

PD-1/PD-L1 在子宫内膜样腺癌发生、发展中的表达及其临床意义

张梦雪 孙慧敏 高建芳 张维新 柳 林

摘 要 目的 研究程序性死亡受体-1 (PD-1) 和程序性死亡配体-1 (PD-L1) 在子宫内膜样腺癌发生、发展过程中的表达及其临床意义。**方法** 收集 30 例正常子宫内膜、30 例子宫内膜不典型增生以及 90 例子宫内膜样腺癌标本, 免疫组织化学法检测 PD-1 和 PD-L1 蛋白的表达, 并分析其与患者临床病理特征的相关性。**结果** PD-L1 在子宫内膜样腺癌组织中的阳性表达率(46.67%) 明显高于子宫内膜不典型增生组织(3.33%) 和正常子宫内膜组织(0), 差异有统计学意义($P < 0.01$); PD-1 在子宫内膜样腺癌间质组织中的阳性表达率(28.89%) 明显高于子宫内膜不典型增生组织(3.33%) 和正常子宫内膜组织(0), 差异有统计学意义($P < 0.01$)。子宫内膜样腺癌组织中 PD-1、PD-L1 的表达与组织学分级相关($P < 0.05$), PD-L1 与肿瘤的肌层浸润程度相关($P < 0.05$), 但与患者的 FIGO 分期、年龄及淋巴结转移无明显相关性($P > 0.05$)。**结论** 人子宫内膜样腺癌组织中 PD-1、PD-L1 表达升高, 可能在子宫内膜样腺癌的发生、发展过程中发挥重要作用, 抑制 PD-1/PD-L1 通路或成为子宫内膜样腺癌免疫治疗的新策略。

关键词 子宫内膜样腺癌 PD-1 PD-L1 免疫治疗

中图分类号 R737.33

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.05.022

Expression and Clinical Significance of PD-1/PD-L1 in the Occurrence and Development of Endometrioid Adenocarcinoma. Zhang Mengxue, Sun Huimin, Gao Jianfang, et al. Weifang Medical University, Shandong 261053, China

Abstract Objective To research the expression and clinical significance of programmed cell death protein-1 (PD-1) and programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in the development and progression of endometrial cancer. **Methods** A total of 30 cases of normal endometrium, 30 cases of endometrial atypical hyperplasia and 90 cases of endometrioid adenocarcinoma were collected. The expression of PD-1 and PD-L1 protein was detected by immunohistochemistry, and its correlation with clinicopathological characteristics was analyzed. **Results** The positive expression rate of PD-L1 in endometrioid adenocarcinoma tissues (46.67%) was significantly higher than that in endometrial dysplasia tissues (3.33%) and normal endometrial tissues (0), and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The positive expression rate of PD-1 in endometrioid adenocarcinoma interstitial tissue (28.89%) was significantly higher than that in endometrial dysplasia tissue (3.33%) and normal endometrial tissue (0), and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The expressions of PD-1 and PD-L1 in endometrioid adenocarcinoma were correlated with histological grade ($P < 0.05$), and PD-L1 was correlated with the degree of muscular invasion of the tumor ($P < 0.05$), but not with FIGO stage, age or lymph node metastasis of the patient ($P > 0.05$). **Conclusion** Increased expression of PD-1 and PD-L1 in human endometrioid adenocarcinoma may play an important role in the occurrence and development of endometrioid adenocarcinoma. Inhibition of the PD-1/PD-L1 pathway may become a new strategy for immunotherapy of endometrioid adenocarcinoma.

Key words Endometrioid adenocarcinoma; PD-1; PD-L1; Immunotherapy

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC) 是女性生殖系统中最常见的三大恶性肿瘤之一, 其发生率在世界范围内逐年上升, 呈现出年轻化趋势^[1]。其病理类型以子宫内膜样腺癌为主, 约占 80% ~ 90%。

早期 EC 可行手术治疗, 预后良好, 5 年生存率为 74% ~ 91%, 而 Ib ~ IV 期、复发及 Ia 期伴高危因素的患者手术疗效不佳, 5 年生存率仅 20% ~ 26%, 尚需辅助放化疗或联合治疗等^[2]。近年来, PD-1/PD-L1 等免疫检查点成为新的研究热点, 免疫治疗或成为新的癌症治疗方案之一^[3]。

程序性细胞死亡受体-1(programmed cell death protein 1, PD-1), 主要表达于 T 淋巴细胞、巨噬细

基金项目: 山东省潍坊市科学技术发展计划项目(2020YX002)

作者单位: 261053 潍坊医学院(张梦雪、张维新); 261041 潍坊市人民医院(张梦雪、孙慧敏、高建芳、柳林)

通讯作者: 柳林, 电子信箱: fkl2008@126.com

胞等免疫细胞,是由 PDCD1 基因编码的 I 型膜蛋白,其配体为 PD - L1 和 PD - L2。程序性细胞死亡配体 - 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD - L1) 是一种由 CD274 基因编码的跨膜蛋白,可广泛表达于 T 淋巴细胞等免疫细胞以及心、肺等器官^[4~6]。当 PD - L1 与活化 T 淋巴细胞表面 PD - 1 结合时,可阻断抗原递呈信号转导,阻碍机体的免疫监视作用,有利于肿瘤细胞的免疫逃逸^[7]。Konishi 等^[8]于 2004 年证明了 PD - L1 在非小细胞肺癌组织中的高表达,提出 PD - 1/PD - L1 信号通路可能为非小细胞肺癌抗肿瘤免疫应答的负调控机制之一。随后研究者陆续在头颈癌、结膜黑色素瘤、结直肠癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤组织发现了 PD - 1、PD - L1 阳性表达,提示其与实体肿瘤的相关性^[9~12]。本研究通过检测 PD - 1、PD - L1 在正常子宫内膜、子宫内膜不典型增生及子宫内膜样腺癌组织中的表达情况,初步分析其与临床病理特征的相关性,从而探讨其与子宫内膜样腺癌的发生、发展中的关系,以期为子宫内膜癌的免疫治疗提供更多的理论依据。

对象与方法

1. 实验对象:石蜡切块组织选自 2015 年 1 月 ~ 2020 年 5 月山东省潍坊市人民医院病理科的 150 例患者,分为正常子宫内膜组(对照组),患者平均年龄 56.0 岁;子宫内膜不典型增生组(实验组 A),患者平均年龄 52.3 岁;高分化子宫内膜样腺癌组(实验组 B),患者平均年龄 57 岁;中分化子宫内膜样腺癌组(实验组 C),患者平均年龄 57.8 岁;低分化子宫内膜样腺癌组(实验组 D),患者平均年龄 58.2 岁,每组 30 例。所有纳入对象术前均未接受过放化疗或雌孕激素治疗,未合并其他恶性肿瘤,临床病理资料完整。

2. 主要设备及试剂:采用常州派斯杰医疗设备有限公司提供的组织包埋冷冻台、组织漂烘仪及石蜡切片机等,小鼠抗人 PD - 1/PD - L1 单克隆抗体、小鼠/兔聚合物通用型试剂盒、EDTA 抗原修复液等购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

3. 方法:所有组织标本均按 3 μ m 连续切片。免疫组化采用 EnVision 二步法,步骤严格按产品说明书进行。常规烤片、脱蜡后进行高压修复,选用 pH 值 9.0 EDTA 抗原修复液修复,3% H₂O₂ 进行阻断,随后依次滴加一抗(小鼠抗人 PD - 1/PD - L1 单克隆抗体)、二抗(酶标山羊抗小鼠/兔 IgG 聚合物),随后显色、复染、透明后中性树胶封片,显微镜下阅片。以 PBS 缓冲液代替一抗为阴性对照,采用已知 PD - 1

及 PD - L1 表达阳性的扁桃体组织为阳性对照。

4. 结果判读标准:由两名经验丰富的病理医生独立双盲完成结果读取。先低倍镜下观察,随后在肿瘤或肿瘤间质区随机选取 5 个高倍视野($\times 400$),每个视野计数 100 个细胞,阳性细胞率 = 阳性细胞数/观察细胞数 $\times 100\%$ 。染色强度分级:无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。阳性细胞密度分级: < 1% 为 0 分,1% ~ 5% 为 1 分,5% ~ 50% 为 2 分, > 50% 为 3 分。两项得分相乘,结果 0 ~ 1 分为阴性表达,2 ~ 9 分为阳性表达。

5. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析。组间差异比较采用 *Kruskal - Wallis* 秩和检验,计数资料分析采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 不同子宫内膜组织中 PD - 1 及 PD - L1 的表达水平:EnVision 法显示 PD - 1、PD - L1 抗原阳性物为棕黄色颗粒,均定位于细胞膜和细胞质内。PD - 1 可表达于子宫内膜样腺癌周围浸润的淋巴细胞上,细胞表现为小圆形,核大质少,点样分布;PD - L1 可表达于子宫内膜样腺癌细胞及癌间质浸润的淋巴细胞上(图 1)。PD - 1 在子宫内膜样腺癌间质浸润淋巴细胞的阳性表达率为 28.89% (26/90),高于子宫内膜不典型增生组织(3.33%)和正常子宫内膜组织(0),差异有统计学意义($P < 0.01$);但在子宫内膜样腺癌细胞中均未见阳性表达。PD - L1 在子宫内膜样腺癌中的阳性表达率为 46.67% (42/90),高于子宫内膜不典型增生组织(3.33%)和正常子宫内膜组织(0),差异有统计学意义($P < 0.01$)。PD - 1 在子宫内膜样腺癌间质淋巴细胞的阳性表达率按分化程度由低到高依次为 43.33%、30.00%、13.33%,差异有统计学意义($\chi^2 = 27.819, P < 0.01$);PD - L1 在子宫内膜样腺癌的阳性表达率按分化程度由低到高依次为 63.33%、46.67%、30.00%,差异有统计学意义($\chi^2 = 43.589, P < 0.01$,表 1)。

2. PD - 1 和 PD - L1 与子宫内膜样腺癌临床病理特征的关系:分析 90 例子宫内膜样腺癌患者中 PD - 1 和 PD - L1 的表达(表 2)。PD - 1 和 PD - L1 的表达与子宫内膜样腺癌患者的 FIGO 分期、年龄及淋巴结转移无关,差异无统计学意义($P > 0.05$),但与子宫内膜样腺癌组织学分级有关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。组织学分级为低分化(G₃)、中分化(G₂)、高分化(G₁)者 PD - 1 和 PD - L1 的阳性表达

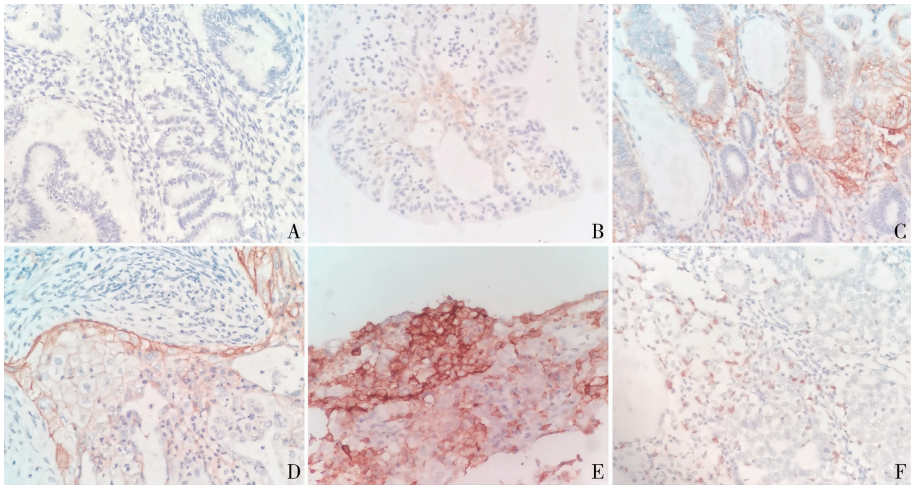


图1 PD-1在子宫内膜上的表达(EnVision法,×400)

A. 正常子宫内膜;B. 子宫内膜不典型增生;C. 高分化子宫内膜样腺癌;D. 中分化子宫内膜样腺癌;E. 低分化子宫内膜样腺癌;F. 子宫内膜样腺癌间质浸润淋巴细胞

表1 PD-1、PD-L1在不同子宫内膜及间质组织中的表达率[n(%)]

组别	n	PD-1	PD-L1
正常子宫内膜组	30	0(0)	0(0)
子宫内膜不典型增生组	30	1(3.33)	1(3.33)
高分化子宫内膜样腺癌组	30	4(13.33)	9(30.00)
中分化子宫内膜样腺癌组	30	9(30.00)	14(46.67)
低分化子宫内膜样腺癌组	30	13(43.33)	19(63.33)

率逐步上升,3组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);此外,肿瘤浸润程度达深肌层及以上者的PD-L1的阳性表达率明显高于未侵及深肌层者,差异有统计学意义($P<0.05$)。

讨 论

对PD-1/PD-L1通路的研究表明,正常机体中T淋巴细胞在静息状态下低表达PD-1,抗原进入机

表2 子宫内膜样腺癌组织中PD-1、PD-L1表达与临床病理特征的关系

临床病理特征	n	PD-1 表达				PD-L1 表达			
		阳性	阴性	χ^2	P	阳性	阴性	χ^2	P
FIGO 分期									
I	69	22	47			32	37		
II	10	3	7	2.296	0.346	4	6	0.515	0.821
≥ III	11	1	10			6	5		
组织学分级									
G ₁	30	4	26			9	21		
G ₂	30	9	21	6.599	0.037	14	16	6.696	0.035
G ₃	30	13	17			19	11		
年龄(岁)									
< 60	62	19	43	0.299	0.584	27	35	0.779	0.378
≥ 60	28	7	21			15	13		
肌层浸润程度									
< 1/2	41	16	25	3.766	0.052	24	17	4.263	0.039
≥ 1/2	49	10	39			18	31		
淋巴结转移									
阳性	8	1	7	1.148	0.430	4	4	0.039	1.000
阴性	82	25	57			38	44		

体后,抗原递呈细胞(antigen-presenting cells, APC)递呈的抗原肽与T淋巴细胞受体(T cell receptor, TCR)结合,同时B7分子与CD28协同作用传递信

号,从而激活T淋巴细胞,分化增殖为效应T细胞发挥免疫杀伤作用。而T淋巴细胞的激活可引起PD-1的表达上调,在TCR的刺激下,PD-1与PD-L1

结合促使 PD-1 胞内区 ITIM 和 ITSM 酪氨酸磷酸化,并与 SHP-1 或 SHP-2 结合并使之磷酸化,进一步引起 PTEN 表达上调,从而抑制 PI_3K/Akt 信号通路活性, Akt 活性的阻滞最终抑制下游 T 淋巴细胞的增殖与活化^[13-15]。这种负反馈调节作用能够维持 T 淋巴细胞的动态平衡,对抗原的清除以及维持机体平衡至关重要^[16]。当人体被肿瘤侵袭时,将打破机体免疫微环境稳态,肿瘤细胞表面的 PD-L1 与 T 淋巴细胞表面的 PD-1 特异性结合,通过激活 PD-1/PD-L1 下游通路,过度抑制 T 淋巴细胞的增殖分化,并招募免疫抑制细胞及细胞因子,降低肿瘤细胞抗原性以逃避机体免疫系统的杀伤作用,形成肿瘤免疫逃逸^[17,18]。因此,阻断 PD-1/PD-L1 信号通路能重启免疫监视,恢复 T 淋巴细胞等免疫细胞的抗肿瘤作用,是肿瘤免疫治疗的一个新靶点。

在子宫内膜癌方面,国外已有少数病例研究报告了 PD-1 抑制剂在子宫内膜癌治疗中的疗效。如 Fader 等^[19]报道了应用 PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 治疗错配修复基因缺陷型复发性 EC,总反应率和疾病控制率可达 55% 和 89%。证实了 PD-1/PD-L1 免疫治疗确实能让部分 EC 患者获益,但缺乏实验研究阐述 PD-1/PD-L1 表达与子宫内膜癌中发生、发展的关系,对于能否将 PD-1/PD-L1 作为子宫内膜癌的预后评估因素,如何有效筛选获益患者,有待于进一步研究。

本研究结果表明,PD-1/PD-L1 在子宫内膜样腺癌的表达水平显著高于在子宫内膜不典型增生和正常子宫内膜,且随着子宫内膜样腺癌分化程度的降低表达水平上升。因此 PD-1/PD-L1 通路的确参与了子宫内膜样腺癌的发生、发展过程,但其分子机制尚需基础研究来阐明。此外有两个意外现象,当子宫内膜样腺癌肿瘤细胞出现一定水平鳞化后,PD-L1 的表达水平上升,而在少数合并透明细胞癌等恶性程度较高的组织中,PD-L1 表达水平也有显著上升。故推测 PD-L1 表达水平或与肿瘤细胞的病理类型密切相关,这一假设尚需数据支持。

此外,本研究进一步分析了 PD-1/PD-L1 表达水平与子宫内膜样腺癌的临床病理特征之间的关系。发现 PD-1/PD-L1 的表达与子宫内膜样腺癌的组织学分级相关,且随着肿瘤恶性程度的增加,PD-1/PD-L1 表达水平上升,这也提示了 PD-1/PD-L1 可能参与了子宫内膜样腺癌的发生、发展。尽管实验未能证明 PD-1/PD-L1 的表达与子宫内膜样腺癌的 FIGO 分期相关,但已发现 PD-L1 的表达水平与

子宫内膜样腺癌的肌层浸润程度相关,且随着浸润程度加深,PD-L1 表达水平上升。考虑到实验纳入的病例数尚不充足,若扩大样本量或能够验证其与肿瘤 FIGO 分期的关系。

综上所述,本研究证实了 PD-1/PD-L1 在子宫内膜样腺癌组织中存在显著表达上调,且表达水平随着子宫内膜样腺癌的恶性程度加重而上升,提示 PD-1/PD-L1 表达或参与了子宫内膜样腺癌的发生、发展过程。但研究尚存不足之处,即 PD-1/PD-L1 表达水平低于相关研究中同种病理类型的肺腺癌、卵巢癌的表达水平,且选取的病例随访时间较短,未能进一步研究生存分析,因此建议开展多中心、大样本量的研究,全面分析 PD-1/PD-L1 通路在子宫内膜癌发展中的作用,以筛选获益人群,提高 PD-1/PD-L1 免疫治疗在临床中的疗效和安全性。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34
- 2 Morice P, Leary A, Creutzberg C, *et al*. Endometrial cancer[J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1094-1108
- 3 Wang X, Teng F, Kong L, *et al*. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 5023-5039
- 4 Mamalis A, Garcha M, Jagdeo J. Targeting the PD-1 pathway: a promising future for the treatment of melanoma[J]. *Arch Dermatol Res*, 2014, 306(6): 511-519
- 5 Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited [J]. *Ann Rev Immunol*, 2005, 23(1): 515-548
- 6 Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy [J]. *Mol Cancer Therapeut*, 2015, 14(4): 847-856
- 7 Patsoukis N, Bardhan K, Chatterjee P, *et al*. PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation[J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 6692
- 8 Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, *et al*. Dosaka-Akita H, Nishimura M. B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(15): 5094-5100
- 9 Berger MH, Cohen ER, Shamrock AG, *et al*. Assessment of human papillomavirus awareness in association with head and neck cancer at a screening event[J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(2): 386-392
- 10 Lassalle S, Nahon-Esteve S, Frouin E, *et al*. PD-L1 expression in 65 conjunctival melanomas and its association with clinical outcome [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): E9147
- 11 Pyo JS, Ko SH, Ko YS, *et al*. Clinicopathological significance of PD-L1 expression in colorectal cancer: impact of PD-L1 expression on pFOXO1 expression [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(2): 152764

(下转第 103 页)

发生术后恶心、呕吐,可能与术中使用阿片类药物有关,但为临床提供了可靠的理论依据,应加强围术期监测并及时处理。

综上所述,侧卧折刀位腹膜后腹腔镜手术中不同气腹压力 12mmHg 和 15mmHg 均可增加患者视神经鞘直径,但 15mmHg 气腹压力对患者视神经鞘直径的影响更大。

参考文献

- 1 Chen LM, Wang LJ, Hu Y, *et al.* Ultrasonic measurement of optic nerve sheath diameter: a non – invasive surrogate approach for dynamic, real – time evaluation of intracranial pressure[J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(4): 437 – 441
- 2 Robba C, Santori G, Czosnyka M, *et al.* Optic nerve sheath diameter measured sonographically as non – invasive estimator of intracranial pressure: a systematic review and Meta – analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(8): 1284 – 1294
- 3 Maissan IM, Dirven PJ, Haitsma IK, *et al.* Ultrasonographic measured optic nerve sheath diameter as an accurate and quick monitor for changes in intracranial pressure[J]. *J Neurosurg*, 2015, 123(3): 743 – 747
- 4 Robba C, Cardim D, Donnelly J, *et al.* Effects of pneumoperitoneum and Trendelenburg position on intracranial pressure assessed using different non – invasive methods[J]. *Br J Anaesth*, 2016, 117(6): 783 – 791
- 5 Fraser S, Norlén O, Bender K, *et al.* Randomized trial of low versus high carbon dioxide insufflation pressures in posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy[J]. *Surgery*, 2018, 163(5): 1128 – 1133
- 6 Kim MS, Bai SJ, Lee JR, *et al.* Increase in intracranial pressure during carbon dioxide pneumoperitoneum with steep trendelenburg positioning proven by ultrasonographic measurement of optic nerve sheath diameter[J]. *J Endourol*, 2014, 28(7): 801 – 806
- 7 Dip F, Nguyen D, Rosales A, *et al.* Impact of controlled intraabdominal pressure on the optic nerve sheath diameter during laparoscopic

- procedures[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(1): 44 – 49
- 8 Robba C, Santori G, Czosnyka M, *et al.* Optic nerve sheath diameter measured sonographically as non – invasive estimator of intracranial pressure: a systematic review and Meta – analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(8): 1284 – 1294
- 9 吴楚伟, 黄贤键, 邹隼凤, 等. 超声测量视神经鞘直径与颅内压的相关性研究[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2019, 24(9): 385 – 388
- 10 Dip F, Nguyen D, Sasson M, *et al.* The relationship between intracranial pressure and obesity: an ultrasonographic evaluation of the optic nerve[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(6): 2321 – 2325
- 11 Lochner P, Czosnyka M, Naldi A, *et al.* Optic nerve sheath diameter: present and future perspectives for neurologists and critical care physicians[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(12): 2447 – 2457
- 12 Dip F, Nguyen D, Rosales A, *et al.* Impact of controlled intraabdominal pressure on the optic nerve sheath diameter during laparoscopic procedures[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(1): 44 – 49
- 13 Kim EJ, Koo BN, Choi SH, *et al.* Ultrasonographic optic nerve sheath diameter for predicting elevated intracranial pressure during laparoscopic surgery: a systematic review and Meta – analysis[J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(1): 175 – 182
- 14 Sahay N, Sharma S, Bhadani UK, *et al.* Effect of pneumoperitoneum and patient positioning on intracranial pressures during laparoscopy: a prospective comparative study[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2018, 25(1): 147 – 152
- 15 Streich B, Decailliot F, Perney C, *et al.* Increased carbon dioxide absorption during retroperitoneal laparoscopy[J]. *Br J Anaesth*, 2003, 91(6): 793 – 796
- 16 Yilmaz G, Akca A, Kiyak H, *et al.* Elevation in optic nerve sheath diameter due to the pneumoperitoneum and Trendelenburg is associated to postoperative nausea, vomiting and headache in patients undergoing laparoscopic hysterectomy[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2020, 86(3): 270 – 276

(收稿日期: 2020 – 12 – 14)

(修回日期: 2020 – 12 – 18)

(上接第 95 页)

- 12 Wang X, Liu Y. PD – L1 expression in tumor infiltrated lymphocytes predicts survival in triple – negative breast cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(3): 152802
- 13 Muenst S, Soysal SD, Tzankov A, *et al.* The PD – 1/PD – L1 pathway: biological background and clinical relevance of an emerging treatment target in immunotherapy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(2): 201 – 211
- 14 Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, *et al.* CTLA – 4 and PD – 1 receptors inhibit T – cell activation by distinct mechanisms[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(21): 9543 – 9553
- 15 Muenst S, Soysal SD, Tzankov A, *et al.* The PD – 1/PD – L1 pathway: biological background and clinical relevance of an emerging treatment target in immunotherapy[J]. *Exp Opin Ther Targets*, 2015, 19(2): 201 – 211

- 16 Boussiotis VA, Chatterjee P, Li L. Biochemical signaling of PD – 1 on T cells and its functional implications[J]. *Cancer J*, 2014, 20(4): 265 – 271
- 17 Vesely MD, Schreiber RD. Cancer immunoediting: antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2013, 1284(1): 1 – 5
- 18 Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, *et al.* New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 27(1): 16 – 25
- 19 Fader AN, Diaz LA, Armstrong DK, *et al.* Preliminary results of a phase II study: PD – 1 blockade in mismatch repair – deficient, recurrent or persistent endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141: 206 – 207

(收稿日期: 2020 – 12 – 05)

(修回日期: 2020 – 12 – 21)