

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)23-0103-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.23.023



帕博利珠单抗联合XELOX治疗胃癌临床观察*

王建, 赵明佐, 蒋学通, 吴建强, 马小明

(南京鼓楼医院集团宿迁医院, 江苏 宿迁 223800)

摘要:目的 探讨帕博利珠单抗联合XELOX(卡培他滨+奥沙利铂)治疗胃癌的临床疗效,以及对患者生存率及T淋巴细胞水平的影响。方法 选取医院2019年2月至2022年2月收治的胃癌患者88例,按抽签法随机分为观察组和对照组,各44例。对照组予XELOX方案化疗(简称化疗),观察组予帕博利珠单抗+XELOX方案化疗,两组患者均以3周为1个疗程。结果 观察组客观缓解率和疾病控制率分别为72.73%和95.45%,均显著高于对照组的47.73%和79.55%($P < 0.05$)。化疗后,两组患者的T淋巴细胞亚群 CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ 水平均显著升高($P < 0.05$), CD_8^+ 水平显著降低($P < 0.05$),且观察组显著优于对照组($P < 0.05$);两组患者测定量表体系之胃癌量表(QLICP-ST)的各项评分均显著升高($P < 0.05$),且观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。观察组和对照组不良反应发生率相当(72.73%比56.82%, $P > 0.05$)。Kaplan-Meier生存分析显示,观察组和对照组随访期间累积生存率相当(92.50%比82.93%, $P = 0.176$)。结论 帕博利珠单抗联合XELOX治疗胃癌的临床疗效良好,可有效改善患者的T淋巴细胞亚群水平,增强免疫力,提高生命质量,且安全性良好。

关键词:帕博利珠单抗;卡培他滨;奥沙利铂;胃癌;生存率;T淋巴细胞

Clinical Observation of Pembrolizumab Combined with XELOX in the Treatment of Gastric Cancer

WANG Jian, ZHAO Mingzuo, JIANG Xuetong, WU Jianqiang, MA Xiaoming

(Suqian Hospital, Nanjing Gulou Hospital Group, Suqian, Jiangsu, China 223800)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of pembrolizumab combined with XELOX (capecitabine + oxaliplatin) in the treatment of gastric cancer, and its effect on the survival rate and T lymphocyte levels of patients. **Methods** A total of 88 patients with gastric cancer admitted to the hospital from February 2019 to February 2022 were selected and randomly divided into the observation group and the control group by the lottery method, with 44 cases in each group. The patients in the control group were treated with XELOX regimen chemotherapy, while the patients in the observation group were treated with pembrolizumab+XELOX regimen chemotherapy. Both groups were treated for one course with three weeks as a course. **Results** The objective remission rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the observation group were 72.73% and 95.45%, which were significantly higher than 47.73% and 79.55% in the control group ($P < 0.05$). After chemotherapy, the levels of CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ in the two groups significantly increased, while the level of CD_8^+ significantly decreased, and those in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The Quality of Life Instruments for Cancer Patients - Stomach Tumor (QLICP-ST) score in the two groups significantly increased ($P < 0.05$), and that in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was comparable to that in the control group (72.73% vs. 56.82%, $P > 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the cumulative survival rate in the observation group was comparable to that in the control group during follow-up (92.50% vs. 82.93%, $P = 0.176$). **Conclusion** Pembrolizumab combined with XELOX in the treatment of gastric cancer has good clinical efficacy and safety, which can effectively improve the level of T lymphocyte subsets, enhance immunity, and improve quality of life.

Key words: pembrolizumab; capecitabine; oxaliplatin; gastric cancer; survival rate; T lymphocytes

我国胃癌发病率仅次于肺癌,患者5年生存率仅5%~15%,早期胃癌无特异性症状,大部分患者确诊时已是进展期或晚期,虽可行根治性手术治疗,但微小转移灶使其术后易复发、转移,预后较差^[1-2]。化疗(简称化疗)是进展期胃癌及晚期胃癌的主要治疗手段。研究证实,晚期胃癌接受化疗比只接受最佳支持治疗者的生存质量及总生存期均有优势^[3]。卡培他滨联合

奥沙利铂(XELOX)是临床常用胃癌治疗方案,但预后较差,且患者耐受性差,副作用明显。帕博利珠单抗是一种程序性死亡受体1(PD-1)抗体,较常规化疗可显著改善晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的总生存期^[4]。但前期研究^[5]显示,帕博利珠单抗对程序性死亡受体配体1(PD-L1)阳性且综合阳性评分(CPS)不低于1分的进展期胃癌患者的疗效仅为15%,多数患者未见任何

*基金项目:江苏省科学技术协会青年科技人才托举工程项目[Z2020177]。

第一作者:王建,男,硕士,副主任医师,研究方向为胃肠肿瘤与减重代谢等,(电子信箱)wangjian198210@163.com。

获益。因此,进展期胃癌患者需采用联合治疗以克服 PD-1 治疗的耐药性。基于此,本研究中探讨了帕博利珠单抗联合 XELOX 治疗胃癌的临床疗效,以及对患者生存率及 T 淋巴细胞水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合胃癌诊断标准^[6],经胃镜等检查确诊;卡氏功能状态评分超过 60 分;生命体征平稳。本研究方案经我院医学伦理委员会批准(伦理批件号为 sqy201901013),患者均签署知情同意书。

排除标准:伴严重内科并发症;化疗禁忌证;依从性差;既往 6 个月内接受过放化疗;其他恶性肿瘤史;脑转移;预计生存时间低于 3 个月;凝血功能异常;伴传染性疾病;对研究所用药物过敏。

病例选择与分组:选取我院 2019 年 2 月至 2022 年 2 月收治的胃癌患者 88 例,按抽签法随机分为观察组和对照组,各 44 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

1.2 方法

对照组予 XELOX 方案化疗,第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂(Sanofi - Aventis France, 国药准字 J20150117,规格每瓶 50 mg)130 mg/m²,第 1 天至第 14 天口服卡培他滨片(上海罗氏制药有限公司,国药准字 H20073024,规格为每片 0.5 g)1 500 mg,每日 2 次。观察组在对照组基础上予帕博利珠单抗注射液(Merck Sharp & Dohme LLC., 国药准字 SJ20180019,规格为每支 4 mL:100 mg),每 3 周静脉注射 1 次,每次 200 mg。两组均以 3 周为 1 个疗程,直至疾病进展,出现不耐受毒性反应,或中途退出研究为止。化疗前后每周进行常规检查,化疗期间予常规对症处理。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)T 淋巴细胞水平。分别于化疗前后采集患者的静脉血各 3 mL,离心,取上清液,采用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群 CD₃⁺,CD₄⁺,CD₈⁺ 水平,并计算 CD₄⁺/CD₈⁺ 比值。2)生命质量。分别于化疗前后采用生命质量测定量表体系之胃癌量表(QLICP-ST)评估,

量表包括心理、躯体及社会功能和胃癌特异模块。采用 0~4 分 5 级评分法,总分为 39~195 分,分值越高,表明生命质量越高。3)生存状况。治疗结束后行 1 年随访,包括定期回院复查或电话随访,并统计累积生存情况。终点事件定义为随访期间因任何原因引起死亡,并将最后 1 次随访时间计算为死亡时间,失访者以最后随访时间为截止日期。4)不良反应。统计治疗期间不良反应发生情况,包括贫血、腹泻、恶心呕吐、白细胞减少、血小板减少、手足综合征等。

疗效判定^[7]:完全缓解(CR),目标病灶消失,且持续时间不短于 4 周;部分缓解(PR),病灶较治疗前降幅不低于 50%,且持续时间不短于 4 周;疾病稳定(SD),病灶较治疗前降幅低于 50%,或增幅不超过 25%,且持续时间不短于 4 周;疾病进展(PD),病灶增幅超过 25% 或出现新的病灶。客观缓解率(ORR) = (CR + PR) / 总例数 × 100%,疾病控制率(DCR) = (CR + PR + SD) / 总例数 × 100%。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析,并绘制 Kaplan - Meier 生存曲线。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;通过 Log - rank 检验生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

观察组失访 4 例,死亡 3 例(7.50%),累积生存 37 例(92.50%);对照组失访 3 例,死亡 7 例(17.07%),累积生存 34 例(82.93%)。Kaplan - Meier 生存分析结果显示,两组随访期间累积生存率无显著差异($P = 0.176$)。其余结果见表 2 至表 5,1 年生存曲线见图 1。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 44$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups
[case(%), $n = 44$]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组	12(27.27)	20(45.45)	10(22.73)	2(4.55)	32(72.73)	42(95.45)
对照组	7(15.91)	14(31.82)	14(31.82)	9(20.45)	21(47.73)	35(79.55)
χ^2 值					5.740	7.611
P 值					0.017	0.006

表 1 两组患者一般资料比较($n = 44$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 44$)

组别	性别 (男/女,例)	病理分期[例(%)]			年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病理类型[例(%)]			
		Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期		低分化腺癌	中分化腺癌	黏液腺癌	印戒细胞癌
观察组	27/17	14(31.82)	23(52.27)	7(15.91)	56.78 ± 7.64	18(40.91)	9(20.45)	9(20.45)	8(18.18)
对照组	25/19	13(29.55)	22(50.00)	9(20.45)	57.05 ± 7.42	19(43.18)	8(18.18)	8(18.18)	9(20.45)
χ^2/t 值	0.188		0.309		0.168		0.204		
P 值	0.665		0.857		0.867		0.977		

表 3 两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{X} \pm s, n = 44$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ / CD ₈ ⁺	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
观察组	58.01 ± 5.12	69.01 ± 5.95 ^a	36.07 ± 3.42	47.43 ± 4.26 ^a	33.95 ± 3.34	21.08 ± 2.03 ^a	1.06 ± 0.11	2.25 ± 0.22 ^a
对照组	57.54 ± 4.87	64.02 ± 6.13 ^a	35.88 ± 3.55	42.21 ± 4.05 ^a	34.10 ± 3.28	25.96 ± 2.74 ^a	1.05 ± 0.09	1.63 ± 0.15 ^a
t 值	0.441	3.875	0.256	5.891	0.213	9.493	0.467	15.445
P 值	0.660	0.000	0.799	0.000	0.832	0.000	0.642	0.000

注:与本组化疗前比较,^a $P < 0.05$ 。表 4 同。
Note:Compared with those before chemotherapy,^a $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 4).

表 4 两组患者 QLICP - ST 评分比较 ($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 44$)

组别	心理功能		躯体功能		社会功能		胃癌特异模块	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
观察组	19.64 ± 2.47	24.31 ± 3.45 ^a	14.55 ± 1.74	19.33 ± 2.54 ^a	15.38 ± 1.89	18.21 ± 2.46 ^a	14.78 ± 1.86	19.61 ± 2.76 ^a
对照组	19.78 ± 2.57	22.54 ± 3.22 ^a	14.72 ± 1.85	17.78 ± 2.45 ^a	15.55 ± 2.07	16.94 ± 2.38 ^a	14.88 ± 1.91	17.66 ± 2.54 ^a
t 值	0.261	2.488	0.444	2.913	0.402	2.461	0.249	3.448
P 值	0.795	0.015	0.658	0.005	0.689	0.016	0.804	0.001

表 5 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%), $n = 44$]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), $n = 44$]							
组别	贫血	腹泻	恶心呕吐	白细胞减少	血小板减少	手足综合征	合计
观察组	6(13.64)	6(13.64)	5(11.36)	4(9.09)	3(6.82)	8(18.18)	32(72.73)
对照组	9(20.45)	3(6.82)	4(9.09)	2(4.55)	2(4.55)	5(11.36)	25(56.82)
χ^2 值							2.440
P 值							0.118

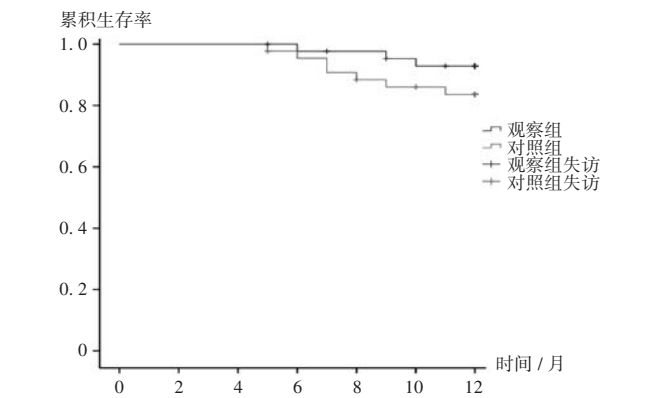


图 1 两组患者 1 年生存曲线
Fig. 1 1 - year survival curves in the two groups

3 讨论

胃癌早期症状不典型,确诊率不足 10%,确诊时多为进展期或晚期,已错过最佳手术根治时机^[8]。进展期胃癌主要化疗方案包括 XELOX, FOLFOX, SOX 等,但耐药性、毒副作用限制治疗方案的疗效,严重影响患者的生命质量。帕博利珠单抗是一种人源化靶向 PD - 1 的抗体抑制剂,通过阻断 PD - 1 / PD - L1 通路,增强免疫

细胞对癌细胞的杀伤力^[9]。据报道,帕博利珠单抗联合铂类药物化疗可改善 PD - L1 阳性、CPS ≥ 10 分的晚期食管癌患者总生存期与无进展生存期^[10]。一项 I 期临床试验^[11]显示,帕博利珠单抗治疗 PD - L1 阳性表达胃癌及难治性转移胃癌患者具有临床有效性与安全性。本研究结果显示,观察组的 ORR 和 DCR 均显著高于对照组,且化疗后观察组 T 淋巴细胞亚群水平均显著优于对照组,提示帕博利珠单抗联合 XELOX 治疗胃癌的临床疗效好,可有效改善患者的免疫功能。分析原因,可能是因为帕博利珠单抗可通过结合 PD - 1 受体,阻断 PD - 1 / PD - L1 通路,下调肿瘤标志物表达水平,对肿瘤形成免疫治疗,提高患者的 ORR 和 DCR。T 淋巴细胞亚群是主要免疫应答形式,CD₄⁺ 可辅助 / 诱导 T 淋巴细胞增强细胞免疫,发挥抗肿瘤作用,促进 B 淋巴细胞增殖,产生抗体;CD₈⁺ 具有细胞毒和抑制作用,可负反馈抑制 CD₄⁺ 的表达,抑制细胞和体液免疫,CD₈⁺ 的增多为肿瘤细胞增殖、转移提供了条件。CD₄⁺ / CD₈⁺ 比值反映机体免疫平衡状态,比值下降表明机体处于免疫抑制状态^[12 - 14]。相关研究显示,PD - 1 与 PD - L1 结合可抑制 CD₄⁺ 和 CD₈⁺ 的增殖与活化,降低肿瘤局部环境 T 淋巴细胞的杀伤力,导致肿瘤免疫逃逸,促使肿瘤生长^[15]。帕博利珠单抗阻断 PD - 1 / PD - L1 通路作用,一定程度上可缓解免疫抑制状态,正向调节机体免疫系统,促进免疫细胞激活,增强抗肿瘤作用,利于预后与生存。BANG 等^[16]的研究结果显示,帕博利珠单抗联合顺铂 + 卡培他滨 / 5 - 氟尿嘧啶一线治疗进展期胃癌等的 ORR 为 60%,且帕博利珠单抗单用对 PD - L1 阳性

且CPS超过1分的患者中抗肿瘤效果与安全性好。陈维英等^[17]研究发现,帕博利珠单抗联合卡铂、紫杉醇三联方案治疗NSCLC的ORR为51.28%,且安全性可控。本研究结果与上述研究结果相似,表明联合治疗胃癌能提高临床疗效,增强机体免疫力,达到抗肿瘤的目的。

本研究结果显示,化疗后,观察组患者的QLICP-ST各项评分均显著高于对照组,提示帕博利珠单抗联合XELOX治疗可显著提高胃癌患者的生命质量,可能是因为联合治疗方案可显著增强免疫功能,达到抑制肿瘤生长、缩小病灶目的。多项研究证实,帕博利珠单抗联合其他化疗方案具有增强恶性肿瘤临床疗效的作用,但需关注联合治疗所带来的不良影响^[18-19]。帕博利珠单抗的主要不良反应包括腹泻、恶心、甲亢、味觉减退等,但张新伟等^[20]的研究结果显示,帕博利珠单抗联合新辅助化疗治疗Ⅱ期、Ⅲ期食管癌不良反应均较常见,且反应程度较轻,证实了帕博利珠单抗联合其他化疗方案治疗具有良好的安全性。王俊松等^[21]研究发现,帕博利珠单抗联合XELOX方案治疗胃癌,白细胞和血小板减少、贫血、甲状腺功能减退等不良反应显著少于单纯XELOX方案治疗的对照组,表明联合治疗胃癌临床疗效明确,且不良反应可控,具有较高的安全性。本研究结果显示,两组患者不良反应发生率相当,表明联合治疗临床疗效确切,且安全性较好。不排除治疗过程中出现严重不良反应用医师会停止治疗的情况,导致不良反应发生率降低。另外,本研究中,两组患者随访1年后,观察组累积生存率为92.50%,对照组累积生存率为82.93%,表明帕博利珠单抗可有效延长癌症患者的生存时间,但无显著差异,与许德颖^[22]的研究结果相似。分析原因,可能是因本研究样本量较少,随访时间较短,后续需进一步深入探讨帕博利珠单抗联合XELOX对胃癌患者生存时间的影响。

综上所述,帕博利珠单抗联合XELOX治疗胃癌的疗效良好,可有效改善患者的T淋巴细胞亚群水平,增强免疫力,提高生命质量,且安全性良好。

参考文献

- [1] 曹毛毛,李贺,孙殿钦,等. 2000-2019年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. 中华消化外科杂志,2021,20(1):102-109.
- [2] 易颜琳,张学云,郑松柏. 我国胃癌流行病学变迁和启示[J]. 胃肠病学,2021,26(8):489-493.
- [3] 陈延群,莫海云. DOF方案与XELOX方案一线治疗进展期胃癌疗效对比[J]. 中华肿瘤防治杂志,2021,28(10):782-787.
- [4] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(7):537-546.
- [5] CHAO J, FUCHS CS, SHITARA K, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(6):895-902.
- [6] 杨顺娥,徐兵问,王喜艳. 简明临床肿瘤学[M]. 西安:西安交通大学出版社,2015:197.
- [7] 陈智伟,廖美琳. RECIST标准在肿瘤治疗疗效评价中的应用[J]. 中国肿瘤,2004,13(10):616-618.
- [8] 李健,马麒麟,任瑾,等. 胃癌影响因素研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志,2020,34(5):466-470.
- [9] GALSKEY MD, HOIMES CJ, NECCHI A, et al. Perioperative pembrolizumab therapy in muscle-invasive bladder cancer: Phase III KEYNOTE-866 and KEYNOTE-905/EV-303[J]. Future Oncol, 2021, 17(24):3137-3150.
- [10] JONG-MU S, LIN S, SHAH MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J]. The Lancet, 2021, 398(10302):759-771.
- [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 Oncology, 2016, 17(6):717-726.
- [12] 戴斌,黄翠萍,曹喆,等. PD-1抑制剂对晚期非小细胞肺癌患者T淋巴细胞亚群、NK细胞及抑制性免疫检查点的影响[J]. 中国老年学杂志,2021,41(7):1393-1396.
- [13] HERBST RS, GARON EB, KIM DW, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(10):1718-1732.
- [14] 郭英,郑峰,邹长鹏,等. 贝伐珠单抗联合XELOX方案对胃癌患者T淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 中国药业, 2021, 30(3):28-30.
- [15] RODRÍGUEZ-ABREU D, POWELL SF, HOCHMAIR MJ, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189[J]. Ann Oncol, 2021, 32(7):881-895.
- [16] BANG YJ, KANG YK, CATENACCI DV, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II non-randomized KEYNOTE-059 study [J]. Gastric Cancer, 2019, 22(4):828-837.
- [17] 陈维英,净卫娟,辛玉珍,等. 帕博利珠单抗联合卡铂、白蛋白紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性[J]. 山东医药,2021,61(13):65-68.
- [18] 王芸,王郁阳,姜曼,等. 帕博利珠单抗对晚期非小细胞肺癌患者T淋巴细胞亚群的影响及疗效观测[J]. 中国