

KIAA1199 基因和 Linc00673 基因对非小细胞肺癌化疗疗效的预测价值分析

余会敏¹⁾, 辛鑫¹⁾, 梁志伟²⁾

(1)石家庄市第三医院介入科, 河北石家庄 050000; 2)华北医疗健康集团峰峰总医院胸外科, 河北邯郸 056200)

[摘要] **目的** 探讨 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因在非小细胞肺癌患者化疗前后的表达变化, 并进一步评估这两个基因作为分子标志物在预测化疗疗效方面的潜在价值。**方法** 选取 2019 年 8 月至 2021 年 8 月石家庄市第三医院和河北医疗健康集团峰峰总医院收治的 58 例 III-IV 期非小细胞肺癌患者, 分别在治疗前 2 d 和治疗两个周期后获取患者外周血 PBMC 细胞, 检测 KIAA1199 基因、Linc00673 基因表达水平, 统计患者化疗疗效, 并通过 ROC 曲线分析 KIAA1199 基因、Linc00673 基因作为分子标志物预测化疗疗效的价值。**结果** 经两个周期化疗后, 58 例患者中 20 例出现病情进展, 占比 34.48%。qPCR 结果显示, 治疗前, 进展与未进展患者间 KIAA1199 基因、Linc00673 基因表达水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 相比于进展患者, 未进展患者 KIAA1199 基因、Linc00673 基因表达水平均显著降低 ($P < 0.01$)。ROC 曲线分析结果显示, 联合检测的 AUC 均显著高于 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因 ($Z = 3.054, 5.178, P < 0.05$)。**结论** 在非小细胞肺癌化疗患者中, KIAA1199 基因、Linc00673 基因的表达因疗效不同而呈现显著差异, 其中 KIAA1199 基因更适宜作为预测化疗疗效的生物标志物。

[关键词] Linc00673; KIAA1199; 非小细胞肺癌; 表达水平; 疗效预测

[中图分类号] R734 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2025)01-0111-06

Predictive Value of KIAA1199 and Linc00673 Genes on Chemotherapy Efficacy in Non-small Cell Lung Cancer

YU Huimin¹⁾, XIN Xin¹⁾, LIANG Zhiwei²⁾

(1) Intervention Department, Shijiazhuang Third Hospital, Shijiazhuang Hebei 050000;

2) Department of Thoracic Surgery, Fengfeng General Hospital, North China Medical and Health Group, Handan Hebei 056200, China)

[Abstract] **Objective** To explore the expression changes of KIAA1199 and Linc00673 genes in non-small cell lung cancer patients before and after chemotherapy, and to further evaluate the potential value of these two genes as molecular markers in predicting chemotherapy efficacy. **Methods** A total of 58 patients with stage III-IV NSCLC admitted to the Third Hospital of Shijiazhuang and Fengfeng General Hospital of North China Medical Health Group from August 2019 to August 2021 were selected. Peripheral blood PBMCs were collected from patients 2 days before treatment and after two cycles of treatment to detect the expression levels of KIAA1199 and Linc00673 genes. The chemotherapy efficacy of patients was statistically analyzed, and the value of KIAA1199 and Linc00673 genes as molecular markers in predicting chemotherapy efficacy was assessed using ROC curve analysis. **Results** After 2

[收稿日期] 2024-05-28

[基金项目] 河北医学科学研究课题(20221545)

[作者简介] 余会敏(1981~), 女, 河北石家庄人, 医学学士, 主要从事非小细胞肺癌研究工作。

[通信作者] 辛鑫, E-mail: 13832136770@139.com

cycles of chemotherapy, 20 out of 58 patients showed disease progression, accounting for 34.48%. qPCR results showed no statistically significant difference in the expression levels of KIAA1199 and Linc00673 genes between progressed and non-progressed patients before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the expression levels of KIAA1199 and Linc00673 genes were significantly lower in non-progressed patients compared to progressed patients ($P < 0.01$). ROC curve analysis showed that the AUC of combined detection was significantly higher than that of KIAA1199 gene and Linc00673 gene alone ($Z = 3.054, 5.178, P < 0.05$). **Conclusion** In NSCLC patients undergoing chemotherapy, the expression of KIAA1199 and Linc00673 genes shows significant differences based on therapeutic efficacy, with KIAA1199 being more suitable as a biomarker for predicting chemotherapy efficacy.

[**Key words**] Linc00673; KIAA1199; Non small cell lung cancer; Expression level; Efficacy prediction

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是起源于肺部的恶性肿瘤^[1], 约 75% 的患者发现时已处于中晚期, 5 年生存率较低^[2-3]。随着精准医学的发展, NSCLC 的治疗策略正在向靶向治疗和靶向药物研发的方向转变, EGFR、ALK、ROS1、RET、BRAF V600E、MET 和 NTRK 等重要基因均可作为 NSCLC 患者的分子靶向治疗靶点和预后预测生物标志物^[4-5]。KIAA1199 基因在脑、肺、胰腺和睾丸等多个组织中表达, 并具备降解透明质酸的功能, 该基因的表达水平与多种癌症患者的预后存在相关性^[6-7], 但 KIAA1199 基因在晚期 NSCLC 化疗效果预测中的作用尚不清晰。Linc00673 基因是一种长链非编码 RNA, 在肺癌、乳腺癌等多种癌症中发挥调控作用^[8]。研究^[9]表明, Linc00673 基因通过调控 miR-150-5p 表达在 NSCLC 的增殖、迁移、侵袭和上皮-间充质转化中发挥调控作用, 也可以通过激活 WNT/ β -连环蛋白信号通路促进肺腺癌的侵袭性, 但 Linc00673 基因是否可以作为预测晚期 NSCLC 化疗疗效的生物标志物尚有待研究^[10]。因此, 本研究通过分析晚期 NSCLC 患者化疗前后 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因表达水平的变化, 探究 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因是否可以作为预测 NSCLC 化疗疗效的生物标志物, 以期为临床治疗方案确定和患者预后预测提供理论基础和分子依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 8 月至 2021 年 8 月石家庄市第三医院和河北医疗健康集团峰峰总医院收治的 58 例 III-IV 期 NSCLC 患者, 纳入标准^[11]: (1) 临床诊断为 NSCLC, 临床分期为 III-IV 期; (2) 符合化疗适应证; (3) 体力活动状态 (performance status, PS) 评分 ≤ 2 分; (4) 血常规检测正常; (5) 肝肾功

能检测正常; (6) 临床资料齐全、完整。排除标准: (1) 感染较为严重的患者; (2) 伴有心血管疾病患者; (3) 伴有肝肾疾病的患者。患者均知情同意, 本研究与赫尔辛基宣言相符, 并经石家庄市第三医院医学伦理委员会批准通过 (201907025)。

1.2 外周血采集

所有患者均于清晨 09:00 采集静脉外周血 5 mL。采样时间点为化疗前 2 d 和所有患者均完成化疗两个周期后, 采血后血液立刻放入冰盒, 送实验室分离细胞并提取 RNA。

1.3 疗效评价及分组

将疗效分为: 完全缓解 (complete remission, CR), 部分缓解 (partial remission, PR), 病变稳定 (stable disease, SD), 病变进展 (progressive disease, PD)。患者分组: 未进展组为 CR 患者+PR 患者+SD 患者, 共 38 例; 进展组为 PD 患者, 共 20 例。

1.4 研究方法

1.4.1 实验设备及试剂 Ficoll 分离液购于美国 Sigma 公司, 超高速 4 °C 离心机购于美国 Sigma 公司; 7500 荧光实时定量 qPCR 仪购于美国 ABI 公司。KIAA1199 和 Linc00673 基因引物由金斯瑞引物公司设计并合成。

1.4.2 外周血 PBMC 分离 取 5 mL 新鲜血液, 采用 1:1 磷酸盐缓冲液稀释血液。严格按照 Ficoll 说明书进行血液 PBMC 分离, 2000 r/min 离心 20 min。离心后去掉血清及下层红细胞, 保留中间的白细胞层。加入磷酸缓冲液清洗两次, 每次 1500 r/min 离心 10 min, 收集细胞沉淀。

1.4.3 qPCR 检测组织中 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因表达 收集通过密度梯度离心法分离的患者血浆白细胞, 加入 1 mL Trizol 提取总 mRNA, 严格按照反转录试剂盒 Universal RT-PCR Kit (M-MLV, free Taq polymerase) 进行反转录并通过 qPCR 仪进行表达水平检测, 所有操作在

冰上进行并避免 RNA 酶污染。7500 Fast 系统进行实时荧光定量 PCR, 反应条件为: 95 °C 10 min, 95 °C 15 s, 62 °C 35 s, 72 °C 30 s, 38 个循环, 使

用 GAPDH 作为内参, 以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因相对表达量, 引物序列见表 1。

表 1 qPCR 检测中不同基因的引物序列

Tab. 1 The primer sequences of different genes in qPCR detection

基因名	引物序列(5'-3')
KIAA1199	正向序列: 5'-GCCTGTGGCCTATGCAGTCA-3'
	反向序列: 5'-TGCTGTGGCCTGTCCCACTGCTTAC-3'
Linc00673	正向序列: 5'-AATATTAAACGGTCCAGTCCTACAA-3'
	反向序列: 5'-TAGGACTGCCCATACAGAGGA-3'
GAPDH	正向序列: 5'-CGACTTATACATGGCCTTA-3'
	反向序列: 5'-TTCCGATCACTGTTGGAAT-3'

1.5 统计学分析

应用 SPSS25.0 软件进行统计分析, 以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示计量资料, 两组间符合正态分布并且满足方差齐性数据采用双尾独立样本 t -test, 以频数 (n)、百分比 (%) 表示计数资料, 采用 χ^2 检验。应用 ROC 表征目标基因单独及联合(并联)对化疗疗效的评估价值。采用 Graphpad v9.2 软件进行绘图。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较

比较两组患者的一般资料, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.2 两组患者化疗疗效比较

经过两个周期化疗治疗, CR 患者为 0 例, PR 患者为 13 例, SD 患者为 25 例, PD 患者为 20 例, 因此无进展组患者为 38 例 (65.52%), 进展组患者为 20 例 (34.48%), 见表 3。

2.3 化疗前后两组患者外周血 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因相对表达量分析

通过 qPCR 检测两组患者外周血中 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因的相对表达量, 结果显示, 治疗前两组患者 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因的表达量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而治疗后未进展的患者中 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因表达量显著降低 ($P < 0.01$), 见图 1。

2.4 ROC 曲线分析 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因作为分子标志物的预测效果

ROC 曲线分析显示, 外周血细胞 KIAA1199 基因、Linc00673 基因表达和联合检测预测 NSCLC 化疗疗效的 AUC 分别为 0.829 (95%CI:

0.726 ~ 0.932)、0.758 (95%CI: 0.637 ~ 0.878) 和 0.880 (95%CI: 0.793 ~ 0.966), 联合检测的 AUC 均显著高于 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因 ($Z = 3.054, 5.178, P < 0.05$), 见表 4、图 2。

表 2 患者一般资料比较

Tab. 2 Comparison of general data of patients

临床病理特征	无进展组 ($n = 38$)	进展组 ($n = 20$)	χ^2	P
年龄(岁)			1.277	0.258
< 65	15(39.47)	11(55.00)		
≥ 65	23(60.53)	9(45.00)		
性别			0.043	0.836
男	32(84.21)	18(90.00)		
女	6(15.79)	2(10.00)		
吸烟史			0.547	0.460
有	27(71.05)	16(80.00)		
无	11(28.95)	4(20.00)		
TNM分期			3.471	0.062
III期	21(55.26)	11(55.00)		
IV期	17(44.74)	9(45.00)		
病理类型				
鳞癌	18(47.37)	10(50.00)	0.036	0.849
腺癌	17(44.74)	9(45.00)	0.000	0.985
其他	3(7.89)	1(5.00)	0.017	0.895

表 3 患者化疗疗效分析

Tab. 3 Analysis of the efficacy of chemotherapy in patients

临床病理特征	n	百分比 (%)
CR	0	0
PR	13	22.4
SD	25	43.1
PD	20	34.4

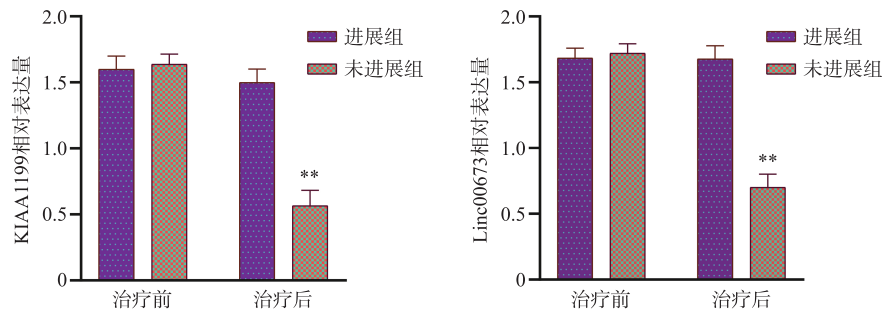


图 1 化疗前后两组患者外周血 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因相对表达量分析

Fig. 1 Analysis of the relative expression levels of KIAA1199 and Linc00673 in the peripheral blood of the two groups of patients before and after chemotherapy

A: 治疗前后进展组和未进展组 KIAA1199 相对表达量比较; B: 治疗前后进展组和未进展组 Linc00673 相对表达量比较; 与进展组比较, ** $P < 0.01$ 。

表 4 ROC 曲线分析 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因对化疗疗效的预测价值

Tab. 4 ROC curve analysis of the predictive value of KIAA1199 gene and Linc00673 gene for chemotherapy efficacy

指标	曲线下面积(95%CI)	敏感度(%)	特异度(%)	截断值	约登指数
KIAA1199基因	0.829(0.726 ~ 0.932)	90.0(18/20)	31.6(12/38)	> 1.270	0.584
Linc00673基因	0.758(0.637 ~ 0.878)	100.0(20/20)	52.6(20/38)	> 0.955	0.474
联合检测	0.880(0.793 ~ 0.966)	100.0(20/20)	26.3(10/38)	-	0.737

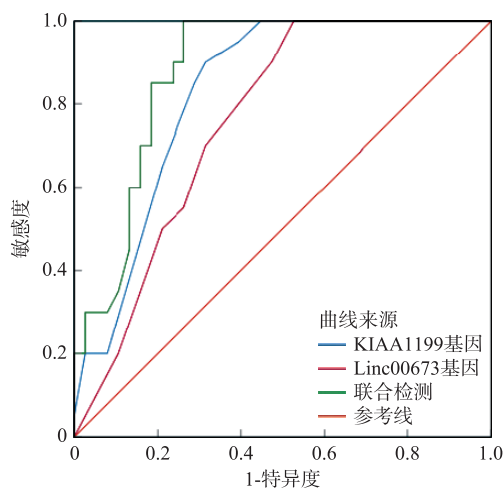


图 2 ROC 曲线分析 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因作为分子标志物的预测效果

Fig. 2 ROC curve analysis of the predictive effects of KIAA1199 and Linc00673 as molecular markers

3 讨论

3.1 生物标志物在 NSCLC 放疗疗效评估中的作用

放疗是 NSCLC 治疗的重要手段之一,但患者对放疗的反应存在个体差异。生物标志物为临床医生提供了一个强有力的工具,以预测治疗反应、监测疾病进展,从而为患者提供更为个性化的治疗方案,并最终改善患者预后^[12]。具体而言,生

物标志物可以帮助预测患者对放疗的敏感性,从而在治疗前识别出可能受益最大的患者群体,基于生物标志物的检测结果,可以定制个性化的放疗方案,以提高治疗效果,同时通过监测治疗过程中生物标志物的变化,可以早期判断放疗的疗效,及时调整治疗策略^[13]。在众多生物标志物中, KIAA1199 基因和 Linc00673 基因是近年来研究较多的两个与 NSCLC 治疗反应相关的基因^[14]。 KIAA1199 基因在多种癌症中过表达,且与肿瘤的侵袭性和不良预后相关^[15]。 Linc00673 基因是一种长链非编码 RNA,其在 NSCLC 中的异常表达与肿瘤的生长、侵袭和转移有关^[16]。对 KIAA1199 基因、 Linc00673 基因的研究为 NSCLC 的治疗提供了新的视角,这些基因作为潜在的生物标志物,对于预测化疗和放疗的疗效具有重大意义。

3.2 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因在 NSCLC 化疗患者中的表达差异

本研究结果显示,治疗后,未进展的患者中 KIAA1199 基因、 Linc00673 基因表达量显著降低,提示 KIAA1199 基因、 Linc00673 基因的表达可能与化疗疗效显著相关,并可能是患者化疗疗效的生物标志物。分析其可能的原因:(1)肿瘤细胞增殖和生存的抑制: KIAA1199 基因可能与细胞增殖和生存信号通路相关,治疗后表达量降低可能表明这些通路被抑制,导致肿瘤细胞生长受阻;

作为长基因间非编码 RNA, Linc00673 可能通过调节相关编码基因的表达来影响细胞增殖, 其表达降低可能减少了促生长信号的传递^[17]; (2) 细胞凋亡的诱导: KIAA1199 和 Linc00673 基因的表达降低可能促进了肿瘤细胞的凋亡, 这些基因可能参与调控细胞凋亡相关的信号通路, 其下调可能解除对凋亡途径的抑制^[18]; (3) DNA 损伤修复通路的改变: 化疗可能通过损伤 DNA 来杀死癌细胞, KIAA1199 和 Linc00673 基因的表达降低可能影响了 DNA 损伤修复能力, 使得肿瘤细胞在 DNA 损伤后无法修复而死亡^[19]; (4) 肿瘤微环境的改变: KIAA1199 和 Linc00673 基因表达降低可能改变了肿瘤微环境, 例如减少了肿瘤相关巨噬细胞的招募或改变了免疫细胞的活性, 从而不利于肿瘤细胞的生存^[20]; (5) 信号传导通路的调节: KIAA1199 和 Linc00673 基因可能参与调节细胞信号传导通路, 如 PI3K/AKT、MAPK 等, 其表达降低可能导致这些通路的功能受损, 进而抑制肿瘤生长^[21]; (6) 表观遗传学改变: 治疗可能引起表观遗传学变化, 如 DNA 甲基化或组蛋白修饰, 这些变化可能导致 KIAA1199 和 Linc00673 基因的表达降低^[22]。

3.3 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因预测 NSCLC 化疗疗效的价值

基于上述结果, 本研究推测 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因可能作为生物标志物对 NSCLC 患者化疗疗效进行预测。通过 ROC 曲线证实, KIAA1199 基因、Linc00673 基因均是 NSCLC 化疗疗效的有效预测因子, KIAA1199 基因预测 NSCLC 化疗疗效的 AUC 大于 Linc00673, 提示 KIAA1199 基因在预测 NSCLC 患者对化疗反应方面具有更高的准确性。因此, 通过 KIAA1199 基因的表达水平, 可能可以更有效地筛选出可能从化疗中获益的患者, 这有助于避免对那些不太可能响应化疗的患者进行无效治疗。同时, 临床医生可以利用 KIAA1199 基因的表达水平来评估患者对化疗的潜在反应, 从而制定更合适的治疗方案^[23]。此外, 基于 KIAA1199 基因的预测能力, 可进一步探索其在 NSCLC 化疗中的作用机制, 从而开发新的治疗策略或改进现有治疗方法^[24]。

综上所述, 本研究证实 KIAA1199 基因和 Linc00673 基因可以作为预测 NSCLC 化疗疗效的生物标志物, 其中 KIAA1199 基因更适合作为预测化疗疗效的生物标志物。本研究可以进一步筛选更多的基因, 并对相关基因进行联合分析或者多标志物联合预测, 以进一步提高预测效果, 为

临床上 NSCLC 化疗疗效的预测提供分子基础并指导临床用药。

[参考文献]

- [1] Tang A, Ahmad U, Toth A J, et al. Non-small cell lung cancer in never- and ever-smokers: Is it the same disease? [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 161(6): 1903-1917. e9.
- [2] Alexander M, Kim S Y, Cheng H Y. Update 2020: Management of non-small cell lung cancer[J]. *Lung*, 2020, 198(6): 897-907.
- [3] Zhou C C, Chen G Y, Huang Y C, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(3): 305-314.
- [4] Imyanitov E N, Iyevleva A G, Levchenko E V. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 157: 103194.
- [5] Redman M W, Papadimitrakopoulou V A, Minichiello K, et al. Biomarker-driven therapies for previously treated squamous non-small-cell lung cancer (Lung-MAP SWOG S1400): A biomarker-driven master protocol[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(12): 1589-1601.
- [6] Ito K, Nishida Y, Ikuta K, et al. Overexpression of KIAA1199, a novel strong hyaluronidase, is a poor prognostic factor in patients with osteosarcoma[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 439.
- [7] Liu J M, Yan W, Han P, et al. The emerging role of KIAA1199 in cancer development and therapy[J]. *Bio-med Pharmacother*, 2021, 138: 111507.
- [8] Qiao K, Ning S P, Wan L, et al. LINC00673 is activated by YY1 and promotes the proliferation of breast cancer cells via the miR-515-5p/MARK4/Hippo signaling pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 418.
- [9] Lu W, Zhang H H, Niu Y Q, et al. Long non-coding RNA linc00673 regulated non-small cell lung cancer proliferation, migration, invasion and epithelial mesenchymal transition by sponging miR-150-5p[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 118.

- [10] Guan H Y, Zhu T, Wu S S, et al. Long noncoding RNA LINC00673-v4 promotes aggressiveness of lung adenocarcinoma via activating WNT/ β -catenin signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(28): 14019–14028.
- [11] Schrank B R, Colbert L E. Genomic biomarkers predict response to combined ATR inhibition and radiotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(24): 5505–5507.
- [12] Ebrahimpour L, Lemar é chal Y, Yolchuyeva S, et al. Sensitivity of CT-derived radiomic features to extraction libraries and gray-level discretization in the context of immune biomarker discovery[J]. *Br J Radiol*, 2024, 97(1164): 1982–1991.
- [13] Tang Z Y, Ding Y, Shen Q, et al. KIAA1199 promotes invasion and migration in non-small-cell lung cancer (NSCLC) via PI3K-Akt mediated EMT[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(1): 127–140.
- [14] Baran K, Kordiak J, Jabło Ń ski S, et al. Panel of miR-150 and linc00673, regulators of CCR6/CCL20 may serve as non-invasive diagnostic marker of non-small cell lung cancer[J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 9642.
- [15] Yao Y, Zhao Q, Xu F, et al. Enhanced anti-tumor therapy for hepatocellular carcinoma via sorafenib and KIAA1199-siRNA co-delivery liposomes[J]. *Saudi Pharm J*, 2024, 32(9): 102153.
- [16] Zhu Y R, Zhang Z F, Peng H, et al. Clinicopathological and prognostic significance of LINC00673 in human malignancy: A review and meta-analysis[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(7): BSR20211175.
- [17] Shen X J, Mo X C, Tan W D, et al. KIAA1199 correlates with tumor microenvironment and immune infiltration in lung adenocarcinoma as a potential prognostic biomarker [J]. *Pathol Oncol Res*, 2022, 28: 1610754.
- [18] Zhang Y B, Yu H L, Guo Z. Circ_KIAA1199 inhibits MSI1 degradation by targeting miR-34c-5p to drive the malignant cell behaviors and tumor growth of colorectal cancer [J]. *Anticancer Drugs*, 2022, 33(1): e134–e144.
- [19] Zhu K J, Gong Z J, Li P C, et al. A review of linc00673 as a novel lncRNA for tumor regulation[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(2): 398–405.
- [20] Shen S Y, Yang C Q, Liu X B, et al. RBFOX1 regulates the permeability of the blood-tumor barrier via the LINC00673/MAFF pathway[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 17: 138–152.
- [21] Li N, Cui Z G, Huang D Y, et al. Association of LINC00673 rs11655237 polymorphism with cancer susceptibility: A meta-analysis based on 23478 subjects[J]. *Genomics*, 2020, 112(6): 4148–4154.
- [22] Wang S S, Chao J S, Wang H, et al. Effectiveness, safety, and biomarker analysis of lenvatinib plus toripalimab as chemo-free therapy in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: A real-world study[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(12): 249.
- [23] Zhou C C, Hu Y P, Arkania E, et al. 152P Exploratory biomarker analysis of phase III ASTRUM-004 study: Serplulimab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer[J]. *Annals of Oncology*, 2024, 35(S2): S276.
- [24] Solomon B, Wu L Y, Dziadziuszko R, et al. 1206MO ALINA: Exploratory biomarker analyses in patients (pts) with resected ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with adjuvant alectinib vs chemotherapy (chemo) [J]. *Annals of Oncology*, 2024, 35(S2): S775.