

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.02.006

· 临床研究 ·

安罗替尼联合ICI一线治疗晚期肺鳞状细胞癌的疗效和安全性：37例单中心回顾性队列分析

林勇^{1△}, 肖春妹^{2△}, 谢强², 陈群², 石琴², 罗杨², 胡颖², 林恒²(1. 福建省福州肺科医院 胸外科, 福建 福州 350008; 2. 福建省福州肺科医院 肿瘤科, 福建 福州 350008)

[摘要] **目的:** 探讨安罗替尼联合免疫检查点抑制剂(ICI)作为一线方案治疗晚期肺鳞状细胞癌(LUSC)的有效性及安全性。**方法:** 采用单中心回顾性队列设计, 连续纳入2018年10月至2023年12月福建省福州肺科医院收治的37例初治晚期LUSC患者。所有患者接受安罗替尼(剂量为8、10或12 mg/d, 用药2周/停药1周)联合ICI治疗。主要终点为无进展生存期(PFS), 次要终点包括客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)及治疗相关不良事件(TRAE)。**结果:** 全组患者中位随访15.2个月, ORR达54.1%(20/37), DCR为97.3%(36/37), 中位PFS为11.8个月(95%CI: 8.3~NA), 12个月PFS率为48.6%。探索性亚组分析显示: 安罗替尼12 mg剂量组的中位PFS(未达到 vs 7.5个月, $HR = 0.09$, 95%CI: 0.01~0.67, $P < 0.01$)及ORR(100% vs 42.9%, $P < 0.01$)均显著优于8/10 mg组。分期分层显示IIIB/IIIC期患者ORR显著优于IV期(84.6% vs 41.7%, $P = 0.02$)。安全性方面, 62.2%(23/37)的患者发生TRAE, 以1~2级高血压[29.7%(11/37)]、手足综合征[21.6%(8/37)]为主, 3例(8.1%)因3级TRAE终止治疗。**结论:** 安罗替尼联合ICI作为晚期LUSC一线治疗方案具有良好的疗效前景和可管理的安全性。其中, 12 mg剂量组在探索性分析中显示出更优疗效的潜在信号, 早期分期患者ORR更高。该结果值得开展大规模前瞻性研究进行进一步验证。

[关键词] 肺鳞状细胞癌; 安罗替尼; 免疫检查点抑制剂; 免疫治疗; 联合治疗; 治疗相关不良事件

[中图分类号] R734.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2026) 02-0155-08

Efficacy and safety of anlotinib combined with ICI as first-line treatment for advanced lung squamous cell carcinoma: a single-center retrospective cohort study of 37 patients

LIN Yong^{1△}, XIAO Chunmei^{2△}, XIE Qiang², CHEN Qun², SHI Qin², LUO Yang², HU Ying², LIN Heng²(1. Department of Thoracic Surgery, Fuzhou Pulmonary Hospital of Fujian, Fuzhou 350008, Fujian, China; 2. Department of Oncology, Fuzhou Pulmonary Hospital of Fujian, Fuzhou 350008, Fujian, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the efficacy and safety of anlotinib combined with immune checkpoint inhibitors (ICI) as first-line treatment for advanced lung squamous cell carcinoma (LUSC). **Methods:** In this single-center retrospective cohort study, 37 consecutive treatment-naïve advanced LUSC patients treated at Fuzhou Pulmonary Hospital of Fujian between October 2018 and December 2023 were enrolled. All patients received anlotinib (8, 10, or 12 mg/d; administered for 2 weeks followed by 1 week off) combined with PD-1/PD-L1 inhibitors. The primary endpoint was progression-free survival (PFS), and the secondary endpoints included objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), and treatment-related adverse event (TRAE). **Results:** With a median follow-up of 15.2 months, the ORR reached 54.1% (20/37), the DCR was 97.3% (36/37), the median PFS was 11.8 months (95% CI: 8.3-NA), and the 12-month PFS rate was 48.6%. Exploratory subgroup analyses showed that that patients receiving anlotinib at 12 mg demonstrated significantly longer median PFS (not reached vs 7.5 months; $HR = 0.09$, 95% CI: 0.01-0.67; $P < 0.01$) and a higher ORR (100% vs 42.9%, $P < 0.01$) compared to those receiving 8 or 10 mg. Stage-stratified analysis showed that the ORR of patients in stage IIIB/IIIC disease was significantly better than those in stage IV (84.6% vs 41.7%, $P = 0.02$). In terms of safety, 62.2% (23/37) of the patients developed TRAE, mainly grade 1-2 hypertension (29.7%[11/37]) and hand-foot syndrome (21.6%[8/37]). Three patients (8.1%) discontinued treatment due to grade 3 TRAE. **Conclusion:** Anlotinib combined with ICI as a first-line treatment regimen for advanced LUSC demonstrates promising therapeutic efficacy and manageable safety profiles. Notably, in exploratory analyses, the 12 mg dose group exhibited potential signals of superior efficacy, and patients with earlier-stage disease showed a higher

[作者简介] 林勇, 硕士, 副主任医师; 肖春妹, 硕士, 住院医师。△为共同第一作者

[通信作者] 胡颖; 林恒(扫码获取作者通信方式)



ORR. These findings warrant further validation through large-scale prospective studies.

[Key words] lung squamous cell carcinoma (LUSC); anlotinib; immune checkpoint inhibitor (ICI); immunotherapy; combination therapy; treatment-related adverse event (TRAE)

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(2): 155-162. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.02.006]

肺癌具有恶性程度高、隐匿性强的特点,其发病率在所有恶性肿瘤中位居第二,而病死率高居首位^[1]。肺鳞状细胞癌(lung squamous cell carcinoma, LUSC)是非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)的重要亚型,含铂双药化疗联合免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)已成为治疗晚期LUSC的主流方案。相较于肺腺癌,LUSC的驱动基因突变谱存在显著差异,其可干预的驱动基因,如EGFR、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)等,突变发生率普遍低于10%,这一特点极大限制了分子靶向药物在LUSC治疗中的应用^[2]。然而,现有的临床证据^[3]显示,ICI单药一线治疗PD-L1表达 $\geq 1\%$ 的NSCLC患者客观缓解率(objective response rate, ORR)普遍不足30%,且受肿瘤免疫原性低、免疫抑制性微环境及PD-L1表达异质性等因素的限制,60%~70%的患者无法获得持久临床获益,其中位OS延长仅约3~4个月。值得注意的是,免疫联合化疗方案引发的累积性毒性(如III-IV级血液学毒性、神经毒性及脏器功能损伤)显著限制后续治疗耐受性。研究数据^[4-5]显示,17.5%~45.5%的患者因治疗相关不良事件(treatment-related adverse events, TRAE)提前终止治疗,这不仅限制了后续治疗的选择,也直接导致了患者OS的缩短。鉴于此,晚期LUSC患者亟需寻找一种疗效优于化疗联合免疫治疗,且能提高生活质量和改善耐受性的治疗方案。近年来的研究发现,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中病理性血管生成与免疫逃逸之间存在密切的双向调控关系;一方面,VEGF、FGF等促血管生成因子可通过招募Treg细胞及MDSC等方式,形成免疫抑制性微环境^[6-7];另一方面,ICI激活的CD4⁺T细胞向Th1亚型分化,可通过分泌IFN- γ 作用于肿瘤血管内皮细胞——如下调血管生成素-2(angiotensin-2, Ang2),上调VEGFA、细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM1)、E选择素(E-selectin, SELE)和趋化因子(CXCL9-11),从而改善肿瘤血管灌注及免疫细胞浸润^[8-9]。这一双向调控机制的发现为抗血管生成药物与ICI的联合应用提供了坚实的理论依据。基于此,安罗替尼——我国自主研发的一款新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,因其明确的抗血管生成作用及直接抑制肿瘤细胞增殖的能力^[10],成为与ICI联用的潜在理想选择。ALTER0303研究^[11]已证实,安罗替尼单

药治疗在晚期NSCLC(包含LUSC)的三线及以上治疗中显示出良好的有效性和安全性,这为进一步探索其与ICI联合治疗方案奠定了基础。然而,目前关于安罗替尼联合ICI一线治疗晚期LUSC的有效性和安全性的临床证据较为有限。因此,本研究旨在通过一项单中心回顾性队列分析,评估ICI联合安罗替尼一线治疗晚期LUSC的有效性和安全性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究采用单中心回顾性队列设计,严格遵循STROBE声明规范。团队通过电子病历系统,连续筛查了2018年10月至2023年12月期间收治的晚期LUSC患者,每位患者均已签署医疗信息和留院样本开展科学研究知情同意书。纳入标准包括:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)病理学或细胞学确诊为原发LUSC;(3)根据国际肺癌研究协会(IASLC)第8版TNM分期系统判定为不可切除IIIB期(T3-T4 N2)或IV期(M1a/b/c);(4)至少存在1个符合RECIST v1.1标准的可测量靶病灶;(5)接受ICI联合安罗替尼一线治疗;(6)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态评分0~2分(治疗前48 h内评估);(7)允许III期患者接受根治性放射治疗。排除标准包括:(1)非LUSC病理类型;(2)NSCLC和小细胞肺癌混合肿瘤;(3)不完整的影像学图像和记录;(4)存在活动性大咯血(> 50 mL/24 h)、6个月内静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)史或抗凝治疗禁忌;(5)严重的心脏、肝脏、肾脏和(或)其他合并症;(6)既往使用过安罗替尼单药治疗或其他抗血管生成药物(如仑伐替尼)。

1.2 治疗方案

所有患者均接受ICI联合安罗替尼一线治疗。安罗替尼(12、10或8 mg,每日一次,由医生根据患者体表面积、基线状态或耐受性进行个体化选择)于21 d周期的第1~14天每日晨间空腹口服,所有患者同步联合以下PD-1抑制剂之一静脉输注:帕博利珠单抗/替雷利珠单抗/信迪利单抗/派安普利单抗200 mg,均为每3周给药一次。帕博利珠单抗输注时间 ≥ 30 min,替雷利珠单抗、信迪利单抗及派安普利单抗输注时间 ≥ 60 min。

1.3 数据采集

通过电子病历系统采集患者的基线数据,包括:

人口学特征[性别、年龄中位数及四分位距、吸烟包年数(包年 = 每日吸烟包数 × 吸烟年数)]、疾病相关信息[经病理专家(对临床信息设盲)独立复核的 p40+/TTF-1 纯鳞癌诊断、IASLC 第 8 版的 TNM 分期、增强 CT/MRI 确认的转移负荷分布、治疗前 48 h 内 ECOG PS 评分及采用 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 试剂盒(Agilent/Dako 公司)检测的 PD-L1 肿瘤比例分数(tumor proportion score, TPS)]及联合 PD-1 抑制剂治疗等情况。

1.4 疗效评估

疗效评估采用 RECIST v1.1 标准, 每 6 周(± 7 d 时间窗)进行一次影像学评估, 采用层厚(≤ 5 mm)的增强 CT 扫描。扫描参数(管电压 120 kV, 造影剂碘海醇用量 1.5 mL/kg, 注射速率 3~4 mL/s, 动脉期扫描延迟 25~30 s)在基线及历次复查中保持一致。所有影像由独立影像评审委员会(IRC)盲态评估靶病灶(最长径)、非靶病灶及新发病灶状态(评估者间一致性 κ 系数 ≥ 0.75)。主要疗效指标如下: (1) 完全缓解(complete response, CR), 所有靶病灶消失, 所有非靶病灶消失, 且所有非病理性淋巴结的短径均 < 10 mm, 维持 ≥ 4 周; (2) 部分缓解(partial response, PR), 靶病灶直径总和缩小 $\geq 30\%$, 无新发病灶; (3) 疾病稳定(stable disease, SD), 既未达到 PR 标准, 也未达到 PD 标准, 且在本研究中, SD 状态需在至少间隔 8 周的后续评估中得到确认; (4) 疾病进展(progressive disease, PD), 靶病灶总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新转移灶、 $ORR = (CR + PR)$ 例数/总例数 $\times 100\%$ (需经二次影像确认)、疾病控制率(disease control rate, DCR) = $(CR + PR + SD)$ 例数/总人群 $\times 100\%$; (5) PFS, 定义为从联合治疗起始至影像学进展(RECIST v1.1)或全因死亡的时间间隔, 对截至 2023 年 12 月 31 日仍存活且无进展者进行右删失处理。安全性监测包括每周血压/尿蛋白肌酐比检测及每 2 个周期进行 1 次心脏超声/凝血功能筛查, TRAE 采用美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE)4.03 版进行分级和记录, 重点关注 ≥ 3 级 TRAE 发生率。所有数据经电子数据采集系统进行双人独立录入并实施逻辑核查, 以确保研究质量(目标错误率 $< 0.1\%$)。

1.5 统计学处理

本研究对分类变量采用频数(百分比)进行表述, 对连续变量采用中位数(四分位距, IQR)进行描述。连续变量不同组别的差异采用 Mann-Whitney U 检验进行比较, 分类变量的分布差异采用 Fisher 精确检验或 Pearson χ^2 检验。使用 Kaplan-Meier 方法估计 PFS 及其 95% CI。本研究计划进行探索性亚组分析, 以评估安罗替尼联合方案在不同临床和病理特

征人群中的疗效差异。亚组划分基于以下预先设定的因素: 安罗替尼剂量(标准剂量 12 mg vs 低剂量 8 和 10 mg)、肿瘤分期(III 期 vs IV 期)、年龄(< 65 岁 vs ≥ 65)、吸烟史(无吸烟 vs 吸烟)、ECOG 体能状态评分(0~1 分 vs 2 分)、联合不同的 PD-1 抑制剂(信迪利单抗 vs 派安普利单抗)、PD-L1 表达水平($< 50\%$ vs $\geq 50\%$) 以及是否发生 TRAE(无 TRAE vs 有 TRAE)。其中, 关于 PD-1 抑制剂的比较, 因帕博利珠单抗($n = 3$)与替雷利珠单抗($n = 4$)的病例数过少, 仅预先对信迪利单抗($n = 20$)与派安普利单抗($n = 10$)进行设组分析。上述因素的选择基于其已知或潜在的临床重要性、对治疗耐受性或疗效的可能影响, 以及探索联合治疗背景下新的预测性生物标志物的需要。使用 Log-rank 检验进行单因素分析以估计不同组别的风险比(hazard ratio, HR)。采用双侧检验, $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。所有统计分析均使用 SPSS 25.0 和 GraphPad Prism 8.0 进行。使用 X-tile 软件获得 PFS 临床参数的最佳截断值。

2 结果

2.1 研究人群基线特征

本研究最终纳入 37 例经组织学确诊的晚期 LUSC 患者, 中位随访时间 15.2 个月。其中, 男性占比 94.6%(35/37), 中位年龄 69 岁(范围: 53~86 岁)。根据 IASLC 第 8 版 TNM 分期标准, IIIB/IIIC 期(T3-T4 N2M0)占 35.1%(13/37), IV 期(M1a/b/c)占 64.9%(24/37)。转移模式分析显示: 54.1%(20/37)存在胸膜或肺内转移, 2.7%(1/37)发生肝转移, 2.7%(1/37)出现脑转移。吸烟史方面, 当前或既往吸烟者占 67.6%(25/37), 中位吸烟指数为 40 包年(IQR: 25~60)。PD-L1 表达特征显示: 5.4%(2/37)为阴性($TPS < 1\%$), 16.2%(6/37)呈低表达($TPS 1\% \sim 49\%$), 8.1%(3/37)呈高表达($TPS \geq 50\%$), 另有 70.2%(26/37)因组织样本不足未完成检测。基线 ECOG PS 评分分布为: 0 分 18.9%(7/37)、1 分 67.6%(25/37)、2 分 13.5%(5/37)。ICI 的类型分布为帕博利珠单抗 8.1%(3/37)、替雷利珠单抗 10.8%(4/37)、信迪利单抗 54.1%(20/37)、派安普利单抗 27.0%(10/37)。

2.2 安罗替尼联合 ICI 治疗显著改善晚期 LUSC 患者生存结局

结果显示(图 1~2), PD-1 抑制剂联合安罗替尼一线治疗晚期 LUSC 的整体 ORR 为 54.1%(20/37)(图 1A), DCR 达 97.3%(36/37), 中位 PFS 为 11.8 个月(95% CI: 8.3~NA)(图 1B), 12 个月 PFS 率为 48.6%。

亚组分析(表 1)发现, 安罗替尼 12 mg 标准剂量组中位 PFS 较 8 和 10 mg 低剂量组显著延长(未达到

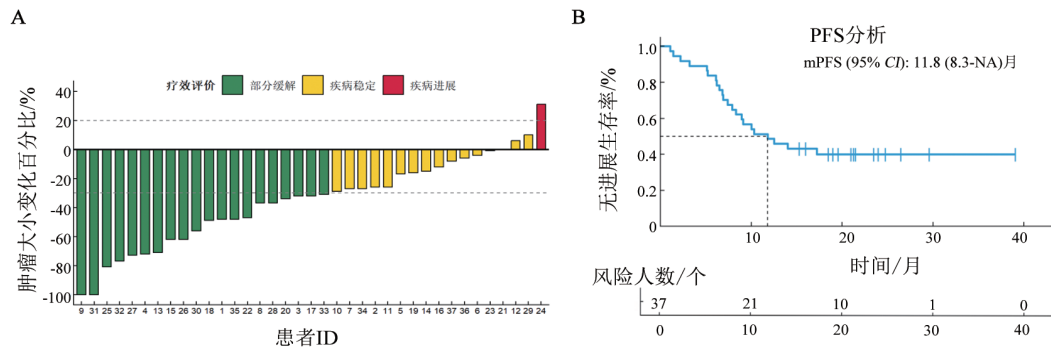
vs 7.5 个月, $HR = 0.09$, $95\% CI: 0.01\sim 0.67$, $P < 0.01$) (图 2A), $ORR(100\% vs 42.9\%, P < 0.01)$ 亦呈现显著优势。III B/III C 期患者 ORR 显著高于 IV 期患者 ($84.6\% vs 37.5\%, P = 0.01$), 但两组 PFS 差异无统计学意义 ($HR = 1.48$, $95\% CI: 0.60\sim 3.66$, $P = 0.39$) (图 2B)。安全性分析显示, 发生 $TRAE$ 患者 $ORR(47.8\%)$ 低于无 $TRAE$ 组 (64.3%), 虽然差异无统计学意义 ($P = 0.50$), 但发生 $TRAE$ 患者 PFS 明显差于无 $TRAE$ 组 ($HR = 2.78$, $95\% CI: 1.02\sim 7.58$, $P = 0.04$) (图 2H)。年龄、吸烟史、 $ECOG$ 评分、联合不同 $PD-1$ 抑制剂及 $PD-L1$ 表达等亚组间短期及长期疗效指标差异均无统计学意义: < 65 岁患者与 ≥ 65 岁患者 ORR 分别为 72.7% 与 46.2% ($P = 0.17$), $PFS HR = 2.46(95\% CI: 0.83\sim 7.29, P = 0.09)$ (图 2C); 不吸烟者

与吸烟者 ORR 分别为 75.0% 与 44.0% , ($P = 0.09$), $PFS HR = 1.38(95\% CI: 0.54\sim 3.54, P = 0.50)$ (图 2D); $ECOG$ 评分 0~1 分与 2 分组 ORR 为 $53.3\% vs 57.1\%$ ($P = 1.00$), $PFS HR = 0.90(95\% CI: 0.30\sim 2.65, P = 0.84)$ (图 2E); 信迪利单抗与派安普利单抗组 ORR 为 $55.0\% vs 50.0\%$ ($P = 1.00$), $PFS HR = 2.03(95\% CI: 0.79\sim 5.18, P = 0.13)$ (图 2F); $PD-L1 \geq 50\%$ 与 $< 50\%$ 组 ORR 为 $33.3\% vs 50.0\%$ ($P = 1.00$), $PFS HR = 1.11(95\% CI: 0.22\sim 5.54, P = 0.90)$ (图 2G)。需指出本研究存在样本偏倚风险(如女性仅 2 例、 $PD-L1$ 高表达仅 3 例)及检测局限性(70.2% 患者 $PD-L1$ 未检测), 且亚组分析未校正多重检验, 部分结果需前瞻性研究验证。

表 1 不同临床因素对患者 ORR 和 DCR 的影响比较 [$n(\%)$]

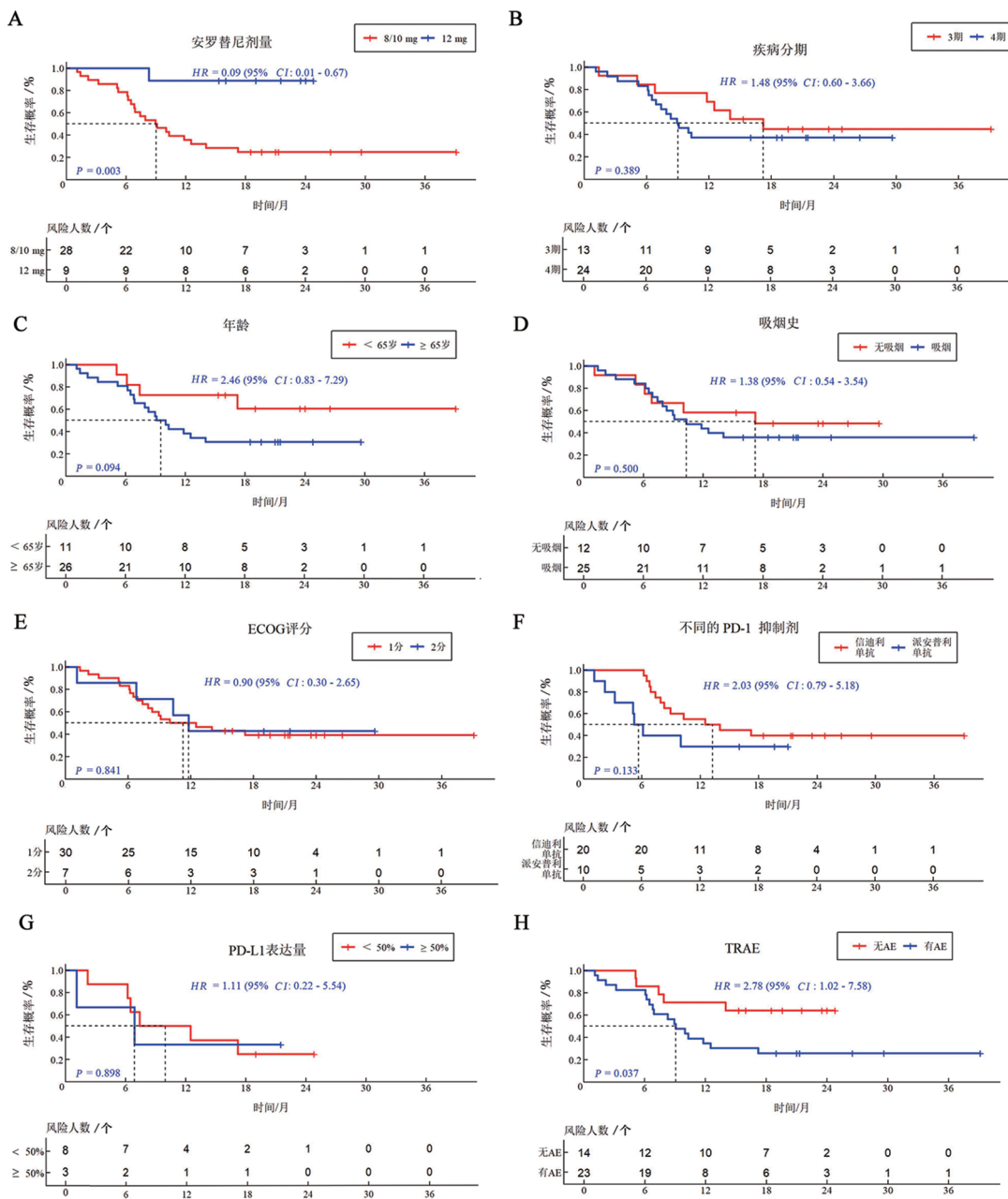
临床特征	N	ORR			DCR		
		未达到	达到	P	未达到	达到	P
性别							
男	35	16(45.7)	19(54.3)	1	1(2.86)	34(97.1)	1
女	2	1(50.0)	1(50.0)		0(0.00)	2(100)	
年龄/岁							
< 65	11	3(27.3)	8(72.7)	0.17	0(0.00)	11(100)	1
≥ 65	26	14(53.8)	12(46.2)		1(3.85)	25(96.2)	
吸烟史							
无	12	3(25.0)	9(75.0)	0.09	1(8.33)	11(91.7)	0.32
有	25	14(56.0)	11(44.0)		0(0.00)	25(100)	
分期							
III B/III C	13	2(15.4)	11(84.6)	0.01	0(0.00)	13(100)	1
IV	24	15(62.5)	9(37.5)		1(4.17)	23(95.8)	
$PD-L1$ 阳性率 [#]							
< 50%	8	4(50.0)	4(50.0)	1	0(0.00)	8(100)	0.27
$\geq 50\%$	3	2(66.7)	1(33.3)		1(33.3)	2(66.7)	
联合 $PD-1$ 抑制剂							
信迪利单抗	20	9(45.0)	11(55.0)	1	0(0.00)	20(100)	0.33
派安普利单抗	10	5(50.0)	5(50.0)		1(10.0)	9(90.0)	
安罗替尼剂量/($mg \cdot d^{-1}$)							
12	9	1(11.1)	8(88.9)	0.02	0(0.00)	9(100)	1
8/10	28	16(57.1)	12(42.9)		1(3.57)	27(96.4)	
$ECOG$ 评分							
0~1	30	14(46.7)	16(53.3)	1	0(0.00)	30(100)	0.19
2	7	3(42.9)	4(57.1)		1(14.3)	6(85.7)	
是否发生 $TRAE$							
是	23	12(52.2)	11(47.8)	0.50	1(4.35)	22(95.7)	1
否	14	5(35.7)	9(64.3)		0(0.00)	14(100)	

经 Fisher 确切概率法比较。#: 未行 $PD-L1$ 检测者未做统计学分析。



A: 肿瘤大小变化瀑布图($n=37$); B: 安罗替尼联合PD-1抑制剂的PFS Kaplan-Meier曲线。

图1 PD-1抑制剂联合安罗替尼一线治疗晚期LUSC的疗效结局



A: 安罗替尼剂量; B: 疾病分期; C: 年龄; D: 吸烟史; E: ECOG 评分; F: 不同的PD-1抑制剂; G: PD-L1表达情况; H: TRAE。

图2 临床因素分层的PFS Kaplan-Meier曲线

2.3 联合治疗方案的TRAE以1~2级为主

本方案TRAE发生率为62.2%(23/37),部分患者发生多次TRAE,其中1级TRAE 14例,2级TRAE 6例,3级TRAE 3例。TRAE谱呈现以下特征:(1)常见VEGF信号通路抑制相关不良反应,高血压(29.7%, 11/37)、手足综合征(21.6%, 8/37);(2)其余代谢/内分泌异常,甲状腺功能减退(27.0%, 10/37)、低钠血症(16.2%, 6/37)、低钾血症(10.8%, 4/37);(3)肝功能损伤,转氨酶升高(18.9%, 7/37)伴低蛋白血症(18.9%, 7/37);(4)呼吸系统事件,轻度咯血(13.5%, 5/37)及ICI相关肺炎(2.7%, 1/37);(5)全身症状,乏力(13.5%, 5/37);(6)心血管事件,新发心房颤动(2.7%, 1/37)。3例3级TRAE分别为大咯血1例,在治疗的第6周期出现,安罗替尼的使用剂量为10 mg,经支气管动脉栓塞术控制;ICI相关肺炎1例,在使用安罗替尼10 mg联合替雷利珠单抗治疗的第3周期出现,甲泼尼龙注射液80 mg每日一次静脉输液治疗后缓解;持续性心房颤动1例,在治疗的第1周期出现,安罗替尼的使用剂量为10 mg,微量静脉泵入胺碘酮450 mg后复律成功。以上3位患者后续未进行相关药物治疗。未发生4~5级TRAE或治疗相关死亡事件。

3 讨论

VEGF通过激活VEGFR-2通路,在驱动肿瘤血管异常增生的同时,也介导了免疫抑制微环境的形成,如可抑制DC成熟、促进Treg细胞扩增及削弱CD8⁺T细胞功能^[12-13]。基于这一机制,抗血管生成药物被证实具有双重抗肿瘤作用:(1)诱导血管结构正常化;(2)下调PD-L1表达并减少MDSC浸润,逆转免疫抑制^[6,14]。然而,动物实验^[15-17]显示,尽管抗血管治疗初期可短暂降低Treg细胞比例,后续阶段却可能出现代偿性反弹,这揭示了其单药疗效的局限性。与此同时,ICI则能有效解除T细胞耗竭,抑制免疫克隆逃逸。因此,两者联用,可协同重塑TME,为晚期LUSC的治疗提供了新的策略。

安罗替尼与ICI的协同抗肿瘤效应已获多层面证据支持。临床前研究^[18-19]表明,安罗替尼可通过激活NK细胞(活性提升2.1倍)、促进DC成熟(CD86⁺比例增加37%),将免疫抑制性微环境重塑为免疫支持型,同时还能增强CD4⁺T细胞IFN- γ 分泌(增加52%)并减少M2型肿瘤相关巨噬细胞浸润(CD206⁺细胞下降64%)。临床转化研究^[20]方面,一项II期研究显示,信迪利单抗联合安罗替尼一线治疗晚期LUSC亚组($n=23$)的ORR达43.5%,中位PFS为8.5个月。尽管该研究因样本量有限且为亚组分析,但其关键疗效指标(如中位PFS与ORR)与本研究结果

具有可比性,为真实世界疗效提供了初步佐证。在本研究的37例晚期LUSC患者中,联合方案的ORR为54.1%、DCR为97.3%、中位PFS为11.8个月(95%CI: 8.3~NA),12个月PFS率为48.6%。这些结果的一致性提示,安罗替尼联合ICI在真实世界中具有稳定疗效特征,为晚期LUSC一线治疗提供了可靠的实践依据。

当前,安罗替尼在联合治疗中的最佳剂量选择仍存在“量效悖论”现象。虽然其单药抗肿瘤活性呈剂量依赖性(12 mg组ORR较8 mg组提升28%)^[21-22],但基础研究^[23-25]提示低剂量(8~10 mg)可能更适于联合治疗——通过部分抑制VEGFR(抑制率65% \pm 12%)实现血管正常化,增强化疗药物渗透及CD8⁺T细胞浸润。同类型VEGFR-TKI阿帕替尼的研究^[26]也观察到类似现象,低剂量使用时能更有效地促进肿瘤血管正常化,并与免疫治疗产生更显著的协同效应。在NSCLC二线治疗中,低剂量安罗替尼(8~10 mg)联合ICI亦显示可控毒性及生存获益^[27]。然而,本研究发现,在晚期LUSC一线治疗中,安罗替尼12 mg组($n=7$)较8/10 mg组($n=30$)呈现出显著的生存优势:ORR(100% vs 43%, $P < 0.01$)、中位PFS(未达 vs 7.5个月, $HR = 0.09$)及3级TRAE发生率(0% vs 10%)。这种差异可能与LUSC的独特生物学特征有关:(1)鳞状细胞癌血管结构异常程度更甚(微血管密度较腺癌高1.5倍),可能需要更强的VEGFR抑制以实现血管正常化;(2)肿瘤相关巨噬细胞M2型占比较高,高剂量安罗替尼可更有效地逆转免疫抑制。因此,对于晚期LUSC一线治疗,12 mg安罗替尼联合ICI可能为优选策略,但其剂量-效应关系的肿瘤类型依赖性需前瞻性研究验证。

本研究存在以下局限性:首先,作为一项单中心回顾性研究,样本量有限($n=37$)、男性比例过高(94.6%)导致可能存在选择偏倚,且未设置对照组(如ICI单药或化免联合方案),难以直接比较疗效差异;其次,70.2%患者缺乏PD-L1检测数据,限制生物标志物分析的深度;此外,安罗替尼的剂量为分组非随机分配,12 mg组样本量较小($n=7$),可能影响统计效力。尽管如此,相较于既往研究,本研究通过扩大样本量(37 vs 12例LUSC)及新增多维评价指标(包括转移负荷、ECOG PS动态变化及器官特异性毒性),首次在真实世界中系统验证了该联合方案的一线治疗潜力。

未来研究需聚焦三大方向:(1)开展多中心III期随机对照试验(计划纳入 ≥ 200 例),比较ICI联合不同剂量(8、10或12 mg)安罗替尼与标准含铂化疗联合ICI的疗效/安全性;(2)探索剂量-效应关系的预测

标志物, 如基于动态增强 MRI 的血管通透性指数或 CD8⁺ T 细胞空间分布特征; (3) 建立 LUSC 特异性毒性管理路径, 重点监控致死性咯血(发生率 ≤ 3%)及 ICI 相关肺炎(发生率 ≤ 5%)。唯有通过前瞻性设计、精准分层及全程化管理, 方能确立该方案在晚期 LUSC 治疗中的地位。综上所述, 本回顾性研究初步表明, 一线使用安罗替尼联合 ICI 治疗晚期 LUSC 患者具有良好的疗效和安全性, 这为晚期 LUSC 患者的治疗策略提供了新的思路和证据。

[参考文献]

- [1] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53. DOI:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [2] HENDRIKS L E L, REMON J, FAIVRE-FINN C, et al. Non-small-cell lung cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10: 71. DOI: 10.1038/s41572-024-00551-9.
- [3] DE CASTRO G Jr, KUDABA I, WU Y L, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score ≥ 1% in the KEYNOTE-042 study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(11): 1986-1991. DOI: 10.1200/JCO.21.02885.
- [4] SUGAWARA S, TANAKA K, IMAMURA F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with metastatic squamous non-small-cell lung cancer in KEYNOTE-407[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(8): 3330-3341. DOI:10.1111/cas.15816.
- [5] WANG J, LU S, YU X, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized, phase III RATIONALE-307 trial[J]. *ESMO Open*, 2024, 9(10): 103727. DOI:10.1016/j.esmoop.2024.103727.
- [6] MANEGOLD C, DINGEMANS A C, GRAY J E, et al. The potential of combined immunotherapy and antiangiogenesis for the synergistic treatment of advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 194-207. DOI:10.1016/j.jtho.2016.10.003.
- [7] LI B, LALANI A S, HARDING T C, et al. Vascular endothelial growth factor blockade reduces intratumoral regulatory T cells and enhances the efficacy of a GM-CSF-secreting cancer immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(22): 6808-6816. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-1558.
- [8] HUANG Y H, KIM B Y S, CHAN C K, et al. Improving immune-vascular crosstalk for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3): 195-203. DOI:10.1038/nri.2017.145.
- [9] TIAN L, GOLDSTEIN A, WANG H, et al. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming[J]. *Nature*, 2017, 544(7649): 250-254. DOI:10.1038/nature21724.
- [10] SETO T, NOSAKI K, SHIMOKAWA M, et al. Phase II study of atezolizumab with bevacizumab for non-squamous non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression (@Be Study) [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2): e004025. DOI:10.1136/jitc-2021-004025.
- [11] ZHU Q Y, NI R H, GUAN X. Cost-effectiveness analysis of anlotinib as a third-line or further treatment for advanced non-small cell lung cancer in China[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2023, 12(8): 1782-1789. DOI:10.21037/tlcr-23-456.
- [12] 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. DOI: 10.1084/jem.20140559.
- [13] OHM J E, GABRILOVICH D I, SEMPOWSKI G D, et al. VEGF inhibits T-cell development and may contribute to tumor-induced immune suppression[J]. *Blood*, 2003, 101(12): 4878-4886. DOI: 10.1182/blood-2002-07-1956.
- [14] HUANG Y H, GOEL S, DAN G D D, et al. Vascular normalization as an emerging strategy to enhance cancer immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(10): 2943-2948. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4354.
- [15] FINKE J H, RINI B, IRELAND J, et al. Sunitinib reverses type-1 immune suppression and decreases T-regulatory cells in renal cell carcinoma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(20): 6674-6682. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-5212.
- [16] TERME M, PERNOT S, MARCHETEAU E, et al. VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(2): 539-549. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-2325.
- [17] LIU X D, HOANG A, ZHOU L J, et al. Resistance to antiangiogenic therapy is associated with an immunosuppressive tumor microenvironment in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(9): 1017-1029. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-14-0244.
- [18] GAO Q, TANG S, CHEN H, et al. Intratumoral injection of anlotinib hydrogel enhances antitumor effects and reduces toxicity in mouse model of lung cancer[J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 1524-1534. DOI:10.1080/10717544.2020.1837292.
- [19] YANG Y L, LI L, JIANG Z S, 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. DOI:10.1007/s00262-020-02641-5.
- [20] CHU T Q, ZHONG H, YU Z, et al. Efficacy and safety of first-line sintilimab plus anlotinib versus chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer: a phase II, open-label, randomized controlled trial[J]. *Cancer Commun*, 2025, 45(4): 442-455. DOI: 10.1002/cac2.12654.
- [21] XIONG Q, QIN B Y, XIN L L, et al. Real-world efficacy and safety of anlotinib with and without immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 659380. DOI: 10.3389/fonc.2021.659380.
- [22] SUN Y K, NIU W, DU F, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor properties of anlotinib, an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced refractory solid tumors [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 105. DOI: 10.1186/s13045-016-0332-8.
- [23] FUKUMURA D, KLOEPPER J, AMOOZGAR Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 325-340. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.29.
- [24] HUANG Y H, YUAN J P, RIGHI E, et al. Vascular normalizing doses

- of antiangiogenic treatment reprogram the immunosuppressive tumor microenvironment and enhance immunotherapy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(43): 17561-17566. DOI:10.1073/pnas.1215397109.
- [25] VAN DER VELDT A A M, LUBBERINK M, BAHCE I, et al. Rapid decrease in delivery of chemotherapy to tumors after anti-VEGF therapy: implications for scheduling of anti-angiogenic drugs[J]. Cancer Cell, 2012, 21(1): 82-91. DOI:10.1016/j.ccr.2011.11.023.
- [26] ZHAO S, REN S X, JIANG T, et al. Low-dose apatinib optimizes tumor microenvironment and potentiates antitumor effect of PD-1/PD-L1 blockade in lung cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(4): 630-643. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-17-0640.
- [27] YUAN S M, PENG L, LIU Y Q, et al. Low-dose anlotinib confers improved survival in combination with immune checkpoint inhibitor in advanced non-small cell lung cancer patients[J]. Cancer Immunol Immunother, 2023, 72(2): 437-448. DOI:10.1007/s00262-022-03259-5.

[收稿日期] 2025-09-02

[修回日期] 2026-01-07

[本文编辑] 陈怡宁