

曲妥珠单抗联合 IP 化疗方案治疗 HER-2 阳性晚期胃癌的疗效观察

魏 微¹, 闫泽强^{2*}

1. 襄阳市中心医院(湖北文理学院附属医院)肿瘤科, 湖北 襄阳 441021

2. 襄阳市中心医院(湖北文理学院附属医院)消化科, 湖北 襄阳 441021

摘要: **目的** 探讨曲妥珠单抗联合 IP 方案(伊立替康+顺铂)治疗人类表皮因子受体-2(HER-2)阳性晚期胃癌的疗效和安全性。**方法** 选取襄阳市中心医院在2014年1月—2015年1月收治的72例HER-2阳性晚期胃癌患者进行研究,随机分为对照组和治疗组,每组各36例。对照组给予IP方案化疗,即在治疗的第1、8天静脉滴注盐酸伊立替康注射液60 mg/m²;并在治疗的第1~3天静脉滴注注射用顺铂30 mg/m²。治疗组在对照组的基础上于治疗的第1天静脉滴注注射用曲妥珠单抗8 mg/kg,并于随后的每个治疗周期的第1天静脉滴注注射用曲妥珠单抗6 mg/kg。两组患者均连续治疗2个周期,每个周期为21 d。依据改良版实体瘤疗效评价标准(mRECIST)评价其临床疗效,依据不良反应标准(CTC第3版)评价治疗期间出现的不良反应。观察并记录两组患者的疾病无进展生存期(PFS)、中位总生存时间(mOS)、1年生存率。**结果** 治疗后,对照组的客观有效率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别为36.1%、66.7%,治疗组的ORR、DCR分别为58.3%、88.9%,两组ORR、DCR比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者骨髓抑制、神经毒性、肝功能异常、恶心呕吐、腹泻发生率组间比较差异不显著。对照组的PFS、mOS分别为6.1、10.9个月,治疗组的PFS、mOS分别为8.5、13.2个月,两组PFS、mOS组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组的1年生存率为43.6%,治疗组1年生存率为44.8%,组间比较差异无统计学意义。**结论** 曲妥珠单抗联合IP方案治疗HER2阳性晚期胃癌的疗效确切,近期疗效、远期疗效和安全性较高,值得临床推广应用。

关键词: 曲妥珠单抗; IP方案; 伊立替康; 顺铂; HER2阳性; 晚期胃癌

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)03-0505-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.03.035

Clinical observation of trastuzumab combined with IP chemotherapy scheme in treatment of HER-2 positive advanced gastric cancer

WEI Wei¹, YAN Ze-qiang²

1. Department of Oncology, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441021, China

2. Department of Gastroenterology, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441021, China

Abstract: Objective To study the effect and safety of trastuzumab combined with IP chemotherapy scheme (irinotecan + cisplatin) in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) positive advanced gastric cancer. **Methods** Patients (72 cases) with HER-2 positive advanced gastric cancer in Xiangyang Central Hospital from January 2013 to January 2014 were randomly divided into control group and treatment groups, and each group had 36 cases. The patients in the control group were treated with IP chemotherapy scheme, and were iv administered with Irinotecan Hydrochloride Injection of 60 mg/m², given on days 1 and 8. And they were also iv administered with Cisplatin for injection of 30 mg/m² on days 1 to 3. The patients in treatment group were iv administered with Trastuzumab Injection 8 mg/kg on the basis of the control group in the first day, and the dosages were changed to 6 mg/kg in the next treatment time. The patients in two groups were treated for two courses, and a course had 21 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated according to the modified version of entity tumor response evaluation criteria mRCIST, and adverse drug reactions were observed according to the standard of adverse reaction (CTC Third Edition). Disease progression free survival

收稿日期: 2016-10-14

作者简介: 魏 微(1982—), 湖北襄阳人, 主治医师, 硕士, 研究方向为肿瘤放化疗。Tel: 13774177010 E-mail: ww2doctor@163.com

*通信作者 闫泽强(1979—), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向为消化道肿瘤、胃肠道内窥镜。Tel: 13597505970 E-mail: weiweiwei@163.com

(PFS), the median overall survival time (MOS), and 1 year survival rate of two groups were observed and recorded. **Results** After treatment, the objective efficiency (ORR) and disease control rate (DCR) of the control and treatment groups were 36.1%, 66.7% and 58.3%, 88.9% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). There was no difference in all kinds of adverse reaction incidence, such as bone marrow inhibition, neurotoxicity, abnormal liver function, nausea and vomiting, and diarrhea in two groups. PFS and MOS of the control group were 6.1 and 10.9 months, those of the treatment group were 8.5 and 13.2 months, and the difference was statistically significant between two groups ($P < 0.05$). While 1 year survival rate of the control group and treatment group were 43.6% and 44.8%, but the difference was not statistically significant. **Conclusion** Trastuzumab combined with IP chemotherapy scheme in treatment of HER-2 positive advanced gastric cancer is effective, can improve the clinical benefit rate without disease progression free survival time and median overall survival time, and does not increase the incidence of adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: trastuzumab; IP chemotherapy scheme; irinotecan; cisplatin; HER2; advanced gastric cancer

胃癌是世界范围内常见的恶性肿瘤之一,在我国更是常见,其发病率居我国恶性肿瘤发病率的第 2 位,而其死亡率居第 3 位^[1]。此外,因癌症患者的早期症状隐匿,多数患者就诊时已进展为晚期胃癌,失去了最佳的手术治疗机会,致使根治术后患者的复发转移率高,可达 40%~60%,进一步导致其 5 年生存率低,仅达到 20%左右。目前临床上尚无针对进展期胃癌的标准化治疗手段,因此寻找一种既安全可靠、疗效又更为显著的治疗手段成为目前研究的重点。随着分子生物学方面研究的不断进步,胃癌的分子靶向治疗日益受到广大医务人员的青睐。曲妥珠单抗作为一种重组人源化单抗,能够选择性地作用于 HER-2 阳性肿瘤细胞,干扰 HER-2 受体介导的信号通路,从而抑制肿瘤细胞的增殖;此外,还能够激活抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用而抑制肿瘤细胞的生长^[2-3]。IP 化疗方案的化疗药物为伊立替康和顺铂,目前在临床上广泛用于小细胞肺癌、非小细胞肺癌、食管癌、宫颈癌等多种癌症的治疗,具有较好的疗效。本文旨在通过对比曲妥珠单抗联合 IP 方案与单纯 IP 方案治疗 HER-2 阳性晚期胃癌的疗效和安全性,寻找一种更为有效的 HER-2 阳性晚期胃癌治疗方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取襄阳市中心医院在 2014 年 1 月—2015 年 1 月收治的 72 例 HER-2 阳性晚期胃癌患者进行研究。所有患者经细胞学或病理学检测均确诊为晚期胃腺癌,且经免疫组化、荧光原位杂交法检测为 HER-2 阳性。男 47 例,女 25 例;年龄 38~70 岁,中位年龄 60 岁;黏液腺癌 13 例,中分化腺癌 23 例,低分化腺癌 36 例;初治 41 例,复发后再次治疗 31 例。

所有入选患者的 KPS 评分大于 60 分,预计生存期不小于 3 个月;同时患者的血常规、心肝肾功能正常,无化疗禁忌症,签署知情同意书。

排除合并严重感染、精神性或神经性疾病者,不配合治疗者,治疗前 2 个月内给予其他化疗药物进行治疗者,妊娠及哺乳期妇女,以及因各种原因未能完成随访者。

1.2 分组和给药方法

所有入选患者随机分为对照组和治疗组,每组各 36 例。其中对照组男 23 例,女 13 例;年龄 40~69 岁,中位年龄 60 岁;黏液腺癌 6 例,中分化腺癌 11 例,低分化腺癌 19 例;初治 21 例,复发后再次治疗 15 例。治疗组男 24 例,女 12 例;年龄 38~70 岁,中位年龄 61 岁;黏液腺癌 7 例,中分化腺癌 12 例,低分化腺癌 17 例;初治 20 例,复发后再次治疗 16 例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组给予 IP 方案化疗,即在治疗的第 1、8 天静脉滴注盐酸伊立替康注射液(规格 100 mg:5 mL/支,批号 20130924,江苏恒瑞医药股份有限公司生产) 60 mg/m²;并在治疗的第 1~3 天静脉滴注注射用顺铂(规格 20 mg/支,批号 20131107,齐鲁制药有限公司生产) 30 mg/m²。治疗组在对照组的基础上于治疗的第 1 天静脉滴注注射用曲妥珠单抗(规格 440 mg:20 mL/瓶,批号 13627,上海罗氏制药有限公司生产) 8 mg/kg,并于随后的每个治疗周期的第 1 天静脉滴注注射用曲妥珠单抗 6 mg/kg。两组患者均连续治疗 2 个周期,每个周期为 21 d。

1.3 疗效评价标准

依据改良版实体肿瘤疗效评价标准(mRECIST)评价其临床疗效^[4]。以患者可见量病灶完全消失超

过 1 个月以上为完全缓解 (CR); 以患者肿瘤最大直径和最大垂直直径的乘积(计为体积)缩小达 50% 及以上, 且持续 1 个月以上为部分缓解 (PR); 以患者肿瘤体积缩小不超过 50%或增大不超过 25%为疾病稳定 (SD); 以患者肿瘤体积增大超过 25%或出现新病灶为疾病进展 (PD)。采用客观有效率 (ORR) 和疾病控制率 (DCR) 评价患者的疗效。

$$\text{ORR} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

$$\text{DCR} = (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数}$$

1.4 不良反应

依据美国 NCI 制定的不良反应标准 (CTC 第 3 版) 评价治疗期间出现的不良反应, 共分为 0~IV 度 5 个等级, 记录两组的治疗期间的不良反应情况。

1.5 观察指标

于治疗前 1 周对患者进行一次全面基线检查, 治疗期间每两个周期进行一次 CT、MRI 或其他影

像学检查观察瘤体的变化情况。观察并记录两组患者的疾病无进展生存期 (PFS)、中位总生存时间 (mOS)、1 年生存率。

1.6 统计学分析

研究数据均采用 SPSS 19.0 软件进行分析, 计数资料以率表示, 组间比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较

治疗后, 对照组的 ORR、DCR 分别为 36.1%、66.7%, 治疗组的 ORR、DCR 分别为 58.3%、88.9%, 两组 ORR、DCR 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组不良反应情况比较

两组患者骨髓抑制、神经毒性、肝功能异常、恶心呕吐、腹泻发生率组间比较差异不显著, 见表 2。此外两组患者均未见明显心脏毒性。

表 1 两组患者近期疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照	36	0	13	11	12	36.1	66.7
治疗	36	2	19	11	4	58.3*	88.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者不良反应情况比较 ($n = 36$)

Table 2 Comparison on adverse reaction between two groups ($n = 36$)

类别	对照			治疗		
	I~II 度/例	II~IV 度/例	发生率/%	I~II 度/例	II~IV 度/例	发生率/%
骨髓抑制	16	5	58.3	17	6	63.9
神经毒性	9	3	33.3	10	1	30.6
肝功能异常	4	0	11.1	5	0	13.9
恶心呕吐	7	3	27.8	8	1	25.0
腹泻	7	0	19.4	8	0	22.2

2.3 两组远期疗效比较

两组共 47 例患者可评价远期疗效, 其中治疗组 25 例, 对照组 22 例。对照组的 PFS、mOS 分别为 6.1、10.9 个月, 治疗组的 PFS、mOS 分别为 8.5、13.2 个月, 两组 PFS、mOS 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组的 1 年生存率为 43.6%, 治疗组 1 年生存率为 44.8%, 组间比较差异无统计学意义。

3 讨论

胃癌的发病率在全球范围内均居高不下, 其中又以亚洲的发病率居首。我国 70% 以上的胃癌患者在就诊时已为癌症晚期, 近年来我国每年约有 60 余万人死于胃癌, 且其死亡率正不断增长^[5], 因而尽可能的提升晚期胃癌患者的临床疗效已成当务之急。HER-2 蛋白作为表皮生长因子受体家族的成员之一, 其只在正常人体中的小部分组织内少量表达,

而在胃癌、乳腺癌、卵巢癌等多种癌症细胞中大量表达,能够参与调控癌细胞增殖、浸润和转移的相关基因,如 HER-2 蛋白可以通过激活血管内皮生长因子(VEGF)的启动子而增加 VEGF 在蛋白水平、mRNA 水平的表达量,而 VEGF 则可在癌细胞的腹膜、淋巴结转移中发挥重要作用^[6-7]。此外,有研究表明在所有类型的胃癌中 HER-2 的阳性率达 20% 以上,同时 HER-2 也可作为胃癌独立的生存预后因素,并对胃癌的发生有着较好的预测价值^[8-9]。

曲妥珠单抗首先于 1998 年被美国 FDA 批准用作晚期转移性乳腺癌的治疗药物,其治疗效果受到广大医护人员的认同。近年来,曲妥珠单抗用于靶向治疗 HER-2 阳性胃癌受到临床研究者的重视。有研究表明,曲妥珠单抗虽然对 HER-2 阳性及阴性胃癌细胞均没有明显的杀伤作用,但其可以显著下调胃癌细胞中 HER-2 的表达,从而与其他化疗药物联用时能够明显提升化疗的疗效^[10]。IP 化疗方案在目前临床上应用广泛,常被用于非小细胞肺癌、小细胞肺癌、食管癌、宫颈癌等多种癌症的治疗,其主要化疗药物为伊立替康和顺铂,其中伊立替康作为拓扑异构酶 I 抑制剂,是一种细胞 S 期的特异性药物,能够阻断 DNA 单链的重新衔接,使得 DNA 的合成和复制受阻,从而发挥抗癌作用,并且能同顺铂一起发挥协同作用,增强其抗癌活性^[11]。本研究旨在通过曲妥珠单抗联合 IP 方案与单纯 IP 方案治疗 HER2 阳性晚期胃癌的疗效和安全性,寻找一种更为有效的 HER-2 阳性晚期胃癌的治疗手段。

研究结果显示,治疗组治疗 2 个周期后的客观有效率和疾病控制率分别为 58.3%、88.9%,显著高于对照组的 36.1%、66.7%,差异均具有统计学意义($P<0.05$);治疗组的 PFS、mOS 别分为 8.5、13.2 个月,显著高于对照组的 6.1、10.9 个月,差异具有统计学意义($P<0.05$);而治疗组的 1 年生存率为 44.8%,与对照组的 43.6%相比,差异无统计学意义;同时治疗组的各类不良反应发生率与对照组相比,差异不显著。结果说明曲妥珠单抗联合 IP 方案治疗 HER-2 晚期胃癌时,其近期、远期疗效显著,虽说未能显著提高患者的 1 年生存率,但显著提高了疾病无进展生存期和中位总生存时间;此外,联合使

用并未提高不良反应的发生率,其安全性也较好。

综上所述,曲妥珠单抗联合 IP 方案治疗 HER2 阳性晚期胃癌的疗效确切,近期疗效、远期疗效和安全性较高,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 等. 中国肿瘤登记地区 2007 年肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2011, 20(3): 162-169.
- [2] Croxtall J D, Mckeage K. Trastuzumab: in HER2-positive metastatic gastric cancer [J]. *Drugs*, 2010, 70(17): 2259-2267.
- [3] 刘红芳, 胡梅, 张娟. 曲妥珠单抗联合 EOX 方案治疗 Her-2 高表达晚期胃癌患者的临床观察 [J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(19): 67-69.
- [4] Lencioni R, Llovet J M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma [J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30 (1): 52-60.
- [5] Fock K M. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(3): 250-260.
- [6] Becker R G, Galia C R, Morini S, et al. Immunohistochemical expression of VEGF and HER-2 proteins in osteosarcoma biopsies [J]. *Acta Ortop Bras*, 2013, 21(4): 233-238.
- [7] Dowdy S C, Mariani A, Janknecht R. HER2/Neu- and TAK1-mediated up-regulation of the transforming growth factor beta inhibitor Smad7 via the ETS protein ER81 [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(45):44377-44384.
- [8] Albarello L, Pecciarini L, Doglioni C. HER2 testing in gastric cancer [J]. *Adv Anat Pathol*, 2011, 18(1): 53-59.
- [9] Bang Y J, Cutsem E V, 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.
- [10] 李祥, 蓝晓红, 许锐, 等. 曲妥珠单抗联合卡培他滨和顺铂治疗晚期胃癌疗效观察 [J]. 人民军医, 2015, 58(5): 539-541.
- [11] 李倩, 陈明燕, 刘颖. IP 化疗联合参芪注射液对小细胞肺癌患者血清 VEGF 及内皮抑素的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(15): 1675-1677.