

尼妥珠单抗联合同步放化疗治疗 Her-2 阴性局部晚期胃癌疗效观察

刘立杰,高立明,张 双,贺玉卿,曹军丽,郑 磊,田雅玲,付占昭
(河北医科大学附属秦皇岛市第一医院,河北 秦皇岛 066000)

摘 要: [目的] 研究 Her-2 阴性局部晚期胃癌患者应用尼妥珠单抗联合单药卡培他滨方案同步放化疗的疗效及不良反应。[方法] 选取 58 例 Her-2 阴性局部晚期胃癌患者,其中 25 例为尼妥珠单抗组,应用尼妥珠单抗(100mg/次,放疗第 1、8、15、22、29d,放疗前静脉滴注)联合单药卡培他滨(625~825mg/m²,口服,每日 2 次,共 5 周)化疗,同步行三维适形放疗(45~50Gy/25 次);33 例为放化疗组,单纯应用单药卡培他滨方案同步三维适形放疗,放化疗剂量同尼妥珠单抗组。对患者进行随访,分析其疗效及不良反应。[结果] 尼妥珠单抗组与放化疗组部分缓解率分别为 68.00%和 39.39%($P<0.05$)。尼妥珠单抗组患者梗阻、疼痛缓解率分别为 77.78%(14/18)、85.00%(17/20)。放化疗组患者梗阻、疼痛缓解率分别为 42.86%(12/28)、56.00%(14/25)。二组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。尼妥珠单抗组发生血液学不良反应为 80.00%,胃肠道不良反应为 96.00%,手足综合征为 68.00%;放化疗组则分别为 81.82%、93.94%、60.61%,二组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。[结论] 尼妥珠单抗联合单药卡培他滨方案同步放化疗治疗 Her-2 阴性局部晚期胃癌患者,可以提高局部缓解率,提高生活质量,并未增加不良反应。

关键词: 胃肿瘤;尼妥珠单抗;同步放化疗;卡培他滨

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)09-0713-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.09.B005

Efficacy of Nimotuzumab in Combination with Concurrent Chemoradiotherapy for Treatment of Her-2 Negative Local Advanced Gastric Cancer

LIU Li-jie, GAO Li-ming, ZHANG Shuang, et al.

(The Affiliated Qinhuangdao First Hospital of Hebei Medical University, Qinhuangdao 066000, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the efficacy and adverse effect of nimotuzumab in combination with concurrent chemoradiotherapy for treatment of Her-2 negative local advanced gastric cancer. [Methods] Fifty-eight Her-2 negative local advanced gastric cancer patients, whose tumors were inoperable or who did not intend to be operated, were enrolled in the study. Patients were divided into nimotuzumab group ($n=25$) and control group ($n=33$). Both groups were given capecitabine (625~825mg/m², p.o., b.i.d., for 5 weeks), concurrent with three dimensional conformal radiation therapy with a dose of 40~50Gy/25f, 5 times weekly. Patients in nimotuzumab group additionally received nimotuzumab 100mg i.v. weekly for 5 weeks from d₁ of concurrent chemoradiotherapy. Efficacy and adverse effect in two groups were evaluated. [Results] Partial remission rate was 68.00% in nimotuzumab group and 39.39% in concurrent chemoradiotherapy group ($P<0.05$). Remission rate of dysphagia/obstruction and pain were 77.78% (14/18) and 85.00% (17/20) in nimotuzumab group; 42.86% (12/28) and 56.00% (14/25) in control group ($P<0.05$). The rates of hematologic toxicities, gastrointestinal adverse reactions and hand-foot syndrome were 80.00%, 96.00% and 68.00% in nimotuzumab group, and 81.82%, 93.94% and 60.61% in control group ($P>0.05$). [Conclusion] Nimotuzumab in combination with concurrent chemoradiotherapy is effective in treatment of Her-2 negative local advanced gastric cancer, without increasing adverse reactions.

Subject words: gastric neoplasms; nimotuzumab; concurrent chemoradiotherapy; capecitabine

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一,2013 年

美国胃癌的新发病例估计超过 21 600 例,因胃癌死亡的人数约 10 990 例^[1]。目前我国每年新发病例达 40 万例,在死亡病例中所占比例高达 12%。手术及放疗、化疗是胃癌治疗的主要手段,临床试验表明,同步放化疗可提高局部控制率,延长生存期^[2]。但胃

基金项目: 秦皇岛市科技研究与发展计划(2012023A081)

通讯作者: 高立明,主任医师,博士;河北医科大学附属秦皇岛市第一医院肿瘤科,河北省秦皇岛市海港区文化路 258 号(066000);E-mail: tshgaoliming@sina.com

收稿日期: 2015-10-23; **修回日期:** 2016-02-25

癌综合治疗有效率并不令人满意。随着对胃癌发生发展过程中的分子生物学机制的研究,靶向治疗在临床中逐渐受到关注。其中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)对细胞信号传导、细胞分化、增殖、凋亡和血管生成、肿瘤侵袭、转移等产生重要作用。尼妥珠单抗是一种人源化EGFR单克隆抗体,能阻断EGFR的配体结合部位。本研究旨在探讨Her-2阴性胃癌根治术后患者在同步放化疗的基础上应用尼妥珠单抗靶向治疗的有效性及其安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

自2010年1月到2014年10月58例胃癌患者,其中男性32例,女性26例,年龄38~73岁,中位年龄52岁。均为经病理组织学检查确诊的胃或食管连接部腺癌,并经免疫组化或FISH检测Her-2阴性;均为不能手术或不接受手术的局部晚期患者,TNM分期在ⅡA~ⅢC期,其中ⅡA期患者4例,ⅡB期患者8例,ⅢA期患者18例,ⅢB期患者19例,ⅢC期患者9例;分化情况:低分化22例,中分化19例,高分化17例;原发灶部位:胃窦24例,胃体20例,胃食管交界处14例。纳入标准:①有可评价病灶;②ECOG评分0~1分,预计生存期≥3个月;③无明显血液、肝、肾和心脏功能损害。根据治疗情况将58例胃癌患者分为尼妥珠单抗组(尼妥珠单抗联合同步放化疗)和放化疗组(单纯同步放化疗),两组临床资料的差异无统计学意义,具可比性($P>0.05$)(Table 1)。

1.2 治疗方法

1.2.1 尼妥珠单抗靶向治疗

尼妥珠单抗100mg/次,稀释到250mL生理盐水中,放疗第1、8、15、22、29d,放疗前静脉滴注,持续60min以上。

1.2.2 同步放化疗

患者取仰卧位,双上臂抱头姿势进行CT模拟定位,定位前空腹

4h,并于定位前口服500ml温水加10%泛影葡胺20ml用来显影胃及小肠,并于每次放疗前均空腹4h后口服等量温水。应用负压真空垫加热塑体膜固定体位,行CT定位扫描,间距5mm。扫描结束后将定位图像传输至系统工作站,勾画出肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)、临床靶区(clinical target volume, CTV)及计划靶区(planning target volume, PTV)。GTV包括肿瘤原发灶及转移淋巴结,CTV设定为GTV外扩5mm及相应的淋巴结引流区,PTV设定为CTV外扩5~6mm,以90%~95%等剂量曲线覆盖PTV,用直线加速器6MV-X实施放射治疗,累及的重要器官如肝、肾、脊髓等,需勾画到PTV最上层的上两层。具体为:肝脏 $V_{30}<30\%$,平均剂量 $<23\text{Gy}$;肾脏 $V_{20}<30\%$;脊髓最大照射剂量 $<45\text{Gy}$ 。95%PTV $D_1=50.4\text{Gy}/28$ 次,最低剂量 $>93\%$ 处方剂量,最高剂量 $<110\%\sim 115\%$ 处方剂量。 D_1 2.0Gy/次,1次/d,5次/周,预计放疗5周内完成。

放疗开始第1d起同步化疗,每天予以单药卡培他滨 $625\sim 825\text{mg}/\text{m}^2$ 化疗,2次/d,口服,共5周,放疗结束2周后开始继续行奥沙利铂+替加氟方案辅助化疗4个周期:奥沙利铂 $130\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注2h, d_1 ,卡培他滨 $1000\text{mg}/\text{m}^2$,2次/d,口服, d_{1-14} ,每21d为1个周期。放化疗期间均辅以抑酸、保护胃黏膜、升

Table 1 Comparison of clinical data between nimotuzumab group and radiochemotherapy group

Variables	Nimotuzumab group (N=25)	Radiochemotherapy group (N=33)	χ^2	P
Gender				
Male	13	19	0.179	0.672
Female	12	14		
Age(years old)				
Range	38~71	40~73		
Median	51.5	53		
TNM stage				
II	5	7	0.013	0.910
III	20	26		
Differentiation				
Low	9	13	1.018	0.601
Moderate	7	12		
High	9	8		
Site of primary lesion				
Gastric antrum	10	14	0.050	0.975
Body of stomach	9	11		
Gastroesophageal junction	6	8		

白细胞、免疫调节等相关辅助治疗,并每周复查血象及肝肾功能。

1.3 评价标准

同步放化疗结束后 2 周、6 周、12 周行影像学检查评价疗效。按 RECIST 1.0 实体瘤疗效评价标准,分为完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、病情稳定 (stable disease, SD) 及疾病进展 (progression disease, PD)。以 CR+PR 为有效 (RR)。不良反应评价按照抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准 (WHO), 共分为 0~IV 度。

1.4 随访

通过门诊复诊、电话等方式随访患者病情至 2015 年 1 月,中位随访时间为 14(3~26)个月。总生存期 (overall survival, OS) 的定义从患者接受治疗开始至死亡或随访结束的时间。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。两组间 RR 率、不良反应比较采用 χ^2 检验或确切概率法,生存分析采用 Kaplan-Meier 法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

尼妥珠单抗组 25 例患者中,17 例达 PR, 部分缓解率 68.00%, 放化疗组 33 例患者中,13 例达 PR, 部分缓解率 39.39%, 二组间差异有统计学意义 ($P<0.05$) (Table 2)。

Table 2 Comparison of curative effect between nimotuzumab group and radiochemotherapy group

Group	N	CR+PR	NC+PD	χ^2	P
Nimotuzumab group	25	17	8	4.661	0.031
Radiochemotherapy group	33	13	20		

尼妥珠单抗组治疗前患者梗阻、疼痛的比例分别为 72.00%(18/25)、80.00%(20/25), 治疗之后的症状缓解率分别为 77.78%(14/18)、85.00% (17/20)。放化疗组治疗前患者梗阻、疼痛的比例分别为 84.84%

(28/33)、75.75%(25/33), 治疗之后的症状缓解率分别为 42.86%(12/28)、56.00%(14/25)。二组间差异均有统计学意义 ($\chi^2=5.437, P=0.020; \chi^2=4.360, P=0.037$)。

2.2 不良反应

两组的主要不良反应中血液学毒性为 I~III 度, 主要表现为白细胞、血小板下降; 胃肠道不良反应为 I~II 度, 主要表现为恶心、呕吐、便秘; 手足综合征为 I~II 度, 主要表现为手足麻木、刺痛。未出现肝肾功能损伤。两组间均无统计学差异 ($P>0.05$) (Table 3)。

2.3 远期疗效

截止随访终点, 2 例患者失访 (均为放化疗组患者), 随访率为 96.6%。尼妥珠单抗组的中位 OS 为 10.4 个月, 放化疗组的中位 OS 为 9.3 个月, 两组中位 OS 的差异无统计学意义 ($P>0.05$) (Figure 1)。

3 讨论

胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 且因缺少筛查, 发病时多已中晚期, 其中分期为 T₂₋₄ 和/或 N+ 者称为局部晚期胃癌。外科手术是早期胃癌的主要治疗手段, 对于影像学高度怀疑的或活检

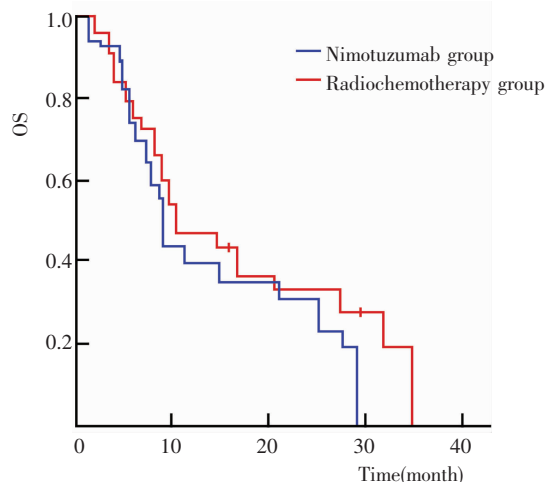


Figure 1 Comparison of survival curves between two groups

Table 3 Comparison of side reactions between nimotuzumab group and radiochemotherapy group (%)

Group	Gastrointestinal reaction				Hematological toxicity				Hand foot syndrome			
	I + II	III + IV	χ^2	P	I + II	III + IV	χ^2	P	I + II	III + IV	χ^2	P
Nimotuzumab group	24 (96.00)	0	0.123	0.726	17 (68.00)	3 (12.00)	0.031	0.861	17 (68.00)	0	0.337	0.562
Radiochemotherapy group	31 (93.94)	0			25 (75.78)	2 (6.06)			20 (60.61)	0		

证实的 3、4 站淋巴结转移,或肿块侵犯包绕大血管患者手术不能切除,部分患者拒绝手术,此类局部晚期胃癌是治疗的难点^[3]。其治疗原则为多学科综合个体化治疗,但目前尚没有标准治疗指南。对于无法切除的局部晚期胃癌,单纯使用外照射(45~50.4Gy)对局部出血、梗阻的疗效较好^[4-6],但不能提高生存率^[7]。而 Moertel 等^[8]对 5-Fu 同步放疗与单纯放疗治疗局部无法切除胃癌进行了比较,结果显示,同步放化组的中位生存期(13 个月 vs 6 个月)和 5 年生存率(12% vs 0)比单纯放疗组均有显著改善,进一步确立了同步放化疗的地位。卡培他滨(Capecitabine)是一种抗代谢氟嘧啶脱氧核苷氨基甲酸酯类药物,它能够抑制细胞分裂并干扰 RNA 及蛋白质的合成,并在细胞内转化为 5-Fu,减轻了药物不良反应。ML17032 研究^[9]对 XP 方案(卡培他滨、顺铂)与 FP 方案(5-Fu、顺铂)一线治疗初治的晚期胃癌患者进行了评价。结果显示,XP 方案比 FP 方案有较高的缓解率(41% vs 29%)和较长的总生存期(10.5 个月 vs 9.3 个月)。并且,ML17032 和 REAL-2 研究^[9,10]还显示了 5-Fu 和卡培他滨的毒性不存在差异。NCCN 指南亦将其列入同步放化疗方案之一。因其优越的治疗效果,相似的不良反应,方便的服药方式,本研究采用单药卡培他滨方案同步三维适形放疗治疗局部晚期胃癌。

虽然临床试验表明,同步放化疗可提高局部控制率,延长生存期^[2]。但胃癌综合治疗有效率并不令人满意,随着对胃癌发生发展过程中的分子生物学机制的研究,靶向治疗在临床中受到广泛关注。ToGA 研究^[11]是首个在 Her-2 阳性胃癌患者中讨论曲妥珠单抗联合化疗疗效的前瞻性多中心随机Ⅲ期临床研究。这项研究结果表明,对于 Her-2 阳性晚期胃癌患者,曲妥珠单抗联合顺铂及氟尿嘧啶类药物的疗效优于单纯化疗。这一研究确立了曲妥珠单抗在 Her-2 阳性的晚期胃或食管胃结合部癌患者中的标准治疗地位,然而 Her-2 阴性患者并未从曲妥珠单抗治疗中获益。而据文献报道,Her-2 基因扩增及 Her-2 蛋白过表达在胃癌中仅分别为 12%~27%和 9%~23%^[12-16]。因此,对于 Her-2 阴性胃癌患者探索新的治疗方法势在必行。针对受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTKs)的靶向治疗是目前治疗胃癌最有前景的方法之一。胃癌中最常见的 RTKs

包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGF),它们在细胞信号传导、细胞分化、黏附、迁徙和凋亡中产生作用。尼妥珠单抗是中国和古巴合作研制的一种人源化 EGFR 单克隆抗体,能阻断 EGFR 的配体结合部位。与同类单抗药物相比,尼妥珠单抗人源化程度达到了 95%,从而使 HAMA 反应(人抗鼠抗体反应)的发生率明显减少。此外,尼妥珠单抗的皮疹发生率不到 5%,从而大大提高了患者的耐受性。本研究旨在探讨局部晚期胃癌患者术后在同步放化疗的基础上应用尼妥珠单抗靶向治疗的有效性及其安全性。

Kim 等^[6]对局部晚期胃癌患者进行研究,结果显示接受同步放化疗的患者与单独接受放疗患者相对,其临床缓解率更高,中位生存期也明显延长。而在本研究中,放化疗组 33 例患者中,13 例达 PR,部分缓解率 39.39%,与 Kim 等^[6]的研究结果相似,而尼妥珠单抗组 25 例患者中,17 例达 PR,部分缓解率 68.00%,与放化疗组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),提示应用尼妥珠单抗提高了治疗有效率。尼妥珠单抗组治疗前患者梗阻、疼痛的比例分别为 72.00%(18/25)、80.00%(20/25),治疗之后的症状缓解率分别为 77.78%(14/18)、85.00%(17/20)。放化疗组治疗前患者梗阻、疼痛的比例分别为 84.84%(28/33)、75.75%(25/33),治疗之后的症状缓解率分别为 42.86%(12/28)、56.00%(14/25)。二组间均有统计学差异($P < 0.05$)。表明加用尼妥珠单抗后,对症状的缓解效果较好,提高了患者生活质量。当然,由于本研究病例数目较少,还需要大规模的随机试验证实。在本研究中患者的不良反应主要为 I~Ⅲ级血液学毒性, I~Ⅱ级胃肠道不良反应,以及 I~Ⅱ级手足综合征,未出现肝肾功能损伤。对比放化疗组和尼妥珠单抗组的不良反应发生率,未发现两组有显著性差异,由此,我们认为尼妥珠单抗并未增加放化疗的不良反应,联合同步放化疗治疗是可以耐受的。这是否与病例数目较少相关尚不明确,还需要更深一步研究。

综上所述,对于手术不能切除、拒绝手术的 Her-2 阴性局部晚期胃癌患者,尼妥珠单抗联合单药卡培他滨化疗同步放疗的治疗效果是明确的,提高了局部控制率及生活质量,并未增加毒性反应。但在疾病进展时间及生存率方面是否存在优势还可进

行深入研究。总体而言,虽然我们的研究病例数目较少,但尼妥珠单抗在 Her-2 阴性局部晚期胃癌同步放化疗治疗中的协同作用为不能手术或拒绝手术的局部晚期胃癌患者的治疗打开了新的方向,有进一步研究的价值。

参考文献:

- [1] Siegel R,Naishadham D,Jemal A. Cancer statistics,2013 [J]. CA Cancer J Clin,2013,63(1):11-30.
- [2] Smalley SR,Benedetti JK,Haller DG,et al. Updated analysis of SWOG-directed Intergroup Study 0116:a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection [J]. J Clin Oncol, 2012,30(19):2327-2333.
- [3] Xuan H,Li C,Wang NF,et al. The efficacy of concurrent chemoradiotherapy for local advanced gastric cancer patients [J].Modern Oncology,2012,20(8):1659-1662. [轩 菡,李超,王年飞,等.16 例局部晚期胃癌同步放化疗的疗效分析[J].现代肿瘤医学,2012,20(8):1659-1662.]
- [4] Lee JA,Limdo H,Park W,et al. Radiation therapy for gastric cancer bleeding[J].Tumori,2009,95(6):726-730.
- [5] Hashimoto K,Mayahara H,Takashima A,et al. Palliative radiation therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer:a single institute experience [J].J Cancer Res Clin Oncol,2009,135(8):1117-1123.
- [6] Kim MM,Rana V,Janjan NA,et al. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer[J]. Acta Oncol,2008,47(3):421-427.
- [7] Hazard L,O'Connor J,Scaife C. Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma[J]. World J Gastroenterol,2006, 12(10):1511-1520.
- [8] Moertel CG,Childs DS,Reitemeier RJ,et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer [J]. Lancet,1969,2 (7626):865-867.
- [9] Kang YK,Kang WK,Shin DB,et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer:a randomised phase III noninferiority trial [J]. Ann Oncol,2009,20(4): 666-673.
- [10] Cunningham D,Starling N,Rao S,et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer[J]. N Engl J Med,2008,358(1):36-46.
- [11] Bang YJ,Van Cutsem E,Feyereislova A,et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA):a phase 3, open-label,randomised controlled trial[J]. Lancet, 2010, 376(9742):687-697.
- [12] Yan B,Yau EX,Bte Omar SS,et al. A study of HER2 gene amplification and protein expression in gastric cancer[J]. J Clin Pathol,2010,63(9):839-842.
- [13] Chua TC,Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes—a systematic review [J]. Int J Cancer, 2012, 130(12):2845-2856.
- [14] Gomez-Martin C,Garralda E,Echarri MJ,et al. HER2/neu testing for anti-HER2-based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer [J]. J Clin Pathol,2012,65(8):751-757.
- [15] Kunz PL,Mojtahed A,Fisher GA,et al. HER2 expression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in a US population:clinicopathologic analysis with proposed approach to HER2 assessment [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol,2012,20(1):13-24.
- [16] Janjigian YY,Werner D,Pauligk C,et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status:a European and USA international collaborative analysis[J].Ann Oncol,2012,23(10):2656-2662.