

# 信迪利单抗与贝伐珠单抗联合PP方案对晚期NSCLC患者疗效及安全性评价



沈俊杰<sup>1</sup>, 金建伟<sup>2</sup>, 阮泽坤<sup>1</sup>, 张卫平<sup>2</sup>

1. 浙江中医药大学第三临床医学院 (杭州 310053)
2. 浙江中医药大学附属第三医院肿瘤科 (杭州 310005)

**【摘要】目的** 探究信迪利单抗 (Sintilimab) 与贝伐珠单抗 (Bevacizumab) 联合 PP (培美曲塞 + 顺铂) 方案对表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展的晚期非鳞非小细胞肺癌 (NSCLC) 的临床疗效和安全性。**方法** 回顾性选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月浙江中医药大学第三附属医院接受 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展的晚期非鳞 NSCLC 患者为对象。根据治疗方式的不同, 将患者分为培美曲塞 + 顺铂治疗 (Chemotherapy) 组和培美曲塞 + 顺铂 + 信迪利单抗 + 贝伐珠单抗治疗 (Sintilimab+Bevacizumab) 组。比较两组无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS)、客观反应率 (ORR) 和疾病控制率 (DCR), 并评估不良反应发生情况。**结果** 研究共纳入 107 例患者, Sintilimab+Bevacizumab 组 53 例, Chemotherapy 组 54 例。Sintilimab+Bevacizumab 组中位 PFS、中位 OS 均显著高于 Chemotherapy 组 ( $P < 0.05$ )。Sintilimab+Bevacizumab 组与 Chemotherapy 组 ORR 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而 DCR 显著高于 Chemotherapy 组 ( $P < 0.05$ )。两组主要不良反应相似, 最常见的不良事件为贫血和中性粒细胞下降。**结论** 信迪利单抗 + 贝伐珠单抗联合 PP 方案治疗可改善 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展的晚期非鳞 NSCLC 患者 DCR, 延长患者的 PFS 和 OS。

**【关键词】** 晚期非鳞非小细胞肺癌; 信迪利单抗; 贝伐珠单抗; 疗效; 安全性

Evaluation of efficacy and safety of Sintilimab+Bevacizumab combined with PP regime in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer

SHEN Junjie<sup>1</sup>, JIN Jianwei<sup>2</sup>, RUAN Zekun<sup>1</sup>, ZHANG Weiping<sup>2</sup>

1. The Third Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

2. Department of Oncology, Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China

Corresponding author: ZHANG Weiping, Email: 15325715566@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of the combination PP (Pemetrexed+Cisplatin) regimen of sindilizumab (Sintilimab)+bevacizumab (Bevacizumab) in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) with disease progression after treatment with epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors. **Methods** Patients with advanced non-squamous NSCLC with disease progression after receiving EGFR tyrosine kinase inhibitor treatment from January 2019 to January 2022 were retrospectively

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202311155

通信作者: 张卫平, 主任医师, Email: 15325715566@163.com

<https://zgys.whuzhmedj.com>

selected from The Third Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine. According to the different treatment modalities, patients were divided into the pemetrexed+cisplatin treatment group (Chemotherapy) group and the pemetrexed+cisplatin+sidiluzumab+bevacizumab treatment (Sintilimab+Bevacizumab) group. Progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were compared between the two groups and the occurrence of adverse reactions was assessed. **Results** A total of 107 patients were enrolled in the study, 53 in the Sintilimab+Bevacizumab group and 54 in the Chemotherapy group. The median PFS and median OS were significantly higher in the Sintilimab+Bevacizumab group than in the Chemotherapy group ( $P<0.05$ ). The median PFS and median OS in the Sintilimab+Bevacizumab group were significantly higher than in the Chemotherapy group. Bevacizumab group had no statistically significant difference in ORR with Chemotherapy group ( $P>0.05$ ), while DCR was significantly higher than Chemotherapy group ( $P<0.05$ ). The main adverse reactions were similar in both groups with the most common adverse events being anemia and neutrophils decrease. **Conclusion** Sintilimab+Bevacizumab combined with PP regimen treatment improved DCR and prolonged PFS and OS in patients with advanced non-squamous NSCLC whose disease progressed after EGFR tyrosine kinase inhibitor treatment.

**【Keywords】** Advanced non-squamous non-small lung cell cancer; Sintilimab; Bevacizumab; Efficacy; Safety

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌的一种常见类型, 约占肺癌的 85%<sup>[1-2]</sup>。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂是 EGFR 突变的非鳞 NSCLC 患者的一线治疗方案<sup>[3]</sup>。尽管 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂极大地改善非鳞 NSCLC 患者的生存期, 但绝大多数患者会对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂产生耐药性<sup>[4-7]</sup>。对产生耐药性患者, 临床上通常推荐使用双铂化疗联合或不联合贝伐珠单抗治疗。然而, 上述治疗方案对耐药性非鳞 NSCLC 患者的生存改善效果不佳<sup>[8]</sup>。因此, 需要新的治疗方案以满足 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗后出现进展的 NSCLC 患者的治疗需求。随着医学诊疗技术的进步与发展, 免疫检查点抑制为驱动基因阴性肺癌患者提供了新的方案。尽管程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 或程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抗体单药治疗对 EGFR 突变的 NSCLC 患者无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 或总生存期 (overall survival, OS) 获益较少<sup>[8]</sup>。但初步研究证实, PD-1 或 PD-L1 抑制剂、化疗、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抑制剂可改善 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗后进展患者的预后<sup>[9]</sup>。信迪利单抗是一

种重组的免疫球蛋白 G 亚型 4 (IgG4) 抗 PD-1 单克隆抗体。数据表明, 信迪利单抗比派姆单抗和尼鲁单抗对 PD-1 有更大的亲和力<sup>[10]</sup>。一项随机、双盲、III 期试验结果显示, 与单独化疗相比, 信迪利单抗联合化疗显著延长了无 EGFR 或 ALK 基因突变 NSCLC 患者的 PFS 和 OS, 且安全性可控<sup>[11-12]</sup>。贝伐珠单抗是一种抗 VEGF 的单克隆抗体<sup>[13-14]</sup>。一项 III 期临床研究表明, 贝伐珠单抗可改善 NSCLC 患者的 PFS 和 OS, 且具有良好的安全性<sup>[15]</sup>。Lu 等<sup>[8]</sup>研究表明, 信迪利单抗 + 贝伐珠单抗类似物 + 化疗可改善 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗后进展的非鳞 NSCLC 患者的 PFS。本研究旨在评估信迪利单抗与贝伐珠单抗联合 PP 方案 (培美曲塞 + 顺铂) 对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展的晚期非鳞 NSCLC 的临床疗效和安全性, 以期为晚期 NSCLC 治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性纳入 2019 年 1 月至 2022 年 1 月浙江中医药大学第三附属医院诊治的晚期非鳞 NSCLC 患者为研究对象。纳入标准: ①年龄 18~75 岁; ②晚期 (VI 期) 非鳞 NSCLC; ③经肿瘤组织学、细胞学、脱落细胞学和循环肿瘤

DNA 证实 EGFR 突变阳性；④接受 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗后出现疾病进展；⑤预期生存时间超过 3 个月；⑥至少存在 1 个可测量的病变；⑦东部肿瘤合作组（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）表现状态为 0 或 1。排除标准：①既往接受了除 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂以外的抗肿瘤治疗（化疗、放疗、免疫治疗等）；②合并神经精神疾病；③严重心脑血管疾病；④严重肝肾功能异常；⑤临床资料不完整。本研究经浙江中医药大学附属第三医院伦理委员会审核批准（批件号：CTR20230806）。

## 1.2 方法

根据是否使用 Sintilimab+Bevacizumab 治疗方案，将患者分为 Chemotherapy 组（培美曲塞+顺铂）和 Sintilimab+Bevacizumab 组（培美曲塞+顺铂+Sintilimab+Bevacizumab）。治疗期间每两周进行 1 次增强 MRI 或增强 CT 检查，以评估肿瘤进展情况。

### 1.2.1 Chemotherapy 组

Chemotherapy 组接受培美曲塞联合顺铂治疗。具体治疗方案如下：①静脉滴入培美曲塞（江苏豪森，批号：H20093996） $500 \text{ mg/m}^2$ ，Q3W，直到疾病进展、无法忍受的毒性或死亡；②静脉滴入顺铂（齐鲁制药，批号：H37021358） $75 \text{ mg/m}^2$ ，Q3W，直到疾病进展、无法忍受的毒性或死亡。

### 1.2.2 Sintilimab+Bevacizumab 组

Sintilimab+Bevacizumab 组在 Chemotherapy 的治疗基础上，给予信迪利单抗联合贝伐珠单抗治疗，具体治疗方案如下：①静脉滴入培美曲塞  $500 \text{ mg/m}^2$ ，Q3W，直到疾病进展、无法忍受的毒性或死亡；②静脉滴入顺铂  $75 \text{ mg/m}^2$ ，Q3W，直到疾病进展、无法忍受的毒性或死亡；③静脉滴入信迪利单抗（信达生物，批号：S20180016） $200 \text{ mg}$ ，Q3W，直到疾病进展、无法忍受的毒性

或死亡；④静脉滴入贝伐珠单抗（罗氏，批号：SJ20170035） $15 \text{ mg/kg}$ ，Q3W，直到疾病进展、无法忍受的毒性或死亡。

## 1.3 结局指标及安全性评估

研究的主要终点为 PFS 和 OS，PFS 定义为从接受治疗开始到疾病进展的时间或任何原因引起死亡的时间，OS 定义为从接受治疗开始到任何原因引起死亡的时间。次要研究终点为客观缓解率（objective response rate, ORR）和疾病控制率（disease control rate, DCR）。根据实体肿瘤疗效评价标准（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST），可分为完全缓解（complete relief, CR）、部分缓解（partial relief, PR）、疾病稳定期（stable disease, SD）和疾病进展（progressive disease, PD）， $\text{ORR} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$ ， $\text{DCR} = (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数}$ 。删失定义为截止到随访结束未到达观察终点或失去随访，根据不良事件通用术语标准（CTCAE 4.03）评估药品不良反应的发生情况。

## 1.4 统计分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，两组间比较采用  $t$  检验。计数资料以  $n(\%)$  表示，组间比较采用卡方检验或 Fisher's 精确检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 分析和 Log-rank 检验，以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

研究共纳入晚期非鳞 NSCLC 患者 107 例，其中 Chemotherapy 组 53（49.53%）例，Sintilimab+Bevacizumab 组 54（50.47%）例。两组在年龄、性别、ECOG 分级、吸烟史等方面差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。具体见表 1。

表 1 Sintilimab+Bevacizumab 组和 Chemotherapy 组基线期特征比较 [ $n(\%)$ ]

Table 1. Comparison of baseline characteristics between the Sintilimab+Bevacizumab group and the Chemotherapy group [ $n(\%)$ ]

指标	Sintilimab+Bevacizumab 组 ( $n=53$ )	Chemotherapy 组 ( $n=54$ )	$t/\chi^2$	$P$
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	$43.70 \pm 14.45$	$54.41 \pm 12.76$	1.92	0.79
性别			0.01	0.91
男	22 (41.51)	23 (42.59)		
女	31 (58.49)	31 (57.41)		

续表1

指标	Sintilimab+Bevacizumab组 (n=53)	Chemotherapy组 (n=54)	$t/\chi^2$	P
ECOG分级			1.01	0.31
1	40 (75.47)	45 (83.33)		
0	13 (24.53)	9 (16.67)		
吸烟史			0.02	0.89
有	16 (30.19)	17 (31.48)		
无	37 (69.81)	37 (68.52)		
EGFR突变			0.50	0.80
19号外显子缺失	27 (50.94)	30 (55.56)		
21号外显子leu858arg突变	23 (43.40)	20 (37.04)		
其他	3 (5.66)	4 (7.41)		
EGFR酪氨酸激酶抑制剂使用情况			0.28	0.87
仅使用第一代或第二代	32 (60.38)	34 (62.96)		
使用第一代或第二代后, 使用第三代	16 (30.19)	14 (25.93)		
第三代	5 (9.43)	6 (11.11)		
PD-L1表达情况			0.32	0.96
<1%	2 (3.77)	2 (3.70)		
1%~50%	1 (1.89)	1 (1.85)		
≥50%	1 (1.89)	2 (3.70)		
未知	49 (92.45)	49 (90.74)		
脑转移			0.02	0.90
是	19 (35.85)	20 (37.04)		
否	24 (45.28)	34 (62.96)		
既往放疗			0.96	0.33
是	39 (73.58)	44 (81.48)		
否	14 (26.42)	10 (18.52)		

## 2.2 疗效评估

Sintilimab+Bevacizumab 组中位 PFS、中位 OS 明显高于 Chemotherapy 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 具体见图 1 和图 2。Sintilimab+Bevacizumab 组中, 30 例 (56.60%) 发生 PD, 15

例 (28.30%) 发生死亡。Chemotherapy 组中, 11 例 (20.37%) 发生 PD, 25 例 (46.30%) 发生死亡。Sintilimab+Bevacizumab 组与 Chemotherapy 组 ORR 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而 DCR 显著高于 Chemotherapy 组 ( $P < 0.05$ )。具体见表 2。

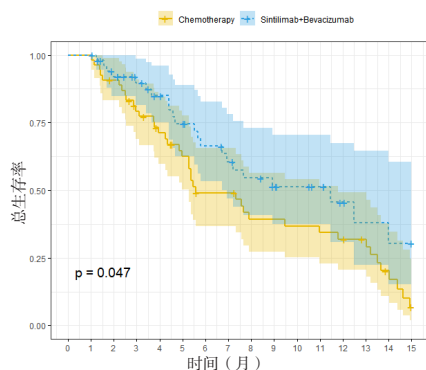


图1 Sintilimab+Bevacizumab组和 Chemotherapy组无进展生存概率比较

Figure 1. Comparison of the probability of progression free survival between the Sintilimab+Bevacizumab group and the Chemotherapy group

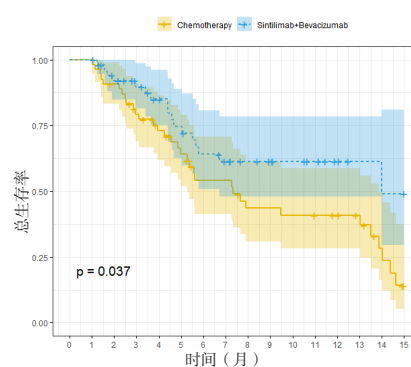


图2 Sintilimab+Bevacizumab组和 Chemotherapy组总生存率比较

Figure 2. Comparison of overall survival rates between the Sintilimab+Bevacizumab group and the Chemotherapy group

表2 Sintilimab+Bevacizumab组和Chemotherapy组ORR与DCR比较 [n(%)]  
Table 2. Comparison of ORR and DCR between Sintilimab+Bevacizumab group and Chemotherapy group [n(%)]

指标	Sintilimab+Bevacizumab组 (n=53)	Chemotherapy组 (n=54)	$\chi^2$	P
CR	5 (9.43)	5 (9.26)	-	-
PR	14 (26.42)	6 (11.11)	-	-
SD	4 (7.55)	2 (3.70)	-	-
PD	30 (56.60)	41 (75.93)	-	-
ORR	19 (35.85)	11 (20.37)	3.176	0.075
DCR	23 (43.4)	13 (24.07)	4.473	0.034

### 2.3 安全性评估

本研究未观察到致命的不良事件，大多数不良事件轻微、可控。Sintilimab+Bevacizumab 组和 Chemotherapy 组主要不良反应相似，两组最常见

的不良事件是贫血和中性粒细胞下降，其次是白细胞计数下降和恶心。无一例患者因为治疗所导致的不良事件而延迟治疗。具体见表3。

表3 Sintilimab+Bevacizumab组和Chemotherapy组不良反应发生情况 [n(%)]  
Table 3. Adverse reactions in the Sintilimab+Bevacizumab and Chemotherapy groups [n(%)]

不良反应	Sintilimab+Bevacizumab组 (n=53)	Chemotherapy组 (n=53)	$\chi^2$	P
贫血	32 (60.38)	31 (57.41)	0.097	0.755
食欲下降	27 (50.94)	23 (42.59)	0.749	0.387
恶心	26 (49.06)	25 (46.30)	0.082	0.775
乏力	24 (45.28)	17 (31.48)	2.156	0.142
中性粒细胞计数下降	32 (60.38)	28 (51.85)	0.789	0.374
白细胞计数下降	28 (52.83)	29 (53.70)	0.008	0.928
天冬氨酸转氨酶升高	21 (39.62)	17 (31.48)	0.774	0.379
呕吐	16 (30.19)	18 (33.33)	0.122	0.727
丙氨酸转氨酶升高	16 (30.19)	17 (31.48)	0.021	0.885
血小板计数下降	15 (28.30)	10 (18.52)	1.430	0.232
血肌酐升高	11 (20.75)	7 (12.96)	1.161	0.281
蛋白尿	11 (20.75)	6 (11.11)	1.861	0.172
淀粉酶升高	8 (15.09)	3 (5.56)	2.639	0.104
便秘	8 (15.09)	6 (11.11)	0.373	0.541
$\gamma$ -谷氨酰转氨酶升高	9 (16.98)	12 (22.22)	0.466	0.495
甲状腺功能减退	6 (11.32)	6 (11.11)	0.001	0.973
甲状腺功能亢进	5 (9.43)	1 (1.85)	2.905	0.088
咯血	2 (3.77)	3 (5.56)	0.191	0.662
高钾血症	1 (1.89)	0 (0.00)	1.028	0.311
间质性肺疾病	1 (1.89)	1 (1.85)	0.000	0.989
下肢静脉血栓形成	1 (1.89)	1 (1.85)	0.000	0.989

### 3 讨论

EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性的产生极大阻碍了 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者的治疗，造成疾病进展。目前，培美曲塞 + 顺铂化疗是

EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗后病情进展晚期 NSCLC 患者的主要治疗方式<sup>[16-17]</sup>。此外，美国 FDA 批准贝伐珠单抗 + 紫杉醇 + 卡铂用于 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗后病情进展的晚期 NSCLC 患者。然而，一项 III 期临床研究显示，培美曲

塞 + 卡铂与贝伐珠单抗 + 紫杉醇 + 卡铂在疗效上并无显著差异<sup>[8]</sup>。目前,仍需要新的治疗方案,以改善 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展的晚期 NSCLC 患者的预后。

本研究结果表明, Sintilimab+Bevacizumab 组的 DCR 显著高于 Chemotherapy 组,该结果与既往研究大致相符,表明 Sintilimab+Bevacizumab 可优化单独化疗方案的疗效,抑制 PD。此外,两组 ORR 差异无统计学意义,与郑荣香<sup>[18]</sup>研究结论不一致,可能是由于样本量的原因,造成了结果的偏倚。信迪利单抗 + 贝伐珠单抗治疗方案常用于肝癌的治疗<sup>[19]</sup>。目前,国内尚无研究探讨信迪利单抗 + 贝伐珠单抗 + 培美曲塞 + 顺铂对肺癌患者的疗效和安全性进行探究。Lu 等<sup>[8]</sup>研究表明,信迪利单抗 + 贝伐珠单抗类似物 + 培美曲塞 + 顺铂可显著改善 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗后 PD 的晚期非鳞 NSCLC 患者 PFS,该结论与本研究一致。另外,本研究也证实信迪利单抗 + 贝伐珠单抗 + 培美曲塞 + 顺铂显著改善了 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗后 PD 的晚期非鳞 NSCLC 患者的 OS。此外,在不良反应方面,本研究结果显示,两组的不良反应发生情况相似,最常见的不良事件是贫血,其次是中性粒细胞下降、白细胞计数下降和恶心。本研究无一例患者因为治疗所导致的不良事件而延迟治疗,提示 Sintilimab+Bevacizumab+ 培美曲塞 + 顺铂具有良好的安全性。

综上所述, Sintilimab+Bevacizumab+ 培美曲塞 + 顺铂对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗后进展的晚期非鳞 NSCLC 患者疗效显著,可提高 ORR 和 DCR,延长患者的 PFS 和 OS。本研究也存在一定的局限性:首先,本研究是一个回顾性的研究,在样本人群的选择上可能存在一定的选择偏倚;其次,本研究样本量较小,仅为 107 例;第三,为探讨不同特征对 PFS 和 OS 的影响。因此,仍需大样本量的多中心的前瞻性的研究为 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗后进展的晚期非鳞 NSCLC 患者治疗方案提供证据。

## 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HF, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- 2 贾利丽, 蔺旺君. 培美曲塞加奈达铂密集化疗联合康莱特治疗肺癌疗效及对患者 ERCC1、ALK 水平的影响[J]. 中国药师, 2021, 24(11): 2055-2057, 2088. [Jia LL, Lin WJ. The efficacy of pemetrexed plus nedaplatin intensive chemotherapy combined with kanglaite in the treatment of lung cancer and its impact on ERCC1 and ALK levels in patients[J]. Chinese Pharmacist, 2021, 24(11): 2055-2057, 2088.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.11.017.
- 3 Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-small cell lung cancer, Version 3. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20: 497-530. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0025.
- 4 Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung[J]. J Clin Oncol, 2012, 30: 1122-1128. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.8456.
- 5 Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640. DOI: 10.1056/NEJMoa1612674.
- 6 Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378: 113-125. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137.
- 7 Lu S, Dong X, Jian H, et al. AENEAS: a randomized phase III trial of aumolertinib versus Gefitinib as first-line therapy for locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer with EGFR exon 19 deletion or L858R mutations[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(27): 3162-3171. DOI: 10.1200/JCO.21.02641.
- 8 Lu S, Wu L, Jian H, et al. Sintilimab plus bevacizumab biosimilar IBI305 and chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): first interim results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 3(9): 1167-1179. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00382-5.
- 9 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948.

- 10 Wang J, Fei K, Jing H, et al. Durable blockade of PD-1 signaling links preclinical efficacy of sintilimab to its clinical benefit[J]. *MAbs*, 2019, 11: 1443-1451. DOI: [10.1080/19420862.2019.1654303](https://doi.org/10.1080/19420862.2019.1654303).
- 11 Yang Y, Wang Z, Fang J, et al. 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 (oncology program by Innovent anti-PD-1-11)[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15: 1636-1646. DOI: [10.1016/j.jtho.2020.07.014](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.07.014).
- 12 Yang Y, Sun J, Wang Z, et al. Updated overall survival data and predictive biomarkers of Sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC in the Phase 3 ORIENT-11 Study[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16: 2109-2120. DOI: [10.1016/j.jtho.2021.07.015](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.015).
- 13 Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVALI)[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21: 1804-1809. DOI: [10.1093/annonc/mdq020](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq020).
- 14 Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2542-2550. DOI: [10.1056/NEJMoa061884](https://doi.org/10.1056/NEJMoa061884).
- 15 Yang Y, Wu B, Huang L, et al. Biosimilar candidate IBI305 plus Paclitaxel/Carboplatin for the treatment of non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8: 989-999. DOI: [10.21037/tlcr.2019.12.23](https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.12.23).
- 16 陈国群, 蔡姣迪. 2022 年美国国立综合癌症网络 (NCCN) 《非小细胞肺癌临床诊疗指南》(第 4 版及第 5 版) 解读 [J]. *诊断学理论与实践*, 2023, 22(1): 8-13. [Chen GQ, Cai JD. Interpretation of the "clinical diagnosis and treatment Guidelines for non-small cell lung cancer"(4th and 5th editions) by the national comprehensive cancer network (NCCN) in the United States in 2022[J]. *Diagnostic Theory and Practice*, 2023, 22(1): 8-13.] DOI: [10.16150/j.1671-2870.2023.01.002](https://doi.org/10.16150/j.1671-2870.2023.01.002).
- 17 Wu YL, Planchard D, Lu S, et al. Pan-Asian adapted clinical practice guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: 171-210. DOI: [10.1093/annonc/mdy554](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy554).
- 18 郑荣香. 信迪利单抗联合贝伐珠单抗及化疗治疗晚期肺癌的临床价值分析 [J]. *北方药学*, 2023, 20(5): 115-117. [Zheng RX. Clinical value analysis of Xindiliximab combined with bevacizumab and chemotherapy in the treatment of advanced lung adenocarcinoma[J]. *Beifang Pharmaceutical*, 2023, 20(5): 115-117.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8351.2023.05.039](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8351.2023.05.039).
- 19 汪祥兵, 朱正春. LAR 对信迪利单抗联合贝伐珠单抗治疗中晚期肝细胞癌患者预后的价值 [J]. *安徽医学*, 2023, 44(9): 1095-1100. [Wang XB, Zhu ZC. The prognostic value of LAR in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma patients with Xindilimab combined with Bevacizumab[J]. *Anhui Medical Journal*, 2023, 44(9): 1095-1100.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-0399.2023.09.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-0399.2023.09.018).

收稿日期: 2023 年 11 月 15 日 修回日期: 2023 年 12 月 12 日  
本文编辑: 李 阳 钟巧妮