

• 临床研究 •

基于 Oncomine 数据库分析 PD-L1 基因在头颈部癌中的表达及预后*

朱娅, 丁洁, 王莉, 王娟, 汪洋[△]

210011 南京, 南京医科大学第二附属医院 肿瘤科

[摘要] 目的: 研究程序性死亡因子配体 1 (programmed death factor 1, PD-L1/CD274) 在头颈部癌中的表达情况, 并分析其与临床病理特征及预后的相关性。方法: 挖掘 Oncomine 数据库中关于 PD-L1 基因在头颈部癌中的相关数据, 进行 PD-L1 表达量与头颈部癌临床生物学特性的相关分析, 并利用数据库中生存数据进行生存分析。结果: Oncomine 数据库中有关 PD-L1 基因癌组织/正常组织表达量的分析共 176 项, 其中高表达的癌种共 4 项, 低表达 2 项; 在头颈部癌组织中, 显著高表达 1 项。Meta 分析显示, PD-L1 在头颈部癌中呈现高表达, 显著高于正常组织。在人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 阳性的 HNC 患者中 PD-L1 的表达显著高于 HPV 阴性 HNC 患者 (0.38 vs 0.16, $P = 0.018$), 有远处转移的患者显著高于无转移者 (1.36 vs 0.55, $P = 0.004$)。生存分析显示 PD-L1 表达量与生存期无显著相关。结论: PD-L1 在头颈部癌中表达水平高, 与人乳头瘤病毒状态及肿瘤转移相关, 与生存期不相关。

[关键词] 头颈部癌; Oncomine 数据库; PD-L1; HPV

[中图分类号] R737.9; R720.4; R730.5 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.04.003

引文格式: Zhu Y, Ding J, Wang L, et al. PD-L1 expression in head and neck cancer and prognosis of patients: An analysis based on Oncomine database [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(4): 300-306. [朱娅, 丁洁, 王莉, 等. 基于 Oncomine 数据库分析 PD-L1 基因在头颈部癌中的表达及预后 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(4): 300-306.]

PD-L1 Expression in Head and Neck Cancer and Prognosis of Patients: An Analysis Based on Oncomine Database

Zhu Ya, Ding Jie, Wang Li, Wang Juan, Wang Yang

Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China

Corresponding author: Wang Yang, E-mail: helen.wangyang@163.com

This study was supported by grants from The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (NO. 2015NJMUZD038).

[Abstract] **Objective:** To study the expression of programmed death factor 1 (PD-L1/CD274) gene in head and neck cancer and analyze the relation of PD-L1 to clinicopathological features and prognosis of patients. **Methods:** Data of PD-L1 in head and neck cancer were collected from Oncomine database. The correlation between PD-L1 expression and clinical biological characteristics was analyzed. Survival analysis was conducted using data from the database. **Results:** Study results of 176 PD-L1 expression were found. Among them, 4 kinds of tumors showed significantly higher expressed PD-L1 in cancer tissue, and 2 showed lower expression. In head and neck cancer, 1 analysis indicated significant high expression. Meta-analysis indicated that PD-L1 expression in head and neck cancer was significantly higher than that in normal tissue; it in human papillomavirus (HPV)-positive specimens was significantly higher than that in HPV-negative specimens (0.38 vs 0.16, $P = 0.018$); and it in patients with distant metastasis was significantly higher than that in those without metastasis (1.36 vs

0.55, $P = 0.004$). Survival analysis indicated that PD-L1 expression was not significantly correlated to prognosis. **Conclusion:** PD-L1 is highly expressed in head and neck cancer, and its expression is associated with HPV and metastatic status. PD-L1 Expression is not related to the prognosis.

[收稿日期] 2019-11-05 **[修回日期]** 2020-03-16

[基金项目] * 南京医科大学科技发展基金 (编号: 2015NJMUZD038)

[通讯作者] [△] 汪洋, E-mail: helen.wangyang@163.com

[Key words] Head and neck cancer; Oncomine database; PD-L1; HPV

头颈部癌占有恶性肿瘤的 6%,所有癌症相关死亡中的 2%^[1],全球发病率约为 1/600 000^[2]。据报道,吸烟与其发病有较高相关性,此外人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染,特别是 HPV16,也是口咽部鳞癌的主要病因^[3]。尽管手术、放化疗和靶向治疗已联合用于这类患者,但近 50%的患者最终死于原发疾病。近年来,免疫检查点抑制剂成为了新的有效治疗手段,在许多恶性肿瘤中取得了进展。免疫检查点抑制剂能够激活免疫系统,引导机体产生持续而有效的抗肿瘤免疫反应。头颈部鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)被认为是免疫缺陷肿瘤,它的发病与免疫逃逸机制有相关性。研究发现,HNSCC 表面存在程序性死亡因子配体 1(PD-L1/CD274)过度表达,特别在 HPV(+)肿瘤中,由此引起 PD-1/PD-L1 通路上调,产生免疫抑制^[4]。多项研究显示,PD-1/PD-L1 靶向抑制剂在晚期及转移性头颈部癌中取得了有效的治疗效果^[5-7]。

Oncomine 数据库(<https://www.oncomine.org/resource/login.html>)是癌基因芯片及整合数据平台,可用于查询及分析恶性肿瘤基因的相关信息。利用 Oncomine 数据库进行肿瘤及正常组织的差异基因分析,可寻找肿瘤标志物及治疗靶点,指导肿瘤预后及靶向治疗。本文从 Oncomine 数据库中提取头颈部癌 PD-L1 基因数据,比较了肿瘤组织及正常组织 PD-L1 的差异表达,并对亚组进行分析,同时结合高低表达的生存状态,研究 PD-L1 的表达与预后之间的相关性,进一步指导靶向药物的合理使用。

1 资料和方法

1.1 数据提取

从 Oncomine 数据库中提取头颈部癌的 PD-L1 表达的 mRNA 数据,设定搜索条件:1) Gene: PD-L1 (CD274); 2) Analyze type: Head and Neck Cancer, Cancer vs Normal; 3) 分析参数为 P-value < 0.05, Fold change = 1.5, Gene rank = top 10%; 4) 数据类型: mRNA。

1.2 统计学方法

头颈部癌肿瘤组织和正常组织 PD-L1 基因表达差异采取 *t* 检验。PD-L1 表达量的高低与预后的关系采用 Log-rank 检验(生存分析),检验参数 *P* =

0.05,所有检验均采用 Graphpad Prism 8.0.2 软件。

2 结果

2.1 PD-L1 在头颈部癌的表达结果

PD-L1 基因癌组织/正常组织表达量分析共 176 项,癌组织中高表达的共 4 类肿瘤,分别为:结肠癌、头颈部癌、肝癌及淋巴瘤。低表达的 2 类肿瘤,分别是食管癌和胰腺癌。在其余的 14 类肿瘤中均未有满足条件的结果。在头颈部癌中,满足癌组织高表达的研究共 1 项(1/6),无满足要求的低表达研究;在离群值(Outlier)的 13 项研究中,共 3 项显示高表达,2 项显示低表达(图 1)。整合头颈部癌中 PD-L1 高表达的这 6 项研究(共 10 项分析)的结果显示,PD-L1 基因在头颈部癌中的所有差异基因中排名第 4 121 位(*P* < 0.05),提示 PD-L1 在头颈部癌中较正常组织呈高表达,去除 2 个关于甲状腺癌的研究后,共包括 242 例样本的 8 项分析,结果显示 PD-L1 在其所有差异基因中排名为第 4 374 位(*P* < 0.05),提示在肿瘤组织中显著高表达(图 2)。

Analysis Type by Cancer	Cancer vs. Normal	Cancer vs. Cancer		Outlier
		Cancer Histology	Multi-cancer	
Bladder Cancer			1	1
Brain and CNS Cancer		1		3 6
Breast Cancer		1 2		9 7
Cervical Cancer				3
Colorectal Cancer	1			4 1
Esophageal Cancer	1			1 3
Gastric Cancer				1 2
Head and Neck Cancer	1	1		3 2
Kidney Cancer		1		1 3
Leukemia		2		3
Liver Cancer	1			2
Lung Cancer		1 1		7 4
Lymphoma	1	1 3		3 2
Melanoma				3 1
Myeloma				1
Other Cancer		1		1 6
Ovarian Cancer				2 2
Pancreatic Cancer	1		1	1 2
Prostate Cancer				2 1
Sarcoma		1 1		3 1
Significant Unique Analyses	4 2	7 9	2	45 44
Total Unique Analyses	270	452	153	548

图 1 Oncomine 数据库中 PD-L1 在多种肿瘤中的表达
Figure 1. PD-L1 Expression of Multiple Tumors in Oncomine Database

Red represents the number of high-expression studies of PD-L1 that meet the requirements. The darker the color, the higher the expression. Blue represents the number of studies with low expression of PD-L1. The darker the color, the lower the expression.

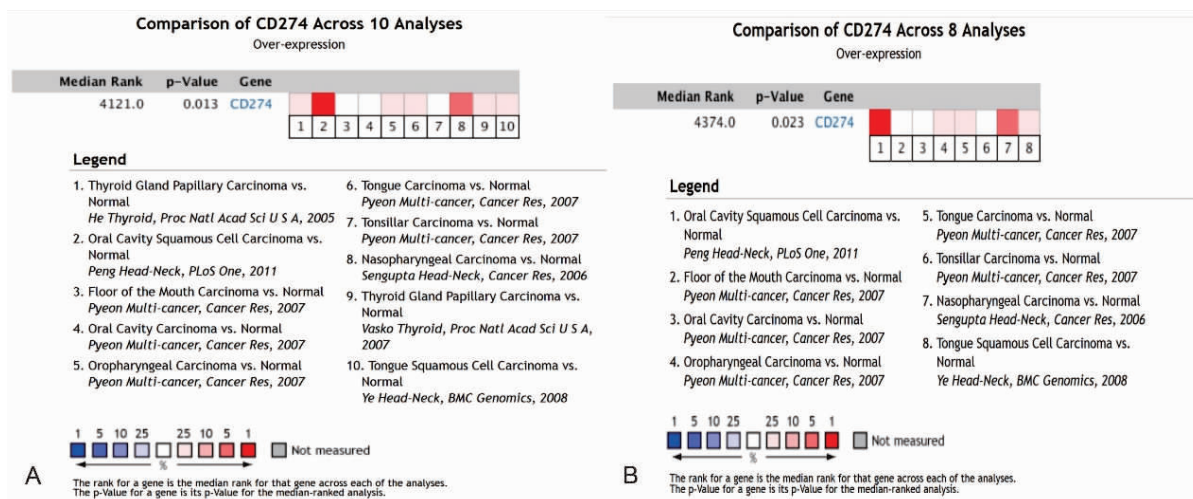


图2 PD-L1 在头颈癌中的表达结果

Figure 2. PD-L1 Expression in Head and Neck Cancers

A. PD-L1 expression in 10 analyses of head and neck cancers; B. After removing 2 studies of thyroid cancer, PD-L1 expression in 8 analyses of head and neck cancer. The bars show the results of studies with high expression of PD-L1 (CD724). The darker the color, the higher the PD-L1 expression in the chip.

2.2 PD-L1 在肿瘤组织与正常组织的表达差异

去除甲状腺癌的 2 项分析后,在剩余 8 项头颈

癌数据分析中,PD-L1 表达的癌组织/正常组织差异 (图 3)。

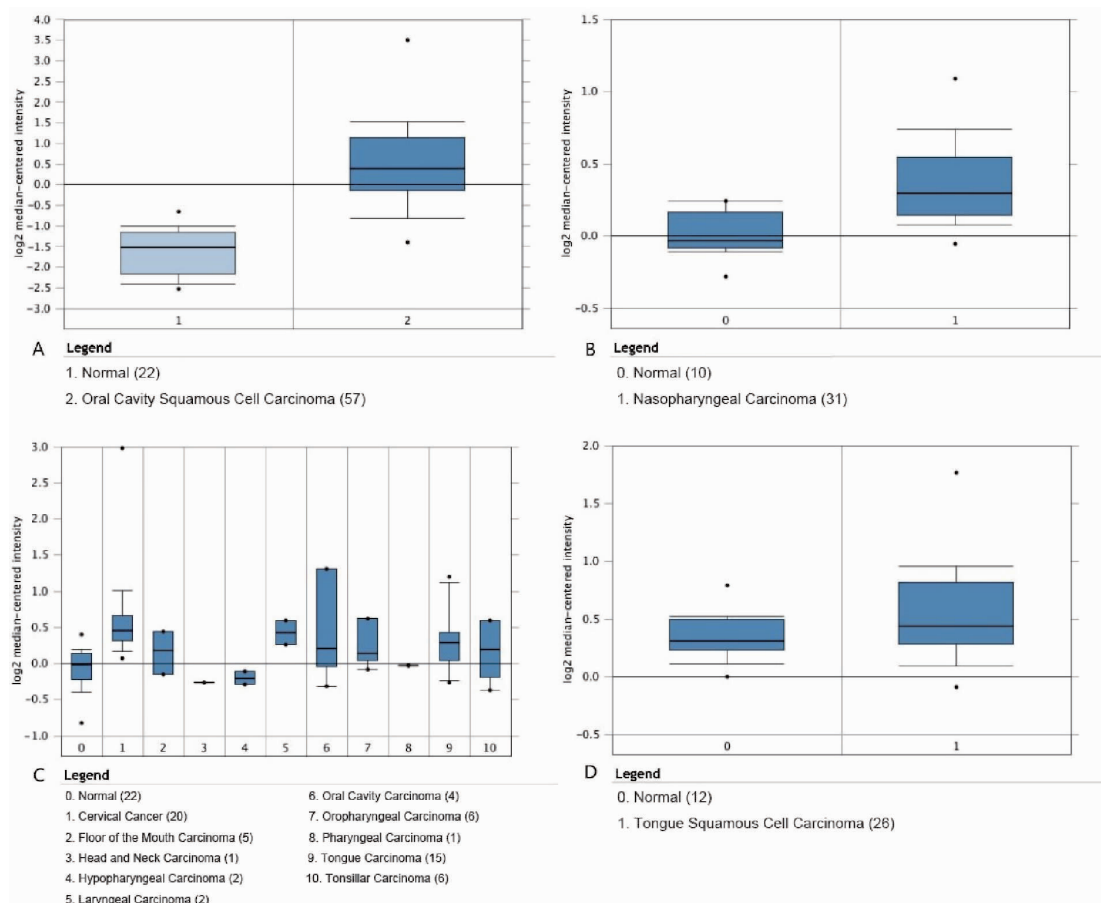


图3 PD-L1 在头颈部癌组织与正常组织的表达

Figure 3. PD-L1 Expression of Tumor Tissue and Normal Tissue in Head and Neck Cancer

A. Peng et al; B. Sengupta et al; C. Pyeon et al; D. Ye et al.

2.3 PD-L1 表达与 HPV 状态的相关性

根据 Oncomine 数据库对于临床病理资料的分类结果,共 83 例样本提供了 HPV 状态。在 HPV

(+) 的 33 例 HNC 患者中,PD-L1 的平均表达量为 0.38,在 50 例 HPV(-) 患者中,PD-L1 的表达量为 0.16,两者差异有统计学意义($P=0.018$)(图 4A)。

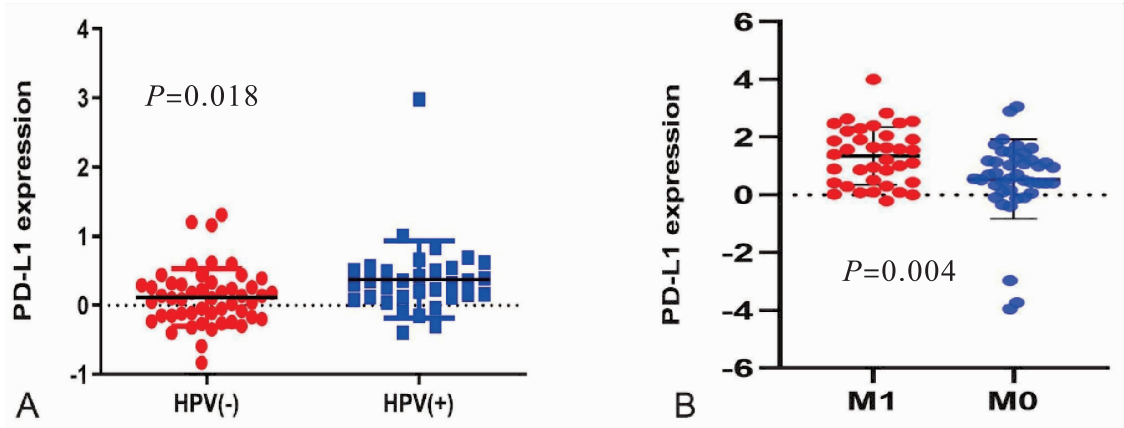


图 4 PD-L1 在不同分类肿瘤组织中的表达差异

Figure 4. PD-L1 Expression in Different Tumor Status

A. PD-L1 expression in different HPV status; B. PD-L1 expression in different M stages.

2.4 PD-L1 表达与病理分级及肿瘤转移的相关性

在可获得肿瘤病理分化程度的 53 例标本中,其中 Grade 1~2 级患者 32 例,Grade 3~4 级患者 21 例,PD-L1 在 Grade 1~2 级患者中的平均表达量为 0.37,在 Grade 3~4 级患者中的表达量为 0.34,差异无统计学意义($P=0.836$)。可获知转移情况的 79 例标本中,37 例有远处转移,其 PD-L1 平均表达量为 1.36,42 例无远处转移,PD-L1 平均表达量为 0.55,转移组的 PD-L1 表达显著高于非转移组,差异有统计学意义($P=0.004$)(图 4B)。

2.5 PD-L1 表达与生存的相关性

为了研究 PD-L1 表达量与预后的相关性,从 Oncomine 数据库提取了 80 例标本,均可提供 PD-L1

基因表达数据、生存状态及生存时间相关信息,包括口腔、口咽、下咽及舌鳞状细胞癌 4 个癌种,男女比例为 19:1,中位年龄 58.5 岁,具体临床信息见表 1。分析后绘制出生存曲线,选取 mRNA 表达量中位数作为界值,其中高表达及低表达均为 40 例,中位生存时间分别为 80 个月及 54 个月。经过 log-rank 检验后结果显示 PD-L1 表达与预后无显著相关性[PD-L1(+)/PD-L1(-),HR:0.745, $P=0.417$]。我们再次用 GEPIA 数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn>)验证 HNSCC PD-L1 mRNA 表达与生存时间关系,发现 PD-L1 表达量与生存期仍然无显著相关性(图 5)。

表 1 80 例头颈部鳞癌患者临床信息

Table 1. Clinical Information of the 80 Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

Variable	Oral cavity (n = 10)	Oropharynx (n = 17)	Hypopharynx (n = 36)	Tongue (n = 17)
Gender				
Male	9 (90.0%)	16 (94.1%)	35 (97.2%)	16 (94.1%)
Female	1 (10.0%)	1 (5.9%)	1 (2.8%)	1 (5.9%)
Age (year)				
≥58.5	4 (40.0%)	7 (41.2%)	19 (52.8%)	11 (64.7%)
<58.5	6 (60.0%)	10 (58.8%)	17 (47.2%)	6 (35.3%)
PD-L1 expression				
High	5 (50.0%)	10 (58.8%)	15 (41.7%)	10 (58.8%)
Low	5 (50.0%)	7 (41.2%)	21 (58.3%)	7 (41.2%)
Median OS (M)	90.0	77.0	34.5	63.0

OS: Overall survival; M: month.

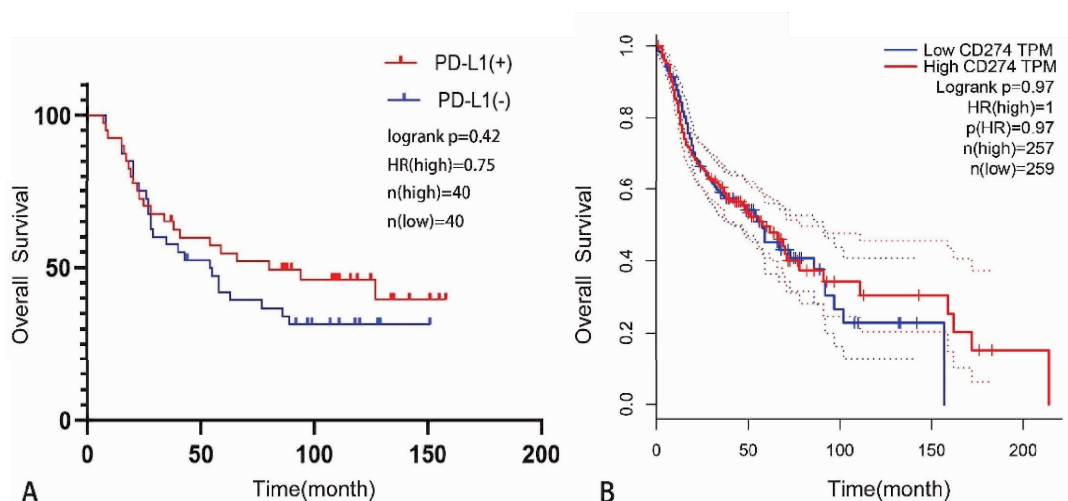


图5 PD-L1 高表达和低表达的头颈部癌患者生存差异

Figure 5. Survival Analysis of Patients with High and Low PD-L1 Expression of Head and Neck Cancer

A. No significant difference in survival between high and low PD-L1 expression with Oncomine database; B. No significant difference in survival between high and low PD-L1 expression with GEPIA database.

3 讨论

据统计,美国 2018 年新发恶性肿瘤中,口腔及咽喉部癌约占 3.7%,其中鳞状细胞癌占 90% 以上,吸烟是致癌的第一诱因,HPV 感染则是口咽部鳞癌的另一大诱因^[8-9]。研究显示,HPV 感染能促进鳞癌的发生,HNSCC 患者中 HPV 的感染率约 57% ~ 72%^[10]。近年来,吸烟相关的头颈部肿瘤呈下降趋势,而 HPV 相关的头颈部癌较前明显增加,发病年龄提前^[11-13]。

尽管采用放化疗及靶向治疗,2017 年以前,对于复发转移性的 HNSCC,铂类药物进展后的治疗方法仅限于单药化疗或化疗联合西妥昔单抗治疗,患者中位生存时间不超过 7 个月^[14-15]。多项研究发现 HNSCC 细胞表面存在 PD-L1 过表达,因此免疫检查点抑制剂 PD-1/PD-L1 单克隆抗体在治疗头颈部癌中也成为了关键调节点。Ⅲ期多中心临床研究 CheckMate-141 和 KEYNOTE-040 的研究结果显示,免疫治疗能够改善一线治疗后复发转移的头颈部癌的预后^[6-7];KEYNOTE-040 研究中,铂类等化疗进展后的 HNSCC 患者接受每 3 周 200 mg 剂量的 Pembrolizumab 治疗,平均生存期可达到 8.4 个月,PD-L1 高表达的患者甚至达到 11.6 个月的总生存期。同样在 CheckMate-141 中,Nivolumab 组较化疗组表现出近 3 倍的生存优势。因此,美国 FDA 在 2016 年已经批准最早的两个 PD-1 单克隆抗体用于复发转移性的 HNSCC 的二线及后续治疗。目前国内免疫治疗在多种肿瘤中相继开展,但价格昂贵,因此免

疫治疗前预测其治疗效果具有一定必要性。

如何挑选免疫治疗潜在有效的患者仍是临床关注的重点问题。在 Ib 期临床研究 KEYNOTE-012 中,对于复发转移的 HNSCC,HPV(+) 患者的客观缓解率为 HPV(-) 患者的近 2 倍(25% vs 14%)^[16],并且在多项研究中均显示一致结果^[17-18]。既往研究也发现,HPV 相关的 HNSCC 可能存在较为独立的异常免疫过程,导致对于 HPV 感染的长期适应和宿主耐受^[19-20]。本文分析显示,HPV(+) 患者肿瘤的 PD-L1 表达量较 HPV 阴性明显增高,并具有显著差异,这预示在 PD-L1 状态不明的情况下,HPV 状态或可用来预测抗 PD-1 单克隆抗体的治疗效果。分析还显示 PD-L1 表达在远处转移的标本中较无远处转移者增高,具有显著差异,提示 PD-L1 表达可能与肿瘤分期具有相关性,但这个结论仍需要通过全面的临床分期及大样本数据证实。

本文通过 oncomine 数据库分析显示,头颈部恶性肿瘤的 PD-L1 表达较正常组织显著增高,与既往研究报道相一致。生存分析显示 PD-L1 表达量与预后不相关,并且该结果在 GEPIA 数据库中得到验证。既往有研究显示,实体瘤中 PD-L1 表达与预后呈负相关,如食管癌、胃癌、泌尿系统恶性肿瘤等^[21],同样该结论在头颈部肿瘤中也得到过验证^[22]。然而值得注意的是,作为 PD-L1 高表达或低表达的界定,至今无统一标准,绝大多数文献中采用免疫组化法,使用肿瘤细胞阳性比例分数作为比较及界定标准。但由于免疫系统同样表达 PD-L1,联合阳性分数有时也被作为参考标准。对于 PD-L1

mRNA 的检测,有采用原位杂交技术,也有本文中数据库采用的转录组测序技术^[23]。本文中的分析采用表达量的中位值作为界值,比较高表达与低表达各 40 例标本的 PD-L1 表达及总生存期无显著差异,该结果也在 GEPIA 数据库中得到验证。

作为 PD-L1 受体的程序性死亡因子受体 1 基因通常在活化的 B 细胞、CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞,树突状细胞、自然杀伤细胞、抗原递呈细胞及单核细胞中表达,既往研究显示在 HPV(+) 的 HNSCC 中,PD-L1(+) 的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)显著增加^[22-24],该类人群对于抗 PD-1 免疫治疗的反应率更高^[25]。由于 HPV 感染的 HNSCC 患者持续表达 E6、E7 肿瘤蛋白,其可作为免疫治疗的另一靶点,目前已有相关研究正在开展^[26],探讨蛋白靶点与现有的免疫检查抑制剂联合是否能产生协同的效果值得探索。细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)在调节性 T 细胞(Treg)中表达,是调节 Treg 细胞功能及抗肿瘤免疫活性的关键分子。研究显示,CTLA-4(+) 的 Treg 细胞在头颈部癌中增多^[27-28],特别是在 PD-1(+) 及 CTLA-4(+) 的 Treg 细胞中。在 HNC 中,不同免疫微环境下 CTLA-4 的具体意义尚存在争议。在 Oncomine 数据库中,有一项 CTLA-4 在 HNC 中呈现高表达的研究,但因缺乏与其相关的 CD80、CD86、PD-1 等分子分型数据,未具体分析其表达特点。本文利用 Oncomine 数据库进行数据分析时,仍存在一些缺陷,因缺乏如多种实验方法确定 PD-L1 表达,关于 PD-1、CTLA4 相关表达数据,及临床数据如烟草接触等重要临床数据,无法对肿瘤相关基因、肿瘤分子分型及临床病理特征做进一步深入分析。

共表达分析中显示与 PD-L1 共表达的基因包括 *RAC2*、*EPHB2*、*FLNA* 等,目前尚未有关于这些基因的内在联系机制的研究,我们亟待进一步的研究探索。目前 Oncomine 数据库关于 PD-L1、PD-1、CTLA-4 相关的数据仍较为有限,希望随着免疫治疗的普及和推广,具有更全面和细化的数据及分类。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要

求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Economopoulou P, Perisanidis C, Giotakis EI, et al. The emerging role of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Anti-tumor immunity and clinical applications[J]. Ann Transl Med, 2016, 4(9):173-186.
- [2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. Int J Cancer, 2010, 127(12):2893-2917.
- [3] Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(32):4294-4301.
- [4] Ferris RL, Whiteside TL, Ferrone S. Immune escape associated with functional defects in antigen-processing machinery in head and neck cancer[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(13):3890-3895.
- [5] Dionne LK, Driver ER, Wang XJ. Head and neck cancer stem cells: From identification to tumor immune network[J]. J Dent Res, 2015, 94(11):1524-1531.
- [6] Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): A randomised, open-label, phase 3 study[J]. Lancet, 2019, 393(10167):156-167.
- [7] Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. New Eng J Med, 2016, 375(19):1856-1867.
- [8] Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(9):709-720.
- [9] Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(23):1801-1810.
- [10] 李俏丽,李超,王薇,等. 口腔、口咽鳞状细胞癌中 HPV 感染与 EGFR 之间的相关性研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(2):78-83.
- [11] Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, et al. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(4):612-619.
- [12] Snow AN, Laudadio J. Human papillomavirus detection in head and neck squamous cell carcinomas[J]. Adv Anat Pathol, 2010, 17(6):394-403.
- [13] D Souza G, Zhang HH, D Souza WD, et al. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16-negative head and neck cancer

- [J]. Oral Oncol, 2010, 46(2):100-104.
- [14] Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer[J]. Eur J Cancer, 2004, 40(14):2071-2076.
- [15] Vermorken JB, Herbst RS, Leon X, et al. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies[J]. Cancer, 2008, 112(12):2710-2719.
- [16] Seiwert TY, Burtneess B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): An open-label, multicentre, phase 1b trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(7):956-965.
- [17] Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19):1856-1867.
- [18] Hanna GJ, Lizotte P, Cavanaugh M, et al. Frameshift events predict anti-PD-1/L1 response in head and neck cancer[J]. JCI Insight, 2018, 3(4):98811.
- [19] Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, et al. Evidence for a role of the PD-1:PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cancer Res, 2013, 73(6):1733-1741.
- [20] Sim F, Leidner R, Bell RB. Immunotherapy for head and neck cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2019, 33(2):301-321.
- [21] Wu P, Wu D, Li L, et al. PD-L1 and survival in solid tumors: A meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(6):e0131403.
- [22] Lyu X, Zhang M, Li G, et al. PD-1 and PD-L1 expression predicts radiosensitivity and clinical outcomes in head and neck cancer and is associated with HPV infection[J]. J Cancer, 2019, 10(4):937-948.
- [23] Duncan DJ, Scott M, Scorer P, et al. Assessment of PD-L1 mRNA and protein expression in non-small cell lung cancer, head and neck squamous cell carcinoma and urothelial carcinoma tissue specimens using RNAScope and immunohistochemistry[J]. PLoS One, 2019, 14(4):e0215393.
- [24] Hong AM, Vilain RE, Romanes S, et al. PD-L1 expression in tonsillar cancer is associated with human papillomavirus positivity and improved survival: Implications for anti-PD1 clinical trials[J]. Oncotarget, 2016, 7(47):77010-77020.
- [25] Li T, Zhang G, Wu P, et al. Dissection of myogenic differentiation signatures in chickens by RNA-Seq analysis[J]. Genes (Basel), 2018, 9(1):E34.
- [26] Aggarwal C, Cohen RB, Morrow MP, et al. Immunotherapy targeting HPV16/18 generates potent immune responses in HPV-Associated head and neck cancer[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(1):110-124.
- [27] Jie HB, Schuler PJ, Lee SC, et al. CTLA-4(+) regulatory T cells increased in cetuximab-treated head and neck cancer patients suppress NK cell cytotoxicity and correlate with poor prognosis[J]. Cancer Res, 2015, 75(11):2200-2210.
- [28] Montler R, Bell RB, Thalhoffer C, et al. OX40, PD-1 and CTLA-4 are selectively expressed on tumor-infiltrating T cells in head and neck cancer[J]. Clin Transl Immunol, 2016, 5(4):e70.