

# 宫颈低分化鳞状细胞癌中 PD-L1 的表达与患者较年轻及 CD8<sup>+</sup> 的 TIL 密度相关

Ozlen Saglam, M.D., Junmin Zhou, Ph.D., Xuefeng Wang, Ph.D.,  
and Jose R. Conejo-Garcia, M.D., Ph.D.

**摘要：**晚期或复发性宫颈癌的治疗手段有限。最近美国食品药品监督管理局批准了 PD-1 (programed cell death-1) /PD-L1 (PD ligand-1) 抑制剂应用于治疗晚期 PD-L1 阳性的宫颈癌。本研究分别使用组织芯片技术以及宫颈低分化癌 (3 级) 的全组织切片技术研究了 PD-L1 在宫颈鳞状细胞癌 (cervical squamous cell carcinoma, CSCC) 样本中的表达情况。本研究的组织芯片包含 45 例 3 级和 2 级 (中分化) 的宫颈鳞状细胞癌。通过分类数据以及肿瘤细胞和单个核炎症细胞的联合阳性评分来评估 PD-L1 的表达情况。在组织芯片样本中, 免疫组化结果显示 PD-L1 在宫颈低分化癌中的表达高于 2 级 CSCC。我们用 PD-L1、CD8 和 VEGF 抗体对 3 级 CSCC (n=22) 的全组织切片进行染色。结果显示低分化 CSCC 呈现弥漫性 (≥50%) 和局灶性/斑片状的染色, 后一种染色模式在 5 例联合阳性评分低的样本中呈现局部肿瘤-间质界面染色。重要的是, 年轻患者 (中位年龄 36 岁) 的肿瘤组织免疫表达较高。PD-L1 的表达与肿瘤体积较大、无淋巴血管侵犯相关。此外, 肿瘤组织中 CD8<sup>+</sup> 的肿瘤浸润淋巴细胞密度与 PD-L1 表达水平相匹配。总生存率与 PD-L1 表达无相关性。但是多变量分析显示, 在早期病变中, 瘤周间质内高 CD8<sup>+</sup> 肿瘤浸润淋巴细胞密度与较好的生存预后相关。因此, PD-L1 表达和 CD8<sup>+</sup> 肿瘤浸润淋巴细胞密度可能有助于确定低分化 CSCC 患者中预后相对较好的亚组。我们的结果有待在更大的样本量中进一步验证。

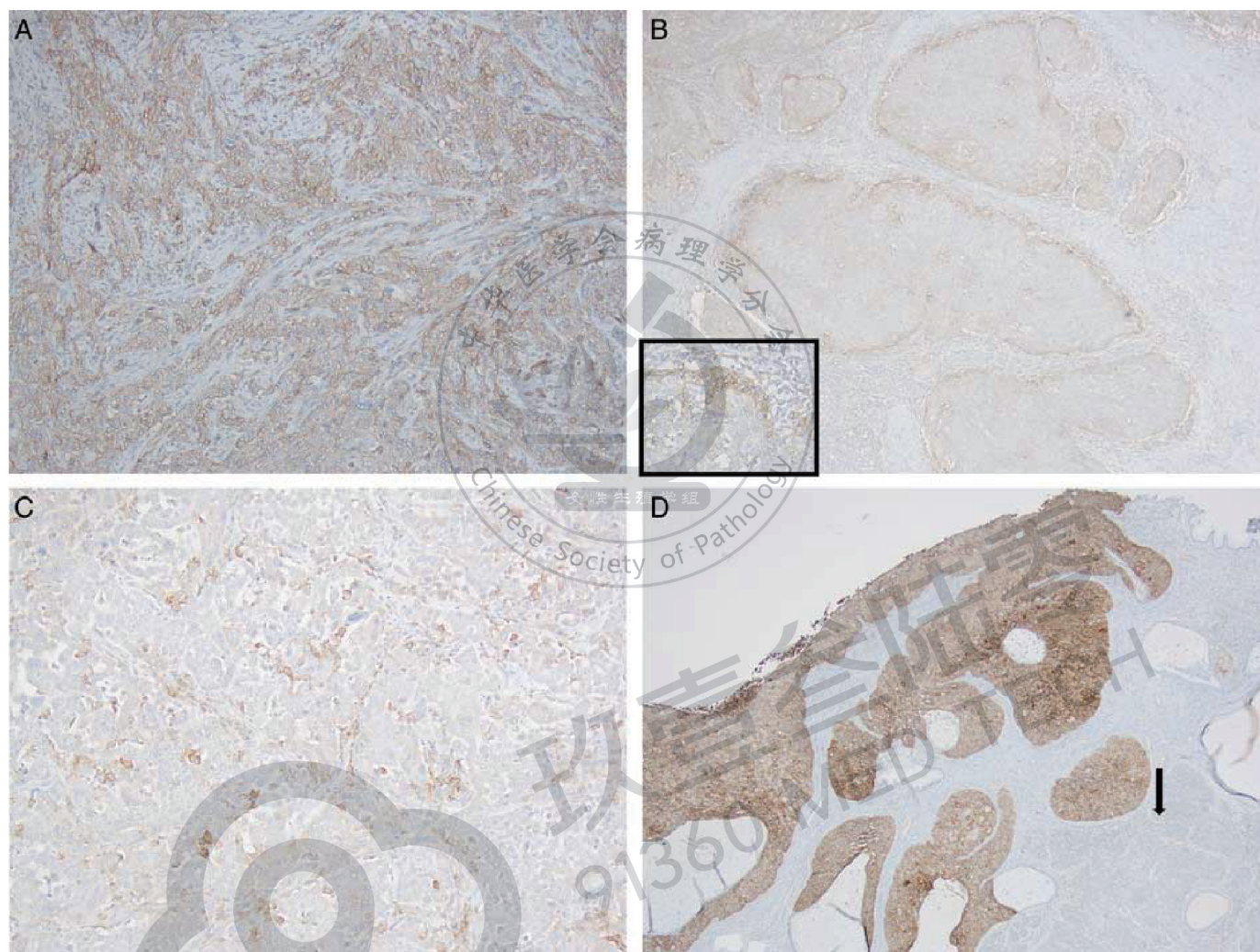
**关键词：**宫颈, 鳞状细胞癌, PD-L1。

(*IJGP.2020 Sep;39(5):428-435*)

**表1.** 宫颈低分化鳞癌中临床病理参数与 PD-L1 表达情况总结

No.	Age (yr)	Stage	Margin status	LIV	PD-L1 tumor	CPS (%)
1	34	I	N	Y	Neg	5
2	53	II	N	Y	Neg	5
3	36	I	N	N	E	40
4	57	I	N	Y	E	5
5	38	I	N	Y	DE	60
6	36	I	N	N	DE	70
7	54	I	N	Y	E	5
8	41	I	N	N	DE	70
9	61	IV	N	Y	Neg	1
10	62	II	N	Y	E	20
11	31	I	N	N	DE	60
12	42	I	N	Y	E	20
13	61	IV	N	Y	Neg	0
14	42	I	N	Y	Neg	0
15	46	II	N	Y	E	15
16	72	II	Y	Y	E	5
17	33	I	N	N	DE	80
18	24	I	N	Y	E	1
19	50	I	N	Y	Neg	0
20	33	I	N	N	E	10
21	73	I	N	N	Neg	0
22	59	I	N	N	Neg	5

CPS, 联合阳性评分; DE, 弥漫表达; E, 表达; LIV, 淋巴血管受累; N, 无; Neg, 阴性; Y, 有。



**图1.** PD-L1 在宫颈低分化鳞癌 (CSCC) 中的表达。(A) >50% 的肿瘤细胞呈 PD-L1 完全或部分膜表达 (200 $\times$ )。(B) 肿瘤与瘤周间质的界面染色模式 (50 $\times$ )。插图：局部肿瘤细胞膜染色 (400 $\times$ )。(C) 肿瘤细胞斑片状染色 (200 $\times$ )。(D) PD-L1 在高级别鳞状上皮内病变中呈现弥漫强表达，在浸润性 CSCC 中呈现阴性染色 (箭头) (200 $\times$ )。



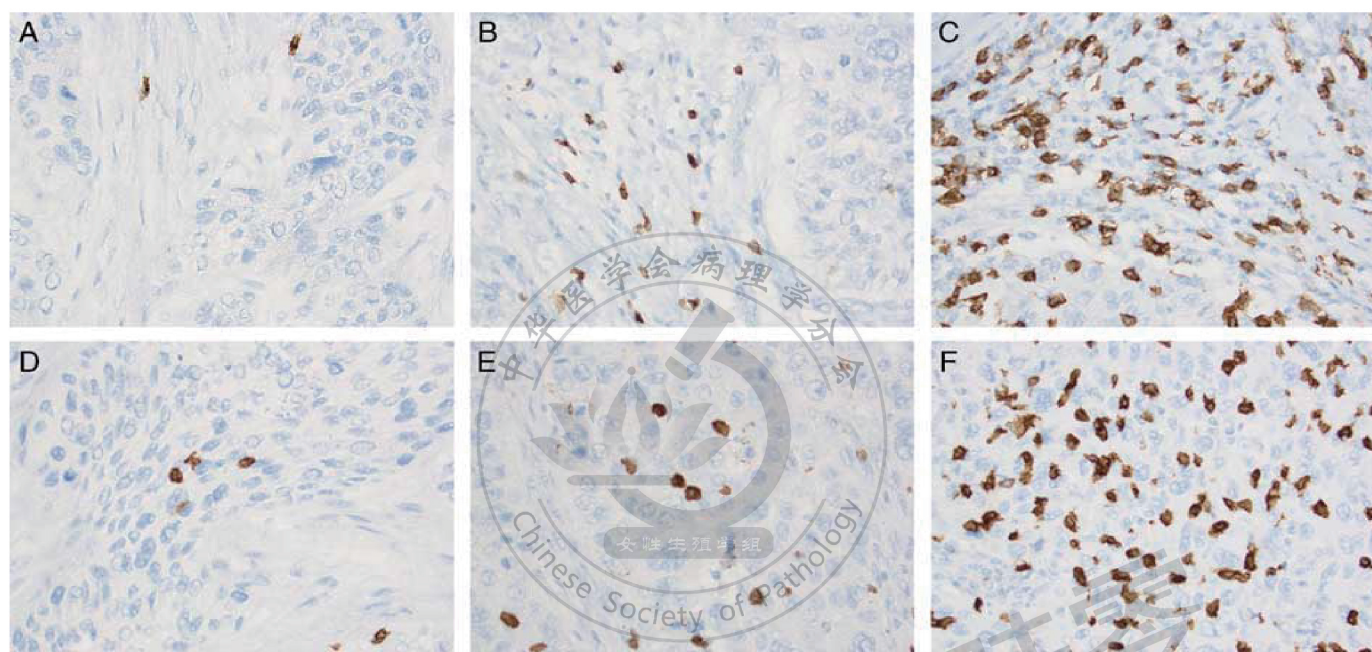


图2. CD8<sup>+</sup>肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL)。 (A) 瘤周间质 (1+) 染色: <5 CD8<sup>+</sup> TIL (400×)。 (B) 瘤周间质 (2+) 染色: 6~19 CD8<sup>+</sup> TIL (400×)。 (C) 瘤周间质 (3+) 染色: 20 ≥ CD8<sup>+</sup> TIL (400×)。 (D) 肿瘤组织中 (1+) 的染色 (400×)。 (E) 肿瘤组织中 (2+) 的染色 (400×)。 (F) 肿瘤组织中的 (3+) 染色 (400×)。

Variable	Level	Hazard Ratio	
		(95% CI)	P Value
CD8	2+	16.188 (2.033, 128.905)	0.009
	3+	-	-
Stage	I	0.387 (0.091, 1.646)	0.199
	II	-	-

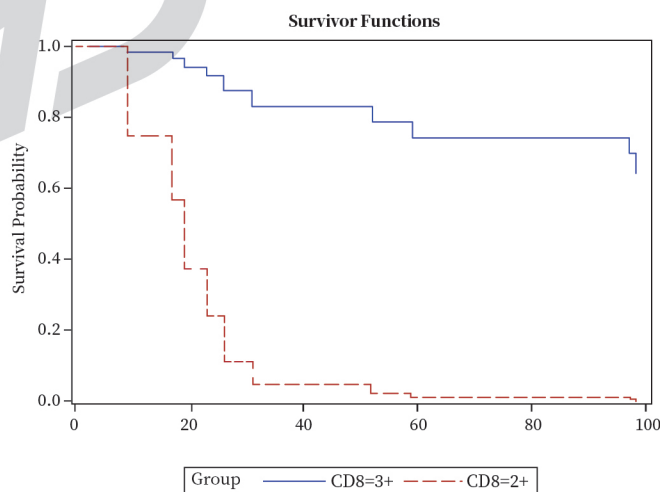


图3. 总生存期 (OS) 与瘤周间质 CD8<sup>+</sup>肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 密度。多变量分析表明, 与中等 TIL 密度相比, 高 CD8<sup>+</sup> TIL 密度与较好的 OS 率相关。CI 表示置信区间。

(陈莉 翻译 刘爱军 审校)