

安罗替尼单用及分别与免疫检查点抑制剂或化疗药物联合应用治疗晚期肺癌对比观察

谢英 王山 (通讯作者)

(克拉玛依市中心医院新疆 克拉玛依 834000)

摘要: 目的: 探讨安罗替尼单用及分别与免疫检查点抑制剂或化疗药物联合应用治疗晚期肺癌的效果对比。方法: 将晚期肺癌患者作为本研究的主要研究对象, 在选择患者例数时, 将 90 例作为总研究的例数, 对于本研究所选的患者而言, 患者入院最早与最晚的时间分别为 2021 年 1 月、2022 年 7 月, 研究人员在对研究对象实施分组的过程中, 运用计算机随机数法作为主要的方式, 分为安罗替尼单药治疗组(单药组)、安罗替尼联合免疫治疗组(联合免疫治疗组)、安罗替尼联合化疗治疗组(联合化疗组), 各 30 例, 观察三组的疾病控制率(DCR)、客观有效率(ORR)、临床获益率(CBR)、无进展生存期(PFS)、不良反应发生率情况。结果: 三组的 DCR、ORR、CBR 均未表现出明显的差异性($P>0.05$); 三组的不良反应发生率未表现出明显的差异性($P>0.05$), 但相比于联合免疫治疗组, 单药组与联合化疗组的咯血发生率明显较高, $P<0.05$; 相比于单药组, 联合免疫治疗组与联合化疗组的 PFS 明显较长, $P<0.05$; 但联合免疫组与联合化疗组的 PFS 未表现出明显的差异性($P>0.05$)。结论: 相比于安罗替尼单用治疗, 安罗替尼与免疫检查点抑制剂免疫抑制剂和或化疗药物联合应用治疗晚期肺癌的具有更佳的效果。

关键词: 安罗替尼; 免疫抑制剂; 化疗药物; 晚期肺癌

肺癌在临床中具有较高的发病率, 通过临床观察可知, 该疾病在发病初期并未具有典型的症状表现, 然而当被确诊时已多发展至晚期, 从而会对患者形成严重的不良影响, 采取放、化疗的治疗方式无法获得理想的效果, 且在实施二线治疗后仍然无法有效的控制肿瘤的转移或复发^[1]。安罗替尼是一种多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂, 能够对肿瘤组织血管内皮生长因子受体(VEGFR)、成纤维生长因子受体(FGFR)、血小板源性生长因子受体(PDGF)受体、干细胞生长因子(c-Kit)等进行有效的有效抑制, 从而能够降低其表达水平^[2]; 并且还能够对肿瘤新生血管生成进行抑制, 进而可对肿瘤的进展、复发、转移予以良好的控制^[3]。当前临床医生将该药物运用于非小细胞肺癌、软组织肉瘤、食管癌、胃癌和肾癌等肿瘤疾病的治疗中, 获得了良好的效果^[4]。然而通过翻阅文献发现, 关于安罗替尼联合免疫检查点抑制剂免疫抑制剂、化疗药物的治疗方式却并未存在较多的报道, 为此本研究将予以如下的分析报道。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

将晚期肺癌患者作为本研究的主要研究对象, 在选择患者例数时, 将 90 例作为总研究的例数, 对于本研究所选的患者而言, 患者入院最早与最晚的时间分别为 2021 年 1 月、2022 年 7 月, 研究人员在对研究对象实施分组的过程中, 运用计算机随机数法作为主要的方式, 分为安罗替尼单药治疗组(单药组)、安罗替尼联合免疫治疗组(联合免疫治疗组)、安罗替尼联合化疗治疗组(联合化疗组), 各 30 例。将 17:13 作为单药组男、女性患者的数量比, 平均年龄是(63.2±0.3)岁; 将 18:12 作为联合免疫治疗组男、女性患者的数量比, 平均年龄是(63.5±1.3)岁; 将 19:11 作为联合化疗组男、女性患者的数量比, 平均年龄是(63.6±1.1)岁。

1.2 纳入标准: ①均符合晚期肺癌的临床诊断标准; ②研究中使用的治疗方案均是患者家属商议一致后共同决定并签字。

1.3 排除标准: ①多试验用药存在严重的过敏情况; ②患有其他恶性肿瘤疾病。

1.4 方法

(1) 单药组。单独为患者使用安罗替尼胶囊(国药准字 H20180003, 正大天晴药业集团股份有限公司, 12mg), 告知患者采取口服的给药方式, 将每日口服用药的次数规定为 1 次, 将每次口服用药的剂量规定为 12mg, 告知患者在连续服用 2 周后停用 1 周, 3 周为 1 个疗程, 连续使患者治疗 2 个周期。若患者出现不耐受情况, 可将每日口服用药的剂量减至 10mg 或 8mg, 若仍存在不耐受情况, 则告知患者停止治疗。

(2) 联合免疫治疗组。安罗替尼单药的使用方式完全同于单药组; 在本组的 30 例患者中, 分别予以不同的联合药物, 其中安罗替尼联合卡瑞利珠单抗(国药准字 S20190027, 苏州盛迪亚生物医药有限公司, 200mg/支)治疗的患者共 18 例; 安罗替尼联合信迪利单抗(国药准字 S20180016, 信达生物制药(苏州)有限公司, 10ml:100mg)治疗的患者共 7 例; 安罗替尼联合替雷利珠单抗(国药准字 S20190045, 百济神州(上海)生物科技有限公司, 10ml:100mg)治疗的患者共 3 例; 安罗替尼联合度伐利尤单抗治疗的患者共 2 例。上述患者均严格按照晚期肺癌诊疗指南与临床实践要求给药。均连续治疗 6 个周期。

(3) 联合化疗组。安罗替尼单药的使用方式完全同于单药组; 在本组的 30 例患者中, 分别予以不同的联合药物, 其中安罗替尼联合多西他赛治疗的患者共 3 例; 安罗替尼联合紫杉醇(白蛋白结合型)治疗的患者共 3 例; 安罗替尼联合替吉奥治疗的患者共 3 例; 安罗替尼联合吉西他滨治疗的患者共 4 例; 安罗替尼联合伊立替康+奈达铂治疗的患者共 5 例; 安罗替尼联合依托泊苷+卡铂治疗的患者共 4 例; 安罗替尼联合顺铂+培美曲塞治疗的患者共 4 例; 安罗替尼联合多西他赛+表柔比星治疗的患者共 2 例; 安罗替尼联合多西他赛+卡铂治疗的患者共 2 例。上述患者均严格按照晚期肺癌诊疗指南与临床实践要求给药。均连续治疗 6 个周期。

1.5 观察指标

①三组的疾病控制率(DCR)、客观有效率(ORR)、临床获益率(CBR)情况。按照实体瘤疗效评价标准对患者实施评估, 标准分为疾病进展(PD)、疾病稳定(SD)、部分缓解(PR)、完全缓解(CR), 其中 $DCR = (CR+PR+SD) / \text{总例数} * 100\%$; $ORR = (CR+PR) / \text{总例数} * 100\%$; $CBR = (CR+PR+SD \geq 6 \text{ 月例数}) / \text{总例数} * 100\%$ 。

②三组的无进展生存期(PFS)情况。

③三组的不良反应发生率情况。

1.6 统计学处理

导入 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)的形式表示, 计数资料以率(%)的形式表示, 分别使用 t 与 χ^2 方式进行检验; 利用 Kaplan-Meier 法对患者的 PFS 生存曲线进行绘制, 运用 Log-rank 实施差异显著性检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2. 结果

2.1 三组的 DCR、ORR、CBR 比较

90 例患者治疗后, CR、PR、SD、PD 患者共 15 例、20 例、42 例、13 例。三组的 DCR、ORR、CBR 均未表现出明显的差异性

($P>0.05$)，见表 1。

表 1 三组的 DCR、ORR、CBR 比较[n (%)]

组别	DCR	ORR	CBR
单药组 (n=30)	76.67 (23/30)	6.67 (2/30)	0.00 (0/30)
联合免疫治疗组 (n=30)	73.33 (22/30)	23.33 (7/30)	13.33 (4/30)
联合化疗组 (n=30)	70.00 (21/30)	16.67 (5/30)	16.67 (5/30)
χ^2	0.341	3.214	5.185
P	0.843	0.200	0.075

2.2 三组的 PFS 比较

相比于单药组，联合免疫治疗组与联合化疗组的 PFS 明显较长， $P<0.05$ ；但联合免疫组与联合化疗组的 PFS 未表现出明显的差异性 ($P>0.05$)，见表 2。

表 2 三组的 PFS 比较 (个月)

组别	PFS
单药组 (n=30)	3.78 ± 1.26
联合免疫治疗组 (n=30)	5.59 ± 2.31
联合化疗组 (n=30)	5.28 ± 2.03
t1	3.768
P1	0.000
t2	3.439
P2	0.001
t3	0.552
P3	0.583

注：t1、P1 为单药组与联合免疫治疗组比较；t2、P2 为单药组与联合化疗组比较；t3、P3 为联合化疗组与联合免疫治疗组比较

2.3 三组的不良反应发生率比较

三组的不良反应发生率未表现出明显的差异性 ($P>0.05$)，但相比于联合免疫治疗组，单药组与联合化疗组的咯血发生率明显较高， $P<0.05$ ，见表 3。

表 3 三组的不良反应发生率比较[n (%)]

组别	乏力	高血压	咯血	其他	总发生率
单药组 (n=30)	2 (6.67)	5 (16.67)	8 (26.67)	2 (6.67)	17 (56.67)
联合免疫治疗组 (n=30)	5 (16.67)	5 (16.67)	1 (3.33)	1 (3.33)	12 (40.00)
联合化疗组 (n=30)	1 (3.33)	4 (13.33)	7 (23.33)	1 (3.33)	13 (43.33)
χ^2					1.875
P					0.392

3. 讨论

肺癌在我国具有较高的发病率与致死率。对于晚期肺癌患者，医生主要采取化疗方案进行治疗，然而通过对患者的随访观察可知，未能获得理想的效果，并且还会导致患者产生较大的不良反应，从而不易获得患者及其家属的接受^[9]。目前临床医生多单独为患者使用抗血管生成药物或联合其他药物实施治疗。安罗替尼是一种口服抗肿瘤血管生成药物，由我国自主研发，于 2018 年被批准应用于晚期肺癌的三线治疗。

依据本研究的结果可知，联合免疫治疗组与联合化疗组的 PFS

明显长于安罗替尼单药组，说明联合治疗能够发挥更大的优势；三组患者的均未表现出明显的差异性 ($P>0.05$)，分析原因在于患者未具有较强的依存性，不同患者存在不同的个体差异性，且样本容量较小。

在用药安全方面，虽然单药组与联合化疗组的咯血发生率明显高于联合免疫治疗组，但三组患者的总体不良反应发生率未表现出明显的差异性 ($P>0.05$)。对于咯血症状，若未能够对患者实施止血对症处理或减少药物剂量，则可有效的改善，无需停药^[6]。服用安罗替尼药物后，诸多患者会出现高血压疾病，且存在剂量依赖性，分析原因在于安罗替尼药物会对一氧化氮等血管舒张因子的合成进行抑制，使内皮素等血管收缩因子的释放量得以提升，并提升活性氧水平，从而损伤内皮细胞，因此在患者服用安罗替尼的过程中需要加强对患者血压水平的测量^[7-9]。有患者在用药后发生蛋白尿不良反应，分析原因在于安罗替尼药物会对足细胞上的 VEGF 受体进行抑制，并诱导肾小球内皮细胞脱离与肥大，从而使得肾小球发生血栓性微血管病变。因此在患者口服安罗替尼的过程中，需要对蛋白尿进行定期监测，并对其肾脏情况进行密切评估^[6]。还有患者在用药后出现甲减不良反应，分析原因可能在于 TKIs 对血管内皮生长因子形成抑制，而血管内皮生长因子存在于甲状腺上皮细胞内，在甲状腺激素合成中具有重要的作用，在较大程度上确保甲状腺内毛细血管完整，并对甲状腺功能进行维持，免疫检查点抑制剂免疫抑制剂会对甲状腺激素的分泌形成协同抑制作用，因此在患者口服安罗替尼的过程中，需要对其甲状腺功能进行规律监测^[10]。

参考文献：

[1]王珽.安罗替尼联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].中国现代药物应用,2023,17(2):114-116.

[2]余双,杨树仁,王海兰,等.安罗替尼联合多西他赛二线治疗晚期肺癌的有效性及安全性分析[J].当代医学,2019,25(25):131-132.

[3]许佳佳,刘小兰,潘楨婕,等.安罗替尼单用及分别与免疫抑制剂和化疗药物联合应用治疗晚期肺癌对比观察[J].山东医药,2022,62(6):52-55.

[4]冯继,潘娜,胡中舟,等.安罗替尼联合多西他赛二线治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J].癌症进展,2020,18(11):1141-1151.

[5]程刚,蒋祥德,刘华,等.安罗替尼联合化疗二线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性[J].现代肿瘤医学,2022,30(14):2534-2538.

[6]马慧利,任中海,尚付梅,等.安罗替尼联合多西他赛二线治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性[J].实用癌症杂志,2023,38(3):476-480,484.

[7]郑波,刘君.安罗替尼联合多西他赛与多西他赛单药治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].中国肿瘤临床与康复,2020,27(5):549-551.

[8]胡炜.安罗替尼联合多西他赛与多西他赛单药治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].中国现代药物应用,2021,15(3):155-157.

[9]刘丽娅,朱颖,涂长玲,江波.安罗替尼对比多西他赛用于一线治疗失败后晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性研究[J].中国肿瘤外科杂志,2021,13(02):177-181.

[10]王伟英,董良,李海金,等.安罗替尼联合化疗二线治疗酪氨酸激酶抑制剂获得性耐药晚期非小细胞肺癌临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2020,27(20):1669-1673.

通讯作者简介：王山 (1991.5 月)，毕业院校：甘肃中医药大学，所学专业：中药学，当前就职单位：克拉玛依市中心医院，职务：中药房负责人，职称级别：主管中药师，研究方向：中药、临床药师、药学科普。