9] WAN B, DENG P, DAI W, et al. Association between programmed cell death ligand 1 expression and thyroid cancer: A meta-analysis [J]. *Medicine*, 2021, 100(14): e25315.
- [10] ZHANG Y, TIAN J, QU C, et al. Prognostic value of programmed cell death ligand-1 expression in breast cancer: A meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99(49): e23359.
- [11] Xu J, Wang F, Yan Y, Zhang Y, Du Y, Sun G. Prognostic and clinicopathological value of PD-L1 in melanoma: A meta-analysis [J]. *Am J Med Sci*, 2020, 359(6): 339-346.
- [12] LU L, LI Y, LUO R, et al. Prognostic and clinicopathological role of PD-L1 in endometrial cancer: A meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 632.
- [13] ZHANG C, YANG Q. Predictive values of programmed cell death-ligand 1 expression for prognosis, clinicopathological factors, and response to programmed cell death-1/programmed cell death-ligand 1 inhibitors in patients with gynecological cancers: A meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 572203.
- [14] MAMAT YUSOF MN, CHEW KT, KAMPAN N, et al. PD-L1 expression in endometrial cancer and its association with clinicopathological features: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cancers*, 2022, 14(16): 3911.
- [15] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement [J]. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62(10): 1006-1012.
- [16] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [17] PETERS J L, SUTTON A J, JONES D R, et al. Performance of the trim and fill method in the presence of publication bias and between-study heterogeneity [J]. *Stat Med*, 2007, 26(25): 4544-4562.
- [18] KHALIFA R, ELSESE N, EL-DESOUKY K, et al. Immune checkpoint proteins (PD-L1 and CTLA-4) in endometrial carcinoma: prognostic role and correlation with CD4+/CD8+ tumor infiltrating lymphocytes (TILs) ratio [J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2022, 43(2): 192-212.
- [19] ZHANG T, LIU Q, ZHU Y, et al. PD-L1 Expression in endometrial serous carcinoma and its prognostic significance [J]. *Cancer Manag*

- Res, 2021, 13: 9157-9165.
- [20] AMARIN J Z, MANSOUR R, AL-GHNIMAT S, et al. Differential characteristics and prognosis of PD-L1-positive endometrial carcinomas: A retrospective chart review[J]. Life, 2021, 11(10): 1047.
- [21] ZONG L, SUN Z, MO S, et al. PD-L1 expression in tumor cells is associated with a favorable prognosis in patients with high-risk endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2021, 162(3): 631-637.
- [22] KIR G, OLGUN Z C, SOYLEMEZ T, et al. PD-L1 expression in mismatch repair-deficient endometrial carcinoma and tumor-associated immune cells: Differences between MLH1 methylated and nonmethylated subgroups[J]. Int J Gynecol Pathol, 2021, 40(6): 575-586.
- [23] JONES T E, PRADHAN D, DABBS D J, et al. Immunohistochemical markers with potential diagnostic, prognostic, and therapeutic significance in uterine carcinosarcoma: A clinicopathologic study of 43 cases [J]. Int J Gynecol Pathol, 2021, 40(1): 84-93.
- [24] CHEW M, WONG Y P, KARIM N, et al. Programmed death ligand 1: A poor prognostic marker in endometrial carcinoma[J]. Diagnostics, 2020, 10(6): 394.
- [25] KIR G, SOYLEMEZ T, OLGUN Z C, et al. Correlation of PD-L1 expression with immunohistochemically determined molecular profile in endometrial carcinomas [J]. Virchows Arch, 2020, 477(6): 845-856.
- [26] Zhang S, Minaguchi T, Xu C, et al. PD-L1 and CD4 are independent prognostic factors for overall survival in endometrial carcinomas[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 127.
- [27] Engerud H, Berg H F, Myrvold M, et al. High degree of heterogeneity of PD-L1 and PD-1 from primary to metastatic endometrial cancer [J]. Gynecol Oncol, 2020, 157(1): 260-267.
- [28] KUCUKGOZ GULEC U, KILIC BAGIR E, PAYDAS S, et al. Prognostic significance of programmed death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in uterine carcinosarcoma[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020, 244: 51-55.
- [29] VAGIOS S, YIANNOU P, GIANNIKAKI E, et al. The impact of programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) and CD8 expression in grade 3 endometrial carcinomas[J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(11): 1419-1428.
- [30] KUCUKGOZ GULEC U, KILIC BAGIR E, PAYDAS S, et al. Programmed death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expressions in type 2 endometrial cancer [J]. Arch Gynecol Obstet, 2019, 300(2): 377-382.
- [31] CRUMLEY S, KURNIT K, HUDGENS C, et al. Identification of a subset of microsatellite-stable endometrial carcinoma with high PD-L1 and CD8+ lymphocytes[J]. Mod Pathol, 2019, 32(3): 396-404.
- [32] SUNGU N, YILDIRIM M, DESDICIOGLU R, et al. Expression of immunomodulatory molecules PD-1, PD-L1, and PD-L2, and their relationship with clinicopathologic characteristics in endometrial cancer[J]. Int J Gynecol Pathol, 2019, 38(5): 404-413.
- [33] LIU J F, GORDON M, VENERIS J, et al. Safety, clinical activity and biomarker assessments of atezolizumab from a phase I study in advanced/recurrent ovarian and uterine cancers [J]. Gynecol Oncol, 2019, 154(2): 314-322.
- [34] TAMURA K, HASEGAWA K, KATSUMATA N, et al. Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with uterine cervical cancer, uterine corpus cancer, or soft tissue sarcoma: Multicenter, open-label phase 2 trial[J]. Cancer Sci, 2019, 110(9): 2894-2904.
- [35] TAWADROS A I F, KHALAFALLA M M M. Expression of programmed death-ligand 1 and hypoxia-inducible factor-1 α proteins in endometrial carcinoma[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(Supplement): S1063-S1069.
- [36] KIM J, KIM S, LEE H S, et al. Prognostic implication of programmed cell death 1 protein and its ligand expressions in endometrial cancer [J]. Gynecol Oncol, 2018, 149(2): 381-387.
- [37] LI Z, JOEHLIN-PRICE A S, RHOADES J, et al. Programmed death ligand 1 expression among 700 consecutive endometrial cancers:

- Strong association with mismatch repair protein deficiency[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(1):59-68.
- [38] YAMASHITA H, NAKAYAMA K, ISHIKAWA M, et al. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 9(5): 5652-5664.
- [39] 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.
- [40] 姚立丽, 蒋文蕙, 李小娜. PARP-1 与 PD-1、PD-L1 在子宫内膜癌组织中的表达及临床意义[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2021, 55(5): 514-517.
- [41] 李海军, 边沁, 何先伟. CD8、CD68、FoxP3、PD1 和 PD-L1 在子宫内膜癌组织中的表达及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(10): 1254-1258.
- [42] 张梦雪, 孙慧敏, 高建芳, 等. PD-1/PD-L1 在子宫内膜样腺癌发生、发展中的表达及其临床意义[J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(5): 92-95.
- [43] 汪锋, 胡玉崇, 贺凤, 等. EGFR 与 PD-1、PD-L1 在子宫内膜癌中的表达研究[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(10): 1586-1589.
- [44] COUZIN-FRANKEL J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2013, 342(6165): 1432-1433.
- [45] AHMADZADEH M, JOHNSON L A, HEEMSKERK B, et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired [J]. *Blood*, 2009, 114(8): 1537-1544.
- [46] FREEMAN G J, LONG A J, IWAI Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(7): 1027-1034.
- [47] LATCHMAN Y, WOOD C R, CHERNOVA T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation[J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(3): 261-268.
- [48] BARDHAN K, ANAGNOSTOU T, BOUSSIOTIS V A. The PD1; PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation[J]. *Front Immunol*, 2016, 12; 7: 550.
- [49] DONG H, STROME S E, SALOMAO D R, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion [J]. *Nat Med*, 2002, 8(8): 793-800.
- [50] GAO H L, LIU L, QI Z H, et al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in pancreatic cancer: A meta-analysis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(2): 95-100.
- [51] TROIANO G, CAPONIO V C A, ZHURAK IVSKA K, et al. High PD-L1 expression in the tumour cells did not correlate with poor prognosis of patients suffering for oral squamous cells carcinoma: A meta-analysis of the literature[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(2): e12537.
- [52] KIM D H, KIM H, CHOI Y J, et al. Exosomal PD-L1 promotes tumor growth through immune escape in non-small cell lung cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(8): 1-13.
- [53] SUMITOMO R, HIRAI T, FUJITA M, et al. PD-L1 expression on tumor-infiltrating immune cells is highly associated with M2 TAM and aggressive malignant potential in patients with resected non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2019, 136: 136-144.

(收稿日期: 2022-09-26 修回日期: 2023-01-07)