

卡培他滨不同剂量用于晚期消化道肿瘤 对患者肿瘤标志物的影响

吕根生

(苏州工业园区星海医院肿瘤科, 江苏 苏州 215124)

摘要: **目的** 探讨卡培他滨不同剂量用于晚期消化道肿瘤对患者癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原724(CA724)、糖类抗原199(CA199)的影响,为临床治疗该病提供参考依据。**方法** 以随机数字表法将2018年1月至2021年1月期间在苏州工业园区星海医院治疗的62例晚期消化道肿瘤患者分为对照组(31例,2500 mg/m²卡培他滨治疗)与试验组(31例,2000 mg/m²卡培他滨治疗),3周为1个疗程,两组患者均治疗3个疗程。比较治疗后两组患者临床疗效,治疗前后血清CEA、CA125、CA724、CA199水平,生存质量评分,治疗期间不良反应发生情况,以及随访1年生存率。**结果** 治疗后两组患者血清CEA、CA125、CA724、CA199水平与治疗前比均显著降低;而生命质量测定量表(FACT-G)各项评分均显著高于治疗前,治疗期间试验组患者恶心呕吐、口腔炎、白细胞下降、色素沉着、手足综合征发生率均显著低于对照组(均 $P<0.05$);但治疗后两组间临床客观缓解率、血清CEA、CA125、CA724、CA199水平、社会状况、情感状况、功能状况、生理状况评分及随访1年时生存率比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 不同剂量的卡培他滨治疗晚期消化道肿瘤,可降低患者肿瘤标志物水平,改善生存质量,疗效确切;但是相比2500 mg/m²的使用剂量,应用2000 mg/m²的卡培他滨治疗,患者的不良反应较少,安全性更高。

关键词: 晚期消化道肿瘤;卡培他滨;癌胚抗原;糖类抗原125;糖类抗原724;糖类抗原199

中图分类号: R735 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-3718.2022.18.0036.04

Effects of different doses of Capecitabine on tumor markers in patients with advanced gastrointestinal tumors

LYU Gensheng

(Department of Oncology, Suzhou Industrial Park Xinghai Hospital, Suzhou, Jiangsu 215124, China)

Abstract: Objective To analyze the effects of different doses of Capecitabine on carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 724 (CA724) and carbohydrate antigen 199 (CA199) in patients with advanced gastrointestinal tumors, so as to provide reference for clinical treatment. **Methods** A total of 62 patients with advanced gastrointestinal tumors who were treated in Suzhou Industrial Park Xinghai Hospital from January 2018 to January 2021 were divided into control group (31 cases, treated with 2500 mg/m² Capecitabine) and experimental group (31 cases, treated with 2000 mg/m² Capecitabine) by random number table methods, 3 weeks for a course of treatment, patients in both groups were received 3 courses of treatment. Clinical efficacy of patients after treatment, serum CEA, CA125, CA724, CA199 levels before and after treatment, quality of life score, adverse reactions during treatment and 1-year survival rate were compared between the two groups. **Results** After treatment, the serum levels of CEA, CA125, CA724 and CA199 in the two groups were significantly lower than those before treatment; the functional assessment of cancer therapy general (FACT-G) scores were significantly

作者简介: 吕根生, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 肿瘤内科。

- [14] 陈是煌, 郭志宏, 陈伟. 颈椎退行性疾病手术治疗的研究进展[J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(1): 69-71.
- [15] 王少松, 王庆甫. 114例椎动脉型颈椎病患者中医证素分布及其与血浆内皮素、血清超氧化物歧化酶的相关性[J]. 中医杂志, 2017, 58(10): 854-858.
- [16] 张鹏, 张慧英, 关珊珊. 头穴丛刺结合康复治疗脑卒中上肢痉挛的疗效及对血清超氧化物歧化酶、脂质过氧化物和运动功能的影响[J]. 四川中医, 2018, 36(12): 183-187.
- [17] 耿昊, 时素华, 杨清华, 等. 针灸推拿配合中药方剂改善神经根型颈椎病近期预后及生存质量应用效果[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(6): 101-103.
- [18] 刘建涛, 孙永康, 郑树然. 中医推拿结合针灸治疗神经根型颈椎病的临床效果与价值[J]. 中国处方药, 2017, 15(4): 108-109.
- [19] 程浩文, 师彬, 王涛, 等. 针灸联合推拿手法对椎动脉型颈椎病患者患者的疗效及其对血流动力学和颈椎活动度的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(11): 2127-2131.
- [20] 李华岳, 马彦旭. 针灸配合推拿牵引治疗神经根型颈椎病临床观察[J]. 四川中医, 2016, 34(5): 193-195.

higher than those before treatment, during the treatment period, the incidences of nausea and vomiting, stomatitis, leukopenia, pigmentation and hand-foot syndrome in the experimental group were significantly lower than those in the control group (all $P < 0.05$); however, after treatment, there were no significant differences in the clinical objective remission rate, levels of serum CEA, CA125, CA724, CA199, scores of social status, emotional status, functional status, physiological status and survival rate at 1-year follow-up between the two groups (all $P > 0.05$).

Conclusion Different doses of Capecitabine in the treatment of advanced gastrointestinal tumors can reduce the level of tumor markers in patients, improve the quality of life, and have definite curative effect; however, compared with the dose of 2 500 mg/m², the use of Capecitabine at 2 000 mg/m² has fewer adverse reactions and higher safety.

Keywords: Advanced gastrointestinal tumors; Capecitabine; Carcinoembryonic antigen; Carbohydrate antigen 125; Carbohydrate antigen 724; Carbohydrate antigen 199

晚期消化道肿瘤是指原发于消化道部位的恶性肿瘤,该病的发生与患者日常饮食、生活习惯等密切相关,消化道肿瘤的症状与其发生部位有关,不同生长部位的临床症状也不同。因消化道肿瘤早期没有明显的特异性症状,肿瘤发展到了中晚期或者进展期才出现一些比较明显的症状,此时多数患者已无法实施手术治疗,采取化疗成为必要的选择^[1-2]。卡培他滨是临床常用的一种化疗药物,其通过抑制肿瘤细胞分裂,干扰蛋白质的合成,而发挥抑制肿瘤生长的作用^[3-4]。尽管卡培他滨在消化道肿瘤的治疗中被广泛应用,其安全性较高,但用药剂量尚未完全明确,应用较大剂量可以更好地杀灭肿瘤细胞,但对于一些不耐受的患者来说则会出现恶心呕吐、口腔炎、白细胞下降等不良反应,而小剂量又达不到较好的治疗效果,如何在最大限度发挥治疗作用的同时,又尽可能减少不良反应,成为当前阶段需要重点关注和解决的问题。因此,本研究旨在分析卡培他滨不同剂量用于晚期消化道肿瘤对患者癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原724(CA724)、糖类抗原199(CA199)的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将2018年1月至2021年1月期间苏州工业园区星海医院治疗的62例晚期消化道肿瘤患者分为对照组(31例,2 500 mg/m²卡培他滨治疗)与试验组(31例,2 000 mg/m²卡培他滨治疗)。对照组中男、女患者分别为18、13例;年龄50~85岁,平均(68.78±3.12)岁;疾病类型:胃癌15例,肠癌11例,胰腺癌5例;TNM^[5]分期:Ⅲ期10例,Ⅳ期21例。试验组中男、女患者分别为14、17例;平均52~80岁,年龄(69.18±3.56)岁;疾病类型:胃癌14例,肠癌10例,胰腺癌7例;TNM分期:Ⅲ期8例,Ⅳ期23例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),组间可进行比较。纳入标准:与《消化道恶性肿瘤合理用药指南》^[6]《临床消化道肿瘤综合诊疗》^[7]中的诊断标准符合者;病理学检查后确诊为消化道肿瘤者;无手术指征者;

TNM分期为Ⅲ~Ⅳ者;无心、肝、肾功能损害者等。排除标准:消化道出血、凝血功能异常者;接受过系统放疗,且有化疗禁忌证者;存在第2种原发性肿瘤;合并胃肠道机械性梗阻者等。所有患者及家属已知晓研究内容,并且签署知情同意书,院内医学伦理委员会批准此研究。

1.2 治疗方法 所有患者入院后均实时监测血压、心率和呼吸频率,指导患者食用富含维生素、蛋白质、微量元素的食物,叮嘱患者戒除烟酒,规律作息。两组患者均口服卡培他滨片(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20143044,规格:0.5 g/片)治疗,对照组患者按照2 500 mg/(m²·次)剂量服用,试验组患者按照2 000 mg/(m²·次)剂量服用,均2次/d,于早、晚餐后30 min服用。3周为1个疗程,两组患者均治疗3个疗程。

1.3 观察指标 ①临床疗效。治疗后参照《消化道恶性肿瘤合理用药指南》^[6]将疗效分为完全缓解(CR):病灶实体瘤全部消失,且维持4周;部分缓解(PR):病灶实体瘤最大径总和缩小≥30%,且维持4周;病情稳定(SD):病灶实体瘤最大径总和缩小<30%或增加<20%;疾病进展(PD):病灶实体瘤最大径总和增加≥20%,或出现新病灶。客观缓解率(ORR)=CR率+PR率。②肿瘤标志物。取患者治疗前后空腹静脉血(2 mL),离心(转速:3 000 r/min)10 min后取血清,采用化学免疫发光法检测血清肿瘤标志物水平,包括血清CEA、CA125、CA724、CA199。③生存质量评分。治疗前后采用生命质量测定量表(FACT-G)^[8]评估患者社会状况(0~28分)、情感状况(0~24分)、功能状况(0~28分)与生理状况(0~28分),总分分值范围0~108分,分值越高表示生命质量越高。④不良反应。对两组患者恶心呕吐、口腔炎、白细胞下降、色素沉着、手足综合征等发生情况进行统计比较。⑤生存率。随访1年比较两组患者生存情况。

1.4 统计学方法 应用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计数资料(客观缓解率、恶心呕吐、口腔炎、白细胞下降、色素沉着、手足综合征发生情况及生存情况)以

[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料(血清CEA、CA125、CA724、CA199水平,社会状况、情感状况、功能状况、生理状况评分)以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 两组患者临床客观缓解率比较,试验组较对照组升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR
对照组	31	0(0.00)	16(51.61)	10(32.26)	5(16.13)	16(51.61)
试验组	31	3(9.68)	18(58.06)	7(22.58)	3(9.68)	21(67.74)
χ^2 值						1.676
P 值						>0.05

注:CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:病情稳定;PD:疾病进展;ORR:客观缓解率。

2.2 两组患者肿瘤标志物水平比较 两组患者治疗后血清CEA、CA125、CA724、CA199水平均显著低于治疗前,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);但两组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表2。

2.3 两组患者生存质量评分比较 两组患者治疗后社会状况、情感状况、功能状况、生理状况评分均显著高于治疗前,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);但两组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 与对照组比,试验组患者各项不良反应(恶心呕吐、口腔炎、白细胞下降、色素沉着、手足综合征)发生率均显著降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表4。

表2 两组患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CEA($\mu\text{g/L}$)		CA125(U/mL)		CA724(U/mL)		CA199(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	31	40.32 \pm 7.78	17.16 \pm 3.12*	69.78 \pm 15.32	32.27 \pm 5.16*	50.68 \pm 12.14	43.56 \pm 14.84*	80.48 \pm 10.12	30.54 \pm 8.16*
试验组	31	39.56 \pm 7.45	16.48 \pm 2.87*	71.12 \pm 14.84	31.18 \pm 4.92*	48.72 \pm 10.54	37.12 \pm 10.56*	81.56 \pm 11.36	27.78 \pm 7.32*
t 值		0.393	0.893	0.350	0.851	0.679	1.969	0.395	1.402
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。CEA:癌胚抗原;CA125:糖类抗原125;CA724:糖类抗原724;CA199:糖类抗原199。

表3 两组患者生存质量比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	社会状况		情感状况		功能状况		生理状况	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	31	15.78 \pm 5.12	20.18 \pm 2.32*	12.12 \pm 2.18	18.24 \pm 3.16*	13.18 \pm 3.72	19.32 \pm 3.20*	17.16 \pm 2.54	21.12 \pm 2.24*
试验组	31	15.12 \pm 5.34	21.24 \pm 2.16*	12.70 \pm 2.24	19.18 \pm 2.54*	13.20 \pm 3.56	20.24 \pm 3.18*	17.78 \pm 2.12	22.18 \pm 2.56*
t 值		0.497	1.862	1.033	1.291	0.022	1.135	1.043	1.735
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。

表4 两组患者不良反应发生情况比较 [例(%)]

组别	例数	恶心呕吐	口腔炎	白细胞下降	色素沉着	手足综合征
对照组	31	17(54.84)	13(41.94)	11(35.48)	11(35.48)	9(29.03)
试验组	31	5(16.13)	3(9.68)	3(9.68)	2(6.45)	1(3.23)
χ^2 值		10.145	8.424	5.905	7.884	7.631
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.5 两组患者生存率比较 随访1年后,试验组患者生存率为61.29%(19/31),高于对照组的51.61%(16/31),但差异无统计学意义($\chi^2=0.590, P > 0.05$)。

3 讨论

消化道肿瘤主要包括食管癌、胃癌、胰腺癌、肠癌等,食管癌或胃食管结合部肿瘤患者的症状表现主要是进食后吞咽困难;而胃癌主要临床症状为胃痛、消化不良或进行性消瘦;胰腺癌多见于上腹部、腰背部的疼痛;而肠癌多见肠道梗阻、便血等。临床治疗晚期消化道肿瘤方式主要有手术、化疗、放疗,虽然手术治疗能将肿瘤与转移淋巴结切除,但是手术具有一定的创伤性,且晚期消化道肿瘤患者已错过最佳手术治疗时间,应用手术疗效较差^[9-10]。

卡培他滨是一种口服化疗药物,具有选择性靶向作用,其主要通过抑制细胞分裂,从而对肿瘤起抑制作用,卡培他滨本身无细胞毒性,在肿瘤细胞内被激活成为具有细胞毒性的5-氟尿嘧啶,从而最大程度地降低了5-氟尿嘧啶对正常人体细胞的损害^[11-12]。相关研究报道,长时间使用卡培他滨,可获得理想的疾病治疗效果,但大剂量药物会导致患者出现消化道反应,不但影响药物治疗效果,而且会降低患者用药耐受性,对患者预后产生不利影响,因此可考虑适当减少用药剂量,在长期治疗过程保障治疗效果,减少不良反应^[13-14]。本研究中,应用2000 mg/m²卡培他滨

化疗的试验组患者的临床客观缓解率高于 2 500 mg/m² 剂量的对照组,但两组间比较差异无统计学意义,表明卡培他滨不同剂量治疗晚期消化道肿瘤临床效果无明显差异,试验组患者卡培他滨治疗期间所产生的不良反应,经计算均显著低于对照组,表明低剂量卡培他滨可减少患者不良反应的发生。究其原因,患者的疾病部位在消化道,在病理状态下,各项功能下降,而卡培他滨为口服治疗,故对药物的吸收能力下降,药物剂量越大,机体对药物的有效吸收率有限,导致药物在体内残留,增加消化道的代谢负担,因此易产生不良反应^[15-16]。

肿瘤标志物是由恶性肿瘤细胞异常分泌的特征性物质,存在于肿瘤患者的组织、体液和排泄物中,肿瘤标志物能反映肿瘤的发生、发展,以帮助肿瘤的诊断、分类、预后判断以及治疗指导^[17-18]。卡培他滨可抑制脱氧胸苷酸合成酶,引起 DNA 复制障碍,干扰蛋白质的合成,从而抑制肿瘤细胞的分裂,但所使用剂量较大时对患者正常机体组织细胞有杀伤作用,会产生免疫系统抑制作用,导致患者的生命质量受到严重影响^[19-20]。本研究中,所有患者治疗后血清 CEA、CA125、CA724、CA199 水平、社会状况、情感状况、功能状况、生理状况评分及生存率比较差异均无统计学意义,表明两种剂量卡培他滨均可降低晚期消化道肿瘤患者肿瘤标志物水平,改善生命质量,但相较于对照组,试验组患者生存率较高。

综上,不同剂量的卡培他滨治疗晚期消化道肿瘤患者,可降低肿瘤标志物水平,改善生存质量,疗效确切;但是相比 2 500 mg/m² 的使用剂量,应用 2 000 mg/m² 的卡培他滨进行治疗,患者的不良反应少,安全性更高,尤其适用于年老体弱、对化疗耐受性不佳的患者,但由于本研究为单中心研究,且样本量有限,导致结果可能存在一定的偏倚,后期可进一步深入研究,以提高研究结果的准确性。

参考文献

[1] 张秀萍,李芳,李智勇,等.弱体能状态晚期消化道恶性肿瘤患者低剂量化疗效果及预后因素分析[J].肿瘤研究与临床,2021,33(2):114-118.

[2] 卢元丽,张志国,张颖,等.晚期消化道肿瘤患者化疗前后外周血中 MDSCs 亚群的变化[J].免疫学杂志,2020,36(11):1007-1012.

[3] 亢崇照,孙作军,张建国.卡培他滨联合放疗与单纯放疗治疗消化道恶性肿瘤的临床可行性[J].实用癌症杂志,2018,33(4):625-627.

[4] 荣秀梅,张雅月,吕红琼.阿帕替尼联合卡培他滨治疗胃癌的临床疗效及其对血清肿瘤标志物水平的影响[J].药物评价研究,

2021,44(8):1746-1750.

[5] 陕飞,李子禹,张连海,等.国际抗癌联盟及美国肿瘤联合会胃癌 TNM 分期系统(第8版)简介及解读[J].中国实用外科杂志,2017,37(1):15-17.

[6] 国家卫生计生委合理用药专家委员会.消化道恶性肿瘤合理用药指南[J].中国执业药师,2017,14(9):5-54.

[7] 张运忠,崔克信,李海荣.临床消化道肿瘤综合诊疗[M].北京:中国科学技术出版社,2007:126-132.

[8] 万崇华,孟琼,汤学良,等.癌症患者生命质量测定量表 FACT-G 中文版评介[J].实用肿瘤杂志,2006,21(1):77-80.

[9] 李子禹,薛侃,季加孚.晚期胃癌手术治疗价值及合理应用[J].中国实用外科杂志,2017,37(10):1073-1077,1082.

[10] 孔维,刘博.手术切除联合肝动脉化疗栓塞(TACE)对晚期结肠癌肝转移患者生存状况的影响[J].实用癌症杂志,2016,31(8):1280-1282,1286.

[11] 刘青,李劲彤,李利亚,等.卡培他滨片剂在恶性肿瘤患者中的生物等效性研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(22):3595-3599.

[12] 杜峰,王光明,魏曾曾.调强放疗同步替吉奥或卡培他滨化疗治疗中老年晚期食管癌的临床研究[J].中国医刊,2022,57(4):389-392.

[13] 姚静雯.卡培他滨不同给药方案用于晚期消化道肿瘤中的治疗效果及不良反应观察[J].中国医药指南,2021,19(15):51-52.

[14] 何贵省,吴煌福,韩华.晚期胃癌与术后复发转移胃癌患者应用卡培他滨不同方案治疗的临床效果[J].临床和实验医学杂志,2016,15(8):774-777.

[15] 陈振伟,邱敏,凌怡庭,等.老年高危Ⅱ期、Ⅲ期大肠癌患者应用不同剂量卡培他滨单药辅助化疗的疗效观察[J].浙江医学,2020,42(15):1609-1613.

[16] 莫鉴文.小剂量卡培他滨治疗消化道肿瘤的效果及对患者生存质量的影响分析[J].中国实用医药,2021,16(19):163-165.

[17] 李卫威,智晓玉,胡毅.卡培他滨治疗晚期胃癌对肠黏膜屏障功能及血清肿瘤标志物水平的影响[J].中国临床医生杂志,2019,47(2):155-158.

[18] 张怒,王静,陈真林,等.多西他赛联合卡培他滨、奥沙利铂对中晚期胃癌患者血清肿瘤标志物水平的影响[J].医学临床研究,2018,35(7):1286-1288.

[19] 朱佳丽,周永宁,袁文臻,等.奥沙利铂联合替吉奥与奥沙利铂联合卡培他滨用于胃癌新辅助化疗后不良反应的比较[J].中国药物警戒,2020,17(1):17-22.

[20] CHENG X D, LU Y. A review of capecitabine-based adjuvant therapy for gastric cancer in the Chinese population[J]. Future Oncol, 2018, 14(8): 771-779.