

论 著

(临床研究)

增敏化疗对宫颈癌同步放疗患者生存质量和免疫功能的影响研究

胡丽花, 赵嫦娥, 宋成文

【摘要】 目的 探讨增敏化疗对宫颈癌同步放疗患者生存质量、免疫功能的影响, 为患者诊疗提供依据。 **方法** 选取 2017 年 11 月-2019 年 7 月期间中部战区总医院收治的宫颈癌患者 120 例, 根治治疗方案不同将患者分联合组 ($n=65$) 和对照组 ($n=55$)。对照组采用强调放疗, 联合组在此基础上联合顺铂同步增敏。比较治疗前后效果, 记录 2 组治疗前、治疗后 T 淋巴细胞、血清 CA125、白细胞介素-6 (IL-6)、干扰素- γ (IFN- γ)、生活质量 (QOL) 评分、卡氏体力 (KPS) 评分变化, 统计不良反应发生情况。 **结果** 联合组总有效率高于对照组 (90.77% vs 76.36%), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。2 组患者治疗后的 T 淋巴细胞比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 2 组患者治疗后的血清 CA125、IL-6 表达水平均降低, 且联合组 [(36.18 ± 3.78) IU/mL、 (37.16 ± 3.27) pg/mL] 低于对照组 [(45.12 ± 4.13) IU/mL、 (43.62 ± 3.51) pg/mL], 而 IFN- γ 表达水平升高, 且联合组 [(20.16 ± 2.10) pg/mL] 高于对照组 [(15.12 ± 1.98) pg/mL], 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。2 组治疗后患者的 QOL 评分、KPS 评分均升高, 且联合组 [(56.79 ± 4.16) 分、 (81.13 ± 4.10) 分] 高于对照组 [(43.28 ± 3.60) 分、 (76.98 ± 3.58) 分], 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。2 组不良反应比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。 **结论** 顺铂辅助用于宫颈癌化疗的增敏效果明显, 有效提高患者的 T 细胞免疫功能, 调节血清 CA125、IL-6、IFN- γ 水平, 改善患者生存质量, 并未增加不良反应, 值得临床推广使用。

【关键词】 宫颈癌; 增敏化疗; 顺铂; 免疫功能; 生存质量; 不良反应

【中图分类号】 R737.33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)06-0588-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.06.006

Study on the effect of sensitization chemotherapy on the quality of life and immune function of patients with cervical cancer receiving concurrent radiotherapy

HU Li-hua, ZHAO Chang-e, SONG Cheng-wen

(Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital of the Central War Zone, PLA, Wuhan 430070, Hubei, China)

【Abstract】 Objective To explore the effect of sensitization chemotherapy on the quality of life and immune function of patients with cervical cancer undergoing concurrent radiotherapy, so as to provide the basis for diagnosis and treatment. **Methods** From November 2017 to July 2019, 120 patients with cervical cancer were selected. The patients were divided into observation group ($n=65$) and control group ($n=55$). The control group used in IMRT, and the observation group was combined with cisplatin for simultaneous sensitization. The changes of T-lymphocyte, serum CA125, IL-6, IFN- γ , QOL and KPS were recorded before and after treatment. **Results** Compared with the total effective rate of the observation group and the control group (90.77% vs 76.36%), the difference was significant ($P<0.05$). After treatment, the comparison of T lymphocytes between the two groups was significant ($P<0.05$); After treatment, the expression levels of serum CA125 and IL-6 of the two groups of patients decreased, and the observation group [(36.18 ± 3.78) IU/mL, (37.16 ± 3.27) pg/mL] was lower than the control group [(45.12 ± 4.13) IU/mL, (43.62 ± 3.51) pg/mL], and the expression level of IFN- γ increased, and the observation group [(20.16 ± 2.10) pg/mL] was higher than the control group [(15.12 ± 1.98) pg/mL], the difference was significant ($P<0.05$).

After treatment, the QOL scores and KPS scores of the two groups increased, and the observation group [(56.79 ± 4.16) points, (81.13 ± 4.10) points] were higher than the control

作者单位: 430070 武汉, 中部战区总医院妇产科 (胡丽花、赵嫦娥、宋成文)

通信作者: 宋成文, E-mail: 774560805@qq.com

group [(43.28±3.60) points, (76.98±3.58) points], the difference was significant ($P<0.05$). There was not any difference in adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Cisplatin-assisted chemotherapy for cervical cancer has obvious sensitization effect, effectively improves T-cell immune function of patients, regulates serum CA125, IL-6, IFN- γ levels, improves patients' quality of life, reduces adverse reactions, and is worthy of clinical promotion.

[Key words] cervical cancer; sensitized chemotherapy; cisplatin; immune function; quality of life; adverse reactions

0 引言

宫颈癌是女性生殖系统最常见恶性肿瘤之一,其发病率占女性生殖道恶性肿瘤首位,且发病率逐年递增,WHO 数据显示,全球范围内每年新增宫颈癌病例数高达 50 万,约一半患者死亡,对女性患者的生命安全造成严重威胁^[1-2]。其发病机制复杂,且早期症状不明显延误治疗,导致多数患者确诊时已处于中晚期,错失治疗最佳时机,因此多数患者治疗上多选择根治性放疗^[3]。多年实践发现,单纯放疗均难以达到满意效果,对此如何有效提高宫颈癌治疗效果已成为临床研究的热点^[4]。研究表明,以顺铂为基础的化疗增敏可显著降低毒副作用,提高耐受性,因其效果理想,被认为是治疗中晚期宫颈癌的标准治疗方案^[5-6]。本研究重点分析讨论顺铂对宫颈癌患者化疗增敏作用及治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 11 月–2019 年 7 月期间我院收治的宫颈癌患者 120 例,根治治疗方案不同将患者分联合组($n=65$)和对照组($n=55$)。联合组患者年龄 21~50 岁,平均年龄(34.12±4.52)岁;国际妇产科学联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期:IIb 期 25 例,IIIa 期 24 例,IIIb 期 16 例;病理分型:鳞癌 29 例,腺癌 16 例,腺鳞癌 20 例;对照组年龄 20~50 岁,平均年龄(34.85±4.57)岁;FIGO 分期:IIb 期 18 例,IIIa 期 20 例,IIIb 期 17 例;病理分型:鳞癌 20 例,腺癌 23 例;腺鳞癌 12 例。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:①所有入选患者均符合《宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南》^[7]诊断标准;②经阴道镜检查确诊为宫颈癌;③近 1 周内未接受其他治疗。排除标准:①合并主要器官功能不全;②服用免疫抑制剂或免疫增强剂时间较长;③合并其他原发性恶性肿瘤者;④伴有精神疾病,不能正常沟通交流者;

⑤对本研究药物有过敏史者;⑥合并免疫或血液系统严重功能障碍者。本研究经医院伦理委员会批准同意(批准号:201608),患者知晓并签署知情同意书

1.2 方法 对照组:采用强调放疗(IMRT)。选择患者俯卧位,采用腹部定位板、热塑膜在模拟机下做标记,CT 扫描盆腹腔,并将扫描结果以图像的形式传送至 Pinicle 系统,标记重要器官、肿瘤,并确定剂量,确保 90% 的剂量被靶区包围,放疗剂量为 50 Gy,2 Gy/次,1 次/d,每周 5 次,4 周 1 疗程,治疗 1 疗程。联合组:在对照组治疗基础上联合顺铂治疗。给予患者顺铂(规格:10 mg/支;国药准字:H20140372)20 mg/m²静脉滴注治疗,1 次/周,4 周 1 疗程,治疗 1 疗程。

1.3 观察指标 ①治疗 1 疗程后,比较 2 组治疗效果。②记录 2 组患者治疗前、治疗后 T 淋巴细胞变化。检测方法:分别于治疗前、治疗结束时采集 2 组患者晨间空腹静脉血 5 mL,分离血清,采用流式细胞仪(生产厂家:美国贝克曼库尔特公司)对 2 组患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 指标进行检测比较,步骤按说明书进行。③比较 2 组血清 CA125、白细胞介素-6(IL-6)、干扰素- γ (IFN- γ)变化。检测方法:取患者治疗前、治疗结束时腹静脉血 5 mL 并分离血清,低温保存待测,采用 ELISA(武汉兴宏公司生产)检测 IFN- γ 、IL-6、CA125 含量,步骤按说明书进行。④记录生活质量(QOL)评分、卡氏体力(KPS)评分变化。用 QOL 评分评估患者生活质量,得分与生活质量呈正比;采用 KPS 评分评估患者健康状况,分值与健康状况呈正比。⑤统计不良反应。

1.4 疗效评定标准 参照《实用肿瘤内科学》^[8]评定。完全缓解:病灶消失,且时间>1 个月;部分缓解:肿瘤体积缩小 $\geq 50\%$,其他病变无增大,持续时间>1 个月;稳定:肿瘤体积缩小<50%或增大 $\leq 25\%$,持续时间>1 个月;进展:肿瘤体积增加>25%。总有效率为:(完全缓解病例数+部分缓解病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计数据,免疫

功能、CA125、IL-6、IFN- γ 、QOL 评分、KPS 评分等计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验,以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义

2 结 果

2.1 治疗效果比较 联合组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 入组宫颈癌患者治疗效果比较

组别	n	完全缓解 [$n(\%)$]	部分缓解 [$n(\%)$]	稳定 [$n(\%)$]	进展 [$n(\%)$]	总有效率 (%)
对照组	55	12(21.82)	30(54.55)	10(18.18)	3(5.45)	76.36
联合组	65	25(38.46)	34(52.31)	5(7.69)	1(1.54)	90.77*

与对照组比较, * $P<0.05$

2.2 治疗前后免疫功能比较 与治疗前比较,联合组患者的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 指标均明显升高,而 $CD8^+$ 明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组治疗后的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 指标均降低于治疗前,而 $CD8^+$ 明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组比较差异有统计学意义($P<0.01$);见表 2。

表 2 入组宫颈癌患者治疗前后免疫功能比较($\bar{x}\pm s, \%$)

指标	对照组($n=55$)		联合组($n=65$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
$CD3^+$	56.98 \pm 4.89	51.13 \pm 5.02*	57.13 \pm 5.13	64.13 \pm 4.19*#
$CD4^+$	23.10 \pm 3.89	20.13 \pm 3.98*	23.59 \pm 4.13	36.12 \pm 5.17*#
$CD8^+$	37.92 \pm 4.13	40.19 \pm 3.67*	38.46 \pm 5.02	31.12 \pm 3.28*#
$CD4^+/CD8^+$	0.65 \pm 0.11	0.53 \pm 0.14*	0.67 \pm 0.12	1.20 \pm 0.27*#

与本组治疗前比较, * $P<0.05$;与对照组治疗后比较, # $P<0.01$

2.3 治疗前后血清 CA125、IL-6、IFN- γ 水平比较 与治疗前比较,2 组治疗后的血清 CA125、IL-6 表达水平均降低,且联合组低于对照组,而 IFN- γ 表达水平升高,且联合组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 入组宫颈癌患者治疗前后血清 CA125、IL-6、IFN- γ 水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组($n=55$)		联合组($n=65$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CA125(IU/mL)	58.10 \pm 4.27	45.12 \pm 4.13*	57.89 \pm 5.10	36.18 \pm 3.78*#
IL-6(pg/mL)	55.98 \pm 3.89	43.62 \pm 3.51*	56.25 \pm 4.12	37.16 \pm 3.27*#
IFN- γ (pg/mL)	8.09 \pm 0.98	15.12 \pm 1.98*	8.12 \pm 1.12	20.16 \pm 2.10*#

与本组治疗前比较, * $P<0.05$;与对照组治疗后比较, # $P<0.01$

2.4 治疗前后生活质量比较 与治疗前比较,2 组患者治疗后的 QOL 评分、KPS 评分均升高,且联合组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 入组宫颈癌患者治疗前后生活质量比较($\bar{x}\pm s$, 分)

指标	对照组($n=55$)		联合组($n=65$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
QOL 评分	36.09 \pm 3.12	43.28 \pm 3.60*	36.21 \pm 3.05	56.79 \pm 4.16*#
KPS 评分	71.98 \pm 3.27	76.98 \pm 3.58*	71.12 \pm 4.12	81.13 \pm 4.10*#

与本组治疗前比较, * $P<0.05$;与对照组治疗后比较, # $P<0.01$

2.5 不良反应比较 2 组不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 5 入组宫颈癌患者治疗后不良反应比较 [$n(\%)$]

组别	n	骨髓抑制	胃肠道反应	皮肤黏膜反应	肝肾损害	合计
对照组	55	2(3.63)	1(1.82)	2(3.63)	3(5.45)	8(14.55)
联合组	65	3(4.62)	4(6.15)	2(3.08)	1(1.54)	10(15.38)

3 讨 论

宫颈癌的患病率仅次于乳腺癌,在我国,每年宫颈癌的患病率约占全球患病人数的 30%,威胁女性患者的生命安全及健康,给患者家庭带来沉重负担^[9]。其常用治疗方法有手术、放射、化疗,其中化疗虽可改善患者生存率,但会降低患者的免疫力及耐受力,多数患者常因化疗的毒副作用被迫中断治疗,降低化疗治疗效果^[10]。故在保证化疗效果的同时降低毒副作用,提高生存治疗成为临床研究热点。

IMRT 属新型放疗技术,主要通过控制输出剂量确保靶区形状及射野方向,且与照射形状持一致,可减少肿瘤靶区附近器官的损伤,已被用于治疗多种恶性肿瘤疾病^[11]。强调放化疗并非简单的放疗与化疗相结合,是临床治疗宫颈癌的新技术,其在缩小用药剂量的同时可增加肿瘤细胞对药物的敏感性,增强治疗效果^[12]。研究表明,顺铂是一种广谱抗癌药物,放疗与顺铂联合可提高效果 1.2~1.7 倍,与放疗联合可提高射线的杀灭效果,发挥协同效应^[13]。本研究结果表明,采用顺铂增敏化疗后总有效率为 90.77%,明显高于单纯 IMRT 强调放疗患者,提示顺铂增敏化可有效提高宫颈癌同步放疗患者治疗效果。

多数学者认为,自身免疫系统失调与癌症

发生、发展关系密切^[14]。在恶性肿瘤病变过程中,肿瘤细胞会产生抑制因子,淋巴细胞表面 CD4⁺ 抗原减少,CD8⁺ 细胞反应性增多,最终导致机体组织功能处于抑制状态^[15]。Paken 等^[16] 研究指出,T 细胞亚群在机体肿瘤免疫中具有重要作用,当机体组织出现恶性肿瘤,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 的含量均会被打乱,导致机体免疫反应出现紊乱。有研究表明^[17-18],免疫细胞在肿瘤病变过程中还会产生免疫调节因子,如 IL-6、IFN- γ 等。IL-6 能够准确判定宫颈癌恶性程度,对宫颈癌患者癌细胞增殖、浸润及转移具有促进作用;IFN- γ 是具有抗肿瘤作用的细胞因子,可提高机体固有的免疫效应及适应性,可用于判断宫颈癌恶性程度^[19]。血清 CA125 属于一种大分子糖蛋白,在宫颈癌疾病的诊断中具有较高的敏感性,是女性生殖系统肿瘤中最具代表性的肿瘤标志物^[20]。本研究结果表明,治疗后宫颈癌患者的 T 细胞亚群、血清 CA125、IL-6、IFN- γ 表达水平得到有效调节,但联合治疗患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IFN- γ 的水平高于强调放疗患者,而血清 CA125、IL-6 表达水平低于强调放化疗患者。分析原因:顺铂具有抑制肿瘤细胞形成的作用,组织癌细胞诱导恶性肿瘤发生,组织慢性炎症反应发生,从而提高患者的免疫功能,发挥抗肿瘤效果。

随着生活水平的逐渐提高,人们对疾病的治疗已不仅仅满足于治疗效果,更加注重治愈后的生存质量。本研究对比分析了两种方案治疗后患者生存质量改变情况,结果表明,联合治疗患者的 KPS 评分、QOL 评分均高于强调放疗患者,提示联合治疗可提高患者的生存质量。从安全性看,2 组不良反应差异无统计学意义($P>0.05$),可见联合治疗不会增加不良反应,具有较高的安全性。

综上所述,顺铂辅助用于宫颈癌化疗的增敏效果明显,有效提高患者的 T 细胞免疫功能,调节血清 CA125、IL-6、IFN- γ 水平,改善患者生存质量,值得临床推广使用。

【参考文献】

- [1] 贾瑞娟,张洋,董巨浪,等.顺铂为基础的同步放化疗对晚期宫颈癌患者恶性程度及原癌基因、抑癌基因表达的影响[J].海南医学院学报,2017,23(14):1976-1979.
- [2] 牛励,胡博,张帆.IMRT联合HDR-ICBT放射治疗同步多西他赛及顺铂化疗对局部晚期子宫颈癌的疗效[J].中国医科大学学报,2019,48(12):1140-1143.
- [3] 杨利.DNA-PKcs抑制剂香兰素对宫颈癌患者细胞放化疗增敏效果探讨[J].中国肿瘤临床与康复,2019,26(6):649-651.
- [4] 思敏,于多,吕欣,等.紫杉醇联合顺铂与单药顺铂2种同步放化疗方案对中晚期宫颈癌患者预后的影响及安全性评价[J].吉林大学学报(医学版),2017,43(5):1002-1008.
- [5] 李辉,吴栋文,单年春,等.甘氨双唑钠对宫颈癌放疗及同步放化疗增敏疗效的Meta分析[J].现代妇产科进展,2016,25(9):661-666.
- [6] 王娟,张莹冰,陈宏伟,等.甘氨双唑钠对老年局部晚期宫颈癌患者放射治疗增敏作用的临床研究[J].现代肿瘤医学,2018,26(2):268-271.
- [7] 周际昌.实用肿瘤内科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2006:28-41.
- [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)[J].中国医学前沿杂志,2013,5(8):401-410.
- [9] 雷月,朱烨,李娟,等.MRI联合鳞状细胞癌抗原在宫颈鳞状细胞癌淋巴结转移的诊断价值[J].东南国防医药,2019,21(5):524-526.
- [10] Kita Y, Kobayashi T, Masuda N, et al. Abstract 5046: High-throughput chemical screening for sensitization of bladder cancer to gemcitabine and cisplatin chemotherapy[J]. Cancer Res, 2016, 76(14 Supplement):5046.
- [11] 方霖,李嵘,罗娟.紫杉醇+顺铂化疗同步三维适形放疗对子宫颈癌根治术患者术后复发转移的影响[J].医学临床研究,2018,35(7):1277-1279.
- [12] Di Biase S, Shim HS, Kim KH, et al. Fasting regulates EGR1 and protects from glucose- and dexamethasone-dependent sensitization to chemotherapy[J]. PLoS Biol, 2017, 15(3):e2001951. doi: 10.1371/journal.pbio.2001951.
- [13] Bogani G, Ditto A, Martinelli F, et al. Impact of Blood Transfusions on Survival of Locally Advanced Cervical Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy Plus Radical Surgery[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(3):514-522.
- [14] 刘志红,刘楠,徐光,等.中晚期宫颈癌实施顺铂联合多西他赛同步放化疗效果的临床研究[J].中国性科学,2018,22(6):51-53.
- [15] 田苗,田丹,林杨,等.中药对宫颈癌放疗后并发症预防与治疗的研究进展[J].长春中医药大学学报,2019,35(4):809-812.
- [16] Paken J, Govender CD, Sewram V. Research protocol: Cisplatin-associated ototoxicity amongst patients receiving cancer chemotherapy and the feasibility of an audiological monitoring program[J]. BMC Women's Health, 2017, 17(1):129-132.
- [17] Nakamura K, Kitahara Y, Satoh T, et al. Analysis of the effect of adjuvant radiotherapy on outcomes and complications after radical hysterectomy in FIGO stage IB1 cervical cancer patients with intermediate risk factors (GOTIC Study)[J]. World J Surg Oncol, 2016,14(1):173.
- [18] 黄健,耿建祥.社区宫颈癌筛查整合方案及异常人群管理的思路探索[J].医学研究生学报,2020,33(3):230-233.
- [19] Park JH, Jung KH, Kim SJ, et al. Radiosensitization of the PI3K inhibitor HS-173 through reduction of DNA damage repair in pancreatic cancer[J]. Oncotarget, 2017,8(68):112893-112906.
- [20] 童武松,王松林,潘金华.顺铂联合紫杉醇同步放化疗对中晚期宫颈癌患者免疫功能及血清CY-FRA21-1、SCC-Ag的影响[J].海南医学院学报,2016,22(23):2866-2868.

(收稿日期:2020-07-30; 修回日期:2020-11-03)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:吕烽烽)