

尼妥珠单抗联合多西他赛-顺铂-氟尿嘧啶治疗 晚期口腔癌的短期疗效观察

顾倩平 孟箭 孟庆飞 张杰 李志萍

(东南大学医学院附属徐州医院; 徐州市中心医院口腔科 徐州 221009)

[摘要] 目的 观察尼妥珠单抗联合多西他赛-顺铂-氟尿嘧啶(DCF)治疗晚期口腔癌的短期疗效及不良反应。
方法 9例晚期口腔癌患者采用尼妥珠单抗联合 DCF 化学治疗方案:尼妥珠单抗 200 mg,每周 1 次,连用 6 个周期;多西他赛 75 mg·m⁻²,第 1 天,静脉滴注;顺铂 75 mg·m⁻²,第 1 天,静脉滴注;氟尿嘧啶 750 mg·m⁻²,第 1~5 天,每天持续静脉输注 8 h。21 天为 1 周期。结果 对 9 例患者化学治疗后进行短期疗效评价示,有效率为 88.89%,疾病控制率为 100%。本研究化学治疗主要的不良反应有白细胞减少、恶心呕吐、脱发、电解质紊乱等。结论 尼妥珠单抗联合 DCF 方案治疗晚期口腔癌短期内安全有效,可扩大样本量进行深入研究。
[关键词] 尼妥珠单抗; 口腔癌; 多西他赛; 顺铂; 氟尿嘧啶; 化学治疗
[中图分类号] R 730.53 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2011.06.009

Clinical study on Nimotuzumab combined with Docetaxel-Cisplatin-Fluorouracil regimen in the treatment of advanced oral carcinoma Gu Qianping, Meng Jian, Meng Qingfei, Zhang Jie, Li Zhiping. (Dept. of Stomatology, Affiliated Xuzhou Hospital, College of Medicine, Southeast University, Xuzhou 221009, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and toxicity of Docetaxel-Cisplatin-Fluorouracil(DCF) regimen and Nimotuzumab on treating advanced oral carcinoma. **Methods** Nine patients with advanced oral carcinoma were collected and treated with the methods of DCF and Nimotuzumab in this study. All patients were given as follows: Nimotuzumab with 200 mg intravenous drip weekly for 6 weeks; Docetaxel and Cisplatin with 75 mg·m⁻² each only used on the first day; Fluorouracil with 750 mg·m⁻² infused continually for 8 hours from 1st to 5th day; the total cycle was 21 days. **Results** All nine patients were evaluated for objective response. The response rate was 88.89%. The disease control rate was 100%. The major side effects were as follows: Bone marrow suppression, nausea, vomiting, alopecia and so on. **Conclusion** The method of Nimotuzumab combining with DCF regimen was effective and safe on the treatment of advanced oral carcinoma.

[Key words] Nimotuzumab; oral carcinoma; Docetaxel; Cisplatin; Fluorouracil; chemotherapy

口腔癌是头颈部常见的恶性肿瘤,许多患者在疾病晚期才来就诊,严重影响了治疗效果和预后^[1]。化学治疗是治疗口腔癌的三大手段之一,是综合治疗的一部分,在治疗中发挥了重要作用。靶向治疗是近年来在白血病和实体肿瘤治疗中涌现出的新的治疗手段,随着对口腔癌发生、发展和转移过程中分子生物学机制研究的深入,也逐渐将这种治疗手段应用于晚期口腔癌的治疗中。本研究采用尼妥珠单抗联合多西他赛-顺铂-氟尿嘧啶(Docetaxel-Cisplatin-Fluorouracil, DCF)治疗

晚期口腔癌获得了较好的临床疗效,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选择 2010 年 3 月至 2011 年 4 月就诊于徐州市中心医院口腔科的 9 例晚期口腔癌患者,男性 7 例,女性 2 例,年龄 55~84 岁,平均年龄 62 岁。初次发病 7 例,复发病例 2 例; A 期 3 例, B 期 2 例, C 期 4 例;舌癌 5 例,牙龈癌 2 例,口底癌 1 例,下颌骨中央癌 1 例;高分化 3 例,高-中分化 1 例,中分化 1 例,低分化 3 例,未分化 1 例;淋巴转移 8 例,肺转移 2 例。纳入标准:1)经病理组织学诊断确诊;2)按照国际抗癌协会 2002 年制定的 TNM 临床分期标准,临床分

[收稿日期] 2011-06-04; [修回日期] 2011-09-27
[基金项目] 徐州市社会发展科技基金资助项目(XZZD1017)
[作者简介] 顾倩平(1970—),女,江苏人,副主任医师,学士
[通讯作者] 孟箭, Tel: 0516-83956370

期为 A~ 期的；3)体力状况ECOG 评分标准 ≤ 3，预计生存期 ≥ 3 个月；4)可测量病灶最长径 ≥ 20 mm，或用螺旋 CT 测量 ≥ 10 mm；5)血红蛋白 ≥ 90 g·L⁻¹，白细胞 ≥ 3×10⁹ 个·L⁻¹，谷丙转氨酶、谷-草转氨酶、总胆红素、血肌酐 < 正常值上限的 1.5 倍。

1.2 化学治疗药物

尼妥珠单抗(北京百泰生物药业有限公司)，多西他赛(江苏恒瑞医药股份有限公司)，顺铂(江苏豪森药业股份有限公司)，氟尿嘧啶(上海旭东海普药业有限公司)，盐酸阿扎司琼氯化钠注射液(江苏扬子江药业集团有限公司)。

1.3 化学治疗方案

化学治疗前 1 h 使用尼妥珠单抗 200 mg，每周 1 次，连用 6 周。化学治疗前 1 天起给予口服地塞米松 8 mg，晨起顿服，连用 3 天。第 1 天，多西他赛 75 mg·m⁻²，静脉输注超过 1 h；顺铂，75 mg·m⁻²，静脉输注超过 1 h，在结束顺铂给药后，立即开始氟尿嘧啶，用微量输液泵持续静脉输注 8 h，每天 750 mg·m⁻²。从第 2 天到第 5 天，仅氟尿嘧啶用微量输液泵持续静脉输注 8 h，每天 750 mg·m⁻²。21 天为 1 周期，共 2 周期。化学治疗前 15 min，常规盐酸阿扎司琼氯化钠注射液静脉滴注 50 mL，预防消化道反应。化学治疗期间每 3 天检测一次血常规，每周结束前后复查肝功能、肾功能、血糖含量、尿常规，若出现白细胞及中性粒细胞减少，常规给予粒细胞集落刺激因子支持治疗至正常值以上。

1.4 疗效评价标准

在化学治疗 2 个周期结束后的第 4 周进行疗效评价，采用 CT 检查来测量病灶大小。短期疗效评价采用实体肿瘤的反应评价标准 RECIST^[2]，以瘤体大小变化来衡量疗效，分为完全缓解(complete response, CR)：全部病灶消失，无新病灶出现，肿瘤标志物降至正常，并至少维持 4 周；部分缓解(partial remission, PR)：可测量病灶最大径之和缩小 ≥ 30%，并至少维持 4 周；疾病进展(progressive disease, PD)：可测量病灶最大径之和增加 ≥ 20% 或出现新病灶；疾病稳定(stable disease, SD)病灶最大径之和缩小未达 PR，增大未达 PD；CR+PR=有效率(response rate, RR)，CR+PR+SD=疾病控制率(disease control rates, DCR)。不良反应的评价参照毒副反应采用美国国立癌症中心-常见毒性标准 3.0 版^[3]，分为 0~ 级。

2 结果

2.1 短期治疗效果

8 例患者全部完成了 2 个周期的所有治疗，仅有 1 例因年龄较大而不能耐受氟尿嘧啶，化学治疗反应较重，只接受了 1 个周期的 DCF 治疗，但是却完成了尼妥珠单抗 6 周的全部治疗，原发病灶稳定且无进展，肺转移缓解率达到 50.00%。在 9 例患者中，CR 2 例，PR 6 例，SD 1 例，RR 为 88.89%，DCR 为 100%(表 1)。

表 1 9 例口腔癌患者的短期治疗效果

Tab 1 Short-term efficacy in 9 patients with oral cancer

癌症类型	短期治疗效果					
	CR	PR	SD	PD	RR	DCR
舌癌	1	4	0	0	100%	100%
牙龈癌	0	2	0	0	100%	100%
口底癌	0	0	1	0	0	100%
下颌骨中央癌	1	0	0	0	100%	100%
合计	2	6	1	0	88.89%	100%

2.2 短期不良反应

主要的不良反应有白细胞减少、恶心呕吐、脱发、电解质紊乱、轻度肝功能损害、腹泻等，经对症和营养支持后症状缓解。白细胞减少主要为 I、II 级，III、IV 级发生率较低，脱发率虽高，但患者基本可耐受，未见皮疹(表 2)。

表 2 9 例口腔癌患者的主要不良反应

Tab 2 Adverse reactions in 9 patients with oral cancer

分级	不良反应						
	白细胞减少	贫血	恶心呕吐	肝功能损害	腹泻	脱发	电解质紊乱
0 级	0	0	0	0	0	0	0
I 级	3	2	3	1	0	1	4
II 级	3	1	1	1	0	5	2
III 级	2	0	0	0	1	2	1
IV 级	0	0	0	0	0	0	0
合计	8	3	4	2	1	8	7

2.3 典型病例

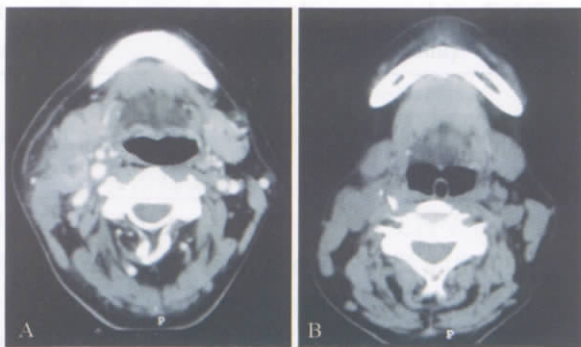
张某，男，57 岁，因右舌根溃烂疼痛 6 个月伴颈部肿块 20 d 入院。6 个月前，患者右舌根处出现豆粒大小溃疡面，轻度疼痛，不影响进食，未作任何治疗。6 个月以来溃疡面始终未愈合，

且面积逐渐变大，进食吞咽疼痛加重，常有自发痛，20 d 前发现右颈部有红枣大小肿块，当地医院以“淋巴结肿大”给予抗炎治疗，未见改善。

入院体检：一般情况良好，意识清晰，体瘦，生命体征正常。专科情况：右颌下扪及 10 cm×10 cm×8 cm 大小肿块，质硬，固定，界不清，触痛不明显；舌根部偏右侧 2.5 cm×2.5 cm 溃疡面，内侧未及舌中线，外侧及口底，到舌颌沟，后界波及舌扁桃体沟；溃疡呈弹坑样，边缘不整齐，底部呈菜花状，表面有伪膜，周围充血质硬，触痛明显；张口度正常，舌运动轻度受限，舌体感觉麻木。CT 检查(图 1A)：舌根部、右颈部异常强化结节，右口咽腔部不规则，咽腔缩窄。临床诊断：舌根肿瘤伴右颈淋巴结转移并侵及胸锁乳突肌。病理活组织检查示：高-中分化鳞癌。

行尼妥珠单抗联合 DCF 治疗：尼妥珠单抗 200 mg，每周 1 次，连用 6 次，总量为 1 200 mg；DCF 化疗 2 周期，多西他赛，每次 123 mg，总量为 246 mg；顺铂，每次 123 mg，总量为 246 mg；氟尿嘧啶，每次 1.23 g，连续使用 5 d，总量为 12 300 mg。

化学治疗结束后 4 周复诊，患者自感舌部疼痛完全改善。检查：右颌下肿块明显缩小，仅扪及有 5 cm×5 cm×4 cm 大小、质硬、固定、界清、触痛不明显的肿块；舌根部的溃疡面明显缩小，变浅，仅有 1.0 cm×1.0 cm，有伪膜，周围充血质硬。CT 检查(图 1B)：与治疗前比较，右侧舌根部肿块及右颈部结节缩小。



A: 治疗前; B: 治疗后。

图 1 典型病例患者治疗前后 CT 片

Fig 1 CT of typical patient pre- and post-treatment

3 讨论

60%以上的口腔癌患者就诊时已是临床 或 期，给治疗和预后都带来了很大的难度^[4]，目前临床上主要采用手术、放射治疗、化学治疗等多

手段联合的综合序列治疗。对于晚期和已发生转移、扩散的病例，各种方法的治疗效果均有限^[5]。目前对于播散或转移的肿瘤主要依靠化学治疗，但由于药物的不良作用，临床上往往无法使用极量(最大量)药物进行治疗，同时由于肿瘤的耐药性等问题，化学治疗的疗效也相对较差。靶向治疗是利用抗原抗体的免疫反应，将抗癌药物主动送至肿瘤细胞和组织中，使药物特异性作用并杀死肿瘤病变组织，同时对人体正常组织不产生损伤，进而提高治疗的效率。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)^[6]是一种细胞膜受体，与肿瘤细胞增殖、血管生成、转移和抗凋亡有关。在体内，EGFR 单克隆抗体是通过与其配体的结合域结合，阻断信号传导通路的活化，从而发挥抗肿瘤作用的^[7]。有研究表明，90%患者的瘤体内 EGFR 高表达，同时 EGFR 的表达与患者预后及对于放射治疗、化学治疗的敏感性呈负相关。

尼妥珠单抗是新一代特异性结合 EGFR 胞外结构域的人源化单克隆抗体，也是中国第一个人源化单克隆抗体药物，以高度人源化、高选择性、血浆消除半衰期更长而受到广泛的关注^[8]。临床前研究^[9]证实，尼妥珠单抗可以阻断 EGFR 与其配体的结合，阻断 EGFR 介导的信号传导通路，抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移，并对 EGFR 过度表达的肿瘤具有抗血管生长、抗细胞增殖和促进凋亡的作用。目前，尼妥珠单抗已用于多项临床试验。I 期临床试验表明，人体对尼妥珠单抗具有良好的耐受性，未见明显不良反应；II 期临床试验表明，尼妥珠单抗联合放射治疗或化学治疗在头颈部进展期鳞状细胞癌及恶性胶质瘤的治疗中均取得了较满意的效果。其他一些上皮来源性肿瘤，如非小细胞性肺癌、乳腺癌、胰腺癌、食管癌等经尼妥珠单抗 I 期临床试验治疗，也取得了良好的疗效^[8-11]。本研究采用尼妥珠单抗联合化学治疗用于晚期口腔癌的治疗，结果与以上文献报道的治疗结果相似。可见，尼妥珠单抗治疗晚期口腔癌上具有良好的短期治疗效果，远期效果需要进一步随访观察。

本研究方案治疗过程中出现的主要不良反应有白细胞减少、恶心呕吐、脱发、电解质紊乱、轻度肝功能损害、腹泻等，经对症以及营养支持治疗后均能缓解。白细胞减少虽为 88.89%，但主要为 I、II 级；脱发等虽然发生率较高，但患者

均可耐受；9 例患者均未出现皮疹。较Herbst等^[12]使用西妥昔单抗治疗的临床试验出现的不良作用相对较少。尼妥珠单抗具有与 EGFR 双价结合的特点，即该抗体的双臂同时与受体上的 2 个靶点结合。此特点决定了尼妥珠单抗能够选择性结合到 EGFR 表达较高的细胞表面，也意味着尼妥珠单抗能够有效促进 EGFR 的高表达，同时由于尼妥珠单抗与正常组织结合不稳定，所以其不良反应发生率较低。

通过对本组病例的治疗，笔者认为，新一代 EGFR 分子靶向治疗药物尼妥珠单抗联合 DCF 方案治疗晚期口腔癌短期疗效确切，且不良反应可以预测、控制和耐受，增加了化学治疗的敏感性，为晚期口腔癌患者创造了手术条件，延长了生存期，值得进一步研究观察，大规模的临床随机对照研究将有利于更准确地评价其价值。

4 参考文献

[1] 刘瑶, 张志霞, 严玉仙. 口腔癌和口咽癌的流行病学[J]. 国外医学医学地理分册, 2010, 31(4) :266-269.

[2] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准——RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2) :85-90, 111.

[3] National Cancer Institute—Cancer Therapy Evaluation Program. common terminology criteria for adverse events v3.0 [S/OL]. [2003-03-31]. http://ctep.cancer.gov/protocol-Development/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.

[4] Vernham GA, Crowther JA. Head and neck carcinoma—stage at presentation[J]. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1994,

19(2) :120-124.

[5] Kurtin SE. Systemic therapies for squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. Semin Oncol Nurs, 2009, 25(3) :183-192.

[6] Dutta PR, Maity A. Cellular responses to EGFR inhibitors and their relevance to cancer therapy[J]. Cancer Lett, 2007, 254(2) :165-177.

[7] Argyriou AA, Kalofonos HP. Recent advances relating to the clinical application of naked monoclonal antibodies in solid tumors[J]. Mol Med, 2009, 15(5/6) :183-191.

[8] Crombet-Ramos T, Rak J, Pérez R, et al. Antiproliferative, antiangiogenic and proapoptotic activity of h-R3 :A humanized anti-EGFR antibody[J]. Int J Cancer, 2002, 101(6) :567-575.

[9] 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]. J Clin Oncol, 2004, 22(9) :1646-1654.

[10] Crombet T, Torres L, Neninger E, et al. Pharmacological evaluation of humanized anti-epidermal growth factor receptor, monoclonal antibody h-R3, in patients with advanced epithelial-derived cancer[J]. J Immunother, 2003, 26(2) :139-148.

[11] Allan DG. Nimotuzumab : Evidence of clinical benefit without rash[J]. Oncologist, 2005, 10(9) :760-761.

[12] Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase multi-center study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. Clin Oncol, 2005, 23(24) :5578-5587.

(本文编辑 李彩)

(上接第651页)

Prosthet Dent, 1990, 64(5) :515-519.

[5] Dalat DM, Onal B. Apical leakage of a new glass ionomer root canal sealer[J]. J Endod, 1998, 24(3) :161-163.

[6] Saunders EM, Saunders WP, Rashid MY. The effect of post space preparation on the apical seal of root fillings using chemically adhesive materials[J]. Int Endod J, 1991, 24(2) :51-57.

[7] 彭彬, 陈书兰, 范兵, 等. 根管超声冲洗效果的临床评价及实验研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2003, 38(3) :192-194.

[8] Rubach WC, Mitchell DF. Periodontal disease, accessory canals and pulp pathosis[J]. J Periodontol, 1965, 36 :34-38.

[9] 皮昕, 李秋华, 杜昌连, 等. 恒牙根尖部侧孔形态的显微解剖研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2000, 35(3) :218-

220.

[10] Fan B, Wu MK, Wesselink PR. Leakage along warm gutta-percha fillings in the apical canals of curved roots [J]. Endod Dent Traumatol, 2000, 16(1) :29-33.

[11] Prado CJ, Estrela C, Panzeri H, et al. Permeability of remaining endodontic obturation after post preparation[J]. Gen Dent, 2006, 54(1) :41-43.

[12] Fan B, Wu MK, Wesselink PR. Coronal leakage along apical root fillings after immediate and delayed post space preparation[J]. Endod Dent Traumatol, 1999, 15 (3) :124-126.

[13] Pappen AF, Bravo M, Gonzalez-Lopez S, et al. An *in vitro* study of coronal leakage after intraradicular preparation of cast-dowel space[J]. J Prosthet Dent, 2005, 94 (3) :214-218.

(本文编辑 李彩)