

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.23.006
文章编号: 1005-8982 (2022) 23-0028-06

肿瘤化学治疗专题·论著

安罗替尼联合信迪利单抗对晚期非小细胞肺癌的 临床疗效分析*

周蓓焯, 王芳, 刘银

(同济大学附属上海市肺科医院 检验科, 上海 200435)

摘要: **目的** 研究安罗替尼联合信迪利单抗治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效, 并作生存分析。**方法** 回顾性分析2018年12月—2020年12月同济大学附属上海市肺科医院收治的82例晚期NSCLC患者的临床资料, 根据治疗方案分为对照组40例和实验组42例。对照组口服盐酸安罗替尼胶囊, 12 mg/次, 1次/d, 连续14 d, 21 d为1个周期; 实验组在对照组基础上静脉滴注信迪利单抗注射液, 200 mg/次, 每21天给药1次。两组均治疗至病情进展或不可耐受药物副作用为止。比较两组的临床疗效、血清肿瘤标志物、免疫功能指标及治疗期间药物不良反应情况, 记录随访1年期间患者的生存情况, Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 比较两组的累积生存率。**结果** 研究开展期间共3例脱落。治疗后, 实验组和对照组的客观缓解率分别为30.95%和12.50%, 疾病控制率分别为85.71%和65.00%, 两组比较, 实验组均高于对照组($P < 0.05$)。实验组治疗前后血清CA125、CYFRA21-1差值均高于对照组($P < 0.05$)。实验组治疗前后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK差值均高于对照组($P < 0.05$)。治疗期间, 实验组Ⅲ级血小板减少症1例、Ⅲ级高血压1例, 对照组Ⅲ级出血1例、Ⅳ级高血压1例, 其余不良反应均为Ⅰ、Ⅱ级; 两组的各项药物不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。截至随访结束, 实验组和对照组累积生存率分别为64.29%和47.50%, 两组的累积生存率比较, 实验组高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 安罗替尼联合信迪利单抗治疗晚期NSCLC临床疗效确切, 可降低患者的血清肿瘤标志物水平、有效改善患者免疫功能, 不良反应可耐受, 使患者生存获益。

关键词: 非小细胞肺癌; 安罗替尼; 信迪利单抗; 临床疗效; 生存

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

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

Bei-ye Zhou, Fang Wang, Yin Liu

(Department of Laboratory, Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200435, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical efficacy and survival of Anlotinib combined with Sintilimab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The clinical data of eighty-two patients with advanced NSCLC admitted to the department of respiratory medicine of Shanghai pulmonary hospital from December 2018 to December 2020 were reviewed, and they were divided into an experimental group of 42 cases and a control group of 40 cases according to the treatment plan. The control group was given oral Anlotinib, 12 mg each time, once a day, for 14 consecutive days, with a cycle of 21 days, and the experimental group was given intravenous infusion of Sintilimab injection on the basis of the control group, 200 mg each time, 1 dose every 21 days. Both groups were treated until disease progression or intolerable drug side effects. The clinical efficacy, serum

收稿日期: 2022-07-20

* 基金项目: 国家自然科学基金(No.: 31801111)

[通信作者] 刘银, E-mail: liuyin@tongji.edu.cn; Tel: 19921544615

tumor markers, and immune function index levels were evaluated and compared between the two groups, the adverse drug reactions during the treatment period were counted, and the patients' survival was recorded during the 1-year follow-up. **Results** During the study period, 3 cases dropped out. After treatment, the objective remission rates of the experimental group and the control group were 30.95% and 12.50%, and the disease control rates were 85.71% and 65.00%. The experimental group was higher than the control group ($P < 0.05$). The differences of serum CA125 and CYFRA21-1 levels in the experimental group before and after treatment were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The differences of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, and NK in the experimental group before and after treatment were higher than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, there were 1 case of grade III thrombocytopenia and 1 case of grade III hypertension in the experimental group, 1 case of grade III bleeding and 1 case of grade IV hypertension in the control group, and the rest of the adverse reactions were grades I to II. There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions ($P > 0.05$). By the end of the follow-up, the cumulative survival rates of the experimental group and the control group were 64.29% and 47.50%. The cumulative survival rate curves of the two groups were compared, and the experimental group was higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Anlotinib combined with Sintilimab has definite clinical efficacy in the treatment of advanced NSCLC, which can effectively improve the immune function of patients, with tolerable adverse reactions and improved prognosis.

Keywords: carcinoma, non-small-cell lung; anlotinib; sintilimab; clinical efficacy; survival

肺癌是我国常见的呼吸系统恶性肿瘤,发病率和致死率高,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的80%以上,对人们的生命健康造成严重威胁^[1]。NSCLC初期临床症状特异性低,部分患者确诊时已至中晚期,化疗是其主要治疗手段。多数患者在接受一线化疗后疾病仍无法控制,接受二线或后线治疗的有效率低,生存获益较小,且患者由于自身基础疾病或不能耐受化疗的不良反应,无法继续接受二三线化疗方案^[2]。因此,寻找其他治疗晚期NSCLC的方案迫在眉睫。

随着分子靶向治疗和免疫治疗药物研究的深入,其毒性低、靶向性强的优势逐步显现。安罗替尼属于多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs),可有效抑制肿瘤血管生成,对多种恶性肿瘤疗效确切,但其单药治疗晚期NSCLC疗效仍不理想^[3]。信迪利单抗属于新型程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1, PD-1)抑制剂,有研究发现,其在复发难治性霍奇金淋巴瘤^[4]、晚期不可切除肝癌^[5]等恶性肿瘤的治疗中均使患者临床获益。另有报道显示^[6],信迪利单抗联合一线化疗方案治疗晚期NSCLC疗效显著。目前,关于安罗替尼联合信迪利单抗治疗晚期NSCLC的研究报道较少。本研究选取既往接受过2种或以上系统化疗方案后复发或转移的晚期NSCLC患者为研究对象,拟观察安罗替尼联合信迪利单抗的疗效及患者生存情况,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究按回顾性、非随机、平行对照、单中心临床研究设计。选取2018年12月—2020年12月同济大学附属上海市肺科医院收治的82例晚期NSCLC患者的临床资料。纳入标准:①符合NSCLC诊断标准^[7-8],经病理学或细胞学检查确诊为NSCLC;②年龄>18岁;③卡氏评分>70分;④TNM分期Ⅲ_b、Ⅳ期;⑤≥1个可测量病灶;⑥预计生存期>3个月;⑦既往接受过≥2种系统化疗方案后复发或转移者,拟接受后线治疗方案;⑧临床资料完整。排除标准:①合并其他部位原发性恶性肿瘤;②合并其他部位重要脏器功能障碍;③沟通交流障碍或有精神病史;④严重过敏体质者;⑤存在远端转移;⑥近期应用免疫抑制剂治疗;⑦妊娠期或哺乳期女性;⑧未完成治疗周期者;⑨依从性差、失访者。两组患者的性别构成、年龄、体质量指数、TNM分级和卡氏评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表1)。本研究经医院医学伦理委员会批准(批号2019-0032)。

1.2 主要药物、试剂与仪器

盐酸安罗替尼胶囊(南京正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20180004,规格:12 mg),信迪利单抗注射液(苏州信达生物制药有限公司,国药准字S20180016,规格:10 mL:100 mg),CD3、CD4、

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(年, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	TNM 分级/例		卡氏评分 ($\bar{x} \pm s$)
					Ⅲ _b 级	Ⅳ 级	
对照组	40	26/14	62.30 ± 7.18	21.71 ± 2.05	13	27	80.61 ± 7.10
实验组	42	28/14	62.55 ± 8.21	22.05 ± 2.12	14	28	81.09 ± 6.85
χ^2/t 值		0.025	0.146	0.738		0.006	0.312
P 值		0.874	0.884	0.463		0.936	0.756

CD8、CD16、CD56 抗体及阴性对照均购自美国 BD 公司。FACSCalibur 型流式细胞仪(美国 BD 公司), Cobas e411 全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒(瑞士罗氏公司)。

1.3 治疗方法

根据治疗方案,82 例晚期 NSCLC 患者分为对照组 40 例和实验组 42 例。对照组口服盐酸安罗替尼胶囊,12 mg/次,1 次/d,连续 14 d,21 d 一个周期;实验组在对照组的基础上静脉滴注信迪利单抗注射液,200 mg/次,30 ~ 60 min 滴注完毕,每 21 天给药 1 次。两组均治疗至病情进展或不可耐受副作用为止。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 参照实体瘤疗效评价标准 1.1^[9] 评估治疗 4 个周期后的临床疗效,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。客观缓解率=(CR+PR)/总例数,疾病控制率=(CR+PR+SD)/总例数。

1.4.2 血清肿瘤标志物 分别采集患者治疗前、治疗 4 个周期后的清晨空腹静脉血各 5 mL,3 000 r/min 离心 8 min,离心半径 12 cm,取上清液。采用全自动电化学发光免疫分析仪检测糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)和细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)水平,严格按照试剂盒和仪器操作说明书进行。

1.4.3 血清免疫功能指标 应用 EDTA 抗凝真空管采集患者治疗前、治疗 4 个周期后的清晨空腹静脉血各 2 mL。各管加入抗凝全血 100 μ L,分别加入相

应抗体及同型对照试剂 20 μ L,混匀后避光室温孵育 15 ~ 20 min,各管加入 1 mL 红细胞溶解液,继续孵育 8 ~ 10 min,1 200 r/min 离心 5 min,离心半径 10 cm,弃去上清液。用 500 μ L 磷酸盐缓冲液洗涤 1 次后再次重悬,1 h 内用流式细胞仪检测,采用 Cell Ques 软件进行分析,检测抗凝全血中 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺T 淋巴细胞及 NK 细胞(CD16⁺CD56⁺)占比,计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.4.4 不良反应 比较治疗期间两组患者的药物不良反应,参照常见不良事件评价标准(CTCAE)4.0 版^[10]评估,包括 I ~ IV 级。

1.4.5 生存情况 采用电话或复诊方式随访,每月随访 1 次,随访 1 年,以随访时间截止或全因死亡为终点事件。总生存期定义为接受治疗至死亡或随访时间截止的时间。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,比较采用 Log rank χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较

两组患者的客观缓解率和疾病控制率比较,经 χ^2 检验,差异均有统计学意义($\chi^2 = 4.072$ 和 4.767, $P = 0.004$ 和 0.029),实验组客观缓解率和疾病控制率均高于对照组。见表 2。

表 2 两组患者的临床疗效比较 例(%)

组别	n	CR	PR	SD	PD	客观缓解率	疾病控制率
对照组	40	0(0.00)	5(12.50)	21(52.50)	14(35.00)	5(12.50)	26(65.00)
实验组	42	1(2.38)	12(28.57)	23(54.76)	6(14.29)	13(30.95)	36(85.71)

2.2 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物差值的比较

两组患者治疗前后血清 CA125 和 CYFRA21-1 的差值比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 实验组均高于对照组。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物差值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CA125/(u/mL)	CYFRA21-1/(ng/mL)
对照组	40	39.13 ± 8.13	18.23 ± 4.12
实验组	42	48.85 ± 9.86	26.06 ± 5.47
t 值		4.857	7.294
P 值		0.000	0.000

2.3 两组患者治疗前后血清免疫功能指标差值的比较

两组患者治疗前后 CD3⁺ 占比、CD4⁺ 占比、CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 细胞差值比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 实验组高于对照组。见表 4 和图 1。

2.4 两组患者治疗期间不良反应比较

治疗期间两组发生的药物不良反应主要有血

小板减少症、出血、高血压、肝肾功能异常、手足综合征、甲状腺功能减退、胃肠道反应。对照组与实验组各项药物不良反应发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者生存情况比较

截至随访结束, 实验组生存 27 例, 对照组生存 19 例。实验组和对对照组累积生存率分别为 64.29% (27/42) 和 47.50% (19/40), 两组的累积生存率比较, 经 Log rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.021, P=0.045$), 实验组高于对照组。见图 2。

表 4 两组患者治疗前后血清免疫功能指标差值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK/%
对照组	40	3.25 ± 0.78	0.89 ± 0.26	0.21 ± 0.06	0.94 ± 0.16
实验组	42	6.65 ± 1.46	3.51 ± 0.83	0.43 ± 0.09	1.12 ± 0.23
t 值		13.058	19.087	12.597	4.095
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

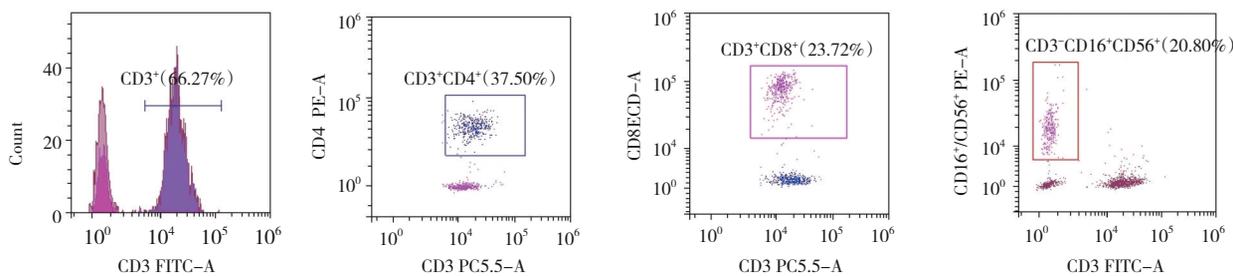


图 1 外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK 细胞流式细胞图

表 5 两组患者治疗期间不良反应比较 例(%)

组别	n	血小板减少症		出血		高血压		肝肾功能异常	
		I、II	III、IV	I、II	III、IV	I、II	III、IV	I、II	III、IV
对照组	40	7(17.50)	0(0.00)	3(7.50)	1(2.50)	4(10.00)	1(2.50)	3(7.50)	0(0.00)
实验组	42	9(21.43)	1(2.38)	4(9.52)	0(0.00)	5(11.90)	1(2.38)	5(11.90)	0(0.00)
χ^2 值		0.496		0.005		0.056		0.451	
P 值		0.481		0.942		0.813		0.502	

组别	手足综合征		甲状腺功能减退		胃肠道反应	
	I、II	III、IV	I、II	III、IV	I、II	III、IV
对照组	1(2.50)	0(0.00)	7(17.50)	0(0.00)	12(30.00)	0(0.00)
实验组	1(2.38)	0(0.00)	8(19.05)	0(0.00)	15(35.71)	0(0.00)
χ^2 值	0.001		0.033		0.303	
P 值	0.972		0.856		0.582	

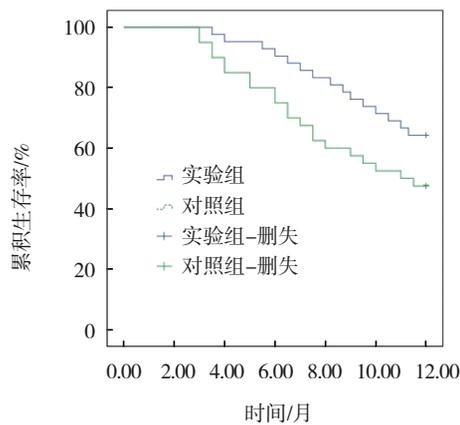


图2 两组患者的Kaplan-Meier生存曲线图

3 讨论

晚期NSCLC无法治愈，一线治疗易复发或转移，二线治疗效果不理想且毒副作用强，寻找有效治疗方案延长患者的生存期，提高生活质量有重要临床意义。分子靶向治疗和免疫治疗在晚期实体肿瘤治疗中的地位逐步提升。肿瘤内新生血管是为癌细胞提供养分和氧气的重要部位，同时也是癌细胞向远处转移的重要通道，因此靶向抑制肿瘤内促血管生成因子对抑制肿瘤生长至关重要^[11]。TKIs可抑制肿瘤细胞的多个促血管生成因子活性，包括血管内皮生长因子(VEGF)及下游信号通路因子、成纤维细胞生长因子(FGFR)等，有效抑制新生血管生成。TKIs对多种恶性肿瘤的抑制效果显著，但临床疗效仍需进一步提高。有报道显示，恶性肿瘤细胞表面可高表达PD-1蛋白，与相应配体结合后可使癌细胞逃脱免疫细胞的监控，造成免疫逃逸，因此通过抑制PD-1活性可增强抗肿瘤效果^[12]。有报道显示^[13]，应用PD-1抑制剂联合化疗可有效延长患者的生存时间，且安全性高。新型重组全人源免疫球蛋白G4型PD-1抑制剂信迪利单抗已被证实多种恶性肿瘤治疗中效果显著，PD-1靶点占位率高，探讨其与TKIs联合用于晚期NSCLC的治疗中能否使患者生存获益有重要临床意义^[14]。

本研究显示，治疗后，实验组的客观缓解率和疾病控制率均高于对照组；截至随访结束，实验组和对照组生存率比较，差异有统计学意义；提示安罗替尼联合信迪利单抗治疗晚期NSCLC临床疗效确切，可使患者生存获益。一项关于晚期

NSCLC应用信迪利单抗治疗的真实世界研究显示^[15]，65例晚期NSCLC患者接受信迪利单抗单药治疗的客观缓解率为32.3%，与本研究的30.95%结果相近，临床控制率为47.7%，较本研究低，可能与本研究纳入患者均能接受安罗替尼联合治疗有关。本研究显示，实验组治疗前后血清CA125、CYFRA21-1、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK的差值高于对照组，提示安罗替尼联合信迪利单抗可降低晚期NSCLC患者的血清肿瘤标志物水平、提高免疫功能。信迪利单抗通过与PD-1占位结合，阻断其配体PD-L1/2的结合，从而解除免疫逃逸状态，转换为免疫许可状态，同时可活化CD4⁺T细胞增强其靶向癌细胞杀伤作用，增强T细胞在肿瘤中的浸润程度，调节肿瘤微环境^[16]。安罗替尼通过靶向抑制多种促血管生成因子而使肿瘤内异常血管正常化，信迪利单抗调控肿瘤免疫微环境，因此推测二者可协同增强抗肿瘤作用。

本研究发现，治疗期间两组不良反应多为I、II级，实验组和对照组III、IV级不良反应均有2例，两组的各项药物不良反应发生率均无差异，提示安罗替尼联合信迪利单抗治疗晚期NSCLC安全可靠。免疫抑制治疗可激活机体抗肿瘤免疫反应，改善患者免疫功能，但可能使患者出现免疫相关不良反应，如血小板减少症、内分泌疾病、肝肾功能异常等^[17]。报道显示^[18]，由于免疫抑制剂起效较快，快速缩小肿瘤体积，导致肺部空洞，可能引起咯血、栓塞等情况。本研究中出现出血不良反应约10%，未发生咯血现象。本研究发现胃肠道不良反应发生率较高，总发生率超过15%的不良反应还包括血小板减少症、甲状腺功能减退，实验组稍高但与对照组无差异，均在可控范围，考虑由于联合用药且晚期患者免疫力较低，导致不良反应稍增加，但经过对症干预或调整药物后，不良反应均可控，患者可以耐受，提示联合用药安全性好。截至随访结束，两组的生存率比较，差异有统计学意义，实验组高于对照组，提示联合用药可使患者生存获益。

综上所述，安罗替尼联合信迪利单抗治疗晚期NSCLC临床疗效确切，可降低患者的血清肿瘤标志物水平、有效改善患者免疫功能，不良反应可耐受，使患者生存获益。但仍需进一步增加样

本量, 延长随访时间继续探索安罗替尼联合信迪利单抗在晚期 NSCLC 患者中的治疗效果。

参 考 文 献 :

- [1] 林艳苹, 张强, 陆彦霓, 等. 云南省肿瘤医院 2005 年-2014 年肺癌流行病学特征变化趋势分析[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(3): 142-149.
- [2] DURM G, HANNA N. Second-line chemotherapy and beyond for non-small cell lung cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2017, 31(1): 71-81.
- [3] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家组. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2020 版)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(46): 3659-3673.
- [4] SHI Y K, SU H, SONG Y P, et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Haematol, 2019, 6(1): e12-e19.
- [5] FU L L, CHEN P, WANG S J, et al. Complete pathological response with diabetic ketoacidosis to the combination of sintilimab and anlotinib in an unresectable hepatocellular carcinoma patient: a case report[J]. Anticancer Drugs, 2022, 33(1): e741-e746.
- [6] 林恒, 谢强. PD-1 抑制剂一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(6): 436-440.
- [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家委员会, 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非小细胞肺癌专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(44): 3561-3567.
- [8] 钟文昭, 中国胸部肿瘤研究协作组, 中国抗癌协会肺癌专业委员会, 等. 肺癌多学科团队诊疗中国专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10): 817-828.
- [9] EISENHAUER E A, 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] U. S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0[J]. Cardiac Disorders, 2010, 6(14): 194-196.
- [11] MALAPELLE U, ROSSI A. Emerging angiogenesis inhibitors for non-small cell lung cancer[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2019, 24(2): 71-81.
- [12] YUAN L Q, YE J R, FAN D. The B7-H4 gene induces immune escape partly via upregulating the PD-1/Stat3 pathway in non-small cell lung cancer[J]. Hum Immunol, 2020, 81(5): 254-261.
- [13] 王元花, 彭小燕, 刘晓君, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂对比常规疗法治疗癌症的有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(10): 1731-1738.
- [14] LIANG H G, WANG M Z. Prospect of immunotherapy combined with anti-angiogenic agents in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 7707-7719.
- [15] 任一鸣. 信迪利单抗治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效与安全性的真实世界研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2021.
- [16] ZHANG F, BAI H, GAO R R, et al. Dynamics of peripheral T cell clones during PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(12): 2599-2611.
- [17] REESE S W, CONE E, MARCHESE M, et al. Lessons from pharmacovigilance: pulmonary immune-related adverse events after immune checkpoint inhibitor therapy[J]. Lung, 2021, 199(2): 199-211.
- [18] 李奋强, 苏东君, 李更相, 等. 经支气管动脉和非支气管性体动脉栓塞治疗原发性肺癌咯血临床效果[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30(1): 52-56.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 周蓓焯, 王芳, 刘银. 安罗替尼联合信迪利单抗对晚期非小细胞肺癌的临床疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(23): 28-33.

Cite this article as: ZHOU B Y, WANG F, LIU Y. Clinical efficacy of anlotinib combined with sintilimab in treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(23): 28-33.