外周血肿瘤突变负荷水平与晚期非小细胞肺癌免疫治疗疗效的关联研究

赵飞宇[1]，张晓明[1]，千年松[2,3]
[1]解放军医学院，北京 100853；[2]解放军总医院第八医学中心呼吸与危重症医学部，北京 100091；[3]解放军总医院第三医学中心呼吸与危重症医学科，北京 100080

摘要：背景 免疫治疗在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer，NSCLC)患者中取得了良好效果。为实现个体化和精准化治疗，亟须寻找有效的疗效关联标志物。**目的** 探讨非小细胞肺癌患者外周血中的肿瘤突变负荷(blood tumor mutational burden，bTMB)水平与免疫治疗疗效的相关性，为临床评估免疫治疗效果提供依据。**方法** 回顾性分析解放军总医院第三医学中心155例经病理学(经皮穿刺活检、气管镜活检等)明确诊断为非小细胞肺癌患者的临床资料，患者均接受二代测序(next generation sequencing，NGS)检测且驱动基因阴性，并接受免疫单药治疗或免疫联合治疗。采用Logistic回归模型分析bTMB等变量对近期疗效的影响，Kaplan-Meier生存分析患者的无进展生存期(progression free survival，PFS)和总生存期(overall survival，OS)。**结果** 155例患者中男性116例(74.84%)，中位年龄69(*IQR*：59～74)岁，中位bTMB为11.45(*IQR*：7.23～14.45) mut/Mb。155例患者中无完全缓解(complete response，CR)患者，疾病进展(progressive disease，PD)患者25例(16.13%)，疾病稳定(stable disease，SD)患者34例(21.93%)，部分缓解(partial response，PR)患者96例(61.94%)。不同疗效患者的bTMB水平差异有统计学意义($P<0.001$)：PR患者的bTMB水平最高，中位为12.43 (*IQR*：9.65～15.48) mut/Mb；SD患者次之，为11.45 (*IQR*：6.95～14.31) mut/Mb；PD患者最低，为5.97 (*IQR*：4.78～7.75) mut/Mb。Logistic回归分析结果表明，bTMB水平与非小细胞肺癌患者的免疫治疗效果呈正相关(*OR*=1.213，95% *CI*：1.124～1.314，$P<0.001$)。以中位bTMB 11.45 mut/Mb分组，高bTMB组相比低bTMB组患者的中位PFS显著延长(12.00个月 *vs* 8.2个月，*HR*=0.450，95% *CI*：0.300～0.675，$P<0.001$)。**结论** bTMB表达水平可以影响非小细胞肺癌的免疫治疗的效果，有望成为非小细胞肺癌免疫治疗常规的预测标志物。

关键词：非小细胞肺癌；外周血肿瘤突变负荷；免疫治疗；疗效研究
中图分类号：R734. 2 **文献标志码：**A **文章编号：**2095-5227(2025)06-0567-07
DOI：10.12435/j.issn.2095-5227.25010801
引用本文：赵飞宇，张晓明，千年松.外周血肿瘤突变负荷水平与晚期非小细胞肺癌免疫治疗疗效的关联研究［J］.解放军医学院学报，2025，46（6）：567-573.

Association between blood tumor mutational burden and effectiveness of immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer

ZHAO Feiyu[1], ZHANG Xiaoming[1], QIAN Niansong[2,3]
[1]Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; [2]Senior Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Eighth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100091, China; [3]Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Third Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100080, China
Corresponding author: QIAN Niansong. Email: qianniansong1@163.com

Abstract: Background Immunotherapy has achieved good therapeutic effects in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. However, in order to realize individualized and precise treatment, it is urgent to find effective biomarkers associated with the therapeutic effect. **Objective** To detect the level of blood tumor mutational burden (bTMB) in patients with NSCLC and explore its correlation with the efficacy of immunotherapy, so as to provide reference for clinical evaluation of the effect of immunotherapy. **Methods** Clinical data about 155 patients who were clearly diagnosed with NSCLC by pathology (percutaneous transluminal biopsy, bronchoscopic biopsy, etc.) at the Third Medical Center of PLA General Hospital were retrospectively analyzed, and all of them underwent second-generation sequencing (next generation sequencing, NGS) with negative driver genes, and received either immunomodal therapy or immunocombination therapy. A Logistic regression model was used to analyze the influence of variables such as bTMB on the short-term therapeutic effect. The Kaplan-Meier survival analysis was employed to study the progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of the patients. **Results** Among the 155 patients, 116 cases were male (74.84%). The median age was 69 (ranging from 59 to 74) years, and the median bTMB was 11.45 (7.23, 14.45) mut/Mb. Among the 155 patients, no patient achieved complete response (CR). There were 25 patients with progress disease (PD), accounting

收稿日期：2025-01-08
第一作者：赵飞宇，在读硕士，医师。Email: 1029279130@qq.com
通信作者：千年松，博士，副主任医师，硕士生导师。Email: qianniansong1@163.com

for 16.13%, 34 patients with stable disease (SD), accounting for 21.93%, and 96 patients with partial response (PR), accounting for 61.94%. Significant differences in bTMB levels were observed among patients with different treatment responses ($P<0.001$): PR patients demonstrated the highest median bTMB (12.43 mut/Mb, *IQR*: 9.65 - 15.48), followed by SD patients (11.45 mut/Mb, *IQR*: 6.95 - 14.31), while PD patients showed the lowest levels (5.97 mut/Mb, *IQR*: 4.78 - 7.75). Logistic regression analysis confirmed a positive correlation between bTMB levels and immunotherapy efficacy in NSCLC patients (*OR*: 1.213, 95%*CI:* 1.124 - 1.314, $P<0.001$). When stratified by the median bTMB of 11.45 mut/Mb, the high-bTMB group exhibited significantly longer median progression-free survival compared to the low-bTMB group (12.00 months *vs* 8.2 months, *HR*: 0.450, 95%*CI*: 0.300 - 0.675, $P<0.001$). **Conclusion** bTMB expression levels can influence the efficacy of immunotherapy in NSCLC and are expected to become a routine predictive biomarker for NSCLC immunotherapy.

Keywords: non-small cell lung cancer; blood tumor mutational burden; immunotherapy; efficacy research

Cited as: Zhao FY, Zhang XM, Qian NS. Association between blood tumor mutational burden and effectiveness of immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(6): 567-573.

目前，我国的肺癌发病率和死亡率在恶性肿瘤中均位居榜首，晚期肺癌预后不良[1]。新型的以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors，ICIs)为代表的联合治疗方案已成为驱动基因阴性的非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma，NSCLC)患者继放疗、化疗及靶向治疗之后的一项重要治疗手段[2]。但免疫检查点抑制剂的疗效在不同患者中差异较大，所以需要寻找准确可靠的生物标志物，对免疫治疗的效果进行预测[3]。目前已经被证实的常用免疫预测标志物有程序性细胞死亡配体1(programmed cell death 1 ligand 1，PD-L1)和肿瘤突变负荷(tumor mutational burden，TMB)[4-5]。但这些标志物均有一定局限性，PD-L1表达可能无法反映全身免疫状况[6]，TMB的最大缺点是必须通过活检进行，但许多晚期癌症患者无法耐受活检[7]。外周血中的肿瘤突变负荷(blood tumor mutational burden，bTMB)作为一种监测肿瘤免疫治疗疗效的新兴指标，因可操作性、可及性和实时性而受到越来越多的关注[8-10]。bTMB不仅具有TMB的优势，还在一定程度上避免了TMB的局限性[11-12]。B-F1RST试验是一项开放标签的2期临床试验，评估了bTMB作为一线阿替利珠单抗单药治疗局部晚期或转移期ⅢB～ⅣB非小细胞肺癌的预测生物标志物，该研究是首个前瞻性评估bTMB作为一线阿替利珠单抗单药治疗局部晚期或转移性NSCLC患者的预测生物标志物的临床研究，结果印证了bTMB作为免疫疗效预测指标的价值，bTMB水平较高的肺癌患者单用阿替利珠单抗治疗疗效更佳[13]。二代测序(next-generation sequencing，NGS)是检测bTMB的金标准[14]，本研究采用NGS检测肺癌患者血液中的bTMB表达水平，评价其对NSCLC免疫治疗的影响，为非小细胞肺癌患者的免疫治疗疗效评价提供临床依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2022年1月—2024年3月解放军总医院第三医学中心收治的驱动基因阴性的晚期NSCLC患者的临床资料并进行回顾性分析。纳入标准：(1)具有完整的临床数据资料，符合NSCLC诊断；(2)TNM分期为ⅢB～Ⅳ期，均无法行手术治疗；(3)患者驱动基因阴性且接受免疫联合治疗；(4)已行血液NGS的检测，有治疗前bTMB的准确数值；(5)治疗前一般状况良好，美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG)体能状况(performance status，PS)评分≤2分；(6)接受ICIs治疗≥2周期。排除标准：(1)年龄≤18岁；(2)非肿瘤原因导致病情危重甚至死亡；(3)有严重的感染、中度以上骨髓抑制、重度肝肾功能不全。本研究经解放军总医院医学伦理委员会的审查和批准(批号：KY-2024-8-17-4)，所有患者均签署知情同意书。

1.2 免疫治疗方法

2周方案：纳武利尤单抗240 mg/周期。3周方案：帕博利珠单抗3 mg/kg；信迪利单抗200 mg/周期；阿替利珠单抗1 200 mg/周期；卡瑞丽珠单抗200 mg/周期；替雷利珠单抗200 mg/周期。

1.3 bTMB检测及处理

患者入院后采集静脉血，放入专业冷藏箱，在2～4 h内送至求臻医学科技(北京)有限公司检验实验室，进行NGS为基础的肿瘤基因检测，获得bTMB具体数值。由于bTMB目前没有绝对的正常范围，本研究以基因检测结果为准。

1.4 评价指标及疗效评定标准

根据实体肿瘤疗效评价标准1.1 (response evaluation criteria in solid tumors，RECIST 1.1)评价近期疗效，在治疗2个周期后对患者进行影像学检

查(CT、MRI等)，评估结果分为完全缓解(complete response，CR)、部分缓解(partial response，PR)、疾病稳定(stable disease，SD)、疾病进展(progress disease，PD)；同时对患者的无进展生存期(progression free survival，PFS)和总生存期(overall survival，OS)进行随访并统计，PFS定义为从开始接受该治疗到疾病进展的时间，OS定义为从开始接受该治疗到因任何原因死亡的时间。

1.5 随访

通过查阅患者住院病历、电话等进行定期随访。随访内容包括患者肺癌治疗情况和预后生存情况。随访时间截至2024年11月30日，随访过程中若出现失访，则末次随访时间为终点时间。

1.6 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用F检验探讨其差异；计数资料以例数(百分比)表示，组间比较采用χ^2检验；通过Logistic回归研究bTMB水平以及各变量对近期疗效的影响。通过Spearman相关检验分析bTMB水平与近期疗效的相关关系。使用R软件(v 4.3.2)绘制生存曲线。采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验行生存分析，Cox回归研究长期预后的影响因素。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

155例患者中，男性116例(74.84%)，女性39例(25.16%)；中位年龄为69.00(*IQR*：59.00～74.00)岁。腺癌120例(77.42%)，鳞癌28例(18.06%)，大细胞肺癌7例(4.52%)；129例为ⅢB和ⅢC期(83.23%)，26例为Ⅳ期(16.77%)；105例吸烟(67.74%)。122例使用一线治疗(78.71%)，26例使用二线治疗(16.77%)，7例使用三线治疗(4.52%)。见表1。

2.2 近期疗效及不同疗效组间比较

155例患者中无CR患者，PD患者25例(16.13%)，SD患者34例(21.93%)，PR患者96例(61.94%)，依据疗效分为3组。bTMB以及治疗方式三组之间差异有统计学意义(P<0.05)；年龄、性别、肺癌类型、TNM分期、有无家族史、淋巴结转移情况、吸烟情况、ECOG评分等在三组之间差异无统计学意义。见表1。

2.3 近期疗效的影响因素分析

2.3.1 单因素和多因素Logistic回归 因变量为本研究患者免疫治疗近期疗效(哑变量编码：0=PD+SD，1=PR)，自变量参考表1和临床医师讨论的结果，为bTMB等约10个指标/因素，见表2。所有的自变量均行单因素回归及多因素全模回归，结果见表2。单因素分析中，bTMB水平对疗效存在正向预测作用(*OR*=1.213，95% *CI*：1.124～1.314，P<0.001)，即bTMB水平越高，免疫治疗近期疗效会越好。多因素分析中，bTMB水平依然对疗效存在正向预测作用(*OR*=1.363，95% *CI*：1.225～1.512，P<0.001)，亦同样说明bTMB水平越高，非小细胞肺癌患者越有可能从免疫治疗中获益。

2.3.2 亚组分析 (1)bTMB水平的变化(Spearman相关检验)：bTMB (mut/Mb)在PD、SD、PR组的水平顺序升高(P<0.05)，其中位数分别为5.97、11.45、12.43，Spearman相关检验显示，bTMB水平与患者的近期疗效有正相关关系(P<0.05)，见图1。(2)不同治疗方式与近期疗效的关联：PD、SD、PR组的治疗方式变化差异有统计学意义(P<0.05)。若以二线＋三线为参照，一线治疗(122例)的*OR*=1.373，95% *CI*：1.203～1.572，P<0.05。同时一、二、三线治疗资料均证实，bTMB值越高的患者，使用免疫治疗的近期疗效越好，见图2。(3)不同病理类型与近期疗效的关联：以大细胞肺癌为参照，腺癌(120例)的*OR*=1.373，95%*CI*：1.203～1.572，P<0.001；鳞癌(28例)的*OR*=1.711，95% *CI*：1.173～2.492，P=0.005。结合bTMB的Logistic回归数据，高bTMB水平的患者使用免疫治疗能获得更好的疗效，见图3。

2.4 非小细胞肺癌患者免疫治疗的长期预后分析

2.4.1 长期预后 155例患者中位PFS为11.4(95% *CI*：10.5～12.3)个月，OS为22.5(95% *CI*：8.7～26.2)个月。以bTMB中位数(11.45 mut/Mb)将患者分为高bTMB组与低bTMB组，绘制对应的PFS、OS的Kaplan-Meier生存曲线(图4)。

2.4.2 生存分析及Log-rank检验 生存分析显示：高bTMB组较低bTMB组中位PFS延长(11.5个月 *vs* 9.2个月，*HR*=0.450，95% *CI*：0.300～0.675，P<0.001)，两组OS差异无统计学意义(24.4个月 *vs* 19.5个月，*HR*=0.603，95% *CI*：0.358～1.014，P=0.055)。提示高bTMB患者可能会获得更长的PFS。

2.4.3 长期预后影响因素的Cox回归分析 对患者的PFS和OS进行单因素和多因素Cox回归分析(表3，表4)，结果显示患者的PFS与bTMB水平相关(P<0.05)。

表 1　3组间不同变量的比较

Tab. 1　Comparison of different variables among the three groups

指标	总数(n=155)	PD (n=25)	SD (n=34)	PR (n=96)	Z/χ^2值	P值
bTMB/[mut/Mb，$M(IQR)$]	11.45(7.23～14.45)	5.97(4.78～7.75)	11.45(6.95～14.31)	12.43(9.65～15.48)	16.223	＜0.001
年龄/[岁，$M(IQR)$]	69.00(59.00～74.00)	67.00(58.00～73.00)	69.00(61.50～75.75)	69.00(59.00～74.00)	2.349	0.309
性别/(例，%)					4.017	0.134
男	116(74.84)	15(60.00)	28(82.35)	73(76.04)		
女	39(25.16)	10(40.00)	6(17.65)	23(23.96)		
治疗方式/(例，%)					-	＜0.001
一线治疗	122(78.71)	25(100.00)	17(50.00)	80(83.33)		
二线治疗	26(16.77)	0(0.00)	15(44.12)	11(11.46)		
三线治疗	7(4.52)	0(0.00)	2(5.88)	5(5.21)		
癌症类型/(例，%)					-	0.077
腺癌	120(77.42)	17(68.00)	26(76.47)	77(80.21)		
鳞癌	28(18.06)	8(32.00)	4(11.76)	16(16.67)		
大细胞肺癌	7(4.52)	0(0.00)	4(11.76)	3(3.12)		
TNM/(例，%)					2.016	0.365
ⅢB、ⅢC	129(83.23)	20(80.00)	26(76.47)	83(86.46)		
Ⅳ	26(16.77)	5(20.00)	8(23.53)	13(13.54)		
淋巴结转移/(例，%)					-	0.670
未转移	8(5.16)	2(8.00)	2(5.88)	4(4.17)		
转移	147(94.84)	23(92.00)	32(94.12)	92(95.83)		
家族史/(例，%)					2.112	0.348
无	129(83.23)	23(92.00)	29(85.29)	77(80.21)		
有	26(16.77)	2(8.00)	5(14.71)	19(19.79)		
吸烟史/(例，%)					3.751	0.154
不吸烟	50(32.26)	11(44.00)	7(20.59)	32(33.33)		
吸烟	105(67.74)	14(56.00)	27(79.41)	64(66.67)		
ECOG评分/(例，%)					-	0.109
0分	65(41.94)	9(36.00)	11(32.35)	45(46.88)		
1分	55(35.48)	9(36.00)	7(20.59)	39(40.62)		
2分	35(22.58)	7(28.00)	16(47.06)	12(12.50)		

-：采用精确概率检验无统计量。

3　讨论

免疫治疗为更多的晚期驱动基因阴性NSCLC患者提供了一种新的选择，适合的生物标志物不仅可以预测免疫治疗的疗效，也可及时为患者提供更好的治疗方案。TMB是衡量肿瘤突变数量的指标，较高的TMB与新抗原形成增加、T细胞识别改善以及免疫检查点抑制剂更好的临床效果相关[15]。多项研究证实，在使用免疫治疗的患者中，TMB水平高的患者可以获得更好的OS和PFS[16]，但TMB存在一些限制，如病理组织活检。因此，基于血液中循环肿瘤DNA(ctDNA)的bTMB检测成为监测免疫治疗预后的一种替代方法[17-18]。有研究表明，bTMB值高的血浆样本与TMB的值高度一致[19]。bTMB反映了血液中的肿瘤细胞基因组中体细胞突变的数量，理论上较高的bTMB意味着肿瘤细胞具有更多的新抗原，可能更容易被免疫系统识别和攻击，从而对免疫治疗产生更好的反应，从而让患者获得更长的PFS和OS[20]。本研究证明，在较高的bTMB的晚期NSCLC患者中，使用免疫治疗会获得更好的近期疗效，且疗效随着bTMB的值呈正相关。本研究采用既往研究所采用的中位bTMB值作为分组标准，主要基于以下考虑：(1)目前关于bTMB最佳截断值的计算尚未形成统一标准；(2)本研究重点探讨bTMB与免疫联合治疗的疗效相关性。结果发现，高bTMB组患者可能会获得更长的PFS(P＜0.001)，OS呈边缘性显著(P=0.055)，但不能完全排除bTMB对OS的潜在影

表 2　Logistic 回归分析免疫治疗疗效影响因素

Tab. 2　Logistic regression analysis of factors influencing the efficacy of immunotherapy

指标	赋值编码	单因素		多因素	
		*P*值	*OR* (95% *CI*)	*P*值	*OR* (95% *CI*)
bTMB/mut/Mb	连续数值原型输入	＜0.001	1.213(1.124～1.314)	＜0.001	1.363(1.225～1.512)
年龄/岁	连续数值原型输入	0.788	0.993(0.966～1.038)	0.660	1.023(0.925～1.091)
性别	0=男，1=女	0.366	0.715(0.359～1.483)	0.592	1.422(0.398～5.138)
治疗方式	0=一线，1=二线	0.331	0.694(0.324～1.465)	0.021	0.291(0.103～0.834)
	2=三线	0.540	1.676(0.336～8.562)	0.057	1.325(0.942～1.502)
癌症类型	0=腺癌，1=鳞癌	0.262	0.623(0.273～1.426)	＜0.001	0.083(0.023～0.323)
	2=大细胞肺癌	0.545	0.672(0.183～2.498)	0.182	0.343(0.075～1.654)
TNM 分期	0=ⅢB、ⅢC，1=Ⅳ	0.219	0.611(0.272～1.351)	0.667	1.304(0.402～4.242)
淋巴结转移	0=无转移，1=有转移	0.436	1.713(0.445～6.623)	0.675	1.524(0.215～10.851)
家族史	0=无，1=有	0.167	1.916(0.765～4.803)	0.243	2.170(0.598～7.986)
吸烟史	0=不，1=吸	0.930	1.036(0.526～2.053)	0.887	1.118(0.265～4.744)
ECOG 评分	0=0 分，1=1 分	0.934	1.038(0.476～2.254)	0.161	2.422(0.702～8.315)
	2=2 分	0.062	0.32(0.107～1.068)	0.962	0.193(0.035～1.363)

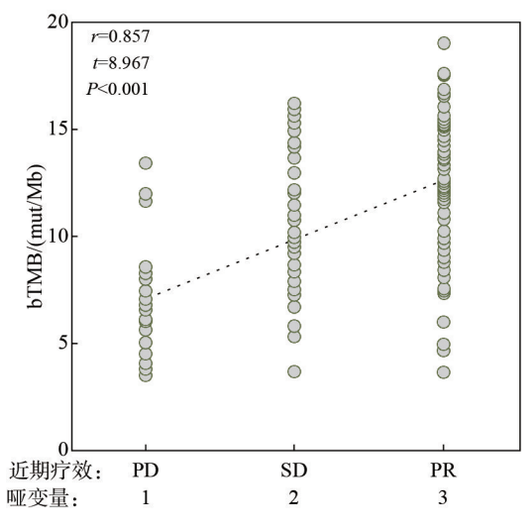
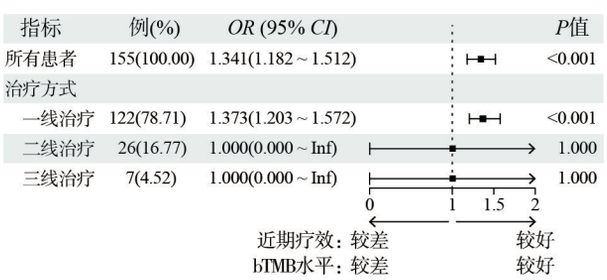


图 1　近期疗效与 bTMB 水平的相关关系

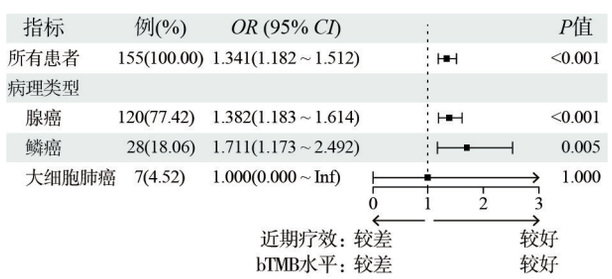
Fig. 1　The correlation between the short-term therapeutic effect and the bTMB level



Inf：无法估计。

图 2　近期疗效与不同治疗方式的关系

Fig. 2　Association between short-term treatment response and therapeutic approaches



Inf：无法估计。

图 3　近期疗效与不同病理类型的关系

Fig. 3　Association between short-term treatment response and histological subtypes

响，可能与样本量限制或随访时间不足等因素相关，仍需进一步研究验证其潜在关联。

许多学者与我们得出了类似的结论，Gandara 等[11]指出高 bTMB 是 NSCLC 患者接受阿替利珠单抗治疗时具有临床指导意义的生物标志物。Paz-Ares 等[21]的研究发现，在接受帕博利珠单抗联合化疗的晚期 NSCLC 患者中，高 bTMB 患者的 PFS 和 OS 显著优于低 bTMB 患者。这些研究提示 bTMB 可作为晚期 NSCLC 患者使用免疫治疗的一种预测指标。bTMB 具有一些优势：(1) bTMB 检测是非侵入性的，不需要组织活检[11]；(2)在肿瘤存在转移的情况下，单次活检可能无法检测出肿瘤的完整基因突变谱，而 bTMB 可以多次送检并尽可能得到完整的基因谱[13]；(3) bTMB 检测具有比常规诊断更早发现疾病复发的潜力[22]。bTMB 也有

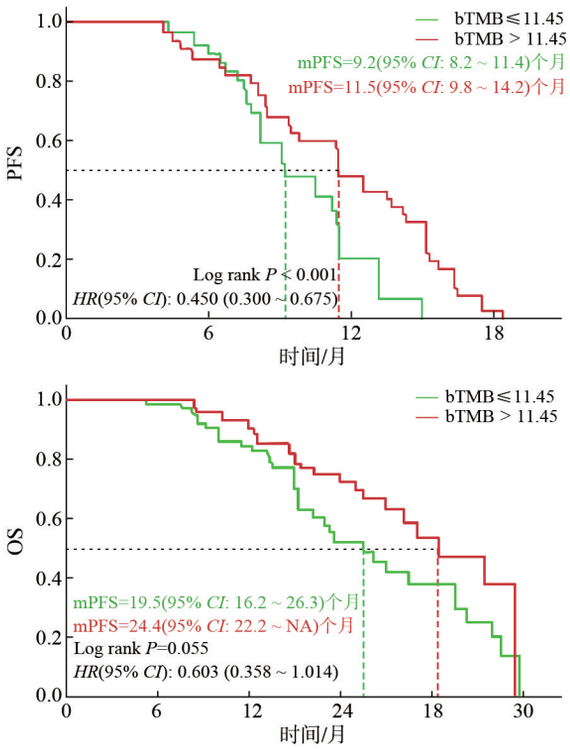


图 4　高bTMB组与低bTMB组PFS和OS的Kaplan-Meier生存曲线

Fig. 4　Kaplan-Meier survival curves of PFS and OS in the high bTMB group and the low bTMB group

其局限性：(1) bTMB的特异性很高，但敏感度较低[23]；(2) bTMB仅能反映部分肿瘤细胞的基因突变情况，可能无法反映肿瘤整体的突变特征[24]；(3) bTMB数值本身是连续变量，不同研究报道的bTMB截断值存在差异，缺乏统一标准，这也在一定程度上限制了其临床应用。如Chen等[25]的研究表明，bTMB截断值为16 mut/Mb时，使用阿替利珠单抗治疗的高bTMB非小细胞肺癌患者具有更长的PFS；Rizvi等[26]探索性分析确定了bTMB的最佳截断值为20 mut/Mb，使用度伐利尤单抗联合替西木单抗的患者会获得最佳OS。未来的研究可以从以下两个方面展开：一是扩大样本量，开展多中心研究，进一步验证本研究结果的同时计算出bTMB最佳截断值；二是探索bTMB是否可以联合其他生物学指标进行分析，构建更全面、准确的预测体系。

本研究也存在一些不足：(1)回顾性研究，样本量较少，尤其是纳入的二线、三线治疗患者以及肺鳞癌等患者数目较少，结果分析可能存在偏倚；(2)随访时间较短，bTMB与总生存期是否有关联并不明确；(3)受限于当前研究设计无法对最佳bTMB的最佳截断值进行预测，未来需要增加样本量并延长观察时间得到最佳截断值，从而使患者更多受益。

综上，本研究证明bTMB表达水平可以影响非小细胞肺癌的免疫治疗效果，有望成为非小细胞肺癌免疫治疗的常规预测标志物。

作者贡献　赵飞宇：研究设计，收集数据，

表 3　PFS的单因素及多因素Cox回归分析

Tab. 3　Univariate and multivariate Cox regression analyses of PFS

指标	赋值编码	单因素		多因素	
		*P*值	*HR* (95% *CI*)	*P*值	*HR* (95% *CI*)
bTMB/mut/Mb	连续数值原型输入	＜0.001	0.900(0.859 ~ 0.943)	＜0.001	0.902(0.859 ~ 0.947)
年龄/岁	连续数值原型输入	0.601	0.995(0.977 ~ 1.014)	0.782	0.996(0.976 ~ 1.016)
性别	0=男，1=女	0.603	1.118(0.735 ~ 1.701)	0.837	1.201(0.762 ~ 1.894)
治疗方式	0=一线，1=二线、三线	0.062	1.848(1.211 ~ 2.821)	0.044	1.891(1.209 ~ 2.957)
癌症类型	0=腺癌，1=鳞癌、大细胞肺癌	0.281	0.791(0.516 ~ 1.212)	0.758	1.074(0.683 ~ 1.689)
TNM分期	0=ⅢB、ⅢC，1=Ⅳ	0.138	0.684(0.413 ~ 1.131)	0.161	0.691(0.413 ~ 1.158)

表 4　OS的单因素及多因素Cox回归分析

Tab.4　Univariate and multivariate Cox regression analyses of OS

指标	赋值编码	单因素		多因素	
		*P*值	*HR* (95% *CI*)	*P*值	*HR* (95% *CI*)
bTMB/mut/Mb	连续数值原型输入	0.146	0.965(0.919 ~ 1.013)	0.085	0.956(0.908 ~ 1.006)
年龄/岁	连续数值原型输入	0.226	0.984(0.958 ~ 1.010)	0.318	0.985(0.956 ~ 1.015)
性别	0=男，1=女	0.840	1.063(0.589 ~ 1.918)	0.669	0.866(0.449 ~ 1.672)
治疗方式	0=一线，1=二线、三线	0.939	1.025(0.542 ~ 1.939)	0.907	1.041(0.530 ~ 2.046)
癌症类型	0=腺癌，1=鳞癌、大细胞肺癌	0.423	1.275(0.703 ~ 2.313)	0.249	1.499(0.753 ~ 2.984)
TNM分期	0=ⅢB、ⅢC，1=Ⅳ	0.176	1.587(0.813 ~ 3.096)	0.356	1.406(0.681 ~ 2.903)

分析数据，撰写论文初稿；张晓明：收集数据；千年松：论文框架，监督指导，论文审阅修订。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取，Email：1029279130@qq.com。

参考文献

1 Zheng RS，Chen R，Han BF，et al. Cancer incidence and mortality in China，2022［J］. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi Chin J Oncol，2024，46（3）：221-231.

2 Mamdani H，Matosevic S，Khalid AB，et al. Immunotherapy in lung cancer：current landscape and future directions［J］. Front Immunol，2022，13：823618.

3 Shiravand Y，Khodadadi F，Kashani SMA，et al. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy［J］. Curr Oncol，2022，29（5）：3044-3060.

4 Ettinger DS，Wood DE，Aisner DL，et al. Non-small cell lung cancer，version 3.2022，NCCN clinical practice guidelines in oncology［J］. J Natl Compr Canc Netw，2022，20（5）：497-530.

5 Doroshow DB，Sanmamed MF，Hastings K，et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer：facts and hopes［J］. Clin Cancer Res，2019，25（15）：4592-4602.

6 Patel SP，Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy［J］. Mol Cancer Ther，2015，14（4）：847-856.

7 Chan TA，Yarchoan M，Jaffee E，et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker：utility for the oncology clinic［J］. Ann Oncol，2019，30（1）：44-56.

8 Nie W，Wang ZJ，Zhang K，et al. ctDNA-adjusted bTMB as a predictive biomarker for patients with NSCLC treated with PD-（L）1 inhibitors［J］. BMC Med，2022，20（1）：170.

9 Wang Y，Wang WQ，Zhang T，et al. Dynamic bTMB combined with residual ctDNA improves survival prediction in locally advanced NSCLC patients with chemoradiotherapy and consolidation immunotherapy［J］. J Natl Cancer Cent，2024，4（2）：177-187.

10 Dong YT，Zhu YX，Zhuo ML，et al. Maximum somatic allele frequency-adjusted blood-based tumor mutational burden predicts the efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer［J］. Cancers（Basel），2022，14（22）：5649.

11 Gandara DR，Paul SM，Kowanetz M，et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab［J］. Nat Med，2018，24（9）：1441-1448.

12 Loree JM，Titmuss E，Topham JT，et al. Plasma versus tissue tumor mutational burden as biomarkers of durvalumab plus tremelimumab response in patients with metastatic colorectal cancer in the CO. 26 trial［J］. Clin Cancer Res，2024，30（15）：3189-3199.

13 Kim ES，Velcheti V，Mekhail T，et al. Blood-based tumor mutational burden as a biomarker for atezolizumab in non-small cell lung cancer：the phase 2 B-F1RST trial［J］. Nat Med，2022，28（5）：939-945.

14 Wang ZJ，Duan JC，Cai SL，et al. Assessment of blood tumor mutational burden as a potential biomarker for immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer with use of a next-generation sequencing cancer gene panel［J］. JAMA Oncol，2019，5（5）：696-702.

15 Sha D，Jin ZH，Budczies J，et al. Tumor mutational burden as a predictive biomarker in solid tumors［J］. Cancer Discov，2020，10（12）：1808-1825.

16 Ahmed J，Das B，Shin S，et al. Challenges and future directions in the management of tumor mutational burden-high （TMB-H） advanced solid malignancies［J］. Cancers （Basel），2023，15（24）：5841.

17 Nagasaka M，Uddin MH，Al-Hallak MN，et al. Liquid biopsy for therapy monitoring in early-stage non-small cell lung cancer［J］. Mol Cancer，2021，20（1）：82.

18 卢婷婷，郁洪庆. 免疫治疗相关生物标志物在进展期胃癌中的研究进展［J］. 解放军医学院学报，2024，45（11）：1197-1202.

19 Schuurbiers M，Huang ZY，Saelee S，et al. Biological and technical factors in the assessment of blood-based tumor mutational burden （bTMB） in patients with NSCLC［J］. J Immunother Cancer，2022，10（2）：e004064.

20 Peters S，Dziadziuszko R，Morabito A，et al. Atezolizumab versus chemotherapy in advanced or metastatic NSCLC with high blood-based tumor mutational burden：primary analysis of BFAST cohort C randomized phase 3 trial［J］. Nat Med，2022，28（9）：1831-1839.

21 Paz-Ares L，Luft A，Vicente D，et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer［J］. N Engl J Med，2018，379（21）：2040-2051.

22 Nie W，Qian J，Xu MD，et al. Prognostic and predictive value of blood tumor mutational burden in patients with lung cancer treated with docetaxel［J］. J Natl Compr Canc Netw，2020，18（5）：582-589.

23 Park CK，Jun HR，Oh HJ，et al. Evaluation of blood tumor mutation burden for the efficacy of second-line atezolizumab treatment in non-small cell lung cancer：BUDDY trial［J］. Cells，2023，12（9）：1246.

24 Mamdani H，Ahmed S，Armstrong S，et al. Blood-based tumor biomarkers in lung cancer for detection and treatment［J］. Transl Lung Cancer Res，2017，6（6）：648-660.

25 Chen X，Fang LJ，Zhu YP，et al. Blood tumor mutation burden can predict the clinical response to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer patients［J］. Cancer Immunol Immunother，2021，70（12）：3513-3524.

26 Rizvi NA，Cho BC，Reinmuth N，et al. Durvalumab with or without tremelimumab vs standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer：the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial［J］. JAMA Oncol，2020，6（5）：661-674.

（责任编辑：施晓亚，潘越）