

PTEN 和 PD-1 在经典型霍奇金淋巴瘤患者中的表达及其对预后的影响

夏冰 吴东维 王腾腾 郭姗琦 王怡 杨洪亮 许雯
田晨 张连郁 孙保存 Sotomayor 张翼鹭

【摘要】 目的 分析肿瘤免疫耐受信号通路的重要因子 PD-1 和 PTEN 在经典型霍奇金淋巴瘤 (CHL) 患者中的表达及其与患者临床特征和预后的相关性。方法 回顾性分析 2003 年 2 月至 2013 年 8 月诊治的 56 例 CHL 患者的临床资料。采用免疫组织化学染色法检测 CHL 患者 PD-1 和 PTEN 蛋白的表达, 采用原位杂交法检测 EBV 及 EBV 编码的小 mRNA (EBER), 并结合患者的临床特征与生存状态进行相关性分析。结果 ①56 例患者中, 男 34 例, 女 22 例, 中位年龄 25 (7~71) 岁, PTEN 阳性者 11 例 (19.64%), PD-1 阳性者 14 例 (25.00%)。②PTEN 和 PD-1 表达呈正相关 ($r_s = 0.320, P = 0.016$); PTEN 表达与 Ann Arbor 分期、IPS 评分和有无大包块 (≥ 5 cm) 明显相关, PD-1 仅与有无大包块相关 (P 值均 < 0.05)。③中位随访 43 (5~86) 个月, 多因素分析结果显示: 年龄 ≥ 45 岁 ($P < 0.001$)、IPS 评分 > 2 分 ($P = 0.026$)、EBER 阳性 ($P = 0.004$)、PTEN 蛋白高表达 ($P = 0.035$) 是影响患者 5 年总生存的不良预后因素, 也是影响 5 年无进展生存的不良预后因素 (P 值分别为 0.007、0.014、0.002、0.024)。结论 肿瘤免疫逃逸信号通路因子 PTEN 与 CHL 患者的预后相关, 对 CHL 患者的预后判断有一定作用, 同时也为 CHL 的免疫治疗提供了新思路 and 理论依据。

【关键词】 霍奇金淋巴瘤; PTEN 磷酸水解酶; 程序性细胞死亡受体 1; 预后

基金项目: 国家自然科学基金 (81600163、81570201); 天津市外专千人计划

Expressions and prognostic significance of PTEN and PD-1 protein in patients with classical Hodgkin's lymphoma Xia Bing*, Wu Dongwei, Wang Tengteng, Guo Shanqi, Wang Yi, Yang Hongliang, Xu Wen, Tian Chen, Zhang Lianyu, Sun Baochun, Sotomayor, Zhang Yizhuo*. *Department of hematology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer; Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin; Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

Corresponding author: Zhang Yizhuo, Email: yizhuozhang111@163.com

【Abstract】 Objective To elucidate the expression levels of key immune biomarkers, phosphate and tension homology deleted on chromosome ten (PTEN) and programmed cell death protein 1 (PD-1), of different immune tolerance pathway in classic Hodgkin's lymphoma (CHL) to further determine their clinical role and prognostic significance. **Methods** The clinical features and prognostic factors of 56 CHL patients, who were admitted to the Tianjin Medical University Cancer Institute from February 2003 to August 2013, were retrospectively analyzed. PTEN and PD-1 protein expression levels were analyzed by immunohistochemistry, Epstein-Barr virus encoded RNA (EBER) was performed by in situ hybridization assay. Correlations between the expression of biomarkers and clinicopathologic parameters were examined and survival analyses were performed. **Results** This cohort of 56 CHL patients included 34 males and 22 females with a median age of 25 years (ranged from 7 to 71 years). In a univariate analysis, age ≥ 45 , IPS score > 2 , EBER positive, high expression of PTEN protein conferred inferior 5-year OS and 5-year PFS; In a multivariate model, age ≥ 45 , IPS score > 2 , EBER positive, high expression of PTEN protein were identified as the independent adverse prognostic factors for CHL. **Conclusions** This study suggested for

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.10.010

作者单位: 300060 天津医科大学肿瘤医院、国家肿瘤临床医学研究中心、天津市“肿瘤防治”重点实验室、天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 (夏冰、吴东维、王腾腾、郭姗琦、王怡、杨洪亮、许雯、田晨、张连郁、孙保存、张翼鹭); 乔治华盛顿肿瘤中心 (Sotomayor)

通信作者: 张翼鹭, Email: yizhuozhang111@163.com

the first time that PTEN was independent prognostic immune biomarkers in CHL, which provided the novel therapeutic strategy of immune therapy for CHL.

【Key words】 Hodgkin lymphoma; PTEN phosphohydrolase; Programmed cell death 1 receptor;

Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81600163、81570201)

目前经典型霍奇金淋巴瘤(classic Hodgkin's lymphoma, CHL)的发病率呈逐年升高趋势,中晚期、复发及耐药CHL患者的治疗仍然是亟待解决的难题。大量研究发现免疫耐受和免疫逃逸是CHL治疗失败的主要原因^[1-2]。明确免疫微环境的相关因子对该病的预后价值,进而完善CHL的预后评价体系是为患者选择个体化的治疗是该病的研究热点^[3]。在本研究中我们采用免疫组织化学(IHC)法检测预后因子磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)和程序性细胞死亡受体1(PD-1)在CHL患者中的表达,并结合患者的临床特征和生存状态进行相关性分析,旨在探讨其评估CHL预后的价值。

病例与方法

1. 病例:2003年2月至2013年8月天津医科大学肿瘤医院收治的CHL患者为61例,失访5例(8.20%),资料完整的病例为56例。采用2008年WHO淋巴造血系统肿瘤分类标准进行诊断,所有患者均经手术或针吸穿刺活检获得病理组织,经病理学及IHC检测确诊为CHL。

2. IHC法检测PTEN及PD-1表达:石蜡包埋病理标本均按常规处理。采用EnVision二步法进行IHC染色。PTEN抗体购自美国Cell Signaling Technology公司,PD-1抗体购自美国R&D systems公司。每张切片随机选取10个高倍视野,计数阳性细胞数所占百分比。所有染色切片均由2位病理医师双盲法阅片。应用X-Tile软件分析后确定cut-off值,同时参照文献^[4-5]进行分组:①PTEN表达分组:阳性细胞数<10%为低表达,10%~<40%为中表达,≥40%为高表达;②PD-1表达分组:阳性细胞数<40%为低表达,40%~<80%为中表达,≥80%为高表达^[4-5]。

3. 原位杂交法检测EBV及EBV编码的小mRNA(EBER):EBER原位杂交试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司,按照说明书进行操作。结果判定:无任何显色定义为阴性表达;阳性表达

位于所检测病毒感染的细胞核中,呈棕黄色。

4. 治疗及疗效判断:56例患者中22例(39.29%)接受单纯化疗,34例(60.71%)接受放化疗联合的综合治疗。其中48例(85.71%)患者接受以ABVD(多柔比星、博来霉素、长春花碱、达卡巴嗪)为主方案,8例(14.29%)高肿瘤负荷的年轻患者接受BEACOPP(博来霉素、依托泊苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松)方案,中位疗程数为6(4~8)个。放疗方式包括扩大野放疗(15例)和受累野放疗(19例),中位放疗剂量为36(20~50)Gy。5例(8.93%)患者序贯auto-HSCT。

疗效标准参考霍奇金淋巴瘤NCCN指南(2018年V3)标准进行判断。分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。

5. 随访:采用查阅病历和电话联系的方式进行随访,随访截止时间为2018年3月20日。总生存(OS)时间定义为从疾病确诊至任何原因引起的死亡或随访结束的间隔时间。无进展生存(PFS)时间定义为从初诊至第一次进展、复发或任何原因所致死亡的间隔时间。

6. 统计学处理:采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,PTEN和PD-1表达与临床指标间的相关性分析采用Spearman检验,PTEN和PD-1表达对于生存影响的最佳cutoff值的选择采用X-Tile生存分析软件^[6]。采用Kaplan-Meier方法描述患者生存状态分布,并应用Log-rank检验进行组间比较。采用Cox比例风险模型进行预后因素分析。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

结 果

1. 患者一般临床特征:56例患者中,男34例,女22例,中位年龄24(7~72岁)。病理分型:结节硬化型26例,混合细胞型22例,富淋巴细胞型7例,淋巴细胞消退型1例;Ann Arbor分期I~II期者23例,III~IV期者33例;有B症状(发热、盗汗、体重减轻)者16例;IPS评分>2分者8例;有大包块(≥5 cm)者

12 例;血清 LDH 升高者 16 例; β_2 微球蛋白升高者 15 例。全部患者标本均进行了 EBER 检测,检测结果显示 EBV 阳性率为 42.86%(24/56)。

2. 疗效:56 例患者中,47 例(83.93%)获得缓解,其中 CR 者 23 例(41.07%),PR 者 24 例(42.86%);治疗无效(SD+PD)者 9 例(16.07%)。截止到随访结束有 19 例(33.93)患者死于 SD 或 PD。

3. PTEN 和 PD-1 表达的相关性及其与临床特征的相关性分析:56 例患者中,PTEN 阳性者 11 例(19.64%),PD-1 阳性者 14 例(25.00%)。相关性分析结果显示:PTEN 和 PD-1 表达呈正相关($r_s = 0.320, P = 0.016$)(表 1); PTEN 表达与 Ann Arbor 分期($P = 0.017$)、IPS 评分($P = 0.022$)和有无大包块(≥ 5 cm)($P = 0.010$)明显相关,而 PD-1 仅与有无大包块(≥ 5 cm)相关($P = 0.018$)(表 2)。

4. PTEN 和 PD-1 表达与患者预后的关系分析:

中位随访时间为 43(5~86)个月,入组患者的 5 年 PFS 率为 55.6%,5 年 OS 率为 77.8%。PTEN 高、中、低表达组患者的 5 年 OS 率分别为 27%、63%、94%($P = 0.003$),5 年 PFS 率分别为 20%、51%、94%($P = 0.001$),差异均有统计学意义(图 1)。PD-1 高、中、低表达组患者的 5 年 OS 率分别为 61%、56%、81%($P = 0.485$),5 年 PFS 率分别为 50%、62%、63%($P =$

表 1 经典型霍奇金淋巴瘤患者 PD-1 和 PTEN 表达的相关性分析

变量	例数	PTEN			rs 值	P 值
		高表达组 (11 例)	中表达组 (27 例)	低表达组 (18 例)		
PD-1					0.320	0.016
高表达组	14	6	6	2		
中表达组	26	4	16	6		
低表达组	16	1	5	10		

表 2 经典型霍奇金淋巴瘤患者 PD-1、PTEN 表达与各临床指标间的相关性分析

因素	例数	PD-1 表达			rs 值	P 值	PTEN 表达			rs 值	P 值
		高表达	中表达	低表达			高表达	中表达	低表达		
Ann Arbor 分期					-0.124	0.363				0.317	0.017
I~II	23	6	12	5			3	8	12		
III~IV	33	8	14	11			8	19	6		
IPS 评分					0.095	0.488				-0.306	0.022
>2 分	8	3	4	1			4	0	4		
≤ 2 分	48	11	22	15			7	27	14		
大包块(≥ 5 cm)					-0.315	0.018				-0.342	0.010
有	12	6	1	5			5	1	6		
无	44	8	25	11			6	26	12		

注:表中只列出 PD-1、PTEN 与各临床指标间的阳性相关性,而 PD-1、PTEN 与患者的年龄、性别、组织分型、B 症状、EBV 编码的小 mRNA、LDH、 β_2 -微球蛋白、治疗方式、疗效评价无相关性

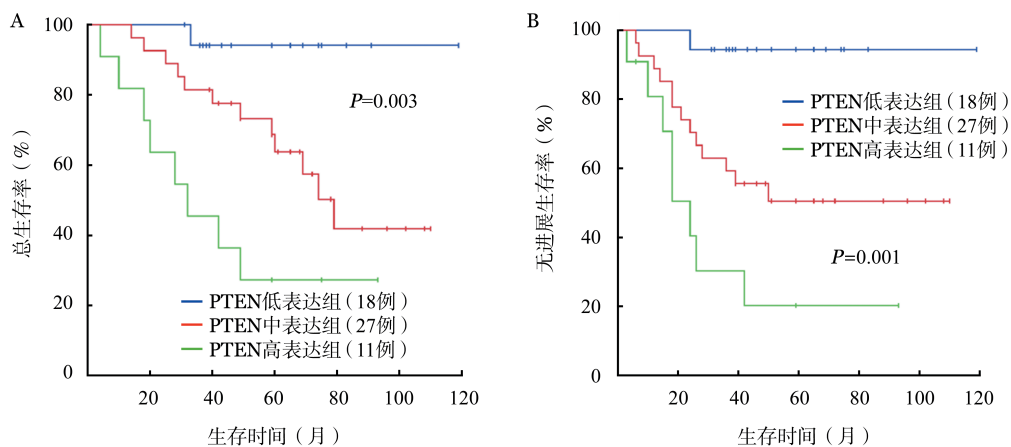


图 1 PTEN 表达对经典型霍奇金淋巴瘤患者总生存(A)和无进展生存(B)的影响

0.526), 差异均无统计学意义(图2)。

5. 影响患者预后的单因素和多因素分析: 单因素分析结果显示, 年龄(OS: $P < 0.001$, PFS: $P = 0.021$) EBER 阳性(OS: $P = 0.001$, PFS: $P < 0.001$)、IPS 评分(OS: $P = 0.018$, PFS: $P < 0.009$)和PTEN 表达(OS: $P = 0.001$, PFS: $P < 0.001$)是影响患者5年OS和PFS的预后因素(表3)。将上述因素纳入Cox 比例风险模型进行多因素分析, 结果显示年龄 ≥ 45 岁、EBER 阳性、IPS 评分 > 2 分和PTEN 高表达是影响CHL 患者5年OS和PFS的独立不良预后因

素(表4)。

讨论

CHL 的治疗进展被视为多药联合化疗理念的巨大成功范例, 约80%患者可获治愈^[7]。然而目前选择一线治疗方案的策略主要基于肿瘤负荷评价, 将患者分为早期和进展期, 相当一部分患者可能因过度治疗而导致短期或远期不良后果, 也可能因治疗不足而导致复发。为了更精确地进行个体化治疗, 我们需要更理想的预后生物学标志物帮助进行

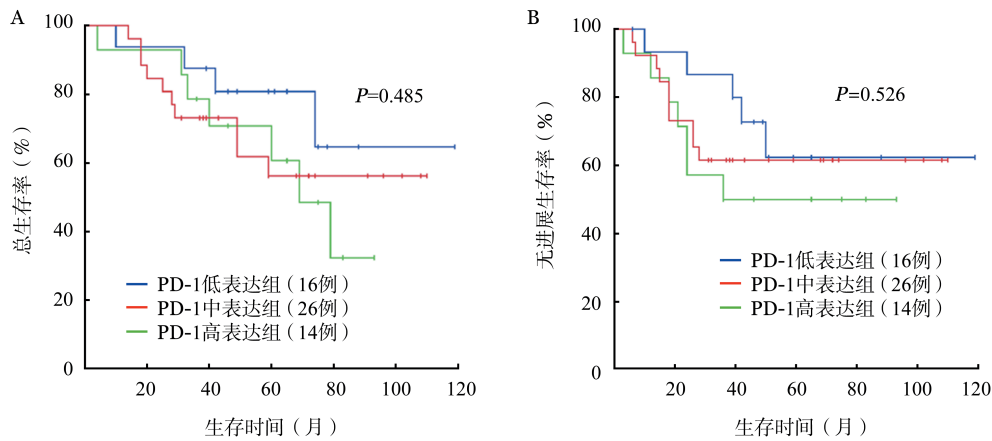


图2 PD-1 表达对经典霍奇金淋巴瘤患者总生存(A)和无进展生存(B)的影响

表3 影响经典霍奇金淋巴瘤患者生存的单因素分析

影响因素	5年总生存		5年无进展生存	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
年龄(≥ 45 岁/ < 45 岁)	6.567(2.221 ~ 19.416)	< 0.001	2.705(1.109 ~ 6.598)	0.021
性别	1.408(0.567 ~ 3.495)	0.457	1.249(0.523 ~ 2.981)	0.612
病理组织分型 ^a	0.739(0.480 ~ 1.139)	0.134	0.783(0.536 ~ 1.143)	0.378
Ann Arbor分期(I ~ II/III ~ IV期)	1.847(0.743 ~ 4.595)	0.179	1.412(0.592 ~ 3.368)	0.430
B症状(有/无)	1.287(0.496 ~ 3.341)	0.602	1.117(0.436 ~ 2.862)	0.815
IPS评分(> 2 分/ ≤ 2 分)	2.648(0.851 ~ 8.237)	0.018	3.556(1.524 ~ 11.626)	0.009
EBER(阳性/阴性)	5.254(1.763 ~ 15.653)	0.001	6.477(2.179 ~ 19.250)	< 0.001
肿块(≥ 5 cm/ < 5 cm)	1.634(0.562 ~ 3.324)	0.659	1.786(0.663 ~ 4.582)	0.782
LDH(升高/正常)	1.206(0.464 ~ 3.137)	0.699	0.935(0.366 ~ 2.391)	0.887
β_2 微球蛋白(升高/正常)	2.149(0.852 ~ 5.421)	0.096	1.397(0.569 ~ 3.430)	0.458
治疗方式(化疗/放化疗)	0.663(0.355 ~ 1.236)	0.243	0.358(0.152 ~ 0.842)	0.197
疗效评价(CR/PR/SD+PD)	0.698(0.546 ~ 5.243)	0.147	0.784(0.436 ~ 5.217)	0.098
PD-1 表达分组(高/中/低表达组)	1.257(0.744 ~ 2.123)	0.485	1.134(0.692 ~ 1.856)	0.526
PTEN 表达分组(高/中/低表达组)	4.571(1.907 ~ 13.724)	0.003	6.212(2.024 ~ 15.746)	0.001

注: ^a 病理组织分型包括: 结节硬化型、混合细胞型、富淋巴细胞型、淋巴细胞消减型; B 症状: 发热、盗汗、体重减轻; EBER: EBV 编码的小 mRNA; LDH 正常值为 < 250 U/L; β_2 微球蛋白正常值为 < 2.7 mg/L; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; PTEN 表达分组: 阳性细胞数 $< 10\%$ 为低表达, $10\% \sim < 40\%$ 为中表达, $\geq 40\%$ 为高表达; PD-1 表达分组: 阳性细胞数 $< 40\%$ 为低表达, $40\% \sim < 80\%$ 为中表达, $\geq 80\%$ 为高表达

表 4 影响经典型霍奇金淋巴瘤患者生存的多因素分析

影响因素	5年总生存		5年无进展生存	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
年龄(≥ 45 岁/ < 45 岁)	10.953(3.257~36.831)	< 0.001	3.637(1.426~9.280)	0.007
IPS评分(> 2 分/ ≤ 2 分)	3.120(1.233~5.380)	0.026	2.954(1.222~4.098)	0.014
EBER(阳性/阴性)	5.054(1.668~15.313)	0.004	5.656(1.876~17.055)	0.002
PD-1表达分组(高/中/低表达组)	1.257(0.731~2.162)	0.408	1.229(0.743~2.033)	0.421
PTEN表达分组(高/中/低表达组)	1.896(1.047~3.434)	0.035	1.913(1.087~3.367)	0.024

注:EBER:EBV编码的小mRNA;PD-1、PTEN表达分组同表3

治疗决策以及预测二线治疗方案的疗效。

越来越多的潜在生物学标志物被报道,包括用于诊断时危险度分层、监测治疗反应以及指导治疗决策的指标,上述生物学标志物的来源涉及Hodgkin/Reed-Sternberg(H/RS)细胞生物学特性,组成肿瘤微环境的众多非肿瘤细胞,以及两者在分子水平的相互作用^[8]。在本文中我们着重探讨肿瘤免疫耐受信号通路中的两个重要指标PTEN和PD-1在CHL病理组织中的表达,以及两者的相关性和预后价值。

PD-1作为一个重要的免疫检查点及其通路,参与了抑制性肿瘤微环境的形成,可使肿瘤细胞获得免疫耐受^[9],PD-1抗体在治疗HL中已取得令人瞩目的疗效^[10-11],但其表达与CHL临床特征和预后的相关性仍存在争议。PTEN在实体肿瘤和血液肿瘤细胞中均为抑癌蛋白,但是其在肿瘤免疫微环境的表达和预后的关系目前研究尚少^[12]。Munn等^[13]于2016年报道PD-1上调促使其下游PTEN的磷酸化,进而抑制PI3K和Akt信号通路的活化,上述是实体肿瘤中的重要免疫耐受信号通路,该通路活化后稳定Treg细胞,抑制其向杀伤性T细胞转化,最终抑制肿瘤微环境杀伤性T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,提示PTEN是肿瘤免疫微环境中一个重要的调节因子^[14]。但其在CHL患者中的表达及其与预后的关系尚未见报道。

在本研究中我们发现CHL患者PTEN和PD-1均有不同程度的表达,PTEN和PD-1表达成正相关($P = 0.011$),再次验证了上述报道。同时,首次报道PTEN表达与Ann Arbor分期、IPS评分和有无大包块(≥ 5 cm)明显相关,而PD-1仅与有无大包块相关(P 值均 < 0.05)。提示PTEN蛋白的表达可能是CHL患者的一个重要预后指标。而关于EBV与PD-1及配体PD-L1的之间关系较为复杂,有研究者认为EBV感染与PD-L1表达相关,EBV通过EBV

编码LMP1蛋白促进肿瘤细胞PD-L1表达^[15]。Paydas等^[16]对87例CHL患者的研究结果显示PD-1/PD-L1表达与EBV感染无相关性。Chen和Guo^[12]采用原位杂交法检测纵隔大B细胞淋巴瘤患者的EBER,结果显示EBV感染与PD-1及配体PD-L1表达并无相关性。我们在本研究中特别检测了所有入组患者的EBER表达,结果与既往大部分报道一致,PTEN、PD-1表达与EBER无相关性。

阻断PD-1/PD-L1通路治疗黑色素瘤^[17]、非小细胞肺癌^[18]、肾癌^[19]等多种实体肿瘤已取得令人鼓舞的疗效,在治疗复发难治性CHL中也显示出肯定的治疗反应^[20]。病理组织中高表达PD-L1、PD-1的实体肿瘤患者预后不良^[21-22],但目前PD-L1、PD-1的表达和CHL患者的预后研究尚少且结论不统一^[16]。我们的研究结果显示PD-1表达水平并不影响CHL患者的5年OS($P = 0.485$)和PFS($P = 0.526$),但免疫耐受通路中PD-1下游的PTEN,其表达与CHL患者预后明显相关,提示该指标可能作为判断CHL患者预后的新免疫学标志物;而单因素和多因素分析结果进一步证实年龄 ≥ 45 岁、EBER阳性、IPS评分 > 2 分和PTEN高表达是影响CHL患者5年OS和PFS的独立不良预后因素。但因本研究为回顾性分析,不能排除因样本量偏少统计结果偏倚的可能,遂准确结论有待进一步增加病例数及开展多中心研究予以证实。

综上,我们发现免疫耐受信号通路相关因子PTEN高表达是影响CHL患者生存的独立不良预后因素,对CHL患者的预后判断有一定作用,该发现在国内外文献中尚未见报道;同时,为CHL的免疫治疗提供了新思路及理论依据。

参考文献

- [1] Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of

- the microenvironment [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (14): 1812-1826. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.8401.
- [2] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoeediting [J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 329-360. DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803.
- [3] Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (2): 116-132. DOI: 10.3322/caac.21438.
- [4] Camp RL, Dolled-Filhart M, Rimm DL. X-tile: a new bioinformatics tool for biomarker assessment and outcome-based cut-point optimization [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10 (21): 7252-7259. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0713.
- [5] Greaves P, Clear A, Coutinho R, et al. Expression of FOXP3, CD68, and CD20 at diagnosis in the microenvironment of classical Hodgkin lymphoma is predictive of outcome [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (2): 256-262. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.9881.
- [6] Camp RL, Dolled-Filhart M, Rimm DL. X-tile: a new bioinformatics tool for biomarker assessment and outcome-based cut-point optimization [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10 (21): 7252-7259. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0713.
- [7] Steidl C, Lee T, Shah SP, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (10): 875-885. DOI: 10.1056/NEJMoa0905680.
- [8] Liu Y, Sattarzadeh A, Diepstra A, et al. The microenvironment in classical Hodgkin lymphoma: an actively shaped and essential tumor component [J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 24: 15-22. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.07.002.
- [9] Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (18): 1767-1778. DOI: 10.1056/NEJMra1514296.
- [10] Kroemer G, Galluzzi L. Immunotherapy of hematological cancers: PD-1 blockade for the treatment of Hodgkin's lymphoma [J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4 (6): e1008853. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1008853.
- [11] Allen PB, Gordon LI. PD-1 blockade in Hodgkin's lymphoma: learning new tricks from an old teacher [J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9 (10): 939-949. DOI: 10.1080/17474086.2016.1235970.
- [12] Chen L, Guo D. The functions of tumor suppressor PTEN in innate and adaptive immunity [J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14 (7): 581-589. DOI: 10.1038/cmi.2017.30.
- [13] Munn DH, Mellor AL. IDO in the tumor microenvironment: inflammation, counter-regulation, and tolerance [J]. *Trends Immunol*, 2016, 37 (3): 193-207. DOI: 10.1016/j.it.2016.01.002.
- [14] Sharma MD, Shinde R, McGaha TL, et al. The PTEN pathway in Tregs is a critical driver of the suppressive tumor microenvironment [J]. *Sci Adv*, 2015, 1 (10): e1500845. DOI: 10.1126/sciadv.1500845.
- [15] Bi XW, Wang H, Zhang WW, et al. PD-L1 is upregulated by EBV-driven LMP1 through NF- κ B pathway and correlates with poor prognosis in natural killer/T-cell lymphoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9 (1): 109. DOI: 10.1186/s13045-016-0341-7.
- [16] Paydas S, Bağır E, Seydaoglu G, et al. Programmed death-1 (PD-1), programmed death-ligand 1 (PD-L1), and EBV-encoded RNA (EBER) expression in Hodgkin lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94 (9): 1545-1552. DOI: 10.1007/s00277-015-2403-2.
- [17] Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskovan S, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas [J]. *Nature*, 2018, 553 (7688): 347-350. DOI: 10.1038/nature25187.
- [18] Ameratunga M, Asadi K, Lin X, et al. PD-L1 and tumor infiltrating lymphocytes as prognostic markers in resected NSCLC [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (4): e0153954. DOI: 10.1371/journal.pone.0153954.
- [19] Massari F, Santoni M, Ciccarese C, et al. PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: current studies and future promises [J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41 (2): 114-121. DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.12.013.
- [20] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (4): 311-319. DOI: 10.1056/NEJMoa1411087.
- [21] Muenst S, Schaerli AR, Gao F, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 146 (1): 15-24. DOI: 10.1007/s10549-014-2988-5.
- [22] Jung HI, Jeong D, Ji S, et al. Overexpression of PD-L1 and PD-L2 is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49 (1): 246-254. DOI: 10.4143/crt.2016.066.

(收稿日期:2018-04-20)

(本文编辑:刘志红)