

# PD-L1 和 TIL 表达与妇科肿瘤预后相关性研究进展

韩 滕, 唐丽萍, 包 乐

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150000)

**摘要:** 程序性死亡配体-1(programmed death ligand 1, PD-L1), 又称 B7-H1, 是免疫反应中极其重要的协同刺激分子。PD-L1 在心、肝、肾、肺等多个器官上皮细胞和内皮细胞中广泛表达, 肿瘤发生时机体内的肿瘤微环境会使得浸润性 T 细胞高表达程序性死亡-1 受体(programmed death-1, PD-1), 同时肿瘤细胞中 PD-L1 的编码上调, 与 PD-1 受体相结合, 导致肿瘤微环境中 PD-1/PD-L1 通路持续开放, 进而导致 T 细胞凋亡, 肿瘤细胞则逃脱机体的免疫监视, 发生肿瘤免疫逃逸。肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)被认为是反应宿主对抗实体肿瘤的主要免疫机制。全文就 PD-L1 和 TIL 的表达与妇科肿瘤预后相关性进行综述。

**关键词:** 程序性死亡配体-1; 肿瘤浸润性淋巴细胞; 妇科肿瘤; 预后

**中图分类号:** R737.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)03-0192-04

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.03.B003

## Progress on Relationship of PD-L1 and TIL Expression with Prognosis of Gynecologic Cancers

HAN Teng, TANG Li-ping, BAO Le

(The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

**Abstract:** Programmed death ligand 1(PD-L1) is an extremely important costimulatory molecule in the immune response. PD-L1 is widely expressed in epithelial cells and endothelial cells of many organs such as heart, liver, kidney and lung. The tumor microenvironment in tumorigenesis causes invasive T cells to express PD-1, at the same time, the up-regulation of PD-L1 in tumor cells combined with PD-1 receptor leads to the continuous activation of the PD-1/PD-L1 pathway in the tumor microenvironment, resulting in T cell apoptosis. Tumor cells escape from the immune surveillance and tumor immune escape occurs. Tumor infiltrating lymphocytes(TIL) are considered as the main immune mechanism of the host against solid tumors. This article reviews the relationship of the PD-L1 and TIL expression with the prognosis of gynecologic tumors.

**Subject words:** programmed death ligand 1; tumor-infiltrating lymphocytes; gynecologic oncology; prognosis

程序性死亡-1 受体(programmed death-1, PD-1)是一种跨膜蛋白, 通过与其程序性死亡-1 受体(programmed death-1, PD-1) 结合下调免疫应答, PD-L1 于各种免疫或非免疫细胞上广泛表达, 如 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、调节性 T 细胞和树突状细胞或各种肿瘤细胞和病毒感染细胞<sup>[1]</sup>。许多途径参与癌症

中 PD-L1 的上调, 例如在胶质母细胞瘤中通过碱性磷酸酶和张力蛋白同源物-磷酸肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B(PTEN-PI3K-AKT)途径, 致癌信号的活化, 上调 PD-L1 表达。在化疗耐受性非小细胞肺癌和携带 ALK 的 T 细胞淋巴瘤中通过间变性淋巴瘤激酶(ALK)信号转导和转录激活子 3(STAT3)途径的活化能够诱导 PD-L1 表达。在黑色素瘤中, PD-L1 上调部分通过将 STAT3 上的组蛋白去乙酰化酶 6(HDAC6)募集至 PD-L1 启动子区域来介导<sup>[2]</sup>。在卵

**通信作者:** 唐丽萍, 副主任医师, 硕士生导师, 博士; 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院妇科二病房, 黑龙江省哈尔滨市哈平路 150 号(150000); E-mail: 616290567@qq.com

**收稿日期:** 2018-03-22; **修回日期:** 2018-07-07

巢癌中干扰素  $\gamma$  是最常见的诱导物在癌细胞或者肿瘤浸润性白细胞中通过适应性免疫介导 PD-L1 上调<sup>[3]</sup>。其他炎症信号通路,包括白细胞介素 4、白细胞介素 10、血管内皮生长因子、粒细胞集落刺激因子和细菌脂多糖也可以诱导 PD-L1 的表达<sup>[4]</sup>。作为肿瘤微环境的关键组分的肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)的存在是许多癌症的有利的预后因子。肿瘤进展与肿瘤中 CD8+T 淋巴细胞浸润之间存在相关性,CD8+T 细胞被认为直接参与抗肿瘤细胞毒性反应。Ahrends 等<sup>[5]</sup>认为 CD4+T 细胞帮助细胞毒性 T 细胞(CTL)表达细胞毒性效应分子,抑制受体下调和增加迁移能力。通过与肿瘤内 TILs 相比,基质 TILs 对预后具有较弱的或者非显著性影响<sup>[6]</sup>。

## 1 PD-L1 和 TIL 表达与宫颈癌

宫颈癌的发生、发展和预后也与机体免疫功能的抑制关系密切。Heeren 等<sup>[7]</sup>在最近的一项宫颈鳞状细胞癌研究中,发现 PD-L1 弥漫性表达与仅具有 PD-L1 边缘性表达的患者相比,具有更差的无病生存期和疾病特异性生存期。Zhang 等<sup>[8]</sup>选取 40 名健康者,40 例 CIN 患者和 66 例宫颈癌患者进行研究,结果提示 PD-1/PD-L1 参与了宫颈癌的发生发展。在宫颈癌的 T 细胞上 PD-1 高表达以及在外周血 CD14+单核细胞上 PD-L1 高表达,与 FIGO 分期呈正相关,说明外周血 CD14+单核细胞上 PD-L1 高表达,FIGO 分期越高,患者预后越差。

CD103+T 细胞与宫颈癌患者生存期有关的预后因子,与其他恶性肿瘤相比 CD103+T 淋巴细胞在宫颈中浸润情况与治疗类型和疾病的分期有关,与仅接受手术治疗的患者相比,单独使用放疗或化疗联合手术治疗的患者的浸润性 CD103+T 淋巴细胞减少。放疗(化疗)治疗组中与 FIGO 分期较低的患者相比,FIGO 分期较高的患者浸润性 CD103+T 淋巴细胞数量较少。CD103 在宫颈癌中的上调主要是由于癌细胞接触后 TCR 信号传导的结果。编码 CD103 的基因 ITGAE 的表达与改善生存期有关,ITGAE(CD103)表达由双重 TCR 和 TGF $\beta$ 1 激活诱导<sup>[9]</sup>。Asuka 等<sup>[10]</sup>选取 148 例宫颈腺癌患者,尽管没有发现其他肿瘤浸润性免疫细胞包括 CD4+、CD8+、

FOXP3+和 PD-1+淋巴细胞和 CD68+巨噬细胞与预后有关,但是发现更高密度的肿瘤浸润性 CD204+M2 巨噬细胞与更短的无病生存相关。Punt 等<sup>[11]</sup>检测了 67 例宫颈腺癌患者,结果显示较高水平的肿瘤浸润性 CD3+和 FOXP3+细胞与较长的生存率相关。Shah 等<sup>[12]</sup>发现较高比例的肿瘤浸润性 CD4+/CD8+T 细胞和较高密度的肿瘤浸润性 FOXP3+T 细胞与宫颈鳞状细胞癌不良预后相关。

## 2 PD-L1 和 TIL 表达与卵巢癌

早期透明细胞卵巢癌患者的预后良好,晚期透明细胞卵巢癌患者与高级别浆液性卵巢癌相比预后较差<sup>[13]</sup>。Silvia Darb 等<sup>[14]</sup>发现在原发性高级别浆液性卵巢癌的癌细胞中的 PD-1 和 PD-L1 表达是有利的预后标志物。PD-1/ PD-L1 mRNA 表达也可以预测预后,在癌细胞中 PD-1 和 PD-L1 表达、CD3+、PD-1+、PD-L1+TILs 密度以及 PD-1 和 PD-L1 mRNA 水平均与无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)延长相关,患者预后良好。高 PD-1+TIL 以及 PD-L1+TIL 密度增加了 CD3+TILs 的预后价值。Mesnage 等<sup>[15]</sup>发现新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)增加上皮性卵巢癌中的免疫渗透和程序性死亡配体 1(PD-L1)表达。在卵巢透明细胞癌中 PD-L1 高表达与晚期阶段腹水阳性、铂类耐药和疾病复发相关。在卵巢透明细胞癌中 PD-L1 高表达比 PD-L1 低表达的 PFS 和 OS 更差。PD-L1 高表达被认为是生存期预后不良的独立预测因子。Abiko 等<sup>[16]</sup>研究发现在卵巢癌中的 PD-L1 表达与侵袭性增加和腹膜播散有关。Maine 等<sup>[17]</sup>发现,与良性或者交界性患者相比,卵巢癌患者的腹水和血液中的单核细胞上的 PD-L1 表达明显高。

TILs 位置、亚型和密度是 TILs 在卵巢癌预后价值中的主要决定因素,上皮内高密度的 CD3+、CD8+或 CD103+TILs 预示生存期改善,但 FoxP3+ TIL 单独存在,CD8+/FoxP3+比值和 CD8+/CD4+比值与预后无关。Ellen 等<sup>[18]</sup>发现 CD8+TIL 的浸润降低了子宫内膜样卵巢癌和黏液性卵巢癌患者的死亡风险。在子宫内膜样卵巢癌病例中,中等水平 CD8+ TIL 浸润对于生存期有利。在透明细胞卵巢癌中未发现 CD8+TIL 浸润与生存期的关联性。Penalized B 曲线

显示 TIL 计数逐渐升高、高级别浆液性卵巢癌预后更好。Mesnage 等<sup>[15]</sup>发现新辅助化疗后中位基质肿瘤浸润淋巴细胞 (stromal tumor infiltrating lymphocytes, sTIL) 总体从 20% 增加到 30%。多因素分析显示, sTILs 是卵巢癌 PFS 的独立预后因素。新辅助化疗后 TIL 和 PD-L1 表达增加。

### 3 PD-L1 和 TIL 表达与子宫内膜癌

子宫内膜癌是原发于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤, 大多数子宫内膜癌的病程发展相对缓慢, 临床症状出现较早, 易早期发现, 因而治疗效果较好, 预后较佳。Hitomi 等<sup>[19]</sup>检测 149 例子宫内膜癌患者的 PD-1/PD-L1 表达情况, PD-L1(+) 和 PD-L1(-) 病例之间的 OS 无显著性差异, PD-L1(+) 患者 PFS 显著性延长。Morice 等<sup>[20]</sup>报道显示微卫星不稳定型占子宫内膜癌中的比例为 15%~30%。与微卫星稳定组相比, 微卫星不稳定型组 PD-L1 表达显著性升高。PD-1/PD-L1 阻断剂在高表达 PD-L1 的肿瘤细胞中, 与 PD-L1 低表达的患者相比, 具有更大的治疗效果<sup>[21]</sup>。综上所述 PD-L1 表达影响子宫内膜癌患者的 PFS, 由于微卫星不稳定型病例比微卫星稳定型病例有更多的 PD-L1 和 PD-1 表达。因此, 免疫检查点抑制剂对于微卫星不稳定型子宫内膜癌患者可能更有效。

Hitomi 等<sup>[19]</sup>在研究中发现微卫星不稳定型病例中有更多的 CD8 阳性。Brunner 等<sup>[22]</sup>发现大量的细胞毒性 T 细胞和高 CD8+/FOXP3+ 比值与更长的无病生存期相关, 大量细胞毒性 T 细胞和 CD45RO+ 记忆细胞的存在与更长的总生存期相关。高 CD8+/FOXP3+ 比率是子宫内膜癌生存期延长的独立预后因子。在微卫星不稳定型子宫内膜癌肿瘤中心内发现 CD3+、CD8+、CD103+ 浸润较高, 含有更多的 CD45RO+ 记忆性 T 淋巴细胞。

### 4 PD-L1 和 TIL 表达与外阴癌

外阴癌以鳞状细胞癌为主要组织学亚型<sup>[23]</sup>。局部晚期、转移性或复发性外阴鳞状细胞癌患者预后仍然很差, 因此找到更好的评估患者预后的生物标志物, 采取更有效的治疗方法, 降低死亡率至关重要<sup>[24]</sup>。关于 PD-L1 对于患者预后的影响, 多数研究评估了

肿瘤切片中 PD-L1 的表达, 但没有精确区分 PD-L1 表达是在肿瘤细胞上还是在免疫细胞上, 而 Jacek 等<sup>[25]</sup>发现外阴鳞状细胞癌和肿瘤浸润性免疫细胞上均可见 PD-L1 表达, 其在免疫细胞上阳性率高于在癌细胞中的阳性率; 但没有发现癌细胞上 PD-L1 表达对于外阴鳞状细胞癌预后有影响, 而免疫细胞上 PD-L1 阳性表达被认为是外阴鳞状细胞癌患者 OS 的独立预后因素。Thomas 等<sup>[26]</sup>发现 PD-L1 阳性与 p16<sup>INK4a</sup> (HPV 活性转化的标记) 缺失之间存在相关性, 证实了 PD-L1 表达在高危 HPV 阴性的外阴鳞状细胞癌中更常见。Cox 回归分析发现 PD-L1 是无复发生存期的独立预后因素, PD-L1 表达者复发风险增加 3.029 倍。因此, PD-L1 表达是外阴癌预后不良因素, 可以根据 PD-L1 表达、外阴癌分期、是否有淋巴结转移等综合判断患者预后, 根据 PD-L1 的表达选择更适合免疫治疗的患者。

Sznurkowski 等<sup>[27]</sup>发现 p16<sup>INK4a</sup> 存在表明外阴鳞状细胞癌患者预后更好。p16<sup>INK4a</sup> 过表达是外阴癌的独立预后因素。在具有不同 p16<sup>INK4a</sup> 状态的肿瘤和高危 HPV-状态分别比较上皮内 CD8+、CD4+、FOXP3+、CD56+、CD68+ 和 GZB+ 细胞的数量, 发现 p16<sup>INK4a</sup> 阴性肿瘤中 CD8+、CD4+ 和 GZB+ 细胞的浸润比 p16<sup>INK4a</sup> 阳性肿瘤更多。在 p16<sup>INK4a</sup> 阳性病例中, 高 CD4+ 和 CD56+ 指数与预后相关。在 p16<sup>INK4a</sup> 阴性外阴鳞状细胞癌中除 CD68+ 细胞外, 其他 TILs 亚型的浸润均不影响患者的临床结果, 高密度的 CD68+ 细胞浸润预测患者存活时间较短。在伴有少量 CD4+、CD8+ 淋巴细胞浸润的 p16<sup>INK4a</sup> 阳性肿瘤中, 发现 CD4+ 和 CD56+ 与更长 OS 相关。p16<sup>INK4a</sup> 过表达影响 TIL 数量。p16<sup>INK4a</sup> 阴性的外阴鳞状细胞癌患者虽然有更多的 TILs (CD8+、CD4+、GZB+ 细胞) 浸润, 但患者的预后比 p16<sup>INK4a</sup> 阳性的患者更差。

### 5 展 望

未来需要精心设计具有更多患者的前瞻性研究来阐明 PD-L1 表达水平与其预后影响之间的关系, 需要建立一种更客观、简便的评估免疫细胞染色的方法, 并分析 PD-L1 在免疫细胞中表达的意义, 检测 TILs 不同亚群可能成为指导妇科肿瘤患者治疗的工具, 肿瘤内和间质 TILs 的潜在作用值得深入研

究。选择受益的个体患者至关重要,应进一步研究主要的免疫抑制途径,以便更好地识别可靠的反映生物标志物,未来应探索在妇科肿瘤中不同处置与化疗和(或)放疗联合检查点抑制剂治疗,提高免疫反应和改善患者预后。

## 参考文献:

- [1] Guan J, Lim KS, Mekhail T, et al. Programmed death ligand-1(PD-L1) expression in the programmed death receptor-1 (PD-1)/PD-L1 blockade: a key player against various cancers[J]. Arch Pathol Lab Med, 2017, (141): 851–861.
- [2] Lienlaf M, Perez-Villarroel P, Knox T, et al. Essential role of HDAC6 in the regulation of PD-L1 in melanoma[J]. Mol Oncol, 2016, 10(5): 735–750.
- [3] Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J, et al. IFN-gamma from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer[J]. Br J Cancer, 2015, 112(9): 1501–1509.
- [4] He J, Hu Y, Hu M, et al. Development of PD-1/PD-L1 pathway in tumor immune microenvironment and treatment for non-small cell lung cancer [J]. Sci Rep, 2015, 5: 13110.
- [5] Ahrends T, Spanjaard A, Pilzecker B, et al. CD4+ T cell help confers a cytotoxic T cell effector program including coinhibitory receptor downregulation and increased tissue invasiveness[J]. Immunity, 2017, 47(5): 848–861.
- [6] Donia M, Hansen M, Sendrup SL, et al. Methods to improve adoptive T-cell therapy for melanoma: IFN-gamma enhances anticancer responses of cell products for infusion [J]. Invest Dermatol, 2013, 133(2): 545–552.
- [7] Heeren AM, Punt S, Bleeker MC, et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix [J]. Mod Pathol, 2016, 29(7): 753–763.
- [8] Zhang Y, Zhu WP, Zhang XG, et al. Expression and clinical significance of programmed death-1 on lymphocytes and programmed death ligand-1 on monocytes in the peripheral blood of patients with cervical cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 14(6): 7225–7231.
- [9] Ahrends T, Spanjaard A, Pilzecker B, et al. CD4+ T cell help confers a cytotoxic T cell effector program including coinhibitory receptor downregulation and increased tissue invasiveness [J]. Immunity, 2017, 47(5): 848–861.
- [10] Asuka Kawachi, Hiroshi Yoshida, Shigehisa Kitano, et al. Tumor-associated CD204+ M2 macrophages are unfavorable prognostic indicators in uterine cervical adenocarcinoma[J]. Cancer Sci, 2018, 109(3): 863–870.
- [11] Punt S, van Vliet ME, Spaans VM, et al. FoxP3(+) and IL-17(+) cells are correlated with improved prognosis in cervical adenocarcinoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2015, 64(6): 745–753.
- [12] Shah W, Yan X, Jing L, et al. A reversed CD4/CD8 ratio of tumor-infiltrating lymphocytes and a high percentage of CD4(+)FOXP3(+) regulatory T cells are significantly associated with clinical outcome in squamous cell carcinoma of the cervix [J]. Cell Mol Immunol, 2015, 8(2): 59–66.
- [13] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer Clin, 2012, 62(3): 10–29.
- [14] Darb-Esfahani S, Kunze CA, Kulbe H, et al. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian high grade serous carcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(2): 1486–1499.
- [15] Mesnage SJ, Auguste A, Genestie C, et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) increases immune infiltration and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial ovarian cancer(EOC)[J]. Ann Oncol, 2017, 28(3): 651–657.
- [16] Abiko K, Mandai M, Hamanishi J, et al. PD-L1 on tumor cells is induced in ascites and promotes peritoneal dissemination of ovarian cancer through CTL dysfunction [J]. Clin Cancer Res, 2014, 19(6): 1363–1374.
- [17] Maine CJ, Aziz NH, Chatterjee J, et al. Programmed death ligand-1 over-expression correlates with malignancy and contributes to immune regulation in ovarian cancer [J]. Cancer Immunol Immunother, 2014, 63(3): 215–224.
- [18] Goode EL, Block MS, Kalli KR, et al. Dose-response association of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and survival time in high-grade serous ovarian cancer[J]. JAMA Oncol, 2017, 1(12): 3–12.
- [19] Hitomi Yamashita, Kentaro Nakayama, Masako Ishikawa, et al. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer [J]. Oncotarget, 2018, 9(5): 5652–5664.
- [20] Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer [J]. Lancet, 2016, 387(10023): 1094–1108.
- [21] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer(KEYNOTE-010): a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1540–1550.
- [22] Brunner A, Hinterholzer S, Riss P, et al. Immunoexpression of B7-H3 in endometrial cancer: relation to tumor T-cell infiltration and prognosis[J]. Gynecol Oncol, 2012, 124(1): 105–111.
- [23] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7–30.
- [24] Clancy AA, Spaans JN, Weberpals JJ. The forgotten woman's cancer: vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) and a targeted approach to therapy[J]. Ann Oncol, 2016, 27(9): 1696–1705.
- [25] Jacek J, Sznurkowski, Anton Żawrocki, et al. PD-L1 expression on immune cells is a favorable prognostic factor for vulvar squamous cell carcinoma patients [J]. Oncotarget, 2017, 8(52): 89903–89912.
- [26] Thomas Hecking, Thore Thiesler, Cynthia Schiller, et al. Tumoral PD-L1 expression defines a subgroup of poor-prognosis vulvar carcinomas with non-viral etiology[J]. Oncotarget, 2017, 8(54): 92890–92903.
- [27] Sznurkowski JJ, Żawrocki A, Sznurkowska K, et al. PD-L1 expression on immune cells is a favorable prognostic factor for vulvar squamous cell carcinoma patients [J]. Oncotarget, 2017, 8(52): 89903–89912.