

PD-L1 检测对于膀胱尿路上皮癌灌注卡介苗疗效的预测价值

包喆¹ 王小鹏² 张强^{1*}

1 包头市中心医院泌尿外科 2 包头市肿瘤医院泌尿外科

DOI:10.12238/bmtr.v7i5.16514

[摘要] 目的: 卡介苗(BCG)灌注是治疗膀胱尿路上皮癌(BUC)的重要免疫治疗方法,但患者对BCG治疗的反应存在显著差异。本研究旨在探讨PD-L1检测对膀胱尿路上皮癌患者接受BCG灌注治疗疗效的预测价值。方法: 研究纳入2022年8月至2024年9月期间101例接受BCG灌注治疗后行二次电切或根治性膀胱切除术的尿路上皮癌患者,依据BCG治疗效果分为病理缓解组(CR)和病理未缓解组(non-CR)。通过免疫组化检测手术切除标本中PD-L1的表达水平,并分析其与患者临床病理特征、治疗反应及预后的关系。结果: PD-L1在病理未缓解组中的表达显著高于病理缓解组($P<0.05$),表明PD-L1表达与BCG治疗效果密切相关。进一步分析发现,PD-L1阳性表达患者的复发风险显著升高($P<0.05$),且在多因素COX回归分析中,PD-L1阳性表达仍为独立危险因素($HR=4.264, P<0.05$)。此外,PD-L1表达与肿瘤标志物CA19-9水平显著相关($P=0.004$),并与免疫指标CD3、P53表达存在显著相关性($P=0.017, P=0.008$)。结论: PD-L1检测可作为评估BCG治疗反应的潜在生物标志物,为膀胱尿路上皮癌的个体化治疗方案优化提供理论依据和实践指导。对于PD-L1高表达患者,尤其是BCG治疗反应不佳的患者,建议尽早切换治疗方案以改善预后,并将治疗后PD-L1检测纳入动态管理模式以优化治疗效果。

[关键词] 膀胱尿路上皮癌; 卡介苗灌注治疗; 程序性死亡受体配体1; 复发; 免疫组化
中图分类号: R45 文献标识码: A

The predictive value of PD-L1 testing for the efficacy of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy in bladder urothelial carcinoma

Zhe Bao¹ Xiaopeng Wang² Qiang Zhang^{1*}

1 Department of Urology, Baotou Central Hospital

2 Department of Urology, Baotou Tumor Hospital

[Abstract] Objective: Bacille Calmette-Guérin (BCG) instillation is an important immunotherapy for the treatment of bladder urothelial carcinoma (BUC), but the response to BCG therapy varies significantly among patients. The aim of this study is to investigate the predictive value of PD-L1 detection for the efficacy of BCG instillation in patients with bladder urothelial carcinoma. Methods: From August 2022 to September 2024, 101 patients with urothelial carcinoma who underwent second TURBT or radical cystectomy after BCG instillation were enrolled in this study. According to the treatment effect of BCG, patients were divided into pathological response group (CR) and pathological non-response group (non-CR). The expression level of PD-L1 in surgical resection specimens was detected by immunohistochemistry, and its relationship with the clinicopathological characteristics, treatment response and prognosis of patients was analyzed. Results: The expression of PD-L1 in the pathological non-response group was significantly higher than that in the pathological response group ($P<0.05$), indicating that PD-L1 expression was closely related to the therapeutic effect of BCG. Further analysis showed that the risk of recurrence in patients with PD-L1 positive expression was significantly increased ($P<0.05$), and in multivariate COX regression analysis, PD-L1 positive expression was still an independent risk factor ($HR=4.264, P<0.05$). In addition, the expression of PD-L1 was significantly correlated with the level of tumor marker CA19-9 ($P=0.004$), and was significantly correlated with the expression of immune markers CD3 and P53 ($P=0.017, P=0.008$). Conclusions: PD-L1 detection can be used as a potential biomarker to evaluate BCG treatment response and provide theoretical basis and practical guidance

for individualized treatment optimization of bladder urothelial carcinoma. For patients with high PD-L1 expression, especially those with poor BCG treatment response, it is recommended to switch treatment regimens as soon as possible to improve the prognosis, and PD-L1 detection after treatment should be included in the dynamic management mode to optimize the treatment effect.

[Key words] bladder urothelial carcinoma; bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy; programmed death ligand 1; recurrence; immunohistochemistry

前言

膀胱尿路上皮癌(Bladder Urothelial Carcinoma, BUC)作为泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,对患者的健康和生命造成了严重威胁。其发病率在全球范围内呈现逐年上升的趋势,且具有较高的复发率和进展风险^[1],因此,寻找有效的治疗方法以及预测治疗效果的生物标志物对于改善膀胱尿路上皮癌患者的预后具有至关重要的意义。卡介苗(Bacillus Calmette-Guérin, BCG)灌注治疗是目前膀胱尿路上皮癌术后常用且有效的免疫治疗方法^[2]。通过刺激机体的免疫系统,卡介苗能够在一定程度上降低肿瘤的复发率和进展风险^[3]。然而,不同患者对卡介苗治疗的反应存在显著差异,部分患者可能出现治疗抵抗或复发,这使得提前预测卡介苗的疗效成为优化治疗方案的关键。

近年来,免疫检查点分子在肿瘤免疫微环境中的作用逐渐受到关注。程序性死亡受体配体1(Programmed Death-Ligand 1, PD-L1)作为重要的免疫检查点分子之一,在多种肿瘤细胞及免疫细胞表面均有表达,并且其表达水平与肿瘤的发生、发展以及免疫逃逸密切相关^[4]。PD-L1可通过与T细胞表面的程序性死亡受体1(PD-1)结合,抑制T细胞的活化和增殖,进而减弱机体对肿瘤的免疫应答,促进肿瘤的免疫逃逸^[5]。因此,PD-L1表达水平有望作为预测肿瘤免疫治疗效果的生物标志物。基于此,本研究旨在探讨PD-L1检测对于膀胱尿路上皮癌患者接受卡介苗灌注治疗疗效的预测价值,分析PD-L1表达水平与患者临床病理特征、治疗反应及预后之间的关系,为临床优化膀胱尿路上皮癌的个体化治疗方案提供理论依据和实践指导。

1 方法

1.1 研究对象

收集2022年8月—2024年9月期间101例接受BCG灌注治疗后行二次电切或根治性膀胱切除术的尿路上皮癌患者作为研究对象,依据BCG治疗效果进行分组,将无残留癌细胞者划分入病理缓解组(CR),另将仍有癌细胞残留者则划分为病理未缓解组(non-CR)。本研究已经医院伦理委员会的批准,所有程序均按照1964年赫尔辛基宣言及其后续修正案的伦理标准进行。

1.2 纳排标准

纳入标准:经病理确诊为尿路上皮癌;无其他泌尿系统恶性肿瘤病史;无既往BCG灌注治疗史;患者同意参与本研究并签署知情同意书;患者临床资料及随访信息完整。

排除标准:标本质量不符合检测要求;随访资料不全;合并其他系统恶性肿瘤;存在免疫缺陷疾病或正在接受免疫抑制治疗。

1.3 收集资料

从医院信息管理平台获取符合纳排标准的患者的疾病信息(包括性别、年龄、吸烟史、其他肿瘤史、家族史、糖尿病、高血压、血尿、T分期、分化程度、肿瘤最长直径)、血液肿瘤标志物(CEA、CYFA21-1、VEGF、CA19-9、CA125)、免疫组化指标(CD3、CK20、P53、Ki67)。

1.4 BCG灌注治疗方案

所有患者在TURBT术后4周内开始接受BCG灌注治疗。BCG治疗方案采用标准的Matte方案:每周1次,连续灌注6周,随后每月1次,维持治疗1年。BCG灌注液(Connaught株,剂量为81mg/50mL)在无菌条件下通过导尿管注入膀胱,患者需保留灌注液2小时,期间每15分钟更换体位(平卧、左侧卧、右侧卧、俯卧),以确保药物均匀分布于膀胱内壁。在治疗期间,患者定期接受尿常规、尿细胞学检查及膀胱镜检查,以监测治疗反应及不良反应。

1.5 二次电切手术

对于术前影像学检查提示肿瘤较大(最大径 ≥ 3 cm)或存在多发肿瘤的患者,术后4周内进行二次TURBT,以确保肿瘤完全切除并获取足够的病理标本用于后续分析。二次TURBT操作由经验丰富的泌尿外科医师完成,手术过程中尽量保留膀胱功能,同时确保切除范围包括肿瘤基底及周围正常膀胱组织。

1.6 病理细胞形态学观察及预后判定标准

病理标本来源于初次TURBT及二次TURBT切除的肿瘤组织。标本在切除后立即置于4℃生理盐水中,迅速送至病理科。病理科医师对肿瘤组织进行固定、脱水、包埋、切片及染色处理。切片厚度为4 μ m,分别用于常规苏木精-伊红(HE)染色。HE染色切片由两位病理学专家独立阅片,确定肿瘤的病理分级、分期及有无淋巴血管侵犯等病理特征。

疗效判定标准:无残留癌细胞者说明患者疾病得到缓解,作为病理缓解组;仍有癌细胞残留者则说明患者疾病未缓解,作为病理未缓解组。

1.7 PD-L1检测与评分

采用免疫组化(IHC)实验检测卡介苗(BCG)治疗后膀胱尿路上皮癌患者手术切除标本中程序性死亡受体配体1(PD-L1)的表

达情况,以评估其与治疗效果的关系。将切片脱蜡至水,采用柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0)进行微波热修复抗原,随后用3%过氧化氢溶液处理以阻断内源性过氧化物酶活性。切片经蛋白酶K处理后,滴加一抗(PD-L1单克隆抗体,稀释度1:200),4℃孵育过夜。次日,依次滴加二抗及辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素-生物素复合物(SABC),DAB显色,苏木精复染,最后脱水封片。在每次免疫组化染色过程中,均设置已知PD-L1高表达的肿瘤组织切片作为阳性对照,以及已知PD-L1阴性的正常组织切片作为阴性对照。

PD-L1染色结果由两位经验丰富的病理学专家独立阅片评分。评分采用肿瘤细胞(TC)和免疫细胞(IC)双评分系统,重点观察残留癌细胞的PD-L1表达强度以及肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)等免疫细胞中PD-L1阳性细胞的比例。具体评分标准如下:

表达强度评分:将肿瘤细胞膜及免疫细胞膜的PD-L1表达强度分别进行评分(0分:无表达;1分:弱阳性;2分:中等阳性;3分:强阳性)。阳性细胞比例计算:患者同时计算肿瘤细胞及免疫细胞中PD-L1阳性细胞的比例(0%-100%)。阳性判定阈值:患者当肿瘤细胞膜PD-L1阳性表达占比 $\geq 1\%$ 患者或肿瘤浸润免疫细胞(主要包括淋巴细胞、巨噬细胞等)中PD-L1阳性细胞占比 $\geq 5\%$ 患者时,判定该标本为PD-L1表达阳性。两位阅片者对同一标本的评分结果进行比较,其一致性比例需达到80%以上。对于评分不一致的标本,通过共同复阅和讨论达成最终一致意见。

1.8 统计学处理

采用IBM SPSS 27.0统计软件分析数据,计数资料用n表示,采取 χ^2 检验;计量资料使用Shapiro-Wilk法开展正态性分布检验,不符合正态性分布的使用中位数和四分位间距[M(P25, P75)]表示,符合正态性分布的采用($\bar{x} \pm s$)表示,使用t检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。为分析影响尿路上皮癌复发的相关因素,首先比较两组患者各项基线资料的差异。筛选出单因素分析中组间差异具有统计学意义的指标。随后,将这些指标作为自变量,以复发为因变量,纳入Cox比例风险回归模型进行多因素分析。变量筛选采用逐步回归法,纳入和剔除标准均设定为 $P = 0.05$ 。

2 结果

2.1 患者基本信息与病理特征

本研究共纳入101例患者,其中有效组52例,无效组49例。PD-L1阳性在有效组和无效组分别为10例和12例, ($P = 0.001$),表明PD-L1表达可能与治疗效果存在一定关联。复发情况中,有效组复发3例,无效组复发19例($P = 0.014$),提示复发情况与治疗效果可能密切相关。

两组患者在年龄、性别、吸烟史、其他肿瘤史、家族史、糖尿病、高血压、血尿等方面进行比较,结果显示在年龄($P = 0.297$)、

吸烟史($P = 0.689$)、其他肿瘤史($P = 0.109$)、家族史($P = 0.631$)、糖尿病($P = 0.241$)、高血压($P = 0.421$)、血尿($P = 0.328$)等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。而在性别方面,男性在无效组占比相对较高,但差异也未达到统计学意义($P = 0.075$)。在T分期、分化程度、肿瘤最大直径等方面,两组差异均无统计学意义($P > 0.05$),分别为T分期($P = 0.645$)、分化程度($P = 0.756$)、肿瘤最大直径($P = 0.784$)。见表1。

表1 患者基本信息与病理特征

指标	CR (52)	non-CR (49)	P
年龄			
均值	69.0 \pm 7.26	65.5 \pm 11.24	0.297
性别			
男	28	39	0.007*
女	24	10	
吸烟史			
有	16	18	0.097
无	36	31	
其他肿瘤史			
有	2	1	0.709
无	50	48	
家族史			
有	3	5	0.631
无	49	44	
糖尿病			
有	24	24	0.731
无	28	25	
高血压			
有	29	24	0.524
无	23	25	
血尿			
有	50	43	0.328
无	2	6	
PD-L1			
阳性	10	30	<0.001*
阴性	42	19	
T分期			
T1期	39	24	0.015*
T2-T4期	13	25	
分化程度			
中低分化	29	27	0.881
高分化	23	22	
肿瘤最长直径			
均值	2.54 \pm 1.18	2.09 \pm 1.21	0.784
复发			
是	12	29	<0.001*
否	40	20	

2.2 PD-L1在两组中的表达差异

免疫组化结果显示,PD-L1在病理非缓解组中30例患者呈现阳性,PD-L1 IHC得分多为2分或3分,表现为明显的细胞膜染色,部分细胞质也可见较强染色,PD-L1 H-score评分通常较高。而在病理缓解组,PD-L1在42例患者中阴性,而PD-L1阳性有10例,IHC得分大多为1分,染色多为弱阳性或阴性,肿瘤细胞膜染色强度弱。见图1。

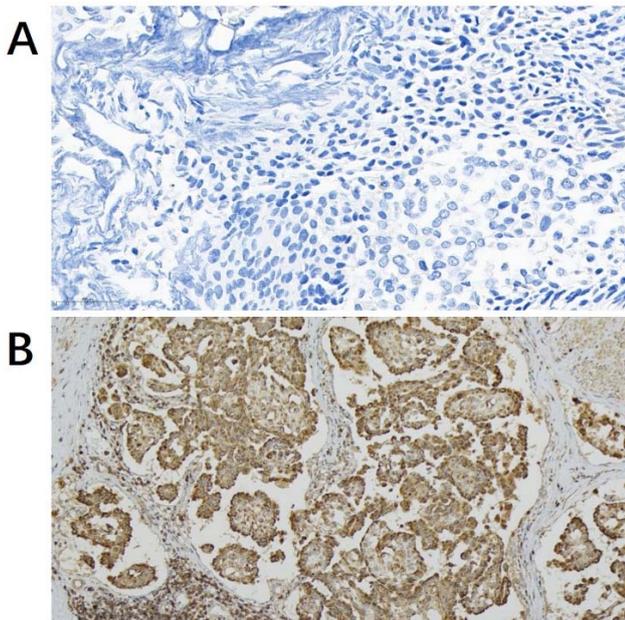


图1 PD-L1免疫组化示例图

A: PD-L1免疫组化阴性; B: PD-L1免疫组化阳性

2.3 PD-L1表达对治疗反应的预测价值

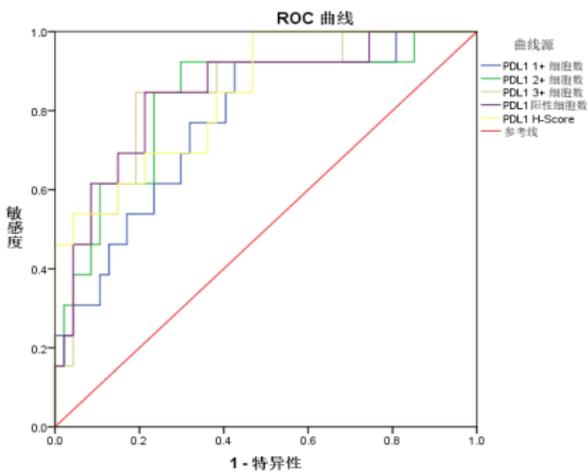


图2 ROC曲线评估不同PD-L1表达的预测价值

在分析PD-L1表达水平与治疗反应的关系时,我们绘制了ROC曲线以评估不同PD-L1指标的预测价值。将PD-L1 IHC得分为1、2、3分的细胞数以及所有阳性细胞数分别记为PD-L1 1+细胞数、PD-L1 2+细胞数、PD-L1 3+细胞数、PD-L1阳性细胞数,并

计算了PD-L1 H-Score,通过ROC曲线下的面积(AUC)来评估各个指标对治疗反应的预测能力。从图中可以看出,大(0.846),表明其在区分治疗反应方面可能具有较好的诊断价值。PD-L1 H-Score的AUC也相对较高(0.840),与PD-L1阳性细胞数接近。PD-L1 3+细胞数的AUC为0.843,略低于PD-L1阳性细胞数。PD-L1 2+细胞数的AUC为0.828,表现也较为良好。PD-L1 1+细胞数的AUC相对较低,为0.774。这些指标的AUC值均高于0.75,提示这些指标可能在临床实践中对预测治疗反应具有重要意义。见图2。

2.4 PD-L1与血液肿瘤标志物的相关性

在研究PD-L1表达与血液肿瘤标志物之间的相关性时,我们对CEA、CYFRA21-1、VEGF、CA19-9和CA125这些标志物进行了分析。结果显示,在PD-L1阳性组中有5例CA19-9阳性,35例阴性;在PD-L1阴性组中有29例阳性,32例阴性,这表明PD-L1表达与CA19-9水平之间存在显著的相关性(P=0.004)。在PD-L1阳性组中,14例VEGF阳性出现在PD-L1阳性组,而在PD-L1阴性组,有32例阳性,VEGF阳性患者PD-L1阳性率低于VEGF阴性患者,但差异依然无统计学意义(P=0.058)。而PD-L1阳性率与CEA、CYFRA21-1以及CA125无相关性(P>0.05)。见表2

表2 PD-L1与血液肿瘤标志物的相关性

指标	PD-L1 阳性(40)	PD-L1 阴性 (61)	P
CEA			
阳性	24	30	0.286
阴性	16	31	
CYFA21-1			
阳性	23	28	0.169
阴性	17	33	
VEGF			
阳性	14	32	0.058
阴性	26	29	
CA19-9			
阳性	5	29	0.004*
阴性	35	32	
CA125			
阳性	11	20	0.720
阴性	29	41	

2.5 PD-L1与血液肿瘤标志物及免疫组化标志物的相关性

在评估PD-L1表达与免疫组化标志物之间的相关性时,我们对CD3、CK20、P53和Ki67进行了分析。结果显示,在PD-L1阳性组中,有13例CD3阳性,而在PD-L1阴性组中,有35例CD3阳性,两组间的差异具有统计学意义(P=0.017)。在PD-L1阳性组中有16例P53阳性,在PD-L1阴性组中有42例P53阳性(P=0.004),表明CD3、P53表达与PD-L1表达之间存在显著的相关性。PD-L1阳性组中有17例CK20阳性,PD-L1阴性组中有32例阳性,两组间的差异无统计学意义(P>0.05)。在PD-L1阳性组中,19例Ki67阳

性,在PD-L1阴性组中,30例阳性,两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 PD-L1与血液肿瘤标志物及免疫组化标志物的相关性

指标	PD-L1阳性(40)	PD-L1阴性(61)	P
CD3			
阳性	13	35	0.017*
阴性	27	26	
CK20			
阳性	17	32	0.165
阴性	23	29	
P53			
阳性	16	42	0.004*
阴性	24	19	
Ki67			
阳性	19	30	0.282
阴性	21	31	

表4 COX回归单因素多因素分析复发的影响因素

指标	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
年龄	0.989 (0.954, 1.025)	0.534		
性别(女/男)	0.556 (0.201, 1.534)	0.057		
吸烟史	1.684 (0.694, 4.085)	0.249		
其他肿瘤史	2.557 (0.008, 6.424)	0.442		
家族史	0.841 (0.195, 3.662)	0.817		
糖尿病	0.466 (0.190, 1.141)	0.095		
高血压	0.788 (0.449, 1.384)	0.408		
血尿	1.418 (0.326, 6.170)	0.642		
血尿素氮	1.041 (1.000, 1.083)	0.048*	1.057 (0.754, 1.674)	0.387
T分期	1.554 (1.297, 2.036)	0.014*	1.342 (1.297, 2.036)	0.043*
分化程度	0.859 (0.204, 2.199)	0.741		
肿瘤最长直径	0.876 (0.618, 1.241)	0.455		
CEA	0.768 (0.306, 1.930)	0.575		
CYFRA21-1	1.355 (0.561, 3.275)	0.009*	1.109 (1.169, 14.438)	0.028*
VEGF	1.026 (0.410, 2.566)	0.005*	1.012 (0.410, 2.566)	0.114
CA19-9	1.091 (0.343, 3.308)	0.345		
CA125	0.607 (0.203, 1.818)	0.373		
CD3	0.683 (0.282, 1.655)	0.009*	0.724 (0.325, 1.221)	0.022*
CK20	0.381 (0.147, 0.986)	0.047*	0.574 (0.254, 0.975)	0.141
P53	0.323 (0.117, 0.889)	0.029*	0.432 (0.211, 0.895)	0.224
Ki67	0.985 (0.967, 1.003)	0.109		
PD-L1	6.218 (4.093, 8.085)	<0.001*	4.264 (3.008, 5.342)	0.008*

2.6膀胱尿路上皮癌灌注卡介苗后复发的影响因素

对膀胱尿路上皮癌患者卡介苗灌注治疗疗效的影响因素进行分析,通过单因素COX回归分析发现血尿素氮、T分期、CYFRA21-1、VEGF、CD3、CK20、P53和PD-L1的表达水平与疗效显著相关($P<0.05$),其中PD-L1阳性表达的患者复发风险显著升高(HR=

6.218, $P<0.001$)。多因素分析进一步表明,PD-L1阳性表达依然是最显著的危险因素(HR=4.264, $P=0.008$),而T分期(HR=1.342, $P=0.043$)、CYFRA21-1(HR=1.109, $P=0.028$)和CD3(HR=0.724, $P=0.022$)对疗效均具有独立预测价值。同时,部分指标如VEGF、CK20和P53在调整混杂因素后不再具有统计学意义。而年龄、性别、吸烟史等其他因素在单因素和多因素分析中均未显示与疗效显著相关。见表4。

3 讨论

BCG灌注治疗是目前膀胱上皮癌的标准治疗方案之一,其通过激活宿主的免疫系统,尤其是T细胞介导的免疫反应,来清除肿瘤细胞^[6]。然而,部分患者对BCG治疗反应不佳,其机制尚未完全明确。近年来,免疫检查点分子PD-L1在肿瘤免疫逃逸中的作用受到广泛关注。PD-L1在肿瘤细胞表面的高表达可与T细胞表面的PD-1结合,抑制T细胞的活化和增殖,从而帮助肿瘤细胞逃避免疫监视。因此本研究提出了“PD-L1高表达肿瘤细胞对BCG诱导的免疫攻击更耐受”的假设。

在本研究中,我们发现PD-L1高表达的膀胱尿路上皮癌患者对BCG治疗的反应较差,这一发现与多项关于PD-L1在膀胱尿路上皮癌中预测免疫治疗疗效的研究一致。PD-L1作为免疫检查点阻断(ICB)治疗的伴随诊断标志物,其动态表达可筛选更可能从ICB治疗中获益的患者^[7]。有研究发现,在多种实体瘤中,PD-L1的高表达与免疫治疗的耐药性相关^[8]。此外,PD-L1高表达的肿瘤细胞在体外实验中对BCG诱导的细胞毒性T细胞的杀伤作用表现出更强的耐受性^[4]。这可能与PD-L1介导的免疫抑制微环境有关,BCG诱导的免疫细胞(如T细胞、巨噬细胞等)在肿瘤组织中浸润时,高表达的PD-L1可能抑制了这些免疫细胞的功能,削弱了BCG的治疗效果。本研究中PD-L1 H-score和阳性细胞数的AUC值均超过0.84,表明PD-L1表达水平对治疗反应的预测具有较高价值,这与文献中PD-L1作为ICB疗效预测因子的结论吻合^[9]。这些结果表明,PD-L1检测可以作为评估BCG治疗反应的潜在生物标志物,为临床治疗决策提供支持。

PD-L1表达与CA19-9水平显著相关($P=0.004$),但与CEA、CYFRA21-1等无关,这一现象可能与肿瘤微环境的异质性有关。PD-L1作为免疫抑制分子,其表达可能受特定炎症信号(如IFN- γ)调控^[10],而CA19-9作为糖类抗原,可能间接反映肿瘤的免疫逃逸状态。此外,PD-L1阳性组中VEGF阳性率高于VEGF阴性组,但差异无统计学意义($P=0.058$),这提示VEGF可能在一定程度上与PD-L1表达相关,但需要进一步研究验证。对于免疫组化指标,CD3的阳性率可能反映了肿瘤微环境中T细胞的浸润情况,而P53的阳性率可能与肿瘤细胞的增殖和凋亡相关。本研究发现CD3和P53与PD-L1表达显著相关,支持了PD-L1在调节T细胞功能中的作用^[11]。PD-L1阳性组中CD3阳性率较低,可能反映PD-L1介导的T细胞耗竭,而P53突变或缺失可能通过基因组不稳定性上

调PD-L1^[12]。这些结果表明,PD-L1的表达可能与肿瘤微环境中的免疫细胞浸润和细胞增殖相关,这为理解PD-L1在膀胱尿路上皮癌中的作用提供了新的视角。

本研究通过单因素和多因素COX回归分析评估了膀胱尿路上皮癌患者卡介苗灌注治疗疗效的影响因素。结果发现PD-L1阳性是降低复发风险的独立危险因素,这与部分研究认为PD-L1高表达预示不良预后的结论一致^[13]。研究发现PD-1/PD-L1通路激活是BCG耐药的关键因素,PD-L1阳性患者对后续免疫检查点抑制剂(如pembrolizumab)的反应更差^[14]。一项针对根治性膀胱切除术(RC-PLND)患者的研究发现,PD-L1阳性表达是术后复发的独立预后因素,50%的患者术后复发可能与PD-L1介导的免疫逃逸相关^[15]。PD-L1通过PD-1/PD-L1轴介导的免疫抑制是BCG治疗失败的重要机制。BCG通过激活免疫系统发挥抗肿瘤作用,而PD-L1阳性肿瘤细胞可通过与T细胞表面的PD-1结合,导致T细胞耗竭(T-cell exhaustion),从而逃避免疫清除,这种免疫抑制微环境可能是BCG治疗后复发的基础^[16]。肿瘤来源的PD-L1阳性细胞外囊泡(TEVs)能结合并清除抗PD-L1抗体,导致肿瘤局部PD-L1阻断不充分,从而降低BCG联合PD-1/PD-L1抑制剂的疗效^[17]。除膜PD-L1外,核内PD-L1(nPD-L1)通过调控基因转录等非经典功能,独立促进治疗耐药^[18,19]。

4 结语

PD-L1阳性表达是BCG治疗后复发的重要危险因素,PD-L1检测可以作为评估BCG治疗反应的潜在生物标志物,为临床治疗决策提供支持。即使缺乏治疗前样本,治疗后PD-L1检测仍可作为补救性预测工具。对于PD-L1高表达的患者,尤其是对BCG治疗反应不佳的患者,尽早切换治疗方案(如使用PD-1抑制剂)可能带来更好的预后。此外,建议将治疗后PD-L1检测纳入“治疗-评估-调整”的动态管理模式,以优化治疗效果。

[基金项目]

内蒙古自治区自然科学基金(2022QN08021)。

[参考文献]

- [1]Andreassen,BK,B Aagnes,R Gislefoss,et al.Incidence and Survival of urothelial carcinoma of the urinary bladder in Norway 1981–2014[J].BMC Cancer,2016.16(1):799.
- [2]Basak,D,S Monda,SK Srivastava, et al.Intratumoral PD1 (+)CD38(+)/Tim3(+)/CD8(+)/T Cells in Pre-BCG Tumor Tissues Are Associated with Poor Responsiveness to BCG Immunotherapy in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer [J].Cells, 2023.12(15).
- [3]Tan, X,Z Liu,T Cai,et al.Prognostic Significance of HER2 Expression in Patients with Bacillus Calmette-Guérin-exposed Non-muscle-invasive Bladder Cancer[J].Eur Urol Oncol,2024. 7(4):760–769.

[4]Jeong,H,J Koh, S Kim, et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by tumor cell-intrinsic PD-L1 signaling predicts a poor response to immune checkpoint inhibitors in PD-L1-high lung cancer [J].Br J Cancer,2024.131(1):23–36.

[5]Moreo,E,A Jarit-Cabanillas,I Robles-Vera,et al. Intravenous administration of BCG in mice promotes natural killer and T cell-mediated antitumor immunity in the lung [J].Nat Commun, 2023.14(1):6090.

[6]Nguyen, S, MF Chevalier,S Benmerzoug, et al. Vdelta2 T cells are associated with favorable clinical outcomes in patients with bladder cancer and their tumor reactivity can be boosted by BCG and zoledronate treatments[J].J Immunother Cancer,2022.10(8).

[7]Madureira,AC.Programmed Cell Death-Ligand-1 expression in Bladder Schistosomal Squamous Cell Carcinoma-There's room for Immune Checkpoint Blockage?[J].Front Immunol,2022. 13:955000.

[8]Peng,S,M Wu,Q Yan, et al. Disrupting EDEM3-induced M2-like macrophage trafficking by glucose restriction overcomes resistance to PD-1/PD-L1 blockade[J].Clin Transl Med, 2025.15(1):e70161.

[9]Maiorano,BA,M Di Maio,L Cerbone, et al. Significance of PD-L1 in Metastatic Urothelial Carcinoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors:A Systematic Review and Meta-Analysis [J].JAMA Netw Open,2024.7(3):e241215.

[10]Apolo,AB,JA Ellerton, JR Infante,et al.Avelumab as second-line therapy for metastatic, platinum-treated urothelial carcinoma in the phase Ib JAVELIN Solid Tumor study: 2-year updated efficacy and safety analysis[J].J Immunother Cancer,2020.8(2).

[11]Yan,S,H Zeng,K Jin, et al. NKG2A and PD-L1 expression panel predicts clinical benefits from adjuvant chemotherapy and PD-L1 blockade in muscle-invasive bladder cancer[J].J Immunother Cancer,2022.10(5).

[12]Sun,A,Y Luo,W Xiao,et al.Androgen Receptor Transcriptonally Inhibits Programmed Death Ligand-1 Expression and Influences Immune Escape in Bladder Cancer[J].Lab Invest, 2023.103(7):100148.

[13]Zhang,J, L Song,H Zhu,et al.Prognostic value of programmed cell death ligand-1 expression in patients with bladder urothelial carcinoma undergoing radical cystectomy: A meta-analysis[J].Front Immunol,2022.13:986911.

[14]Munari,E, G Querzoli, M Brunelli, et al. Comparison of

three validated PD-L1 immunohistochemical assays in urothelial carcinoma of the bladder: interchangeability and issues related to patient selection[J].Front Immunol,2022.13:954910.

[15]Galsky,MD,M Kockx,J Roels,et al.Different PD-L1 Assays Reveal Distinct Immunobiology and Clinical Outcomes in Urothelial Cancer[J].Cancer Immunol Res,2025.13(4):476-486.

[16]Alhozeei, B, SK Pandey, A Shteinfer-Kuzmine, et al. Silencing the Mitochondrial Gatekeeper VDAC1 as a Potential Treatment for Bladder Cancer[J].Cells,2024.13(7).

[17]Chen,J,J Yang, W Wang,et al.Tumor extracellular vesicles mediate anti-PD-L1 therapy resistance by decoying anti-PD-L1[J].Cell Mol Immunol,2022.19(11):1290-1301.

[18]Lee,JJ,SY Kim, SH Kim, et al. STING mediates nuclear PD-L1 targeting-induced senescence in cancer cells [J]. Cell Death Dis,2022.13(9):791.

[19]Ying,H,X Zhang,Y Duan,et al. Non-cytoplasmic PD-L1: An atypical target for cancer[J].Pharmacol Res,2021.170: 105-114.

作者简介：

包喆(1997--),男,汉族,内蒙古包头市人,本科,目前为在读研究生,职位：包头市中心医院泌尿外科住院医师,研究方向：泌尿外科。

***通讯作者：**

张强,男,博士,主任医师,包头市中心医院泌尿外科。