

程序性死亡蛋白-1 及其配体抑制剂在妊娠滋养细胞肿瘤中的应用进展

肖萍,尹如铁*

作者单位:610041 四川 成都,四川大学华西第二医院妇产科 西部妇幼研究院出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室

作者简介:肖萍,毕业于四川大学华西临床医学院,硕士研究生,医师,主要研究方向为妇科肿瘤

* 通信作者,E-mail:yrt2013@163.com

【关键词】妊娠滋养细胞肿瘤;PD-1;PD-L1

【中图分类号】R 737.3 【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2021)06-011-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.06.03

妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia,GTN)是一组来源于妊娠滋养细胞的少见的妇科恶性肿瘤,是一类大部分患者可能通过化疗治愈的疾病。包括侵蚀性葡萄胎(invasive mole,IM)、绒癌(choriocarcinoma,CC)、胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor,PSTT)、上皮样滋养细胞肿瘤(epithelioid trophoblastic tumor,ETT)。根据 FIGO 2000 年评分标准分为高危和低危患者,低危患者总体生存率可达 100%,高危患者可高达 90%^[1]。然而,仍有少数患者因耐药复发而死亡。近年来,免疫治疗在各类恶性肿瘤治疗中的探索如火如荼,也为难治性 GTN 患者提供了新的选择与希望。其中免疫监测点抑制剂研究最多,程序性死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1,PD-1)及其配体抑制剂最受关注。本文复习文献,对 PD-1/程序性细胞死亡因子配体 1(programmed cell death ligand 1,PD-L1)抑制剂在难治性 GTN 中的研究现状做一总结,以期临床诊治提供帮助。

1 程序性死亡蛋白-1/程序性细胞死亡因子配体 1 与肿瘤

PD-1 是由 Pcdcl 编码的 I 型跨膜蛋白,在活化的 T 细胞、B 细胞、单核细胞、NK 细胞、骨髓细胞以及树突状细胞中均有较高表达。PD-1 有两个配体,PD-L1 及 PD-L2,均为 B7 家族的成员。PD-L1 广泛表达于 T 细胞、B 细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞等免疫相关细胞,以及内皮细胞、胎盘细胞、胰岛细胞和大多数肿瘤细胞^[2-3]。PD-L2 主要表达于树突状细胞、单核细胞、肥大细胞、B 细胞,在内皮细胞及 T 细胞中少量表达。PD-L1

及 PD-L2 相对独立地调控细胞的反应^[4],PD-L1 与 PD-1 结合后通过抑制 T、B 细胞的活性来防止自身免疫疾病及肿瘤的发生^[5-6],而 PD-L2 主要参与调控自然环境抗原引起的免疫或耐受反应^[7]。

一系列研究结果显示,PD-L1 在多种肿瘤细胞中高表达,如黑色素瘤、肺癌、肾透明细胞癌、尿路上皮癌、头颈部鳞癌等^[8-10]。在肿瘤微环境中,PD-1/PD-L1 通路被激活,T、B 细胞活性受到抑制,肿瘤细胞因此获得免疫逃逸。PD-1 及 PD-L1 抑制剂可阻断 PD-1/PD-L1 通路,使得 T、B 细胞活性增强,从而提高对肿瘤细胞的识别及攻击,达到抗肿瘤的作用。目前 PD-1/PD-L1 抑制剂共有 7 种,包括 PD-1 抑制剂:Nivolumab、Pembrolizumab、Cemiplimab、Camrelizumab,PD-L1 抑制剂:Atezolizumab、Durvalumab、Avelumab,已用于多种恶性肿瘤的治疗,并取得了一定的疗效^[11-12]。

2 妊娠滋养细胞肿瘤中程序性细胞死亡因子配体 1 的表达及意义

查阅多个数据库发现有关 PD-L1 在 GTN 中表达的英文文献 4 篇,中文文献仅 1 篇。约翰霍普金斯医学院的学者 Emanuela Veras 等^[13]对 16 例早孕流产组织、5 例足月产胎盘、7 例完全性葡萄胎、11 例胎盘部位结节、35 例 CC、6 例 PSTT、14 例 ETT 标本进行免疫组化染色,发现 PD-L1 在流产组织及正常胎盘组织的合体滋养细胞的外层细胞中高表达,但在细胞滋养细胞及中间滋养细胞及胎盘植入部位不表达或局部弱表达。在完全性葡萄胎、CC 的合体滋养细胞中高表达,但在 PSTT、ETT 中不表达或相对较低地表达。细胞滋养细胞不表

达 PD-L1,但在种植部位、中间滋养细胞中有表达。北京协和医院向阳教授团队^[14]对 68 例 CC、33 例 PSTT、11 例 ETT 进行 PD-L1 的免疫组化检测。结果显示,CC、PSTT、ETT 中的 PD-L1 均高表达,前两者的表达强于后者。Bingjian LU 等^[15]研究也得出了类似的结果。但 PD-L1 的表达与 FIGO 分期、预后评分、完全缓解 (complete remission, CR) 率等均无明显相关。Bloze 等^[16]的研究也显示,PD-L1 的表达与 FIGO 分期、预后评分、妊娠结局及化疗敏感性无关。

3 程序性死亡蛋白-1/程序性细胞死亡因子配体 1 抑制剂在 GTN 中的应用现状

2019 年 GTN 的 NCCN 指南中,将 PD-1/PD-L1 抑制剂纳入多药耐药 GTN 的治疗方案,但 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 GTN 的报道很少。2017 年 9 月首次报道 Pembrolizumab 治疗 1 例多药耐药多发远处转移的 CC 患者取得了令人满意的效果,截止目前共有病例报道 8 例 (详见表 1),其中 6 例达到 CR,1 例报道时达到部分缓解 (partial remission, PR),1 例无效。获 CR 的其中 1 例患者停药 22 个月。7 例患者均为高危多药耐药或复发患者,治疗疗程 4~15 个,巩固疗程 3~5 个。不良反应包括肝功能损害、关节痛、皮肤瘙痒、滑膜炎、皮疹、中性粒细胞减少、周围神经病变等,多为 I~II 级,其中 1 例患者因 III 级肝功能损害而停药,肝功能恢复后药量减半继续治疗至 CR。1 例因 III 级周围神经病变停药,仅巩固 3 个疗程。

8 例患者均检测了 PD-L1 的表达,获得 CR 患者的 PD-L1 表达率均 >90% 或 100%,而治疗失败患者的表达率为 50%。

查阅 Clinical Trial 网站,显示目前已注册的 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 GTN 的临床试验有 4 项。法国的 TROPHIMMUN 研究 (NCT03135769),预计纳入 29 例单药或多药耐药的 GTN 患者,评估 Avelumab 治疗疗效和

毒副反应。截止 2018 年 9 月,该研究报道了 3 例单药耐药患者经 Avelumab 治愈后随访 10.7 个月无复发。韩国 CHA 大学注册的 Pembrolizumab 治疗难治性 GTN 的 II 期临床试验 (NCT04303884),拟纳入 15 例病例,预计 2022 年 5 月 1 日总结初步结果,2023 年 5 月 1 日试验结束。此外,法国的 TROPHAMET 临床试验 (NCT04396223),预计纳入 26 例低危 GTN 患者,PD-L1 抑制剂 Avelumab 联合甲氨蝶呤作为一线方案治疗,评估其安全性及有效性。该临床试验为 I/II 期临床试验,预计 2022 年 6 月 1 日统计初步结果,2023 年 7 月 1 日试验结束。向阳教授团队注册了一项临床试验 (NCT04047017),预计纳入 20 例接受至少两种联合化疗的复发耐药高危患者,接受 Camrelizumab 治疗,评估疗效、安全性等。试验预计 2021 年 8 月 8 日结束。期待这些研究能够积累更多的数据,验证 PD-1/PD-L1 抑制剂在 GTN 中的安全性及有效性。这 3 项临床研究的数据值得我们期待。

虽然 PD-1/PD-L1 抑制剂相关研究如火如荼,但因不同种类恶性肿瘤的异质性,PD-1/PD-L1 抑制剂的客观反应率差异较大,疗效好可高达 58%,疗效差则仅有 4%^[12]。对于大部分使用 PD-1/PD-L1 抑制剂的患者而言,药物不良反应小,耐受良好,但应重视免疫相关性不良反应的诊治。迄今为止报道的 8 例 GTN 患者中 6 例达 CR。在 GTN 患者中,PD-1/PD-L1 抑制剂的反应率明显高于其他恶性肿瘤,仅 1 例患者出现 III 级肝功能损害,但是样本量过少,值得临床扩大样本量进一步研究。

探索敏感的预测指标用于更好地指导免疫抑制剂在 GTN 治疗中患者的选择,可更好地分配资源,实行个体化治疗。据目前的病例报道结果显示,Pembrolizumab 治疗后获 CR 患者的 PD-L1 高表达 (>90% 或 100%),治疗失败者的 PD-L1 表达强度低 (50%)。但样本量太小,GTN 中 PD-L1 表达水平是否能预测 PD-1/PD-L1 抑制剂的反应率需进一步验证。

表 1 Pembrolizumab 治疗 8 例 GTN 患者的临床特点

年份	病例数	年龄	诊断	预后评分	FIGO 分期	免疫治疗前 hCG (mIU/mL)	药物 * 疗程 (巩固疗程)	不良反应 (级别)	随访 (月)
2017 ^[17]	1	26	CC	18	IV	600 +	Pembrolizumab * 2	肝酶上升 (III)	CR
2017 ^[18]	4	42	CC	-	IV	80	Pembrolizumab * 9 (5 次)	关节痛 (I)	CR (>24)
		42	PSTT/ETT	-	IV	-	Pembrolizumab * 5	瘙痒 (I)	死亡
		48	PSTT	-	IV	70	Pembrolizumab * 13 (5 次)	滑膜炎 (I), 皮疹 (I)	CR (>15)
		37	CC	-	IV	118	Pembrolizumab * 7 (5 次)	中性粒细胞减少 (II), 滑膜炎 (I)	CR (>5)
2019 ^[19]	2	39	PSTT	15	IV	67	Pembrolizumab * 5 (4 次)	肝毒性 (I)	CR (>5)
		49	ETT	14	IV	57	Pembrolizumab * 15 (>4 次)	皮疹 (II)	PR (报道时未完成治疗)
2020 ^[20]	1	50	CC	-	-	283	Pembrolizumab * 6 (3 次)	周围神经病变 (III)	CR (22), 停药 22 个月后复发

注:CC:choriocarcinoma,绒癌;PSTT:placental site trophoblastic tumor,胎盘部位滋养细胞肿瘤;ETT:epithelioid trophoblastic tumor,上皮样滋养细胞肿瘤;hCG: human chorionic gonadotropin,人绒毛膜促性腺激素;CR: complete remission,完全缓解;PR: partial remission,部分缓解。

4 总结

目前有限的病例报道显示,PD-1/PD-L1 抑制剂对耐药、复发的难治性 GTN 有良好疗效,且大部分患者不良反应小,耐受良好。但因样本量小、观察期有限,有效性、安全性、远期复发风险、对妊娠结局的影响等有待积累更多数据验证。

【参考文献】

- [1] Ngan h Y S, Seckl M J, Berkowitz R S, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease [J]. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2018, 143: 79-85.
- [2] Keir M E, Butte M J, Freeman G J, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [J]. Annual Review of Immunology, 2008, 26(1): 677-704.
- [3] Keir M E, Liang S C, Guleria I, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance [J]. The Journal of Experimental Medicine, 2006, 203(4): 883-895.
- [4] Jubel J M, Barbati Z R, Burger C, et al. The role of PD-1 in acute and chronic infection [J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 487.
- [5] Ostrand-Rosenberg S, Horn L A, Haile S T. The programmed death-1 immune-suppressive pathway: barrier to antitumor immunity [J]. Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950), 2014, 193 (8) : 3835-3841.
- [6] Sun Chong, Mezzadra R, Schumacher T N. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint [J]. Immunity, 2018, 48(3): 434-452.
- [7] Fife B T, Pauken K E. The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance [J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2011, 1217(1): 45-59.
- [8] Weber J S, D'angelo S P, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. The Lancet. Oncology, 2015, 16(4): 375-384.
- [9] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. The New England Journal of Medicine, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [10] Motzer R J, Escudier B, McDermott D F, et al. Nivolumab versus

- Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma [J]. The New England Journal of Medicine, 2015, 373(19): 1803-1813.
- [11] Zheng P, Zhou Z. Human cancer immunotherapy with PD-1/PD-L1 blockade [J]. Biomarkers in Cancer, 2015, 7(s2): 15-18.
- [12] Golay J, Andrea A E. Combined Anti-cancer strategies based on anti-checkpoint inhibitor antibodies [J]. Antibodies (Basel, Switzerland), 2020, 9(2): 17.
- [13] Veras E, Kurman R J, Wang T-I, et al. PD-L1 expression in human placentas and gestational trophoblastic diseases [J]. International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists, 2017, 36(2): 146-153.
- [14] Zong L, Zhang Ming, Wang Wen-ze, et al. PD-L1, B7-H3 and VISTA are highly expressed in gestational trophoblastic neoplasia [J]. Histopathology, 2019, 75(3): 421-430.
- [15] Lu B, Teng X, Fu G, et al. Analysis of PD-L1 expression in trophoblastic tissues and tumors [J]. Human Pathology, 2019, 84: 202-212.
- [16] Bolze P A, Patrier S, Massardier J, et al. PD-L1 expression in premalignant and malignant trophoblasts from gestational trophoblastic diseases is ubiquitous and Independent of clinical outcomes [J]. International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society, 2017, 27(3): 554-561.
- [17] Huang M, Pinto A, Castillo R P. Complete serologic response to pembrolizumab in a Woman with chemoresistant metastatic choriocarcinoma [J]. Journal of Clinical Oncology, 2017, 35(27): 3172.
- [18] Ghorani E, Kaur B, Fisher R A, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia [J]. The Lancet, 2017, 390(11110): 2343-2345.
- [19] Choi M C, Oh J, Lee C. Effective anti-programmed cell death 1 treatment for chemoresistant gestational trophoblastic neoplasia [J]. European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990), 2019, 121: 94-97.
- [20] Goldfarb J A, Dinoi G, Mariani A, et al. A case of multi-agent drug resistant choriocarcinoma treated with Pembrolizumab [J]. Gynecologic Oncology Reports, 2020, 32: 100574.

(收稿日期: 2020-09-21 编辑: 舒砚)

《中国计划生育和妇产科》征稿启示

本刊将开设“党为人民谋健康的 100 年”专栏, 现向所有作者和读者征集稿件, 稿件要求: 聚焦中国共产党成立以来在卫生健康事业历史进程中的重要决策、重大活动及巨大成就, 聚焦对卫生健康事业有重要推动作用的创新成果、重大事件、典型人物等, 从不同角度, 多个层面展现卫生健康事业发展的辉煌成就。字数不限, 文体不限, 交稿日期: 2021 年 7 月 30 日前, 交稿邮箱: bjbqbs@sina.com。感谢大家的支持!

《中国计划生育和妇产科》编辑部