

解剖有较大的差异,导致一些认识可能并不代表机体的实际生理解剖结构^[1]。利用高清晰度且具有一定放大功能的3D腹腔镜从活体解剖的角度去观察腹股沟区的肌肉筋膜结构,对腹股沟管的解剖认知和腹股沟疝的形成机制的进一步深入研究或将起到重大推进作用,值得进一步探索。

参考文献:

- [1] KONSCHAKE M, ZWIERZINA M, MORIGGLE B, et al. The inguinal region revisited: The surgical point of view: An anatomical-surgical mapping and sonographic approach regarding postoperative chronic groin pain following open hernia repair[J]. *Hernia*, 2020, 24(4):883-894.
- [2] 陈双. 从解剖入手做好腹股沟疝规范手术[J]. *中国实用外科杂志*, 2014, 34(5):384-385.
- [3] 崔慧先, 李瑞锡. 局部解剖学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社, 2018:100-101.
- [4] 江志鹏, 李亮. 实用腹股沟疝外科学[M]. 2版. 西安:世界图书出版公司, 2020:12.
- [5] 陈建发, 谢奎龙, 冯巧智, 等. 基于弓状下缘的腹腔镜内环网塞修补术治疗成人腹股沟斜疝的效果观察[J]. *广东医科大学学报*, 2020, 38(6):695-698.
- [6] 江志鹏, 杨斌, 李英儒, 等. 腹股沟管的解剖学观察[J]. *中国实用外科杂志*, 2014, 34(1):90-92.
- [7] 陈双, 江志鹏. 精索在腹股沟管内的固定及其意义[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(7):765-767.
- [8] 江志鹏, 李亮. 实用腹股沟疝外科学[M]. 2版. 西安:世界图书出版公司, 2020:50-51.
- [9] 徐达传. 局部解剖学[M]. 2版. 北京:高等教育出版社, 2015:163.
- [10] 裘法祖, 王健本, 张杜曾. 腹部外科临床解剖学[M]. 济南:山东科学技术出版社, 2001:32-34.
- [11] 关玲, 周维金, 翁长水. 解剖列车—徒手与动作治疗的肌肉筋膜线[M]. 北京:北京科学技术出版社, 2016:15.

信迪利单抗联合安罗替尼治疗中晚期非小细胞肺癌的效果观察

陈 颜¹, 刘 旺^{2*}, 梁亚海³, 陈海斐¹, 董志红¹ (广东医科大学附属第二医院 1. 肿瘤一区; 2. 呼吸内科, 广东湛江 524003; 3. 广东医科大学附属第一医院肿瘤内科, 广东湛江 524000)

摘要: 目的 观察信迪利单抗联合安罗替尼治疗中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)效果及安全性。方法 87例NSCLC患者随机分为A、B、C组, 分别接受信迪利单抗、安罗替尼、信迪利单抗联合安罗替尼治疗。比较3组疗效、生命质量、血清血管内皮生长因子(VEGF)水平、无进展生存期及不良反应。结果 C组疾病控制率、生命质量评分高于A、B组($P<0.01$ 或 0.05), VEGF水平低于A、B组($P<0.01$), 无进展生存期长于A、B组($P<0.01$)。3组不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 信迪利单抗联合安罗替尼治疗中晚期NSCLC疗效显著, 不良反应少。

关键词: 非小细胞肺癌; 信迪利单抗; 安罗替尼

中图分类号: R 734.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)05-0615-04

Clinical efficacy of sintilimab and anlotinib in advanced non-small cell lung cancer

CHEN Yan¹, LIU Wang^{2*}, LIANG Ya-hai³, CHEN Hai-fei¹, DONG Zhi-hong¹ (1. Department I of Oncology; 2. Department of Respiratory Medicine; Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524003, China; 3. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of combined sintilimab and anlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Methods Eighty-seven patients with advanced NSCLC were randomly treated with sintilimab (Group A), anlotinib (Group B), and sintilimab plus anlotinib (Group C). Clinical efficacy, quality of life (QOL), serum level of vascular endothelial growth factor (VEGF), progression-free survival and adverse reactions were compared among three groups. Results Compared with Groups A and B, disease control rate, progression-free survival, and QOL

收稿日期: 2020-11-30; 修订日期: 2021-03-26

作者简介: 陈 颜(1986-), 女, 硕士, 主治医师

通信作者: 刘 旺(1982-), 男, 本科, 副主任医师

scores were higher ($P<0.01$ or 0.05), while VEGF level was lower in Group C($P<0.01$). Adverse reactions were insignificant among three groups ($P>0.05$). **Conclusion** Combined sintilimab and anlotinib is effective and safe for advanced NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; sintilimab; anlotinib

流行病学数据显示,肺癌仍是世界范围内发病率、病死率最高的恶性肿瘤^[1]。肺癌中非小细胞肺癌(NSCLC)占比超过85%^[2],且70%以上的NSCLC患者确诊时已处于晚期^[3],失去手术治疗的机会。临床对NSCLC患者多采用以铂类为基础的化疗方案治疗,但治疗后存在较高的复发风险^[4]。近年来,越来越多的学者主张在化疗的同时辅以靶向药物治疗,以在改善治疗效果的同时减少不良反应的发生^[5]。安罗替尼为近年来研究较多的抗肿瘤血管生成药物,可阻断血管内皮生长因子(VEGF)与其受体结合,降低VEGF活性,抑制肿瘤血管形成^[6]。免疫检查点蛋白程序性细胞死亡受体-1(PD-1)及其配体可与抗PD-1抗体间相互作用,提高肿瘤患者的客观缓解率。信迪利单抗为靶向PD-1的人源化IgG单克隆抗体,可用于经过二线系统化疗的复发或难治性肿瘤的治疗^[7]。在中晚期非小细胞肺癌中,信迪利单抗联合安罗替尼的报道尚不多见。基于此,本研究以我院收治的86例NSCLC患者为研究对象,观察信迪利单抗联合安罗替尼的临床效果。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选取我院和广东医科大学附属医院2018年1月-2019年1月收治的87例NSCLC患者为研究对象。纳入标准:(1)临床诊断为NSCLC,分期为ⅢB、Ⅳ期;(2)既往接受过两种系统性化疗方案治疗,或无法耐受治疗者;(3)EGFR、ALK基因检测结果阴性或检测结果阳性但接受过相关靶向药物治疗后耐药者;(4)预计生存期3个月以上;(5)至少有1个可测量病灶。排除标准:(1)小细胞癌与非小细胞癌混合的肺癌;(2)EGFR、ALK突变检测阳性,但未接受相关靶向药物治疗者;(3)中央型、有空腔的肺鳞癌,伴咯血的NSCLC。采用随机数字表法分为A、B、C组,每组29例。A组男16例,女13例;年龄42~80岁,平均(62.18±7.25)岁;肿瘤分期:ⅢB期15例,Ⅳ期14例。B组男17例,女12例;年龄40~80岁,平均(62.26±7.19)岁;肿瘤分期:ⅢB期17例,Ⅳ期12例。C组男17例,女12例;年龄41~80岁,平均(62.37±7.18)岁;肿瘤分期:ⅢB期15例,Ⅳ期14例。3组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

A组接受信迪利单抗治疗。信迪利单抗配制成浓度10 mL:100 mg,静脉滴注,每日1次,共计输注200 mg信迪利单抗,连续治疗6周。B组接受安罗替尼治疗。安罗替尼12 mg/次,每日1次,连续治疗2周停药1周,连续治疗6周。C组接受信迪利单抗联合安罗替尼治疗,信迪利单抗的用法同A组。安罗替尼的用法同B组,均连续治疗6周。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:根据实体肿瘤疗效评价标准RECIST1.1进行评价^[8],分完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)4个维度,客观缓解率(ORR)=(CR+PR)/总例数×100%。疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。(2)生命质量:采用生命质量评估(QOL)量表评价^[9],包括食欲、精神、体力、睡眠、毁形情况、疼痛家庭理解与照顾、社会支持、自身对疾病的认识、对治疗的态度、活动能力、治疗的不良反应、面部表情12项。每项计1~5分。总分60分,得分越高,生命质量越好。(3)血清血管内皮生长因子(VEGF)水平:分别于治疗前、治疗6周后取患者空腹静脉血3 mL,离心分离血清检测血清VEGF含量。(4)无进展生存期:无进展生存期定义为从治疗开始至患者再次出现肿瘤进展或死亡的时间。(5)不良反应:观察并记录治疗期间不良反应发生情况,以CTCAE4.0版作为标准。

1.4 统计学处理

统计软件为SPSS 26.0,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率表示,行(校正) χ^2 检验;有序分类资料用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

C组的临床疗效优于A、B组($P<0.05$),DCR高于A、B组($P<0.05$),见表1。

表1 3组疗效比较							(例)
组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	ORR/%	DCR/%
A组	29	1	3	16	9	13.8	69.0
B组	29	1	3	17	8	13.8	72.4
C组 ^a	29	3	5	20	1	27.6	96.6 ^a

与A、B组比较:^a $P<0.05$

2.2 QOL 评分及 VEGF 含量

治疗后 C 组患者的 QOL 评分高于 A、B 组 ($P<0.01$), VEGF 含量低于 A、B 组 ($P<0.01$), A、B 两组间的 QOL 评分和 VEGF 含量差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

表 2 3 组 QOL 评分及 VEGF 含量的比较 ($\bar{x}\pm s, n=29$)

组别	生命质量/分		VEGF/(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	42.4±4.5	47.2±4.9	351.9±40.2	245.2±25.3
B 组	42.5±4.6	48.5±5.1	352.1±40.3	250.1±25.4
C 组	42.3±4.4	54.3±5.5 ^a	352.2±40.3	180.2±20.5 ^a

与 A、B 组比较: ^a $P<0.01$

2.3 无进展生存期

A、B、C 组无进展生存期分别为(5.5±0.7)、(5.4±0.7)、(9.7±2.3)个月。C 组无进展期长于 A、B 组 ($P<0.01$), A、B 组之间是差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.4 不良反应

3 组骨髓抑制、胃肠道反应、乏力、皮肤、末梢神经反应、心血管事件等不良反应总发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

表 3 不良反应发生情况 (例)

不良反应	A 组 ($n=29$)	B 组 ($n=29$)	C 组 ($n=29$)
骨髓抑制	1	1	2
胃肠道反应	2	3	1
乏力	2	2	1
皮肤、末梢神经反应	1	1	1
心血管事件	2	1	1
其他	1	1	2
总发生率/%	31.0	31.0	27.6

3 讨论

肺癌为我国恶性肿瘤发病率、死亡率均居首位的恶性肿瘤, 其中约 85% 的患者为 NSCLC。绝大多数 NSCLC 发现时已为晚期, 临床治疗以化疗、靶向治疗为主。化疗方案对中晚期 NSCLC 患者的疗效进入瓶颈期, 且存在明显的不良反应^[10], 限制了化疗在临床中的推广应用。近年来, 针对 EGFR、ALK 等靶点的靶向药物, 可明显改善部分 NSCLC 患者预后, 但部分靶向治疗患者出现耐药问题^[11], 且驱动基因阴性的 NSCLC 患者无对应靶向药物治疗^[12], 使得寻找新的治疗方案成为临床亟待解决的问题。

安罗替尼为新型多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 是以肿瘤新生血管为靶点的新型药物, 作用靶点包括 VEGFR2、PDGFR β 、FGFR1 等^[13], 通过作用于这些靶点, 可抑制肿瘤新生血管生成, 从而发挥抗肿瘤作用。体内外实验结果均表明^[14], 安罗替尼的抗血管生成作用强于索拉菲尼, 与舒尼替尼疗效相当。Si 等^[15]的研究中, 比较安罗替尼与安慰剂在 III 期试验中的作用效果, 结果表明, 与安慰剂比较, 安罗替尼可提高总体生存率, 毒性作用可控, 安罗替尼组的无进展生存期明显长于安慰剂组, 说明安罗替尼治疗 NSCLC 抗肿瘤作用显著。信迪利单抗属 PD-1 抑制剂, 通过与 PD-1 结合, 阻断 PD-1 与 PD-L1、PD-L2 的相互作用, 从而阻断导致肿瘤免疫耐受的 PD-1/PD-L1 通路, 激活细胞的抗肿瘤活性, 发挥治疗肿瘤的作用。体外研究结果表明^[16], 信迪利单抗可特异性结合人 PD-1, 抑制 PD-1 与 PD-L1、PD-L2 的结合, 已应用于晚期消化道肿瘤、胸腺瘤致免疫性心肌炎、鳞状非小细胞肺癌等肿瘤的临床治疗中。

本研究中, 笔者在安罗替尼治疗的基础上, 加用信迪利单抗治疗, 结果表明, 联合治疗的疾病控制率优于单药治疗, 而在客观缓解率上 3 组无明显差异。说明安罗替尼联合信迪利单抗治疗较单纯化疗可改善疾病控制率, 这与 Zhou 等^[17]的研究结果一致。分析可能的原因: 信迪利单抗与安罗替尼联合应用可发挥多靶点作用机制, 阻断肿瘤细胞内多个信号传导通路/信号网络, 从而改善疾病控制率^[18]。由于中晚期 NSCLC 患者存在明显的生命质量下降, 故笔者观察 3 种不同治疗方案对患者生命质量的影响, 结果表明, C 组患者治疗后的 QOL 评分高于 A、B 组, 而 A 组与 B 组 QOL 评分差异无统计学意义, 说明联合治疗改善生命质量的临床效果更好。VEGF 为高度特异的促血管内皮细胞生长因子, 与肿瘤新生血管形成密切相关, 其含量高低反应肿瘤的生长速度^[19]。C 组治疗后 VEGF 含量低于 A、B 组, A 组与 B 组治疗后 VEGF 含量差异无统计学意义, 说明安罗替尼及信迪利单抗均可抑制肿瘤新生血管生成, 联合治疗的抑制新生血管生成作用更为明显。在 3 组无进展生存期的比较中, C 组无进展期长于 A、B 组, A 组与 B 组无进展生存期差异无统计学意义, 说明联合治疗组延长无进展生存期的作用更为明显, 这与 Han 等^[20]的研究中联合治疗显著延长 NSCLC 患者中位生存期、无进展生存期的结论一致。安罗替尼治疗期间较为常见的不良反应为高血压等心脑血管疾病, 本研究中 3 组均有不同程度的骨髓抑制、胃肠道反应、乏力、皮肤、

末梢神经反应等不良反应出现,3组不良反应发生率差异无统计学意义,说明3组治疗方案的耐受性均较好,不良反应可控。

综上所述,信迪利单抗联合安罗替尼治疗中晚期非小细胞肺癌临床效果显著,治疗后生命质量、VEGF改善,无进展生存期长,不良反应发生率低。

参考文献:

- [1] 朱猛,吕筠,余灿清,等.多基因遗传风险评分指导肺癌个体化筛查的前瞻性队列研究[J].中华流行病学杂志,2021,42(3):376-381.
- [2] JIANG S, LIANG H, LIU Z, et al. The impact of Anlotinib on brain metastases of non-small cell lung cancer: Post hoc analysis of a phase iii randomized control trial (alter0303)[J]. *Oncologist*, 2020, 25(5):e870-e874.
- [3] CHENG Y, HAN B, LI K, et al. Effect of Anlotinib as a third- or further-line therapy in advanced non-small cell lung cancer patients with different histologic types: Subgroup analysis in the ALTER0303 trial[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(8): 2621-2630.
- [4] SHEN G, ZHENG F, REN D, et al. Anlotinib: A novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):120.
- [5] WANG Y, WANG X, GUAN Y, et al. Stereotactic radiosurgery combined with Anlotinib for limited brain metastases with perilesional edema in non-small cell lung cancer: Rvision-001 study protocol[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(5): 1361-1364.
- [6] LIAN Z, DU W, ZHANG Y, et al. Anlotinib can overcome acquired resistance to EGFR-TKIs via FGFR1 signaling in non-small cell lung cancer without harboring EGFR T790M mutation[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(7):1934-1943.
- [7] HAN B, LI K, ZHAO Y, et al. Anlotinib as a third-line therapy in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised phase II trial (ALTER0302) [J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(5):654-661.
- [8] ZHANG Z, ZHAO Y, LU F, et al. Multi-targeted tyrosine kinase inhibitors as third-line regimen in advanced non-small cell lung cancer: a network meta- analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(18):452.
- [9] WANG L, HE Z, YANG S, et al. The impact of previous therapy strategy on the efficiency of Anlotinib hydrochloride as a third-line treatment on patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A subgroup analysis of ALTER0303 trial[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(5): 575-583.
- [10] 郑波,金莲玉.序贯放化疗和同期放化疗对老年局部晚期非小细胞肺癌患者的疗效与不良反应[J].中国肿瘤临床与康复,2015,22(2):175-178.
- [11] LU J, XU W, QIAN J, et al. Transcriptome profiling analysis reveals that CXCL2 is involved in Anlotinib resistance in human lung cancer cells[J]. *BMC Med Genomics*, 2019, 12 (Suppl 2):38.
- [12] WU D, NIE J, DAI L, et al. Salvage treatment with Anlotinib for advanced non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(7):1590-1596.
- [13] 闻艺璇,梁利军,陈婷,等.安罗替尼临床应用研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2019,26(14):979-985.
- [14] WANG J, ZHAO Y, WANG Q, et al. Prognostic factors of refractory NSCLC patients receiving Anlotinib hydrochloride as the third- or further-line treatment[J]. *Cancer Biol Med*, 2018, 15(4):443-451.
- [15] 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.
- [16] LU J, ZHONG H, WU J, et al. Circulating DNA-based sequencing guided Anlotinib therapy in non-small cell lung cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(19): 1900721.
- [17] ZHOU M, CHEN X, ZHANG H, et al. China National Medical Products Administration approval summary: Anlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer after two lines of chemotherapy[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1):36.
- [18] LIANG L, HUI K, HU C, et al. Autophagy inhibition potentiates the anti-angiogenic property of multikinase inhibitor Anlotinib through JAK2/ STAT3/VEGFA signaling in non-small cell lung cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):71.
- [19] YANG X, XIANG M, GENG L, et al. Anlotinib combined with S-1 in the third-line treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Study protocol for phase II clinical trial [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(12):3849-3853.
- [20] 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.