

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002878

PD-1 免疫治疗联合贝伐单抗进行抗血管生成双靶治疗 IV 期肺腺癌疗效、短期生存及对细胞免疫功能的影响

郭仁华¹, 卿毅¹, 李林², 白娟¹, 李玲¹, 朱海波¹, 伍建蓉¹

(成都大学附属医院 1. 肿瘤科; 2. 放射科, 成都 610081)

【摘要】目的:观察程序性细胞死亡因子 1(programmed cell death 1, PD-1)免疫治疗联合贝伐单抗进行抗血管生成双靶治疗 IV 期肺腺癌的疗效, 并分析其对细胞免疫功能、短期预后和不良反应的影响。**方法:**选取成都大学附属医院 2018 年 12 月至 2020 年 8 月收治的 IV 期肺腺癌患者 67 例, 按照治疗方式不同分为对照组($n=33$)和联合组($n=34$), 对照组予以化疗+PD-1 抑制剂治疗, 联合组予以化疗+PD-1 抑制剂+贝伐单抗治疗, 比较 2 组患者近期治疗疗效、治疗前后细胞免疫功能、卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分变化情况、不良反应及无进展生存期。**结果:**联合组患者治疗总有效率和疾病控制率分别为 29.41% 和 79.41%, 显著高于对照组的 9.09% 和 54.55% ($P<0.05$); 治疗后, 联合组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著高于对照组 ($P<0.05$), CD8⁺ 与对照组患者比较无统计学差异 ($P>0.05$); 联合组患者 KPS 评分增加稳定率为 73.53%, 显著高于对照患者的 45.45% ($P<0.05$); 联合组患者骨髓抑制、消化道反应、血液毒性、肝肾功能损害及周围神经毒性不良反应发生率与对照组患者比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 联合组患者中位无进展生存期为 9.73 个月, 对照组患者中位无进展生存期为 6.05 个月, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论:**PD-1 免疫治疗联合贝伐单抗进行抗血管生成双靶治疗 IV 期肺腺癌, 可明显提高近期治疗疗效, 改善患者免疫功能, 提高其生存质量, 延长其无进展生存时间。

【关键词】程序性细胞死亡因子 1; 肿瘤微环境; 免疫治疗; 抗血管生成; 非小细胞肺癌; 免疫功能; 生存预后

【中图分类号】R730.51

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-04-06

Efficacy and short-term survival of PD-1 immunotherapy combined with bevacizumab for double-target anti-angiogenic therapy on stage IV lung adenocarcinoma and its influence on cellular immune function

Wu Renhua¹, Qing Yi¹, Li Lin², Bai Juan¹, Li Ling¹, Zhu Haibo¹, Wu Jianrong¹

(1. Department of Oncology; 2. Department of Radiology, Affiliated Hospital of Chengdu University)

【Abstract】Objective: To observe the efficacy of programmed cell death 1 (PD-1) immunotherapy combined with bevacizumab for double-target anti-angiogenic therapy on stage IV lung adenocarcinoma, and to analyze its influence on cellular immune function, short-term prognosis and adverse reactions. **Methods:** A total of 67 patients with stage IV lung adenocarcinoma admitted to our hospital between December 2018 and August 2020 were selected in this study and they were divided into control group ($n=33$) and combined group ($n=34$) according to different treatment methods. Control group were treated with chemotherapy + PD-1 inhibitor, and combined group were treated with chemotherapy + PD-1 inhibitor + bevacizumab. The short-term treatment efficacy, changes of cellular immune function and Karnofsky performance status (KPS) score before and after treatment, adverse reactions and progression-free survival time were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of treatment and disease control rate of combined group were 29.41% and 79.41% respectively, which were significantly higher than 9.09% and 54.55% of control group ($P<0.05$). After treatment, the CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in combined group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$), and there was no significant difference in CD8⁺ compared to control group ($P>0.05$). The increase and stable rate of KPS score of patients in combined

group was significantly higher than that in control group (73.53% vs. 45.45%) ($P<0.05$). There were no significant differences in the incidence of adverse reactions such as bone marrow suppression, gastrointestinal reactions, blood toxicity, liver-kidney functional damage and peripheral neurotoxicity in combined group compared with those in control group ($P>0.05$).

作者介绍: 郭仁华, Email: 529748209@qq.com,

研究方向: 肿瘤精准治疗。

通信作者: 伍建蓉, Email: 2401403457@qq.com。

基金项目: 四川省科技厅课题资助项目 (编号: 2019YJ0652)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210713.1834.002.html>

(2021-07-14)

The median progression-free survival time were 9.73 months in combined group and were 6.05 months in control group, with significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion:** PD-1 immunotherapy combined with bevacizumab for double-target anti-angiogenic therapy of stage IV lung adenocarcinoma can significantly enhance the short-term treatment efficacy, improve the immune function, promote the quality of life and prolong the progression-free survival time.

【Key words】programmed cell death 1; tumor microenvironment; immunotherapy; anti-angiogenesis; non-small cell lung cancer; immune function; survival prognosis

肺癌是全世界发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌总病例数的 80%~85%^[1]。研究表明,靶向治疗药物极大地改善和延长了表皮生长因子受体、间变性淋巴瘤激酶等驱动基因阳性 NSCLC 患者预后和生存^[2]。2020 年关于晚期 NSCLC 抗血管生成指南中提出,对于驱动基因阴性的晚期非鳞 NSCLC 患者推荐以含铂方案化疗联合抗血管生成治疗或免疫检查点抑制剂免疫治疗作为一线治疗方案^[3]。目前临床研究表明,抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗晚期 NSCLC 具有较好的有效性和安全性^[4]。但既往报道均为 I 期或 II 期探索性研究,有关结果值得进一步探讨^[5]。此外,新型免疫检查点抑制剂和抗血管生成药物的开发应用,为晚期 NSCLC 提供了更多的治疗选择^[6]。基于此,本研究通过观察程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death 1, PD-1)免疫治疗联合贝伐单抗进行抗血管生成双靶治疗 IV 期肺腺癌的疗效,并分析其对细胞免疫功能、短期预后和不良反应的影响,详细报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取成都大学附属医院 2018 年 12 月至 2020 年 8 月收治的 67 例 IV 期肺腺癌患者作为研究对象。纳入标准:①病理学或组织学明确诊断为 IV 期 NSCLC,均为腺癌患者;②程序性死亡因子 1 配体 L(programmed death 1 ligand, PD-L1)肿瘤比例评分 $\geq 1\%$;③表皮生长因子受体、间变性淋巴瘤激酶等驱动基因均为阴性,无法通过手术进行治疗;④既往治疗未使用免疫检查点抑制剂及贝伐单抗;⑤预估生存期大于 3 个月;⑥符合《赫尔辛基实验准则》。排除标准:①合并肺间质疾病史或肺纤维化史者;②排除有其他抗体治疗的输液反应史者;③自身免疫性疾病者;④严重心血管疾病者。按照治疗方式不同将患者分为对照组($n=33$)和联合组($n=34$),其临床

一般资料对应如下:性别(男:女)为(19:14 和 21:13, $\chi^2=0.122, P=0.727$),年龄为[45~81 (67.24 $\pm$ 10.63) 岁和 46~84 (68.01 $\pm$ 10.70) 岁, $t=0.295, P=0.769$], 2 组患者基本资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 均衡可比。本次研究通过成都大学附属医院医学伦理委员会批准。全部患者在治疗前均签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 对照组 免疫检查点抑制剂:卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司, 国药准字 S20190027) 200 mg/次, 第 1 天, 静脉滴注 1 h, 每 3 周 1 次, 或者信迪利单抗(信达生物制药(苏州)有限公司, 国药准字 S20180016) 200 mg/次, 静脉滴注 1 h, 每 3 周 1 次。化疗方案:培美曲塞 500 mg/m², 第 1 天, 静脉滴注, 顺铂 75 mg/m², 第 1~3 天, 静脉滴注 1 h, 或者吉西他滨 1 000 mg/m², 第 1、8 天, 静脉滴注 1 h, 顺铂 75 mg/m², 第 1~3 天, 静脉滴注 1 h。每 3 周为 1 个化疗周期。根据患者获益及耐受情况, 化疗 4~6 个周期。随后每 3 周第 1 天, 滴注 PD-1 抑制剂, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性为止。

1.2.2 联合组 在对照组治疗基础上, 联合贝伐单抗(Roche Diagnostics GmbH, 注册证号 S20170035)进行抗血管生成双靶治疗, 第 1 天, 贝伐单抗 7.5 mg/kg, 静脉滴注 1 h, 每 3 周重复 1 次联合治疗, 随后每 3 周第 1 天, 滴注免疫检查点抑制剂, 直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应为止。

1.3 观察指标

1.3.1 近期治疗疗效 疗效判定参照《肿瘤免疫治疗疗效评价的新标准》^[7], 新的免疫治疗疗效评价标准(immune-related response evaluation criteria in solid tumors, irRECIST)内容包括:4 周及以上 2 个连续观察点所有病变完全消失——完全缓解(immune-related complete response, irCR);4 周及以上 2 个连续观察点与基线肿瘤负荷(总测量肿瘤负荷)相比下降 $\geq 30\%$ ——部分缓解(immune-related partial response, irPR);与基线肿瘤负荷(总测量肿瘤负荷)相比增加 $\geq 20\%$ ——疾病进展(immune-related progressive disease, irPD), 不符合 irCR 和 irPR 标准, 且未出现 irPD——疾病稳定(immune-related stable response, irSD);其中总有效率=(irCR+irPR)/总例数 $\times 100\%$, 疾病控制率=(irCR+irPR+irSD)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 免疫功能 采用流式细胞仪检测 2 组患者治疗前后外周血 T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺以及 CD4⁺/CD8⁺)变化情况。

1.3.3 卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分变化情况 采用 KPS 评分法进行评估,将 2 组患者 KPS 评分变化情况分为 3 个等级:①增加:治疗后 KPS 评分相比于治疗前增加 10 分以上;②稳定:治疗后 KPS 评分相比于治疗前增加或减少 10 分以下;③降低:治疗后 KPS 评分相比于治疗前减少 10 分以上。

1.3.4 不良反应 根据世界卫生组织抗肿瘤药物不良反应标准进行评价,分为 0~Ⅳ级,观察、记录 2 组患者骨髓抑制、消化道反应、血液毒性、肝肾功能损害及周围神经毒性等毒副作用发生情况。

1.3.5 短期生存预后 治疗完成后以电话回访形式对全部患者进行随访,随访截止时间为 2021 年 3 月,其中联合组有 1 例 NSCLC 患者因失去联系而脱落,余下患者均取得随访,随访以患者疾病进展或死亡或未次随访而终止,记录 2 组患者无进展生存期,无进展生存期指从治疗开始第 1 天到疾病进展或因任何原因死亡之间的时间。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 20.0 软件包对所有数据进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组组间对比采用独立 t 检验方法处理,本组组内治疗前后采用配对 t 检验方法处理;计数资料以百分比(%)表示,对比采用卡方检验方法处理;等级资料对比采用 2 组秩和检验方法处理;生存预后分析采用 Kaplan-Meier 方法处理,生存率以率(%)表示,对比采用 log-rank 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组近期治疗疗效比较

联合组患者治疗总有效率和疾病控制率分别为 29.41% 和 79.41%,显著高于对照组的 9.09% 和 54.55% ($P<0.05$) (表 1);具体影像学检查结果对比详见图 1。

2.2 2 组免疫功能比较

治疗前,2 组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 以及 $CD4^+/CD8^+$ 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,联合组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 显著高于对照组患者($P<0.05$), $CD8^+$ 与对照组患者比较无统计学差异($P>0.05$)(表 2)。

2.3 2 组 KPS 评分变化情况比较

联合组患者 KPS 评分增加稳定率为 73.53%,显著高于对照组患者的 45.45%,2 组患者 KPS 评分变化情况比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表 3)。

2.4 2 组不良反应发生情况比较

联合组患者骨髓抑制、消化道反应、血液毒性、肝肾功能损害及周围神经毒性不良反应发生率与对照组患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Ⅲ级不良反应中,2 例骨髓抑制经对症处理后明显改善,4 例消化道反应和 1 例肝肾功能损害经予以糖皮质激素治疗后缓解,1 例周围神经毒性经对症处理后患者情况平稳,2 组患者均未出现Ⅳ级及以上不良反应,安全性良好(表 4)。

表 1 2 组近期治疗疗效比较(n, %)

组别	疗效				总有效率	疾病控制率
	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展		
联合组(n=34)	4(11.76)	6(17.65)	17(50.00)	7(20.59)	10(29.41)	27(79.41)
对照组(n=33)	1(3.03)	2(6.06)	15(45.45)	15(45.45)	3(9.09)	18(54.55)
$Z\chi^2$ 值	2.570				4.422	4.695
P 值	0.010				0.035	0.030

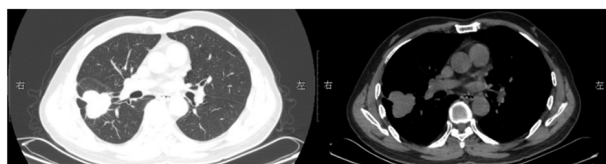
表 2 2 组治疗前后免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	$CD3^+/\%$	$CD4^+/\%$	$CD8^+/\%$	$CD4^+/CD8^+$
联合组(n=34)	治疗前	54.16 ± 7.92	31.49 ± 4.11	28.57 ± 3.05	1.10 ± 0.13
	治疗后	67.21 ± 5.04	35.07 ± 4.38^{ab}	28.83 ± 2.91	1.20 ± 0.18^{ab}
对照组(n=33)	治疗前	54.03 ± 7.87	31.23 ± 4.20	28.62 ± 2.94	1.09 ± 0.16
	治疗后	49.87 ± 6.25^a	27.61 ± 3.93^a	27.99 ± 2.87	0.99 ± 0.15^a

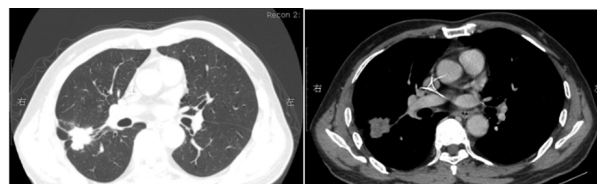
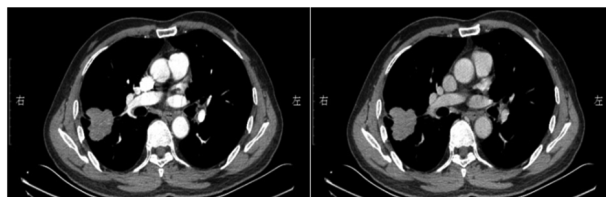
注:a,与同组治疗前比较, $P<0.05$;b:与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表 3 2 组 KPS 评分变化情况比较(n, %)

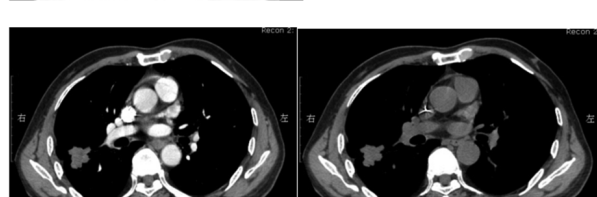
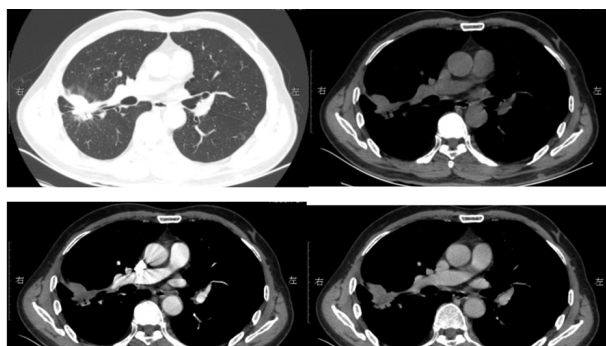
组别	评分变化			增加稳定率
	增加	稳定	降低	
联合组(n=34)	21(61.76)	4(11.76)	9(26.47)	25(73.53)
对照组(n=33)	12(36.36)	3(9.09)	18(54.55)	15(45.45)
$Z\chi^2$ 值	2.290			5.486
P 值	0.022			0.019



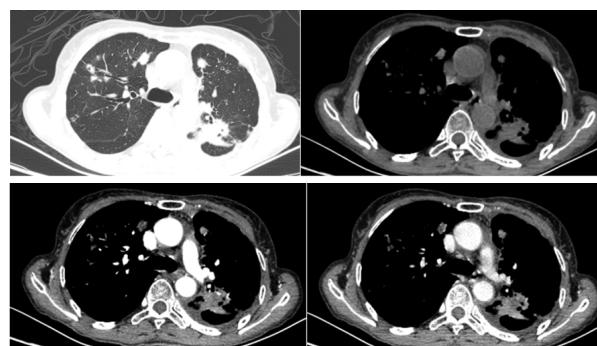
A. 患者 1(联合组)(2019-03-01),右肺下叶背段肺腺癌。平扫呈等密度,浅分叶状,邻近胸膜牵拉增厚,增强后动脉期轻度强化,其内可见血管造影征,静脉期强化较动脉期明显



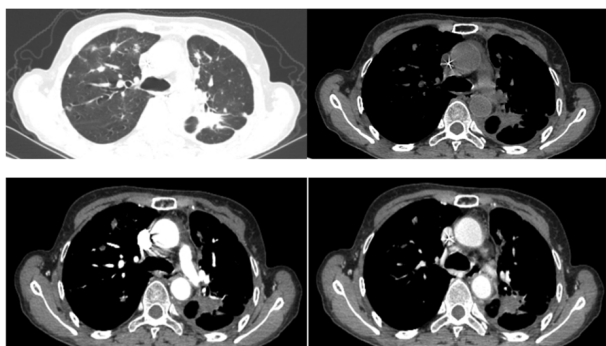
C. 患者 1(联合组)(2019-07-31),完成 6 个周期联合治疗后,予以 PD-1 免疫治疗及抗血管生成双靶维持治疗期间,右肺下叶背段病灶较 2019-02-22 缩小,总疗效评价 irPR



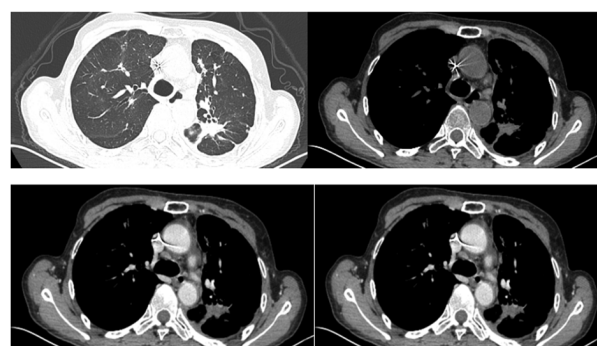
B. 患者 1(联合组)(2019-06-12),经过 4 个周期化疗联合 PD-1 免疫治疗及抗血管生成双靶治疗后,右肺下叶背段病灶明显缩小,近期疗效评价为 irPR



D. 患者 2(对照组)(2019-07-30),左肺下叶背段肺腺癌伴肺内多发转移。平扫呈等密度,其内可见空泡征,邻近胸膜牵拉增厚伴局限性积液,增强后轻度-中度强化,动脉期病灶内可见血管造影征



E. 患者 2(对照组)(2019-11-09),经过 4 个周期化疗联合 PD-1 免疫治疗后,病灶缩小,近期疗效评价为 irSD



F. 患者 2(对照组)(2020-01-18),予以 PD-1 免疫治疗维持治疗期间,病灶较 2019-11-09 缩小,近期疗效评价为 irSD

图 1 患者治疗前后 CT

表 4 2 组不良反应发生情况比较 (n, %)

不良反应	联合组 (n=34)			对照组 (n=33)		
	I / II 级	III 级	总发生率	I / II 级	III 级	总发生率
骨髓抑制	9 (26.47)	1 (2.94)	10 (29.41)	7 (21.21)	1 (3.03)	8 (24.24)
消化道反应	8 (23.53)	2 (5.88)	10 (29.41)	8 (24.24)	2 (6.06)	10 (30.30)
血液毒性	4 (11.76)	0 (0.00)	4 (11.76)	2 (6.06)	0 (0.00)	2 (6.06)
肝肾功能损害	1 (2.94)	1 (2.94)	2 (5.88)	2 (6.06)	0 (0.00)	2 (6.06)
周围神经毒性	2 (5.88)	1 (2.94)	3 (8.82)	3 (9.09)	0 (0.00)	3 (9.09)

2.5 2 组患者短期生存预后比较

截至末次随访时间,联合组患者中位无进展生存期为 9.73(95%CI=7.13~12.33)个月,对照组患者中位无进展生存期为 6.05(95%CI=5.01~7.10)个月,差异有统计学意义(log-rank=5.876, $P=0.015$)。

3 讨 论

免疫检查点抑制剂为代表的肿瘤免疫治疗极大地改变了 NSCLC 治疗的前景,成为一线 NSCLC 治疗方案的一部分^[8]。一项临床试验表明,与单纯化疗相比,PD-1/PD-L1 抑制剂+化疗进行治疗可显著提高 NSCLC 患者总生存率、无进展生存率及总有效率^[9]。但单一使用 PD-1/PD-L1 抗体治疗可能仅有一小部分患者能够从中获益,这可能与肿瘤微环境的复杂性和动态性有关^[10]。有证据表明,血管生成可能与肿瘤微环境的免疫抑制有关,从而增强肿瘤细胞的免疫逃逸^[11]。近年来不断有研究表明,免疫治疗联合放射治疗、化疗及靶向药物治疗可显著提高肿瘤相关免疫原性^[12-13]。抗 PD-1 或抗 PD-L1 治疗可提高抗血管生成治疗的敏感性并延长其疗效,反之抗血管生成治疗可通过支持血管变化来改善抗 PD-L1 治疗,有助于增强毒性 T 细胞浸润和活性,以及破坏肿瘤细胞,故当肿瘤内高内皮细胞微静脉形成时,抗血管生成抑制剂和检查点抑制剂联合使用会产生更持久的作用^[14]。Herbst RS 等^[15]研究显示,雷莫芦单抗联合帕博利珠单抗治疗 27 例 NSCLC 患者具有良好的抗肿瘤活性。

本研究使用免疫检查点抑制剂和贝伐单抗联合治疗 IV 期肺腺癌患者,结果显示联合组患者治疗总有效率和疾病控制率均显著高于对照组,表明免疫检查点抑制剂治疗联合贝伐单抗进行抗血管生成双靶治疗相比于单一免疫检查点抑制剂治疗可显著提高近期治疗疗效。考虑原由,免疫检查点抑制剂为一种人类免疫球蛋白 G4 单克隆抗体,可与 PD-1 受体相结合,从而阻断 PD-1 信号通路对免疫细胞的抑制作用,增强其对肿瘤细胞的免疫力,继而导致肿瘤坏死及单核细胞浸润至肿瘤内部;贝伐单抗是一种抗血管生成单克隆抗体,与血管生长因子结合后可抑制肿瘤血管新生,从而使异常新生血管正常化,进而增强免疫检查点抑制剂治疗疗效,与免

疫检查点抑制剂联合使用可能发挥协同作用^[16-18]。Reck M 等^[19]报道表明,阿特珠单抗+贝伐单抗+化疗治疗无表皮生长因子受体/间变性淋巴瘤激酶等基因突变的 NSCLC 患者,其中位总生存时间和中位无进展生存时间均显著长于贝伐单抗+化疗治疗。本研究结果与之相符。

T 细胞亚群水平是反映机体细胞免疫功能的重要指标^[20]。CD3⁺参与 T 细胞信号转导;CD4⁺识别抗原信号转导;CD8⁺为抑制性 T 细胞,在免疫反应中起杀伤细胞的作用;CD4⁺/CD8⁺可体现细胞免疫功能水平^[21]。本研究结果显示,治疗后,联合组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组患者,表明免疫检查点抑制剂治疗联合贝伐单抗进行抗血管生成双靶治疗可显著改善机体细胞免疫功能。分析原因,血管生长因子表达上调可使肿瘤微环境中 T 细胞功能降低,从而抑制抗肿瘤免疫反应,而予以贝伐单抗治疗可促进 T 细胞转运和浸润,从而增强肿瘤微环境中抗肿瘤免疫反应,联合免疫检查点抑制剂治疗可显著改善患者免疫功能,使肺腺癌患者最大程度获益^[22]。另外,本研究结果显示,联合组患者 KPS 评分增加稳定率显著高于对照组患者,无进展生存时间均显著长于对照组,但 2 组患者骨髓抑制、消化道反应、血液毒性、肝肾功能损害及周围神经毒性不良反应发生率比较无显著性差异,表明免疫检查点抑制剂联合贝伐单抗治疗并不会增加不良反应事件发生,还可有效提高患者生存质量并延长其短期生存时间。钱磊与冯继锋^[23]报道的有关晚期 NSCLC 抗血管生成联合免疫治疗的综述中也指出,免疫治疗联合抗血管生成双靶治疗用于治疗晚期 NSCLC 具有较好疗效和安全性。因此,本研究为抗血管生成双靶治疗联合 PD-1 免疫治疗晚期 NSCLC 提供了更充分的数据支持。但肿瘤微环境与机体免疫反应、血管生成之间的关系极为复杂,如何合理选择免疫治疗和抗血管生成药物种类,确定用药剂量、周期及联合用药安全性等,从而为 NSCLC 患者制定最佳联合方案,仍然是需要不断探索和解决的问题。另外,联合化疗必定会增加毒性,“去化疗”治疗模式是否能够成为未来探索的方向,尚需更多研究以佐证。本研究观察时间较短,纳入病例均为 PD-L1 肿瘤比例评分 $\geq 1\%$ 患者,后续工作中有待延长观

察时间,并扩大分析该治疗方法的受益人群,以进一步分析研究 PD-1 免疫治疗联合贝伐单抗进行抗血管生成双靶治疗Ⅳ期肺腺癌的疗效。

综上所述,PD-1 免疫治疗联合贝伐单抗进行抗血管生成双靶治疗Ⅳ期肺腺癌,可明显提高近期治疗疗效,改善患者免疫功能,提高其生活质量,延长其无进展生存时间,值得借鉴思考。

参考文献

- [1] Cheng XW, Leng WH, Mu CL. Efficacy and safety of S-1 maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer patients[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(21):5172-5179.
- [2] Qu JJ, Zhang YC, Chen X, et al. Newly developed anti-angiogenic therapy in non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2017, 9(11):10147-10163.
- [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]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(12):1063-1077.
- [4] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC[J]. N Engl J Med, 2018, 378(24):2288-2301.
- [5] Reck M, Shankar G, Lee A, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin for the first-line treatment of patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer, including patients with EGFR mutations[J]. Expert Rev Respir Med, 2020, 14(2):125-136.
- [6] Reck M, Wehler T, Orlandi F, et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab plus chemotherapy with or without bevacizumab versus bevacizumab plus chemotherapy in non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(22):2530-2542.
- [7] 任秀宝, 于津浦. 肿瘤免疫治疗疗效评价的新标准[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2011, 18(4):351-354.
- [8] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8):1623-1640.
- [9] Landre T, Des Guetz G, Chouahnia K, et al. First-line PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy vs chemotherapy alone for negative or <1% PD-L1-expressing metastatic non-small-cell lung cancers[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(2):441-448.
- [10] Xia LL, Liu YY, Wang Y. PD-1/PD-L1 blockade therapy in advanced non-small-cell lung cancer: current status and future directions [J]. Oncologist, 2019, 24(S1):S31-S41.
- [11] Li YM, Yi YL, Lin AQ, et al. A comparison of the efficacy of anti-angiogenic agents combined with chemotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer: a network Meta-analysis[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20(1):548-566.
- [12] Liang HG, Wang MZ. Prospect of immunotherapy combined with anti-angiogenic agents in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11(1):7707-7719.
- [13] Xu JP, Liu XY, Yang S, et al. Apatinib monotherapy or combination therapy for non-small cell lung cancer patients with brain metastases[J]. Oncol Res, 2020, 28(2):127-133.
- [14] Allen E, Jabouille A, Rivera LB, et al. Combined antiangiogenic and anti-PD-L1 therapy stimulates tumor immunity through HEV formation[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(385):9679-9693.
- [15] Herbst RS, Arkenau HT, Santana-Davila R, et al. Ramucirumab plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer, gastro-oesophageal cancer, or urothelial carcinomas (JVIDF): a multicohort, non-randomised, open-label, phase 1a/b trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(8):1109-1123.
- [16] 孙雪林, 周磊, 胡欣. PD-1 抑制剂纳武利尤单抗的药理作用与临床评价[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(12):41-45.
- [17] 樊慧杰, 袁静, 吴晶晶, 等. VEGFR2 多态性对贝伐珠单抗联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌患者效果及安全性的影响[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(2):99-104.
- [18] Hu B, Zhou X, Liu Y, et al. Comparison of chemotherapy plus bevacizumab vs. chemotherapy alone as third-line treatment or beyond for advanced non-small cell lung cancer: a propensity score-matched analysis[J]. Oncol Lett, 2018, 15(4):5671-5679.
- [19] Reck M, Socinski MA, Cappuzzo F, et al. Primary PFS and safety analyses of a randomized phase III study of carboplatin + paclitaxel +/- bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic nscLc (IMPOWER150)[J]. Ann Oncol, 2017, 28(11):77-78.
- [20] 袁帅, 金春晖, 袁可森, 等. 康莱特注射液在晚期非小细胞肺癌患者中的疗效观察及对 T 淋巴细胞水平的影响研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(9):1126-1130.
- [21] 谭于飞, 麻恒翔, 赵兵, 等. 靶动脉灌注维拉帕米和化疗药物治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(6):486-490.
- [22] 彭晓潇, 周清. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗的一线联合治疗[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(12):924-930.
- [23] 钱磊, 冯继锋. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成联合免疫治疗的理论基础及临床应用研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(15):95-98.

(责任编辑:唐秋姗)