

• 论 著 •

TKI 治疗 EGFR 基因突变非小细胞肺癌患者疗效与 PD-L1 表达的关系*

马好霞, 李进磊, 王丽雁

晋城市人民医院肿瘤科, 山西晋城 048000

摘要:目的 探究酪氨酸激酶抑制剂(TKI)对表皮生长因子受体(EGFR)基因突变非小细胞肺癌(NSCLC)患者的疗效与程序性死亡配体-1(PD-L1)表达的关系。方法 对2016年7月至2017年7月该院收治的EGFR基因突变NSCLC患者88例进行临床及随访研究,采用二代测序技术检测EGFR基因突变;并收集患者临床样本,以免疫组织化学检测PD-L1表达,分析PD-L1表达与EGFR基因突变NSCLC患者病理特征及EGFR-TKI治疗疗效的关系。结果 经治疗后,88例EGFR基因突变NSCLC患者客观缓解率(ORR)为47.73%(42例),疾病控制率(DCR)为68.18%(60例)。单因素分析结果显示,不同临床分期、淋巴转移及PD-L1表达的患者疗效差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic回归结果显示,临床分期、脑转移及PD-L1表达均为EGFR基因突变NSCLC患者疗效的影响因素($P<0.05$)。有脑转移的EGFR基因突变NSCLC患者PD-L1阳性率高于无脑转移者($P<0.05$)。生存分析显示,PD-L1阴性患者无进展生存期(PFS)及总生存时间(OS)均高于阳性患者,Log-Rank检验显示,两组PFS曲线、OS曲线比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 PD-L1表达阴性EGFR基因突变NSCLC患者TKI治疗效果更佳,其具有更高的ORR、DCR及更长的PFS及OS;且PD-L1表达阳性可能为EGFR-TKI疗效的潜在预测指标。

关键词:非小细胞肺癌; 表皮生长因子; 酪氨酸激酶抑制剂; 程序性死亡配体-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.17.014

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2023)17-2117-06

文献标志码:A

Relationship between the efficacy of TKI therapy and the expression of PD-L1 in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer*

MA Haoxia, LI Jinlei, WANG Liyan

Department of Oncology, Jincheng People's Hospital, Jincheng, Shanxi 048000, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between the efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKI) and the expression of programmed death ligand-1 (PD-L1) in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutant non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods** A clinical and follow-up study was conducted on totally 88 NSCLC patients with EGFR mutations admitted to the hospital from July 2016 to July 2017. EGFR gene mutations were detected using second-generation sequencing technology. Clinical samples from patients were collected, PD-L1 expression was detected using immunohistochemistry, the relationship between PD-L1 expression and pathological characteristics of NSCLC patients with EGFR mutations, as well as the efficacy of EGFR-TKI treatment were analyzed. **Results** After treatment, the objective response rate (ORR) of 88 NSCLC patients with EGFR mutations was 47.73% (42 cases) and the disease control rate (DCR) was 68.18% (60 cases). The univariate analysis results showed that there were differences in the efficacy of patients with different clinical stage, lymphatic metastasis and PD-L1 expression ($P<0.05$), and the Logistic regression results showed that clinical stage, brain metastasis and PD-L1 expression were all factors influencing the efficacy of NSCLC patients with EGFR mutations ($P<0.05$). The positive rate of PD-L1 was higher in NSCLC patients with EGFR mutations with brain metastasis than those without brain metastasis ($P<0.05$). Survival analysis showed that progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were higher in PD-L1 negative patients than in PD-L1 positive patients, and Log-Rank test showed that the differences in PFS curves and OS curves between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** NSCLC patients

* 基金项目: 山西省卫生健康科研项目(2021163)。

作者简介: 马好霞, 女, 副主任医师, 主要从事肿瘤治疗方向的研究。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230824.1628.006.html\(2023-08-25\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230824.1628.006.html(2023-08-25))

with PD-L1 negative and EGFR mutations have better TKI treatment efficacy, higher ORR, DCR and longer PFS and OS. The positive expression of PD-L1 may be a potential predictor of the efficacy of EGFR-TKI treatment.

Key words: non-small cell lung cancer; epidermal growth factor; tyrosine kinase inhibitor; programmed death ligand-1

非小细胞肺癌(NSCLC)为临床常见恶性肿瘤,其生长速度快,恶性程度高,可严重危害患者的生命安全^[1]。手术和联合化疗是目前肺癌的主要治疗方案,但约 70% 患者确诊时已为中晚期,无手术机会,而一线化疗的患者中位生存期仅为 8~10 个月^[2-3]。众多研究表明,表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的 NSCLC 患者对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)类药物的反应性良好,可作为 NSCLC 的靶向治疗药物,延长 EGFR 基因突变 NSCLC 患者无进展生存期(PFS)^[4-5]。而程序性死亡配体-1(PD-L1)是免疫调节的重要通路,可参与肿瘤的免疫逃逸过程。既往文献报道 PD-L1 表达与 EGFR 基因突变 NSCLC 患者临床病理相关,而关于 PD-L1 表达与 EGFR-TKI 疗效之间的关系研究较少。基于此,本研究探讨 EGFR 基因突变 NSCLC 患者采用 TKI 治疗疗效与 PD-L1 表达的相关性,以期 EGFR-TKI 靶向治疗的个体化治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

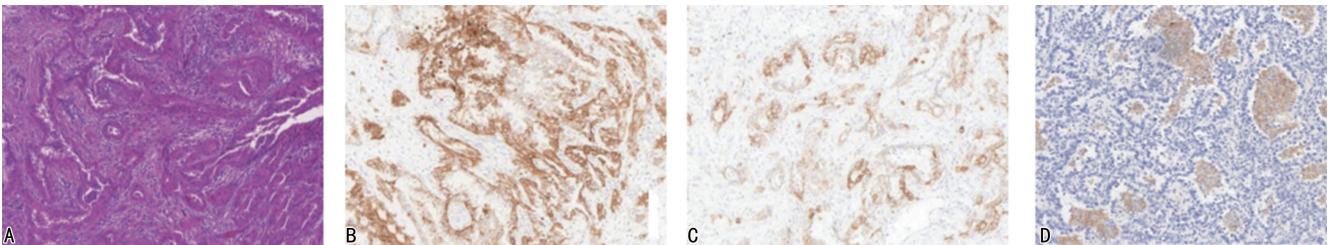
1.1 一般资料 对 2016 年 7 月至 2017 年 7 月在本院进行治疗的 EGFR 基因突变 NSCLC 患者 88 例进行临床及随访研究。纳入研究患者中,男 48 例,女 40 例;年龄 58~78 岁,平均(69.89±7.22)岁。纳入标准:(1)经病理组织证实为 NSCLC;(2)直接测序法(二代测序)验证为 EGFR 基因突变阳性;(3)预计生存期>3 个月;(4)世界卫生组织体力状况评分

(ECOG)0~2 分;(5)对本次研究知情、同意。排除标准:(1)重要脏器功能不全者;(2)其他恶性肿瘤者;(3)血液系统疾病者;(4)不愿配合沟通者。本研究经患者或者其家属知情同意,并经过本院伦理委员会批准实施。

1.2 治疗方法 对经二代测序技术验证 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者给予吉非替尼(250 mg,1 次/天)或埃克替尼药物(125 mg,3 次/天)治疗。从患者服药开始后每间隔 1 个月进行 1 次胸部 CT 影像学检查,并按照实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)评价治疗效果。

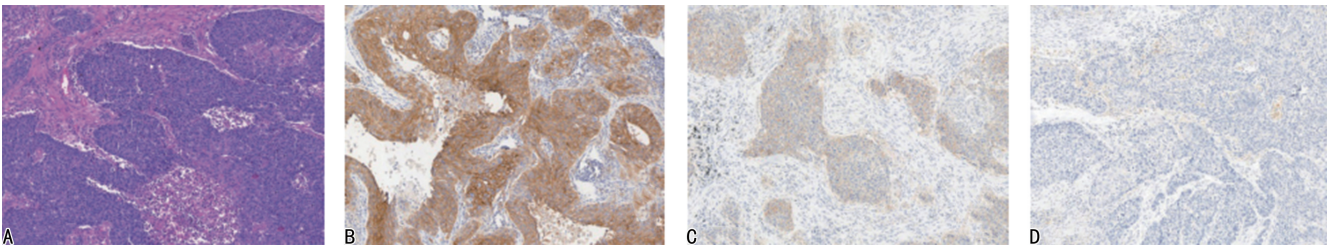
1.3 仪器与试剂 恒温箱(GD100-P12,英国)、切片机(Leica RM2235,德国)、显微镜(OLYMPUS,日本)、PCR 仪(上海之江生物科技股份有限公司)、兔抗人 PD-L1 单克隆抗体、DAB 显色剂、PBS、固定液、梯度乙醇、修复液、二甲苯(试剂盒均供自丹麦 Dako 公司)、DNA 分离试剂盒(试剂盒购自于艾德生物医药科技有限公司)。

1.4 PD-L1 表达检测 免疫组织化学法:采用 Max Vision 法,组织切片常规脱蜡、水化、抗原修复、滴加一抗及二抗、DAB 显色后行苏木精复染、封片、镜检。提取 DNA 后实施荧光定量 PCR 检测 PD-L1。结果评判标准:PD-L1 表达以细胞膜和细胞质呈棕黄色或棕褐色颗粒为阳性,见图 1、2。



注:A 为组织形态;B 为 PD-L1 强阳性;C 为 PD-L1 弱阳性;D 为 PD-L1 阴性。

图 1 腺癌组织形态与 PD-L1 免疫组织化学图(×100)



注:A 为组织形态;B 为 PD-L1 强阳性;C 为 PD-L1 弱阳性;D 为 PD-L1 阴性。

图 2 鳞癌组织形态与 PD-L1 免疫组织化学图(×100)

1.5 观察指标 (1)疗效:治疗第 1 个月后,对患者均进行门诊复查,之后每 2~3 个月进行 1 次随访,根据 RECIST1.1 版实体瘤疗效评价标准中完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)评估疗效。其中客观缓解率(ORR)=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%,疾病控制率(DCR)=(CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总例数×100%。(2)治疗前与治疗 3 个月后采集空腹静脉血,分离血清,取上清液-70 ℃冻存,测定细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)水平。CYFRA21-1 水平>6 ng/mL 为水平增高,CYFRA21-1 水平≤6 ng/mL 为水平正常。(3)生存时间分析:治疗后通过门诊、电话访问等方式对患者随访 5 年(60 个月),随访截止至 2022 年 7 月 31 日,记录两组患者 PFS、总生存时间(OS),终点事件分别为肿瘤进展与死亡或随访结束。

1.6 统计学处理 采用 IBMSPPSS22.0 软件分析数据,计数资料用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;EGFR 基因突变 NSCLC 患者疗效的影响因素采用二元 Logistic 回归分析,生存时间采用 Kaplan-Meier 法分析,组间累积生存概率比较采用 Log-Rank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 TKI 治疗短期疗效 经治疗后,88 例 EGFR 基因突变 NSCLC 患者中 CR 2 例(2.27%)、PR 40 例(45.45%)、SD 18 例(20.45%)、PD 28 例(31.82%),ORR 为 47.73%(42 例),DCR 为 68.18%(60 例)。88 例患者治疗中发生腹泻 6 例、皮疹 4 例、呕吐 8 例、黏膜炎 3 例、末梢神经炎 3 例、中性粒细胞减少 4 例,其中呕吐及中性粒细胞减少各 1 例达到 3 级不良反应级别。药物毒性反应经药物减量或暂停及对症处理后好转,均未出现药物毒性反应相关死亡病例。88 例 EGFR 基因突变 NSCLC 患者中 49 例血清 CYFRA21-1 表达水平正常,39 例 CYFRA21-1 水平升高,其中血清 CYFRA21-1 水平正常及升高者的 PFS 分别为 15 个月及 11 个月($P<0.05$)。

2.2 EGFR 基因突变 NSCLC 患者疗效单因素分析 单因素结果显示,不同性别、年龄、吸烟情况、病理类型、肿瘤最大径、分化程度、ECOG 及突变类型的 EGFR 基因突变 NSCLC 患者的疗效比较差异均无统计学意义($P>0.05$),但不同临床分期、淋巴转移及 PD-L1 表达的患者疗效比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 EGFR 基因突变 NSCLC 患者疗效多因素分析 以“ORR”为因变量(赋值:0=是,1=否),以“病理类型、临床分期、脑转移、PD-L1 表达”为自变量,纳入 Logistic 回归分析。结果显示,腺癌、临床分期Ⅲ期为 ORR 的保护因素($OR=0.226、0.135,P<$

0.05),PD-L1 阳性、脑转移为 ORR 的危险因素($OR=4.461、9.120,P<0.05$)。以“DCR”为因变量(赋值:0=是,1=否),以“病理类型、临床分期、脑转移、PD-L1 表达”为自变量,纳入 Logistic 回归分析。结果显示,腺癌、临床分期Ⅲ期为 DCR 的保护因素($OR=0.139、0.192,P<0.05$),PD-L1 阳性、脑转移为 DCR 的危险因素($OR=10.668、10.296,P<0.05$)。见表 2。

表 1 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者疗效单因素分析[n(%)]

临床特征	<i>n</i>	客观缓解 (<i>n</i> =42)	<i>P</i>	疾病控制 (<i>n</i> =60)	<i>P</i>
性别					
男	48	24(50.00)	0.640	30(62.50)	0.210
女	40	18(45.00)		30(75.00)	
年龄(岁)					
<70	40	22(55.00)	0.212	29(72.50)	0.427
≥70	48	20(41.67)		31(64.58)	
吸烟情况					
是	44	20(45.45)	0.669	26(59.09)	0.067
否	44	22(50.00)		34(77.27)	
病理类型					
腺癌	78	40(51.28)	0.062	55(70.51)	0.190
非腺癌	10	2(20.00)		5(50.00)	
肿瘤最大径(cm)					
<4	49	26(53.06)	0.261	32(65.31)	0.516
≥4	39	16(41.03)		28(71.79)	
临床分期(期)					
Ⅲ	37	27(72.97)	<0.001	32(86.49)	0.002
Ⅳ	51	15(29.41)		28(54.90)	
脑转移					
有	26	6(23.08)	0.003	13(50.00)	0.018
无	62	36(58.06)		47(75.81)	
分化程度					
低	43	20(46.51)	0.823	28(65.12)	0.546
高中	45	22(48.89)		32(71.11)	
ECOG(分)					
0~1	51	27(52.94)	0.250	38(74.51)	0.135
2	37	15(40.54)		22(59.46)	
EGFR 基因突变类型					
19 外显子缺失	31	15(48.39)	0.927	18(58.06)	0.133
21 外显子突变	57	27(47.37)		42(73.68)	
PD-L1 表达					
阳性	52	18(34.62)	0.003	28(53.85)	0.001
阴性	36	24(66.67)		32(88.89)	

2.4 PD-L1 表达与 NSCLC 临床病理特征关系 单因素分析结果显示,不同性别、年龄、吸烟情况、病理类型、肿瘤最大径、分化程度、ECOG 及 EGFR 基因突变类型的 EGFR 基因突变 NSCLC 患者的 PD-L1 阳

性率比较差异均无统计学意义($P>0.05$);但有脑转移的患者 PD-L1 阳性率高于无脑转移者($P<0.001$)。见表 3。

表 2 EGFR 基因突变 NSCLC 患者疗效多因素分析

因变量	变量	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
							下限	上限
ORR	病理类型	-1.485	0.696	4.560	0.033	0.226	0.058	0.885
	临床分期	-2.002	0.682	8.612	0.003	0.135	0.035	0.514
	脑转移	1.529	0.532	8.268	0.004	4.615	1.627	13.090
	PD-L1 表达	2.210	0.709	9.714	0.002	9.120	2.271	36.619
DCR	病理类型	-1.973	0.760	6.743	0.009	0.139	0.031	0.616
	临床分期	-1.648	0.678	5.918	0.015	0.192	0.051	0.726
	脑转移	1.142	0.492	5.395	0.020	3.133	1.195	8.214
	PD-L1 表达	2.332	0.751	9.647	0.002	10.296	2.364	44.844

表 3 PD-L1 表达与 EGFR 基因突变的 NSCLC 临床病理特征关系[n(%)]

临床特征	n	PD-L1		χ^2	P
		阳性(n=52)	阴性(n=36)		
性别					
男	48	27(51.92)	21(58.33)	0.353	0.553
女	40	25(48.08)	15(41.67)		
年龄(岁)					
<70	40	24(46.15)	16(44.44)	0.025	0.874
≥70	48	28(53.85)	20(55.56)		
吸烟情况					
是	44	30(57.69)	14(38.89)	3.009	0.083
否	44	22(42.31)	22(61.11)		
病理类型					
腺癌	69	39(56.52)	30(43.48)	0.873	0.350
非腺癌	19	13(68.42)	6(31.58)		
肿瘤最大径(cm)					
<4	49	28(53.85)	21(58.33)	0.174	0.677
≥4	39	24(46.15)	15(41.67)		
临床分期					
Ⅲ	37	22(42.31)	15(41.67)	0.004	0.952
Ⅳ	51	30(57.69)	21(58.33)		
脑转移					
有	26	21(80.77)	5(19.23)	16.149	<0.001
无	62	21(33.87)	41(66.13)		
分化程度					
低	43	26(50.00)	17(47.22)	0.066	0.798
高中	45	26(50.00)	19(52.78)		

续表 3 PD-L1 表达与 EGFR 基因突变的 NSCLC 临床病理特征关系[n(%)]

临床特征	n	PD-L1		χ^2	P
		阳性(n=52)	阴性(n=36)		
ECOG(分)					
0~1	51	31(59.62)	20(55.56)	0.144	0.704
2	37	21(40.38)	16(44.44)		
EGFR 基因突变类型					
19 外显子缺失	31	17(32.69)	14(38.89)	-0.358	0.550
21 外显子突变	57	35(61.4)	22(38.6)		

2.5 PD-L1 表达生存分析 随访结束至 2021 年 7 月,其中 PD-L1 阴性组患者失访 3 例,平均随访 6~60 个月,中位随访时间 20 个月,无疾病进展 16 例,中位 PFS 为 15 个月;PD-L1 阳性组患者失访 2 例,平均随访 5~60 个月,中位随访时间 16 个月,无疾病进展 10 例,中位 PFS 为 11 个月。PD-L1 阴性患者 PFS 及 OS 均高于阳性患者,Log-Rank 检验显示两组 PFS 生存曲线、OS 生存曲线差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图 3、4,表 4。

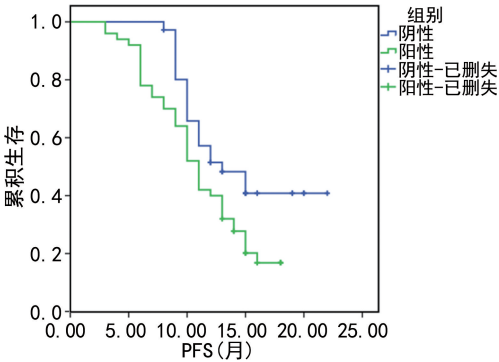


图 3 PD-L1 表达与 PFS 生存曲线的关系

表 4 生存时间的平均值与中位值

分组	PFS 平均值				Log Rank		OS 平均值				Log Rank	
	估算	标准误	95%CI		χ^2	P	估算	标准误	95%CI		χ^2	P
			下限	上限					下限	上限		
PD-L1 阴性	15.340	0.988	13.404	17.277	5.297	0.021	33.560	2.750	28.17	38.949	4.431	0.035
PD-L1 阳性	11.155	0.637	9.906	12.404			24.235	1.512	21.271	27.199		
总体	13.248	0.652	11.969	14.526			28.560	1.622	25.381	31.740		

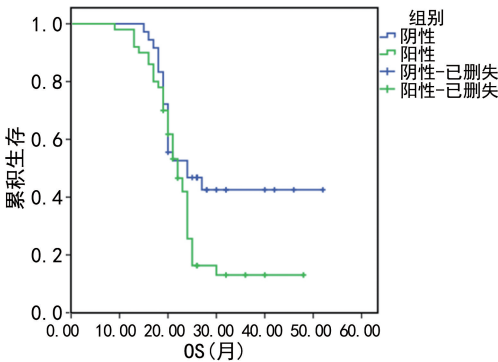


图 4 PD-L1 表达与 OS 生存曲线的关系

3 讨 论

EGFR 为细胞膜表面的糖蛋白受体,属酪氨酸激酶受体家族中的一员,在 NSCLC 细胞膜表面表达阳性率可达 40%~80%^[6]。已有研究指出,EGFR 可与其配体 EGF 进行结合,进而促进配体酪氨酸的自身磷酸化,造成下游信号通路如 PI3K/Akt 和 Ras/Raf/MAP 激酶通路的活化,进一步促进肿瘤细胞的生长及转移^[7-9]。2012 年 NSCLC 临床实践指南指出,对于晚期、复发的 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者,TKI 为一线治疗药物,其可通过与细胞内酪氨酸激酶结构域上 ATP 位点竞争性结合,抑制 EGFR 自身磷酸化,达到阻断酪氨酸激酶活化及下游信号通路传导,进而抑制肿瘤细胞周期进程的作用^[10]。本研究结果显示,经治疗后,88 例 EGFR 基因突变 NSCLC 患者中 ORR 为 47.73%,DCR 为 68.18%,与上述观点一致。对于 EGFR 基因突变的晚期 NSCLC 患者而言,TKI 治疗可有效延长患者的生存时间,但 TKI 治疗对于不同临床特征的患者,其疗效也存在差异。本研究 Logistic 回归分析结果显示,PD-L1 阳性、脑转移为 ORR、DCR 的危险因素,且有脑转移的 EGFR 基因突变 NSCLC 患者 PD-L1 阳性率高于无脑转移者。以上结果均表明 PD-L1 阳性表达者 EGFR-TKI 原发耐药的可能性更大^[11]。

PD-L1 为 PD-1 的主要配体,其主要表达于 T 细胞、B 细胞、树突状细胞、肥大细胞等。据文献报道,PD-L1 可与受体 PD-1 进行结合,从而对 T 细胞的活化与增殖产生抑制作用,进而参与免疫逃逸^[12]。且有研究指出,PD-L1 还可增强 Tregs 细胞的免疫抑制作用^[13]。提示 PD-L1 主要通过抑制肿瘤局部微环境的

免疫效应,从而实现肿瘤免疫逃逸、促进肿瘤生长及转移的目的。而 PD-L1 信号通路与 NSCLC 驱动基因 EGFR 存在一定相互作用。有研究显示,当 EGFR 基因通路激活后,PD-L1 水平升高,进而介导肿瘤的免疫逃逸^[14-15]。但 EGFR-TKI 治疗可有效对敏感细胞系中 EGFR 信号的活化产生抑制作用,进而降低 PD-L1 水平。提示 PD-L1 水平与 EGFR 信号通路关系密切并受其调控。有研究指出,PD-L1 表达阴性的 EGFR 基因突变 NSCLC 患者进行 TKI 治疗后其治疗至疾病进展时间及 OS 均显著延长^[16]。本研究中,EGFR 基因突变 NSCLC 患者中,PD-L1 阴性患者 PFS 及 OS 均高于 PD-L1 阳性患者。此外生存分析显示,PD-L1 阴性患者 PFS、OS 均长于 PD-L1 阳性者,该结果与上述研究结论具有一致性。但也有部分研究者认为,对于 NSCLC 患者而言,不论其 EGFR 基因突变状态如何,PD-L1 过度表达的患者其 OS 均较短^[17]。故关于 PD-L1 表达与 EGFR-TKI 治疗疗效及预后的关系仍需研究验证,但其作为 NSCLC 临床预测因子的有效性仍是不可否认的。

综上所述,PD-L1 阴性 EGFR 基因突变 NSCLC 患者 TKI 治疗效果更佳,其具有更高的 ORR、DCR 及更长的 PFS 及 OS;且 PD-L1 表达阳性可能为 EGFR-TKI 治疗疗效的潜在预测指标。本研究不足之处为单中心、非随机对照研究,且研究样本量较少,因此仍有待进一步行多中心、大样本的随机对照试验进行深入报道。

参考文献

[1] 赵诤,李海军,陈效琴,等. 晚期非小细胞肺癌患者 TKI 靶向治疗与肿瘤组织 EGFR 基因突变的关系[J]. 中国医药导报,2019,16(10):162-165.

[2] BAI H,XIA J,ZHAO X,et al. Detection of EGFR mutations using target capture sequencing in plasma of patients with non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Pathol, 2019,72(5):379-385.

[3] 郁华晴,施敏骅. 非小细胞肺癌 PD-1/PD-L1 信号通路及其与 EGFR 突变的相关性[J]. 国际呼吸杂志,2018,38(8):602-605.

[4] YAO Z H,LIAO W Y,HO C C,et al. Incidence of hepatitis B reactivation during epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment(下转第 2128 页)

[J]. Med Oncol, 2013, 30(2):548.

[16] BOULTWOOD J, PELLAGATTI A, WATKINS F, et al. Low expression of the putative tumour suppressor gene gravin in chronic myeloid leukaemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia[J]. British J Haematol, 2004, 126(4):508-511.

[17] CUTRONA G, TASSO P, DONO M, et al. CD10 is a marker for cycling cells with propensity to apoptosis in childhood ALL[J]. Brtish J Cancer, 2002, 86(11):1776-1785.

[18] PIETRZAK J, MIROWSKI M, SWIECHOWSKI R, et al. Importance of altered gene expression of metalloproteinases 2, 9, and 16 in acute myeloid leukemia: preliminary study[J]. J Oncol, 2021, 2021:6697975.

[19] CHUNG J W, PARK C J, CHA C H, et al. A combination of CD15/CD10, CD64/CD33, CD16/CD13 or CD11b flow cytometric granulocyte panels is sensitive and specific for diagnosis of myelodysplastic syndrome[J]. Ann Clin Lab Sci, 2012, 42(3):271-280.

[20] ZHAO X, YIN H, LI N, et al. an integrated regulatory network based on comprehensive analysis of mRNA expression, gene methylation and expression of long non-coding RNAs (lncRNAs) in myelodysplastic syndromes[J]. Front Oncol, 2019, 9:200.

[21] CHAI Z, ZHENG P, ZHENG J. Mechanism of ARPP21

antagonistic intron miR-128 on neurological function repair after stroke[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2021, 8(7):1408-1421.

[22] KOGNER P, ERICSSON A, BARBANY G, et al. Neuropeptide Y (NPY) synthesis in lymphoblasts and increased plasma NPY in pediatric B-cell precursor leukemia[J]. Blood, 1992, 80(5):1324-1329.

[23] NILIUS-ELILIWI V, TEMBRINK M, GERDING W M, et al. Broad genomic workup including optical genome mapping uncovers a DDX3X:MLLT10 gene fusion in acute myeloid leukemia[J]. Front Oncol, 2022, 12:959243.

[24] 肖韵悦, 林圣云, 王博, 等. 骨髓增生异常综合征与免疫细胞异常的关系[J]. 浙江医学, 2018, 40(19):2197-2200.

[25] 刘卉, 曹慧琴, 赵建强. 骨髓增生异常综合征患者外周血循环 Tfh 细胞变化及与 B 细胞功能异常的关系[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(4):1196-1200.

[26] WANG C, YANG Y, GAO S, et al. Immune dysregulation in myelodysplastic syndrome: Clinical features, pathogenesis and therapeutic strategies[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 122:123-132.

[27] 丁宇斌, 唐旭东. 骨髓增生异常综合征进展过程中核心基因的生物信息学分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(3):344-347.

(收稿日期:2022-12-26 修回日期:2023-03-21)

(上接第 2121 页)

in non-small-cell lung cancer patients[J]. Eur J Cancer, 2019, 117:107-115.

[5] KOYAMA N, AOSHIBA K, NAKAMURA H. Serum C-reactive protein level predicts clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations[J]. Cancer Invest, 2020, 38(2):122-129.

[6] GIRON P, EGGERMONT C, NOEPARAST A, et al. Targeting USP13-mediated drug tolerance increases the efficacy of EGFR inhibition of mutant EGFR in non-small cell lung cancer[J]. Int J Cancer, 2020, 148(10):2579-2593.

[7] 李红霞, 林海峰, 陶虹, 等. EGFR 复合少见突变阳性的非小细胞肺癌患者的临床特征及疗效分析[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(19):3357-3360.

[8] 张佳. PD-1/PD-L1 抑制剂联合 EGFR-TKIs 对非小细胞肺癌治疗的研究进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(15):2650-2653.

[9] 史云舒, 李盼华, 李班班, 等. EGFR 基因少见突变型非小细胞肺癌的临床特征及应用 EGFR-TKIs 治疗效果评价[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(5):299-305.

[10] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. NCCN Guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 2. 2021[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(3):254-266.

[11] 马海玥, 贾佳, 郭会芹, 等. 肺腺癌胸水标本中 PD-L1 的蛋白表达与临床病理特征及分子改变的相关性研究[J]. 中

国肺癌杂志, 2020, 23(3):150-155.

[12] MIYAWAKI E, MURAKAMI H, MORI K, et al. PD-L1 expression and response to pembrolizumab in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2020, 50(5):617-622.

[13] 孔明, 陈雯, 刘坤坤, 等. PD-1、PD-L1 的表达与肺癌临床病理特征及预后的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(15):2904-2909.

[14] 牛羊羊, 冯美燕. EGFR 与 PD-1/PD-L1 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义研究进展[J]. 癌症进展, 2020, 18(2):120-123.

[15] CHEN K, CHENG G, ZHANG F, et al. PD-L1 expression and T cells infiltration in patients with uncommon EGFR-mutant non-small cell lung cancer and the response to immunotherapy[J]. Lung Cancer, 2020, 142:98-105.

[16] SINOQUET L, JACOT W, GAUTHIER L, et al. Programmed cell death Ligand 1-expressing circulating tumor cells: a new prognostic biomarker in non-small cell lung cancer[J]. Clin Chem, 2021, 67(11):1503-1512.

[17] 陈丽娥, 王识华, 洪湘, 等. 非小细胞肺癌患者 PD-L1 表达水平与临床病理特征及细胞免疫的关系[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(8):1266-1268.

(收稿日期:2022-12-19 修回日期:2023-03-30)