

替雷利珠单抗联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌的临床研究

童慧, 邢鹏

泾县医院 肿瘤内科, 安徽 宣城 242500

摘要: **目的** 探讨替雷利珠单抗注射液联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月经县医院收治的 60 例晚期胃癌患者, 采用随机数字表法将纳入患者分为对照组和治疗组, 每组 30 例。对照组采用 XELOX 方案: 第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂 130 mg/m^2 , 同时口服卡培他滨片 1000 mg/m^2 , 2 次/d, 连续治疗 14 d, 并以 3 周为 1 个疗程。治疗组在对照组基础上静脉滴注替雷利珠单抗注射液 200 mg /次, 3 周用药 1 次, 3 周为 1 个疗程。两组患者均连续治疗 3 个疗程。比较两组近期临床疗效、免疫功能指标和血清肿瘤标志物。**结果** 治疗组的总有效率高于对照组的总有效率 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组 $\text{CD3}^+\text{T}$ 细胞、 $\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞和 $\text{CD4}^+\text{T}/\text{CD8}^+\text{T}$ 比值均显著降低, 治疗组 $\text{CD3}^+\text{T}$ 细胞、 $\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞和 $\text{CD4}^+\text{T}/\text{CD8}^+\text{T}$ 比值均显著升高 ($P < 0.05$); 治疗组患者 $\text{CD3}^+\text{T}$ 细胞、 $\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞和 $\text{CD4}^+\text{T}/\text{CD8}^+\text{T}$ 比值均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清糖类抗原 199 (CA199)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 CA199、MMP-2、VEGF 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 替雷利珠单抗联合 XELOX 方案可提高晚期胃癌患者的近期疗效, 促进免疫功能恢复, 加强抗肿瘤效果。

关键词: 替雷利珠单抗注射液; XELOX 方案; 注射用奥沙利铂; 卡培他滨片; 晚期胃癌; $\text{CD3}^+\text{T}$ 细胞; $\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞; $\text{CD4}^+\text{T}/\text{CD8}^+\text{T}$ 比值; 糖类抗原 199; 基质金属蛋白酶-2; 血管内皮生长因子

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)03-0700-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.028

Clinical study on tislelizumab combined with XELOX regimen in treatment of advanced gastric cancer

TONG Hui, XING Peng

Department of Oncology, Jingxian Hospital, Xuancheng 242500, China

Abstract: Objective To study clinical efficacy of Tislelizumab Injection combined with XELOX regimen in treatment of advanced gastric cancer. **Methods** Patients (60 cases) with advanced gastric cancer in Jingxian Hospital from January 2021 to January 2023 were divided into control (30 cases) and treatment groups (30 cases) according to the random number table method. Patients in the control group were treated with XELOX regimen: on the first day, they were iv administered with Oxaliplatin for injection, 130 mg/m^2 , and also were po administered with Capecitabine Tablets, 1000 mg/m^2 , twice daily, continuous treatment for 14 d. Patients in the treatment group were iv administered with Tislelizumab Injection on the basis of the control group, 200 mg/time , once every 3 weeks. A course had 3 weeks, and all patients were treated for 3 courses. Recent clinical efficacy, the immune function indicators and serum tumor markers in two groups were compared. **Results** The total effective rate of the treatment group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, $\text{CD3}^+\text{T}$ cells, $\text{CD4}^+\text{T}$ cells and $\text{CD4}^+\text{T}/\text{CD8}^+\text{T}$ in control group were significantly decreased, while those in treatment group were significantly increased ($P < 0.05$). The immune function indicators in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CA199, MMP-2, and VEGF in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum levels of tumor markers in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tislelizumab Injection combined with XELOX regimen can improve the short-term efficacy in patients with advanced gastric cancer, promote the recovery of immune function and strengthen the anti-tumor effect.

Key words: Tislelizumab Injection; XELOX regimen; Oxaliplatin for injection; Capecitabine Tablets; advanced gastric cancer; $\text{CD3}^+\text{T}$ cell; $\text{CD4}^+\text{T}$ cell; $\text{CD4}^+\text{T}/\text{CD8}^+\text{T}$; CA199; MMP-2; VEGF

收稿日期: 2023-08-29

基金项目: 安徽省卫生健康委科研项目 (AHWJ2021a049)

作者简介: 童慧 (1988—), 女, 安徽泾县人, 主治医师, 硕士, 从事实体瘤内科综合治疗。E-mail: 18365355859@163.com

胃癌为消化系统发病率极高的一种恶性肿瘤,早期通常无典型症状,当发展至晚期时,癌细胞已向浆膜层、浆膜层外转移,并向周围脏器浸润,此阶段患者已错过手术治疗最佳时机^[1-2],故临床对于晚期胃癌患者通常以化疗为主要治疗手段。XELOX 方案(奥沙利铂+卡培他滨)是临床常用胃癌化疗方案,对于病情进展具有延缓作用,对于患者生存时间具有延长效果^[3]。但 XELOX 方案治疗不良反应发生风险较高,可导致严重的治疗不适感,影响患者治疗依从性,并对化疗效果产生影响,造成整体疗效无法达到预期目标^[4]。近年来免疫疗法逐渐在肿瘤治疗中开展,其中替雷利珠单抗是临床常用的一种免疫检查点抑制剂,对于 T 细胞抗肿瘤应答效应具有再次激活效果,从而促使 T 细胞发挥免疫杀伤功能^[5-6]。故本研究将替雷利珠单抗注射液联合 XELOX 方案应用于晚期胃癌患者,观察其疗效,为临床探讨晚期胃癌治疗方案提供更多参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月泾县医院收治的 60 例晚期胃癌患者。其中男 36 例,女 24 例;年龄 48~80 岁,平均 (61.82 ± 4.51) 岁;病程 1~4 年,平均 (1.89 ± 0.41) 年;病理分型:腺癌 48 例,粘液癌 9 例,印戒细胞癌 3 例;TNM 分期 IIIb 期 37 例,IV 期 23 例;身体质量指数(BMI)为 17.3~24.1 kg/m²,平均 (22.12 ± 0.25) kg/m²。本研究经医院伦理委员会批准,批号为(2020)泾医伦审第(18)号

纳入标准:(1)经影像学、病理学等检查结果确诊为胃癌;(2)TNM 分期为 IIIb~IV 期;(3)生存时间预估值 ≥ 3 个月;(4)患者已对本研究内容详细了解,且自愿签订知情同意书。排除标准:(1)存在器官功能衰竭;(2)严重凝血功能异常;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)肿瘤已转移至脑组织;(5)对化疗无法耐受;(6)合并心血管疾病;(7)对使用药物过敏。

1.2 分组和治疗方法

采用随机数字表法将纳入患者分为对照组和治疗组,每组 30 例。对照组男 19 例,女 11 例;年龄 50~80 岁,平均 (62.43 ± 4.39) 岁;病程 1~3 年,平均 (1.91 ± 0.36) 年;病理分型:腺癌 25 例,粘液癌 4 例,印戒细胞癌 1 例;TNM 分期 IIIb 期 19 例,IV 期 11 例;BMI 为 17.5~24.1 kg/m²,平均 BMI (22.11 ± 0.28) kg/m²。治疗组男 17 例,女 13 例;

年龄 48~79 岁,平均 (61.05 ± 4.27) 岁;病程 1~4 年,平均 (1.88 ± 0.47) 年;病理分型:腺癌 23 例,粘液癌 5 例,印戒细胞癌 2 例;TNM 分期 IIIb 期 18 例,IV 期 12 例;BMI 17.3~23.8 kg/m²,平均 BMI (22.15 ± 0.21) kg/m²。两组患者各项资料相比较差异无统计学意义,具有临床可比性。

对照组采用 XELOX 方案:第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格 100 mg/支,产品批号 20200915、20210109、20211005、20220608) 130 mg/m²,同时口服卡培他滨片(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格 0.5 g/片,产品批号 20200821、20210311、20211203、20221119) 1 000 mg/m²,2 次/d,连续治疗 14 d,并以 3 周为 1 个疗程。治疗组在对照组基础上静脉滴注替雷利珠单抗注射液(广州百济神州生物制药有限公司生产,规格 100 mg/瓶,产品批号 20201115、20210618、20220213、20221003) 200 mg/次,3 周用药 1 次,3 周为 1 个疗程。两组均连续治疗 3 个疗程。

1.3 近期临床疗效评价标准^[7]

完全缓解:病灶消失持续时间 ≥ 4 周;部分缓解:病灶直径之和较治疗前下降 $> 30\%$,且持续时间 ≥ 4 周;病情进展:病灶的直径之和较治疗前增大 $> 20\%$;稳定:上述变化外的情况。

总有效率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 免疫功能指标 治疗前后采集患者空腹静脉血,使用流式细胞仪测定患者血液中 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞和 CD4⁺T/CD8⁺T 比值。

1.4.2 血清肿瘤标志物 治疗前后抽取患者空腹静脉血 4 mL,离心提取血清,采用酶联免疫吸附法测定患者血清糖类抗原 199(CA199)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、血管内皮生长因子(VEGF)水平。

1.5 不良反应发生情况

统计两组患者白细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少、肝肾功能异常等不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

经软件 SPSS 24.0 进行分析和处理,计数数据均采用百分数表示,并通过 χ^2 检验进行分析;计量数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并通过 t 检验进行分析。

2 结果

2.1 两组近期临床疗效比较

治疗组患者的总有效率高于对照组的总有效率

($P<0.05$), 见表 1。

2.2 两组免疫功能指标比较

治疗后, 对照组 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞和 CD4⁺ T/CD8⁺ T 比值均显著降低, 治疗组 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞和 CD4⁺ T/CD8⁺ T 比值均显著升高 ($P<0.05$); 治疗组 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞和 CD4⁺ T/CD8⁺ T 比值均明显高于对照组 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组血清 CA199、MMP-2、VEGF 水平均显著降低 ($P<0.05$), 且治疗组血清 CA199、MMP-2、VEGF 水平均低于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应发生情况比较

治疗组、对照组的不良反应发生率分别为 33.33%、26.67%, 差异无统计学意义, 见表 4。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	稳定/例	病情进展/例	总有效率/%
对照	30	1	9	16	4	33.33
治疗	30	2	16	11	1	60.00*

与对照组比较: * $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group.

表 2 两组 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞和 CD4⁺ T/CD8⁺ T 比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on CD3⁺ T cells, CD4⁺ T cells, and CD4⁺ T/CD8⁺ T between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ T 细胞/%	CD4 ⁺ T 细胞/%	CD4 ⁺ T 细胞/CD8 ⁺ T 细胞
对照	30	治疗前	42.13 $\pm$ 4.27	38.01 $\pm$ 4.16	1.25 $\pm$ 0.21
		治疗后	38.59 $\pm$ 4.08*	35.19 $\pm$ 4.03*	1.13 $\pm$ 0.15*
治疗	30	治疗前	40.05 $\pm$ 3.86	36.28 $\pm$ 3.55	1.22 $\pm$ 0.23
		治疗后	53.14 $\pm$ 5.17*▲	49.82 $\pm$ 4.73*▲	1.83 $\pm$ 0.36*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment.

表 3 两组血清 CA199、MMP-2、VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum levels of CA199, MMP-2, and VEGF between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CA199/(mg L ⁻¹)	MMP-2/(μg L ⁻¹)	VEGF/(ng L ⁻¹)
对照	30	治疗前	416.89 $\pm$ 45.71	125.37 $\pm$ 8.62	421.23 $\pm$ 63.18
		治疗后	221.32 $\pm$ 26.88*	71.15 $\pm$ 8.51*	353.11 $\pm$ 52.06*
治疗	30	治疗前	413.65 $\pm$ 41.76	127.29 $\pm$ 9.71	426.65 $\pm$ 60.52
		治疗后	178.69 $\pm$ 28.13*▲	56.29 $\pm$ 9.12*▲	308.42 $\pm$ 52.31*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment.

表 4 两组不良反应发生率比较

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	白细胞减少/例	血红蛋白减少/例	血小板减少/例	肝肾功能异常/例	发生率/%
对照	30	2	3	2	1	26.67
治疗	30	2	4	3	1	33.33

3 讨论

胃癌早期症状不典型, 常导致多数患者就诊时病情已发展至中晚期。胃癌晚期通常为患者的肿瘤

细胞已向其他器官和组织发生转移, 而转移途径主要包括血液系统、淋巴结、局部侵犯等, 同时胃癌还存在一种较难处理的转移方式, 即癌细胞经癌外

表面脱落入腹腔,或经血液、淋巴管腔进入腹腔,从而在腹腔内种植转移。对于出现转移的晚期胃癌患者,尤其是出现腹腔种植转移者,其取得临床根治性效果的可能性通常较低^[8-9]。

晚期胃癌的生存时间可受到临床治疗效果的影响,化疗属于临床抗肿瘤治疗的重要手段,主要通过增强患者机体肿瘤免疫应答抑制肿瘤发展。奥沙利铂为第 3 代铂类抗肿瘤药物,卡倍他滨属于口服类抗癌剂,主要对肿瘤细胞的 DNA 复制过程发挥抑制效果,并对蛋白质合成形成干扰,从而抑制肿瘤细胞的增殖,进而有利于延长患者生存时间^[10]。而在此基础上使用替雷利珠单抗治疗,主要对 PD-1/PD-L1 通路进行阻断,促进肿瘤浸润淋巴细胞对于肿瘤细胞的识别能力,进而提高淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤效果,有利于提高患者的疗效^[11]。本研究结果显示,治疗组的总有效率为 60.00%,高于对照组的 33.33%,结果表明替雷利珠单抗联合 XELOX 方案有利于提高晚期胃癌近期治疗效果。

CA199 在正常机体中表达水平极低,通常分布于胃肠道肿瘤组织内,属于低聚糖肿瘤相关抗原,且其分泌水平随着胃癌组织增殖发展而逐渐升高;MMP-2 属于金属蛋白酶的主要家庭成员之一,可被内皮细胞、巨噬细胞和结缔组织细胞释放,在胃癌患者体内主要处于激活状态,并对于细胞外基质代谢具有调节作用,对于 IV 型胶原和凝胶具有降解作用,从而可促进肿瘤细胞穿过底膜侵袭到血管和淋巴管,加快肿瘤的转移过程;VEGF 为机体中较常见的促血管生长因子,通常在肝癌组织中表达水平较高,有利于促进肿瘤病灶新生血管的形成,并对于肿瘤细胞的增殖也具有促进作用,从而也有利于加快肿瘤的生长、转移^[12-13]。因此患者血清 CA199、MMP-2、VEGF 水平越高,提示肿瘤生长越快。本研究中,经替雷利珠单抗联合 XELOX 方案治疗后,患者血清 CA199、MMP-2、VEGF 水平明显下降,说明替雷利珠单抗联合 XELOX 方案有利于加强对肿瘤细胞的杀伤效果,抑制增殖效果,从而有效提高抗肿瘤作用。

胃癌晚期患者体内发挥抗肿瘤效果的免疫细胞主要是 T 细胞,因此 T 细胞各亚群的检测水平对于患者病情、疗效具有重要评价作用。CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞均对单核细胞、巨噬细胞具有激活效果,从而可加强细胞因子的分泌水平^[14]。CD4⁺T 细胞对于白细胞介素-2 的分泌具有促进作用,从而对

于 CD8⁺T 细胞具有活化作用,进而可发挥癌细胞凋亡诱导作用^[15]。因此,CD4⁺T 细胞/CD8⁺T 细胞水平可用于免疫系统自我调节功能的评估,对于机体免疫功能具有评价作用。而胃癌晚期患者通常免疫功能受到破坏,而化疗药物长期作用也可对免疫细胞等正常细胞产生损害,因此患者 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞/CD8⁺T 细胞水平可明显下降。而替雷利珠单抗联合 XELOX 方案有利于抑制肿瘤生长,其相较于单独化疗,更有利于加强患者的免疫功能。替雷利珠单抗对于由 PD-1/PD-L1 通路所介导 T 细胞免疫抑制效应具有抑制作用,从而对 T 细胞的增殖、免疫功能均具有加重作用,进而有利于促进患者免疫功能的恢复。本研究结果显示,治疗组 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞/CD8⁺T 细胞水平均高于治疗前,对照组 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞/CD8⁺T 细胞水平均低于治疗前,治疗组各指标均高于对照组,提示替雷利珠单抗联合 XELOX 方案可有利于提高胃癌晚期患者的免疫功能。此外,本研究中治疗组不良反应与对照组比较无显著差异,表明替雷利珠单抗治疗安全性较好,并不增加不良反应发生风险。

综上所述,替雷利珠单抗注射液联合 XELOX 方案可提高晚期胃癌患者的近期疗效,促进免疫功能恢复,加强抗肿瘤效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 丁彤,董洪敏,王文玲,等.局部晚期胃癌放化疗不同联合方式及放化疗转化手术治疗的疗效分析[J].现代肿瘤医学,2023,31(1):99-103.
- [2] 杨玲玲,龚根强.晚期胃癌患者化疗后原发灶大小和肿瘤代谢改变与预后的相关性研究[J].中国现代普通外科进展,2022,25(2):117-121.
- [3] 刘玉英,王维佳,尹承娣,等.奥美拉唑对卡培他滨+奥沙利铂方案治疗胃癌患者预后影响[J].临床军医杂志,2021,49(8):908-909,912.
- [4] 王冬慧,郭芳,郭玮,等.参芪扶正注射液结合 XELOX 化疗方案对晚期胃癌肿瘤标志物的影响[J].中华中医药学刊,2021,39(12):225-228.
- [5] 张敬宝,路中,周晓英.替雷利珠单抗联合 GP 化疗方案治疗晚期 NSCLC 的疗效及对免疫功能的影响[J].中华保健医学杂志,2022,24(3):252-254.
- [6] 续功权,汤坤龙,王璠,等.替雷利珠单抗新辅助治疗膀胱癌术后病理完全缓解 2 例报告[J].中国医师进修杂志,2022,45(3):276-278.
- [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.
- [8] 韦青, 张小田. 胃癌腹膜转移的诊治策略及进展 [J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(11): 1273-1276.
- [9] 薛侃, 李子禹. 胃癌腹膜转移的外科诊治观 [J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(3): 114-117.
- [10] 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.
- [11] 刘世贤, 李顺平, 窦蕾, 等. 替雷利珠单抗二线治疗晚期或转移性食管鳞状细胞癌的成本-效用分析 [J]. 中国药房, 2022, 33(18): 2250-2255.
- [12] 方宏娇, 李承慧. 胃癌患者血清 CA199, CA724 及 CEA 水平与病情严重程度及预后的关系 [J]. 川北医学院学报, 2022, 37(2): 248-251.
- [13] 侯静芳, 杨华, 王进海. 胃癌合并 Hp-L 感染患者 MIF, MMP-9, VEGF 和炎症因子的表达水平及临床意义 [J]. 海南医学, 2021, 32(11): 1380-1383.
- [14] 詹峰, 刘茜, 何光照, 等. CD3+CD4+T 细胞和 CD3⁺CD8⁺T 细胞水平与晚期非小细胞肺癌患者预后的关系 [J]. 医学临床研究, 2020, 37(1): 29-32.
- [15] 张丽柯, 马磊, 史芳瑜, 等. 胃癌组织细胞程序性死亡配体 1 表达情况和 CD8⁺肿瘤浸润 T 淋巴细胞密度及其与患者临床病理特征和预后的关系研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25(18): 2262-2267.

[责任编辑 解学星]