

论著·临床研究

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

侯晓茹¹, 魏明琴², 郭勇³

(1. 河南省新乡市第二人民医院肿瘤内科 453000; 2. 湖北省襄阳市人民医院肿瘤科 441000; 3. 河南省驻马店市中心医院肿瘤科 463000)

摘要:目的 探讨尼妥珠单抗联合紫杉醇脂质体和卡铂治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效和不良反应。方法 将 168 例晚期 NSCLC 患者分为研究组和对照组, 每组各 84 例。研究组给予尼妥珠单抗 200 mg, 每周 1 次, 连用 6 周, 之后改为 200 mg, 每两周 1 次巩固治疗, 至病情进展停用, 紫杉醇脂质体(135 mg/m², 静脉滴注 3 h, 第 1 天)联合卡铂(300 mg/m², 静脉滴注, 第 1 天); 对照组给予紫杉醇脂质体(135 mg/m², 静脉滴注 3 h, 第 1 天)联合卡铂(300 mg/m², 静脉滴注, 第 1 天), 两组均以 21 d 为 1 个周期。结果 研究组总有效率(RR)为 38.1%(32/84), 对照组为 23.8%(20/84), 研究组 RR 明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组主要不良反应有胃肠道反应和骨髓抑制, 研究组出现 II 度以上消化道反应 64 例(76.2%), II 度以上骨髓抑制 52 例(61.9%), II 度以上脱发 52 例(61.9%); 对照组出现 II 度以上消化道反应 54 例(占 66.7%), II 度以上骨髓抑制 56 例(66.7%), II 度以上脱发 58 例(57.1%), 两组不良反应发生情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组无进展生存期为 7.8 个月, 中位生存期为 14.2 个月; 对照组无进展生存期为 5.1 个月, 中位生存期为 9.8 个月, 两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 尼妥珠单抗联合紫杉醇脂质体和卡铂方案治疗晚期 NSCLC 有较好的临床效果, 且不增加患者不良反应, 值得临床应用。

关键词:癌, 非小细胞肺; 卡铂; 药物疗法, 联合; 尼妥珠单抗; 紫杉醇脂质体

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.05.011

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)05-0539-03

Clinical study of nimotuzumab combined paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

Hou Xiaoru¹, Wei Mingqin², Guo Yong³

(1. Department of Medical Oncology, Xinxiang Second People's Hospital, Xinxiang, Henan 453000, China; 2. Department of Oncology, Xiangyang People's Hospital, Xiangyang, Hubei 441000, China; 3. Department of Oncology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian, Henan 463000, China)

Abstract: Objective To observe the effects and toxicity of nimotuzumab combined paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced non small cell lung cancer. **Methods** 168 cases of patients with advanced non-small cell lung cancer were randomly divided into study group and control group, with 84 cases in each group. Study group was treated with nimotuzumab 200 mg, 1 times per week, for 6 weeks, two weeks later the patients were treated with 200 mg and stopped when the disease progressed, paclitaxel liposome(135 mg/m², iv drip 3 h, 1 days), carboplatin(300 mg/m², iv drip, 1 days); the control group was given paclitaxel liposome(135 mg/m², iv drip 3 h, 1 days), carboplatin(300 mg/m², iv drip, 1 days), 21 days for 1 cycle. **Results** Study group RR 38.1%(32/84); control group RR 23.8%(20/84) ($P < 0.05$). The main side effects of two groups of were gastrointestinal reaction and bone marrow suppression, there were 64 cases of above II digestive tract reaction in the study group, accounting for 76.2%, 52 cases of II degrees of bone marrow suppression, accounting for 61.9%, 52 cases of II degrees of alopecia, accounting for 61.9%; 54 cases of control group II digestive tract reaction, accounting for 66.7%, 54 cases of II degrees of bone marrow suppression, accounting for 66.7%, and 58 cases of II degrees of alopecia, accounted for 57.1% ($P > 0.05$). In the study group, progression-free survival period was 7.8 months, the median survival period was 14.2 months; in the control group, progression-free survival period was 5.1 months, the median survival period was 9.8 months ($P < 0.05$). **Conclusion** nimotuzumab combined paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced non small cell lung cancer has good clinical curative effect, and would not increase adverse reactions. It is worthy of clinical application.

Key words: carcinoma, non-small-cell lung; carboplatin; drug therapy, combination; nimotuzumab; paclitaxel

非小细胞肺癌(NSCLC)是临床上常见的恶性肿瘤之一, 约占肺癌的 80%^[1]。由于大部分患者就诊时已属晚期, 失去了手术的机会, 使得化疗成为 NSCLC 的重要方法。目前, 对于晚期 NSCLC 尚无最佳的化疗方案, 临床上多采以铂类药物为基础联合化疗^[2]。近年来, 随着肿瘤生物学的发展, 分子靶向治疗成为治疗晚期 NSCLC 的新方法。尼妥珠单抗是一种高度人源化的单克隆抗体, 它能够竞争性结合表皮因子受体

(EGFR), 阻断由 EGFR 与其介导的下游信号转导通路, 从而抑制肿瘤细胞增殖, 诱导分化, 促进细胞凋亡, 抑制汇总血管生成, 可显著提高化疗效果^[3]。本文探讨尼妥珠单抗联合紫杉醇脂质体和卡铂治疗晚期 NSCLC 的临床疗效和不良反应, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 6 月至 2010 年 12 月收治的晚

期 NSCLC 患者 168 例,所有病例均经病理学或细胞学证实为晚期 NSCLC,患者无严重肝、肾、心、肺功能障碍,KPS 评分大于 60 分,预计生存期超过 3 个月。将 168 患者分为研究组和对照组,研究组 84 例,其中,男 56 例,女 28 例,年龄 34~78 岁,平均(55.8±6.6)岁;病灶位于左肺 54 例,右肺 30 例;腺癌 52 例,鳞癌 28 例,腺鳞癌 4 例;TNM 分期 III a 8 例,III b 24 例,IV 52 例;骨转移 10 例、肝转移 4 例、肾上腺转移 4 例、脑转移 4 例。对照组 84 例,其中,男 52 例,女 32 例,年龄 32~79 岁,平均(55.1±6.4)岁;病灶位于左肺 50 例,右肺 34 例;腺癌 50 例,鳞癌 30 例,腺鳞癌 4 例;TNM 分期 III a 10 例,III b 24 例,IV 50 例;骨转移 8 例、肝转移 4 例、肾上腺转移 6 例、脑转移 4 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者化疗前给予地塞米松 5 mg,静脉注射;苯海拉明 40 mg,肌内注射;西咪替丁 400 mg,静脉注射;格拉司琼 3 mg,静脉注射。研究组化疗方案为尼妥珠单抗 200 mg,每周 1 次,连用 6 周,之后改为 200 mg,每两周 1 次巩固治疗,至病情进展停用,紫杉醇脂质体(135 mg/m²,静脉滴注 3 h,第 1 天)联合卡铂(300 mg/m²,静脉滴注,第 1 天);对照组化疗方案为对紫杉醇脂质体(135 mg/m²,静脉滴注 3 h,第 1 天)联合卡铂(300 mg/m²,静脉滴注,第 1 天),两组均以 21 d 为 1 个周期。

1.2.2 评价方法 治疗结束后第 4 周评价近期疗效,评估标准参照实体肿瘤评价标准^[4],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以“CR+PR”计算总有效率(RR)。按照 NCI 抗肿瘤药物不良反应标准评价不良反应,分为 0~IV 期。随访 24 个月,评价治疗远期疗效。无进展生存期为化疗开始至病情进展时间;总生存期为化疗开始至死亡或末次随访时间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验,生存资料分析采用 Kaplan-Meier 法,比较采用 Log-rank 分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 研究组 CR 0.0%(0/84),PR 38.1%(32/84),SD 42.9%(36/84),PD 19.0%(16/84),RR 38.1%(32/84);对照组 CR 0.0%(0/84),PR 23.8%(20/84),SD 45.2%(38/84),PD 31.0%(26/84),RR 23.8%(20/84),研究组 RR 明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 不良反应 两组主要不良反应有胃肠道反应和骨髓抑制,研究组出现 II 度以上消化道反应 64 例(76.2%),给予对症治疗,II 度以上骨髓抑制 52 例(61.9%),给予粒细胞集落刺激因子对症治疗,II 度以上脱发 52 例(61.9%),给予维生素治疗。对照组出现 II 度以上消化道反应 54 例(66.7%),给予对症治疗,II 度以上骨髓抑制 56 例(66.7%),给予粒细胞集落刺激因子对症治疗,II 度以上脱发 48 例(57.1%),给予维生素治疗,两组不良反应发生情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 远期疗效 随访 24 个月,研究组无进展生存期为 7.8 个月(95%CI:6.081~9.667),中位生存期为 14.2 个月(95%CI:11.741~16.581);对照组无进展生存期为 5.1 个月(95%CI:3.827~6.278),中位生存期为 9.8 个月(95%CI:7.982~

11.812),研究组无进展生存期和中位生存期明显长于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

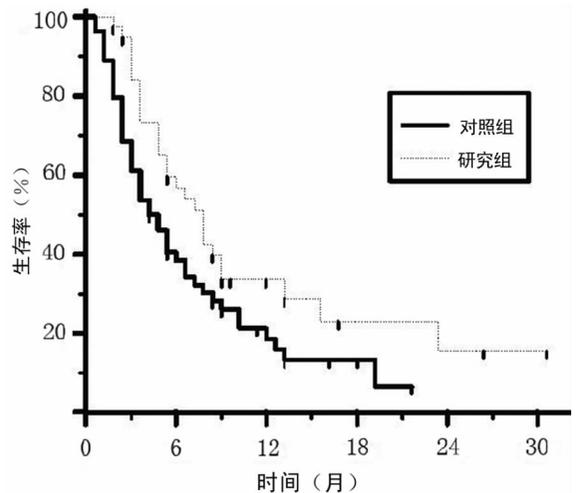


图 1 研究组与对照组患者生存曲线

3 讨论

原发性肺癌是临床上常见的恶性肿瘤,其发病率占全部恶性肿瘤的首位^[5]。随着中国社会的发展和工业进展,近年来肺癌的发生率呈逐年上升的趋势。NSCLC 是肺癌的主要类型,约占全部肺癌的 80%。由于大部分患者确诊时已处于晚期,错过了最佳手术时机,需进行化学治疗。目前,对于晚期 NSCLC 尚无最佳的化疗方案,临床上多采以顺铂为基础联合应用紫杉醇进行治疗。两者联合应用有效率达 42.5%^[6]。

本研究中两组患者基础治疗均为紫杉醇脂质体联合卡铂治疗。其中卡铂是继顺铂之后的第二代铂类抗肿瘤药物,其生物学特征与顺铂相似,但抗肿瘤作用更强,不良反应更低^[7]。普通紫杉醇水溶性较差,临床上需将其溶于聚氧乙基带蓖麻油(Cr-EL)与乙醇组成的复合溶媒中应用,增加了药物的不良反应,也影响了紫杉醇的吸收分布,进而影响药物的效果。紫杉醇脂质体克服了传统紫杉醇溶媒的缺点,将紫杉醇包封在脂质体内,克服了紫杉醇临床应用的瓶颈,有效地降低了药物的不良反应^[8]。目前,多项研究证实,紫杉醇脂质体联合铂类药物治疗晚期 NSCLC 患者更易耐受。Zeng 等^[9]报道,紫杉醇脂质体静脉注射治疗 NSCLC,患者最大耐受量可达 325 mg/m²,而普通紫杉醇最大耐受剂量为 200 mg/m²。Yoh 等^[10]报道紫杉醇脂质体治疗 NSCLC,患者皮疹、呼吸困难、肌肉酸疼等显著低于普通紫杉醇治疗,但两者在相同剂量的条件下,近期疗效并无显著差异。本研究中对对照组经过治疗 RR 为 23.8%,其临床效果已经优于传统顺铂联合紫杉醇治疗的化疗方案,为进一步提高治疗效果,研究组同时给予分子靶向药物治疗。

近年来,随着肿瘤生物学的发展,分子靶向治疗成为治疗晚期 NSCLC 的新方法,被称为肿瘤治疗的又一次飞跃。尼妥珠单抗是一种新型抗 EGFR 单克隆抗体,具有半衰期长、选择性和人源性程度高的特点^[11]。该药可以特异性识别 EGFR,阻止 EGFR 与配体结合,从而阻断细胞信号传导通路,抑制肿瘤细胞周期进展,增强肿瘤细胞对化疗的敏感性^[12]。还可以通过抗体介导的细胞毒作用和补体介导的细胞毒作用发挥抗肿瘤的作用。目前,尼妥珠单抗被用于头颈部肿瘤、结肠癌、鼻咽癌、脑胶质瘤等治疗,均取得了较好的临床效果,但关于尼妥珠单抗治疗晚期 NSCLC 的相关报道仍较少。

本研究中,研究组应用尼妥珠单抗联合紫杉醇脂质体和卡

铂进行治疗,对照组应用紫杉醇脂质体和卡铂方案进行治疗,结果研究组 RR 为 38.1%;对照组 RR 为 23.8%,研究组疗效明显优于对照组,其结果与齐大亮等^[13]报道基本相似。同时本研究对两组患者进行不少于 24 个月的随访观察,以观察该方案的远期疗效。本研究结果表明,研究组无进展生存期为 7.8 个月,中位生存期为 14.2 个月;对照组无进展生存期为 5.1 个月,中位生存期为 9.8 个月,研究组远期疗效优于对照组,这可能由于尼妥珠单抗特异性识别 EGFR,阻止 EGFR 与配体结合,从而阻断细胞信号传导通路,抑制肿瘤细胞周期进展,增强肿瘤细胞对化疗的敏感性证实了尼妥珠单抗可以提高化疗的敏感性,提高了临床疗效。从两组不良反应来看,研究组应用尼妥珠单抗治疗并未增加患者的不良反应,患者对药物的耐受性较好,由于卡铂和紫杉醇脂质体的不良反应均较低,联合尼妥珠单抗进行治疗是完全可行的。

综上所述,尼妥珠单抗联合紫杉醇脂质体和卡铂方案治疗晚期 NSCLC 有较好的临床疗效,且不增加患者不良反应,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 陈俊,熊建萍,应学明.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] 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.
- [3] Ramakrishnan MS, Eswaraiah A, Crombet T, et al. Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin[J]. *Mabs*, 2009, 1(1): 41-48.
- [4] 周际昌.实用肿瘤内科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2003:343-344.
- [5] Ding ZY, Zhou L, Liu YM, et al. Safety and efficacy of paclitaxel liposome for elderly patients with advanced non-

small cell lung cancer: a multi-center prospective study [J]. *Thoracic Cancer*, 2013, 4(1): 14-19.

- [6] Wang XH, Zhou JC, Wang YS, et al. A phase I clinical and pharmacokinetic study of paclitaxel liposome infused in non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusions[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(8): 1474-1480.
- [7] 刘睿颖,王盛民,宋庆国.多烯紫杉醇脂质体大鼠体内药物动力学研究[J].时珍国医国药,2009,20(1):56-57.
- [8] 江澜.紫杉醇酯质体与传统紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌的疗效对比[J].江苏医药,2010,36(1):108-109.
- [9] Zeng XM, Li ZX, Hou M. Radomized clinical trial on the clinical efficacy and toxicities of single-agent paclitaxel liposome versus paclitaxel liposome plus oxaliplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in elderly patients [J]. *Chinese J Lung Cancer*, 2012, 15(2): 84-87.
- [10] Yoh K, Kubota K, Kakinuma R, et al. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer patients previously treated with chemotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2007, 58(1): 73-79.
- [11] Boland WK, 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.
- [12] 唐武兵,杨文,曹洋,等.尼妥珠单抗联合适形放疗及化疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效[J].广东医学,2012,33(11):1658-1662.
- [13] 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,2012,34(2):152-155.

(收稿日期:2013-09-18 修回日期:2013-11-05)

(上接第 538 页)

- 遗传杂志,2008,16(11):100-102.
- [8] Nicopoullos JD, Almeida P, Vourliotis M, et al. A decade of sperm washing: clinical correlates of successful insemination outcome [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25 (8): 1869-1876.
- [9] Sahakyan M, Harlow BL, Hornstein MD. Influence of age, diagnosis, and cycle number on pregnancy rates with gonadotropin in induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination[J]. *Fertil Steril*, 1999, 72(3): 500-504.
- [10] Huang HY, Lee CL, Lai YM, et al. The impact of the total motile sperm count on the success of intrauterine insemination with husband's sperm atozoa[J]. *Andrology*, 1996, 13(1): 53-56.
- [11] Miller DC, Hollenbeck BK, Smith GD, et al. Processed total motile sperm count correlates with pregnancy

outcome after intrauterine insemination [J]. *Urology*, 2002, 60(3): 497-501.

- [12] 卢少明,赵力新,陈子江,等.活动精子总数与宫腔内人工授精妊娠率的关系[J].中国男科学杂志,2006,20(1):32-34.
- [13] 赵芳,孙莹璞,苏迎春,等.影响宫腔内人工授精临床妊娠率的相关因素分析[J].生殖与避孕,2009,29(1):21-30.
- [14] 朱文兵,范立青,曾亚荣,等.授精时机、活动精子总数对宫腔内人工授精临床妊娠率影响的研究[J].中国男科学杂志,2003,17(2):110-112.
- [15] 李婧,孙莹璞,孔慧娟,等.单、双次人工授精对不同程度人工授精妊娠率的影响[J].现代妇产科进展,2010,19(4):295-297.

(收稿日期:2013-09-13 修回日期:2013-10-25)