



## 纳武利尤单抗治疗非小细胞肺癌有效性及安全性的Meta分析

刘丽艳, 余小翠, 孙传铎

## Efficacy and safety of nivolumab in the treatment of non-small cell lung cancer meta-analysis

LIU Liyan, YU Xiaocui, SUN Chuanduo

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202310044>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

帕博利珠单抗治疗所致免疫相关不良反应与中医体质的相关性研究

Correlation between immune related adverse reactions in patients treated with pembrolizumab and Traditional Chinese Medicine constitution

药学实践与服务. 2024, 42(5): 217-222 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202311029](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202311029)

89例细菌性肝脓肿的临床特征及抗感染治疗分析

Analysis of clinical characteristics and anti-infection treatment of 89 cases with pyogenic liver abscess

药学实践与服务. 2024, 42(6): 267-272 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202302039](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202302039)

青藏高原肺结核合并念珠菌感染患者的病原菌分布特点及耐药率分析

Distribution characteristics and drug resistance rate of pathogenic bacteria in patients with pulmonary tuberculosis combined with *Candida* infection on the Tibetan plateau

药学实践与服务. 2024, 42(6): 260-262, 272 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202304014](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202304014)

铜绿假单胞菌合并按蚊伊丽沙白菌肺部感染的病例分析

Analysis of pulmonary infection of *Pseudomonas aeruginosa* combined with *Elizabethkingia anophelis*

药学实践与服务. 2024, 42(5): 223-226 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202310042](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202310042)

中药青蒿抗氧化活性的谱效关系研究

Study on spectrum-effect relationship based on antioxidant activity of *Artemisiae Annuae Herba*

药学实践与服务. 2024, 42(5): 203-210, 216 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202211012](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202211012)

雀梅藤石油醚提取物诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡的实验研究

Induction of apoptosis in triple-negative breast cancer cells by petroleum ether extract of *Sageretia thea*

药学实践与服务. 2024, 42(6): 253-259 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202311055](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202311055)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药事管理 ·

## 纳武利尤单抗治疗非小细胞肺癌有效性及安全性的 Meta 分析

刘丽艳<sup>1</sup>, 余小翠<sup>2</sup>, 孙传铎<sup>1</sup> (1. 解放军总医院京中医病区, 北京 100088; 2. 联勤保障部队药品仪器监督检验总站, 北京 100166)

**[摘要]** 目的 系统评价纳武利尤单抗治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的有效性和安全性。方法 系统检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库、万方医学数据库, 时间均为自建库至 2023 年 3 月; 纳入公开发表的纳武利尤单抗治疗非小细胞肺癌患者的 III 期随机对照临床试验, 以总生存期、无进展生存期和不良反应发生率作为结局指标, 采用 STATA13.1 版统计软件进行 Meta 分析。结果 8 项 III 期随机对照试验共计 4 945 例患者的 Meta 分析结果显示, 纳武利尤单抗治疗组在整体生存期方面相较于传统化疗组能显著降低患者死亡风险( $HR=0.73$ ,  $95\%CI=0.65 \sim 0.82$ ,  $P<0.05$ ), 纳武利尤单抗治疗组在无进展生存期方面相较于传统化疗组且能显著降低患者复发风险( $HR=0.74$ ,  $95\%CI=0.63 \sim 0.88$ ,  $P<0.05$ )。在安全性方面, 对于腹泻, 纳武利尤单抗组和传统化疗组没有显著差异。然而, 对于恶心、中性粒细胞减少、贫血、食欲下降、疲劳等不良事件, 纳武利尤单抗组的发生率均低于传统化疗组。值得注意的是, 纳武利尤单抗组免疫相关性不良事件(如皮疹)的发生率显著高于传统化疗组, 且具有统计学意义( $OR=3.85$ ,  $95\%CI=2.05 \sim 6.25$ ,  $P<0.05$ )。结论 相较于传统化疗, 纳武利尤单抗治疗非小细胞肺癌的疗效和安全性更优, 但增加了免疫相关不良事件的风险。

**[关键词]** 纳武利尤单抗; 非小细胞肺癌; Meta 分析; 有效性; 安全性

**[文章编号]** 2097-2024(2024)10-0451-06 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202310044

## Efficacy and safety of nivolumab in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis

LIU Liyan<sup>1</sup>, YU Xiaocui<sup>2</sup>, SUN Chuanduo<sup>1</sup> (1. Central Medical Branch of the PLA General Hospital, Beijing 100088, China; 2. Administration for Drug and Instrument Supervision and Inspection of PLAJLSF, Beijing 100166, China)

**[Abstract]** **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of nivolumab in the treatment of non-small cell lung cancer. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure(CNKI), Weipu Chinese Science and Technology Journal Database, Wanfang Medical Database were searched for articles published from the establishment of the database to March 2023. Published randomized controlled clinical trials of nivolumab in the treatment of patients with non-small cell lung cancer were selected, overall survival, progression-free survival, and adverse reaction rate as outcome indicators were used. A meta-analysis using STATA version 13.1 statistical software was conducted. **Results** A total of 8 phase III randomized controlled trials involving 4945 subjects were included. Compared with the traditional chemotherapy group, patients in the nivolumab group had significantly reduced risk of death in terms of overall survival ( $HR=0.73$ ,  $95\%CI=0.65-0.82$ ,  $P<0.05$ ), and in terms of progression-free survival, nivolumab significantly reduced the risk of recurrence compared with the traditional chemotherapy group ( $HR=0.74$ ,  $95\% CI=0.63-0.88$ ,  $P<0.05$ ). In terms of safety, there was no significant difference between the nivolumab group and the traditional chemotherapy group for diarrhea, but the incidence of nausea, neutropenia, anemia, decreased appetite, and fatigue in the nivolumab group was lower than that in the traditional chemotherapy group. However, it should be worth noting that the incidence of immune-related adverse events such as rash was higher in the nivolumab group than in the traditional chemotherapy group, and the difference was statistically significant ( $OR=3.85$ ,  $95\%CI=2.05-6.25$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** Compared to traditional chemotherapy, the efficacy and safety of nivolumab in the treatment of non-small cell lung cancer were better, but the risk of immune-related adverse events increased.

**[Key words]** nivolumab; non-small cell lung cancer; Meta-analysis; efficacy; safety

肺癌是一种常见的恶性肿瘤, 其中, 非小细胞

肺癌(NSCLC)占肺癌的 80%~85%, 在全球范围内的发病率和病死率显著较高<sup>[1-2]</sup>。2020 年全球估计有 220 万新发肺癌病例(占全球癌症病例总数的 11.4%)和近 180 万肺癌死亡病例(占全球癌症死亡总数的 18.0%)。而中国肺癌病例数和病死率(分

**[作者简介]** 刘丽艳, 药师, 研究方向: 医院药学, Email: [lily559926@163.com](mailto:lily559926@163.com)

**[通信作者]** 孙传铎, 副主任药师, 研究方向: 医院药学, Email: [674886397@qq.com](mailto:674886397@qq.com)

别为 37.0% 和 39.8%) 为全球肺癌发病之首<sup>[3-4]</sup>。

传统的 NSCLC 治疗方式主要包括化疗、手术切除、放疗和最佳的支持性治疗。然而, 化疗只能提供适度的好处, 而安全性有限, 因此最近几年上市的免疫检查点抑制剂 (ICIs) 已成为 NSCLC 的主要的治疗方法<sup>[5]</sup>, 特别是程序性死亡受体-1 (PD-1) 和抗程序性死亡配体-1 (PD-L1) 的免疫检查点抑制剂, 通过恢复被抑制的效应 T 细胞的功能来增强抗肿瘤作用, 并在大量转移性和晚期 NSCLC 患者中产生持久的反应<sup>[6]</sup>。

纳武利尤单抗 (nivolumab) 是一种全人源性的 IgG4 PD-1 免疫检查点抑制剂抗体, 于 2015 年获得了美国 FDA 的批准, 用于治疗 NSCLC 患者, 在美国国立综合癌症网络 (NCCN) 的指南中, 纳武利尤单抗被推荐为治疗 NSCLC 的一线药物。此药于 2019 年在国内上市, 获批用于含铂类方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者。但由于其上市时间较短, 临床上应用有效性和安全性数据匮乏, 本研究纳入最新的 8 项 III 期随机对照临床试验 (RCTs), 共有 4 945 例患者参与。旨在通过 Meta 分析的方法评估纳武利尤单抗治疗 NSCLC 的有效性和安全性。

## 1 方法

### 1.1 文献检索

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网 (CNKI)、维普中文科技期刊数据库、万方医学数据库中有关纳武利尤单抗治疗 NSCLC 的相关研究, 检索时间自建库至 2023 年 3 月。英文检索词为 “Nivolumab” “Opdivo” “ONO-4538” “MDX-1106” “BMS-936558” “Non-Small-Cell Lung Carcinomas” “Non-Small Cell Lung Cancer” “NSCLC” “Carcinoma” “Non-Small-Cell Lung” 等; 中文检索词为: “非小细胞肺癌” “纳武利尤单抗” “欧狄沃” “纳武单抗” 等, 不限制试验类型。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①基于 III 期 RCTs 的研究。②研究对象为经组织学或细胞学证实为处于 III-IV 期的 NSCLC 患者。③干预措施: 试验组患者接受纳武利尤单抗单药治疗或纳武利尤单抗单药联合传统化疗方案进行治疗, 而传统化疗组患者采用传统化疗方案或安慰药联合传统化疗方案进行治疗。④研究结果包括总生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS) 及三级以上不良事件的发生 (如恶心、腹泻、中性粒细胞减少、皮疹、贫血、食欲

减退、疲劳)。

不符合纳入标准的研究和共享相同数据集的研究被排除在外。如果为同一临床试验发表了两篇以上的文章, 则从每一篇文章中获取每个研究结果的最新数据。

### 1.3 数据提取

两位作者使用标准化表格独立完成了数据提取, 并由第三作者进行验证。所有研究数据均以标准化形式提取, 一式两份, 如发生争议, 则由研究小组协助解决。提取的数据内容包括本研究的基本特征: 第一作者和发表年份、实验阶段与类型、病理分型、样本量及样本基本信息、干预措施、结局指标、不良反应例数等。

### 1.4 文献评估

采用 Cochrane 偏倚评估工具 2.0 版本 (RoB2.0) 对本研究所纳入的 RCTs 进行质量评价, 评估主要分为 5 个模块包括: 随机过程中产生的偏倚、偏离既定干预的偏倚、结局数据缺失的偏倚、结局测量的偏倚以及结果选择性报告的偏倚。这些模块从不同角度对 RCTs 产生偏倚的可能性进行评估, 根据工具算法, 总体偏倚风险判断是 “低风险”、“有一定风险” 和 “高风险”。

### 1.5 统计学处理

使用 STATA13.1 对提取的数据进行统计分析。对 OS 和 PFS 采用风险比 (HR), 不良反应采用比值比 (OR) 及其 95%CI 合并分析分类变量。OS 和 PFS 采用 HR 分析 (HR>1 有利于对照组, HR<1 有利于纳武利尤单抗组); 不良反应发生率采用 OR 分析; 采用卡方检验评估研究的异质性, 当  $P \geq 0.1$  且  $I^2 \leq 50\%$  时, 采用固定效应模型; 当  $P < 0.1$  或  $I^2 > 50\%$  时, 采用随机效应模型。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果及基本特征

共检索相关文献 5 456 篇, 根据纳排标准进行筛选后, 最终纳入了来自 8 项<sup>[7-14]</sup> III 期 RCTs 的 4 945 例 NSCLC 患者进行统计分析。纳入研究基本信息见表 1, 文献筛选流程见图 1。

### 2.2 纳入研究的偏倚风险评价结果

对 8 篇 RCTs 采用 RoB2.0 工具进行评价, 偏倚风险评价结果见图 2。

### 2.3 Meta 分析结果

#### 2.3.1 总体生存期

8 项研究<sup>[7-14]</sup> 均对 OS 进行了统计分析。各研究间存在统计学异质性 ( $P=0.06$ ,  $I^2=48.1\%$ ), 使用随

表1 纳入研究基本信息

研究	干预措施		患者例数		HR(95%CI)		相关不良反应*
	试验组	对照组	试验组	对照组	总生存期	无进展生存期	
CheckMate 9LA <sup>[7]</sup>	伊普利单抗+纳武利尤单抗+铂类化疗	以铂类为基础的双重化疗	361	358	0.66(0.55-0.80)	0.70(0.57-0.86)	①②③④⑤⑥⑦⑧
TASUKI-52 <sup>[8]</sup>	卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗+纳武利尤单抗	卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗+安慰剂	275	275	0.85(0.66-1.10)	0.56(0.49-0.64)	①②③④⑤⑥⑦⑧
CheckMate 078 <sup>[9]</sup>	纳武利尤单抗	多西他赛	338	166	0.68(0.52-0.90)	0.77(0.62-0.95)	①④⑤⑥⑦⑧
CheckMate 057 <sup>[10]</sup>	纳武利尤单抗	多西他赛	292	290	0.75(0.62-0.91)	0.92(0.77-1.11)	①②④⑥⑦⑧
CheckMate 017 <sup>[11]</sup>	纳武利尤单抗	多西他赛	135	137	0.59(0.44-0.79)	0.62(0.47-0.81)	①②③④⑤⑥⑦⑧
CheckMate 026 <sup>[12]</sup>	纳武利尤单抗	以铂类为基础的化疗	211	212	1.02(0.80-1.30)	1.15(0.91-1.45)	①②③④⑤⑥⑦⑧
CheckMate 227 <sup>[13]</sup>	伊普利单抗+纳武利尤单抗	以铂类为基础的化疗	576	570	0.73(0.64-0.84)	0.79(0.69-0.91)	①②③④⑤⑥⑦⑧
CheckMate 816 <sup>[14]</sup>	纳武利尤单抗+铂类双重化疗	单独铂类双重化疗	179	179	0.57(0.38-0.87)	0.54(0.37-0.80)	①②③④⑤⑥⑦⑧

注: \*①三级以上不良反应, ②恶心, ③腹泻, ④中性粒细胞减少, ⑤皮疹, ⑥贫血, ⑦食欲下降, ⑧疲劳。所有研究均为经组织学或细胞学证实为处于Ⅲ-Ⅳ期的NSCLC患者。

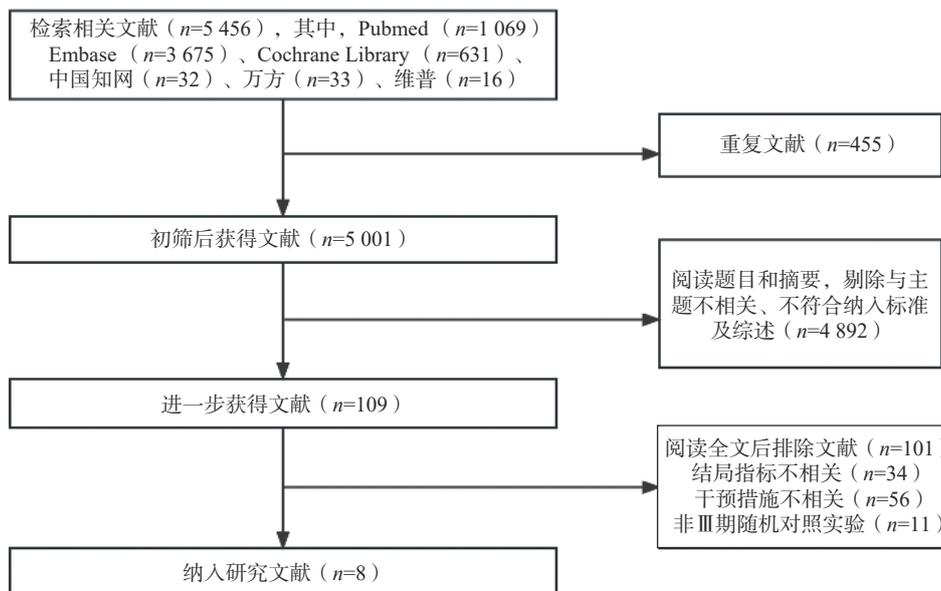


图1 文献筛选流程图

研究名称	随机过程中产生的偏倚	偏离既定干预的偏倚	结局数据缺失的偏倚	结局测量的偏倚	结果选择性报告的偏倚	总体偏倚
CheckMate 9LA	+	?	+	+	+	+
TASUKI-52	+	+	+	+	+	+
CheckMate 078	+	?	+	+	+	?
CheckMate 057	?	+	+	+	+	?
CheckMate 017	?	?	+	+	+	?
CheckMate 227	+	?	+	+	?	?
CheckMate 816	+	?	+	+	+	?
CheckMate 026	?	?	+	+	+	?

图例: + 低风险, ? 有一定风险, - 高风险

图2 纳入RCTs研究的质量偏倚风险评价结果

机效应模型, Meta分析结果显示, 与对照组相比, 试验组患者接受纳武利尤单抗治疗延长了NSCLC患者的OS, 差异有统计学意义( $HR=0.73, 95\%CI=0.65 \sim 0.82, P<0.05$ ), 提示使用纳武利尤单抗治疗NSCLC的疗效要优于传统的化疗方案, 见图3。

### 2.3.2 无进展生存期

8项研究<sup>[7-14]</sup>均对PFS进行了统计分析。研究存在统计学异质性( $P<0.05, I^2=83\%$ ), 使用随机效应模型, Meta分析结果显示, 与对照组相比, 试验组患者接受纳武利尤单抗治疗延长了NSCLC患者的PFS, 差异有统计学意义( $HR=0.74, 95\%CI=0.63 \sim 0.88, P<0.05$ ), 因此, 使用纳武利尤单抗治疗NSCLC的疗效要优于传统的化疗方案, 详见图4。

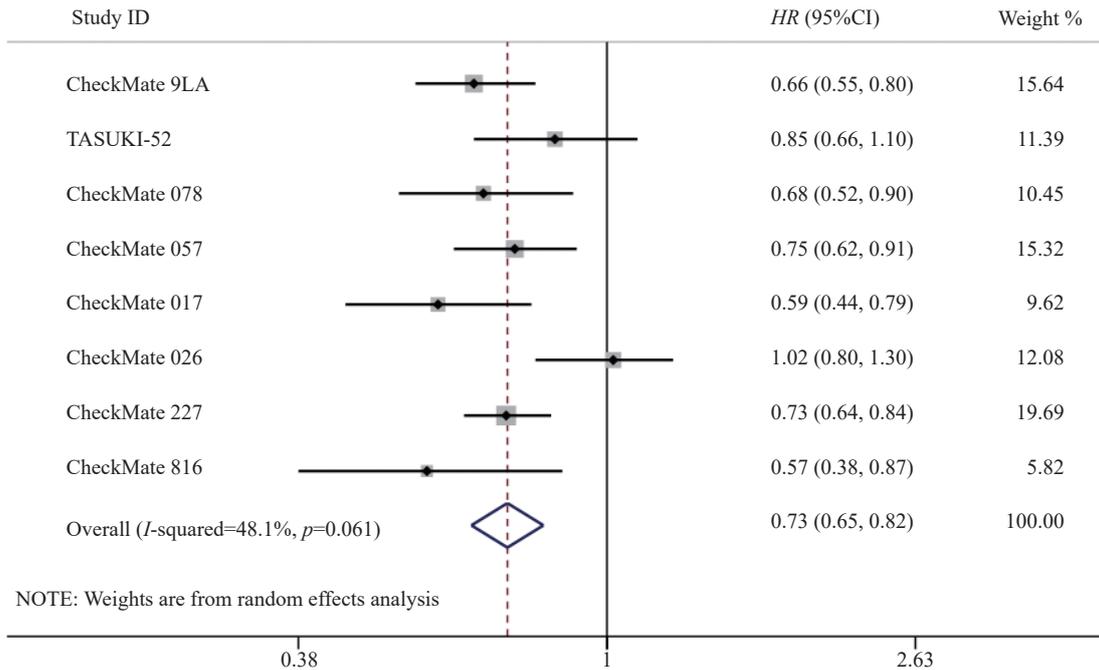


图3 两组患者 OS 的 Meta 分析森林图

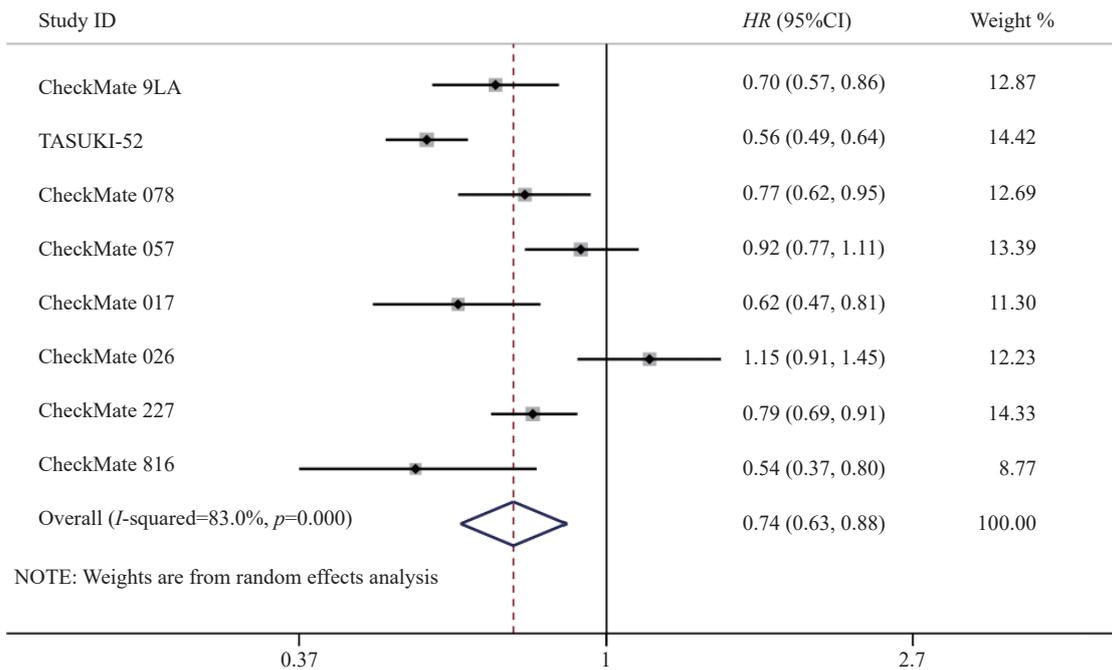


图4 两组患者 PFS 的 Meta 分析森林图

## 2.4 安全性分析

### 2.4.1 三级以上不良反应发生率

8项研究<sup>[7-14]</sup>均报道了两组三级以上的不良反应率。各研究间存在统计学异质性( $P<0.05$ ,  $I^2=96.8\%$ ), 使用随机效应模型, Meta分析结果显示, 两组患者发生三级以上不良反应差异有统计学意义( $OR=0.35$ ,  $95\%CI=0.17 \sim 0.75$ ,  $P<0.05$ ), 因此, 相对于传统的化疗, 使用纳武利尤单抗可能会降低三级以上不良反应发生率, 见图5。

### 2.4.2 其他不良事件

①7项研究<sup>[7-8, 10-14]</sup>报道了恶心的发生率, 研究间存在异质性( $P<0.05$ ,  $I^2=91.7\%$ ), 使用随机效应模型, 两组患者恶心发生率差异有统计学意义( $OR=0.38$ ,  $95\%CI=0.22 \sim 0.64$ ,  $P<0.05$ )。②6项研究<sup>[7-8, 10-13]</sup>报道了腹泻的发生率, 研究间存在异质性( $P<0.05$ ,  $I^2=91.9\%$ ), 使用随机效应模型, 两组患者腹泻发生率差异无统计学意义( $OR=0.93$ ,  $95\%CI=0.48 \sim 1.82$ ,  $P>0.05$ )。③8项研究<sup>[7-14]</sup>报道了中性

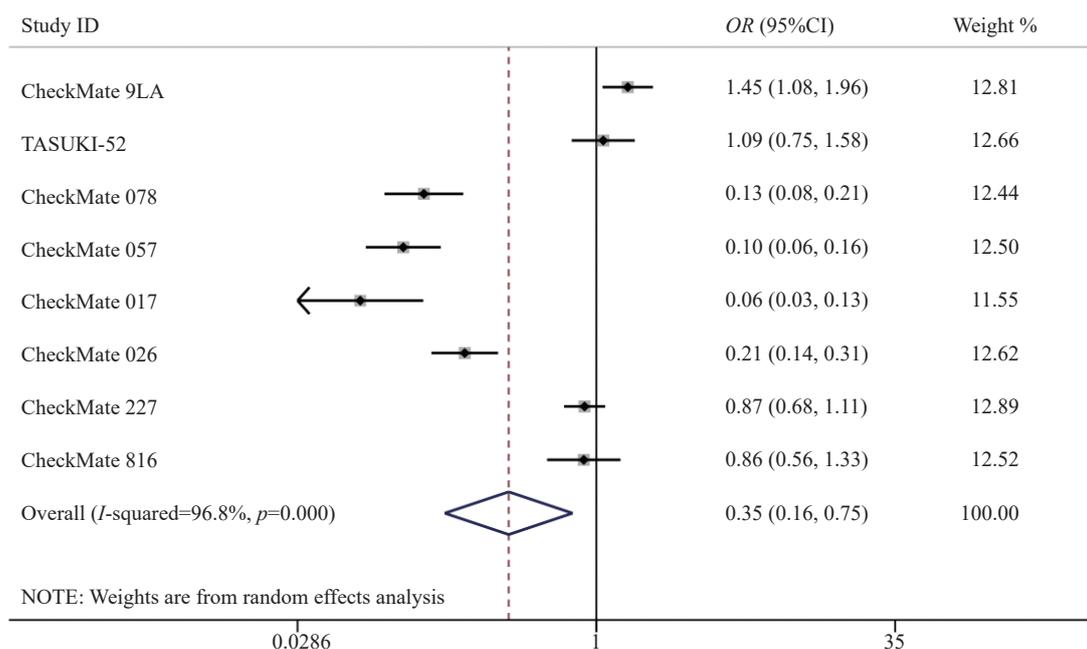


图5 两组患者三级以上不良反应率的 Meta 分析森林图

粒细胞减少的发生率,研究间存在统计学异质性 ( $P<0.05$ ,  $I^2=97.1%$ ),使用随机效应模型,两组患者中性粒细胞减少发生率差异有统计学意义 ( $OR=0.05$ ,  $95\%CI=0.01 \sim 0.25$ ,  $P<0.05$ )。④7项研究<sup>[7-9, 11-14]</sup>报道了皮疹的发生率,研究间存在统计学异质性 ( $P<0.05$ ,  $I^2=78%$ ),使用随机效应模型,两组患者皮疹的发生率差异有统计学意义 ( $OR=3.85$ ,  $95\%CI=2.05 \sim 6.25$ ,  $P<0.05$ )。⑤8项研究<sup>[7-14]</sup>报道了贫血的发生率,研究间存在统计学异质性 ( $P<0.05$ ,  $I^2=96.4%$ ),使用随机效应模型,两组患者皮疹发生率差异有统计学意义 ( $OR=0.16$ ,  $95\%CI=0.06 \sim 0.42$ ,  $P<0.05$ )。⑥8项研究<sup>[7-14]</sup>报道了食欲下降的发生率,研究间存在统计学异质性 ( $P<0.05$ ,  $I^2=70.5%$ ),使用随机效应模型,两组患者食欲下降发生率差异有统计学意义 ( $OR=0.57$ ,  $95\%CI=0.42 \sim 0.76$ ,  $P<0.05$ )。⑦8项研究<sup>[7-14]</sup>报道了患者疲劳的发生率,研究间存在统计学异质性 ( $P<0.05$ ,  $I^2=86.4%$ ),使用随机效应模型,两组患者疲劳发生率差异有统计学意义 ( $OR=0.54$ ,  $95\%CI=0.35 \sim 0.85$ ,  $P<0.05$ )。

### 3 讨论

在这项研究中,我们对8项最新的Ⅲ期 RCTs 研究进行了 Meta 分析,结果支持纳武利尤单抗单用或联合传统化疗治疗 NSCLC 的有效性和安全性。更重要的是, Nivolumab 相比传统疗法会降低 NSCLC 患者的三级以上不良反应发生率,降低恶心、中性粒细胞减少、贫血、食欲下降、疲劳的发生率。近年来,越来越多的临床试验报道了 PD-1/

PD-L1 在 NSCLC 中的疗效和安全性。Zhang 等<sup>[15]</sup>的 Meta 分析结果发表于 2021 年,支持了 PD-1/PD-L1 在 NSCLC 中的有效性和安全性。然而, Nivolumab 只有 2 项研究被纳入,其中只有一项研究<sup>[12]</sup>(CheckMate 026 试验)提供了完整的已发表数据,而另一项<sup>[13]</sup>(CheckMate 227 试验)在进行中。该 Meta 分析中包含的研究有限,因此,有必要对最新更新的研究数据进行 Meta 分析。

本研究分析了 Nivolumab 用于治疗 NSCLC 的有效性及其发生率较高且共同记录的不良反应的发生率。与以往的研究相比,通过对最新的Ⅲ期 RCTs 4 945 例患者统计分析,得出的一些创新性结论,对指导临床治疗和后续研究具有新的意义。本研究中所有的文章均为Ⅲ期 RCTs 并选用平行设计随机对照试验, Cochrane 偏倚评估工具 2.0 版本 RoB2.0 进行文献质量评价, RoB2.0 内容丰富,覆盖全面,为 RCTs 的证据整合与评价提供了更多的偏倚风险信息。

本研究尚有一定局限性,具体包括:①纳入研究的患者使用纳武利尤单抗并非首次治疗方案,存在基础化疗方案,不同的治疗方案可能对有效性和安全性评价结果存在影响。②该文献检索限定为中文和英文,只检索了已公开发表的文献,且未找到符合要求的国内文献报道。纳入本研究的患者均为国外患者,因此研究结果可能与中国人群存在种族差异。③患者的基线信息如吸烟、组织学亚型、PD-L1 表达水平、不同的化疗方案等因素都会影响治疗效果,使评价结果存在偏倚。④本研究中

部分结局指标存在异质性,多种因素可能导致异质性,包括临床分期、组织学亚型、PD-L1表达水平、吸烟状况和患者种族,8项临床试验在美洲、亚洲和欧洲不同国家进行,并招募了来自不同种族的患者。为保证研究的同质性,建议后期更新更多临床试验后分析可统一纳入及排除标准。

#### 4 结论

综上所述,相较于传统化疗,纳武利尤单抗治疗 NSCLC 的疗效和安全性更优,常规单独使用或与化疗联合使用能显著改善患者的总生存期和无进展生存期,且不会增加传统化疗引起的不良反应(如恶心、中性粒细胞减少、贫血、食欲下降、疲劳等)。然而,纳武利尤单抗增加了免疫相关不良反应的风险如皮疹的发生,应引起关注,临床医生应仔细平衡纳武利尤单抗的疗效、毒性和成本,以优化临床结果。

#### 【参考文献】

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2015, 65(2): 87-108.
- [3] Li C, Lei S, Ding L, et al. Global burden and trends of lung cancer incidence and mortality[J]. *Chin Med J(Engl)*. 2023, 136(13): 1583-1590.
- [4] Gao S, Li N, Wang S, et al. Lung Cancer in People's Republic of China[J]. *J Thorac Oncol*. 2020, 15(10): 1567-1576.
- [5] Sequist LV, Rolfé L, Allen AR. Rociletinib in *EGFR*-mutated non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(6): 578-579.
- [6] YIN J Q, WU Y J, YANG X, et al. Checkpoint inhibitor pneumonitis induced by anti-PD-1/PD-L1 therapy in non-small-cell lung cancer: occurrence and mechanism[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 830631.
- [7] PAZ-ARES L, CIULEANU T E, COBO M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(2): 198-211.
- [8] SUGAWARA S, LEE J S, KANG J H, et al. Nivolumab with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab for first-line treatment of advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(9): 1137-1147.
- [9] WU Y L, 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.
- [10] BORGHAELI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [11] BRAHMER J, RECKAMP K L, BAAS P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-135.
- [12] CARBONE D P, RECK M, PAZ-ARES L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25): 2415-2426.
- [13] HELLMANN M D, PAZ-ARES L, CARO R B, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2020-2031.
- [14] Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, et al. CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*. 2022;386(21): 1973-1985.
- [15] ZHANG W D, GU J J, BIAN C M, et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer: a network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 686876.

[收稿日期] 2023-10-23 [修回日期] 2024-03-12

[本文编辑] 李睿旻