

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.10.016

❖ 临床研究 ❖

西妥昔单抗联合奥沙利铂与卡培他滨治疗晚期结肠癌的疗效及对患者免疫功能的影响

庄佳芳¹, 李扬¹, 徐斌², 李迪², 陈战², 欧阳山丹¹

(中国人民解放军陆军第七十三集团军医院, 1. 药剂科; 2. 普通外科, 福建 厦门 361000)

【摘要】目的: 探讨西妥昔单抗联合奥沙利铂、卡培他滨治疗晚期结肠癌的临床疗效。**方法:** 选取 107 例晚期结肠癌患者作为研究对象, 根据治疗方式不同将患者分为对照组 ($n = 52$) 和试验组 ($n = 55$)。对照组予以奥沙利铂联合卡培他滨化疗方案治疗; 试验组在对照组基础上予以西妥昔单抗治疗, 21 d 为 1 个疗程, 两组患者均治疗两个疗程。比较两组治疗前后 karnofsky 评分 (KPS)、血清肿瘤标志物 [癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 199 (CA199)] 和细胞免疫功能指标。记录并比较两组患者临床疗效和不良反应。**结果:** 与对照组比较, 试验组总有效率更高 (63.64% vs. 38.46%, $P < 0.05$)。治疗后, 试验组 KPS 评分高于对照组 ($P < 0.05$); 血清 CEA、CA199 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺T 细胞水平相比治疗前均降低 ($P < 0.05$), 但试验组高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 西妥昔单抗联合奥沙利铂与卡培他滨治疗晚期结肠癌能够提高临床疗效, 降低患者血清肿瘤标志物水平, 改善免疫功能。

【关键词】 结肠癌; 奥沙利铂; 卡培他滨; 西妥昔单抗; 肿瘤标志物; 免疫功能

【中图分类号】 R473.6 **【文献标志码】** A

Efficacy of cetuximab combined with oxaliplatin and capecitabine in the treatment of advanced colon cancer and its effect on immune function

ZHUANG Jia-fang¹, LI Yang¹, XU Bin², LI Di², CHEN Zhan², OUYANG Shan-dan¹

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of General Surgery, the 73rd Group Military Hospital of Chinese People's Liberation Army, Xiamen 361000, Fujian, China)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical efficacy of cetuximab combined with oxaliplatin and capecitabine in the treatment of advanced colon cancer. **Methods:** A total of 107 patients with advanced colon cancer were divided into control group ($n = 52$) and experimental group ($n = 55$) according to different treatment methods. The control group was treated with oxaliplatin combined with capecitabine chemotherapy, and the experimental group was treated with cetuximab on the basis of the control group. 21 d was a course of treatment, and both groups were treated for 2 courses. The karnofsky score (KPS), serum tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199 (CA199)] and cellular immune function indexes were compared before and after treatment. The clinical efficacy and adverse reactions of the two groups were observed. **Results:** Compared with the control group, the total effective rate of the experimental group was increased (63.64% vs. 38.46%, $P < 0.05$). After treatment, the KPS score of the experimental group was higher than that of the control group ($P < 0.05$), and the serum CEA and CA199 levels were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the experimental group was higher than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Cetuximab combined with oxaliplatin and capecitabine in the treatment of advanced colon cancer can improve the clinical efficacy, reduce the level of serum tumor markers and improve the immune function of patients.

【Key words】 Colon cancer; Oxaliplatin; Capecitabine; Cetuximab; Tumor markers; Immune function

结肠癌是消化道系统常见恶性肿瘤, 是全球第三大恶性肿瘤, 也是第二大的癌症相关死因^[1]。由

于早期起病隐匿, 多数直肠癌患者发现时已属于中晚期, 丧失手术机会。目前, 晚期直肠癌主要采用化

基金项目: 福建省厦门市医疗卫生指导性项目 (3502Z20209156)

作者简介: 庄佳芳 (1987 -), 女, 主管药师。E-mail: zjfnurse@163.com

通讯作者: 欧阳山丹。E-mail: ouysdxm@163.com

疗进行治疗,其中奥沙利铂联合卡培他滨的化疗方案是临床常见选择,能够抑制病情进展,但疗效仍有待提高^[2]。近年来,肿瘤的靶向治疗不断发展和应用,靶向药物联合化疗为抗肿瘤治疗提供了新的思路^[3]。西妥昔单抗是一种针对表皮生长因子受体(EGFR)的单克隆抗体,能够通过阻断 EGFR 信号通路,抑制肿瘤的生长,发挥抗肿瘤作用^[4]。已有研究^[5-6]报道,西妥昔单抗在非小细胞肺癌、食管癌等多种恶性肿瘤中有确切疗效,但针对晚期直肠癌的研究报道尚少。本研究旨在探讨西妥昔单抗联合奥沙利铂、卡培他滨治疗晚期结肠癌的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月中国人民解

放军陆军第七十三集团军医院收治的 107 例晚期结肠癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)诊断为结肠癌,参照 2017 年《中国结直肠癌诊疗规范》中诊断标准^[7];(2)临床分期属于 III 或 IV 期;(3)存在可测量的病灶;(4)美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 0~2 分;(5)年龄≥18 岁;(6)入院前未进行任何抗肿瘤治疗。排除标准:(1)伴严重肝肾功能障碍者;(2)伴有严重血液系统疾病者;(3)合并其他恶性肿瘤者;(4)合并免疫系统疾病或近两周有服用过对免疫功能水平有影响的药物者;(5)孕妇或处于哺乳期女性;(6)临床资料缺失者。根据治疗方式不同将患者分为对照组($n=52$)和试验组($n=55$)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。本研究通过本院伦理审批,入组对象对治疗方案及相关检测均知情同意。

表 1 两组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	ECOG 评分(0~1 分/2 分)	临床分期(III/IV 期)	病理类型(腺癌/黏液腺癌)
试验组($n=55$)	54.68 ± 9.56	22.48 ± 3.12	35(63.64)/20(36.36)	37(67.27)/18(32.73)	45(81.82)/10(18.18)
对照组($n=52$)	53.12 ± 10.25	23.14 ± 2.96	32(61.54)/20(38.46)	33(63.46)/19(36.54)	44(84.61)/8(15.39)
t/χ^2 值	0.815	1.121	0.050	0.172	0.149
P 值	0.417	0.265	0.823	0.679	0.699

1.2 方法

对照组予以奥沙利铂(齐鲁制药有限公司)130 mg/m²,第 1 天,静脉滴注 2 h;并予以卡培他滨片(齐鲁制药有限公司)1 000 mg/m²口服,2 次/d,连续服用两周然后停药 1 周。试验组在对照组基础上,予以西妥昔单抗(默克制药(江苏)有限公司),第 1 天,剂量为 400 mg/m²,静脉滴注,第 8 天和 21 天的剂量都调整为 250 mg/m²。两组均以 21 d 为 1 个疗程,治疗两个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 生活质量 于治疗前和治疗后,通过 karnofsky 评分(KPS)的测评来反映患者健康状况和生活质量,评分越高,说明生活质量越好^[8]。

1.3.2 血清肿瘤标志物 于治疗前和治疗后,抽取患者空腹静脉血 5 mL,离心(4 ℃、3 000 r/min、离心半径为 13.5 cm),留取血清,进行癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 199(CA199)的测定,检测方法均为酶联免疫吸附法。

1.3.3 免疫功能 于治疗前和治疗后,抽取患者外周血,进行 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞)的检测,采用流式细胞仪(美国 BD 公司)进行,计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.3.4 不良反应 对两组治疗期内不良反应情况进行观察并记录。

1.4 疗效评价

疗程结束后对患者进行疗效评估,参照实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)^[9]。疗效等级包括四个等级,即完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD),计算客观缓解率(ORR) = (CR 患者例数 + PR 患者例数)/每组总例数 × 100%。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 28.0 软件对数据进行统计分析。计量资料(KPS 评分、CEA 水平等均满足正态分布)采用($\bar{x} \pm s$)进行描述,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料采用 [$n(\%)$] 进行描述,组间比较采用独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

与对照组进行比较,试验组总有效率显著提高($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR
试验组($n=55$)	0(0.00)	35(63.64)	14(25.45)	6(10.91)	35(63.64)
对照组($n=52$)	0(0.00)	20(38.46)	22(42.31)	10(19.23)	20(38.46)
χ^2 值					6.781
P 值					0.009

2.2 两组患者 KPS 评分比较

治疗前,两组 KPS 评分无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,两组 KPS 评分均增高($P < 0.05$),且试验组 KPS 高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 KPS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗后
试验组($n=55$)	70.55 ± 3.23	79.66 ± 4.89 *
对照组($n=52$)	71.06 ± 3.58	76.24 ± 5.23 *
t 值	0.774	3.496
P 值	0.440	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

2.3 两组患者血清肿瘤标志物比较

治疗前,两组血清 CEA 和 CA199 水平均无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,两组 CEA 和 CA199 水平均降低($P < 0.05$),且试验组低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血清肿瘤标志物比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CEA(ng/mL)		CA199(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组($n=55$)	118.62 ± 23.58	79.37 ± 19.14 *	99.76 ± 15.48	68.55 ± 12.25 *
对照组($n=52$)	115.48 ± 26.17	91.55 ± 18.35 *	97.74 ± 17.12	85.76 ± 11.47 *
t 值	0.653	3.357	0.641	7.491
P 值	0.515	0.001	0.523	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

2.4 两组患者免疫功能指标比较

治疗前,两组血清 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平均无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,两组 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平均降低($P < 0.05$),但试验组高于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

患者不良反应包括恶心呕吐、白细胞减少、血小板减少等,均为 I ~ II 级,两组不良反应发生率无统计学差异($P > 0.05$)。见表 6。

表 5 两组患者免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组($n=55$)	54.25 ± 3.59	50.68 ± 3.26 *	31.56 ± 3.24	29.25 ± 2.76 *	1.11 ± 0.19	1.04 ± 0.12 *
对照组($n=52$)	53.59 ± 3.41	47.58 ± 3.11 *	31.78 ± 3.12	27.62 ± 2.58 *	1.12 ± 0.17	0.97 ± 0.14 *
t 值	0.974	5.027	0.357	3.151	0.286	2.782
P 值	0.332	<0.001	0.722	0.002	0.775	0.006

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[n (%)]

组别	恶心呕吐	血小板减少	白细胞减少	口腔炎	肝肾损伤	手足综合征
试验组($n=55$)	15(27.27)	8(14.55)	12(21.82)	6(10.91)	11(20.00)	14(25.45)
对照组($n=52$)	12(23.08)	9(17.31)	10(19.23)	4(7.69)	9(17.31)	12(23.08)
χ^2 值	0.249	0.153	0.110	0.326	0.127	0.082
P 值	0.617	0.696	0.741	0.568	0.721	0.774

3 讨论

手术切除是结肠癌治疗的首选,但大部分患者发现时已属于晚期,丧失手术机会,预后极差^[10]。化疗是晚期结肠癌的主要治疗手段,但部分患者对化疗敏感性不佳,使得化疗疗效不理想。如何进一步提高晚期结肠癌患者抗肿瘤疗效是研究者面临的一大问题。随着分子生物学的不断发展,肿瘤的靶向治疗已获得极大突破;但分子靶向治疗的研究侧重于复发性结直肠癌患者,对于晚期结肠癌一线治疗的临床数据仍存在较大空缺。

本研究中,试验组 ORR 高于对照组,表明西妥昔单抗联合奥沙利铂、卡培他滨化疗能够提高晚期结肠癌的疗效,与既往报道^[11]类似。西妥昔单抗是一种新型靶向治疗药物,能够通过 EGFR 靶向结

合,阻断 EGFR 介导的信号通路,进而发挥抗肿瘤作用^[12]。西妥昔单抗还能够产生化疗增敏作用,增强化疗药物对肿瘤细胞的杀灭作用,促进肿瘤细胞凋亡^[13]。此外,西妥昔单抗具有适宜的亲和力,在与肿瘤细胞表面 EGFR 有效结合的同时,不会对正常组织产生伤害^[14]。奥沙利铂联合卡培他滨是结直肠癌的常用化疗方案,疗效确切。因此,本研究使用西妥昔单抗联合奥沙利铂、卡培他滨化疗治疗晚期结肠癌,其提高疗效原因可能在于:(1)西妥昔单抗通过阻断 EGFR 信号通路,能够促进抑制肿瘤细胞增殖,这是其单独产生的抗肿瘤作用;(2)西妥昔单抗对化疗有增敏作用,能够增强化疗的抗肿瘤作用^[15],因此二者联合应用能够提高疗效。本研究还显示,治疗后,试验组 KPS 评分高于对照组,表明西妥昔单抗联合奥沙利铂、卡培他滨治疗晚期结肠癌

能够改善患者生活质量。

血清肿瘤标志物水平的检测不但能够辅助诊断结肠癌,还可用于疗效评价和预测判断。CEA、CA199 是结直肠癌的常用肿瘤标志物,能够反映患者病情严重程度,其联合检测在结直肠癌诊治中有着广泛应用^[16]。本研究结果显示,治疗后,试验组血清 CEA、CA199 水平显著低于对照组,表明西妥昔单抗联合奥沙利铂、卡培他滨化疗治疗晚期结肠癌能够降低患者血清肿瘤标志物水平,这也从分子水平反映了西妥昔单抗的增效作用。

本研究结果显示,治疗后,两组 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均降低,但试验组高于对照组,表明西妥昔单抗联合奥沙利铂、卡培他滨化疗治疗能够改善晚期结肠癌患者免疫功能。免疫功能与肿瘤的增殖、转移密切相关^[17]。癌细胞的增殖可引起患者机体免疫力下降,此外,化疗药物的毒副作用也会影响机体免疫系统,使得患者免疫功能降低。研究^[18]显示,结直肠癌化疗患者存在细胞免疫功能低下,表现为 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平下降。研究^[19]发现,西妥昔单抗具有增强抗肿瘤免疫力的作用,因此能够上调 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平,改善患者免疫功能的重要原因。本研究还显示,试验组不良反应发生率与对照组相比无统计学差异,表明西妥昔单抗不会增加不良反应,安全性良好。

综上,本研究表明,对于晚期结肠癌患者,西妥昔单抗联合奥沙利铂、卡培他滨化疗治疗可有效降低患者血清肿瘤标志物水平,改善患者免疫功能,提高疗效,且不增加不良反应。

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: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 黄志荣, 曹齐生, 杜成荣, 等. 贝伐珠单抗注射液联合奥沙利铂注射剂和卡培他滨片治疗晚期结肠癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19): 2993-2995, 2999.

[3] 宗如月, 罗新鹏, 路小超, 等. 血管生成在恶性肿瘤中作用及靶向治疗策略的研究进展[J]. 生命科学, 2022, 34(6): 644-652.

[4] Yang J, Mo J, Dai J, et al. Cetuximab promotes RSL3-induced ferroptosis by suppressing the Nrf2/HO-1 signalling pathway in KRAS mutant colorectal cancer[J]. Cell Death & Disease, 2021, 12: 1079.

[5] 曹励强, 王晓雯, 王兰, 等. 西妥昔单抗对老年晚期 NSCLC 化

疗患者免疫功能及生存情况的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(16): 3416-3419.

[6] 饶石磊, 杨峥, 赵得堡, 等. 西妥昔单抗联合三维适形放疗对中晚期食管癌的治疗效果[J]. 癌症进展, 2020, 18(3): 300-302, 306.

[7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(10): 1089-1103.

[8] Terret C, Albrand G, Moncenix G, et al. Karnofsky Performance Scale (KPS) or Physical Performance Test (PPT)? That is the question[J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2011, 77(2): 142-147.

[9] Grimaldi S, Terroir M, Caramella C. Advances in oncological treatment: limitations of RECIST 1.1 criteria[J]. The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of, 2018, 62(2): 129-139.

[10] 向莉, 刘飞, 陈秋, 等. 黄芪多糖通过 miR-193a-3p/STMN1 轴对溃疡性结肠炎大鼠结肠细胞凋亡和氧化应激的影响[J]. 遵义医科大学学报, 2022, 45(06): 727-735.

[11] 耿冬梅, 葛兴萍, 阚相明, 等. 晚期结直肠癌西妥昔单抗治疗前后循环肿瘤 DNA、循环 B 细胞特异性莫洛尼白血病病毒插入位点 1 mRNA 和微小 RNA-21 水平变化[J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45(5): 453-459.

[12] Muraro E, Fanetti G, Lupato V, et al. Cetuximab in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: biological mechanisms involved in efficacy, toxicity and resistance[J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2021, 164: 103424.

[13] 林榕波, 郭增清, 陈奕贵, 等. 西妥昔单抗联合伊立替康治疗化疗耐药晚期结直肠癌[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18(1): 79-80.

[14] Yang J, Mo J, Dai J, et al. Cetuximab promotes RSL3-induced ferroptosis by suppressing the Nrf2/HO-1 signalling pathway in KRAS mutant colorectal cancer[J]. Cell Death & Disease, 2021, 12: 1079.

[15] 谢兴旺, 柯超, 周红见, 等. 雷替曲塞联合西妥昔单抗或贝伐珠单抗治疗晚期结直肠癌临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(14): 3431-3434.

[16] 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.

[17] 时姗姗, 李霄, 丁颖, 等. 肿瘤突变负荷与肿瘤浸润性免疫细胞在结直肠癌预后及进展中的作用[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(7): 1543-1551.

[18] 谭杨波, 梁典胤, 李柳丽. 结直肠癌患者 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞介导免疫功能的影响因素[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(18): 3321-3325.

[19] 王琳. 大肠癌治疗过程中西妥昔单抗增强免疫细胞的细胞毒作用研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.

(收稿日期: 2023-04-13

修回日期: 2023-05-27)