

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.01.013

· 临床研究 ·

曲妥珠单抗联合紫杉醇 + 替吉奥二线治疗 HER-2 阳性转移性晚期胃癌的疗效

周宁¹, 周洋², 唐勇¹ (1. 新疆医科大学附属肿瘤医院 消化内科, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学附属肿瘤医院 骨科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

[摘要] **目的:** 评价曲妥珠单抗联合紫杉醇 + 替吉奥方案二线化疗治疗人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 阳性的晚期胃癌的临床效果及安全性。**方法:** 收集新疆医科大学附属肿瘤医院消化内科 2012 年 1 月至 2014 年 3 月收治的 17 例既往一线治疗进展的 HER-2 阳性转移性晚期胃癌患者的临床资料, 患者既往接受奥沙利铂联合氟尿嘧啶方案化疗进展后, 观察二线应用曲妥珠单抗联合紫杉醇 + 替吉奥方案化疗的疗效和不良反应。**结果:** 17 例患者均可评价疗效, 部分缓解 4 例, 疾病稳定 7 例, 疾病进展 6 例, 客观有效率 4/17, 疾病控制率为 11/17; 中位无进展生存时间和中位总生存时间分别为 6.5 个月 (95% CI 为 4.9 ~ 11.1 个月) 和 11.9 个月 (95% CI 为 8.7 ~ 13.8 个月)。全组患者最常见的不良反应为食欲下降、粒细胞减少、乏力、脱发, 且多为 1 ~ 2 级。在曲妥珠单抗可能相关的不良反应方面, 未观察到左心室射血分数明显降低, 亦无心脏不良事件发生。**结论:** 曲妥珠单抗联合紫杉醇 + 替吉奥方案化疗二线治疗 HER-2 阳性的晚期胃癌安全有效, 有必要深入研究。

[关键词] 胃癌; 曲妥珠单抗; 人表皮生长因子受体 2; 紫杉醇; 替吉奥; 二线化疗

[中图分类号] R735.2; R730.54

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)01-0079-04

Effect of trastuzumab combined with paclitaxel and S-1 chemotherapy on treating metastatic HER2-positive advanced gastric carcinoma

ZHOU Ning¹, ZHOU Yang², TANG Yong¹ (1. Department of Gastroenterology, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumuqi 830000, Xinjiang, China; 2. Department of Orthopaedics, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumuqi 830000, Xinjiang, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy and safety of trastuzumab combined with paclitaxel and “tegafur gimeracil and oteracil potassium” (S-1) chemotherapy in the second-line treatment for HER-2-positive advanced gastric carcinoma. **Methods:** Seventeen by gone cases of chemo-refractory advanced gastric carcinoma treated in Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University from January 2012 to March 2014 were included in this study. The patients were previously treated with chemotherapy regimen of oxalipatin combined with fluorouracil. Therapeutic effect and adverse reactions were evaluated in the second-line treatment with trastuzumab combined with paclitaxel and S-1. **Results:** The therapeutic effect of all the 17 patients were evaluated with partial alleviated in 4 cases, stable disease in 7 cases and disease progression in 6 cases, the objective effective rate was 4/17 and disease control rate was 11/17; The median progress free survival time (PFS) was 6.5 months (95% CI 4.9 - 11.1) and median overall survival time (OS) was 11.9 months (95% CI 8.7 - 13.8). Among the 17 cases, loss of appetite, neutropenia, fatigue and hair loss were the most frequent adverse events, and most of them were at level 1 - 2. In the aspect of possible trastuzumab-related adverse events, no obvious decreasing in left ventricular ejection fraction and adverse events related to cardiac was observed. **Conclusion:** Second-line chemotherapy of trastuzumab combined with paclitaxel and S-1 is effective and safe in treating patients with HER2-positive advanced gastric carcinoma.

[基金项目] 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (No. 2013211A067); 新疆医科大学科研创新基金资助项目 (No. XJC201384)。Project supported by the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (No. 2013211A067), and the Scientific Research Innovation Foundation of Xinjiang Medical University (No. XJC201384)

[作者简介] 周宁 (1980 -), 女, 新疆乌鲁木齐市人, 硕士, 主治医师, 主要从事消化肿瘤内科治疗, E-mail: 554905441@qq.com

[通信作者] 唐勇 (TANG Yong, corresponding author), E-mail: ae717ty@163.com

[**Key words**] gastric carcinoma; trastuzumab; human epidermal growth factor receptor-2; paclitaxel; “tegafur gimeracil and oteracil potassium”(S-1); second-line chemotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(1): 79-82. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.01.013]

胃癌是全球常见的恶性肿瘤,多数胃癌患者确诊时已属于中晚期,已丧失手术机会,强烈的化疗成为主要的治疗手段^[1]。铂类药物与氟尿嘧啶联合化疗是目前公认的治疗晚期胃癌的一线方案^[2-3],国外临床研究报道该方案总有效率为44.9%^[4]。虽然化疗能够延长患者生存期,但随着治疗时间的延长,容易发生耐药导致治疗失败^[5]。人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)介导的磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, P13K)-蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)转导通路,可调节下游细胞凋亡因子,控制肿瘤细胞的转移和化疗药物的耐药性^[6]。在胃癌中HER-2的过表达率为7%~34%,在胃癌的发生发展中起着关键作用^[7-8]。研究显示,抗HER-2单抗-曲妥珠单抗联合FP方案一线化疗治疗HER-2阳性晚期胃癌,较单纯化疗可显著延长患者的生存时间^[9]。在2011年美国国家综合癌症网络(NCCN)更新的胃癌治疗指南中,将曲妥珠单抗联合化疗列入HER-2阳性胃和胃食管结合部腺癌的一线治疗方案推荐。但在胃癌的二线治疗中,曲妥珠单抗的疗效和安全性尚缺乏相关性研究^[10-11]。本文收集2012年1月至2014年3月新疆医科大学附属肿瘤医院消化内科收治的既往一线治疗进展的17例HER-2阳性转移性胃癌、接受曲妥珠单抗联合紫杉醇+替吉奥方案化疗患者的临床病理资料,旨在评价曲妥珠单抗联合紫杉醇+替吉奥(“tegafur gimeracil and oteracil potassium”, S-1)方案化疗一线治疗失败后HER-2阳性转移性晚期胃癌患者的疗效和安全性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2012年1月至2014年3月在新疆医科大学附属肿瘤医院消化内科收治的17例晚期胃癌患者,其中男性11例,女性6例;年龄29~73岁,中位年龄55岁。纳入标准:(1)病理组织学确诊为腺癌,中高分化腺癌11例,低分化腺癌6例;Lauren分型为肠型11例,弥漫型4例,混合型2例;(2)影像学等检查证实为转移性晚期胃癌并有可评价病灶;(3)一线接受奥沙利铂联合氟尿嘧啶方案化疗进展,停药4周以上;(4)KPS评分 \geq 60分,中

位80分;(5)预计生存时间 \geq 2个月;(6)HER-2阳性的判读标准为免疫组织化学法HER-2 3+和(或)荧光原位杂交法检测到HER-2基因扩增,IHC检测HER-2 3+11例,IHC检测HER-2 2+经FISH确认扩增者6例;(7)接受曲妥珠单抗联合化疗二线治疗至少2个周期;(8)无性别、年龄限制。排除标准:(1)基线期左心室射血分数(LVEF) $<$ 50%;(2)对曲妥珠单抗或化疗药物存在应用禁忌;(3)随访资料不完整或拒绝接受随访者。

1.2 治疗方法

曲妥珠单抗(瑞士罗氏公司440 mg/支)首次给予负荷剂量8 mg/kg,然后6 mg/kg静脉注射;紫杉醇注射液(四川太极制药30 mg/支)150 mg/m²,第一天,静脉注射;替吉奥胶囊(山东新时代药业20 mg \times 42粒)40 mg/m²,2次/d,第1~14天,口服;均3周为1周期。

1.3 疗效和不良反应评价标准

根据实体瘤的疗效评价标准评价疗效,每6周评价疗效。计算客观有效率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、部分缓解(partial remission, PR)和疾病进展(progression of disease, PD),病情无进展者继续治疗直至疾病进展或不良反应无法耐受或患者拒绝治疗。观察患者的无进展生存时间(progression-free survival, PFS)。治疗结束后,每2~3个月随访患者的生存情况,观察总生存时间(overall survival, OS)。每3个月监测心脏LVEF的变化。以美国国立癌症研究所常见毒性反应标准评价不良反应。

1.4 统计学处理

数据以SPSS 17.0软件进行统计学分析,采用Kaplan-Meier法分析比较患者无进展生存时间和总生存时间。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 曲妥珠单抗联合紫杉醇+替吉奥治疗HER-2阳性晚期胃癌的疗效

17例患者均可评价疗效,部分缓解(PR)4例;疾病稳定(SD)7例,患者症状改善,KPS评分提高,临床获益;疾病进展6例。客观有效率4/17,疾病控制率为11/17;中位无进展生存时间为6.5个月

(95% CI 为 4.9 ~ 11.1 个月), 中位总生存时间为 11.9 个月(95% CI 为 8.7 ~ 13.8 个月)。

2.2 曲妥珠单抗联合紫杉醇 + 替吉奥治疗 HER-2 阳性晚期胃癌的不良反应

全组患者最常见的不良反应为 1~2 级恶心、呕吐等消化道反应, 粒细胞减少、乏力及脱发、神经毒性, 多为紫杉醇药物不良反应, 可耐受(表 1)。有 1 例患者应用曲妥珠单抗 30 min 后出现寒战, 对症治疗后好转, 未影响药物使用。未观察到 LVEF 值降低具有临床意义的病例。至末次随访日期(2014 年 9 月 21 日), 全组患者均进行随访, 其中 12 例死亡, 4 例仍生存, 1 例失访。中位随访时间为 19.6 个月, 有 2 例未进展, 仍使用曲妥珠单抗 1 例。

表 1 17 例转移性晚期胃癌应用曲妥珠单抗联合紫杉醇方案化疗不良反应(n)

Tab. 1 Adverse reactions of trastuzumab combined paclitaxel chemotherapy in 17 cases of metastatic advanced gastric cancer(n)

Adverse reactions	N	1-2 grade	3-4 grade
Neutrophils reduced	14	10	4
Thrombocytopenia	5	4	1
Hemoglobin decreased	6	6	0
Nausea and vomiting	15	14	1
Loss of appetite	14	13	1
Diarrhea	2	2	0
Peripheral neuritis	9	6	3
Weak	9	6	3
Muscle pain	12	10	2
Hair loss	13	10	3
Flushed face	14	13	1
Chills and fever	1	1	0

3 讨论

HER-2 属于人表皮生长因子受体家族成员, 在多种肿瘤中均有过度表达。该蛋白通过其胞外区与不同配体结合, 从而启动细胞内多种分子信号, 影响细胞的增殖、转移、黏附、分化等。曲妥珠单抗是一种人源化单克隆抗体, 选择性作用于 HER-2 过表达肿瘤细胞。研究表明, 曲妥珠单抗与细胞膜上的 HER-2 受体结合后, 可促进细胞的凋亡、抑制细胞

增殖; 曲妥珠单抗还可以抑制肿瘤血管生成; 以及通过增强免疫球蛋白的抗肿瘤活性而发挥抗肿瘤作用^[12]。近年来, HER-2 在胃癌中的表达及曲妥珠单抗在胃癌中的应用受到广泛关注^[13]。针对 HER-2 的曲妥珠单抗联合一线化疗药物应用于晚期胃癌及胃食管结合部腺癌, 第一次使晚期胃癌患者的总生存时间 > 1 年, 已成为胃癌药物治疗史上的重大突破。而目前在胃癌的二线治疗中尚无标准方案, 疗效也不尽如人意, 迫切需要耐受好、疗效高的治疗药物提高有效率, 延长患者生存期, 改善其生活质量。那么曲妥珠单抗联合化疗有无可能在二线治疗中使患者获得显著的生存优势呢? 目前仅有几个个案报道^[10-11], 缺乏临床研究结果确认。现在仅有的一项 II 期前瞻性研究(HERBIS-5)拟采用曲妥珠单抗联合伊立替康治疗既往化疗失败的 HER-2 阳性晚期胃癌^[14]。

目前有多个已完成的胃癌二线治疗研究, 包括韩国关于多西他赛或伊立替康对照最佳支持治疗的研究, 化疗组的中位 OS 为 5.3 个月^[15]; WJOG4007 研究是关于紫杉醇对照伊立替康二线治疗, ORR 为 20.9% 或 13.6%, PFS 为 2.3 ~ 3.6 个月, OS 仅为 8.4 ~ 9.5 个月^[16]; GRANITE-1 研究关于使用依维莫司组患者的中位 OS 为 5.4 个月^[17]。Li 等^[18]的研究显示小分子酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼二、三线治疗晚期胃癌的中位 OS 仅为 4.87 个月; 而 TyTAN 研究, 对于 HER-2 过表达耐药晚期胃腺癌患者, 口服拉帕替尼联合紫杉醇二线治疗, 中国亚组的中位 OS 为 9.7 个月^[19]。对比紫杉醇联合替吉奥二药化疗, 国内的研究^[20-21]显示患者的 DFS 为 4.7 ~ 5.7 个月, PFS 为 5.2 个月; OS 为 6.8 ~ 8.6 个月, 中位 OS 为 7.7 个月。本研究结果显示, 曲妥珠单抗联合紫杉醇 + 替吉奥二线治疗晚期胃癌的 ORR 为 4/17, DCR 为 11/17, 中位 PFS 和中位 OS 分别为 6.5 和 11.9 个月, 对比以上各研究, 本研究中的 PFS 及 OS 均有明显优势。另有研究^[22]报道 16 例二线治疗胃癌及胃食管结合部癌患者中, PR 3 例(18.8%), SD 7 例(43.8%), DCR 为 62.5%; 4 例 SD 患者症状改善, 临床受益; 中位 PFS 和中位 OS 分别为 6.1 个月和 10.4 个月, 同本研究结果相似, 均提示曲妥珠单抗联合紫杉醇方案治疗既往化疗失败的 HER-2 阳性晚期胃癌可能较单纯化疗有一定优势。

尽管本研究结果初步显示, 曲妥珠单抗联合紫杉醇 + 替吉奥方案化疗二线治疗既往耐药的 HER-2 阳性胃癌是安全有效的, 但因样本量较少且为回顾性研究, 研究结果可能存在偏倚, 仍需今后开展大样

本的前瞻性研究予以进一步验证, 由此我们希望将曲妥珠单抗应用于 HER-2 阳性的耐药胃癌的二线治疗中, 能够进一步推动晚期胃癌二线治疗的进步。

[参 考 文 献]

- [1] SUN Y, MA S L. Treatment of advanced gastric cancer: current strategies and future perspectives [J]. *Chin J Cancer Prevent Treat*, 2010, 17(s): 395-398. DOI:10.1093/annonc/mdn321.
- [2] NERI B, PANTALEO P, GIOMMONI E, et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin and epirubicin as first-line treatment in advanced gastric carcinoma: a phase II study [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(7): 1043-1046. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603644.
- [3] 王浩, 刘超, 周少飞, 等. 改良 FOLFOX7 方案对 III 期胃癌新辅助化疗的临床观察 [J]. *疑难病杂志*, 2012, 11(3): 186-188. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2012.03.013.
- [4] LEE K W, LEE K Y, ZANG D Y, et al. Phase I/II study of weekly oraxol for the second-line treatment of patients with metastatic or recurrent gastric cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(23): 4543-4548. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0202.
- [5] SCHINZARI G, CASSANO A. Targeted therapy in advanced gastric carcinoma: the future is beginning [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(8): 1026-1038. DOI: 10.2174/0929867321666131129124054.
- [6] LIU S Q, YU J P, YU H G, et al. Activation of Akt and ERK signalling pathways induced by etoposide confer chemoresistance in gastric cancer cells [J]. *Dig Liver Dis*, 2006, 38(5): 310-318. DOI:10.1016/j.dld.2006.01.012.
- [7] HOFMANN M, STOSS O, SHI D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study [J]. *Histopathology*, 2008, 52(7): 797-805. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x.
- [8] TANNER M, HOLLMEN M, JUNTILA T T, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase α gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(2): 273-278. PMID: 15668283.
- [9] BANG Y J, YAN C 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. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- [10] WEJSSINGER F, REYMOND M, DUMKE K, et al. Successful treatment of a patient with HER2-positive metastatic gastric cancer with third-line combination therapy with irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and trastuzumab(FOLFIRI-T) [J]. *Onkologie*, 2011, 34(11): 548-551. DOI:10.1159/000332226.
- [11] MURATA Y, MATSUURA T, KANOSHIMA K, et al. A case of HER2-positive gastric cancer successfully treated with trastuzumab plus capecitabine plus cisplatin chemotherapy as third-line treatment [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2013, 40(7): 933-936. PMID:23863740.
- [12] PARHI P, SAHOO S K. Trastuzumab guided nanotheranostics: a lipid based multifunctional nanoformulation for targeted drug delivery and imaging in breast cancer therapy [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009, 9(3): 419-438. DOI:10.1016/j.jc.2015.03.049.
- [13] PARK D I, YUN J W, PARK J H, et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer [J]. *Dig Dis Sci*, 2006, 51(8): 1371-1379. DOI:10.1007/s10620-005-9057-1.
- [14] SAKAI D, SATOH T, KUROKAWA Y, et al. A phase II trial of trastuzumab combined with irinotecan in patients with advanced HER2-positive chemo-refractory gastric cancer: osaka gastrointestinal cancer chemotherapy study group OSGI203 (HERBIS-5) [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(8): 838-840. DOI:10.1093/jjco/hyt083.
- [15] SHITARA K, MATSUO K, MURO K, et al. Progression-free survival and post-progression survival in patients with advanced gastric cancer treated with first-line chemotherapy [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(8): 1383-1389. DOI: 10.1007/s00432-013-1452-y.
- [16] KANG J H, LEE S I, LIRA D H, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(13): 513-518. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.4585.
- [17] CHIN K, MURO K, DOI T, et al. Phase III trial of everolimus (EVE) in previously treated patients with advanced gastric cancer (AGC): results of Japanese population: GRANITE-1 [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(11): 19-19.
- [18] LI J, QIN S, XU J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26): 3219-3225. DOI:10.1200/JCO.2013.48.8585.
- [19] SUN G P, SUN Y, XU R H, et al. The Chinese subgroup from a randomized phase III study of lapatinib in combination with weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone as second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer(AGC) in Asian countries [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(suppl): 4109.
- [20] 刘永钟, 彭杰文, 林贵南, 等. 替吉奥联合紫杉醇二线化疗方案治疗晚期胃癌的疗效观察 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15(26): 3062-3064. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2012.09.065.
- [21] 姜敏, 曾越灿, 吴荣, 等. 替吉奥联合紫杉醇治疗晚期胃癌的疗效分析 [J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(5): 52-56. DOI:10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.014.
- [22] 张小田, 伍远航, 龚继芳, 等. 曲妥珠单抗联合化疗治疗人表皮生长因子受体 2 阳性的耐药晚期胃或胃食管结合部腺癌的疗效和安全性 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2014(3): 223-227. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.03.014.

[收稿日期] 2015 - 10 - 25

[修回日期] 2015 - 12 - 25

[本文编辑] 党瑞山