

中图分类号: R969.4; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)17-0111-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.17.028



# 基于真实世界分析信迪利单抗联合化学治疗方案治疗晚期胃癌的临床疗效及安全性\*

郭芬, 王玉, 时建明, 张璐瑶, 冯颖, 陈乾, 汪丽钰<sup>△</sup>

(南京医科大学附属苏州医院·江苏省苏州市立医院, 江苏 苏州 215001)

**摘要:**目的 探讨真实世界信迪利单抗联合化学治疗(简称化疗)方案治疗晚期胃癌的临床疗效及安全性,以及预后影响因素。方法 回顾性分析医院2019年6月至2022年5月接受信迪利单抗联合化疗治疗的晚期胃癌患者的临床资料,采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验进行生存分析,COX回归模型分析无进展生存期(PFS)的影响因素,并统计不良反应发生情况。结果 82例患者的中位PFS为5.5个月,一线联合治疗中位PFS为7.27个月,显著优于二线联合治疗的5.37个月和后线联合治疗的3.00个月( $P < 0.001$ )。一线联合治疗的客观缓解率为23.08%,显著高于二线联合治疗的6.90%和后线联合治疗的0( $P < 0.05$ )。多因素分析结果显示,腹膜转移和治疗线数是影响PFS的独立因素。最常见的3-4级不良反应为白细胞减少(10.98%)、血小板减少(6.10%)和恶心呕吐(6.10%),与免疫相关的3-4级不良反应主要有甲状腺功能异常(2.44%)和免疫性肺炎(3.66%)。结论 信迪利单抗联合化疗方案可延长晚期胃癌患者的生存期,且不良反应可耐受。

**关键词:**晚期胃癌;信迪利单抗;化学治疗;临床疗效;安全性;影响因素

## Clinical Efficacy and Safety of Combination Chemotherapy Regimen with Sintilimab in the Treatment of Advanced Gastric Cancer Based on Real-World Analysis

GUO Fen, WANG Yu, SHI Jianming, ZHANG Luyao, FENG Ying, CHEN Qian, WANG Liyu

(The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University · Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu, China 215001)

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy and safety of the combination chemotherapy regimen with sintilimab in the treatment of advanced gastric cancer in the real world, and to investigate the prognostic factors. **Methods** The clinical data of patients with advanced gastric cancer treated with combination chemotherapy regimen with sintilimab in the hospital from June 2019 to May 2022 were retrospectively analyzed. The Kaplan-Meier method and Log-rank test was used for survival analysis, the COX proportional hazards regression model was used for the influencing factors of progression-free survival (PFS), and the incidence of adverse reactions was counted. **Results** The median PFS of 82 patients was 5.5 months, while the median PFS of first-line combination therapy was 7.27 months, which was significantly better than the 5.37 months of second-line combination therapy and the 3.00 months of later-line combination therapy ( $P < 0.001$ ). The objective response rate (ORR) of first-line combination therapy was 23.08%, which was significantly higher than 6.90% of second-line combination therapy and 0 of the later-line combination therapy ( $P < 0.05$ ). The results of multivariate analysis showed that peritoneal metastasis and the treatment lines were independent factors affecting PFS. The most common grade 3-4 adverse reactions were leukopenia (10.98%) and thrombocytopenia (6.10%), while the immune-related grade 3-4 adverse reactions were mainly thyroid dysfunction (2.44%) and immune-related pneumonia (3.66%). **Conclusion** The combination chemotherapy regimen with sintilimab can prolong the survival period of patients with advanced gastric cancer, with tolerable adverse reactions.

**Key words:** advanced gastric cancer; sintilimab; chemotherapy; clinical efficacy; safety; influencing factors

\* 基金项目:江苏省苏州市2019年度第十八批科技发展计划项目[SS2019068];苏州市药学会-江苏恒瑞临床药学科研基金项目[Syky201806]。

第一作者:郭芬,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为消化道肿瘤的综合诊治,(电子信箱)guof123@126.com。

<sup>△</sup>通信作者:汪丽钰,女,博士研究生在读,主治医师,研究方向为胃肠道肿瘤和肺癌的诊治,(电子信箱)liyuw2316@126.com。

[12] QU XL, ZHENG B, CHEN TY, et al. Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density to Predict Osteoporotic Fractures in Older Women: A Retrospective Comparative Study[J]. Orthop Surg, 2020, 12(1): 116-123.  
[13] PERRI G, HILL TR, MATHERS JC, et al. Long-Term Selenium - Yeast Supplementation Does Not Affect Bone Turnover Markers: A Randomized Placebo - Controlled Trial[J].

J Bone Miner Res, 2022, 37(11): 2165-2173.  
[14] SAPUNAROVA K, GORANOVA - MARINOVA V, GEORGIEV P, et al. Associations of serum sclerostin with bone mineral density, markers of bone metabolism and thalassaemia characteristics in adult patients with transfusion-dependent beta-thalassaemia[J]. Ann Med, 2020, 52(3/4): 94-108.

(收稿日期:2023-05-16)

国际癌症研究机构(IARC)发布的全球癌症负担数据显示,新发癌症中胃癌排第6位,每年约76.9万例患者死于胃癌<sup>[1]</sup>。近年来,我国胃癌发病率和死亡率虽呈下降趋势,但疾病负担仍较重<sup>[2]</sup>,多数胃癌患者初诊时已为中晚期,化学治疗(简称化疗)一直占治疗的主导地位,但患者中位总生存期(OS)不足12个月<sup>[3]</sup>。曲妥珠单抗联合化疗治疗人表皮生长因子受体2(HER2)阳性胃癌患者有OS的获益,但HER2阳性的比例仅为12%~15%<sup>[4-5]</sup>。近年来,免疫检查点抑制剂广泛用于多个瘤种,纳武利尤单抗联合化疗在晚期胃癌一线治疗中可实现OS与无进展生存期(PFS)的双重获益<sup>[6]</sup>,以程序性死亡蛋白-1(PD-1)抑制剂为基础的免疫联合治疗也获批胃癌一线的适应证。XU等<sup>[7]</sup>的研究也证实了信迪利单抗联合化疗方案在晚期胃癌一线治疗中的临床价值。但所有临床试验均有严格的纳入与排除标准,目前尚缺乏胃癌免疫治疗的真实世界数据。本研究中探讨了真实世界信迪利单抗联合化疗方案治疗晚期胃癌的临床疗效和安全性。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合病理学诊断依据;影像学确定为晚期转移性患者;临床资料及随访记录完整;预计生存期不短于3个月;美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能评分不超过2分;至少接受信迪利单抗治疗2个周期,同步联合晚期胃癌常用化疗或靶向治疗,HER2阳性患者允许接受抗HER2治疗;至少有1个可评估病灶。本研究方案经我院医学伦理委员会审查,符合回顾性临床研究要求;患者均自愿签署免疫和/或化疗、靶向治疗知情同意书。

排除标准:合并免疫缺陷疾病;正在接受全身免疫抑制治疗,有活动性自身免疫或感染性疾病;严重的心、肝、肾功能损伤;对治疗药物的活性成分或辅料过敏。

病例选择:选取我院2019年6月1日至2022年5月31日接受信迪利单抗联合化疗方案治疗的晚期胃癌或胃食管结合部腺癌住院患者82例,年龄26~85岁,14例经免疫组化或荧光原位杂交(FISH)确定为HER2阳性。详见表1。

### 1.2 方法

所有患者均接受信迪利单抗注射液(信达生物制药<苏州>有限公司,国药准字S20180016,规格为每瓶100 mg:10 mL)联合化疗方案治疗,信迪利单抗每次200 mg,每3周静脉给药1次;化疗药物为紫杉类、氟尿嘧啶类或铂类药物,抗血管生成靶向药物为阿帕替尼或安罗替尼。患者治疗至疾病进展,或产生不可耐受的

不良反应,或经济无法承受。

表1 患者一般资料(n=82)

Tab. 1 General data of patients (n=82)

项目	例数	构成比(%)	项目	例数	构成比(%)		
性别	男	59	71.95	腹膜转移	有	34	41.46
	女	23	28.05	无	48	58.54	
年龄	>65岁	45	54.88	HER2突变	是	14	17.03
	≤65岁	37	45.12	否	48	58.54	
肿瘤部位	食管胃底部	24	29.27	不详	20	24.39	
	胃体部	23	28.05	微卫星状态	稳定	43	52.44
	幽门胃窦部	35	42.68	不稳定	3	3.66	
分化程度	低-未分化	41	50.00	不详	36	43.90	
	中-高分化	29	35.37	治疗线数	一线联合	39	47.56
	不详	12	14.63	二线联合	29	35.37	
肝转移	有	27	32.93	后线联合	14	17.07	
	无	55	67.07	联用药物	小分子TKI类药物	12	14.63
肺转移	有	11	13.41	赫赛汀	8	9.76	
	无	71	86.59	化疗药物	62	75.61	

注:TKI指酪氨酸激酶抑制剂。

Note:TKI refers to tyrosine kinase inhibitor.

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

临床疗效:主要终点为PFS,定义为患者开始治疗至疾病进展或死亡的间期;次要终点为疾病控制率(DCR)、客观缓解率(ORR),按实体瘤疗效评定标准(RECIST)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。DCR=(CR+PR+SD)/总人数×100%,ORR=(CR+PR)/总人数×100%。

安全性:统计与治疗相关的不良反应,采用美国国立癌症研究所《不良事件通用术语标准》5.0版进行分级;免疫相关不良反应按中国临床肿瘤学会(CSCO)《2021免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》进行分级。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示;采用Kaplan-Meier法进行生存分析并绘制生存曲线,以Log-rank检验进行显著性检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。多因素分析采用COX回归模型。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

#### 2.1.1 主要终点

随访至2022年10月30日,患者PFS为1.0~21.8个月,中位PFS为5.5个月,详见图1。一线联合治疗PFS为1.17~21.80个月,中位PFS为7.27个月;显著优于二线联合治疗的5.37个月和后线联合治疗的3.00个月,PFS分别为1.47~18.80个月、1.00~9.30个月。不同治疗线数间比较,差异显著( $\chi^2 = 24.232, P < 0.001$ ),Kaplan-Meier生存曲线见图2。

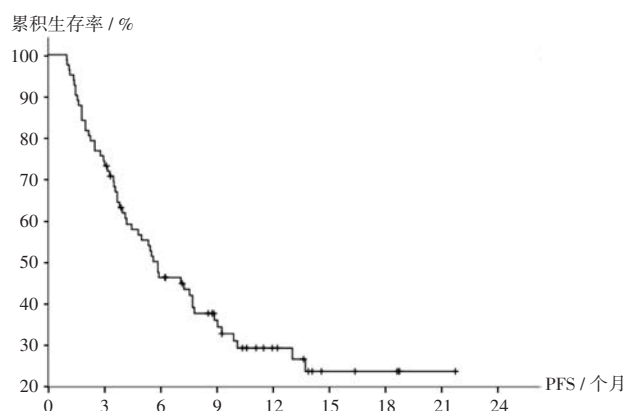


图1 患者PFS的Kaplan - Meier生存曲线

Fig. 1 Kaplan - Meier survival curve of patients' PFS

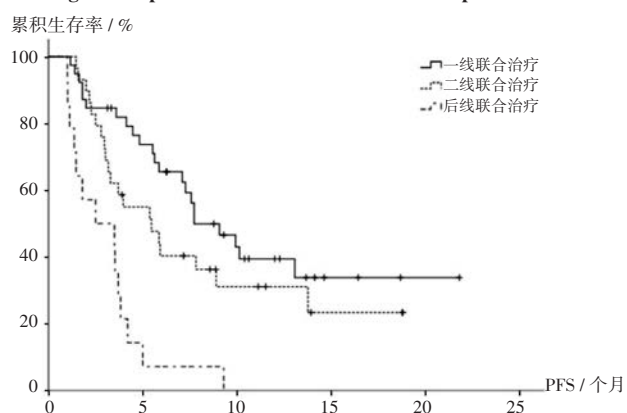


图2 不同治疗线数患者PFS的Kaplan - Meier生存曲线

Fig. 2 Kaplan - Meier survival curves of patients' PFS in different treatment lines

### 2.1.2 次要终点

一线联合治疗ORR为23.08%,显著高于二线联合治疗的6.90%和后线联合治疗的0( $P < 0.05$ )。详见表2。

表2 不同治疗线数患者的临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy of different treatment lines [case(%)]

治疗线数	CR	PR	SD	PD	DCR	ORR
一线联合治疗(n=39)	0(0)	9(23.08)	23(58.97)	7(17.95)	32(82.05)	9(23.08)
二线联合治疗(n=29)	0(0)	2(6.90)*	16(55.17)	11(37.93)	18(62.07)	2(6.90)*
三线联合治疗(n=14)	0(0)	0(0)*	6(42.86)	8(57.14)	6(42.86)	0(0)*

注:与一线联合治疗比较,\* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those of the first - line combination therapy, \* $P < 0.05$ .

### 2.1.3 预后影响因素分析

纳入性别、年龄、肿瘤部位、分化程度、肝转移、肺转移、腹膜转移、HER2突变、微卫星状态、治疗线数,采用COX逐步回归法(Backward Wald)进行多因素分析。结果显示,腹膜转移和治疗线数是影响PFS的独立影响因素,详见表3。通过Kaplan - Meier生存曲线和Log - rank检验对腹膜转移进行单因素分析,结果显示,无腹

膜转移患者PFS显著优于腹膜转移患者( $\chi^2 = 8.070$ ,  $P = 0.005$ ),详见图3。

表3 PFS影响因素的多因素分析结果

Tab. 3 Multivariate analysis of influencing factors of PFS

影响因素	r	标准误	Wald值	P值	RR(95%CI)
腹膜转移	0.841	0.281	8.965	0.003	2.319(1.337,4.023)
治疗线数	0.781	0.189	16.984	0.000	2.183(1.506,3.164)

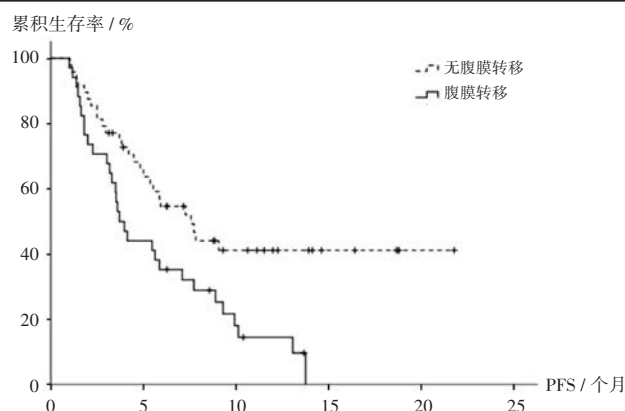


图3 腹膜转移与无转移患者的Kaplan - Meier生存曲线

Fig. 3 Kaplan - Meier survival curves of patients with peritoneal metastasis and non - peritoneal metastasis

### 2.2 不良反应

所有患者至少发生1种与治疗相关的不良反应,多为1 - 2级,3 - 4级不良反应最常见的为白细胞减少、血小板减少和恶心呕吐,与免疫相关的不良反应主要为甲状腺功能异常和免疫性肺炎,详见表4。7例因出现3 - 4级免疫相关不良反应而导致停药,未观察到与治疗相关的死亡病例。

表4 患者治疗相关不良反应发生情况[例(%),n=82]

Tab. 4 Incidence of treatment - related adverse reactions in patients [case (%),n=82]

不良反应	1-2级	3-4级	不良反应	1-2级	3-4级
贫血	30(36.59)	2(2.44)	甲状腺功能异常	13(15.85)	2(2.44)
白细胞减少	28(34.15)	9(10.98)	恶心呕吐	26(31.71)	5(6.10)
血小板减少	16(19.51)	5(6.10)	免疫性结肠炎	1(1.22)	0(0)
转氨酶升高	16(19.51)	3(3.66)	免疫性肺炎	4(4.88)	3(3.66)
胆红素升高	8(9.76)	0(0)	免疫性垂体炎	1(1.22)	0(0)
肾功能异常	7(8.54)	1(1.22)	皮疹	3(3.66)	1(1.22)

### 3 讨论

胃癌是高度异质性恶性肿瘤,预后较差,且治疗难度大,晚期患者是临床治疗难点。应用传统的手术、放射治疗(简称放疗)和化疗等手段,晚期胃癌患者的中位OS很难超过1年<sup>[3]</sup>。免疫检查点抑制剂因其独特的作用机制很大程度上改变了肿瘤治疗模式<sup>[8-10]</sup>,也成为胃癌治疗的突破点<sup>[6,11-12]</sup>。欧洲药品管理局(EMA)与美国食品和药物管理局(FDA)均鼓励对真实世界的数据进行分析,以进行药品安全性和有效性监

测<sup>[13-14]</sup>,这也是临床药师全面评价药品的安全性、有效性、合理性的有效模式<sup>[15]</sup>。

信迪利单抗具有与帕博利珠单抗和纳武利尤单抗相似的抗肿瘤作用,经济优势更明显,临床使用广泛。本研究中所有患者中位PFS为5.5个月,一线联合治疗中位PFS为7.27个月,显著优于二线联合治疗的5.37个月和多线联合治疗的3.00个月。KANG等<sup>[12]</sup>研究显示,纳武利尤单抗三线单药治疗晚期胃癌死亡风险降低(38%),中位OS为5.26个月,且无论程序性死亡受体配体1(PD-L1)表达如何,患者均有OS获益。SHEN等<sup>[16]</sup>研究显示,免疫联合化疗一线治疗晚期胃癌的中位OS为14.3个月,中位PFS为8.3个月,全人群ORR为59%。XU等<sup>[7]</sup>研究显示,胃/胃食管结合部腺癌一线联合治疗中,信迪利单抗联合化疗在PD-L1联合阳性评分不低于5分人群和全人群中OS和PFS均显著获益,全人群中位PFS为7.1个月,中位OS为15.2个月。本研究结果也发现,信迪利单抗联合治疗晚期胃癌的有效性良好,一线联合治疗的ORR和DCR均优于二线或后线联合治疗。免疫检查点抑制剂通过阻断PD-1与PD-L1结合,恢复T淋巴细胞活性以杀伤肿瘤细胞,需要有良好的免疫状态,这可能与一线治疗时患者的免疫功能相对优于后线有关,但目前对于免疫治疗线数与疗效的相关性仍存在争议<sup>[17]</sup>。

胃癌腹膜转移发生率高是影响胃癌预后的重要因素。由表3可知,腹膜转移是影响患者PFS获益的独立因素之一,腹膜转移患者PFS明显差于无腹膜转移患者。MURO等<sup>[11]</sup>研究显示,有无腹膜转移的胃癌患者接受纳武利尤单抗治疗的生存获益无显著差异,但腹膜转移亚组患者的数量相对较少,生存获益略差于无腹膜转移亚组。一项多中心回顾性研究显示,腹膜转移患者接受纳武利尤单抗治疗的缓解率显著低于无腹膜转移者( $P = 0.021$ )<sup>[18]</sup>。另一项纳武利尤单抗治疗晚期胃癌的真实世界观察性研究中发现腹膜转移的存在是影响OS和PFS的独立预后因素<sup>[19]</sup>。目前,免疫治疗对胃癌腹膜转移患者的生存获益仍有限,需进一步探索如何早期、有效地预防腹膜转移,或针对腹膜转移胃癌患者制订不同联合治疗方案以提升预后。

目前,免疫治疗尚缺乏确切的生物标志物来预测其疗效。有研究提示,PD-L1表达水平、肿瘤突变负荷、EB病毒阳性和错配修复缺陷/微卫星状态不稳定性高等可能是预测疗效的潜在生物标志物,但未被证明具有特异性<sup>[20]</sup>。该真实世界研究为回顾性资料,绝大多数患者未接受基因检测,无法进行敏感人群的探索性分析来寻找优势人群,但结合多项大型临床研究结果均提示有全人群的生存获益,在缺少有效标志物筛选情况下,本研究结果也显示信迪利单抗联合治疗晚期

胃癌的有效性。此外,患者总体耐受性良好,多为1-2级不良反应,免疫相关的3-4级不良反应主要为免疫性肺炎、甲状腺功能异常和皮肤异常,提示在临床应用信迪利单抗的过程中需密切关注免疫相关不良反应的发生并及时处理<sup>[21]</sup>。

#### 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209 - 249.
- [2] ZHENG R, ZHANG S, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *Journal of the National Cancer Center*, 2022, 2(1): 1 - 9.
- [3] ZHANG XY, ZHANG PY. Gastric cancer: somatic genetics as a guide to therapy [J]. *Journal of Medical Genetics*, 2017, 54(5): 305 - 312.
- [4] BANG YJ, VAN CUTSEM E, FEYEREISLOVA A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2 - positive advanced gastric or gastro - oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open - label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687 - 697.
- [5] SHITARA K, BABA E, FUJITANI K, et al. Discovery and development of trastuzumab deruxtecan and safety management for patients with HER2 - positive gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(4): 780 - 789.
- [6] JANJIGIAN YY, SHITARA K, MOEHLER M, et al. First - line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro - oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open - label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 27 - 40.
- [7] XU J, JIANG H, PAN Y, et al. Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first - line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT - 16): First results of a randomized, double - blind, phase III study [J]. *Annals of Oncology*, 2021, 32(Suppl 5): S1283 - S1346.
- [8] PARDOLL DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252 - 264.
- [9] CARLISLE JW, STEUER CE, OWONIKOKO TK, et al. An update on the immune landscape in lung and head and neck cancers [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(6): 505 - 517.
- [10] KENNEDY LB, SALAMA AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(2): 86 - 104.
- [11] MURO K, CHUNG HC, SHANKARAN V, et al. Pembrolizumab for patients with PD - L1 - positive advanced gastric cancer (KEYNOTE - 012): a multicentre, open - label, phase 1b trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 717 - 726.
- [12] KANG YK, BOKU N, SATOH T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro - oesophageal junction cancer