

程序性死亡受体配体 1 在肛管鳞状细胞癌患者中的表达水平及其对生存预后影响的初步探索

温杰¹, 王斌², 杨壮壮³, 熊建琪³, 韩安家⁴, 陈创奇⁵, 包勇³, 牛绍清^{3*}

1. 中山大学附属第一医院 肿瘤介入科, 广东 广州 510080

2. 山东省滕州市中心人民医院 两腺外科, 山东 滕州 277500

3. 中山大学附属第一医院 放射治疗科, 广东 广州 510080

4. 中山大学附属第一医院 病理科, 广东 广州 510080

5. 中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东 广州 510080

【摘要】 目的 探讨肛管鳞状细胞癌(anal squamous cell carcinoma, ASCC)患者中程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的表达水平及其对患者预后的影响, 以期免疫治疗在 ASCC 患者中的临床应用提供依据。方法 本研究为一项回顾性研究, 收集了 2016 年 5 月至 2024 年 1 月在中山大学附属第一医院确诊并接受根治性放化疗的 II~III 期 ASCC 患者($n=20$)的临床病理资料。利用免疫组织化学方法检测患者($n=14$)肿瘤样本中 PD-L1 的表达水平, 采用综合阳性评分(combined positive score, CPS)评价 PD-L1 染色强度。PD-L1 阳性判读标准为 $CPS \geq 1$, 根据所有患者 CPS 值的中位数将患者分为 PD-L1 高表达组($CPS \geq 20, n=7$)和低表达组($CPS < 20, n=7$), 并采用 Log-rank 生存分析比较 PD-L1 高表达组和低表达组患者的生存预后。结果 20 例患者的中位随访时间为 33.4 个月。所有患者的 3 年总生存率、无进展生存率、无局部复发生存率和无远处转移生存率分别为 83.9%、78.6%、92.9%和 85.7%。14 例患者的肿瘤样本 PD-L1 免疫组织化学检测均为阳性($CPS \geq 1$)。生存分析结果显示, PD-L1 高表达组和 PD-L1 低表达组患者的 3 年总生存率分别为 80.0%和 100% ($P=0.371$), 3 年无进展生存率分别为 60.0%和 100% ($P=0.134$), 3 年无局部复发生存率分别为 100%和 100% ($P=1.000$), 3 年无远处转移生存率分别为 60.0%和 100% ($P=0.134$)。结论 ASCC 患者中 PD-L1 表达阳性率高, PD-L1 高表达和低表达患者生存预后无显著差异。

【关键词】 程序性死亡受体配体 1; 肛管鳞状细胞癌; 综合阳性评分; 生存预后

Primary exploration of programmed death-ligand 1 expression in patients with anal squamous cell carcinoma and its effect on prognosis

Wen Jie¹, Wang Bin², Yang Zhuangzhuang³, Xiong Jianqi³, Han Anjia⁴, Chen Chuangqi⁵, Bao Yong³, Niu Shaoqing^{3*}

1. Department of Interventional Oncology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

2. Department of Breast and Thyroid Surgery, Tengzhou Central People's Hospital, Tengzhou 277500, Shandong, China

3. Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

4. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080,

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82102818); 广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金面上项目(2023A1515011600)

* 通信作者: 牛绍清, E-mail: niushq5@mail.sysu.edu.cn

Guangdong, China

5.Gastrointestinal Surgery Center, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

*Corresponding author: Niu Shaoqing, E-mail: niushq5@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective The purpose of this study is to explore programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression and its effect on prognosis of anal squamous cell carcinoma (ASCC) patients, so as to provide clinical basis for immunotherapy in ASCC patients. **Method** This is a retrospective study, and the clinical data of patients ($n=20$) who were diagnosed as stage II - III ASCC and received curative chemoradiotherapy in the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University between May 2016 and January 2024 were collected. PD-L1 expression levels in tumor samples ($n=14$) were tested by immunohistochemistry technique. PD-L1 expression intensity was evaluated by combined positive score (CPS). PD-L1 positive criterion was $CPS \geq 1$, and patients were divided into PD-L1 high-expression group ($CPS \geq 20, n=7$) and low-expression group ($CPS < 20, n=7$) according to the median value of CPS. The comparison of survival between PD-L1 high-expression group and low-expression group was calculated with the Log-rank test. **Result** The median follow-up time of 20 patients was 33.4 months. The 3-year overall survival (OS) rate, progression-free survival (PFS) rate, local-regional recurrence free survival (LRFS) rate and distance-metastasis free survival (DMFS) rate for all patients were 83.9%, 78.6%, 92.9% and 85.7%, respectively. Immunohistochemistry results of PD-L1 in 14 patients' tumor samples were all positive ($CPS \geq 1$). In survival analysis, the 3-year OS rate of patients with PD-L1 high-expression and PD-L1 low-expression were 80.0% and 100% ($P=0.371$), 3-year PFS rate were 60.0% and 100% ($P=0.134$), 3-year LRFS rate were 100% and 100% ($P=1.000$), and 3-year DMFS rate were 60.0% and 100% ($P=0.134$), respectively. **Conclusion** PD-L1 was highly expressed in ASCC patients, and there was no significant difference in survival prognosis between PD-L1 high-expression and PD-L1 low-expression groups.

【Key words】 Programmed death-ligand 1; Anal squamous cell carcinoma; Combined positive score; Prognosis

肛管鳞状细胞癌(anal squamous cell carcinoma, ASCC)是一种罕见的肿瘤,仅占胃肠道恶性肿瘤的2%,但其发病率在全球范围内呈上升趋势^[1-2]。根治性放化疗(chemoradiotherapy, CRT)已被推荐为局部晚期ASCC患者的标准治疗方法^[3]。然而,即使患者接受了根治性CRT,仍有15%~30%的患者出现复发或远处转移^[4]。因此,在临床工作中,迫切需要寻找其他有效的治疗方法,以期进一步改善ASCC患者的预后。

在过去的10余年中,多项临床研究结果证实免疫治疗可以有效提高多种肿瘤的治疗效果,改善患者预后,比如头颈部鳞状细胞癌、食管癌和直肠癌等^[5-8]。同时,研究数据表明,免疫治疗疗效与程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的表达水平密切相关,PD-L1高表达的肿瘤患者是免疫治疗的优势人群^[9-10]。因此,本研究旨在探讨PD-L1在ASCC患者肿瘤样本中的表达水平及其对患者预后的影响,以期进一步为免疫治疗在ASCC患者临床治疗中的应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究为一项回顾性研究,收集了2016年5月至2024年1月在中山大学附属第一医院确诊并接受根治性CRT的II~III期ASCC患者。患者的纳入标准包括:①组织学证实为鳞状细胞癌;②盆腔高分辨率磁共振成像评估原发肿瘤位于肛管;③根据AJCC第八版分期,临床分期为T₂、T₃、T₄期伴或不伴淋巴结转移;④美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~2分;⑤年龄18~80岁。排除标准包括:①既往确诊过其他恶性肿瘤;②有严重的内科疾病(如心力衰竭、严重肝肾功能不全等)。

研究共纳入20例患者,收集的临床病理资料包括:性别、年龄、临床分期、PD-L1表达水平,以及治疗前外周血癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)和糖类抗原19-9(carbohydrate anti-

gen19-9,CA19-9)检测值。

1.2 PD-L1 检测方法

在患者接受治疗前,收集了14例肿瘤样本,利用免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检测肿瘤样本中的PD-L1蛋白表达水平,并采用综合阳性评分(combined positive score, CPS)评价PD-L1染色强度。CPS计算方法:(PD-L1染色阳性肿瘤细胞+PD-L1染色阳性肿瘤相关免疫细胞)/肿瘤细胞总数量 $\times 100$ 。PD-L1阳性判读标准为CPS ≥ 1 ,根据所有患者CPS值的中位数将患者分为PD-L1高表达组(CPS ≥ 20 , $n=7$)和低表达组(CPS < 20 , $n=7$)。所有肿瘤样本均采用22C3抗体试剂进行检测。

1.3 治疗方法

所有患者均接受根治性放疗联合化疗+/-免疫治疗。

放疗采用容积调强放射治疗技术,大体肿瘤区(gross tumor volume, GTV)定义为原发肿瘤和阳性淋巴结,临床靶区(clinical tumor volume, CTV)包括GTV、整个肛管、直肠系膜、坐骨直肠窝、骶前、髂内外、腹股沟淋巴引流区。计划靶区(planning target volume, PTV)为GTV和CTV外扩8~10 mm。原发肿瘤和阳性淋巴结的中位放疗剂量为60 Gy(范围:50~60 Gy)分30次,CTV的中位放疗剂量为50 Gy(范围:45~50 Gy)分25次,周一至周五每天放疗1次,共6周完成。

纳入患者接受的化疗方案包括:1例患者接受丝裂霉素联合卡培他滨方案化疗,15例患者接受顺铂联合氟尿嘧啶方案化疗,1例患者接受卡培他滨联合顺铂方案化疗,1例患者接受多西他赛联合顺铂化疗,1例患者接受卡培他滨单药化疗,1例患者因无法耐受化疗副反应而单纯放疗。化疗疗程每3~4周重复1次,中位化疗疗程为4个疗程(范围:1~7个疗程)。

共5例患者接受了免疫治疗(帕博利珠单抗,200 mg,每3周静脉滴注1次),其中4例患者确诊后即开始接受CRT联合免疫治疗,另外1例患者完成根治性CRT后出现进展时加用免疫治疗,免疫治疗维持1年。

1.4 治疗相关毒副反应

根据肿瘤治疗常见不良反应分级5.0版评估患者治疗期间相关毒副反应,评估的内容包括:血液学毒性、肝肾功能和放射性肠炎等。

1.5 随访方法

自患者完成治疗后开始定期随访,2年内每3个月随访1次,2~5年间每半年随访1次,5年后每年随访1次。采用电话随访,末次随访时间为2024年7月5日。随访的内容包括患者的生存情况、有无复发和转移,以及治疗后的并发症等。总生存(overall survival, OS)定义为确诊之日起至患者死亡或末次随访的时间。无进展生存(progression-free survival, PFS)定义为确诊之日起至患者首次出现肿瘤复发、转移、死亡或末次随访的时间。无局部复发生存(local-regional recurrence free survival, LRFS)定义为确诊之日起至患者首次出现肿瘤局部区域复发、死亡或末次随访的时间。无远处转移生存(distance-metastasis free survival, DMFS)定义为确诊之日起至患者首次出现肿瘤转移、死亡或末次随访的时间。

1.6 统计学方法

主要研究终点为所有纳入患者肿瘤样本的PD-L1表达阳性率,次要研究终点为OS率、PFS率、LRFS率和DMFS率。计量资料以中位数(范围)描述,计数资料以频数或构成比(%)描述。生存分析采用SPSS软件(25.0版)进行Log-rank分析,比较PD-L1高表达组和低表达组患者的生存差异。 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征

2016年5月至2024年1月,我院共有20例患者经病理和影像学检查确诊为II~III期ASCC,并接受了根治性CRT。其中,16例患者为女性(80.0%),4例患者为男性(20.0%)。确诊时患者的中位年龄为53岁(范围:45~78岁)。临床分期为II期的患者共4例,III期的患者共16例。治疗前,共19例患者接受了外周血CEA检测,其中2例患者(10.5%)的CEA水平升高;共15例患者接受了SCC检测,其中5例患者(33.3%)的SCC水平升高。所有患者的临床病理基线特征见表1。

2.2 PD-L1表达水平

共14例患者的肿瘤样本进行了PD-L1水平检测(图1),IHC检测结果显示,14例样本(14/14,100%)PD-L1表达均为阳性(CPS ≥ 1)。其中,7例患者样本:1 \leq CPS < 20 ,7例患者样本:CPS ≥ 20 。PD-L1表达水平IHC检测结果见表2。

表1 20例II~III期肛管鳞状细胞癌患者的临床病理基线特征

特征	数据[例(%)]
年龄	
≤65岁	17(85.0)
>65岁	3(15.0)
性别	
男	4(20.0)
女	16(80.0)
临床分期	
II期	4(20.0)
III期	16(80.0)
PD-L1表达水平	
阳性	14(100)
数据缺失	6
治疗前SCC水平	
升高	5(33.3)
正常	10(66.7)
数据缺失	5
治疗前CEA水平	
升高	2(10.5)
正常	17(89.5)
数据缺失	1
治疗前CA19-9水平	
升高	1(5.3)
正常	18(94.7)
数据缺失	1

注: CA19-9, 糖类抗原 19-9; CEA, 癌胚抗原; PD-L1, 程序性死亡受体配体 1; SCC, 鳞状细胞癌抗原。

表2 免疫组织化学检测14例II~III期肛管鳞状细胞癌患者肿瘤样本的程序性死亡受体配体1表达水平

序号	综合阳性评分(分)	结果
1	1	阳性
2	2	阳性
3	20	阳性
4	5	阳性
5	2	阳性
6	60	阳性
7	30	阳性
8	12	阳性
9	70	阳性
10	5	阳性
11	60	阳性
12	18	阳性
13	20	阳性
14	60	阳性

2.3 生存预后情况

所有患者中位随访时间为33.4个月(范围:5.87~98.83个月),全组患者的3年OS率、PFS率、LRFS率和DMFS率分别为83.9%、78.6%、92.9%和85.7%(图2)。

本研究中共有4例患者在首程治疗时采用了根治性CRT联合免疫治疗,3年OS率为100%,其治疗前、后盆腔磁共振成像对比见图3。

随访期间,共3例患者出现疾病进展,其中1例患者出现局部复发,2例患者出现远处转移。

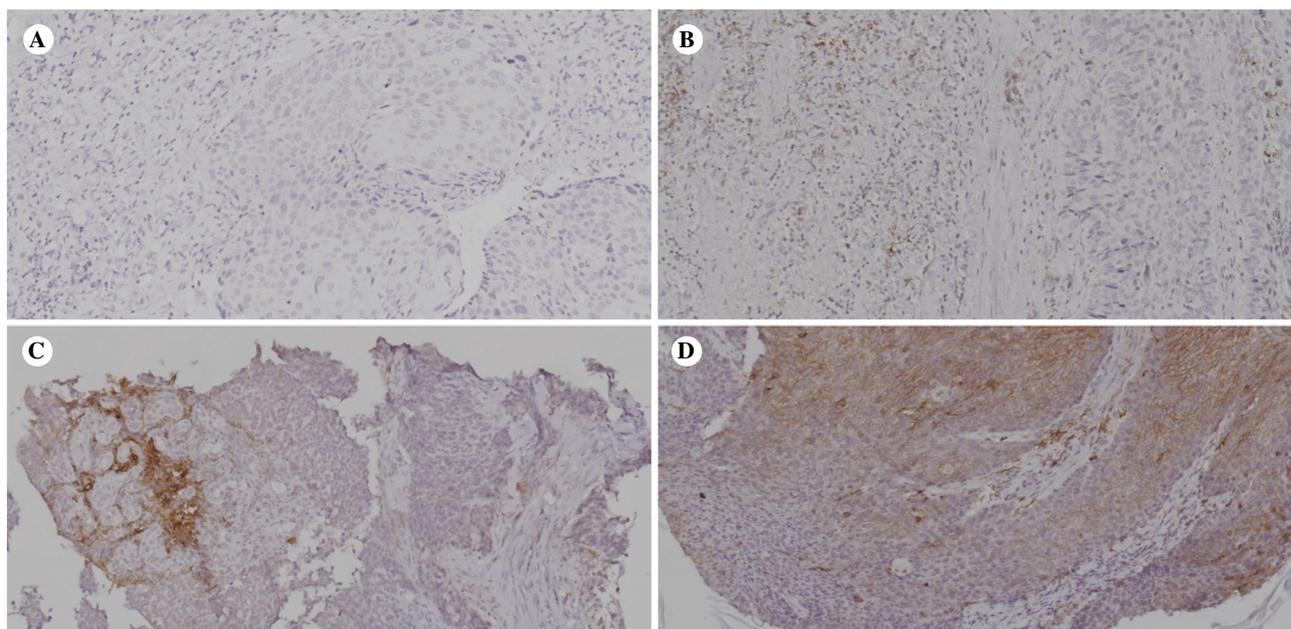


图1 II~III期肛管鳞状细胞癌患者肿瘤样本的程序性死亡受体配体1免疫组织化学图片(×20)

注:综合阳性评分分别为0(A)、5(B)、20(C)和60(D)。采用22C3抗体试剂对肿瘤样本进行程序性死亡受体配体1表达染色。

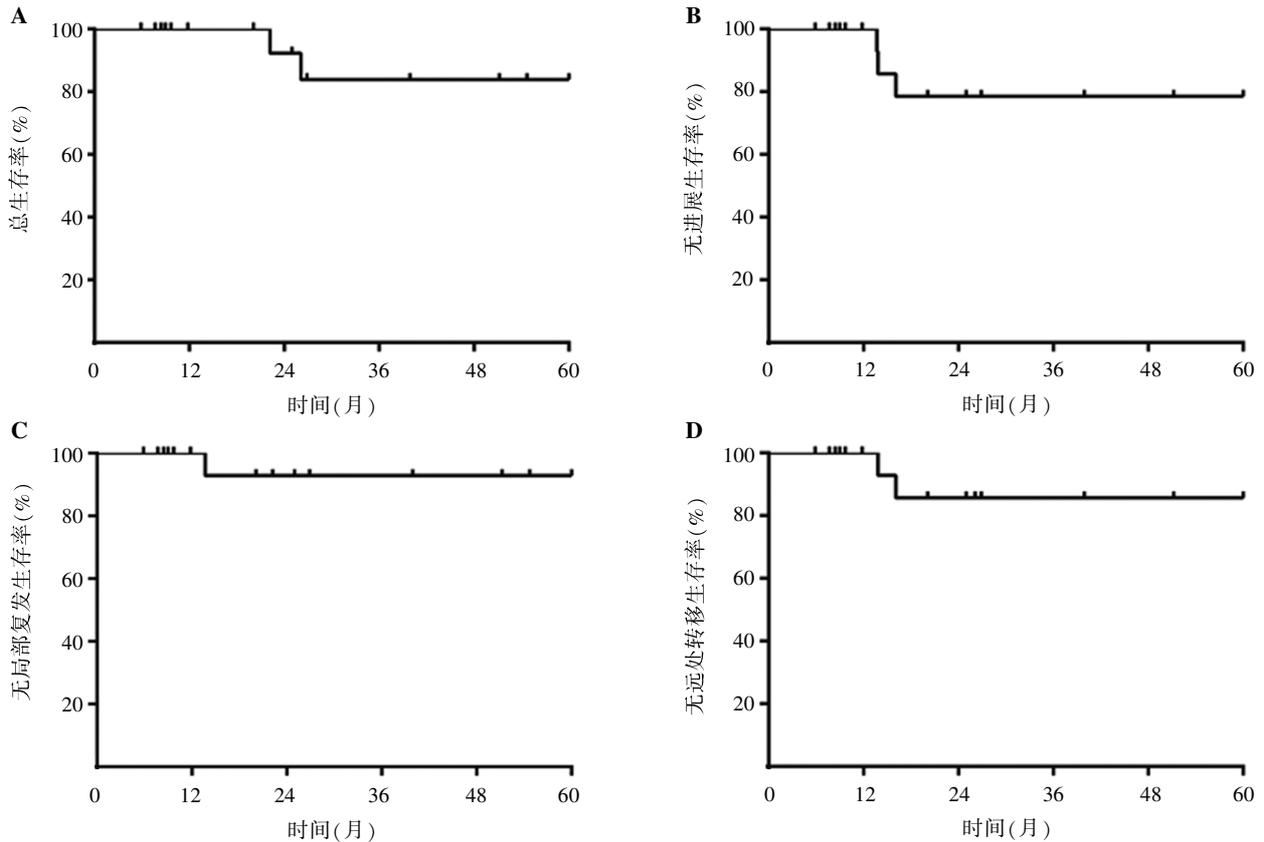


图2 20例II~III期肛管鳞状细胞癌患者的生存曲线

注:A,总生存曲线;B,无进展生存曲线;C,无局部复发生存曲线;D,无远处转移生存曲线。

1例患者在完成根治性CRT 10个月后(2021年2月24日)复查时发现肝转移(单发),随后该患者接受了姑息性化疗(白蛋白紫杉醇 260 mg/m^2 +卡铂 $\text{AUC}=5$,每3周重复,共4个疗程)、免疫治疗(帕博利珠单抗, 200 mg ,每3周重复,维持1年)联合消融治疗,截至2024年7月5日末次随访时该患者仍处于无疾病生存状态。另1例出现全身多发淋巴结转移的患者接受了姑息性化疗(多西他赛+顺铂),在发现进展6个月后死亡。

PD-L1高表达组和低表达组的生存分析结果显示:PD-L1高表达组患者与低表达组患者的生存率差异无统计学意义(3年OS率:80.0%比100%, $P=0.371$;3年PFS率:60.0%比100%, $P=0.134$;3年LRFS率:100%比100%, $P=1.000$;3年DMFS率:60.0%比100%, $P=0.134$)(图4)。

2.4 治疗相关毒副反应

在治疗期间,共17例患者出现白细胞降低:13例(13/20,65%)II度白细胞降低,3例(3/20,15%)III度白细胞降低和1例(1/20,5%)IV度白细胞降低;共17例患者贫血:6例(6/20,30%)

I度贫血,6例(6/20,30%)II度贫血和5例(5/20,25%)III度贫血;共7例患者出现血小板减少:4例(4/20,20%)I度血小板减少,2例(2/20,10%)II度血小板减少和1例(1/20,5%)IV度血小板减少;共9例患者出现转氨酶升高:8例(8/20,40%)I度转氨酶升高和1例(1/20,5%)II度转氨酶升高;共5例患者出现肌酐升高:4例(4/20,20%)I度肌酐升高和1例(1/20,5%)II度肌酐升高;共14例患者出现放射性肠炎,13例(13/20,65%)I度放射性肠炎和1例(1/20,5%)II度放射性肠炎。

3 讨论

本研究共检测了14例ASCC患者的肿瘤样本,结果显示14例肿瘤样本PD-L1表达均为阳性($\text{CPS} \geq 1$),表明ASCC患者中PD-L1阳性率较高。Govindarajan等^[11]收集了41例ASCC患者肿瘤样本进行PD-L1检测,结果发现23例样本PD-L1表达呈阳性(23/41,56%)。Wessely等^[12]检测了53例ASCC患者肿瘤样本的PD-L1的表达情况,结果显示33例样本的肿瘤细胞阳性比例

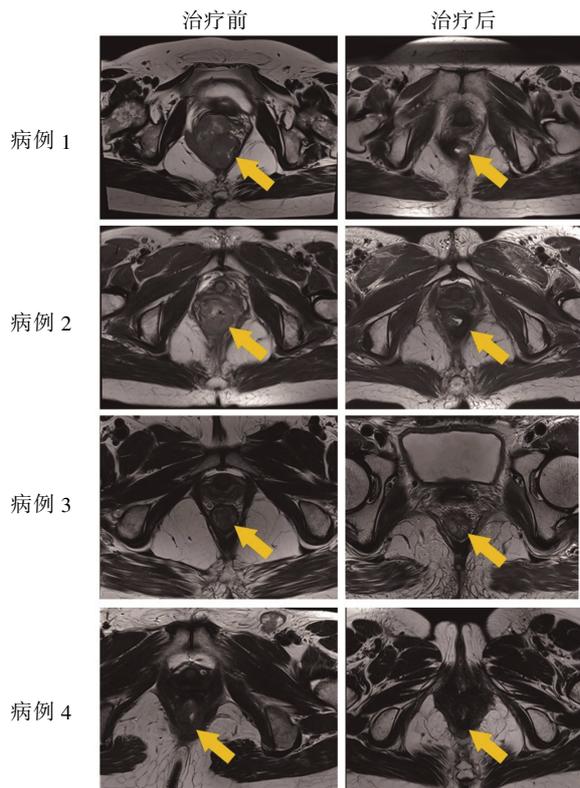


图3 4例首程治疗中接受根治性放化疗联合免疫治疗的肛管鳞状细胞癌患者治疗前、后盆腔磁共振成像对比图(箭头所示为肿瘤)

分数 (tumor proportional score, TPS) $\geq 1\%$, 即全组 PD-L1 阳性率为 62.3%(33/53)。Monsrud 等^[13]分别采用 CPS 和 TPS 对 51 例 ASCC 患者进行 PD-L1 表达评估,结果显示 PD-L1 阳性率分别为 47%(24/51) 和 35%(18/51)。以上研究结果均证实, PD-L1 在 ASCC 患者中阳性率较高,但是不同研究之间 PD-L1 阳性率有所差异,其原因可能在于不同研究使用的检测试剂不同、采用的评价标准(比如 CPS 或 TPS)不同以及病理科医师在判定结果时的个人差异等。

以往研究结果显示,PD-L1 阳性的肿瘤患者接受免疫治疗的疗效优于 PD-L1 阴性者^[14-16]。Patel 等^[14]总结 PD-L1 表达水平在肿瘤免疫治疗中的预测价值,例如,在黑色素瘤患者中,PD-L1 阳性组和阴性组对程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1) 抑制剂的有效率分别为 44%和 17%;在非小细胞肺癌患者中,PD-L1 阳性组和阴性组对 PD-1 抑制剂的有效率分别为 67%和 0。在 KEYNOTE-001 临床研究中,共 495 例局部晚期非小细胞肺癌患者接受帕博利珠单抗免疫治疗,结果显示,PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 的患者对免疫治疗有效

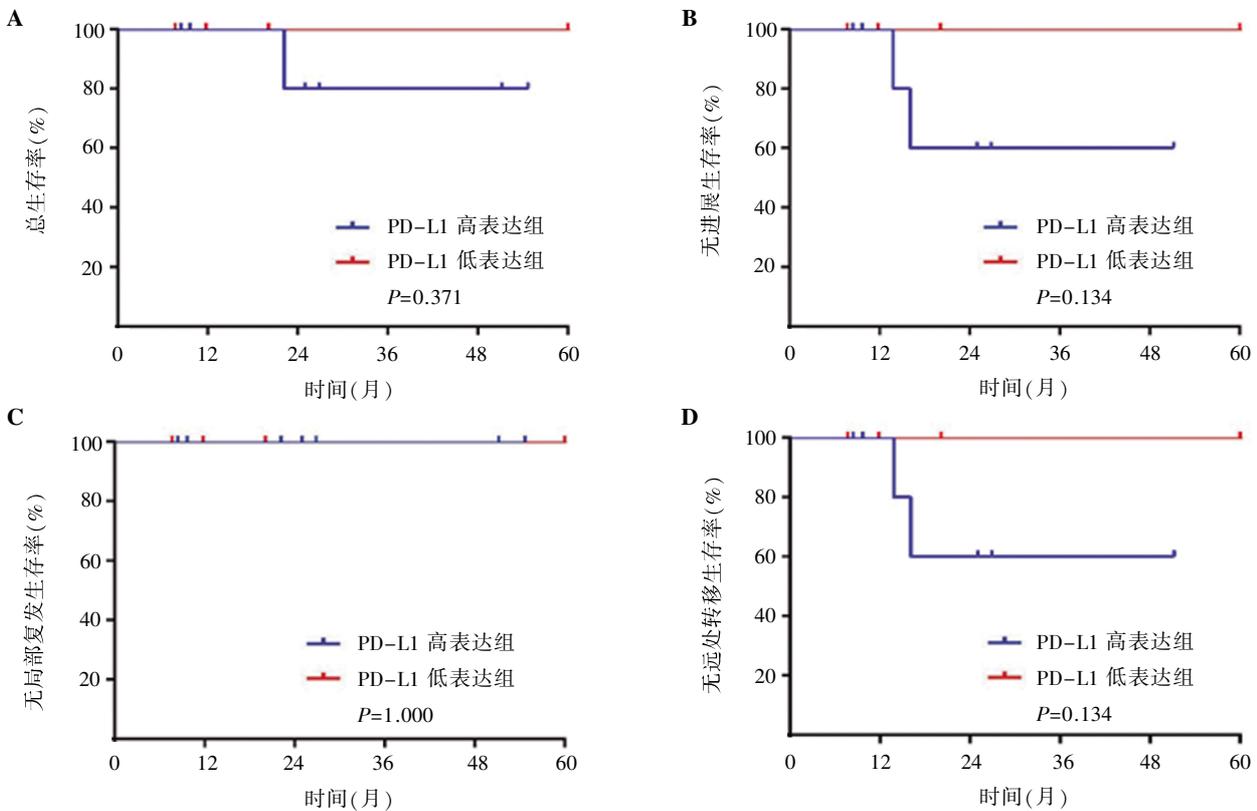


图4 PD-L1 高表达组和低表达组患者的生存曲线

注:A,总生存曲线;B,无进展生存曲线;C,无局部复发生存曲线;D,无远处转移生存曲线。PD-L1,程序性死亡受体配体 1。

率为45.2%，而TPS为1%~49%和<1%的患者有效率仅为16.5%和10.7%^[16]。

既往临床研究也显示ASCC患者接受免疫治疗的有效率较高^[17-18]。Morris等^[17]进行了一项II期临床试验，以评估PD-1抑制剂(纳武利尤单抗)治疗ASCC患者的疗效，共入组37例复发或转移性的ASCC患者，结果显示其中9例患者治疗有效(2例为完全缓解，7例为部分缓解)。同样，Ott等^[18]评估了免疫治疗(帕博利珠单抗)对复发性肛管癌患者的治疗疗效，在24例ASCC患者中，共14例(58%)患者得到了肿瘤控制。而在本研究中，共有4例患者在首程治疗时采用了根治性CRT联合免疫治疗，3年OS率为100%。

此外，PD-L1表达水平不仅是治疗选择的依据，而且还具有预后价值。但在不同的研究中，PD-L1表达水平对预后的影响不尽相同。Govindarajan等^[11]对41例ASCC患者进行生存分析，结果发现PD-L1阳性组的复发率(30.8%比12.1%， $P=0.082$)和死亡率(16.7%比12.0%， $P=0.47$)与阴性组差异无统计学意义。Wessely等^[12]对54例ASCC患者进行生存分析，结果表明PD-L1阳性组患者的OS期显著长于阴性组(69.3个月比28.3个月， $P=0.006$)。Monsrud等^[13]对51例ASCC患者进行生存分析，结果显示PD-L1阳性患者的生存预后明显较PD-L1阴性患者差(5年OS率：42%比72%， $P=0.03$)。本研究结果显示，PD-L1高表达组与低表达组在生存预后方面无显著差异。以上多项研究结果的差异，可能是由于样本量小以及治疗方法不同导致的。因此，PD-L1表达水平对ASCC患者生存预后的影响需要通过大样本的前瞻性随机对照临床试验来进一步验证。

本研究存在一些不足之处。由于ASCC的发病率较低，导致该研究的样本较少，本研究结果仍需要通过较大样本量的前瞻性临床研究进行验证。另外，因为本研究为回顾性研究，所以治疗方案不统一，可能会对治疗结果有一定的影响。在未来的工作中，我们将开展前瞻性临床研究进行验证。

综上所述，本研究结果证实ASCC患者中PD-L1表达阳性率高，PD-L1表达水平对ASCC患者生存预后的影响有待进一步探索。

参考文献

- [1] GONDAL TA, CHAUDHARY N, BAJWA H, et al. Anal Cancer: The Past, Present and Future [J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(3):3232-3250.
- [2] 刘为民, 董旻昱, 许诗语, 等. 肛管癌的诊治现状与未来 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2024, 16(1):25-41.
- [3] RAO S, GUREN MG, KHAN K, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(9):1087-1100.
- [4] YANG N, XU L, WANG Q, et al. Construction and validation of a prognostic nomogram for anal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2022, 11(2):392-405.
- [5] HARRINGTON KJ, BURTNESSE B, GREIL R, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4):790-802.
- [6] KOJIMA T, SHAH MA, MURO K, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(35):4138-4148.
- [7] LUDFORD K, HO W, THOMAS JV, et al. Neoadjuvant Pembrolizumab in Localized Microsatellite Instability High/Deficient Mismatch Repair Solid Tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(12):2181-2190.
- [8] 李瑞华, 邢现菲, 刘亚萌, 等. 程序性死亡蛋白-1抑制剂联合咪喹替尼治疗晚期结直肠癌的临床疗效观察 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2023, 15(2):126-131.
- [9] KORNEPATI AVR, VADLAMUDI RK, CUIEL TJ. Programmed death ligand 1 signals in cancer cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(3):174-189.
- [10] SUN D, LIU J, ZHOU H, et al. Classification of Tumor Immune Microenvironment According to Programmed Death-Ligand 1 Expression and Immune Infiltration Predicts Response to Immunotherapy Plus Chemotherapy in Advanced Patients With NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(7):869-881.
- [11] GOVINDARAJAN R, GUJJA S, SIEGEL ER, et al. Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) Expression in Anal Cancer [J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(7):638-642.
- [12] WESSELY A, HEPPT MV, KAMMERBAUER C, et al. Evaluation of PD-L1 Expression and HPV Genotyping in

- Anal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9):2516.
- [13] MONSRUD AL, AVADHANI V, MOSUNJAC MB, et al. Programmed Death Ligand-1 Expression Is Associated With Poorer Survival in Anal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2022, 146(9):1094-1101.
- [14] PATEL SP, KURZROCK R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(4):847-856.
- [15] DOROSHOW DB, BHALLA S, BEASLEY MB, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(6):345-362.
- [16] GARON EB, RIZVI NA, HUI R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21):2018-2028.
- [17] MORRIS VK, SALEM ME, NIMEIRI H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4):446-453.
- [18] OTT PA, PIHA-PAUL SA, MUNSTER P, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(5):1036-1041.

收稿日期:2024-08-01