

# 尼妥珠单抗联合化疗二线及以上 治疗晚期肺鳞癌

罗扬 李峻岭 王燕 郝学志 屈凤莲

**【摘要】**背景与目的 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 过表达在肺鳞癌中常见, 而与预后差相关。本研究旨在观察抗EGFR单克隆抗体尼妥珠单抗联合化疗二线及以上治疗晚期肺鳞癌的疗效及安全性。方法 回顾性分析13例尼妥珠单抗联合化疗二线及以上治疗的晚期肺鳞癌患者的临床资料, 分别采用实体瘤疗效评价标准1.1版和美国国立癌症研究所通用毒性标准4.0版进行疗效和安全性评估。结果 13例晚期肺鳞癌患者中, 1例完全缓解 (complete response, CR), 2例部分缓解 (partial response, PR), 4例稳定 (stable disease, SD) 和6例进展 (progressive disease, PD), 总有效率 (overall response rate, ORR) 为23.1%, 临床获益率 (clinical benefit rate, CBR) 为53.8%。6例患者进行了EGFR免疫组化检测, 5例EGFR 3+, 1例EGFR 2+, 这6例患者1例CR, 1例PR, 4例SD, ORR为33.3%, CBR为100.0%。23.1%的患者出现3度-4度血液学毒性, 非血液学毒性轻微, 2例 (15.4%) 出现尼妥珠单抗相关皮疹。结论 尼妥珠单抗联合化疗二线及以上治疗晚期肺鳞癌有效且不良反应容易耐受, 尤其是EGFR表达阳性的患者。

**【关键词】** 肺肿瘤; 尼妥珠单抗; 联合疗法

## Nimotuzumab Combined with Chemotherapy as Second- or Later-line in the Treatment of Advanced Lung Squamous Cell Carcinoma

Yang LUO, Junling LI, Yan WANG, Xuezhai HAO, Fenglian QU

Department of Medical Oncology, Cancer Hospital (Institute), National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Junling LI, E-mail: lijunling@cicams.ac.cn

**【Abstract】** **Background and objective** Epidermal growth factor receptor (EGFR) is commonly overexpressed in lung squamous cell carcinoma and has been associated with impaired prognosis. The aim of this study was to observe the efficacy and safety of nimotuzumab, a anti-EGFR monoclonal antibody, combined with chemotherapy as second- or later-line in the treatment of advanced lung squamous cell carcinoma. **Methods** A retrospective analysis of clinical data was conducted in 13 patients with advanced lung squamous cell carcinoma, who were administered with nimotuzumab combined with chemotherapy as second-line or later-line treatment. The efficacy of therapy was evaluated according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 and safety by National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) 4.0. **Results** Of the 13 advanced squamous-cell lung cancer patients, one patient had complete response (CR), 2 patients had partial response (PR), 4 cases had stable disease (SD), and 6 patients had progressive disease. The overall response rate (ORR) was 23.1% and clinical benefit rate (CBR) was 53.8%. EGFR expression were detected by immunohistochemistry in 6 patients and the results showed 5 patients were EGFR 3+ and the other was EGFR 2+. Of these 6 EGFR positive patients, 1 case had CR, 1 case had PR and 4 cases had SD; ORR was 33.3% and CBR was 100.0%. Grade 3/4 hematological toxicities were observed in 3 (23.1%) patients, and non-hametological toxicities were mild. Nimotuzumab-associated skin rash was found in 2 (15.4%) patients. **Conclusion** Nimotuzumab combined with chemotherapy as second- or later-line therapy for advanced squamous cell lung carcinoma was active and well-tolerated, especially for those patients with EGFR positive.

**【Key words】** Lung neoplasms; Nimotuzumab; Combined therapy

作者单位: 100021 北京, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 (通讯作者: 李峻岭, E-mail: lijunling@cicams.ac.cn)

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 按组织学类型可以分为腺癌、鳞癌和大细胞癌。鳞癌与其他NSCLC组织学类型之间存在肿瘤基因表达谱和

免疫学等方面的差异,这些差异导致了现有的一些治疗方案[例如贝伐珠单抗、培美曲塞、表皮生长因子受体酪氨酸酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)]等因为毒性和/或疗效等问题而不适用于鳞癌患者,最新的临床研究表明,接受一线治疗的中晚期鳞癌患者的预后差,与其他NSCLC组织学类型的患者相比,其中位生存期缩短约30%,因此,亟需新的治疗手段。

尼妥珠单抗是一种人源化的抗EGFR的单克隆抗体,有抑制肿瘤细胞增殖和增加化疗敏感性的作用,尼妥珠单抗联合放疗和/或化疗在食管鳞癌,头颈部鳞癌的治疗中取得了良好的效果且耐受性良好<sup>[1,2]</sup>,因此,我们回顾性分析了2013年1月-2016年4月在中国医学科学院肿瘤医院内科接受尼妥珠单抗联合化疗二线及以上治疗的13例晚期肺鳞癌患者的临床资料,旨在探讨其近期疗效和毒副反应。

## 1 资料和方法

**1.1 病例选择** 2013年1月-2016年4月中国医学科学院肿瘤医院内科收治的使用尼妥珠单抗联合化疗二线及以上治疗的晚期肺鳞癌患者13例。全组患者的中位年龄为59(46-72)岁;男性10例,女性3例。纳入标准:①经组织病理学确诊为肺鳞癌;②经一线化疗后进展的IIIb期、IV期患者;③根据实体肿瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1,治疗前有可测量的靶病灶;④美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)全身功能状态评分0分-2分;⑤血常规、肝肾功能基本正常;⑥预计生存时间>3个月;⑦患者至少完成2个周期的化疗。

**1.2 治疗方法** 13例患者中采用尼妥珠单抗联合铂类为基础的方案10例,尼妥珠单抗联合非铂类单药化疗3例;尼妥珠单抗联合化疗作为二线方案6例,三线方案7例(表1)。尼妥珠单抗(百泰生物药业有限公司)的用药剂量:1例接受200 mg,其余12例均为400 mg,稀释于250 mL生理盐水中缓慢静脉滴注,给药过程控制在60 min以上,每周给药1次,与化疗同期进行。只有1例患者在尼妥珠单抗联合化疗6周期后获得CR,停止化疗后继续接受尼妥珠单抗联合舒尼替尼维持治疗,肿瘤缓慢进展,肿瘤进展时间22.2个月。3例IIIb期患者3个-4个周期尼妥珠单抗联合化疗后接受放疗。

**1.3 疗效评价和不良反应评价** 给药后每2个周期进行复查用以疗效评价。按照RECIST 1.1版进行疗效评价,结果分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD)。总有效率(overall response rate, ORR) = (CR+PR)病例/全部病例×100%,临床获益率(clinical benefit rate, CBR) = (CR+PR+SD)/全部病例×100%。根据美国国立癌症研究所通用不良事件术语标准4.0版进行不良反应评价,分为I级-IV级。

## 2 结果

**2.1 近期疗效评价** 末次随访至2016年6月30日,13例患者10例死亡,3例存活。13例患者均可评价疗效,1例CR,2例PR,4例SD,6例PD,ORR为23.1%,CBR为53.8%(表1)。

7例二线使用尼妥珠单抗联合化疗的患者,1例CR,3例SD,3例PD,ORR为14.3%,CBR为57.1%,6例三线使用尼妥珠单抗联合化疗的患者中,2例PR,1例SD,3例PD,ORR为33.3%,CBR为50.0%。

**2.2 EGFR免疫组化表达和疗效的关系** 13例患者中,6例患者进行了EGFR免疫组化检测,5例EGFR 3+,1例EGFR 2+,这6例患者1例CR,1例PR,4例SD,ORR为33.3%,CBR为100.0%。

**2.3 不良反应** 全组13例患者均可评价不良反应。由尼妥珠单抗引起的皮疹2例,且均为I级,发生率为15.4%,无过敏、发热、寒战等;其他不良反应主要为骨髓抑制和胃肠道反应,骨髓抑制主要为白细胞减少,多为可逆性的,无粒细胞减少性发热,无骨髓抑制相关输血,胃肠道反应以恶心、呕吐为主,多为I级-II级,无毒副作用相关死亡(表2),这些不良反应多与联合使用的化疗药物相关。

## 3 讨论

20世纪初,肺鳞癌的发病率位居肺癌所有病理类型的首位。从20世纪70年代开始,肺腺癌发病率迅速增加,超过肺鳞癌成为最常见的病理类型。这可能与低焦油过滤嘴香烟使烟草的小分子颗粒被更深吸入到肺部的周边有关,尽管如此,鳞癌仍占NSCLC的25%-30%。

近年来,肺癌相关驱动基因成为研究的热点。有研究报道约60%的肺腺癌患者有驱动基因的突变,

表 1 13例接受尼妥珠单抗联合化疗治疗的晚期肺鳞癌患者的临床资料

Tab 1 The characteristics of the 13 patients with advanced squamous cell lung cancer who treated with nimotuzumab combined with chemotherapy

No.	Gender	Age (yr)	Stage	Treatment lines	EGFR IHC	Combined CT regimens	Cycles	Response	PFS (mo)
1	Male	48	IV	2 <sup>nd</sup>	NA	PTX+CBP	2	PD	2.4
2	Female	55	IV	3 <sup>rd</sup>	3+	PTX+DDP	6	PR	6.7
3	Male	58	IV	3 <sup>rd</sup>	NA	CPT-11+NDP	2	PD	1.6
4	Female	46	IV	3 <sup>rd</sup>	NA	S1+NDP	4	PD	3.1
5	Female	49	IV	3 <sup>rd</sup>	NA	Nab-PTX	4	PR	2.9
6	Male	62	IV	2 <sup>nd</sup>	2+	PTX+CBP	4	SD	3.9
7	Male	64	IV	2 <sup>nd</sup>	3+	PTX+CBP	4	CR	22.2
8	Male	62	IV	2 <sup>nd</sup>	NA	Nab-PTX	2	PD	1.5
9	Male	64	IIIb	3 <sup>rd</sup>	3+	PTX+CBP	3	SD	1.6 <sup>a</sup>
10	Male	59	IIIb	2 <sup>nd</sup>	3+	TXT+NDP	4	SD	2.2 <sup>a</sup>
11	Male	60	IV	2 <sup>nd</sup>	NA	TXT+DDP	2	PD	1.5
12	Male	55	IIIb	2 <sup>nd</sup>	3+	TXT+DDP	3	SD	2.5 <sup>a</sup>
13	Male	72	IV	3 <sup>rd</sup>	NA	GEM	2	PD	1.8

EGFR: epidermal growth factor receptor; IHC: immunohistochemistry; mo: months; NA: not available; PTX: paclitaxel; CBP: carboplatin; DDP: cisplatin; CPT-11: irinotecan; NDP: nedaplatin; TXT: docetaxel; GEM: gemcitabine; CT: chemotherapy; CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease; <sup>a</sup>: change to receive radiotherapy.

表 2 尼妥珠单抗联合化疗二线及以上治疗13例晚期肺鳞癌患者的不良反应

Tab 2 Adverse events of 13 patients with advanced squamous cell lung cancer treated to nimotuzumab combined with chemotherapy as second-line or later-line treatment

Symptoms	Incidence rate (%)	I	II	III	IV
Rash	15.4	2	0	0	0
Leukopenia	92.3	3	6	2	1
Anemia	53.8	6	1	0	0
Thrombocytopenia	23.1	3	0	0	0
Emesis and vomiting	92.3	9	3	0	0
Elevated transaminase	30.8	3	1	0	0

其中包括EGFR、棘皮动物微管相关类蛋白4/间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase with echinoderm microtubule-associated protein like 4, *EML4/ALK*）融合基因等，相关的靶向治疗药物相继更新换代。而肺鳞癌作为另外一种常见的肺癌类型，却至今没有特异性的分子靶向药物。虽然鳞癌的EGFR突变和ALK基因重排的发生率小，但是82%的鳞癌存在高EGFR基因拷贝数和EGFR蛋白过表达。临床研究<sup>[3-5]</sup>显示EGFR过表达与肿瘤的高侵袭力、高转移性及不良预后高度相关。

尼妥珠单抗属IgG1亚型，可以竞争抑制内源性配体与EGFR结合，阻断EGFR介导的下游信号传导通路，使肿瘤细胞的分裂繁殖受到抑制，同时，还阻断

PI3K、AKt、JAK和STAT的信号传导通路，进而阻止肿瘤组织中血管生成，并促使细胞凋亡，增加了化疗敏感性从而起到抑制肿瘤细胞的增殖。尼妥珠单抗具有人源化程度高（高达95%）、亲和力高、选择性高和半衰期长的特点，在治疗中展现出高度的抗肿瘤活性和组织特异性<sup>[6]</sup>。

有临床研究<sup>[7]</sup>显示，尼妥珠单抗单次给药100 mg-800 mg，患者均具备很好的耐受性。Crombet在24例局部晚期头颈部肿瘤中进行了尼妥珠单抗联合放疗的剂量爬坡的I期/II期临床研究，尼妥珠单抗的剂量分别为50 mg、100 mg、200 mg和400 mg，每周1次，共6周。结果200 mg和400 mg组患者的生存期显著优于低



剂量组<sup>[8]</sup>，因此，尼妥珠单抗的常用量为200 mg或400 mg，每周1次，本组患者均采用了200 mg-400 mg的尼妥珠单抗的常规用量。

Babu等<sup>[9]</sup>开展了尼妥珠单抗联合化疗对比单纯化疗治疗晚期NSCLC的多中心开放性随机II期临床研究，共纳入110例初治的晚期NSCLC患者，将其随机分入单纯化疗组与尼妥珠单抗联合化疗组，结果尼妥珠单抗联合化疗的ORR显著优于单纯化疗组，ORR分别为54.0%和34.5%（ $P=0.04$ ），且患者耐受性好。亚组分析的结果显示，在肺鳞癌患者中，尼妥珠单抗联合化疗的ORR高达64.3%，提示尼妥珠单抗联合化疗对肺鳞癌的患者疗效更佳。斯晓燕等<sup>[10]</sup>报道了尼妥珠单抗联合化疗治疗晚期肺鳞癌的临床结果，12例患者中，4例PR，6例SD，ORR为25.0%，CBR为83.3%，中位肿瘤进展时间为5.2个月。与本组的结果相比，ORR相仿，CBR和肿瘤进展时间结果优于本组，原因可能为上述研究的患者中包括7例患者为一线治疗，且获得CBR的患者尼妥珠单抗单药维持至进展有关。本组患者均为二线及以上的治疗，绝大多数临床获益的患者未进行尼妥珠单抗的维持治疗，值得注意的是，本组中6例三线治疗的患者中，PR 2例，SD 1例，ORR为33.3%，CBR为50.0%，这提示我们在针对复发耐药的晚期鳞癌的治疗中，可以尝试尼妥珠单抗联合化疗作为抢救性治疗。

尼妥珠单抗作用于EGFR，EGFR的表达能否预测尼妥珠单抗的疗效？Wang等<sup>[11]</sup>做了相应的探索性研究，24例接受尼妥珠单抗联合化疗二线治疗的晚期NSCLC患者中，EGFR荧光原位杂交检测阳性患者的生存期显著延长。另一个关于抗EGFR单克隆抗体西妥昔单抗的FLEX研究入组EGFR表达阳性的初治NSCLC患者，长春瑞滨联合西妥昔单抗组的总生存期优于单纯化疗组，亚组分析显示EGFR高表达的肺鳞癌者的总生存期显著优于肺腺癌及其他病理类型者。这些均提示EGFR和尼妥珠单抗的疗效可能存在一定的相关性。本组中共6例患者进行了EGFR免疫组化检测，5例EGFR 3+，1例患者EGFR 2+，这6例患者的ORR为33.3%，CBR为100.0%，疗效优于不经检测的患者。

西妥昔单抗在国内外的多项临床试验中应用于晚期NSCLC，其III级-IV级的皮疹发生率为11%-22%，且皮疹的发生为剂量依赖性，导致部分患者因为不能耐受重度皮疹而终止用药<sup>[5]</sup>。而尼妥珠单抗的不良反应轻微，不增加化疗的不良反应，尤其皮肤反应发生率<sup>[12]</sup>，本组共有2例患者出现皮疹，且均为I级，与上述文献报道相

仿。

尼妥珠单抗联合化疗二线及以上治疗晚期肺鳞癌，不良反应小，患者耐受性好，尤其对EGFR高表达的患者疗效较好。本研究的不足为回顾性分析，且样本量小，但其结果可以对经过多程治疗的晚期肺鳞癌患者提供帮助，并提示有必要进一步扩大样本量用于研究EGFR表达和尼妥珠单抗疗效之间的关系。

#### 参 考 文 献

- Ramos-Suzarte M, Lorenzo-Luaces P, Lazo NG, *et al.* Treatment of malignant, non-resectable, epithelial origin esophageal tumors with the humanized anti-epidermal growth factor antibody nimotuzumab combined with radiation therapy and chemotherapy. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(8): 600-605.
- Tang Y, Yi JL, Gao L, *et al.* Therapeutic efficacy of radiotherapy combined with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Zhongguo Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2013, 22(2): 139-142. [唐源, 易俊林, 高黎, 等. 局部晚期头颈部鳞癌放疗联合EGFR单抗的疗效分析. *中国放射肿瘤学杂志*, 2013, 22(2): 139-142.]
- Gridelli C, Maione P, Ferrara ML, *et al.* Cetuximab and other anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in the treatment of non-small cell lung cancer. *Oncologist*, 2009, 14(6): 601-611.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*, 2012, 489(7417): 519-525.
- Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, *et al.* Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*, 2009, 373(9674): 1525-1531.
- Ramakrishnan MS, Eswaraiah A, Crombet T, *et al.* Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin. *MAbs*, 2009, 1(1): 41-48.
- You B, Brade A, Magalhaes JM, *et al.* A dose-escalation phase I trial of nimotuzumab, an antibody against the epidermal growth factor receptor, in patients with advanced solid malignancies. *Invest New Drugs*, 2011, 29(5): 996-1003.
- Crombet T, Osorio M, Cruz T, *et al.* Use of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9): 1646-1654.
- Babu KG, Prabhaskar K, Vaid AK, *et al.* Nimotuzumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter, randomized, open-label phase II study. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 1051-1060.
- Si XY, Zhang L. Clinical observation of nimotuzumab in advanced lung squamous cell carcinoma. *Ai Zheng Jin Zhan*, 2016, 14(1): 68-70. [斯晓燕, 张力. 尼妥珠单抗治疗晚期肺鳞癌的临床观察. *癌症进展*, 2016, 14(1): 68-70.]

- 11 Wang H, Ren Y, Qian Z, *et al.* Nimotuzumab combined with gemcitabine and cisplatin as second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Thoracic Cancer*, 2012, 1(3): 72-78. Expert Opin Biol Ther, 2009, 9(9): 1199-1206.
- 12 Boland WK, Bebb G. Nimotuzumab: a novel anti-EGFR monoclonal antibody that retains anti-EGFR activity while minimizing skin toxicity. (收稿: 2016-07-05 修回: 2016-07-26 接受: 2016-07-29)  
(本文编辑 南娟)



Cite this article as: Luo Y, Li JL, Wang Y, *et al.* Nimotuzumab Combined with Chemotherapy as Second- or Later-line in the Treatment of Advanced Lung Squamous Cell Carcinoma. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2016, 19(10): 665-669. [罗扬, 李峻岭, 王燕, 等. 尼妥珠单抗联合化疗二线及以上治疗晚期肺鳞癌. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(10): 665-669.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2016.10.05

## · 启事 ·

### 《肿瘤防治研究》杂志征订征稿启事

《肿瘤防治研究》杂志创刊于1973年,是我国第一本独立的全国性肿瘤专业学术刊物,由国家卫生和计划生育委员会主管,中国抗癌协会、湖北省肿瘤医院主办。杂志是北大中文核心期刊、科技部中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库来源期刊(CSCD)、湖北省优秀医学期刊、中国抗癌协会系列刊物。被美国《化学文摘》(CA)、波兰《哥白尼索引》(IC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich PD)、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JST)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、美国《剑桥科学文摘》(CSA)、英国《全球健康》(Global Health)数据库收录。

主要报道肿瘤基础研究及临床诊疗方面的新理论、新成果、新技术、新经验、新进展。以肿瘤临床、科研工作者为主要读者对象。

主要栏目有专家论坛、专题研究、基础研究、临床研究、临床诊断、临床应用、流行病学、综述、指南与解读、技术交流、短篇论著、研究简报、病例报道、消息会讯等。是我国肿瘤防治研究领域的一面镜子和窗口。

目前,杂志所有的投稿、审稿及编辑出版流程均在网上完成,同时,本刊为OA出版刊物,读者可通过杂志网站免费阅读和下载《肿瘤防治研究》1973年创刊以来至最新一期的所有文章。

杂志将组织更多权威专家撰写肿瘤防治研究领域的前沿报道,回馈给广大关心本刊的读者,希望广大朋友们能一如既往地关注本刊,将优秀稿件投往《肿瘤防治研究》以支持我国学术期刊的发展、订阅《肿瘤防治研究》以关注我国肿瘤事业取得的进步。

邮发代号: 38-70; 国外代号: MO6482

定价: 15.00元/册; 出版周期: 月刊

中国标准连续出版物号: ISSN 1000-8578 CN 42-1241/R; CODEN: ZFYHAB

投稿网站: <http://www.zlfzyj.com>; E-mail: [zlfzyjzz@vip.163.com](mailto:zlfzyjzz@vip.163.com)

编辑部电话/传真: 027-87670126

通信地址: 430079 湖北省武汉市洪山区卓刀泉南路116号《肿瘤防治研究》编辑部