

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.02.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241108.1122.021\(2024-11-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241108.1122.021(2024-11-08))

晚期非小细胞肺癌免疫治疗的预后影响因素分析*

邓凯^{1,2}, 李承慧^{1,2△}

(1. 安徽医科大学安庆医学中心, 安徽安庆 246000; 2. 安徽医科大学附属第五临床医学院, 安徽安庆 246000)

[摘要] **目的** 探讨晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者免疫治疗的预后相关影响因素,为临床治疗及评估患者预后提供参考。**方法** 回顾性分析 2019 年 10 月至 2022 年 6 月安徽医科大学安庆医学中心收治的 132 例接受免疫治疗的晚期 NSCLC 患者的临床资料,统计总生存(OS)时间和无进展生存(PFS)时间,采用 Cox 单因素和多因素模型分析其预后相关影响因素。**结果** 132 例患者中位 OS 时间为 20.10 个月,中位 PFS 时间为 14.95 个月。多因素分析结果显示,美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分、治疗线数、接受姑息性放疗是接受免疫治疗的晚期 NSCLC 患者 OS 时间的独立影响因素($P < 0.05$),血红蛋白、C 反应蛋白(CRP)、ECOG 评分、治疗线数是接受免疫治疗的晚期 NSCLC 患者 PFS 时间的独立影响因素($P < 0.05$)。**结论** 血红蛋白 ≥ 110 g/L、CRP < 6 mg/L、ECOG 评分 0~1 分、一线免疫治疗、接受姑息性放疗的患者更能从免疫治疗中获益。

[关键词] 晚期肺癌;非小细胞肺癌;免疫治疗;姑息性放疗;预后

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)02-0430-06

Analysis on prognostic influencing factors of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer*

DENG Kai^{1,2}, LI Chenghui^{1,2△}

(1. Anqing Medical Center, Anhui Medical University, Anqing, Anhui 246000, China; 2. Fifth Affiliated Clinical Medical College, Anhui Medical University, Anqing, Anhui 246000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the prognosis related influencing factors of immunotherapy in the patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) to provide reference for clinical treatment and prognosis evaluation of the patients. **Methods** The clinical data of 132 patients with advanced NSCLC receiving the immunotherapy admitted and treated in the Anqing Medical Center of Anhui Medical University from October 2019 to June 2022 were retrospectively analyzed. The overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of the patients were statistically analyzed. The Cox univariate and multivariate models were used to analyze the prognosis related influencing factors. **Results** The median OS time in 132 cases was 20.10 months and the median PFS time was 14.95 months. The results of multi-factor analysis showed that the ECOG score, number of treatment lines and receiving palliative radiotherapy were the independent influencing factors of OS time in the patients with advanced NSCLC ($P < 0.05$). Hemoglobin, C-reactive protein (CRP), ECOG score and number of treatment lines were the independent risk factors of PFS time in the patients with advanced NSCLC ($P < 0.05$). **Conclusion** The patients with hemoglobin ≥ 110 g/L, CRP < 6 mg/L, ECOG score 0-1 point, first line immunotherapy, receiving palliative radiotherapy could obtain the benefit from immunotherapy.

[Key words] advanced lung cancer; non-small cell lung cancer; immunotherapy; palliative radiotherapy; prognosis

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁人类健康,现已成为全球癌症死亡的主要原因,预计到 2035 年,中国男/女性年新增肺癌病例均居全球首位^[1]。肺癌通常分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌,目前 NSCLC 占 80%~85%,手术、放疗及内科治疗是其主要的治疗

方式,然而一部分患者确诊时已经处于晚期(IV 期)^[2],失去了手术治疗的时机且预后欠佳,因此,内科治疗是晚期 NSCLC 的主要治疗方式。内科治疗中除了传统的化疗、靶向治疗外,免疫治疗也已成为有效的治疗手段^[3],其旨在激活人体自身免疫系统,依靠自身的免疫机能杀灭、抗衡癌细胞从而获益。与传

统的手术、放化疗、靶向治疗不同的是,免疫治疗直接作用于机体的免疫系统,而不是癌细胞及组织^[4]。免疫治疗极大程度上改变了晚期 NSCLC 治疗的前景,约 1/3 患者疗效明显,延长了生存时间^[5]。随着放疗(包含姑息性放疗、减症性放疗)在晚期 NSCLC 治疗中的作用及地位日益突出,现已成为治疗晚期 NSCLC 的重要手段^[6]。因此,本研究分析晚期 NSCLC 患者预后相关影响因素,旨在从接受免疫治疗的患者中筛选出可能获益最大的患者人群,为临床上评估其预后及制订治疗方案提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年 10 月至 2022 年 6 月安徽医科大学安庆医学中心收治的 132 例接受免疫治疗的晚期 NSCLC 患者的临床资料。纳入标准:(1)经支气管镜、肺穿刺或转移灶病理检查确诊为 NSCLC(鳞癌、腺癌、其他非小细胞肺癌);(2)根据第 8 版国际肺癌 TNM 分期标准明确为 IV 期;(3)接受标准周期性免疫治疗,如程序性死亡受体-1(programmed cell death protein-1,PD-1)抑制剂;(4)临床资料完整。排除标准:(1)病理诊断为小细胞肺癌或诊断为肺腺癌且驱动基因[表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase,ALK)、RON 原癌基因受体酪氨酸激酶 1(ROK proto-oncogene receptor tyrosine kinase 1,ROK1)]突变者;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并严重的呼吸系统、免疫系统、血液系统及心血管系统疾病;(4)未按疗程接受免疫治疗或自行终止治疗;(5)诊断不明确及资料不完整。本研究通过安徽医科大学安庆医学中心医学伦理委员会批准[审批号:医学伦审(2024)第 94 号]。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集患者性别、年龄、病理类型、血红蛋白、淋巴细胞计数、C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative oncology Group,ECOG)评分、治疗线数、肝转移及骨转移情况、是否联合化疗及是否接受姑息性放疗(指转移灶或/和肺部病灶姑息性放疗)等临床资料,其中血红蛋白浓度、淋巴细胞计数及 CRP 等血液指标均为接受

免疫治疗前末次入院血检结果,随访以电话随访与门诊随访相结合,综合住院管理系统进行回顾性分析。

1.2.2 观察指标

(1)主要观察指标为总生存(overall-survival,OS)时间,定义为患者开始接受免疫治疗到患者死亡或随访截止时间 2023 年 10 月 31 日;次要观察指标为无进展生存(progression-free-survival,PFS)时间,定义为开始接受免疫治疗到肿瘤发生进展的时间,分析可能影响晚期 NSCLC 患者免疫治疗预后的因素;(2)探索免疫治疗联合转移灶或/和肺部病灶姑息性放疗能否提高免疫治疗疗效、改善预后,延长患者生存时间。

1.3 统计学处理

采用 SPSS27.0 软件进行数据分析,计数资料以例数或百分比表示,Cox 风险模型进行单因素及多因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本特征

132 例患者中男 85 例,女 47 例;<60 岁 36 例,≥60 岁 96 例;病理类型:鳞癌 72 例,腺癌 52 例,其他 8 例;血红蛋白≥110 g/L 62 例,<110 g/L 70 例;淋巴细胞计数≥ $1.1 \times 10^9/L$ 63 例,< $1.1 \times 10^9/L$ 69 例;CRP<6 mg/L 98 例,≥6 mg/L 34 例;ECOG 评分 0~1 分 93 例,2~3 分 39 例;一线治疗 55 例,二线及以上治疗 77 例;肝转移 25 例,骨转移 50 例;联合化疗 97 例;接受姑息性放疗 64 例,其中 5 例为肺部病灶+区域淋巴结+颈部淋巴结,计划靶区(planning target volume,PTV)60 Gy/30 次(达根治剂量);4 例为肺部病灶+区域淋巴结,PTV 60 Gy/30 次(达根治剂量);5 例为肺部病灶,PTV 60 Gy/30 次(达根治剂量);16 例为全脑,PTV 肿瘤吸收剂量(dose to tumor,DT)30 Gy/10 次;31 例为骨转移灶,PTV DT 30 Gy/10 次;剩余 3 例方案不详。

2.2 影响晚期 NSCLC 患者 OS、PFS 时间的单因素分析

所有患者中位 OS 时间为 20.10 个月,中位 PFS 时间为 14.95 个月。单因素分析结果显示,不同水平血红蛋白、CRP、ECOG 评分、治疗线数、联合化疗、接受姑息性放疗情况的患者其 OS、PFS 时间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 影响晚期 NSCLC 患者 OS、PFS 时间的单因素分析

| 项目 | OS 时间 | | | PFS 时间 | | |
|----|-------|-------------|-------|--------|-------------|-------|
| | HR | 95%CI | P | HR | 95%CI | P |
| 性别 | | | | | | |
| 男 | 0.846 | 0.551~1.297 | 0.443 | 0.560 | 0.845~1.275 | 0.422 |
| 女 | 参照 | | | 参照 | | |

续表 1 影响晚期 NSCLC 患者 OS、PFS 时间的单因素分析

| 项目 | OS 时间 | | | PFS 时间 | | |
|-------------------------|-------|-------------|--------|--------|-------------|--------|
| | HR | 95%CI | P | HR | 95%CI | P |
| 年龄 | | | | | | |
| <60 岁 | 1.028 | 0.650~1.626 | 0.906 | 0.623 | 0.965~1.493 | 0.872 |
| ≥60 岁 | 参照 | | | 参照 | | |
| 病理类型 | | | | | | |
| 鳞癌 | 0.983 | 0.695~1.392 | 0.925 | 0.748 | 1.045~1.460 | 0.797 |
| 非鳞癌 | 参照 | | | 参照 | | |
| 血红蛋白 | | | | | | |
| ≥110 g/L | 2.217 | 1.441~3.412 | <0.001 | 1.407 | 2.121~3.198 | <0.001 |
| <110 g/L | 参照 | | | 参照 | | |
| 淋巴细胞计数 | | | | | | |
| ≥1.1×10 ⁹ /L | 1.346 | 0.894~2.026 | 0.155 | 0.908 | 0.347~2.000 | 0.139 |
| <1.1×10 ⁹ /L | 参照 | | | 参照 | | |
| CRP | | | | | | |
| <6 mg/L | 1.820 | 1.154~2.872 | 0.010 | 1.391 | 2.172~3.391 | 0.001 |
| ≥6 mg/L | 参照 | | | 参照 | | |
| ECOG 评分 | | | | | | |
| 0~1 分 | 2.171 | 1.413~3.337 | <0.001 | 1.345 | 2.049~3.121 | 0.001 |
| 2~3 分 | 参照 | | | 参照 | | |
| 治疗线数 | | | | | | |
| 一线 | 2.210 | 1.432~3.412 | <0.001 | 1.450 | 2.200~3.338 | <0.001 |
| 二线及以上 | 参照 | | | 参照 | | |
| 肝转移 | | | | | | |
| 是 | 1.006 | 0.604~1.676 | 0.982 | 1.111 | 0.664~1.859 | 0.688 |
| 否 | 参照 | | | 参照 | | |
| 骨转移 | | | | | | |
| 是 | 0.788 | 0.524~1.184 | 0.251 | 0.676 | 0.438~1.042 | 0.076 |
| 否 | 参照 | | | 参照 | | |
| 联合化疗 | | | | | | |
| 是 | 1.629 | 1.044~2.541 | 0.032 | 1.091 | 1.677~2.576 | 0.018 |
| 否 | 参照 | | | 参照 | | |
| 接受姑息性放疗 | | | | | | |
| 是 | 2.612 | 1.710~3.991 | <0.001 | 1.639 | 2.457~3.681 | <0.001 |
| 否 | 参照 | | | 参照 | | |

2.3 影响晚期 NSCLC 患者 OS、PFS 时间的多因素分析

多因素分析结果显示, ECOG 评分、治疗线数、接受姑息性放疗是接受免疫治疗的晚期 NSCLC 患者 OS 时

间的独立影响因素($P<0.05$), 血红蛋白、CRP、ECOG 评分、治疗线数是接受免疫治疗的晚期 NSCLC 患者 PFS 时间的独立影响因素($P<0.05$), 见表 2。

表 2 影响晚期 NSCLC 患者 OS、PFS 时间的多因素分析

| 项目 | OS 时间 | | | PFS 时间 | | |
|----------|-------|-------------|-------|--------|-------------|-------|
| | HR | 95%CI | P | HR | 95%CI | P |
| 血红蛋白 | | | | | | |
| ≥110 g/L | 1.566 | 0.979~2.506 | 0.061 | 1.607 | 1.023~2.524 | 0.040 |
| <110 g/L | 参照 | | | 参照 | | |
| CRP | | | | | | |
| <6 mg/L | 1.609 | 0.994~2.606 | 0.053 | 2.233 | 1.386~3.597 | 0.001 |
| ≥6 mg/L | 参照 | | | 参照 | | |

续表 2 影响晚期 NSCLC 患者 OS、PFS 时间的多因素分析

| 项目 | OS 时间 | | | PFS 时间 | | |
|---------|-------|-------------|-------|--------|-------------|-------|
| | HR | 95%CI | P | HR | 95%CI | P |
| ECOG 评分 | | | | | | |
| 0~1 分 | 1.606 | 1.023~2.522 | 0.040 | 1.578 | 1.002~2.485 | 0.049 |
| 2~3 分 | 参照 | | | 参照 | | |
| 治疗线数 | | | | | | |
| 一线 | 1.608 | 1.012~2.554 | 0.044 | 1.659 | 1.062~2.592 | 0.026 |
| 二线及以上 | 参照 | | | 参照 | | |
| 联合化疗 | | | | | | |
| 是 | 1.463 | 0.925~2.314 | 0.104 | 1.551 | 0.999~2.408 | 0.051 |
| 否 | 参照 | | | 参照 | | |
| 接受姑息性放疗 | | | | | | |
| 是 | 1.630 | 1.019~2.605 | 0.041 | 1.531 | 0.983~2.384 | 0.059 |
| 否 | 参照 | | | 参照 | | |

3 讨 论

肺癌现已成为全世界范围内发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一^[7-8],据统计,每年约有 179 万人因肺癌而死亡,近年来,以 PD-1/程序性死亡-配体 1 (programmed cell death ligand 1,PD-L1)抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors,ICIs)在晚期 NSCLC 中广泛应用^[9],免疫治疗有效的抗肿瘤效应主要依赖于 T 细胞的活化和肿瘤微环境的调节。ICIs 可以阻断 PD-1/PD-L1 与负性调控的结合,恢复 T 细胞的活性,增强机体对肿瘤细胞的免疫反应^[10-11]。由于本研究选取的研究对象为晚期患者,未行手术治疗,病理活检组织相对偏少,再者由于当时安徽医科大学安庆医学中心相关检测技术未开展及患者经济原因的限制,大部分患者未行 PD-L1 表达检测,故未将 PD-L1 表达情况纳入本研究,且多项研究表明,无论 PD-L1 表达情况如何,ICIs 联合化疗均可改善晚期 NSCLC 患者的生存及预后^[12-15]。因此,有必要确定更多影响免疫治疗疗效的因素。

血液指标方面,贫血已经被多位学者证实是多种恶性肿瘤的预后影响因素^[16-17],且与免疫治疗疗效存在一定关联性,这与本研究结论一致,贫血是影响患者免疫治疗 PFS 的不利因素,但与 OS 时间不具有相关性,可能与入组患者年龄偏大等因素相关。ZHAO 等^[18]发现,实体肿瘤患者的外周血中存在一类 CD45⁺红细胞祖细胞 (CD71⁺TER119⁺),具有较强的免疫抑制性,正常红细胞祖细胞本应朝正常红细胞分化,保证细胞外液中红细胞比例。但这类细胞不仅无法正常分化,还具有免疫抑制作用,造成患者贫血的同时降低机体免疫功能^[19-20],此外其可以产生一种活性氧,从而影响 CD8⁺T 细胞介导的免疫应答功能,双重作用导致机体抗肿瘤免疫应答功能下降。研究还提出,通过干扰其活性氧的产生,该类细胞在体外无法继续发挥抗 T 淋巴细胞的能力,这为认识肿瘤的免疫抑制机制、改善贫血的肿瘤患者免疫治疗效果提

供了新的方向。CRP 作为一种炎症指标,被广泛用于评估患者急性感染的程度,随着研究的深入,研究者发现 CRP 与肿瘤的生物行为有着密不可分的关系^[21-22],血清 CRP 水平的升高与肿瘤发生风险、病理分期、相关治疗预后均相关。IIVANAINEN 等^[23]研究指出,CRP 可以降低肿瘤浸润淋巴细胞中 T 淋巴细胞的比例,从而影响免疫治疗的疗效及预后。

临床医生通常会对肿瘤患者的活动能力进行 ECOG 评分来衡量患者的一般情况及疾病的演变趋势,通过随访发现,随着病情进展、治疗线数的增加,ECOG 评分会有所上升,同时淋巴细胞计数及百分比同步降低,相应的患者生存时间会有一定程度缩短,这与本研究结论相符合,ECOG 评分是接受免疫治疗的患者 PFS 及 OS 时间的影响因素 ($P < 0.05$)。而淋巴细胞计数比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),多篇探讨相关指标对于晚期 NSCLC 患者免疫治疗预后影响的文章中提出中性粒细胞/淋巴细胞、外周血淋巴细胞百分比是影响因素^[24],本研究可能与选择的指标精确度欠佳、样本量少、检测偏差等多方面因素的干扰有关,有待进一步完善。

临床治疗方面,21 世纪初以铂类为基础的化疗方案被证明可以改善患者预后,随着免疫治疗的进展并进入指南推荐,免疫治疗联合化疗已成为晚期 NSCLC 标准治疗方案。大量的研究显示,免疫治疗联合化疗与单药免疫治疗比较,患者的 PFS 和 OS 时间更长,本研究单因素分析显示,联合化疗是患者 OS 及 PFS 时间的影响因素 ($P < 0.05$),但多因素分析结果显示差异无统计学意义 ($P > 0.05$),可能与样本量偏小及基线年龄偏高相关,需要进一步验证。SIMONAGGIO 等^[25]研究发现,随着治疗线数的增加,免疫治疗的疗效逐渐变差,不良反应也会逐渐增多,患者预后也会逐渐变差。这与本研究结论一致,一线免疫治疗较后线免疫治疗患者的 OS 时间更长,因此接受化疗的同时,应尽早进行免疫治疗。

目前,在免疫治疗联合化疗的基础上辅以放疗已成为治疗晚期 NSCLC 的常用治疗模式,相关研究指出,肺部病灶姑息性放疗及转移灶局部放疗均对患者预后积极影响。本研究结果显示,接受姑息性放疗患者的 OS 时间长于未接受放疗者,而对 PFS 时间无明显影响。放疗类似于一种促发剂,消灭肿瘤细胞的同时会激发机体的免疫功能,临床上主要体现在一处瘤体的辐射会引起未辐射区域瘤体的消退,称为“远隔效应”,且辐射效应会持续发挥^[26]。有学者对其机制进行了探索,一方面,放疗造成肿瘤细胞损伤以后会释放损伤相关因子和肿瘤相关抗原,激发抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APC)的招募与成熟,APC 会对受损的肿瘤细胞进行吞噬、清除,同时能够激活效应 T 淋巴细胞,启动机体的抗肿瘤免疫机制^[27]。另外,有学者提出放疗可以改善肿瘤免疫微环境,调整肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TILs)中各细胞的比例,并通过提高趋化因子的水平促使效应 T 淋巴细胞浸润至肿瘤部位,发挥抗肿瘤效应^[28]。免疫治疗与放疗具有协同性,相关研究指出,ICIs 不仅能够增强效应 T 淋巴细胞的活性,直接杀伤肿瘤细胞^[29],还可以改变肿瘤血供环境从而改善肿瘤免疫微环境^[30],提升 T 淋巴细胞占比。同时,放疗会引起治疗抗性,肿瘤细胞在治疗后期 PD-L1 表达水平会升高,与 PD-1 结合后引起免疫逃逸,降低后续疗效,而 ICIs 能够阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合,阻止免疫逃逸,重新激活效应 T 淋巴细胞并诱导肿瘤坏死因子的释放,起到杀伤肿瘤细胞的作用,因此,放疗与免疫治疗两者相互协同,加强抗肿瘤效应,为临床治疗方案的选择提供有力的理论支撑,然而因样本量偏小及部分患者具体放疗方案随访困难等原因,未进一步比较原发灶及转移灶姑息性放疗对预后影响的差异,且该放疗介入时机的选择及放疗的具体参数方面需要进一步探讨。

肺腺癌和鳞癌的免疫微环境存在明显差异,这可能提示免疫治疗的异质性反应,本研究作为回顾性分析,存在一定的偏倚,且并未将 PD-L1 表达情况纳入分析,因此需要更大规模的基础实验和前瞻性试验来探讨、验证,从而更有效地选择和管理能够从免疫治疗中获益最多的患者。

综上所述,血红蛋白 ≥ 110 g/L、CRP < 6 mg/L、ECOG 评分 0~1 分、一线免疫治疗、接受姑息性放疗的患者相较于其他类别患者预后更佳,更能从免疫治疗中获益。

参考文献

[1] 郑杰,何勇. 液体活检 MRD 在肺癌中的应用及探讨[J]. 重庆医学,2024,53(6):801-804.
[2] SUN L, BLEIBERG B, HWANG W T, et al.

Association between duration of immunotherapy and overall survival in advanced non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2023, 9(8): 1075-1082.

- [3] 罗燕,姚岚,包中会,等. 奥希替尼联合阿司匹林对晚期肺腺癌 EGFR 突变患者生存期的影响[J]. 重庆医学,2024,53(13):2011-2015.
[4] LIU Y, CHEN P, WANG H, et al. The landscape of immune checkpoints expression in non-small cell lung cancer. A narrative review [J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(2): 1029.
[5] SHE L, HU H, LIAO M, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score 1% or greater[J]. Lung Cancer, 2019, 138:88-94.
[6] WU L, ZHANG Z, BAI M, et al. Radiation combined with immune checkpoint inhibitors for unresectable locally advanced non-small cell lung cancer. synergistic mechanisms, current state, challenges, and orientations [J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1):119.
[7] THAI A A, SOLOMON B J, SEQUIST L V, et al. Lung cancer [J]. Lancet, 2021, 398(10299): 535-554.
[8] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022. Profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5):584-590.
[9] RECK M, REMON J, HELLMANN M D. First-line immunotherapy for non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(6):586-597.
[10] SOBHANI N, TARDIEL-CYRIL D R, DAVT-YAN A, et al. CTLA-4 in regulatory T cells for cancer immunotherapy [J]. Cancers, 2021, 13(6):1440.
[11] FREED-PASTOR W A, LAMBERT L J, ELY Z A, et al. The CD155/TIGIT axis promotes and maintains immune evasion in neoantigen-expressing pancreatic cancer [J]. Cancer Cell, 2021, 39(10):1342-1360.
[12] 刘帅,张凯,张晓青,等. 依托泊苷+洛铂+安罗替尼+信迪利单抗一线治疗 ES-SCLC 的疗效评价及生存分析[J]. 重庆医学,2024,53(15):2291-2295.
[13] DE CASTRO JR G, KUDABA I, WU Y L, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab

- versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score $\geq 1\%$ in the KEYNOTE-042 study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(11):1986-1991.
- [14] ÖZGÜROĞLU M, KILICKAP S, SEZER A, et al. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1). 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(9):989-1001.
- [15] JIANG T, LIU H, QIAO M, et al. Impact of clinicopathologic features on the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(2):e177-184.
- [16] XU H, ZHENG X, AI J, et al. Hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score and cancer prognosis. A systematic review and meta-analysis of 13 110 patients[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114:109496.
- [17] FARAG C M, ANTAR R, AKOSMAN S, et al. What is hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet (HALP) score? A comprehensive literature review of HALP's prognostic ability in different cancer types[J]. *Oncotarget*, 2023, 14:153.
- [18] ZHAO L, HE R, LONG H, et al. Late-stage tumors induce anemia and immunosuppressive extramedullary erythroid progenitor cells[J]. *Nat Med*, 2018, 24(10):1536-1544.
- [19] CHEN Z, CHENG X, YANG L, et al. Mechanism and effects of extramedullary hematopoiesis on anti-tumor immunity[J]. *Cancer Biol Med*, 2023, 20(7):477.
- [20] CHENG X, WANG H, WANG Z, et al. Tumor-associated myeloid cells in cancer immunotherapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1):71.
- [21] GWENZI T, ZHU A, SCHROTZ-KING P, et al. Prognostic value of post-operative C-reactive protein-based inflammatory biomarkers in colorectal cancer patients. systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Epidemiol*, 2023, 15:795-809.
- [22] LIU X Y, ZHANG X, ZHANG Q, et al. The value of CRP-albumin-lymphocyte index (CALLY index) as a prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2023, 31(9):533.
- [23] IIVANAINEN S, AHVONEN J, KNUUTTI-LA A, et al. Elevated CRP levels indicate poor progression-free and overall survival on cancer patients treated with PD-1 inhibitors[J]. *Esmo Open*, 2019, 4(4):e000531.
- [24] 唐高燕, 刘琰, 张青云, 等. NLR 和 PLR 动态变化预测 PD-1/PD-L1 治疗晚期非小细胞肺癌患者疗效及预后的价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(12):2247-2254.
- [25] SIMONAGGIO A, ELAIDI R, FOURNIER L, et al. Variation in neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as predictor of outcomes in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and non-small cell lung cancer (mNSCLC) patients treated with nivolumab[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69:2513-2522.
- [26] ZHANG Z, LIU X, CHEN D, et al. Radiotherapy combined with immunotherapy. the dawn of cancer treatment[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):258.
- [27] ZHANG Y, HU J, JI K, et al. CD39 inhibition and VISTA blockade may overcome radiotherapy resistance by targeting exhausted CD8⁺ T cells and immunosuppressive myeloid cells[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(8):101151.
- [28] MARCISCANO A E, HAIMOVITZ-FRIEDMAN A, LEE P, et al. Immunomodulatory effects of stereotactic body radiation therapy. preclinical insights and clinical opportunities[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 110(1):35-52.
- [29] 郑清月, 闫春良, 薛旗山, 等. 炎症细胞和临床特征对免疫治疗非小细胞肺癌预后的预测价值研究[J]. *重庆医学*, 2024, 53(16):2496-2502.
- [30] VAN DER WOUDE L L, GORRIS M A J, WORTEL I M N, et al. Tumor microenvironment shows an immunological abscopal effect in patients with NSCLC treated with pembrolizumab-radiotherapy combination[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(10):e005248.