

硒酵母对宫颈癌同步放化疗的近期疗效观察

杨梅¹, 裴波², 陈典²

(1. 湖北民族大学 医学部, 湖北 恩施, 445000;

2. 湖北民族大学附属恩施土家苗族自治州中心医院 肿瘤科, 湖北 恩施, 445000)

摘要:目的 观察硒酵母片联合同步放化疗治疗ⅡB期宫颈癌患者的近期疗效。方法 纳入宫颈癌患者103例,将其随机分为对照组53例和实验组50例。实验组给予口服硒酵母片,对照组给予安慰剂,2组均给予含顺铂的同步放化疗方案。放疗结束后,通过实验室指标及影像学检查结果评估治疗前后病灶大小,骨髓抑制和肝、肾功能损伤程度。结果 2组总有效率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。实验组与对照组骨髓抑制、肾损伤、肝损伤等毒副作用发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 中晚期宫颈癌患者同步放化疗过程中服用硒酵母片的近期疗效优于单纯放化疗。

关键词: 硒; 宫颈癌; 同步放化疗; 近期疗效; 毒副作用

中图分类号: R 737.33; R 453.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)22-035-03 DOI: 10.7619/jcmp.20211191

Effect of selenium yeast on short-term efficacy in concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer

YANG Mei¹, PEI Bo², CHEN Dian²

(1. Medical College, Hubei Minzu University, Enshi, Hubei, 445000; 2. Oncology Department, the Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture of Hubei Minzu University, Enshi, Hubei, 445000)

ABSTRACT: Objective To observe the short-term efficacy of selenium yeast combined with concurrent chemoradiotherapy for patients with stage II B cervical cancer. **Methods** One hundred and three cervical cancer patients were included and randomly divided into experimental group ($n = 50$) and control group ($n = 53$). The experimental group was given oral selenium yeast, while control group was given placebo, and both groups received concurrent chemoradiotherapy with cisplatin. After radiotherapy, the tumor lesion, myelosuppression, liver and kidney impairment were assessed by laboratory indicators and imaging results. **Results** There were statistically significant difference in total effective rate between the two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of bone marrow suppression, kidney injury, liver injury and other toxic and side effects between the experimental group and the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** The short-term efficacy of selenium yeast tablets during concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced cervical cancer is better than that of chemoradiotherapy alone.

Key words: selenium; cervical cancer; concurrent chemoradiotherapy; short-term efficacy; toxic and side effects

宫颈癌是全球第四大妇科肿瘤^[1],由于早期难以察觉,出现症状时大多为中晚期。宫颈癌标准治疗方案为基于铂类的同步放化疗,但同步放化疗引起骨髓抑制、食管炎、肺炎、胃肠道等不良反应的发生率较高^[2],而严重的毒副作用会使患者的依从性下降,从而影响治疗效果和预后^[3]。

因此,同步放化疗中需联合应用提高肿瘤细胞敏感性的同时降低不良反应的辅助药物,使肿瘤患者顺利完成治疗,改善患者的预后。硒元素具有抗肿瘤作用,且在体外研究^[4]中已证实硒元素具有放化疗协同作用。本研究探讨补硒对宫颈癌放化疗近期疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2017 年 3 月—2018 年 12 月收治的首诊、非手术 II B 期宫颈癌患者 103 例纳入本研究,采用随机数字表将其分为实验组 50 例和对照组 53 例。实验组平均年龄(58.52 ± 10.95)岁,鳞癌 46 例,腺癌 3 例,小细胞癌 1 例。对照组平均年龄(55.81 ± 9.59)岁,鳞癌 53 例。2 组临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:①病理检查确诊为宫颈癌者;②经国际妇产科联合会(FIGO)分期为 II B 期者;③具有 CT、MRI 影像可测量病灶者;④未接受手术、放疗或化疗者;⑤对本研知情同意者。排除标准:①严重内科基础疾病或其他肿瘤者;②放化疗过程中出现严重不良反应经治疗仍不能恢复正常者;③对实验药物不能耐受者。本研究获得恩施州中心医院伦理委员会的审核批准。

1.2 治疗方法

实验组给予硒酵母片口服(商品名为西维尔,牡丹江宁泰药业有限公司生产), 0.1 mg/次 , 2 次/d 。对照组给予酵母片(颜色外观重量与硒酵母片一致), 0.1 mg/次 , 2 次/d 。所有患者均行同步放化疗,肿瘤区(GTV)剂量为 $50 \sim 60 \text{ Gy}$,计划靶区(PTV)剂量为 $45 \sim 50 \text{ Gy}$,共 $25 \sim 28$ 次,1 周 5 次,化疗为铂类单药化疗(顺铂 30 mg/m^2),治疗后期给予腔内治疗 $5 \sim 6$ 次(A 点 $500 \sim 600 \text{ cGy}$, F 点 $300 \sim 500 \text{ cGy}$)。

1.3 观察指标

通过影像学检查(MRI/CT)比较 2 组治疗前与治疗 1 个周期后肿瘤的大小以评价近期疗效,根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)对肿瘤大小进行评估:①完全缓解(CR)为所有靶病灶消失,无新病灶出现,且肿瘤标志物正常。②部分缓解(PR)为靶病灶最大径之和减少 $\geq 30\%$ 。③疾病稳定(SD)为靶病灶最大径之和缩小未达 PR,或增大未达疾病进展(PD)。④ PD 为靶病

灶最大径之和至少增加 $\geq 20\%$,绝对值增加至少 5 mm ,出现新病变也视为 PD,有效率=(CR + PR)/总人数。依据抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度(WHO)标准对治疗过程中 2 组患者的不良反应进行评估:①血液系统(血红蛋白、白细胞、粒细胞、血小板)。②肝功能(胆红素、谷丙转氨酶、碱性磷酸酶)。③肾功能(尿素氮、肌酐、蛋白尿)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 t 检验。计数资料采用率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组近期疗效比较

2 组同步放化疗疗程结束后比较病灶缩小情况。实验组 CR 9 例(18.00%), PR 37 例(74.00%), SD 4 例(8.00%),有效率 92.00%。对照组 CR 1 例(1.89%), PR 43 例(81.13%), SD 9 例(16.98%),有效率 83.02%,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.69$, $P < 0.05$)。

2.2 2 组患者毒副作用发生率比较

实验组出现 I 度骨髓抑制 8 例, II 度 25 例, III 度 15 例, IV 度 2 例。对照组出现 I 度骨髓抑制 8 例, II 度 21 例, III 度 18 例, IV 度 4 例。2 组骨髓抑制发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。实验组 I 度肝功能异常 30 例, II 度 7 例,未发生肝功能异常 13 例。对照组 I 度 23 例, II 度 4 例, III 度 1 例, IV 度 1 例,未发生肝功能异常 24 例。2 组肝功能异常发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。实验组 I 度肾功能异常 9 例,未发生肾功能异常 41 例。对照组 I 度 5 例, II 度 2 例,未发生肾功能异常 46 例。2 组肾功能异常发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组毒性反应分级比较[n(%)]

毒性反应	实验组(n=50)				对照组(n=53)			
	I 度	II 度	III 度	IV 度	I 度	II 度	III 度	IV 度
骨髓抑制	8(16.00)	25(50.00)	15(30.00)	2(3.77)	8(15.09)	21(39.62)	18(33.96)	4(7.55)
肝功能异常	30(60.00)	7(14.00)	0	0	23(43.40)	4(7.55)	1(1.89)	1(1.89)
肾功能异常	9(18.00)	0	0	0	5(9.43)	2(3.77)	0	0

3 讨论

宫颈癌在中国的发病率位居第二位,发病率和病死率呈逐年上升趋势^[5-6]。中晚期宫颈癌的治疗原则为同步放化疗,5 年生存率约为 70%,分期越晚预后越差^[7]。因此,如何改善中晚期宫颈癌患者的预后是临床关注的热点。硒元素自发现以来一直被认为是有毒物质,直到 20 世纪中期研究才发现其在人体中的作用。研究对 27 个地区人群的硒摄入量进行统计后发现,硒摄入量与多种癌症的病死率成负相关,表明硒有抗肿瘤作用。近年来,基础研究证实硒不仅能增强化疗药物对肿瘤细胞的细胞毒作用,还能降低对正常组织细胞的毒性作用^[8-9]。临床研究^[10]表明,高血硒水平肿瘤患者的 5 年生存率高于低血硒水平患者,表明在治疗中补硒对患者有益。

本研究中实验组有效率显著优于对照组,可能与加入硒酵母片有关。许多化学预防和化疗药物都是通过上调细胞内活性氧(ROS)的生成来诱导细胞凋亡,而硒诱导细胞毒性的机制是过度 ROS 引起氧化应激反应,因此硒化合物与化疗具有协同作用^[11-12]。电离辐射发挥抗肿瘤作用主要是将其作用于肿瘤细胞内 DNA,引起氢键或单链、双链断裂,而硒代半胱氨酸也能引起 DNA 损伤,两者可“放大”肿瘤细胞损伤效应,促进肿瘤细胞的凋亡^[13]。此外,放疗会导致血硒水平降低,对放疗患者补硒有利于增强患者对放疗的耐受性,从而帮助患者顺利完成放疗疗程^[14]。

补硒对放化疗导致的骨髓抑制和肝、肾毒性的发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但患者服用过程中也未发生与硒相关的不良反应,表明硒酵母片用于肿瘤治疗具有安全性。林显敢等^[15]研究结果表明,大剂量的硒酵母片(900~1 200 $\mu\text{g}/\text{d}$)可有效缓解化疗药物对白细胞和中性粒细胞的毒性作用,而常规剂量组(450 $\mu\text{g}/\text{d}$)与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。国外一项研究^[16]表明,在卵巢癌化疗过程中,持续服用硒酵母片(200 $\mu\text{g}/\text{d}$)3 个月对白细胞具有积极影响,这表明硒酵母片对放化疗副作用的减轻程度可能与所用剂量和疗程有关。此外,一项通过补硒来预防肿瘤的试验^[17]结果表明,低血硒水平患者在试验中获益更大。恩施为富硒地区,本地居民血硒基线水平可能较高,所以在治疗中补充硒酵母片的效果不如对缺硒患者补硒的效果显著。

综上所述,中晚期宫颈癌患者同步放化疗中应用硒酵母片的近期疗效优于单纯放化疗,但在减轻放化疗不良反应方面还需进一步探索。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 王颖杰, 朱启峰, 陈友山. 同步放化疗与序贯放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的近期疗效和不良反应比较[J]. *当代医学*, 2021, 27(4): 79-81.
- [3] 郝敏, 张娜. 宫颈癌新辅助化疗与同步放化疗[J]. *中国实用妇科与产科*, 2010, 26(3): 168-174.
- [4] LIU Y, LI W, GUO M, *et al.* Protective role of selenium compounds on the proliferation, apoptosis, and angiogenesis of a canine breast cancer cell line[J]. *Biological Trace Element Research*, 2016, 169(1): 86-93.
- [5] 向芳, 李胜, 郝莲, 等. 2003-2017 年中国女性宫颈癌死亡率趋势分析[J]. *卫生经济研究*, 2020, 37(5): 23-27.
- [6] 敖梅红, 邓旭情, 熊艳, 等. 7 051 例宫颈癌患者发病趋势分析[J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(1): 48-50.
- [7] 熊慧, 刘平, 邹文, 等. 局部中晚期宫颈癌同步放化疗临床疗效及预后影响因素分析[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(17): 2053-2058.
- [8] LOBB R J, JACOBSON G M, CURSONS R T, *et al.* The interaction of selenium with chemotherapy and radiation on normal and malignant human mononuclear blood cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(10): 1-12.
- [9] BAS E, NAZIROGLU M. Selenium attenuates docetaxel-induced apoptosis and mitochondrial oxidative stress in kidney cells[J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2019, 30(4): 339-346.
- [10] LUBINSKI J, MARCINIAK W, MUSZYNSKA M, *et al.* Serum selenium levels predict survival after breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167(2): 591-598.
- [11] SOUMYA M, SHRUDHI D, SANTHIYA R, *et al.* Selenium nanoparticles a potent chemotherapeutic agent and an elucidation of its mechanism[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2018, 170: 280-292.
- [12] GUO C H, HSIA S, SHIH M Y, *et al.* Effects of selenium yeast on oxidative stress, growth inhibition, and apoptosis in human breast cancer cells[J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(9): 748-758.
- [13] QIAN S, XIE L X, LI G B, *et al.* Radiosensitization effect of selenocystine on HeLa cells in vitro[J]. *Precision Radiation Oncology*, 2020, 4(1): 4-9.
- [14] FRANCA CAS, NOGUEIRA C R, RAMALHO A, *et al.* Serum levels of selenium in patients with breast cancer before and after treatment of external beam radiotherapy[J]. *Annals of Oncology*, 2011, 22(5): 1109-1112.
- [15] 林显敢, 谢德荣, 梁新文, 等. 硒制剂在预防化疗过程中血液毒性的作用[J]. *微量元素与健康研究*, 2001, 18(2): 23-24.
- [16] SIEJA K, TALERCZYK M. Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy[J]. *Gynecologic Oncology*, 2004, 93(2): 320-327.
- [17] DUFFIELD-LILLICO A J, DALKIN B L, REID M E, *et al.* Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial[J]. *BJU International*, 2003, 91(7): 608-612.

(本文编辑:周冬梅)