

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.036

# 信迪利单抗注射液联合 SOX 方案新辅助治疗局部进展期胃癌的 临床研究\*

王雪<sup>1,2</sup> 李文广<sup>2</sup> 张改琴<sup>2</sup> 李猛<sup>2</sup> 赵鸿鹰<sup>1,2Δ</sup>

(1 徐州医科大学 江苏徐州 221000; 2 徐州市肿瘤医院肿瘤内科 江苏徐州 221000)

**摘要 目的:** 观察信迪利单抗注射液联合替吉奥和奥沙利铂(SOX)方案新辅助治疗局部进展期胃癌的临床疗效。**方法:** 按照随机数字表法将徐州市肿瘤医院 2022 年 1 月至 2023 年 6 月期间接收的 98 例局部进展期胃癌患者分为对照组(SOX 方案治疗, 例数为 49 例)和研究组(在对照组的基础上接受信迪利单抗注射液治疗, 例数为 49 例)。对比两组疗效[客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)]、血清肿瘤标志物水平、T 淋巴细胞亚群及不良反应发生率。**结果:** 研究组的 ORR、DCR 较对照组更高( $P<0.05$ )。研究组治疗后 CEA、CA724、CA125、CD8<sup>+</sup> 较对照组更低, CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 较对照组更高( $P<0.05$ )。研究组 32.65% 的不良反应发生率比对照组的 28.57% 更高, 但两组比较无差异( $P>0.05$ )。**结论:** 信迪利单抗注射液联合 SOX 方案新辅助治疗局部进展期胃癌, 可有效阻止疾病进展, 降低血清肿瘤标志物水平, 改善免疫功能。

**关键词:** 信迪利单抗注射液; SOX 方案; 局部进展期; 胃癌; 肿瘤标志物; 免疫功能; 新辅助治疗

中图分类号: R735.3 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)19-3741-03

## Clinical Study on Xindili Monoclonal Antibody Injection Combined with SOX Regimen as Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Gastric Cancer\*

WANG Xue<sup>1,2</sup>, LI Wen-guang<sup>2</sup>, ZHANG Gai-qin<sup>2</sup>, LI Meng<sup>2</sup>, ZHAO Hong-ying<sup>1,2Δ</sup>

(1 Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China;

2 Department of Medical Oncology, Xuzhou Cancer Hospital, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

**ABSTRACT Objective:** To observe the clinical efficacy of xindili monoclonal antibody injection combined with S-1 and oxaliplatin (SOX) regimen as neoadjuvant therapy for locally advanced gastric cancer. **Methods:** According to the random number table method, 98 patients with locally advanced gastric cancer received in Xuzhou Cancer Hospital from January 2022 to June 2023 were divided into control group (49 cases treated with SOX regimen) and study group (49 cases treated with xindili monoclonal antibody injection on the basis of control group). The efficacy [objective response rate (ORR), disease control rate (DCR)], serum tumor marker levels, T lymphocyte subsets and incidence of adverse reactions were compared between two groups. **Results:** In study group, the ORR and DCR were higher than those in control group ( $P<0.05$ ). After treatment, CEA, CA724, CA125 and CD8<sup>+</sup> in study group were lower than those in control group, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> were higher than those in control group ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the study group was 32.65% higher than that in the control group, which was 28.57%, but there was no difference between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Xindili monoclonal antibody injection combined with SOX regimen neoadjuvant therapy for locally advanced gastric cancer, which can effectively prevent disease progression, reduce serum tumor marker levels, improve immune function.

**Key words:** Xindili monoclonal antibody injection; SOX regimen; Local progression period; Gastric cancer; Tumor marker; Immune function; Neoadjuvant therapy

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)19-3741-03

### 前言

我国胃癌患者中大多为局部进展期胃癌, 此类患者癌组织侵袭胃固有层或更深层, 围手术期的治疗策略可以是术前新辅助治疗 + 手术 + 术后辅助治疗, 而在这之中主要的治疗方案为

SOX 方案(替吉奥 + 奥沙利铂), 可在一定程度上控制疾病进展, 提高手术切除率, 但也有不少患者因无法耐受化疗毒性而导致治疗依从性差<sup>[1]</sup>。信迪利单抗注射液是一种新型靶向治疗药物, 在肺癌<sup>[2]</sup>、肝癌<sup>[3]</sup>等肿瘤治疗上有较好疗效, 而其在局部进展期胃癌的应用效果需要进一步研究证实。本研究以局部

\* 基金项目: 江苏省卫生健康委科研项目(Z2022097)

作者简介: 王雪(1987-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 肿瘤内科, E-mail: wangxue628701@163.com

Δ 通讯作者: 赵鸿鹰(1975-), 女, 博士, 主任医师, 研究方向: 肿瘤内科, E-mail: 907871449@qq.com

(收稿日期: 2024-05-16 接受日期: 2024-06-11)

进展期胃癌患者为观察对象,分析信迪利单抗注射液联合 SOX 方案新辅助治疗的疗效,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

按照随机数字表法将徐州市肿瘤医院 2022 年 1 月至 2023 年 6 月期间接收的 98 例局部进展期胃癌患者分为对照组(SOX 方案治疗,例数为 49 例)和研究组(对照组的基础上接受信迪利单抗注射液治疗,例数为 49 例)。本研究经徐州市肿瘤医院伦理委员会批准实施。对照组男 31 例,女 18 例,肿瘤部位:胃上部 21 例,胃中部 18 例,胃下部 10 例;年龄 39~74 岁,平均(46.72± 5.28)岁;TNM 分期:cT3a 28 例,cT4a 21 例;高、中、低分化分别为 4 例,23 例,22 例;体质量指数 19~28 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.57± 1.47)kg/m<sup>2</sup>。研究组男 32 例,女 17 例,肿瘤部位:胃上部 20 例,胃中部 17 例,胃下部 12 例;年龄 41~72 岁,平均(46.51± 4.93)岁;TNM 分期:cT3a 27 例,cT4a 22 例;高、中、低分化分别为 6 例,25 例,18 例;体质量指数 19~29 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.43± 1.56)kg/m<sup>2</sup>。两组一般资料对比未见差异( $P>0.05$ )。纳入标准:(1)经过胃镜、组织学活检、上腹部增强 CT 等检查评估,确诊为局部进展期胃癌 cT3-4aN+M0;(2)年龄在 18 岁或以上;(3)首次接受化疗方案治疗;(4)影像学可检测至少一处病灶。排除标准:(1)患有严重肺间质性疾病,有乙型肝炎或丙型肝炎患者,严重心血管系统疾病等患者;(2)既往已经接受过相关治疗者;(3)妊娠期、哺乳期妇女;(4)具有较高的出血或穿孔风险的患者;(5)对信迪利单抗注射液、SOX 方案药物存在过敏或禁忌的患者;(6)并发自身免疫性疾病的患者;(7)其他恶性肿瘤;(8)已知异源造血干细胞移植史和异源器官移植史。

### 1.2 治疗方法

对照组采用 SOX 方案治疗:奥沙利铂注射液[齐鲁制药(海南)有限公司,国药准字 H20203218],推荐剂量为按体表面积一次 130 mg/m<sup>2</sup>,溶于 300 mL 葡萄糖溶液中稀释,静脉输注 2~6 小时。替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20113281),口服替吉奥胶囊 80 mg/m<sup>2</sup>/天,一天 2 次,连服 14 天,停药 7 天。研究组在 SOX 方案基础上增加信迪利单抗注射

液治疗,剂量为 200 mg/次,每周第 1 天静脉输注给药。SOX 方案同对照组。两组均以 21 d 为 1 个周期,共 3~4 周期新辅助治疗。

### 1.3 疗效判定依据

依据实体瘤疗效评价标准(RECIST)<sup>[4]</sup>对两组患者治疗后的临床疗效进行评价:部分缓解(PR),病灶最大直径总和减小大于等于 30%,至少维持 4 周。完全缓解(CR),至少在 4 周及以上,所有病灶完全消失。疾病稳定(SD),病灶最大直径增加未达疾病进展(PD),或其总和减小未达 PR。PD:出现新病灶或病灶最大直径总和增加大于等于 20%。疾病控制率(DCR)=CR 率+PR 率+SD 率。客观缓解率(ORR)=PR 率与 CR 率的总和。

### 1.4 观察指标

(1)治疗前后采集患者 6 mL(分为 2 管,各 3 mL)清晨空腹静脉血,取其中 3 mL 采用 coulter Epics XL 流式细胞仪检测 CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>,并计算 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值。另 3 mL 血液样本经 3100 r/min 离心 13 min,离心半径 8 cm,取上清液。采用酶联免疫法检测肿瘤标志物血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 724(CA724)、糖类抗原 125(CA125)水平。(2)观察患者用药期间的安全性。

### 1.5 统计学方法

使用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计数资料以 n(%) 表示,进行卡方  $\chi^2$  检验。正态分布的计量资料以均数± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 t 检验。以  $P<0.05$  定为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效分析

对照组 CR0 例,PR 18 例,SD10 例,PD21 例,ORR 为 36.73%,DCR 为 57.14%。研究组 CR0 例,PR28 例,SD11 例,PD10 例,ORR 为 57.14%,DCR 为 79.59%。DCR、ORR 研究组均比对照组更高( $\chi^2=5.716, 4.108, P=0.017, 0.043$ )。

### 2.2 肿瘤标志物比较

治疗前,CA724、CEA、CA125 两组对比未见差异( $P>0.05$ )。治疗后以上指标均下降,且研究组 CEA、CA724、CA125 较对照组更低( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 肿瘤标志物比较

Table 1 Comparison of tumor markers

Groups	Time point	CEA( $\mu$ g/L)	CA724(U/mL)	CA125(U/mL)
Control group(n=49)	Before treatment	31.28± 4.33	54.80± 5.38	38.36± 5.16
	After treatment	22.94± 4.81 <sup>a</sup>	40.94± 3.47 <sup>a</sup>	30.36± 4.25 <sup>a</sup>
Study group(n=49)	Before treatment	31.37± 5.56	53.77± 4.46	38.12± 4.16
	After treatment	13.40± 3.80 <sup>ab</sup>	29.13± 4.38 <sup>ab</sup>	23.16± 3.56 <sup>ab</sup>

Note: compared with same group before treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ , compared with control group after treatment, <sup>b</sup> $P<0.05$ .

### 2.3 T 淋巴细胞亚群比较

治疗前,两组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 对比未见差异( $P>0.05$ )。治疗后两组 CD8<sup>+</sup> 升高,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 下降,且研究组优于对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.4 用药安全性比较

对照组出现恶心呕吐 4 例,发热 2 例,乏力 3 例,骨髓移植 3 例,脱发 2 例,不良反应发生率为 28.57%(14/49);研究组出现恶心呕吐 5 例,发热 3 例,乏力 2 例,骨髓移植 3 例,脱发 3 例,不良反应发生率为 32.65%(16/49)。两组不良反应发生率比较无差异( $\chi^2=0.198, P=0.662$ )。

表 2 T 淋巴细胞亚群比较  
Table 2 Comparison of T lymphocyte subsets

Groups	Time point	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
Control group(n=49)	Before treatment	38.95± 4.94	32.06± 3.28	22.11± 2.27	1.45± 0.26
	After treatment	30.65± 2.03 <sup>a</sup>	25.01± 2.24 <sup>a</sup>	28.29± 3.03 <sup>a</sup>	0.88± 0.25 <sup>a</sup>
Study group(n=49)	Before treatment	39.06± 3.59	32.53± 2.79	22.06± 1.33	1.47± 0.31
	After treatment	33.45± 3.42 <sup>ab</sup>	28.39± 3.81 <sup>ab</sup>	25.46± 2.13 <sup>ab</sup>	1.12± 0.24 <sup>ab</sup>

Note: Consistent with Table 1.

### 3 讨论

对于局部进展期胃癌患者,SOX 方案新辅助治疗是其常用的有效的治疗方案<sup>[5]</sup>,但化疗在杀灭癌细胞的同时,也可导致正常细胞损伤<sup>[6]</sup>。抗程序性死亡受体-1(PD-1)抗体单药作为免疫治疗药物,在局部进展期胃癌治疗中发挥重要作用,为胃癌联合化疗奠定了基础<sup>[7]</sup>。当免疫系统攻击肿瘤细胞,PD-L1 会与 PD-1 结合,实现免疫逃逸<sup>[8]</sup>。既往研究证实信迪利单抗注射液可通过激活免疫系统,攻击与摧毁胃癌患者的肿瘤细胞<sup>[9]</sup>。

本文研究结果显示,信迪利单抗注射液联合 SOX 方案新辅助治疗可降低血清肿瘤标志物水平。局部进展期胃癌患者 CEA<sup>[10]</sup>、CA724<sup>[11]</sup>、CA125<sup>[12]</sup>含量增加,而上述肿瘤标志物可有效反映恶性肿瘤的进展情况。CEA 是一种酸性糖蛋白,存在于内胚层的恶性肿瘤组织中,CA125 为糖蛋白性的肿瘤相关抗原,CA724 是一种类似黏蛋白的糖蛋白复合物,上述三指标均与肿瘤的进展存在密切联系。替吉奥的成分主要为替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾等,可提高体内氟尿嘧啶药物浓度,抑制二氢嘧啶脱氢酶活性,减少氟尿嘧啶脱氧核苷酸的生成,从而增强了抗肿瘤的作用<sup>[13]</sup>。奥沙利铂可通过与细胞质中线粒体 DNA 结合影响肿瘤细胞 DNA 的转录,从而阻止肿瘤细胞扩散<sup>[14]</sup>。信迪利单抗注射液与 T 淋巴细胞表面的 PD-1 分子结合,进一步阻断肿瘤免疫耐受通路,激活 T 淋巴细胞,而激活的 T 淋巴细胞可有效识别肿瘤特异性抗原,进而有效调节患者血清肿瘤标志物,联合化疗发挥良好的提升效果<sup>[15]</sup>。

本研究还发现,信迪利单抗注射液联合 SOX 方案新辅助治疗局部进展期胃癌,可有效减轻免疫抑制。正常的免疫系统机制能够有效识别并清除癌细胞,免疫力下降可导致局部进展期胃癌病情进展,而免疫逃逸也是局部进展期胃癌患者病情恶化的因素之一<sup>[16]</sup>。信迪利单抗注射液作为 PD-1 的单克隆抗体,可通过靶向作用于 PD-1 免疫哨点,解除免疫逃逸,达到治疗目的<sup>[17]</sup>,同时结果也发现信迪利单抗注射液联合 SOX 方案具有较好的安全性。

综上所述,信迪利单抗注射液联合 SOX 方案新辅助治疗局部进展期胃癌,可有效阻止疾病进展,降低血清肿瘤标志物水平,减轻免疫抑制。

#### 参考文献(References)

[1] 竺水银,康晓弘,汪东杰,等.新辅助化疗(SOX 方案)对局部进展期

胃癌的疗效评估[J].浙江创伤外科,2018,23(03):500-501.

- [2] 余超群,潘成文.信迪利单抗注射液治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(18):2612-2616.
- [3] 谭永华,蔡江霞,刘慧利,等.信迪利单抗治疗中晚期肝细胞癌的疗效及安全性[J].介入放射学杂志,2023,32(8):750-754.
- [4] 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.
- [5] 唐炜,郝吉庆,胡楠,等.SOX 方案与奥沙利铂联合卡培他滨对晚期胃癌患者血清 miR-34a 及 let-7i 含量的影响 [J].中国老年学杂志,2023,43(20):4903-4907.
- [6] 张生梅,王亮,毛煜玲,等.老年进展期胃癌根治术联合 SOX 化疗方案疗效及安全性[J].中国老年学杂志,2023,43(16):3896-3898.
- [7] Siddiqui AZ, Almhanna K. Beyond Chemotherapy, PD-1, and HER-2: Novel Targets for Gastric and Esophageal Cancer[J].Cancers (Basel), 2021, 13(17):4322.
- [8] 程钱,陶冀.PD-1/PD-L1 抑制剂为基础的肿瘤免疫治疗疗效标志物的研究进展[J].现代肿瘤医学,2023,31(19):3688-3692.
- [9] 张双燕,王童非,叶翊飞,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.
- [10] 邵思论,翟玥,赵贺.AFP、CA199 及 CEA 在胃癌腹膜转移中的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(6):985-989.
- [11] 陆兴俊,赵太云,王胤,等.血清 CA724、CA19-9 水平联合内镜在胃癌诊断及预后中的价值 [J].中国老年学杂志,2022,42(15):3666-3668.
- [12] 赵棉,张力,赵亚妮.血清肿瘤标志物对胃癌化疗患者治疗效果的评价作用[J].中国肿瘤临床与康复,2019,26(09):1050-1053.
- [13] 冯江山,晁储瑞,赵伟锋,等.阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期胃癌的 Meta 分析[J].中华内分泌外科杂志,2022,16(6):667-672.
- [14] 聂微,严芝强,成兴真,等.奥沙利铂通过自噬诱导胃癌细胞耐药机制[J].实用医学杂志,2022,38(7):828-835.
- [15] 李元元,刘海鹏,沈亦敏,等.程序性死亡受体 1 抑制剂联合化疗在晚期胃癌中的研究进展 [J].中国临床研究,2023,36(9):1342-1347.
- [16] 沈仕俊,甘平,王园园,等.PD-1/PD-L1 通路抑制剂治疗进展期胃癌的研究进展[J].现代肿瘤医学,2021,29(13):2363-2368.
- [17] 杨敏伟,曾冬香,杨全良,等.信迪利单抗在晚期非小细胞肺癌化疗患者中的应用及其血清细胞因子、免疫功能的影响[J].中国临床药理学杂志,2022,38(24):2931-2935.