

信迪利单抗联合化疗治疗晚期胃癌的疗效及安全性

陆晓¹, 陆虹¹, 金振军¹, 陈惕¹, 顾丽梅¹, 邵利坚¹, 孔炯², 陈清华³, 何贇⁴, 符炜^{1*}

1. 苏州大学附属常熟医院(常熟市第一人民医院)肿瘤科, 江苏 常熟 215500; 2. 常熟市第二人民医院 肿瘤科, 江苏 常熟 215500; 3. 常熟市第五人民医院 肿瘤科, 江苏 常熟 215500; 4. 南京中医药大学附属常熟市中医院 肿瘤科, 江苏 常熟 215500

【摘要】目的 探讨晚期胃癌患者应用信迪利单抗联合化疗的疗效及安全性。**方法** 选取2020年12月至2022年6月常熟市4家医院机构收治的晚期胃癌患者, 根据治疗方法将晚期胃癌患者分为对照组和观察组。对照组给予奥沙利铂+卡培他滨(XELOX)方案, 观察组在对照组基础上给予信迪利单抗注射液。两组均持续治疗6个周期后改为维持治疗, 并从治疗开始随访8个月。比较两组临床疗效、安全性以及肿瘤指标的变化。**结果** 共纳入80例晚期胃癌患者, 对照组和观察组各40例。治疗6个周期后, 观察组的客观有效率(ORR)高于对照组(47.50%比25.00%); 与对照组比较, 观察组无进展生存期(PFS)较长[(7.82±0.16)个月比(6.98±0.23)个月]($P<0.05$); 两组疾病控制率(DCR)比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较, 治疗6个周期后, 两组肿瘤标志物水平均降低, 且观察组癌胚抗原[(13.65±3.65)ng/mL比(17.65±6.54)ng/mL]、糖类抗原242[(33.43±7.26)mg/L比(58.54±8.54)mg/L]、糖类抗原724[(22.35±2.43)U/mL比(37.43±3.56)U/mL]低于对照组(均 $P<0.05$); 两组治疗期间的安全性比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 晚期胃癌患者采用信迪利单抗联合化疗治疗的临床疗效较高, 可延长患者PFS, 调节肿瘤标志物水平, 且安全性良好。

【关键词】 信迪利单抗; 晚期胃癌; 肿瘤标志物; 安全性

【中图分类号】 R979.19; R735.2

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1672-3384(2023)11-0047-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.11.010

Observation on the efficacy and safety of sintilimab combined with chemotherapy in patients with advanced gastric cancer

LU Xiao¹, LU Hong¹, JIN Zhen-jun¹, CHEN Ti¹, GU Li-mei¹, SHAO Li-jian¹, KONG Jiong², CHEN Qing-hua³, HE Yun⁴, FU Wei^{1*}

1. Department of Oncology, Changshu Hospital Affiliated to Suzhou University (Changshu First People's Hospital), Jiangsu Changshu 215500, China; 2. Department of Oncology, The Second People's Hospital of Changshu, Jiangsu Changshu 215500, China; 3. Department of Oncology, the Fifth People's Hospital of Changshu, Jiangsu Changshu 215500, China; 4. Department of Oncology, Changshu Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Changshu 215500, China

【Abstract】 Objective To explore the efficacy and safety of sintilimab combined with chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. **Methods** Selected the patients with advanced gastric cancer admitted to four hospitals in Changshu city from December 2022 to June 2022. Patients with advanced gastric cancer were divided into control group and observation control group according to the treatment method. The control group was administrated oxaliplatin+capecitabine (XELOX) regimen, while the observation group was given xindilimab injection on the basis of the control group. Both groups underwent continuous treatment for 6 cycles before switching to maintenance treatment and were followed up for 8 months from the start of treatment. The clinical efficacy, safety and changes in tumor indicators between the two groups were compared. **Results** A total of 80 patients with advanced gastric cancer were included, 40 cases each in the control group and the observation group. After 6 cycles of treatment, the rate of objective response (ORR) of the observation control group after 6 cycles of treatment

基金项目: 苏州市卫生健康委员会科技项目(LCXZ202021); 常熟市科技发展计划项目(CS202026)

*通信作者: 符炜, 本科, 主任医师, 研究方向: 消化道肿瘤。E-mail: fwcs@sina.com

was higher than that of the control group (47.50% vs 25.00%). Compared with the control group, the time of progression-free survival (PFS) in the observation group was longer [(6.98±0.23)months vs (7.82±0.16)months] ($P<0.05$). However, there was no statistical significant difference in the rate of disease control (DCR) between these two groups ($P>0.05$). After 6 cycles of treatment, the levels of tumor markers in both groups decreased, and the observation group was lower than that of the control group ($P<0.05$), carcinoembryonic antigen [(13.65±3.65)ng/mL vs (17.65±6.54)ng/mL], carbohydrate antigen 242 [(33.43±7.26)mg/L vs (58.54±8.54)mg/L], carbohydrate antigen 724 [(22.35±2.43)U/mL vs (37.43±3.56)U/mL] ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in safety during the treatment period between the two groups ($P>0.05$).

Conclusion Sintilimab combined with chemotherapy had high clinical efficacy in patients with advanced gastric cancer, which can prolong patients' PFS and adjust the level of tumor markers with good safety.

【Key words】 sintilimab; advanced gastric cancer; tumor markers; safety

胃癌是我国各类恶性肿瘤中较为常见的恶性肿瘤疾病之一,发病率高居不下,且其发病年龄逐渐减小^[1]。目前,奥沙利铂+卡培他滨(XELOX)方案是临床常用的针对晚期胃癌的化疗方案,但是部分患者治疗效果不明显,且化疗治疗容易使患者机体免疫功能降低,出现骨髓抑制^[2]。近年来,临床多采用免疫治疗联合化疗药物治疗晚期胃癌。信迪利单抗是我国上市的PD-1抗体,其能够在一定程度上通过调节机体免疫功能而发挥抗肿瘤疗效^[3-4]。目前信迪利单抗联合化疗用于治疗晚期胃癌的研究报道尚较少。基于此,本研究选取晚期胃癌患者作为研究对象,以期探讨临床治疗晚期胃癌的有效方案。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2020年12月至2022年6月在常熟市第一人民医院、常熟市第二人民医院、常熟市中医院、常熟市第五人民医院接受治疗的晚期胃癌为研究对象。纳入标准:①晚期胃癌的诊断符合《我国晚期胃癌临床特点及诊治策略》^[5]中的相关标准;②预计生存时间超过12周者;③骨髓功能和器官功能满足生理需求者;④美国东部肿瘤协作组体力状态评分^[6]为0~2分者;⑤签署知情同意相关文件。排除标准:①在研究期间有计划接种减毒活疫苗,或在计划入组前4周内已接受过疫苗者;②对本研究中的药物过敏者;③合并其他肿瘤疾病者;④急性或慢性活动性乙型/丙型肝炎感染,且没有接受过相关治疗者;⑤入组前接受过化疗治疗者;⑥伴有异体造血干细胞移植史、原发性免疫缺陷病史及异体器官移植史者;⑦处于妊娠期或哺乳期的

女性等。脱落标准:中途将知情同意书撤回者。剔除标准:发生严重不良事件者。各院伦理委员会已对本研究试验设计进行审核,且已对本研究予以批准。

1.2 方法

1.2.1 抽样方法 样本量计算公式:

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha/2} \cdot \sigma}{\delta} \right)^2 = \left(\frac{Z_{\alpha/2}}{\delta} \right)^2 \cdot \pi(1 - \pi)$$

本研究所采用的样本估算方法为整群抽样法。用估计总体率的样本含量估计: $\alpha=0.05$, $Z_{\alpha/2}=Z_{0.05/2}=1.96$, $\delta=10\%$ 。总体率未知,取 $\pi=0.25$ 代入以上公式得 $n=72$ 。考虑到存在一定的脱落病例(脱落率设为10%),计划观察80例。

1.2.2 治疗方法 对照组患者采用奥沙利铂+卡培他滨方案(XELOX)进行治疗,第1天采用奥沙利铂注射液[生产厂家:齐鲁制药(海南)有限公司;批准文号:国药准字H20203216]进行静脉滴注,每次剂量130 mg/m²,第1~14天采用卡培他滨片(生产厂家:齐鲁制药有限公司;批准文号:国药准字H20133361)进行口服治疗,每次用量为1000 mg/m²,每日2次,连续给药14 d,21 d为1个治疗周期。观察组在对照组患者治疗的基础上联用信迪利单抗。每周第1天采用信迪利单抗注射液[生产厂家:信达生物制药(苏州)有限公司;批准文号:国药准字S20180016]进行静脉滴注,每次200 mg,21 d为1个周期。每次化疗前给予止吐药预防治疗,治疗期间对患者肝肾功能、血常规、甲状腺功能进行定期复查,必要时需给予对症支持治疗。两组均持续6个周期后改为维持治疗[对照组单用卡培他滨片维持治疗到疾病进展(progressive disease, PD),观察组予以信迪利单抗注射液联合卡培他滨片维持治疗],并从治疗开始随访8个月。

1.2.3 观察指标 临床疗效:评估两组治疗6个周期后的临床疗效,并记录两组无进展生存期(progression-free survival, PFS),患者从治疗开始至PD或死亡的时间。肿瘤标志物:抽取两组3 mL空腹静脉血后,将血清分离出来(离心速率为3500 r/min,离心10 min),然后取血清检测患者治疗前、治疗6个周期后的肿瘤标志物血清癌胚抗原、糖类抗原724和糖类抗原242水平。安全性:治疗期间,观察并比较两组恶心呕吐、骨髓抑制、手足综合征、甲状腺功能减退、肝功能损害和周围神经感觉异常的发生情况。

1.2.4 疗效评价 临床疗效参照RECIST 1.1实体瘤疗效评价标准^[7]进行评估,其中完全缓解(complete response, CR)为患者靶病灶完全消失,靶结节及非靶结节的短直径 <10 mm;部分缓解(partial response, PR)为患者靶病灶直径之和基线水平的短直径减少程度 $\geq 30\%$;PD为将研究过程中患者靶病灶直径之和的最小值作为直径和的参照,相对增加 $\geq 20\%$,且出现新病灶或直径和增加 ≥ 5 mm;病情稳定(stable disease, SD)为病灶变化没有达到PD或PR水平,当介于PD或PR之间时,可以直径之和最小值为参考。客观有效率(objective response rate, ORR)=CR例数/总例数 $\times 100\%$ +PR例数/总例数 $\times 100\%$;疾病控制率(disease Control rate, DCR)=CR例数/总例数 $\times 100\%$ +PR例数/总例数 $\times 100\%$ +SD例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.5 质量控制 所有指标检测、收集及信息录入均有相同的两名经过相关培训的医师完成,肿瘤标志物检查均送至常熟市医学检验所采用全自动化学发光免疫分析仪[生产厂家:罗氏诊断产品(上海)有限公司;型号E801-1(2270-01)]进行检测,所有指标均检测3次,取平均值。

表2 两组患者临床疗效及无进展生存期比较

组别	例数	临床疗效[n(%)]						PFS时间 (月, $\bar{x} \pm s$)
		CR	PR	SD	PD	ORR	DCR	
观察组	40	2(5.00)	17(42.50)	14(35.00)	7(17.50)	19(47.50)	33(82.50)	7.82 \pm 0.16
对照组	40	1(2.50)	9(22.50)	17(42.50)	13(32.50)	10(25.00)	27(67.50)	6.98 \pm 0.23
χ^2/t 值		—	—	—	—	4.381	2.400	18.962
P值		—	—	—	—	0.036	0.121	0.000

注:CR表示完全缓解;PR表示部分缓解;SD表示病情稳定;PD表示疾病进展;ORR表示客观有效率;DCR表示疾病控制率;PFS表示无进展生存期;—表示无数据

1.2.6 统计分析 使用SPSS 21.0对研究数据进行分析统计。计数资料采用 χ^2 检验进行组间比较,用例数(%)表示;符合正态分布的计量资料组间及组内的比较分别采用独立样本t检验、配对t检验进行,用($\bar{x} \pm s$)表示。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

共纳入80例晚期胃癌患者,对照组和观察组各40例。两组患者性别、年龄、体力状态评分、肝转移情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	男[n(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体力状态评 分(分, $\bar{x} \pm s$)	肝转移 [n(%)]
观察组	40	28(70.00)	67.25 \pm 8.38	0.65 \pm 0.08	13(32.50)
对照组	40	29(72.50)	67.45 \pm 9.67	0.68 \pm 0.09	15(37.50)
χ^2/t 值		0.061	0.099	1.576	0.220
P值		0.805	0.922	0.119	0.639

2.2 临床疗效及无进展生存期比较

观察组治疗6个周期后的ORR高于对照组,PFS长于对照组(均 $P < 0.05$);两组患者DCR比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.3 肿瘤标志物水平比较

两组患者治疗6个周期后的血清癌胚抗原、糖类抗原724、糖类抗原242水平均低于治疗前,且与对照组比较,观察组较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 不良反应发生情况比较

两组患者治疗期间不良反应发生情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

表 3 治疗前及治疗 6 个周期后,两组患者肿瘤标志物比较($\bar{x}\pm s$)

组别	癌胚抗原 (ng/mL)	糖类抗原 242(mg/L)	糖类抗原 724(U/mL)
观察组($n=40$)			
治疗前	44.54±5.43	87.43±14.43	52.35±6.43
治疗 6 个周期后	43.98±5.41	88.11±14.54	53.02±6.53
对照组($n=40$)			
治疗前	13.65±3.65 [#]	33.43±7.26 [#]	22.35±2.43 [#]
治疗 6 个周期后	17.65±6.54 [*]	58.54±8.54 [*]	37.43±3.56 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组同时点比较,[#] $P<0.05$

3 讨论

3.1 信迪利单抗用于晚期胃癌的疗效及安全性分析

化疗是晚期胃癌首选治疗方案,XELOX 方案可起到杀伤或杀灭肿瘤细胞的作用,但在提高生存率方面较为局限^[8-10]。信迪利单抗通过特异性结合 PD-1,进一步抑制 PD-1 与 PD-L1、PD-L2 结合的过程,有效缓解晚期肿瘤患者免疫抑制的现象,并将患者 T 细胞激活,使患者 T 细胞杀伤或杀灭肿瘤细胞的能力增强,从而形成有效的肿瘤免疫应答,控制疾病进展,提高治疗效果^[11-12]。有研究发现,停止免疫治疗后,被激活的 T 细胞仍可持续杀伤肿瘤细胞,并控制肿瘤细胞的生长,从而将患者 PFS 有效延长^[13]。本研究结果显示,治疗 6 个周期后,与对照组相比,观察组 ORR 更高,PFS 更长,且两组治疗期间的安全性比较差异无统计学意义,证实了信迪利单抗联合化疗治疗晚期胃癌可有效控制疾病进展,延长患者 PFS,进一步提高治疗效果,且信迪利单抗联合化疗治疗晚期胃癌不会加重肝肾功能损害,安全性良好。有研究指出,帕博利珠单抗用于进展期胃癌的治疗时能够抑制细胞增殖,治疗胃癌具有良好的疗效^[14],与本研究中信迪利单抗的

治疗效果相当,提示免疫抑制剂在晚期胃癌的治疗中具有较高应用价值。但本研究观察组 PFS 略短于其他相似研究中的 PFS^[15],分析其原因可能在于本研究纳入的患者年龄略大于该研究,而随着年龄的增大,身体各项机能较弱,可能导致 PFS 缩短。

3.2 信迪利单抗用于晚期胃癌的肿瘤标志物水平变化分析

在临床上,常将糖类抗原 242、癌胚抗原、糖类抗原 724 作为肿瘤疾病的标志物,其中癌胚抗原及糖类抗原 242 分别为临床诊断恶性肿瘤的标志性抗原分子、消化系统肿瘤标志物;糖类抗原 724 为一种高分子质量糖蛋白,在胃癌疾病中具有较高的诊断价值^[16-17]。本研究结果显示,与对照组比较,观察组治疗 6 个周期后的血清癌胚抗原、糖类抗原 242 和糖类抗原 724 水平均较低,提示晚期胃癌患者采用信迪利单抗联合化疗进行治疗可降低患者肿瘤标志物水平。分析其原因可能为,通过对机体免疫系统的激发或调动是肿瘤免疫治疗的关键所在,可以促进机体抗肿瘤免疫反应恢复^[18]。信迪利单抗是一种免疫球蛋白 G4 单克隆抗体,晚期胃癌患者 T 淋巴细胞表面的 PD-1 分子可与其进行特异性结合,结合后能够进一步促进患者肿瘤免疫耐受的通路被阻断,进一步促进 T 淋巴细胞的激活,而激活的 T 淋巴细胞在对肿瘤特异性抗原进行识别的同时,也可能对表达类似抗原的正常细胞进行识别,从而达到治疗肿瘤的目的,进而有效调节患者血清肿瘤标志物(如癌胚抗原、糖类抗原 724 和糖类抗原 242)水平^[19-20]。

综上所述,采用信迪利单抗联合化疗治疗晚期胃癌患者的临床疗效较高,可延长患者的 PFS,调节患者的肿瘤标志物水平,安全性良好,具有较高的临床研究价值。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[$n(\%)$]

组别	例数	恶心呕吐	骨髓抑制	手足综合征	甲状腺功能减退	肝功能损害	周围神经感觉异常
观察组	40	10(25.00)	32(80.00)	9(22.50)	3(7.50)	14(35.00)	23(57.50)
对照组	40	15(37.50)	35(87.50)	7(17.50)	0(0.00)	11(27.50)	26(65.00)
χ^2 值		1.455	0.827	0.313	1.390	0.524	0.474
P 值		0.228	0.363	0.576	0.240	0.469	0.491

【参考文献】

- [1] 郭军, 王娜, 刘登湘, 等. 甲磺酸阿帕替尼片联合替吉奥和奥沙利铂治疗晚期胃癌的效果与安全性[J]. 中国医药, 2020, 15(4): 577-579.
- [2] Wei L, Sun J, Zhang N, et al. Noncoding rnas in gastric cancer: implications for drug resistance[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 62.
- [3] 王俊洁, 徐龙, 袁国盛, 等. 信迪利单抗联合仑伐替尼二线治疗不可切除肝细胞肝癌的临床疗效及安全性[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(9): 1130-1135.
- [4] Albuquerque AO, da Silva Junior HC, Sartori GR, et al. Computationally-obtained structural insights into the molecular interactions between Pidilizumab and binding partners d11 and PD-1[J]. J Biomol Struct Dyn, 2022, 40(14): 6450-6462.
- [5] 解亦斌, 田艳涛. 我国晚期胃癌临床特点及诊治策略[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(24): 1897-1898.
- [6] 刘倩倩, 杨卫华. 系统免疫-炎症反应指数与小细胞肺癌脑转移患者预后的关系[J]. 肿瘤, 2019, 39(8): 649-657.
- [7] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [8] 井磊, 蒋丽媛, 孙爽. 奥沙利铂联合替吉奥节拍化疗应用于晚期胃癌的临床效果[J]. 中国医药, 2020, 15(4): 584-587.
- [9] Xia JY, Aadam AA. Advances in screening and detection of gastric cancer[J]. J Surg Oncol, 2022, 125(7): 1104-1109.
- [10] 蒋峰, 柳小芳, 高艺文, 等. 解毒散结方联合化疗治疗晚期胃癌疗效及对患者血管内皮生长因子和受体的影响[J]. 陕西中医, 2021, 42(5): 582-585.
- [11] 郑纪红, 韩强, 冯金月, 等. 既往胸部放疗对信迪利单抗联合多西他赛治疗Ⅳ期非小细胞肺癌病人预后的影响分析[J]. 安徽医药, 2022, 26(9): 1865-1869.
- [12] 操思源, 宋文灿, 陶正平. 信迪利单抗联合盐酸安罗替尼用于晚期非小细胞肺癌疗效研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(4): 356-360.
- [13] 徐鲁杰, 刘畅, 闫美兴, 等. 信迪利单抗致免疫相关性不良反应的两例报道并文献复习[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(1): 82-85.
- [14] 王俊松, 吕秀鹏. 卡培他滨、奥沙利铂联合帕博利珠单抗对进展期胃癌的疗效及安全性[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(3): 217-220.
- [15] 孙丽静. 奥沙利铂、左亚叶酸钙和氟尿嘧啶化疗联合贝伐单抗治疗晚期复发性胃癌的疗效[J]. 医学临床研究, 2020, 17(11): 1733-1735.
- [16] 杨莉, 李晓南, 杨晓雪. 血清肿瘤标志物癌胚抗原、CA19-9及糖类抗原724联合检测在胃癌诊断中的价值分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(4): 387-391.
- [17] Fu L, Wang R, Yin L, et al. Cyfra21-1 tests in the diagnosis of non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. Int J Biol Markers, 2019, 34(3): 251-261.
- [18] 张双燕, 王童非, 叶磊飞, 等. 信迪利单抗注射液治疗晚期恶性肿瘤的疗效和安全性分析[J]. 癌症进展, 2022, 20(10): 1035-1037, 1041.
- [19] 刘晓川, 左小平, 昌伟, 等. 信迪利单抗联合化疗治疗复发晚期食管癌临床观察[J]. 中国药师, 2022, 25(5): 841-845.
- [20] 李锡清, 赵尊兰, 候梦琳, 等. 恶病质对信迪利单抗免疫治疗非小细胞肺癌疗效的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(12): 1292-1297.

收稿日期: 2023-08-03 本文编辑: 杨昕