

## 食管鳞癌西妥昔单抗联合同期放化疗疗效与 Kras、EGFR 关系研究

贺春语 胡晓娜 刘劲松 王雯 陈永顺 吴小源 杨原源 郝大选 李雪 王建华

450003 郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院放疗中心

通信作者:王建华,Email:huajian@371.net

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201003125)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.02.003

西妥昔单抗是人鼠嵌合型的 IgG<sub>1</sub> 单克隆抗体,在大肠癌、头颈部鳞癌、NSCLC 等应用中取得一定疗效<sup>[1]</sup>。笔者观察了2008年12月至2010年5月本院应用西妥昔单抗联合同期放化疗治疗食管鳞癌19例患者疗效,并检测了 Kras、EGFR 基因,为西妥昔单抗在食管癌个体化治疗提供依据。

## 一、材料与方法

1.一般临床资料:共收集非手术并有病理证实的无远处转移食管鳞癌患者19例,疗前未接受过抗肿瘤治疗。其中男12例、女7例,年龄36~69岁(中位数61岁)。TNM分期参照2009年非手术治疗食管癌临床分期修改方案<sup>[2]</sup>,其他资料和分组后临床资料分布与比较见表1。19例活检标本采用免疫组化SP法检测EGFR蛋白,荧光原位杂交法检测EGFR基因扩增,焦磷酸测序法快速检测Kras基因。

2.治疗方法:(1)西妥昔单抗:第1、8、15、22、29、36、43、50天应用,初始量为400 mg/m<sup>2</sup>,放化疗期间为250 mg/m<sup>2</sup>。(2)化疗:第8、15、22、29、36、43、50天应用紫杉醇45 mg/m<sup>2</sup>,顺铂20 mg/m<sup>2</sup>。(3)放疗:第8天患者取仰卧位,热塑体膜或真空垫固定,模拟CT增强定位。所有患者接受6 MV X线IMRT照射,靶区勾画标准参考第4版肿瘤放射治疗学<sup>[3]</sup>,要求95%PTV接受处方剂量,1.8 Gy/次、5次/周,共59.4 Gy分33次。

3.评价标准:近期疗效评价参照RECIST<sub>1.1</sub>版分为CR、PR、SD和PD,不良反应按照WHO不良反应分级标准和RTOG放疗反应评价标准。

4.统计方法:采用SPSS 17.0软件对不同临床特征间指标行 $\chi^2$ 检验,Kaplan-Meier计算并采用Logrank法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 二、结果

1.近期疗效及与临床病理特征关系:19例患者Kras基因均为野生型,EGFR蛋白阳性表达率为63.2%(12/19),EGFR基因扩增率为21.1%(4/19),见图1~3。17例患者完成治疗计划,CR为12例,PR为5例,总有效率100%。两组在性别、年龄、PS评分、病变位置、临床分期、EGFR蛋白表达及基因扩增上无差异( $P > 0.05$ ),详见表1。

2.生存与近期疗效、EGFR的关系:末次随访时间2014年10月18日,随访率为100%,中位OS时间63.7个月(19.5~68.0个月),中位PFS时间为61个月(4.5~66.0个

月)。1、3、5年OS率分别为100%、94.1%、74.9%。CR组与PR组分别分别为100%、100%、91.7%与80.0%、60.0%、30.0%( $P = 0.020$ )。EGFR蛋白表达阳性或基因扩增患者OS高于表达阴性或基因无扩增者,但无统计学意义( $P = 0.210, 0.160$ )。

表1 17例无远处转移食管鳞癌患者近期疗效与临床特征关系[例(%)]

临床特征	完全缓解	部分缓解	P值
性别			
男	8(67)	3(60)	0.793
女	4(33)	2(40)	
年龄(岁)			
中位数	61	65	
年龄范围	36~68	58~68	
PS评分			
0	3(25)	1(20)	0.825
1	9(75)	4(80)	
位置			
颈段	2(16)	0	0.319
胸上段	5(42)	1(20)	
胸中段	5(42)	4(80)	
分化程度			
高	5(42)	1(20)	0.661
中	5(42)	2(40)	
低	2(16)	2(40)	
临床分期			
I期	6(50)	0	0.114
II期	4(33)	2(40)	
III期	2(17)	3(60)	
EGFR表达			
阳性	9(75)	4(80)	1.000
阴性	3(25)	1(20)	
EGFR扩增			
有	4(33)	0	0.140
无	8(67)	5(100)	
皮疹分级			
0—1	5(42)	3(60)	0.490
2—3	7(58)	2(40)	

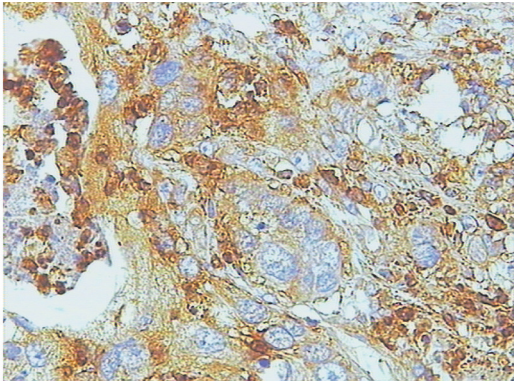


图1 19例食管鳞癌患者胃镜活检标本免疫组化检测EGFR阳性表达示例(SP ×200)

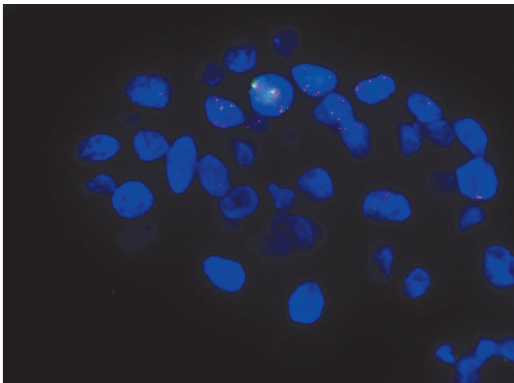


图2 19例食管鳞癌患者胃镜活检标本荧光原位杂交法检测EGFR基因扩增示例(比值2.4, 整倍体)

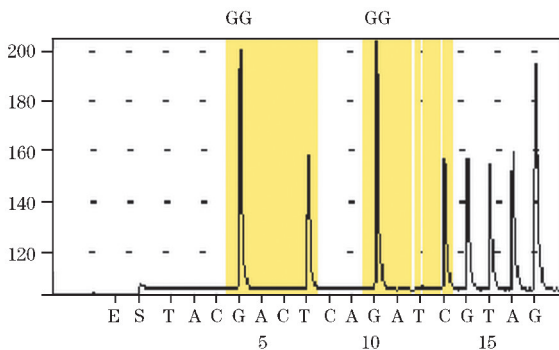


图3 19例食管鳞癌患者胃镜活检标本经焦磷酸测序法快速检测Kras基因为野生型示例

3.不良反应:2例因出现严重不良反应出组(1例出现4级消化道反应,另1例出现食管支气管瘘)。痤疮样皮疹、放射性食管炎、胃肠道反应发生率分别为84%、100%、47%,粒细胞减少发生率为100%,粒细胞减少性发热为11%。

### 三、讨论

分子靶向药物为肿瘤治疗提供了新途径,以EGFR为靶点的治疗药物研究最为广泛。RTOG0436试验<sup>[4]</sup>显示食管癌非手术患者在化放疗基础上联合西妥昔单抗治疗无额外OS获益,但治疗后产生临床CR患者OS期会获得明显改善。本研究结果显示总有效率为100%,其中CR率达71%(12/17),1、3、5年OS和PFS率为100%、94.1%、74.9%和88.2%、76.5%、69.5%;疗效远高于RTOG0436试验,可能因

本研究入组多为I、II期(73.7%)和放疗剂量(59.4 Gy)高于国外(50.4 Gy)。然而研究结果的巨大差异也证实如果不进行人群选择,药物临床研究很难得到预期结论。研究认为西妥昔单抗疗效受其下游基因Kras状态影响,突变型Kras无需EGFR接收信号能够自动活化该通路并启动下游信号的转导,只有野生型Kras基因患者才能从抗EGFR治疗中获益<sup>[5]</sup>。Karapetis等<sup>[5]</sup>研究表明EGFR基因扩增的KRAS野生型结肠癌患者的中位TTP明显高于基因无扩增患者。笔者检测到19例患者Kras基因均为野生型,EGFR蛋白表达阳性或基因扩增患者CR率和OS率似乎高于无扩增者,但因样本较少未发现统计学意义。

总之,西妥昔单抗联合同期放化疗治疗食管鳞癌是一种安全、有效的治疗方案,为临床治疗提供了一种新思路。EGFR阳性或基因扩增可能是疗效预测的有效标记物,值得进一步扩大样本研究。

### 参 考 文 献

- [1] 吕汪霞,马胜利.西妥昔单抗的临床研究新进展[J].医学综述,2010,16(9):1345-1348. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2010.09.023.  
Lyu WX, Ma SHL. New progress of clinical research of cetuximab monoclonal antibodies [J]. Med Rev, 2010, 16(9): 1345-1348. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2010.09.023.
- [2] 中国非手术治疗食管癌临床分期专家小组.非手术治疗食管癌的临床分期标准[J].中华放射肿瘤学杂志,2010,19(2):179-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2010.03.001.  
China experts group of non-surgical treatment for clinical staging of esophageal cancer [J]. Chin J Radiat Oncol, 2010, 19(2): 179-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2010.03.001.
- [3] 肖泽芬.食管癌[A]//殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等.肿瘤放射治疗学[M].第4版.北京:中国协和医科大学出版社,2008:546-573.  
Xiao ZF. Esophageal cancer [A]//Yin WB, Yu ZH, Xu GZH, et al. Radiation oncology therapeutics [M]. 4 ed. Beijing: Publishing house of peking union medical college, 2008; 546-573.
- [4] David HI, Jennifer M, Mohan S, et al. RTOG 0436: a phase III trial evaluating the addition of cetuximab to paclitaxel, cisplatin, and radiation for patients with esophageal cancer treated without surgery [J]. J Clin Oncol, 2014( Suppl; abstr 4007). DOI: 10.1037/0003-066X.59.1.29.
- [5] Karapetis CS, Khambata FS, Jonker DJ, et al. K - ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2008, 359(17): 1757-1765. DOI: 10.1056/NEJMoa0804385.

(收稿日期:2014-12-04)