

同步放化疗对直肠癌根治术后患者的 临床疗效与肿瘤标志物的影响

黄金杜, 邵剑锋, 唐慧研

(肇庆市第一人民医院肿瘤科四区, 广东 肇庆 526000)

摘要: **目的** 探讨同步放化疗对直肠癌根治术后患者临床治疗效果及血清糖类抗原 125 (CA125)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 199 (CA199) 水平的影响, 为临床治疗该疾病提供参考依据。**方法** 按照随机数字表法将 2016 年 9 月至 2018 年 9 月于肇庆市第一人民医院进行直肠癌根治术的 40 例患者分为两组, 各 20 例。对照组患者于术后进行三维适形放疗, 共治疗 5 周, 观察组患者于术后进行同步放化疗治疗, 以 21 d 为 1 个治疗周期, 连续治疗 3 个周期, 并在治疗结束后对所有患者进行为期 3 年的随访。观察两组患者治疗后疾病改善情况, 治疗前后血清 CA125、CEA、CA199 水平, 以及治疗期间的不良反应发生情况与随访结束后的预后效果。**结果** 治疗后, 观察组患者的疾病总改善率显著高于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 CA125、CEA、CA199 水平均显著降低, 且观察组显著低于对照组; 治疗期间观察组患者的腹泻、白细胞减少发生率均显著高于对照组; 随访后, 观察组患者的 3 年总体生存率显著高于对照组 (均 $P < 0.05$); 而两组患者治疗期间血小板减少、放射性肠炎、恶心呕吐情况的发生率, 以及随访后局部复发率与远处转移率经比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。**结论** 同步放化疗治疗能够有效提升直肠癌根治术后患者的治疗效果, 抑制肿瘤标志物的表达, 延长生存周期, 虽然增加了不良反应的发生, 但是患者均可耐受, 未增加治疗风险。

关键词: 直肠癌根治术; 三维适形放疗; 卡培他滨; 奥沙利铂; 肿瘤标志物

中图分类号: R735.3+7

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.14.0049.03

直肠癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤, 肿瘤细胞可转移至患者的肺部、肝脏、淋巴结甚至骨骼转移。针对此类患者, 临床常采取积极有效的直肠癌根治术进行治疗, 有效切除病灶, 减轻患者痛苦, 但单纯的手术治疗, 术中可能对病灶清除不彻底, 术后疾病易复发, 对患者的生活质量影响较大。近年来, 多项研究指出, 直肠癌根治术后给予放疗能够更好地控制肿瘤复发, 提升患者生存率, 临床疗效显著; 而与单独放疗相比, 同步放化疗能够同时叠加放疗和化疗的双重治疗效果, 进而更好地对微小病灶与局部肿瘤进行控制, 有效降低患者疾病复发率, 延缓肿瘤病灶转移, 最终提升预后效果, 延长患者生存周期^[1-2]。故而, 本研究主要分析了同步放化疗对直肠癌根治术后患者临床治疗效果及血清糖类抗原 125 (CA125)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 199 (CA199) 水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将 2016 年 9 月至 2018 年 9 月于肇庆市第一人民医院进行直肠癌根治术的 40 例患者分为两组。对照组 (20 例) 中男、女患者分别为 12、8 例; 年龄 38~68 岁, 平均 (50.47±5.19) 岁; 肿瘤 TNM 分期^[3]: II 期 13 例, III 期 7 例; 分化程度: 高度分化 7 例, 中度分化 7 例, 低度分化 6 例; 手术方式: 经腹会阴

联合直肠癌根治术 8 例, 经腹直肠癌根治术 12 例。观察组 (20 例) 中男、女患者分别为 13、7 例; 年龄 39~68 岁, 平均 (51.08±5.21) 岁; 肿瘤 TNM 分期: II 期 12 例, III 期 8 例; 分化程度: 高度分化 5 例, 中度分化 8 例, 低度分化 7 例; 手术方式: 经腹会阴联合直肠癌根治术 9 例, 经腹直肠癌根治术 11 例。比较两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可比。纳入标准: 符合《中国结直肠癌诊疗规范 (2015 版)》^[4] 中的相关诊断标准, 且经组织病理学检查确诊为直肠癌者; 肿瘤分期为 II~III 期者; 肿瘤细胞均无远处转移者; 经肝、肾、心、肺功能检查无异常者; 入组前 3 个月未经过其他形式的放疗或化疗治疗者等。排除标准: 既往接受过抗肿瘤药物治疗者; 入组前 1 个月接受过免疫抑制治疗者; 伴有意识障碍或精神疾病者; 具有严重过敏史、伴有其他类型的恶性肿瘤疾病者等。所有患者或其家属均签署知情同意书, 研究经院内医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 于直肠癌根治术后第 6 周, 予以对照组患者医用直线加速器 (Elekta Limited, 型号: Elekta Synergy) 进行三维适形放疗, 具体方式如下: 患者取仰卧位, 依据国际辐射单位与测量委员会标准定义靶区, 临床靶区: 上界为 L₅ 椎体下缘, 下界在经腹会阴联合直肠癌根治术患者会阴切口下缘, 经腹直肠癌根治术患者则为

为闭孔下缘,左右界为真骨盆外缘;计划靶区:临床靶体积(CTV)上(L₅椎体下缘)、下(肛管下缘)界各外放1 cm,后界外放0.5 cm,前界外放1 cm,左右各外放0.5 cm;小肠:勾画口服造影剂显影的小肠,上界勾画至计划靶区最上层上5 cm;膀胱:勾画被充盈的膀胱。总剂量为4 500 cGy/25 Fx,5次/周,连续放疗5周。观察组患者在对照组的基础上联合化疗治疗,放疗方式同对照组,于放疗开始的第1天采用奥沙利铂甘露醇注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20050962,规格:100 mL:奥沙利铂0.1 g与甘露醇5.0 g)以130 mg/m²的剂量静脉滴注,将药物溶入至250 mL 5%葡萄糖注射液中,1次/d,同时口服卡培他滨片(上海罗氏制药有限公司,国药准字H20073024,规格:0.5 g/片),每日12.5 g/m²,分2次服用,连续治疗14 d后停药7 d,以21 d为1个治疗周期,持续治疗3个周期。所有患者均于治疗结束后定期随访3年。

1.3 观察指标 ①两组患者疾病改善情况比较。治疗3个周期后,依据Karnofsky评分标准^[5]对两组患者的疾病改善情况进行评估,改善:治疗后患者生存质量卡氏评分(KPS)升高≥10分;稳定:治疗后患者KPS评分升高或降低<10分;降低:治疗后患者KPS评分降低≥10分。总改善率=改善率+稳定率。②两组患者肿瘤标志物水平比较。分别于治疗前后,采集所有患者空腹静脉血3 mL,以3 000 r/min的转速离心10 min后取血清,选择化学发光免疫法测定血清CA125、CEA及CA199水平。③两组患者不良反应比较。比较两组患者治疗期间血小板减少、腹泻、放射性肠炎、白细胞减少、恶心呕吐等不良反应的发生情况。④两组患者预后效果比较。随访后,统计并比较两组患者的3年总体生存率、局部复发率及远处转移率。

1.4 统计学方法 应用SPSS 20.0统计软件分析数据,计数资料(疾病改善率、不良反应、预后效果)以[例(%)]表示,行 χ^2 检验;经K-S法检验符合正态分布的计量资料(肿瘤标志物指标)以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疾病改善情况比较

表2 两组患者肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CA125(U/mL)		CEA(μ g/L)		CA199(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	54.32 \pm 9.58	31.57 \pm 3.39*	13.14 \pm 1.48	6.74 \pm 1.33*	85.81 \pm 14.43	31.52 \pm 7.62*
观察组	20	53.75 \pm 8.52	24.12 \pm 2.34*	13.07 \pm 1.37	5.61 \pm 1.05*	86.13 \pm 13.32	24.54 \pm 6.34*
t 值		0.199	8.088	0.155	2.982	0.073	3.149
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。CA125:糖类抗原125;CEA:癌胚抗原;CA199:糖类抗原199。

患者治疗后疾病总改善率显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者疾病改善情况比较[例(%)]

组别	例数	改善	稳定	降低	总改善
对照组	20	8(40.00)	3(15.00)	9(45.00)	11(55.00)
观察组	20	11(55.00)	6(30.00)	3(15.00)	17(85.00)
χ^2 值					4.286
P 值					<0.05

2.2 两组患者肿瘤标志物比较 与治疗前比,治疗后两组患者血清CA125、CEA、CA199水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者不良反应发生情况比较 治疗期间,观察组患者的腹泻、白细胞减少发生率均显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);而两组患者的血小板减少、放射性肠炎、恶心呕吐等不良反应发生率经比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表3。

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	例数	血小板减少	腹泻	放射性肠炎	白细胞减少	恶心呕吐
对照组	20	2(10.00)	2(10.00)	2(10.00)	2(10.00)	4(20.00)
观察组	20	3(15.00)	8(40.00)	3(15.00)	9(45.00)	5(25.00)
χ^2 值		0.000	4.800	0.000	6.144	0.000
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

2.4 两组患者预后效果比较 观察组患者随访3年的总体生存率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而两组患者的局部复发率与远处转移率经比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表4。

表4 两组患者预后效果比较[例(%)]

组别	例数	3年总体生存	局部复发	远处转移
对照组	20	9(45.00)	6(30.00)	4(20.00)
观察组	20	16(80.00)	1(5.00)	3(15.00)
χ^2 值		5.227	2.771	0.000
P 值		<0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

目前,直肠癌根治术是治疗直肠癌的一种有效手术方式,可通过最大程度切除病灶来改善患者腹痛、便血、腹

水等临床症状,并提高肿瘤局部控制率,但由于人体盆腔结构复杂,且其与直肠间的缝隙较小,进而影响了手术视野,导致肿瘤可能未被完整切除,术后肿瘤局部复发率较高。有资料显示,三维适形放疗靶向区设定准确,可最大限度地使放射线集中至靶向区,大大降低了肿瘤细胞增殖与转移的可能性,但对于术中由于血管被破坏而引起的亚临床病灶乏氧患者而言,其对放疗的敏感性降低,这时仅予以放射治疗对癌组织的清除效果较为低下,无法满足临床治疗要求,需联合其他治疗方式共同治疗,以提升对癌组织的清除率^[6]。

研究表明,直肠癌根治术后同步放化疗具有协同增敏的作用,疗效优于单纯放疗,化疗常采用的药物有卡培他滨与奥沙利铂,其中卡培他滨在肿瘤细胞中可通过胸腺嘧啶磷酸化酶转化为 5-氟尿嘧啶,有一定的靶向作用,且该药物本身并无细胞毒性,治疗安全性较高,是直肠癌根治术后较为理想的辅助化疗药物^[7];而奥沙利铂与其他铂类药物作用相似,均以肿瘤组织细胞 DNA 为靶向作用部位,但该药物所致的血液性反应与胃肠道反应较重,治疗过程中易增加患者的不良反应发生情况^[8]。肿瘤标志物是肿瘤细胞增殖、代谢中所产生的特异性物质,经直肠癌根治术后,由于部分患者病灶组织未彻底清除,细胞中仍存在大量肿瘤标志物,故而其是肿瘤病情诊断与判断患者预后的主要观察指标,能够为直肠癌术后患者的诊断与治疗提供临床参考依据^[9]。本研究中,观察组患者治疗后疾病总改善率显著高于对照组;各项肿瘤标志物水平均显著低于对照组,提示同步放化疗可有效促进直肠癌根治术后患者的疾病恢复,且可抑制机体肿瘤标志物水平的表达,促进病情好转。原因可能在于,卡培他滨多用于原发肿瘤根治术后,其中 5-氟尿嘧啶可直接在肿瘤组织 DNA 中发挥作用,与 DNA 链上的 G 共价键相结合,进而干扰肿瘤细胞的增殖与复制;同时联合放射治疗也增加了化疗药物的活性,且不影响正常机体组织,达到治疗目的^[10]。

另外,治疗期间观察组腹泻与白细胞减少的发生率均显著高于对照组,3 年总体生存率显著高于对照组;而两组患者治疗期间的血小板减少、放射性肠炎、恶心呕吐等不良反应情况,以及随访结束后的局部复发率、远处转移率经比较,差异均无统计学意义,提示同步放化疗相较于单纯放化疗可以更有效地延长直肠癌根治术后患者的生存周期,但是由于增加了化疗药物,而化疗药物作用于胃肠道上皮细胞可引起不同程度的肠黏膜损伤,引起腹泻,同时也会导致骨髓造血细胞的损伤,致使白细胞减少症的发生,进而增加患者的不良反应发生情况,但是同步放化疗一定程度上降低直肠癌术后患者的局部复发与远处转移,患者获益更多。研究显示,同步放化疗相较于单纯放疗可

更有效地对癌细胞发挥杀伤作用,清除微小病灶,避免肿瘤复发,进一步提升了肿瘤病灶清除效果,最终延长患者的生存周期^[11]。另外,本研究显示两组患者均存在血小板减少、放射性肠炎、恶心呕吐等不良反应,但临床中患者对上述不良反应均可耐受,不会影响治疗效果。

综上,同步放化疗治疗能够有效提升直肠癌根治术后患者的治疗效果,抑制肿瘤标志物表达,延长患者生存周期,并且患者对放化疗所产生的不良反应的耐受性良好,具有较好的应用安全性,值得临床推广与应用。但本研究样本量较小,若要进一步明确同步放化疗对直肠癌根治术后患者治疗的作用机制,仍需进行大规模的多中心临床研究。

参考文献

- [1] 罗燕,徐崇明,张用,等.新辅助放化疗中放疗周期控制对直肠癌手术患者保肛率及远期效果的影响[J].结直肠肛门外科,2016,22(2):126-129.
- [2] 安丽珉,于瑞璇,汪晓东,等.新辅助放化疗是否影响直肠癌术后肛门功能和生活质量的研究进展[J].中国普外基础与临床杂志,2019,26(11):1355-1360.
- [3] 刘荫华,姚宏伟,周斌,等.美国肿瘤联合会结直肠癌分期系统(第8版)更新解读[J].中国实用外科杂志,2017,37(1):6-9.
- [4] 国家卫生计生委医政医管局,中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范(2015版)[J].中华胃肠外科杂志,2015,18(10):961-973.
- [5] INNO A, LORUSSO G, SALGARELLO M, et al. The evolving landscape of criteria for evaluating tumor response in the era of cancer immunotherapy: From Karnofsky to iRECIST[J]. Tumori, 2018, 104(2): 88-95.
- [6] 孔永和,朱光明,李顺延,等.卡培他滨联合放疗在术后直肠癌患者应用时对血栓形成的影响[J].血栓与止血学,2018,24(4):595-596,599.
- [7] 郭小艳.Ⅱ、Ⅲ期直肠癌术后卡培他滨联合调强放疗的临床疗效观察[J].陕西医学杂志,2017,46(6):783-785.
- [8] 夏晓天,贾正飞.奥沙利铂联合希罗达用于结直肠癌术后患者的安全性及疗效观察[J].实用癌症杂志,2017,32(8):1331-1333.
- [9] 姜雅聪,张旭初,王剑杰,等.血清肿瘤标志物测定联合应用对结直肠癌术后复发与转移探测的临床诊断价值[J].标记免疫分析与临床,2021,28(7):1106-1109.
- [10] 迪米拉·阿里根,帕尔哈提·阿布都热衣木,张丽博.双歧杆菌三联活菌辅助XELOX方案对结直肠癌术后抗肿瘤免疫应答和肿瘤标志物的影响[J].中国临床研究,2019,32(4):516-519.
- [11] 张波,李延军,王政真,等.局部晚期直肠癌术后同步放化疗与单一化疗的疗效对比分析[J].检验医学与临床,2020,17(14):1956-1958.