

· 临床研究 ·

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.01.007

肝转移对胃癌患者免疫治疗疗效的影响：一项回顾性队列研究

郭新月, 秦岚群, 李栋庆, 汪舸, 蒋华, 耿茜(南京医科大学附属常州第二人民医院 肿瘤中心, 江苏 常州 213000)

[摘要] **目的:**探讨肝转移对晚期胃癌患者免疫治疗效果的影响。**方法:**收集2019年2月至2022年1月在南京医科大学附属常州第二人民医院肿瘤中心接受过免疫治疗的晚期胃癌患者的临床资料,进行回顾性分析,利用卡方检验或Fisher确切概率法进行基线特征比较,利用卡方检验和Kaplan-Meier生存分析方法进行有肝转移与无肝转移胃癌患者的疗效和生存期的比较。**结果:**共有48例晚期胃癌患者纳入分析,根据有无肝转移将患者分为肝转移队列($n=20$)和无肝转移队列($n=28$)。有肝转移较无肝转移胃癌患者体力状况更差。肝转移队列与无肝转移队列的ORR分别为15.0%和35.7%($P>0.05$),DCR分别为65.0%和82.1%($P>0.05$);中位PFS在两组分别为5.0个月和11.2个月($HR=0.40, P<0.05$),中位OS分别为12.0个月和19.0个月($P>0.05$)。**结论:**胃癌肝转移患者免疫治疗的疗效差于无肝转移的患者。

[关键词] 胃癌;肝转移;免疫治疗;疗效;预后

[中图分类号] R735.7; R730.51; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)01-0050-05

Influence of liver metastasis on the effectiveness of immunotherapy in patients with gastric cancer: a retrospective cohort study

GUO Xinyue, QIN Lanqun, LI Dongqing, WANG Ge, JIANG Hua, GENG Qian (Cancer Center, Changzhou No.2 People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou 213000, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the impact of liver metastasis on immunotherapy efficacy in patients with advanced gastric cancer. **Methods:** From February 2019 to January 2022, clinical data of patients with advanced gastric cancer who received immunotherapy in the Cancer Center of Changzhou No.2 People's Hospital affiliated to Nanjing Medical University were collected for this retrospective analysis. The baseline characteristics were compared by Chi-square test or Fisher exact probability method. Chi-square test and Kaplan-Meier survival analysis were used to compare the therapeutic efficacy and survival time between gastric cancer patients with and without liver metastasis. **Results:** A total of 48 patients with advanced gastric cancer were included in the analysis, and the patients were divided into a liver metastasis cohort ($n=20$) and a non-liver metastasis cohort ($n=28$). The physical condition of patients with liver metastasis was worse than those without liver metastasis. The objective response rates (ORR) in metastasis cohort and non-metastasis cohort were 15.0% and 35.7% ($P>0.05$), respectively; and the disease control rates (DCR) in these two cohorts were 65.0% and 82.1% ($P>0.05$), respectively. The median progression-free survival (PFS) was 5.0 and 11.2 months in the two groups ($HR=0.40, P<0.05$), and the median overall survival (OS) was 12.0 and 19.0 months ($P>0.05$), respectively. **Conclusion:** The efficacy of immunotherapy in gastric cancer patients with liver metastasis is worse than that in patients without liver metastasis.

[Key words] gastric cancer; liver metastasis; immunotherapy; therapeutic efficacy; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(1): 50-54. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.01.007]

2020年全球肿瘤流行病学统计数据^[1]显示,胃癌发病率位居肿瘤发病率的第5位,病死率排名第4位。对于HER2阴性不可切除的晚期胃癌患者,氟尿嘧啶加铂类是最常用的一线化疗方案,但其疗效有限,患者的总生存(OS)率低(中位OS<1年)^[2-6]。多项III期临床研究结果^[7-9]表明,化疗联合免疫治疗能够改善治疗效果,提高晚期胃癌患者的OS率。然而,肝作为免疫豁免器官,肝转移瘤的存在不仅使肝局部对于免疫治疗不敏感,同时会造成全身免疫抑制

状态,导致全身免疫治疗效果差^[10-12]。在非小细胞肺癌、黑色素瘤中,已有回顾性研究结果^[13-17]显示,肝转移瘤的存在会降低患者免疫治疗的应答率、无进展

[基金项目] 常州市卫生健康委员会重大科技项目(No. ZD202113);常州市卫生健康委员会青年人才科技项目(No. QN202116);2022常州市第八批科技项目(No. CJ20220086)

[作者简介] 郭新月(1998—),女,硕士生,主要从事肿瘤免疫学研究,E-mail: guoxinyue0129@163.com

[通信作者] 耿茜,E-mail: karen881216@163.com

生存期(PFS)和OS率,且独立于肿瘤突变负荷、PD-L1的表达等其他因素。然而,目前尚未见肝转移是否影响胃癌患者免疫治疗疗效的研究报道,本课题对在本科室接受免疫治疗的晚期HER2阴性胃癌患者进行了回顾性分析,旨在探明肝转移对胃癌患者免疫治疗疗效的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2019年2月至2022年1月在常州第二人民医院肿瘤中心接受免疫治疗的胃癌患者的临床资料。纳入标准:(1)经组织学或细胞学确诊为胃癌;(2)依据第八版国际抗癌联盟(UICC)TNM分期系统分期为IV期;(3)HER2阴性;(4)接受过免疫治疗;(5)无脑转移;(6)至少存在1个可评估病灶。排除标准:(1)合并其他肿瘤者;(2)未进行过影像学评估者。依据有无肝转移,将48例患者分为肝转移队列及无肝转移队列,收集患者的人口统计学资料、体力状况(ECOG)评分、疾病分期、PD-L1表达水平、治疗线数以及治疗方案等基线特征。本课题已获常州市第二人民医院伦理委员会批准(伦理号:[2021]KY117-01)。

1.2 疗效评价与生存随访

调取患者的电子影像学资料,通过重新阅片进行疗效评价,根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1进行疗效评估。疗效评价分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。客观缓解率(ORR)定义为肿瘤体积缩小达到预先规定值并能维持最低时限要求的患者比例,为CR和PR比例之和。疾病控制率(DCR)定义为经治疗后获得缓解和病变稳定的病例数占可评价例数的百分比。PFS定义为自首剂免疫用药开始至PD或死亡的时间。OS定义为自首剂免疫用药开始至患者死亡的时间。

1.3 统计学处理

采用GraphPad Prism 8.0.1软件进行统计学分析并绘制PFS和OS曲线,其他统计分析应用SPSS 25.0软件完成。两队列间基线特征的对比通过卡方检验或Fisher确切概率法完成(其中平均年龄比较通过 t 检验完成)。两队列间ORR及DCR的差异应用卡方检验进行分析。应用Kaplan-Meier法进行生存分析,作出PFS和OS生存曲线,并应用Log-Rank检验分析两队列患者PFS和OS的差异。计数资料采用卡方检验分析,连续计量资料采用 t 检验分析,以双侧 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料和临床特征比较

本研究共纳入48例晚期胃癌患者,平均年龄为66.3(28~85)岁,其中64.6%是男性,95.8%的患者病理类型为腺癌,77.1%的患者ECOG PS评分 ≥ 1 ,两队列患者的性别、年龄、病理状态、PD-L1的表达、治疗线数、治疗方案比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),肝转移患者较无肝转移患者体力状况更差($P<0.05$)。见表1。

表1 胃癌肝转移和无肝转移患者的临床特征比较[n(%)]

临床特征	肝转移 (n=20)	无肝转移 (n=28)	χ^2	P
年龄/岁				
<65	4(20.0)	11(39.3)	2.020	0.212
≥ 65	16(80.0)	17(60.7)		
性别				
男	13(65.0)	18(64.3)	0.003	0.999
女	7(35.0)	10(35.7)		
ECOG评分				
0	6(30.0)	5(17.8)	9.116	0.011
1	8(40.0)	22(78.6)		
2	6(30.0)	1(3.6)		
组织学类型				
腺癌	19(95.0)	27(96.4)	2.117	0.347
印戒细胞癌	0(0.0)	1(3.6)		
不明	1(5.0)	0(0.0)		
PD-L1表达				
$\geq 1\%$	9(45.0)	11(39.3)	0.206	0.902
$< 1\%$	10(50.0)	15(53.6)		
不明	1(5.0)	2(7.1)		
治疗线数				
1	11(55.0)	14(50.0)	2.672	0.263
2	8(40.0)	8(28.6)		
≥ 3	1(5.0)	6(21.4)		
治疗方案				
化疗+免疫治疗	19(95.0)	26(92.8)	0.777	0.658
抗血管生成疗法+ 免疫治疗	1(5.0)	1(3.6)		
免疫治疗	0(0.0)	1(3.6)		

2.2 胃癌肝转移与无肝转移患者免疫治疗的近期疗效比较

依据RECIST1.1标准评价治疗效果,肝转移队列中3例患者(3/20, 15.0%)获得PR, 10例患者(10/20, 50.0%)达到SD;无肝转移队列中10例患者(10/28, 35.7%)获得PR, 13例患者(13/28, 46.4%)达到SD。肝转移队列与无肝转移队列的ORR分别为15.0%和35.7%($P>0.05$),DCR分别为65.0%和82.1%($P>0.05$)。分析结果表明,胃癌肝转移患者免疫治疗应答率低于无肝转移患者,但差异无统计学意义(图1)。

2.3 胃癌肝转移与无肝转移患者免疫治疗后的远期疗效比较

随访截至2022年4月1日,中位随访时间18.9个月,至末次随访无患者发生失访。Kaplan-Meier生存分析结果显示,肝转移队列与无肝转移队列胃癌患者的中位PFS分别为5.0个月和11.2个月($HR=0.40$, $P<0.01$),中位OS分别为12.0个月和19.0个月($P>0.05$),见图2。结果表明,胃癌肝转移患者免疫治疗后的预后差于无肝转移患者。

2.4 胃癌肝转移与无肝转移患者免疫治疗相关不良反应比较

48例胃癌患者中,15例肝转移患者和20例无肝转移的患者发生了免疫治疗相关不良反应;5例肝转移患者和7例无肝转移患者发生了3级或更高级别

的治疗相关不良反应,两队列中的患者无因治疗相关不良反应停药或死亡,两组最常见的不良事件是呕吐、恶心和乏力。见表2。

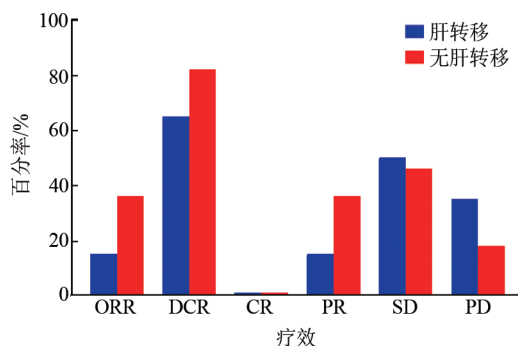


图1 胃癌肝转移与无肝转移患者免疫治疗的疗效比较

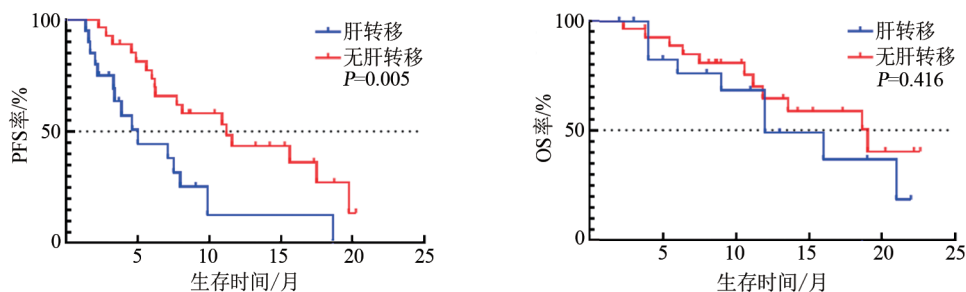


图2 肝转移与无肝转移晚期胃癌患者的PFS和OS曲线

表2 肝转移与无肝转移晚期胃癌患者免疫治疗不良反应比较 [n(%)]

不良反应	肝转移 (n=20)		χ^2	P	无肝转移 (n=28)		χ^2	P
	肝转移 (n=20)	1~2级 (n=28)			肝转移 (n=20)	≥3级 (n=28)		
与治疗相关所有事件	10(50.0)	13(46.4)	0.060	0.999	5(25.0)	7(25.0)	0.000	0.999
恶心	7(35.0)	7(25.0)	0.565	0.528	4(20.0)	4(14.0)	0.274	0.073
腹泻	6(30.0)	8(29.0)	0.012	0.999	2(10.0)	3(11.0)	0.006	0.999
发烧	5(25.0)	8(29.0)	0.075	0.999	2(10.0)	4(14.0)	0.196	0.999
周围神经病变	4(20.0)	6(21.0)	0.014	0.999	2(10.0)	4(14.0)	0.196	0.999
呕吐	7(35.0)	8(29.0)	0.224	0.755	5(25.0)	5(18.0)	0.361	0.721
乏力	5(25.0)	8(29.0)	0.075	0.999	4(20.0)	5(18.0)	0.035	0.999
贫血	6(30.0)	6(21.0)	0.457	0.520	1(5.0)	4(14.0)	1.078	0.385
食欲下降	5(25.0)	5(18.0)	0.361	0.721	2(10.0)	4(14.0)	0.196	0.999
皮疹	3(15.0)	4(14.0)	0.005	0.999	1(5.0)	2(7.0)	0.091	0.999
血小板减少	4(20.0)	4(14.0)	0.274	0.703	2(10.0)	1(4.0)	0.823	0.563
肝功能异常	5(25.0)	4(14.0)	0.879	0.460	2(10.0)	2(7.0)	0.125	0.999
白细胞减少	4(20.0)	5(18.0)	0.035	0.999	3(15.0)	4(14.0)	0.005	0.999

3 讨论

出现远处器官转移的胃癌患者往往预后不良,肝是胃癌转移的主要靶器官,肝转移发生率约为

36%~40%^[7-8]。免疫检查点抑制剂的出现,为晚期肿瘤患者提供了新的治疗选择。多项研究结果^[13-17]表明,黑色素瘤、非小细胞肺癌患者在接受免疫治疗时,基线存在肝转移会造成患者全身免疫抑制状态,

导致免疫治疗疗效不佳。那么,对于胃癌肝转移患者,他们在免疫治疗中获益的持久性是否同样受肝转移瘤的限制?

目前,尚无大型临床研究证实胃癌肝转移会导致患者免疫治疗的疗效差。本研究的结果表明,同样接受免疫治疗的晚期胃癌患者,当基线存在肝转移时,患者的体力状态较无肝转移患者的更差,患者的免疫治疗应答率下降,PFS缩短。是什么导致了这些差异?肝免疫耐受是公认的概念^[10-12],包含以下几种机制:(1)肝内皮细胞或未成熟DC向CD4⁺、CD8⁺T细胞提呈非特异性抗原,诱导后者分别转化为Treg细胞和部分激活的T细胞,这将经历被动的细胞死亡^[18-19];(2)肝转移瘤会导致浸润性肿瘤边缘的CD8⁺T细胞密度降低^[20];(3)临床前模型研究发现,在免疫治疗后,小鼠原发性肿瘤被CD8⁺T细胞强烈浸润,当存在肝转移的情况下免疫细胞浸润程度下降,而幼稚T细胞的启动和激活在达到肝前不受影响,这表明肝转移诱导了抗原特异性T细胞全身分布的变化。而肝转移瘤存在时,原发性肿瘤、肿瘤引流淋巴结和外周血中的抗原特异性CD8⁺T细胞的数量急剧减少,T细胞中标记激活的细胞因子表达减少,远端效应性T细胞的数量和激活状态也显著下降^[17,20-23]。

本研究证实了上述结果与人类疾病的相关性,即与无肝转移的患者相比,患有肝转移的非小细胞肺癌患者的绝对淋巴细胞计数减少。对来自转移性患者的原发性肿瘤(包括黑色素瘤、非小细胞肺癌等癌种)的综合测序显示,T细胞克隆性和多样性降低,并且肝转移患者的T细胞效应能力降低^[21]。YU等^[17]的研究结果表明,肝的CD11b⁺F4/80⁺骨髓细胞利用Fas-FasL细胞通路致聚集在肝中的T细胞凋亡,减少T细胞系统分布,引起全身的免疫抑制,结果导致免疫治疗的疗效差。

对于肝转移患者较无肝转移患者体力状态更差,有研究结果^[21]表明,肝转移会加重全身肿瘤负荷,而全身肿瘤负荷增加,患者的体力状态也会相应变差;也有研究结果^[24-25]表明,非小细胞肺癌的患者体力状态与免疫治疗的疗效成反比,这可能是由于免疫治疗获得应答需要时间,这对于早期死亡风险高的体弱患者来说可能太久而不能获得益处;另外,体力状态差的患者可能更频繁地需要使用皮质类固醇进行姑息性和非姑息性治疗,而使用类固醇与免疫检查点抑制剂的较低疗效相关。究竟是肝转移导致患者免疫治疗疗效差,还是体力状态差致使患者免疫治疗疗效差,还需进一步的前瞻性研究进行验证。

本研究是一项单中心回顾性分析,主要局限性包括随访时间不足和样本量小,从而无法收集成熟

的OS数据。在本研究的数据中,胃癌肝转移的患者中,仅有2例在接受免疫治疗的同时接受了其他治疗(肝大分割放疗),所以无法评估联合治疗是否能改善这种肝免疫耐受。但本研究的结果仍然证实了肝转移会导致免疫治疗疗效丧失,肝转移可以作为胃癌患者免疫治疗的一个负向疗效预测因子。鉴于这些发现,有必要对胃癌肝转移患者进行前瞻性研究来确定最佳的联合治疗,以克服肝免疫耐受,扭转肝转移带来的治疗局限,使胃癌肝转移患者能够从免疫治疗中获益更大。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] LORDICK F, KANG Y K, CHUNG H C, *et al.* Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): 490-499. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70102-5.
- [3] SHAH M A, BANG Y J, LORDICK F, *et al.* Effect of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with or without onartuzumab in HER2-negative, MET-positive gastroesophageal adenocarcinoma: the METGastric randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(5): 620-627. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.5580.
- [4] CATENACCI D V T, TEBBUTT N C, DAVIDENKO I, *et al.* Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1467-1482. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30566-1.
- [5] SMYTH E C, VERHEIJ M, ALLUM W, *et al.* Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl 5): v38-v49. DOI:10.1093/annonc/mdw350.
- [6] WANG F H, ZHANG X T, LI Y F, *et al.* The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(8): 747-795. DOI:10.1002/cac2.12193.
- [7] JANJIGIAN Y Y, SHITARA K, MOEHLER M, *et al.* First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 27-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- [8] KANG Y K, CHEN L T, RYU M H, *et al.* Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 234-247. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00692-6.

- [9] SHITARA K, VAN CUTSEM E, BANG Y J, *et al.* Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10): 1571-1580. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.3370.
- [10] THOMSON A W, KNOLLE P A. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(11): 753-766. DOI:10.1038/nri2858.
- [11] LI F L, TIAN Z G. The liver works as a school to educate regulatory immune cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2013, 10(4): 292-302. DOI:10.1038/cmi.2013.7.
- [12] KRENKEL O, TACKE F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(5): 306-321. DOI: 10.1038/nri.2017.11.
- [13] TUMEH P C, HELLMANN M D, 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. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-16-0325.
- [14] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, *et al.* Five-year survival and correlates among patients with advanced melanoma, renal cell carcinoma, or non-small cell lung cancer treated with nivolumab[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10): 1411-1420. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2187.
- [15] PIRES DA SILVA I, LO S, QUEK C, *et al.* Site-specific response patterns, pseudoprogression, and acquired resistance in patients with melanoma treated with ipilimumab combined with anti-PD-1 therapy[J]. *Cancer*, 2020, 126(1): 86-97. DOI:10.1002/ncr.32522.
- [16] BILEN M A, SHABTO J M, MARTINI D J, *et al.* Sites of metastasis and association with clinical outcome in advanced stage cancer patients treated with immunotherapy[J/OL]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 857[2022-08-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6716879/>. DOI:10.1186/s12885-019-6073-7.
- [17] YU J L, GREEN M D, LI S S, *et al.* Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination [J]. *Nat Med*, 2021, 27(1): 152-164. DOI:10.1038/s41591-020-1131-x.
- [18] CRISPE I N. Hepatic T cells and liver tolerance[J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(1): 51-62. DOI:10.1038/nri981.
- [19] HORST A K, NEUMANN K, DIEHL L, *et al.* Modulation of liver tolerance by conventional and nonconventional antigen-presenting cells and regulatory immune cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(3): 277-292. DOI:10.1038/cmi.2015.112.
- [20] CORTESE N, MARCHESI F. Liver metastases "siphon" off immunotherapy response[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2021, 10(4): 526-529. DOI:10.21037/hbsn-21-215.
- [21] LEE J C, MEHDIZADEH S, SMITH J, *et al.* Regulatory T cell control of systemic immunity and immunotherapy response in liver metastasis[J/OL]. *Sci Immunol*, 2020, 5(52): eaba0759[2022-08-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7755924/>. DOI:10.1126/sciimmunol.aba0759.
- [22] DICKSON I. Liver metastases siphon T cells and blunt immunotherapy responses[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 150. DOI: 10.1038/s41575-021-00421-9.
- [23] LINDBLAD K E, LUJAMBIO A. Liver metastases inhibit immunotherapy efficacy[J]. *Nat Med*, 2021, 27(1): 25-27. DOI:10.1038/s41591-020-01190-9.
- [24] WATERHOUSE D M, GARON E B, CHANDLER J, *et al.* Continuous versus 1-year fixed-duration nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 153[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(33): 3863-3873. DOI:10.1200/JCO.20.00131.
- [25] DALL'OLIO F G, MAGGIO I, MASSUCCI M, *et al.* ECOG performance status ≥ 2 as a prognostic factor in patients with advanced non small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors-A systematic review and meta-analysis of real world data[J]. *Lung Cancer*, 2020, 145: 95-104. DOI:10.1016/j.lungcan.2020.04.027.

[收稿日期] 2022-08-25

[修回日期] 2022-11-20

[本文编辑] 党瑞山