

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-01-011

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

三维适形调强放疗联合奈达铂对宫颈癌患者治疗效果的影响

樊红丽^①,任丽丽,李修炜

(周口市中心医院放疗科,河南周口 466000)

摘要 目的:探讨三维适形调强放疗(IMRT)联合奈达铂治疗宫颈癌的效果。方法:选取84例宫颈癌患者,按照随机数字表法将其分为两组,每组42例。对照组采用IMRT,研究组在对照组基础上联合奈达铂。比较两组总有效率、疾病控制率、肿瘤标志物水平、miRNA水平、不良反应及远期治疗效果。结果:研究组总有效率83.33%高于对照组64.29%,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组疾病控制率92.86%高于对照组76.19%($P<0.05$);治疗后,研究组血清肿瘤标志物AFP、CK19、CA125、Chemerin的水平均低于对照组($P<0.05$);治疗后,血清中miR-130b-5p、miR-142-5p的水平均低于对照组($P<0.05$);两组治疗期间不良反应发生率及治疗后1年生存率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);随访1年,研究组远处转移率、局部复发率均低于对照组($P<0.05$)。结论:IMRT联合奈达铂治疗宫颈癌效果显著,能降低患者血清肿瘤标志物水平,调控miRNA表达,减少复发转移风险。

关键词:奈达铂;三维适形调强放疗;宫颈癌;肿瘤标志物

中图分类号:R737.33

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2023)01-0061-05

Effects of intensity-modulated radiotherapy combined with nedaplatin on the treatment of patients with cervical cancer

FAN Hongli^①, REN Lili, LI Xiuwei

(Dept. of Radiotherapy, the Central Hospital of Zhoukou, Zhoukou 466000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) combined with nedaplatin in patients with cervical cancer. Methods: 84 patients with cervical cancer were randomized into two groups, each with 42 patients. The control group received IMRT, while the study group were treated with IMRT combined with nedaplatin. The total effective rate, disease control rate, levels of tumor marker and miRNA, adverse reactions and long-term efficacy were compared between the two groups. Results: The total effective rate of the study group was 83.33%, higher than 64.29% of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the disease control rate was 92.86% in the study group, higher than 71.69% in the control group ($P<0.05$); after treatment, levels of serum tumor marker AFP, CK19, CA125, chemerin in of the study group were lower than those of the control group ($P<0.05$);

① 第一作者简介:樊红丽,硕士,主治医师,研究方向为恶性肿瘤的放射治疗及综合治疗。E-mail: oqwiyeoq@tom.com。

after treatment, levels of serum miR-130b-5p and miR-142-5p of the study group averaging lower than those of the control group ($P < 0.05$); There was no significant difference in the incidence of adverse reactions during treatment and one-year survival rate after treatment between the two groups ($P > 0.05$); and the distant metastasis and local recurrence rate in the study group was lower than that in the control group for one-year follow-up ($P < 0.05$). Conclusion: IMRT combined with nedaplatin has gained remarkable effect on patients with cervical cancer, which can lower the serum tumor marker level, regulate miRNA expression and reduce the risk of recurrence and metastasis in patients.

Keywords: nedaplatin; intensity-modulated radiotherapy; cervical cancer; tumor marker

宫颈癌是原发于子宫颈部位的恶性肿瘤,其病死率仅次于乳腺癌^[1]。由于其早期症状隐匿,无明显体征,导致部分患者确诊时病情已进展至晚期,错失最佳手术机会。放疗是当前中晚期宫颈癌治疗的重要方案,但常规放疗的放射剂量有限,并发症较多。三维适形调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)具有缩短照射时间、提高照射剂量等优势,且现有研究表明,IMRT 不仅可精准照射肿瘤病变组织,还可减少对周围正常组织损害,有效提升治疗效果^[2]。同时,奈达铂是新一代铂类广谱抗癌药物,其抗癌效果已得到临床证明。有研究发现,miRNA 在宫颈癌中异常表达,并参与其发生、发展^[3]。但目前国内同步放化疗对于 miRNA 影响的研究报道较少,为此本研究将 IMRT、奈达铂联合应用于宫颈癌患者,旨在探讨其对血清 miRNA 和治疗效果的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 7 月至 2021 年 2 月周口市中心医院收治的 84 例宫颈癌患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组和研究组,每组 42 例。对照组年龄 38~57 岁,平均(47.2±3.3)岁;国际妇产科联盟(FIGO)分期:20 例 II b 期,15 例 III a 期,7 例 III b 期;肿瘤直径 2.5~7.4 cm,平均(4.3±0.6)cm;组织学分级:12 例 G1 级,22 例 G2 级,8 例 G3 级;病理类型:鳞癌 24 例,腺癌 18 例。研究组年龄 35~57 岁,平均(46.3±3.4)岁;国际妇产科联盟(FIGO)分期:19 例 II b 期,14 例 III a 期,9 例 III b 期;肿瘤直径 2.6~7.3 cm,平均(4.3±0.6)cm;组织学分级:10 例 G1

级,23 例 G2 级,9 例 G3 级;病理类型:鳞癌 23 例,腺癌 19 例。两组一般资料比较,无统计学差异($P > 0.05$)。本研究经周口市中心医院医学伦理委员会审核批准。

纳入标准:符合宫颈癌相关诊断标准^[4],且经病理活检证实;符合 FIGO 分期 II b~III b;预计生存期>6 个月;首次发病;Karnofsky 功能状态评分≥60 分;患者家属自愿签署知情同意书;原发肿瘤可测量。

排除标准:造血功能异常;存在重要脏器器质性病变;合并其他恶性肿瘤;哺乳期或妊娠期妇女;近期接受其他抗肿瘤药物治疗。

1.2 方法

对照组采用 IMRT,具体操作如下:以立体定位框架确定靶点,再行腹盆腔 CT 检查;勾画靶区,肿瘤区为宫颈肿瘤,以肿瘤靶区为中心向外扩 5 mm 作为放疗靶区,放射剂量 53~55 Gy;以肿瘤靶区及盆腔淋巴结引流区作为肿瘤临床靶区,以肿瘤临床靶区为中心向外扩 5~10 mm 作为肿瘤计划靶区,放射剂量 45~50 Gy。

研究组在对照组基础上联合奈达铂治疗,放疗开始后,以 40 mg/m²给药量静脉滴注奈达铂,滴注时间>1 h,1 次/周,共 5 次。

1.3 观察指标

①近期疗效。参照 WHO 实体瘤疗效标准^[5]评估,包含进展(PD)、稳定(SD)、部分缓解(PR)、完全缓解(CR)等 4 个等级。总有效率(RR)=(PR+CR)例数/总例数×100%,疾病控制率(DCR)=(PR+CR+SD)例数/总例数×100%。②治疗前后甲胎蛋白(AFP)、细胞角质素(CK19)、糖类抗原 125(CA125)、趋化素(Chemerin)的水平。于清晨抽取

患者空腹状态下静脉血 4 ml,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min,取上清液,置于低温环境待检。以化学发光分析仪测定 AFP、CA125 的水平,以酶联免疫吸附法测定 CK19、Chemerin 的水平。③血清收集方法同②,以 RNA 试剂盒提取样本 RNA,采用荧光定量 PCR 反应分别测定 miR-130b-5p、miR-142-5p 的水平。④统计治疗过程中发生的血小板减少、中性粒细胞减少、血红蛋白降低、转氨酶升高不良反应。⑤治疗后随访 1 年,比较两组远期疗效。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 分析数据,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。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

研究组 RR83.33% 高于对照组的 64.29% ($P < 0.05$),研究组 DCR92.86% 高于对照组的 76.19% ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组近期疗效比较(n ,%)

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR	DCR
研究组	42	7(16.67)	28(66.67)	4(9.52)	3(7.14)	35(83.33)	39(92.86)
对照组	42	4(9.52)	23(54.76)	5(11.90)	10(23.81)	27(64.29)	32(76.19)
χ^2						3.941	4.459
P						<0.05	<0.05

2.2 血清肿瘤标志物水平

治疗后,两组 AFP、CK19、CA125、Chemerin 的水平

均低于治疗前($P < 0.05$);治疗后,研究组 AFP、CK19、CA125、Chemerin 的水平均低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AFP(ng/ml)		CK19(ng/ml)		CA125(U/ml)		Chemerin(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	42	6.76 \pm 1.12	5.13 \pm 0.74*	154.63 \pm 11.24	123.03 \pm 9.67*	44.35 \pm 4.42	27.82 \pm 3.22*	2094.72 \pm 124.35	1631.75 \pm 97.63*
对照组	42	6.81 \pm 1.14	5.75 \pm 0.81*	156.28 \pm 11.56	135.24 \pm 10.56*	45.21 \pm 4.51	35.24 \pm 3.73*	2100.84 \pm 126.52	1832.00 \pm 104.31*
t		0.202	3.662	0.663	5.526	0.882	9.758	0.223	9.083
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较,* $P < 0.05$

2.3 血清中 miR-130b-5p、miR-142-5p 的水平

治疗后,两组血清中 miR-130b-5p、miR-142-5p 的水平均低于治疗前($P < 0.05$);治疗后,研究组血清

中 miR-130b-5p、miR-142-5p 的水平均低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组血清中 miR-130b-5p、miR-142-5p 的水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-130b-5p		miR-142-5p	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	42	1.32 \pm 0.29	0.44 \pm 0.11*	1.56 \pm 0.43	0.74 \pm 0.33*
对照组	42	1.35 \pm 0.28	0.74 \pm 0.15*	1.61 \pm 0.45	1.01 \pm 0.37*
t		0.482	10.452	0.520	3.529
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较,* $P < 0.05$

2.4 不良反应

两组不良反应均处于 II ~ III 级。治疗过程中, 两组血小板减少、中性粒细胞减少、血红蛋白降低、

转氨酶升高发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 两组不良反应比较 ($n, \%$)

组别	n	血小板减少	中性粒细胞减少	血红蛋白降低	转氨酶升高
研究组	42	12(28.57)	13(30.95)	12(28.57)	16(38.10)
对照组	42	14(33.33)	11(26.19)	15(35.71)	13(30.95)
χ^2		0.222	0.233	0.491	0.474
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.5 远期疗效

随访 1 年, 研究组失访 1 例, 对照组失访 1 例。两组 1 年生存率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 研究组远处转移率、局部复发率均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组远期疗效比较 ($n, \%$)

组别	n	远处转移	局部复发	1 年生存
研究组	41	1(2.44)	2(4.88)	40(97.56)
对照组	41	8(19.51)	9(21.95)	37(90.24)
χ^2		4.493	5.144	0.262
P		<0.05	<0.05	>0.05

3 讨论

调查显示, 近年中晚期宫颈癌发病年龄趋于年轻化, 是严重危害女性健康的恶性肿瘤^[6]。宫颈癌进展过程中, 上皮表型分子过度表达, 形成间质转化, 降低细胞黏附性, 使肿瘤细胞不断向外浸润、侵袭。早期宫颈癌手术虽可改善患者预后, 延长生存时间, 但中晚期癌细胞发生扩散, 并不能完全切除病灶, 故对于中晚期肿瘤多采用放化疗综合治疗。术后放化疗是目前预防疾病进展的有效手段, 其中 IMRT 可高剂量照射病变组织, 同时减少对正常组织照射剂量, 减少并发症发生, 起到精准放疗效果。研究证实, IMRT 相较于传统放疗, 患者小肠、膀胱、直肠受照剂量呈直线下降趋势, 具有显著的周围器官保护优势^[7]。奈达铂可通过与核苷结合形成铂-核苷复合物, 参与肿瘤细胞 DNA 链间交联, 阻断 DNA 复

制, 且具有水溶性高、肾毒性小、使用方便等优势^[8]。同时, 奈达铂还可破坏肿瘤细胞膜, 诱导肿瘤细胞凋亡。

本研究以 IMRT、及其联合奈达铂应用于宫颈癌患者对比近期、远期疗效, 结果发现, 研究组 RR、DCR 高于对照组, 远处转移率、局部复发率低于对照组, 说明两者联合疗效确切, 能降低后续转移复发风险。分析认为: 奈达铂通过干扰肿瘤细胞有丝分裂, 杀伤肿瘤细胞, 结合 IMRT, 协同发挥作用, 从不同机制抑制肿瘤细胞生长、发育, 诱导肿瘤细胞凋亡。奈达铂还具有“降分期”作用, 通过阻碍淋巴结迁徙, 抑制肿瘤细胞活性, 清除微小远处病灶, 减少远期复发转移发生^[9]。此外, 临床主要通过宫颈癌肿瘤标志物的检测反应肿瘤生物学特性, 其中对于 AFP、CK19、CA125、Chemerin 的检测最为广泛, 是临床评估疗效、监测术后复发的重要指标。康永军等^[10]指出, 多数宫颈癌患者体内 AFP、CK19、CA125、Chemerin 均呈现高表达, 其水平分别与浸润程度、组织学分级成正比, 但经 IMRT、奈达铂联合治疗后, 其水平呈下降趋势。其原因可能为: 奈达铂通过形成离子型物质, 阻断肿瘤分裂, 有效抑制耐顺铂细胞株生长, 高强度杀灭肿瘤细胞, 使体内相关肿瘤标志物显著降低。肖丽华等^[11]证实, 奈达铂相较于传统化疗药物, 效果更强, 且对子宫内膜、癌细胞有更强灭杀作用。因此, 两者联合可进一步降低血清标志物水平。有研究指出, miRNA 在恶性肿瘤中起到关键性作用, 其中 miR-142-5p、miR-130b-5p 在宫颈癌患者血清中均表达异常, 并参与肿瘤的发生、发展^[12]。Zhou 等^[13]研究指

出,宫颈癌患者体内 miR-142-5p 呈高表达,其会提升肿瘤细胞增殖、分化及迁移能力。另有研究称 miR-130b-5p 既参与了宫颈癌干细胞增殖、分化及凋亡的过程,还能促进宫颈癌发生、发展^[14]。为此,本研究将血清中 miR-130b-5p、miR-142-5p 作为观察指标,并给予 IMRT、奈达铂联合治疗,结果显示,治疗后研究组血清中 miR-130b-5p、miR-142-5p 的水平均低于对照组,提示两者联合可调控 miR-130b-5p、miR-142-5p 表达,有效阻碍宫颈癌恶化,控制疾病发展,但其确切的作用机制,本研究尚不能阐明,需进一步研究探讨。

综上所述,IMRT 联合奈达铂治疗宫颈癌能降低患者血清肿瘤标志物水平,调控 miR-130b-5p、miR-142-5p 的表达,减少复发及转移风险。

参考文献:

- [1] 王彩红, 赵文英, 潘晋兵, 李赞. 液基细胞学检查联合高危型人乳头瘤病毒检测在宫颈病变筛查中的临床应用[J]. 中国药物与临床, 2014, (11): 1595-1597.
- [2] 夏静, 李俊青, 林武华. 调强放疗与三维适形放疗治疗局部晚期宫颈癌的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(7): 1200-1202, 1206.
- [3] BAYRAMOGLU TEPE N, BOZGEYIK E, BOZDAG Z, et al. Identification of autophagy-associated miRNA signature for the cervical squamous cell cancer and high-grade cervical intraepithelial lesions [J]. *Reprod Biol*, 2021, 21 (3): 100536.
- [4] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 246-252.
- [5] 刘海霞. 紫杉醇联合卡铂化疗同步放疗治疗中晚期宫颈癌近期疗效观察[J]. 山东医药, 2017, 57(6): 83-84.
- [6] 王黎, 胡榕, 许倩, 等. 基于周期分析法对宫颈癌患者 5 年生存率评估与预测分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2021, 32(2): 73-76.
- [7] 高艳, 钟鹤立, 李壮玲, 等. 乳腺癌改良根治术后容积调强弧形治疗与调强放疗剂量比较的 Meta 分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2021, 30(11): 1159-1166.
- [8] 江瑜, 宋保志, 吴森星. 伊立替康联合奈达铂治疗宫颈癌的疗效及对患者血清肿瘤标志物的影响[J]. 癌症进展, 2021, 19(19): 2016-2019.
- [9] 刘凯, 黄莉, 李文婷. 多西他赛、奈达铂化疗联合三维适形调强放疗治疗食管癌术后复发的临床研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(3): 330-333, 339.
- [10] 康永军, 李敏, 张晓慧, 等. 宫颈癌患者血清 Hmga1 CK19 及 CA125 水平与病情严重程度的关系研究[J]. 河北医学, 2020, 26(10): 1604-1608.
- [11] 肖丽华, 黄碧芬, 郑建清, 等. 每周奈达铂对比每周顺铂用于宫颈癌术后同步放化疗的随机对照试验[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(4): 381-386.
- [12] 刘森, 张晓晓, 李瑞珍, 等. HPV18 在不同病理类型宫颈癌中 miRNA 表达差异研究[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(11): 1286-1290.
- [13] ZHOU C F, ZHANG Y M, YAN R M, et al. Exosome-derived miR-142-5p remodels lymphatic vessels and induces IDO to promote immune privilege in the tumour microenvironment[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(2): 715-729.
- [14] 刘铭, 吴坤英, 郭宝芝, 等. 高危型 HPV 阳性患者血清中 miR-130b-5p 和 miR-142-5p 表达水平对宫颈癌发生的临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(2): 217-220.

[收稿日期: 2022-09-14]

[责任编辑: 郭海婷 英文编辑: 阳雨君]