



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.007

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.007

• 论著 •

晚期非小细胞肺癌免疫治疗预后评分在免疫联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌中的临床意义

丰慧 徐子涵 聂玉辉 刘淑真

[摘要] **目的** 回顾性分析基线晚期非小细胞肺癌(NSCLC)免疫治疗预后(EPSILO_N)评分与免疫联合化疗治疗晚期 NSCLC 患者预后之间的关系。**方法** 纳入应用免疫检查点抑制剂(ICIs)联合含铂双药化疗的晚期 NSCLC 患者 112 例为研究组,同期仅接受含铂双药化疗的 NSCLC 患者 120 例为对照组。根据 EPSILO_N 评分将患者分为好组(0 分)、中间组(1~2 分)及差组(3~5 分)。收集所有患者一般资料及临床资料并分组进行比较。采用 Cox 比例风险回归模型分析不同因素与免疫联合化疗治疗 NSCLC 患者预后的关系。生存分析比较采用 log-rank 检验。**结果** Cox 多因素分析结果显示,EPSILO_N 分组差、有肝脏转移及中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR) >4 为影响 NSCLC 患者无进展生存期(PFS)的独立预后不良因素,EPSILO_N 分组差、NLR >4 为影响 NSCLC 患者总生存期(OS)的独立预后不良因素($P < 0.05$)。研究组中 EPSILO_N 评分好组、中间组及差组 PFS 和 OS 均依次降低($P < 0.001$)。**结论** EPSILO_N 评分与晚期 NSCLC 患者接受免疫联合化疗治疗的疗效和预后呈负相关,但与接受化疗治疗的疗效和预后不相关,可作为免疫治疗疗效的预测标志物。

[关键词] 非小细胞肺癌; 免疫治疗; 晚期非小细胞肺癌免疫治疗预后评分; 疗效; 预测标志物

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

Clinical significance of immunotherapy prognostic score for advanced non-small cell lung cancer in immunochemotherapy for advanced non-small cell lung cancer Feng Hui*, Xu Zihan, Nie Yuhui, Liu Shuzhen. * Graduate School of Weifang Medical University, Weifang 261000, China

[Abstract] **Objective** To retrospectively analyze the relationship between baseline immunotherapy prognostic(EPSILO_N) score for advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) and the prognosis in advanced NSCLC patients treated of immunochemotherapy combined with chemotherapy. **Methods** A total of 112 patients with advanced NSCLC receiving immunotherapy combined with platinum-containing double-drug chemotherapy were included as study group, and 120 patients with NSCLC receiving platinum-containing double-drug chemotherapy during the same period were included as control group. The patients were divided into good group(0 points), middle group(1-2 points) and poor group(3-5 points). General and clinical data of all patients were collected and compared in groups. Cox proportional hazard regression model was used to analyze the relationship between different factors and prognosis of NSCLC patients with immunization combined with chemotherapy. Survival analysis was compared using the log-rank test. **Results** Cox multivariate analysis showed that poor EPSILO_N grouping, liver metastasis and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) > 4 were independent prognostic factors affecting progression-free survival(PFS) in NSCLC patients, poor EPSILO_N grouping and NLR > 4 were independent adverse prognostic factors affecting overall survival(OS) of NSCLC patients($P < 0.05$). In the study group, the PFS and OS of the EPSILO_N score good group, middle group and poor group were decreased successively($P < 0.001$). **Conclusion** EPSILO_N score is negatively correlated with the efficacy and prognosis of immunotherapy in patients with advanced NSCLC, but not with the efficacy and prognosis of chemotherapy. It can be used as a predictive marker of the efficacy of immunotherapy.

[Key words] Non small cell lung cancer; Immunotherapy; EPSILO_N score; Efficacy; Predictive marker

作者单位:261000 山东潍坊,潍坊医学院临床医学院(丰慧、徐子涵、聂玉辉);潍坊市人民医院肿瘤内科(刘淑真)

通讯作者:刘淑真, E-mail: wfsrmyyliushuzhen@163.com

肺癌是我国发病率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌总数 80%~85%^[1]。随着免疫检查点抑制剂(ICIs)的应用,显著改变了 NSCLC 患者的治疗前景,改善了其预后和生活质量^[2]。尽管应用 ICIs 改善了患者的生存预后,但仅 18%~20% 的晚期 NSCLC 患者会有临床获益^[3]。虽然免疫联合化疗会提高治疗有效率,但同时也会增加治疗相关不良反应的发生,影响患者的预后和生存质量。因此,有必要找出合适的预测标志物来筛选出最有可能从 ICIs 中受益的患者,以最大限度提高 NSCLC 患者的临床获益。2021 年欧洲肺癌大会上 Pires 等^[4]报道应用晚期 NSCLC 免疫治疗预后(EPSILOn)评分将 70 例接受单药 ICIs 治疗的 NSCLC 患者分为好组、中间组和差组,结果显示各组之间无疾病进展期(PFS)比较差异具有统计学意义。EPSILOn 评分由 Prelaj 等^[5]首先提出,通过在基线时对美国东部肿瘤协作组体力状况(ECOG)评分、吸烟状态、肝转移、乳酸脱氢酶(LDH)和中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)进行联合评估,能够确定 3 个不同预后生存组,从而预测免疫治疗效果。该评分基于单药 ICIs 提出,而本研究将首次应用 EPSILOn 评分评估免疫联合化疗在晚期 NSCLC 患者中的临床意义。

对象与方法

1. 对象:纳入 2019 年 9 月~2021 年 12 月于潍坊市人民医院肿瘤内科应用 ICIs 联合含铂双药化疗的晚期 NSCLC 患者 112 例作为研究组,ICIs 包括卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、帕博利珠单抗、替雷利珠单抗。纳入本院同期仅接受含铂双药化疗的 NSCLC 患者 120 例作为对照组。纳入标准:(1)病理检查结果明确诊断为 NSCLC;(2)TNM 分期明确;(3)有至少 1 个方便测量的靶病灶;(4)治疗前 2 周内无全身感染性疾病;(5)治疗前 2 周内曾在本院检测 LDH、中性粒细胞绝对计数(ANC)、淋巴细胞绝对计数(ALC)。排除标准:(1)诊疗史及临床特征资料不完整;(2)既往应用免疫抑制剂或大剂量激素、治疗期间使用皮质类激素;(3)治疗前 2 周内应用粒细胞集落刺激因子、促血小板生成素等影响外周血细胞计数的药物;(4)既往有血液系统疾病;(5)既往因其他恶性肿瘤接受抗肿瘤治疗;(6)合并自身免疫性疾病。本研究经我院伦理委员会审核通过,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法:收集所有患者的一般资料及临床资料,包括年龄、性别、PFS、总生存期(OS)、EPSILOn 评分、重度吸烟史、ECOG 评分、病理类型、临床分期、肝脏转移情况、治疗线数、治疗前 2 周内的 LDH、ANC、ALC,计

算 NLR。按照 EPSILOn 评分表对患者进行评分:没有肝脏转移计为 0 分,有计为 1 分;有重度吸烟史(重度吸烟:每年吸烟数量 ≥ 860 支)计为 0 分,否为 1 分;ECOG 评分为 0~1 计为 0 分,评分为 2 计为 1 分;LDH $< 1.5 \times \text{ULN}$ 计为 0 分, $> 1.5 \times \text{ULN}$ 计为 1 分;NLR < 4 计为 0 分, > 4 计为 1 分;EPSILOn 评分为上述 4 项评分总和。根据 EPSILOn 评分将患者分为好组(0 分)、中间组(1~2 分)及差组(3~5 分)。PFS 为接受 ICIs 联合化疗或化疗开始到疾病进展或死亡的时间。OS 为接受 PD-1 抑制剂治疗或化疗开始到因任何原因死亡或最终随访时间。通过潍坊市人民医院联众数字化系统及电话随访等方式获取患者治疗后的生存数据,随访时间截至 2021 年 12 月 31 日。若近半年内(2021 年 1 月~6 月)没有观察到患者的随访信息则计为失访。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Cox 比例风险回归模型分析不同因素与免疫联合化疗治疗 NSCLC 患者预后的关系。生存分析比较采用 log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料及临床资料比较:所有患者年龄为 26~75 岁,中位年龄为 61(26,75)岁。研究组患者中位 PFS 为 7.2(6.3,8.1)个月,中位 OS 为 16.3(15.2,17.4)个月。对照组患者中位 PFS 为 5.8(5.1,6.5)个月,中位 OS 为 12.8(11.9,13.7)个月。两组患者的一般资料及临床资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 不同因素对免疫联合化疗治疗 NSCLC 患者预后的影响:Cox 单因素分析结果显示,EPSILOn 分组差(中间组或差组)、ECOG 评分 2 分、有肝脏转移及 NLR > 4 均是导致免疫联合化疗 NSCLC 患者 PFS 更短的危险因素,EPSILOn 分组差(中间组或差组)、临床分期为 IV 期及 NLR > 4 是导致免疫联合化疗治疗 NSCLC 患者 OS 更短的危险因素($P < 0.05$)。Cox 多因素分析结果显示,EPSILOn 分组差(中间组 $HR = 1.679$,95% CI 1.396~2.193, $P = 0.008$;差组 $HR = 2.644$,95% CI 1.641~6.566, $P < 0.001$)、有肝脏转移($HR = 1.825$,95% CI 1.041~3.199, $P = 0.036$)及 NLR > 4 ($HR = 2.033$,95% CI 1.257~3.289, $P = 0.004$)为影响 NSCLC 患者 PFS 的独立预后不良因素;EPSILOn 分组差(中间组 $HR = 1.688$,95% CI 1.545~2.887, $P = 0.006$;差组 $HR = 2.409$,95% CI 1.435~8.575, $P = 0.003$)、NLR > 4

表 1 两组患者一般资料及临床资料比较[例,(%)]

组别	例数	EPSiLoN 评分			性别 (男/女)	年龄 <65 岁	重度吸烟史	ECOG 评分	
		好组	中间组	差组				0~1 分	2 分
研究组	112	34 (30.4)	58 (51.8)	20 (17.9)	86/26	73 (65.2)	79 (70.5)	97 (86.6)	15 (13.4)
对照组	120	45 (37.5)	56 (46.7)	19 (15.8)	91/29	70 (58.3)	82 (68.3)	95 (79.2)	25 (20.8)
χ ² 值			1.318		0.029	1.148	0.132		2.248
P 值			0.517		0.865	0.284	0.761		0.134

组别	例数	病理类型		临床分期		肝脏转移	LDH < 1.5 × ULN	NLR <4	治疗线数 <3
		腺癌	鳞状细胞癌	Ⅲb~c 期	Ⅳ期				
研究组	112	76 (67.9)	36 (32.1)	17 (15.2)	95 (84.8)	27 (24.1)	95 (84.8)	69 (61.6)	81 (72.3)
对照组	120	79 (65.8)	41 (34.2)	23 (19.2)	97 (80.8)	25 (20.8)	93 (77.5)	72 (60.0)	89 (74.2)
χ ² 值			0.107		0.646	0.357	2.021	0.063	0.101
P 值			0.744		0.422	0.550	0.155	0.802	0.175

($HR=2.033$,95% CI 1.257~3.289, $P=0.004$)为影响 NSCLC 患者 OS 的独立预后不良因素。ECOG 评分 2 分与 NSCLC 患者 PFS 的独立预后不良不相关($HR=2.009$,95% CI 0.902~4.474, $P=0.088$),临床分期Ⅳ期与 NSCLC 患者 PFS 的独立预后不良不相关($HR=1.848$,95% CI 0.628~3.569, $P=0.087$)。见表 2。

表 2 影响免疫联合化疗治疗 NSCLC 患者预后的单因素 Cox 分析

因素	PFS		OS	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
EPSiLoN 中间组	1.495(1.302~2.110)	0.012	1.615(1.359~2.721)	0.023
EPSiLoN 差组	2.301(1.138~2.848)	<0.001	2.418(1.558~6.801)	<0.001
男性	1.011(0.628~1.628)	0.964	1.208(0.676~2.161)	0.523
年龄(≥65 岁)	0.810(0.528~1.241)	0.332	0.769(0.473~1.251)	0.290
无吸烟史	1.786(0.755~2.761)	0.079	1.920(0.875~3.138)	0.062
ECOG 评分 2 分	2.722(1.467~5.050)	0.002	1.212(0.846~2.675)	0.138
病理类型(鳞癌)	0.931(0.612~1.416)	0.737	0.837(0.511~1.371)	0.480
临床分期(Ⅳ期)	1.854(0.276~3.195)	0.126	2.151(1.178~3.928)	0.013
有肝脏转移	1.669(1.021~2.728)	0.041	1.669(0.721~2.728)	0.081
LDH>1.5×ULN	1.367(0.643~2.907)	0.327	1.119(0.689~4.122)	0.127
NLR>4	2.270(1.430~3.603)	0.001	1.908(1.130~3.103)	0.035
治疗线数≥3	1.231(0.798~1.899)	0.347	1.341(0.807~2.226)	0.257

3. EPSiLoN 评分好组、中间组及差组的预后比较:研究组 112 例患者中 EPSiLoN 评分好组 34 例、中间组 58 例、差组 20 例,3 组患者中位 PFS 分别为 9.7(7.7,11.8)个月、7.0(6.0,7.9)个月和 3.7(2.3,5.0)个月,中位 OS 分别为 19.0(16.5,21.6)个月、16.1(14.8,17.4)个月和 12.3(10.5,14.0)个月,3 组患者的 PFS 和 OS 均依次降低($P<0.001$)。对照组 120 例患者中 EPSiLoN 评分好组 45 例、中间组 56 例、差组 19 例,3 组中位 PFS 分别为 6.0(4.7,7.3)个月、5.7(4.6,6.7)个月和 5.6(3.6,7.7)个月,中位 OS 分别为 13.0(10.9,14.4)个月、12.9(11.6,14.1)个月和 12.5(10.5,15.5)个月,3 组间 PFS 和 OS 比较差异均无统计学意义($P=0.786$, $P=0.375$)。

讨 论

近几年,ICIs 在治疗 NSCLC 中取得了良好效果,有效控制和延缓了病情。尽管免疫联合化疗改善了患者的生存结局,但同时也增加了治疗的不良反应。程序性细胞死亡配体 1(PD-L1)表达是目前大家最广泛接受的预测标记物,但其表达状态可随着治疗的进行发生变化,而并非所有高表达患者对免疫治疗都有反应。因此,使用 PD-L1 的表达来预测免疫治疗疗效仍有一定的局限性,需要进一步探索可能预测免疫治疗疗效的标志物,从而选出可能从免疫治疗中获益的患者,带来最大的临床获益。

Prelaj 等^[5]一项回顾性研究纳入了 154 例接受单药 ICIs 治疗的晚期 NSCLC 患者,多因素分析结果显示治疗前 ECOG 评分 2 分、LDH>400 mg/dl、NLR>4 及有肝转移均为阴性预后因素,吸烟史为阳性预后因素。该研究结合以上 5 种预测标记物,创建了 EPSiLoN 评分,将患者分为好组、中间组、差组,同时结果显示,好组、中间组、差组患者的中位 PFS 分别为 10.0 个月、4.9 个月和 1.7 个月($HR=4.18$, $P<0.001$)。另一项回顾性研究验证了 EPSiLoN 评分与单药 ICIs 治疗疗效及预后之间的关系^[6],该研究共纳入 193 例接受单药 ICIs 治疗的晚期 NSCLC 患者。根据 EPSiLoN 评分对患者进行分组,3 组患者的 PFS 分别为 6.0 个月、3.8 个月和 1.9 个月($HR=1.94$, $P<0.001$),OS 分别为 24.5 个月、8.9 个月和 3.4 个月($HR=2.40$, $P<0.001$)。此外,我国一项研究纳入了 429 例接受 ICIs 治疗的 NSCLC 患者^[7],结果发现 EPSiLoN 评分的每个指标均对免疫治疗的预后有影响,评分越高表示危险因素越多,同时患者的 PFS 和 OS 都明显缩短。以上研究结果均表明 EPSiLoN 评分可将接受单药 ICIs 治疗的 NSCLC 患者分为 3 个不同的预后组,可能是免疫治疗的预后指标。

本研究首次探讨了基线 EPSiLoN 评分对免疫联

合化疗治疗晚期 NSCLC 患者预后的影响。首先探讨了基线不同因素对免疫联合化疗治疗晚期 NSCLC 患者预后的影响,发现 EPSiLoN 分组差为影响 NSCLC 患者 PFS 与 OS 的独立预后不良因素 ($P < 0.001$),说明 EPSiLoN 评分越差,患者的预后越差,具有一定的指导意义。研究组患者 EPSiLoN 评分好组、中间组和差组的中位 PFS 与中位 OS 比较差异均有统计学意义,说明 EPSiLoN 评分可将研究组患者分为 3 个不同的预后组。同时发现对照组不同 EPSiLoN 评分组别患者 PFS 及 OS 比较差异均无统计学意义,表明 EPSiLoN 评分与对照组患者的预后无关,说明 EPSiLoN 评分可能为免疫治疗的特异性预后标志物。

本研究同时发现肝脏转移和 NLR 同样为影响患者预后的独立影响因素。既往已有多项研究发现较高的 NLR 与接受免疫治疗 NSCLC 患者较差的 PFS 和 OS 有关^[8-11]。与本研究结果一致,Tumeh 等^[12]研究发现肝转移的 NSCLC 患者接受免疫治疗有效率和生存率均明显较低。另有我国一项研究发现存在肝转移的 NSCLC 患者接受 ICI 治疗的 PFS 和 OS 最短^[13]。同时在研究中还观察到 ECOG 评分为影响患者 PFS 的危险因素。已有研究结果显示,ECOG 评分差与免疫治疗 NSCLC 患者预后差有关^[14-17]。EPSiLoN 评分还对患者基线吸烟状态及 LDH 水平进行了评估,尽管在本研究中未观察到两者对免疫联合化疗治疗患者预后有影响,但也有不同的研究发现 LDH 水平及吸烟状态对免疫治疗患者预后有一定的影响^[18-22]。

EPSiLoN 评分通过对基线 ECOG 评分、吸烟状态、肝脏转移情况、LDH、NLR 进行综合评估,而不是专注于单一的生物标志物,可更好地识别最有可能从 ICI 中受益的患者。同时 EPSiLoN 评分表所包含的临床参数均为常规检查指标,在临床实践中易于获得。本研究结果也表明 EPSiLoN 评分可影响免疫联合化疗治疗 NSCLC 患者的预后,分组越好预后越好,同时可能为免疫治疗的特异性预测标志物。

本研究为回顾性研究,仍有一定的局限性。首先,缺少相关的病理学数据,如 PD-L1 表达结果,无法对 PD-L1 等指标进行分析;其次,患者治疗线数并不统一,尽管既往治疗线数与临床预后无关,但是既往治疗可能会对免疫治疗前基线状态产生影响;同时样本量小可能导致选择偏倚,因此未来需要多中心和更大的样本量对 EPSiLoN 评分进行进一步验证。

参 考 文 献

[1] 杨丽菲,李应龙,陶洁,等.三线及多线应用安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者预后的影响因素[J].中国医药,2021,16(10):1451-1454.

[2] 冯九星,陈淑靖,郑添琪,等.一线和二线免疫治疗对非小细胞肺癌患者外周血免疫抑制细胞的影响[J].中国临床医学,2021,28(3):342-347.

[3] Huang MY, Jiang XM, Wang BL, et al. Combination therapy with PD-1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer: strategies and mechanisms[J]. Pharmacol Ther, 2021, 3(219):107694.

[4] Pires MR, Costa CA, Pereira TC, et al. Predicting response to immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(4):S768.

[5] Prelaj A, Rebuzzi SE, Pizzutillo P, et al. EPSiLoN: A Prognostic Score Using Clinical and Blood Biomarkers in Advanced Non-Small-cell Lung Cancer Treated With Immunotherapy[J]. Clin Lung Cancer, 2020, 21(4):365-377. e5.

[6] Prelaj A, Ferrara R, Rebuzzi SE, et al. EPSiLoN: A Prognostic Score for Immunotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Validation Cohort[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(12):1954.

[7] Zhao Q, Li B, Xu Y, et al. Three models that predict the efficacy of immunotherapy in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer Med, 2021, 10(18):6291-6303.

[8] Bowen RC, Little N, Harmer JR, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic indicator in gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(19):32171-32189.

[9] Pine JK, Morris E, Hutchins GG, et al. Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: the relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour[J]. Br J Cancer, 2015, 113(2):204-211.

[10] Zer A, Sung MR, Walia P, et al. Correlation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Absolute Neutrophil Count With Outcomes With PD-1 Axis Inhibitors in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19(5):426-434. e1.

[11] Cao D, Xu H, Xu X, et al. A reliable and feasible way to predict the benefits of Nivolumab in patients with non-small cell lung cancer: a pooled analysis of 14 retrospective studies[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(11):e1507262.

[12] Tumeh PC, Hellmann MD, Hamid O, et al. Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC[J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(5):417-424.

[13] Qiao M, Zhou F, Hou L, et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer patients with different metastases[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(1):34.

[14] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1):7-30.

[15] Gridelli C, Peters S, Mok T, et al. First-line immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an International Expert Panel Meeting by the Italian Association of Thoracic Oncology[J]. ESMO Open, 2022, 7(1):100355.

[16] Tomasik B, Biekowski M, Braun M, et al. Effectiveness and safety of immunotherapy in NSCLC patients with ECOG PS score ≥ 2 -Systematic review and meta-analysis[J]. Lung Cancer, 2021, 8(158):97-106.

[17] Spigel DR, McCleod M, Jotte RM, et al. Safety, Efficacy, and Patient-Reported Health-Related Quality of Life and Symptom Burden with Nivolumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Including Patients Aged 70 Years or Older or with Poor Performance Status (CheckMate 153)[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(9):1628-1639.

[18] Zhang Z, Li Y, Yan X, et al. Pretreatment lactate dehydrogenase may predict outcome of advanced non small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis[J]. Cancer Med, 2019, 8(4):1467-1473.

[19] Tjokrowidjajaa A, Lord SJ, John T, et al. Pre- and on-treatment lactate dehydrogenase as a prognostic and predictive biomarker in advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer, 2022, 8(128):1574-1583.

[20] Wu YL, Lu S, Cheng Y, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC: CheckMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(5):867-875.

[21] Gainor JF, Rizvi H, Jimenez Aguilar E, et al. Clinical activity of programmed cell death 1 (PD-1) blockade in never, light, and heavy smokers with non-small-cell lung cancer and PD-L1 expression ≥ 50 [J]. Ann Oncol, 2020, 31(3):404-411.

[22] Li X, Huang C, Xie X, et al. The impact of smoking status on the progression-free survival of non-small cell lung cancer patients receiving molecularly target therapy or immunotherapy versus chemotherapy: A meta-analysis[J]. J Clin Pharm Ther, 2021, 46(2):256-266.

(收稿日期:2022-06-05)

(本文编辑:余晓曼)