

尼妥珠单抗联合放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效分析

周涛琪¹, 孙娜莎^{2△}, 徐正阳¹, 袁光波¹, 杨 辉¹, 袁祖国¹, 任瑞平¹

(1. 浙江省宁波市鄞州人民医院放化疗中心 315040; 2. 浙江省宁波市鄞州第二医院药剂科 315192)

[摘要] **目的** 探讨靶向药物尼妥珠单抗联合同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效。**方法** 2008 年 6 月至 2010 年 6 月在该科接受治疗的中晚期宫颈癌患者共 62 例,分为观察组 30 例,对照组 32 例。观察组采用尼妥珠单抗联合顺铂同步放化疗,对照组行单纯顺铂同步放化疗。比较两组的近期、远期疗效和不良反应。**结果** 观察组及对对照组的近期有效率分别为 93.3% 和 90.6%,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组的 3 年生存率 83.3%、局部复发率 7.1% 与对照组的 59.3%、31.3% 相比,差异有统计学意义($P<0.05$);两组的远处转移率分别为 13.3% 和 18.8%,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组的近期及远期不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 尼妥珠单抗联合同步放化疗可明显提高中晚期宫颈癌患者的 3 年生存率及局部控制率,且不良反应可以耐受。

[关键词] 宫颈肿瘤;同步放化疗;顺铂;尼妥珠单抗**[中图分类号]** R737.33**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)24-3391-02

Clinical study of nimotuzumab combined with chemoradiotherapy on middle-advanced stage of uterine cervical cancer

Zhou Taoqi¹, Sun Nasha^{2△}, Xu Zhengyang¹, Yuan Guangbo¹, Yang Hui¹, Yuan Zuguo¹, Ren Rui ping¹

(1. Department of Radiochemotherapy, Yinzhou People's Hospital of Ningbo City, Ningbo, Zhejiang 315040, China;

2. Department of Pharmacy, the Second Hospital of Yinzhou, Ningbo, Zhejiang 315192, China)

[Abstract] **Objective** To investigate clinical efficacy of nimotuzumab combined with chemoradiotherapy on middle-advanced stage of uterine cervical cancer. **Methods** Sixty-two patients with middle-advanced stage of uterine cervical cancer in our department from June 2008 to June 2010 were collected, and they were divided into two groups, 30 cases in treatment group and 32 in control group. In the treatment group, patients received therapy of nimotuzumab combined with chemoradiotherapy, and the patients in control group treated by cisplatin with chemoradiotherapy. The short-term, long-term efficacy and adverse reactions of the two groups were observed and followed up. **Results** The short-term efficiency of the treatment group and the control group were 93.3% and 90.6%, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The three-year survival rate (83.3%) and local recurrence rate (7.1%) of the treatment group had difference with control group (59.3%, 31.3%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$), while the distant metastasis rates of the two groups were 13.3% and 18.8%, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). In the adverse reactions of the two group, the short-term toxicity and long-term toxicity were not significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** Nimotuzumab combined with chemoradiotherapy could significantly improve 3-year survival and the local control rate for the patient with middle-advanced stage of uterine cervical cancer, and the adverse reactions can be tolerated.

[Key words] uterine cervical neoplasms; concurrent chemoradiotherapy; cisplatin; nimotuzumab

宫颈癌在全球女性恶性肿瘤发病率中位列第二,治疗上以手术及放疗为主。对于中晚期宫颈癌,放疗是其惟一根治手段,近年来随着同步放化疗模式的出现,中晚期宫颈癌的治疗有效率较单纯放疗有所提高,但相对于早期肿瘤,其疗效仍欠佳。本文进行了靶向药物尼妥珠单抗联合同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的临床研究,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 6 月至 2010 年 6 月在本科接受治疗的中晚期宫颈癌患者共 62 例,分为观察组 30 例,对照组 32 例。入组条件:(1)经病理活检确诊的宫颈鳞癌或腺癌患者;(2)按照国际妇产科联盟提出的宫颈癌临床分期标准 IIb~IIIb 期;(3)年龄 38~70 岁;(4)无盆腔淋巴结转移;(5)心肺、肝肾功能及血象在正常范围,心电图无异常,无其他严重内科疾病;(6)功能状态评分(PS)≤2;(7)以往未接受过任何放疗和化疗;(8)患者签署知情同意书。两组临床病理特征比较见表 1。

1.2 方法 两组患者均采用 6-MV X 线外放射联合¹⁹²Ir 高剂量率腔内后装治疗。外放射部分:先行全盆腔放疗,1.8~2.0 Gy/Fx,每天 1 次,每周 5 次,至盆腔总剂量为 30~32 Gy;然后

改中间挡铅 4 cm,避开直肠及膀胱,1.8~2.0 Gy/Fx,每天 1 次,每周 3 次,至盆腔总剂量为 15~20 Gy。此时外照射与¹⁹²Ir 高剂量率腔内后装治疗同时进行,每周 2 次(腔内后装治疗当日不行外照射),每次宫颈癌后装治疗判断剂量的参考点(A 点)剂量为 5 Gy,总剂量 40 Gy/8Fx。对照组在放疗同时行化疗,给予顺铂 40 mg/m² 静脉滴注,每周 1 次,共 6 次。观察组不仅予以每周 40 mg/m² 顺铂静脉滴注,而且顺铂化疗当天行尼妥珠单抗 200 mg 靶向治疗 1 次。共治疗 6 周。两组治疗期间均需每周至少复查血常规、肝肾功能各 1 次,必要时给予升血细胞、止吐、保肝、护肾等对症处理。

1.3 疗效观察 两组患者在治疗前、全盆腔外照射及腔内后装治疗结束时均接受妇科检查、盆腔 MR 增强检查,观察宫颈肿瘤消退情况。治疗后,门诊定期随访,随访内容包括妇科检查、盆腔 MR 增强检查、宫颈 TCT 检查,并准确记录各个时期检查结果。

1.4 疗效评价 近期疗效评价按照 RECIST 关于实体瘤的疗效评定标准。完全缓解(CR):妇科检查及盆腔 MR 检查提示肿瘤完全消退;部分缓解(PR):肿瘤体积缩小大于或等于

30%；进展(PD)：肿瘤增大大于或等于 20%或出现新病灶；稳定(SD)：肿瘤体积缩小但未达到 PR 或有增大但未达到 PD；其中 CR+PR 为有效。

表 1 两组临床病理特征比较

| 组别 | n | 年龄(岁) | | 病理类型(n) | | 分期(n) | | |
|-----|----|-------|-----|---------|----|-------|----|----|
| | | 范围 | 中位值 | 鳞癌 | 腺癌 | ⅡB | ⅢA | ⅢB |
| 观察组 | 30 | 40~70 | 46 | 28 | 2 | 14 | 9 | 7 |
| 对照组 | 32 | 38~65 | 43 | 29 | 3 | 17 | 6 | 9 |

1.5 不良反应 放化疗及靶向治疗毒性标准：不良反应评价采用 WHO 分级标准。

1.6 统计学处理 应用 SPSS11.0 软件进行数据处理，计数资料用率表示，比较采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 放疗结束后 3 个月两组患者肿瘤消退情况 观察组：CR 18 例，PR 10 例，SD 2 例，有效率 93.3%；对照组：CR 17 例，PR 12 例，SD 3 例，有效率 90.6%，两组比较差异无统计学意义

($P > 0.05$)。两组病例治疗结束后随访 3 年，无失访病例。观察组与对照组的 3 年生存率分别为 83.3% 和 59.3%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；局部复发率分别为 7.1% 和 31.3%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；远处转移率分别为 13.3% 和 18.8%，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

表 2 两组近期及远期疗效比较[n(%)]

| 组别 | n | 近期有效 | 3 年生存 | 局部复发 | 远处转移 |
|----------|----|----------|----------|----------|---------|
| 观察组 | 30 | 28(93.3) | 25(83.3) | 2(7.1) | 4(13.3) |
| 对照组 | 32 | 29(90.6) | 19(59.3) | 10(31.3) | 6(18.8) |
| χ^2 | | 0.000 | 4.314 | 4.524 | 0.055 |
| P | | >0.05 | <0.05 | <0.05 | >0.05 |

2.2 不良反应 两组治疗期间主要表现为 2 度骨髓抑制和 1 度消化道反应，但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。其中观察组有 1 例患者出现 4 度骨髓抑制，但经过治疗后恢复，并完成放疗。放疗结束后随访远期并发症，观察组出现 3 例放射性直肠炎及 3 例放射性膀胱炎，而对照组则出现 4 例放射性直肠炎及 2 例放射性膀胱炎，两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 3。

表 3 两组不良反应比较(n)

| 组别 | n | 骨髓抑制 | | | | | 消化道反应 | | | | 放射性 直肠炎 | 放射性 膀胱炎 |
|----------|----|------|-----|-------|-----|-----|-------|-----|-------|-----|------------|------------|
| | | 0 度 | 1 度 | 2 度 | 3 度 | 4 度 | 0 度 | 1 度 | 2 度 | 3 度 | | |
| 观察组 | 30 | 0 | 10 | 15 | 4 | 1 | 3 | 17 | 9 | 1 | 3 | 3 |
| 对照组 | 32 | 0 | 6 | 20 | 6 | 0 | 5 | 21 | 5 | 1 | 4 | 2 |
| χ^2 | | | | 2.327 | | | | | 2.849 | | 0.063 | 0.083 |
| P | | | | >0.05 | | | | | >0.05 | | >0.05 | >0.05 |

3 讨 论

根治性放疗是目前治疗中晚期宫颈癌的首选治疗方式，而近年来随着以顺铂为基础的同步放化疗模式的出现，中晚期宫颈癌的控制率得以进一步提高，并使患者的死亡风险下降了 50%^[1]。尽管如此，相对于早期宫颈癌(I~IIA 期)，中晚期宫颈癌的治疗效果仍欠佳，治疗完成后局部复发及远处转移率高达 50%~70%^[2]，因此需要探索一个新的治疗模式以提高中晚期宫颈癌的治疗效果。

近十几年以来，靶向治疗作为一个新兴的肿瘤治疗方法已经获得医疗界的广泛认可。而表皮生长因子(EGF)被检测到广泛表达于各类肿瘤组织中^[3]，目前的研究认为 EGF 受体(EGFR)的信号传导通路与肿瘤的增殖、转移及放化疗敏感性密切相关^[4]，针对 EGFR 的靶向药物，如曲妥珠单抗、西妥昔单抗、厄洛替尼、吉非替尼等也被应用于多种恶性肿瘤中，如乳腺癌、结直肠癌及肺癌等，且均被证实有可靠的疗效^[5-7]。尼妥珠单抗是我国第一个用于治疗恶性肿瘤的人源化单抗药物，它能竞争性的结合 EGFR，阻断由 EGFR 与其介导的下游信号传导通路，从而抑制肿瘤细胞增殖，诱导分化，促进细胞凋亡，抑制肿瘤血管生成，增强放化疗疗效^[8]。目前尼妥珠单抗已经被广泛应用于多种肿瘤的靶向治疗中。一项尼妥珠单抗靶向联合晚期鼻咽癌放疗的研究证实，放疗结束后、放疗后 5 周和放疗后 17 周，尼妥珠单抗联合放疗组的完全缓解率分别为 65.6%、87.5% 和 90.6%，而单纯放疗组分别为 27.3%、42.4% 和 51.5% ($P < 0.05$)，尼妥珠单抗没有明显增加放疗的不良反应，但提高了放疗的有效性^[9]。而另一项尼妥珠单抗联合放疗治疗恶性神经胶质瘤的临床研究亦证实试验组平均生存期及中位生存期分别为 31.06 及 17.76 个月，而对照组(单纯放疗)为 21.07 及 12.63 个月，患者生存期获益显著^[10]。另两项研究将尼妥珠单抗联合同步放化疗用于治疗食管癌，发现

联合放化疗组的疗效亦优于单纯放化疗组^[11-12]。

基于上述尼妥珠单抗提高放疗敏感性的临床研究，本文将尼妥珠单抗应用于中晚期宫颈癌的治疗，发现尼妥珠单抗联合顺铂同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的不良反应用于患者是可耐受的，且该药的使用并未增加同步放化疗所致的不良反应发生率及严重程度。在本研究中，应用尼妥珠单抗的患者肿瘤局部控制率更好，且明显提高了患者的 3 年生存率 ($P < 0.05$)，但近期疗效及远处转移率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，这可能与本研究样本量小及随访时间尚短有关。Meira 等^[13]进行的一项基础研究发现，将西妥昔单抗联合顺铂及放疗分别作用于 A431、Caski 及 C33A 宫颈癌细胞(EGFR 分别呈高、中、低表达)，最后发现 EGFR 高表达的 A431 细胞的生长受到了明显抑制，而其余两种细胞的生长抑制作用则较弱。而在一项多中心非比较开放的 II 期临床试验中，研究者对 30 例局部复发及远处转移的宫颈鳞状细胞癌和腺癌患者应用吉非替尼 500 mg/d 治疗，其中 20% 达到疾病稳定，疾病进展中位时间 37 d，总的中位生存期 107 d，所有病例均对 Gefitinib 良好耐受^[14]。另一项厄洛替尼联合顺铂同步放疗治疗局部晚期宫颈癌 I 期临床研究亦证实厄洛替尼联合顺铂同步放疗的毒副作用对患者是可耐受的，而 II 期临床研究亦正在进行中，结果同样值得大家期待^[15]。

近十几年以来，中晚期宫颈癌的治疗已经由根治性放疗进入了同步放化疗阶段，目前随着靶向治疗在肿瘤治疗中地位的不断升高，宫颈癌的靶向治疗亦已被肿瘤学者提到议程之内，随着研究的日益深入，相信在不久的将来针对 EGF 的靶向治疗终将成为中晚期宫颈癌的重要治疗手段之一。

参考文献

[1] Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic(下转第 3398 页)

和 SAS 为 SSEIS 的校标效度量表,结果发现,本量表各个因子以及全量表得分与抑郁和焦虑均有中低等程度的负相关(-0.501~-0.253),说明 SSEIS 的校标效度较好。

对美国人群的研究发现,SSEIS(33 个条目)的内部一致性为 0.87,2 周后的重测信度为 0.78^[6]。已有研究与本研究结果一致,本研究的信度分析结果显示,量表的内部一致性系数和分半信度均在 0.90 以上,间隔两周的重测信度为 0.655。各个分量表的内部一致性系数、分半信度和重测信度亦均达测量学要求,说明 SSEIS 在新兵中具有较好的信度。

本研究发现,SSEIS 在新兵群体中具有较好的信度和效度,能作为评估新兵情绪智力的工具。然而,本研究存在以下几点不足。(1)已有研究表明,女性的情绪智力水平明显高于男性^[11],而本研究对象全部为男性新兵,无法比较情绪智力水平在新兵群体中的性别差异。(2)本研究中的 SSEIS 无反向计分条目,建议将来继续深入研究时增加反向计分条目,以提高量表质量。(3)SSEIS 是用于评估特质情绪智力的自评量表,可能无法完全准确地反映情绪智力,建议未来在评估情绪智力时结合使用特质情绪智力和信息加工情绪智力测量工具。

参考文献

- [1] Salovey P, Mayer JD. Emotional intelligence[J]. *Imagin Cogn Pers*,1990,9(3):185-211.
- [2] 周树银,王智群.大学生应对方式在情绪智力与心理健康关系中的中介作用[J]. *中国学校卫生*,2013,34(8):994-997.
- [3] 许远理,郭德俊.浅谈情绪智力与人工智能中的感情计算

[J]. *心理科学进展*,2004,12(2):209-214.

- [4] 刘艳梅. Schutte 情绪智力量表的修订及特点研究[D]. 重庆:西南大学,2008.
- [5] 徐雷. 情绪智力量表(EIS)的修订与应用研究[D]. 上海:上海师范大学,2009.
- [6] Schutte NS, Malouff JM, Hall LE, et al. Development and validity of a measure of emotion intelligence [J]. *Pers Indiv Differ*,1998,25(2):167-177.
- [7] Gignac GE, Palmer BR, Manocha R, et al. An examination of the factor structure of the Schutte self-report emotional intelligence (SSRED) scale via confirmatory factor analysis [J]. *Pers Indiv Differ*,2005,39(6):1029-1042.
- [8] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2005:213-214.
- [9] 丁强,卢家楣,陈宁. 青少年责任感问卷的编制[J]. *中国临床心理学杂志*,2014,22(5):831-834.
- [10] Ciarrochi J, Chan AYC, Bajgar J. Measure emotional intelligence in adolescents [J]. *Pers Indiv Differ*,2001,31(7):1105-1119.
- [11] Snowden A, Stenhouse R, Young J, et al. The relationship between emotional intelligence, previous caring experience and mindfulness in student nurses and midwives: a cross sectional analysis [J]. *Nurse Educ Today*,2015,35(1):152-158.

(收稿日期:2016-02-10 修回日期:2016-05-03)

(上接第 3392 页)

- irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01[J]. *J Clin Oncol*,2004,22(5):872-880.
- [2] 高艳娥,薛琴琴. 宫颈癌分子靶向药物的研究进展[J]. *西安交通大学学报(医学版)*,2013,34(5):557-562.
 - [3] Grandal MV, Madhus IH. Epidermal growth factor receptor and cancer: control of oncogenic signalling by endocytosis[J]. *J Cell Mol Med*,2008,12(5):1527-1534.
 - [4] Nedergaard MK, Hedegaard CJ, Poulsen HS. Targeting the epidermal growth factor receptor in solid tumor malignancies[J]. *BioDrugs*,2012,26(2):83-99.
 - [5] Murphy M, Stortal B. Erlotinib or gefitinib for the treatment of relapsed platinum pretreated non-small cell lung cancer and ovarian cancer: a systematic review[J]. *Drug Resist Updat*,2011,14(3):177-190.
 - [6] Sonke GS, Mandjes IA, Holtkamp MJ, et al. Paclitaxel, carboplatin, and trastuzumab in a neo-adjuvant regimen for HER2-positive breast cancer[J]. *Breast J*,2013,19(4):419-426.
 - [7] Fokas E, Conradi L, Weiss C, et al. Preoperative chemoradiation therapy with capecitabine/oxaliplatin and cetuximab in rectal cancer: long-term results of a prospective phase 1/2 study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2013,87(5):992-999.

- [8] 乔鑫,徐靖源,张彦文. 尼妥珠单抗临床试验研究进展[J]. *药品评价*,2011,22(8):16-21.
- [9] 黄晓东,易俊林,高黎,等. 抗表皮生长因子受体单克隆抗体 h-R3 联合放疗治疗晚期鼻咽癌的 II 期临床研究[J]. *中华肿瘤杂志*,2007,29(3):197-201.
- [10] Solomón MT, Selva JC, Figueredo J, et al. Radiotherapy plus nimotuzumab or placebo in the treatment of high grade glioma patients: results from a randomized, double blind trial[J]. *BMC Cancer*,2013,13(2):299.
- [11] 宋轶鹏,马金波,陈尔成,等. 尼妥珠单抗联合同步化疗治疗局部进展期食管癌疗效观察[J]. *肿瘤研究与临床*,2012,24(10):704-706.
- [12] 黄丹丹,李涛,张军,等. 尼妥珠单抗联合同步化疗治疗局部晚期食管癌的近期疗效分析[J]. *中国肿瘤临床*,2012,30(23):1961-1963.
- [13] Meira DD, de Almeida VH, Mororo JS, et al. Combination of cetuximab with chemoradiation, trastuzumab or MAPK inhibitors: mechanisms of sensitisation of cervical cancer cells[J]. *Br J Cancer*,2009,101(5):782-791.
- [14] Goncalves A, Fabbro M, Lhommé C, et al. A phase II trial to evaluate gefitinib as second- or third-line treatment in patients with recurring locoregionally advanced or metastatic cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*,2008,108(1):42-46.

(收稿日期:2016-03-14 修回日期:2016-05-08)