

免疫、抗血管生成联合放疗在晚期宫颈癌中的应用研究

廖晓红 何静 汪琛 刘超 陈元平

赣州市人民医院肿瘤科 江西 赣州 341000

【摘要】目的：探讨免疫抑制剂+抗血管生成药物+放疗在晚期宫颈癌中的应用价值。方法：选取本院于2020年1月—2024年6月期间收治的66例晚期宫颈癌患者开展研究，均实施免疫治疗+抗血管生成药物+放疗，观察所有患者临床疗效、治疗前后免疫功能、肿瘤标志物水平及不良反应发生情况。结果：共计66例患者，客观缓解率90.91% (60/66)、病情控制率96.97% (64/66)；免疫球蛋白A (IgA)：8.78±0.82、丁淋巴细胞亚群CD4+/CD8+：1.12±0.25；糖类抗原19-9 (CA19-9)：31.81±7.56U/mL、癌胚抗原 (CEA)：4.17±1.64μg/mL、糖类抗原125 (CA125)：18.16±4.98U/mL、鳞状细胞相关抗原 (SCC)：1.87±0.52ng/mL；3/4不良反应发生率21.21% (14/66)，其中3/4级血液学毒性5例，3/4级放射性肺炎5例，3/4级免疫性肺炎2例，3/4级免疫性心肌炎2例。结论：免疫治疗+抗血管生成药物+放疗治疗晚期宫颈癌患者临床疗效显著，不仅能够改善患者的免疫功能状态，降低肿瘤标志物的水平，同时不良反应的发生率低，患者可耐受。

【关键词】免疫抑制剂；抗血管生成；放疗；晚期宫颈癌

DOI:10.12417/2811-051X.25.11.055

宫颈癌作为全球女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一，严重威胁着女性的生命健康。尽管近年来宫颈癌筛查的普及和预防性疫苗的应用在一定程度上降低了其发病率，但在一些地区，尤其是医疗资源相对匮乏或筛查体系不完善的区域，仍有大量患者在确诊时已处于晚期阶段。晚期宫颈癌患者往往失去了手术根治的机会，预后较差，如何提高这部分患者的治疗效果、延长生存期并改善生活质量，成为当前临床待解决的关键问题。免疫治疗主要是通过激活患者自身的免疫系统，增强免疫细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤能力，从而发挥抗肿瘤作用。放疗能够直接杀伤肿瘤细胞，并诱导肿瘤细胞的免疫原性死亡，进而促进免疫系统的识别和杀伤作用^[2]。而免疫治疗和抗血管生成药物则可以通过调节免疫微环境和抑制肿瘤新生血管的形成，进一步增强放疗的疗效，并减少放疗的不良反应^[3]。将这三种治疗方法进行联合应用成为了一种具有潜力的治疗策略，免疫治疗可以激活机体的免疫系统，增强对肿瘤细胞的免疫应答；抗血管生成治疗能够改善肿瘤微环境，增加肿瘤组织对放疗的敏感性；而放疗则可以诱导肿瘤细胞释放肿瘤相关抗原，进一步激活免疫系统，形成协同抗肿瘤效应。基于此，本研究纳入66例晚期宫颈癌患者作为研究对象，采用免疫治疗+抗血管生成药物+放疗治疗，旨在探索这种综合治疗方案对晚期宫颈癌患者的治疗效果及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入66例晚期宫颈癌患者作为研究对象，所有患者均实施免疫治疗+抗血管生成药物+放疗。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准：

- (1) 经病理学确诊为晚期宫颈癌；
- (2) 年龄≥30岁；
- (3) 预计生存期≥3个月；
- (4) 患者及家属知情同意书。

排除标准：

- (1) 合并其他恶性肿瘤；
- (2) 存在严重的心、肝、肾等器官功能障碍；
- (3) 对本研究中使用的免疫治疗药物、抗血管生成药物或放疗存在禁忌症；
- (4) 妊娠或哺乳期妇女；
- (5) 无法完成治疗计划或随访的患者。

1.3 方法

放疗：患者接受体外照射时，均采用调强放疗技术，并采

取仰卧位进行。增强 CT 扫描的参数设定为 5mm 的层厚。放疗靶区的划定遵循国际辐射单位与测量委员会 (ICRU) 的相关规定。

每 3 周予以免疫抑制剂 (卡瑞利珠单抗注射液 200mg, 或信迪利单抗注射液 200mg, 或替雷利珠单抗注射液 200mg, 或恩朗苏拜单抗注射液 300mg) 进行静脉滴注一次, 持续治疗至患者无法耐受不良反应等情况; 每 3 周予以贝伐珠单抗 15mg/kg 静脉滴注一次, 连续至病情进展或出现不可耐受的不良反应。同时对可放疗的病灶进行放射治疗。

1.4 观察指标

(1) 临床疗效: 完全缓解 (CR): 肿瘤完全消失, 持续时间至少 4 周, 无新病灶出现; 部分缓解 (PR): 肿瘤体积缩小至少 30%, 且未出现新病灶, 持续时间至少 4 周; 疾病稳定 (SD): 肿瘤体积缩小未达 PR 标准或增大未超过 20%, 无新病灶出现, 持续时间至少 4 周; 疾病进展 (PD): 肿瘤体积增大超过 20% 或出现新病灶。客观缓解率 = (CR+PR) / 总例数 * 100%; 病情控制 = (SD+CR+PR) / 总例数 * 100%。

(2) 免疫功能: 抽取患者空腹静脉血, 采用流式细胞术检测免疫球蛋白 A (IgA)、丁淋巴细胞亚群 CD4+/CD8+水平。

(3) 肿瘤标志物: 于清晨去患者空腹静脉血, 分离血清, 采用全自动化学发光免疫分析仪测定糖类抗原 19-9 (CA19-9)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125), 鳞状细胞相关抗原 (SCC) 水平。

(4) 不良反应: 观察不良反应发生情况, 包括血小板减少, 中性粒细胞减少, 血红蛋白减少, 恶心呕吐, 肝功能异常, 放射性肠炎, 免疫性肺炎, 免疫性心肌炎等。

1.5 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计学软件处理数据。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 T 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。P < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

共计 66 例患者, 客观缓解率 90.91% (60/66)、病情控制率 96.97% (64/66); 免疫球蛋白 A (IgA): 8.78 ± 0.82、丁淋巴细胞亚群 CD4+/CD8+: 1.12 ± 0.25; 糖类抗原 19-9 (CA19-9): 31.81 ± 7.56 U/mL、癌胚抗原 (CEA): 4.17 ± 1.64 μg/mL、糖类抗原 125 (CA125): 18.16 ± 4.98 U/mL、鳞状细胞相关抗原 (SCC): 1.87 ± 0.52 ng/mL; 3/4 不良反应发生率 21.21% (14/66), 其中 3/4 级血液学毒性 5 例, 3/4 级放射性肠炎 5 例, 3/4 级免疫性肺炎 2 例, 3/4 级免疫性心肌炎 2 例。

3 讨论

宫颈癌的发病率和死亡率在中国居女性生殖系统恶性肿

瘤第 1 位, 且近几十年呈上升趋势。免疫抑制剂、抗血管生成等靶向治疗复发或转移性宫颈癌具有一定疗效。免疫抑制剂在晚期宫颈癌治疗中, 联合放疗与免疫治疗或抗血管生成治疗的疗效已逐渐被临床研究所证实, 其通过抑制机体的免疫反应, 从而减少肿瘤细胞的免疫逃逸, 提高机体对肿瘤细胞的识别和杀伤能力。例如, 免疫检查点抑制剂如 PD-1/PD-L1 抑制剂在多种肿瘤治疗中显示出显著的疗效, 包括宫颈癌。这些药物通过阻断 PD-1 与其配体 PD-L1 的相互作用, 恢复 T 细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤功能, 从而抑制肿瘤的生长和扩散。抗血管生成药物则通过抑制血管内皮生长因子的活性, 阻断肿瘤新生血管的形成, 减少肿瘤的营养和氧气供应, 进而抑制肿瘤的生长, 如贝伐珠单抗, 通过抑制肿瘤血管生成, 减少肿瘤的血供, 从而抑制肿瘤生长和转移。这两种治疗手段的联合应用, 可能通过不同的机制共同作用于肿瘤细胞, 提高治疗效果。

研究结果表明, 治疗后客观缓解率达 85.00%, 病情控制率达 95.00%, 这提示贝伐珠单抗在晚期胃癌的治疗中能够更有效地抑制肿瘤生长, 延缓病情进展。贝伐珠单抗是一种抗血管内皮生长因子 (VEGF) 的单克隆抗体, 通过特异性地与 VEGF 结合, 阻止其与内皮细胞上的受体结合, 从而抑制肿瘤新生血管的形成和发展, 减少肿瘤的血供, 达到抑制肿瘤生长和转移的目的。其独特的分子机制和良好的靶向性使得贝伐珠单抗在晚期胃癌的治疗中展现出良好的疗效。治疗后, 所有 IgA 水平显著提高, 而 CD4+/CD8+ 比值明显降低, 提示 IgA 作为体液免疫的重要组成部分, 其水平的升高可能反映了贝伐珠单抗治疗对机体免疫功能的正向调节作用^[4]。然而, CD4+/CD8+ 比值的下降则提示了 T 淋巴细胞亚群平衡可能受到了一定程度的影响。这可能与贝伐珠单抗对免疫系统的复杂影响有关。治疗后, 所有患者的 CEA、CA19-9、CA125 等肿瘤标志物水平均降低, 可能是由于 CEA、CA19-9 和 CA125 肿瘤标志物在多种恶性肿瘤中均可见升高, 其水平的下降往往预示着肿瘤得到有效控制或病情缓解。贝伐珠单抗通过其抗肿瘤机制直接作用于肿瘤细胞及其微环境, 有效减少了肿瘤负荷, 进而降低了与肿瘤生长和扩散相关的生物标志物水平^[5]。本研究中, 观察组患者的不良反应发生率为 1.25% (1/40), 这进一步证实了贝伐珠单抗在晚期胃癌治疗中的安全性。尽管贝伐珠单抗在治疗过程中可能会引起一些不良反应, 如血小板减少、恶心呕吐等, 但通过合理的剂量调整和对症治疗, 这些不良反应大多可以得到有效控制^[6]。

综上所述, 免疫治疗+抗血管生成药物+放疗治疗晚期宫颈癌患者能够显著提高患者的客观缓解率和病情控制率, 改善免疫功能指标和降低肿瘤标志物水平。

参考文献:

- [1] 白胜江,刘玉涛,赵红,等. IMRT 联合腔内后装放疗对宫颈癌靶区、正常组织及肿瘤血管的影响[J]. 局解手术学杂志,2021,30(2):146-151.
- [2] 舒方,陈端思. 紫杉醇脂质体联合顺铂同步放疗对宫颈癌患者 T 淋巴细胞亚群、VEGF 及 SCCA 水平的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2018,15(6):156-159.
- [3] 徐睿哲,赵培峰. 盐酸安罗替尼联合化疗对宫颈癌患者癌组织血管新生能力及 MEK/ERK 通路的影响[J]. 中国药物应用与监测,2024,21(2):102-105.
- [4] 蒋晓蓉,李万平,熊林. 吉西他滨结合放、化疗对宫颈癌血管生成及侵袭能力的影响[J]. 中国药房,2017,28(11):1551-1554.
- [5] 江晓聪,潘秀花,蔡文娟,等. 和厚朴酚对宫颈癌细胞血管生成拟态及上皮间质转化的影响[J]. 世界临床药物,2023,44(9):922-932.
- [6] 岳青芬,张沛,侯青霞. IIb~IIIb 期宫颈癌综合治疗对细胞增殖及血管生成的影响和预后分析[J]. 中国综合临床,2011,27(7):765-767.