

子宫内膜癌免疫疗法的研究进展

贾娟, 马亚云, 倪妍

(山西医科大学附属第九临床医学院, 太原市中心医院, 山西 太原 030032)

摘要: 近年来免疫治疗逐渐应用于妇科恶性肿瘤的治疗中, 呈现一定的疗效。全文基于对肿瘤抑制性微环境研究的一些免疫治疗方法的最新进展, 重点阐述了免疫抑制性肿瘤微环境的复杂性和多样性, 以揭示新的治疗靶点, 为子宫内膜癌免疫治疗提供新的思路和策略。

关键词: 子宫内膜癌; 肿瘤微环境; 免疫疗法

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

文章编号: 1671-170X(2024)03-0200-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.03.B004

Research Progress on Immunotherapy for Endometrial Cancer

JIA Juan, MA Yayun, NI Yan

(The Ninth Clinical School of Shanxi Medical University, Taiyuan Central Hospital, Taiyuan 030032, China)

Abstract: In recent years, immunotherapy has been gradually applied in the treatment of gynecological malignant tumors, showing certain efficacy. This paper introduces the latest progress on immunotherapies based on the tumor suppressive microenvironment, focusing on the complexity and diversity of immunosuppressive tumor microenvironment, and related novel therapeutic targets, which would be conducive to the development of immunotherapy strategies for endometrial cancer.

Subject words: endometrial cancer; tumor microenvironment; immunotherapy

子宫内膜癌是一种免疫基因病。研究表明免疫抑制性肿瘤微环境 (immunosuppressive tumor microenvironment, ITME) 在癌症进展中发挥重要作用^[1]。2013 年癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 研究组根据基因组学和蛋白质组学分析将子宫内膜样癌和浆液性子宫内膜癌重新分为 4 种不同的分子亚型: ① *POLE* 基因超突变型; ② 微卫星不稳定高突变 (microsatellite instability-high, MSI-H) 型或 DNA 错配修复基因缺陷 (mismatch repair deficiency, dMMR) 型; ③ 低拷贝数型或微卫星稳定型 (microsatellite stability, MSS); ④ 高拷贝数型或 *p53* 突变型。肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是微环境中各类炎性细胞及其产生的因子与肿瘤细胞之间相互作用而产生的利于肿瘤发生及进展的一种微环境。ITME 主要组成部分是浸润基质细胞和免疫细胞^[2], 在 TME 中起到抑制免疫功能的作用。肿瘤

细胞与 TME 相互促进、相互拮抗, 一方面 TME 中免疫细胞及时清除肿瘤细胞, 另一方面肿瘤细胞也能在一定程度上抑制人体免疫系统对其识别和清除, 产生免疫逃逸和免疫耐受。肿瘤的生长还受肿瘤免疫微环境元件的调控^[3]。近年来子宫内膜癌的免疫治疗取得了许多突破性进展, 研究表明不同分子类型子宫内膜癌可能具有不同的 ITME^[4]。子宫内膜癌肿瘤微环境方面的研究为免疫治疗提供了潜在的研究方向。

1 子宫内膜癌免疫抑制性肿瘤微环境

1.1 免疫抑制性细胞

(1) 调节性 T 细胞: 调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 是人体进行免疫调节的一类 T 细胞亚群。Pascual-Garcia 等^[5]分析了 35 例肿瘤和 23 例非肿瘤性子宫内膜样本以及相应的外周血样本, 发现子宫内膜癌患者子宫内膜中的 CD8⁺ T 细胞数量低

通信作者: 倪妍, E-mail: ny2081916@163.com

收稿日期: 2023-12-05; 修回日期: 2024-01-05

于正常对照受试者的子宫内膜。此外,与对照组相比,手术前未接受放化疗的子宫内膜癌患者的外周血 CD8⁺ T 细胞数量较少,表明 CD8 表达在子宫内膜癌中下调。与上皮内 CD8⁺ T 细胞数量较少的患者相比,肿瘤上皮侵袭边界上皮内 CD8⁺ T 细胞数量较多的患者改善了总生存期(overall survival, OS)。肿瘤分期、血管浸润、肿瘤分级和侵袭边界上皮内 CD8⁺ T 细胞数量是子宫内膜癌患者 OS 的独立预后因素。Li 等^[6]研究 57 例子宫内膜癌患者,肿瘤浸润淋巴细胞中的 CD4⁺ T 细胞群明显高于外周血淋巴细胞中的 CD4⁺ T 细胞群,且肿瘤微环境 CD4⁺ T 细胞表达上调与肿瘤分级、分期及子宫肌层浸润呈正相关。CD4⁺ T 细胞群中的 *Foxp3* 表达在外周血淋巴细胞中低于肿瘤浸润淋巴细胞中,CD4⁺*Foxp3* 可能是子宫内膜癌的预后因素。Kolben 等^[7]对 275 例子宫内膜癌患者和 28 名健康对照者的子宫内膜标本进行免疫组化病理分析,健康对照者的子宫内膜组织几乎不存在 Tregs,肿瘤环境中 Tregs 存在往往与较差的预后相关。

(2)巨噬细胞:巨噬细胞是最丰富的基质免疫细胞类型之一,可以极化为经典活化的巨噬细胞(M1 型)和替代性活化的巨噬细胞(M2 型)。在 TME 中,肿瘤相关巨噬细胞极化为 M2 型,促进免疫抑制、肿瘤进展和转移。研究显示,子宫内膜癌组织中 M2 型巨噬细胞的数量显著性高于正常子宫内膜组织中的 M2 型巨噬细胞数量,并且其与肿瘤分级、肿瘤分期、脉管浸润及淋巴结转移有关(P 均 <0.05),提示 M2 型巨噬细胞可能与子宫内膜癌的进展相关^[8]。研究报道肿瘤相关巨噬细胞的表达与肿瘤分级、脉管浸润和淋巴结转移之间存在正相关^[9]。

(3)自然杀伤细胞:自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)是介导肿瘤免疫监视的重要组成部分。NK 细胞是参与抗肿瘤和抗病毒先天免疫反应的效应细胞。与正常人相比,Ⅰ期和Ⅱ期子宫内膜癌患者 NK 细胞活性显著性降低。此外, NK 细胞活性的降低会增加子宫肌层浸润的深度。当人类白细胞抗原 E 下调时,患者预后较差^[10]。具有天然肿瘤细胞杀伤能力的 NK 细胞显示出潜在的癌症治疗的希望,利用治疗剂来动员内源性 NK 细胞,或提供离体扩增的 NK 细胞群作为细胞疗法的研究正在进行中^[11]。

(4)树突状细胞:树突状细胞(dendritic cells, DC)是肿瘤微环境的重要组成部分,通过处理抗原

并将抗原呈递给 T 细胞。Li 等^[12]报道,DC 与子宫内膜癌患者的生存率显著性相关。Jia 等^[13]报道了正常人子宫内膜 DC 上 CD80、CD86 和 CD40 表达水平显著性高于子宫内膜样腺癌患者。在肿瘤浸润性 DC 和正常人子宫内膜中的 DC 之间存在形态学差异。研究结果表明,子宫内膜样腺癌 CD80、CD86 和 CD40 在 DC 上的形态学差异和低表达可以反映肿瘤浸润,影响抗原摄取和呈递,从而可能促进肿瘤免疫逃逸。

1.2 免疫检查点分子

(1)PD-L1 和 PD-L2:PD-1 在 T 细胞表面表达,最早是 1992 年被发现。PD-1 有两种配体,PD-L1 和 PD-L2。PD-L1 是最著名的免疫检查点抑制剂,在过去几年中得到了广泛的研究。67%~100%原发性、复发性和转移性子宫内膜癌病例表达 PD-L1^[14]。Zong 等^[15]提出 PD-L1 和 PD-L2 在中分化和低分化子宫内膜癌肿瘤浸润免疫细胞中的表达比在高分化子宫内膜癌中更常见。Kim 等^[16]提出了 PD-L1 在子宫内膜癌患者中的预后意义,并指出高 PD-L1 水平是子宫内膜癌的独立不利预后因素。

(2)B7 同源性 3 和 B7 同源性 4:B7 同源性 3(B7 homology 3, B7-H3)和 B7 同源性 4(B7 homology 4, B7-H4)是 B7 家族的两个新成员,在 TME 中发挥免疫功能。Brunner 等^[17]研究了 99 例Ⅰ型或Ⅱ型原发性子宫内膜癌患者,晚期子宫内膜癌患者的 B7-H3 水平明显高于早期子宫内膜癌患者。此外, B7-H3 在肿瘤组织血管内皮中的表达与肿瘤分级呈正相关,与 CD8⁺肿瘤淋巴细胞间存在较强的相关性。此外, B7-H4 在增生性和恶性子宫内膜上皮中显著性上调,并与 T 细胞相关,表明 B7-H4 高表达导致子宫内膜癌肿瘤细胞逃避。B7-H4 表达在子宫内膜癌的各种分子亚型中是一致的,提示 B7-H4 表达与肿瘤分级、组织学类型和浸润免疫细胞类型无关^[17]。

(3)吡啶胺 2,3-双加氧酶:吡啶胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)是 L-色氨酸沿犬尿氨酸途径代谢的关键酶,是潜在的肿瘤免疫治疗药物靶点。越来越多的证据表明,癌组织的 IDO 水平显著性高于正常组织,子宫内膜癌细胞中 IDO 与肿瘤分期、肌层浸润、脉管受累和淋巴结转移呈正相关,但与组织学分级无关;IDO 高水平表达的子宫内膜癌患者无进展生存期和总生存期明显低于 IDO 表达缺失子宫内膜癌患者,IDO 表达是无进展生存

期的独立预后因素^[18]。

2 子宫内膜癌免疫治疗

2.1 癌症疫苗

癌症疫苗是主动特异性免疫治疗的一种形式,它利用宿主的免疫系统攻击肿瘤细胞,并诱导持续的免疫记忆。癌症疫苗分为预防性和治疗性疫苗,其中预防性疫苗,如 HPV 和 HBV 疫苗,可阻断病毒的感染,仅为预防作用。治疗性癌症疫苗的分类主要包括多肽疫苗及核酸疫苗。

(1)多肽疫苗:子宫内膜癌细胞高表达的特定肿瘤相关抗原可以被加工为肽疫苗,其中比较典型的是 WT1 肽疫苗。WT1 基因在许多恶性肿瘤中被定义为癌基因,并且在各种妇科癌症中特异性高表达。WT1 基因的产物是一种肿瘤相关抗原,当与主要组织相容性复合体 I (major histocompatibility complex, MHC- I) 一起表达时可以被 T 细胞识别。自 2004 年以来,已经发表了许多 WT1 肽疫苗免疫治疗的研究,直接注射改良的 WT1 肽疫苗可诱导 WT1 特异性免疫应答。Ohno 等^[19]进行了一项 II 期临床试验,研究 WT1 肽疫苗在 WT1/HLA-A 2402 阳性妇科癌症患者中的应用,12 例入组患者每周给予 3.0 mg HLA-A 2402 限制性修饰的 9-mer WT1 肽,连续 12 周,疾病控制率为 25.0%。Kaumaya 等^[20]的一项 I 期临床试验中,24 例转移性癌症患者(其中包括 2 例子宫内膜癌患者)使用联合疫苗,在接受 3 次预定剂量的接种后,62.5% 患者产生了抗体反应,无严重不良事件的发生,提示治疗性疫苗安全且具有可行性。

(2)核酸疫苗:核酸疫苗包括 DNA 和 RNA 疫苗,是以病毒的基因序列为基础,将编码肿瘤抗原的外源基因克隆到真核表达载体中,并将重组质粒导入宿主体内使外源基因在宿主体内表达,通过 MHC- I 和 MHC- II 将病毒蛋白呈递给下游 T 细胞,产生相应的抗原物质,从而诱发特异性细胞免疫和体液免疫反应,激活人类免疫系统。mRNA-4157 是一种封装在脂质纳米颗粒个性化的新生抗原癌症疫苗,可编码 34 种新抗原,通过编码新抗原引发特异性抗肿瘤 T 细胞反应。2020 年 Moderna 公司公布了 I 期 Keynote-603 研究评价 mRNA-4157 单药治疗在切除肿瘤患者中的安全性和耐受性,以及 mRNA-4157

加帕博利珠单抗在不可切除实体瘤患者中的安全性和免疫原性。目前已进入 II 期临床研究中,数据显示,mRNA-4157 对恶性肿瘤的控制率达 90%^[21]。

2.2 免疫检查点抑制剂

PD-1 是一种重要的免疫抑制性受体,属于 CD28/CTLA-4 家族,PD-1 主要表达于活化的 T 细胞、B 细胞、NK 细胞等免疫细胞膜表面,发挥免疫抑制效应。PD-L1 常高表达于各种肿瘤细胞表面,PD-L2 表达于 DC 细胞和巨噬细胞。在肿瘤侵袭时,PD-L1 特异性结合肿瘤浸润 T 淋巴细胞的 PD-1,通过激活 PD-1/PD-L1 下游通路,使 T 细胞的增殖和分化功能失活,从而降低机体清除肿瘤细胞的能力,导致肿瘤细胞免疫逃逸^[22]。POLE 超突变和 MSI 型子宫内膜癌表现 PD-1 和 PD-L1 上调。Sloan 等^[23]研究显示,dMMR 型子宫内膜癌组织中 PD-L1 可全部表达,MMR 完整型子宫内膜癌的 PD-L1 仅有 2/3 表达。因此,POLE 超突变、MSI 型和 dMMR 型对 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗更敏感。另一项正在进行的 II 期帕博利珠单抗试验的初步结果显示,9 例 dMMR 型复发性子宫内膜癌患者的客观缓解率为 56%,其中 1 例完全缓解,4 例部分缓解,无 3 级以上不良事件发生^[24]。David 等^[25]对 KEYNOTE-158 研究中既往治疗过的 MSI-H/dMMR 晚期子宫内膜癌患者的结局分析显示,帕博利珠单抗单药治疗具有临床意义的抗肿瘤活性,目前 38 例确诊患者中有 21 例明显缓解,3 年无进展生存期和总生存期分别为 37% 和 60%。免疫检查点抑制剂目前也正在与放疗联合研究,可能有助于增强照射部位的免疫应答,但也可远距离增强免疫应答。关于子宫内膜癌方面,已经在早期和晚期子宫内膜癌中启动了一些专门的临床试验。PRIMMO 研究是一项正在进行的随机 II 期试验,评估帕博利珠单抗加放疗和免疫调节混合物(维生素 D、阿司匹林和低剂量环磷酰胺)治疗预处理晚期子宫肿瘤(宫颈癌、子宫内膜癌及子宫肉瘤)的疗效^[26]。

2.3 免疫调节剂

除免疫检查点抑制剂外,免疫调节剂将来可能会成为有前途的治疗剂。Mills 等^[27]研究显示,IDO 水平在子宫内膜癌中上调,弥漫性表达主要在 dMMR 缺陷癌中更常见,特别是林奇综合征相关病例,表明靶向 IDO 可能是 dMMR 缺陷子宫内膜癌的一种有效的治疗方法。目前正在研究用于治疗子宫

内膜癌的其他免疫疗法及免疫调节剂,例如 RCAS1、组织因子及人滋养层细胞表面标志物(IL-6和 rBBX-01)^[28]。最新研究分析指出,多肽 ECDP4 可能通过上调人外周血单核细胞中淋巴细胞的比例,从而上调干扰素- γ 表达量,增强其杀伤作用,解除子宫内膜癌细胞对免疫细胞的免疫抑制,或是抑制子宫内膜癌细胞的免疫逃逸来增强免疫作用^[29]。这些靶点仍处于临床前或早期临床开发阶段,可能成为治疗子宫内膜癌的潜在策略。

2.4 细胞免疫疗法

NK 细胞的过继转移是晚期恶性肿瘤患者的一种可行的治疗方法。此方法基于 NK 细胞在子宫内膜癌患者出现数量减少和细胞毒性受损等功能障碍表现,且同种异体 NK 细胞疗法利用供体与受体的杀伤细胞免疫球蛋白样受体和人类白细胞抗原的不相容性增强 NK 细胞的抗癌功效^[30]。Mu 等^[31]开发了一种简单、安全且经济高效的方法,从脐带血获得高产量的纯功能性 NK 细胞,用于 1 例 52 岁诊断为 IVB 期(T₃N₂M₁)的子宫内膜癌患者,半年内接受 2 个疗程的脐带血衍生 NK 细胞免疫治疗,输注后未发现不良反应或移植瘤抗宿主病,通过全身抗肿瘤的调节,提高了 NK 细胞活性,从而起到了消除肿瘤活性、改善生活质量、缩小腹部及盆腔肿块大小、消除多发淋巴结转移的功效,表明脐带血衍生的 NK 细胞免疫治疗有望成为子宫内膜癌患者的治疗方法。

3 结 语

免疫疗法逐渐应用于妇科恶性肿瘤中,为改善晚期或复发性子宫内膜癌患者的疗效和预后带来了希望。子宫内膜癌 ITME 为免疫治疗提供了一定的研究方向。目前癌症疫苗、免疫检查点抑制剂取得了一定的效果,且无不良事件的报道,但目前缺乏更多的数据以供临床参考,其有效性和安全性仍然是未来研究的重点。未来应通过 TME 中的分子途径和免疫机制探索更多潜在的分子标志物,改变目前有限的治疗模式。我们相信更多的癌症患者将从中受益。

参考文献:

[1] ZHANG C, WANG M, WU Y. Features of the immunosup-

pressive tumor microenvironment in endometrial cancer based on molecular subtype[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1278863.

- [2] CHEN P, YANG Y, ZHANG Y, et al. Identification of prognostic immune-related genes in the tumor microenvironment of endometrial cancer [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(4): 3371–3387.
- [3] 李宇婷, 谭香玉, 黄柳娜, 等. 消化道肿瘤免疫抑制性微环境研究进展[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(1): 7–14.
- LI Y T, TAN X Y, HUANG L N, et al. Advances in immunosuppressive microenvironment of gastrointestinal tumors[J]. *Journal of Sichuan University (Medical Edition)*, 2022, 53(1): 7–14.
- [4] DAI Y, ZHAO L, HUA D, et al. Tumor immune microenvironment in endometrial cancer of different molecular subtypes: evidence from a retrospective observational study [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1035616.
- [5] PASCUAL-GARCIA M, BERTOLO C, NIETO J C, et al. CD8 down-regulation on cytotoxic T lymphocytes of patients with endometrioid endometrial carcinomas[J]. *Hum Pathol*, 2016, 56(10): 180–188.
- [6] LI L, LI Y, YIN Z, et al. Increased frequency of regulatory T cells in the peripheral blood of patients with endometrioid adenocarcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(2): 1424–1430.
- [7] KOLBEN T, MANNEWITZ M, PERLEBERG C, et al. Presence of regulatory T cells in endometrial cancer predicts poorer overall survival and promotes progression of tumor cells[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2022, 45(6): 1171–1185.
- [8] 顾胜蓝, 孙笑, 王玉东. M2 型肿瘤相关巨噬细胞与子宫内膜癌相关性研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(5): 555–558.
- GU S L, SUN X, WANG Y D. Study on the correlation between M2 tumor-associated macrophages and endometrial carcinoma[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2018, 34(5): 555–558.
- [9] ANDERSON N R, MINUTOLO N G, GILL S. Macrophage-based approaches for cancer immunotherapy [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(5): 1201–1208.
- [10] BORST L, VAN DER BURG S H, VAN HALL T. The NKG2A-HLA-E axis as a novel checkpoint in the tumor microenvironment[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(21): 5549–5556.
- [11] WOLF N K, KISSIOV D U, RAULET D H. Roles of natural killer cells in immunity to cancer, and applications to immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(2): 90–105.

- [12] LI BL, WAN X P. Prognostic significance of immune landscape in tumour microenvironment of endometrial cancer [J]. *Cell Mol Med*, 2020, 24(14): 7767–7777.
- [13] JIA J, WANG Z, LI X, et al. Morphological characteristics and co-stimulatory molecule (CD80, CD86, CD40) expression in tumor infiltrating dendritic cells in human endometrioid adenocarcinoma [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 160(2): 223–227.
- [14] CURRAN C S, GUPTA S, SANZ I, et al. PD-1 immunobiology in systemic lupus erythematosus [J]. *J Autoimmun*, 2019, 97(2): 1–9.
- [15] ZONG L, MO S, SUN Z, et al. Analysis of the immune checkpoint V-domain Ig-containing suppressor of T-cell activation (VISTA) in endometrial cancer [J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(2): 266–273.
- [16] 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.
- [17] BRUNNER A, HINTERHOLZER S, RISS P, et al. Immunorexpression of B7-H3 in endometrial cancer: relation to tumor T-cell infiltration and prognosis [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(1): 105–111.
- [18] FUJIWARA Y, KATO S, NESLINE M K, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibitors and cancer immunotherapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 110(11): 102461–102461.
- [19] OHNO S, KYO S, MYOJO S, et al. Wilms' tumor 1 (WT1) peptide immunotherapy for gynecological malignancy [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(11): 4779–4784.
- [20] KAUMAYA P T, FOY K C, GARRETT J, et al. Phase I active immunotherapy with combination of two chimeric, human epidermal growth factor receptor 2, B-cell epitopes fused to a promiscuous T-cell epitope in patients with metastatic and/or recurrent solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31): 5270–5277.
- [21] WALSH E E, FRENCK R W JR, FALSEY A R, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(25): 2439–2450.
- [22] 吴倩华, 李碧岚. 子宫内膜癌免疫治疗的进展及现状 [J]. *现代妇产科进展*, 2022, 31(5): 389–393.
- WU Q H, LI B L. Progress and status of immunotherapy for endometrial cancer [J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2022, 31(5): 389–393.
- [23] SLOAN E A, RING K L, WILLIS B C. 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.
- [24] 王芳, 杨涛, 吴珍珍, 等. 免疫检查点抑制剂在妇科恶性肿瘤中的应用 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2022, 49(5): 519–523.
- WANG F, YANG T, WU Z Z. Application of immune checkpoint inhibitors in gynecological malignant tumors [J]. *International Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2022, 49(5): 519–523.
- [25] DAVID M, ASCIERTO P A, MANZYUK L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(9): 929–938.
- [26] TUYAERTS S, VAN NUFFEL, NAERT E, et al. PRIMMO study protocol: a phase II study combining PD-1 blockade, radiation and immunomodulation to tackle cervical and uterine cancer [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1–10.
- [27] MILLS A, ZADEH S, SLOAN E, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase in endometrial cancer: a targetable mechanism of immune resistance in mismatch repair-deficient and intact endometrial carcinomas [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(8): 1282–1290.
- [28] JEON M J, LEE H, LEE J, et al. Development of potent immune modulators targeting stimulator of interferon genes receptor [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(7): 5407–5432.
- [29] 布沙来木·木哈买, 寸云花, 季春雅, 等. 内源性多肽 ECDP4 对子宫内膜癌肿瘤微环境中淋巴细胞分群影响的实验研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023, 28(7): 577–584.
- BUSHALAIMU M H M, CUN Y H, JI C Y, et al. Experimental study on the effect of endogenous peptide ECDP4 on lymphocyte classification in endometrial carcinoma microenvironment [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2023, 28(7): 577–584.
- [30] HEIPERTZ E L, ZYNDA E R, STAV-NORAAS T E, et al. Current perspectives on “off-the-shelf” allogeneic NK and CAR-NK cell therapies [J]. *Front Immunol*, 2021, 129(1): 732135.
- [31] Mu Y, Tong J, Wang Y, et al. Case report: cord blood-derived natural killer cells as new potential immunotherapy drug for solid tumor: a case study for endometrial cancer [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1213161.