

免疫检查点抑制剂用于KRAS基因不同分型NSCLC疗效的Meta分析

廖雯^{1*}, 陈威², 陈嘉怡³, 余俊先^{1#} (1. 首都医科大学附属北京友谊医院药学部, 北京 100050; 2. 应急总医院药学部, 北京 100028; 3. 首都医科大学护理学院, 北京 100069)

中图分类号 R734.2; R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)24-3055-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.24.18



摘要 目的 评价免疫检查点抑制剂(ICIs)用于鼠类肉瘤病毒癌基因(*KRAS*)基因不同分型非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效。方法 计算机检索PubMed、the Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国知网、万方数据、维普网,收集ICIs单药或多种ICIs联用或ICIs联合传统化疗(试验组)对比传统化疗(对照组)用于NSCLC的随机对照试验(RCTs),检索时限为建库至2023年4月1日。筛选文献、提取数据和评价质量后,采用RevMan 5.4软件进行Meta分析、敏感性分析和发表偏倚分析。结果 共纳入7项RCTs,合计5 980例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的总生存期(OS)[HR=0.79, 95%CI(0.72, 0.87), $P<0.000 01$]、无进展生存期(PFS)[HR=0.63, 95%CI(0.50, 0.80), $P=0.000 2$]均显著长于对照组,且试验组*KRAS*突变型[HR=0.63, 95%CI(0.53, 0.75), $P<0.000 01$]、*KRAS*野生型[HR=0.87, 95%CI(0.78, 0.98), $P=0.02$]患者的OS, *KRAS*突变型[HR=0.58, 95%CI(0.43, 0.78), $P=0.000 3$]、*KRAS*野生型[HR=0.68, 95%CI(0.47, 0.99), $P=0.04$]患者的PFS均显著长于对照组;按不同治疗方案进行亚组分析的结果显示,试验组使用一、二线治疗方案,单用ICIs,使用ICIs联合传统化疗的*KRAS*突变型患者的OS,以及试验组使用一线治疗方案的*KRAS*突变型、*KRAS*野生型患者的PFS均显著长于对照组($P<0.05$)。敏感性分析结果显示,本研究所得结果较稳健。发表偏倚结果显示,本研究存在发表偏倚的可能性较小。结论 ICIs用于NSCLC患者的疗效显著,且无论是否发生*KRAS*突变,NSCLC患者都同样受益。

关键词 免疫检查点抑制剂;非小细胞肺癌;鼠类肉瘤病毒癌基因;疗效

Meta-analysis of the efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of NSCLC with different *KRAS* genotypes

LIAO Wen¹, CHEN Wei², CHEN Jiayi³, YU Junxian¹ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Dept. of Pharmacy, Emergency General Hospital, Beijing 100028, China; 3. School of Nursing, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with different *KRAS* genotypes. **METHODS** Retrieved from PubMed, the Cochrane Library, Web of Science, Embase, CNKI, Wanfang data and VIP, randomized controlled trials (RCTs) about ICIs alone, combined use of various ICIs or ICIs combined with traditional chemotherapy (trial group) versus traditional chemotherapy (control group) for NSCLC were collected from the inception of the databases to April 1, 2023. After screening literature, extracting data and evaluating quality, meta-analysis, sensitivity analysis and publication bias analysis were conducted by using RevMan 5.4 software. **RESULTS** A total of 7 RCTs involving 5 980 patients were included. The results of the meta-analysis showed that overall survival (OS) [HR=0.79, 95%CI (0.72, 0.87), $P<0.000 01$] and progression-free survival (PFS) [HR=0.63, 95%CI (0.50, 0.80), $P=0.000 2$] of trial group were significantly longer than those of control group; furthermore, the OS of *KRAS* mutant type [HR=0.63, 95%CI (0.53, 0.75), $P<0.000 01$] and *KRAS* wild type [HR=0.87, 95%CI (0.78, 0.98), $P=0.02$], PFS of *KRAS* mutant type [HR=0.58, 95%CI (0.43, 0.78), $P=0.000 3$] and *KRAS* wild type [HR=0.68, 95%CI (0.47, 0.99), $P=0.04$] in the trial group were all significantly longer than in the control group. Subgroup analysis by different treatment regimens showed that the OS of *KRAS* mutant type patients receiving first- and second-line treatment regimens, using ICIs alone and those receiving ICIs combined with traditional chemotherapy as well as PFS of *KRAS* mutant type and wild type patients receiving first-line treatment regimens in the trial group were all significantly longer than in the control group ($P<0.05$). Sensitivity analysis results indicated that the findings of this study were robust. Publication bias results showed that the possibility of publication bias in this study was small.

CONCLUSIONS ICIs show significant efficacy in NSCLC patients, and NSCLC patients benefit equally regardless of whether *KRAS* mutations occur.

KEYWORDS Immune checkpoint inhibitors; non-small cell lung cancer; *KRAS*; efficacy

* 第一作者 药师。研究方向:肿瘤药学。E-mail:13810994929@139.com

通信作者 主任药师,博士。研究方向:肿瘤药学。E-mail: junxianyu@ccmu.edu.cn

肺癌是一种发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤。根据2020年世界癌症统计数据显示,肺癌的发病率位居所有恶性肿瘤首位,死亡率位居第2位,每年约有220万新发病例和180万死亡病例^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的常见亚型,约占肺癌总数的85%^[2]。大多NSCLC患者在确诊时已处于晚期,预后较差,5年生存率不足5%^[3]。

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)可通过阻断程序性死亡蛋白1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡蛋白配体1(programmed death ligand-1, PD-L1)和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)信号通路来增强T细胞的免疫应答能力,从而发挥抗肿瘤免疫效应^[4-5]。多项大型随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)结果显示,与传统化疗相比,ICIs可显著延长晚期NSCLC患者的总生存期(overall survival, OS),且安全性较好^[6-7]。根据2023年中国临床肿瘤学会的《免疫检查点抑制剂临床应用指南》,关于IV期无驱动基因突变的非鳞状NSCLC患者一线治疗方案的I级推荐为单用帕博利珠单抗或联合化疗、卡瑞利珠单抗联合化疗、信迪利单抗联合化疗等;一线治疗失败后,二线治疗方案的I级推荐为单用纳武利尤单抗或单用替雷利珠单抗。然而,对于驱动基因突变的非鳞状NSCLC患者,没有一线治疗方案的I级推荐,仅有信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物以及化疗二线及以上治疗方案的II级推荐;此外,针对鳞状NSCLC患者的推荐方案也没有根据驱动基因突变与否进行区分。鼠类肉瘤病毒癌基因(Kirsten rat sarcomaviral oncogene homolog, KRAS)是人类常见的易突变基因之一,可发生在NSCLC、胰腺癌和结直肠癌等多种肿瘤中,其中NSCLC患者KRAS突变的发生率高达20%~30%^[8-9]。KRAS突变是NSCLC发生的主要驱动因素之一,故KRAS可能是NSCLC治疗领域的一个重要靶点,但对于KRAS突变NSCLC患者使用ICIs的疗效尚不明确^[10]。为此,本研究采用Meta分析的方法评价了ICIs用于KRAS基因不同分型NSCLC的疗效,旨在为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献为国内外公开发表的RCTs;语种限定为中文或英文。

1.1.2 研究对象

本研究纳入患者的标准包括:(1)经组织学证实并按《实体肿瘤临床疗效评估标准(Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)1.1版评估为IV期或复发转移性NSCLC^[6]; (2)东部肿瘤协作组基线性能状态

评分为0或1;(3)年龄大于18岁;(4)种族、国籍、性别均不限。

1.1.3 干预措施

试验组患者给予ICIs单药或多种ICIs联用或ICIs联合传统化疗;对照组患者给予传统化疗。ICIs包括纳武利尤单抗、伊匹木单抗、阿替利珠单抗、帕博利珠单抗等;传统化疗包括多西他赛、铂类药物、紫杉醇、培美曲塞等。用药剂量和疗程均不限。

1.1.4 结局指标

本研究的结局指标包括:(1)OS;(2)无进展生存期(progression-free survival, PFS)。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准为:(1)重复发表的文献;(2)无法提取数据的文献;(3)综述、病例报告和基础研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、the Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国知网、万方数据、维普网,同时人工检索相关论文集。中文检索词为“免疫检查点抑制剂”“PD-1抑制剂”“PD-L1抑制剂”“细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4”“纳武利尤单抗”“阿替利珠单抗”“帕博利珠单抗”“伊匹木单抗”“非小细胞肺癌”;英文检索词为“immune checkpoint inhibitors”“PD-1 inhibitor”“PD-L1 inhibitor”“CTLA-4”“nivolumab”“atezolizumab”“pembrolizumab”“ipilimumab”“non-small cell lung cancer”。采用主题词与自由词相结合的方式检索,检索时限为建库至2023年4月1日。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立筛选文献,如遇分歧,由第3位研究者进行裁决。提取资料包括:第一作者及发表年份、试验编号、研究国家、患者例数、年龄、病理类型、干预措施、结局指标等。

1.4 纳入文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价,具体包括:分配隐藏,随机序列产生,对受试者和研究者施盲,研究结局的盲法评价,数据完整性,选择性报告结果,其他偏倚;每个条目均分为“高偏倚”“低偏倚”“不清楚”^[11]。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。计数资料以风险比(hazard ratio, HR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示。采用 χ^2 检验和 I^2 检验分析各研究间的异质性,若各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入研究基本信息

初筛共获得相关文献4 631篇,经阅读标题、摘要和全文后,最终纳入7篇文献^[12-18],合计5 980例患者,其中试验组3 293例、对照组2 687例,*KRAS*野生型1 122例、*KRAS*突变型493例。文献筛选流程见图1,纳入研究基本信息见表1。

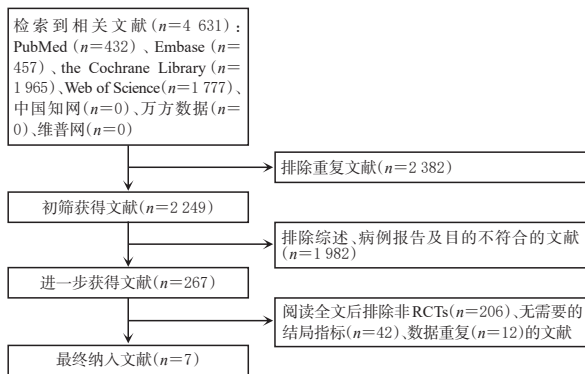


图1 文献筛选流程

2.2 纳入文献质量评价结果

所有研究均为RCTs^[12-18];1项研究分配序列不详^[13];2项研究分配隐藏情况不详^[12-13],1项研究没有进行分配隐藏^[17];1项研究未对研究者施盲^[15],4项研究对研究者施盲情况不详^[12-13,17-18];4项研究存在其他偏倚来源^[12-13,17-18];所有研究的数据均完整,对研究结局均进行了盲法评价,均未选择性报告结果。偏倚风险结果见图2和图3。

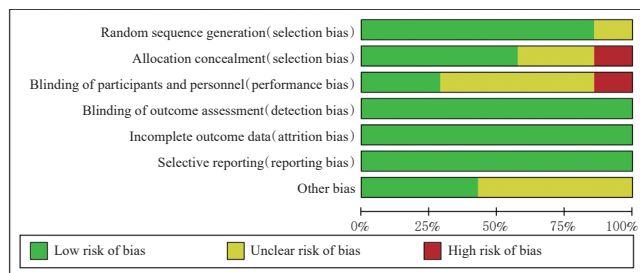


图2 偏倚风险条形图

2.3 Meta分析结果

2.3.1 OS

7项研究均报道了OS^[12-18],各研究间无统计学异质

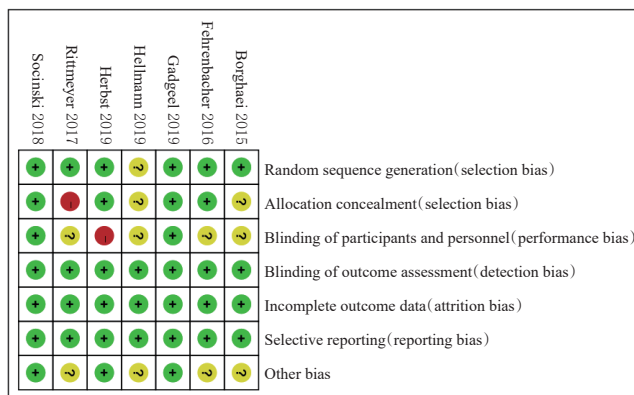


图3 偏倚风险总结

性($P=0.05, I^2=41%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者的OS显著长于对照组[HR=0.79, 95%CI(0.72, 0.87), $P<0.000 01$];且试验组*KRAS*突变型[HR=0.63, 95%CI(0.53, 0.75), $P<0.000 01$],*KRAS*野生型[HR=0.87, 95%CI(0.78, 0.98), $P=0.02$]患者的OS均显著长于对照组。结果见图4。

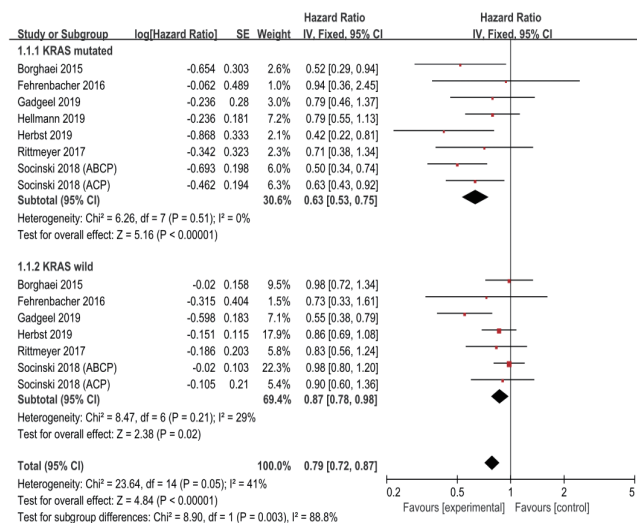


图4 两组患者OS的Meta分析森林图

按不同治疗方案进行亚组分析。结果显示,试验组使用一、二线治疗方案,单用ICIs,使用ICIs联合传统化疗的*KRAS*突变型患者的OS均显著长于对照组($P<0.05$)。结果见表2。

表1 纳入研究基本信息

第一作者及发表年份	试验编号	国家/地区	例数		男性例数		中位年龄/岁		<i>KRAS</i> 分型		病理类型	干预措施		抗体类型	治疗线数	结局指标
			试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	<i>KRAS</i> 野生型	<i>KRAS</i> 突变型		试验组	对照组			
Borghaei 2015 ^[12]	NCT01673867	全球	292	290	151	168	61	64	123	62	晚期非鳞状NSCLC	纳武利尤单抗	多西他赛	PD-1	二	①②
Hellmann 2019 ^[13]	NCT02477826	全球	583	583	393	385	64	64	183	102	晚期NSCLC	纳武利尤单抗+伊匹木单抗	铂类药物双联治疗	PD-1	—	①
Socinski 2018 ^[14]	NCT02366143	全球	400	400	240	239	63	63	136	85	晚期非鳞状NSCLC	ABCP	贝伐单抗+卡铂+紫杉醇	PD-L1	—	①②
Herbst 2019 ^[15]	NCT02220894	全球	637	637	450	452	63	63	232	69	晚期非鳞状NSCLC	帕博利珠单抗	卡铂+紫杉醇或培美曲塞	PD-1	—	①②
Gadgeel 2019 ^[16]	NCT02578680	全球	410	209	254	109	63	63	200	89	晚期非鳞状NSCLC	帕博利珠单抗+培美曲塞	培美曲塞	PD-1	—	①②
Rittmeyer 2017 ^[17]	NCT02008227	全球	425	425	261	259	63	64	203	59	晚期NSCLC	阿替利珠单抗	多西他赛	PD-L1	二	①
Fehrenbacher 2016 ^[18]	NCT01903993	全球	144	143	93	76	62	62	45	27	晚期NSCLC	阿替利珠单抗	多西他赛	PD-L1	二	①

①:OS;②:PFS;ABCP:阿替利珠单抗(atenzolizumab)+贝伐单抗(bevacizumab)+卡铂(carboplatin)+紫杉醇(paclitaxel);ACP:阿替利珠单抗(atenzolizumab)+卡铂(carboplatin)+紫杉醇(paclitaxel)。

表2 不同治疗方案的OS亚组分析结果

治疗方案	KRAS分型	纳入研究数	异质性		效应模型	HR(95%CI)	P
			P	I ² %			
一线治疗方案	KRAS突变型	4 ^[13-16]	0.28	21	固定效应模型	0.63(0.50, 0.78)	<0.000 1
	KRAS野生型	3 ^[14-16]	0.05	61	随机效应模型	0.82(0.66, 1.03)	0.09
二线治疗方案	KRAS突变型	3 ^[12,17-18]	0.55	0	固定效应模型	0.65(0.44, 0.96)	0.03
	KRAS野生型	3 ^[12,17-18]	0.70	0	固定效应模型	0.90(0.71, 1.14)	0.39
单用ICIs	KRAS突变型	4 ^[12,15,17-18]	0.49	0	固定效应模型	0.58(0.41, 0.81)	0.001
	KRAS野生型	4 ^[12,15,17-18]	0.85	0	固定效应模型	0.88(0.75, 1.04)	0.12
ICIs联合传统化疗	KRAS突变型	2 ^[14,16]	0.39	0	固定效应模型	0.60(0.47, 0.77)	<0.000 1
	KRAS野生型	2 ^[14,16]	0.02	74	随机效应模型	0.80(0.56, 1.14)	0.22

2.3.2 PFS

4项研究报道了PFS^[12,14-16],各研究间有统计学异质性($P<0.000 1, I^2=78%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者的PFS显著长于对照组[HR=0.63, 95%CI(0.50, 0.80), $P=0.000 2$],且试验组KRAS突变型[HR=0.58, 95%CI(0.43, 0.78), $P=0.000 3$]、KRAS野生型[HR=0.68, 95%CI(0.47, 0.99), $P=0.04$]患者的PFS均显著长于对照组。结果见图5。

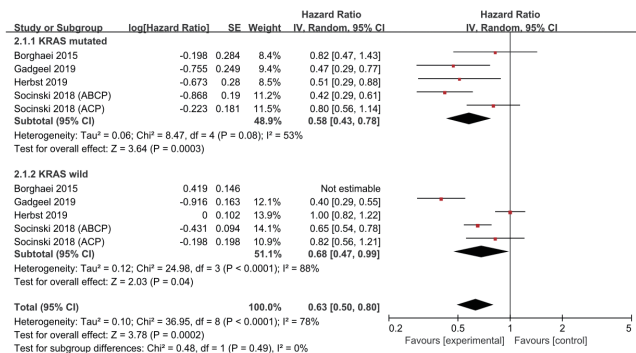


图5 两组患者PFS的Meta分析森林图

按不同治疗方案进行亚组分析。结果显示,试验组使用一线治疗方案的KRAS突变型、KRAS野生型患者的PFS均显著长于对照组($P<0.05$)。结果见表3。

表3 一线治疗方案的PFS亚组分析结果

KRAS分型	纳入研究数	异质性		效应模型	HR(95%CI)	P
		P	I ² %			
KRAS突变型	3 ^[14-16]	0.08	56	随机效应模型	0.54(0.39, 0.75)	0.000 2
KRAS野生型	3 ^[14-16]	<0.000 1	88	随机效应模型	0.68(0.47, 0.99)	0.04

2.4 敏感性分析

以PFS为指标进行敏感性分析。在逐一剔除文献后发现,剔除后所得结果的异质性并未发生明显改变,表明本研究所得结果较稳健。

2.5 发表偏倚分析

以OS为指标绘制倒漏斗图。结果显示,各研究散点分布相对对称,极少数研究散点散落分布,提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。结果见图6。

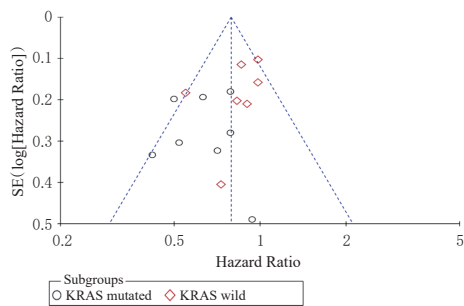


图6 OS的倒漏斗图

3 讨论

与传统化疗相比,新型肿瘤治疗药物ICIs可延长NSCLC患者的OS和PFS,使得近年来开展的ICIs相关临床试验较多^[19]。虽然KRAS为NSCLC患者常见的突变基因,但由于基因检测费用较高,故临床关于KRAS突变患者的数据较少,导致本研究纳入的文献数量有限。

本研究结果显示,使用ICIs的KRAS突变型和野生型NSCLC患者的OS和PFS均显著长于传统化疗组,且亚组分析也显示,使用一线和二线治疗方案、单用ICIs和使用ICIs联合传统化疗的KRAS突变型患者的OS均显著长于传统化疗组。传统化疗是直接作用于肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞的生长、增殖和转移,延缓病情的发展,但易发生耐药且不具有选择性^[19]。ICIs可通过抑制肿瘤细胞逃避免疫监视这一机制来激活免疫系统攻击肿瘤细胞,相较于传统化疗更具有选择性和耐受性^[20]。在NSCLC患者中,KRAS的突变常发生在第2号外显子的第12、13号密码子,导致氨基酸发生改变(如从谷氨酸替换为丙氨酸),引起大鼠肉瘤蛋白(rat sarcoma, RAS)信号通路的结构性激活,从而导致RAS蛋白与多种效应器相互作用,例如磷脂酰肌醇3-激酶、转录级联的信号激活子和转导子^[21]。这些相互作用导致多种生物学效应,包括肿瘤细胞增殖、侵袭、耐药等^[22-23]。因此,KRAS突变患者更易发生耐药,而ICIs较传统化疗不易耐药,这也佐证了本研究得到的ICIs较传统化疗疗效更优的结论。

综上所述,ICIs用于NSCLC患者的疗效显著,且无论是否发生KRAS突变,NSCLC患者都同样受益。本研究的局限性为:纳入的文献较少,样本量较小。故本研究所得结论还需要更多大样本研究进一步证实。

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.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):7-33.

- [3] GOLDSTRAW P, CHANSKY K, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1):39-51.
- [4] HUDSON K, CROSS N, JORDAN-MAHY N, et al. The extrinsic and intrinsic roles of PD-L1 and its receptor PD-1: implications for immunotherapy treatment[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:568931.
- [5] TOPALIAN S L, DRAKE C G, PARDOLL D M. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(2):207-212.
- [6] NISHIO M, BARLESI F, WEST H, et al. Atezolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of nonsquamous NSCLC: results from the randomized phase 3 IMpower132 trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(4):653-664.
- [7] JOTTE R, CAPPUZZO F, VYNNYCHENKO I, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin and nab-paclitaxel in advanced squamous NSCLC(IMpower131): results from a randomized phase III trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(8):1351-1360.
- [8] BUDAY L, DOWNWARD J. Many faces of ras activation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1786(2):178-187.
- [9] BOS J L. Ras oncogenes in human cancer: a review[J]. *Cancer Res*, 1989, 49(17):4682-4689.
- [10] ADDERLEY H, BLACKHALL F H, LINDSAY C R. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: converging small molecules and immune checkpoint inhibition[J]. *EBioMedicine*, 2019, 41:711-716.
- [11] GREEN S, HIGGINS J P. Preparing a cochrane review [M]//*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2008: 11-30.
- [12] BORGHAEI 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.
- [13] HELLMANN M D, PAZ-ARES L, BERNABE CARO R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21):2020-2031.
- [14] SOCINSKI M A, JOTTE R M, CAPPUZZO F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic non-squamous NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24):2288-2301.
- [15] HERBST R S, LOPES G, KOWALSKI D M, et al. LBA4 association of KRAS mutational status with response to pembrolizumab monotherapy given as first-line therapy for PD-L1-positive advanced non-squamous NSCLC in keynote-042[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: XI63-XI64.
- [16] GADGEEL S, RODRIGUEZ-ABREU D, FELIP E, et al. KRAS mutational status and efficacy in keynote-189: pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) vs placebo plus chemo as first-line therapy for metastatic non-squamous NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: XI 64-XI65.
- [17] RITTMMEYER A, BARLESI F, WATERKAMP D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10066):255-265.
- [18] FEHRENBACHER L, SPIRA A, BALLINGER M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10030):1837-1846.
- [19] IPPOLITO M R, MARTIS V, MARTIN S, et al. Gene copy-number changes and chromosomal instability induced by aneuploidy confer resistance to chemotherapy [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(17):2440-2454.e6.
- [20] HARGADON K M, JOHNSON C E, WILLIAMS C J. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: an overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 62:29-39.
- [21] RECK M, CARBONE D P, GARASSINO M, et al. Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: recent progress and new approaches[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(9):1101-1110.
- [22] MASCAUX C, IANNINO N, MARTIN B, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(1):131-139.
- [23] OSTA B E, BEHERA M, KIM S, et al. Characteristics and outcomes of patients with metastatic KRAS-mutant lung adenocarcinomas: the lung cancer mutation consortium experience[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5):876-889.

(收稿日期:2023-05-08 修回日期:2023-11-21)

(编辑:陈宏)