·肿瘤专栏·

子宫内膜癌血管生成髓系抑制与免疫耐药

王祎诺，齐冰丽，李 霞（综述），刘守泽，刘世凯*（审校）
（河北医科大学附属沧州市中心医院妇科肿瘤中心，河北 沧州 061012）

［摘要］ 随着免疫治疗在晚期及复发性子宫内膜癌中的应用前移，排除*POLE*基因突变后的非错配修复缺陷型（non-mismatch repair deficient，non-MMRd）人群，因对单纯免疫检查点阻断获益有限且异质性显著，逐渐成为免疫耐药研究重点。该表述旨在将免疫原性较强、预后相对较好的DNA聚合酶ε突变型（DNA polymerase epsilon mutation，*POLE*mut）亚型从non-MMRd群体中剔除，使研究对象更集中于以无特异性分子谱型（no specific molecular profile，NSMP）与p53异常型（p53 abnormal，p53abn）为主、免疫反应低且临床结局差异较大的低反应人群。本文聚焦血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）驱动的异常血管生成及髓系免疫抑制网络，综述肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophage，TAM）、髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cell，MDSC）、缺氧和T细胞耗竭在原发与继发免疫耐药中的作用，并总结仑伐替尼联合程序性死亡受体1（programmed cell death 1，PD-1）阻断的生物学基础、局限及潜在优化方向，为复发性子宫内膜癌精准治疗提供参考。

［关键词］ 子宫内膜肿瘤；非错配修复缺陷型；免疫耐药 doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2026.08.006
［中图分类号］ R737.33 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1007-3205（2026）08-0904-08

随着免疫治疗在子宫内膜癌一线治疗中的前移（如NRG-GY018和RUBY研究[1-3]），临床关注点已由能否应用免疫治疗转向如何识别并克服免疫耐药。2025年欧洲妇科肿瘤学会指南以非错配修复缺陷型（non-mismatch repair deficient，non-MMRd）取代传统的错配修复完整/微卫星稳定型（proficient mismatch repair/microsatellite stable，pMMR/MSS）表述。需要说明的是，本文使用的*POLE*-wt non-MMRd并非独立于现有分子分型的新亚型，而是为综述免疫治疗低反应问题而设置的操作性分析范围：即在non-MMRd病例中排除免疫原性较强、预后相对较好的*POLE*mut亚型，主要讨论现有分型框架下无特异性分子谱型（no specific molecular profile，NSMP）和p53abn中的相关病例[4]。采用这一表述的目的，是避免将*POLE*mut这类高突变负荷、免疫原性较强且通常预后较好的肿瘤，与NSMP和p53abn等免疫低反应或免疫排斥倾向更明显的肿瘤混合讨论。换言之，该术语在本文中仅用于限定研究对象，而不用于提出新的分子分类；其目的是更集中地分析单纯免疫检查点阻断获益有限、疗效差异较大的non-MMRd病例的免疫耐药机制及微环境调控网络。本文以聚焦血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）-髓系抑制轴为主线，讨论其在原发耐药、联合增敏及继发失败中的作用，并为再分层和联合策略设计提供依据。在上述操作性分析范围内，VEGF驱动的异常血管生成及髓系免疫抑制网络，可能参与原发免疫耐药和疗效异质性的形成。需要区分的是，目前子宫内膜癌中的直接证据主要来自转化研究、临床相关性分析及部分前临床模型，而VEGF调控髓系细胞募集、功能极化并限制效应T细胞浸润的完整因果链，仍有相当一部分证据来自其他实体瘤或动物模型[5]。与此同时，当前临床常用的单一标志物，尚难精准预测联合治疗的疗效[6]，提示研究重点有必要由单一分子分型进一步转向微环境复合特征[7]。基于此，本文聚焦上述低反应non-MMRd病例，以VEGF-髓系抑制轴为主线，分别梳理直接证据、间接证据和由此形成的机制推断，讨论其在原发耐药、联

［收稿日期］2026－04－28
［基金项目］中国青年医学创新研究科研课题
［作者简介］王祎诺（2002－），男，河北沧州人，河北医科大学附属沧州市中心医院医学硕士研究生，从事妇科肿瘤疾病诊治研究。
*通信作者。E-mail：commasll@163.com

合增敏及继发失败中的潜在作用，并为再分层和联合策略设计提供依据。为避免概念混淆，本文后续所称*POLE*-wt non-MMRd均指上述操作性分析范围，即在non-MMRd病例中进一步排除*POLE*mut亚型后的病例；其并非现有临床试验的标准分层术语，也不替代癌症基因组图谱或欧洲妇科肿瘤学会等既有分子分型体系。涉及具体临床试验时，本文仍沿用原研究的pMMR/MSS分层名称。

1　操作性分析范围与免疫耐药研究对象

1.1　该分析范围内病例的微环境与分子异质性　在现有non-MMRd分层基础上，剔除免疫活跃的*POLE*mut亚型后，剩余病例仍表现出显著的空间和功能异质性，具体体现为效应T细胞在肿瘤核心、侵袭前沿及间质区的分布不均，部分肿瘤呈现边缘浸润而瘤巢排斥的免疫排斥格局，另一些则表现为整体免疫浸润不足的低炎症状态[8]。尽管近期研究揭示了诸如人类白细胞抗原Ⅰ类（human leukocyte antigen classⅠ，HLA-Ⅰ）广泛缺失（约占31%）[9]及跨亚型的蛋白质功能簇异常[10]等与免疫逃逸相关的改变，现有证据[11]提示，物理屏障与代谢抑制网络也可能是影响此类低反应肿瘤免疫治疗结局的重要因素。因此，子宫内膜癌研究已提示此类病例存在免疫空间异质性和抗原递呈缺陷等直接线索；而VEGF与髓系抑制细胞耦合形成免疫排斥中枢的观点，目前更多是结合跨瘤种机制研究后提出的推理性框架。

具体而言，在现有分子分型框架下，该分析范围主要涉及NSMP与p53abn，但二者并非相同的免疫生态类型[4, 10]。NSMP肿瘤通常缺乏单一决定性分子事件，内部可伴随多种通路的改变，免疫浸润程度和炎症信号呈连续谱分布，部分病例可表现为免疫忽视或免疫排斥表型；p53abn肿瘤则多对应拷贝数高度异常、基因组不稳定和侵袭性更强的生物学背景，常伴随抗原递呈缺陷、HLA-Ⅰ缺失或效应T细胞进入受限等免疫逃逸特征[8-10]。因此，将二者简单归入pMMR/MSS或non-MMRd，容易掩盖其在免疫原性、空间浸润模式和治疗敏感性方面的差异[4, 11]。

从微环境层面看，该分析范围内病例的异质性主要体现在三方面：其一，免疫细胞空间分布不同，部分肿瘤以白细胞分化抗原8阳性（cluster of diferentiation 8 positive，$CD8^+$）T细胞低浸润为主，部分则呈现T细胞聚集于肿瘤边缘而难以进入瘤巢的免疫排斥状态；其二，免疫逃逸机制不同，包括HLA-Ⅰ表达缺失、抗原递呈受限、PD-1/精氨酸酶1等抑制性分子上调及T细胞耗竭程度差异；其三，基质与血管状态不同，异常血管生成、缺氧、肿瘤相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblast，CAF）介导的基质致密化以及TAM/MDSC富集程度不一[5, 8-9, 11-15]。这些差异可为被纳入这一分析范围的患者对单纯免疫检查点阻断或靶免联合治疗反应不一致提供部分解释；其中，空间浸润和抗原递呈异常属于较直接的子宫内膜癌证据，而VEGF-髓系抑制轴的整合性解释仍需更多前瞻性转化研究验证[5, 11]。

1.2　一线免疫时代带来的新问题　一线免疫治疗前移正在重塑晚期和复发性子宫内膜癌的治疗格局[2]。但对于上述低反应non-MMRd病例，将其纳入免疫联合治疗的适应证并未从根本上消解免疫耐药困境[16]。面对高肿瘤负荷、疾病进展迅速及肿瘤异质性显著的患者，免疫治疗的原发性或继发性失效仍是亟待破局的临床瓶颈。

现有的临床转归反差提示，此类肿瘤的治疗困境并非单纯的治疗线数差异所致，其实质更可能源于复杂的微环境空间排斥，以及现有联合方案未能有效破除深层的免疫抑制网络。尽管一线免疫治疗已前移，但这一分析范围内患者的原发或继发耐药仍是主要临床难点[2, 16]，相较之下，后线抗血管生成联合程序性死亡受体（programmed death-1，PD-1）阻断策略为观察治疗相关微环境变化提供了较明确的临床场景[17]。因此，针对该特定进展期病例范围的研究重心，相较于继续讨论治疗线别差异，更需从微环境层面解释其低反应与复发进展的生物学基础。

2　VEGF-髓系抑制轴与原发免疫耐药微环境

2.1　VEGF驱动的异常血管与T细胞排斥　在该分析范围内的低反应病例中，VEGF与血管内皮生长因子受体2（vascular endothelial growth factor receptor 2，VEGFR2）构成的信号轴可作为解释免疫排斥的候选机制之一。VEGF不仅参与血管生成异常，还具有多层面的免疫抑制作用；但其中关键机制证据主要来自跨瘤种研究。Voron等[12]显示，血管内皮生长因子A可上调肿瘤内$CD8^+$T细胞抑制性检查点分子表达，并促进其耗竭表型形成，Motz等[13]则进一步指出，血管内皮生长因

子A等因子还可诱导肿瘤血管内皮表达Fas配体，进而阻碍效应T细胞进入瘤巢。由此推断，抗VEGF治疗除抑制血供外，也可能通过改善血管与免疫之间的界面，为后续PD-1阻断提供T细胞进入与应答基础；这一推断在子宫内膜癌中仍需更直接的组织学和动态转化证据支持。

缺氧是该过程持续放大的重要背景，低氧环境常与异常血管状态并存，并可能通过影响代谢状态及肿瘤微环境，参与后续免疫抑制性重塑[18]。基于此，VEGF驱动的异常血管与低氧微环境可被视为效应T细胞难以有效进入瘤巢的候选前提[12-13]。为更直观展示VEGF-髓系抑制轴在上述低反应non-MMRd病例原发免疫耐药中的可能作用及其与缺氧、髓系重塑及基质屏障的串联关系，相关机制见图1。

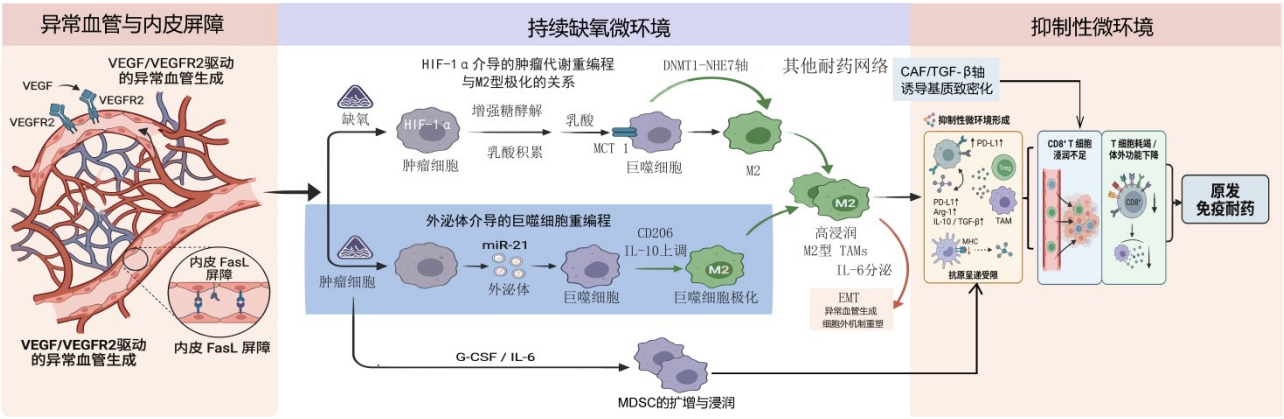


图1　VEGF-髓系抑制轴及相关免疫耐药网络示意图

Fas配体(Fas ligand，FasL)；缺氧诱导因子1α(hypoxia-inducible factor 1α，HIF-1α)；转化生长因子β1(transforming growth factor-β1，TGF-β1)；程序性死亡配体1(programmed death ligand 1，PD-L1)

2.2　髓系细胞募集与极化是耐药主轴　在VEGF/缺氧所塑造的免疫排斥背景下，髓系细胞可能进一步参与该分析范围内病例的免疫耐药。TAM是该网络的重要效应细胞，但不同证据的直接性并不相同。子宫内膜癌相关研究方面，Xiao等[19]报道，缺氧条件下子宫内膜癌细胞可借助外泌体微小RNA-21（microRNA-21，miR-21）诱导巨噬细胞上调白细胞分化抗原206（clus-ter of diferentiation 206，CD206）与白细胞介素10（interleukin-10，IL-10），促进巨噬细胞M2样极化；Liu等[20]进一步显示，缺氧诱导因子1α驱动糖酵解活跃，导致微环境中大量乳酸蓄积。这些乳酸可通过单羧酸转运蛋白1（monocarboxylate trans- porter 1，MCT1）通道进入巨噬细胞，触发DNA甲基转移酶1（DNA methyltransferase 1，DNMT1）-钠氢交换体7（Na^+/H^+ exchanger 7，NHE7）轴级联反应，加速TAM的M2型重塑与衰老表型形成；高浸润M2型TAM也与深肌层浸润和侵袭性病理特征密切相关[21]。与机制图相对应，miR-21、MCT1、DNMT1和NHE7主要用于呈现低氧—代谢压力驱动巨噬细胞重编程的2个环节：一是低氧肿瘤细胞通过外泌体miR-21向巨噬细胞传递极化信号，并诱导CD206/IL-10上调；二是乳酸经MCT1进入巨噬细胞后，可能通过DNMT1-NHE7相关通路连接表观遗传调控、离子稳态改变与M2样表型重塑。这些分子在本文中并非作为独立预后标志物讨论，而是用于说明缺氧和乳酸代谢压力如何与TAM富集相联系。功能层面的免疫抑制证据则更多来自一般肿瘤免疫学和其他实体瘤研究，例如M2型TAM可通过分泌IL-10及上调精氨酸酶1（arginase-1，Arg-1）等免疫抑制分子削弱效应T细胞功能[22]，TAM来源白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）还可促进上皮间质转化和转移相关过程[23]。因此，将TAM置于血管异常、缺氧和基质重塑之间，现阶段更适合作为机制整合假说，而非已在子宫内膜癌中完全证实的因果链。

MDSC也是关键组成部分。Yokoi等[24]在一项结合临床队列、细胞实验和动物模型的研究中指出，治疗前合并外周白细胞及血小板升高的子宫内膜癌患者往往具有更差生存和更低化疗敏感性；其机制实验提示，肿瘤源性粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）及其诱导的微环境IL-6上调可促进MDSC扩增与浸润，而这些MDSC不仅抑制T细胞功能，还可诱导肿瘤细胞形成干细胞样表型，共同推动

肿瘤进展和化疗耐药。D′Alte-rio等[25]进一步在MITO-END3转化分析中显示，子宫内膜癌患者治疗前外周单核样髓源性抑制细胞（monocytic myeloid-derived suppressor cells，M-MDSC）频率高于健康对照，且原发灶M-MDSC浸润在MSS肿瘤中高于微卫星高度不稳定肿瘤；在治疗后，M-MDSC水平在MSS患者中呈上升趋势，而在微卫星高度不稳定患者中下降。这些研究为髓系抑制负荷与分子背景及治疗获益差异之间的关联提供了较直接的转化证据，但尚不足以单独证明其为原发免疫耐药的充分因果机制。

机制研究还提示，VEGF-VEGFR2信号可能将髓系扩增与PD-1阻断低应答相连接。Zhang等[5]研究提示，肿瘤负荷升高时，VEGFR2+髓系细胞会上调程序性死亡配体1（programmed death ligand 1，PD-L1）与Arg-1，形成抗原递呈受限、T细胞耗竭增强的抑制屏障；阻断VEGF-VEGFR2轴后，髓系PD-L1可下调，$CD8^+$T细胞活性可部分恢复。由于该类证据并非完全来自子宫内膜癌特异性临床队列，因此本文将其作为解释单纯PD-1阻断低应答的机制线索，而非直接定论。

2.3　VEGF-髓系抑制轴与其他耐药网络的串联

VEGF-髓系抑制轴与CAF/转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）介导的基质重塑之间可能存在串联关系。Wang等[14]在子宫内膜癌来源CAF的研究中显示，CAF条件培养基中TGF-β、肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor，HGF）和成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）水平升高，可诱导肿瘤细胞发生上皮间质转化（epithelial-mesenchymal transi-tion，EMT），并增强其迁移和侵袭能力，Sulaiman等[15]进一步指出，肿瘤相关CAF中PD-L1表达升高，且PD-L1在肿瘤/基质微环境中的表达与高分级及肌层浸润等侵袭性病理特征相关。上述结果提示CAF参与基质重塑并可能影响免疫排斥，但尚不能直接证明其与VEGF-髓系抑制轴共同构成固定耐药通路。因此，本文将血管异常—髓系抑制—CAF/基质屏障的连续关系作为一种可检验的机制模型：若CAF持续异常激活，基质致密化可能增加效应T细胞进入瘤巢实质的物理阻力，并为靶向联合治疗后出现继发性耐药提供潜在解释。

3　仑伐替尼联合PD-1阻断的生物学基础及其局限

3.1　为什么仑伐替尼可以成为免疫增敏剂

仑伐替尼不仅是抗血管生成药物，作为靶向血管内皮生长因子受体1～3和成纤维细胞生长因子受体1～4的多靶点抑制剂，其被认为还具有重塑肿瘤免疫微环境和增敏的潜力。需要注意的是，相关机制证据主要来自前临床研究。Kato等[26]研究表明，其抗肿瘤活性在很大程度上依赖宿主免疫系统参与，可减少TAM浸润并上调干扰素γ（interferon-γ，IFN-γ）和颗粒酶B，并提高活化$CD8^+$T细胞比例。同时，仑伐替尼联合PD-1阻断剂的疗效优于任一单药，提示其可能通过减少TAM、激活干扰素通路并增强$CD8^+$T细胞效应而发挥协同作用。这与VEGF介导的髓系免疫抑制相契合[5]，可作为解释靶免联合增敏的机制依据之一，但仍不能直接等同于子宫内膜癌患者中的组织学因果证据。

此外，仑伐替尼还可能直接影响肿瘤细胞对免疫攻击的应答。Adachi等[27]跨瘤种前临床研究提示，成纤维细胞生长因子受体异常激活可削弱肿瘤细胞对IFN-γ信号的响应，而仑伐替尼可部分恢复这一通路活性，并上调β2-微球蛋白、C-X-C基序趋化因子配体10等免疫分子表达，这有助于增强抗原呈递并促进效应T细胞募集。由于该证据并非子宫内膜癌专属临床证据，因此更适合用于说明联合方案存在机制互补的可能性，而非证明所有患者均可通过该通路获益。

3.2　联合方案的临床启示

仑伐替尼联合PD-1阻断在复发性子宫内膜癌中的获益，与其重塑肿瘤免疫微环境的机制相一致。然而在一线治疗中，单纯靶免联合方案并未优于标准化疗[16]，而纳入化疗骨架的联合方案则显示出获益[2]。为比较不同治疗线及不同联合骨架的疗效差异，本文对关键临床试验进行了归纳（表1）。总体来看，一线治疗仍更依赖化疗骨架以实现快速控瘤并覆盖异质性病灶，而单纯靶免联合的优势更多体现在既往治疗后的后线场景。因此，卡铂/紫杉醇方案目前仍是一线治疗基础，更合理的策略是在化疗基础上前移免疫治疗，而非以抗VEGF联合PD-1方案直接替代化疗。

3.3　联合后仍会发生继发耐药的原因

尽管仑伐替尼联合PD-1阻断在既往治疗后子宫内膜癌中具有明确临床获益，但KEYNOTE-775及真实世界研究均提示，部分患者在初始缓解或疾病稳定后仍会进展[17, 30]。因此，继发耐药更应被理解为治

表1　晚期/复发性子宫内膜癌不同治疗线关键临床试验对照

临床试验	治疗线别	入组人群	治疗骨架	维持治疗设计	错配修复完整/微卫星稳定亚组无进展生存期主要结果
NRG-GY018[1]	一线	Ⅲ～Ⅳ期或复发	化疗＋帕博利珠单抗	帕博利珠单抗维持	错配修复完整人群研究者评估无进展生存期：风险比=0.54（95%*CI*：0.41～0.71）
RUBY[3]	一线	晚期或复发	化疗＋多塔利单抗	多塔利单抗维持	错配修复完整/微卫星稳定人群研究者评估无进展生存期：风险比=0.76（95%*CI*：0.59～0.98）
LEAP-001[16]	一线	晚期或复发	仑伐替尼＋帕博利珠单抗（无化疗）	仑伐替尼＋帕博利珠单抗持续治疗	错配修复完整人群盲态独立中心审查无进展生存期主分析：风险比=1.01（95%*CI*：0.83～1.24）
KEYNOTE-775[17]	后线	含铂治疗后进展的晚期/复发性患者	仑伐替尼＋帕博利珠单抗对比医生选择化疗	无传统维持；持续治疗至进展或不可耐受	错配修复完整人群盲态独立中心审查无进展生存期：风险比=0.60（95%*CI*：0.50～0.72）
AtTEnd[28]	一线	晚期或复发	化疗＋阿替利珠单抗	阿替利珠单抗维持	错配修复完整/微卫星稳定亚组无进展生存期：风险比=0.92，95%*CI*：0.73～1.16；总体人群无进展生存期：风险比=0.74（95%*CI*：0.61～0.91）
DUO-E[29]	一线	晚期或复发	化疗＋度伐利尤单抗	度伐利尤单抗联合或不联合奥拉帕利维持	错配修复完整人群无进展生存期：度伐利尤单抗组较对照组风险比=0.77（95%*CI*：0.60～0.97）；度伐利尤单抗＋奥拉帕利维持组较对照组风险比=0.57（95%*CI*：0.44～0.73）

研究名称后统一附文献序号。结果优先采用原始研究的主要终点或主分析口径，并尽量统一呈现为错配修复完整/微卫星稳定亚组无进展生存期主要结果；若公开摘要未稳定报告95%CI或未稳定报告亚组结果，则仅保留风险比或作相应说明。不同研究的无进展生存期评估方式、统计检验层级及分层定义并不完全一致，表中数据仅供归纳，不作直接横向比较

疗压力下的微环境再适应，而不仅是PD-1通路重新激活。结合现有证据，可将其概括为血管正常化窗口消退[31]、旁路血管生成/基质补偿和髓系免疫抑制反弹[32]3个层面；但子宫内膜癌中治疗前后配对组织的纵向证据仍有限，以下内容仍属于由临床现象、转化研究和跨瘤种抗血管生成耐药研究共同支持的机制框架。

第一，血管正常化与免疫进入窗口可能较短暂。仑伐替尼抑制VEGFR1－3后，可在前临床模型中减少TAM浸润、增强IFN-γ相关反应和$CD8^+$T细胞效应[26]。若血管过度退缩或药物暴露不足，缺氧[33]和乳酸积聚可再次增强，并重新促进髓系细胞募集。子宫内膜癌研究中，外泌体微小RNA-21、乳酸及DNMT1-NHE7轴可促进巨噬细胞向M2样表型重塑[19-20]，为初始免疫改善后再次髓系化这一推断提供了本病种相关线索。

第二，旁路补偿通路可能接管治疗压力。抗VEGF/VEGFR治疗后，肿瘤和基质细胞可通过FGF、HGF、TGF-β等替代性促血管生成或促基质重塑通路维持组织侵袭性[34]。前文已述，子宫内膜癌来源CAF相关信号与EMT、PD-L1表达及侵袭性病理特征有关[14-15]；在继发耐药语境下，更需强调其治疗压力后的旁路补偿意义：即使VEGF轴被部分抑制，相关基质和促血管生成信号仍可能通过替代血管生成、CAF/基质屏障和免疫排斥绕过原有治疗压力。

第三，髓系抑制网络可能再建立。跨瘤种研究提示，治疗压力可促使TAM、MDSC等髓系细胞重新富集，并通过Arg-1、PD-L1、IL-10、IL-6等分子削弱T细胞效应[5, 35]。子宫内膜癌中也有相应线索：Yokoi等[24]提示肿瘤源性粒细胞集落刺激因子及IL-6上调可促进MDSC扩增与浸润，D′Alterio等[25]观察到MSS患者治疗后外周M-MDSC水平呈上升趋势。上述结果尚不能证明其必然导致仑伐替尼联合PD-1阻断后的继发耐药，但提示进展后应关注髓系负荷、PD-L1/Arg-1表达及$CD8^+$T细胞功能状态。临床上，仑伐替尼减量或中断也可能降低有效抗血管生成压力，缩短血管正常化窗口，并为旁路血管生成和髓系抑制反弹留下空间[30, 36-37]。

4　从抗血管生成联合到髓系定向治疗的逆转策略

4.1　髓系定向治疗　尽管仑伐替尼联合PD-1阻断已在既往治疗后晚期/复发性子宫内膜癌中显示出临床价值，但其一线前移并未转化为对化疗骨架的稳定替代。LEAP-001提示，单纯以仑伐替尼联合帕博利珠单抗替代化疗骨架，尚不足以在一线人群中取得优势[38]；KEYNOTE-146探索性分析则提示，静态基线标志物对疗效预测的直接临床实用性有限，均难以解决non-MMRd人群的耐药

问题。基于上述临床限制和间接机制证据，后续研究可将TAM/MDSC主导的髓系抑制网络作为重点验证方向之一[6, 39]。

髓系定向治疗主要包括抑制髓系细胞募集、重编程或清除TAM，以及削弱MDSC/TAM的免疫抑制效应。子宫内膜癌前临床研究显示，肝激酶B1缺失可通过C-C基序趋化因子配体2促进巨噬细胞募集并推动肿瘤进展[40]；在其他实体瘤早期临床研究中，集落刺激因子1受体抑制联合免疫调节亦已进入概念验证阶段[41]。目前髓系定向治疗在子宫内膜癌中的直接临床证据仍较有限，因此更适合作为值得进一步验证的研究方向，对于抗VEGF联合PD-1阻断后仍存在免疫抑制的患者，围绕髓系抑制网络进行更直接的机制干预，可能是下一步优化治疗的重要路径。

4.2　动态分层与治疗过程管理　随着免疫治疗前移，复发/进展后的管理已进入免疫治疗后的序贯治疗阶段。对于免疫治疗后复发患者，是否仍可从帕博利珠单抗联合仑伐替尼中获益，目前证据仍有限，仍需结合微环境特征开展前瞻性验证。现有转化研究更支持将分层重点放在动态变化而非单点检测。MITO-END3转化研究显示，外周M-MDSC在微卫星高度不稳定型患者治疗后下降，而在MSS患者中上升[25]，KEYNOTE-146的探索性分析亦未支持多种静态基线标志物的直接临床实用性[6]。

具体而言，基线阶段可探索识别免疫排斥型或髓系抑制型肿瘤，并综合评估错配修复/*POLE*/p53分型[42-43]、HLA-I表达、$CD8^+$T细胞空间分布、TAM/MDSC浸润及VEGF相关血管状态。治疗过程中则可关注外周血炎症指标、M-MDSC动态变化、影像学坏死或缺氧改善情况，以及药物减量所致的有效暴露不足。进展后再分型有助于提出耐药主导机制的假设，例如旁路血管生成、髓系抑制反弹、抗原递呈缺陷或基质屏障持续存在。对于以髓系抑制反弹为主的患者，可考虑探索TAM/MDSC定向干预；对于基质屏障明显者，则可能需要联合TGF-β/CAF相关通路调控；而对于抗原递呈缺陷明显者，单纯强化PD-1阻断可能难以获益。由此可见，动态分层的意义不仅在于预测疗效，更在于为免疫治疗后的序贯治疗提供可检验的机制依据。

5　结论与展望

上述操作性分析范围内病例的免疫耐药可能由异常血管、缺氧适应、髓系抑制及基质屏障等多因素共同参与，而非单一通路异常所能完全解释。VEGF-髓系抑制轴之所以值得作为讨论主线，在于其连接异常血管与髓系免疫抑制两个关键层面，可为此类肿瘤原发低反应及后续继发耐药提供一个有待验证的机制解释框架。需要强调的是，目前该框架同时包含子宫内膜癌转化研究证据、前临床模型结果以及跨瘤种机制外推，尚不能被视为已经完全证实的因果通路。因此，*POLE*-wtnon-MMRd在本文中应被理解为一个免疫治疗低反应病例的操作性研究框架，而非完全均一的分子亚型；其内部仍包含NSMP与p53abn等既有分型背景不同的肿瘤，在抗原呈递、染色体不稳定、免疫细胞空间分布及髓系抑制程度等方面仍存在差异，未来研究需在既有分型基础上进一步细化分层。

现有证据提示，不同治疗线与不同联合骨架的疗效差异，可能与其对免疫抑制微环境的干预方式不同有关。一线治疗更依赖化疗骨架的快速控瘤与广谱覆盖，而抗VEGF联合PD-1阻断的价值则更突出地体现在既往治疗后的后线场景。未来更值得优先推进的方向，不是继续经验性扩展联合药物清单，而是在前瞻性转化研究中检验TAM/MDSC主导的髓系抑制网络是否真正决定疗效差异，并以动态分层指导治疗升级与序贯决策。

[参考文献]

[1] Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 388(23): 2159-2170.

[2] Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: Overall survival and exploratory analyses of the NRG GY018 phase 3 randomized trial[J]. Nat Med, 2025, 31(5): 1539-1546.

[3] Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 388(23): 2145-2158.

[4] Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, et al. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025[J]. Lancet Oncol, 2025, 26(8): e423-e435.

[5] Zhang Y, Huang H, Coleman M, et al. VEGFR2 activity on myeloid cells mediates immune suppression in the tumor microenvironment[J]. JCI Insight, 2021, 6(23): e150735.

[6] Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Evaluation of potential biomarkers for lenvatinib plus pembrolizumab among patients with advanced endometrial cancer: Results from Study 111/KEYNOTE-146[J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(1): e007929.

[7] Maltseva A, Kalinchuk A, Chernorubashkina N, et al. Predicting response to immunotargeted therapy in endometrial cancer via tumor immune microenvironment: A multicenter, observational study[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(7): 3933.

[8] de Biase D, Lenzi J, Ceccarelli C, et al. Spatial cancer-immune phenotypes predict shorter recurrence-free survival in the no specific molecular profile molecular subtype of endometrial carcinoma[J]. Mod Pathol, 2025, 38(1): 100624.

[9] Grillini M, Lenzi J, Ceccarelli C, et al. Endometrial carcinoma and immune escape: Prognostic relevance of HLA class I loss in NSMP subtype[J]. Histopathology, 2026, 88(2): 442-456.

[10] Cochrane DR, Negri GL, Huvila J, et al. Proteomic analysis uncovers biological diversity in molecularly defined endometrial carcinomas[J]. Neoplasia, 2025, 69: 101229.

[11] Wei Y, Li R, Xiang Y, et al. Tumor microenvironment heterogeneity and immunotherapy resistance: Multidimensional modulation strategies for precision breakthroughs[J]. J Natl Cancer Cent, 2026, 17: 1779543.

[12] Voron T, Colussi O, Marcheteau E, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on $CD8^+$ T cells in tumors [J]. J Exp Med, 2015, 212(2): 139-148.

[13] Motz GT, Santoro SP, Wang LP, et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors[J]. Nat Med, 2014, 20(6): 607-615.

[14] Wang X, Zhang W, Sun X, et al. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition through secreted cytokines in endometrial cancer cells [J]. Oncol Lett, 2018, 15(4): 5694-5702.

[15] Sulaiman R, De P, Aske JC, et al. Tumor-TME bipartite landscape of PD-1/PD-L1 in endometrial cancers [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13): 11079.

[16] Marth C, Moore RG, Bidziński M, et al. First-line lenvatinib plus pembrolizumab versus chemotherapy for advanced endometrial cancer: A randomized, open-label, phase Ⅲ trial [J]. J Clin Oncol, 2025, 43(9): 1083-1100.

[17] Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer [J]. N Engl J Med, 2022, 386(5): 437-448.

[18] Smolarz B, Łukasiewicz H, Samulak D, et al. Hypoxia-induced factor-1α and its role in endometrial cancer [J]. Anticancer Res, 2024, 44(9): 3697-3712.

[19] Xiao L, He Y, Peng F, et al. Endometrial cancer cells promote M2-like macrophage polarization by delivering exosomal miRNA-21 under hypoxia condition[J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 9731049.

[20] Liu X, Sun H, Liang J, et al. Metabolic interplay between endometrial cancer and tumor-associated macrophages: Lactate-induced M2 polarization enhances tumor progression [J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 923.

[21] Li LY, Yin KM, Bai YH, et al. CTHRC1 promotes M2-like macrophage recruitment and myometrial invasion in endometrial carcinoma by integrin-Akt signaling pathway [J]. Clin Exp Metastasis, 2019, 36(4): 351-363.

[22] Ghebremedhin A, Athavale D, Zhang Y, et al. Tumor-associated macrophages as major immunosuppressive cells in the tumor microenvironment [J]. Cancers (Basel), 2024, 16(19): 3410.

[23] Hu Z, Sui Q, Jin X, et al. IL6-STAT3-C/EBPβ-IL6 positive feedback loop in tumor-associated macrophages promotes the EMT and metastasis of lung adenocarcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2024, 43(1): 63.

[24] Yokoi E, Mabuchi S, Komura N, et al. The role of myeloid-derived suppressor cells in endometrial cancer displaying systemic inflammatory response: Clinical and preclinical investigations[J]. Oncoimmunology, 2019, 8(12): e1662708.

[25] D'Alterio C, Rea G, Napolitano M, et al. Association of peripheral monocytic myeloid-derived suppressor cells with molecular subtypes in single-center endometrial cancer patients receiving carboplatin+paclitaxel/avelumab (MITO-END3 trial) [J]. Cancer Immunol Immunother, 2025, 74(6): 172.

[26] Kato Y, Tabata K, Kimura T, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates $CD8^+$ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway [J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0212513.

[27] Adachi Y, Kamiyama H, Ichikawa K, et al. Inhibition of FGFR Reactivates IFNγ signaling in tumor cells to enhance the combined antitumor activity of lenvatinib with anti-PD-1 antibodies[J]. Cancer Res, 2022, 82(2): 292-306.

[28] Colombo N, Biagioli E, Harano K, et al. Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer (AtTEnd): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(9): 1135-1146.

[29] Westin SN, Moore K, Chon HS, et al. Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by maintenance durvalumab with or without olaparib as first-line treatment for advanced endometrial cancer: The phase Ⅲ DUO-E trial [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(3): 283-299.

[30] Barbi M, Lee CS, Rahman H, et al. Toxicity and efficacy of lenvatinib plus pembrolizumab in advanced endometrial cancer: a real-world retrospective analysis [J]. Front Oncol, 2025, 15: 1622253.

[31] 周涛, 魏学哲, 任安宁, 等. 增强T2*加权血管成像评估子宫内膜癌血管成熟度的价值[J]. 国际医学放射学杂志, 2023,

46(2):153-156,217.

[32] 何心勤,张霞,陈丽红,等.基于肿瘤相关巨噬细胞的子宫内膜癌预后模型建立和验证[J].现代妇产科进展,2023,32(12):894-903.

[33] 王玮,丁伯勇.高压氧对子宫内膜癌细胞增殖、凋亡及HIF-1α/VEGF信号通路的影响[J].国际医药卫生导报,2025,31(4):622-626.

[34] Huang M, Lin Y, Wang C, et al. New insights into antiangiogenic therapy resistance in cancer: Mechanisms and therapeutic aspects[J]. Drug Resist Updat,2022,64:100849.

[35] Barry ST, Gabrilovich DI, Sansom OJ, et al. Therapeutic targeting of tumour myeloid cells[J]. Nat Rev Cancer,2023,23(4):216-237.

[36] Ta QD, Do C, Sharma K, et al. Reduced dosing of lenvatinib with pembrolizumab for advanced endometrial cancer [J]. Gynecol Oncol,2025,196:36-41.

[37] Almeida GR, Zanetta GK, O′Connor JM, et al. Real-world outcomes of lower lenvatinib doses in advanced neuroendocrine tumors: A multinational retrospective study [J]. Endocr Oncol,2025,5(1):e250076.

[38] Marth C, Moore RG, Bidziński M, et al. First-line lenvatinib plus pembrolizumab versus chemotherapy for advanced endometrial cancer: 1-year follow-up after final analysis of the ENGOT-en9/LEAP-001 phase 3 trial [J]. Int J Gynecol Cancer,2026,36(1):102795.

[39] Makker V, Aghajanian C, Cohn AL, et al. A Phase Ⅰb/Ⅱ study of lenvatinib and pembrolizumab in advanced endometrial carcinoma (Study 111/KEYNOTE-146): Long-term efficacy and safety update[J]. J Clin Oncol,2023,41(5):974-979.

[40] Peña CG, Nakada Y, Saatcioglu HD, et al. LKB1 loss promotes endometrial cancer progression via CCL2-dependent macrophage recruitment [J]. J Clin Invest, 2015, 125(11):4063-4076.

[41] Machiels JP, Gomez-Roca C, Michot JM, et al. Phase Ib study of anti-CSF-1R antibody emactuzumab in combination with CD40 agonist selicrelumab in advanced solid tumor patients [J]. J Immunother Cancer,2020,8(2):e001153.

[42] 梁伟华.PD-1、PD-L1、MMR蛋白在子宫内膜癌中的表达及与患者临床病理特征的相关性[J].医学理论与实践,2024,37(2):196-199.

[43] 刘岩,王玉湘,孙小婕,等.子宫内膜癌分子分型中错配修复和微卫星不稳定性状态的综合评估[J].中华妇产科杂志,2023,58(10):755-765.

(本文编辑:何祯)