

曲妥珠单抗联合 IP 方案或 SOX 方案化疗在人类表皮生长因子受体-2 阳性晚期胃癌中的有效性和安全性比较

石织宏^a, 黄织春^b

作者单位: 内蒙古医科大学附属医院,^a 肿瘤内科,^b 心内科, 内蒙古 呼和浩特 010050

通信作者: 黄织春, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为化疗药物对心脏的影响, E-mail: 973997498@qq.com

摘要:目的 探讨人类表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性晚期胃癌中曲妥珠单抗联合 IP 方案或 SOX 方案化疗的有效性和安全性。方法 连续性纳入自 2015 年 6 月至 2017 年 6 月内蒙古医科大学附属医院收治的 58 例 HER-2 阳性晚期胃癌, 利用随机数字表法分为 SOX 组和 IP 组, 每组 29 例。SOX 组给予曲妥珠单抗联合替吉奥 + 奥沙利铂治疗; IP 组给予曲妥珠单抗联合伊立替康 + 顺铂治疗, 比较两个疗程后两组病人血清肿瘤标志物和新生血管标志物的变化, 以及化疗效果和不良反应差异。结果 两个治疗疗程后, 两组病人血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA), 糖类蛋白 19-9(CA19-9), 糖类抗原 125(CA125)以及组织多肽特异性抗原(TPS)水平均差异无统计学意义($t=0.628, P=0.532; t=0.879, P=0.383; t=0.828, P=0.411; t=0.719, P=0.476$); 新生血管标志物内皮生长因子(VEGF)、血管生成素-2(Ang-2)、内皮抑素(ES)、色素上皮衍生因子(PEDF)水平亦差异无统计学意义($t=0.701, P=0.486; t=0.955, P=0.343; t=1.803, P=0.077; t=0.991, P=0.326$); SOX 组客观有效率(ORR)及病控制率(DCR)分别为 44.83% 和 82.76%; IP 组 ORR 及 DCR 分别为 34.48% 和 69.97%, 均差异无统计学意义($\chi^2=0.648, P=0.421; \chi^2=1.506, P=0.219$)。但 IP 组骨髓抑制(58.62%)和恶心呕吐(3.45%)发生率明显高于 SOX 组(31.03%, 6.90%), 差异有统计学意义($\chi^2=4.461, P=0.035; \chi^2=5.836, P=0.016$)。结论 曲妥珠单抗联合 SOX 化疗方案或 IP 方案在 HER-2 阳性晚期胃癌病人中疗效相当, 但 SOX 方案不良反应发生率较少, 值得临床推广。

关键词: 曲妥珠单抗; 伊立替康 + 顺铂(IP 方案); 替吉奥 + 奥沙利铂(SOX 方案); 人类表皮生长因子受体-2; 晚期胃癌

Comparison of the efficacy and safety between IP regimen and SOX regimen chemotherapy combined with Trastuzumab in HER-2 positive advanced gastric cancer patients

SHI Zhihong^a, HUANG Zhichun^b

Author Affiliation: ^aDepartment of Oncology, ^bDepartment of Cardiology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China

Abstract: Objective To investigate the differences in efficacy and safety between IP regimen and SOX regimen chemotherapy combined with Trastuzumab in HER-2 positive advanced gastric cancer patients. **Methods** A total of 58 patients with HER-2 positive advanced gastric cancer were admitted to The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from June 2015 to June 2017, and they were randomly assigned into 2 groups using random number table: SOX group and IP group, each with 29 cases. The SOX group was given Trastuzumab combined with the treatment of Oteracil potassium + Oxaliplatin, while the IP group was given Trastuzumab combined Irinotecan + Cisplatin therapy. Serum tumor markers, new blood vessel markers, curative effect of chemotherapy and adverse reactions were compared between the two groups after two treatment courses. **Results** After 2 courses of treatment, no statistical differences were found in serum tumor markers carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), carbohydrate antigen 125 (CA125), as well as the level of tissue polypeptide specific antigen (TPS) ($t=0.628, P=0.532; t=0.879, P=0.383; t=0.828, P=0.411; t=0.719, P=0.476$); no statistical differences were found in vascular endothelial growth factor (VEGF), angiopoietin-2 (Ang-2), endostatin (ES), and pigment epithelium derived factor (PEDF) ($t=0.701, P=0.486; t=0.955, P=0.343; t=1.803, P=0.077; t=0.991, P=0.326$). The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) of SOX group were 44.83% and 82.76%, respectively and the ORR and DCR of IP group were 34.48% and 69.97%, respectively, with no statistical difference ($\chi^2=0.648, P=0.421; \chi^2=1.506, P=0.219$). However, the incidences of bone marrow suppression (58.62%) and nausea vomiting (3.45%) in IP group were significantly higher than those in the SOX group ($\chi^2=4.461, P=0.035; \chi^2=5.836, P=0.016$).

0.016)。 **Conclusions** The clinical efficacies of Trastuzumab combined with SOX or IP chemotherapy regimen were comparable in patients with HER-2 positive advanced gastric cancer, but the incidence of adverse reactions in SOX scheme was lower, which was worthy of clinical promotion.

Key words: Trastuzumab; SOX regimen; IP regimen; HER-2; Advanced gastric cancer

近年来随着生活方式、饮食结构、环境和人口老龄化的改变,虽然胃癌的发病率较前有所下降,但胃癌仍是国内临床极为常见的癌症类型,居所有癌症第二位,且其病死率持续居高不下,严重影响健康^[1]。由于胃癌病人早期临床症状并不明显,相当比例的病人一旦确诊常常已至晚期,因此非手术疗法便成为此类病人最为重要的治疗手段。约有25%~30%的胃癌病人会合并人类表皮生长因子受体-2(HER-2)表达阳性,因其在肿瘤浸润、生长和转移中发挥着重要的作用,HER-2高表达往往预示着病人预后不良^[2-4]。曲妥珠单抗是对HER-2基因受体具有高度选择性的大分子单克隆抗体,具有抑制HER-2基因表达,从而抑制肿瘤生长和转移的作用^[5]。但研究证实,此类病人曲妥珠单抗单药或单纯化疗治疗效果并不显著,因此在化疗方案基础上联合曲妥珠单抗是目前治疗HER-2阳性胃癌最常用的方式^[6-7]。伊立替康+顺铂(IP方案)或替吉奥+奥沙利铂(SOX方案)联合曲妥珠单抗是目前临床常用的两种联合治疗方式,目前国内外研究尚缺乏头对头的研究。因此,本文通过分析曲妥珠单抗联合IP方案或SOX方案在晚期HER-2阳性胃癌病人中的效果,旨在为临床实践提供一定的理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续性纳入自2015年6月至2017年6月内蒙古医科大学附属医院收治的HER-2阳性晚期胃癌。纳入标准:(1)原发性胃癌;(2)年龄范围为18~75周岁;(3)TNM分期Ⅳ期;(4)免疫组化或荧光原位杂交法检测HER-2表达阳性;(5)卡氏评分(KPS评分)≥60分;(6)预期生存时间≥3个月;(7)无法手术或拒绝手术治疗。排除标准:(1)已行手术治疗;(2)合并其他肿瘤;(3)无可测量病灶;(4)合并严重感染性、免疫性疾病,或合并严重的脏器功能损伤;(5)严重的药物反应化疗无法继续;(6)临床资料缺失、死亡,或拒绝参与此研究。根据以上标准研究期间共纳入58例病人,采用随机数字表法将病人分为曲妥珠单抗联合IP化疗方案组(IP组)和曲妥珠单抗联合SOX化疗方案组(SOX组),每组29例。IP组中男性17例,女性12例,年龄 (62.15 ± 13.29) 岁,体质指数(BMI) (28.14 ± 5.43) kg/m²;低分化腺癌14例,中分化腺

癌8例,黏液性腺癌6例,印戒细胞癌1例;初治18例,复发再治11例;合并肺部转移5例,腹腔转移12例,肝转移6例,多发转移3例,其余3例未见转移。SOX组中男性19例,女性10例,年龄为 (60.22 ± 12.89) 岁,BMI为 (27.39 ± 7.45) kg/m²;低分化腺癌13例,中分化腺癌7例,黏液性腺癌7例,印戒细胞癌2例;初治20例,复发再治9例;合并肺部转移3例,腹腔淋巴转移11例,肝转移7例,多发转移5例,其余3例未见转移。两组治疗前一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经内蒙古医科大学附属医院医学伦理委员会批准,病人或近亲属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组病人基础治疗及曲妥珠单抗应用方法一致,曲妥珠单抗(上海罗氏制药有限公司,稀释液批号N3885,分装批号SH0176)使用方法:首剂量8 mg/kg,此后剂量为6 mg/kg,每周第1天静脉滴注。IP组化疗方案使用方法:伊立替康(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号180706AF):剂量60 mg/m²,疗程第1天及第8天静脉滴注;顺铂(江苏豪森药业集团有限公司,批号180901):剂量30 mg/m²,疗程第1~3天静脉滴注。SOX组化疗方案使用方法:替吉奥(山东新时代药业有限公司,批号023180608);根据体表面积计算剂量:体表面积<1.25 m²,每次40 mg;1.25 m²≤体表面积<1.50 m²,每次50 mg;体表面积≥1.50 m²,每天60 mg,每天2次(早饭及晚饭后),疗程第1~14天口服;奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号181015AF):剂量130 mg/m²,疗程第1天静脉滴注。两组病人均21 d为一个疗程,均连续治疗两个疗程。

1.3 观察指标 治疗前及第2个疗程后两组病人均行影像学检查,并参照世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评估标准评估治疗效果,完全缓解(CR):可测量病灶完全消失>1月;部分缓解(PR):可测量病灶瘤体面积缩小≥50%并在时间上超过1月;疾病稳定(SD):无新发病灶或可测量病灶瘤体面积减少<50%或增大<25%;病情进展(PD):可测量病灶瘤体面积增大≥25%或者发现新发病灶。客观有效率(ORR)=(CR+PR)/总例数×100%,疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

第2个疗程结束时两组病人均留取2份静脉血,每份5 mL,低速离心机3 000 r/min离心10 min后保留血清,存放于-80℃冰箱,集中采用酶联免疫吸附剂测定法(ELISA法)检测胃癌病人肿瘤标志物水平和新生血管标志物水平,试剂盒购于武汉云克隆生物有限公司,操作步骤参照说明书。所有病人在治疗过程中均每周至少复查1次血常规、肝肾功能、凝血常规等检验,不良反应评估参照WHO毒性反应分级标准,共分为0~Ⅳ级。

1.4 统计学方法 统计学分析均采用SPSS 22.0统计软件完成分析。计量资料经检测符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较为独立样本 t 检验。计数资料采用例(%)表示,比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人治疗后血清肿瘤标志物水平比较

两个治疗疗程后,两组病人血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA),糖类蛋白19-9(CA19-9),糖类抗原125(CA125),以及组织多肽特异性抗原(TPS)水平均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组治疗后血清肿瘤标志物水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CEA/ (mg/mL)	CA19-9/ (U/mL)	CA125/ (U/mL)	TPS/ (IU/mL)
SOX组	29	5.89 ± 2.03	22.24 ± 7.23	18.93 ± 8.24	298.49 ± 62.79
IP组	29	6.24 ± 2.21	24.07 ± 8.56	20.87 ± 9.54	311.39 ± 73.47
t 值		0.628	0.879	0.828	0.719
P 值		0.532	0.383	0.411	0.476

2.2 两组病人治疗后血清新生血管标志物水平比较

两个治疗疗程后,两组病人血清新生血管标志

物内皮生长因子(VEGF)、血管生成素-2(Ang-2)、内皮抑素(ES)、色素上皮衍生因子(PEDF)水平均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 两组治疗后血清新生血管标志物水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	VEGF/ (ng/L)	Ang-2/ (ng/L)	ES/ (μg/L)	PEDF/ (μg/L)
SOX组	29	68.38 ± 21.72	342.61 ± 55.82	83.16 ± 22.45	44.54 ± 11.74
IP组	29	73.28 ± 30.73	358.13 ± 67.34	94.59 ± 25.71	48.26 ± 16.45
t 值		0.701	0.955	1.803	0.991
P 值		0.486	0.343	0.077	0.326

2.3 两组病人化疗效果比较 两个治疗疗程后,SOX组ORR及DCR分别为44.83%和82.76%;IP组ORR及DCR分别为34.48%和69.97%,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.4 两组病人不良反应比较 IP组骨髓抑制和恶心呕吐发生率明显高于SOX组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.461, 5.836, P = 0.035, 0.016$),其余指标差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

3 讨论

HER-2是人类表皮生长因子受体超家族成员之一,正常情况下在人体组织内少量表达,但却在乳腺癌、卵巢癌、胃癌等多种癌症细胞中高度表达,在肿瘤细胞增殖、浸润以及转移过程中发挥着重要的作用^[8-11]。研究证实,相当比例胃癌病人会高度表达HER-2蛋白,而作为胃癌的独立危险因素,HER-2高表达往往代表着肿瘤恶性程度越高,预后越差^[4,8,12-13]。曲妥珠单抗是美国FDA首先于1998年批准用于晚期乳腺癌转移病人的靶向治疗药物,近年来随着研究的深入,其在HER-2阳性胃癌病人

表3 两组病人化疗效果比较/例(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
SOX组	29	2(6.90)	11(37.93)	11(37.93)	5(17.24)	13(44.83)	24(82.76)
IP组	29	1(3.45)	9(31.03)	10(34.48)	9(31.03)	10(34.48)	20(69.97)
χ^2 值		0.351	0.305	0.074	1.506	0.648	1.506
P 值		0.554	0.580	0.785	0.219	0.421	0.219

表4 两组病人不良反应比较/例(%)

不良反应	SOX组($n=29$)			IP组($n=29$)			χ^2 值	P 值
	I~II级	III~IV级	合计	I~II级	III~IV级	合计		
骨髓抑制	7(24.13)	2(6.90)	9(31.03)	12(41.37)	5(17.24)	17(58.62)	4.461	0.035
感染	2(6.90)	0(0.00)	2(6.90)	1(1.45)	0(0.00)	1(3.45)	0.351	0.554
恶心呕吐	5(17.24)	2(6.90)	7(24.14)	13(44.83)	3(10.34)	16(41.38)	5.836	0.016
转氨酶升高	1(3.45)	0(0.00)	1(3.45)	3(10.34)	1(1.45)	4(13.79)	0.875	0.349
肾功能损伤	2(6.90)	1(3.45)	3(10.34)	4(13.79)	2(6.90)	6(20.69)	0.526	0.468
周围神经炎	5(17.24)	1(3.45)	6(20.69)	6(20.69)	2(6.90)	8(27.59)	0.377	0.539
黏膜炎	2(6.90)	0(0.00)	2(6.90)	3(10.34)	0(0.00)	3(10.34)	0.219	0.640

中的临床价值越来越受到医务人员的重视^[14-17]。但大量的研究证实,针对 HER-2 阳性胃癌,无论是单独化疗或是曲妥珠单抗单药靶向治疗,其效果均远不及曲妥珠单抗联合化疗治疗模式^[6,15,18]。但目前曲妥珠单抗联合何种化疗方案尚无令人信服的结论。IP 方案和 SOX 方案是目前临床常用的胃癌化疗方案,本文通过分析两组方案的临床治疗效果,以期临床更好地选择曲妥珠单抗联合化疗方案的应用提供一定的理论基础。

本研究中,在治疗效果方面,SOX 组和 IP 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。在治疗后血清肿瘤标志物和新生血管标志物水平比较中,两组亦差异无统计学意义($P > 0.05$);但在安全性方面,IP 组恶心呕吐和骨髓抑制不良反应发生率均显著高于 SOX 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究结果提示,曲妥珠单抗联合 SOX 化疗方案与曲妥珠单抗联合 IP 化疗方案疗效相当,但前者安全性可能更好。这可能是由于替吉奥是在替加氟的基础上增加吉美嘧啶,以减少有效成分氟尿嘧啶的降解来增加抗肿瘤效果,同时在此基础上再增加奥替拉西钾可减少病人消化道不良反应,从而保护病人胃肠道功能^[19]。而伊立替康是拓扑异构酶 I 的抑制剂,其特异性作用于细胞分裂 S 期,阻断 DNA 合成和复制,从而起到抗肿瘤效果,大量的临床研究发现其最为常见的不良反应多为胃肠道反应,且程度更为严重^[20-21]。此外奥沙利铂作为第三类铂类化疗药物,相比于第一代铂类药物顺铂在提高疗效的同时,其骨髓抑制、耳毒性、肾毒性等不良反应的发生率更少^[22-23]。

综上所述,曲妥珠单抗联合 SOX 化疗方案或 IP 方案在 HER-2 阳性晚期胃癌病人中疗效相当,但 SOX 方案不良反应发生率较少,值得临床推广。但本研究为单中心、小样本研究,证据等级较低,且晚期胃癌预后极差,目前针对此类病人尚无公认的标准化疗方案,因此选择何种化疗方案与曲妥单抗联合应用,可以在改善治疗效果的同时,又能提高用药安全性,仍需进一步深入探讨。

参考文献

- [1] 邹文斌,李兆申.中国胃癌发病率及死亡率研究进展[J].中国实用内科杂志,2014,12(4):408-415.
- [2] RAJADURAI P, FATT HK, CHING FY. Prevalence of HER2 positivity and its clinicopathological correlation in locally advanced/metastatic gastric cancer patients in Malaysia[J]. J Gastrointest Cancer, 2018, 49(2):150-157.
- [3] JIMÉNEZ-FONSECA P, CARMONA-BAYONAS A, SÁNCHEZ LORENZO ML, et al. Prognostic significance of performing universal HER2 testing in cases of advanced gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(3):465-474.
- [4] YUAN CL, LI L, ZHOU X, et al. Expression of SATB1 and HER2 in gastric cancer and its clinical significance[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(11):2256-2264.
- [5] NISHIKAWA K, TAKAHASHI T, TAKAISHI H, et al. Phase II study of the effectiveness and safety of trastuzumab and paclitaxel for taxane- and trastuzumab-naïve patients with HER2-positive, previously treated, advanced, or recurrent gastric cancer (JFMC45-1102)[J]. Int J Cancer, 2017, 140(1):188-196.
- [6] HAAG GM, APOSTOLIDIS L, JAEGER D. Efficacy and safety of trastuzumab-based therapy in combination with different chemotherapeutic regimens in advanced esophagogastric cancer—a single cancer-center experience[J]. Tumori, 2014, 100(3):237-242.
- [7] SPACKMAN E, RICE S, NORMAN G, et al. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer: a NICE single technology appraisal[J]. Pharmacoeconomics, 2013, 31(3):185-194.
- [8] SHEN GS, ZHAO JD, ZHAO JH, et al. Association of HER2 status with prognosis in gastric cancer patients undergoing R0 resection: a large-scale multicenter study in China[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(23):5406-5414.
- [9] SAITO M, YAMASHITA K, ARIMURA Y, et al. Serum HER2 as an adjunct to assess HER2 status for advanced gastric cancer: a prospective multicenter trial (SHERLOCK)[J]. Acta Oncol, 2016, 55(3):309-317.
- [10] CUI Y, LI SB, PENG XC, et al. Trastuzumab inhibits growth of HER2-negative gastric cancer cells through gastrin-initialized CCKBR signaling[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(12):3631-3641.
- [11] ORLANDI E, MORDENTI P, ZANGRANDI A, et al. Intrapleural-trastuzumab therapy for malignant pleural effusion from her2 overexpression in metastatic gastric cancer[J]. Chemotherapy, 2014, 60(5/6):321-324.
- [12] ZHOU J, PENG Z, LIU Y, et al. Predictive value of serum HER2 ECD in patients with HER2-positive advanced gastric cancer treated with trastuzumab plus chemotherapy[J]. J Gastroenterol, 2015, 50(9):955-961.
- [13] WADA R, HIRABAYASHI K, OHIKE N, et al. New guidelines for HER2 pathological diagnostics in gastric cancer[J]. Pathol Int, 2016, 66(2):57-62.
- [14] MEULENDIJKS D, BEEREPOOT LV, BOOT H, et al. Trastuzumab and bevacizumab combined with docetaxel, oxaliplatin and capecitabine as first-line treatment of advanced HER2-positive gastric cancer: a multicenter phase II study[J]. Invest New Drugs, 2016, 34(1):119-128.
- [15] LI Q, JIANG H, LI H, et al. Efficacy of trastuzumab beyond progression in HER2 positive advanced gastric cancer: a multicenter prospective observational cohort study[J]. Oncotarget, 2016, 7(31):50656-50665.
- [16] KELLY CM, JANJIGIAN YY. The genomics and therapeutics of HER2-positive gastric cancer—from trastuzumab and beyond[J]. J Gastrointest Oncol, 2016, 7(5):750-762.