

尼妥珠单抗联合 PF 方案治疗舌鳞状细胞癌的临床研究

蔡晓清¹, 常晓云¹, 郭乐乐¹, 裴飞¹, 孙强², 裴庆国³

1. 郑州大学附属郑州中心医院 口腔颌面外科, 河南 郑州 450000

2. 郑州大学第一附属医院 口腔颌面外科, 河南 郑州 450000

3. 上海交通大学附属第一人民医院 口腔科, 上海 200080

摘要: **目的** 探究尼妥珠单抗注射液联合 PF 方案治疗舌鳞状细胞癌的临床研究。**方法** 选取 2010 年 3 月—2017 年 4 月郑州大学附属郑州中心医院口腔颌面外科收治的舌鳞状细胞癌患者 60 例为研究对象, 根据其自愿选择的术后化疗方法不同分为对照组和治疗组, 每组各 30 例。对照组采用 PF 化疗方案, 第 1 天静脉滴注注射用顺铂 20 mg/m²; 第 1~5 天静脉滴注复方氟尿嘧啶注射液 750 mg/m²。治疗组在对照组治疗基础上第 1 天静脉滴注尼妥珠单抗注射液 400 mg。3 周为 1 个疗程, 两组患者均连续治疗 2 个疗程。观察两组的临床疗效, 比较两组的生存质量和血清因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总缓解率分别为 63.33%、86.67%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组的生存质量改善率分别为 63.33%、80.00%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1)、血管内皮生长因子 (VEGF)、B 淋巴细胞瘤-2 (BCL-2) 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组血清因子水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 尼妥珠单抗注射液联合 PF 方案治疗舌鳞状细胞癌具有较好的临床疗效, 可改善患者生活质量, 降低外周血中 CyclinD1、VEGF、BCL-2 水平, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 尼妥珠单抗注射液; 注射用顺铂; 复方氟尿嘧啶注射液; PF 方案; 舌鳞状细胞癌; 生存质量; 血清因子水平

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)06-1461-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.038

Clinical study on nimotuzumab combined with PF regimen in treatment of tongue squamous cell carcinomas

CAI Xiao-qing¹, CHANG Xiao-yun¹, GUO Le-le¹, PEI Fei¹, SUN Qiang², PEI Qing-guo³

1. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

3. Department of stomatology, the First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China

Abstract: Objective To explore the effects of Nimotuzumab Injection combined with PF regimen in treatment of tongue squamous cell carcinomas. **Methods** Patients (60 cases) with tongue squamous cell carcinomas in Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University from March 2010 to April 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 30 cases. Patients in the control group were given PF regimen, and patients were iv administered with Cisplatin for injection (20 mg/m²) at the first day, and were iv administered with Compound Fluorouracil Injection (750 mg/m²) at the first to fifth day. Patients in the treatment group were iv administered with Nimotuzumab Injection (400 mg) on the basis of the control group, 0.3 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 courses (3 weeks for 1 course). After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and quality of life and levels of serum factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the remission rate in the control and treatment groups were 63.33% and 86.67%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the improvement rates of quality of life in the control and treatment groups were 63.33% and 80.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CyclinD1, VEGF, and BCL-2 in two groups

收稿日期: 2018-02-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81402231)

作者简介: 蔡晓清 (1984—), 男, 河南平顶山人, 主治医师, 硕士, 研究方向为口腔癌的发生和转移机制。E-mail: cxqing959@163.com

were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the levels of serum factors in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Nimotuzumab Injection combined with PF regimen has clinical curative effect in treatment of tongue squamous cell carcinomas, can improve the quality of life of patients, reduce the levels of CyclinD1, VEGF, and BCL-2 in peripheral blood, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Nimotuzumab Injection; Cisplatin for injection; Compound Fluorouracil Injection; PF regimen; tongue squamous cell carcinomas; quality of life; level of serum factor

口腔颌面部恶性肿瘤好发于颊、舌、腭、牙龈等,其中90%左右为鳞状细胞癌,另外10%主要为腺性上皮癌、基底细胞癌、未分化癌和淋巴上皮癌等,且多数口腔颌面部恶性肿瘤患者预后较差,5年生存率仅为50%~60%^[1]。舌鳞状细胞癌是最常见的口腔颌面部恶性肿瘤之一,可严重损害患者的咀嚼、吞咽和语言功能,并影响其身心健康和生存质量。手术为主的综合治疗是舌鳞状细胞癌的常用治疗手段,而术前PF方案(顺铂+5-氟尿嘧啶)化疗可起到缩小肿瘤局部范围或降低肿瘤恶性程度的作用,但多药耐药可影响化疗效果,并增加药物的毒副作用^[2]。近年来,临床报道逐渐证实作为一种生物靶向治疗药物,表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂与头颈部鳞癌患者的预后、放疗敏感性、生存时间紧密相关^[3-4]。尼妥珠单抗作为一种常见的EGFR抑制剂,在口腔颌面部恶性肿瘤、头颈部鳞癌的临床治疗中得到广泛应用。因此,本研究选取2010年3月—2017年4月郑州大学附属郑州中心医院口腔颌面科收治的60例舌鳞状细胞癌患者回顾性分析尼妥珠单抗注射液联合PF化疗方案的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2010年3月—2017年4月郑州大学附属郑州中心医院口腔颌面科收治的舌鳞状细胞癌患者60例为研究对象。其中男35例,女25例;年龄37~67岁,中位年龄49岁;发病时间14d~15个月,平均(7.11±2.08)个月;肿瘤部位包括舌缘33例、舌腹16例、舌背11例;肿瘤类型包括溃疡型35例、浸润型18例、外生7型,高分化19例、中低分化41例。

纳入标准:颈部可触及淋巴结肿大,均经手术切除、影像学(CT或MRI)检查、病理分析明确诊断;国际抗癌协会(UICC)第7版TNM分期标准为II~IV期;入院前未经颈淋巴结清扫治疗,未行放化疗或其他肿瘤相关治疗;精神正常,能积极

配合治疗和随访;患者的临床相关资料、随访资料完整。

排除标准:病理分析为腺性上皮癌、基底细胞癌、未分化癌和淋巴上皮癌者;已有临床淋巴结转移征象者;预估生存期<3个月者;合并其他肿瘤疾病。

1.2 分组和治疗方法

根据其自愿选择的术后化疗方法不同分为对照组和治疗组,每组各30例。对照组男19例,女11例;年龄≤50岁16例,>50岁14例;发病时间≤6个月19例,>6个月11例;肿瘤部位包括舌缘18例、舌腹7例、舌背5例;肿瘤类型包括溃疡型17例、浸润型10例、外生型3例,高分化10例、中低分化20例。治疗组男16例,女14例;年龄≤50岁15例,>50岁15例;发病时间≤6个月22例,>6个月8例;肿瘤部位包括舌缘15例、舌腹9例、舌背6例;肿瘤类型包括溃疡型18例、浸润型8例、外生型4例,高分化9例、中低分化21例。两组患者性别、年龄、发病时间、肿瘤部位、类型、分化程度等基线数据接近,比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组采用PF化疗方案,第1天静脉滴注注射用顺铂(齐鲁制药有限公司生产,规格30mg/瓶,产品批号020710、100930)20mg/m²;第1~5天静脉滴注复方氟尿嘧啶注射液(沈阳药大雷允上药业有限责任公司生产,规格10mL:40mg,产品批号021006、100930)750mg/m²。治疗组在对照组治疗的基础上第1天静脉滴注尼妥珠单抗注射液[百泰生物药业有限公司生产,规格50mg/瓶(10mL),产品批号080107]400mg。3周为1个疗程,两组患者均连续治疗2个疗程后进行评价。

1.3 临床疗效评价标准

治疗结束后2个月根据实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)评估^[5]。完全缓解(CR):癌变完全消退或病理检查阴性;部分缓解(PR):肿瘤最大两垂直径之乘积值缩小超过50%;肿瘤稳定(SD):

病灶最大两垂直直径之乘积值缩小未超过 50%或增大未超过 25%; 肿瘤进展 (PD): 病灶最大两垂直直径之乘积值增大超过 25%。

总缓解率 (RR) = (CR+PR+SD) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 生存质量 治疗前后采用体力状况卡氏评分 (KPS 评分)^[6]为依据评估生存质量改善情况。将评分结果分为 3 个等级: 提高 (KPS 评分较治疗前上升 ≥ 10 分)、稳定 (KPS 评分上升或下降 < 10 分)、下降 (KPS 评分下降 ≥ 10 分)。

改善率 = 1 - 下降例数 / 总例数

1.4.2 血清因子水平 治疗前后分别采集空腹静脉血 4 mL, 1 h 内于 4 °C 环境下 1 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 于 -20 °C 冰箱中保存待测。将血清、试剂标准品分别加入酶标板的标准品孔和样品孔中, 加入酶标记溶液后 36 °C 孵育, 通过读取酶标板上各孔的吸光度值查找对应的血清细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1)、血管内皮生长因子 (VEGF)、B 淋巴细胞瘤-2 (BCL-2) 水平。试剂盒均购自上海樊克生物科技有限公司。

1.5 不良反应观察

参照 WHO 按严重程度分为 I~IV 度^[7]。

1.6 统计学方法

选用统计学软件 SPSS 19.0 分析和处理研究数据, 计数资料采取百分数表示, RR、不良反应率对比进行 χ^2 检验; 疗效分布、不良反应分级采用等级资料秩和检验; 计量资料采取 $\bar{x} \pm s$ 表示, 外周血 CyclinD1、VEGF、BCL-2 比较进行独立 t 值检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 CR 4 例, PR 10 例, SD 5 例, RR 为 63.33%; 治疗组 CR 6 例, PR 14 例, SD 6 例, RR 为 86.67%, 两组总缓解率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组生存质量比较

治疗后, 对照组提高 9 例, 稳定 10 例, 生存质量改善率为 63.33%; 治疗组提高 13 例, 稳定 11 例, 生存质量改善率为 80.00%, 两组生存质量改善率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组 CyclinD1、VEGF、BCL-2 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组血清因子水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

在治疗过程中, 治疗组恶心呕吐、白细胞减少、口腔黏膜炎发生程度明显好于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

由于口腔结构特殊复杂, 血管和淋巴网络丰富, 恶性肿瘤极易转移, 尤其是舌鳞状细胞癌浸润性、复发性高, 治愈困难, 死亡率极高, 严重威胁患者的生命。目前局部可切除的舌鳞状细胞癌患者主要以接受根治性手术为主的综合治疗, 术前化疗可起到缩小肿瘤局部范围或降低肿瘤恶性程度的作用,

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	RR/%
对照	30	4	10	5	11	63.33
治疗	30	6	14	6	4	86.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生存质量比较

Table 2 Comparison on quality of life between two groups

组别	n/例	提高/例	稳定/例	下降/例	改善率/%
对照	30	9	10	11	63.33
治疗	30	13	11	6	80.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)Table 3 Comparison on the levels of serum factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	CyclinD1/(ng·mL ⁻¹)		VEGF/(μg·mL ⁻¹)		BCL-2/(U·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	10.99±2.04	6.98±1.23*	357.70±33.34	289.60±30.69*	50.70±5.48	36.97±4.60*
治疗	11.45±1.86	5.26±1.05*▲	350.63±31.29	257.11±26.83*▲	51.49±5.51	32.08±4.51*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment表4 两组不良反应比较 ($n = 60$)Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups ($n = 60$)

组别	厌食/例				恶心呕吐/例				白细胞减少/例				口腔黏膜炎/例				脱发/例			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
对照	3	0	1	0	2	3	2	2	1	3	3	1	1	2	3	2	7	1	0	0
治疗	2	1	1	0	4*	1*	0*	0*	5*	2*	1*	0*	4*	3*	1*	0*	8	0	0	0

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

从而能够帮助患者最大程度保存正常组织器官和功能,降低肿瘤局部复发或远处转移风险,最终实现提高整体疗效、改善患者预后的目的^[8]。PF方案是治疗口腔颌面部恶性肿瘤患者的常用化疗方案,其中顺铂自20世纪80年代应用于头颈部癌症化疗以来,逐渐受到临床医师的青睐,且较多临床报道证实其化疗效果优于其他药物,如多西他赛等,且毒副作用较小,可作为舌鳞状细胞癌、颌窦鳞癌、颞鳞癌等口腔颌面部恶性肿瘤的临床一线用药^[9-10]。在实际临床中,多药耐药现象的存在可影响局部药物浓度和药物作用,加之舌鳞状细胞癌具有较高的淋巴结转移率,即使早期也会因复发而导致治疗失败;同时多药耐药严重妨碍了抗癌化疗药物的有效应用,增加了药物毒副作用发生风险^[11]。

目前舌鳞状细胞癌的治疗焦点已转移到了分子水平上,特别是EGFR信号通路,90%以上的舌鳞状细胞癌患者均可检测到EGFR蛋白表达^[12];同时,高水平的EGFR蛋白表达与EGFR基因拷贝数的增加可不同程度降低患者的存活率^[13]。因此,针对EGFR的靶向治疗药物已引起临床的广泛关注,其中作为人源化的单克隆抗体,尼妥珠单抗是作用于EGFR信号通路的药物之一,能够识别EGFR膜外结构域表位的新型基因工程人源化IgG1类单克隆抗体,对抑制肿瘤细胞、增强放疗化疗活性有重要作用,并可与EGFR配体结合域结合,从而抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移^[14]。目前,使用尼妥珠单抗的癌症患者生存获益的趋势逐渐确定,如尼妥珠单

抗联合放化疗可提高中晚期宫颈癌的疗效,改善预后^[15];尼妥珠单抗可增强不同化疗药物在肺癌PC9细胞中敏感性^[16];尼妥珠单抗可提高疾病控制率和生存率,有效改善患者的生活质量^[17]。

为了解尼妥珠单抗与化疗药物合用对舌鳞状细胞癌细胞生长的影响,本研究给予尼妥珠单抗联合PF方案化疗,并与单纯PF方案化疗对比,选取外周血中CyclinD1、VEGF、BCL-2水平为评估指标。CyclinD1基因是位于11q13染色体上的原癌基因,主要通过编码核蛋白CyclinD1促进细胞进入细胞周期。CyclinD1表达对cN2口腔鳞癌患者PF诱导化疗疗效具有较敏感的预测性^[18]。BCL-2是在人类滤泡性淋巴断裂点发现的癌基因,可延长细胞周期;且BCL-2表达增强可起到抑制肿瘤细胞凋亡的作用,因而被认为是舌鳞状细胞癌治疗的靶点之一,并与CyclinD1存在一定相关性^[19]。此外,肿瘤生长必须依赖血管生成,肿瘤组织具有丰富的血管,尤其是恶性肿瘤较血运更丰富;而VEGF是血管内皮细胞特异性肝素结合生长因子,是目前已知的最强的促血管形成因子之一,对诱导体内血管新生、改变血管通透性有重要促进作用,从而能够肿瘤生长提供机会。BCL-2、VEGF均参与了舌鳞状细胞癌的生长、转移与侵袭,且存在协同作用^[20]。本研究中,治疗后两组CyclinD1、VEGF、BCL-2水平均明显下降,但治疗组下降幅度显著大于对照组,证实术前EGFR靶向治疗药物联合顺铂化疗对降低外周血CyclinD1、VEGF、BCL-2水平有增益作用,

从而提高临床疗效。并且治疗组 RR 明显高于对照组,且治疗组恶心呕吐、白细胞减少、口腔黏膜炎发生程度明显较对照组轻。国外亦有临床试验发现,尼妥珠单抗与化疗药物联合治疗头颈部鳞癌的疗效肯定,且由于其对正常组织表现出低亲和力,故引起不良反应的发生率和程度也较低^[21]。因此,术前尼妥珠联合顺铂可明显提高舌鳞状细胞癌的临床治疗疗效,并可减轻药物毒副作用。

综上所述,尼妥珠单抗联合 PF 方案治疗舌鳞状细胞癌具有较好的临床疗效,可改善患者生活质量,降低外周血中 CyclinD1、VEGF、BCL-2 水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 张志愿. 口腔颌面肿瘤学 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 106.
- [2] 任光辉, 郝晓妍, 马斌林. 手术联合化疗对口腔鳞癌的疗效及 Cyfra21-1 对其预后的预测价值 [J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(1): 54-56.
- [3] 王丽权, 张立杰, 孙继才, 等. 尼妥珠单抗联合奈达铂同步放化疗治疗晚期头颈部鳞癌临床观察 [J]. 中国医师杂志, 2016, 18(10): 1564-1566.
- [4] Janakiraman H, House R P, Talwar S, *et al.* Repression of caspase-3 and RNA-binding protein HuR cleavage by cyclooxygenase-2 promotes drug resistance in oral squamous cell carcinoma [J]. *Oncogene*, 2017, 36(22): 3137-3148.
- [5] Schwartz L H, Litière S, de Vries E, *et al.* RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62: 132-137.
- [6] de Kock I, Mirhosseini M, Lau F, *et al.* Conversion of Karnofsky Performance Status (KPS) and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) to Palliative Performance Scale (PPS), and the interchangeability of PPS and KPS in prognostic tools [J]. *J Palliat Care*, 2013, 29(3): 163-169.
- [7] Edwards I R, Danan G, Biriell C, *et al.* Proposed improvement to the WHO adverse reaction terminology (WHO-ART) [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 1993, 2(3): 177-184.
- [8] 张永侠, 刘明波, 黄 辉, 等. 124 例舌根鳞状细胞癌临床总结及预后分析 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(24): 1861-1867.
- [9] 王 俊, 季 平, 李立峰, 等. 顺铂调控舌鳞癌细胞增殖和迁移能力的研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2016, 41(10): 1027-1032.
- [10] 张欣睿, 于 锋, 闫宏红, 等. 术前诱导化疗对晚期可手术切除的舌体鳞状细胞癌预后生存的长期影响 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(21): 1689-1693.
- [11] 王 兴, 孟 箭. ¹²⁵I 放射性粒子联合 EGFR 抑制剂治疗晚期舌根鳞癌的疗效分析 [J]. 口腔疾病防治, 2016, 24(11): 671-673.
- [12] 刘得玺, 窦志茜, 李 娟, 等. EGFR 抑制剂对舌鳞癌多药耐药细胞 Tca8113/CBP 耐药蛋白的影响 [J]. 临床口腔医学杂志, 2016, 32(8): 459-461.
- [13] Cohen E E, Karrison T G, Kocherginsky M, *et al.* Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(25): 2735-2743.
- [14] 王秀力, 孟 箭. 尼妥珠单抗联合顺铂对人舌鳞状细胞癌细胞株 CAL-27 的抑制作用 [J]. 中华口腔医学研究杂志: 电子版, 2013, 7(1): 13-17.
- [15] 周涛琪, 孙娜莎, 徐正阳, 等. 尼妥珠单抗联合放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效分析 [J]. 重庆医学, 2016, 45(24): 3391-3392.
- [16] 肖 宇, 曹宝山, 梁 莉. 尼妥珠单抗对不同化疗药物在肺癌 PC9 细胞中敏感性的影响及其机制 [J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(2): 98-103.
- [17] 孟昭忠, 李 闯, 王 超. 替吉奥胶囊联合尼妥珠单抗治疗晚期头颈部鳞癌的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(11): 2212-2215.
- [18] 孙文文, 唐 晓, 朱东旺, 等. cyclinD1 表达对 cN2 口腔鳞癌患者 TPF 诱导化疗的预测性研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(16): 791-795.
- [19] 施文斌, 甄 超, 王 旭, 等. 口腔鳞癌中 PTEN、Bcl-2 和 CyclinD1 蛋白表达及其相关性研究 [J]. 现代口腔医学杂志, 2017, 31(4): 210-213.
- [20] 戴德华, 陈胡杰, 王 璇. 舌鳞状细胞癌组织中 COX-2、VEGF、MMP-9 和 Bcl-2 表达水平及临床意义 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(4): 12-15.
- [21] Meng J, Gu Q P, Meng Q F, *et al.* Efficacy of nimotuzumab combined with docetaxel-cisplatin-fluorouracil regimen in treatment of advanced oral carcinoma [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 68(1): 181-184.