

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)20-0098-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.20.022



安罗替尼联合程序性死亡受体-1抑制剂治疗 晚期胃癌临床评价*

成国顺, 赵 坤, 孙 干, 单 珊[△]

(江苏省淮安市淮安医院·江苏省淮安市肿瘤医院, 江苏 淮安 223200)

摘要:目的 探讨安罗替尼联合程序性死亡受体-1(PD-1)抑制剂治疗晚期胃癌的临床疗效。方法 选取医院2021年7月至2023年7月收治的晚期胃癌患者82例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各41例。两组患者均予PD-1抑制剂治疗,观察组患者加服盐酸安罗替尼胶囊。两组均以3周为1疗程,连续治疗3个疗程。结果 观察组客观有效率及疾病控制率分别为34.15%及73.17%,显著高于对照组的12.20%及46.34%($P < 0.05$)。观察组患者治疗后癌胚抗原、糖类抗原19-9、糖类抗原242、细胞角蛋白19片段抗原21-1水平均显著低于对照组($P < 0.05$);血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子、基质金属蛋白酶-9水平均显著低于对照组($P < 0.05$); CD_4^+ 水平及 CD_4^+/CD_8^+ 均显著高于对照组, CD_8^+ 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。两组各不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。结论 安罗替尼联合PD-1抑制剂治疗晚期胃癌,能显著改善患者的肿瘤标志物、VEGF及T淋巴细胞水平。

关键词:晚期胃癌;程序性死亡受体-1抑制剂;安罗替尼;肿瘤标志物;细胞生长因子;T淋巴细胞;临床疗效

Clinical Evaluation of Anlotinib Combined with Programmed Death-1 Inhibitors in the Treatment of Advanced Gastric Cancer

CHENG Guoshun, ZHAO Kun, SUN Gan, SHAN Shan

(Huai'an Hospital · Huai'an Cancer Hospital, Huai'an, Jiangsu, China 223200)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of anlotinib combined with programmed death-1 (PD-1) inhibitors in the treatment of advanced gastric cancer. **Methods** A total of 82 patients with advanced gastric cancer admitted to the hospital from July 2021 to July 2023 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 41 cases in each group. The patients in the two groups were treated with PD-1 inhibitors, on this basis, the patients in the observation group received Anlotinib Hydrochloride Capsules. Both groups were treated for three courses with three weeks as one course. **Results** The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the observation group were 34.15% and 73.17% respectively, which were significantly higher than 12.20% and 46.34% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), carbohydrate antigen 242 (CA242), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1) levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the CD_4^+ level and CD_4^+/CD_8^+ were significantly higher than those in the control group, and the CD_8^+ level was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Anlotinib combined with PD-1 inhibitors can significantly improve the tumor markers, VEGF and T lymphocytes levels in patients with advanced gastric cancer.

Key words: advanced gastric cancer; programmed death-1 inhibitor; anlotinib; tumor marker; cell growth factor; T lymphocyte; clinical efficacy

胃癌在恶性肿瘤中发病率较高,患者早期症状不明显,发现时多处于中晚期^[1]。晚期胃癌患者单纯手术治疗效果较差,需辅以药物治疗。免疫治疗(免疫检查点抑制剂)是目前治疗胃癌的方法之一,可抑制肿瘤细胞的免疫逃逸,激活免疫系统对肿瘤细胞的监视,促进人体自身免疫细胞消灭肿瘤细胞,同时副作用较小^[2]。已有临床研究证实,程序性死亡受体-1(PD-1)抑制

剂对非小细胞肺癌、上皮癌等有较好疗效^[3]。安罗替尼属新型抗肿瘤药物,可抑制血管生长,在甲状腺癌等癌症治疗中均有应用^[4]。本研究中探讨了安罗替尼联合PD-1抑制剂治疗晚期胃癌的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经病理学检查诊断为胃癌,临床分期为

*基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金[320.6750.2020-10-116]。

第一作者:成国顺,男,大学本科,副主任药师,研究方向为药理学,(电子信箱)1641246486@qq.com。

[△]通信作者:单珊,女,大学本科,主管药师,研究方向为药理学,(电子信箱)hasmyc@163.com。

Ⅲ - Ⅳ期^[5]; 年龄 ≥ 18 岁; 预计生存期 ≥ 3 个月; 美国东部肿瘤协作组 (ECOG)^[6] 体力状况评分 ≤ 2 分。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。

排除标准: 其他恶性肿瘤; 心、肝等器官严重疾病; 感染、炎性疾病; 自身免疫性疾病; 肿瘤复发; 既往有抗肿瘤治疗史; 对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组: 选取医院 2021 年 7 月至 2023 年 7 月收治的晚期胃癌患者 82 例, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各 41 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 41$)

组别	性别 (男 / 女, 例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	胃癌分期 [例 (%)]	
			Ⅲ期	Ⅳ期
观察组	27 / 14	53.06 ± 10.42	28 (68.29)	13 (31.71)
对照组	29 / 12	53.15 ± 10.53	30 (73.17)	11 (26.83)
χ^2 / t 值	0.225	0.036	0.236	
P 值	0.635	0.971	0.627	

1.2 方法

两组患者均予 PD - 1 抑制剂治疗, 包括注射用卡瑞利珠单抗 (苏州盛迪亚生物医药有限公司, 国药准字 S20190027, 规格为每瓶 200 mg), 信迪利单抗注射液 [信达生物制药 (苏州) 有限公司, 国药准字 S20180016, 规格为每瓶 100 mg (10 mL)], 帕博利珠单抗注射液 [德国默克公司, 国药准字 SJ20180019, 规格为每瓶 100 mg (4 mL)], 剂量均为 200 mg, 第 1 天静脉滴注。观察组患者加用盐酸安罗替尼胶囊 (正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字 H20180003, 规格为每粒 10 mg) 口服, 每次 10 mg, 每天 1 次, 连续用药 2 周, 停药 1 周。两组均以 3 周为 1 个疗程, 持续治疗 3 个疗程。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标: 取患者空腹静脉血 5 mL, 3 000 r / min 离心 10 min, 取上清液。采用化学发光免疫法检测癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 19 - 9 (CA19 - 9)、糖类抗原 242 (CA242)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21 - 1 (CYFRA21 - 1) 水平; 采用酶联免疫吸附试验法检测血清血管内皮生长因子 (VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)、基

质金属蛋白酶 - 9 (MMP - 9) 水平; 采用流式细胞仪检测 CD₄⁺ 及 CD₈⁺ 水平, 并计算 CD₄⁺ / CD₈⁺。

疗效判定^[7]: 完全缓解 (CR), 病灶消失; 部分缓解 (PR), 病灶最长径之和减少 ≥ 30%; 疾病稳定 (SD), 病灶最长径之和减少 < 30% 或增加 < 20%; 疾病进展 (PD), 病灶最长径之和增加 ≥ 20%, 或出现新病灶。客观缓解 (OR) = CR + PR; 疾病控制 (DC) = CR + PR + SD。

安全性^[8]: 记录两组患者治疗期间恶心呕吐、高血压、乏力、腹泻、手足综合征、蛋白尿、食欲下降、血小板减少、中性粒细胞减少、出血等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 行 t 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

3 讨论

胃癌根据浸润程度及淋巴结转移情况分为 I - IV 期, 分期决定治疗方案。早期胃癌患者可经手术根治,

表 2 两组患者临床疗效比较 ($n = 41$)

组别	CR	PR	SD	PD	OR	DC
观察组	0 (0)	14 (34.15)	16 (39.02)	11 (26.83)	14 (34.15)	30 (73.17)
对照组	0 (0)	5 (12.20)	14 (34.15)	22 (53.66)	5 (12.20)	19 (46.34)
χ^2 值					5.549	6.136
P 值					0.018	0.013

表 3 两组患者血清中细胞生长相关因子水平比较 ($\bar{X} \pm s, n = 41$)

组别	VEGF (pg / mL)		bFGF (ng / L)		MMP - 9 (ng / mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	225.37 ± 30.82	162.83 ± 19.31 [*]	29.03 ± 5.54	14.07 ± 3.85 [*]	460.96 ± 40.87	313.59 ± 31.46 [*]
对照组	223.49 ± 29.16	194.47 ± 21.16 [*]	28.67 ± 4.81	18.53 ± 4.12 [*]	457.88 ± 39.91	365.42 ± 33.81 [*]
t 值	0.284	7.072	0.314	5.064	0.345	7.186
P 值	0.777	0.000	0.754	0.000	0.731	0.000

注: 与本组治疗前比较, $^*P < 0.05$ 。表 4、表 6 同。

Note: Compared with those before treatment, $^*P < 0.05$ (for Tab. 3 - 6).

表 4 两组患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{X} \pm s, n = 41$)

组别	CEA (μg / L)		CA19 - 9 (U / mL)		CA242 (U / mL)		CYFRA21 - 1 (U / mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	76.24 ± 8.41	21.46 ± 6.07 [*]	416.19 ± 47.25	183.74 ± 19.57 [*]	84.05 ± 9.42	40.75 ± 6.84 [*]	7.02 ± 1.93	3.21 ± 1.04 [*]
对照组	77.05 ± 8.67	37.95 ± 7.18 [*]	414.36 ± 46.82	280.27 ± 35.49 [*]	82.91 ± 9.16	55.82 ± 8.17 [*]	6.89 ± 1.87	4.35 ± 1.42 [*]
t 值	0.429	11.230	0.176	15.251	0.556	9.056	0.310	4.147
P 值	0.669	0.000	0.861	0.000	0.580	0.000	0.758	0.000

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),n=41]

组别	恶心呕吐		高血压		乏力		腹泻		手足综合征		蛋白尿		食欲下降		血小板减少		中性粒细胞减少		出血	
	1-2级	3-4级	1-2级	3-4级	1-2级	3-4级	1-2级	3-4级	1-2级	3-4级	1-2级	3-4级	1-2级	3-4级	1-2级	3-4级	1-2级	3-4级	1-2级	3-4级
观察组	14(34.15)	0(0)	2(4.88)	0(0)	6(14.63)	0(0)	4(9.76)	1(2.44)	10(24.39)	0(0)	3(7.32)	0(0)	6(14.63)	1(2.44)	1(2.44)	2(4.88)	2(4.88)	8(19.51)	3(7.32)	0(0)
对照组	12(29.27)	1(2.44)	0(0)	0(0)	5(12.20)	0(0)	3(7.32)	0(0)	7(17.07)	2(4.88)	1(2.44)	0(0)	4(9.76)	0(0)	0(0)	1(2.44)	2(4.88)	6(14.63)	1(2.44)	0(0)
χ^2 值	0.055		2.050		0.105		0.554		0.069		1.051		0.945		1.051		0.285		1.051	
P值	0.814		0.152		0.746		0.457		0.794		0.305		0.331		0.305		0.594		0.305	

表 6 两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{X} \pm s, n = 41$)

组别	CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	32.95±4.51	39.14±5.07 [*]	28.34±5.16	22.58±3.77 [*]	1.16±0.28	1.73±0.31 [*]
对照组	33.27±4.68	35.29±5.27 [*]	28.05±5.23	26.54±4.62 [*]	1.18±0.29	1.33±0.33 [*]
t值	0.315	3.371	0.253	4.342	0.318	5.657
P值	0.753	0.001	0.801	0.000	0.752	0.000

中晚期患者除手术治疗外,还需接受放射治疗、化学药物治疗等,常用药物包括紫杉类、铂类等,免疫治疗近年来也成为胃癌治疗的热点,如帕博利珠单抗等 PD-1 抑制剂^[9]。

本研究中,观察组主客观疗效均显著优于对照组,观察组患者治疗后的 CEA、CA19-9、CA242、CYFRA21-1 水平均显著低于对照组,T 淋巴细胞亚群改善程度显著优于对照组,提示联合用药可改善晚期胃癌患者的免疫功能。PD-1 主要表达于激活的 T 细胞和 B 细胞,通过抑制两者过度激活而造成自身免疫性疾病。在肿瘤微环境中,T 细胞会过度分泌 PD-1,而肿瘤细胞则高度表达 PD-1 配体,使 PD-1 通路持续激活,削弱 T 细胞发现、消灭肿瘤细胞的功能^[10]。应用 PD-1 抑制剂后,解除了 T 细胞受到的抑制,提升了其对肿瘤细胞的识别、杀伤能力,增强机体自身免疫功能,进而发挥抗肿瘤功效。但由于时间限制等原因,本研究未对患者远期生存情况进行观察,后续仍需进一步深入,探讨联合用药对晚期胃癌患者远期生存情况的影响。

肿瘤生长、转移离不开血管生成、细胞增殖分化。VEGF 在肿瘤患者体内呈高度表达,可与血管内皮生长因子受体(VEGFR)特异性结合,调节肿瘤血管生成。MMP-9 可通过促进细胞迁移、毛细血管基底膜破裂等途径刺激血管生成。安罗替尼属多靶点受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂,可拮抗 VEGFR、成纤维细胞生长因子受体、干细胞生长因子受体,从而阻断血管生成,抑制肿瘤生长,进而发挥抗肿瘤作用^[11]。本研究中,观察组患者治疗后的 VEGF、bFGF、MMP-9 水平均显著低于对照组,与安罗替尼可抑制肿瘤生长的功能相符。

本研究中,两组患者不良反应发生率相当,提示联

合用药不会显著增加不良反应。安罗替尼的不良反应包括胃肠道反应、高血压、蛋白尿等,但剂量合理时可控。因此临床应用时需注意安罗替尼的使用剂量^[12]。

综上所述,安罗替尼联合 PD-1 抑制剂治疗晚期胃癌,能显著改善患者肿瘤标志物、VEGF 及 T 淋巴细胞水平。

参考文献

[1] SMYTH EC, NILSSON M, GRABSCH HI, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.

[2] HÖGNERA, MOEHLER M. Immunotherapy in Gastric Cancer[J]. Curr Oncol, 2022, 29(3): 1559-1574.

[3] 李晓雯, 项荣武, 梁建坤. PD-L1 表达作为生物标志物预测 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗三阴性乳腺癌疗效的 Meta 分析[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(11): 1050-1056.

[4] RUAN XH, SHI XL, DONG QM, et al. Antitumor effects of anlotinib in thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2019, 26(1): 153-164.

[5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 胃癌规范化诊疗指南(试行)[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2013(8): 56-63.

[6] OKEN MM, CREECH RH, TONMEY DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. Am J Clin Oncol, 1982, 5(6): 649-655.

[7] EISENHAUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[8] MILLER TP, FISHER BT, GETZ KD, et al. Unintended consequences of evolution of the Common Terminology Criteria for Adverse Events[J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(7): e27747.

[9] 高 毓, 夏 楠, 周福祥. PRODIGY: 多西他赛、奥沙利铂 + S-1 新辅助化疗联合手术及 S-1 辅助化疗对比手术及 S-1 辅助化疗治疗可切除局晚期胃癌的Ⅲ期研究[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(12): 857.

[10] 李 婷, 刘金燕, 刘朝俊, 等. PD-1 在非小细胞肺癌肿瘤细胞表达水平及预后的临床意义[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(3): 343-347.

[11] 韩琪蔓, 侯和磊, 张晓春. 国产创新药安罗替尼抗肿瘤治疗的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(2): 65-70.

[12] 李高扬, 姜粟峰, 刘传绪, 等. 安罗替尼治疗难治性自然杀伤/T 细胞淋巴瘤的有效性与安全性的探索性研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(2): 196-201.

(收稿日期: 2023-09-13; 修回日期: 2024-03-05)