

免疫治疗后进展的晚期非小细胞肺癌二线继续免疫治疗联合化疗的回顾性分析

闫相涛, 王慧娟, 李 鹏, 张国伟, 杨金坡, 牛媛媛, 张米娜, 张晓娟, 马智勇
(郑州大学附属肿瘤医院, 河南省肿瘤医院, 河南 郑州 450008)

摘要: [目的] 探讨一线程序性细胞死亡受体 1 (programmed cell death-1 receptor, PD-1) 单抗进展后, 二线继续 PD-1 单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及预后。[方法] 回顾性分析 21 例一线治疗采用 PD-1 单抗(帕博利珠单抗)联合或不联合含铂双联化疗治疗后进展, 二线继续 PD-1 单抗(更换为信迪利单抗)联合化疗的晚期非小细胞肺癌。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析无进展生存期和总生存期, 采用 Cox 回归模型进行多因素分析和评估预后因素。[结果] 一线进展后更改为二线化疗方案并继续联合不同的 PD-1 单抗治疗, 临床有效率为 38.1%, 疾病控制率为 66.7%。程序性细胞死亡配体 1(programmed cell death-1 ligand, PD-L1)表达阳性者和阴性者之间的疾病控制率并无统计学差异($P=0.217$)。二线治疗的无进展生存时间(即二线治疗开始至疾病进展或死亡)为 5.1 个月。Cox 多因素回归分析显示二线治疗的无进展生存时间与病理类型和 PD-L1 表达均无相关性。21 例患者的中位总生存时间为 17.6 个月。Cox 多因素回归分析显示, PD-L1 表达是影响患者总生存的独立因素($HR=0.095$, 95%CI: 0.018~0.494, $P=0.005$)。以 PD-L1 表达分层, 亚组分析显示 PD-L1 阳性患者的中位总生存期为 21.0 个月 (95%CI: 16.003~25.696); PD-L1 阴性患者的中位总生存期为 13.1 个月 (95%CI: 10.708~15.492) ($P=0.001$)。[结论] 一线进展后更换不同的 PD-1 单抗联合化疗有效, 值得进一步研究。

关键词: 非小细胞肺癌; 程序性细胞死亡配体 1; 跨线治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)03-0186-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.03.B006

Retrospective Study on Immune Checkpoint Inhibitors as Cross-line Therapy Combined with Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer

YAN Xiang-tao, WANG Hui-juan, LI Peng, ZHANG Guo-wei, YANG Jin-po, NIU Yuan-yuan, ZHANG Mi-na, ZHANG Xiao-juan, MA Zhi-yong

(The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China)

Abstract: [Objective] To explore the efficacy of immune checkpoint inhibitor (ICI) as second-line therapy combined with chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) after the progress of first-line immunotherapy. [Methods] Clinical data of 21 patients with advanced NSCLC, who experienced the progress after first-line immunotherapy (pembrolizumab) combined with or without chemotherapy, and treated with second-line immunotherapy (sintilimab) combined with chemotherapy were analyzed. The Kaplan-Meier curve was used to analyse the progress-free survival (PFS) and overall survival (OS). The multivariate Cox regression model was used for analysis of factors related to survival of patients. [Results] Of 23 enrolled patients, the overall response rate (ORR) was 38.1% and disease control rate (DCR) was 66.7%. There was no significant differences in DCR between patients with positive and negative expression of PD-L1 ($P=0.217$). PFS of second-line treatment was 5.1 months. Cox regression multivariate analysis showed pathological type and PD-L1 expression were not significantly correlated with PFS. The median OS of patients was 17.6 months. Cox regression multivariate analysis showed that PD-L1 expression was an independent protective factor for OS ($HR=0.095$, 95%CI: 0.018~0.494, $P=0.005$). Subgroup analysis showed that the median OS in PD-L1-positive and PD-L1-negative patients was 21.0 months (95%CI: 16.003~25.696) and 13.1 months (95%CI: 10.708~15.492), respectively ($P=0.001$). [Conclusion] Immune checkpoint inhibitors as second-line therapy combined with chemotherapy may achieve encouraging results both in efficacy and survival for patients with advanced NSCLC.

Subject words: non-small cell lung cancer; programmed cell death-1 ligand; cross-line therapy

基金项目: 河南省医学科技攻关项目 (2018020507)

通信作者: 马智勇, 科主任, 主任医师, 学士; 河南省肿瘤医院呼吸内科, 河南省郑州市东明路 127 号 (450008);

E-mail: skyliuyun @126.com

收稿日期: 2020-10-21; **修回日期:** 2020-12-28

免疫逃逸是肿瘤发生发展的重要机制之一。长久以来,针对免疫逃逸机制进行的抗肿瘤研究是一项重要的热门话题,但围绕传统免疫治疗开展的众多研究结果总是差强人意,主要原因之一是因为肿瘤通过激活免疫的负向调节途径(即免疫检查点)抑制来自T细胞的免疫杀伤^[1]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)的临床应用使晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)免疫治疗进入了一个全新的时代。目前免疫检查点抑制剂作用的靶点包括细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T-lymphocyte antigen-4,CTLA-4)、程序性细胞死亡受体1(programmed cell death-1 receptor,PD-1)及程序性细胞死亡配体1(programmed cell death-1 ligand,PD-L1),其作用机理可以概括为通过和相应的免疫检查点特异性结合,撤销免疫检查点的抑制作用,从而激活机体的肿瘤免疫。与其他抗肿瘤药物一样,免疫治疗也存在耐药^[2]。对于一线治疗方案为ICIs或ICIs联合化疗的晚期NSCLC患者,疾病进展后是否可以在更换化疗方案的基础上继续应用ICIs,目前较少相关报道。本文就此进行小样本单臂回顾性临床分析,初步探索ICIs跨线治疗的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2018年8月至2020年1月在郑州大学附属肿瘤医院就诊的晚期NSCLC患者,纳入标准:(1)经病理或细胞学证实为晚期NSCLC;有可测量病灶;表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)或c-ros原癌基因1酪氨酸激酶(c-ros oncogene 1 receptor kinase, ROS-1)驱动基因阴性。基因检测方法采用二代测序技术。EGFR检测也可采用突变扩增阻滞系统法,ALK检测也可采用荧光原位杂交技术或Ventana免疫组化法;(2)采用Dako平台,22C3抗体检测试剂盒,对肿瘤组织的PD-L1表达水平进行免疫组化检测;(3)一线进展后更换化疗方案(二线单药方案),继续联合PD-1单抗治疗;(4)年龄18~75岁,未合并其他肿瘤;(5)临床信息和随访数据完整可靠。本回顾性研究经郑州大学附

属肿瘤医院伦理委员会批准(伦理编号2019106)。

共有21例符合条件的患者入组回顾性研究,男性16例,女性5例,中位年龄为61岁(39~72)。鳞癌5例,非鳞癌16例。PD-L1阳性表达患者(PD-L1表达 $\geq 1\%$)10例,阴性(PD-L1表达 $< 1\%$)11例。一线治疗中,其中1例患者(PD-L1表达99%)采用了单药帕博丽珠单抗的治疗,其余患者均采用化疗联合帕博丽珠单抗治疗。

1.2 治疗方案

一线治疗采用PD-1单抗联合标准含铂双联化疗或单药PD-1单抗治疗(PD-L1 $\geq 50\%$ 可采用单药PD-1单抗治疗),一线选择PD-1单抗为帕博丽珠单抗(Pembrolizumab)一线治疗进展后,按照目前通用的不良反应分级标准(the common terminology criteria for adverse events,CTCAE)评估治疗过程中出现的免疫相关性不良事件。对于未出现 ≥ 3 级免疫相关性不良事件的患者,更换化疗方案的同时(二线单药方案)继续联合其他PD-1单抗,二线选择PD-1单抗为信迪利单抗(Sintilimab)。对该部分患者进行疗效、安全性及生存分析。

1.3 疗效评价

按照实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors,RECIST)1.1标准^[3],将近期疗效分为完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、稳定(stable disease,SD)和进展(progressive disease,PD),有效率(overall response rate,ORR)包括部分缓解和完全缓解。疾病控制率(disease control rate,DCR)包括完全缓解、部分缓解及稳定。

1.4 随访

采用门诊和电话随访的方式对患者进行随访,末次随访日期为2020年7月1日。无进展生存期(progression free survival,PFS)定义为自治疗开始之日起至随访到患者在一线治疗后出现病情进展的时间。PFS2定义为自二线治疗开始之日起至随访到患者在二线治疗后出现病情进展或死亡的时间。失访者及未进展者按照截尾值处理,截尾时间为确认其未进展的末次随访时间。总生存期(overall survival,OS)定义为自一线治疗开始之日起至随访到患者死亡的时间,失访者及未死亡患者按照截尾值处理,截尾时间为末次确认其未死亡的随访时间。

1.5 统计学处理

应用 SPSS17.0 软件进行统计学分析, χ^2 检验分析疗效与患者临床病理特征的关系。无进展生存期和总生存期采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行分析, 采用 Log-rank 检验评估单因素间的生存差异。采用 Cox 回归模型进行多因素分析评估预后因素的作用。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一线治疗疗效

21 例患者一线治疗无 CR, PR 14 例。临床 ORR 为 66.7%, 其中 PD-L1 阳性表达患者的有效率显著性高于 PD-L1 阴性者 (42.9% vs 23.8%, $P=0.031$)。DCR 为 18 例, 达 85.7%。一线治疗的中位 PFS 为 7.1 个月 (95%CI: 4.708~9.492) (Figure 1)。纳入性别、年龄、病理类型、PD-L1 表达进行 Cox 多因素回归分析显示, 在一线治疗中, PD-L1 表达是影响患者 PFS 的独立因素 ($HR=0.144$, 95%CI: 0.043~0.485, $P=0.002$) (Table 1)。

2.2 二线化疗继续应用免疫治疗的疗效

一线进展后更改为二线化疗方案, 并继续联合

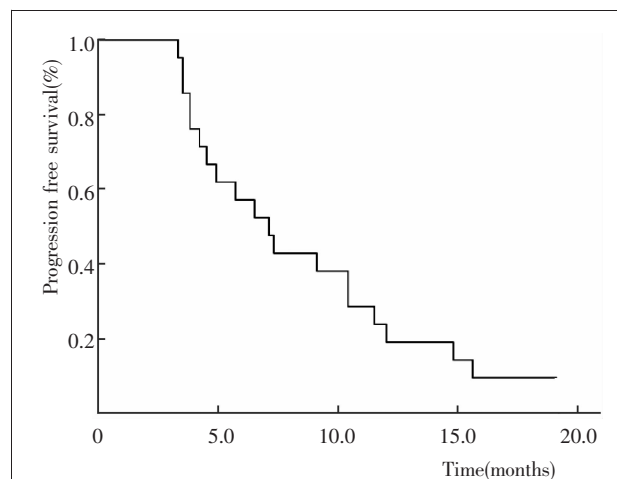


Figure 1 PFS of pembrolizumab combined with or without chemotherapy as the first-line treatment

Table 1 Cox regression multivariate analysis of PFS

Variable	β	SE	Wald	HR	95%CI	P
Gender	0.865	0.542	1.298	0.692	0.442~2.145	0.386
Years	-0.869	0.498	2.175	0.619	0.146~1.357	0.127
Pathology	-0.913	0.501	5.087	0.461	0.262~0.976	0.081
PD-L1	-1.939	0.620	9.768	0.144	0.043~0.485	0.002

PD-1 单抗治疗 (1 例继续帕博丽珠单抗, 20 例更改为信迪利单抗)。无 CR, PR 8 例。临床 ORR 为 38.1%, DCR 为 66.7%。PD-L1 阳性表达者 (38.1%) 和阴性表达者 (28.6%) 间的疾病控制率并无统计学差异 ($P=0.217$)。中位 PFS2 (即二线治疗开始至疾病进展或死亡) 为 5.1 个月 (95%CI: 4.396~5.804) (Figure 2)。纳入性别、年龄、病理类型及 PD-L1 表达进行 Cox 多因素回归分析, 结果显示二线无进展生存时间与以上因素均无相关性。

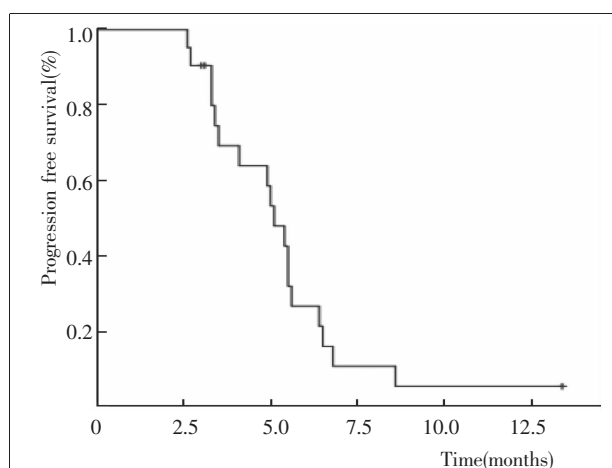


Figure 2 PFS2 of immune checkpoint inhibitor combined with chemotherapy as the second-line treatment

2.3 总生存时间

晚期 NSCLC 一线 PD-1 单抗联合或不联合化疗疾病进展后, PD-1 单抗继续跨线治疗的中位 OS 为 17.6 个月 (95%CI: 14.504~20.696)。在纳入年龄、病理类型和 PD-L1 表达进行 Cox 多因素回归分析显示, PD-L1 表达是影响总生存因素 ($HR=0.095$, 95%CI: 0.018~0.494), $P=0.005$ 。以 PD-L1 表达分层, 亚组分析显示 PD-L1 阳性患者的中位 OS 为 21.0 个月 (95%CI: 16.003~25.696); PD-L1 阴性患者的中位 OS 为 13.1 个月 (95%CI: 10.708~15.492) ($P=0.001$)。

2.4 不良反应

一线治疗中, 帕博丽珠单抗联合或不联合化疗的整体不良发生率为 71.4%, 其中 ≥ 3 级不良反应发生率为 19.5%。因本研究排除了在一线治疗中发生 ≥ 3 级免疫相关性不良反应的患者, 故一线治疗中 ≥ 3 级不良反应的患者均由化疗所导致, 主要表现为血液学毒性及消化道毒性 (Table 2)。

二线信迪利单抗联合单药化疗, 总体人群的不良反应发生率为 81.0%, 其中 ≥ 3 级不良反应发生

率为 38.1%;由于免疫治疗和化疗导致的停药发生率分别为 14.3%和 19.5%;未发生导致死亡的不良反应。

二线治疗中的主要不良反应包括血液学毒性、消化道毒性、肝肾功能异常、蛋白尿、乏力、免疫相关性肺炎和免疫相关性甲状腺炎等。与一线治疗的不良反应相比,二线治疗的血液学毒性、乏力及免疫相关性炎症均略有增高,但是 ≥ 3 级不良反应的增高主要表现为血液学毒性及乏力。

3 讨论

免疫检查点抑制剂在驱动基因阴性的晚期非小细胞肺癌一线治疗取得了重大突破^[4-7]。即便如此,传统的化疗仍然是不可取代的。临床研究表明 PD-1 单抗(帕博利珠单抗)一线单药对于 PD-L1 阳性患者的有效率只有 27%^[4],联合化疗后其有效率可达 55%^[8]。PD-L1 阴性患者单用免疫治疗的有效率只有 10.7%^[9],但如果联合化疗的话,其有效率则升至 32.3%^[7]。因此化疗可以增效免疫治疗也被部分学者和临床工作者认可。与其他抗肿瘤药物一样,免疫治疗也避免不了耐药的发生,免疫治疗耐药模式可分为原发性耐药、适应性耐药及获得性耐药^[2]。肿瘤免疫耐药可能与肿瘤抗原的表达缺失、肿瘤抗原提呈缺陷相关;也就是较低的肿瘤免疫原性以及肿瘤免疫微环境的免疫抵抗^[10]。化疗可以减轻肿瘤瘤体负荷、促进肿瘤抗原释放、诱导肿瘤微环境趋化因子释放,这些都是可以针对免疫治疗起到协同的作用。在化疗联合免疫治疗出现耐药之后,更换其他化疗方案,理论上存在免疫治疗再次致敏的可能性的。

跨线治疗,即在一线治疗进展后,更换方案中的化疗药物,而保留有可能会让患者继续获益的药物进行二线治疗。这种有可能会让患者继续获益的药物一般是和细胞毒药物具有互补增效作用的药物,如改善肿瘤血管或免疫微环境的药物。跨线治疗模式在多种瘤种都有尝试,如在乳腺癌治疗领域,人表皮生长因子受体-2 单抗联合化疗进行跨线治疗^[11];

Table 2 Drug-related adverse events of the fist-line and second-line therapy[n(%)]

Drug-related adverse events	Fist-line therapy Pembrolizumab±chemotherapy		Second-line therapy Sintilimab+chemotherapy	
	All grade	III~IV	All grade	III~IV
Neutropenia	11(52.4)	3(14.3)	16(76.2)	4(19.0)
Anaemia	5(23.8)	0(0)	13(62.9)	2(9.5)
Thrombocytopenia	3(14.3)	1(4.8)	3(14.3)	2(9.5)
Nausea	7(33.3)	2(9.5)	6(28.6)	2(9.5)
Diarrhoea	3(14.3)	1(4.8)	4(19.0)	0(0)
Fatigue	8(38.1)	2(9.5)	10(47.6)	3(14.3)
Hepatitis	4(19.0)	0(0)	4(19.0)	0(0)
Immune-related pneumonia	2(9.5)	0(0)	5(23.8)	1(4.8)
Immune-related thyroiditis	2(9.5)	0(0)	4(19.0)	0(0)
Proteinuria	2(9.5)	0(0)	3(14.3)	0(0)

在结肠癌及非小细胞肺癌治疗领域,抗血管生成治疗联合化疗进行跨线治疗^[12]。这些研究在一定程度上影响了临床实践。免疫治疗能否跨线治疗?本文进行了单中心、单臂、小样本的回顾性探索,结果显示一线进展后,PD-1 单抗继续跨线治疗,二线的临床 ORR 和 DCR 分别达到了 38.1%和 66.7%。而既往二线单用化疗或单用免疫治疗的 ORR 分别为 4.2%~12%和 16.6%~20%^[13-15]。纵向对比的话,PD-1 跨线联合化疗还是要优于二线单纯化疗或单纯免疫治疗的。当然,因为不是同一个研究,这样的对比不具备科学性。但是作为一个探索性研究,这样的结果还是支持进一步临床研究开展的。另外研究结果表明,在二线治疗中,PD-L1 表达与否也不再是疗效预测的主要因素。这与先前的研究结果也是一致的^[14]。但是 PD-L1 阳性患者的疾病控制率仍较阴性组略高,鉴于本研究病例数的原因,故笔者认为尚不能明确 PD-L1 表达在免疫药物跨线治疗中的预测价值。

PFS2(即二线治疗开始至疾病进展或死亡的时间)也是本研究的重要结果之一。本文结果显示 PFS2 为 5.1 个月。因为研究没有对照组,为了更好地理解这个结果所带给我们的意义,可以继续参考既往二线的治疗情况。在二线治疗中,单用化疗和免疫治疗的 PFS 分别为 2.8~4.2 个月和 2.3~3.5 个月^[13-15]。直观上讲,本研究结果二线 5.1 个月的中位无进展生存时间相比二线单纯化疗或单纯免疫治疗都有一定的优势,显示出了一线进展后二线继续免疫治疗。本研究中 21 例患者的中位总生存时间为 17.6 个月。在亚组分析中也进一步显示了 PD-L1 阳性是影响预后的显著因素,PD-L1 阳性患者的中位 OS 达到

了 21.0 个月。

免疫治疗的安全性也是临床上主要考虑的问题之一。免疫相关不良反应可发生在全身各个不同的脏器和组织^[16]。本研究剔除了在一线治疗中曾出现过 ≥ 3 级免疫相关性不良反应的患者。这部分患者本身对免疫治疗的耐受性相对较好,因此在后续的二线治疗中,免疫相关性不良反应虽略有增高,但 ≥ 3 级免疫相关性不良反应和一线治疗相比并无统计学意义差异。

本研究的疗效评估仍然沿用 RECIST 评价标准,因此也可能被质疑一线治疗进展是否存在假性进展的可能。假性进展最早在免疫治疗恶性黑色素瘤的患者中被大量发现,也引起了学者的广泛关注。但是不同于恶性黑色素瘤,肺癌免疫治疗的假性进展发生率极低^[17],约为 2%^[18]。因此,在肺癌的免疫治疗中,假性进展的意义和判定都是有很大争议性的。为了规避更多的主观因素,故本研究仍然采用了传统的评价标准。

本研究的另外一项不足在于,一线治疗中应用的 PD-1 单抗为帕博利珠单抗,而二线治疗中应用的 PD-1 单抗为信迪利单抗。不同的 PD-1 单抗在药物结构及疗效方面均可能有一定的差异。该研究的结论尚需进一步的大样本随机对照研究的证实。总的来说,本研究达到了预设的临床结果,初步探索了免疫治疗在一线进展后继续进行免疫跨线治疗的有效性。

参考文献:

- [1] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4): 450–461.
- [2] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 707–723.
- [3] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228–247.
- [4] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819–1830.
- [5] Brahmer JR, Rodriguezabreu D, Robinson A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Oncology*, 2017, 18(12): 1600–1609.
- [6] Pazares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 2040–2051.
- [7] Gandhi L, Rodriguezabreu D, Gadgeel SM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078–2092.
- [8] Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1497–1508.
- [9] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 397–406.
- [10] 陈良安. 免疫治疗—开启肺癌治疗的新时代[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(2): 83–86.
Chen LA. Checkpoint inhibitor therapy—a new time of lung cancer treatment [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Disease*, 2020, 43(2): 83–86.
- [11] Hammerman A, Greenbergdotan S, Feldhamer I, et al. Second-line treatment of Her2-positive metastatic breast cancer: trastuzumab beyond progression or lapatinib? a population based cohort study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138229.
- [12] Takeda M, Yamanaka T, Seto T, et al. Bevacizumab beyond disease progression after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (West Japan Oncology Group 5910L): An open-label, randomized, phase 2 trial[J]. *Cancer*, 2016, 122(7): 1050–1059.
- [13] Spigel DR, Reckamp KL, Rizvi NA, et al. A phase III study (CheckMate 017) of nivolumab (NIVO; anti-programmed death-1 [PD-1]) vs docetaxel (DOC) in previously treated advanced or metastatic squamous (SQ) cell non-small cell lung cancer (NSCLC). [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(24): 3272–3282.
- [14] Wu YL, Lu S, Cheng Y, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: Check Mate 078 randomized phase III clinical trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5): 867–875.
- [15] Wu Y, 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 Oncology*, 2019, 14(5): 867–875.
- [16] Daniels GA, Guerrero AD, Katz D, et al. Challenge of immune-mediated adverse reactions in the emergency department [J]. *Emergency Medicine Journal*, 2019, 36(6): 369–377.
- [17] 金佳男, 王 谨, 陈 明. 非小细胞肺癌脑转移预后预测及其对脑部放疗的意义[J]. *中国肿瘤*, 2020, 29(8): 608–613.
- [18] Jin JN, Wang J, Chen M. Clinical manifestations and research progression on pseudoprogression in lung cancer patients undergoing immunotherapy[J]. *China Cancer*, 2020, 29(8): 608–613.
- [18] Katz SI, Hammer MM, Bagley SJ, et al. Radiologic pseudo-progression during anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(7): 978–986.