·论　　著·
（胃肠肿瘤外科治疗的临床实践与研究）

术前放化疗联合PD-1抑制剂治疗溃疡性结肠炎相关性结直肠癌的疗效观察



赵阳程[1]，单留群[2]，程功名[2]，丁永斌[1]

1. 南京医科大学第一附属医院普外科，江苏 南京 210029；2. 南京市第二医院普外科，江苏 南京 210003

［摘要］ **目的**　探讨术前新辅助放化疗联合程序性死亡受体1（programmed cell death-1，PD-1）抑制剂治疗溃疡性结肠炎相关性结直肠癌（ulcerative colitis related colorectal cancer，UCRCC）的近期效果。**方法**　回顾性收集2021年3月至2023年12月于南京市第二医院接受PD-1抑制剂联合新辅助放化疗并进行手术的UCRCC病人的临床资料。根据术前治疗方案分为对照组（n=46）和联合组（n=34）。对照组术前病人仅接受卡培他滨＋奥沙利铂方案化疗2个周期，休息2周后再进行2周期的放疗；联合组病人在对照组基础上术前给予PD-1抑制剂，每3周1次，共2周期。两组病人新辅助放化疗结束后4～6周行手术治疗，结直肠全切＋回肠造瘘或肠道肿瘤根治术。比较两组病人新辅助治疗效果、肿瘤标志物水平、药物不良反应情况、围手术期相关指标水平以及术后病理情况。**结果**　联合组疾病控制率显著高于对照组（P<0.05）。联合组糖类抗原242、糖类抗原72-4、癌胚抗原、糖类抗原19-9水平显著低于对照组（P<0.05），肿瘤退缩分级0级和1级的比例显著高于对照组。两组病人不良反应发生率和围手术期相关指标比较无显著差异（P>0.05）。**结论**　术前新辅助放化疗联合PD-1抑制剂对UCRCC的控制效果良好，可降低病人肿瘤标志物水平，改善病人术后病理情况，具有一定安全性。

［关键词］ 新辅助放化疗；PD-1抑制剂；溃疡性结肠炎相关性结直肠癌；手术治疗

［中图分类号］R735.3　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2025.02.006

Preoperative chemoradiotherapy combined with PD-1 inhibitors in treating ulcerative colitis-associated colorectal cancer: an efficacy evaluation

Zhao Yangcheng[1], *Shan Liuqun*[2], *Cheng Gongming*[2], *Ding Yongbin*[1]

1. *Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Jiangsu Nanjing* 210029, *China*; 2. *Department of General Surgery, the Second Hospital of Nanjing, Jiangsu Nanjing* 210003, *China*

Corresponding author: *Ding Yongbin*, *Email*: *njdyb@njmu.edu.cn*

［**Abstract**］ **Objective**　To investigate the short-term effect of preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy combined with programmed cell death 1 (PD-1) inhibitors on the treatment of ulcerative colitis related colorectal cancer (UCRCC). **Methods**　Clinical data of UCRCC patients who received PD-1 inhibitors combined with neoadjuvant therapy and surgically operated in the Second Hospital of Nanjing from March 2021 to December 2023 were retrospectively collected. Patients were divided into the control group (n=46) and combination group (n=34) based on preoperative treatment regimens. Patients in the control group received two cycles of capecitabine ＋ oxaliplatin chemotherapy

作者简介：赵阳程，硕士，住院医师，主要从事胃肠道肿瘤诊疗方面的研究，Email：jszhaoyc1999@163.com；单留群，硕士，主治医师，主要从事胃肠道肿瘤相关研究，Email：shanliuqun721@163.com；赵阳程、单留群为共同第一作者。

通信作者：丁永斌，Email：njdyb@njmu.edu.cn

preoperatively, followed by two cycles of radiotherapy after a 2-week rest. Those in the combination group received PD-1 inhibitors every 3 weeks for two cycles, plus clinical management as the same as in the control group. All patients underwent surgery (total colorectal resection with ileostomy or radical intestinal tumor resection) 4-6 weeks after neoadjuvant chemoradiotherapy. The effect of neoadjuvant therapy, tumor markers, drug toxicity, side effects, perioperative indicators and postoperative pathology were compared between the two groups. **Results** Disease control rate in the combination group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The levels of carbohydrate antigen 242, carbohydrate antigen 72-4, carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 199 in the combination group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$), and the percentage of tumor regression grades 0 and 1 was significantly higher compared to the control group. There were no significant differences in the incidence of toxic and side effects and perioperative indexes between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy combined with PD-1 inhibitors demonstrates favorable efficacy in controlling UCRCC, reducing tumor marker levels, improving postoperative pathological outcomes, and exhibiting an acceptable safety profile.

[**Key words**] Neoadjuvant chemoradiotherapy; PD-1 inhibitor; Ulcerative colitis related colorectal cancer; Surgical treatment

结直肠癌是全球发病率第3位的恶性肿瘤，在中国的发病率和死亡率持续上升[1]。溃疡性结肠炎相关性结直肠癌（ulcerative colitis related colorectal cancer，UCRCC）是病人在长期溃疡性结肠炎背景下发生的结直肠癌，随着人们生活方式及饮食结构的改变，UCRCC发病率逐年升高。对于进展期结肠癌，推荐将完整结肠系膜切除，上段直肠癌推荐肿瘤部位相关的系膜切除，中低位直肠癌进行新辅助治疗或全直肠系膜切除[2]。目前结直肠癌病人术前新辅助放化疗的缓解率尚不理想，有研究表明部分病人对免疫治疗敏感[3]。程序性死亡受体1（programmed cell death-1，PD-1）抑制剂可通过激活T细胞恢复机体免疫功能，发挥抗肿瘤免疫逃逸的效果，是目前结直肠癌临床研究的热点[4]。本研究旨在探讨术前新辅助放化疗联合PD-1抑制剂治疗UCRCC的近期效果，以期为UCRCC治疗中的用药策略提供参考。

资料与方法

一、研究对象

回顾性收集2021年3月至2023年12月于南京市第二医院接受新辅助放化疗联合PD-1抑制剂治疗并进行手术的UCRCC病人的临床资料。纳入标准：（1）年龄≥18岁；（2）术前诊断为UCRCC；（3）术前病理证实为腺癌；（4）CT等检查未见远处转移；（5）行手术切除治疗。排除标准：（1）合并有严重心脑血管、肝、肾和造血系统等疾病；（2）处于妊娠或哺乳期的妇女；（3）合并认知功能障碍或交流沟通困难；（4）合并全身其他部位恶性肿瘤；（5）术前出现远处转移；（6）对于治疗药物不耐受或者无法完成全部治疗。依据所述标准，本研究纳入80例病人，并依据术前不同的新辅助治疗方案，分为对照组（46例）与联合组（34例）。本研究遵循了《赫尔辛基宣言》的原则，并已获取所有参与者的知情同意；同时，该研究已经通过南京市第二医院伦理委员会的审查并获得批准（批准编号：2024-LS-ky081）。

二、治疗方法

术前，对照组病人接受新辅助放化疗治疗。CapeOx化疗方案（奥沙利铂＋卡培他滨）：第1天奥沙利铂（杭州赛诺菲制药有限公司，生产批号：A846A99，进口药品注册证号：H20171064，进口药品分装批准文号：国药准字J20150117，规格：50 mg）130 mg/m^{2}静脉滴注，第1～14天口服卡培他滨（山东齐鲁制药有限公司，生产批号：3H1713DE3，批准文号：国药准字H20133361，规格：0.5 g）1 000 mg/m^2，每日2次；每3周1次，共2周期。休息2周后进行放疗，放疗方案：肿瘤区50.6 Gy/22f，临床靶区41.8 Gy/22 f；同期口服卡培他滨825 mg/m^2，每日2次，放疗2周。

联合组病人在对照组治疗的基础上，术前额外接受PD-1抑制剂——信迪利单抗注射液［信达生物制药（苏州）有限公司，生产批号：DP2205022，批准文号：国药准字S20180016，规格：100 mg］，第1天200 mg静脉滴注，每3周1次，共2周期。两组病人新辅助放化疗结束后4～6周行手术治疗，结直肠全切＋回肠造瘘或肠道肿瘤根治术。

三、观察指标

收集并比较两组病人基线资料特征。新辅助治疗前后采用免疫自动分析仪检测肿瘤标志物水平，包括糖类抗原242（CA242）、癌胚抗原（CEA）、糖类抗原72-4（CA72-4）以及糖类抗原19-9（CA19-

9)水平。记录两组围手术期相关指标,比如手术方式、手术时长、术中失血量、术后首次排气时间、术后 30 d 内并发症情况、并发症按 Clavien-Dindo 系统分级以及术后住院天数。统计两组术前新辅助治疗期间不良反应发生情况。按照不良反应通用术语评价标准 5.0 版本进行分级。

术后病理情况采用肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG),通过显微镜镜下观察残存癌细胞占瘤床的百分比将肿瘤病理退缩情况分为 0～3 级。0 级指肿瘤完全消失,无残留细胞;1 级表示肿瘤部分消退,残留少量或局部肿瘤细胞;2 级为肿瘤退缩不显著,残留较多肿瘤组织并伴有大量纤维化;3 级为肿瘤无变化,残留广泛,坏死程度低或几乎无坏死。

新辅助治疗效果根据实体瘤疗效评价标准 1.1 评估疗效。完全缓解为所有目标病灶消失,部分缓解为基线病灶长径总和缩小≥30%。缩小长径总和增加≥20% 或出现新病灶为疾病进展。缩小未达部分缓解或增加未到疾病进展为疾病稳定。疾病控制率=(完全缓解例数＋部分缓解例数＋疾病稳定例数)/总例数×100%。客观有效率=(完全缓解例数＋部分缓解例数)/总例数×100%。

四. 统计学方法

用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较用独立样本 t 检验,计数资料用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率,以 $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

结　果

一、两组基线资料比较

两组病人的性别、年龄、病变范围、活动状态以及吸烟历史等基线特征在统计学上均未见显著差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1　两组病人基线资料比较

基线资料	对照组(n=46)	联合组(n=34)	t/χ^2值	P值
性别			0.108	0.742
男	24	19		
女	22	15		
年龄(岁)	51.63±8.69	52.39±9.21	0.377	0.707
病变范围			0.197	0.658
E2	7	4		
E3	39	30		
活动期			0.320	0.572
是	9	5		
否	37	29		
吸烟史	6	3	0.349	0.555
炎症性肠病家族史	2	0	-	0.505
肿瘤家族史	4	1	-	0.388
腹部手术史	11	6	0.459	0.498
组织病理			-	0.753
高分化腺癌	21	15		
中分化腺癌	22	18		
低分化腺癌	3	1		
肿瘤分期			-	0.863
T_2	3	2		
T_3	32	22		
T_4	11	10		
淋巴结分期			0.222	0.638
N_0	20	13		
N_+	26	21		
术前临床分期			0.385	0.825
Ⅰ期	8	7		
Ⅱ期	23	18		
Ⅲ期	15	9		

注:除年龄外,其余数据单位均为“例”。

二、两组肿瘤标志物比较

新辅助治疗前,两组病人 CEA、CA242、CA19-9、CA72-4 水平无显著差异($P>0.05$)。新辅助治疗后,两组病人 CEA、CA242、CA19-9、CA72-4 水平显著下降($P<0.05$)。相较于对照组,联合组 CEA、CA242、CA199、CA72-4 水平显著降低($P<0.05$)。见表 2。

三、两组围手术期相关指标比较

两组病人围手术期相关指标比较无显著差异($P>0.05$)。见表 3。

四、两组药物不良反应比较

两组病人各不良反应发生率比较无显著差异($P>0.05$)。见表 4。

表 2　两组病人肿瘤标志物比较($\bar{x}\pm s$, μg/L)

分组	CEA		CA242		CA19-9		CA72-4	
	新辅助治疗前	新辅助治疗后	新辅助治疗前	新辅助治疗后	新辅助治疗前	新辅助治疗后	新辅助治疗前	新辅助治疗后
对照组	14.05±2.76	3.82±0.79[a]	43.58±5.59	11.76±2.48[a]	31.67±6.13	17.37±3.45[a]	11.32±2.35	4.25±0.66[a]
联合组	13.89±2.65	3.37±0.62[a]	44.26±5.84	10.43±2.11[a]	32.84±6.69	15.31±2.82[a]	10.94±2.12	3.87±0.54[a]
t值	0.261	2.752	0.528	2.523	0.812	2.848	0.745	2.745
P值	0.795	0.007	0.599	0.014	0.419	0.006	0.459	0.008

注:CEA,癌胚抗原;CA242,糖类抗原 242;CA19-9,癌胚抗原糖类抗原 19-9;CA72-4,糖类抗原 72-4;与同组新辅助治疗前比较,[a]$P<0.05$。

表3　两组病人围手术期相关指标比较

项目	对照组（n=46）	联合组（n=34）	t/χ^2值	P值
手术方式			0.108	0.742
结直肠全切＋回肠造瘘	22	15		
肠道肿瘤根治术	24	19		
手术时间（min）[a]	237.75±42.63	232.46±40.92	0.558	0.578
术中出血量（mL）[a]	37.11±6.23	38.02±6.58	0.631	0.530
术后排气时间（d）[a]	2.73±0.51	2.68±0.44	0.459	0.647
术后并发症			0.205	0.651
吻合口漏	4	3		
肺部感染	2	1		
造口并发症	1	0		
肠粘连、肠梗阻	1	0		
术后谵妄	2	1		
尿潴留	0	1		
术后并发症分级			-	0.604
Ⅰ级	8	4		
Ⅱ级	2	2		
Ⅲ级	0	0		
术后住院时间（d）[a]	11.21±2.63	10.85±2.42	0.626	0.533

注：[a]数据采用$\bar{x}\pm s$表示；其余数据单位均为“例”。

表4　两组病人药物不良反应比较[例（%）]

1～2级药物不良反应	对照组（n=46）	联合组（n=34）	χ^2值	P值
恶心呕吐	16（34.78）	10（29.41）	0.257	0.612
便秘	9（19.57）	5（14.71）	0.320	0.572
白细胞减少	18（39.13）	14（41.18）	0.034	0.853
血小板减少	5（10.87）	4（11.76）	0.016	0.900
贫血	8（17.39）	3（8.82）	1.210	0.271
手足综合征	7（15.22）	3（8.82）	0.731	0.393
间质性肺炎	6（13.04）	5（14.71）	0.046	0.831

五、两组术后病理情况比较

联合组TRG分级0级和1级的比例显著高于对照组（χ^2=4.684，P=0.030）。见表5。

表5　两组病人术后病理情况比较[例（%）]

肿瘤退缩分级	对照组（n=46）	联合组（n=34）
0级	3（6.52）	5（14.71）
1级	8（17.39）	11（32.35）
2级	30（65.22）	16（47.06）
3级	5（10.87）	2（5.88）

六、两组新辅助治疗效果比较

两组病人客观有效率无显著差异（P>0.05），联合组疾病控制率显著高于对照组（P<0.05）。见表6。

表6　两组病人新辅助治疗效果比较[例（%）]

近期效果	对照组（n=46）	联合组（n=34）	χ^2值	P值
完全缓解	5（10.87）	6（17.65）		
部分缓解	11（23.91）	12（35.29）		
疾病稳定	14（30.43）	11（32.35）		
疾病进展	16（34.78）	5（14.71）		
客观有效	16（34.78）	18（52.94）	2.638	0.104
疾病控制	30（65.22）	29（85.29）	4.070	0.044

讨　论

UCRCC由炎症发展为不典型增生，最终进展为恶性病变，手术切除病灶是解决UCRCC的首要选择，但有些病人难以接受全结直肠切除，部分术后病人剩余结肠仍有溃疡性结肠炎受累[5]。术前新辅助放化疗能有效杀灭肿瘤细胞、缩小肿瘤体积、提升肛门保留率，但疗效有限[6]。信迪利单抗属于免疫检查点抑制剂，与帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗等同属于PD-1抑制剂，联合呋喹替尼可延长转移性结直肠癌病人生存期[7]。李杉等[8]发现，相较于呋喹替尼单药治疗，联合信迪利单抗可延长病人无进展生存期。朱麒等[9]发现，呋喹替尼联合信迪利单抗治疗6个月的客观有效率为36.84%，疾病控制率为86.44%。还有研究报道，安罗替尼联合信迪利单抗治疗能提高病人客观有效率和疾病控制率[10-11]。本研究中联合组疾病控制率为85.29%，显著高于对照组65.22%。结果表明，术前新辅助放化疗联合PD-1抑制剂对UCRCC的控制效果良好，可能是术前新辅助放化疗缩小肿瘤体积，信迪利单抗通过激发机体自身的抗肿瘤免疫反应来抑制肿瘤生长，联合治疗能增强各方法优势，减轻限制。

恶性肿瘤的转移和复发与肿瘤侵袭性、肿瘤负荷有关，临床多用肿瘤标志物评估病人病情进展和转归。徐锰超等[12]发现，结直肠癌术后复发转移病人中CEA、CA242、CA19-9处于高表达状态。另有研究发现，术后/术前CA242比值低组病人无复发生存期高于术后/术前CA242比值高组病人[13]。田洁等[14]发现，恩度联合信迪利单抗能降低晚期结直肠癌病人血清CA19-9、CEA水平。本研究中，联合组CEA、CA242、CA19-9、CA72-4水平显著低于对照组。结果表明，术前新辅助放化疗联合PD-1抑制剂治疗效果良好，能显著抑制机体肿瘤的发展，这可能是由于信迪利单抗作为PD-1抑制剂，能够增强机体的抗肿瘤免疫反应，从而抑制肿瘤细胞的生长和转移。此外，肿瘤标志物的降低也可能反映了肿瘤负荷的减少，对于控制UCRCC进展、改善病人的预后和生存质量有重要意义。

在本研究中，观察到的病人药物不良反应主要包括恶心呕吐、便秘、白细胞计数下降、血小板数量减少、贫血、手足皮肤反应以及间质性肺炎。对比

两组病人的这些不良反应发生率，并未发现统计学上的显著差异。此外，两组病人围手术期相关指标无显著差异。这表明，该治疗方案在提供良好疗效的同时，也保持了相对的安全性和耐受性。既往研究发现，PD-1抑制剂的药品不良反应相较于化疗更轻，多表现为内分泌疾病、皮肤毒性和消化道反应等[15]。TRG是评估新辅助治疗疗效的常用方法，同时与病人预后相关。本研究发现，联合组治疗后，病人TRG分级0级和1级的比例显著高于对照组，说明术前新辅助放化疗联合信迪利单抗的治疗方案在促进肿瘤退缩、提高治疗效果方面相较于单独使用术前新辅助放化疗具有显著优势。这种优势可能源于信迪利单抗能够阻断肿瘤细胞表面的PD-1受体与免疫细胞表面的程序性死亡受体配体1的结合，从而恢复免疫细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤能力。此外，信迪利单抗与术前新辅助放化疗形成协同作用，进一步缩小肿瘤体积，降低肿瘤负荷，从而更有效地抑制肿瘤细胞的生长和转移。

综上所述，术前新辅助放化疗联合PD-1抑制剂对UCRCC的控制效果良好，可降低病人肿瘤标志物水平，改善病人术后病理情况，具有一定安全性。（论文作者贡献声明：赵阳程主导数据分析与结果解读，单留群负责数据收集与资源支持，二者协同完成研究）

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] 滕熠，张晓丹，夏昌发，等. 中国与全球癌症发病、死亡和患病对比及其预测分析：GLOBOCAN 2022数据解读[J]. 中华肿瘤防治杂志，2024，31(23)：1413-1420. DOI：10. 16073/j. cnki. cjcpt. 2024. 23. 01.

[2] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组. 结直肠癌多学科综合治疗协作组诊疗模式中国专家共识(2023版)[J]. 中国实用外科杂志，2024，44(1)：1-16. DOI：10. 19538/j. cjps. issn1005-2208. 2024. 01. 01.

[3] 马盛哲. 微卫星稳定型直肠癌新辅助放化疗联合免疫治疗的研究进展[J]. 肿瘤，2023，43(5)：411-420. DOI：10. 3781/j. issn. 1000-7431. 2023. 2306-0317.

[4] 袁之俊，来茂德. 结直肠癌分子分型与免疫治疗和靶向治疗[J]. 临床与实验病理学杂志，2024，40(6)：561-566. DOI：10. 13315/j. cnki. cjcep. 2024. 06. 001.

[5] Sui QQ, Zhang X, Chen C, et al. Inflammation promotes resistance to immune checkpoint inhibitors in high microsatellite instability colorectal cancer[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 7316. DOI: 10. 1038/s41467-022-35096-6.

[6] 汪泓，罗文广，张红雁，等. 直肠癌新辅助放化疗后病理完全缓解的临床预测因素分析[J]. 安徽医学，2024，45(9)：1100-1105. DOI：10. 3969/j. issn. 1000-0399. 2024. 09. 005.

[7] 朱智云，王德平，张兴飞. 我院新型抗肿瘤药物医嘱点评及用药分析[J]. 肿瘤药学，2024，14(3)：368-372. DOI：10. 3969/j. issn. 2095-1264. 2024. 03. 15.

[8] 李杉，柳艳飞，刘倩，等. 呋喹替尼联合信迪利单抗治疗晚期微卫星稳定型结直肠癌疗效观察[J]. 肿瘤防治研究，2023，50(12)：1227-1231. DOI：10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2023. 23. 0578.

[9] 朱麒，刘迁，肖敏，等. 信迪利单抗联合呋喹替尼治疗微卫星稳定型晚期结肠癌患者的临床疗效及对患者免疫功能的影响[J]. 中国免疫学杂志，2023，39(9)：1922-1927. DOI：10. 3969/j. issn. 1000-484X. 2023. 09. 021.

[10] Dong P, Wei WS, Jiang LJ, et al. Anlotinib combined with sintilimab as first-line treatment in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRR): Preliminary results from an exploratory prospective multicentre clinical study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16_suppl): 4544. DOI: 10. 1200/jco. 2024. 42. 16_suppl. 4544.

[11] Xu Q, Wang JJ, Sun Y, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus anlotinib for PD-L1-positive recurrent or metastatic cervical cancer: a multicenter, single-arm, prospective phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16): 1795-1805. DOI: 10. 1200/JCO. 21. 02091.

[12] 徐锰超，谢玉玺，邵元伟. 磁共振弥散加权成像ADC值联合血清肿瘤标志物对结直肠癌患者术后复发转移的预测价值[J]. 中国CT和MRI杂志，2024，22(1)：137-140.

[13] 李春霞，游瑞敏，刘丽珠，等. CA242围手术期变化模式及纵向轨迹与结直肠癌预后的关联：一项回顾性纵向队列研究[J]. 科学通报(英文版)，2023，68(17)：1875-1879.

[14] 田洁，付文华，张媛，等. 恩度联合信迪利单抗注射液治疗晚期结直肠癌的效果及其对血清CA199、CEA、CYFRA21-1水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志，2023，15(5)：897-900. DOI：10. 19930/j. cnki. jmdt. 2023. 05. 025.

[15] Vitale E, Rizzo A, Maistrello L, et al. Sex differences in adverse events among cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: the MOUSEION-07 systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2024, 14: 28309. DOI: 10. 1038/s41598-024-71746-z.

（收稿日期：2024-02-26）