

DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2024.10.003

· 论 著 ·

安罗替尼或吉非替尼分别联合信迪利单抗对 KRAS 阳性晚期肺腺癌的疗效观察

任婷婷, 岳文彬, 刘月芬

(濮阳油田总医院 肿瘤科, 河南 濮阳 457001)

摘要: **目的** 探讨安罗替尼或吉非替尼分别联合信迪利单抗对鼠类肉瘤病毒癌基因 (KRAS) 阳性晚期肺腺癌的治疗效果。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 6 月濮阳油田总医院 84 例 KRAS 阳性晚期肺腺癌患者, 随机数字表法分为 A 组、B 组各 42 例。A 组采用安罗替尼联合信迪利单抗治疗, B 组采用吉非替尼联合信迪利单抗治疗, 以 3 周为 1 个周期, 持续治疗 3 个周期。比较两组近期临床疗效, 观察治疗前后血清肿瘤标志物 [癌胚抗原 (CEA)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)、胃泌素释放肽前体 (ProGRP) 及神经元特异烯醇化酶 (NSE)]、T 细胞免疫指标 ($CD4^+$ 、 $CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$) 变化, 统计药物不良反应发生情况及生存情况。**结果** A 组失访 1 例, 最终纳入 41 例; B 组失访 1 例, 中途退出 1 例, 最终纳入 40 例。两组近期临床疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); B 组患者疾病控制率为 87.50%, 高于 A 组 (68.29%) ($P < 0.05$); 治疗后两组血清 CEA、CYFRA21-1、ProGRP 及 NSE 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$), $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 较治疗前升高 ($P < 0.05$), $CD8^+$ 较治疗前降低 ($P < 0.05$); 治疗后 B 组血清 CEA、CYFRA21-1、ProGRP 及 NSE 水平低于 A 组 ($P < 0.05$), $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 高于 A 组 ($P < 0.05$), $CD8^+$ 低于 A 组 ($P < 0.05$); B 组皮肤反应发生率高于 A 组 ($P < 0.05$), 手足综合征发生率低于 A 组 ($P < 0.05$), 两组白细胞减少症、贫血、血小板减少症、食欲不振、恶心呕吐、腹泻、肝损伤、甲状腺功能减退及高血压发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, B 组无进展生存率、总生存率均高于 A 组 ($P < 0.05$); B 组无进展生存期、总生存期中位数分别为 [8.5 (5.5, 10.5)] 个月、[11.0 (9.5, 11.5)] 个月, 均长于 A 组 [7.0 (4.5, 9.5)] 个月、[9.5 (7.0, 11.0)] 个月 ($P < 0.05$)。**结论** KRAS 阳性晚期肺腺癌治疗中, 相较于信迪利单抗联合安罗替尼, 信迪利单抗联合吉非替尼治疗的效果更理想, 可提升疾病控制率, 降低血清肿瘤标志物水平, 改善 T 细胞免疫功能及生存情况, 不良反应以轻中度 (1/2 级) 为主, 经对症处理后恢复, 有一定安全性。

关键词: 鼠类肉瘤病毒癌基因; 晚期; 肺腺癌; 安罗替尼; 吉非替尼; 信迪利单抗

中图分类号: R734.2

Efficacy of anlotinib or gefitinib combined with sintilimab in patients with KRAS positive advanced lung adenocarcinoma

REN Tingting, YUE Wenbin, LIU Yuefen

(Department of Oncology, Puyang Oilfield General Hospital, Puyang, Henan 457001, China)

Abstract: **[Objective]** To investigate the efficacy of anlotinib or gefitinib combined with sintilimab in the treatment of Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) positive advanced lung adenocarcinoma. **[Methods]** From January 2020 to June 2022, 84 patients with KRAS positive advanced lung adenocarcinoma were selected and divided into group A and group B with 42 patients in each group by random number table method. Group A was treated with anlotinib combined with sintilimab, and group B was treated with gefitinib combined with sintilimab in a 3-week cycle for 3 consecutive cycles. The recent clinical efficacy of the two groups was compared, the changes of serum tumor markers [carcino-embryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1), pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron-specific enolase (NSE)] and T cell immune indicators ($CD4^+$, $CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$) before and after treatment were observed, and the occurrence and survival of adverse drug reactions were counted. **[Results]** Group A lost 1 case to follow-up, and finally included 41 cases. In group B, 1 case was lost to follow-up,

收稿日期: 2023-12-25

1 case dropped out midway, and 40 cases were finally included. Comparison of recent clinical efficacy between the two groups showed statistically significant difference ($P < 0.05$). The disease control rate of group B was 87.50%, which was higher than that of group A (68.29%) ($P < 0.05$). After treatment, serum CEA, CYFRA21-1, ProGRP and NSE levels in the two groups were decreased compared with before treatment ($P < 0.05$), $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ were increased compared with before treatment ($P < 0.05$), and $CD8^+$ were decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the serum CEA, CYFRA21-1, ProGRP and NSE levels in group B were lower than those in group A ($P < 0.05$), $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ were higher than those in group A ($P < 0.05$), and $CD8^+$ were lower than those in group A ($P < 0.05$). The incidence of skin reaction in group B was higher than that in group A ($P < 0.05$), and the incidence of hand-foot syndrome was lower than that in group A ($P < 0.05$). There was no significant difference in the proportion of leukopenia, anemia, thrombocytopenia, loss of appetite, nausea and vomiting, diarrhea, liver injury, hypothyroidism and hypertension between the two groups ($P > 0.05$). Kaplan-Meier survival curve analysis showed that progression-free survival and overall survival in group B were higher than those in group A ($P < 0.05$). The median progression-free survival and overall survival of group B were 8.5(5.5, 10.5) months and 11.0(9.5, 11.5) months, respectively, which were longer than those of group A [7.0(4.5, 9.5) months and 9.5(7.0, 11.0) months] ($P < 0.05$). **【Conclusion】** In the treatment of KRAS positive advanced lung adenocarcinoma, compared with sintilimab combined with anlotinib, sintilimab combined with gefitinib has a better therapeutic effect, which can increase the disease control rate, reduce the level of serum tumor markers, and improve T cell immune function and survival, the adverse reactions are mainly mild to moderate (grade 1/2), and are recovered after symptomatic treatment, with certain safety.

Keywords: Kirsten rat sarcoma viral oncogene; late stage; lung adenocarcinoma; anlotinib; gefitinib; sintilimab

肺癌是一种常见恶性肿瘤，约 80% 的肺癌为非小细胞肺癌，其中肺腺癌占比超过 50%^[1]。多数肺腺癌患者早期症状不典型，入院确诊时已处于中晚期，丧失最佳手术时机，预后较差^[2]。鼠类肉瘤病毒癌基因 (kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS) 突变是晚期肺癌的驱动因素之一，在 25% 的非小细胞肺癌中扩增，多发生于肺腺癌，增加治疗难度^[3]。目前，虽然随着对 KRAS 基因研究的深入，肺癌治疗转为以分子为导向的精准治疗模式，使患者得到更多生存获益^[4]。安罗替尼是一种多靶向受体酪氨酸激酶抑制剂，主要用于软组织肉瘤、晚期肾细胞癌及晚期非小细胞肺癌等恶性肿瘤治疗，能对肿瘤血管生成进行抑制，控制肿瘤生长^[5]。吉非替尼是一种表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂，主要用于晚期非小细胞肺癌治疗，能对肿瘤细胞增殖、迁移进行抑制，且具有免疫调节作用^[6]。目前仅有少部分晚期肺腺癌患者从单用分子靶向药物中获益，而免疫药物联合分子靶向药物已成为最常用的治疗模式^[7]。信迪利单抗是程序性死亡受体-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抑制剂，能提升免疫功能，解除恶性肿瘤细胞的免疫逃逸状态，杀灭肿瘤细胞，在肺癌、淋巴瘤等恶性肿瘤治疗中有一定价值^[8]。但是，临床就信迪利单抗分别与安罗替尼、

吉非替尼联合治疗 KRAS 阳性晚期肺腺癌患者的效果优劣比较尚无相关报道。基于此，本研究选取 2020 年 1 月至 2022 年 6 月濮阳油田总医院收治的 84 例 KRAS 阳性晚期肺腺癌患者，重点分析信迪利单抗分别与安罗替尼、吉非替尼联合治疗的效果，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 6 月濮阳油田总医院 84 例 KRAS 阳性晚期肺腺癌患者为研究对象。纳入标准：①符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2018 版)》中原发性肺腺癌诊断标准^[9]，经支气管镜活检确诊；②TNM 分期为 III b/IV 期；③支气管显微镜病理基因检测显示 KRAS 突变阳性；④接受过 2 种或 2 种以上系统化疗方案后复发或转移，拟接受后线治疗方案；⑤至少有 1 个可测量病灶；⑥患者及家属自愿签署知情同意书。排除标准：①肿瘤侵犯大血管，有大出血风险；②患有心脏、肝脏或肾脏等严重脏器疾病；③患有凝血功能障碍、血液系统疾病；④患有精神障碍或认知意识障碍；⑤对所用药物过敏；⑥患有其他恶性肿瘤；⑦妊娠期或哺乳期妇女。脱落标准：①因患者个人原因中途退出；②失访；③依从性差；④正在参与其他研究。将研究对象按随

机数字表法分为 A 组、B 组各 42 例。A 组男 25 例，女 17 例；年龄 29~72 岁，平均 (54.63 ± 7.14) 岁；TNM 分期：Ⅲb 期 30 例，Ⅳ期 12 例；肿瘤分化程度：高/中分化 19 例，低/未分化 23 例。B 组男 24 例，女 18 例；年龄 29~73 岁，平均 (54.71 ± 7.08) 岁；TNM 分期：Ⅲb 期 32 例，Ⅳ期 10 例；肿瘤分化程度：高/中分化 17 例，低/未分化 25 例。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究符合《赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

A 组：12 mg/次盐酸安罗替尼胶囊（生产厂家：正大天晴药业集团股份有限公司，规格：12 mg×7 粒）口服，每日 1 次，持续治疗 2 周，停药 1 周，3 周为 1 个周期；将 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 先抽出 20 mL 丢弃，再取 200 mg 信迪利单抗注射液 [生产厂家：信达生物制药（苏州）有限公司，规格：10 mL：100 mg] 添加至上述输液袋，终液体量 100 mL 静脉输注，每隔 3 周治疗 1 次，3 周为 1 个周期。B 组：0.25 g/次吉非替尼片（生产厂家：阿斯利康制药有限公司，规格：0.25 g×10 片）口服，每日 1 次，持续治疗 2 周，停药 1 周，3 周为 1 个周期；信迪利单抗用法用量同 A 组。两组均持续治疗 3 个周期。

1.3 观察指标

1.3.1 近期临床疗效 疗程结束后参照实体瘤临床疗效评价标准^[10]评估，肿瘤病灶完全消失，持续时间≥4 周，为完全缓解；肿瘤病灶较治疗前缩小≥30% 但未完全消失，持续时间≥4 周，为部分缓解；肿瘤病灶较治疗前缩小<30% 或增加≤20%，为疾病稳定；肿瘤病灶较治疗前增加>20% 或出现新病灶，为疾病进展。疾病控制率=（完全缓解例数+部分缓解例数+疾病稳定例数）/总例数×100%。客观缓解率=（完全缓解例数+部分缓解例数）/总例数×100%。

1.3.2 血液肿瘤标志物 分别在两组治疗前后抽取外周血 5 mL，3000 r/min 离心，离心半径 8 cm，10 min，取上清液。采用酶联免疫吸附法检测血清癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）、细胞角蛋白 19 片段（cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1）、胃泌素释放肽前体（pro-gastrin-releasing peptide, ProGRP）及神经元特异烯醇化

酶（neuron-specific enolase, NSE）水平变化，试剂盒均购自上海酶联生物技术有限公司。

1.3.3 T 细胞免疫指标 分别在两组治疗前后抽取外周血 3 mL，置于乙二胺四乙酸抗凝管，采用 XL/XL-MCL 流式细胞仪（贝克曼库尔特有限公司）检测 CD4⁺及 CD8⁺淋巴细胞占比，计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.3.4 药物不良反应 按照常见药物相关的毒性反应事件评价标准 4.0^[11]进行评估，分为 1~5 级：1 级为无症状的轻微不良反应，无需进行干预治疗；2 级为有临床症状的中等程度不良反应，需进行药物或其他方面的干预治疗，不会影响日常生活与活动；3 级为症状复杂的较严重不良反应，需进行外科手术或住院治疗等积极干预；4 级为可能威胁生命健康的不良反应，可致残，甚至引发器官损害或器官功能丧失；5 级为死亡。其中，1 级为轻度，2 级为中度，3 级为重度，4/5 级为严重。具体包括安罗替尼相关的肝损伤、高血压及手足综合征等，吉非替尼相关的腹泻及皮肤反应（皮疹、痤疮、皮肤干燥及瘙痒）等，信迪利单抗相关的贫血、肝损伤及白细胞减少症等。

1.3.5 生存情况 治疗后每个月随访 1 次，共随访 1 年，随访终点事件为任何原因死亡或到达随访截止时间，随访方式为电话或门诊复查。观察两组无进展生存期（首次用药到疾病进展或任何原因死亡或随访截止的间隔时间）及总生存期（首次用药到任何原因死亡或随访截止的间隔时间），统计总生存率，绘制 Kaplan-Meier 生存曲线，采用 Log-rank 检验。

1.4 统计学方法

以 SPSS 20.0 统计学软件分析数据。计数资料以百分率（%）表示，理论频数<1 时采用 Fisher 精确检验，理论频数为 1~5 时采用校正 χ^2 检验，理论频数>5 时采用 χ^2 检验，等级资料比较采用秩和检验；计量资料符合正态分布的以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间两样本采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对样本 t 检验；计量资料不符合正态分布以中位数（四分位数间距） $[M (P_{25}, P_{75})]$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；以 Kaplan-Meier 生存曲线分析两组生存情况，采用 Log-rank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例情况

A 组失访 1 例，最终纳入 41 例；B 组失访 1 例，中途退出 1 例，最终纳入 40 例。

2.2 两组患者近期临床疗效比较

两组近期临床疗效比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)；B 组患者疾病控制率为 87.50%，高于 A 组 (68.29%)，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；两组客

观缓解率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2.3 两组患者治疗前后血清 CEA、CYFRA21-1、ProGRP 及 NSE 水平比较

治疗前，两组血清 CEA、CYFRA21-1、ProGRP 及 NSE 水平比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后，两组血清 CEA、CYFRA21-1、ProGRP 及 NSE 水平均低于治疗前，且 B 组血清 CEA、CYFRA21-1、ProGRP 及 NSE 水平低于 A 组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者近期临床疗效比较 [n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	疾病控制率	客观缓解率
A 组	41	0(0.00)	10(24.39)	18(43.90)	13(31.71)	28(68.29)	10(24.39)
B 组	40	0(0.00)	11(27.50)	24(60.00)	5(12.50)	35(87.50)	11(27.50)
Z/ χ^2				4.371		4.322	0.102
P				0.037		0.038	0.749

表 2 两组患者治疗前后血清 CEA、CYFRA21-1、ProGRP 及 NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA/(ng/mL)		CYFRA21-1/(ng/mL)		ProGRP/(pg/mL)		NSE/(ng/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
A 组	41	104.36±14.74	65.69±8.07 [†]	9.55±1.74	6.48±1.18 [†]	355.22±12.14	264.84±13.05 [†]	24.88±6.62	16.22±3.27 [†]
B 组	40	104.87±15.06	40.44±6.15 [†]	9.64±1.82	4.66±1.24 [†]	358.06±13.52	210.55±12.32 [†]	25.02±4.77	12.15±3.54 [†]
t		0.154	15.810	0.986	6.768	0.995	19.243	0.109	5.377
P		0.439	<0.001	0.164	<0.001	0.161	<0.001	0.457	<0.001

注：†与同组治疗前比较， $P<0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后 CD4⁺、CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺比较

治疗前，两组 CD4⁺、CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后，两组

CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均高于治疗前，CD8⁺低于治疗前，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；B 组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于 A 组，CD8⁺低于 A 组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 CD4⁺、CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	41	32.06±4.56	35.02±4.21 [†]	27.32±3.65	24.55±2.63 [†]	1.17±0.24	1.43±0.33 [†]
B 组	40	32.11±5.13	38.14±5.22 [†]	27.65±4.12	22.54±3.03 [†]	1.16±0.23	1.69±0.35 [†]
t		0.046	2.965	0.382	3.191	0.191	3.441
P		0.482	0.002	0.352	0.001	0.424	<0.001

注：†与同组治疗前比较， $P<0.05$ 。

2.5 两组患者药物不良反应发生情况比较

两组不良反应以 1~2 级为主，无 3~5 级。B 组皮肤反应发生率高于 A 组，手足综合征发生率低于 A 组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；两组白细胞减少症、贫血、血小板减少症、食欲不振、恶心呕吐、腹泻、肝损伤、甲状腺功能减退及高血压发生率比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

2.6 两组患者生存情况比较

随访 1 年，81 例患者死亡 34 例 (占

41.98%)，生存 47 例 (占 58.02%)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示，B 组无进展生存率、总生存率均高于 A 组，差异有统计学意义 ($\chi^2=3.934$, $P=0.047$; $\chi^2=4.566$, $P=0.033$)。B 组无进展生存期、总生存期中位数分别为 8.5 [(5.5, 10.5)] 个月、[11.0 (9.5, 11.5)] 个月，均长于 A 组 [7.0 (4.5, 9.5)] 个月、[9.5 (7.0, 11.0)] 个月，差异有统计学意义 ($U=5.352$, $P=0.019$; $U=5.756$, $P=0.015$)。见图 1、图 2。

表 4 两组患者药物不良反应发生情况比较

不良反应	A 组(n=41)			B 组(n=40)			校正 χ^2/χ^2	P
	1级/例	2级/例	发生率/%	1级/例	2级/例	发生率/%		
皮肤反应	4	0	9.76	12	0	30.00	5.235	0.022
白细胞减少症	3	2	12.20	4	0	10.00	0.002	0.969
贫血	5	1	14.63	2	1	7.50	0.446	0.504
血小板减少症	6	3	21.95	6	1	17.50	0.253	0.615
食欲不振	10	3	31.71	10	5	37.50	0.300	0.584
恶心呕吐	11	4	36.59	14	3	42.50	0.296	0.586
腹泻	3	0	7.32	6	1	17.50	1.113	0.291
肝损伤	4	4	19.51	4	3	17.50	0.054	0.816
甲状腺功能减退	4	2	14.63	3	1	10.00	0.088	0.767
高血压	5	3	19.51	5	3	20.00	0.003	0.956
手足综合征	6	0	14.63	0	0	0.00	4.368	0.037

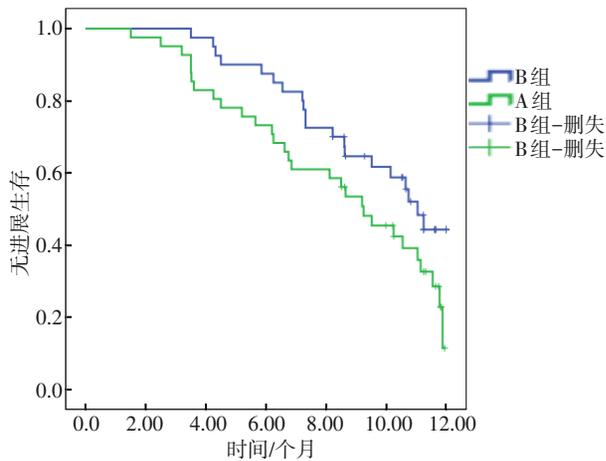


图 1 不同组别患者无进展生存期的 Kaplan-Meier 生存曲线

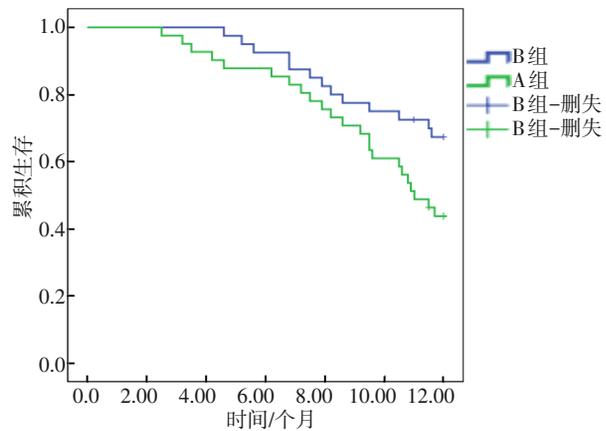


图 2 不同组别患者总生存期的 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

KRAS 基因为 Ras 基因家族成员之一，KRAS 突变可促进肿瘤细胞增殖、转移及血管生成^[12]。非小细胞肺癌患者中，肺腺癌患者 KRAS 突变发

生风险高，考虑是因为 KRAS 突变能促使呼吸道黏膜的干细胞向分泌型细胞转化，转变为腺癌细胞^[13]。陈会会等^[14]研究发现，KRAS 突变的晚期肺癌未治疗患者中位总生存期仅为 4.0 个月，认为 KRAS 突变是影响晚期肺腺癌患者预后的危险因素。因此，探寻 KRAS 突变晚期肺腺癌患者有效治疗方法，以改善其预后，具有重要意义。

本研究结果显示，B 组疾病控制率高于 A 组，治疗后 B 组血清 CEA、CYFRA21-1、ProGRP 及 NSE 水平低于本组治疗前及 A 组治疗后，这说明在 KRAS 阳性的晚期肺腺癌患者治疗中，相较于安罗替尼联合信迪利单抗，吉非替尼联合信迪利单抗的疗效更理想。其中，信迪利单抗是一种新型 PD-1 免疫检查点抑制剂，可经由结合 PD-1，打破癌细胞免疫逃逸状态，使癌细胞向免疫许可状态转化，且可激活免疫 T 细胞，降低肿瘤细胞活性，发挥抗肿瘤作用^[15]。安罗替尼、吉非替尼均为临床常用分子靶向药物。安罗替尼可同时抑制血管内皮生长因子受体、成纤维细胞生长因子受体等多个参与肿瘤微血管形成的靶点，发挥抗血管生成作用，主要用于治疗软组织肉瘤、晚期非小细胞肺癌等^[16]。吉非替尼是最早被批准用于治疗 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌的分子靶向药物，不仅具有抗肿瘤作用，还能调节免疫功能^[17]。研究发现^[18]，吉非替尼能促使 EGFR 突变阳性晚期非小细胞肺癌患者生存获益，但未就其在 KRAS 突变阳性晚期肺腺癌患者中效果进行分析。刘雨晴等^[19]研究发现，安罗替尼与免疫检查点抑制剂联合治疗晚期非小细胞肺癌患者的疾病控制率为 76.8%，客观缓解率为 29.0%。还有学者提出^[20]，

PD-1 抑制剂治疗同时联用吉非替尼，能对 PD-1 抑制剂单药治疗时 PD-1 上调所致免疫抑制进行缓解，延长血管正常化时间，控制肿瘤生长。研究还认为^[21]，吉非替尼与安罗替尼虽然都具有抗肿瘤作用，但前者对肺癌的疗效更佳，后者对软组织肉瘤的疗效更佳。本研究也发现，吉非替尼联合信迪利单抗治疗 KRAS 阳性晚期肺腺癌患者的效果更理想，能降低血清肿瘤标志物水平，考虑是因为两者联用可发挥多靶点作用机制，实现对肿瘤免疫的杀伤及监视作用，促使血管正常化，增强抗肿瘤活性，提升疗效。

此外，本研究还发现，治疗后 B 组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均高于同组治疗前及 A 组治疗后，CD8⁺低于同组治疗前及 A 组治疗后，这提示相较于安罗替尼联合信迪利单抗，吉非替尼联合信迪利单抗可更好改善 KRAS 阳性晚期肺腺癌患者 T 细胞免疫功能，激活机体免疫系统。分析原因：相较于安罗替尼，吉非替尼不仅具有抗肿瘤作用，还能促使肿瘤中 T 细胞浸润程度增加，使肿瘤微环境自免疫抑制性向免疫刺激性转化，改善免疫治疗效果^[22]。因此，与安罗替尼相比，吉非替尼联合信迪利单抗能更好改善免疫功能，增强调控肿瘤免疫微环境的作用。此外，本研究还发现，两组不良反应均以轻中度（1/2 级）为主，经对症处理后恢复，这提示安罗替尼联合信迪利单抗、吉非替尼联合信迪利单抗治疗均有一定安全性。此外，本研究 Kaplan-Meier 生存曲线分析显示 B 组无进展生存情况、总生存情况均优于 A 组，这提示与安罗替尼联合信迪利单抗相比，吉非替尼联合信迪利单抗治疗可更好促使 KRAS 突变阳性的晚期肺腺癌患者生存获益。考虑是因为：相较于安罗替尼联合信迪利单抗，吉非替尼联合信迪利单抗可更好改善 T 细胞免疫功能，增强免疫治疗效果，提升抗肿瘤活性，利于延长生存期，改善生存情况。

综上所述，KRAS 突变阳性的晚期肺腺癌患者治疗中，吉非替尼与信迪利单抗联用可获得较安罗替尼与信迪利单抗联用更为理想的效果，提升疗效，还可降低血清肿瘤标志物水平，改善 T 细胞免疫功能及生存情况，且不良反应可耐受，应用价值高。

参 考 文 献

- [1] ELLEN JG, JACOB E, NIKOLAOU N, et al. Autoencoder-based multimodal prediction of non-small cell lung cancer survival[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 15761.
- [2] STAŠA J, GREGOROVÁ J, SLANAŘ O, et al. Therapeutic drug monitoring of protein kinase inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Prague Med Rep*, 2023, 124(3): 199-215.
- [3] HAN JH, KIM YK, KIM H, et al. Snail acetylation by autophagy-derived acetyl-coenzyme A promotes invasion and metastasis of KRAS-LKB1 co-mutated lung cancer cells[J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(8): 716-749.
- [4] BOESCHEN M, KUHN CK, WIRTZ H, et al. Comparative bioinformatic analysis of KRAS, STK11 and KEAP1 (co-) mutations in non-small cell lung cancer with a special focus on KRAS G¹²C[J]. *Lung Cancer*, 2023, 184: 107361.
- [5] WANG JG, XIANG XN, SHI ZX, et al. Efficacy and safety of anlotinib as an adjuvant therapy in hepatocellular carcinoma patients with a high risk of postoperative recurrence[J]. *Chung Kuo Yen Cheng Yen Chiu*, 2023, 35(4): 399-407.
- [6] LYU H, SHEN F, RUAN SB, et al. HER3 functions as an effective therapeutic target in triple negative breast cancer to potentiate the antitumor activity of gefitinib and paclitaxel[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 204.
- [7] ZHAO QI, REN WX, GAO SP, et al. Immune cell infiltration and clinical significance of angiogenesis-related genes in lung adenocarcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(10): 4473-4489.
- [8] CHEN YX, YANG P, DU SS, et al. Stereotactic body radiotherapy combined with sintilimab in patients with recurrent or oligometastatic hepatocellular carcinoma: a phase II clinical trial [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(24): 3871-3882.
- [9] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(12): 935-964.
- [10] THERASSE P, ARBUCK SG, EISENHAEUER EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. *Breast Cancer*, 2005, 12(1): S16-S27.
- [11] 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.
- [12] SABNIS RW. Hetero-tricyclic compounds as KRAS inhibitors for treating cancer[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2023, 14(9): 1154-1155.
- [13] 李婷, 范维, 汪靖婷, 等. 181 例肺腺癌的多基因检测分析[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2023, 44(7): 824-828, 852.
- [14] 陈会会, 李慧, 赵晓光, 等. KRAS 突变非小细胞肺癌患者临床病理特征及预后分析[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(9): 1540-1543.
- [15] ZHAO Z, YIN MM, ZHAO WF, et al. The efficacy and safety of sintilimab combined with chemotherapy as the first-line treatment for metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Medicine*,

- 2023, 102(33): e34794.
- [16] WU X, QIAO LL, TIAN TT, et al. Orbital adenoid cystic carcinoma treated by radiotherapy combined with anlotinib in a 13-year-old girl: a case report[J]. *Medicine*, 2023, 102(35): e34544.
- [17] ABOULKASSIM T, TIAN XH, LIU Q, et al. A NRF2 inhibitor selectively sensitizes KEAP1 mutant tumor cells to cisplatin and gefitinib by restoring NRF2-inhibitory function of KEAP1 mutants [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(9): 113104.
- [18] SINGH S, SADHUKHAN S, SONAWANE A. 20 years since the approval of first EGFR-TKI, gefitinib: insight and foresight[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(6): 188967.
- [19] 刘雨晴, 袁淑敏, 祁晓星, 等. 安罗替尼联合免疫检查点抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性[J]. *中国临床医生杂志*, 2023, 51(4): 447-450.
- [20] YU WJ, YUAN X, YE F, et al. Role of allogeneic natural killer T cells in the treatment of a patient with gefitinib-sensitive lung adenocarcinoma[J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(16): 1291-1296.
- [21] MA ZY, LU SH, ZHOU H, et al. Determination of intracellular anlotinib, osimertinib, afatinib and gefitinib accumulations in human brain microvascular endothelial cells by liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2021, 35(1): e8955.
- [22] 李嵘, 李桃. 吉非替尼联合培美曲塞及铂类延缓晚期肺癌耐药的临床研究[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(8): 1784-1791. (张咏 编辑)