

卡瑞利珠单抗联合安罗替尼治疗晚期胃癌的疗效及对近期预后的影响[△]

沈旺*, 杜雲雲, 罗明莹, 肖志季, 彭黎铭[#] (重庆医科大学附属南川人民医院肿瘤血液科, 重庆 408400)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)01-0032-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.01.007

摘要 目的:探讨卡瑞利珠单抗联合安罗替尼治疗晚期胃癌的疗效及对近期预后的影响,为临床治疗提供参考。方法:选取2019年1月至2020年1月该院收治的ⅢB—Ⅳ期二线治疗失败的胃癌患者100例,采用随机数字表法分为对照组和观察组。对照组患者(50例)给予安罗替尼10 mg,第1—14日,口服,治疗4个周期(3周为1个治疗周期);观察组患者(50例)在对照组的基础上加用卡瑞利珠单抗200 mg,第1日,静脉注射,治疗4个周期(3周为1个治疗周期),出院后保持随访。比较两组患者的疗效、安全性、生存时间和血清血管内皮生长因子(VEGF)水平,外周血CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞上程序性细胞死亡受体1(PD-1)表达的差异;并观察不同微卫星不稳定性(MSI)状态[高MSI(MSI-H)、低MSI(MSI-L)和无MSI(MSS)]患者上述指标情况。结果:88例患者进入结果分析。(1)观察组患者的疾病控制率[79.07%(34/43)]明显高于对照组[57.78%(26/45)],差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组MSI-H+MSI-L患者的客观有效率[50.00%(6/12)]明显高于MSS患者[6.45%(2/31)],差异有统计学意义($P<0.05$)。(2)观察组患者治疗后血清VEGF水平、外周血CD4⁺T细胞PD-1表达和CD8⁺T细胞PD-1表达明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组MSI-H+MSI-L患者治疗后外周血CD4⁺T细胞PD-1表达、CD8⁺T细胞PD-1表达明显低于MSS患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),血清VEGF水平与MSS患者的差异无统计学意义($P>0.05$)。(3)两组患者Ⅲ度及以上不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。(4)中位随访时间16(12~20)个月,失访9例。观察组患者的中位无进展生存期、中位总生存期明显长于对照组,且观察组MSI-H+MSI-L患者中位无进展生存期、中位总生存期明显长于MSS患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:卡瑞利珠单抗联合安罗替尼三线治疗晚期胃癌,可提高患者的疾病控制率,延长生存时间,安全性可控,对于MSI-H+MSI-L患者的效果更好。

关键词 卡瑞利珠单抗;安罗替尼;胃癌;晚期;疗效;安全性

Efficacy of Carrelizumab Combined with Amlotinib in the Treatment of Advanced Gastric Cancer and Its Effect on Short-Term Prognosis[△]

SHEN Wang, DU Yunyun, LUO Mingying, XIAO Zhiji, PENG Liming (Dept. of Oncology and Hematology, Nanchuan People's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 408400, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of carrelizumab combined with amlotinib in the treatment of advanced gastric cancer and its effect on short-term prognosis, so as to provide reference for clinical treatment. **METHODS:** From Jan. 2019 to Jan. 2020, 100 patients with stage III B to IV gastric cancer who failed the second-line treatment in this hospital were extracted to be divided into the control group and the observation group via the random number table. Patients in the control group ($n=50$) received anlotinib 10 mg orally from the 1st to 14th day of treatment for 4 cycles(3 weeks as a treatment cycle). The observation group ($n=50$) was additionally given 200 mg carrelizumab intravenously on the 1st day of treatment for 4 cycles(3 weeks as a treatment cycle), and follow-up was maintained after discharge. The efficacy, safety, survival time, serum vascular endothelial growth factor(VEGF) level and programmed cell death receptor 1(PD-1) expression on CD4⁺T cells and CD8⁺T cells in peripheral blood were compared between two groups. The above indicators of patients with different microsatellite instability(MSI) status were observed(MSI-H for high MSI, MSI-L for low MSI, and MSS for no MSI). **RESULTS:** Eighty-eight patients were enrolled for the results analysis. (1) The disease control rate in the observation group[79.07%(34/43)] was significantly higher than that in the control group[57.78%(26/45)], the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the observation group, the objective effective rate of MSI-H+MSI-L patients[50.00%(6/12)] was

△ 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(No. cstc2018jcyj-msxmX00408)

* 主治医师。研究方向:肿瘤放疗。E-mail:40264630@qq.com

通信作者:主治医师。研究方向:肿瘤。E-mail:plm865251@163.com

significantly higher than that of MSS patients [6.45% (2/31)], the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (2) After treatment, the levels of serum VEGF, peripheral blood CD4⁺ T cells PD-1 and CD8⁺ T cells PD-1 in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, CD4⁺ T cells PD-1 and CD8⁺ T cells PD-1 in peripheral blood of MSI-H + MSI-L patients were significantly lower than those of MSS patients in the observation group, with statistically significant differences ($P < 0.05$), while there was no statistically significant difference in serum VEGF level between MSI-H + MSI-L patients and MSS patients ($P > 0.05$). (3) There was no significant difference in the incidence of grade III or above adverse drug reactions between two groups ($P > 0.05$). (4) The median follow-up was 16 (from 12 to 20) months, and 9 cases were lost to follow-up. The median progression-free survival time and median overall survival time in the observation group were longer than those in the control group, and the median progression-free survival time and median overall survival time in MSI-H + MSI-L patients were longer than those in MSS patients in the observation group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Carrelizumab combined with amlotinib in the treatment of advanced gastric cancer can improve the rates of DCR and prolong the survival time with higher safety, especially in MSI-H + MSI-L patients.

KEYWORDS Carrizumab; Anlotinib; Gastric cancer; Advanced; Efficacy; Safety

胃癌是全球恶性肿瘤相关死亡排序居第4位的恶性肿瘤,晚期胃癌预后更差,中位总生存期仅为10~12个月^[1]。目前,晚期胃癌的综合治疗手段十分有限,以铂类和氟尿嘧啶类药物为主的一线化疗失败后,二线治疗效果的个体差异大,缺乏有效的后线治疗手段^[2]。随着分子靶向治疗、免疫治疗的出现,尤其是免疫检查点抑制剂的问世,晚期胃癌三线治疗格局可能发生重大改变。安罗替尼是我国自主研发的多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂,可通过靶向抑制血管内皮生长因子受体、血小板衍生生长因子受体和成纤维细胞生长因子受体等阻断肿瘤血管形成,临床用于治疗二线化疗后进展或复发的晚期恶性肿瘤,被证实可改善无进展生存期和总体生存期,且Ⅲ级不良反应发生率^[3]。卡瑞利珠单抗是程序性细胞死亡受体1(PD-1)抑制剂,通过阻断PD-1与其配体程序性死亡受体配体1结合,激活T淋巴细胞,诱发持续的抗肿瘤效应^[4]。目前卡瑞利珠单抗已经获得全球批准上市,用于治疗复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤、食道鳞状细胞癌和肝细胞癌等多种实体肿瘤^[5],被证实可显著改善晚期或转移性食管鳞状细胞癌患者的总体生存率^[6]。本研究尝试采用卡瑞利珠单抗与安罗替尼联合三线治疗晚期胃癌,探讨其疗效,报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2019年1月至2020年1月我院收治的ⅢB—Ⅳ期二线治疗失败的胃癌患者100例。纳入标准:(1)胃镜/腹腔镜取病理组织学确诊为胃癌,TNM分期为ⅢB—Ⅳ期^[7];(2)基因检测表皮生长因子受体突变,免疫组织化学检测提示胃组织PD-L1阳性;(3)既往接受以伊立替康和紫杉类为主的二线化疗,治疗后未缓解或进展;(4)美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状态评分0~2分,无明显肝肾损伤。排除标准:(1)TNM分期Ⅰ—ⅢA期,行手术治疗者;(2)二线治疗失败后放弃治疗者或死亡患者;(3)预期存活时间<3个月,严重肝肾损伤者。采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组50例,患者均知情同意。本研究已通过伦理委员会批

准,伦理批准号为181206。

1.2 方法

对照组患者口服盐酸安罗替尼胶囊(规格:10 mg)10 mg,第1—14日,3周为1个治疗周期,治疗4个周期。观察组患者采用注射用卡瑞利珠单抗(规格:200 mg)200 mg,第1日静脉注射;口服盐酸安罗替尼胶囊(规格同上)10 mg,第1—14日,3周为1个治疗周期,治疗4个周期。治疗期间静脉注射阿扎司琼预防恶心、呕吐,每周检测1次血常规、肝肾功能,治疗4个周期后进行疗效评价。

1.3 疗效评定标准

参考RECIST 1.1版实体瘤疗效评价标准:完全缓解(CR),显影消失,全部淋巴结短径减少至<10 mm;部分缓解(PR),显影直径缩小>30%;稳定(SD),显影直径减少≤30%或增大<20%;进展(PD),显影直径增大>20%,或出现1个或以上新发病灶^[8]。客观有效率(ORR)=(CR病例数+PR病例数)/总病例数×100%,疾病控制率(DCR)=(CR病例数+PR病例数+SD病例数)/总病例数×100%。

1.4 观察指标

(1)治疗前后分别采集患者外周静脉血5 mL,分别注入干燥试管和肝素抗凝试管,干燥试管标本待血液凝固后取血清离心(转速3 000 r/min,离心半径10 cm,时间5 min)处理后上机检测,采用Multiskan Sky High全波长酶标仪(美国赛默飞科技公司),应用酶联免疫吸附试验检测血清血管内皮生成因子(VEGF)水平,试剂盒为仪器配套(批号为AD1058)。抗凝试管标本检测外周血CD4⁺ T细胞上PD-1表达、CD8⁺ T细胞上PD-1表达,以CD4单克隆抗体、CD8单克隆抗体和PD-1单克隆抗体(购自武汉艾美捷科技有限公司)标记,采用EPICS-XL型流式细胞仪(美国贝克曼库尔特有限公司)检测。(2)记录治疗期间反应性毛细血管增生症、贫血、发热、乏力、甲状腺功能减退和食欲降低等不良反应发生情况。不良反应根据世界卫生组织NCI-CTC 3.0版《抗癌药物急性与亚急性毒性反应判定标准》进行分级(0度为无不良反应,I度为轻度,II度为中

度,Ⅲ度为重度,Ⅳ度为极重度)^[9],记录Ⅲ度及以上不良反应发生情况。(3)由随访人员采用电话随访形式定期对患者进行随访(术后第1—6个月,每1个月随访1次;第7—12个月,每3个月随访1次;第2年,每6个月随访1次),随访截至2021年1月30日。结合患者门诊复查情况,统计术后生存情况,包括无进展生存期和总生存期。无进展生存期定义为自病理确诊至复发转移或全因死亡时间;总生存期定义为自病理确诊到全因死亡时间。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析,VEGF 水平、CD4⁺ T 细胞 PD-1 表达、CD8⁺ T 细胞 PD-1 表达和年龄等连续

性正态分布变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对(组内)或独立样本(组间)*t* 检验差异性;生存时间以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用 Wilcoxon 秩和检验;有效率、不良反应发生率、性别比例和 TNM 分期比例以例(%)表示,采用 χ^2 检验或 χ^2 检验校正公式, Fisher 确切概率法检验;检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

100 例患者中有 12 例因不能耐受或其他原因终止治疗,最后 88 例进入结果分析。两组患者的基线资料相似,具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较

Tab 1 Comparison of baseline data between two groups

组别	(男性/女性)/ 例	年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)	肿瘤直径/ ($\bar{x} \pm s$, cm)	TNM 分期/例(%)		ECOG 评分/ ($\bar{x} \pm s$, 分)	微卫星不稳定性(MSI)状态/例(%)		
				ⅢB 期	Ⅳ期		MSI-H	MSI-L	MSS
观察组(<i>n</i> =43)	28/15	62.71±5.33	6.81±0.82	33(76.74)	10(23.26)	1.51±0.34	7(16.28)	5(11.63)	31(72.09)
对照组(<i>n</i> =45)	24/21	62.09±5.14	6.53±0.91	30(66.67)	15(33.33)	1.46±0.33	8(17.78)	6(13.33)	31(68.89)
t/χ^2	1.263	0.556	1.514		1.098	0.700			0.112
<i>P</i>	0.261	0.580	0.134		0.295	0.486			0.945

注:MSI-H 为高 MSI,MSI-L 为低 MSI,MSS 为无 MSI

Note: MSI-H is high MSI, MSI-L is low MSI, MSS is no MSI

2.2 两组患者临床疗效比较

两组均无 CR 患者,观察组患者的 DCR 明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组不同 MSI 状态患者疗效比较

观察组 MSI-H + MSI-L 患者的 ORR 高于 MSS 患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),DCR 与 MSS 患者的差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组不同 MSI 状态患者的 ORR、DCR 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 2 两组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	CR/例(%)	PR/例(%)	SD/例(%)	PD/例(%)	ORR/例(%)	DCR/例(%)
观察组(<i>n</i> =43)	0(0)	8(18.60)	26(60.47)	9(20.93)	18.60(8)	79.07(34)
对照组(<i>n</i> =45)	0(0)	2(4.44)	24(53.33)	19(42.22)	4.44(2)	57.78(26)
χ^2	0.000	3.084	0.456	4.595	3.084	4.595
<i>P</i>	1.000	0.079 ^a	0.500	0.032	0.079 ^a	0.032

注:“^a”表示 χ^2 检验校正公式

Note: “^a” represents χ^2 test correction formula

表 3 不同 MSI 状态患者疗效比较

Tab 2 Comparison of efficacy in patients with different MSI status

组别	MSI 状态	CR/例(%)	PR/例(%)	SD/例(%)	PD/例(%)	ORR/例(%)	DCR/例(%)
观察组(<i>n</i> =43)	MSI-H + MSI-L(<i>n</i> =12)	0(0.00)	6(50.00)	5(41.67)	1(8.33)	50.00(6)	91.67(11)
	MSS(<i>n</i> =31)	0(0.00)	2(6.45)	21(67.74)	8(25.81)	6.45(2)	74.19(23)
	χ^2	0.000	1.393	12.969	4.159	8.149	1.596
	<i>P</i>	1.000 ^a	0.238 ^a	0.000	0.041 ^a	0.004 ^a	0.206
对照组(<i>n</i> =45)	MSI-H + MSI-L(<i>n</i> =14)	0(0.00)	1(7.14)	8(57.14)	5(35.71)	7.14(1)	64.29(9)
	MSS(<i>n</i> =31)	0(0.00)	1(3.23)	16(51.61)	14(45.16)	3.23(1)	54.84(17)
	χ^2	0.000	0.000	3.185	4.930	0.037	0.353
	<i>P</i>	1.000 ^a	1.000 ^a	0.074	0.026	0.849 ^a	0.553

注:“^a”表示 χ^2 检验校正公式

Note: “^a” represents χ^2 test correction formula

2.4 两组患者治疗前后血清 VEGF 水平、外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1 表达和 CD8⁺ T 细胞 PD-1 表达比较

两组患者治疗后血清 VEGF 水平、外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1 表达和 CD8⁺ T 细胞 PD-1 表达较治疗前明显降低,组间比较,观察组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组不同 MSI 状态患者治疗前后血清 VEGF 水平、外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1 表达和 CD8⁺ T 细胞 PD-1 表达比较

观察组 MSI-H + MSI-L 患者治疗后外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞 PD-1 表达明显低于 MSS 患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),血清 VEGF 水平与 MSS 患者比较差异无

统计学意义($P > 0.05$)。对照组不同 MSI 状态患者血清 VEGF 水平、外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1 和 CD8⁺ T 细胞 PD-1 表达在治疗前和治疗后的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者Ⅲ度及以上不良反应发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 6。

2.7 随访

中位随访 16(12~20)个月,88 例患者随访期间失访 9 例,其中观察组失访 5 例,对照组失访 4 例。观察组患者中位无进展生存期、中位总生存期明显长于对照组,差异均有统计学意义($z = 14.277, 3.384, P = 0.000, 0.001$)。观察组 MSI-H + MSI-L

表 4 两组患者治疗前后血清 VEGF 水平、外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1 表达和 CD8⁺ T 细胞 PD-1 表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of serum VEGF levels, peripheral blood CD4⁺ T cells PD-1 and CD8⁺ T cells PD-1 between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	VEGF/(ng/L)	CD4 ⁺ T 细胞 PD-1/%	CD8 ⁺ T 细胞 PD-1/%
观察组 (n=43)	治疗前	623.15±82.13	32.15±6.49	35.07±7.98
	治疗后	442.24±53.17 ^a	18.34±4.27 ^a	28.11±5.49 ^a
	t	-12.320	-11.843	-4.785
	P	0.000	0.000	0.000
对照组 (n=45)	治疗前	623.42±83.49	32.74±6.03	35.42±7.82
	治疗后	552.32±62.47	22.34±5.16	31.05±5.60
	t	-4.537	-8.706	-3.024
	P	0.000	0.000	0.003

注:与对照组比较,^aP<0.05

Note: vs. the control group, ^aP<0.05

表 5 两组不同 MSI 状态患者治疗前后血清 VEGF 水平、外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1 表达和 CD8⁺ T 细胞 PD-1 表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Comparison of serum VEGF levels, peripheral blood CD4⁺ T cells PD-1 and CD8⁺ T cells PD-1 between two groups with different MSI status before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	MSI 状态	时间	VEGF/(ng/L)	CD4 ⁺ T 细胞 PD-1/%	CD8 ⁺ T 细胞 PD-1/%
观察组 (n=43)	MSI-H + MSI-L (n=12)	治疗前	623.16±82.05	32.17±6.50	35.09±7.81
		治疗后	442.65±53.02 ^{ab}	15.02±2.35 ^{ab}	23.02±3.65 ^{ab}
	MSS (n=31)	治疗前	623.15±82.41	32.14±6.43	35.06±7.92
		治疗后	442.08±53.28 ^{ab}	19.63±3.52 ^{abc}	30.08±4.42 ^{abc}
对照组 (n=45)	MSI-H + MSI-L (n=14)	治疗前	623.45±82.65	32.81±6.11	35.43±7.85
		治疗后	552.60±61.35 ^a	22.32±5.06 ^a	31.02±5.63 ^a
	MSS (n=31)	治疗前	623.41±82.73	32.71±6.03	35.42±7.90
		治疗后	552.19±61.82 ^a	22.35±5.11 ^a	31.06±5.59 ^a

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05;与对照组比较,^bP<0.05;与 MSI-H + MSI-L 患者比较,^cP<0.05

Note: vs. the same group before treatment, ^aP<0.05; vs. the control group, ^bP<0.05; vs. MSI-H + MSI-L patients, ^cP<0.05

表 6 两组患者不良反应 (III 度及以上) 发生情况比较 [例 (%)]

Tab 6 Comparison of grade III or above adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	反应性毛细血管增生症	贫血	肝肾损伤	发热	食欲降低	甲状腺功能减退	乏力
观察组 (n=43)	2 (4.65)	8 (18.60)	6 (13.95)	8 (18.60)	10 (23.26)	5 (11.63)	7 (16.28)
对照组 (n=45)	0 (0)	7 (15.56)	5 (11.11)	6 (13.33)	9 (20.00)	3 (6.67)	5 (11.11)
χ^2	—	0.145	0.162	0.457	0.138	0.192	0.499
P	0.143 ^a	0.704	0.687	0.499	0.711	0.661 ^b	0.480

注:“a”表示 Fisher 确切概率法统计值,“b”表示 χ^2 检验校正公式

Note: ^arepresents Fisher's exact probability statistics and ^brepresents χ^2 test correction formula.

表 7 不同 MSI 状态患者生存时间比较 [$M(Q_1, Q_3)$, 月]

Tab 7 Comparison of survival time between two groups with different MSI status [$M(Q_1, Q_3)$, months]

组别	MSI 状态	中位无进展生存期	中位总生存期
观察组	MSI-H+MSI-L (n=10)	5.02 (3~6)	12.65 (10~15)
	MSS (n=28)	3.15 (2~4)	9.01 (8~12)
	合计 (n=38)	4.72 (2~6)	11.02 (8~15)
	z/P (MSI-H+MSI-L 与 MSS 比较)	7.289/0.000	14.188/0.000
对照组	MSI-H+MSI-L (n=9)	3.12 (1~4)	9.11 (7~13)
	MSS (n=32)	3.01 (1~4)	8.95 (6~12)
	合计 (n=41)	3.03 (1~4)	9.02 (6~13)
	z/P (MSI-H+MSI-L 与 MSS 比较)	0.502/0.618	0.595/0.556
z/P (观察组与对照组比较)	6.318/0.000	3.077/0.004	

明,与安慰剂相比,多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂将难治性转移性胃癌患者的中位总生存期延长了 55 d,将无进展生存期延长了 25 d^[11];另一项研究结果也显示,小分子酪氨酸激酶抑制剂可明显提高胃癌对紫杉醇+5-氟尿嘧啶的敏感性^[12]。免疫逃逸是恶性肿瘤发生发展的重要机制之一,PD-1 是适应性和先天免疫应答的抑制剂,可调控 T 细胞活性,诱导 T 细胞功

能衰竭,降低对肿瘤的杀伤能力^[13-14]。抑制 PD-1 可增强 T 细胞应答,介导抗肿瘤活性^[15]。PD-1 抑制剂也展现出对多种晚期实体恶性肿瘤的显著抗肿瘤作用^[16]。

3 讨论

晚期胃癌一线治疗失败后复发、疾病进展的发生率高,患者生存率低,对于体力状况较好的患者,临床多主张继续采取以伊立替康、紫杉类为主的二线治疗,但是二线治疗个体差异较大,部分患者二线治疗后生存期并无明显延长^[10]。目前对于晚期胃癌三线治疗尚无统一的标准,亦缺乏大数据支持,因此,晚期胃癌二线治疗失败后的后线治疗一直是临床研究的热点。近年来,多靶点抑制剂逐渐崭露头角,其中抗血管生成抗体在晚期胃癌治疗中表现出突出的效果,一项 III 期试验结果表

安罗替尼的吡咯基团可高效抑制血管内皮生长因子受体 2 表达和肿瘤血管新生,还可抑制血管内皮生长因子受体 3 表达,抑制淋巴管生成和肿瘤转移^[17-18]。安罗替尼二线治疗耐药晚期肺癌的 ORR、DCR 分别达 41.67%、88.89%^[19];安罗替尼三线治疗晚期非小细胞肺癌的 ORR 为 7.4%,DCR 为 66.7%^[20]。PD-1 抑制剂是目前比较热门的肿瘤免疫靶向治疗药物,截至 2021 年 9 月在我国上市的有纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗和卡瑞利珠单抗等 8 种 PD-1 抑制剂,纳武利尤单抗是首个在我国获批的治疗胃癌的 PD-1 抑制剂,其大大改变了我国胃癌后线治疗缺药的弊端,被多数研究结果证实可延长晚期胃癌患者的生存时间,但是其价格昂贵,限制了其在临床的应用^[21]。卡瑞利珠单抗是我国自主研发的 PD-1 抑制剂,自 2019 年 5 月上市以来,临床已开展卡瑞利珠单抗治疗多种肿瘤的临床试验研究,结果显示,卡瑞

利珠单抗二线治疗晚期或转移性食管鳞状细胞癌的中位总生存期为 8.3 个月,长于常规化疗(多西他赛、伊立替康)的 6.2 个月^[6]。与纳武利尤单抗、派姆单抗比较,卡瑞利珠单抗二线或后线治疗复发/转移性鼻咽癌的毒性最低^[22]。有学者针对晚期肿瘤的三线治疗提出采用抗血管生成靶向抑制剂和 PD-1 抑制剂联合应用方案^[23-24]。鉴于此,本研究尝试采用安罗替尼联合卡瑞利珠单抗三线治疗晚期胃癌,结果显示,观察组患者的 DCR 率 79.07%,高于对照组;观察组患者治疗后血清 VEGF 水平、外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1 表达、CD8⁺ T 细胞 PD-1 表达均明显降低,且低于对照组,中位无进展生存期、总生存期长于对照组。Mei 等^[23]对一线或二线治疗失败的晚期原发性肝癌患者采用卡雷珠单抗(3 mg/kg,每 2 周 1 次)+阿帕替尼(125、250、375 或 500 mg,1 日 1 次)治疗,ORR 可达 10.7%,中位无进展生存期和总生存期分别为 3.7 和 13.2 个月。林建光等^[24]采用安罗替尼联合卡瑞利珠单抗治疗 1 例常规化疗后进展的 IVB 期鼻咽癌患者,治疗后获得 SD。以上结果说明,酪氨酸激酶抑制剂与 PD-1 抑制剂联合应用可提高抗肿瘤效果,发挥协同作用机制,但是具体机制尚不清楚,推测可能的原因为酪氨酸激酶抑制剂具有抗血管生成作用,可有效抑制肿瘤新生血管网形成,降低其侵袭和迁移能力;PD-1 抑制剂可提高机体免疫和抗肿瘤能力,增强对肿瘤细胞的杀伤力,2 种药物双管齐下,共同提高抗肿瘤效果。

MSI 是由于肿瘤细胞微卫星区域重复序列插入或缺失导致的微卫星长度变化,MSI 的发生与胃癌病理分期、免疫检查点抑制剂治疗效果以及预后均有关^[25]。本研究结果显示,观察组不同 MSI 状态患者的治疗效果不同,表现为 MSI-H + MSI-L 患者的 ORR 高于 MSS 患者,治疗后外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1 表达、CD8⁺ T 细胞 PD-1 表达低于 MSS 患者,说明 MSI-H + MSI-L 胃癌患者可能对安罗替尼联合卡瑞利珠单抗治疗更为敏感。Chang 等^[26]报道,MSI-H 会导致肿瘤细胞中体细胞突变的积累,高肿瘤突变负荷,新抗原表达增加和大量肿瘤浸润淋巴细胞,增加对免疫检查点抑制剂的敏感性。说明 MSI-H + MSI-L 胃癌患者可能在 PD-1 抑制剂治疗中获益,对于接受 PD-1 抑制剂治疗的晚期胃癌患者应考虑检查 MSI 状态。研究结果表明,在可手术根治的胃癌患者中,与 MSS 患者比较,MSI-H + MSI-L 患者 5 年无瘤生存率和总生存率均明显升高^[27];在不可手术切除的晚期胃癌患者中,MSI-H 患者中位总生存期长于非 MSI-H 患者^[28]。本研究中,观察组 MSI-H + MSI-L 患者中位无进展生存期、中位总生存期长于 MSS 患者,表明安罗替尼联合卡瑞利珠单抗治疗可延长 MSI-H 和 MSI-L 晚期胃癌患者的生存时间。

本研究中,观察组患者 III 度及以上不良反应发生率与对照组相近,说明在安罗替尼基础上加用卡瑞利珠单抗治疗的毒性可控,安全性较好。皮肤毛细血管增生症是卡瑞利珠单抗特有的皮肤毛细血管内皮细胞的免疫反应^[29]。本研究中,观察组患者发生 2 例 III 度及以上的反应性毛细血管增生症,但与对照组的差异无统计学意义($P>0.05$),原因可能为卡瑞利珠单抗与抗血管生成靶向抑制剂联合应用可降低皮肤毛细血管增生症发生率^[30]。由此可见,卡瑞利珠单抗联合安罗替尼三线治

疗不仅可提高疾病控制率,延长中位生存时间,还能减轻不良反应,治疗晚期胃癌具有较高的可行性。

综上所述,卡瑞利珠单抗联合安罗替尼三线治疗晚期胃癌更有助于控制恶性肿瘤进展,延长患者生存时间,尤其是对于 MSI-H + MSI-L 晚期胃癌患者,且不良反应在可控范围内。卡瑞利珠单抗和安罗替尼均为国产抗肿瘤药,相对经济实惠,适合在临床推广。由于本研究样本量较少,随访时间较短,卡瑞利珠单抗联合安罗替尼用于晚期胃癌的疗效尚待进一步研究证实。

参考文献

- [1] DIGKLIA A, WAGNER A D. Advanced gastric cancer: current treatment landscape and future perspectives [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(8): 2403-2414.
- [2] 韩璐, 石燕, 戴广海. 晚期胃癌二线及后线药物治疗研究现状及展望 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(5): 369-373.
- [3] SHEN G S, ZHENG F C, REN D F, et al. Anlotinib: a novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 120.
- [4] 罗洋冲, 李高峰. PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗在晚期恶性肿瘤中的应用进展 [J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(6): 672-679.
- [5] MARKHAM A, KEAM S J. Camrelizumab: first global approval [J]. *Drugs*, 2019, 79(12): 1355-1361.
- [6] HUANG J, XU J M, CHEN Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 832-842.
- [7] 谢文健, 闵江, 钱昆, 等. 多西他赛或伊立替康联合奥沙利铂及替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效及安全性分析 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(19): 2644-2648.
- [8] WATANABE H, OKADA M, KAJI Y, et al. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36(13): 2495-2501.
- [9] PALMER M K. WHO handbook for reporting cancer treatment [J]. *Br J Cancer*, 1979, 45(3): 484-485.
- [10] 谢晓素, 顾康生. 胃癌的二线化疗临床研究进展 [J]. *安徽医药*, 2014, 18(2): 213-216.
- [11] GENG R X, LI J. Apatinib for the treatment of gastric cancer [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(1): 117-122.
- [12] XU Z Y, HU C, CHEN S Q, et al. Apatinib enhances chemosensitivity of gastric cancer to paclitaxel and 5-fluorouracil [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 4905-4915.
- [13] KUNKLE C, ROSADO F G. The role of the programmed death receptor-1/programmed death ligand-1: immunologic checkpoint in human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2018, 142(6): 719-720.
- [14] 毛璐, 鞠侯雨, 任国欣. 程序性细胞死亡受体-1 与其配体信号通路的调控及其在头颈鳞状细胞癌治疗中的研究进展 [J]. *国际口腔医学杂志*, 2018, 45(5): 560-565.
- [15] DARVIN P, TOOR S M, SASIDHARAN NAIR V, et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers [J].

[16] NISHIJIMA T F, SHACHAR S S, NYROP K A, et al. Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors compared with chemotherapy in patients with advanced cancer: a meta-analysis[J]. *Oncologist*, 2017, 22(4): 470-479.

[17] SANPHANYA K, WATTANAPITAYAKUL S K, PHOWICHIT S, et al. Novel VEGFR-2 kinase inhibitors identified by the back-to-front approach[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(10): 2962-2967.

[18] ARINAGA M, NOGUCHI T, TAKENO S, et al. Clinical significance of vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 3 in patients with nonsmall cell lung carcinoma[J]. *Cancer*, 2003, 97(2): 457-464.

[19] 苟福胜, 余丹绯, 乔青, 等. 安罗替尼治疗二线靶向治疗耐药的晚期肺腺癌的临床观察[J]. *肿瘤药学*, 2020, 10(3): 343-348.

[20] 刘楠, 吴秀伟, 李烦繁, 等. 安罗替尼三线及以上治疗晚期非小

细胞肺癌近期疗效和生命质量分析[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2019, 46(3): 147-152.

[21] 凌佳音, 韩涛, 潘海邦, 等. 纳武利尤单抗治疗晚期胃癌临床研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(15): 792-797.

[22] LV J W, LI J Y, LUO L N, et al. Comparative safety and efficacy of anti-PD-1 monotherapy, chemotherapy alone, and their combination therapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: findings from recent advances in landmark trials[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 159.

[23] MEI K M, QIN S K, CHEN Z D, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in second-line or above therapy for advanced primary liver cancer: cohort a report in a multicenter phase Ib/II trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e002191.

[24] 林建光, 康艺苹, 许天文. 卡瑞利珠单抗联合安罗替尼治疗鼻咽癌 1 例[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(15): 809-810.

(下转第 42 页)

(上接第 31 页)

性,黏糖氨酸可激活 T 细胞免疫系统和体液免疫系统,促进释放巨噬细胞凝集因子、趋化因子等淋巴因子,同时可激活 B 淋巴细胞,提高吞噬和灭杀结核杆菌的效果^[15]。既往研究结果表明,康复新液用于多种疾病的治疗,可改善机体免疫功能^[16-20]。

另外,在本研究中,两组患者均出现了一定程度的不良反应。恶心、呕吐、肠胃不适和腹泻等是抗结核药常见的不良反应;同时,肠结核治疗周期长,治疗药物多,患者容易出现肝损伤及轻微的肾损伤。但总体而言,本研究中两组患者的不良反应发生率不高,且组间的差异无统计学意义($P>0.05$),提示康复新液联合抗结核化疗方案的安全性较好。

综上所述,康复新液辅助抗结核化疗方案治疗肠结核,能有效缓解患者的炎症状态,改善患者免疫调节功能,疗效显著,且安全性高。

参考文献

[1] 杨才勇, 李奎, 江自成, 等. 胸腺五肽联合抗结核药治疗复治涂阳肺结核疗效观察[J]. *海南医学*, 2019, 30(19): 2539-2541.

[2] 刘晓辉, 周娟娟. 康复新液联合兰索拉唑肠溶片治疗消化性溃疡的疗效观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(10): 1346-1348.

[3] 周亚飞. 康复新辅助胸腺五肽治疗复治菌阳肺结核的效果[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2020, 47(2): 107-110.

[4] 何杰, 周静, 张晋福, 等. 康复新液辅助治疗肺结核疗效的 Meta 分析[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(7): 716-722.

[5] 项海东, 王一龙, 刘从娜, 等. 康复新液治疗顽固性轻型复发性阿弗他溃疡的效果[J]. *河北医药*, 2021, 43(13): 2001-2003, 2007.

[6] 卢海燕, 王静, 张弟, 等. 康复新液联合健康教育对老年糖尿病足患者血糖水平及心理功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(21): 4629-4631.

[7] 中华医学会. 临床诊疗指南·结核病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 86-88.

[8] CHENG W, ZHANG S Y, LI Y S, et al. Intestinal tuberculosis: clinico-pathological profile and the importance of a high degree of suspicion[J]. *Trop Med Int Health*, 2019, 24(1): 81-90.

[9] 王爽, 郑秀艳, 孙文华, 等. 美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清 CRP、IL-10 及 TNF- α 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(14): 2693-2696.

[10] 严长宝, 余万鑫, 赵好, 等. 康复新液缓解乙酸诱导大鼠急性溃疡性结肠炎及机制研究[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(12): 1456-1461.

[11] 张敏, 高金县, 马静, 等. 康复新液对溃疡型肠结核患者疗效及血清 EGF、IL-1、TNF- α 水平的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30(11): 74-77.

[12] 康冠楠, 党萍, 马清艳, 等. 芪参益肺汤联合康复新液治疗老年肺结核疗效及对患者肺功能、免疫功能的影响[J]. *陕西中医*, 2021, 42(10): 1393-1396.

[13] 张艳凯, 高翔, 王金玉, 等. 康复新液联合美沙拉嗪对老年溃疡性结肠炎患者疗效分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(21): 25-28.

[14] 高敏. 健脾活血中药联合抗结核化疗方案治疗肠结核疗效及对 T 淋巴细胞亚群、肠黏膜屏障功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(3): 308-311.

[15] 高华, 石海萍, 张权武, 等. 康复新液辅助纤维支气管镜灌注联合化疗对耐药药肺结核患者肺功能、炎症因子和 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(21): 4147-4151.

[16] 林岩, 张英华. 康复新液联合 rhEGF 治疗儿童 ROU 的疗效观察[J]. *西南国防医药*, 2020, 30(3): 240-242.

[17] 杨玉鹏, 刘洪涛, 宋晓飞, 等. 三参地黄汤联合康复新液在鼻咽癌放疗治疗中的应用及对口腔黏膜反应、细胞免疫功能和生活质量的影响[J]. *四川中医*, 2019, 37(1): 180-183.

[18] 蔡洋, 郑建军, 刘开渊. 康复新液保留灌肠对慢性放射性肠炎患者免疫功能和营养水平的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2019, 36(1): 75-77.

[19] 李青松, 辜军, 曾晓梅, 等. 康复新液治疗对高位肛周脓肿患者炎症因子、免疫功能及氧化应激水平的影响[J]. *结直肠肛门外科*, 2017, 23(3): 333-337.

[20] 宋小勇, 陈勇, 刘小兰, 等. 康复新液对放射性口腔溃疡患者免疫功能和炎症因子水平的影响[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(6): 1245-1249.

(收稿日期:2021-04-19 修回日期:2021-10-26)