

鼻咽癌 EGFR、HLA-F 表达水平及调强放疗预后的影响因素分析

王勇 吴波 孙华丽 胡炜 熊华才 李传顶 刘艳梅 陈卫军 应申鹏

【摘要】 目的 探讨表皮生长因子受体(EGFR)、人类白细胞抗原 F(HLA-F)表达水平预测鼻咽癌调强放疗预后的价值。方法 采用免疫组织化学法,检测 120 例鼻咽癌组织中 EGFR 和 HLA-F 的表达水平。将患者根据预后分为生存组和死亡组,应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,Cox 比例风险模型分析 EGFR 和 HLA-F 表达水平与预后的关系。结果 EGFR 和 HLA-F 在鼻咽癌组织中的阳性表达水平正相关。EGFR \geq (++)表达率为 70.8%(85/120)。HLA-F \geq (++)表达率为 66.7%(80/120)。EGFR 和 HLA-F 表达水平与患者的性别、年龄、组织病理学分型间均无相关性(均 $P > 0.05$)。但与患者 T、N 分期有相关性(均 $P < 0.05$)。Cox 多因素回归分析表明 T 分期是 PFS 的独立影响因素,EGFR+HLA-F 高低表达是 OS 的独立影响因素。高 EGFR+ 高 HLA-F 表达的患者预后最差。结论 相对于 EGFR、HLA-F 低表达,高 EGFR+ 高 HLA-F 表达患者预后更差,联合检测 EGFR、HLA-F 表达水平可作为预测鼻咽癌调强放疗预后的重要分子生物学指标。

【关键词】 鼻咽癌 表皮生长因子受体 人类白细胞抗原 F 调强放射治疗 预后

Expression of EGFR and HLA-F in nasopharyngeal carcinoma and their prognostic value WANG Yong, WU Bo, SUN Huadi, et al.
Department of Radiotherapy, Taizhou Central Hospital(Taizhou University Hospital), Taizhou 318000, China

【Abstract】 Objective To investigate the expression levels of epidermal growth factor receptor (EGFR) and human leukocyte antigen F(HLA-F) in nasopharyngeal carcinoma(NPC) and their predictive value. Methods The expression levels of EGFR and HLA-F in 120 patients with NPC were detected by immunohistochemistry. The survival curve was plotted by Kaplan-Meier method, and the COX proportional risk model was used to analyze the relationship between EGFR and HLA-F expression levels and prognosis of patients. Results The expression rates of EGFR \geq (++) and HLA-F \geq (++) in nasopharyngeal carcinoma tissue were 70.8%(85/120) and 66.7% (80/120), respectively. The expression level of EGFR was positively correlated with HLA-F. The expression levels of EGFR and HLA-F were not correlated with gender, age and histopathological types ($P > 0.05$ for all), however, were correlated with T stage and N stage ($P < 0.05$). COX multivariate regression analysis showed that T stage was independent influencing factors of overall survival (OS) and progress free survival(PFS) of NPC, while low expression of EGFR and HLA-F were independent influencing factors of OS, and the prognosis of patients with high expression of EGFR and HLA-F was worse. Conclusion NPC patients with higher expression of EGFR and HLA-F have poorer prognosis. EGFR and HLA-F may be used as molecular indicators to predict the prognosis of NPC patients undergoing intensity modulated radiotherapy.

【Key words】 Nasopharyngeal carcinoma EGFR HLA-F IMRT Prognosis

鼻咽癌是常见的头颈部恶性肿瘤之一,也是免疫相关性肿瘤^[1]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)在肿瘤细胞浸润、转移及血管形成等

过程中起重要作用,其过度表达与包括鼻咽癌等多种恶性肿瘤预后相关。近年来,多项基础研究表明 EGFR 参与肿瘤免疫调节,与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)存在相关性^[2]。EGFR 抑制剂可以上调包括 HLA 在内的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I 类和 II 类基因的表达^[3]。HLA 多态性也可以影响 EGFR 抑制剂治疗的免疫调节表现:皮疹反应^[4]。HLA-F 是 HLA I 类分子之一,HLA-F 编码的蛋白主要为人类组织相容性抗原,可以影响 T 淋巴细胞的分化及免疫因子的释放,从而介导免

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.17.2018-2721

基金项目:台州市科技计划项目(1801ky41,1701KY33);浙江省公益性技术应用研究计划项目(2015C33257)

作者单位:318000 台州市中心医院(台州学院附属医院)放疗科

通信作者:应申鹏,E-mail:yingsp@tzzxy.com

疫系统反应、免疫应答及免疫损伤。在人类很多肿瘤中可检测到 HLA-F 过度表达,基础研究表明 HLA-F 与鼻咽癌相关,但鲜有相关临床研究报道。本研究拟分析 EGFR 和 HLA-F 在鼻咽癌组织中的表达水平及预测鼻咽癌调强放射治疗预后的价值,为肿瘤个体化治疗提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料 我院 2007 年 1 月至 2017 年 12 月收治鼻咽癌放疗患者 120 例,其中男 85 例,女 35 例,年龄 27~88 岁,中位年龄 55 岁。组织学类型:角化性鳞癌 16 例,非角化性鳞癌 104 例。根据 UICC 第 7 版分期标准,Ⅰ期 18 例,Ⅱ期 22 例,Ⅲ期 55 例,Ⅳa 期 25 例。单纯放疗 37 例,放疗加化疗 83 例。

1.2 HLA-F 和 EGFR 的免疫组织化学检测方法 鼻咽癌组织标本为患者治疗前在鼻咽镜活检时获得。HLA-F 和 EGFR 免疫组织化学检测试剂分别为兔抗人 HLA-F 单克隆抗体(mAb EPR6803, 1:300, 英国 Abcam 公司产品)和鼠抗人 EGFR 蛋白单克隆抗体(18986-1-AP, 中国武汉三鹰生物技术有限公司产品),均按照试剂盒操作说明进行操作。以 IgG1 封闭 HLA-F 抗原后作为阴性对照,皮肤癌组织用于阳性对照 EGFR;阴性对照使用 PBS 代替一抗。EGFR 和 HLA-F 蛋白阳性染色均呈棕黄或棕褐色,且定位于细胞质和(或)细胞膜。

1.3 结果判断 结果判别由病理科医师采用独立双盲半定量评估,每张切片随机取 5 个 400 倍视野,以染色强度结合阳性细胞数百分比综合计分^[5],0 分为阴性(-),1~4 分为弱阳性(+),5~8 分为中度阳性(++),9~12 分为强阳性(+++)。0~4 分定义为低表达,5~12 分定义为高表达。

1.4 治疗方法和随访 所有入组病例均经病理确诊后,接受根治性调强适形放射治疗,参考 RTOG 0615 剂量标准^[6],设计并优化调强计划。所有患者肿瘤剂量为 70Gy,2.12Gy/F,颈部淋巴结转移灶照射剂量 66Gy,2Gy/F,预防区照射剂量 50Gy,2Gy/F。临床分期为Ⅱ~Ⅳ期病例采取同步放化疗,酌情诱导化疗或放疗后辅助化

疗,诱导化疗或辅助化疗为以铂类为基础的双药或三药联合方案,同步化疗方案为每周顺铂 30~40mg/m²,其中 19 例患者因基础疾病和其它特殊原因未接收化疗。入组患者放疗结束后开始随访,前 2 年每 3 个月及第 3 年开始每半年进行一次随访,不能来院复诊患者电话随访。来院随访内容包括全面的体检及辅助检查,每半年复查一次鼻咽部 MRI。随访时间以诊断日期开始计算至死亡或末次随访日期。中位随访时间为 43.4 个月(10.6~100 个月)。无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为:从确诊开始至肿瘤(任何方面)进展或(因任何原因)死亡之间的时间。总生存期(overall survival, OS)定义为:从确诊开始至(因任何原因)死亡的时间。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 生存曲线分析 PFS 和 OS,生存率的比较采用 log-rank 检验。采用单因素、多因素 Cox 比例风险模型评估 EGFR 和 HLA-F 两因素预测预后的相对风险。蛋白表达水平的关系分析采用 Spearman 等级相关。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存和死亡患者临床特征比较 根据随访结果将患者分为生存组和死亡组,两组患者临床特征比较见表 1。

由表 1 可见,生存和死亡患者的性别和病理类型的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),而年龄、T 分期、N 分期和临床分期比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.2 120 例鼻咽癌患者 EGFR 和 HLA-F 表达水平与临床特征关系 见表 2。

由表 2 可见,EGFR \geq (++) 表达率为 70.8% (85/120),HLA-F \geq (++) 表达率为 66.7% (80/120)。EGFR、HLA-F 表达水平与患者的性别、年龄、组织病理学分型间均无相关性(均 $P > 0.05$),而与患者 T 分期、N 分期、临床分期间有相关性(均 $P < 0.05$)。

表 1 生存和死亡患者临床特征比较(例)

组别	n	性别		年龄(岁)	病理类型		T 分期		N 分期		临床分期	
		男	女		角化型	非角化型	T ₁	T ₂₋₄	N ₀	N ₁₋₃	I	II~IVa
生存组	80	60	20	51.70 ± 12.31	7	73	33	47	25	55	17	63
死亡组	40	25	15	59.90 ± 11.26	9	31	6	34	2	38	1	39
P 值		0.410		0.007	0.530		0.009		0.001		0.005	

表 2 120 例鼻咽癌患者 EGFR、HLA-F 表达水平与临床特征的关系(例)

临床特征	n	EGFR		χ^2 值	P 值	HLA-F		χ^2 值	P 值
		低表达(n=35)	高表达(n=85)			低表达(n=40)	高表达(n=80)		
性别									
男	85	25	60	0.008	0.927	29	56	0.081	0.777
女	35	10	25			11	24		
年龄									
<55 岁	64	18	46	0.023	0.88	23	41	0.15	0.698
≥55 岁	56	17	39			17	39		
病理类型									
角化型	16	5	11	0.039	0.844	5	11	0.036	0.849
非角化型	104	30	74			35	69		
N 分期									
N ₀	27	13	14	9.49	0.023	18	9	18.44	0.000
N ₁₋₃	93	21	72			22	71		
T 分期									
T ₁ 期	39	16	23	15.26	0.002	21	18	17.49	0.001
T ₂₋₄ 期	81	19	62			16	65		

表 3 120 例鼻咽癌患者 EGFR、HLA-F 表达水平预测 PFS、OS 的单因素分析

影响因素	PFS		P 值	OS		P 值
	HR(95% CI)			HR(95% CI)		
T 分期(T ₁ vs T ₂₋₄)	3.451(1.292~9.214)		0.013	2.281(1.229~4.232)		0.009
N 分期(N ₀ vs N ₁₋₃)	6.047(1.417~25.804)		0.015	8.581(2.068~35.612)		0.003
EGFR+HLA-F(低表达 vs 高表达)	3.503(1.499~7.186)		0.004	9.776(3.824~24.990)		0.000
EGFR(低表达 vs 高表达)	2.942(1.100~7.869)		0.032	4.616(1.808~11.784)		0.001
HLA-F(低表达 vs 高表达)	2.183(0.908~5.249)		0.044	6.863(2.441~19.298)		0.000
年龄(<55 岁 vs ≥55 岁)	1.229(0.561~2.694)		0.607	2.423(1.254~4.682)		0.008

2.3 HLA-F 和 EGFR 表达水平预测鼻咽癌调强放疗预后的单因素分析 见表 3。

由表 3 可见,单因素分析显示 T 分期、N 分期、EGFR 表达水平、HLA-F 表达水平、EGFR+HLA-F 表达水平是预测鼻咽癌患者 PFS、OS 的影响因素,年龄是 OS 的影响因素。

2.4 HLA-F 和 EGFR 表达水平预测鼻咽癌调强放疗预后的多因素分析 见表 4。

由表 4 可见,多因素分析显示,T 分期是预测 PFS 的

独立影响因素,EGFR+HLA-F 表达水平是预测 OS 的独立影响因素。

2.5 HLA-F 和 EGFR 与鼻咽癌调强放疗预后的关系 Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,高 EGFR、高 HLA-F 患者的 PFS 和 OS 均差于低表达组(图 1、2,见插页)。根据 EGFR、HLA-F 表达水平分组,分为高 EGFR+高 HLA-F、高 EGFR+低 HLA-F、低 EGFR+高 HLA-F 和低 EGFR+低 HLA-F 4 组,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析,高 EGFR+高 HLA-F 患者的 PFS 和 OS 均差于其它

表 4 120 例鼻咽癌患者 EGFR、HLA-F 表达水平预测 PFS、OS 的多因素分析

影响因素	PFS		P 值	OS		P 值
	HR(95% CI)			HR(95% CI)		
T 分期(T ₁ vs T ₂₋₄)	4.700(1.832~11.866)		0.001	-		-
N 分期(N ₀ vs N ₁₋₃)	-		-	-		-
EGFR+HLA-F(低表达 vs 高表达)	-		-	16.055(1.411~182.337)		0.025
EGFR(低表达 vs 高表达)	-		-	-		-
HLA-F(低表达 vs 高表达)	-		-	-		-
年龄(<55 岁 vs ≥55 岁)	-		-	-		-

组(图 3, 见插页)。进一步分析显示,死亡组 EGFR 高表达 34 例(85.0%),HLA-F 高表达为 35 例(87.5%),EGFR+HLA-F 高表达 34 例(85.0%);生存组 EGFR 高表达 50 例(62.5%),HLA-F 高表达 45 例(56.3%),EGFR+HLA-F 高表达 33 例(41.3%)。

2.6 HLA-F 和 EGFR 蛋白表达相关性 HLA-F 和 EGFR 表达水平在鼻咽癌组织中呈正相关($r=0.28$, $P=0.002$)。

3 讨论

放射抗拒是导致鼻咽癌预后不良的重要原因,研究表明,EGFR 高表达与鼻咽癌放射抗拒相关,EGFR 抑制剂可以提高鼻咽癌的放射敏感性,进而提高生存获益^[7-8]。当前肿瘤治疗进入免疫时代,研究表明在鼻咽癌免疫调节方面,EGFR 和 HLA 存在相关性,且共同参与肿瘤的免疫调节^[2]。

EGFR 突变或过表达可以诱导肿瘤放疗抵抗,导致预后不良^[9]。本研究利用免疫组化方法检测 EGFR 在鼻咽癌组织中的表达情况,结果显示 EGFR 总阳性表达率为 88.3%,高表达率为 70.8%。阳性表达率与文献报道的 68%~89%相似^[10]。本研究显示 EGFR 表达水平和 T、N 分期有关,Zhang 等^[11]进行的一项回顾性研究表明,EGFR 表达于 89.5%的鼻咽癌患者,且于与鼻咽癌的 T 和有无颈部淋巴转移(N 分期)有关,其 EGFR 阳性表达患者 3 年生存率更低(75.8% vs 91.2%),且为独立的不良预后因子($\beta=3.93$; $\chi^2=11.95$; $P=0.001$)。Cao 等^[12]的研究显示 EGFR 与鼻咽癌的 T 分期有关,与 N 分期无关。本研究中 EGFR 高表达组 5 年 PFS 和 OS 时间均差于低表达组,死亡组中高 EGFR 表达高于低表达的 5 倍。单因素分析显示 EGFR 表达是 PFS 和 OS 影响因素($P=0.017, 0.003$),但多因素分析 EGFR 不是独立影响因素。虽与上述这些研究的结果并不完全一致。但可以肯定的是 EGFR 过表达是鼻咽癌患者的不良预后因素,支持许多观察性研究提示 EGFR 是判断预后较为理想的生物学标志物的结论^[13]。

HLA-F 属于非经典型 HLA I 类抗原,主要功能是参与免疫调节,维持免疫耐受免疫系统失调影响鼻咽癌的发生与发展^[1]。多项基础研究表明 HLA-F 与鼻咽癌易感性存在密切联系^[14-15]。Li 等^[16]通过构建 CNE-2-Rs 和 6-10B-Rs 两个鼻咽癌细胞株,分析了 miRNA 和对应的 mRNA,结果发现 HLA-F mRNA 高表达,表明 HLA-F 与鼻咽癌相关。一项针对 2 340 例中国南方 NPC 患者和 1 166 例健康志愿者的研究筛选出包括

HLA-F 在内的 7 个 HLA 差异性单核苷酸多态性(SNP),依据 Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) 假设进一步分析发现,HLA-F 影响鼻咽癌的发生发展^[15]。从基因学水平肯定了 HLA 抗原,尤其是 HLA-F,在鼻咽癌发生、发展中的作用。既往研究发现 HLA-F 分子存在异常表达水平,并明显影响患者预后,且不同类型间的肿瘤表现出不同的临床相关性,包括如非小细胞肺、乳腺癌、前列腺癌和结肠直肠癌等许多癌症类型中都被过度表达^[17-18]。Ishigami 等^[19]对日本胃癌患者的研究发现 HLA-F 与胃癌患者预后呈相关性,并且发现 HLA-F 表达和肿瘤浸润程度、淋巴结转移、血管和淋巴管侵犯等相关。徐永富等^[21]研究显示 HLA-F 在肝细胞癌中的表达是独立预后影响因素。本研究显示 HLA-F 阳性总表达率为 85.3%,高表达率为 66.7%。HLA-F 高表达组患者 PFS、OS 明显差于低表达组。死亡组中 HLA-F 高表达是低表达的 7 倍。HLA-F 表达水平与性别、年龄、病理分型无关,而与 T、N 分期相关,表明 HLA-F 表达水平与鼻咽癌存在临床相关性。单因素分析显示,HLA-F 高低表达水平是患者 PFS、OS 的影响因素($P=0.044, 0.000$),但多因素分析显示 HLA-F 不是其独立影响因素。

本研究表明 EGFR 和 HLA-F 表达水平有显著的相关性。单因素分析显示 T 分期、N 分期、EGFR 表达水平、HLA-F 表达水平是 PFS、OS 的影响因素,但多因素分析提示患者 T 分期($P=0.001$)是 PFS 的独立影响因素,EGFR+HLA-F 表达水平是患者 OS 的独立预后影响因素($P=0.025$)。高 EGFR+高 HLA-F 表达患者 5 年 PFS、OS 分别为 54%、29%均较其它组合低。死亡组中高 EGFR+高 HLA-F 的高占比,提示 EGFR、HLA-F 高表达能提高鼻咽癌的放射抗拒性,这可能与 EGFR 与 HLA 协同参与相关肿瘤免疫反应有关。Srivastava 等^[21]报道在头颈部肿瘤中,EGFR 通过抑制 SHP-2/STAT1 诱导 HLA 下调,HLA I 类分子上调与 EGFR 抑制剂疗效显著相关,即 EGFR 抑制剂可以阻断 EGFR 诱导的免疫逃逸机制并通过重建 STAT1 信号以逆转 HLA 下调,从而达到适应性细胞免疫。

综上所述,本研究首次为 HLA-F 表达水平影响鼻咽癌患者调强放疗预后提供了证据,HLA-F 的表达水平在鼻咽癌中具有临床意义。联合检测 EGFR 和 HLA-F 表达水平有助于鼻咽癌调强放疗预后的分析。HLA-F 和 EGFR 的相关性即信号通路交互影响机制有待进一步研究。本文一部分患者的随访时间还不够长,可能对结果存在影响。

4 参考文献

- [1] Chaaben AB, Abaza H, Douik H, et al. Immunogenetics of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2014, 72(3):281–291. DOI: 10.1684/abc.2014.0958.
- [2] Shiraishi K, Okada Y, Takahashi A, et al. Association of variations in HLA class II and other loci with susceptibility to EGFR-mutated lung adenocarcinoma[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12451. DOI: 10.1038/ncomms12451.
- [3] Pollack BP, Sapkota B, Cartee TV. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition Augments the Expression of MHC Class I and II Genes[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13):4400–4413. DOI: 10.1158/1078-0432.
- [4] Fuerst D, Parmar S, Schumann C, et al. HLA polymorphisms influence the development of skin rash arising from treatment with EGFR receptor inhibitors[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(13):1469–1476. DOI: 10.2217/pgs.12.122.
- [5] 曲媛, 车轶群, 沈迪, 等. N2~3 期鼻咽癌 EGFR、VEGF、EBER 表达与放化疗敏感性的关系[J]. *中国肿瘤*, 2014, 23(1): 72–76. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.1.A017
- [6] Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2):172–180. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70303-5.
- [7] 黄晓东, 易俊林, 高黎, 等. 抗表皮生长因子受体单克隆抗体 h-R3 联合放疗治疗晚期鼻咽癌的 II 期临床研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(3):197–201. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.2007.03.009.
- [8] Zhang HH, Yuan TZ, Li J, et al. Erlotinib: An enhancer of radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(4):1062–1066. DOI: 10.3892/etm.2013.1245.
- [9] Box C, Zimmermann M, Eccles S. Molecular markers of response and resistance to EGFR inhibitors in head and neck cancers[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2013, 18:520–542. DOI: 10.2741/4118.
- [10] 龚永谦, 程爱兰, 刘洁. 鼻咽癌组织 EGFR、HSP90A 和组织蛋白酶 D 表达水平及其与肿瘤侵袭转移的关系分析[J]. *重庆医学*, 2018, 16(47):2158–2161. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.16.011.
- [11] Zhang P, Wu SK, Wang Y, et al. p53, MDM2, eIF4E and EGFR expression in nasopharyngeal carcinoma and their correlation with clinicopathological characteristics and prognosis: A retrospective study[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(1): 113–118. DOI: 10.3892/ol.2014.2631.
- [12] Cao XJ, Hao JF, Yang XH, et al. Prognostic value of expression of EGFR and nm23 for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(1):263–271. DOI: 10.1007/s12032-010-9782-y.
- [13] MA X, Huang J, WU X, et al. Epidermal growth factor receptor could play a prognostic role to predict the outcome of nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis[J]. *Cancer Biomark*, 2014, 14(4):267,277. DOI: 10.3233/CBM-140401.
- [14] Tse KP, Su WH, Chang KP, et al. Genome-wide association study reveals multiple nasopharyngeal carcinoma-associated loci within the HLA region at chromosome 6p21.3[J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(2):194–203. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.07.007.
- [15] Guo X, Winkler CA, Li J, et al. Evaluation and integration of genetic signature for prediction risk of nasopharyngeal carcinoma in Southern China[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:434072. DOI: 10.1155/2014/434072.
- [16] Li G, Qiu Y, Su Z, et al. Genome-wide analyses of radioresistance-associated miRNA expression profile in nasopharyngeal carcinoma using next generation deep sequencing [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e84486. DOI: 10.1371/journal.pone.0084486.
- [17] Lin A, Zhang X, Ruan YY, et al. HLA-F expression is a prognostic factor in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2011, 74(3):504–509. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.04.006.
- [18] Zhang X, Lin A, Zhang JG, et al. Alteration of HLA-F and HLA I antigen expression in the tumor is associated with survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(1):82–89. DOI: 10.1002/ijc.27621.
- [19] Ishigami S, Arigami T, Setoyama T, et al. Clinical-pathological implication of human leukocyte antigen-F-positive gastric adenocarcinoma[J]. *J Surg Res*, 2013, 184(2):802–806. DOI: 10.1016/j.jss.2013.04.003.
- [20] 徐永富, 章文龙, 胡鹏, 等. HLA-F 在肝细胞癌中的表达及预后意义 [J]. *中华普通外科杂志*, 2014, 29(8): 630–633. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2014.08.020.
- [21] Srivastava RM, Trivedi S, Concha-Benavente F, et al. STAT1-Induced HLA Class I Upregulation Enhances Immunogenicity and Clinical Response to Anti-EGFR mAb Cetuximab Therapy in HNC Patients[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(8):936–945. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0053.

(收稿日期:2018-11-05)

(本文编辑:沈昱平)