

· 论 著 ·

尼妥珠单抗联合化疗治疗 30 例晚期非小细胞肺癌的临床观察

胡兴胜, 李峻岭*, 李逸群, 王燕, 郝学志, 刘雨桃, 石远凯

(中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科, 北京 100021)

【摘要】 目的: 回顾性分析尼妥珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效和安全性。方法: 纳入中国医学科学院肿瘤医院 2011 年 1 月至 2014 年 12 月 30 例经病理组织学或细胞学确诊的晚期非小细胞肺癌患者, 其中腺癌 19 例、鳞状细胞癌 8 例、未知型 3 例。所有患者均接受尼妥珠单抗联合化疗的治疗, 其中 19 例采用含铂类方案, 11 例采用非含铂类方案。尼妥珠单抗给药剂量为 200 mg, 静脉给药, 每周 1 次。尼妥珠单抗联合化疗作为一线方案患者 5 例, 二线方案 9 例, 三线及以上方案 16 例。每治疗 2 个周期后按照实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 1.1 进行疗效评价; 采用 NCI-CTCAE3.0 标准评价不良反应。结果: 30 例患者均完成了至少一次疗效评价, 其中无完全缓解 (CR), 部分缓解 (PR) 5 例, 疾病稳定 (SD) 12 例, 病情进展 (PD) 13 例; 客观缓解率 (ORR) 为 16.7% (5/30), 疾病控制率 (DCR) 为 56.7% (17/30), 中位无进展生存时间 (PFS) 为 89 d (74~104 d), 中位总生存时间 (OS) 为 307d (197~417 d)。进一步分析显示, 腺癌患者中位 OS 显著长于鳞癌患者 (327 d vs 185 d, $P=0.008$)。药物安全性评价结果显示尼妥珠单抗联合化疗的安全性良好。结论: 尼妥珠单抗联合化疗治疗非小细胞肺癌疗效确切, 不良反应较轻, 值得临床进一步研究。

【关键词】 尼妥珠单抗; 非小细胞肺癌; 化疗

【中图分类号】 R734.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)03-0011-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.03.003

Nimotuzumab in combination with chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer

HU Xing-sheng, LI Jun-ling*, LI Yi-qun, WANG Yan, HAO Xue-zhi, LIU Yu-tao, SHI Yuan-kai

(Department of Medical Oncology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

【Abstract】 **Objective:** To retrospectively analyze the efficacy and safety of nimotuzumab combined with chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods:** Thirty NSCLC patients were confirmed by histopathology or cytopathology, including 19 cases of adenocarcinoma, 8 cases of squamous cell carcinoma and 3 cases of unknown origin. Nineteen patients received platinum-based chemotherapy in combination with nimotuzumab and 11 patients received non-platinum-based chemotherapy in combination with nimotuzumab (nimotuzumab 200 mg, iv qw). Nimotuzumab was adopted as first-line therapy in 8 patients, as second-line therapy in 12 patients and as third-line or other therapy in 10 patients. The efficacy was evaluated according to Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1.1). National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE 4.03) was applied to assess safety. **Results:** All patients accomplished efficacy evaluation at least once, with none reached complete remission (CR). Five patients achieved partial remission (PR), 12 patients maintained stable disease (SD), and 13 patients underwent disease progression. The objective response rate (ORR) was 16.7% (5/30) and disease control rate (DCR) was 56.7% (17/30). The median overall survival (OS) and median progression free survival (PFS) time was 307 (197~417) and 89 days (74~104) respectively. Prolonged OS was observed in adenocarcinoma patients compared with squamous cell carcinoma patients ($P=0.008$). Safety analysis showed that nimotuzumab in combination with chemotherapy was well tolerated. **Conclusion:** The regimen of nimotuzumab in combination with chemotherapy showed promising efficacy

[收稿日期] 2016-04-13

[基金项目] 吴阶平医学基金会基金 (320.6750.13199)

[作者简介] 胡兴胜, 男, 副主任医师; 研究方向: 肺癌; Tel: (010) 87787471; E-mail: huxingsheng66@163.com

[通讯作者] *李峻岭, 男, 主任医师; 教授, 研究方向: 肺癌; Tel: (010) 87787471; E-mail: drlijunling@vip.163.com

and was well tolerated for patients with advanced NSCLC.

【Key words】 Nimotuzumab; Advance non-small cell lung cancer; Combination chemotherapy; Targeted therapy

近年来,肺癌的发病率和死亡率呈现逐年上升趋势,死亡率高居所有肿瘤中的第一位,严重威胁着人类的健康;而非小细胞肺癌(NSCLC)是其主要类型,约占全部肺癌的80%^[1-3]。大多数患者在就诊时即表现为局部晚期或全身转移。因此,化疗是NSCLC的重要治疗手段。目前对于晚期NSCLC尚无最佳化疗方案,临床上多采用以铂类药物为基础的联合化疗^[4]。目前,随着肿瘤生物学的发展,分子靶向治疗成为NSCLC的新疗法^[5-7]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种具有酪氨酸激酶活化作用的受体,其参与了细胞的增殖、生长、迁移和侵袭,在肿瘤形成和发展中起到重要作用。研究发现,大多数NSCLC肿瘤组织表达或高表达EGFR^[8-10]。尼妥珠单抗(Nimotuzumab)是一种高度人源化的单克隆抗体,它能够竞争性地结合EGFR,阻断EGFR介导的下游信号转导通路,从而抑制肿瘤细胞增殖、分化,促进细胞凋亡,显著提高化疗效果^[11-13]。笔者旨在探讨尼妥珠单抗联合化疗药物治疗晚期NSCLC的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2011年1月至2014年12月中国医学科学院肿瘤医院内科收治的30例接受尼妥珠单抗联合化疗治疗的Ⅳ期NSCLC患者的病例资料。其中男性20例,女性10例。中位年龄为53岁(34~70岁)。所有患者治疗前均有可测量靶病灶。基线血常规、肝肾功能及心电图均在正常范围内。患者的基本特征见表1。

1.2 治疗方案

所有病例均接受含尼妥珠单抗的方案治疗,其中使用含铂方案的患者19例,非含铂方案11例,具体的治疗方案见表2。

治疗方法:将尼妥珠单抗200 mg 稀释于250 mL 0.9%的氯化钠注射液中,静脉滴注,给药时程控制在60 min以上,每周1次,尼妥珠单抗给药结束1 h内不滴注除生理盐水以外的其他药物。化疗药物:吉西他滨1 000 mg·m⁻²,静脉注射,第1、8

表1 30例非小细胞肺癌患者的基本临床特征

临床特征	例数 /n	比例 /%
性别		
男	20	66.7
女	10	33.3
年龄		
≤ 55	19	63.3
> 55	11	36.7
化疗情况		
一线	5	16.7
二线	9	30.0
三线及以上	16	53.3
治疗方案		
含铂方案	19	63.3
非含铂方案	11	36.7
病理分类		
腺癌	19	63.3
鳞癌	8	26.7
未知型	3	10
EGFR 突变		
阳性	10	33.3
阴性	12	40
未检测	8	26.7

表2 30例非小细胞肺癌患者接受尼妥珠单抗联合化疗的治疗方案

方案	尼妥珠单抗联合化疗方案	例数	用药情况		
			一线	二线	三线
含铂	培美曲塞+奈达铂	3	0	1	2
	紫杉醇脂质体+卡铂	1	0	0	1
	培美曲塞+卡铂	2	2	0	0
	紫杉醇脂质体+顺铂	1	0	0	1
	多西他赛+奈达铂	3	0	2	1
	替吉奥+奈达铂	1	0	0	1
	吉西他滨+奈达铂	2	0	1	1
	吉西他滨+顺铂	2	1	0	1
	培美曲塞+顺铂	2	0	2	0
	伊立替康+奈达铂	1	0	0	1
不含铂	培美曲塞+奥沙利铂	1	1	0	0
	甲氨蝶呤+厄罗替尼+替莫唑胺	1	0	0	1
	多西他赛	2	0	2	0
	白蛋白紫杉醇	1	0	0	1
	拓扑替康	1	0	0	1
	培美曲塞+吉非替尼	2	0	1	1
	培美曲塞	1	1	0	0
	奈达铂	1	0	0	1
	伊立替康	1	0	0	1
	长春瑞滨+恩度	1	0	0	1

天;多西紫杉醇 $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静脉注射, 第1天;紫杉醇 $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静脉注射, 第1天;培美曲塞 $500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静脉注射, 第1天;长春瑞滨 $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静脉注射, 第1、8天;顺铂 $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静脉注射, 第1~3天;卡铂 $\text{AUC}=4\sim 5$, 静脉注射, 第1天。每2个周期后评估疗效。

1.3 疗效及不良反应评价

患者完成2个周期治疗后, 参照 RECIST 1.1 标准进行疗效评价。评价结果分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 和疾病进展 (progressive disease, PD)。以 CR + PR 计算客观有效率 (objective response rate, ORR), 以 CR+PR+SD 计算疾病控制率 (disease control rate, DCR)。无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 定义为从治疗开始至病情进展或死亡的时间; 总生存期 (overall survival, OS) 定义为从治疗开始至死亡的时间。按照美国国家癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 的常见不良反应评价标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 3.0 评价药物不良反应。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析, 计数资料以率表示, 生存资料分析采用 Kaplan-Meier 法 (Log-Rank 检验), 双侧 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

30 例患者均接受了至少 2 个周期的尼妥珠单抗治疗, 其中 5 例患者接受了 6 个周期以上的治疗。所有患者均未获得完全缓解, 5 例患者达到部分缓解标准 (16.7%, 5/30), 12 例患者疾病处于稳定状态 (40.0%, 12/30), 13 例患者疾病进展 (43.3%, 13/30)。客观缓解率 (ORR) 为 16.7% (5/30), 疾病控制率 (DCR) 为 56.7% (17/30)。

2.2 远期疗效

随访至 2016 年 3 月, 30 例患者中有 24 例死亡, 4 例患者仍在随访中, 2 例患者失访。中位 OS 为 307 d (197~417 d); 中位 PFS 为 89 d (74~104 d)。肿瘤疗效评价达到 CR、PR 和 SD 的患者相比 PD 的患者, OS 有显著延长 ($P=0.003$), 中位 OS 分别为 327 d (约 10.9 个月) 和 127 d (约 4.2 个月) 见图 1。

2.3 OS 与 PFS 的预后因素分析

我们采用 Log-Rank 检验分析各个因素与 OS 和 PFS 的相关性, 结果显示腺癌患者相比鳞癌患者, OS 显著延长 ($P=0.008$), 腺癌患者的中位生存期为 327 d (278~376 d), 鳞癌患者的中位生存期为 185 d (136~234 d), 见图 2。

其他因素 (性别、年龄、化疗情况、靶向情况、治疗方案和治疗周期数) 未显示与 OS 有明显相关性。

对 PFS 进行单因素分析, 结果显示: 治疗周期与 PFS 有显著相关性 ($P=0.025$), 其他因素 (性别、年龄、化疗情况、靶向情况、治疗方案和腺癌/鳞癌) 与 PFS 无显著相关性。

2.4 安全性评价

在整个治疗过程中, 患者对尼妥珠单抗联合化疗的耐受性较好, 未发生严重不良事件。在 30 例患者中, 7 例 (23.4%) 发生 III 级以上白细胞减少; 3 例 (10%) 发生 III 级以上中性粒细胞减少; 3 例 (10%) 患者出现 III 级胃肠道反应。其余均为 II 级以下不良反应, 见表 3。

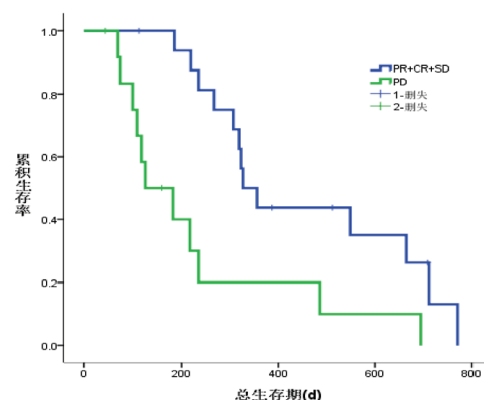


图1 疾病控制与疾病进展非小细胞肺癌患者的 Kaplan-Meier 总生存分析

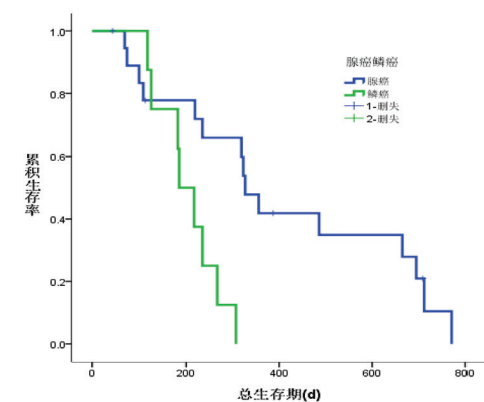


图2 腺癌与鳞癌患者的 Kaplan-Meier 总生存分析

表3 尼妥珠单抗联合化疗治疗30例非小细胞肺癌患者的毒副反应(例)

毒副反应	I级	II级	III级	IV级	合计/%
白细胞下降	12	6	5	2	25 (83.3)
中性粒细胞下降	10	6	2	1	19 (63.3)
血红蛋白减少	10	4	0	0	14 (46.7)
血小板减少	18	3	0	0	21 (70)
便秘	8	2	0	0	10 (33.3)
感染	2	1	0	0	3 (10)
乏力	15	5	0	0	20 (66.7)
皮疹	1	6	0	0	7 (23.3)
肝损伤	3	2	0	0	5 (16.7)
脱发	4	0	0	0	4 (13.3)
末梢N毒性	3	0	0	0	3 (10)
肾功能损伤	1	0	0	0	1 (3.3)
胃肠道反应	6	15	3	0	24 (80)

3 讨论

NSCLC是肺癌最常见的组织类型,多数患者在确诊时已为Ⅲb期或Ⅳ期,化疗在这些患者中有着重要作用。但是,接受常规化疗的患者OS为7.4~9个月,1年生存率仅为31%~43%,因此,我们亟需寻找一种更为有效的治疗方法^[14]。近年来,随着肿瘤生物学的发展,分子靶向治疗成为治疗NSCLC的新方法。

EGFR作为erbB家族的第一个成员,在40%~80%的NSCLC患者中高表达,因此近年来靶向EGFR的治疗在非小细胞肺癌领域倍受关注,被称为肿瘤治疗的又一次飞跃^[9,15-17]。西妥昔单抗作为第一个EGFR拮抗剂,在国内外的多个临床试验中被应用于晚期NSCLC,但是部分患者在加用西妥昔单抗之后因为不能耐受重度皮疹而终止用药^[18]。其中Ⅲ-Ⅳ级的皮疹发生率为11%~22%^[19]。

尼妥珠单抗是一种新型抗EGFR单克隆抗体,具有半衰期长、高选择性和人源化程度高的特点。该药可以特异性阻断肿瘤细胞表面的EGFR与内源性配体的结合,从而阻断细胞信号传导通路,抑制肿瘤细胞增殖,增强肿瘤细胞对于放化疗的敏感性^[20,21]。目前,尼妥珠单抗已被用于治疗鼻咽癌、头颈部癌和结肠癌等,均取得了较好的临床疗效,然而尼妥珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌的临床数据相对缺乏。

本试验纳入了30例接受含尼妥珠单抗方案

治疗的晚期NSCLC患者。疗效评价显示ORR为16.7% (5/30), DCR为56.7%(17/30), 低于文献^[22-26]报道的ORR 25.0%~54.0%和DCR 64.3%~70.3%,这可能与病例数较少、用药剂量和用药方案等有关。此外,本研究的中位PFS为89 d (74~104 d), 中位OS为307 d (197~417 d), 而文献^[22-25]报道的中位PFS为147~234 d (4.9~7.8个月), 中位OS为294~303 d (9.8~10.1个月), 结果基本一致。另外,鲜有文献报道尼妥珠单抗联合化疗是否存在优势人群,本试验试图对多种相关因素进行分层分析,结果显示腺癌患者的中位OS显著长于鳞癌患者(327 d vs 185 d, $P=0.008$); 针对PFS的预后因素分析显示,治疗周期数与PFS显著相关,增加治疗周期能够显著延长PFS ($P=0.025$)。从药物安全性评价来看,皮疹是EGFR抑制剂最常见不良反应,尼妥珠单抗是人源化IgG1型单克隆抗体,不良反应发生率低。本研究中,尼妥珠单抗联合化疗安全性较好,Ⅲ级以上的不良反应少见,且未出现Ⅲ级以上的皮疹。

综上所述,尼妥珠单抗联合化疗治疗晚期NSCLC疗效确切,不良反应较轻。但本研究为回顾性病例分析,入组病例数有限,研究结论仍需进一步的大样本、随机、对照、前瞻性研究来验证。

【参考文献】

[1] 陈俊,熊建萍,应学明,等. 紫杉醇脂质体单药一线治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(12):1423-1425.

[2] Chen, W, Zheng, R, Baade, P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.

[3] 胡作为,赵霞,关江峰,等. 吉非替尼联合DC-CIK细胞治疗晚期肺腺癌的临床疗效观察[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(1):56-59.

[4] 杨新杰,张卉,农靖颖,等. 紫杉醇脂质体联合顺铂方案一线治疗晚期非小细胞肺癌的临床随机对照研究[J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(4):208-212.

[5] 闫庆国,王哲,师建国. 分子靶向治疗引领的肺癌病理诊断与分型进展[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(16):2396-2398.

[6] 姚舒洋,张毅,支修益. 非小细胞肺癌的靶向治疗策略[J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 11(4):38-41.

[7] 詹琼. 肿瘤分子靶向治疗药物的应用进展[J]. 上海医药, 2011, 32(12):577-581.

[8] 张志红,于敏,倪琛琛,等. EGFR在非小细胞肺癌组织中的表达及其初步临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(8):1079-1081.

[9] Brabender J, Danenberg K D, Metzger R, et al. Epidermal growth factor receptor and HER2-neu mRNA expression in non-small cell

- lung cancer is correlated with survival [J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(7):1850-1855.
- [10] Socinski M A. Antibodies to the epidermal growth factor receptor in non small cell lung cancer: current status of matuzumab and panitumumab[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15 Pt 2):s4597-s4601.
- [11] 倪军, 斯晓燕, 王汉萍, 等. 尼妥珠单抗治疗 15 例非小细胞肺癌临床疗效及不良反应的回顾性分析 [J]. 癌症进展, 2014, 12(6):584-588.
- [12] 陈静, 冯林春. 尼妥珠单抗放疗增敏作用研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2013, 34(8):895-898.
- [13] Perez R, Moreno E. EGFR-targeting therapy as an evolving concept: learning from nimotuzumab clinical development [J]. Chin Clin Oncol, 2014, 3(1):5.
- [14] 马进元, 于鹏, 祝毓琳, 等. 晚期或转移性非小细胞肺癌全身治疗进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(S1):164-166.
- [15] 邢荣春, 郑军, 刘伟, 等. E-cadherin 在 EGFR 分子靶向治疗中作用的研究进展 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2013, 25(2):175-177.
- [16] Wei H, Su M, Lin R, et al. Prognostic factors analysis in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer with brain metastases treated with whole brain-radiotherapy and EGFR-tyrosine kinase inhibitors [J]. Oncol Lett, 2016, 11(3):2249-2254.
- [17] Xu N, Fang W, Mu L, et al. Overexpression of wildtype EGFR is tumorigenic and denotes a therapeutic target in non-small cell lung cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(4):3884-3896.
- [18] Takeda M, Kamotoi O, Nishimura Y, et al. Nimotuzumab, a novel monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer: Targets Ther, 2011, 2: 59-67.
- [19] Maki R G, Wathen J K, Patel S R, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected] [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(19):2755-2763.
- [20] Boland W K, Bebb G. Nimotuzumab: a novel anti-EGFR monoclonal antibody that retains anti-EGFR activity while minimizing skin toxicity [J]. Expert Opin Biol Ther, 2009, 9(9):1199-1206.
- [21] 袁智勇, 刘晓斌, 庄洪卿, 等. 尼妥珠单抗不同给药时序对人肺癌细胞系的放射增敏作用 [J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(17):1019-1023.
- [22] Wang H Q, Ren Y G, Qian Z Z, Nimotuzumab combined with gemcitabine and cisplatinas second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer[J]. Thoracic Cancer, 2012, 3(1): 72-78.
- [23] 齐大亮, 王华庆, 李燕, 等. 尼妥珠单抗联合紫杉醇脂质体和卡铂方案治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效与毒副反应 [J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 3(2):152-155.
- [24] 侯晓茹, 魏明琴, 郭勇. 尼妥珠单抗联合紫杉醇脂质体和卡铂方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 重庆医学, 2014, 43(5):539-541.
- [25] Babu K G, Prabhaskar K, Vaid A K, et al. Nimotuzumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter, randomized, open-label Phase II study[J]. Onco Targets Ther, 2014, 7(2): 1051-1060 71051-1060.
- [26] 李兰芳, 王华庆, 刘贤明, 等. 尼妥珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 [J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 3(8):626-628.

质子泵抑制剂标示外使用的循证评价

李慧博^a, 张昭^a, 丁士刚^b, 赵荣生^{a*}

(北京大学第三医院, a. 药剂科, b. 消化科, 北京 100191)

【摘要】 质子泵抑制剂因其强大的抑酸效果, 现已成为全球十大用量最多的药物之一, 并存在很多超说明书外的用法。由于超说明书外使用没有统一用法用量的规定, 且没有法律的约束和保护, 临床使用需要循证医学的评价和指导。笔者通过查阅国内外指南、文献、DRUGDEX® system, 总结质子泵抑制剂 (PPIs) 临床适应证以及标示外使用的情况, 采用 GRADE 卫生保健的系统对现有证据给出评价及推荐意见。

【关键词】 质子泵抑制剂; 循证评价; 标示外使用; 合理用药

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)03-0015-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.03.004

[收稿日期] 2016-04-18

[作者简介] 李慧博, 女, 临床药师; 研究方向: 循证医学、药物治疗学; Tel: (010)82265740; E-mail: liyehuibao@foxmail.com

[通讯作者] * 赵荣生, 男, 主任药师; 副教授; 研究方向: 临床药理学, 药物基因组学; Tel: (010)82265810; E-mail: zhao_rongsheng@163.com