

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.09.014

❖ 临床研究 ❖

尼妥珠单抗联合放化疗治疗局部晚期宫颈癌的疗效及对相关肿瘤因子水平和免疫功能的影响

朱海艺, 周丽妃, 张玉兰

(海南医学院第二附属医院肿瘤内科, 海南 海口 570311)

【摘要】目的: 探讨尼妥珠单抗联合放化疗治疗局部晚期宫颈癌 (LACC) 疗效及对患者血清鳞状细胞癌抗原 (SCC)、糖链抗原 125 (CA125)、肿瘤特异性生长因子 (TSGF) 水平和免疫功能的影响。**方法:** 将 90 例 LACC 患者按照治疗方式不同分为对照组与观察组, 每组各 45 例, 对照组实施同步放化疗 (28 d 为 1 个周期); 观察组在同步放化疗基础上予以尼妥珠单抗治疗, 每周 1 次, 使用 6 周。治疗后, 对患者生存质量进行评定, 并测定血清 SCC、CA125、TSGF 和 T 淋巴细胞亚群。比较两组临床疗效和各项指标。**结果:** 观察组的客观缓解率高于对照组 (86.67% vs. 66.67%, $P < 0.05$)。治疗后, 观察组的生存质量评分高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组血清 SCC、CA125 和 TSGF 水平均低于对照组 ($P < 0.05$); 两组 CD4⁺ T 细胞较均治疗前降低 ($P < 0.05$), 但观察组高于对照组 ($P < 0.05$); 两组 CD8⁺ T 细胞水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组不良反应均属于 I~II 级, 未见 III~IV 级不良反应, 不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 尼妥珠单抗联合放化疗治疗可降低 LACC 患者血清肿瘤因子水平, 提升免疫力, 疗效较显著。

【关键词】 宫颈癌; 局部晚期; 放化疗; 尼妥珠单抗; 肿瘤标志物; 免疫功能

【中图分类号】 R737.33 **【文献标志码】** A

Efficacy of nimotuzumab combined with chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer and its effect on related tumor factor levels and immune function

ZHU Hai-yi, ZHOU Li-fei, ZHANG Yu-lan

(Department of Medical Oncology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, Hainan, China)

【Abstract】 Objective: To explore the efficacy of nimotuzumab combined with chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer (LACC) and its effect on serum levels of squamous cell carcinoma antigen (SCC), carbohydrate antigen 125 (CA125), tumor specific growth factor (TSGF), and immune function in patients. **Methods:** 90 patients with LACC were divided into two groups according to different treatment methods, with 45 cases in each group. The control group was treated with concurrent chemoradiotherapy (28 d for 1 cycle). The observation group was treated with nimotuzumab on the basis of concurrent chemoradiotherapy, once a week for 6 weeks. Before and after treatment, the quality of life was evaluated, and serum SCC, CA125, TSGF and T lymphocyte subsets were measured. The differences of clinical efficacy and indexes between the two groups were compared. **Results:** The objective remission rate of the observation group was 86.67%, which was higher comparing with the control group (66.67%, $P < 0.05$). After treatment, the quality of life score of the observation group was higher comparing with the control group ($P < 0.05$). The levels of serum SCC, CA125 and TSGF in the observation group were lower comparing with the control group ($P < 0.05$). The levels of CD4⁺ cells in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in CD8⁺ T cells between the two groups ($P > 0.05$). The adverse reactions of the two groups were grade I~II, and there was no grade III~IV adverse reaction. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions ($P > 0.05$). **Conclusion:** Nimotuzumab combined with chemoradiotherapy can reduce the level of serum tumor factors in patients with LACC, improve immunity, and has a significant effect.

【Key words】 Cervical cancer; Local advanced; Chemoradiotherapy; Nimotuzumab; Tumor markers; Immune function

宫颈癌是女性最为常见的一种恶性肿瘤, 局部晚期患者预后不佳^[1]。对于局部晚期宫颈癌 (local-

ly advanced cervical cancer, LACC), 同步放化疗仍是标准治疗方案, 但由于放化疗抵抗等因素, 临床疗效

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目 (21A200260)

作者简介: 朱海艺 (1984 -), 男, 主治医师。E-mail: zhu18976439556@126.com

受限,需积极探索新的有效治疗手段。约 85% 的宫颈癌患者存在与其预后密切相关的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)表达^[2],基于 EGFR 的靶向治疗为宫颈癌治疗带来新思路。尼妥珠单抗作为一种针对 EGFR 的人源化单克隆抗体,能够阻断 EGFR 介导的信号传导通路,进而发挥抗肿瘤作用^[3]。尼妥珠单抗在局部晚期非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、食管癌等多种恶性肿瘤的治疗中有着确切疗效^[4-6],但目前关于其在 LACC 治疗中的应用尚缺乏足够的临床数据。为此,本研究拟探讨尼妥珠单抗联合放化疗治疗 LACC 的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月海南医学院第二附属医院收治的 90 例 LACC 患者作为研究对象。纳入标准:(1)经病理活检证实为宫颈癌,FIGO 分期属于 II B-III 期;(2)无远处转移;(3)美国东部肿瘤协作组(east-ern cooperative oncology group, ECOG)评分为 0~2 分;(4)预计生存期不少于 3 个月;(5)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)合并重要脏器(如心肺肾)功能不全者;(2)合并其他恶性肿瘤者;(3)合并严重血液系统疾病者;(4)对放化疗无法耐受者;(5)处于妊娠或哺乳期;(6)合并免疫系统疾病者。按照治疗方式不同将患者分为对照组($n=45$)与观察组($n=45$)。本研究获伦理委员会审批通过,患者均签署知情同意书。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义。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($n=45$)	对照组($n=45$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	54.36 \pm 8.74	55.17 \pm 9.06	0.432	0.667
体质量指数(kg/m ²)	22.41 \pm 2.89	22.26 \pm 2.93	0.245	0.807
ECOG 评分(分)			0.189	0.664
0~1	27(60.00)	29(64.44)		
2	18(40.00)	16(35.56)		
FIGO 分期			0.185	0.667
II B 期	19(42.22)	17(37.78)		
III 期	26(57.78)	28(62.22)		
癌症类型			-	0.877
鳞癌	39(89.67)	37(82.22)		
腺癌	5(11.11)	7(15.56)		
鳞腺癌	1(2.22)	1(2.22)		
肿瘤直径(cm)	5.45 \pm 1.21	5.38 \pm 1.14	0.282	0.778

“-”为 Fisher 精确概率检验。

1.2 治疗方法

对照组予以同期放化疗治疗。放疗采用体外照射+内照射。外照射总剂量 48~60 Gy,照射 22~25 次,5 次/周;内照射 5 次,每次 10~15 Gy。化疗采用 TP 方案:顺铂+紫杉醇,前者第 1~3 天,50

mg/m²,后者 135 mg/m²,治疗 28 d。观察组联合尼妥珠单抗,放化疗前,尼妥珠单抗 400 mg 溶于 250 mL 0.9% 氯化钠溶液后,静脉滴注时间 > 1 h,1 次/周,共 6 周。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:治疗后两个月,进行疗效评价,使用实体瘤疗效标准^[7],包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD),计算客观缓解率(ORR)和肿瘤控制率(DCR),其中 ORR=(CR 例数+PR 例数)/总例数 $\times 100\%$,DCR=(CR+PR+SD)/每组总例数 $\times 100\%$ 。(2)生活质量:于治疗前和治疗后两个月,采用癌症患者生活质量测定量表体系之宫颈癌量表(QLICP-CEV2.0)^[8]评定患者生存质量,分值越高表明生存质量越好。(3)肿瘤标志物:于治疗前和治疗后两个月,采集患者空腹静脉血 5 mL,经 3 500 r/min 离心取上层血清待检。采用酶联免疫吸附法测定血清鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)、糖链抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)水平,肿瘤特异性生长因子(tumor specific growth factor, TSGF)经电化学发光法获得。(4)免疫功能:于治疗前和治疗后(放化疗后两个月),采集外周血标本,采用流式细胞仪(美国 BD 公司)进行 T 淋巴细胞亚群(CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞)的检测。(5)安全性:参照美国肿瘤放射治疗协作组织常见不良反应事件评价标准^[9]进行不良反应评价与记录,分为 I-IV 级。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 28.0 软件进行统计分析。计量资料(年龄、生存质量评分等符合正态分布)采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,组间比较使用独立样本 t 检验,组内比较使用配对样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 描述,组间比较进行独立样本 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组 ORR 高于对照组(86.67% vs. 66.67%, $P < 0.05$)。两组 DCR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组($n=45$)	28(62.22)	11(24.44)	5(11.11)	1(2.22)	39(86.67)	44(97.78)
对照组($n=45$)	17(37.78)	13(28.89)	10(22.22)	5(11.11)	30(66.67)	40(88.89)
χ^2 值					5.031	-
P 值					0.045	0.203

“-”为 Fisher 精确概率法。

2.2 两组生存质量评分比较

治疗后, 两组 QLICP-CEV2.0 评分均增高 ($P < 0.05$), 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组肿瘤标志物比较

治疗后, 两组 SCC、CA125、TSGF 均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组 QLICP-CEV2.0 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后
观察组 ($n = 45$)	58.66 ± 9.74	70.12 ± 8.31 *
对照组 ($n = 45$)	59.12 ± 10.23	65.89 ± 9.25 *
t 值	0.218	2.282
P 值	0.828	0.025

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 4 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	SCC ($\mu\text{g/L}$)		CA125 (U/mL)		TSGF (U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n = 45$)	10.78 ± 3.12	2.56 ± 0.68 *	32.36 ± 6.89	15.26 ± 4.66 *	92.36 ± 10.36	34.56 ± 7.65 *
对照组 ($n = 45$)	10.65 ± 2.89	4.12 ± 0.94 *	33.47 ± 7.13	18.31 ± 5.12 *	90.74 ± 9.76	49.12 ± 10.26 *
t 值	0.205	9.020	0.751	2.955	0.764	7.632
P 值	0.838	<0.001	0.455	0.004	0.447	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.4 两组免疫功能指标比较

治疗后, 两组 CD4⁺T 细胞均降低 ($P < 0.05$), 但观察组高于对照组 ($P < 0.05$); 两组 CD8⁺T 细胞水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n = 45$)	31.42 ± 3.19	29.36 ± 2.81 *	28.56 ± 2.69	28.63 ± 2.57
对照组 ($n = 45$)	31.62 ± 3.25	27.51 ± 2.74 *	28.61 ± 2.75	29.02 ± 2.49
t 值	0.295	3.162	1.831	0.731
P 值	0.769	0.002	0.071	0.467

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.5 两组不良反应比较

两组不良反应均属于 I-II 级, 未见 III-IV 级不良反应, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 两组不良反应比较 [n (%)]

组别	便血	腹痛	头晕/发热	胃肠道反应	血小板减少	肝肾功能异常
观察组 ($n = 45$)	15(33.33)	3(6.67)	3(6.67)	12(26.67)	18(40.00)	13(28.89)
对照组 ($n = 45$)	12(26.67)	2(4.44)	1(2.22)	10(22.22)	14(31.11)	12(26.67)
χ^2 值	0.476	-	-	0.241	0.776	0.055
P 值	0.490	1.000	0.616	0.624	0.378	0.814

"-" 为 Fisher 精确概率法。

3 讨论

同步放化疗是 LACC 的标准治疗方法, 但仍存在部分患者由于对放化疗敏感性差, 加上化疗耐药的问题, 可能会导致治疗效果差。血管内皮细胞生长因子可作为宫颈癌靶向治疗的理想靶标^[10]。但目前关于宫颈癌的靶向治疗研究, 多针对复发、转移性宫颈癌^[11], LACC 的靶向治疗仍缺乏足够的临床数据。

EGFR 高表达与肿瘤进展和不良预后密切相

关, 在宫颈癌中的高表达率约 85%^[12], 是宫颈癌治疗的理想靶标。尼妥珠单抗是全球第一个以 EGFR 为靶点的单抗药物, 也是我国第一个批准上市的功能性单抗药物, 其能与 EGFR 细胞外特定区域结合, 导致 EGFR 构象发生变化, 进而影响其与表皮细胞生长因子及转化生长因子 α 结合, 阻断 EGFR 介导的信号向细胞内传导, 发挥抗肿瘤效应。此外, 尼妥珠单抗具有放化疗增敏作用, 增强放化疗效果^[13]。同时, 尼妥珠单抗的亲合力适度, 不良反应少^[14]。在体外实验和很多实体瘤治疗中, 尼妥珠单抗已表现出能够增强抗肿瘤免疫力, 发挥着强大的抗肿瘤活性和理想的组织特异性, 获得了良好治疗疗效, 且耐受性良好^[4-6]。

Cao 等^[15] 研究显示, 对 LACC 患者实施尼妥珠单抗 + 放化疗治疗, 患者 ORR 显著提升 (88.4% vs. 67.4%); Chen 等^[16] 发现, 尼妥珠单抗联合放化疗治疗 LACC 能够明显提高 ORR (87.0% vs. 73.3%)。本研究显示, 观察组 ORR 为 86.67%, 高于对照组的 66.67%, 表明尼妥珠单抗联合放化疗治疗 LACC 能够提高近期疗效, 与既往报道^[15-16] 一致。本研究中, 治疗后, 观察组 QLICP-CEV2.0 评分高于对照组, 表明尼妥珠单抗的应用有助于改善患者生存质量。

SCC、CA125 及 TSGF 是由肿瘤细胞合成、分泌, 反映肿瘤存在及生长的物质, 其与肿瘤生长、发展、复发及转移等密切相关^[17-18]。SCC 是鳞状细胞癌患者组织分泌的糖蛋白; CA125 作为常见的肿瘤标志物, 对宫颈癌的诊断、预后判断有重要价值; TSGF 是能够反映肿瘤早期增殖、浸润和转移的肿瘤标志物, 与宫颈癌的发生发展、预后紧密关联^[19-20]。本研究结果显示, 尼妥珠单抗联合放化疗能够明显降

低血清 SCC、CA125、TSGF 水平,这从分子水平进一步验证了尼妥珠单抗的治疗价值。

肿瘤细胞的增殖可导致患者免疫力低下,而机体免疫差可使得患者感染风险增高,进而影响化疗效果,甚至导致部分患者不得不终止治疗^[21]。T 淋巴细胞亚群在细胞免疫过程中有着重要作用,其中 CD4⁺T 细胞为辅助性 T 细胞表面分子,能够通过辅助或调控其他类型淋巴细胞来产生免疫调节作用,发挥抗肿瘤作用;CD8⁺T 细胞主要是细胞毒性 T 细胞表面分子,其在外周血的表达水平与肿瘤的预后相关。本研究中,治疗后,两组 CD4⁺T 细胞下调,但观察组比对照组高,这提示尼妥珠单抗能够改善 LACC 放化疗患者免疫功能,这可能与尼妥珠单抗增强抗肿瘤免疫力的作用有关^[22]。机体抗肿瘤免疫主要依靠 CD8⁺CTL 介导的细胞免疫为主,本研究中,观察组治疗后 CD8⁺T 细胞水平低于对照组,可能是因为 CD8⁺T 细胞参加抗肿瘤消耗更多所致。本研究还表明,尼妥珠单抗安全性较高,未加重不良反应。

综上,尼妥珠单抗联合放化疗治疗 LACC,不仅使临床疗效提高,还可改善血清肿瘤因子水平及免疫功能,且不增加不良反应。

参考文献

[1] 乔友林. 中国宫颈癌防治任重而道远[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(10): 721-723.

[2] Hernowo BS, Suryanti S, Wibisono F. Correlation between EGFR expression and radiosensitivity in cervical adenocarcinoma cases [J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 2016, 17(5): 2535-2537.

[3] 毛雨秋, 陈良峰, 韩菲菲. 尼妥珠单抗联合 GS 化疗治疗晚期胰腺癌患者临床研究[J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(10): 29-31.

[4] 唐武兵, 陈永发, 潘兴喜, 等. 尼妥珠单抗联合同期放化疗一线治疗局部晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(13): 1075-1080, 1093.

[5] 朱秋霞, 张振勇. 尼妥珠单抗联合同步放化疗对局部晚期颈部鳞状细胞癌的疗效分析[J]. 中国医科大学学报, 2021, 50(6): 556-559.

[6] 李路路, 陈剑, 张鼎儒, 等. 尼妥珠单抗联合 IMRT 治疗老年局部晚期食管癌患者的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(8): 1298-1300.

[7] 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 In-

ternational Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of, 2018, 62(2): 129-139.

[8] 张晓馨, 万荣华, 卢玉波, 等. 癌症患者生活质量测定量表体系之宫颈癌量表 QLICP-CE 的研制及考评[J]. 中国肿瘤, 2009, 18(3): 183-186.

[9] 李晔雄. 肿瘤放射治疗学[M]. 第 5 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018: 1788-1868.

[10] Minion LE, Bai J, Monk BJ, et al. A Markov model to evaluate cost-effectiveness of antiangiogenesis therapy using bevacizumab in advanced cervical cancer[J]. *Gynecologic Oncology*, 2015, 137(3): 490-496.

[11] Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240) [J]. *The Lancet*, 2017, 390(10103): 1654-1663.

[12] Tian WJ, Huang ML, Qin QF, et al. Prognostic impact of epidermal growth factor receptor overexpression in patients with cervical cancer: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158787.

[13] 陈静, 冯林春. 尼妥珠单抗放疗增敏作用研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2013, 34(8): 895-898.

[14] Garrido G, Tikhomirov IA, Rabasa A, et al. Bivalent binding by intermediate affinity of nimotuzumab; a contribution to explain antibody clinical profile [J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2011, 11(4): 373-382.

[15] Cao Y, Deng L, Lian S, et al. Research on the efficacy of cisplatin and nimotuzumab combined with concurrent chemoradiotherapy on locally advanced cervical cancer [J]. *Journal of BUON: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 2019, 24(5): 2013-2019.

[16] Chen W, Li T, Wang J, et al. Clinical study of nimotuzumab combined with concurrent radiochemotherapy for treatment of locally advanced cervical cancer [J]. *Cancer Management and Research*, 2019, 11: 8157-8165.

[17] 李虎, 杨翔, 冯凯勋, 等. 循环肿瘤细胞检测对宫颈癌患者预后的判断价值[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(4): 492-494.

[18] 高歌. 黄芪注射液治疗子宫内膜肿瘤临床疗效及对患者肿瘤标志物血清 CA125、HE4 影响的研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(6): 762-765.

[19] 梁媛, 蔡江义, 谢云, 等. DNA 倍体分析联合血清肿瘤标志物筛查宫颈癌价值研究[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(10): 1296-1298.

[20] 刘月芬. I 期宫颈癌患者化疗前外周血中 TSGF、SCC-Ag、CA125 水平表达对其预后的评估价值[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(2): 321-323.

[21] 吴艳芳, 陈蕾. 八珍汤加味联合放疗治疗中晚期宫颈癌疗效及对患者细胞免疫水平和营养状态的影响[J]. 陕西中医, 2022, 43(8): 1052-1055.

[22] 郑高崑. 尼妥珠单抗注射液联合同步推量调强放疗对老年局部晚期鼻咽癌患者疗效及免疫功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(33): 74-76.

(收稿日期: 2023-03-19)

修回日期: 2023-04-11)