

# PD-1/PD-L1 抑制剂联合适形调强放射治疗对中晚期 直肠癌患者生存时间及不良反应的影响\*

荣丽雯 凌华 何雨歆 袁梦珍 张军

(成都市第三人民医院肿瘤二科, 四川 成都 610000)

**【摘要】** 目的 研究程序性死亡分子 1(PD-1)PD-1 配体(PD-L1)抑制剂联合适形调强放射治疗对中晚期直肠癌患者生存时间及不良反应的影响。方法 选取 2015 年 5 月~2018 年 2 月我院收治的 136 例中晚期直肠癌患者随机均分为观察组(PD-1/PD-L1 抑制剂联合适形调强放射治疗)和对照组(适形调强放射治疗)各 68 例。比较两组疗效,治疗前及治疗 3 个月后疾病相关因子[脂肪酸合成酶(FAS)、肿瘤 M2 丙酮酸激酶(TuM2-PK)],生活质量[卡诺夫斯基健康状况量表(KPS)、生活质量自评量表(QOL)]水平,生存率、不良反应发生情况。结果 两组疗效比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗 3 个月后,观察组 FAS、TuM2-PK 水平明显低于治疗前及同期对照组,KPS、QOL 评分明显高于治疗前及同期对照组( $P<0.05$ )。观察组第 1 年生存率、第 2 年生存率明显高于对照组( $P<0.05$ );两组第 3 年生存率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组不良反应发生情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 PD-1/PD-L1 抑制剂联合适形调强放射治疗能够显著延长中晚期直肠癌患者生存时间,提升生活质量。

**【关键词】** PD-1/PD-L1 抑制剂;适形调强放射治疗;直肠癌;生存时间;不良反应

**【中图分类号】** R735.3<sup>+</sup>7 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.09.018

## Effect of PD-1/PD-L1 inhibitor combined with conformal intensity-modulated radiotherapy on survival time and adverse reactions of patients with advanced rectal cancer

RONG Liwen, LING Hua, HE Yuxin, YUAN Mengzhen, ZHANG Jun

(The Second Department of Oncology, Chengdu Third People's Hospital, Chengdu 610000, China)

**【Abstract】** **Objective** To study the effect of programmed death molecule 1 (PD-1) PD-1 ligand (PD-L1) inhibitor combined with conformal intensity-modulated radiotherapy on survival time and adverse reactions of patients with advanced rectal cancer. **Methods** Totally 136 patients with advanced rectal cancer in our hospital were selected between May 2015 and February 2018 and were randomly divided into observation group (PD-1/PD-L1 inhibitor combined with conformal intensity-modulated radiotherapy) and control group (conformal intensity-modulated radiotherapy), with 68 cases in each group. The efficacy of the two groups was compared, and the disease-related factors [fatty acid synthase (FAS), tumor M2 pyruvate kinase (TuM2-PK)] and quality of life [Karnofsky Performance Scale (KPS), Quality of Life Scale (QOL)] were compared between the two groups before treatment and after 3 months of treatment. The survival rate and occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in efficacy between the two groups ( $P>0.05$ ). After 3 months of treatment, the levels of FAS and TuM2-PK in observation group were significantly lower than those before treatment and those in control group during the same period while the scores of KPS and QOL were significantly higher than those before treatment and those in control group during the same period ( $P<0.05$ ). The first-year survival rate and the second-year survival rate of observation group were significantly higher than those of control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the third-year survival rate between the two groups ( $P>0.05$ ). There were no significant differences in the occurrence of adverse reac-

基金项目:四川省科技厅项目(2015JY0096)

引用本文:荣丽雯,凌华,何雨歆,等.PD-1/PD-L1 抑制剂联合适形调强放射治疗对中晚期直肠癌患者生存时间及不良反应的影响[J].西部医学,2022,34(9):1347-1350. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.09.018

tions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** PD-1/PD-L1 inhibitor combined with conformal intensity-modulated radiotherapy can significantly prolong the survival time and improve the quality of life of patients with advanced rectal cancer.

**【Key words】** PD-1/PD-L1 inhibitor; Conformal intensity-modulated radiotherapy; Rectal cancer; Survival time; Adverse reactions

直肠癌是常见的消化道肿瘤,近年来随着国民饮食习惯的改变,发病率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。直肠癌位置深入盆底,解剖关系复杂,手术不易彻底切除,且术后有机率复发<sup>[2]</sup>,由于其症状不明显,起病隐匿,就诊时大多已经发展到中晚期。中晚期直肠癌浸润程度较广,已经错过手术最佳时机,即便手术,术后复发率也较高<sup>[3]</sup>。随着放疗技术的发展,适形调强放射治疗是新型的三维适形放疗技术,由于其三维适形特点,定位更加准确,并且射线聚集能力更强,能够适应照射野性状,调整高剂量区剂量分布,均匀分布照射靶区内剂量强度<sup>[4]</sup>。程序性死亡分子 1(PD-1)及其配体(PD-L1)信号通路可介导肿瘤的发生发展,此通路激活可对 T 细胞功能产生负向调节,使肿瘤细胞发生免疫逃逸<sup>[5]</sup>。本研究通过应用 PD-1/PD-L1 抑制剂及适形调强放射治疗,探究其对中晚期直肠癌患者生存时间及不良反应的影响,现报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 5 月~2018 年 2 月我院收治的 136 例中晚期直肠癌患者随机均分为观察组、对照组,各 68 例。纳入标准:①经过直肠活检病理学确诊,临床 TNM 分期为 III、IV 期者。②预计生存期≥3 个月者。③Karnofsky 功能状态评分≥80 分。④患者自愿且签署知情同意书。排除标准:①重要脏器功能不全者。②合并肠梗阻或肠梗阻倾向者。③合并其他系统肿瘤者。④不适合放疗和免疫治疗者。⑤精神疾病、认知障碍或无法正常沟通者。患者均签署知情同意书。

#### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均给予适形调强放射治疗,患者取仰卧位,双手抱头,用负压成型垫塑形,在体表做标记,CT 模拟定位勾勒肿瘤靶区和危险器官。采用软件重建 CT 扫描图像,在肿瘤靶区向外扩大 5~10 mm 作为计划靶区,从 6~8 个共同照射野,90%等剂量曲线包绕 99%肿瘤靶区的体积,计划靶区边缘的处方剂量为 50~60 Gy,每天或隔天 1 次。观察组在对照组基础上采用纳武利尤单抗治疗,每次剂量为 3 mg/kg,静脉滴注 1 h,每 2 周用药 1 次,直到患者出现不耐受或疾病进展。所有患者出现不良反应时均给予对症治疗。

1.2.2 指标检测方法 治疗前及治疗 3 个月后检测

抽取患者晨起空腹外周静脉血适量,离心后留取上清液,采用酶联免疫吸附法测定脂肪酸合成酶(FAS)、肿瘤 M2 丙酮酸激酶(TuM2-PK)水平。

#### 1.3 评估标准

1.3.1 疗效 治疗 3 个月后采用实体瘤客观疗效评价标准(RECIST)<sup>[6]</sup>,完全缓解(CR):所有病灶消失 4 周或以上。部分缓解(PR):病灶缩小超过 30%达 4 周或以上。病灶稳定(SD):病灶未缩小 30%以上或扩大 20%达 4 周或以上。疾病进展(PD):病灶扩大 20%达 4 周或以上。总有效率=CR 率+PR 率。

1.3.2 生活质量 采用卡诺夫斯基健康状况量表(KPS)<sup>[7]</sup>,总分 100 分,分数越高表示健康状况越好。生活质量自评量表(QOL)<sup>[8]</sup>,总分 100 分,分数越高表示健康状况越好。

1.3.3 不良反应 采用 WHO 抗癌药物急性与亚急性毒性分级标准<sup>[9]</sup>评定,包括胃肠道反应、肝功能损伤、肾功能损伤、骨髓抑制、周围神经毒性,分度标准为 I~IV 度。

1.4 观察指标 比较两组疗效,比较两组治疗前及治疗 3 个月后疾病相关因子(FAS、TuM2-PK)、生活质量(KPS、QOL)水平,比较两组生存率、不良反应发生情况。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,计数资料以率(%)表示,组间对比进行  $\chi^2$  检验,等级资料分析采用秩和检验,计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,组间对比采用独立样本  $t$  检验,同组不同时采用配对样本  $t$  检验, $P<0.05$  为有差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [ $n, n(\times 10^{-2})$ ]

Table 1 Normal information between the two groups

分组	n	性别		年龄(岁)	临床分期	
		男	女		III期	IV期
观察组	68	38(55.88)	30(44.12)	52.04±6.11	35(51.47)	33(48.53)
对照组	68	36(52.94)	32(47.06)	51.55±5.65	32(47.06)	36(52.94)
$t/\chi^2$		0.119		0.486	0.265	
P		0.731		0.628	0.607	

2.2 两组疗效比较 治疗 3 个月期间两组患者均无死亡,两组疗效比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 2 两组疗效比较 $[n, n(\times 10^{-2})]$ 

Table 2 Comparison of efficacy between the two groups

分组	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	总有效率
观察组	68	1(1.47)	21(30.88)	39(57.35)	7(10.29)	22(32.35)
对照组	68	0(0.00)	14(20.59)	41(60.29)	13(19.12)	14(20.59)
$Z/\chi^2$			1.919			2.418
<i>P</i>			0.055			0.120

2.3 两组疾病相关因子比较 治疗 3 个月后,观察组 FAS、TuM2-PK 水平明显低于治疗前及同期对照组( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 两组 FAS、TuM2-PK 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of levels of Fas and TuM2-PK between the two groups

分组	<i>n</i>	时间	FAS(mg/L)	TuM2-PK(U/mL)
观察组	68	治疗前	20.67 $\pm$ 4.21	19.11 $\pm$ 4.34
		治疗 3 个月后	14.42 $\pm$ 3.72 <sup>①②</sup>	13.88 $\pm$ 3.66 <sup>①②</sup>
对照组	68	治疗前	20.94 $\pm$ 4.58	18.73 $\pm$ 4.47
		治疗 3 个月后	16.76 $\pm$ 4.11 <sup>①</sup>	16.06 $\pm$ 3.81 <sup>①</sup>

注:与同组治疗前相比,① $P < 0.05$ ;与同期对照组相比,② $P < 0.05$

2.4 两组生活质量比较 治疗 3 个月后,观察组 KPS、QOL 评分明显高于治疗前及同期对照组( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 两组 KPS、QOL 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Table 4 Comparison of scores of KPS and QOL between the two groups

分组	<i>n</i>	时间	KPS	QOL
观察组	68	治疗前	76.75 $\pm$ 7.26	40.31 $\pm$ 6.50
		治疗 3 个月后	89.23 $\pm$ 6.14 <sup>①②</sup>	53.93 $\pm$ 6.34 <sup>①②</sup>
对照组	68	治疗前	77.87 $\pm$ 7.18	40.72 $\pm$ 6.48
		治疗 3 个月后	83.96 $\pm$ 6.71 <sup>①</sup>	44.16 $\pm$ 5.79 <sup>①</sup>

注:与同组治疗前相比,① $P < 0.05$ ;与同期对照组相比,② $P < 0.05$

2.5 两组生存率比较 观察组第 1 年生存率、第 2 年生存率明显高于对照组( $P < 0.05$ );两组第 3 年生存率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组生存率比较 $[n(\times 10^{-2})]$ 

Table 5 Comparison of survival rate between the two groups

分组	<i>n</i>	第 1 年生存率	第 2 年生存率	第 3 年生存率
观察组	68	61(89.71)	49(72.06)	38(55.88)
对照组	68	50(73.53)	35(51.47)	28(41.18)
$\chi^2$		5.930	6.103	2.944
<i>P</i>		0.015	0.013	0.086

2.6 两组不良反应发生情况比较 两组不良反应发生情况比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 6。

表 6 两组不良反应发生情况比较 $[n(\times 10^{-2})]$ 

Table 6 Comparison of occurrence of adverse reactions between the two groups

分组	<i>n</i>	胃肠道反应	肝功能损伤	肾功能损伤	骨髓抑制	周围神经毒性
观察组	68	53(77.94)	35(51.47)	31(45.59)	22(32.35)	36(52.94)
对照组	68	59(86.76)	38(55.88)	36(52.94)	28(41.18)	41(60.29)
$\chi^2$		1.821	0.266	0.736	1.139	0.748
<i>P</i>		0.177	0.606	0.391	0.286	0.387

### 3 讨论

直肠癌主要临床症状为便血、排便习惯改变等,会导致患者贫血、消瘦、腹胀腹痛、便秘,严重影响患者生活质量及生命安全<sup>[10]</sup>。随着三维适形放疗、调强放疗等放疗技术的发展,此类现代放疗技术逐步成熟,可应用于临床<sup>[11]</sup>。近年,免疫治疗为肿瘤研究的热点,其主要机制是作用于人体免疫系统,通过调节免疫系统功能,增强机体对肿瘤的免疫能力,以自身免疫反应杀灭肿瘤细胞<sup>[12]</sup>。

适形调强放疗是传统放疗的改进方法,其能够将热量和离子束聚焦于病灶部位,同时调节肿瘤靶区与邻近敏感器官剂量的强度,即使是不规则的靶区也可以接受精确的照射,效果更为精准,肿瘤区域保持治疗照射量的同时减少临近敏感器官的照射量,减轻对正常组织的损伤<sup>[13-14]</sup>。免疫逃逸是肿瘤细胞难以清除的重要原因之一,PD-1 通过多种机制参与肿瘤细胞的免疫逃逸<sup>[15]</sup>。PD-1 在人体细胞免疫细胞的表面广泛表达,主要包括激活的各类淋巴细胞、树突状细胞等<sup>[16]</sup>。有研究发现,PD-1 的水平上升会增加白细胞介素-10 的分泌,进而介导细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)凋亡<sup>[17]</sup>。并且 PD-1/PD-L1 可影响 T 细胞能量代谢,使 CTL 能量耗尽,提前凋亡<sup>[18]</sup>。本研究联合应用 PD-1/PD-L1 抑制剂与适形调强放射治疗,结果显示两组治疗后疗效比较无显著差异。吕厚宽等<sup>[19]</sup>的研究结果显示,给予 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗非小细胞肺癌获得良好疗效,明显优于给予多西他赛化疗的对照组。笔者分析可能是因为本研究对照组患者给予适形调强放疗本身具有良好疗效,加之纳入的样本量较小,因而组间差异不明显。但本研究结果中,治疗 3 个月后观察组 KPS、QOL 评分明显高于治疗前及同期对照组,提示 PD-1/PD-L1 抑制剂联合适形调强放射治疗在改善中晚期直肠癌患者生活质量方面有更为明显的效果。

FAS 是正常人体组织中表达较低的因子,能够维持脑、肝、肺等组织器官代谢过程对脂肪酸的需要<sup>[20]</sup>。当细胞出现癌变时,由于其对脂肪酸和某些脂质需求增加,因此 FAS 处于过量表达状态<sup>[21]</sup>。TuM2-PK 是几乎不在正常细胞中存在的因子,其主要存在于肿瘤细胞中,恶性肿瘤异常能量代谢是 TuM2-PK 水平升高的主要原因,当肿瘤坏死或转移时,会被释放入血,因此调控 TuM2-PK 能够抑制肿瘤细胞代谢<sup>[22-23]</sup>。本研究中,结果显示治疗后观察组 FAS、TuM2-PK 水平明显较低,分析其原因,生理状态下,PD-1/PD-L1 信号通路能够保持自身组织抗原的免疫耐受性,降低在炎症反应中的过度免疫反应,避免机体对自身组织器

官产生损伤,维持机体免疫平衡,进而阻断肿瘤免疫逃逸,杀灭肿瘤细胞,降低 FAS、TuM2-PK 水平<sup>[24-25]</sup>。对比两组患者 3 年生存率,结果显示,第 1 年及第 2 年观察组生存率明显较高,说明 PD-1/PD-L1 抑制剂联合适形调强放射治疗能够有效提升中晚期直肠癌患者生存时间,而第 3 年两组生存率比较差异无统计学意义,可能是因为本研究纳入的直肠癌患者为中晚期,肿瘤组织浸润广泛,因此临床治疗达到的效果有限。由此可见 PD-1/PD-L1 抑制剂为肿瘤患者长期带瘤生存提供可能,未来还需继续探寻如何安全有效的与其他治疗手段相结合,提高肿瘤患者生存质量并延长生存期。安全性方面,本研究也进行初步观察,结果显示不良反应发生情况比较差异无统计学意义,说明加用 PD-1/PD-L1 抑制剂安全性较高。

#### 4 结论

PD-1/PD-L1 抑制剂联合适形调强放射治疗在中晚期直肠癌患者中应用效果良好,对于延长患者生存时间、改善生存质量有较好作用,且安全性较高。

#### 【参考文献】

[1] 马琛茹,关泉林,郝建鹏,等. 血清 Hcy,CEA,CA199 对结直肠癌诊断价值及其分期的相关性研究[J]. 西部医学,2019,31(10):79-83.

[2] 陈宏达,代敏. 中国结直肠癌预防和控制的思考[J]. 中华流行病学杂志,2020,41(10):1627-1632.

[3] 宋子甲,赵任. 单孔腹腔镜结直肠癌手术研究进展[J]. 中国实用外科杂志,2019,39(4):93-95.

[4] XI M, LIN S H. Recent advances in intensity modulated radiotherapy and proton therapy for esophageal cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2017,17(7):635-646.

[5] HARTLEY G P, LYNDAH C, AMMONS D T, et al. Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Signaling Regulates Macrophage Proliferation and Activation[J]. Cancer Immunol Res, 2018,6(10):1260-1273.

[6] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学,2004,4(2):85-90,111.

[7] 周晓琳,周希法,陆忠华. DC-CIK 联合化疗治疗非小细胞肺癌的效果及对外周血淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国老年学杂志,2017,37(18):4577-4579.

[8] 祁静,卢梅英. 癌症晚期病人生存质量调查[J]. 中国组织工程研究,2000,4(8):1241-1241.

[9] 黄芳,龚环宇,熊正平. 雷替曲塞联合奥沙利铂 TACE 治疗 BCLCB/C 期肝癌细胞瘤的安全性及疗效[J]. 介入放射学杂志,2018,27(1):76-79.

[10] 王红,曹梦迪,刘成成,等. 中国人群结直肠癌疾病负担:近年是否有变[J]. 中华流行病学杂志,2020,41(10):1633-1642.

[11] FELICE F D, PRANNO N, PAPI P, et al. Xerostomia and

Clinical Outcomes in Definitive Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) Versus Three-dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT) for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Meta-analysis[J]. In vivo, 2020,34(2):623-629.

[12] 田若曦,孟泽松,王贵英,等. PD-1/PD-L1 抑制剂在结直肠癌治疗中的现状及预后预测[J]. 肿瘤,2020,40(3):69-76.

[13] MARJANOVIC D, KARAPANDZIC V P, RUNDIC S S, et al. Implementation of intensity-modulated radiotherapy and comparison with three-dimensional conformal radiotherapy in the post-operative treatment of cervical cancer[J]. J BUON, 2019,24(5):2028-2034.

[14] JIRKOVSKA M, NOVAK T, MALINOVA B, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy versus intensity modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost in the treatment of locally advanced head and neck carcinoma[J]. Neoplasma, 2019,66(5):830-838.

[15] LIN X, LU X, LUO G, et al. Progress in PD-1/PD-L1 pathway inhibitors: From biomacromolecules to small molecules[J]. Eur J Med Chem, 2019,186:111876.

[16] GUZIK K, ZAK K M, GRUDNIK P, et al. Small-Molecule Inhibitors of the Programmed Cell Death-1/Programmed Death-Ligand 1 (PD-1/PD-L1) Interaction via Transiently Induced Protein States and Dimerization of PD-L1[J]. J Med Chem, 2017,60(13):5857-2867.

[17] 邱学佳,张玥,连玉菲,等. PD-1/PD-L1 抑制剂在新辅助化疗中的应用进展[J]. 中国新药杂志,2020,29(9):51-55.

[18] WAN C, KEANY M P, DONG H, et al. Enhanced efficacy of simultaneous PD-1 and PD-L1 immune checkpoint blockade in high grade serous ovarian cancer[J]. Cancer Res, 2021,81(1):158-173.

[19] 吕厚宽,庄文辉,黄一桂,等. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗非小细胞肺癌的疗效及预后观察[J]. 癌症进展,2020,18(3):279-281.

[20] FHU C W, ALI A. Fatty Acid Synthase: An Emerging Target in Cancer[J]. Molecules, 2020,25(17):3935.

[21] MENENDEZ J A, LUPU R. Fatty acid synthase (FASN) as a therapeutic target in breast cancer[J]. Expert Opin Ther Targets, 2017,21(11):1001-1016.

[22] EL-ABD E, EL-SHEIKH M, ZAKY S, et al. Plasma TuM2-PK correlates with tumor size, CRP and CA 15-3 in metastatic breast carcinomas; short versus long term follow up study of the Egyptian breast cancer patients[J]. Cancer Biomark, 2017,20(2):123-133.

[23] GUAN M, TONG Y, LIU X, et al. Enzyme Kinetic Assay to Measure the Activity of Tumor M2 Pyruvate Kinase in Breast Cancer Patients[J]. Ann Clin Lab Sci, 2017,47(6):676-686.

[24] BARCLAY J, CRESWELL J, J LEÓN. Cancer immunotherapy and the PD-1/PD-L1 checkpoint pathway[J]. Arch Esp Urol, 2018,71(4):393-399.

[25] 廖婧,周红林,刘洋. PD-1/PD-L1 通路在妇科恶性肿瘤中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(7):70-74.

(收稿日期: 2021-08-13; 修回日期: 2021-12-14; 编辑: 张翰林)