

卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼与其联合化疗方案一线治疗晚期胃癌的临床效果对比[△]

琚然^{1*},缪琦¹,杨军¹,王永贵²,董祥宁^{3#}[1.安徽医科大学附属滁州医院(滁州市第一人民医院)南区急诊外科,安徽滁州 239000;2.安徽医科大学附属滁州医院(滁州市第一人民医院)南区急诊科,安徽滁州 239000;3.安徽医科大学附属滁州医院(滁州市第一人民医院)北区肿瘤内科,安徽滁州 239000]

中图分类号 R969.4;R735.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)18-2307-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.18.16



摘要 目的 对比卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼与卡瑞利珠单抗联合化疗方案一线治疗晚期胃癌的临床疗效及安全性。方法 采用前瞻性随机对照研究设计,将滁州市第一人民医院2022年3月至2024年12月收治的99例晚期胃癌患者按照随机数字表法分组,其中48例采用卡瑞利珠单抗联合化疗方案治疗(对照组),51例采用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗(观察组)。比较两组患者治疗后的临床疗效,治疗前后的血清肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)724、CA199和CA242]和免疫功能指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺)水平,以及治疗期间药物不良反应(ADR)发生情况。结果 观察组和对照组分别有2、3例患者脱落。观察组患者的疾病控制率与客观缓解率分别为95.92%、85.71%,分别显著高于对照组的80.00%、55.56%(P<0.05)。观察组患者的中位无进展生存期为9.61个月,显著长于对照组的6.72个月(P=0.011)。治疗前,两组患者的各项血清肿瘤标志物和免疫功能指标水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05);治疗后,两组患者的CEA、CA724、CA199、CA242水平均显著低于治疗前,CD3⁺、CD4⁺水平及CD4⁺/CD8⁺值均显著高于治疗前,且观察组均显著优于对照组(P<0.05)。两组患者ADR总发生率和严重ADR发生率比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。结论 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼作为晚期胃癌一线治疗方案在临床疗效和患者免疫功能改善方面较卡瑞利珠单抗联合化疗方案具有一定优势,且总体安全性可接受。

关键词 卡瑞利珠单抗;阿帕替尼;晚期胃癌;临床疗效;免疫功能;化疗相关毒性

Clinical efficacy of camrelizumab combined with apatinib versus camrelizumab combined with chemotherapy regimens as first-line treatment for advanced gastric cancer

JU Ran¹, MIAO Qi¹, YANG Jun¹, WANG Yonggui², DONG Xiangning³[1. Dept. of Emergency Surgery, South Campus, Chuzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University (Chuzhou First People's Hospital), Anhui Chuzhou 239000, China; 2. Dept. of Emergency, South Campus, Chuzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University (Chuzhou First People's Hospital), Anhui Chuzhou 239000, China; 3. Dept. of Oncology, North Campus, Chuzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University (Chuzhou First People's Hospital), Anhui Chuzhou 239000, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE** To compare the clinical efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib versus camrelizumab combined with chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer. **METHODS** A prospective randomized controlled trial was conducted, enrolling 99 patients with advanced gastric cancer admitted to the Chuzhou First People's Hospital from March 2022 to December 2024. Patients were randomly assigned using a random number table: 48 received camrelizumab plus chemotherapy (control group), and 51 received camrelizumab plus apatinib (observation group). Clinical efficacy, serum tumor marker[carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA) 724, CA199, CA242]levels, immune function indicators(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺) levels before and after treatment, and adverse drug reaction (ADR) during treatment were compared between the 2 groups. **RESULTS** A total of 2 patients in the observation group and 3 in the control group were lost to follow-up. The disease control rate and objective response rate in the observation group were 95.92% and 85.71%, respectively, both significantly higher than 80.00% and 55.56% in the control group (P<0.05). The median progression-free survival was 9.61 months in the observation group, significantly longer than 6.72 months in the control group (P=0.011). Before treatment, there was no statistically significant difference in the levels of serum tumor markers and immune function indicators between the 2 groups (P>0.05). After treatment, the levels of CEA, CA724, CA199 and CA242 in 2 groups were significantly lower than before treatment, while the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were significantly higher than before treatment, with greater improvements in the observation group (all P<0.05). The overall incidences of ADR and severe ADR showed no statistically significant difference between the 2

△基金项目 安徽省自然科学基金项目(No.130808MH060)

*第一作者 主治医师。研究方向:消化道恶性肿瘤的综合治疗。

E-mail:jr13955005973@163.com

#通信作者 副主任医师。研究方向:消化道恶性肿瘤的综合治疗。E-mail:15955073120@163.com

groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Camrelizumab combined with apatinib as first-line therapy for advanced gastric cancer may offer advantages over camrelizumab plus chemotherapy in terms of clinical efficacy and immune function improvement of patients, with an acceptable safety profile.

KEYWORDS camrelizumab; apatinib; advanced gastric cancer; clinical efficacy; immune function; chemotherapy-related toxicity

胃癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤,在全球范围内的发病率位居第五,死亡率位居第三,患者以中老年男性人群为主^[1]。由于早期胃癌缺乏特异性体征,导致其检出率较低,故大多数患者(>70%)被发现时已至进展期及晚期;其中晚期胃癌患者多病情较重,且无法从外科手术中获益,多选用药物治疗的方式控制疾病进展(progressive disease,PD)、延长生存期^[2]。

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的应用使胃癌的治疗进入免疫治疗时代^[3]。包括CheckMate-649、ORIENT-16及KEYNOTE-811等在内的大型临床试验均显示纳武利尤单抗、信迪利单抗、帕博利珠单抗等ICI可显著改善局部不可切除或有远处转移的晚期胃癌患者的预后^[4]。ICI的另一代表药物卡瑞利珠单抗是一种人源化程序性死亡受体1(programmed death receptor-1, PD-1)抑制剂,可抑制肿瘤的生长和转移,近年来被广泛用于多种恶性肿瘤的治疗,发挥了确切的效果;其与化疗药物联用可促进肿瘤抗原释放、增强免疫应答,显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性^[5-6]。随着研究的深入,有学者发现以阿帕替尼为代表的分子靶向药物可以改善肿瘤免疫微环境,与ICI联用能发挥协同抗肿瘤作用,如卡瑞利珠单抗+阿帕替尼的联合方案已被证实可用于晚期肝癌的一线治疗^[7]。而在晚期胃癌领域,一项Ⅱ期临床试验显示,卡瑞利珠单抗联合CAPOX方案(奥沙利铂+卡培他滨)治疗后序贯卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼在未经治疗的晚期胃癌患者中显示出良好的抗癌效果和可耐受的安全性^[8]。另一项Ⅲ期临床试验显示,阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗和化疗的三联疗法作为胃癌围术期治疗方案显著改善了患者完全缓解的主要终点^[9]。基于这些积极结果,同时考虑到传统的基于细胞毒性药物的化疗方式对胃癌患者的损伤,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼可能是晚期胃癌的一种有价值的治疗选择。基于此,本研究通过前瞻性随机对照研究,比较了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼与卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗晚期胃癌的临床疗效和安全性,以期为临床治疗提供证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究选取2022年3月至2024年12月滁州市第一人民医院(以下简称“我院”)急诊外科收治的99例晚期胃癌患者为研究对象,按照随机数字表法分为卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组(观察组)51例和卡瑞利珠单抗联合化疗组(对照组)48例。本研究已经通过我院伦理委员会审核批准,批号为(2022)科研第(16)号;所有患者

均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)年龄18~75岁;(2)经胃镜病理检查确诊为胃腺癌,初次评估为局部进展期不可切除(Ⅲ期)或已发生远处转移(Ⅳ期)的胃癌;(3)根据《实体瘤疗效评价标准》(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)1.1版^[10]判断,存在可测量的病灶;(4)预期生存期为3个月以上;(5)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)^[11]体能状态评分为0~2分;(6)患者愿意配合研究。

本研究的排除标准为:(1)既往接受过卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼或其他ICI治疗者;(2)对研究药物或其辅料有过敏史者;(3)合并活动性自身免疫性疾病、充血性心力衰竭、心肌梗死者;(4)有肿瘤脑转移史、活动性周围神经系统转移史者;(5)妊娠及哺乳期女性。

1.3 治疗方法

所有患者入院后,均经病理检查和影像学评估以明确诊断,根据分组方案接受相应治疗,并同时给予必要的镇痛和营养支持治疗。对照组患者接受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200 mg/瓶)静脉滴注:以200 mg溶解于100 mL 0.9%氯化钠注射液中,每3周1次,每次30 min^[8];同时,其接受奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙的方案化疗:奥沙利铂注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20213312,规格10 mL:50 mg)以85 mg/m²静脉滴注2 h,亚叶酸钙注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20000584,规格10 mL:0.1 g)以200 mg/m²静脉滴注2 h,氟尿嘧啶注射液[津药和平(天津)制药有限公司,国药准字H12020959,规格10 mL:0.25 g]以每天600 mg/m²持续静脉滴注2 d。观察组患者卡瑞利珠单抗的用法用量同对照组,并在此基础上口服甲磺酸阿帕替尼片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20140103,规格0.25 g)0.75 g,每天1次^[8]。以3周为1个周期,所有患者至少完成4个周期的治疗;治疗过程中如出现3级及以上药物不良反应(adverse drug reaction, ADR),应及时接受医疗干预。完成4个周期治疗后,若评估结果为疾病未进展,则对照组患者仅行卡瑞利珠单抗治疗(用法用量同前),观察组患者同前方案治疗;若评估结果为PD,则终止治疗方案,并根据患者具体病情选择二线治疗或最佳支持治疗。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效

本研究于治疗3个月后根据RECIST 1.1版^[10]判断近

期疗效,其具体判定标准为:(1)完全缓解(complete response, CR)——所有靶病灶消失,任何病理性淋巴结的短轴均缩小至<10 mm;(2)部分缓解(partial response, PR)——以基线靶病灶直径总和为参照,所有靶病灶直径总和至少减少30%;(3)PD——以研究期间记录的最小靶病灶直径总和为参照,所有靶病灶直径总和至少增加20%,且其绝对值至少增加5 mm;或出现1个或多个新病灶;(4)疾病稳定(stable disease, SD)——靶病灶的缩小程度未达到PR标准,且其增大程度也未达到PD标准。按以下公式计算客观缓解率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR): $ORR = (CR \text{ 例数} + PR \text{ 例数}) / \text{总例数} \times 100\%$, $DCR = (CR \text{ 例数} + PR \text{ 例数} + SD \text{ 例数}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。

本研究以无进展生存期(progression-free survival, PFS)判断远期疗效,PFS是指从治疗开始至首次客观记录PD或因任何原因死亡的时间。本研究随访截至2025年4月,对所有患者均通过门诊复查或打电话获得PD及生存结局信息。由于最后一批患者于2024年12月入组,因此该部分患者的随访时间较短,导致目前所获得的中位PFS数据可能存在偏倚。

1.4.2 肿瘤标志物

本研究于治疗前及治疗3个月后,分别采集两组患者静脉血4 mL,采用Heraeus Megafuge 16型医用离心机(美国Thermo Fisher Scientific公司)离心分离后,以cobas c502型生化分析仪(瑞士Roche Holding AG公司)检测血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)724、CA199和CA242水平。试验严格按照试剂盒(武汉博士德生物科技有限公司)说明书操作。

1.4.3 免疫功能指标

本研究于治疗前及治疗3个月后,采用EDTA抗凝管收集患者的空腹肘静脉血5 mL,采用Attune CytPix型流式细胞仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)检测血中CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平及CD4⁺/CD8⁺值。试验严格按照试剂盒(武汉博士德生物科技有限公司)说明书操作。

1.4.4 ADR发生情况

本研究记录了治疗过程中患者出现的ADR,并采用《通用不良事件术语标准》4.0版^[12]判断ADR级别:1级——轻度,无症状或轻微症状,无需干预;2级——中度,需最小/局部干预;3级——严重,需医疗干预(如住院);4级——危及生命,需紧急处理;5级——死亡。本研究中,患者发生的ADR主要包括皮疹、骨髓抑制、贫血、呕吐腹泻与肝功能异常。

1.5 统计学方法

本研究采用SPSS 25.0统计学软件处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验,组内比较采用配对样本t检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U检验进行组间、组内比较。计数资料以例数或百分比

(%)表示,采用 χ^2 检验进行组间、组内比较。采用Kaplan-Meier法绘制PFS曲线,并采用log-rank检验比较PFS曲线的组间差异。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者的性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、肿瘤分期、ECOG体能状态评分、肿瘤部位、肿瘤直径、血管侵犯情况及分化程度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表1。

表1 两组患者基线资料比较

组别	性别(男性/ 女性)例	年龄($\bar{x} \pm s$)/ 岁	BMI($\bar{x} \pm s$)/ (kg/m ²)	肿瘤分期 (Ⅲ期/Ⅳ期)/例	ECOG体能状态评分 (0~1分/2分)/例
观察组(n=51)	38/13	61.94±7.74	23.83±4.12	32/19	18/33
对照组(n=48)	34/14	62.95±8.52	22.92±4.63	28/20	18/30
t/χ^2	0.458	0.685	1.148	0.202	0.052
P	0.498	0.495	0.253	0.653	0.820

组别	肿瘤部位(近端/ 胃体/远端)例	肿瘤直径(<5 cm/ ≥5 cm)/例	血管侵犯 (是/否)例	分化程度 (高/中/低)/例
观察组(n=51)	8/17/26	11/40	29/22	6/19/26
对照组(n=48)	8/15/25	13/35	25/23	3/16/29
t/χ^2	0.054	0.410	0.228	0.467
P	0.974	0.522	0.633	0.792

a: 分化程度依据WHO消化系统肿瘤分类(2019版)标准判定,“高”表示腺体结构保存良好,“中”表示腺体结构部分破坏,“低”表示腺体结构破坏明显。

2.2 两组患者近期疗效比较

治疗过程中,观察组患者脱落2例(1例因个人因素退出后续治疗,1例随访缺失),对照组患者脱落3例(1例因个人因素退出后续治疗,2例随访缺失)。观察组患者的ORR(85.71% vs. 55.56%)与DCR(95.92% vs. 80.00%)均显著高于对照组($P<0.05$)。结果见表2。

表2 两组患者近期疗效比较[例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	DCR	ORR
观察组(n=49)	17(34.69)	25(51.02)	5(10.20)	2(4.08)	47(95.92)	42(85.71)
对照组(n=45)	11(24.44)	14(31.11)	11(24.44)	9(20.00)	36(80.00)	25(55.56)
χ^2					4.928	9.605
P					0.026	0.002

2.3 两组患者远期疗效比较

截至2025年4月,观察组有25例患者出现PD,对照组有23例患者出现PD,观察组患者的中位PFS为9.61个月[95%置信区间(confidence interval, CI)为7.54~15.42个月],显著长于对照组的6.72个月(95%CI为4.75~10.32个月)($P=0.011$)。结果见图1。

2.4 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物比较

治疗前,两组患者的血清CEA、CA724、CA199、CA242水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述血清肿瘤标志物水平较治疗前显著降低($P<0.05$),且观察组患者均显著低于对照组($P<0.05$)。结果见表3。

2.5 两组患者治疗前后免疫功能指标比较

治疗前,两组患者血中CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平及CD4⁺/CD8⁺值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治

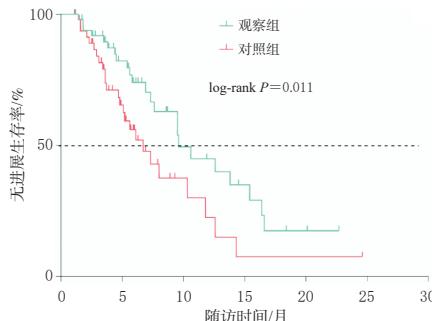


图1 两组患者的PFS比较

表3 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CEA/(ng/mL)	CA724/(IU/mL)	CA199/(IU/mL)	CA242/(IU/mL)
观察组(n=49)	治疗前	30.24±4.25	36.19±2.87	67.91±7.21	51.21±8.11
	治疗后	6.32±1.25 ^{ab}	14.72±1.92 ^{ab}	40.87±5.87 ^{ab}	16.78±3.22 ^{ab}
对照组(n=45)	治疗前	31.21±4.98	37.67±3.82	66.87±6.91	50.78±7.17
	治疗后	9.21±2.17 ^a	23.62±3.71 ^a	56.56±6.18 ^a	27.75±4.01 ^a

a:与同组治疗前比较, $P < 0.05$; b:与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

疗后,两组患者血中CD3⁺、CD4⁺水平及CD4⁺/CD8⁺值均较治疗前显著升高($P < 0.05$),且观察组患者上述免疫功能指标水平均显著高于对照组($P < 0.05$)。两组患者血中CD8⁺水平在治疗前后及组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表4。

表4 两组患者治疗前后免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组(n=49)	治疗前	43.36±7.58	26.37±4.90	21.37±3.21	1.27±0.31
	治疗后	49.47±6.85 ^{ab}	37.08±5.33 ^{ab}	21.85±3.36	1.83±0.55 ^{ab}
对照组(n=45)	治疗前	42.71±7.42	26.52±5.47	21.57±3.61	1.25±0.53
	治疗后	46.16±6.03 ^a	33.71±5.58 ^a	22.07±3.04	1.57±0.21 ^a

a:与同组治疗前比较, $P < 0.05$; b:与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

2.6 两组患者ADR发生情况比较

观察组患者的ADR总发生率为18.37%,对照组为17.78%,两组比较的差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者的严重(≥ 3 级)ADR发生率为4.08%,对照组为8.89%,两组比较的差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者发生的严重ADR主要为肝功能异常和皮疹;对照组患者发生的严重ADR主要为呕吐腹泻、骨髓抑制及贫血。结果见表5。

表5 两组患者ADR发生情况比较[例(%)]

组别	呕吐腹泻 (所有/严重)	骨髓抑制 (所有/严重)	贫血(所有/严重)	肝功能异常 (所有/严重)	皮疹(所有/严重)	严重ADR 总计	ADR 总计
观察组(n=49)	2(4.08)/	2(4.08)/	1(2.04)/	1(2.04)/	3(6.12)/	2(4.08)	9(18.37)
	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.04)	1(2.04)		
对照组(n=45)	2(4.44)/	2(4.44)/	2(4.44)/	1(2.22)/	1(2.22)/	4(8.89)	8(17.78)
	1(2.22)	2(4.44)	1(2.22)	0(0)	0(0)		
χ^2	<0.001/	<0.001/	0.083/	<0.001/	0.281/	0.161	0.017
P	<0.001	0.088	<0.001	<0.001	<0.001		
	1.000/	1.000/	0.598/	1.000/	0.354/	0.678	0.897
	0.489	0.239	0.489	0.489	0.489		

3 讨论

在临床疗效方面,本研究观察到观察组患者获得了高达85.71%的ORR和95.92%的DCR,显著高于对照组的55.56%和80.00%,这一结果与近年来PD-1抑制剂联

合抗血管生成药物的临床研究结果相符。例如,Peng等^[8]开展的一项卡瑞利珠单抗联合化疗后序贯卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗晚期胃癌的II期临床试验中,患者的ORR达到了78.5%,与本研究的数据较为一致,共同提示了该联合策略具有较好的肿瘤治疗效果。目前在晚期胃癌的治疗中,采用较多的方案为卡瑞利珠单抗联合化疗^[13-14],而卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼方案虽然在晚期胃癌中显示出一定的治疗前景,但相关研究多为三联用药(卡瑞利珠单抗+阿帕替尼+化疗)^[9,15],或将二联用药方案应用于序贯治疗^[8]。目前,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼在晚期肝癌治疗中的疗效已得到证实^[7],基于上述背景,本研究对比了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼与卡瑞利珠单抗联合化疗作为一线治疗方案在晚期胃癌患者中的近、远期疗效及安全性,旨在为临床用药提供参考。在本研究中,观察组患者的中位PFS(9.61个月)显著长于对照组(6.72个月, $P=0.011$)。其中,对照组患者的PFS与CheckMate-649研究结果(7.7个月)^[4]相当,而观察组患者的PFS则与Peng等^[8]在类似探索性研究中报告的9.6个月完全吻合。这表明卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的“去化疗”方案在延缓肿瘤进展方面具有较大潜力,其疗效不劣于甚至有望超越当前的标准免疫治疗联合化疗方案。

在对血清肿瘤标志物的探索中,本研究发现卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼方案较卡瑞利珠单抗联合化疗方案能更有效地降低CEA、CA724、CA199等多种血清肿瘤标志物水平,这直观地反映了前者拥有更强的肿瘤负荷控制能力。现有证据表明,阿帕替尼能够“重塑”肿瘤微环境,减少免疫抑制性细胞(如Treg细胞和M2型巨噬细胞),增强PD-1抑制剂的抗肿瘤免疫活性:一方面,其能通过使紊乱的肿瘤血管正常化,提高ICI的药物递送效率;另一方面,其能够减少血管渗漏,从而可能降低肿瘤标志物进入外周血的量^[16-17]。

在免疫功能的动态变化上,本研究观察到观察组患者治疗后CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺值的增幅显著大于对照组,这为卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼方案的协同作用提供了细胞层面的证据。Cui等^[18]的单细胞测序研究揭示,阿帕替尼能够减少Treg细胞的浸润并促进效应T细胞的活化;而Xie等^[19]的动物实验则进一步阐明,阿帕替尼可通过抑制血管内皮生长因子受体2/信号转导及转录活化因子3信号通路,减少髓源性抑制细胞的募集,从而解除对T细胞功能的抑制。这些作用均会增强PD-1抑制剂的抗肿瘤免疫活性。本研究结果与上述研究的发现相互印证,共同揭示了抗血管生成药物与ICI的协同增效作用机制。

在安全性方面,本研究结果显示两组患者的ADR总发生率及严重ADR发生率均相近,但两组ADR谱存在差异。观察组患者发生的严重ADR主要为肝功能异常和皮疹,而对照组患者则以呕吐腹泻、骨髓抑制和贫血为主。这提示卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼方案能够

在保证安全性的同时,减少化疗相关骨髓抑制和消化道毒副作用的发生。与此同时,临床医生也必须认识到,阿帕替尼的加入会引入其特有的ADR,如高血压、手足皮肤反应、蛋白尿和乏力等^[20-21]。本研究受限于样本量和观察指标,未对上述ADR进行统计分析,后续研究仍需对该类毒副作用进行重点关注和长期随访。

综上所述,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼作为晚期胃癌一线治疗方案在临床疗效和患者免疫功能改善方面较卡瑞利珠单抗联合化疗方案具有一定优势,且总体安全性可接受。但由于本研究样本量较小、随访时间较短,该结论仍需在大样本、长期随访的临床研究中进一步验证。

参考文献

- [1] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251):635-648.
- [2] IZUISHI K, MORI H. Recent strategies for treating stage IV gastric cancer: roles of palliative gastrectomy, chemotherapy, and radiotherapy[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2016, 25(1):87-94.
- [3] 梁寒.局部进展期/IV期胃或食管胃结合部腺癌新辅助及转化治疗进展[J].腹部外科,2023,36(2):79-82,87.
- [4] JANJIGIAN Y Y, SHITARA K, MOEHLER M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 398(10294):27-40.
- [5] QIN S K, CHAN S L, GU S Z, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study[J]. Lancet, 2023, 402(10408):1133-1146.
- [6] LI S, YU W B, XIE F, et al. Neoadjuvant therapy with immune checkpoint blockade, antiangiogenesis, and chemotherapy for locally advanced gastric cancer[J]. Nat Commun, 2023, 14(1):8.
- [7] 黄大伟,江诗怡,厉晶萍,等.阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝细胞癌的疗效及其对患者免疫功能、肿瘤标志物的影响[J].中国普通外科杂志,2024,33(7):1070-1077.
- [8] PENG Z, WEI J, WANG F, et al. Camrelizumab combined with chemotherapy followed by camrelizumab plus apatinib as first-line therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(11):3069-3078.
- [9] LI C, ZHENG Y, SHI Z, et al. 1512MO perioperative camrelizumab(C) combined with rivoceranib(R) and chemotherapy(chemo) versus chemo for locally advanced resectable gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: the first interim analysis of a randomized, phase III trial(DRAGON IV)[J]. Ann Oncol, 2023, 34:S852.
- [10] SCHWARTZ L H, LITIÈRE S, DE VRIES E, et al. RECIST 1.1-update and clarification: from the RECIST Committee[J]. Eur J Cancer, 2016, 62:132-137.
- [11] MOLLICA V, RIZZO A, MARCHETTI A, et al. The impact of ECOG performance status on efficacy of immunotherapy and immune-based combinations in cancer patients: the MOUSEION-06 study[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(8):5039-5049.
- [12] GAO W J, LIU Y Y, YUAN C R. International evaluation system for adverse events of chemotherapeutic drugs in cancer treatment: CTCAE v4.0[J]. Tumor, 2012, 32(2):142-144.
- [13] LIN J X, TANG Y H, ZHENG H L, et al. Neoadjuvant camrelizumab and apatinib combined with chemotherapy versus chemotherapy alone for locally advanced gastric cancer: a multicenter randomized phase 2 trial[J]. Nat Commun, 2024, 15(1):41.
- [14] XU M L, MENG X R, LU Y, et al. Efficacy and safety of camrelizumab in combination with trastuzumab and chemotherapy as the first-line treatment for patients with HER2-positive advanced gastric cancer[J]. J Gastrointest Oncol, 2022, 13(2):548-558.
- [15] CHEN X F, XU H, CHEN X B, et al. First-line camrelizumab (a PD-1 inhibitor) plus apatinib (a VEGFR-2 inhibitor) and chemotherapy for advanced gastric cancer (SPACE): a phase 1 study[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1):73.
- [16] LEE W S, YANG H, CHON H J, et al. Combination of anti-angiogenic therapy and immune checkpoint blockade normalizes vascular-immune crosstalk to potentiate cancer immunity[J]. Exp Mol Med, 2020, 52(9):1475-1485.
- [17] HACK S P, ZHU A X, WANG Y L. Augmenting antitumor immunity through combined targeting of angiogenic and PD-1/PD-L1 pathways: challenges and opportunities [J]. Front Immunol, 2020, 11:598877.
- [18] CUI Z, ZHANG J J, ZHANG J, et al. Evaluation of IgG, IgM, CD4⁺ and CD8⁺ T cells during neoadjuvant chemotherapy with tezio and apatinib in gastric cancer patients [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2020, 66 (3): 113-118.
- [19] XIE C F, ZHOU X, LIANG C H, et al. Apatinib triggers autophagic and apoptotic cell death via VEGFR2/STAT3/PD-L1 and ROS/Nrf2/p62 signaling in lung cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1):266.
- [20] YI M, ZHENG X L, NIU M K, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1):28.
- [21] YUAN L, JIA G D, LV X F, et al. Camrelizumab combined with apatinib in patients with first-line platinum-resistant or PD-1 inhibitor resistant recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma: a single-arm, phase 2 trial[J]. Nat Commun, 2023, 14(1):4893.

(收稿日期:2025-05-13 修回日期:2025-08-28)

(编辑:胡晓霖)