

尼妥珠单抗联合奈达铂和三维适形同步放化疗对鼻咽癌的疗效、安全性及对 TGF- β 1、S100A8 和 S100A9 的影响

李 丹 白 燕 谢 可 敖 睿

摘 要 **目的** 探讨尼妥珠单抗联合奈达铂和三维适形同步放化疗对鼻咽癌的疗效、安全性及对 TGF- β 1、S100A8 和 S100A9 的影响。**方法** 选取 2009 年 4 月~2012 年 2 月间笔者医院诊治的 60 例鼻咽癌患者为研究对象,依据治疗方案的不同随机将患者分为奈达铂-三维适形同步放化疗组(对照组)和尼妥珠单抗联合奈达铂-三维适形同步放化疗组(观察组),每组各 30 例。观察两种治疗方式的临床近、远期疗效和不良反应发生情况,并对比 TGF- β 1、S100A8 和 S100A9 的含量变化。**结果** 治疗后两组患者的病情均出现不同的缓解,观察组患者共 21 例出现缓解,总体有效率为 70.00%,明显高于对照组(12/30, 40.00%, $P < 0.05$);而且除了对照组恶性呕吐发生率明显高于观察组之外,两组患者各种不良反应发生率比较均无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者的生存时间亦明显高于对照组($P < 0.05$)。此外,治疗后两组患者的 TGF- β 1、S100A8 和 S100A9 含量较治疗前均明显降低,而且观察组的下降幅度明显优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 尼妥珠单抗联合奈达铂-三维适形同步放化疗方案具有良好的临床近期和远期疗效,并可明显改善 TGF- β 1、S100A8 和 S100A9 含量变化。

关键词 尼妥珠单抗 奈达铂 鼻咽癌 TGF- β 1 S100A8 S100A9

中图分类号 R739.6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.11.038

Efficacy and Safety of Nimotuzumab Combined with Nedaplatin and Three-dimensional Conformal Concurrent Radiotherapy for Nasopharyngeal Cancer Chemotherapy and the Impact of TGF- β 1, S100A8 and S100A9. Li Dan, Bai Yan, Xie Ke, et al. Department of Oncology, People's Hospital of Chongzhou City, Sichuan 611230, China

Abstract Objective To investigate efficacy and safety of nimotuzumab combined with nedaplatin and three-dimensional conformal concurrent radiotherapy for nasopharyngeal cancer chemotherapy and the impact of TGF- β 1, S100A8 and S100A9. **Methods** The 60 cases of nasopharyngeal carcinoma patients were recruited from April 2009 to February 2012 in our hospital for this study, and randomly divided patients into treatment programs nedaplatin-dimensional conformal chemoradiotherapy group (control group) and nimotuzumab joint nedaplatin-dimensional conformal chemoradiotherapy group (observation group), 30 cases in each. We Compared changes on clinical observation of treatment, the long-term efficacy and adverse events, and to in TGF- β 1, S100A8 and S100A9 levels. **Results** After treatment, both groups of patients with the disease had different mitigation, and 21 cases in the observation group were of remission and the overall response rate was 70.00% which was significantly higher than the controls (12/30, 40.00%, $P < 0.05$). The incidence of malignant vomiting in control group was significantly higher than in the observation group, whereas there was no significant difference in the other incidence of various adverse reactions ($P > 0.05$). The survival time in the observation group was significantly higher than the controls ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TGF- β 1, S100A8 and S100A9 were lower than before treatment, and the decline in the observation group was obvious than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Nimotuzumab combined with nedaplatin, dimensional conformal chemoradiotherapy scheme had good short-term and long-term clinical efficacy, and could significantly improve the TGF- β 1, S100A8 and S100A9 content changes.

Key words Nimotuzumab; Nedaplatin; Nasopharyngeal carcinoma; TGF- β 1; S100A8; S100A9

鼻咽癌是耳鼻喉头颈外科临床上较为常见的恶性肿瘤之一,具有恶性程度高、侵袭性和浸润性强等

特点,可直接迁移至周围或邻近的组织,转移率极高,多伴有不同程度的淋巴结转移^[1]。既往研究发现,鼻咽癌对化疗和放疗均十分敏感,早期接受治疗的患者其5年生存率可达近90%,然而对于中晚期的鼻咽癌患者,单独的放疗或化疗很不理想,因此如何寻

求一种新型的治疗方案,提高中晚期鼻咽癌患者的临床疗效、防止肿瘤复发或转移是亟待攻克的关键难题和研究热点^[2,3]。据此,本研究拟应用尼妥珠单抗联合奈达铂-三维适形同步放化疗的方式治疗鼻咽癌,观察其近、远期临床疗效和安全性,同时评估鼻咽癌患者转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta 1$)、S100 钙结合蛋白 A8 (S100A8) 和 S100 钙结合蛋白 A9 (S100A9) 关键因子的变化情况。现总结报道如下。

资料与方法

1. 临床资料:选取 2009 年 4 月~2012 年 2 月间笔者医院诊治的 60 例鼻咽癌患者为研究对象,其中,男性 38 例,女性 22 例,患者年龄 34~75 岁,平均年龄 56.31 ± 10.24 岁,鼻咽

癌分期参照中国鼻咽癌临床分期工作委员会执行的临床分期方案^[4],其中Ⅱ期 5 例,Ⅲ期 23 例,Ⅳ_a期 22 例,Ⅳ_b期 10 例;未分化型非角化鳞状细胞癌 42 例,分化型非角化鳞状细胞癌 18 例。病例的纳入标准如下:①经电子纤维镜病理学活检诊断确诊为鼻咽癌;②预计生存期 > 6 个月;③功能状态评分(performance status, PS) > 70 分;④血液生化常规、肝肾功能、胸部 X 线片、腹部 B 超扫描和心电图等检查未发现异常;⑤均有可测量的病灶以评价治疗疗效,且所有患者均知情同意本研究,签署知情同意书,研究经医院伦理委员会批准。所有患者依据治疗方案的不同采用单纯随机法分为奈达铂-三维适形同步放化疗组(对照组)和尼妥珠单抗联合奈达铂-三维适形同步放化疗组(观察组),每组各 30 例。两组患者在年龄、性别、临床分期、PS 评分等方面的比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较

分组	n	年龄(岁)	男性[n(%)]	临床分期				PS 评分
				Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ _a	Ⅳ _b	
对照组	30	54.57 ± 9.84	20(66.67)	2	12	10	6	78.41 ± 8.32
观察组	30	57.32 ± 11.25	18(60.00)	3	11	12	4	79.85 ± 10.27
χ^2		1.572	0.287			0.825		1.789
P		0.693	0.592			0.843		0.551

2. 治疗方案:对照组患者采用单独奈达铂(商品名为捷佰舒,由先声东元制药有限公司提供,国药准字 H20030884) 40mg 溶于 500ml 生理盐水中静脉滴注 2h,每周 1 次,共 6 个化疗疗程。观察组则将 200mg 尼妥珠单抗(商品名:泰欣生,由百泰生物药业有限公司生产,国药准字 S20080001)稀释与 250ml 生理盐水中静脉滴注,奈达铂与尼妥珠单抗同一天给予,每周 1 次,共 6 个疗程。两组患者均进行同步三维适形放射治疗,并采用相同的放疗方案。以勾画的大体肿瘤靶区几何中心为射野中心和剂量计算归点,应用剂量体积直方图估算受量,采用 3~5 个野共面等中心照射,照射剂量 60.0~70.0Gy,每次 2.0Gy,每周 5 次,放疗 6 个疗程。

3. 临床近、远期疗效和不良反应评定:患者的近期疗效的评定采用 WHO 实体肿瘤疗效评价标准,分为完全缓解、部分缓解、稳定和进展。总体有效率为完全缓解+部分缓解^[5]。治疗过程中详细记录患者的不良反应发生情况,监测血液生化常规、肝肾功能、鼻咽部情况、皮疹等,并嘱咐患者定期复查鼻咽镜,观察肿瘤和淋巴结的缓解情况。不良反应的评定标准参考美国毒性反应评价标准及放化疗相关不良反应分级标准执行,并随访观察患者的疾病进展时间、中位生存时间和 1 年无进展生存率^[6]。

4. 血浆 TGF- $\beta 1$ 、S100A8 和 S100A9 含量检测:分别采集两组患者清晨空腹静脉血,应用酶联免疫吸附实验(ELISA 法)检测鼻咽癌患者血清中转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta 1$)、S100 钙结合蛋白 A8 (S100A8) 和 S100 钙结合蛋白 A9 (S100A9) 的含量,其中 TGF- $\beta 1$ 检测试剂盒购自于上海欣然科技发展有限公司,

S100A8 和 S100A9 检测试剂盒则由上海博湖生物科技有限公司专业提供。检验操作由专业检验人员严格按照说明书要求执行,并予以质量控制。

5. 统计学方法:所有数据均采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料均利用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示,计数资料则用率或构成比呈现,计量资料两组间的比较采用配对或独立样本的 Student-t 检验,计数资料的组间比较则应用卡方检验,有序等级资料的组间比较采用秩和检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 分析法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者近期疗效比较:治疗后两组患者的病情均出现不同的缓解,有序等级资料的秩和检验结果显示观察组和对照组疗效差异具有统计学意义,观察值疗效优于对照组;其中对照组完全缓解+部分缓解患者共 12 例,总体有效率为 40%,而观察组患者共 21 例出现缓解,总体有效率为 70%,观察值疗效高于对照组,卡方检验结果显示差异具有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

表 2 两组患者近期疗效比较

分组	n	完全 缓解	部分 缓解	稳定	进展	总体有效率 [n(%)]
对照组	30	5	7	12	6	12(40)
观察组	30	12	9	6	3	21(70)
Z/χ^2			-2.371			5.455
P			0.018			0.020

2. 两组患者不良反应发生情况比较:两组患者主要出现白细胞计数减少、血小板计数和血红蛋白含量减少、肝功能异常、恶心、呕吐、脱发、皮疹等不良反

应,除了对照组恶心、呕吐发生率明显高于观察组之外,两组患者各种不良反应发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者不良反应发生情况比较 [n(%)]

分组	n	白细胞计数减少	血小板计数减少	血红蛋白含量减少	肝功能异常	恶心、呕吐	脱发	皮疹
对照组	30	4(13.33)	2(6.67)	3(10.00)	2(6.67)	8(26.67)	4(13.33)	2(6.67)
观察组	30	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)	1(3.33)
χ^2		1.964	0.351	1.071	0.351	6.405	0.741	0.351
P		0.161	0.554	0.301	0.554	0.011	0.389	0.554

3. 两组患者随访结果比较:如图1所示,经Kaplan-Meier分析发现,观察组患者的总体生存时间为 20.34 ± 5.48 个月,明显长于对照组的 16.47 ± 6.25 个月,差异具有统计学意义($P=0.012$)。

4. 两组患者TGF- β 1、S100A8和S100A9含量检测比较:两组患者治疗前TGF- β 1、S100A8和S100A9含量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者的TGF- β 1、S100A8和S100A9含量较治疗前均明显降低,而且观察组的下降幅度明显优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$,表4)。

讨 论

我国的鼻咽癌发生率一直普遍较高,而且存在逐年增长的趋势。然而,由于鼻咽部位的解剖位置较为特殊,结构也相对复杂,因而临床上针对鼻咽癌的手术常难以取得理想的疗效,因此,放化疗一直以来都

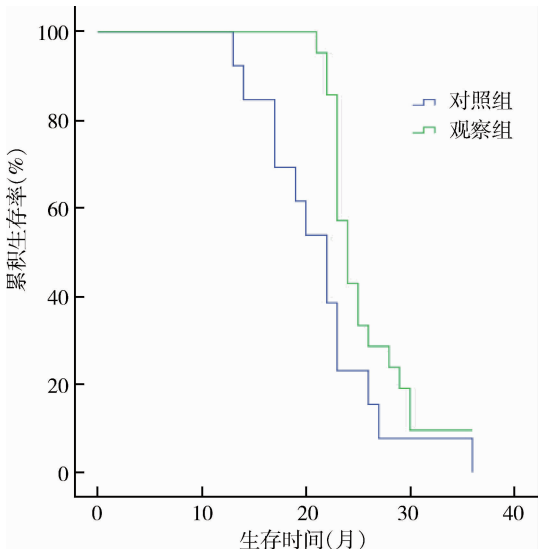


图1 两组患者生存时间比较分析

表4 两组患者TGF- β 1、S100A8和S100A9含量检测比较

分组	n	TGF- β 1(μ g/L)		S100A8(ng/ml)		S100A9(pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	8.90 $\pm$ 2.37	7.66 $\pm$ 2.12 [*]	0.59 $\pm$ 0.14	0.34 $\pm$ 0.11 [*]	205.45 $\pm$ 35.68	175.90 $\pm$ 38.73 [*]
观察组	30	9.09 $\pm$ 2.56	6.08 $\pm$ 1.94 ^{*#}	0.61 $\pm$ 0.16	0.28 $\pm$ 0.08 ^{*#}	203.78 $\pm$ 40.79	162.64 $\pm$ 29.98 ^{*#}
t		1.340	4.908	0.987	6.876	1.112	12.974
P		0.647	0.013	0.785	<0.001	0.761	<0.001

与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

是临床上治疗鼻咽癌的首选治疗策略^[7]。但是在临床实践中,学者们又发现单独的放疗或化疗常难以达到立竿见影的疗效。据此,同步放化疗的方式成为治疗中晚期鼻咽癌的标准治疗方案,以增强放疗的敏感性,提高临床治疗疗效^[8]。本研究采用了奈达铂与三维适形同步放化疗的方式,同样取得了较为显著的疗效,但仍发现该方案仅有40%的治疗有效率。因此探求在此方案基础之上联合尼妥珠单抗的疗效如何,患者的耐受怎样,以期为临床治疗鼻咽癌提供有

效科学依据。

大量研究表明,表皮生长因子受体在鼻咽癌患者中的阳性表达率可高达80%左右,由此可见如何抑制表皮生长因子受体的激活是治疗鼻咽癌的有效手段之一^[9]。尼妥珠单抗是我国批准的首个以表皮生长因子受体为靶点的单克隆抗体药物,它可有效地阻断配体与受体的结合,进而抑制表皮生长因子受体的表达和活性,是肿瘤靶向治疗的成功典型^[10]。目前尼妥珠单抗已用于多种肿瘤的治疗,包括头颈部肿

瘤、神经胶质瘤、非小细胞肺癌等,但是其对鼻咽癌治疗方面的报道还相对较少。本研究采用在奈达铂与三维适形同步放化疗的治疗方案之上联合应用尼妥珠单抗,结果发现患者的总体有效率从 40% 增加至 70%,而且在缓解恶心、呕吐等消化道症状上也具有明显的改善作用,表明三者联合应用对于患者而言同样可以耐受,而治疗的疗效则提高了近 1 倍。此外,在远期疗效方面,研究结果也显示观察组患者的生存时间还明显高于对照组,显示出更有良好的远期疗效,证明该方案具有良好的应用前景。但是由于本研究中所收集的样本数量不大,因此该结论仍需要在多中心大样本量的临床试验得以充分证实。

S100A8、S100A9 和 TGF- β 1 都是近年来新发现的与癌症发生、发展密切相关的细胞因子^[11-13]。其中,TGF- β 1 是一种多功能的细胞因子,具有促进血管生长,抑制免疫功能等多种生物学功能,并在肿瘤的发生、发展中也起到举足轻重的作用,TGF- β 1 的含量高低还与肿瘤的局部浸润、癌组织的负荷有关。而 S100A8 和 S100A9 蛋白则作为炎性因子,主要趋化白细胞作用,促进其聚集黏附和迁移,从而放大局部炎性微环境。研究发现,在癌症患者血浆中 S100A8、S100A9 和 TGF- β 1 的含量均明显高于健康人群,提示其作为反映疾病发生或治疗效果的潜在作用^[14,15]。本研究结果也显示,经过放化疗 S100A8、S100A9 和 TGF- β 1 的含量出现不同程度的下降,一方面该结果表明鼻咽癌患者血浆中 S100A8、S100A9 和 TGF- β 1 的表达改变不仅与 EB 病毒的感染有关,还可能与鼻咽癌细胞的炎症、免疫反应和病灶转移密切相关;另一方面也提示这些指标作为鼻咽癌诊断、治疗和预后的指示作用。

综上所述,本研究结果发现尼妥珠单抗联合奈达铂-三维适形同步放化疗方案具有良好的临床近期和远期疗效,并可明显改善 TGF- β 1、S100A8 和 S100A9 含量变化,值得在临床实践中推广和应用。

参考文献

- Cao SM, Simons MJ, Qian CN. The prevalence and prevention of nasopharyngeal carcinoma in China [J]. Chinese Journal of Cancer, 2011, 30(2): 114-119
- Lai SZ, Li WF, Chen L, et al. How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients? [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2011, 80(3): 661-668

- Xiao WW, Huang SM, Han F, et al. Local control, survival, and late toxicities of locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated by simultaneous modulated accelerated radiotherapy combined with cisplatin concurrent chemotherapy [J]. Cancer, 2011, 117(9): 1874-1883
- 潘建基. 鼻咽癌分期研究[J]. 中国癌症杂志, 2012, 21(12): 901-905
- 张京晶, 孟琼, 常巍, 等. 肿瘤临床疗效评价研究现状与进展[J]. 癌症, 2010, 29(2): 250-254
- 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉, 等. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统—通用不良反应术语标准[J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144
- Su SF, Han F, Zhao C, et al. Long-term outcomes of early-stage nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy alone [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2012, 82(1): 327-333
- Lee AWM, Tung SY, Chua DTT, et al. randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Journal of the National Cancer Institute, 2010, 102(15): 1188-1198
- Pan J, Tang T, Xu L, et al. Prognostic significance of expression of cyclooxygenase-2, vascular endothelial growth factor, and epidermal growth factor receptor in nasopharyngeal carcinoma [J]. Head & Neck, 2013, 35(9): 1238-1247
- Yan S, Jiang X, Yang J, et al. Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma and combined capecitabine and nimotuzumab treatment for lung metastases in a liver transplantation recipient: a case experience of sustained complete response [J]. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals, 2012, 27(8): 519-523
- Markowitz J, Carson III WE. Review of S100A9 biology and its role in cancer [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Reviews on Cancer, 2013, 1835(1): 100-109
- Khammanivong A, Wang C, Sorenson BS, et al. S100A8/A9 (calprotectin) negatively regulates G2/M cell cycle progression and growth of squamous cell carcinoma [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69395
- Hildesheim A, Wang CP. Genetic predisposition factors and nasopharyngeal carcinoma risk: a review of epidemiological association studies, 2000-2011: Rosetta Stone for NPC: genetics, viral infection, and other environmental factors [J]. Seminars in Cancer Biology, 2012, 22(2): 107-116
- Wan SG, Taccioli C, Jiang Y, et al. Zinc deficiency activates S100A8 inflammation in the absence of COX-2 and promotes murine oral-esophageal tumor progression [J]. International Journal of Cancer, 2011, 129(2): 331-345
- Huang N, Chen S, Deng J, et al. Overexpression of S100A9 in human glioma and in-vitro inhibition by aspirin [J]. European Journal of Cancer Prevention, 2013, 22(6): 585-595

(收稿日期:2014-05-24)

(修回日期:2014-06-24)