

• 论 著 •

外周免疫评分对非小细胞肺癌免疫治疗疗效的影响及相关预测模型的构建^{*}

何冠锋¹, 林 慧^{2△}, 林春雨¹, 曾 煜¹, 宋楚歌³, 黄志发³

1. 广东医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科二区, 广东湛江 524000; 2. 广东医科大学附属第二医院健康管理中心, 广东湛江 524000; 3. 广东医科大学, 广东湛江 524023

摘 要:目的 探讨外周免疫评分对非小细胞肺癌(NSCLC)患者免疫治疗疗效的影响,并构建治疗疗效的评估模型。**方法** 选取2018年3月至2021年9月于该院接受免疫治疗的190例NSCLC患者为研究对象。根据外周免疫评分将其分为免疫正常组(135例)、免疫低下组(25例)、免疫亢进组(30例),根据治疗疗效将患者分为有效组和无效组。建立Nomogram模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线及内部数据验证其性能,采用Logistic回归模型分析患者治疗疗效的影响因素。**结果** 与免疫低下组及免疫亢进组相比,免疫正常组总有效率及疾病控制率均较高($P<0.05$);与无效组相比,有效组吸烟、骨转移、TNM分期处于Ⅲ~Ⅳ期、免疫外周评分 >0 或 <0 分者比例,以及中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)较低($P<0.05$);ROC曲线分析显示,NLR、PLR预测免疫治疗疗效的曲线下面积(AUC)分别为0.662(95%CI:0.590~0.729)、0.721(95%CI:0.651~0.783),cut-off值分别为4.23、195.67;吸烟、骨转移、TNM分期、外周免疫评分、NLR、PLR均是免疫治疗疗效的影响因素($P<0.05$);Nomogram模型预测患者治疗疗效的C-index为0.727(95%CI:0.684~0.810),Nomogram模型预测患者治疗疗效的风险阈值 >0.07 。**结论** 免疫外周评分正常NSCLC患者免疫治疗疗效较好,构建的Nomogram模型可较好地预测患者治疗疗效。

关键词:非小细胞肺癌; 外周免疫评分; 免疫治疗; Nomogram模型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.09.010 **中图法分类号:**R730.51;R734.2

文章编号:1673-4130(2023)09-1070-06 **文献标志码:**A

Influence of peripheral immune score on the immunotherapy efficacy of non-small cell lung cancer and the construction of related prediction model^{*}

HE Guanfeng¹, LIN Hui^{2△}, LIN Chunyu¹, ZENG Yu¹, SONG Chuge³, HUANG Zhifa³

1. Respiratory and Critical Care Medicine Section II, the Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524000, China; 2. Health Management Center of the Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524000, China; 3. Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524023, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of peripheral immune score on the immunotherapy efficacy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), and to construct an evaluation model for therapeutic efficacy. **Methods** A total of 190 patients with NSCLC who received immunotherapy in the hospital from March 2018 to September 2021 were selected as the study objects. According to peripheral immune scores, the patients were divided into normal immune group (135 cases), immunocompromised group (25 cases) and hyper-immune group (30 cases), and the patients were divided into effective group and ineffective group according to therapeutic efficacy. A Nomogram model was established to verify the clinical efficacy by receiver operating characteristic (ROC) curve and internal data, and the influencing factors were analyzed by Logistic regression model. **Results** Compared with immunocompromised group and hyperimmune group, the total effective rate and disease control rate of immune normal group were higher ($P<0.05$). Compared with the ineffective group, the proportion of smokers, bone metastases, TNM stage in stage Ⅲ to Ⅳ, peripheral immune score >0 or <0 , NLR and PLR in the effective group were lower ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area

^{*} 基金项目:广东省湛江市科技计划项目(2021A1003-2)。

作者简介:何冠锋,男,主治医师,主要从事呼吸与重症医学科临床研究。△ 通信作者,E-mail:994012024@qq.com。

under the curve (AUC) of NLR and PLR to predict the efficacy of immunotherapy were 0.662 (95% CI: 0.590–0.729) and 0.721 (95% CI: 0.651–0.783) respectively. The cut-off values were 4.23 and 195.67, respectively. Smoking, bone metastasis, TNM stage, peripheral immune score, NLR and PLR were all influencing factors of immunotherapy efficacy ($P < 0.05$). The risk C-index of Nomogram model predicting the efficacy of treatment was 0.727 (95% CI: 0.684–0.810). The risk threshold of Nomogram model predicting the curative effect was over 0.07. **Conclusion** Patients with normal peripheral immune scores shows better immunotherapy efficacy and the established Nomogram model could better predict the therapeutic efficacy of patients.

Key words: non-small cell lung cancer; peripheral immune score; immunotherapy; Nomogram model

流行病学数据显示,肺癌是目前世界范围内发病率和死亡率居第一的恶性肿瘤,每年大约有 180 万新增病例,对人类的生命安全威胁极大,根据病理分型,其中最主要的类型就是非小细胞肺癌(NSCLC),占肺癌的 85%^[1-2]。该病的临床治疗手段依旧是以手术治疗为主,放射或其他靶向治疗为辅,但患者预后较差,药物使用有局限性,以及容易导致不良反应等问题还是十分严峻^[3-4]。随着对肿瘤免疫研究的深入,免疫检查点抑制剂(ICI)由于疗效维持时间长、不良反应较少等优点越来越受到重视,其既可作为单一治疗药物,也可用于联合治疗^[5-6]。目前,以外周免疫评分预测恶性肿瘤疗效与预后是临床预测模型研究的热点,但相关研究多局限于肿瘤原发病灶微环境的免疫评估,而外周免疫评分作为体现机体整体免疫功能的指标,在肺癌疗效中的价值有待深入研究^[7]。此外, Nomogram 模型是医学中常用的评估预后工具,通过整合不同预后相关变量,能够生成临床事件的单个数值概率,可满足对生物和临床整合模型需求,推动个性化医疗,以协助临床决策^[8]。因此,本研究主要分析外周免疫评分预测 NSCLC 免疫治疗疗效的价值,并建立一个可以准确评估疗效的 Nomogram 模型,为临床防治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2021 年 9 月于该院接受免疫治疗的 190 例 NSCLC 患者作为研究对象,其中男 114 例、女 76 例,平均年龄(63.83±6.62)岁。纳入标准:(1)符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)》^[9]中 NSCLC 的诊断标准;(2)血常规和心、肺、肝、肾功能检查均正常,可耐受免疫治疗;(3)未接受其他抗肿瘤治疗;(4)年龄>18 岁;(5)临床资料完整。排除标准:(1)治疗依从性较差者;(2)合并有免疫性疾病者;(3)合并有传染性疾病者;(4)存在不可测量的病灶者;(5)缺乏疾病病理学诊断结果者。本研究经本院伦理委员会批准,所有患者及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 收集仔细询问并记录患者的临床资料,包括年龄、性别、体重指数(BMI)、吸烟、骨转

移、TNM 分期、分化程度、病理类型、病程、外周免疫评分、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)。

1.2.2 免疫治疗 所有患者均接受免疫治疗,静脉滴注信迪利单抗,200 毫克/次,滴注时间 30~60 min,每周治疗 1 次为 1 个疗程,治疗 2 个疗程后评价疗效。

1.2.3 外周免疫评分标准 根据外周免疫评分系统相关标准^[11],将患者分为免疫正常组(135 例)、免疫低下组(25 例)、免疫亢进组(30 例)。

1.2.4 免疫治疗效果评价 按照实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)1.1^[10]分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD),计算总有效率:缓解率(RR)=(CR+PR)/总例数×100%;疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。根据临床疗效将 CR、PR、SD 患者作为有效组,PD 患者作为无效组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用率或构成比表示,采用 χ^2 检验。对于单因素分析差异有统计学意义的连续变量,根据 cut-off 值将其转化为二分类变量,行受试者工作特征(ROC)曲线分析;采用 Logistic 回归模型分析影响患者疗效的因素,构建 Nomogram 模型,内部验证采用 R 语言软件 3.5.2 版,使用 C-index 和校准曲线来评价模型性能;采用决策曲线分析法(DCA)评估 Nomogram 模型的临床净收益。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫正常组、免疫低下组及亢进临床疗效比较 与免疫低下组及免疫亢进组相比,免疫正常组总有效率及疾病控制率均较高($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 有效组和无效组患者一般资料比较 根据临床疗效,将 190 例患者分为有效组(128 例)和无效组(62 例)。两组患者年龄、性别、BMI、分化程度、病理类型、病程等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);与无效组相比,有效组吸烟、骨转移、TNM 分期处于Ⅲ~Ⅳ期及免疫外周评分(>0 或<0 分)比

例,以及 NLR、PLR 较低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR	DCR
免疫正常组	135	14(10.37)	51(37.78)	35(25.93)	35(25.93)	65(48.15)	100(74.07)
免疫低下组	25	1(4.00)	2(8.00)	4(16.00)	18(72.00)	3(12.00)	7(28.00)
免疫亢进组	30	2(6.67)	5(16.67)	5(16.67)	18(60.00)	7(23.33)	12(40.00)
χ^2			27.944			15.421	86.357
P			<0.001			<0.001	<0.001

表 2 两组一般资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 n(%)]

项目	有效组 (n=128)	无效组 (n=62)	t/ χ^2	P
年龄(岁)	63.50±5.50	64.50±8.50	0.845	0.401
性别			0.064	0.801
男	76(59.38)	38(61.29)		
女	52(40.62)	24(38.71)		
BMI(kg/m ²)	22.52±4.35	22.60±5.24	0.116	0.908
吸烟			33.33	<0.001
是	44(34.37)	49(79.03)		
否	84(65.63)	13(20.97)		
骨转移			28.860	<0.001
是	40(31.25)	45(72.58)		
否	88(68.75)	17(27.42)		
TNM 分期			7.822	0.005
I~II 期	85(66.41)	28(45.16)		
III~IV 期	43(33.59)	34(54.84)		
分化程度			0.512	0.774
低	46(35.94)	20(32.26)		
中	43(33.59)	20(32.26)		
高	39(30.47)	22(35.48)		
病理类型			0.055	0.814
腺癌	29(22.66)	15(24.19)		
鳞癌	99(77.34)	47(75.81)		
病程(月)	34.50±9.25	35.50±8.30	0.722	0.471
外周免疫评分(分)			9.539	0.002
>0 或<0	28(21.87)	27(43.55)		
0	100(78.13)	35(56.45)		
NLR	3.25±1.05	3.98±1.36	-15.915	<0.001
PLR	165.75±28.45	190.85±30.21	-21.596	<0.001

2.3 ROC 曲线分析 NLR、PLR 预测免疫治疗疗效

表 3 ROC 曲线分析结果

指标	AUC	95%CI	cut-off 值	SE	P	灵敏度(%)	特异度(%)
NLR	0.662	0.590~0.729	4.23	0.044	<0.001	50.00	80.47
PLR	0.721	0.651~0.783	195.67	0.040	<0.001	46.77	89.06

的 AUC 分别为 0.662、0.721, cut-off 值分别为 4.23、195.67。见图 1、表 3。

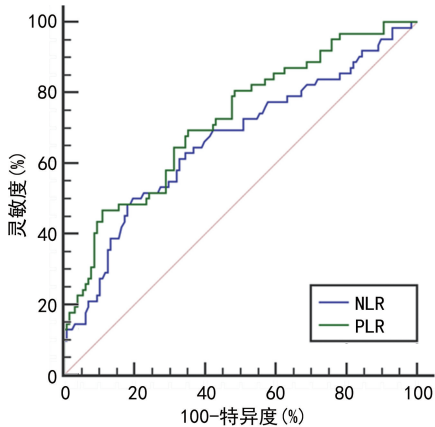


图 1 ROC 曲线分析

2.4 Logistic 回归分析 将吸烟、骨转移、TNM 分期、外周免疫评分、NLR、PLR 纳入回归分析,吸烟(是)、骨转移(是)、TNM 分期(III~IV 期)、外周免疫评分(>0 或<0 分)、NLR(>4.23)、PLR(>195.67)是免疫治疗疗效的影响因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 预测疗效的 Nomogram 模型 吸烟、骨转移、TNM 分期、外周免疫评分、NLR、PLR 均为构建 Nomogram 模型的预测因子。见图 2。

2.6 Nomogram 模型校准曲线及 DCA 分析 内部验证结果显示,Nomogram 模型预测患者治疗疗效的风险 C-index 为 0.727(95%CI:0.684~0.810)。校准曲线显示,观测值与预测值之间保持较好一致性。见图 3。DCA 结果显示,Nomogram 模型预测患者治疗疗效的风险阈值>0.07,Nomogram 模型提供临床净收益。此外,Nomogram 模型临床净收益均高于吸烟、骨转移、TNM 分期、外周免疫评分、NLR、PLR。见图 4。

表 4 免疫治疗疗效的影响因素分析

项目	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
吸烟(是 vs. 否)	0.642	0.316	4.130	0.032	1.901	1.325~2.069
骨转移(是 vs. 否)	0.636	0.236	7.263	0.019	1.889	1.054~2.336
TNM 分期(Ⅲ~Ⅳ期 vs. Ⅰ~Ⅱ期)	0.527	0.211	6.238	0.025	1.694	1.003~2.549
外周免疫评分(>0 或<0 分 vs. 0 分)	0.843	0.265	10.120	<0.001	2.323	1.585~2.633
NLR(>4.23 vs. ≤4.23)	0.704	0.241	8.533	0.004	2.021	1.894~2.668
PLR(>195.67 vs. ≤195.67)	0.697	0.217	8.505	0.003	2.011	1.895~2.117

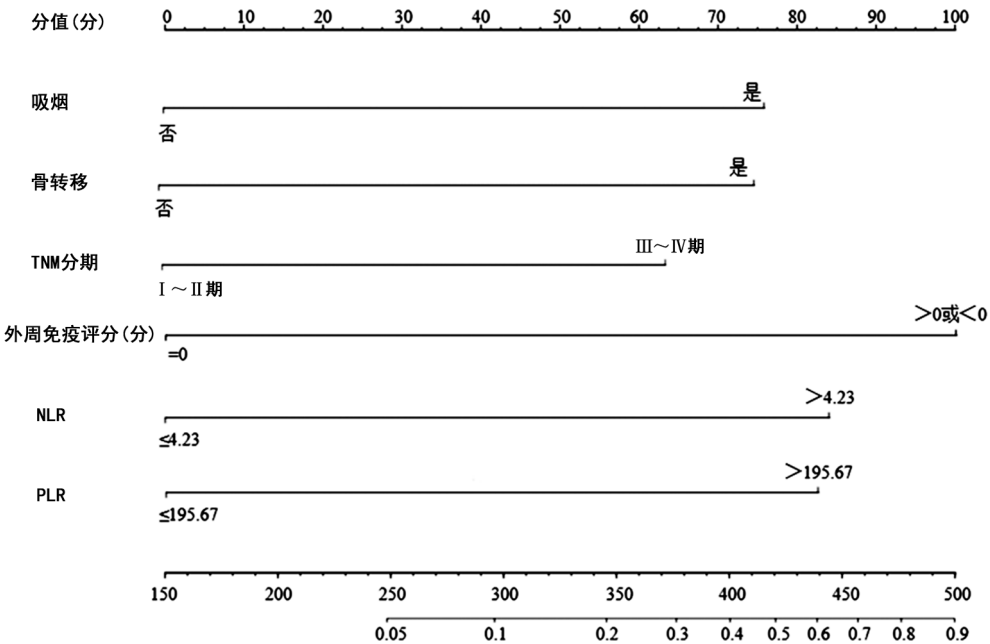


图 2 免疫治疗疗效的列线图预测模型

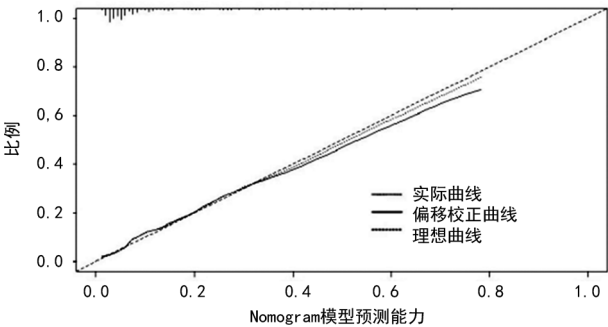


图 3 免疫治疗疗效的列线图模型预测能力分析

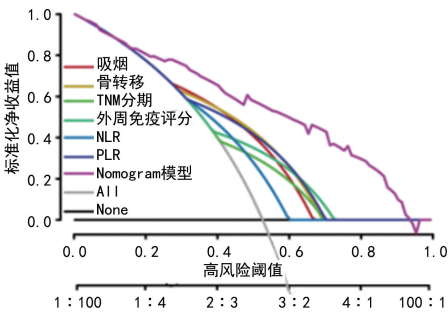


图 4 列线图模型及各预测因子决策曲线分析

3 讨 论

目前在国际范围内,肺癌依旧是癌症患者死亡的

主要原因,其中以 NSCLC 最为显著^[12]。大多 NSCLC 患者在确诊时已属于疾病晚期,即使是接受根治性手术治疗,效果也并不理想。目前,免疫治疗作为新的治疗方法,在各种类型肿瘤治疗中疗效较好;其中,信迪利单抗属于 PD-1 免疫治疗药物,对复发或者难治的霍奇金淋巴瘤疗效显著,且可用于肺癌治疗^[13]。

有研究指出,免疫细胞与 NSCLC 患者预后及临床分期关系密切^[14]。另有研究显示,外周免疫评分可提示病灶区域的免疫微环境,并能预测患者的总生存期,对比 TNM 分期能更好地预测临床结局^[15]。此外,Nomogram 模型是肿瘤生存预测较好的临床工具。因此,本研究从外周免疫评分的角度分析其对免疫治疗疗效的影响,并建立一个可以预测患者免疫治疗疗效的模型。本研究结果显示,免疫正常组总有效率及疾病控制率均较免疫低下组及免疫亢进组升高($P<0.05$)。这与罗添乐等^[11]研究有一定的相同之处,该研究提到外周免疫评分可客观反映患者的生存时间,是肿瘤患者“正虚”及预后的评估指标。本研究结果还显示,与无效组比较,有效组吸烟、骨转移、TNM 分期处于Ⅲ~Ⅳ期及免疫外周评分>0 或<0

分者较少, NLR 和 PLR 水平较低, 这提示以上变量与患者临床疗效有一定的相关性。有研究显示, 吸烟者基因突变发生率更高, 无进展生存期更长, 会使肺鳞癌患者存在体细胞高频突变, 对其预后有一定的影响^[16]。还有研究表明, 在临床上分期越晚, 患者预后越差^[17], 所以 TNM 分期可能是 NSCLC 患者预后的参考因素; 但也有研究认为 TNM 分期与其并没有相关性^[18]。本研究单因素分析及 ROC 曲线分析结果显示, NLR、PLR 均具有预测价值。赵之标等^[19]指出, NLR 和 PLR 可反映全身炎症反应的水平, 与肿瘤导致的细胞破坏有密切联系, 在 NSCLC 的免疫领域中占据主导地位, 并认为 NLR 和 PLR 与患者免疫治疗疗效息息相关, 是预测其疗效和预后的理想指标。王婷等^[20]还认为, 骨转移在骨髓微环境中, 会使患者免疫反应降低, 从而产生一部分有效的毒性细胞和大量未成熟和抑制的免疫细胞, 骨转移的患者会有 ICI 耐药的倾向, 所以其可以较好地预测 ICI 的疗效。本研究中, Logistic 回归分析结果显示, 吸烟(是)、骨转移(是)、TNM 分期(Ⅲ~Ⅳ期)、外周免疫评分(>0 或≤0 分)、NLR(>4.23)、PLR(>195.67)均是影响免疫治疗疗效的影响因素, 这与以上研究结果也基本一致, 也与孙静玮等^[21]提出的“免疫正常化”概念相契合。

本研究将影响变量纳入 Nomogram 模型, 内部验证结果显示, Nomogram 模型预测患者治疗疗效的风险 C-index 为 0.727(95%CI:0.684~0.810)。校准曲线显示, 观测值与预测值保持较好一致性。DCA 结果显示, Nomogram 模型预测患者治疗疗效的风险阈值>0.07, 临床净收益均高于吸烟、骨转移、TNM 分期、外周免疫评分、NLR、PLR, 这说明构建的模型具有较好的预测价值。有研究认为, 年龄和性别也可能是影响患者疗效的因素^[22], 但该结果还存在一定争议, 本研究在单因素分析中并未发现其有统计学意义。

综上所述, 吸烟、骨转移、TNM 分期、外周免疫评分、NLR、PLR 是免疫治疗疗效的影响因素, 且基于以上变量构建的 Nomogram 模型可用于患者治疗疗效预测。然而, 本研究采用的是内部数据验证, 在结论的广泛适用性上或许存在一定限制。

参考文献

[1] CAO M, CHEN W. Epidemiology of lung cancer in China [J]. Thorac Cancer, 2019, 10(1): 3-7.

[2] 袁灿亮, 李进军, 金功超, 等. 贝伐单抗联合顺铂治疗恶性胸膜间皮瘤合并胸腔积液的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(23): 42-45.

[3] LI Y J, LEI Y H, YAO N, et al. Autophagy and multidrug resistance in cancer[J]. Chin J Cancer, 2017, 36(1): 52.

[4] JONES G S, BALDWIN D R. Recent advances in the management of lung cancer[J]. Clin Med, 2018, 18(2): 41-46.

[5] DUDNIK E, PELED N, WOLLNER M, et al. MA 02. 06 BRAF mutant NSCLC: CORRELATION with PD-L1 expression, TMB, MSI and response to ICPi and anti-BRAF therapy[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(11): 1804-1805.

[6] HERBST R S, MORGENZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. Nature, 2018, 553(7689): 446-454.

[7] EISSY C, KIRILOVSKY A, ZEITOUN G, et al. Therapeutic implications of the immunoscore in patients with colorectal cancer[J]. Cancers, 2021, 13(6): 1281.

[8] BAHIT M C, LOPES D, WOJDYLA D M, et al. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin inpatients with atrial fibrillation[J]. Heart, 2017, 103(8): 623-628.

[9] 中华医学会, 中华医学学会肿瘤学分会, 中华医学杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(12): 793-824.

[10] 耿童童, 耿迪, 胡浩强, 等. 程序性死亡因子-1 抑制剂联合抗血管生成药物治疗表皮生长因子突变晚期肺腺癌的疗效和安全性分析[J]. 肿瘤基础与临床, 2022, 35(4): 303-308.

[11] 罗添乐, 周奕阳, 杨蕴, 等. 外周免疫评分对经中医药治疗的非小细胞肺癌患者预后的影响及相关预测模型的构建[J]. 中医杂志, 2022, 63(1): 35-42.

[12] WEI B, WANG J, ZHANG X, et al. Combination of histoculture drug response assay and qPCR as an effective method to screen biomarkers for personalized chemotherapy in esophageal cancer[J]. Oncol Lett, 14(6): 6915-6922.

[13] PRAHARAJ P P, BHUTIA S K, NAGRATH S, et al. Circulating tumor cell-derived organoids: current challenges and promises in medical research and precision medicine[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2018, 1869(2): 117-127.

[14] STANKOVIC B, BJØRHOVDE HAK, SKARSHAUG R, et al. Immune cell composition in human non-small cell lung cancer[J]. Front Immunol, 2018, 9: 3101.

[15] 王桂春, 张琳, 宋阳, 等. iSEND 免疫评分在晚期非小细胞肺癌免疫联合治疗中的临床意义[J]. 南开大学学报(自然科学版), 2021, 54(6): 39-45.

[16] GOVINDAN R, DING L, GRIFFITH M, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers[J]. Cell, 2012, 150(6): 1121-1134.

[17] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.

和预后有关,但本研究结果还需多中心研究证实。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 王朝阳, 桂琳, 何小慧, 等. 头颈鳞状细胞癌新辅助免疫治疗进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 46(3): 134-139.

[3] CISZEWSKI W M, WAWRO M E, SACEWICZ-HOFMAN I, et al. Cytoskeleton reorganization in EndMT: the role in cancer and fibrotic diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11607.

[4] 杨芙蓉, 张雨婷, 陈志鹏, 等. 肿瘤代谢介导的免疫逃逸及血管生成研究进展[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(6): 756-760.

[5] 张家静, 杨洋, 刘莹, 等. Septin 蛋白的生理功能及其对相关疾病发生发展的影响[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(8): 1392-1401.

[6] 邓丹, 杨帆. 趋化素样因子超家族 6 的研究新进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(12): 2172-2176.

[7] LI M, LI X, ZHANG Y, et al. Micropeptide MIAC inhibits HNSCC progression by interacting with aquaporin 2[J]. J Am Chem Soc, 2020, 142(14): 6708-6716.

[8] ZHU S W, WANG S, WU Z Z, et al. Overexpression of CD168 is related to poor prognosis in oral squamous cell carcinoma[J]. Oral Dis, 2022, 28(2): 364-372.

[9] AMIN M B, EDGE S B, GREENE F L, et al. AJCC cancer staging manual[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017: 155-156.

[10] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会头颈外科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会头颈学组, 李晓明. 喉癌外科手术及综合治疗专家共识[J]. 中华耳鼻咽喉头颈

外科杂志, 2014, 49(8): 620-626.

[11] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[12] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 中国头颈部肿瘤放射治疗指南(2021 年版)[J]. 国际肿瘤学杂志, 2022, 49(2): 65-72.

[13] 刘坤, 顾湘, 陈南翔, 等. 头颈部恶性肿瘤患者肿瘤药物敏感性检测的临床意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 36(3): 205-211.

[14] SPILIOTIS E T, NAKOS K. Cellular functions of actin- and microtubule-associated septins[J]. Curr Biol, 2021, 31(10): R651-R666.

[15] SCHMIDT K, NICHOLS B J. Functional interdependence between septin and actin cytoskeleton[J]. BMC Cell Biol, 2004, 5(1): 43.

[16] SONG K, YU P, ZHANG C, et al. The lncRNA FGD5-AS1/miR-497-5p axis regulates septin 2 (SEPT2) to accelerate cancer progression and increase cisplatin-resistance in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Mol Carcinog, 2021, 60(7): 469-480.

[17] 肖宽诚. 肿瘤免疫与肿瘤免疫逃逸概述[J]. 生物学教学, 2020, 45(9): 73-75.

[18] 袁萌钰, 郭志娟. 趋化素样因子 MARVEL 跨膜结构域家族成员 4/6 作为程序性死亡受体配体 1 调节因子的研究进展[J]. 癌症进展, 2022, 20(1): 8-11.

[19] CHEN L, YANG Q C, LI Y C, et al. Targeting CMTM6 suppresses stem cell-like properties and enhances antitumor immunity in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cancer Immunol Res, 2020, 8(2): 179-191.

(收稿日期: 2022-09-28 修回日期: 2023-02-02)

(上接第 1074 页)

[18] KONG X, LI J, CAI Y, et al. A modified TNM staging system for non-metastatic colorectal cancer based on nomogram analysis of SEER database[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 50.

[19] 赵之标, 毕明宏, 李国祥. 非小细胞肺癌免疫治疗前后 NLR 和 PLR 变化及对免疫治疗疗效的预测价值[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(4): 613-618.

[20] 王婷, 朱丰林. 非小细胞肺癌 PD-1/PD-L1 免疫治疗疗效

预测研究进展[J]. 海南医学, 2020, 31(13): 1737-1740.

[21] 孙静玮, 王俊. 陈列平: 开启“免疫正常化”肿瘤免疫治疗新纪元[J]. 自然杂志, 2019, 41(2): 144-150.

[22] 张智博, 李晔, 袁方, 等. 免疫检查点抑制剂治疗 EGFR-TKI 耐药晚期非小细胞肺癌的疗效及不良反应[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(1): 20-24.

(收稿日期: 2022-09-12 修回日期: 2022-12-31)