

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2015.10.19

西妥昔单抗联合 5-氟尿嘧啶和伊立替康治疗 HER2 阳性晚期胃癌的临床研究

孟 威

(朝阳市中心医院 肿瘤内科,辽宁 朝阳 122000)

摘要:[目的]探究西妥昔单抗联合氟尿嘧啶、伊立替康治疗 HER2 阳性胃癌的临床疗效。[方法]选取我院 2011 年 1 月~2013 年 1 月 HER2 阳性晚期胃癌 42 例,分为西妥昔单抗组和化疗组,化疗组患者使用氟尿嘧啶、伊立替康治疗,西妥昔单抗组在化疗组的基础上联合西妥昔单抗。治疗 4 个疗程后,评价 2 组的治疗有效率、疾病控制率、不良反应。随访 2 年,统计 2 组的生存率和生存期。[结果]西妥昔单抗组治疗有效率和疾病控制率均较化疗组高,分别为 52.2%:36.8%,78.3%:57.9%,差异有统计学意义($P<0.05$)。西妥昔单抗组与化疗组比较安全性相对较好,但是生存期差异无统计学意义。生存率西妥昔单抗组较高(78.3%)。[结论]化疗药物的基础上联合靶向药物治疗晚期胃癌具有一定的临床推广价值。

关键词:西妥昔单抗;5-氟尿嘧啶;伊立替康;靶向药物;化疗;HER2 阳性;晚期胃癌

中图分类号:R735.2

文献标志码:B

文章编号:1671-038X(2015)10-0731-04

全球每年诊出为胃癌的患者>100 万,其为非常常见的肿瘤类型,在引起死亡的肿瘤类型中占第 2 位,在我国发病率高,在不同类型的肿瘤发病率中排名第一^[1]。根据癌组织浸润的深度可以把胃癌分为早期,进展期(中、晚期)。早期胃癌一般没有症状或者症状不明显。当患者可以明显感觉到临床症状时,大多已经属于晚期胃癌,目前来说胃癌的主要治疗方式有手术,放射治疗、化疗。在化疗药物的基础上联合使用靶向治疗胃癌,益受到关注,研究表明靶向药物能够增加化疗的效果,但是目前还没有标准治疗方案。HER2——人类表皮生长因子,在肿瘤细胞中高表达,在健康人体内不表达或者微量表达。研究者对于其与胃癌的关系进行了一系列研究,研究认为 HER2 的过量表达可以促进肿瘤细胞的增殖和转移^[2]。西妥昔单抗(HCP)是一种 HER2 靶向药物,能够与多种癌细胞表面上抗表皮生长因子受体结合,阻断酪氨酸激酶的磷酸化途径,导致细胞信号转导途径的阻断,从而减缓肿瘤增殖,诱导癌细胞凋亡^[3]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选自本院 2011 年 1 月~2013 年 1 月病理组织上确诊为胃癌患者 42 例,且经 HER2 表达阳性[首先采用免疫组织化学法(IHC),HER2 表达水平 3⁺,或者 2⁺且在此荧光原位杂交法(FISH)1⁺即确

定为阳性],其中肝转移 8 例,肺转移 10 例,淋巴结转移 9 例,腹腔转移 22 例。42 例患者分为 2 组,西妥昔单抗组 23 例用西妥昔单抗联合氟尿嘧啶、伊立替康治疗,化疗组 19 例使用氟尿嘧啶、伊立替康治疗。西妥昔单抗组 23 例,男 14 例,女 9 例,年龄 32~72 岁,平均年龄 51 岁;化疗组 19 例,男 10 例,女 9 例,年龄 32~71 岁,平均年龄 50 岁。在年龄、性别、病理分型、临床分期等方面差异无显著性($P>0.05$)。参与本实验的患者知情且签署知情同意书,经本院伦理委员会批准。

1.2 化疗方案

化疗组化疗方案:伊立替康 80 mg/m²,静脉滴注,第 1 天;5-FU 400 mg/m²,静脉推注,第 1 天和第 2 天;亚叶酸钙 200 mg/m²,静脉滴注,第 1 天和第 2 天。西妥昔单抗组在化疗组药物基础上加用西妥昔单抗(赫赛汀)首剂量 4 mg/kg,维持剂量 250 mg/kg,溶于 0.9%生理盐水 250 ml,静脉滴注,每日使用。2 周为一个疗程,4 个疗程对临床疗效进行评定。患者在化疗前半个小时服用托烷司琼(4 mg)预防恶心、呕吐等由化疗引起的消化道反应。

1.3 疗效的评定

以 WHO 规定为评定标准:肿瘤可测量病灶完全消失且消失时间>1 个月为完全缓解(CR);肿瘤可测量病灶缩小一半以上,且时间不<4 周为部分缓解(PR);肿瘤可测量病灶缩小<50%或增大>25%为稳定(SD);肿瘤可测量病灶增大>25%或有新病灶出现为无效或进展(PD)。有效率(RR)=PR+CR,疾病控制率(TCR)=PR+CR+SD。不良反应评价标准为 WHO 规定。

收稿日期:2015-04-28

作者简介:孟 威,女,本科,主治医师,研究方向:乳腺癌,肺癌,消化道肿瘤

通讯作者:孟 威,E-mail:lihuahe48@126.com

1.4 生存期

所有患者治疗结束后进行随访,计算 24 个月内的生存率和生存期。

1.5 统计学处理

采用 SPSS16.0 进行统计学处理,计量资料 t 检验,计数资料 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

西妥昔单抗组完全缓解 1 例,部分缓解 11 例,稳定 7 例,进展 5 例,治疗有效率为 52.2%,疾病控

制率为 78.3%。化疗组完全缓解 0 例,部分缓解 7 例,稳定 4 例,进展 8 例,治疗有效率为 36.8%,疾病控制率为 57.9%。西妥昔单抗组与化疗组比较,治疗有效率和疾病控制率均较高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 不良反应比较

西妥昔单抗组与化疗组患者均出现不良反应,均属于Ⅰ度和Ⅱ度的轻度不良反应。主要不良反应类型有腹泻、恶心呕吐、肝功能损害、骨髓抑制、皮疹。西妥昔单抗组各类型不良反应率均低于化疗组,与化疗组比较差异有统计学意义,见表 2。

表 1 2 组患者治疗临床疗效评定 例(%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效率	疾病控制率
西妥昔单抗组	23	1(0.04)	11(47.8)	7(30.4)	5(21.8)	12(52.2) ¹⁾	18(78.3) ¹⁾
化疗组	19	0(0)	7(36.8)	4(21.0)	8(42.1)	7(36.8)	11(57.9)

与化疗组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

表 2 2 组不良反应的比较 例(%)

组别	腹泻	恶心、呕吐	肝功能损害	骨髓抑制	皮疹
西妥昔单抗组	6(26.1) ¹⁾	10(43.5) ¹⁾	4(17.4) ¹⁾	10(43.5) ¹⁾	8(34.8) ¹⁾
化疗组	9(47.4)	13(68.4)	7(36.8)	15(78.9)	11(57.9)

与化疗组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.3 24 个月内生存期比较

西妥昔单抗组与化疗组比较,生存期没有明显区别,差异不存在统计学意义。表明增加西妥昔单抗没有增加患者的生存期。但是西妥昔单抗组生存率(86.9%)明显高于化疗组生存率(68.4%)。

表 3 2 组 24 个月内生存期比较

组别	生存期/月	生存率/%
西妥昔单抗组	16.3±4.2	86.9 ¹⁾
化疗组	15.5±3.2	68.4

与化疗组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

随着胃癌分子生物学的深入,使用靶向药物治疗胃癌已经成为一个热点。进入临床研究的靶向药物的类型主要有:①单克隆抗体:如西妥昔单抗、曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、马妥珠单抗等。Wöll 等^[4]的研究报道在化疗基础上联合使用西妥昔单抗可以提高治疗缓解率,总生存率,但对总的生存期并没有显著影响。本研究结果与此一致。Bang 等^[5]研究报道曲妥珠单抗联合化疗组的有效率为 47.3%,较化疗组明显升高 34.5%。②小分子抑制剂:如依维

莫司、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼等。Van CUT-SEM 等^[6]的研究报道了胃癌晚期患者,化疗基础上联合使用依维莫司进行治疗,结果显示 6 个月疾病控制率由 4.3%提高到 12.0%。③其他类型:硼替佐米、马立马司他、伏立诺他、HSP90 抑制剂等。

HER2 属于表皮受体因子家族,处于人染色体 17 q21,转录表达一种跨膜糖蛋白。它功能结构包括以下几部分:胞外配体结合域、胞内酪氨酸激酶域、以及螺旋状跨膜部分^[7]。HER2 在机体正常的情况下是非激活状态,当受到来自于体内或体外的某些刺激后可激活,研究表明 HER2 能抑制细胞凋亡、促进细胞分裂与增殖^[8]。HER2 在卵巢癌、乳腺癌、非小细胞癌、胃癌等肿瘤中具有高表达的特点^[9]。

本研究选取 42 例 HER2 阳性晚期胃癌患者,探究西妥昔单抗联合氟尿嘧啶、伊立替康治疗 HER2 阳性胃癌的临床疗效,并跟踪随访 24 个月,联用西妥昔单抗组提高了治疗有效率,减少不良反应发生,提高了生存率。但是对于患者的生存期没有显著作用。实验研究表明化疗药物的基础上联合靶向药物治疗晚期胃癌具有一定的临床推广价值。

(下转第 735 页)

病毒感染的安全性更高,与童笑梅于 2010 年研究结果基本一致^[15]。

综上所述,清开灵相比于利巴韦林治疗肠道病毒感染的临床疗效更加显著,症状消失时间缩短,不良反应发生率较低,安全性较高,可有效改善患者的生活质量,能够作为一种理想治疗方法进一步扩大样本量进行研究并推广。

参考文献

[1] 赵 兵.重症肠道病毒感染的临床治疗[J].中国医药指南,2015,13(1):456-457.

[2] 钱素云.肠道病毒 71 感染流行对我国儿科急救专业的影响[J].中华急诊医学杂志,2011,20(5):454-455.

[3] 皮玉山.新生儿肠道病毒感染的高危因素分析[J].中国实用医药,2012,7(1):92-93.

[4] CHANG L Y, LIN T Y, HSU K H. Clinical features and risk factors of pulmonary oedema after enterovirus 71 related hand, foot, and mouth disease[J]. Lancet, 2013, 35(19):1890-1891.

[5] 徐 芳,王福建,倪彩君.清开灵与利巴韦林治疗呼吸道合胞病毒肺炎患儿的疗效对比[J].中国现代医生,2011,49(7):456-457.

[6] 邱 欢,李振兴,朱童娜,等.疏风解毒胶囊体内抗病毒作用的实验研究[J].中药新药与临床药理,2014,25(1):456-457.

[7] 黄良胜.清开灵注射液解热抗炎作用的实验研究[J].中国合理用药杂志,2012,3(1):6-7.

[8] 刘敬霞,李建生.清开灵的药理作用及不良反应[J].河南中医,2011,22(3):55-57.

[9] 高荣梅,李兴琼,何维英,等.利巴韦林注射液体外抗流感病毒作用研究[J].药学学报,2010,6(3):403-404.

[10] 莫赵芳.利巴韦林联合清开灵注射剂不良反应及处理[J].中国医药科学,2013,3(21):456-457.

[11] 陈宗茹.清开灵注射液等三联直肠给药治疗急性上呼吸道感染高热 45 例疗效观察[J].青海医药杂志,2014,44(10):456-457.

[12] TSAO K C, CHANG P Y, NING H C. Use of molecular assay indagnosis of hand, foot and mouth disease caused by enterovirus 71 or coxsackievirus A16[J]. J Virol Methods, 2012, 15:915-916.

[13] LUM L C, WONG K T, LAM S K. Neurogenic pulmonary edema and enterovirus 71 encephalomyelitis [J]. Lancet, 2013, 35:1391-1392.

[14] 李建国,曲 东,李 颖,等.流行性病毒感染致危重症儿童急性肾损伤临床分析[J].中华儿科杂志,2011,49(1):890-891.

[15] 童笑梅.新生儿肠道病毒感染的诊疗现状[J].中国新生儿科杂志,2010,12(2):78-79.

(上接第 732 页)

参考文献

[1] MOEHLER M, MUELLER A, TRARBACH T, et al. Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced gastroesophageal cancer: a prospective multi-center biomarker-oriented phase II study[J]. Ann Oncol, 2011, 22: 1358-1366.

[2] 谭景浪.胃癌相关基因 Her 2 的研究新进展[J].当代医学,2014,20(3):14-15.

[3] 王李杰,白 莉,焦顺昌.胃癌靶向治疗的研究进展[J].世界华人消化杂志,21(24):2385-2396

[4] WöLL E, GREIL R, EISTERER W, et al. Oxaliplatin, irinote-can and cetuximab in advanced gastric cancer. A multicenter phase II trial(Gastric-2) of the Arbe-itsgemeinschaft Medikamentöse Tumorthherapie (AGMT)[J]. Anticancer Res, 2011, 31:4439-4443.

[5] BANG Y J, VANCUTSEM 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, 376:687-697.

[6] VAN CUTSEM E, YEH K-H, BANG Y-J, et al. Phase III trial of everolimus in previously treated patients with advanced gastric cancer:GRANITE-1[J]. J Clin Oncol, 2012, 30:abstr LBA3.

[7] GSCHWIND A, FISCHER O M, ULLRICH A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4: 361-370.

[8] SIRICA A E. Role of ErbB family receptor tyrosine kinases in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14:7033-7058.

[9] 林绵辉,吴芳,邓小戈,等.曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性早期乳腺癌患者预后的 Meta 分析[J].循证医学,2006,6(6):352-356.