

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.02.012

❖ 临床研究 ❖

小剂量分次放疗增敏化疗在转移性结直肠癌治疗中的临床研究

熊春, 黄丹, 马智

(广西科技大学第一附属医院肿瘤科, 广西 柳州 545002)

【摘要】目的: 探究小剂量分次放疗增敏化疗在转移性结直肠癌(mCRC)治疗中的疗效及安全性。方法: 根据治疗方式不同将 72 例一线化疗失败的 mCRC 患者分为观察组($n=37$)和对照组($n=35$)。对照组采用贝伐珠单抗+化疗二线治疗。随访两年, 比较两组患者的临床疗效、不良反应发生情况(白细胞、血小板)、治疗前后的血清肿瘤标志物水平[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)]、免疫功能($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$)和生存情况[总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)]。结果: 观察组治疗后总有效率高于对照组(20.00% vs. 43.24%, $P<0.05$); 治疗后, 两组 CEA、CA199 水平低于治疗前, 且观察组低于对照组($P<0.05$); 两组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平上升, 且观察组高于对照组($P<0.05$); $CD8^+$ 下降, 且观察组低于对照组($P<0.05$); 两组白细胞下降、血小板减少等不良反应发生情况比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组两年 OS、PFS 分别为 62.16%、40.54%, 均高于对照组的 37.14%、17.14% ($P<0.05$)。结论: 小剂量分次放疗增敏化疗联合贝伐珠单抗+化疗二线治疗 mCRC 具有较好的临床疗效, 能改善患者的血清肿瘤标志物水平, 提高其免疫功能, 延长患者生存期, 且具有一定安全性。

【关键词】 转移性结直肠癌; 小剂量分次放疗; 增敏化疗; 贝伐珠单抗; 化疗

【中图分类号】 R735.3+4 **【文献标志码】** A

Clinical study of low dose fractionated radiotherapy sensitization chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer

XIONG Chun, HUANG Dan, MA Zhi

(Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545002, Guangxi, China)

【Abstract】 Objective: To explore the efficacy and safety of low dose fractionated radiotherapy sensitization chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). **Methods:** 72 mCRC patients who failed first-line chemotherapy were divided into observation group ($n=37$) and control group ($n=35$) according to different treatment methods. The control group was treated with bevacizumab + second-line chemotherapy, and the observation group was treated with low-dose fractionated radiotherapy sensitization chemotherapy + bevacizumab + second-line chemotherapy. After two years of follow-up, the clinical efficacy, occurrence of adverse reactions [white blood cells, platelets], serum tumor marker levels before and after treatment [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199 (CA199)], immune function ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) and survival outcomes [overall survival (OS), progression-free survival (PFS)] were compared between two groups of patients. **Results:** The total effective rate of observation group was higher than that of control group (20.00% vs. 43.24%, $P<0.05$). The CEA and CA199 levels in the two groups after treatment were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, $CD3^+$ and $CD4^+$ levels in both groups increased, while $CD8^+$ decreased, and $CD3^+$ and $CD4^+$ in the observation group increased faster than that in the control group, while $CD8^+$ decreased faster ($P<0.05$). There was no significant difference in adverse reactions such as leukopenia and thrombocytopenia between the two groups ($P>0.05$). The 2-year OS and PFS of the observation group were 62.16% and 40.54%, respectively, which were higher than 37.14% and 17.14% of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Low-dose fractionated radiotherapy sensitization chemotherapy combined with bevacizumab + chemotherapy second-line treatment of mCRC has good clinical efficacy, can improve the level of serum tumor markers in patients, improve their immune function, prolong the survival time of patients, and has certain safety.

【Key words】 Metastatic colorectal cancer; Low-dose fractionated radiotherapy; Sensitization chemotherapy; Bevacizumab; Chemotherapy

基金项目: 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研项目(Z20170100)

作者简介: 熊春(1972-), 女, 副主任医师。E-mail: xiongchun1016@163.com

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的实体肿瘤,近年来该病的发病率逐渐升高,其转移风险较高,诊断时约有25%患者已发生转移,最终发生转移的患者约占50%^[1]。绝大多数转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者不能治愈,化疗与靶向治疗是中晚期mCRC不可手术患者的首选治疗手段^[2]。贝伐珠单抗为人源化单克隆抗体,能够作用于血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体,能够减少新生血管形成、发挥更强的抗肿瘤活性,从而延长患者生存期^[3]。虽然靶向药物治疗能改善患者预后,但其疗效有限,而目前化疗药物以FOLFOX4/FOLFIRI方案为主,但其受肿瘤细胞的原发性和获得性耐药、毒副作用等因素影响,临床效果始终不如人意,因此探寻新的治疗策略来提高化疗药物的敏感性十分重要^[4]。小剂量放疗是指放疗时其单次照射剂量低于100 cGy,人体的肿瘤细胞对小剂量射线(<1 Gy)表现出敏感性,采用小剂量分次放疗结合化疗的方式能够增强对肿瘤细胞的杀伤效果,在非小细胞肺癌、子宫内膜癌、胶质瘤的治疗中有一定应用^[5]。而目前国内关于小剂量分次放疗增敏化疗在mCRC中应用较少。基于此,本研究拟探究小剂量分次放疗增敏化疗联合贝伐珠单抗+化疗治疗mCRC的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年5月至2021年4月广西科技大学第一附属医院收治的72例mCRC患者作为研究对象,根据治疗方式不同分为观察组($n=37$)和对照组($n=35$)。纳入标准:(1)符合CRC^[6]诊断标准,并经影像学及病理学确定为mCRC,既往接受过 ≥ 2 个周期FOLFOX方案化疗,且证实无效;(2)对本研究药物不存在过敏;(3)美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分0~2分;(4)患者临床资料齐全。排除标准:(1)多发性脑转移者;(2)精神病史者;(3)合并心、肝部位严重障碍者;(4)合并活动性消化道出血者;(5)伴有凝血功能障碍者;(6)依从性较差者。

1.2 方法

对照组贝伐珠单抗+化疗二线治疗:第1天静脉滴注180 mg/m²伊立替康(江苏恒瑞医药),持续2 h;同时第1、2天静脉滴注400 mg/m²亚叶酸钙[正安医药(四川)有限公司]、静脉推注400 mg/m²5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU,海南卓泰制药有限公司),每次持续2 h;另第1、2天5-FU 600 mg/m²

标准微泵静脉滴注持续22 h,;每2周重复,每4周为1个周期。贝伐珠单抗(瑞士罗氏制药公司)治疗,5 mg/kg+500 mL生理盐水静脉滴注,每2周用药1次。共治疗4个周期。

观察组在对照组的基础上联合小剂量分次放疗增敏化疗:在化疗给药的当天起的第1、2天,采用6MV-X线,50 cGy/f,2次/d,每次间隔6 h以上,第一次放疗为伊立替康化疗后2 h内完成。靶区根据增强电子计算机断层扫描(CT)定位确定,并根据不同部位外放病变范围1 cm,采用适形调强放疗。共治疗4个周期。

1.3 观察指标

(1)两组患者临床疗效比较:治疗4个周期后,按实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumours, RECIST)评估疗效^[7]:完全缓解(complete response, CR):病灶已全部消失;部分缓解(partial response, PR):基线病灶半径之和缩小 $\geq 30\%$,但病灶未全部消失;稳定(stable disease, SD):介于PR与PD之间;进展(progressive disease, PD):基线病灶半径之和增加 $\geq 20\%$,或出现新病灶;总有效率(objective response rate, ORR) = (CR例数 + PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)比较两组血清里肿瘤标志物水平:清晨抽取所有受试者治疗前及治疗4个周期后的静脉血3 mL,离心取上清液,利用电化学发光法癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)水平检测。(3)两组患者免疫功能比较:治疗前及治疗4个周期后,清晨抽取所有受试者的静脉血3 mL,离心取上清液并采用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝。在流式管中加入CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺标记单克隆单体,再加入血清、溶血素避光放置20 min后,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平采用流式细胞仪(美国BD公司)进行检测。(4)两组患者不良反应发生情况比较:记录两组出现不良反应的例数及级别(参照WHO分级标准:0~IV级)。(5)两组患者生存情况比较:治疗后,每3个月采用门诊方式进行随访,记录患者总生存期(overall survival, OS)、无进展生存期(progression-free survival, PFS),随访时间截止至2023年4月,共随访两年以上。

1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较行配对样本 t 检验,组间比较行独立样本 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;生存曲线采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

观察组与对照组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	观察组($n=37$)	对照组($n=35$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.216	0.642
男	20 (54.05)	17 (48.57)		
女	17 (45.95)	18 (51.43)		
年龄(岁)	61.25 ± 8.49	60.13 ± 8.17	0.570	0.571
原发肿瘤部位			0.545	0.460
结肠癌	19 (51.35)	21 (60.00)		
直肠癌	18 (48.65)	14 (40.00)		
转移部位			0.340	0.953
肝	20 (54.05)	21 (60.00)		
肺	5 (13.51)	4 (11.43)		
腹膜	3 (8.12)	2 (5.71)		
淋巴结	9 (24.32)	8 (22.86)		
糖尿病	7 (18.92)	5 (14.29)		
既往病史			0.278	0.598
高血压	14 (37.84)	10 (28.57)		
慢性阻塞性肺疾病	3 (8.12)	2 (5.71)		

2.2 两组患者临床疗效比较

对照组治疗后总有效率(20.00%),低于观察组的 43.24% ($P < 0.05$)。见表 2。

表 4 两组患者免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=37$)	52.16 ± 4.21	59.42 ± 5.17*	30.58 ± 5.02	38.14 ± 4.26*	28.06 ± 2.15	20.31 ± 1.84*
对照组($n=35$)	51.87 ± 4.33	55.01 ± 5.84*	30.16 ± 5.11	35.42 ± 4.03*	28.71 ± 2.35	23.45 ± 2.09*
t 值	0.288	3.397	0.459	2.780	1.226	6.776
P 值	0.774	0.001	0.726	0.007	0.225	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

两组不良反应情况无统计学差异($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者的不良反应情况比较 [$n(\%)$]

不良反应	观察组($n=37$)			对照组($n=35$)			χ^2 值	P 值
	I ~ II 级	III ~ IV 级	发生率(%)	I ~ II 级	III ~ IV 级	发生率(%)		
白细胞下降	18	7	25 (67.57)	17	5	22 (62.86)	0.176	0.675
血小板减少	22	6	28 (75.68)	22	4	26 (74.29)	0.019	0.892
胃肠道反应	25	4	29 (78.38)	22	3	25 (71.43)	0.463	0.496
周围神经症状	19	5	24 (64.86)	20	2	22 (62.86)	0.031	0.859
肝功能损害	5	0	5 (13.51)	4	0	4 (11.43)	0.072	0.789

表 6 两组患者的生存情况比较 [$n(\%)$]

组别	OS(%)	PFS(%)
观察组($n=37$)	23 (62.16)	15 (40.54)
对照组($n=35$)	13 (37.14)	6 (17.14)
Log-rank χ^2 值	4.481	4.050
P 值	0.034	0.044

3 讨论

CRC 是全球第三常见的恶性肿瘤,易出现转

表 2 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR
观察组($n=37$)	2 (5.41)	14 (37.84)	11 (29.73)	10 (27.03)	16 (43.24)
对照组($n=35$)	1 (2.86)	6 (17.14)	16 (45.71)	12 (34.29)	7 (20.00)
χ^2 值					4.470
P 值					0.035

2.3 两组患者血清肿瘤标志物水平比较

两组治疗后的 CEA、CA199 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者的血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CEA (ng/mL)		CA199 (U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=37$)	32.46 ± 2.75	17.12 ± 2.41*	102.35 ± 15.24	73.42 ± 4.58*
对照组($n=35$)	32.05 ± 2.61	26.49 ± 2.63*	103.48 ± 16.06	89.87 ± 5.22*
t 值	0.648	15.774	0.306	14.234
P 值	0.519	<0.001	0.760	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者免疫功能比较

治疗后,两组 CD3⁺、CD4⁺ 水平升高,且观察组高于对照组;CD8⁺ 水平降低,且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.6 两组患者的生存情况比较

随访两年,观察组两年 OS、PFS 均高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 6。

移,mCRC 的 5 年总生存率 < 30%^[4,8]。mCRC 通常采用化疗及分子靶向治疗,贝伐珠单抗能够有效抑制肿瘤细胞生长,在 mCRC 治疗中发挥较强抗肿瘤活性^[9]。贝伐珠单抗联合 FOLFOX4/FOLFIRI 等治疗方式能够为临床治疗带来新的方向,延长患者的总生存期,但其 CR 率仍无法令人满意^[10]。因此仍需寻找科学而合理的方式来进一步提高化疗药物的敏感性。研究^[11]表明,小剂量放疗联合化疗能够发

挥协同作用,增加化疗的生物学功效,这种协同作用已在卡铂、顺铂、吉西他滨等药物的体外研究中证实。

本研究中,治疗后观察组的总有效率高于对照组,且观察组治疗后的 CEA、CA199 水平均低于对照组,提示小剂量分次放疗增敏化疗联合贝伐珠单抗+化疗二线治疗 mCRC 具有更好的疗效,可显著改善其血清肿瘤指标水平。这可能是由于大量新生血管形成会促进肿瘤进展,而 VEGF 能促进血管生长、增强血管内皮通透性,影响肿瘤细胞的增殖^[12]。而贝伐珠单抗通过将 VEGF 活化过程阻断,进而阻碍肿瘤新生血管的生成,切断肿瘤给养;并且还可以使肿瘤血管恢复至正常形态,使肿瘤内压力降低,有助于增强其他化疗药物浓度,使各药物发挥更好的抑制肿瘤增殖效果^[13-14]。人肿瘤细胞对低剂量射线敏感,采用小剂量分次放疗能够消除未能进行早期 G2 期阻滞的细胞亚群,从而达到增强对局部肿瘤的杀伤效果,而贝伐珠单抗亦能通过增加肿瘤乏氧细胞的血供及氧合来增强放疗的敏感性^[15]。肿瘤细胞在发生、发展过程中,可破坏正常淋巴细胞,影响机体免疫能力。CD3⁺ 可反映整个机体免疫功能,CD4⁺ 则为免疫反应被调控的枢纽细胞,而 CD8⁺ 则能通过细胞介导的毒性作用对靶细胞产生影响^[16]。本研究中,两组治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 水平均高于治疗前,且观察组高于对照组,而两组的 CD8⁺ 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,提示联合治疗后对 mCRC 患者免疫功能显著效果更明显。究其原因可能为:小剂量分次放疗与贝伐珠单抗、化疗药物相互影响,克服各自的局限性,从而增强疗效,抑制癌组织生长,改善人体免疫能力。

本研究治疗期间,两组均出现白细胞下降、血小板减少、胃肠道反应等不良反应,这与 Morganti 等^[17] 研究具有一致性。而两组间的各项不良反应发生率无显著差异,说明小剂量分次放疗增敏化疗联合贝伐珠单抗+化疗二线治疗并不会增加不良反应发生率,具有一定的安全性。与传统分级放疗治疗相比,小剂量多次放疗具有降低毒性的潜在优势,这可能与其提供较低剂量相关^[18]。本研究还发现,随访两年,观察组两年 OS、PFS 均高于对照组,小剂量分次放疗增敏化疗联合贝伐珠单抗+化疗二线治疗能有效延长 mCRC 患者生存期。

综上,小剂量分次放疗增敏化疗联合贝伐珠单抗+化疗二线治疗 mCRC 具有较好的临床疗效,可改善血清肿瘤标志物水平,提高免疫力,延长患者生存期,且安全性较高。

参考文献

[1] Li J, Ma X, Chakravarti D, et al. Genetic and biological hallmarks

of colorectal cancer [J]. *Genes & Development*, 2021, 35 (11 - 12): 787 - 820.

- [2] Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review [J]. *JAMA*, 2021, 325 (7): 669 - 685.
- [3] 彭晓, 李敢春, 陈诚. 血管生成相关因子评估贝伐单抗一线治疗老年转移性结直肠癌预后的潜在价值 [J]. *东南大学学报 (医学版)*, 2022, 41 (3): 332 - 339.
- [4] 吕雪琰, 毕新宇, 赵宏, 等. 新辅助化疗未达客观缓解的结直肠癌肝转移后续治疗方案的比较: 直接手术或二线化疗后手术 [J]. *中华外科杂志*, 2022, 60 (5): 454 - 460.
- [5] 陈鑫, 赵淑红, 于娇, 等. 低剂量放疗增敏化疗治疗复发难治恶性肿瘤 (附 28 例) [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24 (16): 2621 - 2624.
- [6] 张琳, 陈祥义, 杨宏杰, 等. SMAD4 在 KRAS、BRAF 基因突变结直肠癌中的表达及临床意义 [J]. *现代实用医学*, 2022, 34 (7): 859 - 862, 981.
- [7] 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.
- [8] 刘永, 徐建忠, 蒋敏, 等. lncRNA FOXCUT 和 FOXC1 在结直肠癌中的表达及其相关性 [J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50 (1): 67 - 70.
- [9] Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, et al. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection [J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2022, 7 (3): 262 - 274.
- [10] 杨国华. 结直肠癌分子靶向治疗研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41 (22): 5164 - 5168.
- [11] Wang Y, Liu ZG, Yuan H, et al. The reciprocity between radiotherapy and cancer immunotherapy [J]. *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2019, 25 (6): 1709 - 1717.
- [12] 梁丹, 张又红, 苏天海, 等. 分次立体定向放疗同步化疗联合贝伐珠单抗治疗肺癌脑转移的疗效及安全性 [J]. *中南药学*, 2023, 21 (3): 823 - 827.
- [13] Antoniotti C, Rossini D, Pietrantonio F, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezOTRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2022, 23 (7): 876 - 887.
- [14] Taberero J, Taieb J, Prager GW, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line management of metastatic colorectal cancer: sunlight study design [J]. *Future Oncology*, 2021, 17 (16): 1977 - 1985.
- [15] 任义平, 林海. 低剂量分次放疗联合化疗治疗复发或进展恶性胶质瘤的疗效 [J]. *医学临床研究*, 2015 (7): 1339 - 1341.
- [16] 刘萍, 骆学新. 肠益方联合 XELOX 化疗方案对老年晚期结直肠癌患者近期疗效及对血清 SDC2、SEPT9 和免疫功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42 (5): 1085 - 1087.
- [17] Morganti AG, Cellini F, Mignogna S, et al. Low-dose radiotherapy and concurrent FOLFIRI-bevacizumab: a Phase II study [J]. *Future Oncology*, 2016, 12 (6): 779 - 787.
- [18] 包中会, 蒋义, 张小梅, 等. 局限期小细胞肺癌放疗同步依托泊苷或奈达铂增敏化疗效果比较 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18 (3): 361 - 364.

(收稿日期: 2023 - 09 - 06

修回日期: 2023 - 10 - 02)