

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.15.008

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240430.1103.006\(2024-04-30\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240430.1103.006(2024-04-30))

依托泊苷+洛铂+安罗替尼+信迪利单抗一线治疗 ES-SCLC 的疗效评价及生存分析*

刘帅¹, 张凯¹, 张晓青¹, 李振宇¹, 栾巍^{2△}

(1. 内蒙古医科大学研究生学院, 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古自治区人民医院肿瘤内科, 呼和浩特 010020)

[摘要] **目的** 探讨免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗、联合化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)的疗效评价及生存分析。**方法** 选取 2020 年 6 月至 2021 年 6 月就诊于内蒙古自治区人民医院肿瘤内科的 30 例 ES-SCLC 患者为研究对象, 对其进行依托泊苷+洛铂+安罗替尼+信迪利单抗一线治疗, 评估其疗效、生活质量改善及不良反应。**结果** 随访至 2023 年 8 月, 中位总生存(OS)时间为 17.3(15.1, 19.4)个月, 1 年 OS 率为 83.3%(95%CI: 64.3%~94.1%)。中位无进展生存(PFS)时间为 8.7(6.4, 12.1)个月, 完全缓解(CR)1 例, 部分缓解(PR)24 例, 疾病稳定(SD)3 例, 疾病进展(PD)2 例, 客观缓解率(ORR)为 83.3%, 疾病控制率(DCR)为 93.3%。23 例(76.7%)患者出现不同的不良反应, 未发生 3 级及以上不良反应。**结论** 依托泊苷+洛铂+安罗替尼+信迪利单抗一线治疗方案明显延长了 ES-SCLC 患者中位 OS、PFS 时间, 且不良反应可控。

[关键词] 广泛期小细胞肺癌; 抗血管生成治疗; 免疫治疗; 一线治疗; 疗效

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)15-2291-05

Efficacy evaluation and survival analysis of etoposide+lobaplatin+anlotinib+ sintilimab firstline treatment for extensive-stage small-cell lung cancer*

LIU Shuai¹, ZHANG Kai¹, ZHANG Xiaoqing¹, LI Zhenyu¹, LUAN Wei^{2△}

(1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolian 010059, China; 2. Department of Oncology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolian 010020, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effectiveness evaluation and survival analysis of immune checkpoint inhibitors combined with anti-angiogenic therapy and chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC). **Methods** Thirty cases of EC-SCLC treated in department of Oncology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital from June 2020 to June 2021 were selected as the study subjects and treated by etoposide+lobaplatin+anlotinib+sintilimab firstline treatment, the therapeutic effect, improvement of living quality and adverse reactions were evaluated. **Results** The follow up was until August 2023. The median overall survival (OS) time was 17.3(15.1, 19.4)months, the 1 year OS rate was 83.3% (95%CI: 64.3%—94.1%). The median progression-free (PFS) time was 8.7(6.4, 12.1)months, there was 1 case of complete remission (CR), 24 cases of partial remission (PR), 3 cases of stable disease (SD) and 2 cases of progress of disease (PD), the objective remission rate (ORR) was 83.3%, the disease control rate (DCR) was 93.3%. Twenty-three cases (76.7%) developed different adverse reactions without more than grade three or above adverse reactions occurrence. **Conclusion** The etoposide+lobaplatin+anlotinib+sintilimab firstline treatment regimen obviously prolong median OS and PFS durations, moreover the adverse reactions are controlled.

[Key words] extensive-stage small cell lung cancer; anti-angiogenic therapy; immunotherapy; first-line treatment; efficacy

肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 其中小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是最具

侵袭性的肺癌亚型, 约占所有肺癌病例的 15%, 其特征是快速增殖和转移, 大多数患者在初步诊断时已发展为广泛期小细胞肺癌 (extensive stage small cell lung cancer, ES-SCLC), 5 年生存率仅为 6% ~ 7%^[1-2]。尽管 SCLC 患者对铂类联合化疗的反应率可高达 75% ~ 95%, 但有效时间短, 易复发, 中位总生存 (overall survival, OS) 时间约为 10 个月^[3]。

随着 IMpower133、CASPIAN 研究结果的公布, 证实了阿替利珠单抗或度伐利尤单抗联合化疗能够延长 ES-SCLC 患者的 OS 时间, 然而这种延长是有限的, 度伐利尤单抗联合化疗为 12.9 个月, 单独化疗为 10.5 个月, 阿替利珠单抗也仅仅延长了 2 个月^[4-5], 以帕博利珠单抗为主体的 KEYNOTE-604 研究更是以失败告终^[6], 虽说由我国程颖教授牵头的 ASTRUM-005 研究^[7]证实了斯鲁利单抗联合化疗治疗 ES-SCLC 的中位 OS 时间达 15.4 个月, 但也有学者对此表示质疑, 认为其是在前两项研究后开展的, 临床医生对免疫治疗的认知、不良反应处理方面更加完善, 因此 ES-SCLC 的患者如何从免疫治疗中获益, 仍是研究者急需解决的难题。

IMpower150 研究证实了在肺非鳞状细胞癌患者中, 在化疗和免疫治疗的基础上联用贝伐珠单抗, 可明显延长患者的 OS 时间及无进展生存 (progression free survival, PFS) 时间^[8], 其机制可能是抗血管生成治疗与免疫检查点抑制剂的协调作用, 且基础研究也证实了抗血管生成治疗能够调节肿瘤免疫微环境, 提升免疫治疗疗效^[9]。安罗替尼是一种多靶点的受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 抑制剂, 可同时抑制血管内皮生长因子受体 (recombinant vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 1、VEGFR2、VEGFR3、c-Kit、PDGFR β 等激酶的活性, 且有较低的 IC₅₀ 值^[10], ALTER1202 研究证实, 安罗替尼可延长 SCLC 患者生存时间, 并被推荐为 SCLC 的三线治疗^[11]。因此, 本研究旨在评估依托泊苷 + 洛铂 + 安罗替尼 + 信迪利单抗一线治疗 ES-SCLC 的疗效及不良反应, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月至 2021 年 6 月就诊于内蒙古自治区人民医院肿瘤内科的 30 例 ES-SCLC 患者为研究对象。纳入标准: (1) 年龄 18 ~ 75 岁; (2) 根据美国退伍军人肺癌协会的二期分期法, 组织学或细胞学确诊为 ES-SCLC; (3) 初始治疗患者; (4) 根据实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1, 有 1 个或多个可测量病变; (5) 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分为 0 ~ 1 分; (6) 器官功能充足且

可耐受治疗。排除标准: (1) 既往接受过治疗的; (2) 局限期 SCLC 患者; (3) 混合型 SCLC 或由其他病理分型转化为 SCLC; (4) 对治疗药物过敏。30 例研究对象中男 18 例, 女 12 例, < 65 岁 14 例, \geq 65 岁 16 例; ECOG 评分 0 分 10 例, 1 分 20 例; 病变部位: 中央型 22 例, 周围型 8 例; 转移灶: 骨 14 例, 脑 12 例, 肝 16 例; 合并基础疾病 22 例, 吸烟 21 例, 饮酒 18 例, 家族史 16 例。本研究符合内蒙古自治区人民医院伦理委员会伦理学标准, 且患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

研究对象接受安罗替尼 8 mg (第 1 ~ 14 天) 口服 + 依托泊苷 100 mg/m² (第 1 ~ 3 天) + 洛铂 10 mg/m² (第 1 ~ 3 天) + 信迪利单抗 200 mg (第 4 天) 静脉滴注, 21 d 为 1 个周期, 治疗 6 个周期, 安罗替尼 8 mg (第 1 ~ 14 天) 口服 + 信迪利单抗 200 mg 静脉滴注, 21 d 1 次, 序贯 1 年。

1.2.2 观察指标

(1) 主要研究终点为中位 OS, 次要研究终点为 PFS、客观缓解率 (objective response rate, ORR)。(2) 实体瘤的疗效评价标准采用 RECIST 1.1。ORR = [完全缓解 (complete response, CR) + 部分缓解 (partial response, PR)] / 患者总数 \times 100%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) = [CR + PR + 疾病稳定 (stable disease, SD)] / 患者总数 \times 100%。(3) 化疗毒副反应根据《世界卫生组织化疗药物毒性评价标准》统计 0 ~ 4 级不良反应发生情况, 包括血液学毒性、消化道毒性、周围神经炎、手足综合征、口腔黏膜炎、肝肾毒性。

1.2.3 随访

通过门诊、住院、电话等方式对患者进行随访, 随访的内容包括胸腹部 CT、血常规、生化、肿瘤标记物、超声等, 必要时行头部核磁、正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 及骨扫描等, 随访时间截至 2023 年 8 月。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析, 计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 计数资料以例数或百分比表示, Kaplan-Meier 乘积极限法绘制生存曲线。

2 结果

2.1 主要结局

随访至 2023 年 8 月, 中位 OS 时间为 17.3 (15.1, 19.4) 个月, 1 年 OS 率为 83.3% (95% CI: 64.3% ~ 94.1%), 见图 1。

2.2 次要结局

中位 PFS 时间为 8.7 (6.4, 12.1) 个月, CR 1 例,

PR 24 例,SD 3 例,疾病进展 (progression disease, PD) 2 例,ORR 为 83.3%,DCR 为 93.3%。

2.3 治疗过程中不良反应

23 例(76.67%)患者出现了不同的不良反应,未发生 3 级及以上不良反应。WBC 下降 7 例,中性粒细胞计数减少 6 例,PLT 减少 6 例,对症治疗后未影响后续治疗;ALT 升高 6 例,AST 升高 5 例,口服药物治疗后好转;其余不良反应表现为高血压 7 例,异常出血 3 例,蛋白尿 6 例,免疫性心肌炎 2 例,甲状腺功能减退 5 例,甲状腺功能亢进 3 例,皮疹 4 例,腹泻 5 例。

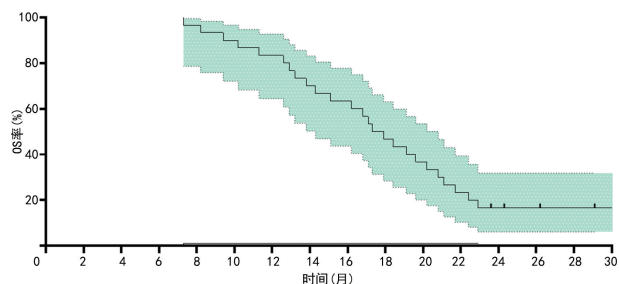


图 1 30 例研究对象的 OS 曲线

3 讨论

SCLC 是一种高级别神经内分泌癌,主要发生在吸烟人群中,预后极差^[12],2/3 的患者在初始诊断时有远处转移,最常见的转移部位包括对侧肺、脑、肝、肾上腺和骨骼,尽管对初始化疗敏感,但有效期较短^[13],大多数 ES-SCLC 患者最终会发生 PD,2 年存活率不足 20%^[14-15]。随着非 SCLC 靶向治疗的成就,对 ES-SCLC 的靶点展开了一系列的研究^[16-17]。在过去的几年中,ES-SCLC 的基因组分析显示出高突变负荷率和广泛的染色体重排,几乎涉及 TP53 和 RB1 基因的失活突变,且通常伴随着 MYC 癌基因表达,导致细胞快速增殖和 DNA 复制应激,这可能与易发生转移有关^[18],且通过对基因和通路异质性的研究,可以将 ES-SCLC 分为不同的分子亚型,从而为后续的靶向和精准治疗提供了可能^[19]。同时,既往研究表明,ES-SCLC 患者通常伴随着肿瘤突变负荷的高表达^[20],但后续一系列的临床研究未能使 ES-SCLC 的患者从免疫治疗中获益更多,急需重新认识 ES-SCLC 的免疫微环境、靶向治疗。

免疫治疗在 ES-SCLC 中的疗效被束缚,可能是由于多种机制共同作用导致。首先,ES-SCLC 细胞表面主要组织相容性复合体 I 类分子的低表达限制了免疫治疗的效果^[21],此外,肿瘤微环境 (tumor micro-environment, TME) 中存在抑制性免疫细胞,如调节型 T 细胞,进一步削弱了免疫反应,同时,ES-SCLC 还能分泌神经肽来抑制抗原呈递细胞^[22]。此外,ES-SCLC 被公认为是肿瘤突变程度最高的癌症之一,这严重影响了 T 细胞的反应能力^[23]。因此,只有约

15% 的患者对免疫检查点抑制剂有效。鉴于免疫治疗的限制,研究人员纷纷进行靶向治疗的探索。他们开始关注针对细胞周期和 DNA 修复通路的靶向治疗,通过干预代谢和发展信号通路及表观遗传调控通路来进行精准治疗,此外还有靶向血管生成通路的研究^[24-25]。然而,目前大多数研究仍处于临床试验阶段,尚未提供明确有效的治疗方案。

考虑 ES-SCLC 特殊的免疫微环境,本研究在免疫治疗的基础上联合抗血管生成靶向治疗。既往研究表明,肿瘤血管在结构和功能上都是异常的,这种异常通过损害灌注来促进肿瘤进展,从而导致肿瘤缺氧和肿瘤内 pH 值降低^[26],此外,肿瘤血管渗漏的性质,加上淋巴引流功能障碍,导致 TME 中的组织液压力升高,异常血管和灌注受损也会限制细胞毒性药物和免疫细胞从循环进入肿瘤,限制其抗癌活性。最后,异常的血液和淋巴管也通过多种机制促进肿瘤侵袭和转移^[27]。在各种血管生成分子中,已知血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在 TME 中具有多种活性。特别是,VEGF 在全身和局部免疫抑制中的作用已在肿瘤模型中进行了广泛的研究^[28],主要包括:(1)VEGF 增加直接抑制细胞毒性 T 细胞的运输、增殖和效应功能^[29];(2)VEGF 抑制树突细胞成熟和抗原呈递,阻碍 T 细胞活化,从而减少 T 细胞介导的抗癌免疫应答;(3)高表达的 VEGF 促进免疫抑制细胞的募集和增殖,包括调节性 T 细胞、髓源性抑制细胞和促肿瘤 M2 型 TAM^[30];(4)VEGF 促进血管生成,造成肿瘤脉管系统异常,导致 TME 缺氧和低 pH 值,进而促进局部免疫抑制^[31],且活化的免疫抑制细胞可促进 VEGF 等多种细胞因子的分泌^[32]。因此,当抗血管生成药物与免疫检查点抑制剂联合使用时,可使血管正常化,有利于药物的浸润,同时有效刺激机体的免疫反应,表现出协同抗肿瘤作用,这为抗血管生成药物与免疫检查点抑制剂联合治疗肿瘤提供了理论依据。

本研究结果证实了联合治疗的有效性。龚耀等^[33]关于安罗替尼联合化疗一线治疗 ES-SCLC 的研究显示,治疗组中位 OS、PFS 时间分别为 14.2、6.0 个月。随后 WANG 等^[34]关于一线免疫检查点抑制剂+化疗治疗 ES-SCLC 的网状 meta 分析结果显示,化疗联合免疫治疗的中位 OS、PFS 时间可达 15.4、5.7 个月。本研究联合治疗的中位 OS、PFS 时间为 17.3、8.6 个月,远超前者的单独治疗,且不良反应可控。本研究使用 RECIST 1.1 评估了 PFS 时间、ORR、DCR,与 WANG 等^[34]分析中免疫联合化疗相比,中位 PFS 时间延长了 3.1 个月。本研究纳入的患者在初始治疗时已多处转移,一般状态较差,难以耐受一个标准剂量的放化疗,通过此联合治疗收获了一

定疗效,也证实了抗血管生成治疗联合免疫检查点抑制剂在 ES-SCLC 中的可行性。

综上所述,在既往未经治疗的 ES-SCLC 患者中,依托泊苷+洛铂+安罗替尼+信迪利单抗联合治疗的中位 OS、PFS 时间为 17.3、8.7 个月,在保证安全性的同时,提升了治疗疗效,有望成为 ES-SCLC 新的治疗方式。但本研究仍有一些不足:(1)为单臂试验,缺乏对照组;(2)样本量小,数据可能有误差;(3)非单盲研究,患者在治疗前已经了解到联合治疗的有效性,更乐意积极配合治疗,这也有助于提升疗效。

参考文献

- [1] RUDIN C M, BRAMBILLA E, FAIVRE-FINN C, et al. Small-cell lung cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1):3.
- [2] American Cancer Society. Cancer facts and figures 2021 [EB/OL]. (2022-01-10) [2023-11-30]. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf>.
- [3] HERZOG B H, DEVARAKONDA S, GOVINDAN R. Overcoming chemotherapy resistance in SCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(12): 2002-2015.
- [4] GOLDMAN J W, DVORKIN M, CHEN Y, et al. CASPIAN investigators. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1):51-65.
- [5] LIU S V, RECK M, MANSFIELD A S, et al. Updated overall survival and PD-L1 subgroup analysis of patients with extensive-stage small-cell lung cancer treated with Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(6):619-630.
- [6] RUDIN C M, AWAD M M, NAVARRO A, et al. KEYNOTE-604 Investigators. Pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-604 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(21):2369-2379.
- [7] CHENG Y, HAN L, WU L, et al. ASTRUM-005 study group. Effect of First-Line Serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: the ASTRUM-005 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 328(12):1223-1232.
- [8] SOCINDKI M A, NISHIO M, JOTTE R M, et al. IMpower150 final overall survival analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and chemotherapy in first-line metastatic non-squamous NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(11): 1909-1924.
- [9] ZHENG W, QIAN C, TANG Y, et al. Manipulation of the crosstalk between tumor angiogenesis and immunosuppression in the tumor microenvironment: insight into the combination therapy of anti-angiogenesis and immune checkpoint blockade [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1035323.
- [10] YANG Y, LI L, JIANG Z, et al. Anlotinib optimizes anti-tumor innate immunity to potentiate the therapeutic effect of PD-1 blockade in lung cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(12):2523-2532.
- [11] SHI J, CHENG Y, WANG Q, et al. Anlotinib as third- or further-line therapy for short-term relapsed small-cell lung cancer: subgroup analysis of a randomized phase 2 study (ALTER1202) [J]. *Front Med*, 2022, 16(5):766-772.
- [12] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68:394-424.
- [13] MAK D W S, LI S, MINCHOM A. Challenging the recalcitrant disease-developing molecularly driven treatments for small cell lung cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 119:132-150.
- [14] HIGGINS K A, SIMONE C B, AMINI A, et al. American radium society appropriate use criteria on radiation therapy for extensive-stage SCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(1):54-65.
- [15] 李雪梅,熊艳丽,戴楠,等.不同化疗方案对广泛期小细胞肺癌的疗效分析[J]. *重庆医学*, 2023, 52(6):861-866.
- [16] GEORGE J, LIM J S, JANG S J, et al. Compre-

- hensive genomic profiles of small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2015, 524(7563): 47-53.
- [17] 李铁钢, 崔志强. 阿帕替尼三线治疗广泛期小细胞肺癌的有效性与安全性研究[J]. *重庆医学*, 2023, 52(17): 2606-2609.
- [18] DANOVI S. TP53-dependent genomic instability[J]. *Nat Genet*, 2022, 54(11): 1584.
- [19] SIVAKUMAR S, MOORE J A, MONTESION M, et al. Integrative analysis of a large real-world cohort of small cell lung cancer identifies distinct genetic subtypes and insights into histologic transformation [J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(7): 1572-1591.
- [20] SONG Y, SUN Y, TANG R, et al. Comprehensive bioinformatics analysis identifies tumor microenvironment and immune-related genes in small cell lung cancer[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2020, 23(5): 381-391.
- [21] NGUYEN E M, TANIGUCHI H, CHAN J M, et al. Targeting lysine-specific demethylase 1 rescues major histocompatibility complex class I antigen presentation and overcomes programmed death-ligand 1 blockade resistance in SCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(8): 1014-1031.
- [22] COOK L, STAHL M, HAN X, et al. Suppressive and Gut-reparative functions of human type 1 T regulatory cells[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(6): 1584-1598.
- [23] CIAMPRICOTTI M, KARAKOUSI T, RICHARDS A L, et al. Rlf-Mycl gene fusion drives tumorigenesis and metastasis in a mouse model of small cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(12): 3214-3229.
- [24] LEONETTI A, FACCHINETTI F, MINARI R, et al. Notch pathway in small-cell lung cancer: from preclinical evidence to therapeutic challenges[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2019, 42(3): 261-273.
- [25] JIN R, LIU B, YU M, et al. Profiling of DNA damage and repair pathways in small cell lung cancer reveals a suppressive role in the immune landscape[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 130.
- [26] MARTIN J D, SEANO G, JAIN R K. Normalizing function of tumor vessels: progress, opportunities, and challenges[J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81: 505-534.
- [27] JAIN R K. Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26: 605-622.
- [28] HENDRY S A, FARNSWORTH R H, SOLOMON B, et al. The role of the tumor vasculature in the host immune response: implications for therapeutic strategies targeting the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 621.
- [29] VORON T, COLUSSI O, MARCHETEAU E, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8⁺ T cells in tumors[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(2): 139-148.
- [30] MAENHOUT S K, THIELEMANS K, AERTS J L. Location, location, location: functional and phenotypic heterogeneity between tumor-infiltrating and non-infiltrating myeloid-derived suppressor cells[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3: e956579.
- [31] SHEN R, PENG L, ZHOU W, et al. Anti-angiogenic nano-delivery system promotes tumor vascular normalizing and micro-environment reprogramming in solid tumor[J]. *J Control Release*, 2022, 349: 550-564.
- [32] EGUCHI R, WAKABAYASHI I. HDGF enhances VEGF-dependent angiogenesis and FGF-2 is a VEGF-independent angiogenic factor in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(1): 14-28.
- [33] 龚耀, 鞠立荣, 张铁成. 安罗替尼联合 EP 方案一线治疗广泛期小细胞肺癌的回顾性研究[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(6): 555-560.
- [34] WANG S, LI Y, WU F, et al. Efficacy and safety of first-line immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: a network meta-analysis[J]. *Lung Cancer*, 2023, 178: 47-56.

(收稿日期: 2023-12-23 修回日期: 2024-03-29)

(编辑: 袁皓伟)