

贝伐珠单抗靶向治疗联合化疗对晚期结直肠癌患者的效果分析

宋晓菲

(泗阳医院肿瘤科, 江苏 宿迁 223700)

【摘要】目的 探讨贝伐珠单抗靶向治疗联合化疗对晚期结直肠癌患者血清糖类抗原 242 (CA242)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 19-9 (CA19-9) 水平的影响及安全性。**方法** 选取 2020 年 2 月至 2022 年 5 月泗阳医院收治的晚期结直肠癌患者 40 例, 以随机数字表法分为对照组 (20 例, 使用奥沙利铂、卡培他滨片治疗) 和研究组 (20 例, 使用奥沙利铂、卡培他滨片联合贝伐珠单抗靶向治疗)。比较两组患者治疗后临床疗效, 治疗前后血清 CA242、CEA、CA19-9 水平、免疫球蛋白指标及血清白蛋白 (ALB) 变化, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗后研究组患者客观缓解率、疾病控制率均显著高于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 CA242、CEA、CA19-9 水平均显著降低, 且研究组显著低于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者血清免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 A (IgA)、ALB 水平均显著降低 (均 $P<0.05$), 但组间血清免疫和营养指标、不良反应总发生率比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。**结论** 贝伐珠单抗靶向治疗联合化疗治疗晚期结直肠癌患者, 可降低肿瘤标志物 (血清 CA242、CEA、CA19-9) 水平, 显著提高疾病缓解率和控制率, 减轻对患者免疫功能与营养状态的损害, 且不会明显增多患者不良反应, 安全性良好。

【关键词】 晚期结直肠癌; 贝伐珠单抗; 靶向治疗; 肿瘤标志物; 免疫功能; 营养状态

【中图分类号】 R735.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.13.0026.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.13.009

结直肠癌属于一种常见的恶性肿瘤, 其病变位置主要位于肠黏膜上皮细胞, 早期症状不明显, 易被忽略, 但随着疾病发展, 患者会发生血便、局部腹痛、便秘、腹泻等系列症状, 而此时多数患者已到晚期, 错失手术治疗的时机, 故常采用化疗的方式治疗。奥沙利铂、卡培他滨片为基础化疗药物, 奥沙利铂为二氨环己烷的铂类化合物, 可拮抗脱氧核糖核苷酸 (DNA) 的复制和转录; 卡培他滨片属于结肠癌常规化疗药物, 可发挥抗肿瘤作用, 但单纯化疗对患者机体正常组织伤害较大, 会造成患者肾衰竭, 损伤肝功能, 治疗具有局限性, 且整体抗肿瘤效果仍不理想^[1]。相关研究显示, 肿瘤的发生与新血管生成有关, 而贝伐珠单抗属于抗血管生成药物, 可与血管内皮生长因子 (VEGF) 结合, 阻断其生物活性, 有效控制肿瘤细胞生长, 使肿瘤血管发生退化, 降低肿瘤周围血供水平, 达到抗癌作用^[2]。故本研究旨在探讨晚期结直肠癌患者采用贝伐珠单抗靶向治疗联合化疗, 对其肿瘤组织控制情况的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将于 2020 年 2 月至 2022 年 5 月泗阳医院收治的晚期结直肠癌患者 40 例, 以随机数字表法分为两组。对照组 (20 例) 患者年龄 50~77 岁, 平均 (55.29±2.18) 岁; 男、女患者分别为 15、5 例; 肿瘤部位: 结肠癌 14 例, 直肠癌 6 例。研究组 (20 例) 患者年

龄 51~79 岁, 平均 (55.33±2.19) 岁; 男、女患者分别为 14、6 例; 肿瘤部位: 结肠癌 13 例, 直肠癌 7 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间可比。纳入标准: 符合《中国结直肠癌诊疗规范 (2017 年版)》^[3] 中的诊断标准, 且处于晚期者; 对注射用奥沙利铂、卡培他滨片、贝伐珠单抗注射液无过敏反应者; 预期生存期均在 6 个月以上者等。排除标准: 出现严重器官功能损伤者; 存在精神或认知类疾病者; 伴有肠梗阻、慢性肠炎等疾病者等。患者及家属已对本研究的化疗方法、治疗周期等充分了解, 并签署了知情同意书, 且本研究已经院内医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 对照组患者使用单纯化疗治疗, 第 1 天静脉滴注 130 mg/m² 的注射用奥沙利铂 (南京制药厂有限公司, 国药准字 H20000686, 规格: 50 mg/支), 第 1~14 天口服卡培他滨片 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20133365, 规格: 0.5 g/片), 1 g/m², 2 次/d, 3 周为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。研究组患者在单纯化疗的基础上联合贝伐珠单抗靶向治疗, 给予贝伐珠单抗注射液 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 S20190040, 规格: 100 mg: 4 mL) 静脉滴注, 第 1 天静脉滴注 7.5 mg/kg 体重质量, 首次静脉滴注时间为 90 min; 如果第 1 次输注耐受性良好, 则第 2 次输注的时间可以缩短到 60 min; 如果第 2 次输注的时间可以缩短到 60 min, 那么随后进行的输注都控制在 30 min 内完成; 3 周为 1 个疗程, 治疗 2 个疗程。

作者简介: 宋晓菲, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 肿瘤患者的诊治。

1.3 观察指标 ①临床疗效, 根据实体肿瘤疗效评价标准 (RE-CIST)^[4] 评估疗效, 患者症状、体征、病灶完全消失, 且维持 4 周及以上时间为完全缓解; 患者症状、体征部分消失, 肿瘤病灶最大长径总和缩小 >30%, 且维持 4 周及以上时间为部分缓解; 患者症状、体征无加重, 肿瘤病灶最大长径总和缩小 ≤ 30% 或者增大 ≤ 20% 为稳定; 症状、体征加重, 肿瘤病灶最大长径总和增大 >20% 为进展。客观缓解率 = 完全缓解率 + 部分缓解率; 疾病控制率 = 完全缓解率 + 部分缓解率 + 稳定率。②肿瘤标志物, 采集患者治疗前后空腹静脉血 3 mL, 转速 3 000 r/min, 离心 15 min, 取血清, 采用酶联免疫吸附法检测血清糖类抗原 242 (CA242)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 19-9 (CA19-9) 水平。③免疫功能、营养状态, 血液采集、血清制备及检测方法同②, 检测治疗前后血清免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 A (IgA)、白蛋白 (ALB) 水平。④不良反应, 统计治疗期间头晕、厌食、腹胀、呕吐等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据, 计数资料 (不良反应、临床疗效) 以 [例 (%)] 表示, 行 χ^2 检验; 计量资料 (肿瘤标志物、免疫和营养指标) 均经 K-S 法检验证实符合正态分布, 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 两组患者临床疗效比较 与对照组比, 研究组患者客观缓解率、疾病控制率均升高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者肿瘤标志物比较 与治疗前比, 治疗后两组患者肿瘤标志物 (血清 CA242、CEA、CA19-9) 水平均降低, 且研究组降低幅度更大, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者免疫、营养指标比较 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 IgG、IgA、ALB 水平均降低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 治疗后研究组患者血清 IgG、IgA、ALB 水平均高于对照组, 但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 两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	头晕	厌食	腹胀	呕吐	总发生
对照组	20	1(5.00)	1(5.00)	1(5.00)	1(5.00)	4(20.00)
研究组	20	2(10.00)	1(5.00)	1(5.00)	1(5.00)	5(25.00)
χ^2 值						0.000
P 值						>0.05

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	客观缓解	疾病控制
对照组	20	0(0.00)	3(15.00)	7(35.00)	10(50.00)	3(15.00)	10(50.00)
研究组	20	0(0.00)	9(45.00)	8(40.00)	3(15.00)	9(45.00)	17(85.00)
χ^2 值						4.286	5.584
P 值						<0.05	<0.05

表 2 两组患者肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CA242(IU/mL)		CEA(μ g/L)		CA19-9(kU/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	95.45 \pm 4.26	43.13 \pm 10.39*	65.73 \pm 4.35	32.53 \pm 9.65*	120.26 \pm 12.31	57.42 \pm 13.65*
研究组	20	95.35 \pm 5.31	35.49 \pm 5.29*	65.63 \pm 5.29	18.39 \pm 7.33*	120.25 \pm 12.59	34.59 \pm 11.49*
t 值		0.066	2.930	0.065	5.218	0.003	5.722
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。CA242: 糖类抗原 242; CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 糖类抗原 19-9。

表 3 两组患者免疫、营养指标比较 (g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IgG		IgA		ALB	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	10.27 \pm 0.39	7.82 \pm 0.99*	2.03 \pm 0.35	1.29 \pm 0.19*	40.26 \pm 5.14	30.22 \pm 1.49*
研究组	20	10.26 \pm 0.35	8.45 \pm 1.05*	2.02 \pm 0.22	1.41 \pm 0.19*	40.12 \pm 5.12	30.99 \pm 1.56*
t 值		0.085	1.952	0.108	1.997	0.086	1.596
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。IgG: 免疫球蛋白 G; IgA: 免疫球蛋白 A; ALB: 白蛋白。

3 讨论

结直肠癌的发病原因较多,可能与饮食、遗传、生活习惯等相关,由于该疾病早期症状不明显,临床对于结直肠癌早期诊断技术的缺乏,导致部分患者确诊时已处于晚期阶段,在此种情形下,患者肿瘤细胞已经发生严重转移,呈现出全身症状,导致错失最佳手术时机,需采用化疗方式展开对应治疗。在实施化疗期间,主要通过化疗药物将肿瘤细胞杀死,常见的化疗药物包括奥沙利铂、卡培他滨片,其中奥沙利铂是以 DNA 作为靶点,进入患者体内后铂原子可交叉联结肿瘤细胞 DNA,抑制其复制,从而阻止肿瘤细胞生长;卡培他滨片服用后可直接由肠道吸收,于细胞内代谢为 5-氟尿嘧啶,从而发挥抗肿瘤作用,但相关研究显示,常规单纯化疗在杀灭肿瘤细胞同时也会影响机体的正常细胞,整体治疗效果不佳^[5]。

在医学快速发展情形下,靶向药物应用价值显著,其主要通过阻断肿瘤细胞增殖与分裂,有效控制肿瘤细胞的生长。肿瘤形成后,其周围组织会分泌许多促血管新生的物质,来激活血管中的内皮细胞,促使内皮细胞增生,进而形成新生血管,而肿瘤细胞可通过新生血管进入血道,进而转移至远处脏器。其中贝伐珠单抗属于单克隆抗体,可有效阻止 VEGF 与其受体结合,降低血管渗透性和组织间隙压力,加快肿瘤血管的退化,以此切断供应肿瘤细胞的营养物质,从而抑制肿瘤血管内皮细胞生长,更有利于阻止新生血管生成,起到抗肿瘤作用,抑制病情进展;且贝伐珠单抗与化疗药物联合,可提高化疗药物的疗效^[6-7]。血清 CA242、CEA、CA19-9 为典型的肿瘤标志物指标,其浓度会直接反映患者病情严重程度,CA242 为唾液酸化的糖抗原,CEA 糖蛋白为中晚期肿瘤的广谱标志物,CA19-9 糖抗原胃肠道相关抗原,在晚期结直肠癌患者肿瘤细胞生长过程中,3 项指标水平会异常升高,表示患者病情在不断加重^[8]。本研究中,与对照组比,研究组患者客观缓解率、疾病控制率均显著升高,血清肿瘤标志物水平显著降低,说明晚期结直肠癌患者使用贝伐珠单抗靶向联合化疗治疗,其疾病控制情况较好,且可降低血清肿瘤标志物水平。

相关研究显示,若肿瘤患者免疫力较强、营养物质充足会有利于抗击肿瘤细胞,但任何化疗均损伤患者免疫功能,影响营养物质的吸收,并在化疗期间或者化疗结束后出现一系列厌食、呕吐、头晕等不良反应^[9-10]。在常规化疗治疗的基础上联合贝伐珠单抗,会进一步抑制肿瘤细胞的生长,延缓病情发展,降低血管的通透性,增加机体的耐受性,减轻对体液免疫功能的损伤,因此利于保证机体对营养物质的吸收,减轻对机体营养状态的损害^[11-12]。本研究结果显示,治疗后两组患者免疫、营养指标及不良反

应总发生率比较,差异均无统计学意义,说明与化疗单独相比,贝伐珠单抗靶向联合化疗在对晚期结直肠癌患者进行治疗时,可对患者免疫功能和营养物质产生较轻损伤,且不会明显增多药物不良反应,用药安全性良好。

综上,晚期结直肠癌患者采用贝伐珠单抗靶向联合化疗治疗,其疾病控制显著,可降低肿瘤标志物水平,减轻对患者免疫功能与营养状态的损害,且不会明显增多患者不良反应,安全性良好,值得在今后治疗结直肠癌中应用。

参考文献

- [1] 裴东明,冀叶,李震. 鸦胆子油乳联合卡培他滨、奥沙利铂对老年晚期结直肠癌患者免疫功能及肿瘤转移浸润的影响 [J]. 世界临床药物, 2021, 42(5): 369-374.
- [2] 冯芬,胡斌,招丽蓉,等. 血清 VEGF 水平与贝伐珠单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌患者疗效的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(31): 6136-6139.
- [3] 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 (2017 年版) [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(1): 92-106.
- [4] 张百红,岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11): 845-847.
- [5] 李日明. 地衣芽孢杆菌对Ⅲ/Ⅳ期 CapeOX 化疗结直肠癌患者胃肠道功能及免疫功能影响 [J]. 黑龙江医药, 2021, 34(6): 1347-1349.
- [6] 肖奇,王晓杰,谢明水,等. 贝伐珠单抗联合 FOLFOX 方案治疗对晚期结直肠癌 VEGF、MMPs 及 COX-2 表达的影响 [J]. 医学临床研究, 2016, 33(12): 2371-2374.
- [7] 苏爱江,孙永琨,毛爱琴. 贝伐珠单抗联合化疗对晚期结直肠癌的疗效及免疫功能的影响 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(2): 195-197.
- [8] 谢小娥. 贝伐珠单抗联合奥沙利铂与卡培他滨治疗晚期结直肠癌的研究 [J]. 中国卫生标准管理, 2022, 13(9): 119-122.
- [9] 张林,陆虹. 贝伐珠单抗靶向治疗联合 FOLFOX6 化疗方案治疗晚期结直肠癌的效果及对患者免疫功能的影响 [J]. 中国实用医刊, 2020, 47(24): 94-96.
- [10] 徐金发,蔡清,章秀芳,等. 贝伐珠单抗与奥沙利铂联合雷替曲塞治疗晚期结直肠癌临床效果观察 [J]. 临床军医杂志, 2021, 49(2): 183-184, 187.
- [11] 袁高峰,从丽,胡俊霞,等. 贝伐珠单抗联合化疗对晚期结直肠癌的疗效及免疫功能的影响 [J]. 中国医学创新, 2020, 17(34): 42-46.
- [12] 王人灵,唐冬艳,叶大胜. 贝伐珠单抗靶向治疗联合 FOLFIRI 化疗方案治疗晚期结直肠癌的效果及对患者免疫功能的影响 [J]. 中国医药科学, 2021, 11(24): 196-199.