

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.061

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.061>

## PD-1/PD-L1在非小细胞肺癌中的研究进展及展望

高蓓蓓 综述 李代强 审校

(中南大学湘雅二医院病理科, 长沙 410000)

**[摘要]** PD-1(programmed cell death-1, 程序性死亡受体1)与其配体PD-L1 (programmed cell death-ligand 1, 程序性死亡配体1)属于CD28/B7家族, 是一对共刺激分子, 具有负性调控作用。PD-1通过与其配体PD-L1结合调节肿瘤的微环境, 使肿瘤细胞免于机体免疫系统的监视和清除。目前已有较多研究显示PD-1/PD-L1在非小细胞肺癌组织中的表达水平与患者的临床病理因素及预后存在显著的相关性。在非小细胞肺癌的治疗领域, 以PD-1/PD-L1为代表的免疫治疗成为继手术治疗、化疗、放疗、分子靶向治疗之后的新焦点。PD-1/PD-L1抑制剂在一系列非小细胞肺癌临床试验中也显示出了巨大的临床潜力。本文就PD-1/PD-L1的生物学结构及其在非小细胞肺癌中的作用机制、研究进展及展望作一综述。

**[关键词]** PD-1/PD-L1; 非小细胞肺癌; 共刺激分子

## Research progress and prospect of PD-1/PD-L1 in non-small cell lung cancer

GAO Beibei, LI Daiqiang

(Department of Pathology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

**Abstract** PD-1 (programmed cell death, PD-1) and its ligand PD-L1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) belonged to the immunoglobulin superfamily of CD28/B7, is a pair of co-stimulatory molecule which has negative regulation effect. Combined with ligands, PD-1 could modulate the tumor microenvironment, leading the tumor cells scape from host Immune surveillance and elimination. Recently, many studies showed that PD-1/PD-L1 expression in non-small cell lung cancer (NSCLC) was substantially related to clinicopathologic and prognostic factors of patients. After surgery, chemotherapy, radiotherapy and molecular targeting therapy, immune therapy targeting PD-1/PD-L1 has become the new focus of NSCLC therapy in recent years. It has shown durable responses in clinical trials with large NSCLC expansion cohorts. This review summarizes the biological structure and the critical role of PD 1/PD-L1 in NSCLC as well as its current research status and future direction.

**Keywords** PD-1/PD-L1; non-small lung cancer (NSCLC); co-stimulatory molecule

收稿日期 (Date of reception): 2015-05-06

通信作者 (Corresponding author): 李代强, Email: lidqx@163.com

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,近年来其发病率与病死率均稳步上升,严重威胁人类的生命健康,多年来始终居于恶性肿瘤病死率之首。我国的肺癌病死率呈现出城市高于农村,男性高于女性的特点,且无论在总病死率还是恶性肿瘤死因构成比中,肺癌都呈现持续上升的趋势<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)约占原发性肺癌的80%~85%,约75%的患者发现时已处于中晚期,平均生存期12.9个月,3年、5年生存率较低,分别为19%及11%<sup>[2]</sup>。目前非小细胞肺癌的治疗方式主要包括手术治疗、化疗、放疗及分子靶向治疗。手术治疗仍然是可能治愈患者的唯一治疗方式,然而许多非小细胞肺癌患者发现时往往已经丧失了手术的机会。近年来,肿瘤的免疫治疗成为继分子靶向治疗之后的新热点,其中以PD-1(programmed cell death-1,程序性死亡受体1)及其配体PD-L1(programmed cell death-ligand 1,程序性死亡配体1)为靶点的免疫治疗药物在临床药物实验中显示出了较好的疗效和耐受性,给众多晚期肺癌患者带来了新的希望。

## 1 PD-1 及其配体 PD-L1 的生物学结构

PD-1(programmed death-1)是从凋亡的小鼠T细胞杂交瘤2B4.11中利用削减杂交的方法首次获得的,由于与细胞凋亡相关而被命名为程序性死亡-1受体<sup>[3]</sup>。PD-1基因的开放阅读框编码一个相对分子质量为50~55 KD的免疫球蛋白超家族I型跨膜糖蛋白,其胞浆区尾部有2个酪氨酸残基,氮端的酪氨酸残基参与构成一个免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosinebased inhibitory motif, ITIM),碳端酪氨酸残基则参与构成一个免疫受体酪氨酸转换基序(immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM)。PD-1与其配体结合后,碳端ITSM发生磷酸化,募集蛋白酪氨酸磷酸酶Src同源蛋白2(SHP2),使下游的脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, Syk)和磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase)发生去磷酸化,从而传递抑制性信号,发挥负性调节作用。PD-1主要在肿瘤浸润淋巴细胞TIL(tumor-infiltrating lymphocytes,通常是CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞)、B淋巴细胞、NK细胞、单核细胞以及树突细胞中表达<sup>[4]</sup>。

PD-L1(又称B7-H1)和PD-L2(又称B7-DC)是PD-1的两个配体。PD-L1普遍表达于抗原提呈细胞(APCs)、巨噬细胞、活化的T细胞及B细胞、单核细胞、内皮细胞等,是PD-1的主要配体。PD-L2的

表达则比较局限,主要在巨噬细胞、树突状细胞及肥大细胞中表达<sup>[5]</sup>。

## 2 PD-1/PD-L1 信号通路与肿瘤免疫编辑

未受损机体的免疫系统可以识别和杀伤恶性转变的细胞,达到清除肿瘤细胞或控制其生长的目的。Merlo等<sup>[6]</sup>认为肿瘤的发生发展是一种微观的生物进化过程,优胜劣汰的自然选择在此同样适用,而肿瘤的免疫编辑在自然选择中扮演至关重要的角色<sup>[7]</sup>。目前广为人知的免疫检查点包括:CTLA-4~CD80/CD86,PD1~PD-L1/PD-L2, GAL9~TIM3(galectin-9/T cell immunoglobulin and mucin domain 3), TCR~LAG3(T cell receptor/lymphocyte activation gene 3), and HVEM~BTLA(hepatitis virus entry mediator/B and T lymphocyte attenuator)<sup>[8]</sup>,其中PD-1/PD-L1已成为近年来肿瘤免疫治疗的研究热点。肿瘤细胞通过高表达PD-1/PD-L1募集免疫抑制细胞及细胞因子,降低肿瘤细胞的抗原性,使免疫微环境的天平由稳态向免疫抑制倾斜,这个过程被称为免疫编辑(immunoediting)<sup>[9]</sup>。免疫编辑包括清除、均衡、逃逸三个过程。肿瘤细胞通过免疫编辑最终逃避机体免疫系统的抗肿瘤作用,形成临床可以检测的肿瘤<sup>[10]</sup>。

PD-1/PD-L1信号通路是肿瘤细胞用于抑制机体免疫的有力武器,深入了解PD-1/PD-L1信号通路及其所导致的抑制性的免疫微环境对于研究肿瘤免疫治疗是不可或缺的。在机体发生炎症反应时,PD-1/PD-L1信号通路的激活可以抑制效应T细胞的活性,防止自身免疫的发生,而在肿瘤微环境中,PD-1/PD-L1信号通路激活可使T细胞免疫效应降低,介导肿瘤免疫逃逸,促进肿瘤生长。PD-1/PD-L1介导肿瘤免疫逃逸的机制可能包括以下几个方面:1)抑制多种T细胞转录因子如GATA-3和T-bet等的表达<sup>[11]</sup>。2)抑制CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞(细胞毒性T细胞,CTL)的增殖和活性,诱导肿瘤浸润淋巴细胞的凋亡,肿瘤细胞可由此逃避CTL杀伤,减弱机体抗肿瘤免疫应答<sup>[12]</sup>。3)诱导T淋巴细胞凋亡:肿瘤细胞表达的PD-L1能通过与其他受体结合增加抗原特异性T细胞的凋亡<sup>[13]</sup>。4.在肿瘤微环境中,调节性T细胞(Treg)可抑制肿瘤特异性免疫反应而促进肿瘤的发生,PD-1/PD-L1的结合可以促进Treg的分化。其中,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>是一群具有抑制性作用的免疫调节细胞,它们可通过细胞接触或分泌IL-10、TGF- $\beta$ 等抑制性细胞因子从而抑制免疫应答<sup>[14]</sup>。

Addio及liu等学者的研究均提示CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>的分化依赖于PD-1/PD-L1所介导的信号途径<sup>[15-16]</sup>。5)PD-L1的高表达可以促进上皮细胞间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), EMT是指上皮细胞在特定的生理及病理情况下向间充质细胞转化的过程, 从而使肿瘤细胞可以浸润及转移到远处部位, 在各个病理时期均可看到EMT现象。Cao等<sup>[17]</sup>的小鼠实验证明PD-L1可促进肿瘤细胞中Slug和Twist的表达, 抑制E-cadherin的表达, 从而促进EMT的发生。6)PD-1可以通过抑制RAS/MEK/ERK及PI3K/AKT信号通路, 抑制Skp2的表达, 负性调控细胞周期相关基因转录、蛋白表达, 阻碍细胞周期进展及T细胞的增殖<sup>[18]</sup>。

### 3 PD-1/PD-L1 与非小细胞肺癌

多种恶性肿瘤如肺癌、黑色素瘤、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、肾细胞癌等均通过表达PD-L1来诱导形成免疫抑制性的肿瘤微环境, 逃避机体的抗肿瘤免疫反应<sup>[19-24]</sup>。本文着重讨论PD-1/PD-L1在非小细胞肺癌中的表达情况。

马薇等<sup>[25]</sup>发现PD-L1在47例非小细胞肺癌患者(腺癌28例, 鳞癌19例)的肿瘤细胞及肿瘤间质淋巴细胞和巨噬细胞的表达阳性率分别为48.93%(23/47)及61.70%(29/47), 两者的表达水平与肺癌临床分期、淋巴结转移呈正相关( $P<0.05$ ), 与患者预后生存呈负相关( $P<0.05$ )。PD-1蛋白则主要在肿瘤间质淋巴细胞表达, 其淋巴细胞表达数量与PD-L1蛋白在肿瘤细胞及肿瘤间质的表达均呈正相关( $P<0.05$ ), 而与其与患者预后生存未发现明显相关性。与Chen等及Mao等的研究<sup>[26-27]</sup>结果基本一致。Chen等<sup>[28]</sup>运用免疫组织化学染色的方法对208例非小细胞肺癌患者(腺癌130例、鳞癌46例、腺鳞癌6例、大细胞癌12例、其他类型14例)的PD-L1表达情况进行了研究, 结果显示PD-L1的阳性率为65.3%, 且其表达与淋巴结转移、吸烟史呈负相关。约55.8%的肿瘤相关巨噬细胞(tumor associate macrophage, TAM)阳性表达PD-L1, 其表达与吸烟史、分化较好及淋巴结无转移呈正相关。Konishi等<sup>[29]</sup>对52例手术切除的非小细胞肺癌组织标本(31例腺癌, 21例鳞癌)进行免疫组织化学染色分析发现, 所有肿瘤组织标本均表达PD-L1, 但其表达与患者性别、年龄、吸烟史、肿瘤组织学类型、细胞分化程度、TNM分期、临床分期等临床特征均无相关性, 与患者的术后生存期亦无关。以上实验结果的偏差可能与样本组织学类型选择

及病例数有关, 但这些实验均提示PD-1/PD-L1的表达可能会成为NSCLC治疗的潜在靶标或预后的独立预测指标。马薇等的实验还提示了PD-L1在肿瘤间质细胞的表达及分布对肿瘤分期、淋巴结转移及预后的相关性, 而以往的大多数文献仅关注其在肿瘤细胞的表达情况。

### 4 PD-1/PD-L1 抑制剂

阻断PD1/PDL1的靶向免疫治疗成为了2013年肿瘤学领域改变治疗决策的重要研究进展之一, 在黑色素瘤及肺癌的治疗中均显示出了令人惊喜的疗效<sup>[30]</sup>。Nivolumab和Pembrolizumab是一种人源化拮抗PD1的IgG4抗体, 可以阻断PD1与PDL1和PDL2的结合。Gettinger等<sup>[31]</sup>以PD-L1阳性细胞数 $>5%$ 为阳性组的临界值, 将20例非小细胞肺癌患者(鳞癌9例, 非鳞癌11例)分成两组, 60%的患者被分到PD-L1阳性组并给予Nivolumab治疗, 阳性组对治疗的反应率为67%, 而阴性组的反应率为0%。Brahmer等<sup>[32]</sup>对129例接受Nivolumab治疗的非小细胞肺癌患者(鳞癌42%, 非鳞癌58%)进行研究, 总缓解率为17%, 反应的中间期是74周(从6.1~133.9周), 在最初两个月的治疗中, 50%的病人都出现了肿瘤缩小的现象。试验中3 mg/kg剂量组的中位生存期为14.9个月, 56%达到一年生存期, 45%达到两年生存期。Gandhi等<sup>[33]</sup>以PD-L1阳性细胞数 $>50%$ 为阳性组的临界值, 将146例非小细胞肺癌患者(鳞癌12.3%, 非鳞癌87.7%)分为两组, 25%的肺癌患者被分到PD-L1阳性组, Pembrolizumab治疗6个月后, 阳性组的免疫相关客观缓解率(immune-related ORR)为67%, 无进展生存率(PFS rate)为67%, 总生存率为89%, 而PD-L1阴性组的irORR为0%, 无进展生存率为11%, 总生存率为33%。

MPDL3280a及MEDI-4736是一种人源化拮抗PDL1的IgG1抗体。2013年世界肺癌大会上公布了关于MPDL3280a安全性及有效性的最新数据, 52例非小细胞肺癌患者入组, 接受治疗的患者耐受性良好, 11%的患者出现了3~4度治疗相关不良反应, 总体有效率为23%, 有效时间均超过24周, 仅有1例患者出现疾病进展<sup>[34]</sup>。2014年ASCO年会上公布了MEDI-4736 I期剂量递增研究中有关非小细胞肺癌患者治疗安全性及有效性的最新数据, 155例非小细胞肺癌患者(40%为鳞癌, 60%为非鳞癌)入组, 既往接受过三线或多线治疗的患者约占48%, 仅3%的患者发生了3~4期治疗相关毒性



反应,可评估治疗效果的患者为58例,部分或完全缓解率达到了16%(9/58),研究者还对49例患者的PD-L1表达情况进行了分析,PD-L1阳性表达组的有效率为25%,而PD-L1阴性组的有效率仅为3%<sup>[35]</sup>。

以上几种PD-1/PD-L1抑制剂在非小细胞肺癌患者的治疗中都表现出了令人惊喜的疗效及良好的耐受性,也提示了免疫治疗可以作为一种安全而有效的治疗方式,将与其他治疗方式(放疗、化疗、分子靶向治疗)一起应用于非小细胞肺癌的多线治疗中。

## 5 PD-1/PD-L1 与基因突变

突变率较高的肿瘤组织类型被认为对免疫检查点抑制剂有更高的反应性<sup>[36-37]</sup>。这可能是因为突变率较高的肿瘤有更高的概率产生高质量的免疫原性肽从而在免疫检查点抑制剂治疗中有更好的抗肿瘤反应<sup>[38]</sup>。目前在非小细胞肺癌中已检测到的基因突变包括:EGFR、KRAS、ALK等,KRAS突变的患者比KRAS野生型的有更高的PD-1表达,而具有EGFR突变及ALK基因重排的患者其PD-L1蛋白的表达率更高。表达PD-1的患者与表达PD-L1的患者在临床表现有所不同,表达PD-1的患者通常是吸烟的男性腺癌患者,与KRAS基因突变患者的临床特点一致,而表达PD-L1的患者则通常是几乎不吸烟的女性腺癌患者,与EGFR突变患者的临床特点一致<sup>[39]</sup>。

EGFR信号通路通过诱导PD-L1的表达可以帮助肿瘤逃避机体的抗肿瘤免疫反应,且EGFR-TKIs可以阻滞PD-1信号通路,降低PD-L1的表达,提高总生存率<sup>[40]</sup>。EGFR突变的患者如果高表达PD-L1,则其对吉非替尼和厄洛替尼的敏感性更高,这可能是由于EGFR抑制剂同时也诱导了PD-L1表达的下调<sup>[39]</sup>。Lin等的实验<sup>[41]</sup>指出在EGFR突变的肺腺癌患者中,50%以上有PD-L1的异常表达,在56名EGFR突变的患者(PD-L1及PD-1的阳性率分别为53.6%和32.1%)接受EGFR-TKIs治疗后,PD-L1阳性的患者有更好的疾病控制率,更长的无进展生存时间及更好的总生存率,提示PD-L1可能是EGFR-TKI治疗的一个有利的生物标记。

## 6 小结与展望

以PD-1/PD-L1抑制剂为代表的免疫疗法变更了近年来肿瘤治疗的方向,且在临床治疗中也

显示出了可喜的疗效及巨大的临床潜能。免疫治疗通过重新激活患者的自身免疫系统,将免疫稳态由自身耐受导向细胞毒作用,从而清除肿瘤细胞。然而能否将PD/PD-L1作为预测性生物标记物目前答案尚不明确。目前报道的多篇文献对于PD-1/PD-L1阳性表达并没有一个统一的临界值,不同的临界值造就了对PD-1/PD-L1抑制剂治疗不同反应的报道。寻找一个可以预测疗效的生物标记物任重而道远,在某些情况下,由于肿瘤组织继发了生物学或分子学上的改变,导致阳性表达的患者治疗无反应;某些阴性表达的患者也可能通过交叉激活某些信号通路而对治疗反应良好。免疫组化技术上的因素及临界值的标准也同样影响生物标记物的实用价值<sup>[42]</sup>。

近年来以PD-1/PD-L1抑制剂为代表的肿瘤免疫疗法取得了喜人的进展,为无法接受手术治疗或已远处转移的晚期肺癌患者带来了一线希望,我们还需要更多、更深入的研究来验证PD-1/PD-L1作为生物标记物的可行性及PD-1/PD-L1抑制剂与其他治疗方法联用的临床价值,甚至制定“PD-1/PD-L1检测指南”以筛选适合进行肿瘤免疫治疗的人群,将免疫治疗个体化,最优化,也避免自身免疫毒性给患者带来的损害。同时,PD-L1在肿瘤间质细胞的表达及分布也存在可以作为评估患者自身抗肿瘤免疫反应性及预后情况指标的可能性,亟待更多的研究来验证。

## 参考文献

1. 屈若祎,周宝森. 2004-2010年中国肺癌死亡分布及趋势分析[J]. 中国卫生统计, 2014, 31(06): 932-935.  
QU Ruowei, ZHOU Baosen. 2004-2010 lung cancer deaths distribution and trend analysis in china[J]. Chinese journal of health statistics, 2014, 31(6): 932-935.
2. Sher DJ, Koshy M, Liptay MJ, et al. Influence of conformal radiotherapy technique on survival after chemoradiotherapy for patients with stage III non-small cell lung cancer in the National Cancer Data Base[J]. Cancer, 2014, 120(13): 2060-2068.
3. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death[J]. EMBO J, 1992, 11(11): 3887-3895.
4. Wang L, Han R, Hancock WW. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand PD-L1 are required for allograft tolerance[J]. Eur J Immunol, 2007, 37(10): 2983-2990.
5. Zhang YH, Tian M, Tang MX, et al. Recent Insight into the Role of the

- PD-1/PD-L1 Pathway in Feto-Maternal Tolerance and Pregnancy[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2015.
6. Merlo LM, Pepper JW, Reid BJ, et al. Cancer as an evolutionary and ecological process[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(12): 924-935.
  7. 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: 16-25.
  8. Patel SP, Osada T, Osada K. Modulation of Immune System Inhibitory Checkpoints in Colorectal Cancer[J]. *Current Colorectal Cancer Reports*, 2013, 9(4): 391-397.
  9. Vesely MD, Schreiber RD. Cancer immunoediting: antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1284: 1-5.
  10. 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: 16-25.
  11. Nurieva R, Thomas S, Nguyen T, et al. T-cell tolerance or function is determined by combinatorial costimulatory signals[J]. *EMBO J*, 2006, 25(11): 2623-2633.
  12. Romano E, Romero P. The therapeutic promise of disrupting the PD-1/PD-L1 immune checkpoint in cancer: unleashing the CD8 T cell mediated anti-tumor activity results in significant, unprecedented clinical efficacy in various solid tumors[J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3: 15.
  13. 林城, 陈雄, 刘静南, 等. PD-1/PD-L1信号通路在非小细胞肺癌免疫逃逸及其治疗中的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 17(10): 734-740.  
LIN Cheng, CHEN Xiong, LIU Jingnan, et al. Advances of PD-1/PD-L1 Signaling Pathway in Immune Escape and Treatment for Non-small Cell Lung Cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2014, 17(10): 734-740.
  14. 吴介恒, 杨安钢, 温伟红. PD-1/PD-L1参与肿瘤免疫逃逸的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(7): 777-780.  
WU Jieheng, YANG Angang, WEN Weihong. Advances of PD-1/PD-L1 in Immune Escape for Non-small Cell Lung Cancer[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2014, 30(7): 777-780.
  15. D'Addio F, Riella LV, Mfarrej BG, et al. The link between the PDL1 costimulatory pathway and Th17 in fetomaternal tolerance[J]. *J Immunol*, 2011, 187(9): 4530-4541.
  16. Liu H, Bakthavatsalam R, Meng Z, et al. PD-L1 signal on liver dendritic cells is critical for Foxp3(+)CD4(+)CD25(+) Treg and liver tolerance induction in mice[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(5): 1853-1855.
  17. Cao Y, Zhang L, Kamimura Y, et al. B7-H1 overexpression regulates epithelial-mesenchymal transition and accelerates carcinogenesis in skin[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(4): 1235-1243.
  18. Patsoukis N, Sari D, Boussiotis VA. PD-1 inhibits T cell proliferation by upregulating p27 and p15 and suppressing Cdc25A[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(23): 4305-4309.
  19. Ji M, Liu Y, Li Q, et al. PD-1/PD-L1 pathway in non-small-cell lung cancer and its relation with EGFR mutation[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 5.
  20. Bigelow E, Bever KM, Xu H, et al. Immunohistochemical staining of B7-H1 (PD-L1) on paraffin-embedded slides of pancreatic adenocarcinoma tissue[J]. *J Vis Exp*, 2013, (71).
  21. Kim JW, Nam KH, Ahn SH, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2014.
  22. Tykodi SS. PD-1 as an emerging therapeutic target in renal cell carcinoma: current evidence[J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 1349-1359.
  23. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(4): 361-370.
  24. Gowrishankar K, Gunatilake D, Gallagher SJ, et al. Inducible but not constitutive expression of PD-L1 in human melanoma cells is dependent on activation of NF-Kb[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123410.
  25. 马薇, 罗殿中, 陈源, 等. PD-L1和PD-1在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(9): 1551-1554.  
MA Wei, LUO Dianzhong, CHEN Yuan, et al. Expression and clinical significance of PD-1 and PD-L1 in non-small cell lung cancer[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2011, 27(9): 1551-1554.
  26. Mao Y, Li W, Chen K, et al. B7-H1 and B7-H3 are independent predictors of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(5): 3452-3461.
  27. Chen YB, Mu CY, Huang JA. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a 5-year-follow-up study[J]. *Tumori*, 2012, 98(6): 751-755.
  28. Chen YY, Wang LB, Zhu HL, et al. Relationship between programmed death-ligand 1 and clinicopathological characteristics in non-small cell lung cancer patients[J]. *Chin Med Sci J*, 2013, 28(3): 147-151.
  29. Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, et al. 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.
  30. 余新民. PD1/PDL1在非小细胞肺癌中的作用及研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2015, 21(3): 246-251  
YU Xinmin. Research Progress and the Role of PD1/PDL1 in Nonsmall Cell Lung Cancer[J]. *Journal of Oncology*, 2015, 21(3): 246-251.
  31. Gettinger SN, Shepherd F, Antonia S. First-line nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) monotherapy in advanced NSCLC: Safety,

- efficacy, and correlation of outcomes with PD-L1 status[J]. ASCO 2014 Poster J Clin Oncol 32: 5s.
32. Brahmer JR, Horn L, Gandhi L, et al. Nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients (Pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): survival and clinical activity by subgroup analysis[J]. J Clin Oncol, 2014, 32: abstr 8112.
  33. Gandhi L, Balmanoukian A, Hui R, et al. MK-3475 (anti-PD-1 monoclonal antibody) for non-small cell lung cancer (NSCLC): antitumor activity and association with tumor PD-L1 expression[R]. In: Presented at the American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2014.
  34. Horn L, Herbst R, Spigel D, et al. An analysis of the relationship of clinical activity to baseline EGFR status, PD-L1 expression, and prior treatment history in patients with non-small cell lung cancer following PD-L1 blockade with MPDL3280A (anti-PD-L1)[R]. World Conference on Lung Cancer, 2013.
  35. Brahmer JB, Rizvi NA, Lutzky J, et al. Clinical activity and biomarkers of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients with NSCLC[R]. Chicago: 2014 ASCO Annual Meeting, 2014.
  36. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer[J]. Nature, 2013, 500(7463): 415-421.
  37. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(17): 1974-1982.
  38. 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.
  39. D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients[J]. Br J Cancer, 2015, 112(1): 95-102.
  40. Akbay EA, Koyama S, Carretero J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors[J]. Cancer Discov, 2013, 3(12): 1355-1363.
  41. Lin C, Chen X, Li M, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression Predicts Tyrosine Kinase Inhibitor Response and Better Prognosis in a Cohort of Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma[J]. Clin Lung Cancer, 2015.
  42. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy[J]. Mol Cancer Ther, 2015, 14(4): 847-856.

本文引用: 高蓓蓓, 李代强. PD-1/PD-L1 在非小细胞肺癌中的研究进展及展望[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(6): 1189-1194. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.061

**Cite this article as:** GAO Beibei, LI Daiqiang. Research progress and prospect of PD-1/PD-L1 in non-small cell lung cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(6): 1189-1194. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.061