

CEA、CYFRA21-1 和 NSE 监测晚期肺腺癌 免疫治疗中肿瘤反应研究

刘 恒 向绍华 王 庆

摘 要 **目的** 监测癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白片段 19(CYFRA21-1)和神经特异性烯醇化酶(NSE)水平变化在晚期肺腺癌对帕博利珠单抗肿瘤反应的监测并预测评估其生存预后。**方法** 晚期肺腺癌患者每两周接受 1 次帕博利珠单抗 3mg/kg 的治疗后进行血样采集。应用化学荧光微粒免疫法测定 CEA,IRMA 试剂盒检测 CYFRA21-1 以及 NSEIRMA 试剂盒检测 NSE,并使用接受帕博利珠单抗 4 个周期后的小鼠模型并分析相关血清生物学标志物水平变化与肿瘤反应之间的关系,通过模型预测疾病生存率(PFS 和 OS)。**结果** 经过 4 个周期的帕博利珠单抗治疗后,患者血清 CEA 或 CYFRA21-1 降低 $\geq 20\%$,DCR(CEA, $P=0.021$;CYFRA21-1, $P<0.001$)、PFS(CEA, $P=0.028$;CYFRA21-1, $P<0.001$)和 OS(CEA, $P=0.026$;CYFRA21-1, $P=0.019$)显著相关。**结论** 血清 CYFRA21-1 或 CEA 水平降低 $\geq 20\%$ 可能是预测晚期 LUAD 患者免疫治疗效果的潜在预后标志物,但 NSE 对监测帕博利珠单抗肿瘤反应并不显著。

关键词 CEA CYFRA21-1 NSE 肺腺癌 免疫治疗 前瞻性研究

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.07.022

The Application of CEA, CYFRA21-1 and NSE in Monitoring Tumor Response to Immunotherapy for Advanced Lung Adenocarcinoma.

LIU Heng, XIANG Shaohua, WANG Qing. Department of Cardiothoracic Surgery, Chongqing Renji Hospital, University of Chinese Academy of Sciences/Chongqing Fifth People's Hospital, Chongqing 400062, China

Abstract **Objective** To monitor the changes in CEA, CYFRA21-1 and NSE levels to monitor the response of advanced lung adenocarcinoma to paprizumab and to predict and evaluate survival outcomes. **Methods** Blood samples were collected from patients with advanced lung adenocarcinoma (LUAD) who received 3mg/kg paprizumab every 2 weeks. We used chemical fluorescence particle immunoassay for CEA, IRMA kit for CYFRA21-1 and NSEIRMA kit for NSE, and used the mouse model after 4 cycles of paprizumab to analyze the relationship between the changes in their serum markers and tumor response. Prediction of disease survival was performed by model (PFS and OS). **Results** After 4 cycles of pABOlizumab treatment, serum CEA or CYFRA21-1 decreased by $\geq 20\%$, DCR(CEA, $P=0.021$; CYFRA21-1, $P<0.001$), PFS(CEA, $P=0.028$; CYFRA21-1, $P<0.001$) and OS(CEA, $P=0.026$; CYFRA21-1, $P=0.019$). **Conclusion** A reduction of $\geq 20\%$ in serum CYFRA21-1 or CEA levels may be a potential prognostic marker for predicting the efficacy of immunotherapy in patients with advanced LUAD, but NSE does not respond significantly to monitoring paprizumab tumors.

Key words CEA;CYFRA21-1;NSE;LUAD;Immunotherapy;Prospective study

肿瘤的发生除肿瘤细胞自身存在众多的基因表达改变外,更是一个全身性疾病的局部反应,是生物体作为一个生物系统的整体平衡失调的结果。近年来的免疫治疗方法出现了具有高抗肿瘤反应的强大治疗选择。这些效果可以通过重定向、刺激或基因重组患者的免疫系统以靶向癌细胞来实现。血清生物

学标志物如癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白片段 19(CYFRA21-1)和神经特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)作为肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)化疗患者的主要预后或预测标志物^[1-3]。CEA 是一种血清糖蛋白,目前是结直肠、乳腺肿瘤中应用最广泛的肿瘤标志物^[4-6]。CYFRA21-1 是肺组织中丰富的细胞角蛋白 19 片段,并且 CYFRA21-1 在类癌组织和肺鳞癌组织中含量较高,与肿瘤直径、淋巴结状态以及临床分期等具有一定相关性^[7]。因此,CEA 和 CYFRA21-1 已被证明为恶性肿瘤有价值的预后血清生物学标

基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2020MSXM023)

作者单位:400062 中国科学院大学重庆仁济医院、重庆市第五人民医院心胸外科(刘恒);408200 重庆市丰都县人民医院心胸外科(向绍华、王庆)

通信作者:王庆,电子信箱:wangqing199001@126.com

志物,可作为靶向治疗或化疗的疗效预测因子,并用于监测术后复发和转移风险的辅助评估^[8]。NSE 是一种在大脑组织中高水平表达的细胞质酶,主要在神经元和神经内分泌细胞中表达,是神经元损伤后出现的一种特异性的血清生物学标志物,具有较高的特异性(85%),并对肺腺癌患者的生存预后、治疗和复发监测等均具有价值^[9]。Feinberg 等^[10]在晚期 LUAD 中,较高 NSE 水平与标准一线化疗反应之间存在显著相关性,但与生存预后之间的相关性并不显著。Saab 等^[11]研究发现,在使用表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)靶向治疗的 NSCLC 患者时,高水平 NSE 具有较高的疗效预测作用。

由于 CEA、CYFRA21-1 和 NSE 在监测 LUAD 患者免疫治疗应答中的作用有待阐明,所以本研究监测了目标血清生物学标志物的变化情况。最终发现 CEA、CYFRA21-1 和 NSE 与基线比较的差异可能作为使用帕博利珠单抗治疗的晚期 LUAD 患者的治疗疗效和生存预后的预后指标,具有潜在的临床应用价值。

对象与方法

1. 研究对象:本研究纳入 2019 年 10 月~2021 年 10 月笔者医院接受化疗的 74 例晚期 LUAD 患者。此外,该研究得到了笔者医院临床医学伦理学委员会的批准(批准号:2019CQSDWRMYEC-013),研究中涉及患者的临床基本特征数据均获得了患者的书面知情同意。

2. 标本收集和肿瘤标志物分析:在本研究中,帕博利珠单抗(keytruda)治疗周期为每 3 周 30min 内 200mg 静脉滴注,直到疾病进展,不可接受的毒性或无疾病进展的患者长达 24 个月为止。纳入研究的患者可能出现恶心、呕吐、食欲不振、腹泻、便秘;钠水平低,肝功能或甲状腺功能异常;发烧,感到虚弱或疲倦;咳嗽、声音嘶哑、呼吸困难;瘙痒、皮疹或脱发;血压升高;肌肉、骨骼或关节疼痛等不良反应。若出现严重并发症,该患者将中止帕博利珠单抗的治疗,自动退出本研究项目。血清 CEA 水平检测试剂使用化学发光微粒免疫试剂试剂盒(美国 Abbott 公司),而 CYFRA21-1 和 NSE 则使用免疫细胞角蛋白 19 片段 IRMA 试剂盒和 NSEIRMA 试剂盒(美国 Beck 公司)进行检测。CEA 正常范围 0~5ng/ml,CYFRA21-1 正常范围 0~3.3ng/ml,NSE 正常范围 0~13.4ng/ml。

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数 ±

标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[M(Q1,Q3)]表示,计数资料用率(%)表示,Kaplan-Meier 用于估计生存概率,并采用 Log-Rank 检验来评估每个预后因素内的异质性。采用 COX 的比例风险回归模型作为多变量分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者及肿瘤特征:74 例患者中有 70 例在 4 个周期的帕博利珠单抗治疗后进行了血清生物学标志物检测和肿瘤反应评估(4 例患者出现溶血反应被排除)。患者年龄 44~75 岁,中位年龄为 60 岁,68.57% 的患者为男性。大多数患者为吸烟者(87%),转移性肺癌(96%)和 ECOG PS 评分 0~1(92%)。免疫治疗前 3 个指标的血清水平中位数分别为 CEA 6.6(0.8~2615.0)ng/ml、CYFRA21-1 5.0(0.2~126.4)ng/ml 和 NSE 7.5(3.1~46.8)ng/ml。患者具体临床基本信息详见表 1。

表 1 纳入本研究患者的临床基本信息
[n(%), $\bar{x} \pm s$,M(Q1,Q3),n=70]

项目	数据
年龄(岁)	56.45 ± 3.75
性别	
男性	48(68.57)
女性	22(31.43)
肺腺癌	68(97)
NA	2(3)
临床分期:cⅢB	3(4)
临床分期:cⅣ	67(96)
ECOG PS 评分:0	25(36)
ECOG PS 评分:1	39(56)
ECOG PS 评分:2	6(8)
CEA 基线水平	
中位数(ng/ml)	6.6(0.8,2615.0)
对照组(<5ng/ml)	30(43)
试验组(≥5ng/ml)	40(57)
CYFRA 21-1 基线水平	
中位数(ng/ml)	5.0(0.2,126.4)
对照组(<3.3ng/ml)	25(36)
试验组(≥3.3ng/ml)	45(64)
NSE 基线水平	
中位数(ng/ml)	7.5(3.1,46.8)
对照组(<13.4ng/ml)	56(80)
试验组(≥13.4ng/ml)	14(20)

2. 血清生物学标志物水平、临床病理特征与肿瘤反应的相关性:年龄、性别、组织学、临床分期、ECOG PS 评分、吸烟和血清水平变化与对帕博利珠单抗的反应无关($P > 0.05$)。患者在接受 4 个周期的帕博利珠单抗治疗后,与 NSE 比较,CEA 的中位值保持相

当稳定(5.1~7.4ng/ml),而CYFRA21-1的中位值水平下降到2.7ng/ml(表2)。在那些获得了DCR的患者中这3种血清生物学标志物均有所下降,有肿瘤反应者和无肿瘤反应者之间存在明显的差异($P<0.05$)。根据之前已发表文献对接受标准一线化学疗法治疗的晚期非小细胞肺癌患者的研究结果,治疗后血清浓度下降 $\geq 20\%$ 被用作定义标志物反应的截止水平^[12]。CEA、CYFRA21-1和NSE降低 $\geq 20\%$ 与肿瘤反应的阳性结果占比分别为17/50(34%)和16/44(36%),并且CEA和CYFRA21-1的降低与良好的肿瘤反应相关(表3)。

表2 CEA、CYFRA21-1和NSE的变化与帕博利珠的肿瘤反应的关系[M(Q1,Q3)]		
指标	检测指标范围(%)	P
CEA		0.005
无肿瘤反应	+31(-79,+498)	
有肿瘤反应	9(-92,+88)	
CYFRA21-1		<0.001
无肿瘤反应	+72(-62,+508)	
有肿瘤反应	-37(-98,+2220)	
NSE		0.012
无肿瘤反应	+20(-64,+182)	
有肿瘤反应	-14(-79,+71)	

表3 CEA、CYFRA21-1和NSE降低 $\geq 20\%$ 与肿瘤反应的关系[n(%)]			
指标	无肿瘤反应	有肿瘤反应	P
CEA降低 $\geq 20\%$			0.021
无	46(88.5)	13(56.5)	
有	36(11.5)	10(43.5)	
CYFRA21-1降低 $\geq 20\%$			<0.001
无	48(92.3)	18(37.5)	
有	4(7.7)	30(62.5)	
NSE降低 $\geq 20\%$			0.210
无	34(73.9)	22(52.4)	
有	12(26.1)	20(47.6)	

3. CEA、CYFRA211、NSE与PFS的相关性分析: 在本研究中,67例患者的中位PFS为1.9个月(95%CI:1.7~2.2个月),但年龄、性别、组织病理学、吸烟以及血清生物学标志物水平与PFS无关。在基线CEA值正常时,PFS(2.7个月vs1.7个月, $P=0.026$),然而这部分患者在接受4个周期帕博利珠单抗治疗后,CEA和CYFRA21-1降低 $\geq 20\%$ (CEA:7.1个月vs1.9个月, $P=0.028$;CYFRA21-1:7.9个月vs1.9个月, $P<0.001$)。但笔者也观察到NSE降低 $\geq 20\%$ 与PFS之间未见明显的相关性(4.7个月vs1.9个月, $P=0.35$,图1)。

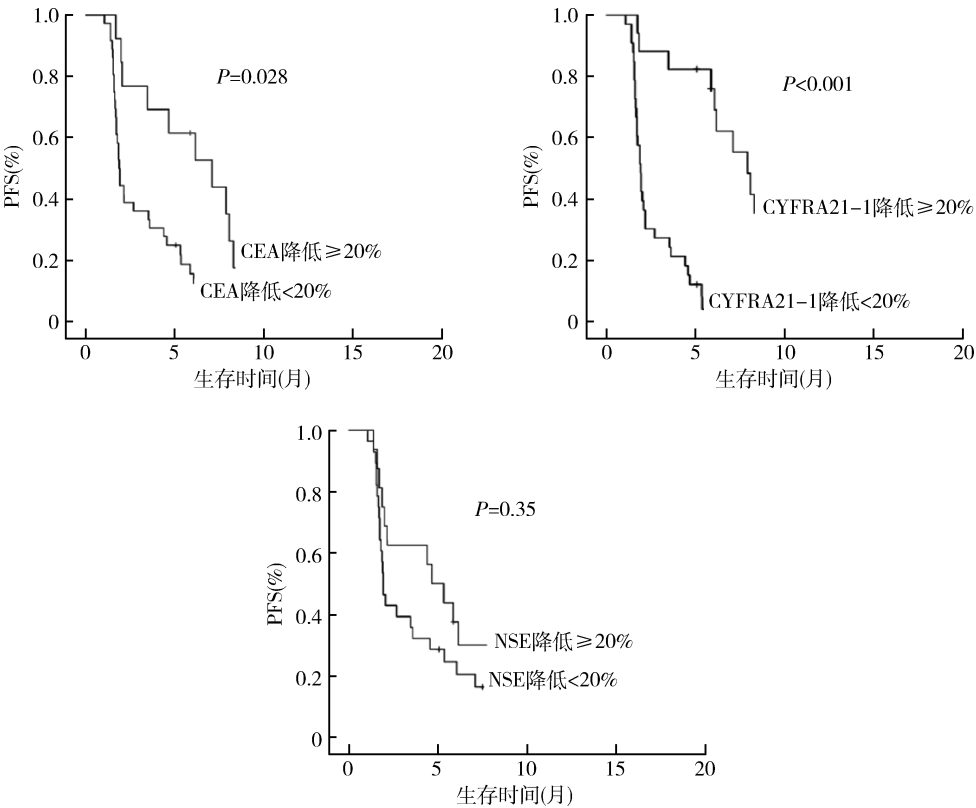


图1 CEA、CYFRA21-1和NSE降低 $\geq 20\%$ 的无进展生存期PFS分析

本研究中患者在接受 4 个周期的帕博利珠单抗治疗后,CEA 或 CYFRA21-1 降低 $\geq 20\%$ 提示着积极的预后情况(表 4),特别是 *Kaplan - Meier* 生存曲线提示 CEA 患者降低 $\geq 20\%$ 比没有标志物减少的患者存活时间更长(15.0 个月 vs 9.9 个月, $P = 0.026$)或 CYFRA21-1(14.6 个月 vs 10.0 个月, $P = 0.019$,图 2)。同时,本研究进一步对患者的性别、年龄、既往治疗路线和血清 CEA、CYFRA21-1 和 NSE 水平的多因素分析显示,免疫治疗次数较高的患者预后更好($HR = 0.67, 95\% CI: 0.48 \sim 0.94, P = 0.022$),并且 CEA(CEA $< 5ng/ml$; $HR = 0.70, 95\% CI: 0.49 \sim 1.01, P = 0.057$)和 CYFRA21-1(CYFRA21-1 $< 3.3ng/ml$; $HR = 0.68, 95\% CI: 0.46 \sim 1.01, P = 0.055$),上述数据也提示患者预后良好。

讨 论

免疫检查点抑制剂(如 PD-1/PD-L1 单抗)广泛用于晚期癌症的治疗,包括晚期 LUAD。然而,有部分患者对 PD-1/PD-L1 单抗出现耐药情况(原发

表 4 CEA、CYFRA 和 NSE 降低 $\geq 20\%$ 与总生存时间 OS 的相关性分析[M(Q1,Q3)]

指标	中位总生存时间 OS(月)	P
CEA (ng/ml)		0.035
<5	12.2(8.1,16.0)	
≥ 5	5.6(2.9,8.2)	
CYFRA21-1 (ng/ml)		0.005
<3.3	13.2(11.0,14.3)	
≥ 3.3	5.6(3.4,7.7)	
NSE (ng/ml)		0.028
<13.4	10.0(6.2,13.7)	
≥ 13.4	2.2(0.2,5.0)	
CEA 降低 $\geq 20\%$		0.026
无	9.9(8.5,11.3)	
有	15.0(12.7,17.3)	
CYFRA21-1 降低 $\geq 20\%$		0.019
无	10.0(8.4,11.6)	
有	14.6(12.4,16.8)	
NSE 降低 $\geq 20\%$		0.950
无	11.6(9.9,13.4)	
有	12.4(9.8,15.0)	

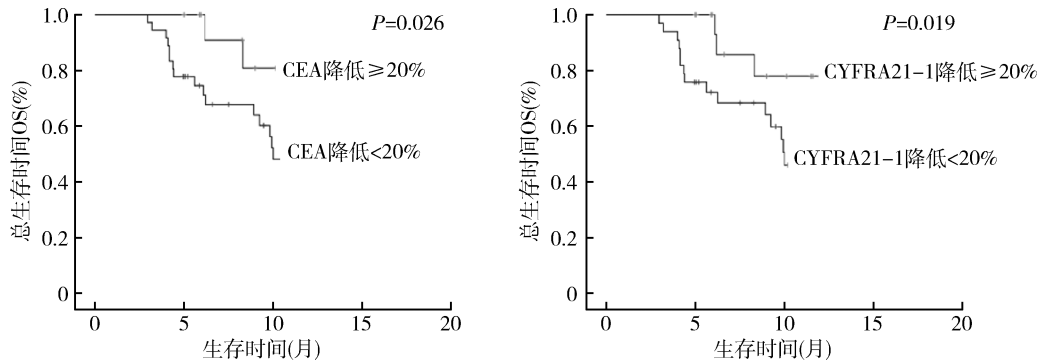


图 2 CEA 和 CYFRA21-1 降低 $\geq 20\%$ 与总生存时间 OS 相关性分析

性耐药和继发性耐药),并表现出严重的毒性不良反应,迫使免疫治疗中断^[13]。由于这些原因,一些具有能够预测功能的生物学标志物的探索就显得至关重要了,它们将有助于肺腺癌患者选择不同方案进行个体化治疗。相关研究已经阐明并验证了血常规中生物学标志物和免疫反应之间的关系^[14]。在晚期 LUAD 中,有一些血液生物学标志物已被发现可作为帕博利珠单抗治疗的预后相关的生物学标志物^[15]。特别是中性粒细胞与淋巴细胞的比值(neutrophils lymphocytes ratio, NLR)和淋巴细胞比值(preoperative plateletlymphocyte ratio, PLR)显示与较差的生存预后显著相关($P < 0.05$)^[16]。

CEA 和 CYFRA21-1 在一线化疗中监测肿瘤反

应的作用已经在之前的研究中得到了证实,但它们作为免疫治疗疗效预测中的监测标志物的作用尚未阐明^[17]。因此,本研究重点研究 CEA、CYFRA21-1 和 NSE 作为晚期肺腺癌与帕博利珠单抗肿瘤反应之间的关系。LUAD 患者接受 4 个周期帕博利珠单抗治疗后,笔者观察到 CEA 或 CYFRA21-1 降低 $\geq 20\%$ 与更好的生存预后显著相关($P < 0.05$)^[18]。最近的一项研究报道,提前预处理的血清 CYFRA21-1 $\geq 2.2ng/ml$ 是良好 PFS 的独立预测因子,而血清 CYFRA21-1 $\geq 5ng/ml$ 与更差的 PFS 有一定的相关性(中位 PFS: 15.5 天 vs 51.5 天, $P = 0.05$)^[19]。Rubenstein 等^[19]研究发现,免疫治疗联合化疗与免疫单药治疗的肿瘤反应性比较,差异无统计学意义,但

在不良反应方面,联合化疗组的不良反应发生率明显增多,差异有统计学意义。在本研究中,多变量分析提示正常水平 CEA 或 CYFRA21-1 水平是接受帕博利珠单抗治疗的患者的独立预后因素。此外,笔者观察到 4 个周期帕博利珠单抗后标志物的降低与生存结果指标之间也有显著相关性 ($P < 0.05$),即 CEA 或 CYFRA21-1 降低 $\geq 20\%$ 与总无进展生存期 PFS 具有一定的相关性^[20]。更重要的是在晚期腺癌患者中,笔者观察到 CEA 或 CYFRA21-1 降低 $\geq 20\%$ 与更长的 PFS 呈正相关,而在肺鳞癌患者中, CYFRA21-1 降低 $\geq 20\%$ 也同样有统计学意义^[21,23]。对 PFS 与 3 种血清生物学标志物进行相关性分析时,在这两种组织病理类型数据中发现具有相似的中位 OS,然而只有在 CEA 降低 $\geq 20\%$ 的腺癌患者中观察到较长的中位 OS^[24]。因此,CEA 和 CYFRA21-1 在监测腺癌患者时似乎有更好的预测趋势,而在肺鳞癌患者中的数据上的差异并不显著 ($P > 0.05$)^[25]。

因此,本研究认为 CEA 和 CYFRA21-1 降低 $\geq 20\%$ 与晚期肺腺癌患者肿瘤反应和较长的 PFS 显著相关 ($P < 0.05$),这将有助于推动晚期肺腺癌免疫治疗过程中肿瘤反应的动态检测,以及实时评估与预测患者的生存预后与复发风险,为临床医生的治疗方案调整提供数据支持和研究支持。

参考文献

- Unterrainer M, Ruzicka M, Fabritius MP, *et al.* PET/CT imaging for tumour response assessment to immunotherapy: current status and future directions[J]. *Eur Radiol Exp*, 2020, 4(1): 63
- De Jong C, Deneer VHM, Kelder JC, *et al.* Association between serum biomarkers CEA and LDH and response in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(7): 1790-1800
- Restivo A, Zorcolo L, Cocco IM, *et al.* Elevated CEA levels and low distance of the tumor from the anal verge are predictors of incomplete response to chemoradiation in patients with rectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(3): 864-871
- Bodei L, Schöder H, Baum RP, *et al.* Molecular profiling of neuroendocrine tumours to predict response and toxicity to peptide receptor radionuclide therapy[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): e431-e443
- Liu Y, Chen W, Cui W, *et al.* Quantitative pretreatment CT parameters as predictors of tumor response of neuroendocrine tumor liver metastasis to transcatheter arterial bland embolization[J]. *Neuroendocrinology*, 2020, 110(7-8): 697-704
- Chai LF, Prince E, Pillarisetty VG, *et al.* Challenges in assessing solid tumor responses to immunotherapy[J]. *Cancer Gene Ther*, 2020, 27(7-8): 528-538
- Carbone C, Piro G, Di Noia V, *et al.* Lung and gut microbiota as potential hidden driver of immunotherapy efficacy in lung cancer[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 7652014
- Judd J, Borghaei H. Combining immunotherapy and chemotherapy for non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Surg Clin*, 2020, 30(2): 199-206

- Domain C, Beigelman C, Pozzessere C, *et al.* Imaging of tumour response to immunotherapy[J]. *Eur Radiol Exp*, 2020, 4(1): 2
- Feinberg BA, Zettler ME, Klink AJ, *et al.* Comparison of solid tumor treatment response observed in clinical practice with response reported in clinical trials[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(2): e2036741
- Saab S, Zalzal H, Rahal Z, *et al.* Insights into lung cancer immune-based biology, prevention, and treatment[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 159
- Ardizzoni A, Cafferata MA, Tiseo M, *et al.* Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2006, 107: 2842-2849
- 黄茉莉, 王卫阳. 血清细胞角蛋白 19 片段、神经元特异性烯醇化酶、鳞状上皮细胞癌抗原表达在早期肺癌与肺结核鉴别诊断中的应用观察[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(8): 916-919
- 王芸, 王郁阳, 姜曼, 等. 帕博利珠单抗对晚期非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响及疗效观测[J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(3): 182-187
- 马玲玲, 杨秋伟, 任磊. NSE、CYFRA21-1、miR141 在肺癌诊断中的价值[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(5): 779-781, 819
- Gu RH, Tan B, Ma J, *et al.* Diagnostic value of the combined detection of CEA, NSE and IL-18 for lung cancer and their relationship with apoptosis gene Bcl-2[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(5): 1637-1646
- Ge YL, Liu CH, Wang MH, *et al.* High serum neuron-specific enolase (NSE) level firstly ignored as normal reaction in a small cell lung cancer patient: a case report and literature review[J]. *Clin Lab*, 2019, 65(1): 169-171
- Li Q, Sang S. Diagnostic value and clinical significance of combined detection of serum markers CYFRA21-1, SCC Ag, NSE, CEA and ProGRP in non-small cell lung carcinoma[J]. *Clin Lab*, 2020, 66(11): 2189-2195
- Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, *et al.* Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202) [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(25): 3061-3068
- 严国康, 莫伟平, 莫淑婷, 等. 小细胞肺癌诊断中外周血神经元特异性烯醇化酶水平的检验及临床意义分析[J]. *中国医学工程*, 2021, 29(5): 73-76
- 王茜, 夏睿, 董惠霞, 等. ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1、SCC 单独及联合检测在肺癌鉴别诊断中的价值[J]. *临床检验杂志*, 2020, 38(12): 930-932
- Zou Y, Wang L, Zhao C, *et al.* CEA, SCC and NSE levels in exhaled breath condensate - possible markers for early detection of lung cancer[J]. *J Breath Res*, 2013, 7(4): 047101
- Zhou C, Chen G, Huang Y, *et al.* Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naïve patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CAMEL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(3): 305-314
- Wang P, Piao Y, Zhang X, *et al.* The concentration of CYFRA 21-1, NSE and CEA in cerebro-spinal fluid can be useful indicators for diagnosis of meningeal carcinomatosis of lung cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2013, 13(2): 123-130
- Perets R, Bar J, Rasco DW, *et al.* Safety and efficacy of quavonlimab, a novel anti-CTLA-4 antibody (MK-1308), in combination with pembrolizumab in first-line advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(3): 395-403

(收稿日期: 2021-10-26)

(修回日期: 2021-12-09)