

PD-L1在非小细胞肺癌中的研究进展

苏晓梅, 严佳乐, 马晓梅*

新疆医科大学第三临床医学院(附属肿瘤医院)病理科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月19日; 录用日期: 2023年10月13日; 发布日期: 2023年10月19日

摘要

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是起源于支气管黏膜、支气管腺体及肺泡上皮的一类肺恶性肿瘤, 发病率及死亡率均较高; 治疗方案包括手术、放疗、化疗、中药、靶向药物治疗、免疫治疗等, 但大多数早期阶段的NSCLC患者因缺乏临床表现错过了最佳的手术治疗时机。应用免疫检查点抑制剂(ICIs)改善了晚期NSCLC患者的生存率, 程序性死亡受体配体1 (PD-L1)是研究焦点, 但它们并非没有挑战, 只有少数NSCLC患者对ICIs有反应, 这说明需要更好的免疫治疗。了解免疫治疗的耐药机制、明确PD-L1的表达调控机制将为提高PD-1/PD-L1抑制剂治疗的效果提供帮助。

关键词

非小细胞肺癌, 程序性死亡受体配体1

Research Progress of PD-L1 in Non-Small Cell Lung Cancer

Xiaomei Su, Jiale Yan, Xiaomei Ma*

Department of Pathology, The Third Clinical College of Medicine (Affiliated Cancer Hospital),
Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 19th, 2023; accepted: Oct. 13th, 2023; published: Oct. 19th, 2023

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a kind of lung malignant tumor originating from bronchial mucosa, bronchial glands and alveolar epithelium, with high morbidity and mortality. Treatment options include surgery, radiotherapy and chemotherapy, traditional Chinese medicine, targeted drug therapy, immunotherapy, etc. However, most patients with early-stage NSCLC have missed

*通讯作者。

the optimal opportunity for surgical treatment due to lack of clinical manifestations. The application of immune checkpoint inhibitors (ICIs) has improved survival in patients with advanced NSCLC, and programmed death receptor ligand 1 (PD-L1) is the focus of research, but they are not without challenges, and only a small number of NSCLC patients respond to ICIs, illustrating the need for better immunotherapy. Understanding the mechanism of drug resistance in immunotherapy and clarifying the regulatory mechanism of PD-L1 expression will provide help to improve the therapeutic effect of PD-1/PD-L1 inhibitors.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), PD-L1

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是一个全球性的危害健康的问题,是目前全球发病率最高的恶性肿瘤之一,全球癌症统计 Global Cancer 报告:2020年,全球肺癌估计有220万新发病例和180万死亡病例,它是仅次于乳腺癌排名第二的常见癌症,同时也是2020年癌症死亡的最主要原因[1]。而在中国,肺癌不仅是发病率第一、同时也是死亡率第一的恶性肿瘤,且发病率及死亡率呈上升趋势。据国际癌症研究机构(International Agency for Research on cancer)报告的2020年全球癌症统计数据,2020年中国估计有82万例肺癌新诊断和71.5万例肺癌相关死亡[2][3]。

肺癌的组织学表现复杂多样,根据2015年WHO关于肺癌的分类,主要分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌两种病理类型,非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见的病理亚型,大约占全部肺癌的85%,NSCLC又可分为腺癌、鳞状细胞癌和大细胞癌[4][5],临床表现主要有咳嗽、咳痰、胸痛、发热、咯血等。据流行病学统计数据,每天大约有350余人死于肺癌,超过乳腺癌、前列腺癌及胰腺癌的总和,是癌症死亡的第二大疾病结直肠癌的2.5倍[1]。肺癌的危险因素包括吸烟、家族史、辐射、慢性肺部疾病等。现如今,可供NSCLC患者选择的治疗方案越来越多,其中包括手术、放射治疗、化学疗法、中药治疗、物理疗法、靶向药物治疗、免疫治疗、抗体-药物偶联物(adc)和双特异性抗体。

肺癌患者预后不佳,早期NSCLC患者选择手术切除疗效较好,但处于疾病早期阶段的NSCLC患者大多数因缺乏临床症状及体征而错过了最佳手术治疗时机[6]。大多患者发现时已至中晚期,其中只有大约三分之一的患者接受手术切除治疗,且即使在手术切除治疗后,许多患者亦会复发,复发率从IA期的10%到IIIB期的1%至75%不等[7]。绝大多数患者确诊时已至晚期,已失去手术机会,只可选择其他治疗方案。

传统的细胞毒性化疗仅能适度改善NSCLC患者的生存;随着EGFR-TKIs的出现,使NSCLC治疗有了重大突破。但随着临床的广泛应用,获得性耐药情况已普遍存在[8]。因此,需要不断地寻找最新的生物标志物来预测NSCLC的发生发展和预后。随着分子靶向治疗、免疫治疗等逐步兴起[9],特别是免疫治疗,诸如免疫检查点抑制、癌症疫苗、细胞因子等方法,PD-L1已成为其中一个焦点[10]。与化疗患者相比,免疫治疗患者的5年生存率高出3倍,分别约为4%~5%和15%~16% [11]。国内外很多研究已表明,免疫检查点抑制剂的出现通过利用人体免疫系统有效地对抗恶性肿瘤,彻底改变了癌症治疗。在

这些突破性药物中, PD-1 和 PD-L1 抑制剂已成为关键的治疗方法[12]。PD-L1 的检测, 在了解 NSCLC 的病理分型、肿瘤细胞的恶性程度以及判读预后等方面发挥着重要的作用。

在最近的《中国非小细胞肺癌指南》中, 已推荐通过免疫组织化学方法检测 PD-L1 的表达, 因为 PD-L1 是一种重要的预测 ICI 的生物标志物[13] [14]。在研究免疫逃逸机制的过程中, PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗已成为中国晚期 NSCLC 的标准治疗方案。

2. PD-L1 的生物学特性

程序性死亡受体 1 (PD-1) 是 CD28 家族的成员之一, 在人类身体内 PD-1 蛋白主要表达于肿瘤组织的 T 淋巴细胞及相关淋巴细胞[15]。它是一种重要的免疫抑制跨膜蛋白, 有两个结合配体, 分别是 PD-L1 (B7-H1, CD274) 和 PD-L2 (B7-DC, CD273)。程序性死亡受体配体 1 (PD-L1), 是一种 1 型跨膜蛋白, 属于 B7 配体家族, 是 PD-1 的主要配体, 主要表达于健康组织细胞, 可在造血细胞(包括树突状细胞、巨噬细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞)和非造血细胞(包括内皮细胞、上皮细胞及肿瘤细胞)上表达[13] [16] [17]; PD-L2 仅表达于巨噬细胞和树突状细胞。PD-L1 作为一种参与非小细胞肺癌进展的蛋白, 它与 PD-1 结合, PD-1 是 T 淋巴细胞的一种抑制性受体, 通过抑制 TCR 受体的信号通路来降低 T 细胞功能[18]。此免疫负调节机制可导致肿瘤细胞发生免疫逃逸, 最终致使肿瘤细胞生长及扩散。

3. PD-L1 在非小细胞肺癌中的研究进展

PD-1/PD-L1 通路在包括自身免疫性疾病、病毒感染和肿瘤免疫在内的一系列领域中起着关键作用。PD-1 和 PD-L1 结合可导致淋巴细胞发生凋亡, 致使肿瘤发生免疫逃逸, 最终导致肿瘤生长及扩散。而免疫抑制剂可阻断信号通路, 降低免疫逃逸, 加速肿瘤细胞凋亡, 从而达到消除肿瘤的目的。很多证据已证实 CD274 启动子甲基化增强了 PD-L1 的表达, 在非小细胞肺癌中, RAS 或 MEK 激活 MARK 信号通路, 作用于转录因子 JUN, 随后与 STAT3 合作上调 PD-L1 的表达, 此外, PI3K/AKT 信号通路上调了 PD-L1 的表达, EGFR 激活 IL-6/JAK/STAT3 信号通路上调了 PD-L1 的表达[19] [20]。许多致癌转录因子(例如: STAT3, MYC, C-JUN, HIF1a, HIF2a 等)直接调控 PD-L1 的转录, 有报道表明非小细胞肺癌中 MYC 表达与 PD-L1 表达呈正相关; 这与 MYC 直接结合 PD-L1 启动子来调节 PD-L1 表达有关。肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤微环境中产生 TNF- α , 刺激肿瘤细胞中的 NF- κ B 途径, 增强 TGF- β 诱导 EMT 的能力, 从而显著上调 PD-L1 的表达[21]。亦有研究显示 NSCLC 中 PD-L1 的阳性率为 39.9%~53.1% [22]。已有实验发现 PD-L1 表达与肿瘤组织病理类型有关, 鳞状细胞癌患者比腺癌患者有更高的不表达及低表达率; 而与患者性别、吸烟史、年龄、肿瘤分化程度、有无淋巴结转移、临床分期均无明显关联[23]。PD-(L) 1 抑制剂通过阻断 PD-1/PD-L1 的结合, 恢复机体对肿瘤细胞的免疫杀伤功能[24]。近些年来, 临床研究也已证实 PD-(L) 1 抑制剂比常规化疗更明显改善患者预后[25] [26]。此前美国食品药品监督管理局(Food And Drug Administration, FDA)于 2016 年 10 月已推荐帕博利珠单抗(PD-1 抑制剂)单药一线治疗 PD-L1 \geq 50% 的晚期 NSCLC 患者, 并在 2019 年 4 月将其适用范围扩大为 PD-L1 \geq 1% 的晚期 NSCLC 患者。针对 PD-1/PD-L1 轴的免疫检查点抑制剂被开发为一种抗癌疗法[27]。

也有研究证实, PD-L1 表达阳性患者的中位肿瘤大小大于阴性表达患者, 神经侵犯率明显更高, 血管侵犯和淋巴结转移更多、肿瘤分期更晚、Ki-67 指数更高, 表明 PD-L1 阳性表达与晚期 NSCLC 更具侵袭性的病理特征和较差的预后相关[28]。2019 年 Konrad Pawelczyk 等人的研究证明 PD-L1 表达与肿瘤增殖、侵袭性增加以及患者生存期缩短均有关。早期诊断及使用最新的靶向药物治疗对于改善晚期患者的预后有帮助[29]。

在过去的十年中, 抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗已成为 III-IV 期 NSCLC 的标准治疗方法。患者的选择通

常基于肿瘤细胞的 PD-L1 表达和/或肿瘤突变负荷。自 2015 年以来, 抗 PD-1 或抗 PD-L1 免疫疗法已成为一线或二线治疗的金标准 IV 期 NSCLC 的治疗, 无论是单药治疗还是联合化疗, 经过几项临床试验证明其优于二线和一线化疗[30]。目前 ICIs 已存在于非小细胞肺癌治疗的所有阶段[31]。在肺癌的诊治过程中, 肿瘤的组织学分类是肺癌诊断和治疗的依据, 如今除了给患者做驱动基因的检测以外, 还需给患者做免疫学的检测(PD-1/PD-L1), 这标志着我们从组织病理到分子病理再到免疫病理的不断深入。

近年来, 针对 PD-1/PD-L1 轴的免疫检查点阻断疗法的出现深刻地重塑了肿瘤免疫治疗的格局。虽然 PD-1/PD-L1 抑制剂已经取得了显著的成功, 但它们并非没有挑战。出现内在或获得性耐药, 以及免疫相关不良事件, 需要进行彻底的调查和管理[12]。PD-1/PD-L1 阻断在患者中诱导强效反应; 然而, 只有 15%~20% 的患者有反应, 许多最初的反应者经常复发, 提示耐药机制[32] [33]。PD-L1 表达已成为预测 ICIs 反应的生物标志物, 因为高水平的 PD-L1 通常与更好的治疗结果相关[34]。

4. 总结

肺癌目前仍是一种破坏性很大的疾病, 在中国乃至全球造成大量发病率和癌症相关死亡。NSCLC 的治疗前景正在迅速发展并变得越来越复杂。在 NSCLC 的诊疗过程中, 改善预后与预防危险因素、疾病早期筛查、靶向药物治疗、免疫治疗等进展密切相关。经过一代代科研人几十年来的研究, 对中国 NSCLC 患者的分子生物学和临床特征的了解已有所增加。免疫抑制剂的应用已使许多 NSCLC 患者获益。然而, 仍有部分患者免疫抑制剂不敏感, 这告诉我们, NSCLC 的诊疗水平提高仍有较大的空间。NSCLC 患者的未来诊疗方案应该是精准治疗及个体化治疗。为了使 NSCLC 患者获益更多, 应在每个环节都做出努力: 制定有效的肿瘤预防策略, 选择精准的肿瘤早筛方法, 尽早明确肿瘤组织的病理分型, 快速识别致癌驱动因素, 联合分子检测应用, 对新兴治疗方法进行前瞻性临床试验。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., et al. (2022) Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- [2] Cao, W., Chen, H.-D., Yu, Y.-W., et al. (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474>
- [3] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [4] Herbst, R.S., Morgensztern, D. and Boshoff, C. (2018) The Biology and Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Nature*, **553**, 446-454. <https://doi.org/10.1038/nature25183>
- [5] Barta, J.A., Powell, C.A. and Wisnivesky, J.P. (2019) Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health*, **85**, Article No. 8. <https://doi.org/10.5334/aogh.2419>
- [6] Woodard, G.A., Jones, K.D. and Jablons, D.M. (2016) Lung Cancer Staging and Prognosis. *Cancer Research and Treatment*, **170**, 47-75. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40389-2_3
- [7] Pennell, N.A., Neal, J.W., Chaft, J.E., et al. (2019) SELECT: A Phase II Trial of Adjuvant Erlotinib in Patients with Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 97-104. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00131>
- [8] Tong, M., Gao, M., Xu, Y., et al. (2019) SHR-A1403, a Novel c-Mesenchymal-Epithelial Transition Factor (c-Met) Antibody-Drug Conjugate, Overcomes AZD 9291 Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer Cells Overexpressing c-Met. *Cancer Science*, **110**, 3584-3594. <https://doi.org/10.1111/cas.14180>
- [9] 张振中, 吕俊杰. 脂质体紫杉醇联合奈达铂治疗对 NSCLC 血清 miR-4731-3p 与 miR-21 的影响及意义[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47(6): 589-592.
- [10] Teixidó, C., Vilarinho, N., Reyes, R., et al. (2018) PD-L1 Expression Testing in Non-Small Cell Lung Cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **10**. <https://doi.org/10.1177/1758835918763493>

- [11] Wang, F., Xia, T., Li, Z., *et al.* (2023) Current Status of Clinical Trial Research and Application of Immune Checkpoint Inhibitors for Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1213297. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1213297>
- [12] Abaza, A., Sid Idris, F., Anis Shaikh, H., *et al.* (2023) Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) and Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immunotherapy: A Promising Breakthrough in Cancer Therapeutics. *Cureus*, **15**, e44582. <https://doi.org/10.7759/cureus.44582>
- [13] Chen, P., Liu, Y., Wen, Y., *et al.* (2022) Non-Small Cell Lung Cancer in China. *Cancer Communications*, **42**, 937-970. <https://doi.org/10.1002/cac2.12359>
- [14] Tostes, K., Siqueira, A.P., Reis, R.M., *et al.* (2023) Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitor Response in NSCLC: Current Developments and Applicability. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article ID: 11887. <https://doi.org/10.3390/ijms241511887>
- [15] 马海玥, 贾佳, 郭会芹, 等. 肺腺癌胸水标本中 PD-L1 的蛋白表达与临床病理特征及分子改变的相关性研究[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(3): 150-155.
- [16] Ohaegbulam, K.C., Assal, A., Lazar-Molnar, E., *et al.* (2015) Human Cancer Immunotherapy with Antibodies to the PD-1 and PD-L1 Pathway. *Trends in Molecular Medicine*, **21**, 24-33. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.10.009>
- [17] 杨德松. PD-1/PD-L1 在非小细胞肺癌中的临床研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(14): 726-730.
- [18] Pezzuto, A., Cappuzzo, F., D'Arcangelo, M., *et al.* (2020) Prognostic Value of p16 Protein in Patients with Surgically Treated Non-small Cell Lung Cancer, Relationship with Ki-67 and PD-L1. *Anticancer Research*, **40**, 983-990. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14032>
- [19] Parakh, S., Ernst, M. and Poh, A.R. (2021) Multicellular Effects of STAT3 in Non-Small Cell Lung Cancer: Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *Cancers*, **13**, Article No. 6228. <https://doi.org/10.3390/cancers13246228>
- [20] Zhang, H., Dai, Z., Wu, W., *et al.* (2021) Regulatory Mechanisms of Immune Checkpoints PD-L1 and CTLA-4 in Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 184. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-01987-7>
- [21] Asgarova, A., Asgarov, K., Godet, Y., *et al.* (2018) PD-L1 Expression Is Regulated by Both DNA Methylation and NF- κ B during EMT Signaling in Non-Small Cell Lung Carcinoma. *OncolImmunology*, **7**, e1423170. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1423170>
- [22] D'Incecco, A., Andreozzi, M., Ludovini, V., *et al.* (2015) PD-1 and PD-L1 Expression in Molecularly Selected Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *British Journal of Cancer*, **112**, 95-102. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.555>
- [23] 伍锦凤, 何杰. 非小细胞肺癌中 EGFR、ALK、ROS1 基因突变和 PD-L1 表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(9): 1133-1136.
- [24] 周彩存, 王洁, 王宝成, 等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2020 年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(4): 217-235.
- [25] Garon, E.B., Rizvi, N.A., Hui, R., *et al.* (2015) Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **372**, 2018-2028. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>
- [26] Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., *et al.* (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **373**, 1627-1639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>
- [27] Perrotta, F., Rocco, D., Vitiello, F., *et al.* (2019) Immune Checkpoint Blockade for Advanced NSCLC: A New Landscape for Elderly Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 2258. <https://doi.org/10.3390/ijms20092258>
- [28] Zhao, Y., Shi, F., Zhou, Q., *et al.* (2020) Prognostic Significance of PD-L1 in Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Medicine*, **99**, e23172. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023172>
- [29] Kanitkar, A., Schwartz, A., George, J., *et al.* (2018) Causes of Death in Long-Term Survivors of Non-Small Cell Lung Cancer: A Regional Surveillance, Epidemiology, and End Results Study. *Annals of Thoracic Medicine*, **13**, Article No. 76. https://doi.org/10.4103/atm.ATM_243_17
- [30] Dantoing, E., Piton, N., Salaün, M., *et al.* (2021) Anti-PD1/PD-L1 Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Actionable Oncogenic Driver Mutations. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 6288. <https://doi.org/10.3390/ijms22126288>
- [31] Olivares-Hernández, A., González del Portillo, E., Tamayo-Velasco, Á., *et al.* (2023) Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: From Current Perspectives to Future Treatments—A Systematic Review. *Annals of Translational Medicine*, **11**, 354-354. <https://doi.org/10.21037/atm-22-4218>

-
- [32] Moya-Horno, I., Viteri, S., Karachaliou, N., *et al.* (2018) Combination of Immunotherapy with Targeted Therapies in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **10**. <https://doi.org/10.1177/1758834017745012>
- [33] Malhotra, J., Jabbour, S.K. and Aisner, J. (2017) Current State of Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Translational Lung Cancer Research*, **6**, 196-211. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.03.01>
- [34] Teng, M.W.L., Ngiow, S.F., Ribas, A., *et al.* (2015) Classifying Cancers Based on T-Cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Research*, **75**, 2139-2145. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0255>