

# 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗Ⅱ—ⅢA期驱动基因阴性非小细胞肺癌的疗效及安全性研究

严正平\*, 陈 诚, 梁小红, 金 晶# (张家港市中医医院肺病科, 江苏 张家港 215600)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)05-0573-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.05.013



**摘要** 目的:探讨卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗Ⅱ—ⅢA期驱动基因阴性非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及安全性。方法:选取2020年1月至2023年1月于该院确诊为Ⅱ—ⅢA期驱动基因阴性NSCLC患者40例,采用简单随机化法分为卡瑞利珠+化疗组( $n=20$ )和阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组( $n=20$ )。卡瑞利珠+化疗组患者采用卡瑞利珠单抗联合化疗治疗,阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组患者在卡瑞利珠+化疗组基础上联合阿帕替尼治疗。记录患者临床一般资料,治疗3个月后评估疗效;于治疗前后检测患者血清白细胞介素(IL)6、IL-10和 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )水平;采用肺癌患者生活质量测定量表(FACT-L)评价生活质量;记录两组患者治疗期间的不良反应发生情况。结果:阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组患者的缓解率为90.00%(18/20),明显高于卡瑞利珠+化疗组的60.00%(12/20),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗3个月后,阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组患者的IL-10、IL-6水平明显低于卡瑞利珠+化疗组,IFN- $\gamma$ 水平明显高于卡瑞利珠+化疗组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组患者的社会/家庭状况、情感状况和功能状况评分明显高于卡瑞利珠+化疗组,生理状况和附加关注评分明显低于卡瑞利珠+化疗组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者化疗不良反应发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗Ⅱ—ⅢA期驱动基因阴性NSCLC的疗效显著,患者耐受度和用药安全性较高。

**关键词** 卡瑞利珠单抗;阿帕替尼;驱动基因阴性;非小细胞肺癌;中晚期;疗效;安全性

## Efficacy and Safety of Camrelizumab Combined with Apatinib in the Treatment of Stage II to IIIA Non-Small Cell Lung Cancer with Negative Driver Gene

YAN Zhengping, CHEN Cheng, LIANG Xiaohong, JIN Jing (Dept. of Pulmonary Diseases, Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Zhangjiagang 215600, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in the treatment of stage II to IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) with negative driver gene. **METHODS:** Forty patients diagnosed with stage II to IIIA NSCLC with negative driver gene in the hospital from Jan. 2020 to Jan. 2023 were extracted to be divided into the camrelizumab + chemotherapy group ( $n=20$ ) and the apatinib + camrelizumab + chemotherapy group ( $n=20$ ) by simple randomization. The camrelizumab + chemotherapy group was treated with camrelizumab combined with chemotherapy, while the apatinib + camrelizumab + chemotherapy group received apatinib on the basis of the camrelizumab + chemotherapy group. General clinical data of patients were recorded. The efficacy was evaluated after treatment of 3 months. The levels of serum interleukin (IL)-6, IL-10 and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) were detected before and after the treatment. The quality of life was evaluated by Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung Cancer (FACT-L). During the treatment, the occurrence of adverse reactions in two groups was recorded. **RESULTS:** The remission rate in the apatinib + camrelizumab + chemotherapy group was 90.00% (18/20), significantly higher than 60.00% (12/20) in the camrelizumab + chemotherapy group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment of 3 months, the levels of IL-10 and IL-6 in the apatinib + camrelizumab + chemotherapy group were significantly lower than those in the camrelizumab + chemotherapy group, and the level of IFN- $\gamma$  was significantly higher than that in the camrelizumab + chemotherapy group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The scores of social/family status, emotional status and functional status in the apatinib + camrelizumab + chemotherapy group were significantly higher than those in the camrelizumab + chemotherapy group, while the scores of physical status and additional concerns were significantly lower than those in the camrelizumab + chemotherapy group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in the incidence of chemotherapy adverse reactions between two groups ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS:** The efficacy of camrelizumab combined with apatinib is significant in the treatment of stage II to IIIA NSCLC with negative driver gene, which has higher tolerance and medication safety.

**KEYWORDS** Camrelizumab; Apatinib; Negative driver gene; Non-small cell lung cancer; Advanced; Efficacy; Safety

\* 副主任医师。研究方向:呼吸介入。E-mail:13151530947@163.com

# 通信作者:主治医师。研究方向:呼吸病学。E-mail:514208835@qq.com

早期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者常因临床症状不明显而错过最佳治疗时机, 确诊时已进展至中晚期<sup>[1]</sup>。目前, 针对中晚期 NSCLC 患者的临床治疗方案多样, 对于可手术切除的 NSCLC 患者, 部分患者经根治术或术后化疗可获得临床治愈; 对于局部晚期、无法行根治术治疗的 NSCLC 患者, 经过放疗, 长期生存率可观<sup>[2-3]</sup>。然而调查显示, 仅有约 33% 的肺腺癌患者拥有可靶向的驱动基因突变, 尽管近年来在靶向治疗和免疫治疗方面不断取得突破性进展, 仍有很多患者无法从靶向治疗中获益<sup>[4]</sup>, 导致这类患者治疗方案的选择极为有限, 难以突破总生存期 < 1 年的瓶颈<sup>[5]</sup>。

目前, 对于驱动基因阴性 NSCLC 的治疗方案选择尚未有统一标准, 实际中多采取免疫检查点抑制剂或单药化疗治疗。阿帕替尼为新型抗血管生成药, 能抑制肿瘤血管生成<sup>[6]</sup>。既往研究发现, 抗血管生成药可在多种实体瘤中获得显著疗效, 联合一线化疗药有助于突破化疗最长总生存期<sup>[7]</sup>。卡瑞利珠单抗可阻断程序性死亡受体 1 (PD-1) 及其配体 PD-L1 之间的信号通路, 发挥协同抗肿瘤作用, 在多种实体瘤治疗中取得了成效<sup>[8-9]</sup>。目前, 临床实施免疫抑制剂联合抗血管生成药治疗的研究较少, 本研究将该治疗方案应用于 II—III A 期驱动基因阴性 NSCLC 患者中, 效果可观。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

研究对象为 2020 年 1 月至 2023 年 1 月于我院确诊的 II—III A 期驱动基因阴性 NSCLC 患者, 共 40 例。纳入标准: 符合 NSCLC 的诊断标准<sup>[10]</sup>, 经病理检查确诊; 依据国际肺癌研究协会规定的肺癌 TNM 分期 (第 9 版) 标准, 临床分期为 II—III A 期<sup>[11]</sup>; 生存时间 > 3 个月; 无法行根治术治疗或自愿放弃手术; 临床资料完整; 驱动基因阴性。排除标准: 既往有放化疗治疗史者; 可评估病灶 < 1 个者; 精神障碍或认知不足者; 不愿配合者。本研究经我院伦理委员会通过 (伦理批号: KIL2020-3 号), 患者知情同意。采用简单随机化法分为卡瑞利珠+化疗组 ( $n=20$ ) 和阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组 ( $n=20$ )。两组患者的性别、年龄、吸烟史、病理类型和临床分期等临床资料具有可比性, 见表 1。

表 1 卡瑞利珠+化疗组和阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组患者临床资料比较

| 项目                       | 卡瑞利珠+化疗组<br>( $n=20$ ) | 阿帕替尼+卡瑞利<br>珠+化疗组( $n=20$ ) | $t/\chi^2$ | $P$   |
|--------------------------|------------------------|-----------------------------|------------|-------|
| 性别/例                     |                        |                             | 1.290      | 0.256 |
| 男性                       | 14                     | 17                          |            |       |
| 女性                       | 6                      | 3                           |            |       |
| 年龄/( $\bar{x}\pm s$ , 岁) | 60.78±5.94             | 59.92±5.73                  | 0.466      | 0.644 |
| 吸烟史/例                    |                        |                             | 0.404      | 0.525 |
| 有                        | 12                     | 10                          |            |       |
| 无                        | 8                      | 10                          |            |       |
| 病理类型/例                   |                        |                             | 2.558      | 0.110 |
| 腺癌                       | 14                     | 9                           |            |       |
| 鳞癌                       | 6                      | 11                          |            |       |
| 临床分期/例                   |                        |                             | 2.506      | 0.113 |
| II 期                     | 13                     | 8                           |            |       |
| III A 期                  | 7                      | 12                          |            |       |

### 1.2 方法

两组患者均采用标准的含铂化疗方案, 卡瑞利珠+化疗组患者在化疗基础上采用注射用卡瑞利珠单抗 (规格: 200 mg)

治疗, 1 次 200 mg, 给药方式为静脉滴注, 3 周 1 次, 3 周为 1 个周期。阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组患者采用联合治疗方案, 其中卡瑞利珠单抗治疗方式同卡瑞利珠+化疗组, 同时给予甲磺酸阿帕替尼片 (规格: 0.25 g) 500 mg, 口服, 1 日 1 次, 28 d 为 1 个周期。当出现疾病进展或不可耐受的毒性时停药, 最长用药期限 ≤ 2 年。

### 1.3 观察指标

(1) 血清学指标: 分别于治疗前和治疗 3 个月后, 采集患者清晨空腹外周静脉血, 离心分离血清, 采用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素 (IL) 6、IL-10、 $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 水平, 试剂盒购自上海广锐生物科技有限公司, 所有操作严格遵守说明书规定。(2) 生活质量: 治疗前和治疗 3 个月后, 采用肺癌患者生活质量测定量表 (FACT-L) 评价患者的生活质量, FACT-L 主要包括 5 个方面, 社会/家庭状况、情感状况、功能状况方面的分值越高, 表示生活质量越高; 生理状况、附加关注方面的评分越低, 表示生活质量越高。(3) 安全性: 记录患者治疗期间不良反应发生情况, 根据国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统-通用不良反应术语标准对两组患者不良反应严重程度进行评价 (1—5 级), 1 级指不良反应较轻微, 通常无症状, 无需干预治疗; 5 级则表示患者死亡<sup>[12]</sup>。

### 1.4 疗效评定标准

治疗 3 个月后, 复查胸部 CT, 评估患者近期疗效。完全缓解 (CR): 肿瘤完全消失, 维持时间 > 4 周; 部分缓解 (PR): 肿瘤体积缩小 ≥ 30%, 维持时间 > 4 周; 疾病稳定 (SD): 肿瘤体积缩小 < 30% 或增大 < 20%, 无新病灶出现; 疾病进展 (PD): 肿瘤体积增大 ≥ 20% 或出现新肿瘤<sup>[13]</sup>。缓解率 = (CR 病例数 + PR 病例数) / 总病例数 × 100%。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计学分析, 满足正态分布的计量资料如血清学指标、FACT-L 评分等以  $\bar{x}\pm s$  表示, 采用  $t$  检验分析比较组间差异性; 计数资料如近期疗效、不良反应发生率等以率 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验比较差异;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效比较

阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组患者的缓解率为 90.00%, 高于卡瑞利珠+化疗组的 60.00%, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.800, P = 0.028$ ), 见表 2。

表 2 卡瑞利珠+化疗组与阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组患者近期疗效比较

| 组别                      | CR/例 | PR/例 | SD/例 | PD/例 | 缓解/例 (%)  |
|-------------------------|------|------|------|------|-----------|
| 卡瑞利珠+化疗组( $n=20$ )      | 0    | 12   | 5    | 3    | 12(60.00) |
| 阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组( $n=20$ ) | 2    | 16   | 2    | 0    | 18(90.00) |

### 2.2 治疗前后血清学指标比较

治疗后, 卡瑞利珠+化疗组与阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组患者的血清 IL-10、IL-6 水平明显降低, IFN- $\gamma$  水平明显升高; 阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组患者的 IL-10、IL-6 水平明显低于卡瑞利珠+化疗组, IFN- $\gamma$  水平明显高于卡瑞利珠+化疗组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表3 卡瑞利珠+化疗组与阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组患者治疗前后血清学指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $\mu\text{g/mL}$ )

| 组别                  | IL-10            |                   | IL-6            |                  | IFN- $\gamma$    |                   |
|---------------------|------------------|-------------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|
|                     | 治疗前              | 治疗3个月后            | 治疗前             | 治疗3个月后           | 治疗前              | 治疗3个月后            |
| 卡瑞利珠+化疗组(n=20)      | 24.69 $\pm$ 6.27 | 17.04 $\pm$ 4.22* | 7.34 $\pm$ 2.05 | 6.31 $\pm$ 1.49* | 11.84 $\pm$ 3.16 | 15.01 $\pm$ 2.88* |
| 阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组(n=20) | 26.12 $\pm$ 6.31 | 13.23 $\pm$ 3.95* | 6.82 $\pm$ 1.66 | 5.24 $\pm$ 1.28* | 12.29 $\pm$ 2.78 | 17.36 $\pm$ 3.96* |
| t                   | 0.719            | 2.948             | 0.882           | 2.436            | 0.478            | 2.626             |
| P                   | 0.477            | 0.005             | 0.384           | 0.020            | 0.635            | 0.012             |

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

### 2.3 治疗前后生活质量比较

治疗后,卡瑞利珠+化疗组与阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组患者的社会/家庭状况、情感状况和功能状况评分均明显升高,生理状况、附加关注评分均明显降低;阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组患者的社会/家庭状况、情感状况和功能状况评分明显高于卡瑞利珠+化疗组,生理状况、附加关注评分明显

低于卡瑞利珠+化疗组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表4。

### 2.4 安全性比较

治疗期间,未出现死亡(5级不良反应)病例。卡瑞利珠+化疗组与阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组患者的各项化疗不良反应发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表5。

表4 卡瑞利珠+化疗组与阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组患者治疗前后生活质量比较 ( $\bar{x}\pm s$ , 分)

| 组别                  | 社会/家庭状况评分        |                   | 情感状况评分           |                   | 功能状况评分           |                   | 生理状况评分           |                   | 附加关注评分           |                   |
|---------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
|                     | 治疗前              | 治疗3个月后            |
| 卡瑞利珠+化疗组(n=20)      | 11.38 $\pm$ 2.72 | 17.96 $\pm$ 3.83* | 12.32 $\pm$ 2.28 | 16.14 $\pm$ 2.05* | 14.09 $\pm$ 3.42 | 19.85 $\pm$ 3.61* | 20.07 $\pm$ 2.35 | 16.82 $\pm$ 2.07* | 22.41 $\pm$ 3.34 | 15.24 $\pm$ 2.15* |
| 阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组(n=20) | 11.23 $\pm$ 2.64 | 22.61 $\pm$ 3.80* | 12.24 $\pm$ 2.37 | 19.82 $\pm$ 2.42* | 13.73 $\pm$ 3.36 | 22.87 $\pm$ 3.79* | 19.81 $\pm$ 2.76 | 12.53 $\pm$ 1.66* | 22.58 $\pm$ 3.20 | 11.03 $\pm$ 1.17* |
| t                   | 0.177            | 3.854             | 0.109            | 5.164             | 0.336            | 2.580             | 0.321            | 7.231             | 0.174            | 7.692             |
| P                   | 0.860            | <0.001            | 0.914            | <0.001            | 0.739            | 0.014             | 0.750            | <0.001            | 0.863            | <0.001            |

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

表5 卡瑞利珠+化疗组和阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组患者的安全性比较

| 组别                  | 胃肠道反应  |        |          | 高血压    |        |          | 中性粒细胞减少 |        |          |
|---------------------|--------|--------|----------|--------|--------|----------|---------|--------|----------|
|                     | 1—2级/例 | 3—4级/例 | 合计/例(%)  | 1—2级/例 | 3—4级/例 | 合计/例(%)  | 1—2级/例  | 3—4级/例 | 合计/例(%)  |
| 卡瑞利珠+化疗组(n=20)      | 5      | 0      | 5(25.00) | 1      | 0      | 1(5.00)  | 2       | 0      | 2(10.00) |
| 阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组(n=20) | 7      | 2      | 9(45.00) | 0      | 0      | 0(0)     | 2       | 4      | 6(30.00) |
| $\chi^2$            | 1.758  |        |          | 1.026  |        |          | 2.500   |        |          |
| P                   | 0.185  |        |          | 0.311  |        |          | 0.114   |        |          |
| 组别                  | 手足综合征  |        |          | 咯血     |        |          | 乏力      |        |          |
|                     | 1—2级/例 | 3—4级/例 | 合计/例(%)  | 1—2级/例 | 3—4级/例 | 合计/例(%)  | 1—2级/例  | 3—4级/例 | 合计/例(%)  |
| 卡瑞利珠+化疗组(n=20)      | 4      | 0      | 4(20.00) | 1      | 0      | 1(5.00)  | 3       | 0      | 3(15.00) |
| 阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组(n=20) | 6      | 3      | 9(45.00) | 3      | 0      | 3(15.00) | 2       | 0      | 2(10.00) |
| $\chi^2$            | 2.849  |        |          | 1.111  |        |          | 2.783   |        |          |
| P                   | 0.091  |        |          | 0.292  |        |          | 0.095   |        |          |
| 组别                  | 食欲减退   |        |          | 血小板减少  |        |          | 贫血      |        |          |
|                     | 1—2级/例 | 3—4级/例 | 合计/例(%)  | 1—2级/例 | 3—4级/例 | 合计/例(%)  | 1—2级/例  | 3—4级/例 | 合计/例(%)  |
| 卡瑞利珠+化疗组(n=20)      | 0      | 1      | 1(5.00)  | 1      | 0      | 1(5.00)  | 2       | 0      | 2(10.00) |
| 阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组(n=20) | 0      | 0      | 0(0)     | 1      | 1      | 2(10.00) | 3       | 1      | 4(20.00) |
| $\chi^2$            | 1.026  |        |          | 0.360  |        |          | 0.784   |        |          |
| P                   | 0.311  |        |          | 0.548  |        |          | 0.376   |        |          |

## 3 讨论

肺癌的发病率、死亡率居所有恶性肿瘤的首位,其起病隐匿,早期症状不显著,常导致患者错过手术根治的最佳时机。ⅢA期NSCLC是能通过外科手术切除的最晚期,更是肿瘤进展的关键时期,处于该阶段的患者往往显示出较大的生存期差异<sup>[14-15]</sup>。现阶段,NSCLC的治疗更加精细化,可以驱动基因是否突变为依据实施针对性治疗,对于驱动基因阴性的患者,免疫治疗和靶向药物治疗是临床常见的方案<sup>[16]</sup>。

免疫检查点抑制剂的出现改变了NSCLC的传统治疗模式,联合化疗能够显著提高肿瘤的缓解率,因其在驱动基因阴性患者中也具有良好效果,而成为这类患者的基础治疗<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗中晚期驱动基因阴性NSCLC患者的疗效显著,提示免疫检查点抑制剂联合抗血管生成药能够发挥良好的抗肿瘤生长作用。这可能是由于相较于传统一线化疗药,PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗可提升患者抗肿瘤免疫应答能力,持续发挥对肿瘤细胞的间接杀伤

作用。既往研究显示,卡瑞利珠单抗能有效延长NSCLC患者的无进展生存期,是晚期NSCLC的一线治疗药物<sup>[12]</sup>。目前,阿帕替尼作为新型抗血管生成分子靶向药物,被广泛应用于多种无法行手术治疗的恶性肿瘤<sup>[18]</sup>;其主要作用在于改善肿瘤微环境和增强免疫应答,并且直接抑制肿瘤血管新生,加快其凋亡速度<sup>[19]</sup>。侯琼等<sup>[20]</sup>的研究以标准含铂双药化疗方案为对照,观察了免疫联合抗血管生成药物+单药化疗在晚期驱动基因阴性NSCLC中的应用效果,发现免疫联合抗血管生成药物+化疗方案治疗组患者的无进展生存期和总生存期均有明显延长,认可了联合方案使患者受益的实际意义,但传统标准化疗组患者的客观缓解率为16.67%,免疫联合抗血管生成药物+化疗方案治疗组为37.50%,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),且客观缓解率并不十分理想。本研究中,卡瑞利珠+化疗组患者的缓解率为60.00%,阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组为90.00%,均较侯琼等的研究有明显升高,可能与本研究纳入的研究对象为Ⅱ—ⅢA期NSCLC患者有关,此外,本研究中卡瑞利珠+化疗

组患者缓解率较高也为本研究以卡瑞利珠单抗联合化疗为对照的治疗方案有关,既肯定了免疫联合化疗的治疗效果,又进一步提出免疫联合抗血管生成药物+化疗可能使患者进一步获益的结论。

本研究中,治疗后,阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组患者的IL-10、IL-6水平明显较低,IFN- $\gamma$ 水平明显较高,说明阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组的炎症水平改善更加明显,使肿瘤细胞得以有效控制。IL-10、IL-6和IFN- $\gamma$ 等细胞因子水平也反映了机体Th1/Th2平衡,NSCLC患者自身免疫功能低下,该结果充分说明卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼能改善患者的免疫功能。

本研究结果显示,治疗3个月后,两组患者的生活质量均明显升高,且阿帕替尼+卡瑞利珠+化疗组升高更加明显,侧面说明卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的治疗效果优于单一治疗,患者因此获益,表现为生活质量提高。本研究对单用PD-1抑制剂与联合用药方案的安全性进行了评估,发现两组患者化疗不良反应发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明联合用药不会明显增加用药风险。从不良反应分级上来看,两组患者大多以1—2级轻微不良反应为主,3—4级较少,对于部分患者,经调整用药剂量(卡瑞利珠单抗从200 mg减量至150 mg)和相应处理后,其不良反应均得以有效缓解,未对治疗进程产生负面影响,进一步说明当前用药模式下患者的耐受性较高。Reck等<sup>[21]</sup>研究发现,接受免疫抑制剂治疗的患者发生3—5级不良反应的比例 $<10\%$ 。但也有研究发现,部分接受免疫抑制剂治疗的复发性或难治性NSCLC患者,出现了肿瘤加速生长和病情快速恶化的现象<sup>[22]</sup>。因此,临床需时刻关注患者用药安全,及时调整用药方案和剂量,以保障医疗安全,获得更佳的综合治疗效果。

综上所述,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗II—III A期驱动基因阴性NSCLC的疗效确切,能够显著提高患者的生活质量,提高患者耐受度和用药安全性,为NSCLC精准治疗领域带来巨大获益。本研究的不足之处在于样本量有限,其疗效和安全性的结论可能存在偏倚。但该联合方案的未来可期,期待更多循证医学证据支持临床实践。

## 参考文献

- [1] HERBST R S, MORGENZSTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454.
- [2] YONEDA K, IMANISHI N, ICHIKI Y, et al. Treatment of non-small cell lung cancer with EGFR-mutations[J]. *J UOEH*, 2019, 41(2): 153-163.
- [3] ARBOUR K C, RIELY G J. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review[J]. *JAMA*, 2019, 322(8): 764-774.
- [4] ZHANG C, LEIGHL N B, WU Y L, et al. Emerging therapies for non-small cell lung cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 45.
- [5] 梁雪峰, 王文辉, 安玉姬, 等. 阿帕替尼联合一线化疗药物治疗驱动基因阴性晚期非鳞非小细胞肺癌临床观察(附3例报告)[J]. *山东医药*, 2019, 59(24): 60-62.
- [6] 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.

- [7] 徐珊珊, 施旻善, 王强强, 等. 安罗替尼联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)二线治疗晚期驱动基因阴性非小细胞肺癌的效果及安全性分析[J]. *中国医药*, 2021, 16(6): 841-844.
- [8] WEI Z G, YANG X, YE X, et al. Camrelizumab combined with microwave ablation improves the objective response rate in advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(7): 1629-1634.
- [9] LI W H, WEI Z G, YANG X, et al. Salvage therapy of reactive capillary hemangiomas: apatinib alleviates the unique adverse events induced by camrelizumab in non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(7): 1624-1628.
- [10] ETTINGER D S, WOOD D E, AGGARWAL C, et al. NCCN guidelines insights: Non-Small cell lung cancer, version 1.2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(12): 1464-1472.
- [11] FONG K M, ROSENTHAL A, GIROUX D J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project for Lung Cancer: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming ninth edition of the TNM classification for lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(5): 786-802.
- [12] 余明金. 卡瑞利珠单抗治疗恶性肿瘤的临床研究进展[J]. *癌症进展*, 2020, 18(9): 865-890, 900.
- [13] EISENHAEUER E A, 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.
- [14] VAN MEERBEECK J P, DE POOTER C, RASKIN J, et al. Local treatment of stage III A-N2 nonsmall cell lung cancer: surgery and/or radiotherapy[J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32(1): 54-62.
- [15] FELIP E, ALTORKI N, ZHOU C C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage I B-III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10308): 1344-1357.
- [16] 胡静, 赵明芳. 驱动基因阴性晚期NSCLC一线免疫治疗精彩纷呈:雾里看花[J]. *实用肿瘤杂志*, 2020, 35(1): 19-24.
- [17] 赵亚琪, 王盼, 张诗. 驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌最佳免疫治疗方案研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2022, 28(6): 443-451.
- [18] 袁国盛, 何伟猛, 胡晓云, 等. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼二线治疗不可切除肝细胞癌的临床疗效及安全性分析:一项多中心回顾性研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(4): 326-331.
- [19] 邱鲁鹏, 赵晓, 刘茗露, 等. PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(5): 411-418.
- [20] 侯琼, 刘飞, 陈传荣. 免疫治疗联合抗血管生成药物+化疗在驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌中的应用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2023, 28(7): 775-779.
- [21] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score  $\geq 50$ [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(21): 2339-2349.
- [22] KIM C G, KIM K H, PYO K H, et al. Hyperprogressive disease during PD-1/PD-L1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(7): 1104-1113.

(收稿日期:2023-10-25 修回日期:2024-06-25)