

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.07.006

一线晚期肺腺癌治疗中 PD-1 抗体联合化疗和抗血管生成药物联合化疗的对比研究

段玉青, 夏宁, 贾云龙, 吕微, 王郁, 王佳丽, 王雪晓, 刘天旭, 刘丽华(河北医科大学第四医院 肿瘤免疫科, 河北石家庄 050035)

[摘要] **目的:** 探讨 PD-1 抗体联合化疗对比抗血管生成药物联合化疗在晚期驱动基因阴性肺腺癌一线治疗中的疗效和安全性。**方法:** 收集 2018 年 3 月至 2021 年 8 月河北医科大学第四医院收治的 141 例不可手术切除的 IIIB/IIIC 和 IV 期驱动基因阴性肺腺癌患者, 回顾性分析 PD-1 抗体联合化疗对比抗血管生成药物联合化疗在一线治疗中的疗效与安全性。主要研究终点为无进展生存期(PFS), 次要终点为客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)和不良反应。**结果:** 141 例患者均纳入生存分析, 中位随访时间为 13.0 个月(95% CI: 12.0~14.0)。PD-1 抗体联合化疗组(A 组)和抗血管生成药物联合化疗组(B 组)的 ORR 分别为 33.33% 和 27.38%, DCR 分别为 98.25% 和 89.29%, 差异均无统计学意义。A 组和 B 组的中位 PFS 分别为 8.4 个月(95% CI: 7.3~9.9) 和 6.9 个月(95% CI: 6.1~7.7), 差异无统计学意义。亚组分析结果显示, IIIB/IIIC 期、肝或脑转移患者中, A 组中位 PFS 较 B 组均延长(均 $P < 0.01$)。A 组和 B 组不良反应发生率分别为 26.32% 和 14.29%, 多数为 1~2 级。**结论:** PD-1 抗体联合化疗对比抗血管生成药物联合化疗一线治疗晚期驱动基因阴性肺腺癌疗效相当, 不良反应可耐受, 可成为晚期驱动基因阴性肺腺癌标准一线治疗。

[关键词] 肺腺癌; PD-1 抗体; 抗血管生成药物; 化学治疗; 预后

[中图分类号] R734.2; R730.5; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)07-0646-07

A comparative study of PD-1 antibody plus chemotherapy and antiangiogenic drug plus chemotherapy in the frontline treatment of advanced lung adenocarcinoma

DUAN Yuqing, XIA Ning, JIA Yunlong, LYU Wei, WANG Yu, WANG Jiali, WANG Xuexiao, LIU Tianxu, LIU Lihua (Department of Tumor Immunotherapy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050035, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To study the efficacy and safety of PD-1 antibody plus chemotherapy compared with those of antiangiogenic drug plus chemotherapy in the frontline treatment of advanced lung adenocarcinoma with negative driving genes. **Methods:** We collected data from 141 patients with unresectable stage IIIB/IIIC and IV lung adenocarcinoma with negative driving genes who were treated in the Fourth Hospital of Hebei Medical University from March 2018 to August 2021, and retrospectively studied the efficacy and safety of PD-1 antibody plus chemotherapy and those of antiangiogenic drug plus chemotherapy in frontline clinical application. The primary outcome measure was the progression-free survival (PFS), and the secondary outcome measures were objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) and adverse reactions. **Results:** All of the 141 patients were included in the survival analysis. The median follow-up time was 13.0 months (95% CI: 12.0-14.0). The ORRs of PD-1 antibody plus chemotherapy group (group A) and antiangiogenic drug plus chemotherapy group (group B) were 33.33% and 27.38% respectively; the DCRs of group A and group B were 98.25% and 89.29% respectively, both with no statistical significance. The median PFSs of group A and group B were 8.4 months (95% CI: 7.3-9.9) and 6.9 months (95% CI: 6.1-7.7) respectively with no statistical significance. The results of subgroup analysis showed that the median PFSs of group A were longer than those of group B for stage IIIB/IIIC patients and patients with liver or brain metastasis (all $P < 0.01$). The incidence of adverse reactions in group A and group B were 26.32% and 14.29% respectively, and most of the adverse reactions were grade 1-2. **Conclusion:** Compared with antiangiogenic drug plus chemotherapy, PD-1 antibody plus chemotherapy had the same efficacy in the frontline treatment of advanced lung adenocarcinoma with negative driving genes and the adverse reactions were tolerable. These two therapies could be standard first-line treatments for advanced lung adenocarcinoma with negative driving genes.

[Key words] lung adenocarcinoma; PD-1 antibody; antiangiogenic drug; chemotherapy; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(7): 646-652. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.07.006]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81871894)

[作者简介] 段玉青(1987—), 女, 博士生, 主治医师, 主要从事肿瘤免疫治疗的临床与基础研究, E-mail: duanyuqing29@sina.cn

[通信作者] 刘丽华, E-mail: lihual-ju567@hotmail.com

肺癌是中国恶性肿瘤患者病死的首要原因^[1]。肺癌的病理类型主要分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌^[2],在NSCLC中肺腺癌占半数以上。NSCLC恶性程度较高,70%的患者在确诊时已有远处转移^[3]。表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂开启了EGFR敏感突变肺癌的靶向治疗时代^[4]。对于驱动基因阴性晚期肺腺癌,含铂双药化疗是标准一线治疗,但对于生存的改善极为有限。抗血管生成治疗率先打破了晚期NSCLC患者的治疗困境,抗血管生成药物联合含铂双药方案的应用明显改善肺癌患者的生存,奠定了联合用药在一线治疗中的优势地位^[5-6]。近年来免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)为晚期驱动基因阴性的NSCLC治疗带来重大突破^[7-10],多项RCT研究^[11-14]证实,PD-1抗体联合含铂双药可给肺癌患者带来明显的生存获益,已成为晚期肺癌一线治疗选择。目前驱动基因阴性晚期肺癌一线治疗选择方案较多,多种联合治疗模式以及获益人群和安全性仍在不断的探索中。但是并没有PD-1抗体联合化疗头对头比较抗血管生成药物联合化疗一线在驱动基因阴性晚期肺腺癌中的相关研究。因此,本研究通过对141例EGFR、ALK驱动基因阴性晚期肺腺癌患者进行回顾性分析,探讨PD-1抗体联合化疗对比抗血管生成药物联合化疗一线治疗晚期肺腺癌的有效性和安全性,为晚期肺腺癌的一线临床治疗提供新的选择。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2018年03月至2021年08月就诊于河北医科大学第四医院的肺腺癌患者。病例纳入标准:(1)经病理学确诊为肺腺癌;(2)根据第八版肺癌TNM分期,临床分期为不可手术的IIIB、IIIC及IV期;(3)按照RECIST1.1疗效评价标准,至少有1处可测量病灶;(4)ECOG评分0~1分;(5)年龄 ≥ 18 岁且 < 78 岁;(6)预计生存时间 ≥ 3 个月;(6)临床资料完整,包括姓名、年龄、病历资料、治疗过程、随访信息等。病例排除标准:(1)无可测量病灶或病灶不可评估者;(2)EGFR和ALK突变患者;(3)同时存在其他恶性肿瘤病史者;(4)患有严重的未控制的内科疾病或急性感染者;(5)合并严重的心、肝、肾等重要器官功能障碍者;(6)伴有自身免疫功能缺陷者;(7)既往有明确的神经或精神障碍史者。所有患者均接受化疗联合PD-1抗体或化疗联合抗血管生成药物治疗。研究方案获得河北医科大学

第四医院伦理委员会批准(批准号:2018M1C111)。

1.2 治疗方法

根据药物的使用情况,将患者分为PD-1抗体联合化疗组(A组)、抗血管生成药物联合化疗组(B组),A组具体用药方案:培美曲塞(500 mg/m^2)+卡铂(AUC=5)+PD-1抗体(帕博利珠单抗 200 mg ,或信迪利单抗 200 mg ,或替雷利珠单抗 200 mg),第1天静脉滴注;该方案每21d重复。B组具体用药方案:培美曲塞(500 mg/m^2)+卡铂(AUC=5)+贝伐珠单抗 7.5 mg/kg ,第1天静脉滴注;该方案每21d重复。

1.3 疗效评价

根据实体瘤疗效评价标准1.1版(RECIST1.1)对肿瘤客观缓解进行分类,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。每6周进行一次疗效评价。本研究主要观察指标为无进展生存期(PFS),次要观察指标为客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)和总生存期(OS)。ORR=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。DCR=(CR+PR+SD)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 安全性

本研究次要观察指标包括治疗方案的安全性,采用常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0进行毒性反应评价。

1.5 随访

本研究随访主要通过查阅患者住院病历资料以及电话询问的方式,随访时间截至2022年3月31日。随访内容包括:患者的一般情况、血常规、肝功能、肾功能、甲状腺功能、垂体功能等指标、复查情况、药物依存性、治疗期间不良反应、患者疗效评估等信息。PFS定义为治疗开始日期至第1次发生PD,OS定义为治疗方案开始日期至任何原因死亡发生时间。

1.6 统计学处理

采用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验进行分析。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,并进行Log-Rank检验,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺腺癌患者的临床特征

本研究共纳入141例肺腺癌患者,A组57例、B组84例。其中,A组男性37例(64.91%),女性20例(35.09%);年龄46~76岁,平均(62.95 ± 6.66)岁;B组男性60例(71.43%),女性24例(28.57%);年龄42~78岁,平均(59.79 ± 9.65)岁。两组患者临床基线临床特征比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$,表1)。

2.2 肺腺癌患者的近期疗效

依据 RECIST1.1 标准评价治疗效果。141 例患者中, CR 0 例, PR 42 例, SD 87 例, ORR 为 29.79% (42/141), DCR 为 91.49% (129/141)。其中 A 组 CR 0 例, PR 19 例, SD 37 例; B 组 CR 0 例, PR 23 例, SD 52 例; 两组 ORR、DCR 比较差异均无统计学意义 (33.33% vs 27.38%, $\chi^2=0.326$, $P=0.568$; 98.25% vs 89.29%, $\chi^2=2.889$, $P=0.089$)。

表 1 两组肺腺癌患者的临床特征比较 [n(%)]

临床特征	A 组 (n=57)	B 组 (n=84)	χ^2	P
年龄/岁				
≤65	41(71.93)	55(65.48)	0.65	0.42
>65	16(28.07)	29(34.52)		
性别				
男性	37(64.91)	60(71.43)	0.67	0.41
女性	20(35.09)	24(28.57)		
脑转移				
有	9(15.79)	23(27.38)	2.60	0.11
无	48(84.21)	61(72.62)		
肝转移				
有	3(5.26)	10(11.90)	1.79	0.18
无	54(94.74)	74(88.10)		
BMI				
<18.5	1(1.75)	4(4.76)	1.37	0.50
18.5~23.9	31(54.39)	49(58.34)		
≥24	25(43.86)	31(37.90)		
吸烟				
有	29(50.88)	41(48.81)	0.06	0.81
无	28(49.12)	43(51.19)		
高血压				
有	17(29.82)	27(32.14)	0.09	0.77
无	40(70.18)	57(67.86)		
ECOG 评分				
0	27(47.37)	32(38.10)	1.20	0.27
1	30(52.63)	52(61.90)		
TNM 分期				
III B/III C	10(17.54)	6(7.14)	3.65	0.06
IV	47(82.46)	78(92.86)		

A 组: PD-1 抗体联合化疗组; B 组: 抗血管药物联合化疗组

根据不同临床参数对两组的 ORR 与 DCR 进行分层分析结果(表 2)显示, 患者性别、年龄、吸烟史、高血压、BMI、ECOG 评分、脑和肝转移均不对 ORR 和 DCR 产生影响(均 $P>0.05$)。10 例(7.09%)患者在

给药 1 个周期后因 PD 而停止治疗, 其中 A 组 1 例, B 组 9 例。

2.3 肺腺癌患者的远期疗效

141 例患者的中位随访时间为 13.0 个月(95% CI: 12.0~14.0)。Kaplan-Meier 生存分析结果(图 1)显示, 全体患者的中位 PFS 为 7.0 个月(95% CI: 6.8~8.3)。A 组的中位 PFS 为 8.4 个月(95% CI: 7.3~9.9), B 组的中位 PFS 为 6.9 个月(95% CI: 6.1~7.7, $P=0.08$)。

依据临床特征分层分析结果(图 1)显示: (1) 141 例患者中, III B/III C 期和 IV 期患者中位 PFS 分别为 10.5 个月(95% CI: 6.7~14.3)和 7 个月(95% CI: 6.3~7.7, $P=0.03$)。其中, A 组和 B 组 III B/III C 期患者的中位 PFS 分别为 10.5 个月(95% CI: 3.8~17.2)和 8.5 个月(95% CI: 3.6~13.4; $P=0.007$)。 (2) 141 例患者中, 肝转移和无肝转移患者中位 PFS 为分别 5.5 个月(95% CI: 3.5~7.5)和 7.6 个月(95% CI: 6.7~8.5, $P=0.01$)。其中, A 组和 B 组肝转移患者的中位 PFS 分别为 8.4 个月(95% CI: 7.3~9.9)和 6.9 个月(95% CI: 5.6~8.2, $P=0.012$)。 (3) 全体患者中脑转移患者和无脑转移患者的中位 PFS 为分别为 7.0 个月(95% CI: 6.8~7.2)和 7.6 个月(95% CI: 6.7~8.5, $P=0.83$)。其中, A 组和 B 组脑转移患者的中位 PFS 分别为 9.2 个月(95% CI: 4.2~5.8)和 6.9 个月(95% CI: 3.4~9.2, $P=0.0001$)。

2.4 肺腺癌患者的不良反应

根据 CTCAE 5.0 标准对治疗期间患者出现的不良反应进行记录。两组最常见的不良反应包括: 恶心/呕吐、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血和乏力与化疗药物培美曲塞和铂类有关(表 3)。A 组免疫相关不良反应发生率为 26.32%, 包括皮疹瘙痒 3 例、甲状腺功能异常 4 例、肺炎 4 例、垂体炎 3 例、肾上腺功能减退 1 例, 均为 1~2 级不良反应; B 组血管靶向药物不良反应发生率为 14.29%, 包括高血压 6 例(其中 1 例为 4 级)、出血 4 例、蛋白尿 1 例, 均为 1~2 级不良反应。多数患者均可在对症治疗或停药后症状缓解, 且治疗期间并未发生新的安全事件。

3 讨论

近年来, 血管靶向药物^[5,15]和免疫检查点抑制剂^[16-18]的应用改变了驱动基因阴性晚期肺腺癌患者的整体治疗格局。既往临床试验结果^[6,11]显示, 与含铂化疗相比, 化疗联合 PD-1 抗体或化疗联合抗血管药物治疗均能显著改善晚期肺腺癌患者的 PFS 和 OS, 提高患者的整体预后水平。然而, 以上研究并未明确多种联合治疗模式的优势人群。本研究回顾性

地分析PD-1抗体联合化疗对比抗血管生成药物联合化疗一线治疗驱动基因阴性晚期肺腺癌在真实世界

中的疗效和安全性,旨在为晚期肺腺癌患者的一线治疗方案的选择提供更多的临床证据。

表2 两组肺腺癌患者的ORR和DCR影响因素分层分析结果 [n(%)]

临床特征	ORR				DCR			
	A组(n=19)	B组(n=23)	χ^2	P	A组(n=56)	B组(n=75)	χ^2	P
年龄/岁								
≤65	14(71.93)	14(65.48)	0.77	0.38	40(71.93)	49(65.48)	0.55	0.46
>65	5(28.07)	9(34.52)			16(28.07)	26(34.52)		
性别								
男性	12(64.91)	15(71.43)	0.02	0.89	37(64.91)	54(71.43)	0.53	0.47
女性	7(35.09)	8(28.57)			19(35.09)	21(28.57)		
脑转移								
有	4(15.79)	5(27.38)	0.00	1.00*	9(15.79)	21(27.38)	2.58	0.11
无	15(84.21)	18(72.62)			47(84.21)	54(72.62)		
肝转移								
有	2(5.26)	6(11.90)	0.78	0.38*	3(5.26)	8(11.90)	0.59	0.44
无	17(94.74)	17(88.10)			53(94.74)	67(88.10)		
BMI			0.03	0.99				
<18.5	1(1.75)	1(4.76)			1(1.75)	1(4.76)	1.10	0.58
18.5~23.9	12(54.39)	15(58.34)			30(54.39)	47(58.34)		
≥24	6(43.86)	7(37.90)			25(43.86)	27(37.90)		
吸烟								
有	11(50.88)	12(48.81)	0.14	0.71	29(50.88)	36(48.81)	0.18	0.67
无	8(49.12)	11(51.19)			27(49.12)	39(51.19)		
高血压								
有	9(29.82)	8(32.14)	0.68	0.41	17(29.8)	23(32.14)	0.00	0.97
无	10(70.18)	15(67.86)			39(70.18)	52(67.86)		
ECOG评分								
0	7(47.37)	9(38.10)	0.02	0.88	27(47.37)	27(38.10)	1.97	0.16
1	12(52.63)	14(61.90)			29(52.63)	48(61.90)		
TNM分期								
IIIB/IIIC	6(17.54)	3(7.14)	1.65	0.20*	10(17.54)	6(8.00)	2.90	0.09
IV	13(82.46)	20(92.86)			46(82.46)	69(92.00)		

A组:PD-1抗体联合化疗组;B组:抗血管药物联合化疗组;*表示用连续性校正的卡方检验

本研究共纳入141例肺腺癌患者,在此次回顾性研究中,32例(22.7%)患者获得CR+PR,所有患者中位PFS为7个月,中位OS未达。近期临床疗效显示,PD-1抗体联合化疗组ORR和DCR均高于抗血管生成药物联合化疗组,但差异均无统计学意义。进一步对两组患者的临床参数进行分层分析,结果显示患者性别、年龄、吸烟史、高血压、BMI、ECOG评分、脑和肝转移均不对ORR和DCR产生影响。远期临床疗效显示,PD-1抗体联合化疗组的中

位PFS为8.4个月,抗血管生成药物联合化疗组的中位PFS为6.9个月,PFS有延长趋势,但差异无统计学意义。既往的临床研究(KEYNOTE-189)显示,PD-1抗体联合化疗组PFS为9.0个月(95% CI: 8.1~10.4),但PATEL等^[9]的研究结果显示,培美曲塞联合铂类联合贝伐珠单抗的PFS为6.04个月。本研究中数据与以上的临床试验研究结果相似,进一步在真实世界中证实了治疗方案的有效性和可及性。本研究中患者接受PD-1抗体联合化疗治疗的中位PFS与抗

血管生成药物联合化疗的效果相当。因此,考虑到目前PD-1抗体的可及性及医保因素,PD-1抗体联合

化疗有望成为肺腺癌患者的优选方案。

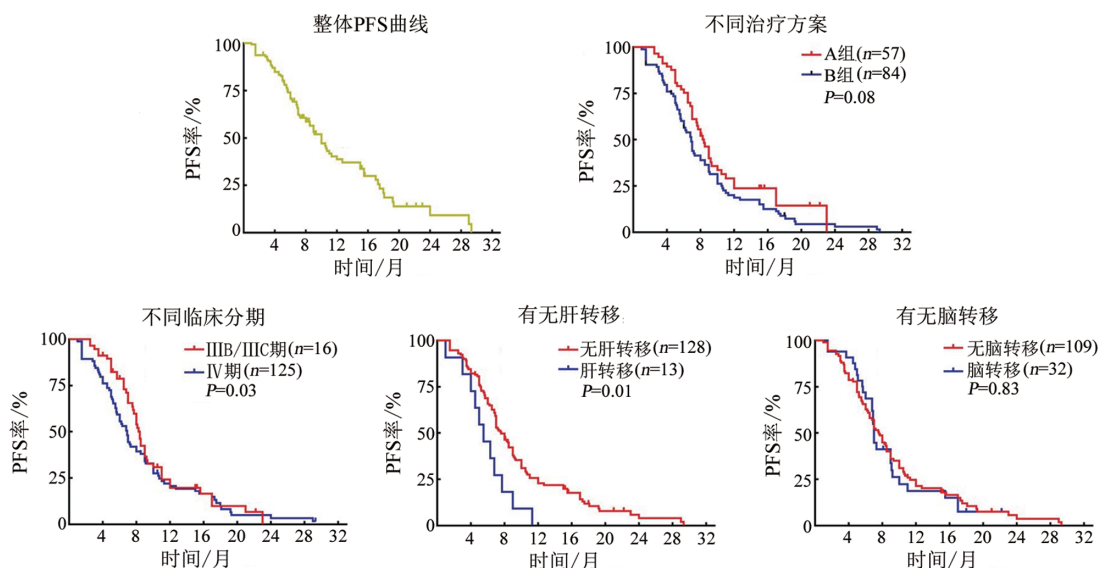


图1 141例肺腺癌的整体和不同临床特征患者的PFS曲线

表3 两组患者的不良反应发生率比较 [n(%)]

不良反应	A组(n=57)		B组(n=84)	
	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级
恶心/呕吐	15(26.32)	0(0.00)	17(20.24)	0(0.00)
白细胞减少	10(17.54)	8(14.04)	25(29.76)	8(9.52)
嗜中性白血球减少	9(15.79)	7(12.28)	11(13.10)	8(9.52)
血小板减少	6(10.53)	2(3.51)	7(8.33)	2(2.38)
贫血	12(21.05)	2(3.51)	18(21.43)	2(2.38)
肝功能异常	3(5.26)	0(0.00)	4(4.76)	0(0.00)
疲乏	23(40.35)	0(0.00)	41(48.81)	0(0.00)
高血压	0(0.00)	0(0.00)	5(5.95)	1(1.19)
出血	0(0.00)	0(0.00)	4(4.76)	0(0.00)
蛋白尿	0(0.00)	0(0.00)	1(1.19)	0(0.00)
手足综合征	0(0.00)	0(0.00)	1(1.19)	0(0.00)
皮疹/瘙痒	3(5.26)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
甲状腺功能不全	4(7.02)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
肺炎	3(5.26)	1(1.75)	0(0.00)	0(0.00)
垂体炎	3(5.26)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
肾上腺皮质功能减退	1(1.75)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

另外,研究纳入了不可手术的IIIB/IIIC期以及IV期肺腺癌患者,IIIB/IIIC期患者的中位PFS显著长于IV期患者(10.5 vs 7.0个月, $P < 0.01$)。进一步分析结果显示,IIIB/IIIC期患者PD-1抗体联合化疗组中位PFS较抗血管生成药物联合化疗组延长2个月,表明IIIB/IIIC期肺腺癌患者预后明显优于IV期肺腺癌,且在IIIB/IIIC期患者中PD-1抗体联合化

疗方案可作为优先选择。晚期肺腺癌易出现肝转移,且肝转移患者预后比其他部位转移的患者预后更差^[20]。本研究中141例患者中肝转移患者的中位PFS为5.5个月,无肝转移患者的中位PFS为7.6个月,证实肺腺癌肝转移患者临床预后差。进一步研究结果表明,肝转移患者中PD-1抗体联合化疗组中位PFS较抗血管生成药物联合化疗组延长,此亚

组样本量小,仍需进一步验证,但部分肝转移患者可从PD-1抗体联合化疗治疗中明显获益,这可能是肺腺癌肝转移患者的一种有效治疗方式,值得深入探索。另外,肺腺癌具有高度的中枢神经侵犯性,24%~44%的晚期肺腺癌患者出现脑转移,预后不良^[21-22]。本研究中PD-1抗体联合化疗组脑转移患者的中位PFS较抗血管生成药物联合化疗组延长2.3个月,提示PD-1抗体联合化疗方案在肺腺癌脑转移中可使一部分患者获益。但由于本研究中这部分患者样本量较少,仍需大样本研究结果证实。

药物不良反应也是本研究的重要观察指标。本研究结果显示,恶心/呕吐、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血和乏力等为最常见的不良反应,考虑与化疗药物有关。在接受联合抗血管生成药物治疗的患者中,高血压和出血的患者更常见。在接受联合PD-1抗体方案治疗的晚期肺腺癌患者中,发生甲状腺功能异常、肺炎、垂体炎、肾上腺皮质功能减退等免疫检查点抑制剂相关不良反应更常见。总之,本研究两组治疗相关的不良反应多数为1~2级,总体安全性较好。

综上所述,本研究结果表明,PD-1抗体联合化疗与抗血管生成药物联合化疗在驱动基因阴性晚期肺腺癌一线治疗中疗效相当高,亚组分析结果提示,PD-1抗体联合化疗方案在IIIB/IIIC期以及肝、脑转移患者中可能更有效,但其潜在机制尚需进一步探索。由于本研究为回顾性研究,纳入的病例数量较少,需要更大的样本量进行前瞻性临床研究,进一步为驱动基因阴性晚期肺腺癌一线治疗选择提供更多的高级别循证医学依据。

[参考文献]

- [1] XIA C F, DONG X S, LI H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J/OL]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590[2022-04-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920425/>. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002108.
- [2] ROSELL R, KARACHALIOU N. Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer[J]. *Lancet*, 2016, 387(10026): 1354-1356. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01125-3.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al.* Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33. DOI:10.3322/caac.21654.
- [4] MAEMONDO M, INOUE A, KOBAYASHI K, *et al.* Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2380-2388. DOI: 10.1056/NEJMoa0909530.
- [5] SANDLER A, YI J, DAHLBERG S, *et al.* Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(9): 1416-1423. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181da36f4.
- [6] ZHOU C C, WU Y L, CHEN G Y, *et al.* BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent non-squamous non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(19): 2197-2204. DOI:10.1200/JCO.2014.59.4424.
- [7] RIBAS A, HAMID O, DAUD A, *et al.* Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma[J]. *JAMA*, 2016, 315(15): 1600-1609. DOI: 10.1001/jama.2016.4059.
- [8] LEIGHL N B, HELLMANN M D, HUI R N, *et al.* Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase I study[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(4): 347-357. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30500-9.
- [9] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG G V, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521-2532. DOI:10.1056/NEJMoa1503093.
- [10] 杨玥,连斌,王轩,等.抗PD-1单抗联合化疗及抗血管生成药物治疗晚期黑色素瘤的疗效和安全性[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(3): 225-229. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.
- [11] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-2092. DOI:10.1056/NEJMoa1801005.
- [12] 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 randomized, open-label, multicenter, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(3): 305-314. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30365-9.
- [13] YANG Y P, WANG Z H, FANG J, *et al.* Efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC: a randomized, double-blind, phase 3 study (oncology pProgram by InnovENT anti-PD-1-11) [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1636-1646. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.07.014.
- [14] LU S, WANG J, YU Y, *et al.* Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC (RATIONALE 304): a randomized phase 3 trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1512-1522. DOI:10.1016/j.jtho.2021.05.005.
- [15] RECK M, VON PAWEL J, ZATLOUKAL P, *et al.* Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for non-squamous non-small-cell lung cancer: AVAi1[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(8): 1227-1234. DOI:10.1200/JCO.2007.14.5466.
- [16] GARON E B, HELLMANN M D, RIZVI N A, *et al.* Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(28): 2518-2527. DOI:10.1200/JCO.19.00934.
- [17] WEST H, MCCLEOD M, HUSSEIN M, *et al.* Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130):

- a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): 924-937. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30167-6.
- [18] RECK M, SCHENKER M, LEE K H, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumor mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomized, open-label, phase III Check-Mate 227 trial[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 116: 137-147. DOI:10.1016/j.ejca.2019.05.008.
- [19] PATEL J D, SOCINSKI M A, GARON E B, *et al.* PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage III B or IV non-squamous non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(34): 4349-4357. DOI:10.1200/JCO.2012.47.9626.
- [20] RIIHIMÄKI M, HEMMINKI A, FALLAH M, *et al.* Metastatic sites and survival in lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(1): 78-84. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.07.020.
- [21] PETERS S, BEXELIUS C, MUNK V, *et al.* The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45: 139-162. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.03.009.
- [22] IUCHI T, SHINGYOJI M, ITAKURA M, *et al.* Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations[J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(4): 674-679. DOI:10.1007/s10147-014-0760-9.

[收稿日期] 2022-03-30

[修回日期] 2022-05-28

[本文编辑] 党瑞山