·耳鼻喉专栏·

晚期鼻咽癌调强放疗同步TP方案前后的血清前梯度蛋白表达水平及其疗效预测价值

韩明明[1]，王丽丽[1]，张鹏举[1]，姚伟莉[1]，袁　静[1]，张　玲[2*]
（1.河北省保定市第二中心医院输血科，河北 保定 072750；2.河北省保定市第二中心医院检验科，河北 保定 072750）

［摘要］ **目的** 探究调强放疗（intensive modulated radiation therapy，IMRT）联合同步TP方案（紫杉醇，顺铂）治疗晚期鼻咽癌前后血清前梯度蛋白2（anterior gradient-2，AGR2）水平的变化及其对疗效的预测价值。**方法** 选取晚期鼻咽癌患者51例，给予TP化疗方案同步IMRT放疗，共4个周期。记录、比较同步放化疗过程中的毒性反应，治疗结束后的近期和远期疗效。同时选择健康人30例作为对照组，观察治疗前后血清AGR2水平变化对晚期鼻咽癌患者预后的影响。**结果** 同步放化疗后，晚期鼻咽癌患者的总有效率为80.39%，其中完全缓解41.18%，部分缓解39.22%；不良反应主要为口咽部损害（90.2%）、骨髓抑制（74.5%）、白细胞减少（68.6%）、血小板减少（33.3%）等。同步放化疗后，患者血清AGR2水平显著降低，但仍明显高于正常对照组水平［（13.28±4.17）μg/L *vs.* （8.85±1.98）μg/L，$P<0.001$］，其中有效组的血清AGR2水平较治疗前呈现显著下降趋势（13.28 μg/L *vs.* 24.18 μg/L，$P<0.05$），而无效组治疗前（33.81±8.12）μg/L与治疗后（24.77±6.93）μg/L差异无统计学意义。Kaplan-Meier曲线显示，相比AGR2高水平组，低水平组患者治疗后中位生存时间明显延长且预后更好（35.24个月 *vs.* 31.73个月，$P=0.039$）。**结论** IMRT同步TP方案治疗晚期鼻咽癌患者有效组中AGR2水平显著降低，同时AGR2低表达患者预后更好。

［关键词］ 鼻咽癌；化放疗；前梯度蛋白　　doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2024.07.003
［中图分类号］ R739.63　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1007-3205(2024)07-0756-05

Serum AGR2 expression and its predictive value for efficacy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients treated with IMRT combined with TP regimen

HAN Ming-ming[1], WANG Li-li[1], ZHANG Peng-ju[1],
YAO Wei-li[1], YUAN Jing[1], ZHANG Ling[2*]
(1.*Department of Transfusion, the Second Central Hospital of Baoding City, Hebei Province, Baoding 072750, China*; 2.*Department of Clinical Laboratory, the Second Central Hospital of Baoding City, Hebei Province, Baoding 072750, China*)

［**Abstract**］ **Objective** To investigate the changes of serum anterior gradient-2 (AGR2) before and after intensive modulated radiation therapy (IMRT) combined with simultaneous TP regimen (paclitaxel, cisplatin) in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC) and its predictive value. **Methods** A total of 51 patients with advanced NPC were treated with TP chemotherapy and IMRT radiotherapy for 4 cycles. The toxic reactions during simultaneous radiotherapy and chemotherapy and the short-term and long-term effects after treatment were recorded and compared. In the meantime, 30 healthy people were selected as the control group to observe the effect of serum AGR2 level on the prognosis of patients with advanced NPC before and after treatment. **Results** After simultaneous radiotherapy and chemotherapy, the total

［收稿日期］2023－03－09
［基金项目］保定市科技计划项目（2141ZF163）
［作者简介］韩明明（1990－），女，河北保定人，河北省保定市第二中心医院主管检验师，医学学士，从事临床检验研究。
* 通信作者。E-mail：xiaosongshu2024@163.com

effective rate of patients with advanced NPC was 80.39%, of which complete remission (CR) was 41.18% and partial remission (PR) was 39.22%. The main adverse reactions were oropharyngeal damage (90.2%), myelosuppression (74.5%), leukopenia (68.6%), and thrombocytopenia (33.3%). After simultaneous radiotherapy and chemotherapy, the serum AGR2 level of the patients decreased significantly, which, however, was still significantly higher than that of the normal control group [(13.28±4.17) μg/L *vs.* (8.85±1.98) μg/L] ($P<0.001$). The serum AGR2 level of the effective group was significantly lower than that before treatment (13.28 μg/L *vs.* 24.18 μg/L) ($P<0.05$). There was no significant difference between the ineffective group before treatment [(33.81±8.12) μg/L] and after treatment [(24.77±6.93) μg/L]. The Kaplan-Meier curve showed that the median survival time of the patients in the low level AGR2 group was significantly longer and the prognosis was better than that in the high level AGR2 group (35.24 months *vs.* 31.73 months, $P=0.039$). **Conclusion** The level of AGR2 in the effective group of patients with advanced NPC treated with IMRT and TP regimen is significantly lower, and the prognosis of patients with low expression of AGR2 is better.

[**Key words**] nasopharyngeal carcinoma; chemoradiotherapy; anterior gradient-2

鼻咽癌是一类源于鼻咽部黏膜上皮的常见恶性肿瘤，其发病具有地域、种族特性，高发于我国南部及东南亚地带且年龄40～60岁的人群[1]。每年全球鼻咽癌新发病例有6.5万例，包括鳞状细胞癌、非角化癌和未分化癌，其中未分化癌占比最高[2]。目前鼻咽癌的主要治疗方式为同期放化疗[3]，虽然常规放化疗能提高治愈率至80%，然而对于晚期鼻咽癌(Ⅲ～Ⅳ期)的治疗效果却不甚理想，因局部复发和转移导致5年生存率仅为60%～70%[1]。相较于普通放疗，调强放疗(intensive modulated radiation therapy，IMRT)可在减少对正常组织损伤的同时增强肿瘤靶区治疗强度而减少不良反应[4]。同时，研究报道，紫杉醇(taxol，TAX)联合顺铂(cisplatin，DDP，TP方案)具有较好的近远期临床疗效，并一定程度上降低了不良反应[5]。此外，近年来通过血清标志物辅助诊断及判断预后引起了研究者的广泛兴趣，其中血清梯度蛋白2(anterior gradient-2，AGR2)高表达于多种恶性肿瘤，被认为与肿瘤的发生、发展密切相关[6]，其可作为肿瘤诊断及预后的血清标志物。基于此，本研究通过分析IMRT同步TP方案治疗鼻咽癌患者后血清AGR2水平变化及其与预后间的关系，研究其对鼻咽癌的疗效预测价值。报告如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　前瞻性选取2016年3月—2019年2月于我院接受IMRT同步TP方案治疗的晚期鼻咽癌患者51例，另随机抽取同期于我院进行常规体检，性别和年龄匹配且无明显疾病征兆的30名健康人为对照组。分析患者入院时的电子资料，其中男性35例，女性16例；年龄45～70岁，平均(55.2±8.7)岁；Ⅲ期患者38例，Ⅳa期患者13例；卡氏评分(71.3±4.9)分；高分化鳞状细胞癌患者10例、中低分化鳞状细胞癌患者32例、未分化鳞状细胞癌患者9例。纳入标准：①参照中国鼻咽癌分期[7]标准首次被诊断为晚期鼻咽癌(Ⅲ～Ⅳ期)；②未接受同步放化疗或其他治疗；③至少有1个可测量肿瘤病灶；④年龄18～70岁；⑤卡氏评分＞65分；⑥肝肾功能正常，且无心血管、精神性疾病。排除标准：①妊娠或哺乳期患者；②具有放化疗禁忌的患者；③对研究药物有过敏反应的患者。

本研究经医院伦理委员会批准通过，所有患者均知情且签署知情同意书。

1.2　治疗方法　同步放疗：在放疗前进行鼻咽颈部增强MR和螺旋CT增强扫描，勾画照射靶区。大体靶区(gross tumor volume，GTV)－原发肿瘤病灶及肿大淋巴结；临床靶区(clinical target volume，CTV)－原发肿瘤病灶外放5～10 mm区域、鼻咽黏膜下放5 mm区域、部分副鼻窦、咽旁间隙等；计划靶区(planning clinical target volume，PTV)－CTV外放2～4 mm区域。各部位照射剂量分别为：原发肿瘤靶区66～70 Gy，转移肿大淋巴结66～72 Gy，高危区60 Gy，低危区50～54 Gy。危及器官受量：脊髓≤45 Gy，脑干≤54 Gy，视交叉、视神经≤50 Gy，下颌骨≤70 Gy，颞叶≤60 Gy，腮腺平均＜26 Gy，眼球＜50 Gy，晶体＜25 Gy。在照射过程中确保95%PTV区域接受最小照射剂量。照射频率为5次/周，共计6周。

同步化疗：在放疗当天给予患者同步化疗并于化疗前给予地塞米松、苯海拉明等常规药物。第1天静脉滴注紫杉醇注射液（奥素，江苏奥赛康药业股份有限公司，国药准字 H20064300）175 mg/m^2＋500 mL 生理盐水；第1～3天静脉滴注顺铂注射液（诺欣，江苏豪森药业集团有限公司，国药准字 H20040813）25 mg/m^2＋500 mL 生理盐水；1个化疗周期为21 d，共计4个周期。治疗期间每周检测血常规，当出现Ⅲ度及以上粒细胞、血小板减少症时，化疗停止。

1.3 评价指标

1.3.1 AGR2水平检测 所有患者分别于治疗前和治疗结束后1个月时抽取空腹静脉血5 mL，以3 000 r/min转速离心10 min后分离血清，并于－80 ℃保存待用；健康对照人群于入院体检当日抽取静脉血样本。使用ELISA法根据AGR2试剂盒（上海联迈生物工程有限公司，96T/48T）要求进行AGR2含量测定。在检测过程中防止血清的反复冻融。

1.3.2 疗效及不良反应评价 治疗期间，对患者进行定期随访，1次/周；治疗结束后分别于1个月、3个月、6个月、1年进行复查，随后2年每3个月进行电话随访，患者死亡为随访终点。近期疗效：停止治疗后3个月对患者疗效进行评测，参照实体肿瘤的疗效评价标准（response evaluation criteria in solid tumors，RECIST）1.1版[8]完全缓解（complete response，CR）定义为肿瘤消失且该特征持续1个月以上；部分缓解（partial response，PR）定义为肿瘤体积缩小50％及以上并持续1个月以上；疾病稳定（stable disease，SD）定义为肿瘤体积缩小＜50％，增大＜25％，并持续1个月以上；疾病进展（progressive disease，PD）定义为肿瘤体积增大25％以上并伴随新病灶出现。有效率＝CR＋PR。根据治疗后的疗效将CR＋PR患者纳入有效组，而SD和PD患者纳入无无效组。总生存期（overall survival，OS）定义为疾病确诊至患者死亡的时间段，末次随访仍存活的患者以结尾值计算，随访期间失访以删失处理。不良反应：放化疗期间，对患者进行血常规监测，参照NCI-CT-CAE 4.0版标准[9]和《肿瘤放射治疗学》[1]进行放化疗不良反应检测。

放化疗期间，共有7例患者因放疗毒性而暂停治疗，其治疗数据没有纳入分析，其余患者均完成预定放化疗计划。随访期间，共2例患者失访。

1.4 统计学方法 应用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析。计量资料比较采用t检验、单因素方差分析和SNK-q检验。计数资料比较采用χ^2检验和Fisher精确检验；等级资料比较采用曼－惠特尼秩和检验。使用Kaplan-Meier曲线分析患者生存情况，并用Log Rank法进行检验，相关性分析采用Spearman法。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 近期疗效 患者IMRT同步TP治疗后3个月的近期疗效显示，CR 21例（41.18％），PR 20例（39.22％），SD6例（11.76％），PD4例（7.84％），总有效例数41例（80.39％）。

2.2 治疗前后血清AGR2水平比较 接受治疗后，有效组和无效组AGR2水平低于治疗前，有效组AGR2水平低于无效组，但接受治疗后有效组和无效组AGR2水平仍高于健康人群，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表1。

表1 有效组、无效组及健康人群AGR2水平比较

Table 1 Comparison of the AGR2 level among effective group, ineffective group and healthy people

（$\bar{x}\pm s$，g/L）

组别	例数	治疗前AGR2水平	治疗后AGR2水平
健康人群	30	—	8.85±1.98
有效组	41	24.18±7.34	13.28±4.17*#
无效组	10	33.81±8.12	24.77±6.93*#△
t/F值		86.461	59.842
P值		＜0.001	＜0.001

*P值＜0.05与治疗前比较（配对t检验） #P值＜0.05与健康人群比较 △P值＜0.05与有效组比较（SNK-q检验）

2.3 血清AGR2水平对生存时间的影响 以所有患者治疗后的血清AGR2平均值（15.59 μg/L）为分界线分为高表达组（AGR2≥15.59 μg/L）23例和低表达组（AGR2＜15.59 μg/L）28例。通过Kaplan-Meier曲线分析患者生存时间与血清AGR2水平之间的的关系（图1），AGR2高表达组治疗后的中位生存时间为31.73个月，AGR2低表达组治疗后的中位生存时间为35.24个月，Log-rank检验显示，AGR2低表达组治疗后的中位生存时间长于AGR2高表达组，差异有统计学意义（$P=0.039$）。直线回归分析AGR2水平和生存时间呈负相关（$r=-0.531$，$P=0.012$）。

2.4 不良反应 IMRT同步TP方案的主要不良反应中胃肠道反应35例（68.6％）、骨髓抑制38例（74.5％）、口咽部损害46例（90.2％）、白细胞减少35例（68.6％）、血小板减少17例（33.3％）和血红蛋白减少33例（64.7％）为本研究中出现较为严重的不良反应，在治疗过程中，有4例患者因严重的口咽

部损害终止治疗，3 例患者因白细胞减少而终止治疗。此外，还出现外周神经损害 2 例(3.9%)、听力损害 8 例(15.7%)、丙氨酸转氨酶升高 7 例(13.7%)和天冬氨酸转氨酶升高 6 例(11.8%)。

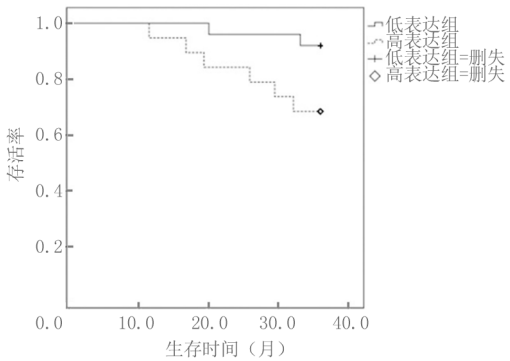


图 1　血清 AGR2 水平对生存时间的影响

Figure 1　Effect of serum AGR2 level on survival

3　讨　论

鼻咽癌是一类常见的头颈部恶性肿瘤，但由于其解剖学位置特殊而难以通过手术治疗。目前鼻咽癌的主要治疗方式是放射治疗，其虽可使鼻咽癌患者生存率达 50%，局部晚期鼻咽癌患者生存率达 20%～40%，但疗效仍不尽人意，常规的放疗不仅毒性大，患者耐受性差，而且晚期鼻咽癌患者易产生复发和远处转移[10-11]。IMRT 的出现提升了患者的耐受性，因其可针对靶区和周围重要器官进行照射强度调节，在最大限度杀死肿瘤细胞的同时兼顾了正常组织的保护，其导致的口干、急性听力下降及张口困难等不良反应相较于常规放疗也有所降低[12-13]。在放疗的基础上进行同步化疗是局部晚期鼻咽癌的标准治疗方式，而 TP 方案是常见的头颈部肿瘤化疗方案。TAX 不仅能诱导肿瘤细胞凋亡，而且还能对化疗产生增敏作用，其可与微管蛋白结合后形成稳定的维管束，进而对纺锤丝和纺锤体产生抑制作用，从而阻滞肿瘤细胞的增殖[13-14]。基于此，本文对 IMRT 同步 TP 方案治疗晚期鼻咽癌的疗效和急性不良反应进行了分析。

本研究结果显示，对于完成既定同步放化疗方案患者，近期疗效总有效率为 80.39%，其中 CR 为 41.18%，PR 为 39.22%。可见鼻咽癌对化疗敏感，同时 TP 方案可为放疗增敏，联合 IMRT 可以有效增加鼻咽部及颈部淋巴结病灶的消退。但同时同步放化疗也增加了治疗不良反应，本研究患者在治疗过程中，出现胃肠道反应、骨髓抑制、口咽部损害、白细胞减少等不良反应，其中口咽部损害和白细胞减少为最主要的不良反应。更进一步，有 7 例(13.7%)患者因口咽部损害和白细胞减少严重而终止放化疗。既往研究显示，约 17.5%患者因无法耐受 TP 同步放化疗方案引发的急毒性而停止治疗[15]，本研究中断治疗比例略低于文献报道。而另一种常用铂化疗方案中(DDP 联合 5-氟脲嘧啶，PF 方案)也有 25.5%患者报道因严重的放射性口咽部损伤而暂停治疗。可见尽管同步放化疗方案肿瘤治疗效果显著，但随之后来的不可耐受不良反应也增加，治疗过程中需要评估患者身体状态，并对应调整治疗方案。然而尽管同步放化疗急性毒性明显，但大多数患者经过相应的营养支持、免疫扶正等对症治疗后，可以逐步恢复并完成治疗计划，既往多中心临床研究结果也显示，顺铂同步放化疗远期不良反应主要为口干，随之时间可以显著减轻，在得到足够的家庭护理支持后对生活质量并不影响。

近年来，血清标志物因其能辅助检测肿瘤及预测预后而受到了研究人员的广泛关注。AGR2 作为蛋白二硫键异构酶家族中的一员，广泛分布于细胞核、细胞外上清液中。研究表明，AGR2 与肿瘤的生成、转移息息相关，其通过抑制 P53 磷酸化而干扰细胞调控，并最终诱发癌变[16]。Zhang 等[17]发现，在鼻咽癌细胞系 5-8F 中，AGR2 的表达水平明显增高，且二亚硝基哌嗪可通过上调 AGR2 的水平，从而促进鼻咽癌细胞的扩散、转移[17]。本研究结果显示，治疗前鼻咽癌患者的 AGR2 水平显著高于正常对照水平，经 IMRT 联合 TP 方案治疗后，有效组和无效患者 AGR2 水平均呈现明显的下降趋势，但仍高于健康人群的平均水平($P<0.05$)。推测可能原因为，肿瘤细胞的 AGR2 可分泌至细胞外，而正常细胞的 AGR2 则滞留于内质网内，晚期鼻咽癌患者经同步放化疗后，有效地杀死了肿瘤细胞，较小肿瘤病灶，导致 AGR2 的分泌减少。分析 AGR2 水平与疗效间关系显示，治疗有效的患者经同步放化疗后 AGR2 水平显著降低[(24.18±7.34) μg/L *vs.* (13.28±4.57) μg/L，$P<0.05$]；而无效组患者治疗后血清 AGR2 水平虽有所降低但差异无统计学意义($P>0.05$)。这些结果提示血清 AGR2 水平对疗效有一定的预测意义。研究报道，在非小细胞肺癌的同步放化疗中同样观测到相似结果，经放化疗后，血清 AGR2 的水平显著降低[18-19]。Kaplan-Meier 曲线分析 AGR2 水平与患者预后的关系发现，AGR2 高表达患者治疗后中位生存时间显著低于低表达患者(31.73 个月 *vs.* 35.24 个月，Log rank test $P=0.039$)。这可能与 AGR2 作为分泌分子，其能通过自分泌或旁分泌的方式产生生物学效应，如

AGR2 可与转移基因和糖代谢不良基因相互作用，从而促进肿瘤转移、侵袭[20]。患者血清 AGR2 水平越高，患者肿瘤复发、转移的可能性越大，预后越差。

综上所述，IMRT 同步 TP 治疗晚期鼻咽癌具有较好的疗效，AGR2 水平可一定程度上反映患者的病情及治疗后的疗效，对患者的预后具有预测参考价值。但本研究仍存在一定的局限性，如随访时间较短，样本量较少，故需大样本、多中心的研究来证实本研究的结论。

[参考文献]

[1] Wong KCW, Hui EP, Lo KW, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(11): 679－695.

[2] Zhang Y, Cao Y, Luo L, et al. The global, regional, and national burden of nasopharyngeal carcinoma and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990－2019 [J]. Acta Otolaryngol, 2022, 142(7/8): 590－609.

[3] Ng WT, Chow JCH, Beitler JJ, et al. Current radiotherapy considerations for nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(23): 5773.

[4] 冯凯华，玉贵永，邹良群.锥形束 CT 在鼻咽癌调强放疗中摆位误差情况及对靶区、邻近器官剂量的影响分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志，2022，20(5)：7－9.

[5] 吴事海，徐钢，全任翠，等.鼻咽癌调强放疗疗效及预后影响因素分析(附 691 例)[J].现代肿瘤医学，2022，30(5)：801－806.

[6] Jach D, Cheng Y, Prica F, et al. From development to cancer-an ever-increasing role of AGR2 [J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(11): 5249－5262.

[7] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会.中国鼻咽癌分期 2017 版(2008 鼻咽癌分期修订专家共识)[J].中华放射肿瘤学杂志，2017，26(10)：1119－1125.

[8] Duffaud F, Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumor [J]. Bull Cancer, 2000, 87 (12): 881－886.

[9] Van Meter EM, Garrett-Mayer E, Bandyopadhyay D. Dose-finding clinical trial design for ordinal toxicity grades using the continuation ratio model: an extension of the continual reassessment method [J]. Clinical trial, 2012, 9(3): 303－313.

[10] 许艳芳，王振国，王倩倩.局部晚期鼻咽癌的治疗研究进展[J].现代肿瘤医学，2022，30(14)：2642－2646.

[11] 熊新拓，向志碧，彭小宁.转移性鼻咽癌的化学治疗进展[J].基础医学理论研究，2022，4(2)：41－43.

[12] 卢江岳，张建鑫，葛晓峰.鼻咽癌同步推量同步放化疗与常规分割后缩野同步放化疗的疗效及毒性反应对比分析[J].实用肿瘤学杂志，2020，34(5)：440－445.

[13] 王颖熠，党倩倩，邓小玉，等.治疗前纤维蛋白原联合中性粒细胞淋巴细胞比值对鼻咽癌调强放疗患者预后的预测价值[J].现代肿瘤医学，2023，31(9)：1646－1653.

[14] 刘俊玲，路顺，彭新皓，等.TPF 和 GP 诱导化疗联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床疗效分析[J].肿瘤预防与治疗，2020，33(6)：487－492.

[15] 赵琳娜，唐意念，栗婷婷，等.紫杉醇和姜黄素联合使用的体内外抗乳腺肿瘤效果[J].中国兽医杂志，2022，58(3)：62－66，71.

[16] 魏筠妮，张春玉，傅松滨.分泌蛋白 AGR2 在肿瘤中的研究进展[J].国际遗传学杂志，2019，41(2)：130－135.

[17] Zhang Z, Li H, Deng Y, et al. AGR2-dependent nuclear import of RNA polymerase Ⅱ constitutes a specific target of pancreatic ductal adenocarcinoma in the context of wild-type p53[J]. Gastroenterology, 2021, 161(5): 1601－1614.

[18] Kereh DS, Pieter J, Hamdani W, et al. Correlation of AGR2 expression with the incidence of metastasis in luminal breast cancer[J]. Breast Dis, 2021, 40(S1): S103－S107.

[19] Zhang G, Dong R, Kong D, et al. The effect of GLUT1 on the survival rate and immune cell infiltration of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: a meta and bioinformatics analysis[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2022, 22(2): 223－238.

[20] 谭宜，高华，郭杨超，等.结直肠癌组织 AGR2、MFAP2 蛋白表达与临床病理特征和预后的关系研究[J].现代生物医学进展，2022，22(6)：1116－1120.

(本文编辑：赵丽洁)