

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.05.014

## 外周血 sCTLA-4 作为晚期非小细胞肺癌患者的预后因子

吴立波, 姜怡, 姜维洁, 李和根, 许玲, 田建辉, 刘苓霜(上海中医药大学附属龙华医院 肿瘤科, 上海 200032)

**[摘要]** **目的:** 通过检测晚期非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)患者外周血可溶性细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(soluble cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, sCTLA-4)的表达, 探讨其与晚期 NSCLC 患者生存期的关系。**方法:** 采集 2010 年 8 月至 2013 年 6 月上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科经病理证实的 58 例晚期 NSCLC 患者和 30 例正常人的外周血, 运用 ELISA 法检测血中 sCTLA-4 含量, 通过电话随访或上海市疾控中心获得患者生存期数据, 分析 sCTLA-4 表达与 NSCLC 生存期的关系。**结果:** NSCLC 患者外周血 sCTLA-4 表达率高于正常人(70.7% vs 6.7%,  $\chi^2 = 32.44, P < 0.01$ ), 外周血 sCTLA-4 增高的患者中位生存期(MST)较短(41.63 个月 vs 31.57 个月,  $\chi^2 = 7.765, P < 0.01$ ), 死亡风险高于其他患者( $RR = 3.05, \chi^2 = 8.01, P < 0.01$ )。**结论:** NSCLC 患者外周血中 sCTLA-4 高表达, sCTLA-4 可能成为晚期 NSCLC 患者的预后因子之一。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 可溶性细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原-4; 免疫逃逸; 预后因子

**[中图分类号]** R739.5; R730.51; R967

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2016)05-0670-05

## Peripheral blood sCTLA-4: prognostic factor of patients with advanced non-small cell lung cancer

WU Libo, JIANG Yi, JIANG Weijie, LI Hegen, XU Ling, TIAN Jianhui, LIU Lingshuang( Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China )

**[Abstract]** **Objective:** To explore the relationship between soluble cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 (sCTLA-4) and the survival time of advanced NSCLC patients by examine its expressions in peripheral blood of patients. **Methods:** The research collected the peripheral blood of 58 advanced NSCLC patients confirmed by oncology department of Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from August 2010 to June 2013, and also collected the peripheral blood from 30 healthy persons during the same time period. Researcher used ELISA to test the sCTLA-4 content in the blood, and obtained the data of survival time through telephone follow-up or collected from Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, to analyze the relationship between sCTLA-4 and survival time. **Results:** The sCTLA-4 in peripheral blood of NSCLC patients was higher than that of healthy people (70.7% vs 6.7%,  $\chi^2 = 32.44, P < 0.01$ ); the median survival time of the patients with over-expressed sCTLA-4 was shorter (41.63 months vs 31.57 months,  $\chi^2 = 7.77, P < 0.01$ ) than those patients with low expression, indicating a higher death risk ( $RR = 3.05, \chi^2 = 8.01, P < 0.01$ ). **Conclusion:** sCTLA-4 was highly expressed in the peripheral blood of advanced NSCLC patients, and it could be used as one of the prognostic factors for patients with advanced NSCLC.

**[Key words]** non-small-cell lung cancer; soluble cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4(sCTLA-4); immune escape; prognostic factor

[ Chin J Cancer Biother, 2016, 23(5): 670-675. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.05.014 ]

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目( No. 81173224, No. 81373621 );上海市科学技术委员会基金资助项目( No. 13401905100 );上海中医药大学附属龙华医院“龙医团队”( D-11 )。Project supported by the National Natural Science Foundation of China( No. 81173224, No. 81373621 ), Science and Technology Commission of Shanghai Municipality( No. 13401905100 ), and Longhua Medical Team of Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine( D-11 )

**[作者简介]** 吴立波( 1987 - ), 男, 四川峨眉山人, 硕士生, 主要从事肺癌临床诊治研究, E-mail: 178926811@qq.com

**[通信作者]** 刘苓霜( LIU Lingshuang, corresponding author ), E-mail: liuls107@163.com; 田建辉( TIAN Jianhui, co-corresponding author ), E-mail: hawk7150@hotmail.com

自 1985 年以来,肺癌已成为全世界最常见的恶性肿瘤之一<sup>[1-2]</sup>。非小细胞肺癌( non-small-cell lung cancer, NSCLC )早期症状不明显,大多在局部晚期或转移后才能确诊。放、化疗仍是晚期 NSCLC 的主要治疗手段<sup>[3]</sup>,但中位生存期和生存率获益均不理想<sup>[4]</sup>。靶向药物的广泛应用增加了其部分获益<sup>[5-8]</sup>,但存在基因背景要求严格和耐药性问题。近年来免疫逃逸引起了学术界重视,可溶性细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4( soluble cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, sCTLA-4 )是其中一个热点。sCTLA-4 是 T 淋巴细胞 *CTLA-4* 基因表达过程中产生的游离产物,分子量为 23 kD<sup>[9]</sup>。肿瘤患者外周血 sCTLA-4 表达升高<sup>[10-11]</sup>。肺癌患者外周血淋巴细胞和肿瘤组织中 *CTLA-4* 高表达<sup>[12-14]</sup>,但其高表达与肺癌相关性研究报道鲜见。本研究采用 ELISA 法检测晚期 NSCLC 患者和正常人外周血 sCTLA-4 的含量,旨在探讨 sCTLA-4 与晚期 NSCLC 患者生存期的关系,阐述其作为 NSCLC 预后因子的价值。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2010 年 8 月至 2013 年 6 月上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科 58 例 III B/IV 期的 NSCLC 患者的临床资料。其中男性 32 例( 55.2% )、女性 26 例( 44.8% ),年龄 44 ~ 81 岁。临床分期: III B 期 8 例( 13.8% ),IV 期 50 例( 86.2% )。病理类型:腺癌 42 例( 72.4% ),鳞癌 14 例( 24.1% ),腺鳞癌 1 例( 1.7% ),大细胞癌 1 例( 1.7% )。同时收集 2013 年 10 月至 11 月在龙华医院体检中心体检结果为健康的 30 例正常人资料,其中男性 14 例( 46.7% )、女性 16 例( 53.3% ),年龄 22 ~ 69 岁。病例纳入标准:(1)上海中医药大学附属龙华医院住院初治晚期 NSCLC 患者;(2)经病理学证实为 NSCLC(包括腺癌、鳞癌、腺鳞癌、大细胞癌等类型);(3)按国际分期标准( Union for International Cancer Control, UICC, 2009 新分期系统)属于 III B/IV 期 NSCLC 的患者。病例排除标准:(1)正在参加其他药物试验者;(2)合并其他肿瘤或有严重并发症,肝、肾、心功能不全者;合并免疫系统疾病者;(3)妊娠或哺乳期患者;(4)资料不全,影响评价者。经患者同意并签署知情同意书,研究方案经医院伦理委员会批准。

### 1.2 标本采集

所有患者均在接受肿瘤综合治疗前采集清晨空腹血 3 ml,正常人采集清晨空腹血 3 ml/人。使用 EDTA 抗凝,30 min 内送至实验室。常温下  $1\ 811 \times$

g 离心 10 min,分离血浆,聚丙烯管( -80 ℃ )保存,避免冻融。

### 1.3 主要试剂和仪器

sCTLA-4 抗体预包被试剂盒套装(美国 Biogenend 公司),TDL-5C 型离心机(上海安亭科学仪器厂),SpectraMax M5 酶标仪(美国 Molecular Devices 公司)。

### 1.4 ELISA 法检测 NSCLC 患者外周血 sCTLA-4 表达

按预包被试剂盒要求准备好标准品溶液,并按对倍稀释的方法稀释。室温下溶解血清标本。配置并加入基质后将血清标本和标准品溶液分别孵育至 96 孔板。按操作要求洗板,依次加入 HRP、显色液、终止液后,双波长( 450 nm 和 570 nm )、复孔读取 *D* 值。经标准品测试该试剂盒的检测下限为 17 pg/ml。

### 1.5 随访 NSCLC 患者生存期

所有 NSCLC 患者均通过电话随访生存期。无法联系者按身份证号通过上海市疾病预防控制中心随访生存期数据。

### 1.6 统计学处理

应用 SPSS19.0 软件包进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示;计数资料以双向无序计数资料卡方检验或秩和检验;Kaplan-Meier 法绘制生存曲线;Log-Rank 检验比较生存率;对符合条件的因素进行 COX 回归分析,筛选预后因素。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 晚期 NSCLC 患者外周血 sCTLA-4 高表达

ELISA 检测结果(图 1)显示,58 例晚期 NSCLC 患者外周血中有 41 例 sCTLA-4 高表达,而 30 例正常人中有 2 例 sCTLA-4 高表达(分别为 38.43 pg/ml 和 25.41 pg/ml),对两者分布行卡方检验比较,差异有统计学意义( 70.7% vs 6.7% ,  $\chi^2 = 32.44$  ,  $P < 0.01$  )。晚期 NSCLC 患者外周血 sCTLA-4 表达量为 6.62 ~ 313.19 pg/ml,中位值为 37.71 pg/ml。

### 2.2 晚期 NSCLC 患者外周血 sCTLA-4 表达分组基线比较

因正常人外周血中几乎不能检测到 sCTLA-4 表达,故以 sCTLA-4 指标是否高于检测下限 17 pg/ml 为依据,将患者分为增高组(  $n = 41$  )和正常组(  $n = 17$  )。两组患者的一般情况(年龄、性别、病理类型、临床分期)组间比较,差异无统计学意义(  $P > 0.05$  ),提示组间分布均衡,具有可比性(表 1)。

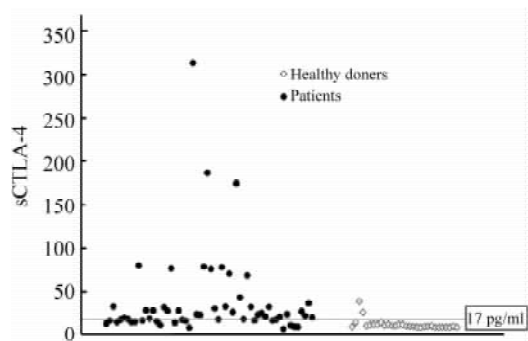


图1 NSCLC患者和正常人外周血中sCTLA-4的表达

Fig. 1 The expression of sCTLA-4 in peripheral blood of NSCLC patients and healthy persons

2.3 晚期NSCLC患者外周血sCTLA-4表达水平与患者生存期比较

58例晚期NSCLC患者的中位生存期(MST)为34.43个月,其中sCTLA-4正常组MST为41.63个月,sCTLA-4增高组为31.57个月(图2,表2)。sCTLA-4高表达NSCLC患者的生存期相对较短( $\chi^2 = 7.77, P < 0.01$ ), (表3)。

2.4 晚期NSCLC患者外周血sCTLA-4表达水平与死亡风险相关性

以患者的年龄、性别、病理类型、分期及sCTLA-4水平作为因变量,以生存时间和结局作为协变量,建立COX回归模型筛选危险因素。确定 $\alpha_{入} = 0.05, \alpha_{出} = 0.10$ ,得到回归模型拟合结果显示,sCTLA-4水平相对危险度(RR值)为3.05( $\chi^2 = 8.01, P < 0.01$ )。提示sCTLA-4增高组的NSCLC患者死亡风险是正常组的3.05倍。

表1 sCTLA-4表达正常组和增高组患者基线资料比较[n(%)]

Tab. 1 Comparison of baseline information between the patients in normal group and over-expressed group[n(%)]

Item	Normal group (n = 17)	Overexpressed group (n = 41)		P
Age(t/a)				
Average age	65.06 ± 11.89	64.73 ± 8.67	t = 0.117	0.907
Range	44-81	49-81		
Sex				
Male	6(35.3)	26(63.4)	$\chi^2 = 3.842$	0.081
Female	11(64.7)	15(36.6)		
Stage				
III B	4(23.5)	4(9.8)	$\chi^2 = 0.934$	0.334
IV	13(76.5)	37(90.2)		
Pathological type				
Adenocarcinoma	14(82.4)	28(68.3)		0.759
Squamous carcinoma	3(17.6)	11(26.8)		
Adenosquamous carcinoma	0	1(2.4)		
Others	0	1(2.4)		

3 讨论

免疫逃逸是指在肿瘤免疫编辑过程中,肿瘤细胞获得免于宿主免疫清除的能力,是恶性肿瘤的基本生物学特征之一。早在2002年Dunn等<sup>[15]</sup>就指出肿瘤免疫逃逸与肿瘤的发生发展息息相关,逃逸的过程归咎于T淋巴细胞功能受到抑制。CTLA-4

又名CD152,是T细胞表达的一种白细胞分化抗原,CTLA-4与B7受体的亲和力比CD28更强,通过与CD28共享APC的B7分子,降低靶细胞的活性,减少一些细胞因子(如IL-2)的分泌,诱导免疫逃逸的发生,发挥抑制T细胞活性、下调免疫反应的作用,而CTLA-4在正常组织中则可维持免疫系统的平衡,避免自身的损伤。

表 2 sCTLA-4 表达正常组和增高组患者的中位生存期比较(月)

Tab. 2 Comparison of median survival time between the patients in normal group and over-expressed group ( t/month )

Group	n	Median survival ( t/month )	Median survival CI( 95% , month )
Normal	17	41.63	26.81-56.45
Overexpressed	41	31.57	23.88-39.26
Total	58	34.43	31.70-37.16

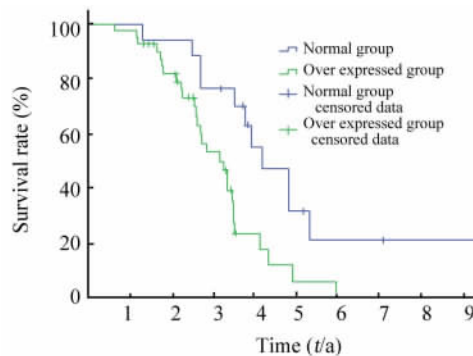


图 2 sCTLA-4 表达正常组与增高组患者的生存率比较  
Fig. 2 Comparison of survival rate between the patients in normal group and over-expressed group

表 3 sCTLA-4 表达正常组与增高组患者生存率比较( Log-Rank 法, % )

Tab. 3 Comparison of survival rate between the patients in normal group and over-expressed group( Log-Rank, % )

Group	n	Survival rate					$\chi^2$	P
		1 year	2 years	3 years	4 years	5 years		
Normal group	17	100	94	70	42	23	7.765	0.005
Overexpressed group	41	93	74	23	12	0		

研究<sup>[12-14]</sup>表明,肺癌患者外周血淋巴细胞和肿瘤组织中 CTLA-4 表达均高于正常人。肿瘤组织和外周血 T 淋巴细胞在转录 CTLA-4 基因的同时 sCTLA-4 分泌入血可能导致外周血 sCTLA-4 的增高, sCTLA-4 基因和 CTLA-4 基因具有同源性<sup>[12]</sup>,两者功能相同。sCTLA-4 亦与 B7 分子结合,阻断 CD28/B7 通路,抑制免疫功能<sup>[16-18]</sup>;sCTLA-4 阻断 CD28/B7 通路影响吡啶胺-2,3 双加氧酶( indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO )的表达,抑制 DC 介导的免疫功能<sup>[18]</sup>;sCTLA-4 与 B7 分子结合传递负性调节信号,影响 Th1/Th2 型细胞因子平衡,下调免疫增强因子( INF- $\gamma$ 、IL-2、IL-13 ),上调免疫抑制因子( TGF- $\beta$ 、IL-10 ),从而促进 Th1 向 Th2 的细胞因子漂移<sup>[17]</sup>,对机体免疫起负性调节作用。正常人外周血中几乎检测不到 sCTLA-4<sup>[9]</sup>,急性淋巴细胞白血病和乳腺癌患者外周血 sCTLA-4 含量均升高<sup>[10-11]</sup>。

CTLA-4 单克隆抗体依普利单抗( ipilimumab )治疗多种恶性肿瘤的临床研究已广泛开展,并成为 FDA 首个批准的能够延长黑色素瘤患者生存期的免疫治疗药物<sup>[19]</sup>。在肺癌方面,临床研究<sup>[20]</sup>显示化疗联合依普利单抗可改善晚期 NSCLC 患者的相关无进展生存期( irPFS )。依普利单抗联合紫杉醇/卡铂与安慰剂联合紫杉醇/卡铂治疗 IV 期或 III 期复

发肺鳞癌的随机、多中心、双盲临床研究( NCT01285609 )正在进行中。

本研究发现,30 例正常人中仅有 2 例 sCTLA-4 高于检测下限,58 例晚期 NSCLC 患者中 41 例高表达( 中位值为 27.1 pg/ml ),说明本研究中 NSCLC 患者外周血 sCTLA-4 表达高于正常人;外周血 sCTLA-4 高表达患者 MST 为 31.57 个月,低于正常表达者的 41.63 个月,提示 sCTLA-4 高表达者生存期相对较短。本研究建立的 COX 回归模型显示外周血 sCTLA-4 表达水平是晚期 NSCLC 患者死亡的一项危险因素。但本研究受临床条件限制,用于建立 COX 回归模型的病例数较少,作为对肺癌患者预后的影响因素不够多,故结果虽提示外周血 sCTLA-4 可能成为晚期 NSCLC 患者的预后因素,尚需深入进行更大规模的临床试验进行验证。而 sCTLA-4 表达从多途径介导微环境及整体水平上免疫逃逸的发生,促进肿瘤的发生发展,与本研究结果相符,其作为晚期 NSCLC 患者预后因子价值值得深入探讨。本研究 NSCLC 患者 MST 高于其他报道的水平,可能与本组患者在后续治疗中均接受了适合的综合治疗及中医药治疗有关,此为不可避免的选择偏倚;另外由于受到标本收集困难及入组病例数较少限制,无法就临床分期、病理类型及后续治疗的差

异展开讨论,可能存在统计学偏倚,故本文外周血 sCTLA-4 表达水平对生存期的影响仅可作为预后因子的探索。不同病理类型、不同分期患者外周血 sCTLA-4 是否有差异,此差异能否导致不同的结局;如何有效干预晚期 NSCLC 患者外周血 sCTLA-4 表达水平,下调 sCTLA-4 表达能否延长患者生存期是笔者需要进一步研究的方向和课题,尚需要设计前瞻性、随机对照、大样本、多中心临床研究进行验证。

## [ 参考文献 ]

- [ 1 ] PARKIN D M, PISANI P, FERLAY J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985 [ J ]. *Int J Cancer*, 1993, 54( 4 ): 594-606. DOI: 10. 1002/( ISSN )1097-0215.
- [ 2 ] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015 [ J/OL ]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65( 1 ): 5-29[ 2016-06-15 ]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21254/abstract>. DOI: 10.3322/caac.21254.
- [ 3 ] DESANTIS C E, LIN C C, MARIOTTO A B, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014 [ J ]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64( 4 ): 252-271. DOI: 10.3322/caac.21235.
- [ 4 ] SCHILLER J H, HARRINGTON D, BELANI C P, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer [ J ]. *N Engl J Med*, 2002, 346( 2 ): 92-98. DOI: 10.1056/NEJMoa011954.
- [ 5 ] SHEPHERD F A, PEREIRA J R, CIULEANU T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer [ J ]. *N Engl J Med*, 2005, 353( 2 ): 123-132. DOI: 10.1056/NEJMoa050753.
- [ 6 ] ZHOU H, ZENG C, WANG L Y, et al. Chemotherapy with or without gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 6 844 patients [ J ]. *Chin Med J*, 2013, 126( 17 ): 3348-3355. DOI: 10.3760/cma.j.jssn.0366-6999.20122920.
- [ 7 ] MITSUDOMI T, MORITA S, YATABE Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor ( WJ-TOG3405 ): an open label, randomised phase 3 trial [ J ]. *Lancet Oncol*, 2010, 11( 2 ): 121-128. DOI: 10.1016/S1470-2045( 09 ) 70364-X.
- [ 8 ] SORIA J C, MAUGUEN A, RECK M, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer [ J/OL ]. *Ann Oncol*, 2013, 24( 1 ): 20-30[ 2016-06-15 ]. <http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/1/20.long>. DOI: 10.1093/annonc/mds590.
- [ 9 ] MAGISTRELLI G, JEANNIN P, HERBAULT N, et al. A soluble form of CTLA-4 generated by alternative splicing is expressed by nonstimulated human T cells [ J ]. *Eur J Immunol*, 1999, 29( 11 ): 3596-3602. DOI: 10.1002/( SICI )15214141( 199911 ) 29:11 < 3596.
- [ 10 ] MANSOUR A, ELKHODARY T, DARWISH A, et al. Increased expression of costimulatory molecules CD86 and sCTLA-4 in patients with acute lymphoblastic leukemia [ J ]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55( 9 ): 2120-2124. DOI: 10.3109/10428194.2013.869328.
- [ 11 ] ERFANI N, RAZMKHAH M, GHADERI A. Circulating soluble CTLA4 ( sCTLA4 ) is elevated in patients with breast cancer [ J ]. *Cancer Invest*, 2010, 28( 8 ): 828-832. DOI: 10.3109/07357901003630934.
- [ 12 ] ANTCZAK A, PASTUSZAK-LEWANDOSKA D, GORSKI P, et al. Ctl4 expression and polymorphisms in lung tissue of patients with diagnosed non-small-cell lung cancer [ J/OL ]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 576486[ 2016-06-15 ]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3722891/>. DOI: 10.1155/2013/576486.
- [ 13 ] SALVI S, FONTANA V, BOCCARDO S, et al. Evaluation of CTLA-4 expression and relevance as a novel prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer [ J ]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61( 9 ): 1463-1472. DOI: 10.1007/s00262-012-1211-y.
- [ 14 ] ERFANI N, MEHRABADI S M, GHAVUMI M A, et al. Increase of regulatory T cells in metastatic stage and CTLA-4 over expression in lymphocytes of patients with non-small cell lung cancer ( NSCLC ) [ J ]. *Lung Cancer*, 2012, 77( 2 ): 306-311. DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.04.011.
- [ 15 ] DUNN G P, BRUCE A T, IKEDA H, et al. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape [ J ]. *Nat Immunol*, 2002, 3( 11 ): 991-998. DOI: 10.1038/ni1102-991.
- [ 16 ] OAKS M K, HALLETT K M. Cutting edge: a soluble form of CTLA-4 in patients with autoimmune thyroid disease [ J ]. *J Immunol*, 2000, 164( 10 ): 5015-5018. DOI: 10.4049/jimmunol.164.10.5015.
- [ 17 ] SIMONE R, PESCE G, ANTOLA P, et al. The soluble form of CTLA-4 from serum of patients with autoimmune diseases regulates T-cell responses [ J/OL ]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 215763[ 2016-06-15 ]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3925529/>. DOI: 10.1155/2014/215763.
- [ 18 ] GROHMANN U, ORABONA C, FALLARINO F, et al. CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo [ J ]. *Nat Immunol*, 2002, 3( 11 ): 1097-1101. DOI: 10.1038/ni846.
- [ 19 ] PEGGS K S, QUEZADA S A. Ipilimumab: attenuation of an inhibitory immune checkpoint improves survival in metastatic melanoma [ J ]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010, 10( 11 ): 1697-1701. DOI: 10.1586/era.10.144.
- [ 20 ] LYNCH T J, BONDARENKO I, LUFT A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage III B/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study [ J ]. *J Clin Oncol*, 2012, 30( 17 ): 2046-2054. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.4032.

[ 收稿日期 ] 2016-03-20

[ 修回日期 ] 2016-08-20

[ 本文编辑 ] 党瑞山