

西妥昔单抗联合化疗治疗对耐药晚期结直肠癌患者近期疗效及血清 NF-κB、EGFR、HER-2 水平的影响*

师鑫鹏^{1,2} 罗晓勇^{1,2} 李朝萍^{1,2} 翟秧秧^{1,2} 陈函^{1,2} 陈品佳^{1,2#}

(1 河南省洛阳市肿瘤临床诊疗研究中心 洛阳 471009;

2 郑州大学附属洛阳中心医院放疗科 河南洛阳 471009)

摘要:目的:探讨西妥昔单抗联合化疗治疗对耐药晚期结直肠癌患者近期疗效及血清核因子-κB(NF-κB)、表皮生长因子受体(EGFR)、人类表皮生长因子受体-2(HER-2)水平的影响。方法:选择 2018 年 1 月~2020 年 12 月收治的耐药晚期结直肠癌患者 80 例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各 40 例。对照组采用 FOLFIRI 方案治疗,观察组加用西妥昔单抗治疗。比较两组近期疗效及血清 NF-κB、EGFR、HER-2 水平。结果:观察组治疗总有效率(72.50%)高于对照组(42.50%),观察组治疗后血清 NF-κB、EGFR、HER-2 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:耐药晚期结直肠癌患者采用西妥昔单抗联合化疗治疗能够提高近期疗效,降低血清学指标,改善患者预后。

关键词:耐药晚期结直肠癌;西妥昔单抗;化疗;近期疗效;血清核因子-κB;表皮生长因子受体;人类表皮生长因子受体-2

中图分类号:R735.37

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.19.044

结直肠癌在临床较为常见,手术是最有效的治疗方法,但由于患者早期缺乏特异性表现,大部分患者确诊时已处于中晚期,发生远处转移,错失最佳手术时间,使得患者 5 年生存率较低,预后较差^[1]。晚期结直肠癌患者多以化疗为主要治疗方案,能够在一定程度上改善病情,延长生存时间,但单纯化疗易产生耐药性,影响化疗效果^[2-3]。近些年,生物靶向药物逐渐用于晚期结直肠癌的治疗,西妥昔单抗为代表药物,通过结合表皮生长因子受体(EGFR)的配体结合区,对 EGFR 及下游信号激活进行干扰,阻止细胞分化,避免形成新的血管,从而杀灭肿瘤细胞,对肿瘤细胞转移有较好的抑制作用,已获得较好的治疗效果^[4]。鉴于此,本研究进一步探讨西妥昔单抗联合化疗治疗对耐药晚期结直肠癌患者近期疗效及血清核因子-κB(NF-κB)、EGFR、人类表皮生长因子受体-2(HER-2)水平的影响。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月~2020 年 12 月我院收治的耐药晚期结直肠癌患者 80 例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各 40 例。观察组男 26 例,女 14 例;年龄 35~78 岁,平均年龄(51.97±6.82)岁;直肠癌 12 例,结肠癌 28 例;临床分期:Ⅲ期 17 例,Ⅳ期 23 例。对照组男 27 例,女 13 例;年龄 36~79 岁,平均年龄(52.56±6.78)岁;直肠癌 11 例,结肠癌 29 例;临床分期:Ⅲ期 16 例,Ⅳ期 24 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 入选标准 纳入标准:入选者均经病理检查确诊;无法进行手术治疗;对本研究所用药物无过敏反应;自愿签署知情同意书。排除标准:预计生存期<3 个月;合并重要脏器功能不全;合并其他恶性肿瘤;出现脑转移。

1.3 治疗方法 对照组采用 FOLFIRI 方案治疗。180 mg/m² 盐酸伊立替康注射液(国药准字 H20143126),静脉滴注,在 30~90 min 内滴完,第 1 天;200 mg/m² 注射用亚叶酸钙(国药准字 H20060197),2 h 内静脉滴注完毕,第 1~2 天;400 mg/m² 氟尿嘧啶注射液(国药准字 H14022106),第 1 天静脉推注,后予以 2 400 mg/m² 持续泵入 48 h。14 d 为一个治疗周期。基于此,观察组加用 400 mg/m² 西妥昔单抗注射液(注册证号 S20171039)治疗,2 h 内静脉滴注完毕,之后每周维持剂量为 250 mg/m²,1 h 左右滴注完毕,14 d 为一个治疗周期。两组均治疗 3 个周期。

1.4 观察指标 比较两组近期疗效及血清 NF-κB、EGFR、HER-2 水平。(1)疗效判定标准:治疗后,病灶消失且维持 1 个月以上为完全缓解;经治疗病灶缩小超过 50%,维持 1 个月为部分缓解;病灶缩小≤50%,未出现新病灶,维持时间超过 1 个月为稳定;发现新的病灶或原病灶未见缩小为无效。总有效率为完全缓解率与部分缓解率之和。(2)分别于治疗前、治疗 3 个周期后取患者 3 ml 空腹静脉血,1 500 r/min 速度离心 10 min,使用酶联免疫吸附法

* 基金项目:2020 年河南省科技攻关项目(编号:202102310434);

2019 年河南省医学科技攻关计划联合共建项目(编号:LHGJ20191193,LHGJ20191192)

通信作者:陈品佳,E-mail:chenpinjia771205@163.com

检测血清 NF-κB、EGFR、HER-2 水平。

1.5 统计学分析 采用 SPSS22.0 统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2.2 两组近期疗效对比 观察组治疗总有效率(72.50%)高于对照组(42.50%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组近期疗效对比[例(%)]					
组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	无效
对照组	40	1(2.50)	16(40.00)	19(47.50)	4(10.00)
观察组	40	9(22.50)	20(50.00)	10(25.00)	1(2.50)
χ^2					7.366
P					0.007

3 讨论

随着人们饮食习惯及饮食结构的改变,结直肠癌的发生率逐年增加,且呈现出年轻化趋势,对患者健康及生命安全造成较大威胁^[5]。对于错失手术机会的晚期结直肠癌患者来说,化疗是其重要选择,通过应用化疗药物控制肿瘤进展,以提高患者生存率,使患者预后得到改善^[6]。FOLFIRI 为常用的化疗方案,临床应用效果确切,能够抑制肿瘤生长,防止患者病情进一步发展,但对于耐药晚期结直肠癌患者,单纯化疗效果有限,无法达到临床预期^[7]。

结直肠癌的发生发展有多种血清学指标参与,如 NF-κB、EGFR、HER-2。NF-κB 属于蛋白质复合物,参与细胞对刺激的反应,其水平异常升高,与炎症、癌症、自身免疫疾病等多种因素相关,能够反映结直肠癌患者病情。EGFR 在多种重要细胞信号通路的激活中均有参与,结直肠癌发生、增殖、转移中 EGFR 起到重要作用。HER-2 功能与 EGFR 类似,主要参与细胞生化分化的调节,两项指标对肿瘤生长均有较好的反映作用,能够评估患者预后^[8]。随着临床对结直肠癌的深入研究,发现抑制 EGFR 信号通路的靶向药物治疗效果突出,或许可作为晚期结直肠癌患者治疗的新选择^[9]。本研究结果显示,观察组治疗总有效率高于对照组,血清 NF-κB、EGFR、HER-2 水平均低于对照组,表明耐药晚期结直肠癌患者采用西妥昔单抗联合化疗治疗能够提高近期疗

2 结果

2.1 两组血清学指标对比 两组治疗前血清学指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后血清学指标均降低,且观察组更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

效,降低血清学指标,改善患者预后。分析其原因为,西妥昔单抗能够特异性阻断 EGFR 信号通路,对其受体活化及与之相关的信号传导均有抑制作用,减少促血管生成因子释放,抑制肿瘤生长,控制患者病情。西妥昔单抗属于分子靶向药物,是临床抗肿瘤治疗的重要突破与主要方向,对肿瘤细胞虽不能完全杀灭,但相比于传统的化疗药物,具有毒性低、靶向性好等优势,能够提高近期治疗效果,延长患者生存时间^[10]。

综上所述,与单纯化疗相比,耐药晚期结直肠癌患者加用西妥昔单抗治疗效果更佳,利于提高近期治疗有效率,降低血清学指标,值得临床推广应用。

参考文献

[1]安玉姬,梁雪峰,宋鹏远,等.阿帕替尼治疗化疗耐药的晚期结直肠癌的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2019,24(3):247-250.

[2]王秀清,詹志翔,孟采华.伊立替康联合西妥昔单抗治疗结直肠癌效果研究[J].中国预防医学杂志,2019,20(12):1242-1244.

[3]王玲.西妥昔单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌的临床观察[J].实用癌症杂志,2018,33(1):93-95.

[4]李振毅,李龙,马纪周,等.结直肠癌 miR-100 和 miR-125b 表达在西妥昔单抗联合 FOLFOX 治疗中的临床意义[J].宁夏医科大学学报,2019,41(9):882-887.

[5]周晓娜,王今,金岚,等.沉默 PRR13 基因对结直肠癌细胞奥沙利铂耐药性影响的实验研究[J].国际外科学杂志,2020,47(7):464-470.

[6]俞悦,张雯,孙永琨,等.西妥昔单抗联合化疗一线治疗 KRAS/RAS 野生型转移性结直肠癌的疗效及预后因素分析[J].癌症进展,2019,17(2):149-153,172.

[7]徐明,唐澍,刘琦,等.miR-590-3p 对结直肠癌细胞顺铂耐药的影响及其机制[J].山东医药,2020,60(11):6-10.

[8]李东玲,周京旭,朱茗祺,等.西妥昔单抗和贝伐珠单抗治疗晚期结直肠癌的有效性和安全性比较[J].现代生物医学进展,2019,19(8):1482-1485.

[9]魏国士,张社芳,孙蕊,等.西妥昔单抗联合化疗治疗进展期直肠癌的疗效及安全性分析[J].癌症进展,2020,18(10):1035-1038.

[10]吴夕,邓冰彬,白春梅,等.西妥昔单抗治疗 KRAS 或全 RAS 野生型转移性结直肠癌的疗效及预后分析[J].中国医学科学院学报,2018,40(5):660-666.