

·药物与临床·

尼妥珠单抗联合顺铂及放疗对中晚期宫颈癌患者血清肿瘤标志物及病灶癌细胞增殖的影响

田利成, 吕冰

(天津市宝坻区人民医院放疗科, 天津 301800)

摘要:目的 评估尼妥珠单抗联合顺铂及放疗对中晚期宫颈癌患者血清肿瘤标志物及病灶癌细胞增殖的影响。方法 选取2017年1月-2020年1月我院收治的54例中晚期宫颈癌患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各27例。对照组采用顺铂联合放疗进行治疗,观察组在对照组基础上联合尼妥珠单抗治疗,比较两组近期治疗疗效、血清肿瘤标志物表达、抗增殖基因 mRNA 表达、局部复发率、生存率及不良反应发生情况。结果 观察组近期总有效率为96.29%,与对照组的92.59%比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组血清肿瘤标志物 CA125、SCC、CA19-9 水平低于对照组,抗增殖基因 PTEN、FHIT、STC1 mRNA 表达高于对照组($P<0.05$)。观察组随访1年局部复发率低于对照组,6个月、1年生存率高于对照组($P<0.05$);两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 尼妥珠单抗联合顺铂及放疗治疗中晚期宫颈癌近期疗效确切,可降低血清肿瘤标志物水平,提高抗增殖基因 mRNA 表达,降低局部复发率,延长患者生存期,且不会增加临床不良反应。

关键词:晚期宫颈癌;尼妥珠单抗;肿瘤标志物;抗增殖基因 mRNA 表达

中图分类号:R737.33

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.19.041

文章编号:1006-1959(2021)19-0152-03

Effect of Nituzumab Combined with Cisplatin and Radiotherapy on Serum Tumor Markers and Tumor Cell Proliferation in Patients with Advanced Cervical Cancer

TIAN Li-cheng, LYU Bing

(Department of Radiotherapy, Tianjin Baodi District People's Hospital, Tianjin 301800, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the effect of nituzumab combined with cisplatin and radiotherapy on serum tumor markers and tumor cell proliferation in patients with advanced cervical cancer. **Methods** A total of 54 patients with advanced cervical cancer admitted to our hospital from January 2017 to January 2020 were selected as the research objects. They were divided into control group and observation group by random number table method, 27 cases in each group. The control group was treated with cisplatin combined with radiotherapy, and the observation group was treated with nituzumab on the basis of the control group. The short-term therapeutic efficacy, serum tumor marker expression, anti-proliferative gene mRNA expression, local recurrence rate, survival rate and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The short-term total effective rate was 96.29% in the observation group, which was compared with 92.59% of the control group, with no significant difference ($P>0.05$). After treatment, the levels of serum tumor markers CA125, SCC and CA19-9 in the observation group were lower than those in the control group, and the expression of anti-proliferative genes PTEN, FHIT and STC1 mRNA in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The local recurrence rate was lower than that in the control group, and the 6-month and 1-year survival rates were higher than those in 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** Nituzumab combined with cisplatin and radiotherapy is effective in the treatment of advanced cervical cancer, which can reduce the level of serum tumor markers, improve the expression of antiproliferative gene mRNA, reduce local recurrence rate, increase the survival time of patients, and do not increase clinical adverse reactions.

Key words: Advanced cervical cancer; Nituzumab; Tumor markers; Antiproliferative gene mRNA expression

宫颈癌(cervical cancer)是临床常见的恶性肿瘤,具有恶性程度高、进展快、病死率高的特点,严重威胁患者的生命安全^[1]。早期临床症状不显著,多数患者就诊已处于中晚期,而中晚期宫颈癌临床治疗难度较大,目前多采用放化疗方案,其可杀灭部分肿瘤细胞,降低残留肿瘤细胞活性,一定程度延长患者生存时间^[2]。但是放化疗后复发率较高,且临床毒副作用较大,患者耐受性差^[3]。随着生物医学的研究,分子肿瘤靶细胞治疗技术不断发展,通过介导肿瘤新生血管及肿瘤细胞增殖转移,以阻断信号通路,使肿瘤细胞凋亡^[4]。尼妥珠单抗属于人源化单克隆抗体药物,可竞争与表皮生长因子结合,阻断生长因子信号传导,从而抑制肿瘤增殖^[5]。有研究提出^[6],尼妥

珠单抗联合顺铂及放疗治疗中晚期宫颈癌可发挥互相促进的协同作用,但具体临床应用有效性和安全性需要进一步研究证实。本研究结合2017年1月-2020年1月我院收治的54例中晚期宫颈癌患者临床资料,评估尼妥珠单抗联合顺铂及放疗对中晚期宫颈癌患者血清肿瘤标志物及病灶癌细胞增殖的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月-2020年1月天津市宝坻区人民医院收治的54例中晚期宫颈癌患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各27例。对照组患者年龄37~68岁,平均年龄(54.19±2.07)岁;Ⅱb~Ⅲa期20例,Ⅲb~Ⅳ期7例。观察组患者年龄40~70岁,平均年龄(54.80±2.13)岁;Ⅱb~Ⅲa期18例,Ⅲb~Ⅳ期9例。两组年龄、肿

作者简介:田利成(1987.1-),男,吉林松原人,本科,住院医师,主要从事肿瘤放射治疗工作

瘤分期比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过医院伦理委员会批准,患者自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①均符合临床宫颈癌诊断标准^[7];②均经病理学检查确诊;③均属于宫颈癌临床分期Ⅱb~Ⅳ期^[8]。排除标准:①合并肝、肾、心脑血管等严重系统疾病者;②合并盆腔淋巴转移;③依从性较差,不能配合治疗者;④随访资料不完善。

1.3 方法

1.3.1 对照组 采用顺铂联合放疗方案:顺铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字 H37021358,规格:10 mg/支),静滴,1次/周,40 mg/m²;同时给予放疗,1次/d,5次/周,放疗采用调强适形放射治疗技术,1.8 Gy/F,共25~28次。

1.3.2 观察组 在对照组基础上联合尼妥珠单抗(百泰生物药业有限公司,国药准字 S20080001,规格:50 mg:10 ml)治疗,200 g/次,1次/周,将200 g药物融入250 ml生理盐水中,缓慢静脉滴注60 min以上。

1.4 观察指标 比较两组治疗后6周治疗疗效、血清肿瘤标志物水平[鳞状细胞癌抗原(SCC)、糖链抗原125(CA125)、糖链抗原19-9(CA19-9)、抗增殖基因(PTEN、FHIT、STC1)mRNA表达、局部复发率、不同时间(6个月、1年)生存率以及不良反应(白细胞降低、恶心呕吐、放射性直肠炎、放射性膀胱炎)

发生情况。近期疗效^[9]:①显效:治疗后无新病灶出现,原病灶完全消失;②有效:治疗后无新病灶,原病灶肿瘤缩小>50%;③无效:治疗后原肿瘤情况无变化且有新病灶出现;总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.5 统计学方法 采用统计软件包 SPSS 21.0 版本对数据进行处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较 两组近期总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组近期疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	27	19(70.37)	7(25.92)	1(3.33)	26(96.29)*
对照组	27	18(66.67)	7(25.92)	2(7.41)	25(92.59)

注:*与对照组比较, $\chi^2=0.804$, $P=0.215$

2.2 两组血清肿瘤标志物表达情况比较 两组治疗后血清肿瘤标志物 CA125、SCC、CA19-9 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组抗增殖基因 mRNA 表达比较 两组治疗后抗增殖基因 PTEN、FHIT、STC1 mRNA 表达均高于治疗前,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表2 两组血清肿瘤标志物表达情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CA125(U/ml)		SCC(ng/ml)		CA19-9(U/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	27	56.78±9.20	21.70±3.50	11.84±2.20	2.17±0.30	50.30±5.87	19.71±2.63
对照组	27	55.98±8.79	34.78±4.11	11.77±2.19	5.16±0.72	50.26±5.18	31.10±3.87
t		0.182	9.783	0.201	8.590	0.321	11.378
P		0.203	0.016	1.023	0.021	0.504	0.009

表3 两组抗增殖基因 mRNA 表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PTEN(U/ml)		FHIT(ng/ml)		STC1(U/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	27	34.29±5.12	83.26±10.11	26.34±3.51	78.34±9.12	30.18±4.34	73.24±8.90
对照组	27	35.10±4.98	50.72±6.23	26.10±3.26	50.45±6.20	30.01±3.78	55.72±7.18
t		0.094	8.012	0.923	9.012	0.211	10.234
P		0.803	0.019	1.022	0.014	0.785	0.012

2.4 两组局部复发率、生存率比较 观察组随访1年局部复发率低于对照组,6个月、1年生存率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 两组临床不良反应发生情况比较 两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表5。

表4 两组局部复发率、生存率比较[n(%)]

组别	n	局部复发率	6个月生存率	1年生存率
观察组	27	2(7.41)	26(96.29)	25(92.59)
对照组	27	6(22.22)	23(85.18)	22(81.49)
χ^2		6.034	4.175	4.985
P		0.034	0.040	0.038

表5 两组临床不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	白细胞降低	恶心呕吐	放射性直肠炎	放射性膀胱炎	总发生率
观察组	27	4(14.81)	2(7.42)	1(3.71)	1(3.71)	8(29.53)*
对照组	27	5(18.52)	1(25.92)	2(7.41)	2(92.59)	10(37.04)

注:*与对照组比较, $\chi^2=0.846$, $P=0.109$

3 讨论

目前,放化疗是中晚期宫颈癌治疗的首选方法,但是临床局部复发率和远端转移率较高,整体临床治疗效果欠佳^[10]。研究指出^[11],表皮生长因子广泛存在于各类肿瘤组织,并与肿瘤的增殖、转移以及放化疗敏感性密切相关。靶向治疗是新兴的肿瘤治疗方法,如厄洛替尼、西妥昔单抗等在临床广泛应用,并且取得一定的临床疗效^[12]。尼妥珠单抗是治疗恶性肿瘤的人源化单抗药物,可竞争性阻断与表皮生长因子结合,并阻断与其介导的下游信号传导通路,从而抑制肿瘤细胞增殖和新生血管生成,进一步增强放化疗疗效^[13,14]。

本研究结果显示,两组近期总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示尼妥珠单抗联合顺铂及放疗与顺铂及放疗治疗中晚期宫颈癌近期疗效基本一致,均具有良好的治疗效果。两组治疗后血清肿瘤标志物 CA125、SCC、CA19-9 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$),提示尼妥珠单抗联合顺铂及放疗可降低中晚期宫颈癌患者肿瘤标志物水平,与陈永发等^[15]研究结论基本一致,分析认为在顺铂及放疗基础上给予尼妥珠单抗,可从多个途径抑制肿瘤增殖,增强抗肿瘤效果,从而有效降低血清肿瘤标志物的表达。此外,两组治疗后抗增殖基因 PTEN、FHIT、STC1 mRNA 表达均高于治疗前,且观察组高于对照组($P<0.05$),提示尼妥珠单抗联合顺铂及放疗可提高抗增殖基因 mRNA 表达,进而提高抗肿瘤作用。同时观察组随访 1 年局部复发率低于对照组,6 个月、1 年生存率均高于对照组($P<0.05$),表明联合尼妥珠单抗可一定程度降低局部复发率,提高患者近期生存率,一定程度改善患者预后。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表明联合尼妥珠单抗治疗并不会增加临床不良反应,安全性较高。

综上所述,尼妥珠单抗联合顺铂及放疗治疗中晚期宫颈癌近期疗效确切,可降低血清肿瘤标志物水平,提高抗增殖基因 mRNA 表达,降低局部复发率,延长患者生存期,且不会增加临床不良反应。

参考文献:

[1]李梅菊.不同新辅助化疗方案对局部宫颈癌的治疗效果分析[J].海南医学院学报,2015,21(11):1578-1581.

[2]朱丽红,田素青,曲昂,等.尼妥珠单抗和顺铂同步全盆腔调强放疗治疗无法手术切除宫颈癌的初步研究[J].中国微创外科杂志,2016,16(8):711-714.

[3]程俊,覃霞,李国晖.尼妥珠单抗联合顺铂结合放化疗治疗中晚期鼻咽癌的临床疗效[J].河北医学,2016,22(2):213-217.

[4]周涛琪,孙娜莎,徐正阳,等.尼妥珠单抗联合放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效分析[J].重庆医学,2016,45(24):3391-3394.

[5]袁渊,郑鹏生,周敏,等.Sp2 对宫颈癌 Hela 细胞增殖的影响及 Cyclin D1 的表达变化 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2014,35(4):481-484.

[6]张燕,王婷婷,徐曼,等.B7-H4 对宫颈癌患者外周血活化 T 细胞增殖凋亡和分泌细胞因子的影响 [J]. 重庆医学,2015,44(26):3628-3631.

[7]蔡春梅,紫杉醇脂质体联合奈达铂治疗中晚期宫颈癌放疗的临床疗效分析[J].中华肿瘤防治杂志,2018,25(S2):88,90.

[8]Sun W,Wei FQ,Li WJ,et al.A positive-feedback loop between tumour infiltrating activated Treg cells and type 2-skewed macrophages is essential for progression of laryngeal squamous cell carcinoma [J].Br J Cancer,2017,117 (11):1631-1643.

[9]徐毅,黄远东,曾贵林.尼妥珠单抗联合顺铂及放疗治疗中晚期宫颈癌的血清肿瘤标志物及病灶癌细胞增殖的评估 [J].海南医学院学报,2017,23(9):1255-1258.

[10]叶玲.中晚期宫颈癌调强放疗联合同步化疗与常规放疗联合同步化疗临床疗效及不良反应对比观察[J].临床和实验医学杂志,2016,15(1):51-54.

[11]金红艳,刘倩,葛四平,等.尼妥珠单抗联合调强放疗及周期化疗治疗局部晚期宫颈癌的临床观察 [J]. 实用癌症杂志, 2017,32(3):461-463.

[12]Moreno-Acosta P,Carrillo S,Gamboa O,et al.Novel predictive biomarkers for cervical cancer prognosis[J].Mol Clin Oncol, 2016,5(6):792-796.

[13]李丹明,王黎,孙新臣,等.中晚期宫颈癌适形调强放疗与容积旋转调强技术临床效果比较 [J]. 中国医学物理学杂志, 2016,33(5):478-480.

[14]伍楚蓉,唐武兵,杨文,等.尼妥珠单抗联合同期放化疗治疗局部晚期宫颈癌的近期疗效观察[J].国际肿瘤学杂志,2015,42(8):589-592.

[15]陈永发,杨文,唐武兵,等.尼妥珠单抗联合放化疗治疗局部晚期宫颈癌的近期疗效观察[J].广东医学院学报,2015,33(6): 692-694.

收稿日期:2021-03-25;修回日期:2021-04-07

编辑/刘欢