

· 论 著 ·

乏氧诱导因子-1 α 和程序性细胞死亡蛋白配体-1 在宫颈癌中的表达及其对放化疗疗效的影响

原娜¹, 王磊², 蒯文涛³, 卢秀荣¹, 张飞¹, 张志林¹, 张剑红⁴

1. 河北北方学院附属第一医院放疗科, 河北 张家口 075000; 2. 河北北方学院附属第一医院 ICU, 河北 张家口 075000; 3. 河北北方学院研究生院, 河北 张家口 075000; 4. 河北北方学院附属第一医院病理科, 河北 张家口 075000

摘要: **目的** 通过检测宫颈鳞癌组织中的乏氧诱导因子(HIF)-1 α 和程序性细胞死亡蛋白配体(PD-L1) 的表达, 探讨二者在宫颈癌组织中的临床意义。**方法** 研究对象为河北北方学院附属第一医院 2013 年 1 月至 2014 年 12 月经宫颈活检病理组织学证实为宫颈鳞癌、同步放化疗后的患者 85 例, 采用免疫组化法检测病理标本中 HIF-1 α 和 PD-L1 表达; 分析 HIF-1 α 和 PD-L1 表达与临床病理特征的关系; 评定和比较放化疗结束后 1 个月的疗效; 用直接计算法比较 5 年生存率。**结果** HIF-1 α 和 PD-L1 在宫颈癌组织的阳性表达率分别为 75.29% 和 67.06%, 二者成正相关 ($r=0.237, P=0.029$)。85 例宫颈癌患者中, 临床国际妇产科联盟(FIGO)分期高、有淋巴结转移患者的 HIF-1 α 、PD-L1 阳性表达率高于临床 FIGO 分期低、无淋巴结转移患者, 肿瘤直径 >4 cm 患者 HIF-1 α 阳性表达率高于肿瘤直径 ≤ 4 cm 患者 ($P < 0.05, P < 0.01$); 不同年龄、不同鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)表达量患者的 HIF-1 α 阳性率以及不同年龄、不同肿瘤直径、不同 SCC-Ag 表达量患者的 PD-L1 阳性率, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。HIF-1 α 阴性表达者放化疗近期有效率高于阳性表达者 (85.71% vs 62.50%, $P=0.047$); PD-L1 阴性表达者放化疗近期有效率稍高于阳性表达者, 但差异无统计学意义 (71.43% vs 66.67%, $P=0.658$)。85 例中位随访时间 60 个月, 5 年总生存率为 62.35%; HIF-1 α 阴性者 5 年生存率高于 HIF-1 α 阳性者 (85.71% vs 54.69%, $P=0.011$); PD-L1 阴性者 5 年生存率高于 PD-L1 阳性者 (78.57% vs 54.39%, $P=0.031$)。**结论** HIF-1 α 、PD-L1 的表达情况可影响宫颈癌放化疗近期疗效, 或可作为预测宫颈癌预后的参考指标。

关键词: 宫颈癌; 乏氧诱导因子-1 α ; 程序性细胞死亡蛋白配体-1; 同步放化疗; 临床病理特征; 近期疗效; 5 年生存率

中图分类号: R 737.33 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2020)10-1297-05

Expressions of HIF-1 α and PD-L1 in cervical cancer and their influences on chemo-radiotherapy

YUAN Na*, WANG Lei, KUAI Wen-tao, LU Xiu-rong, ZHANG Fei, ZHANG Zhi-lin, ZHANG Jian-hong

* Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

Abstract: Objective To investigate the expressions of hypoxia inducible factor(HIF)-1 α and programmed cell death protein ligand-1 (PD-L1) in cervical squamous cell carcinoma tissues and their clinical significance. **Methods** Immunohistochemistry was used to detect HIF-1 α and PD-L1 in pathological specimen of 85 patients with cervical squamous cell carcinoma confirmed by histopathology and with concurrent chemo-radiotherapy from January 2013 to December 2014. The relationship between HIF-1 α and PD-L1 expressions and clinicopathological features was analyzed; the curative effect was evaluated and compared in patients with different expression levels of HIF-1 α and PD-L1 one month after concurrent chemo-radiotherapy. The 5-year survival rate was observed and compared by direct calculation. **Results** The positive expression rates of HIF-1 α and PD-L1 in cervical cancer were 75.29% and 67.06%, respectively. There was a positive correlation between them ($r=0.237, P=0.029$). The positive expression rates of HIF-1 α and PD-L1 in patients with high International Federation of Gynecology and Obstetrics(FIGO) stage, lymph node metastasis were significantly higher than those in patients with low clinical FIGO stage, no lymph node metastasis; and the positive expression rate of HIF-1 α in patients with tumor diameter > 4 cm was higher than that in patients with tumor diameter ≤ 4 cm ($P < 0.05, P < 0.01$). There were no significant differences in positive rates of HIF-1 α in patients with different ages and squamous cell carcinoma

antigen (SCC Ag) expression levels, as well as the positive rates of PD-L1 in patients with different ages, tumor diameters and SCC-Ag expression levels (all $P > 0.05$). The short-term effective rate of chemo-radiotherapy in patients with negative HIF-1 α expression was higher than that in positive HIF-1 α expressions (85.71% vs 62.50%, $P = 0.047$); the short-term effective rate of chemo-radiotherapy in patients with negative PD-L1 expression was slightly higher than that of positive PD-L1 expression, but the difference was not statistically significant (71.43% vs 66.67%, $P = 0.658$). With a mean follow-up of 60 months, the 5-year overall survival rate was 62.35%. The 5-year survival rates in patients with negative expressions of HIF-1 α (85.71% vs 54.69%, $P = 0.011$) and PD-L1 (78.57% vs 54.39%, $P = 0.031$) were statistical higher than those in patients with positive expressions of HIF-1 α and PD-L1. **Conclusion** The expressions of HIF-1 α and PD-L1 can affect the short-term efficacy of chemo-radiotherapy and can be used as a reference index to predict the prognosis of cervical cancer.

Key words: Cervical cancer; Hypoxia inducible factor-1 α ; Programmed cell death protein ligand-1; Concurrent chemo-radiotherapy; Clinicopathologic features; Short-term efficacy; 5-year survival rate

Fund program: Key Project of Medical Science Research Program in Hebei Province (20180816)

随着医学科学的发展,宫颈癌的发病率及死亡率有所遏制,但局部进展期(FIGO分期IB2-IV A期)的5年无进展生存率仍高达60%^[1]。据报道,局部进展期放疗后宫颈癌局部未控制及复发是造成宫颈癌患者生存率低的原因。有研究认为放疗失败导致的宫颈癌盆腔复发占30%以上,80%宫颈癌复发出现在治疗后2年内,25%的局部复发发生在放疗照射野内^[2-4]。如何早期预测宫颈癌局部未控制及复发引起临床医师的关注。

有研究认为宫颈癌局部未控制及复发与放疗化疗敏感性有关,而放疗化疗敏感性下降与肿瘤微环境的改变有关,其中,乏氧的存在是造成放疗抵抗的重要因素^[5]。乏氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 α 是乏氧条件下激活的产物,可保护肿瘤细胞免受放疗的杀伤作用,为乏氧的特征性标志物。缺氧可诱导上皮间质转化,并通过HIF-1 α /血管内皮生长因子(VEGF)通路促进肿瘤新生血管形成,加速肿瘤转移和进展,而局部晚期宫颈癌具有慢性缺氧特征^[6]。另外,免疫微环境中的免疫检查点在宫颈癌的发生发展中发挥着重要的作用,程序性细胞死亡蛋白(programmed cell death protein, PD)-1和PD配体(PD ligand 1, PD-L1)可诱导免疫耐受和免疫逃逸,导致肿瘤逃逸^[7]。针对PD-1/PD-L1的免疫抑制剂已应用于多种肿瘤, Frenel等^[8]对复发和转移的宫颈癌患者予帕博利珠单抗治疗,总有效率为14.3%,91%的患者有效时间超过半年。因此,PD-1和PD-L1的表达与宫颈癌预后密切相关,肿瘤内PD-L1过表达可作为宫颈癌不良预后的参考指标,预示宫颈癌患者易复发和转移。

有研究发现缺氧环境下,多种实体肿瘤如肺癌、口腔鳞癌及甲状腺乳头状癌中PD-L1表达增加^[9-10]。因此,本研究通过观察宫颈癌组织中HIF-

1 α 和PD-L1水平的变化,探讨宫颈癌患者HIF-1 α 和PD-L1表达的相关性及其与临床特征、患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为河北北方学院附属第一医院2013年1月至2014年12月经宫颈活检病理组织学证实为宫颈鳞癌、同步放疗化疗后的患者85例。年龄33~75岁,中位年龄60岁;按国际妇产科联盟(2014版FIGO)宫颈癌分期IB期17例,II期45例,III期23例;肿瘤直径 ≤ 4 cm 28例, > 4 cm 57例;淋巴结转移阳性32例,淋巴结转移阴性53例;初始血清鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag) ≤ 1.5 ng/ml 34例,SCC-Ag > 1.5 ng/ml 51例。所有患者治疗前无手术病史,无自身免疫性疾病、高血压等其他慢性病。所有患者的宫颈组织均来自活检标本,标本经过10%福尔马林中性溶液浸泡,常规脱水,透明,浸蜡,石蜡包埋。

1.2 放疗化疗情况 参考美国肿瘤放射治疗协作组织(RTOG)、欧洲放射治疗与肿瘤学会(ESTRO)等报告进行靶区勾画及放疗计划的制定。放疗采用调强放疗,常规分割,包括盆腔(45~50 Gy/25 F)+腔内近距离(35 Gy/7 F),A点剂量80~85 Gy。同步单药顺铂40 mg/m²周方案化疗,4~6周期。

1.3 免疫组化染色 所有切片脱蜡、水化,并经0.01 mol/L柠檬酸盐缓冲液(pH=6.0)抗原修复、3% H₂O₂溶液避光室温孵育后,加入美国Epitomics公司的兔抗人HIF-1 α (1:200)和PD-L1单克隆抗体(1:200),4℃孵育过夜。加入二抗(Max Vision TM)室温孵育20 min, PBS冲洗3次,最后用DAB显色剂(北京中杉金桥生物技术有限公司)进行显色,封片,光镜下观察并照相。

1.4 免疫组化染色结果判断 HIF-1 α 的结果判定标准:按 S-P 法进行操作,以 PBS 代替一抗作阴性对照,用已知的阳性切片同一条件下染色作阳性对照。HIF-1 α 结果采用半定量积分法,HIF-1 α 的表达强度判定标准:未见阳性细胞及阳性细胞数 $\leq 5\%$ 为 0 分,6%~25%为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 3 分, $\geq 76\%$ 为 4 分;显色度按细胞着色深浅计分:0 分细胞无着色,1 分浅黄色,2 分棕黄色,3 分棕褐色。两者积分相乘,0~4 分为阴性,5~12 分为阳性。PD-L1 结果采用定量法,肿瘤组织内阳性细胞数 $\geq 1\%$ 为阳性, $< 1\%$ 为阴性。

1.5 放化疗疗效评定 放化疗结束后 1 个月参照国际新的实体肿瘤疗效评价标准进行评价,即有效率为完全缓解(CR)+部分缓解(PR),无效率为病情稳定(SD)+病情进展(PD)。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验,当 $1 \leq T \leq 5$ 时,采用 χ^2 检验校正法;相关分析采用 Spearman 相关分析;生存率分析采用直接计算法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

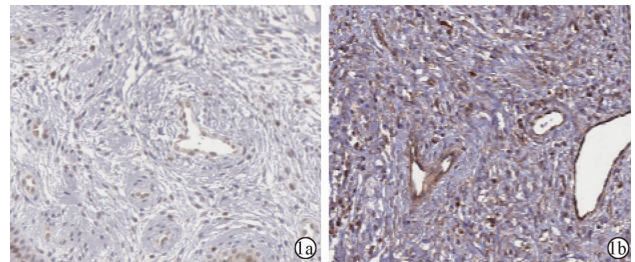
2 结果

2.1 HIF-1 α 和 PD-L1 在宫颈癌组织中的表达 HIF-1 α 和 PD-L1 在宫颈癌组织的阳性表达率分别为 75.29% (64/85) 和 67.06% (57/85);HIF-1 α 和 PD-L1 均阳性有 47 例,均阴性有 11 例,Spearman 相关性分析显示,二者呈正相关 ($r = 0.237, P = 0.029$)。HIF-1 α 阳性呈棕黄色颗粒,表达于细胞核;PD-L1 阳性呈深棕色颗粒,表达于细胞核和胞浆(图 1)。

2.2 HIF-1 α 与 PD-L1 表达与宫颈癌临床病理特征的关系 85 例宫颈癌患者中,临床 FIGO 分期高、有淋巴结转移患者的 HIF-1 α 、PD-L1 阳性表达率高于临床 FIGO 分期低、无淋巴结转移患者($P < 0.05, P < 0.01$),肿瘤直径 > 4 cm 患者 HIF-1 α 阳性表达率高于肿瘤直径 ≤ 4 cm 患者;不同年龄、不同 SCC-Ag 表达量患者的 HIF-1 α 阳性率以及不同年龄、不同肿瘤直径、不同 SCC-Ag 表达量患者的 PD-L1 阳性率,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.3 HIF-1 α 和 PD-L1 对宫颈癌放化疗近期疗效的影响 放化疗结束后 1 个月评价,85 例宫颈癌患者中,近期 CR+PR 为 58 例,其中 HIF-1 α 阴性表达者放化疗近期有效率高于阳性表达者 (85.71% vs 62.50%, $P < 0.05$);PD-L1 阴性表达者放化疗近期有效率稍高于阳性表达者,但差异无统计学意义 (71.43% vs 66.67%, $P > 0.05$)。见表 2。

2.4 HIF-1 α 和 PD-L1 对宫颈癌患者生存期的影响 85 例患者随访截止时间为 2019 年 12 月,中位随访时间 60 个月,其中 53 例存活,5 年总生存率为



注:1a:HIF-1 α ;1b:PD-L1。

图 1 HIF-1 α 和 PD-L1 在宫颈癌组织中阳性表达的免疫组化结果 (SP 染色, $\times 100$)

表 1 HIF-1 α 和 PD-L1 与宫颈癌临床病理特征的关系 例(%)

| 临床特征 | 例数 | PD-L1 | | χ^2 值 | P 值 | HIF-1 α | | χ^2 值 | P 值 |
|------------------|----|-----------|-----------|------------|-------|----------------|-----------|------------|-------|
| | | 阳性(n=57) | 阴性(n=28) | | | 阳性(n=64) | 阴性(n=21) | | |
| 年龄(岁) | | | | | | | | | |
| ≤ 60 | 49 | 34(69.39) | 15(30.61) | 0.284 | 0.594 | 36(73.47) | 13(26.53) | 0.207 | 0.649 |
| > 60 | 36 | 23(63.89) | 13(36.11) | | | 28(77.78) | 8(22.22) | | |
| FIGO 分期 | | | | | | | | | |
| II | 17 | 7(41.18) | 10(58.82) | 6.447 | 0.040 | 9(52.94) | 8(47.06) | 7.892 | 0.019 |
| III | 45 | 33(73.33) | 12(26.67) | | | 34(75.56) | 11(24.44) | | |
| IV ^a | 23 | 17(73.91) | 6(26.09) | | | 21(91.30) | 2(8.70) | | |
| 肿瘤直径 | | | | | | | | | |
| ≤ 4 cm | 28 | 15(53.57) | 13(46.43) | 3.438 | 0.064 | 17(60.71) | 11(39.29) | 4.771 | 0.029 |
| > 4 cm | 57 | 42(73.68) | 15(26.32) | | | 47(82.46) | 10(17.54) | | |
| 淋巴结转移 | | | | | | | | | |
| 有 | 32 | 15(46.88) | 17(53.12) | 9.465 | 0.002 | 20(62.50) | 12(37.50) | 4.516 | 0.034 |
| 无 | 53 | 42(79.25) | 11(20.75) | | | 44(83.02) | 9(16.98) | | |
| SCC-Ag | | | | | | | | | |
| ≤ 1.5 ng/ml | 34 | 23(67.65) | 11(32.35) | 0.009 | 0.925 | 24(70.59) | 10(29.41) | 0.675 | 0.411 |
| > 1.5 ng/ml | 51 | 34(66.67) | 17(33.33) | | | 40(78.43) | 11(21.57) | | |

注:与 II 期相比,^a $P < 0.05$ 。

表 2 HIF-1 α 与 PD-L1 不同表达的宫颈癌患者放疗
近期疗效比较

| 指标 | 例数 | CR + PR (例) | 有效率 (%) | χ^2 值 | P 值 | |
|----------------|----|-------------|---------|------------|-------|-------|
| PD-L1 | 阳性 | 57 | 38 | 66.67 | 0.196 | 0.658 |
| | 阴性 | 28 | 20 | 71.43 | | |
| HIF-1 α | 阳性 | 64 | 40 | 62.50 | 3.931 | 0.047 |
| | 阴性 | 21 | 18 | 85.71 | | |

62.35%。HIF-1 α 阳性者 64 例中 35 例存活,5 年生存率为 54.69%,阴性者 21 例中 18 例存活,5 年生存率为 85.71%,HIF-1 α 阴性者 5 年生存率高于 HIF-1 α 阳性者 ($\chi^2 = 6.484, P = 0.011$);PD-L1 阳性者 57 例中 31 例存活,5 年生存率为 54.39%,而阴性者 28 例中 22 例存活,5 年生存率为 78.57%,PD-L1 阴性者 5 年生存率高于 PD-L1 阳性者 ($\chi^2 = 4.679, P = 0.031$)。

3 讨论

缺氧已被认为是局部晚期实体肿瘤的一个特征,与基因不稳定有关,随着浸润而适时地改变肿瘤侵袭表型,并参与转移和放疗抵抗等过程^[8]。多项研究证实,肿瘤缺氧时,HIF-1 α 表达升高,在肿瘤血管生成、浸润及转移等过程中起着重要作用^[11-12]。本研究发现宫颈癌组织 HIF-1 α 的阳性表达率为 75.29%,与之前的研究结果相似^[13],再次验证宫颈癌组织存在缺氧微环境。特别是肿瘤 > 4 cm (浸润深度)和分期高、有淋巴结转移时,HIF-1 α 阳性表达率升高,说明随着肿瘤浸润深度的加重和转移,肿瘤组织内部易缺氧,HIF-1 α 诱导赖氨酸羟化酶 2 上调,稳定转录因子 Snail 不被降解,加速纤维连接蛋白形成,降低上皮钙黏蛋白和 γ -连环蛋白的水平,促进上皮间质转化及通过 PI3K-AKT 信号途径磷酸化加速肿瘤的增殖和浸润。据报道,肿瘤的能量代谢主要通过糖酵解途径,称为 Warburg 效应,缺氧时肿瘤不仅通过无氧酵解,而且 HIF-1 α 可调节丙酮酸激酶 M2 亚型获取有氧糖酵解^[14]。肿瘤微环境是个极其复杂的环境,缺氧影响机体免疫对肿瘤的应答,包括降低效应 T 细胞的存活、溶解及迁移活性;减少效应细胞因子的产生和释放;促进免疫抑制细胞的生成如调节性 T 细胞、M2 型巨噬细胞等;诱导免疫检查点抑制剂的表达如 PD-L1/PD-1、细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein, CTLA)-4^[15]。本研究中宫颈癌组织内 PD-L1 的表达阳性率为 67.06%,与 Karpathiou 等^[16] 结果有差异,考虑与选用标本和纳入标准不同有关,本研究对象为浸润性鳞癌,而 Karpathiou 等^[16] 研究以浸润性腺癌为主,还包括原位癌及上皮内瘤变,研究发现 PD-L1 参与淋

巴结转移。而 Howitt 等^[17] 研究发现 PD-L1 在宫颈癌中表达率高达 67%,认为 PD-L1 可作为预测宫颈癌的潜在靶点。本研究除了发现 PD-L1 与淋巴结转移有关,还与 FIGO 分期有关,进一步说明随着肿瘤浸润和迁移,免疫检查点抑制剂表达更高,免疫功能存在低下或疲乏,由于肿瘤与肿瘤微环境是相互影响相互作用的关系,不排除随着免疫检查点抑制,肿瘤更易免疫逃逸而加速转移。同时,HIF-1 α 的升高伴随着 PD-L1 的表达增加,认为 HIF-1 α 上调 PD-L1 表达,加速免疫细胞疲乏,促进肿瘤细胞增殖和转移^[18]。正因为如此,立体定向放疗可诱导微血管正常化,减轻肿瘤缺氧,促使药物有效递送,新抗原重新暴露,募集抗肿瘤免疫细胞以及改善免疫抑制肿瘤的微环境。

有研究表明肿瘤组织内缺氧影响放射治疗的平均剂量,降低到正常的 1.54 倍,直接影响放疗疗效^[19]。本研究发现,HIF-1 α 高表达者与低表达者相比,放疗近期疗效明显下降,而 PD-L1 高表达者疗效却有所上升,进一步证实缺氧增加放疗抵抗;目前多项研究认为 HIF-1 α 与放疗疗效密切相关,已作为宫颈癌放疗后的预后因子,提示 HIF-1 α 的高表达与肿瘤相关的生存期显著相关^[20-21]。而 PD-L1 的表达代表了肿瘤的免疫原性,对放射性诱导的免疫细胞死亡更为敏感。从生存分析来看,本研究 PD-L1 阳性表达者,预后较差,考虑到患者预后不仅与放疗敏感性有关,还关系到患者肿瘤免疫微环境的改变;有研究认为 CD8 肿瘤浸润淋巴细胞与 CD4⁺T 调节细胞的比例越低可影响患者存活率,而 CD4⁺T 调节细胞导致 M1 巨噬细胞和主要组织相容性复合体 I 相关链分子 A 的减少,辅助宫颈癌细胞的免疫逃逸和发展^[22]。目前免疫靶点治疗恶性肿瘤已掀起热潮,其中 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 靶点的药物已应用于宫颈癌临床研究^[23]。当然本研究不排除病例选择偏倚,存在样本量问题等,仅研究表达情况,具体到 PD-L1 高表达放疗敏感人群等问题未作分层分析,仍需进一步研究。

综上所述,宫颈鳞癌细胞中 HIF-1 α 和 PD-L1 表达升高,二者呈正相关性。HIF-1 α 和 PD-L1 均与宫颈癌 FIGO 分期及淋巴结转移有关,HIF-1 α 还与肿瘤大小相关。HIF-1 α 阳性表达者,放疗近期有效率及 5 年生存率均明显降低;PD-L1 表达阳性者,放疗近期有效率较低,5 年生存率下降。HIF-1 α /PD-L1 表达情况或可作为预测宫颈癌放疗反应及预后的指标。

参考文献

- [1] Yoshida K, Kajiyama H, Utsumi F, et al. A post-recurrence survival-predicting indicator for cervical cancer from the analysis of 165 patients who developed recurrence[J]. *Mol Clin Oncol*, 2018, 8(2): 281 – 285.
- [2] Kobayashi R, Yamashita H, Okuma K, et al. Details of recurrence sites after definitive radiation therapy for cervical cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27(2): e16.
- [3] Legge F, Chiantera V, Macchia G, et al. Clinical outcome of recurrent locally advanced cervical cancer (LACC) submitted to primary multimodality therapies[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138(1): 83 – 88.
- [4] Lin AJ, Ma SR, Markovina S, et al. Clinical outcomes after isolated pelvic failure in cervical cancer patients treated with definitive radiation[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(3): 530 – 534.
- [5] Jarosz-Biej M, Smolareczyk R, Cichoń T, et al. Tumor microenvironment as a “game changer” in cancer radiotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3212.
- [6] Bossler F, Kuhn BJ, Günther T, et al. Repression of human papillomavirus oncogene expression under hypoxia is mediated by PI3K/mTORC2/AKT signaling [J]. *mBio*, 2019, 10(1): e02323 – e02318.
- [7] Daskivich TJ, Beldegrun A. Words of wisdom. Re: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. *Eur Urol*, 2015, 67(4): 816 – 817.
- [8] Frenel JS, Le Tourneau C, O’Neil B, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer; results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(36): 4035 – 4041.
- [9] Chang YL, Yang CY, Lin MW, et al. High co-expression of PD-L1 and HIF-1 α correlates with tumour necrosis in pulmonary pleomorphic carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 125 – 135.
- [10] Zhou LY, Cha GF, Chen LY, et al. HIF1 α /PD-L1 axis mediates hypoxia-induced cell apoptosis and tumor progression in follicular thyroid carcinoma [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 6461 – 6470.
- [11] Wan JH, Qin JL, Cao QY, et al. Hypoxia-induced PLOD2 regulates invasion and epithelial-mesenchymal transition in endometrial carcinoma cells [J]. *Genes Genom*, 2020, 42(3): 317 – 324.
- [12] Suzuki H, Yano M, Miyazawa M, et al. Association of the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) gene polymorphisms with prognosis in ovarian clear cell carcinoma [J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 7.
- [13] Tawadros AIF, Khalafalla MMM. Expression of programmed death-ligand 1 and hypoxia-inducible factor-1 α proteins in endometrial carcinoma [J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14 Suppl: S1063 – S1069.
- [14] He XY, Yin YR, Shi SS, et al. The mTOR pathway regulates PKM2 to affect glycolysis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17: 1 – 10.
- [15] Multhoff G, Vaupel P. Hypoxia compromises anti-cancer immune responses [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1232: 131 – 143.
- [16] Karpathiou G, Chauleur C, Mobarki M, et al. The immune checkpoints CTLA-4 and PD-L1 in carcinomas of the uterine cervix [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(1): 152782.
- [17] Howitt BE, Sun HH, Roemer MG, et al. Genetic basis for PD-L1 expression in squamous cell carcinomas of the cervix and vulva [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(4): 518 – 522.
- [18] Pinato DJ, Black JR, Trousil S, et al. Programmed cell death ligands expression in pheochromocytomas and paragangliomas; relationship with the hypoxic response, immune evasion and malignant behavior [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(11): e1358332.
- [19] Rezaee L. Optimization of treatment planning for hypoxic tumours and re-modulation of radiation intensity in heavy-Ion radiotherapy [J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2020, 25(1): 68 – 78.
- [20] Lukovic J, Han K, Pintilie M, et al. Intratumoral heterogeneity and hypoxia gene expression signatures; is a single biopsy adequate? [J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2019, 19: 110 – 115.
- [21] Zhang Y, Chen C, Zhang J. Effects and significance of formononetin on expression levels of HIF-1 α and VEGF in mouse cervical cancer tissue [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 2248 – 2253.
- [22] Cancer Genome Atlas Research Network, Albert Einstein College of Medicine, Analytical Biological Services. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer [J]. *Nature*, 2017, 543(7645): 378 – 384.
- [23] Tuyaerts S, Van Nuffel A, Naert E, et al. PRIMMO study protocol: a phase II study combining PD-1 blockade, radiation and immunomodulation to tackle cervical and uterine cancer [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 506.

收稿日期: 2020-01-06 修回日期: 2020-02-19 编辑: 王海琴