



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.011
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.011
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(4):473-479.

· 文献综述 ·

程序性细胞死亡蛋白配体 1 在结直肠癌免疫治疗中的研究进展

冯道夫, 章志翔

(天津医科大学总医院 普通外科, 天津 300052)

摘要

近年来, 抗程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 药物在转移性结直肠癌患者错配修复缺陷治疗中的成功使得该疾病的免疫治疗得以重视。然而, 失配修复缺陷的结直肠癌患者仅占结肠癌患者的一部分。目前的研究重点是将免疫治疗应用到疾病的早期阶段, 包括辅助一线治疗, 以及检测免疫检查点抑制剂治疗的敏感性。然而, 哪些患者能够从该免疫治疗中获益仍是值得商榷的问题, 因为这类药物具有自身免疫毒性。PD-1 的配体之一程序性细胞死亡蛋白配体 1 (PD-L1) 作为一种检测生物标记物, 其检测可以通过免疫组化来实现。但其免疫组化的检测存在一些混杂因素, 包括应用不同的检测抗体、不同的免疫组化临界值、肿瘤组织的采集准备方式不同、处理过程的不同、原发与继发的活检标本、肿瘤源性或诱导的 PD-L1 表达, 以及肿瘤与免疫细胞的染色等。目前的结果表明, 免疫组化检测肿瘤过表达 PD-L1 的患者在接受抗 PD-L1 治疗时临床效果更理想, 而有些低表达的肿瘤也对该治疗有所缓解, 这使 PD-L1 的分析中存在复杂性。阐明宿主免疫系统与肿瘤微环境的机制则能够更好地解释针对 PD-L1 药物是否让患者受益。

关键词

结直肠肿瘤; B7-H1 抗原; 免疫疗法; 生物标记, 肿瘤
中图分类号: R735.3

Research progress of programmed death ligand 1 in immunotherapy of colorectal carcinoma

FENG Daofu, ZHANG Zhixiang

(Department of General Surgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China)

Abstract

The recent success of anti-programmed death 1 (PD1) drugs in treatment of metastatic colorectal cancer patients with mismatch repair deficiency generated overwhelming enthusiasm for immunotherapy in this condition. However, patients with mismatch repair deficient colorectal cancer account for a small proportion of the colorectal cancer population. Current research focuses on advancing immunotherapy to earlier stages of the disease including adjuvant and first-line metastatic settings, and on inducing sensitivity to immune checkpoint inhibitor therapy through a combinatorial approach. However, which patients can benefit from

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81501589)。

收稿日期: 2019-11-08; 修订日期: 2020-03-12。

作者简介: 冯道夫, 天津医科大学总医院主治医师, 主要从事胃癌、结直肠癌及甲状腺术前及术后化疗方案及靶向药物方面的研究。

通信作者: 章志翔, Email: zhangzhixiang63@sina.com

the immunotherapy is an issue needing to be addressed because of the autoimmune toxicity of these drugs. As a detection biomarker, the programmed death ligand 1 (PD-L1) that is one of the ligands for PD-1 can be detected by immunohistochemistry. However, there are some confounding factors in the immunohistochemical detection, such as the application of different detection antibodies, different immunohistochemical threshold values, different collection and preparation methods of tumor tissues, different processing protocols, primary and secondary biopsy specimens, tumor-derived or induced PD-L1 expression, and staining of tumor and immune cells. The current results indicate that patients with tumor overexpression of PD-L1 by immunohistochemistry have better clinical effect when receiving anti-PDL1 treatment, while some tumors with low expression also have remission for this treatment, which lead to the complexities in PD-L1 analysis. Elucidation of the mechanism of host immune system and tumor microenvironment can better explain whether or not the drugs targeting PD-L1 are beneficial for the patients.

Key words

Colorectal Neoplasms; B7-H1 Antigen; Immunotherapy; Biomarkers, Tumor

CLC number: R735.3

William Coley教授首先发现免疫宿主系统对控制癌症的进展起到关键作用,他发现进展期肉瘤患者因同时感染两种严重的细菌性皮肤病而使肿瘤完全缓解(CR)^[1]。再者,免疫生物学揭示了免疫检查点可协助肿瘤逃逸,从而研发出很多新型治疗手段,如:细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4, CD152)、程序性细胞死亡蛋白1(PD-1, CD279)/程序性细胞死亡蛋白配体1(PD-L1, CD274, B7-H1)^[2-4]。黑色素瘤、肾细胞癌与非小细胞肺癌已经表明免疫检测点抑制治疗能够持久缓解肿瘤生长。例如,转移性黑色素瘤同时接受ipilimumab(抗CTLA-4抗体)与nivolumab(抗PD-1抗体),17%患者达到完全缓解效果,2年总体生存率达79%^[5]。因此,免疫治疗能够使难治性肿瘤达到完全缓解,并有较长的缓解期。随着抗PD-1单抗的上市,哪类患者能够通过生物标记物来预测抗PD-1/PD-L1治疗的疗效显得尤为重要。这样不仅能够知道哪些患者对该治疗没有效果,而且能够减少患者出现抗体所致的自身免疫副作用^[6]。

PD-1是T细胞免疫检查点,其作用是在T细胞活化效应期阻止自身免疫发生,也诱导细胞表达的PD-L1与程序性细胞死亡蛋白2(PD-L2, B7-DC)产生免疫耐受^[7]。类似于CTLA-4,PD-1也可表达在调节T细胞(该免疫细胞可作用于免疫抑制的肿瘤微环境)以及活化的B细胞与NK细胞上^[7]。PD-1/PD-L1的活化导致T细胞的免疫耐受。在PD-1与PD-L1敲除小鼠实验中,自身免疫表型要轻于CTLA-4敲除鼠^[8-9]。该结论与临床实践中抗

CTLA-4单抗比抗PD-1或抗PD-L1抗体出现的副作用较多是一致的^[10]。

PD-L1表达在不同的细胞上,包括胎盘、血管内皮、胰腺胰岛细胞、肌肉、肝细胞、上皮、间充质干细胞、B细胞、T细胞、树突细胞、巨噬细胞以及肥大细胞^[11]。PD-L2作为PD-1第二个配体,存在表达的细胞更局限,主要在树突细胞、巨噬细胞以及肥大细胞上^[12]。免疫攻击因释放IFN- γ 导致黏膜的PD-L1上调,从而形成“免疫护盾”来保护慢性炎症或感染所致的自身免疫损伤。上调的PD-L1与T细胞的PD-1相结合,达到消耗T细胞的目的^[13]。与正常黏膜防止自身免疫攻击作用相似,肿瘤细胞通过过表达的PD-L1来躲避免疫监视,从而使肿瘤生长。本文主要对前期的临床实践经验与PD-L1免疫组化作为应用抗PD-1免疫治疗前的生物标记物指标进行总结。

1 实体肿瘤的PD-L1过表达

目前,PD-1/PD-L1抑制剂均需检测PD-L1的表达。PD-L1的检测是基于细胞蛋白水平的检测,因此临床试验中以免疫组化方法为主。免疫组化是检测蛋白表达的经典手法,其通过抗体着色后由病理医师镜下观察根据着色深浅来评价表达情况。目前在非小细胞肺癌治疗中,对于每个PD-1/PD-L1抑制剂,开发了特异性PD-L1免疫组化检测方法,以评估非小细胞肺癌中恶性肿瘤或免疫细胞上的PD-L1表达水平。

多种实体瘤能够通过表达PD-L1来形成免疫抑

制的肿瘤微环境并躲避T细胞的杀伤作用,这些肿瘤包括黑色素瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌、胸腺瘤、卵巢癌以及结直肠癌。肿瘤PD-L1过表达的患者可能预后较差,这也使得治疗上要着重研究于PD-1/PD-L1靶线轴上^[14-18]。随着HER-2过表达肿瘤的靶向治疗获得突破,免疫组化来筛选PD-L1表达的肿瘤患者显得尤为重要^[19]。然而,无论是哪种肿瘤会对抗PD-1/PD-L1治疗有效,还是哪些患者会从治疗中受益,利用免疫组化检测PD-L1已成为重要的问题。

目前发现过表达PD-L1的肿瘤比例范围很广,这是因为受到很多因素的影响。目前该治疗对黑色素瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌以及膀胱癌均有所效果,免疫组化表达PD-L1的范围在14%~100%,这也表明PD-L1可以作为该治疗的生物标记物^[20-21]。在血液肿瘤中,流式细胞仪检测的肿瘤PD-L1表达范围在37%~58%,这是因为EBV与HTLV病毒引起的癌症中PD-L1表达较高所致。与之相比,肿瘤组织学对检测免疫检查点不敏感,如结直肠癌与肉瘤,其检出率在12%~53%,这也说明PD-L1免疫组化检测不是决定PD-1/PD-L1表达情况的唯一手段^[22]。

在结直肠癌中,微小卫星灶不稳定型(MSI-H)肿瘤有较好的预后,这与肿瘤具有较高的TILs有关^[23-24]。再者,与微小卫星灶稳定型(MSS)相比,MSI-H的结直肠癌具有较高的PD-L1表达水平(56% vs. 21%, $P=0.007$),这也预示着该类患者可能从PD-1/PD-L1治疗中获益^[25]。其中一种解释是,MSI-H肿瘤缺少自身修复DNA错配的能力,突变的风险更高并能形成更多的新型抗原。这些新型抗原具有免疫原性,在MSI-H结直肠肿瘤微环境中能够提高肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)水平^[26]。再者,免疫抑制的肿瘤微环境由免疫检查点过表达(如PD-L1)而形成。临床试验方面,MSI-H结直肠癌免疫检查点的抑制作用正在研究阶段(NCT02060188, NCT01876511)^[27-28]。肿瘤的突变风险可能与免疫治疗效果有关。从组织学来看,高突变风险(黑色素瘤、非小细胞肺癌与膀胱癌)也与免疫检查点阻断剂的疗效有关,包括联合治疗^[29-31]。这可能是因为大量的肿瘤突变可能诱导出“高质量”的免疫源性多肽,从而使检查点抑制治疗发挥出抗肿瘤的反应^[32]。

2 PD-L1 免疫组化技术问题

2017年5月5日, VENTANA PD-L1 (SP263)检测获得CE认证,作为抗PD-1治疗KEYTRUDA的体外诊断检测,检测非小细胞肺癌肿瘤细胞膜中PD-L1的表达水平有助于识别适用pembrolizumab治疗的患者。通过VENTANA PD-L1 (SP263)检测出肿瘤细胞膜中PD-L1的表达水平可能与nivolumab治疗后生存期延长有关。目前PD-L1检测仍然存在一些问题包括:检测技术方面,如不同的检测抗体、平台以及不同的阈值的问题;生物学方面,如肿瘤内和肿瘤间异质性;组织来源方面,如细胞学标本,存档标本与新鲜标本,原发部位与转移灶等。

人类肿瘤样本的PD-L1免疫组化表达是受很多因素影响的。可以利用多种手段来检测PD-L1免疫组化抗体,包括28-8, 5H1, MIH1以及405.9A11。这些检测手段的特征区别还不清楚。缺少对“阳性”肿瘤PD-L1免疫组化染色的明确定义是最大问题,其肿瘤细胞染色的临界值确定范围由1%~50%,无法统一。这与肿瘤微环境中PD-L1表达的异质性相关^[33-34]。

再者,免疫组化抗体对PD-L1的结合位点较少,因为其仅包含两个小的疏水区域,而免疫组化常用的福尔马林固定石蜡包埋方法(FFPE)效果较差^[35-36]。由于缺少相应的结合位点,免疫组化抗体必须选择独特的疏水位点来与PD-L1相结合。再者,PD-L1免疫组化的临界值无法统一,PD-L1免疫组化检测系统的多样化,这些都成为了临床研究生物标记物的障碍。

目前PD-1/PD-L1抑制剂都有对应的PD-L1检测方法,但是每种检测所用到的抗体和技术都不同,导致PD-L1表达水平的设定不同,同时对于不同的瘤种PD-L1表达水平的设定也不同。国际肺癌研究协会(IASLC)在内的多个国际组织都在努力推进不同PD-L1表达检测技术分析,以期能够提供不同检测间可靠的对比数据。

3 PD-L1 免疫组化生物学机理

从机制上讲,仅在细胞膜上表达时,通过IFN- γ 诱导或致癌基因激活,PD-L1才表现出生物学活性^[37]。与炎症引起的PD-L1表达不同,致癌基因介导的PD-L1表达具有独特的组织病理学与生

物学特征。炎症引起的PD-L1主要是通过IFN- γ 介导的局部免疫应答来实现,而致癌基因的PD-L1表达是整体弥散的。在炎症反应中的PD-L1作为适应性免疫抗性的组成部分,往往与免疫反应有关,而致癌基因介导的PD-L1表达不存在免疫浸润反应^[38-39]。大量的信号通路和组织学PD-L1表达有关。在结直肠癌中,PTEN的缺失或BRAF的过表达与PD-L1上调有关。激活Akt与RAS通路联合PTEN缺失会导致免疫组化中PD-L1高水平表达,并降低体外T细胞的杀伤能力^[39]。在结直肠癌细胞系中,siRNA下调PTEN会导致PD-L1过表达,与IFN- γ 刺激无关^[40]。值得注意的是,这些研究的PD-L1免疫组化染色显示,在肿瘤中PD-L1呈弥散性分布,这与致癌基因介导的PD-L1表达结果一致。PD-L1上调与PI3K、mTOR及MEK/ERK信号均相关,所以PD-L1的调控涉及很多信号通路,而不是单一的。总之,很多信号通路与PD-L1调节有关,这也说明靶向治疗与免疫治疗联合用药的必要性。

与致癌基因介导的PD-L1表达相比,IFN- γ 诱导的PD-L1表达是指动态的生物标志物,并有明确的炎症发生部位,在活检样品中可以发现肿瘤免疫微环境的具体情况。在肿瘤代谢微环境中,其他因素(如缺氧)能够通过HIF1 α 诱导PD-L1上调^[41-42]。PD-L1主要表达在肿瘤表达,与免疫细胞分泌的IFN- γ 相结合。该假说是指PD-L1过表达可能是肿瘤在被TILs杀伤时起到的保护作用,并形成免疫抑制的肿瘤微环境。这与PD-1的生物学特性相一致,T细胞的PD-1上调与T细胞活化有关。然而随着时间的推移,PD-1过表达则是T细胞耗竭的标志,可能是因为其他免疫检查点的表达,如LAG-3、TIM-3等等。因此,PD-L1免疫组化的结果依赖于组织活检的时间与是否接受过治疗这两方面。这就能够解释在黑色素瘤与卵巢癌中PD-L1表达与预后良好有关,而在其他组织中(如肾癌)则与预后较差有关^[22,43-44]。

除了在时间的影响,肿瘤PD-L1的空间因素也需要考虑。很少有文章去比较原发瘤与转移瘤之间表达PD-L1的差别。原发瘤与转移瘤的PD-L1表达量相近。然而,在结直肠癌中,33例样本中5例不一致,3例患者仅在原发瘤中表达PD-L1,而2例患者仅在转移瘤中表达^[45]。在接受PD-1/PD-L1治疗后,目前这些患者的临床缓解率仍未报道,但仅依靠PD-L1作为阴性生物标记物来作为PD-1/

PD-L1免疫治疗的排除标准是不可取的。再者,是否选择合适的病理部位进行活检也是需要考虑的。而在FFPE处理之前,原发性肿瘤标本的直接检测可能更具有意义。

4 PD-L1免疫组化的临床实践经验

研究显示,PD-L1的表达与PD-1/PD-L1抑制剂的疗效相关。KEYNOTE-024研究结果也表明,PD-L1表达对pembrolizumab至关重要。基于KEYNOTE-024研究结果,FDA批准对于PD-L1表达 $\geq 50\%$,且无明确驱动基因突变的初诊的晚期非小细胞肺癌患者可以一线选择pembrolizumab。目前,PD-L1检测已经写进了肺癌NCCN指南。此外,相关临床试验的研究显示在MSI-H的结直肠癌中,PD-L1的表达水平与患者使用免疫检查点抑制剂的疗效亦存在关联。

对于结直肠癌而言,很多PD-1/PD-L1免疫治疗正在进行临床研究阶段。而很多临床研究没有报道,或正在申请PD-L1免疫组化作为诊断手段的专利,限制了PD-L1作为生物标记物的数据。再者,免疫组化临界值不同也影响其标准化的建立。尽管如此,目前研究数据表明,免疫组化PD-L1过表达与提高缓解率、无瘤生存率及总生存率有关。

基于对MSI-H肿瘤免疫原性肿瘤微环境的认识,以及抗PD-1治疗的显著成效。在临床试验中,10例MSI-H结直肠癌患者中,有4例(40%)达到了免疫相关的临床缓解。免疫相关的缓解评估主要依赖于RECIST原则。利用PD-1抑制剂nivolumab对MSI-H肿瘤进行了进一步的临床研究。70例MSI-H肿瘤患者在2周内用nivolumab进行治疗。在最初的报告中,47例随访至少12周的患者中,12例(26%)达到了临床缓解,平均达到缓解时间为2.12个月。另有14例(30%)患者达到病情稳定,疾病控制率为55%。在美国临床肿瘤学家协会(ASCO)GI癌症研讨会的后续报告中,缓解率(ORR)为31%,其中69%的患者通过评估达到了病情稳定的效果。虽然该研究比pembrolizumab的治疗效果要小,但这些结果表明该药物能显著改善患者病情。不同缓解率的原因尚不清楚,可能与患者人群的差异有关,而不是与药物的疗效不同有关。

与其他种类癌症一样,nivolumab和ipilimumab

联合应用的临床疗效已得到肯定。在CheckMate 142中, nivolumab联合ipilimumab给药, 随后nivolumab单药治疗。30例患者中, 27例可在中期分析中进行评估。9例(33%)患者达到临床缓解, 14例(52%)患者病情达到稳定, 疾病控制率85%。联合用药方法似乎提供了更高的疾病控制的可能性, 但会出现更多的3/4级免疫不良事件(AEs)。基于这些数据, 目前的NCCN指南已经进行了修改, 将pembrolizumab与nivolumab均纳入转移性或不可切除的MSI-H结直肠癌的治疗方案中。

在结直肠癌中, PD-L1阳性的患者似乎更对PD-1/PD-L1免疫治疗敏感。基于目前有限的数据, MSI-H的结直肠癌中免疫组化高表达PD-L1对PD-1/PD-L1治疗的缓解效果更为理想, 但对于接受免疫治疗PD-L1阴性的患者而言, 其缓解与生存资料较少。然而, 这方面研究仍需要大量样本的大型临床试验来证实。

PD-L1免疫组化作为预测的生物学标志物应用在很多临床试验的癌症组织检测中。nivolumab的一期临床研究包括了黑色素瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌、转移性结直肠癌(mCRC)以及转移性去势耐药性前列腺癌(mCRPC)^[46-48]。免疫组化应用5H1抗体并且临界值在5%, 60%的肿瘤检测为PD-L1阳性。PD-L1阳性的肿瘤缓解率达36%, 而阴性的缓解率为0%。MPDL3280A试验应用PD-L1免疫组化技术检测了黑色素瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌、转移性结肠癌与胃癌^[49-52]。PD-L1阳性的患者缓解率达39%, 而阴性的缓解率达13%。

5 总 结

免疫治疗代表了多个方面肿瘤治疗的范式转变。虽然靶向治疗改善了信号缺失所造成的肿瘤源性问题, 但免疫检查点抑制剂能够直接调动患者先天性免疫系统达到免疫稳态, 由自身耐受转变为具有细胞毒性, 最终能够诱导抗肿瘤免疫反应。随着CTLA-4、PD-1与PD-L1免疫检查点抑制剂的诞生, 人们又把目光放在宿主免疫系统中, 而不是肿瘤内部信号转导的途径。PD-L1过表达可能不是肿瘤源性的调控基因, 但是能够在微环境中保护肿瘤而不受免疫细胞的杀伤。

PD-L1过表达的患者对抗PD-L1药物更为敏感。因此, PD-L1免疫组化可能并不能成为有效

的生物标志物。很少有生物标志物能代表两个变量。例如, 一名患者检测其中一种生物标记物, 但患者接受相应的治疗后并未得到缓解, 这是因为继发的生物学或分子改变使得肿瘤继续生长。相似的是, 生物标志物检测为阴性的患者可能会从相应的治疗中获益, 这是因为活化的生物学通路可能相互作用, 从而激活了其他的信号通路。技术方法因素与临界值的选取标准也可能影响生物标记物的应用。总之, 很少的生物标记物能够明确界定其临界值, 人们只能通过统计学手段来评估其临床的应用价值, 从而使患者受益。

参考文献

- [1] Parish CR. Cancer immunotherapy: The past, the present and the future[J]. Immunol Cell Biol, 2003, 81(2):106-113. doi: 10.1046/j.0818-9641.2003.01151.x.
- [2] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. N Engl J Med, 2010, 363(8):711-723. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
- [3] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26):2455-2465. doi: 10.1056/NEJMoa1200694.
- [4] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26):2443-2454. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.
- [5] Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma[J]. N Engl J Med, 2013, 369(2):122-133. doi: 10.1056/NEJMoa1302369.
- [6] Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma[J]. N Engl J Med, 2013, 369(2):134-144. doi: 10.1056/NEJMoa1305133.
- [7] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4):252-264. doi: 10.1038/nrc3239.
- [8] Chambers CA, Kuhns MS, Egen JG, et al. CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy[J]. Annu Rev Immunol, 2001, 19:565-594. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.565.
- [9] Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells[J]. J Exp Med, 2009, 206(13):3015-3029. doi: 10.1084/jem.20090847.
- [10] Quezada SA, Peggs KS. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to

- reactivate the host immune response against cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(8):1560–1565. doi: 10.1038/bjc.2013.117.
- [11] Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, et al. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(3):239–245. doi: 10.1038/ni1443.
- [12] Latchman Y, Wood CR, 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. doi: 10.1038/85330.
- [13] Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection[J]. *Nature*, 2006, 439(7077):682–687. doi: 10.1038/nature04444.
- [14] Hino R, Kabashima K, Kato Y, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma[J]. *Cancer*, 2010, 116(7):1757–1766. doi: 10.1002/cncr.24899.
- [15] Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2007, 104(9):3360–3365. doi: 10.1073/pnas.0611533104.
- [16] Mu CY, Huang JA, Chen Y, et al. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation[J]. *Med Oncol*, 2011, 28(3):682–688. doi: 10.1007/s12032-010-9515-2.
- [17] Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(7):3381–3385. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4303.
- [18] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(11):783–792. doi: 10.1056/NEJM200103153441101.
- [19] Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion[J]. *Nat Med*, 2002, 8(8):793–800. doi: 10.1038/nm730.
- [20] Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer[J]. *Nature*, 2014, 515(7528):558–562. doi: 10.1038/nature13904.
- [21] Herbst RS, Soria JC, Kowanzet M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients[J]. *Nature*, 2014, 515(7528):563–567. doi: 10.1038/nature14011.
- [22] Chen BJ, Chapuy B, Ouyang J, et al. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(13):3462–3473. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0855.
- [23] Smyrk TC, Watson P, Kaul K, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma[J]. *Cancer*, 2001, 91(12):2417–2422.
- [24] 汤国军, 胡丛岗, 童毅, 等. 程序性死亡配体1在结直肠癌中的表达及作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(6):792–795. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.06.021.
- Tang GJ, Hu CG, Tong Q, et al. Expression and effect of programmed cell death ligand-1 in colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(6):792–795. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.06.021.
- [25] Gatalica Z, Snyder CL, Yeatts K, et al. Programmed death 1 (PD-1) lymphocytes and ligand (PD-L1) in colorectal cancer and their relationship to microsatellite instability status. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/133958-144>.
- [26] Tougeron D, Fauquemberg E, Rouquette A, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancers with microsatellite instability are correlated with the number and spectrum of frame shift mutations[J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(9):1186–1195. doi: 10.1038/modpathol.2009.80.
- [27] A Study of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Colon Cancer (CheckMate 142). <http://www.danafarberbostonchildrens.org/clinicaltrials/detail.aspx?tid=4459>. Identifier:NCT02060188.
- [28] Phase 2 study of MK-3475 in patients with microsatellite unstable (MSI) tumors. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01876511>. Identifier: NCT01876511.
- [29] Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer[J]. *Nature*, 2013, 500(7463):415–421. doi: 10.1038/nature12477.
- [30] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17):1974–1982. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4358.
- [31] 郭雪晶, 曹赫, 周建娅, 等. PD-L1检测方法在非小细胞肺癌的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(1):40–44. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2019.01.08.
- Guo XJ, Cao H, Zhou JY, et al. Progress on the Study of PD-L1 Detection Methods in Non-small Cell Lung Cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2019, 22(1):40–44. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2019.01.08.
- [32] Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23):2189–2199. doi: 10.1056/NEJMoa1406498.
- [33] Gandhi L, Balmanoukian A, Hui R, et al. MK-3475 (anti-

- PD-1 monoclonal antibody) for non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19 Suppl): Abstract CT105. doi: 10.1158/1538-7445.AM2014-CT105.
- [34] Marti AM, Martínez P, Navarro A, et al. Concordance of PD-L1 expression by different immunohistochemistry (IHC) definitions and in situ hybridization (ISH) in squamous cell carcinoma (SCC) of the lung[J]. *Medicine*, 2014, doi:10.1200/jco.2014.32.15_suppl.7569.
- [35] Dong H, Zhu G, Tamada K, et al. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion[J]. *Nat Med*, 1999, 5(12):1365-1369. doi: 10.1038/70932.
- [36] Sznol M, Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer--response[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(19):5542. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2234.
- [37] Taube JM, Anders RA, Young GD, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-H1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(127):127ra37. doi: 10.1126/scitranslmed.3003689.
- [38] Taube JM, Klein AP, Brahmer JR, et al. Association of PD-1, PD-L1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(19):5064-5074. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3271.
- [39] Feng D, Qin B, Pal K, et al. BRAFV600E-induced, tumor intrinsic PD-L1 can regulate chemotherapy-induced apoptosis in human colon cancer cells and in tumor xenografts[J]. *Oncogene*, 2019, 38(41):6752-6766. doi: 10.1038/s41388-019-0919-y.
- [40] Song M, Chen D, Lu B, et al. PTEN loss increases PD-L1 protein expression and affects the correlation between PD-L1 expression and clinical parameters in colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e65821. doi: 10.1371/journal.pone.0065821.
- [41] Barsoum IB, Smallwood CA, Siemens DR, et al. A mechanism of hypoxia-mediated escape from adaptive immunity in cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(3):665-674. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0992.
- [42] Latchman YE, Liang SC, Wu Y, et al. PDL1-deficient mice show that PD-L1 on T cells, antigen-presenting cells, and host tissues negatively regulates T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(29):10691-10696. doi: 10.1073/pnas.0307252101.
- [43] Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation[J]. *J Exp Med*, 1995, 182(2):459-465. doi: 10.1084/jem.182.2.459.
- [44] Karim R, Jordanova ES, Piersma SJ, et al. Tumor-expressed B7-H1 and B7-DC in Relation to PD-1/T-cell infiltration and survival of patients with cervical carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(20):6341-6347. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1652.
- [45] Ribas A, Tumeu PC. The future of cancer therapy: selecting patients likely to respond to PD1/L1 blockade[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(19):4982-4984. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0933.
- [46] Callea M, Genega EM, Gupta M, et al. PD-L1 expression in primary clear cell renal cell carcinomas (ccRCCs) and their metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(suppl):abstr 4585.
- [47] Postow M, Cardona D, Taube J, et al. Peripheral and tumor immune correlates in patients with advanced melanoma treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) monotherapy or in combination with ipilimumab[J]. *J Transl Med*, 2014, 12(Suppl 1):08.
- [48] Soria JC, Cruz C, Bahleda R, et al. Clinical activity, safety and biomarkers of PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer (NSCLC): Additional analyses from a clinical study of the engineered antibody MPDL3280A (anti-PD-L1)[J]. *ECC*, 2013, Abstract 3408.
- [49] Herbst RS, Gordon MS, Fine GD, et al. A study of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl):abstr 3000.
- [50] Yaghoubi N, Soltani A, Ghazvini K, et al. PD-1/ PD-L1 blockade as a novel treatment for colorectal cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110:312-318. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.105.
- [51] Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:396. doi: 10.3389/fonc.2019.00396.
- [52] Yang L, Xue R, Pan C. Prognostic and clinicopathological value of PD-L1 in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:3671-3682. doi: 10.2147/OTT.S190168.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 冯道夫, 章志翔. 程序性细胞死亡蛋白配体1在结直肠癌免疫治疗中的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(4):473-479. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.011

Cite this article as: Feng DF, Zhang ZX. Research progress of programmed death ligand 1 in immunotherapy of colorectal carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2020, 29(4):473-479. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.011