

[文章编号] 1007-7669(2024)03-0207-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.03.09

信迪利单抗联合安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床分析

朱金秀, 谢强, 黄燕芳, 林岚, 陈巧林, 乐雨银

(福建省福州肺科医院 肿瘤科, 福建 福州 350008)

[关键词] 信迪利单抗; 安罗替尼; 晚期非小细胞肺癌; 免疫治疗; 抗血管生成

[摘要] 目的 探索信迪利单抗联合安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的疗效和安全性。方法 回顾性分析 2019 年 5 月至 2021 年 8 月于本院就诊的信迪利单抗 (200 mg ivgtt qd, 第 1 日, 21 d 为一个周期) 联合安罗替尼 (10 mg po qd, 第 1~14 日, 停 7 d, 21 d 为一个周期) 治疗的 60 例晚期 NSCLC 患者的临床资料。记录患者的临床特征、客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR)、无进展生存期 (PFS) 和不良反应发生情况, 分析不同临床特征与近期疗效的关系, 多因素回归分析预后危险因素。结果 所有患者的 ORR 为 33%, DCR 为 72%; 其中 29 例一线治疗患者的 ORR 为 52%、DCR 为 83%, 31 例二线及以上治疗患者的 ORR 为 16%、DCR 为 61%。Ⅲ期患者有效率高于Ⅳ期患者 (80% vs. 24%, $P < 0.05$), 鳞癌患者有效率高于腺癌和其他病理类型患者 (56% vs. 13% vs. 50%, $P < 0.05$), 一线治疗患者有效率高于二线及以上治疗患者 (52% vs. 16%, $P < 0.05$)。所有患者的中位 PFS 为 5.1 个月, 其中一线治疗患者为 23.3 个月, 二线及以上的为 3.0 个月。一线治疗中位 PFS 远长于二线及以上 (23.3 个月 vs. 3.0 个月, $P < 0.05$)。年龄 ≥ 65 岁患者较年龄 < 65 岁患者疾病进展风险增加 ($HR = 2.215$, 95%CI: 1.043~4.705, $P < 0.05$), ECOG 2 分患者较 ECOG 1 分患者疾病进展风险增加 ($HR = 8.905$, 95%CI: 3.671~21.603, $P < 0.05$), 一线治疗患者较二线及以上治疗患者疾病进展风险降低 ($HR = 0.233$, 95%CI: 0.107~0.506, $P < 0.05$)。不良反应总发生率为 60%, ≥ 3 级不良反应占 8%, 分别为乏力、肝功能损伤和糖尿病, 均在对症处理后改善。结论 信迪利单抗联合安罗替尼治疗晚期 NSCLC 具有一定疗效, 且患者可耐受。年龄、ECOG 评分和治疗线数是影响患者预后的独立危险因素。

[中图分类号] R971.4; R969.4

[文献标志码] A

Clinical analysis of sintilimab combined with anlotinib in treatment of advanced non-small cell lung cancer

ZHU Jin-xiu, XIE Qiang, HUANG Yan-fang, LIN Lan, CHEN Qiao-lin, LE Yu-yin

(Department of Oncology, Fuzhou Pulmonary Hospital of Fujian, Fuzhou FUJIAN 350008, China)

[KEY WORDS] sintilimab; anlotinib; advanced non-small cell lung cancer; immunotherapy; antiangiogenic

[ABSTRACT] AIM To explore the efficacy and safety of sintilimab combined with anlotinib in treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). METHODS The clinical data of 60 patients with advanced NSCLC treated with sintilimab (200 mg ivgtt qd, on day 1, 21 days per cycle) combined with anlotinib (10 mg po qd, taken for 14 d and stopped for 7 d, 21 days per cycle) in our hospital from May 2019 to August 2021 were retrospectively analyzed. The patient's

[收稿日期] 2022-06-27 [接受日期] 2023-11-02

[基金项目] 福州市市级科技计划项目 (2019-SZ-58)

[作者简介] 朱金秀, 女, 副主任医师, 硕士, 主要从事呼吸系统肿瘤的研究, E-mail: zhujinxu8205@126.com。乐雨银, 男, 主治医师, 博士在读, 主要从事呼吸系统肿瘤的研究, E-mail: yuyinle@126.com

[责任作者] 乐雨银

clinical characteristics, objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS) and the occurrence of adverse reactions were recorded. The relationship between different clinical characteristics and short-term efficacy was analyzed, and the multivariate regression analysis was conducted to identify prognostic risk factors. RESULTS The ORR for all patients was 33% and the DCR was 72%. Among them, The ORR of 29 first-line treatment patients was 52% and DCR was 83%. The ORR of 31 second or above-line treatment patients was 16% and the DCR was 61%. The response rate of stage III patients was higher than that in stage IV patients (80% vs. 24%, $P < 0.05$), and squamous cell carcinoma type had a higher response rate than adenocarcinoma and other pathological types (56% vs. 13% vs. 50%, $P < 0.05$). The patients with first-line treatment had higher response rate than second-line treatment or above (52% vs. 16%, $P < 0.05$). The median PFS for all patients was 5.1 months. The median PFS in first-line treatment was significantly longer than that in second-line or above (23.3 months vs. 3.0 months, $P < 0.05$). The patients aged ≥ 65 years had an increased risk of disease progression compared with aged < 65 years (HR=2.215, 95%CI: 1.043 to 4.705, $P < 0.05$). The patients with ECOG scored 2 had an increased risk of disease progression compared with ECOG scored 1 (HR=8.905, 95%CI: 3.671 to 21.603, $P < 0.05$). First-line treatment patients had a lower risk of disease progression compared with second-line or above treatment (HR=0.233, 95%CI: 0.107 to 0.506, $P < 0.05$). The overall incidence of adverse reactions was 60%, and the adverse reactions ≥ 3 grade accounted for 8%, which were fatigue, liver damage and diabetes. All of them were improved after symptomatic treatment. CONCLUSION Sintilimab combined with anlotinib in treatment of advanced NSCLC has a certain efficacy, and are well tolerated by patients. Age, ECOG score, and treatment lines are independent risk factors for prognosis.

肺癌高发率和高致死率是全社会关注的焦点^[1]。非小细胞肺癌 (NSCLC) 占肺癌的 85%, 晚期 NSCLC 的治疗是个体化的综合性治疗, 包括靶向、免疫、抗血管生成和化疗等手段^[2]。近年来, 免疫检查点抑制剂在国内发展迅速, 信迪利单抗 (sintilimab) 是我国信达生物制药公司和法国礼来公司共同研发的全人源化 IgG4 单克隆抗体, 能特异性地竞争抑制程序性死亡受体 1 (PD-1) 及其配体 (PD-L1) 结合, 从而启动内源性 T 淋巴细胞抗肿瘤效应^[3]。多项研究^[4-6] 结果显示信迪利单抗在 NSCLC 的治疗中有较好的疗效, 指南推荐信迪利单抗联合化疗可作为晚期 NSCLC 的一线治疗^[2]。目前信迪利单抗已在临床广泛应用。安罗替尼 (anlotinib) 是一种小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 是单药口服即能发挥疗效的抗血管生成靶向药物, 指南^[7] 推荐其作为 NSCLC 的三线及以上治疗。CHU 等^[8] 的研究显示, 信迪利单抗联合安罗替尼一线治疗 22 例晚期 NSCLC 患者, 客观缓解率 (ORR) 达 72.7%, 疾病控制率 (DCR) 达 100%, 中位无进展生存期 (mPFS) 为 15.8 个月, 且患者可耐受, 提示该治疗方案有很大的应用前景。本研究回顾性分析信迪利单抗联合安罗替尼治疗晚期 NSCLC 患者的疗效及安全性, 为该方案的治疗提供参考。

资料与方法

研究对象 回顾性分析 2019 年 5 月至 2021 年 8 月于本院接受信迪利单抗联合安罗替尼治疗 NSCLC 患者

的临床资料。纳入标准: (1) 病理确诊晚期 NSCLC (III B~IV B 期); (2) 能接受信迪利单抗联合安罗替尼方案治疗; (3) 临床可评估疗效。排除标准: (1) 小细胞肺癌; (2) 同期合并其他抗肿瘤治疗 (化疗、靶向或中药等抗肿瘤治疗); (3) 颅内转移且有中枢神经系统症状。

治疗方案 所有患者予信迪利单抗 [(中国信达生物制药有限公司生产, 批准文号: YBS10152020, 规格为每瓶 100 mg) 200 mg ivgtt qd, 第 1 日, 21 d 为一个周期] 联合安罗替尼 [(正大天晴药业有限公司生产, 批准文号: 国药准字 H20180004, 规格为每粒 8、10、12 mg) 10 mg po qd, 第 1~14 日, 停 7 d, 21 d 为一个周期] 治疗, 直至疾病进展 (PD) 或出现不可耐受的不良反应。

观察指标及随访 观察患者的 ORR、DCR 和 mPFS, 并记录不良反应发生情况。治疗每 2 个周期行影像学检查, 依据实体瘤疗效反应评价标准 (RECIST) 1.1 版^[9] 评价治疗效果。疗效指标分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 和 PD。ORR 为 (CR+PR) 例数 / 总例数 $\times 100\%$, DCR 为 (CR+PR+SD) 例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。PFS 定义为自患者开始治疗至 PD 或因任何原因死亡的时间。不良反应根据美国国立癌症研究所常见不良反应事件评价标准 (NCI-CTCAE) 5.0 版进行评估。采用住院、门诊及电话、微信等方式进行随访, 随访日期截至 2022 年 1 月 1 日。

统计学分析 应用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据,

计数资料以例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验比较近期疗效与一般资料的相关性; 应用 Kaplan-Meier/log-Rank 生存分析及多因素回归分析预后因素, $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

结 果

一般资料 共收集患者 60 例, 其中男性 47 例, 女性 13 例; 年龄 (63.4 ± 1.27) 岁, 45~83 岁。其中 III 期 (III B + III C) 10 例 (经放疗科会诊未能行根治性放疗 7 例、拒绝放疗 3 例), IV 期 (IV A + IV B) 50 例; 病理类型包括腺癌 31 例, 鳞癌 23 例, 其他类型 6 例 (非特指型 3 例、低分化癌未分型 1 例、肉瘤样癌 1 例、淋巴上皮瘤样癌 1 例)。一线治疗 29 例 (均拒绝一线免疫治疗联合化疗)、二线及以上治疗 31 例 [其中一线接受表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 治疗 8 例、一线接受间变性淋巴瘤激酶-酪氨酸激酶抑制剂 (ALK-TKI) 治疗 1 例、一线化疗 22 例]。见表 1。60 例患者共完成信迪利单抗联合安罗替尼治疗 552 个疗程, 平均 (9.2 ± 1.23) 个疗程 (2~35 个疗程)。

表 1 患者一般资料 $n=60$, 例 (%)

临床特征	n (%)	
性别	男	47 (78)
	女	13 (22)
年龄	<65 岁	34 (57)
	≥65 岁	26 (43)
吸烟史	是	27 (45)
	否	33 (55)
TNM 分期	III	10 (17)
	IV	50 (83)
ECOG 评分	1	43 (72)
	2	17 (28)
脑转移	否	53 (88)
	是	7 (12)
病理类型	腺癌	31 (52)
	鳞癌	23 (38)
	其他	6 (10)
PD-L1 表达	阴性	9 (15)
	1%~49%	9 (15)
	≥50%	11 (18)
	未测	31 (52)
治疗线数	一线	29 (48)
	二线及以上	31 (52)

ECOG: 美国东部肿瘤协作组, PD-L1: 程序性死亡受体配体 1

近期疗效 60 例患者中 PR 20 例, SD 23 例, PD 17 例, 没有患者达 CR, ORR 为 33%, DCR 为 72%。29 例一线治疗患者中 PR 15 例, SD 9 例, PD 5 例, ORR 为

52%, DCR 为 83%。31 例二线及以上治疗患者中 PR 5 例, SD 14 例, PD 12 例, ORR 为 16%, DCR 为 61%。**一般资料与近期疗效** III 期患者有效率高于 IV 期患者 (80% vs. 24%), 鳞癌患者有效率高于腺癌患者和其他病理类型患者 (56% vs. 13% vs. 50%); 一线治疗患者有效率高于二线及以上治疗患者 (52% vs. 16%), 均有显著差异 ($P < 0.05$)。不同性别、年龄、ECOG 评分、PD-L1 表达及是否吸烟等比较有效率差异无显著意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

生存分析 截至 2022 年 1 月 1 日, 中位随访时间 14 个月 (5~27.2 个月)。60 例患者中有 44 例 (73%) 出现 PD, 14 例 (23%) 死亡, 16 例患者 SD, 还在继续治疗中。所有患者 mPFS 为 5.1 个月 (图 1), 其中一线治疗 mPFS 远长于二线及以上治疗 (23.3 个月 vs. 3.0 个月, $P=0.001$), 有非常显著差异。见图 2。

多因素回归分析 多因素回归分析显示, 年龄 ≥ 65 岁的患者较年龄 < 65 岁的患者疾病进展的风险增加 (HR=2.215, 95%CI: 1.043~4.705, $P=0.039$)。ECOG 评分 2 分的患者较 ECOG 评分 1 分者疾病进展的风险增加 (HR=8.905, 95%CI: 3.671~21.603, $P < 0.001$)。一线治疗患者较二线及以上治疗患者疾病进展风险降低 (HR=0.233, 95%CI: 0.107~0.506, $P < 0.001$)。年龄、ECOG 评分和治疗线数是影响疾病进展的独立危险因素, 而不同性别、是否吸烟、是否脑转移、不同病理类型、不同 PD-L1 表达的患者 PFS 无显著差异, 见表 3。

不良反应 60 例患者中有 36 例发生不良反应 (60%), 共发生 62 例次, 均较轻微, 主要为 1~2 级, 患者可耐受。≥3 级不良反应共发生 5 例次 (8%), 分别为乏力 2 例次、肝功能损伤 2 例次和糖尿病 1 例次。其他 1~2 级不良反应分别为甲状腺功能减退 (甲减) 15 例次, 乏力 8 例次, 肝功能损伤 4 例次, 高血压 5 例次, 厌食 4 例次, 甲状腺功能亢进 (甲亢)、口腔溃疡和胃肠反应各 3 例次, 手足综合征、皮疹、心肌炎、咯血各 2 例次, 免疫性肺炎、嗜睡、甘油三酯升高及头晕各 1 例次。所有发生的不良反应在密切监测管理下均能改善, 未发现致死性不良反应。

讨 论

目前化疗仍是晚期 NSCLC 的基础治疗, 但化疗的毒副作用仍不容忽视, 不少患者因担心其毒副作用而拒绝化疗, 尤其是老年患者, 据报道不足 26% 的患者愿意接受化疗^[10]。本研究中 60 例患者平均年龄近 65 岁, 有 29 例患者主要缘于对化疗毒副作用的担

表 2 一般资料与近期疗效关系

临床特征		有效 / 例 (%)	无效 / 例 (%)	χ^2	P
性别	男	19 (40)	28 (60)	3.547	0.06
	女	1 (8)	12 (92)		
年龄	<65 岁	8 (23)	26 (77)	3.394	0.065
	≥ 65 岁	12 (46)	14 (54)		
吸烟史	是	10 (37)	17 (63)	0.303	0.582
	否	10 (30)	23 (70)		
TNM 分期	III	8 (80)	2 (20)	9.375	0.002
	IV	12 (24)	38 (76)		
ECOG 评分	1	16 (37)	27 (63)	0.503	0.478
	2	4 (24)	13 (76)		
脑转移	否	17 (32)	36 (68)	0.323	0.676
	是	3 (43)	4 (57)		
病理类型	腺癌	4 (13)	27 (87)	12.138	0.002
	鳞癌	13 (56)	10 (44)		
	其他	3 (50)	3 (50)		
PD-L1 表达	阴性	2 (22)	7 (78)	2.314	0.314
	1%~49%	3 (33)	6 (67)		
	≥ 50%	6 (55)	5 (45)		
治疗线数	一线	15 (52)	14 (48)	8.543	0.003
	二线及以上	5 (16)	26 (84)		

ECOG : 美国东部肿瘤协作组, PD-L1 : 程序性死亡受体配体 1

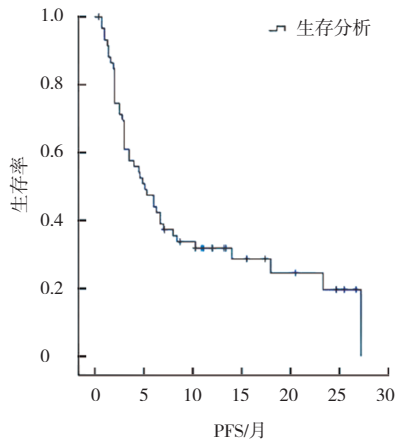


图 1 60 例患者的无进展生存期 (PFS)

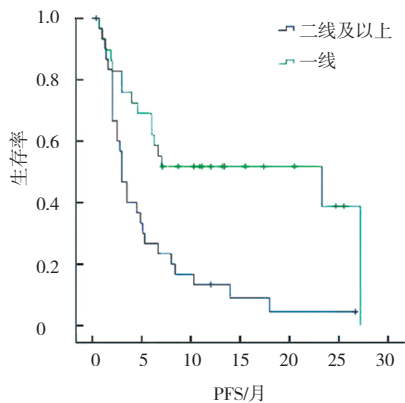


图 2 60 例患者不同治疗线数的无进展生存期 (PFS)

表 3 无进展生存期多因素回归分析

因素	B	SE	HR	95%CI	P
性别	0.671	0.476	1.957	0.770~4.975	0.158
年龄	0.795	0.384	2.215	1.043~4.705	0.039
吸烟	0.361	0.383	1.435	0.678~3.037	0.346
TNM 分期	0.774	0.538	2.168	0.755~6.225	0.150
脑转移	-0.607	0.460	0.545	0.221~1.342	0.187
病理类型	-0.112	0.265	0.894	0.532~1.504	0.673
ECOG 评分	2.187	0.452	8.905	3.671~21.603	<0.001
治疗线数	-1.456	0.395	0.233	0.107~0.506	<0.001
PD-L1	0.090	0.149	1.905	0.818~1.464	0.543

ECOG : 美国东部肿瘤协作组, PD-L1 : 程序性死亡受体配体 1

心, 拒绝免疫联合化疗这一标准治疗, 直接一线选择信迪利单抗联合安罗替尼治疗。本研究结果显示, 信迪利单抗联合安罗替尼一线治疗晚期 NSCLC 的 ORR 为 52%、DCR 为 83%, mPFS 23.3 为个月。目前国内多项研究^[5, 6, 11, 12]报道显示免疫联合化疗一线治疗晚期 NSCLC 的 ORR 为 40%~60%, mPFS 为 5~11 个月。本研究 29 例一线治疗患者的 ORR 与报道相近, 且 mPFS 明显延长。

多项研究^[13-16]显示免疫单药二线治疗晚期 NSCLC 优于多西他塞单药二线治疗。这些研究中免疫单药治疗的 ORR 为 20% 左右, mPFS 为 2~4 个月; SHI 等^[4]对比了信迪利单抗单药和多西他塞二线

治疗鳞状 NSCLC 的研究, 显示信迪利单抗单药治疗的 ORR 为 27.6%, mPFS 为 4.3 个月。WANG 等^[17]报道了信迪利单抗联合安罗替尼治疗二线及以上晚期 NSCLC 67 例, 结果发现 ORR 为 28.4%, DCR 为 86.6%, mPFS 为 6.9 个月, mOS 为 14.5 个月, 此外在 EGFR 突变阳性、肝转移、脑转移患者中也观察到较好的疗效。ZHANG 等^[18]回顾了信迪利单抗联合安罗替尼二线及以上治疗 62 例 NSCLC 患者, 结果显示 ORR 为 19.3%, mPFS 为 8.0 个月。本研究 31 例经治患者选择信迪利单抗联合安罗替尼治疗, 结果显示, 其 ORR 为 16%、DCR 为 61%、mPFS 为 3.0 个月, 与上述研究结果相比数据偏低, 可能缘于本研究经治患者中包含 19 例 (19/31) 三线及以上患者, 这些患者一定程度影响治疗有效率及 PFS。

ALTER0303 研究^[19]显示安罗替尼治疗至少接受两种以上系统化疗的复发或转移性 NSCLC 患者的 mPFS 和 mOS 分别为 5.37 个月和 9.63 个月, ORR 和 DCR 分别为 9.18% 和 80.95%; 均显著优于安慰剂组, 正是基于该研究安罗替尼获批 NSCLC 的三线及以上标准治疗^[7]。ZHAI 等^[20]报道了经 PD-1 抑制剂联合安罗替尼三线及以上治疗的 22 例 NSCLC 患者中, CR 1 例, PR 7 例, ORR 达 36.4%, mPFS 为 6.8 个月。ZHOU 等^[21]的研究发现安罗替尼联合卡瑞利珠单抗三线治疗晚期 NSCLC, 可有效降低患者血清肿瘤标志物水平和癌症相关性疲劳, 效果优于安罗替尼单药治疗。笔者认为免疫联合安罗替尼三线治疗晚期 NSCLC 也是可选择的方案之一。

本研究结果显示信迪利单抗联合安罗替尼一线、二线及以上治疗晚期 NSCLC 有一定疗效。免疫联合抗血管生成药物治疗是目前最具前景的抗肿瘤治疗方案之一。研究者认为两者联合治疗的机制可能包括 4 个方面^[22]: (1) 抗血管生成药物降低了髓源性抑制细胞 (MDSCs) 和调节性 T 细胞的活性, 从免疫抑制模式改变为免疫许可模式, 重塑肿瘤微环境。(2) 抗血管生成药物通过阻断血管内皮生长因子介导的对树突状细胞成熟的抑制, 促使抗原得到有效提呈, 结合肿瘤抗原的 T 细胞能更有效识别抗原。(3) 抗血管生成药物使肿瘤血管结构正常化, T 细胞能够通过正常的血管网络有效浸润进入肿瘤组织。(4) 抗血管生成药物可以抑制免疫相关抑制因子的分泌, 进而恢复 T 细胞杀伤肿瘤细胞的免疫功能。总之, 抗血管生成药物可以改善肿瘤微环境, 协同免疫治疗的疗效, 而免疫治疗又可以进一步促进血管正常化, 两者形成良性循环, 最终促成肿瘤控制。目前关于免疫联合抗血管

生成药物的用药方案在晚期 NSCLC 治疗的临床研究中正在开展, 期待后续结果公布。

本研究 60 例患者在不同分期、病理类型、治疗线数等方面 ORR 均存在差异, III 期患者 ORR 高于 IV 期患者, 一线治疗者 ORR 高于二线及以上治疗者, 提示免疫治疗越早启动获益越明显。病理类型中鳞癌患者 ORR 高于腺癌及其他类型者, 此外本研究中 1 例肉瘤样癌患者予信迪利单抗联合安罗替尼治疗获得 PR, PFS 达 27.2 个月, 或许此治疗方案能为该类患者带来更大的获益, 但还需临床研究进一步验证。一项安罗替尼联合免疫治疗的回顾性研究^[23]表明, ECOG 评分影响患者的 PFS, ECOG 0~1 分者 PFS 延长; 本研究发现 ECOG 2 分患者较 ECOG 1 分患者出现疾病进展风险增高, 此外年龄 >65 岁、二线及以上治疗患者均增加 PD 风险。提示选择合适治疗人群及寻找确切的疗效预测生物标志物是今后努力的方向。

本研究不良反应总发生率为 60% (36/60), 主要为甲减、乏力、肝功能损伤等, 低于既往研究^[24]报道的 71.8%, 且未发现新的不良反应。本研究不良反应发生率最高的为甲减 (40%), 属于 1~2 级反应, 予密切监测甲状腺功能及补充甲状腺素片后好转, 不影响继续用药。≥3 级的不良反应分别为乏力 2 例次、肝功能损伤 2 例次和糖尿病 1 例次, 发生率为 8% (5/60), 亦低于既往研究^[24]报道的 17.29%。SI 等^[25]的研究发现, 乏力的发生率为 52%, 其中 >3 级的为 0.3%, 予安罗替尼减量处理后症状得以改善。本研究中高血压发生率为 8.3%, 明显低于 SI 等^[25]研究中的 64.63%, 推测与本研究患者选择安罗替尼初始剂量 10 mg 有一定的关系。发生肝功能损伤的患者通过暂停免疫药物治疗后予保肝、激素应用后肝功能好转, 发生糖尿病反应患者经暂停免疫药物后积极降血糖治疗后症状好转。

本研究的不足之处在于回顾性研究不可避免地存在选择偏倚; 随访时间有限, 生存时间尚未成熟; 样本量少, 未设置对照组, 疗效及预后分析因素较局限, 希望今后开展大型临床研究进一步验证。综上所述, 信迪利单抗联合安罗替尼治疗晚期 NSCLC 具有一定的疗效, 且患者可耐受。年龄、ECOG 评分和治疗线数是影响患者预后的独立危险因素。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *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] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南 (2021 版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101 (23): 1725–1757.
- [3] HOY SM. Sintilimab: first global approval [J]. *Drugs*, 2019, 79 (3): 341–346.
- [4] SHI YK, WU L, YU XM, *et al.* Sintilimab versus docetaxel as second-line treatment in advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer: an open-label, randomized controlled phase 3 trial (ORIENT-3)[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42 (12): 1314–1330.
- [5] YANG Y, ZHOU H, ZHANG L. Response to letter to the editor: efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC: a randomized, double-blind, phase 3 study (ORIENT-11) [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15 (12): e191–e192.
- [6] ZHOU C, WU L, FAN Y, *et al.* Sintilimab plus platinum and gemcitabine as first-line treatment for advanced or metastatic squamous NSCLC: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ORIENT-12) [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 (9): 1501–1511.
- [7] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会. 盐酸安罗替尼治疗晚期肺癌中国专家共识 (2020 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42 (10): 807–816. Chinese Association for Clinical Oncologists, Expert Committee of Vascular Targeted Therapy of Chinese Society of Clinical Oncology, Cancer Targeted Therapy Professional Committee of China Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on anlotinib hydrochloride for advanced lung cancer (2020 edition)[J]. *Chin J Oncol*, 2020, 42 (10): 807–816.
- [8] CHU T, ZHONG R, ZHONG H, *et al.* Phase 1b study of sintilimab plus anlotinib as first-line therapy in patients with advanced NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 (4): 643–652.
- [9] EISENHAEUER 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.
- [10] 田应选, 陈宁, 孙莉, 等. 老年非小细胞肺癌患者一线化疗方案的研究进展 [J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36 (11): 1257–1260. TIAN YX, CHEN N, SUN L. Advances in first-line chemotherapy strategies for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Geriatr*, 2017, 36 (11): 1257–1260.
- [11] GANDHI L, RODRIGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (22): 2078–2092.
- [12] WEST H, McCLEOD M, HUSSEIN M, *et al.* Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (7): 924–937.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] RITTMEYER 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.
- [16] HERBST RS, BAAS P, KIM DW, *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10027): 1540–1550.
- [17] WANG P, FANG X, YIN T, *et al.* Efficacy and safety of anti-PD-1 plus anlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer after previous systemic treatment failure—a retrospective study [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 628124.
- [18] ZHANG X, ZENG L, LI Y, *et al.* Anlotinib combined with PD-1 blockade for the treatment of lung cancer: a real-world retrospective study in China [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70 (9): 2517–2528.
- [19] HAN B, LI K, WANG Q, *et al.* Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (11): 1569–1575.
- [20] ZHAI C, ZHANG X, REN L, *et al.* The Efficacy and safety of anlotinib combined with PD-1 antibody for third-line or further-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 619010.
- [21] ZHOU N, JIANG M, LI T, *et al.* Anlotinib combined with anti-PD-1 antibody, camrelizumab for advanced NSCLCs after multiple lines treatment: an open-label, dose escalation and expansion study [J]. *Lung Cancer*, 2021, 160: 111–117.
- [22] MANEGOLD C, DINGEMANS AC, GRAY JE, *et al.* The potential of combined immunotherapy and antiangiogenesis for the synergistic treatment of advanced NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12 (2): 194–207.
- [23] YANG S, ZHANG W, CHEN Q, *et al.* Clinical investigation of the efficacy and safety of anlotinib with immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer as third-line therapy: a retrospective study [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 10333–10340.
- [24] SONG P, ZHANG D, CUI X, *et al.* Meta-analysis of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11 (9): 2406–2430.
- [25] SI X, ZHANG L, WANG H, *et al.* Management of anlotinib-related adverse events in patients with advanced non-small cell lung cancer: experiences in ALTER-0303 [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10 (3): 551–556.