

基于免疫评分构建肺腺癌患者的预后预测诺模图



尧 伟¹, 王平飞²

1. 成都中医药大学医学与生命科学学院 (成都 610075)
2. 达州市中心医院呼吸与危重症医学科 (四川达州 635000)

【摘要】目的 探讨免疫评分与预后的关系, 并建立临床诺模图预测肺腺癌患者的生存。**方法** 从癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库获取 337 例肺腺癌患者的临床病理特征和免疫评分, 采用多因素 COX 比例风险回归模型分析肺腺癌患者总生存期的独立预测因素, 根据多变量分析结果建立诺模图, 采用一致性指数和校准曲线测定预测准确度和判别能力。**结果** 根据免疫评分将患者分为 3 个亚组。与免疫评分低的患者相比, 免疫评分高的患者总生存期显著改善 (HR=0.56, 95%CI: 0.34~0.91, P=0.018); 肿瘤 TNM 分期也是影响生存期的重要因素。预测总生存期的 C 指数为 0.71 (95%CI: 0.665~0.755)。1 年、3 年和 5 年总生存期概率的校准曲线显示, 诺模图预测值和实际观测值之间具有显著一致性。**结论** 免疫评分高与肺腺癌患者更好的总生存期显著相关, 肿瘤 TNM 分期显著影响患者的总生存期。此外, 用于预测预后的诺模图可能有助于估计肺腺癌患者的生存期。

【关键词】 肺腺癌; 免疫评分; 诺模图; 预后

【中图分类号】 R 734.2 **【文献标识码】** A

Construction of a prognostic nomogram for lung adenocarcinoma patients based on immune scores

YAO Wei¹, WANG Pingfei²

1. College of Medicine and Life Science, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Dazhou Central Hospital, Dazhou 635000, Sichuan Province, China

Corresponding author: WANG Pingfei, Email: wangpingfei007@163.com

【Abstract】Objective To explore the relationship between immune scores and prognosis, and establish a clinical nomogram to predict the survival of patients with lung adenocarcinoma. **Methods** The clinicopathological features and immune scores of 337 patients with lung adenocarcinoma were obtained from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database. Multivariate COX proportional hazards regression model was used to analyze the independent predictors of overall survival in patients with lung adenocarcinoma. Based on the results of the multivariate analysis, a nomogram was established. The consistency index (C-index) and

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202406051

通信作者: 王平飞, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: wangpingfei007@163.com

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

calibration curve were used to measure the prediction accuracy and discrimination ability.

Results The patients were divided into three subgroups according to the immune scores. Compared with patients with low immune scores, patients with high immune scores had significantly better overall survival (HR=0.56, 95%CI: 0.34-0.91, $P=0.018$). Additionally, the TNM stage of the tumor was also an important factor affecting survival. The C-index for predicting overall survival was 0.71(95%CI: 0.665-0.755). Calibration curves for the probability of overall survival at 1, 3, and 5 years demonstrated significant concordance between nomogram-predicted and observed values. **Conclusion** High immune score was significantly associated with better overall survival in patients with lung adenocarcinoma, and the TNM stage of the tumor also significantly influenced the overall survival. In addition, the nomogram developed for predicting prognosis may be helpful in estimating the survival of patient with lung adenocarcinoma.

【Keywords】 Lung adenocarcinoma; Immune scores; Nomogram; Prognosis

肺癌被认为是癌症相关死亡的主要原因，是全球第二大流行癌症。肺腺癌是肺癌最常见的组织学类型，约占所有肺癌的 40%^[1-4]。肺癌的治疗主要采用多学科综合治疗，传统手术、化疗和放疗等仍是治疗肺癌的有效方法。对于诊断为肺癌晚期的患者，可用的治疗选择仅限于靶向治疗和免疫治疗。然而，肺癌表现出的高度异质性和耐药性导致仅有少数患者对这些治疗方法有良好的反应。肺癌患者的预后较差，其 5 年生存率仅为 5%~20%^[5]。目前，非小细胞肺癌的治疗已取得重大进展，特别是通过免疫疗法（如 PD-L1 靶向免疫疗法）^[6-7] 以及针对特定基因突变的靶向疗法（如 *KRAS* 和 *EGFR*）^[8-9]。

包括免疫治疗在内的综合治疗使得癌症患者的预后得到了极大的改善^[10-12]。因此，了解免疫系统与预后的关系对于有效利用有前景的免疫肿瘤药物至关重要^[13]。近年来，人们越来越关注肿瘤微环境与癌症预后的关系^[14]。例如，在一些癌症中，免疫细胞的浸润性与肿瘤的生长、侵袭和转移密切相关^[15-16]。Ali 等的研究发现，免疫浸润性与乳腺癌患者的临床预后有关^[17]。此外，根据基因表达数据计算的免疫分数可用于指示免疫特征，甚至估计免疫细胞在肿瘤组织中的浸润^[18]。然而，这些都不足以指导临床实践。根据免疫评分采取靶向治疗的有效性仍然是一个主要的临床问题，目前侧重于免疫评分与肺腺癌预后之间关系的研究有限。本研究旨在评估免疫评分与预后的关系，并建立预测肺腺癌患者生存的临床诺模图。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究使用的肺腺癌数据来源于癌症基因组图谱（The Cancer Genome Atlas, TCGA）数据库（<https://cancergenome.nih.gov/>）。TCGA 是目前最大的肿瘤基因组分析可用数据集，包括至少 200 种癌症和临床信息，以及 DNA 甲基化、RNA 测序等数据^[19]。TCGA 的临床病理信息是从开放获取资源中下载，包括患者的唯一编号、年龄、肿瘤 TNM 分期、总生存期等^[20]。免疫评分的详细信息在 Chioportal 数据库（<http://www.cbioportal.org/>）下载。本研究采用先前研究^[18]中提出的一种算法来计算免疫评分，通过基因表达数据估算免疫评分，并利用该评分估计浸润免疫细胞的水平。在比较正常造血样本与其他正常细胞的基因表达谱后，得到构成免疫特征的重叠区，这代表了肿瘤组织中免疫细胞的浸润情况。

1.2 数据预处理

首先对下载的肺腺癌病例数据和相应的免疫评分数据进行预处理，去除信息不完整的病例，最终获得 343 例肺腺癌病例的数据。采用 R 4.2.0 软件进行数据整合，删除重复记录后，共有 337 例病例可用于分析，每个病例与每个免疫评分之间存在一致的一对一匹配。

1.3 统计分析

采用 X-tile 3.6.1 软件获得免疫评分的临界点，X-tile 图可用于免疫评分的临界点优化^[21]。采用 R 4.2.0 软件进行统计分析。计数资料以频

数和百分比 ($n, %$) 描述, 采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料用均数和标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验或方差分析; 不服从正态分布的计量资料用中位数和四分位数间距 [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 采用秩和检验。采用 Kaplan-Meier 方法构建生存曲线, 并采用对数秩检验进行比较, 以探索免疫评分亚组和预后 (总生存期) 之间的差异。采用多因素 COX 比例风险回归模型分析总生存期的独立预测因素, 同时考虑年龄、性别、TNM 分期的影响, 计算校正风险比 (hazard ratio, HR) 和 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。绘制诺模图, 对诺模图进行 1 000 次 bootstrap 重新采样, 用于分析数据库的内部验证。通过计算一致性指数 (C 指数) 来评估预测预后的模型性能^[22]。C 指数的取值范围为 0.5~1.0, 1.0 表示模型正确区分结果的完美能力, 0.5 表示完全随机预测。通过比较观察到的生存率与预测的生存概率, 对 1 年、3 年和 5 年总生

存期的诺模图进行校准。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般特征

如表 1 所示, 337 例患者的平均年龄为 (64.93 ± 10.18) 岁, 其中 307 例 (91.10%) 年龄大于 50 岁; 肿瘤 TNM 分期 I 期 173 例 (51.34%)、II 期 83 例 (24.63%)、III 期 60 例 (17.80%)、IV 期 21 例 (6.23%); 中位总生存期为 1.89 年。免疫评分中位数为 896.17 ($-1\ 355.85 \sim 2\ 905.3$), 四分位数 1 553.53。免疫评分的分界点为 698.1 和 1 246.3, 患者被分为免疫评分高、中和低三个亚组, 见图 1。低免疫评分亚组包括 135 例患者 (40.06%)、中等免疫评分亚组为 80 例 (23.74%)、高免疫评分亚组为 122 例 (36.20%)。免疫评分与肺腺癌患者的生存状态、年龄、性别和肿瘤 TNM 分期有显著

表 1 337 例肺腺癌患者临床病理特征与免疫评分的相关性

Table 1. Correlation between clinicopathological features and immune scores of 337 patients with lung adenocarcinoma

项目	合计 ($n=337$)	低免疫评分组 ($n=135$)	中免疫评分组 ($n=80$)	高免疫评分组 ($n=122$)	χ^2/H 值	P 值
性别 ($n, %$)					11.93	0.003
女	171 (50.74)	53 (39.26)	46 (57.50)	72 (59.02)		
男	166 (49.26)	82 (60.74)	34 (42.50)	50 (40.98)		
年龄 ($n, %$)					24.45	0.002
≤ 50 岁	30 (8.90)	21 (15.56)	3 (3.75)	6 (4.92)		
51~60岁	79 (23.44)	40 (29.63)	11 (13.75)	28 (22.95)		
61~70岁	120 (35.61)	40 (29.63)	37 (46.25)	43 (35.25)		
71~80岁	91 (27.00)	30 (22.22)	24 (30.00)	37 (30.33)		
> 80 岁	17 (5.04)	4 (2.96)	5 (6.25)	8 (6.56)		
TNM分期 ($n, %$)					18.38	0.005
I期	173 (51.34)	61 (45.19)	36 (45.00)	76 (62.30)		
II期	83 (24.63)	34 (25.19)	19 (23.75)	30 (24.59)		
III期	60 (17.80)	28 (20.74)	22 (27.50)	10 (8.20)		
IV期	21 (6.23)	12 (8.89)	3 (3.75)	6 (4.92)		
生存状态 ($n, %$)					16.41	< 0.001
存活	201 (59.64)	65 (48.15)	47 (58.75)	89 (72.95)		
死亡	136 (40.36)	70 (51.85)	33 (41.25)	33 (27.05)		
生存时间 [$M (P_{25}, P_{75})$]	1.89 (1.05, 3.15)	1.79 (0.86, 3.16)	1.73 (1.02, 2.76)	2.08 (1.25, 3.18)	3.24	0.198

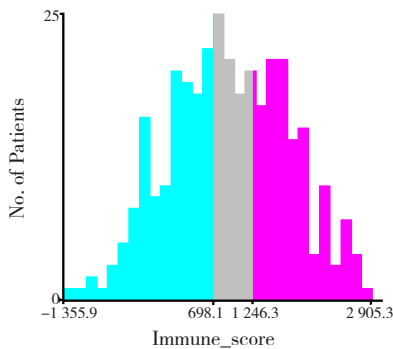


图1 免疫评分高、中和低X-tile图

Figure 1. X-tile plots of high, medium and low immune scores

表2 根据临床特征和免疫评分对肺腺癌患者总生存期的单因素和多因素分析

Table 2. Univariate and multivariate analysis of overall survival of lung adenocarcinoma patients based on clinical features and immune scores

项目	单因素分析					多因素分析				
	β	S.E	Z	P值	HR (95%CI)	β	S.E	Z	P值	HR (95%CI)
年龄										
≤50岁					1.00					1.00
51~60岁	-0.72	0.41	-1.75	0.080	0.49 (0.22~1.09)	-0.59	0.42	-1.40	0.161	0.55 (0.24~1.27)
61~70岁	-0.54	0.38	-1.42	0.155	0.58 (0.27~1.23)	-0.11	0.39	-0.29	0.776	0.89 (0.41~1.94)
71~80岁	-0.24	0.38	-0.62	0.534	0.79 (0.37~1.66)	0.18	0.39	0.47	0.641	1.20 (0.56~2.60)
>80岁	-0.07	0.56	-0.13	0.900	0.93 (0.31~2.79)	0.47	0.57	0.82	0.414	1.59 (0.52~4.87)
性别										
女					1.00					1.00
男	0.21	0.20	1.05	0.295	1.24 (0.83~1.85)	0.04	0.22	0.17	0.863	1.04 (0.67~1.60)
TNM分期										
I期					1.00					1.00
II期	0.61	0.26	2.31	0.021	1.84 (1.10~3.09)	0.71	0.27	2.62	0.009	2.04 (1.20~3.49)
III期	1.23	0.26	4.72	<0.001	3.43 (2.05~5.71)	1.35	0.27	4.95	<0.001	3.86 (2.26~6.58)
IV期	1.48	0.38	3.89	<0.001	4.40 (2.09~9.29)	1.49	0.40	3.68	<0.001	4.42 (2.01~9.76)
免疫评分										
≤698.1					1.00					1.00
698.1~1 246.3	-0.34	0.26	-1.34	0.181	0.71 (0.43~1.17)	-0.49	0.27	-1.77	0.076	0.61 (0.36~1.05)
>1 246.3	-0.58	0.25	-2.36	0.018	0.56 (0.34~0.91)	-0.75	0.26	-2.84	0.004	0.47 (0.28~0.79)

2.3 总生存期的预后诺模图

图3为肺腺癌患者总生存期的预后诺模图。总生存期预测的C指数为0.71 (95%CI: 0.665~0.755)。基于上述分析,绘制受试者-操作者特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,并计算曲线下面积(area under the curve,

相关性($P < 0.05$)。

2.2 总生存期的单因素和多因素分析

如表2、图2所示,单因素Cox比例风险回归分析结果显示,免疫评分较高(> 1246.3)显著降低了肺癌患者总生存期的风险(HR=0.56, 95%CI: 0.34~0.91, $P=0.018$)。肿瘤TNM分期和年龄分别与总生存期相关($P < 0.05$)。多因素Cox比例风险回归分析结果显示,与免疫评分低的患者相比,免疫评分高的患者总生存期显著改善(HR=0.47, 95%CI: 0.28~0.78, $P=0.004$)。与I期患者相比,II期、III期和IV期患者的总生存期明显较差,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

AUC)。1年、3年和5年总生存期的AUC值分别为0.770、0.723和0.632,见图4。C指数和ROC曲线验证了预测模型的可靠性。1年、3年和5年生存概率的校准图显示诺模图预测与实际观察结果非常吻合,见图5。

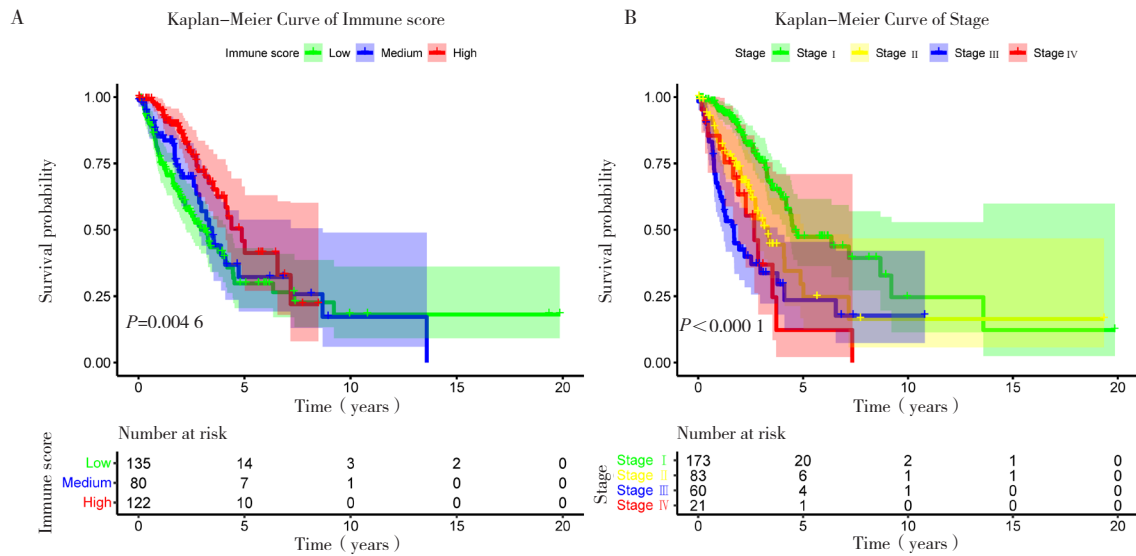


图2 免疫评分亚组与总生存期、肿瘤TNM分期的Kaplan-Meier曲线分析

Figure 2. Kaplan-Meier curve analysis of immune score subgroups with overall survival and with TNM stage of tumors

注: A. 免疫评分亚组与总生存期的Kaplan-Meier曲线; B. 免疫评分亚组与肿瘤TNM分期的Kaplan-Meier分析。其中Low表示免疫评分 ≤ 698.1 的患者, Medium表示免疫评分介于698.1~1 246.3的患者, High表示免疫评分 $> 1 246.3$ 的患者。

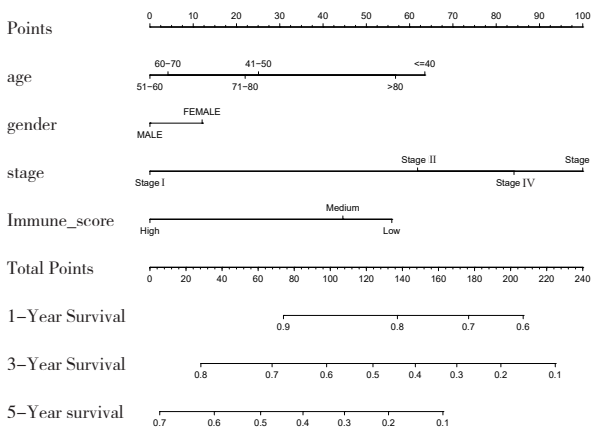


图3 肺腺癌生存诺模图

Figure 3. Lung adenocarcinoma survival nomogram

注: 诺模图上单个患者的值位于每个变量轴上, 并向上绘制一条线以确定每个变量值收到的点数。这些数字的总和位于总点数轴上, 并向下绘制线至生存轴以确定1年、3年和5年总生存期的可能性。

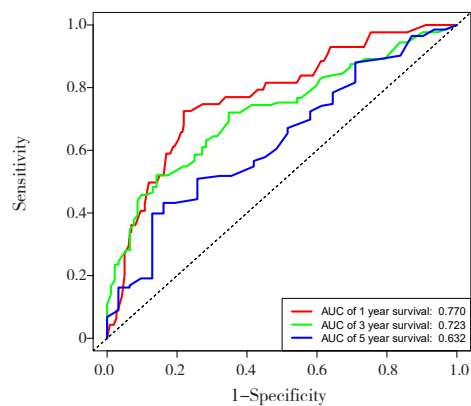


图4 肺腺癌患者1、3年和5年总生存期的ROC曲线

Figure 4. ROC curves for overall survival at 1, 3, and 5 years in patients with lung adenocarcinoma

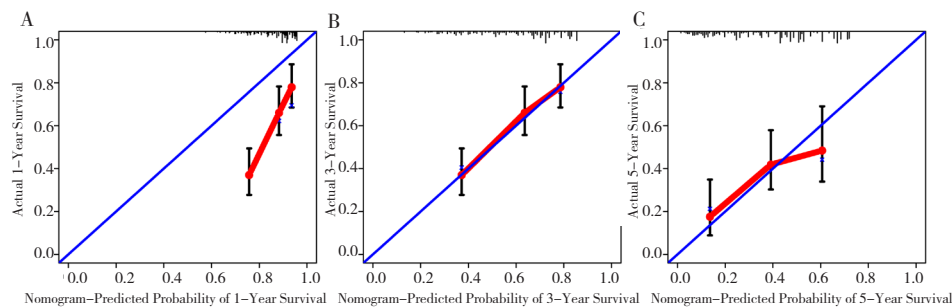


图5 肺腺癌患者1年、3年和5年总生存期的校准曲线

Figure 5. Calibration curves for overall survival at 1, 3, and 5 years in patients with lung adenocarcinoma

注: A. 肺腺癌患者1年总生存期的校准曲线; B. 肺腺癌患者3年总生存期的校准曲线; C. 肺腺癌患者5年总生存期的校准曲线。x轴为诺模图预测的总生存期概率, y轴为实际总生存期。

3 讨论

本研究使用肺腺癌患者的基因表达数据来评估免疫评分的预后意义,在考虑可能的混杂因素后,发现高免疫评分与肺腺癌患者的总生存期显著相关,且随着 TNM 分期的增加,患者的总生存期显著降低。此外,本研究还构建了临床预测模型的诺模图,以便更准确地预测肺腺癌患者的生存情况。

免疫细胞在肺腺癌中的关键作用已被广泛认可^[23]。免疫基因是免疫治疗中免疫反应的生物标志物^[24]。研究表明,某些免疫基因与肺腺癌患者的预后显著相关^[25]。有研究提出将免疫基因表达纳入现有的多基因检测体系,以改善肺腺癌患者的预后^[26-27]。然而,这些发现尚未在临床研究中用于预测肺腺癌的总生存期概率。此外,少有研究利用免疫评分来构建列线图。本研究利用来自 TCGA 数据库的肺腺癌患者的临床病理信息和免疫评分,探讨其与预后的关系,进一步构建了诺模图,以评估肺腺癌患者的预后,有助于在临床实践中应用免疫评分,优化肺腺癌患者的个体化治疗策略。

本研究对可能的混杂因素进行调整后显示,较高的免疫评分与肺腺癌患者更好的总生存期具有相关性。可能的原因是,较高的免疫评分表明免疫系统和功能得到了增强,可以动员免疫系统和功能来提高肿瘤微环境的抗肿瘤免疫力,从而控制和消除肿瘤^[12, 28]。此外,用于计算免疫信号的重要基因,如 *CD302*, 在免疫功能中发挥了关键作用^[18]。一项关于 T 细胞相关标志物的研究表明, *CD3+* 和 *CD8+* 表达较高的肺腺癌患者在接受相关新辅助化疗后预后良好^[29]。因此,免疫评分不仅可以作为肺腺癌患者预后的生物标志物,而且在选择治疗策略方面具有潜在的临床价值。

本研究发现 TNM 分期、免疫评分高是肺腺癌患者的重要独立预后因素。与免疫评分低的患者相比,免疫评分高的患者总生存期显著改善。与 TNM I 期患者相比, II 期、III 期和 IV 期患者的总生存期明显较差。随着人们对癌症早期筛查的认识和医疗水平的不断提高,癌症的早期检测率显著增加。本研究中,超过 50% 的患者处于癌症分期的 I 期。癌症的早期诊断为患者提供了更多治疗选择的机会,从而显著提高了治疗成功率

和生存期。对于早期非小细胞肺腺癌患者,手术切除是主要治疗手段,通常辅以放射治疗和化学治疗。然而,长期的化学或放射治疗可能存在致癌风险^[30]。此外,术后放化疗可能削弱患者的免疫功能,增加肿瘤复发的可能性。针对术后免疫评分较高的肺腺癌患者,基于精确的基因测序进行免疫治疗或联合免疫治疗可以降低放化疗的毒副作用^[31]。研究表明,术后免疫治疗可以显著降低局部复发率和远处转移风险,并提高患者的长期生存率,即使癌症复发,免疫治疗也可以延缓复发的时间^[32]。已有研究证实,对于可切除的非小细胞肺癌,新辅助免疫疗法安全可靠,并且不会影响手术效果,同时具有 45% 的病理学显著缓解率和 73% 的 18 个月无复发生存率^[33]。针对早期非小细胞肺癌,免疫药物能够通过阻断多种分子标志物来杀灭癌细胞,从而减少副作用^[34]。因此,除传统的肺癌治疗手段外,免疫治疗为改善患者的预后提供了有力的支持^[35]。

本研究基于免疫评分和临床病理特征构建了肺腺癌患者生存预测的诺模图。通过这一可靠的评分系统,患者和医生能够实现个性化的生存预测,从而为治疗方案的制定提供重要参考。肺腺癌患者 1 年、3 年和 5 年总生存期的 AUC 值分别为 0.770、0.723 和 0.632,其中 5 年 AUC 值低于 0.7,这表明模型的预测能力,尤其是长期预后预测效果不够理想。由于 TCGA 数据集缺乏对肺腺癌治疗信息的详细记录,无法排除是否存在患者接受了免疫治疗而导致免疫评分异常的情况,从而影响模型预测的准确性。因此,本研究建议将模型视为一个辅助工具,而非唯一的决策依据。在临床实践中,需要结合其他预后指标和患者的个体情况来综合评估生存风险,以做出更为全面和准确的治疗决策。另外,本研究还提出了以下改进模型的建议:首先,除现有的临床病理特征,可以考虑纳入更多的潜在预后因素,如基因突变、蛋白质表达水平和其他分子生物标志物,这有助于提高模型的综合预测能力;其次,由于当前可用于计算免疫评分的基因表达数据集相对匮乏,建议进一步收集和整合与免疫基因表达相关的数据,以验证和优化本研究的预测模型;最后,未来的研究应进一步收集个体化的治疗信息,这将有助于更准确地评估治疗对患者预后的影响,从而进一步改进和验证本研究预测模型的准确性和

实用性。

综上所述, 本研究发现高免疫评分与肺腺癌患者较好的总生存期显著相关, 肿瘤 TNM 分期显著影响患者的总生存期, 随着 TNM 分期的增加, 患者的总生存期显著降低。同时, 本研究建立并验证了预测肺腺癌患者预后的临床诺模图, 可能有助于评估患者的存活率和识别需要积极辅助治疗的患者亚群。

参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung cancers: molecular characterization, clonal heterogeneity and evolution, and cancer stem cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(8): 248. DOI: [10.3390/cancers10080248](https://doi.org/10.3390/cancers10080248).
- Cao M, Li H, Sun D, et al. Cancer burden of major cancers in China: a need for sustainable actions[J]. *Cancer Communications (Lond)*, 2020, 40(5): 205–210. DOI: [10.1002/cac2.12025](https://doi.org/10.1002/cac2.12025).
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 103: 356–387. DOI: [10.1016/j.ejca.2018.07.005](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005).
- Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments[J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 299–311. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)30958-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30958-8).
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1837–1846. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0).
- Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2018–2028. DOI: [10.1056/NEJMoa1501824](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824).
- Blumenschein GR, Smit EF, Planchard D, et al. A randomized phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib (GSK1120212) compared with docetaxel in KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(5): 894–901. DOI: [10.1093/annonc/mdv072](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv072).
- Jänne PA, Shaw AT, Pereira JR, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(1): 38–47. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70489-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70489-8).
- Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. NCCN guidelines insights breast cancer, version 1.2016[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(12): 1475–1485. DOI: [10.6004/jncn.2015.0176](https://doi.org/10.6004/jncn.2015.0176).
- Clarke E. Immunotherapy for breast cancer: is it feasible?[J]. *Immunotherapy*, 2015, 7(11): 1135–1143. DOI: [10.2217/imt.15.83](https://doi.org/10.2217/imt.15.83).
- Blattman JN, Greenberg PD. Cancer immunotherapy: a treatment for the masses[J]. *Science*, 2004, 305(5681): 200–205. DOI: [10.1126/science.1100369](https://doi.org/10.1126/science.1100369).
- Prabhakaran S, Rizk VT, Ma Z, et al. Evaluation of invasive breast cancer samples using a 12-chemokine gene expression score: correlation with clinical outcomes[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 71. DOI: [10.1186/s13058-017-0864-z](https://doi.org/10.1186/s13058-017-0864-z).
- Kemi N, Eskuri M, Herva A, et al. Tumour-stroma ratio and prognosis in gastric adenocarcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(4): 435–439. DOI: [10.1038/s41416-018-0202-y](https://doi.org/10.1038/s41416-018-0202-y).
- Pagès F, Galon J, Dieu-Nosjean MC, et al. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored[J]. *Oncogene*, 2010, 29(8): 1093–1102. DOI: [10.1038/ONC.2009.416](https://doi.org/10.1038/ONC.2009.416).
- Domingues P, González-Tablas M, Otero Á, et al. Tumor infiltrating immune cells in gliomas and meningiomas[J]. *Brain Behav Immu*, 2016, 53: 1–15. DOI: [10.1016/j.bbi.2015.07.019](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.07.019).
- Ali HR, Chlon L, Pharoah PDP, et al. Patterns of immune infiltration in breast cancer and their clinical implications: a gene-expression-based retrospective study[J]. *PLoS Med*, 2016, 13(12): e1002194. DOI: [10.1371/journal.pmed.1002194](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002194).
- Yoshihara K, Shahmoradgoli M, Martínez E, et al. Inferring tumour purity and stromal and immune cell admixture from expression data[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2612. DOI: [10.1038/ncomms3612](https://doi.org/10.1038/ncomms3612).
- Cancer Genome Atlas Research Network, Weinstein JN,

- Collisson EA, et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(10): 1113–1120. DOI: [10.1038/ng.2764](https://doi.org/10.1038/ng.2764).
- 20 Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal[J]. *Sci Signal*, 2013, 6(269): p11. DOI: [10.1126/scisignal.2004088](https://doi.org/10.1126/scisignal.2004088).
- 21 Camp RL, Dolled-Filhart M, Rimm DL. X-tile: a new bioinformatics tool for biomarker assessment and outcome-based cut-point optimization[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(21): 7252–7259. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-04-0713](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0713).
- 22 Harrell FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis[M]. New York: Springer, 2001.
- 23 Sugiyama E, Togashi Y, Takeuchi Y, et al. Blockade of EGFR improves responsiveness to PD-1 blockade in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(43): eaav3937. DOI: [10.1126/sciimmunol.aav3937](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aav3937).
- 24 Anagnostou V, Niknafs N, Marrone K, et al. Multimodal genomic features predict outcome of immune checkpoint blockade in non-small-cell lung cancer[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(1): 99–111. DOI: [10.1038/s43018-019-0008-8](https://doi.org/10.1038/s43018-019-0008-8).
- 25 Yu Y, Zeng D, Ou Q, et al. Association of survival and immune-related biomarkers with immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer: a Meta-analysis and individual patient-level analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(7): e196879. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2019.6879](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.6879).
- 26 Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 124–128. DOI: [10.1126/science.aaa1348](https://doi.org/10.1126/science.aaa1348).
- 27 Dai F, Liu L, Che G, et al. The number and microlocalization of tumor-associated immune cells are associated with patient's survival time in non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 220. DOI: [10.1186/1471-2407-10-220](https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-220).
- 28 Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 321–330. DOI: [10.1038/nature21349](https://doi.org/10.1038/nature21349).
- 29 Yan X, Jiao SC. Roles of tumor-infiltrating lymphocytes in non-small cell lung cancer recurrence and metastasis: a Meta-analysis[J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2015, 37(4): 406–414. DOI: [10.3881/j.issn.1000-503X.2015.04.007](https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.2015.04.007).
- 30 何萍, 顾霞, 关玉宝, 等. 同时性多中心原发性肺癌 37 例临床病理分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(5): 357–360. [He P, Gu X, Guan YB, et al. Clinicopathologic analysis of 37 cases of synchronous multiple primary lung cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2013, 20(5): 357–360.] DOI: [10.16073/j.cnki.cjcp.2013.05.013](https://doi.org/10.16073/j.cnki.cjcp.2013.05.013).
- 31 Li N, Ying J, Tao X, et al. P1.18–06 efficacy and safety of neoadjuvant PD-1 blockade with sintilimab in resectable non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2019, 14(10): S627–S628. DOI: [10.1016/j.jtho.2019.08.1322](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.1322).
- 32 Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. LBA63 long-term survival in patients (pts) with advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 study overall and in pts who completed two years of pembrolizumab (pembro)[J]. *Annals of Oncology*, 2018, 29(suppl_8): viii749. DOI: [10.1093/annonc/mdy424.075](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.075).
- 33 Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 1976–1986. DOI: [10.1056/nejmoa1716078](https://doi.org/10.1056/nejmoa1716078).
- 34 Forde PM, Brahmer JR, Kelly RJ. New strategies in lung cancer: epigenetic therapy for non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(9): 2244–2248. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-13-2088](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2088).
- 35 Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(8): 992–1001. DOI: [10.1200/JCO.2012.46.9270](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.9270).

收稿日期: 2024 年 06 月 10 日 修回日期: 2024 年 09 月 01 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 尧伟, 王平飞. 基于免疫评分构建肺腺癌患者的预后预测诺模图[J]. *数理医药学杂志*, 2024, 37(9): 649–656. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202406051](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202406051).

Yao W, Wang PF. Construction of a prognostic nomogram for lung adenocarcinoma patients based on immune scores[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(9): 649–656. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202406051](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202406051).