

抗表皮生长因子受体单克隆抗体——西妥昔单抗 在结直肠癌治疗中的临床进展

吴亮, 郑民华

上海交通大学医学院附属瑞金医院外科, 上海市微创外科临床医学中心, 上海 200025

摘要 最近, 一些临床试验的结果肯定了西妥昔单抗(cetuximab)作为一种表皮生长因子受体(EGFR)单克隆抗体在结直肠肿瘤的治疗作用。本文从转移性结直肠癌治疗的角度综述西妥昔单抗这一EGFR抗体的临床观察结果, 回顾分析了多篇近年发表的关于西妥昔单抗在结直肠癌和其它恶性肿瘤临床应用的文献。西妥昔单抗在转移性结直肠肿瘤的无进展生存期的延长上获得了肯定的疗效(3.9月 vs 2.56月, $P < 0.01$)。然而, 在作为第二线治疗时, 西妥昔单抗与依立替康的联合治疗对比依立替康单药治疗并没有使平均生存期得到延长。在副作用方面, 痤疮样皮疹的严重程度可以预示肿瘤对西妥昔单抗的应答强弱, 外用糖皮质激素和润肤剂可以治疗这一副作用。低镁血症是该药引起的一个比较特殊的副作用, 使用静脉补钙是治疗低镁血症的有效方法。

关键词 西妥昔单抗; 结直肠癌; 表皮生长因子受体; 痤疮样皮疹; 低镁血症

中图分类号: R735

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2008)07-0837-04

西妥昔单抗(cetuximab)是一种重组人和嵌合体鼠的表皮生长因子受体(EGFR)的单克隆抗体,

它是由小鼠股静脉内抗表皮生长因子(EGF)的抗体与人体重链和轻链恒定区的免疫球蛋白G1组成, 平均相对分子质量152000。它作为一种具有靶向作用的新型抗肿瘤药物于2004年2月被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于转移性结直肠癌的治疗。它是迄今为止FDA批准的作用于细胞外EGFR的仅有的两个药物之一, 另一个是新近批准的名为panitumumab的药物^[1]。

当时, FDA批准的用法是^[2]:

(1)西妥昔单抗和依立替康(irinotecan, 一种喜树碱类药物)合用于对依立替康耐药并且表达EGFR的转移性结直肠癌的治疗中。

(2)西妥昔单抗单独用于对依立替康无法耐受的患者。

如今, 三年大规模临床应用之后, 西妥昔单抗在多个临床试验被证明对实体肿瘤有一定的疗效^[3]。然而, 我们对于抗EGFR单克隆抗体在结直肠癌的治疗中临床疗效又有一个怎样的新认识呢? 目前的抗肿瘤效果到底是不是如它的设计者所想象的那样完美? 而它的副作用又有哪些? 这些副作用与它的临床疗效又有着怎样千丝万缕的关系? 本文试图从转移性结直肠癌治疗的角度综述西妥昔单抗这一新概念药物的临床观察结果。

1 作用机理

EGF在很多肿瘤中过度表达, 而这种过度表达经常和预后不佳和不良临床转归密切相关^[4-5]。EGFR是ErbB受体家族中的一种跨膜糖蛋白, 当它与EGF和转化生长因子- α (TGF- α)结合后, 随即EGFR本身发生同型二聚体化反应, 开始

2007-11-12收稿 2008-04-23 修回

吴亮, 男, 博士研究生。

Tel: 13564191213 E-mail: wuliang-25@yahoo.com.cn

郑民华, 通讯作者, 男, 教授, 博士生导师。

E-mail: zmhtiger@yeah.net

刺激细胞内激酶并引发下游信号传导的级联反应,从而影响细胞增殖、细胞凋亡和细胞周围的血管新生^[9]。

单克隆抗体和 EGFR 在细胞表面的结合,阻断了内源性配体与生长因子受体的结合机会,从而抑制受体蛋白酪氨酸激酶的磷酸化,最终抑制下游的信号传导的级联过程^[7]。西妥昔单抗是一种结合 EGFR 的单克隆抗体,它阻止其它内源性配体与 EGFR 的结合,从而阻止肿瘤快速增长。70%~80%的结直肠肿瘤被证实过度表达 EGFR^[8],这就给西妥昔单抗的抗肿瘤生长机制提供了可靠的理论基础。然而,EGFR 的过度表达被认为与疾病快速发展和预后不佳有着十分密切的相关性^[4],这也给我们的临床治疗带来了很大的挑战。

2 临床试验的新进展

2004 年, FDA 在基于 II 期临床试验的结果上批准了西妥昔单抗的临床应用,并同时要求“西妥昔单抗和依立替康联合疗法对照依立替康单药疗法作为转移性、EGFR 阳性的结直肠肿瘤治疗的二线方案”的 III 期、随机、多中心的临床试验必须在 2007 年 6 月 30 日前提交研究报告。

2004 年,一项大规模临床试验随机选择了 329 名应用依立替康为主的化疗后结直肠肿瘤持续进展 3 个月之内的病人。其中 218 名病人接受西妥昔单抗和依立替康的双药联合治疗,另外的 111 名病人接受西妥昔单抗的单药治疗。该试验的结果显示:联合用药组的药物敏感性[22.9% (95%置信区间, 17.5%~29.1%)]显著高于单药组[10.8% (95%置信区间, 5.7%~18.1%), $P=0.007$]。联合用药组的平均肿瘤进展时间(4.1 月)显著高于单药组(1.5 月, $P<0.01$)。然而,平均生存时间在联合用药组为 8.6 月,相对于单药组的 6.9 月无统计学差异($P=0.48$)^[9]。

2007 年 4 月,正在进行的一项纳入 1298 名患者的多中心、III 期临床试验 (Eributux Plus Irinotecan in Colorectal Cancer, EPIC), 已经在美国癌症科研协会 (American Association for Cancer Research, AACR) 的会议上发表了最新统计结果:在单独用于复发转移的结直肠肿瘤的第三线治疗中,西妥昔单抗能使平均生存期延长大约 6 周。然而,在

作为第二线治疗时,西妥昔单抗与依立替康的联合治疗对比依立替康单药治疗并没有使平均生存期得到延长。虽然如此,联合用药还是显著提高了病人的肿瘤无进展生存期,并且将治疗的反应率变为依立替康单药治疗时的 4 倍。也许,在大家失望之余,肿瘤无进展生存期(3.98 个月比 2.56 个月, $P<0.01$) 的提高对于大多数临床医生而言也不失为一个更为重要的临床应用指标。

3 临床给药方案

在西妥昔单抗和依立替康联用的临床应用方案上,从一些多中心的临床试验中获得了比较一致的结论,具体用法如下:

首个疗程为:

依立替康, 120 mg/m² 在 1 h 左右的时间, 静脉滴注, 每周 1 次;

西妥昔单抗, 400 mg/m² 在超过 2 h 的时间内, 静脉滴注, 每周 1 次。

接下来的疗程为:

依立替康, 120 mg/m² 在 1 h 左右的时间, 静脉滴注, 每周 1 次;

西妥昔单抗, 250 mg/m² 在超过 1 h 的时间内, 静脉滴注, 每周 1 次。

每个疗程为 4 周, 疗程之间间隔 2 周^[10]。

4 药物的安全性

总的来说,西妥昔单抗的安全性和可耐受性是可以接受的。它的最常见的副作用为:中性粒细胞减少(31%), 腹泻(24%), 白细胞减少(17%), 乏力(14%)和痤疮样皮疹(14%)。其中痤疮样皮疹这一副作用是 EGFR 单克隆抗体类药物所共有的一种副作用^[11-12]。Chong 和 Cunningham 等认为 EGFR 的表达对治疗的应答率没有影响;然而,痤疮样皮疹的严重程度却可以预示肿瘤对西妥昔单抗的应答强弱^[13]。另一个多中心的 II 期临床试验也证实,皮疹的严重程度确和疗效有关^[14]。对此,Harding 和 Burtress 甚至认为,是否发生痤疮样皮疹可以作为一个重要的临床预后指标^[15]。外用糖皮质激素和润肤剂可以治疗痤疮样皮疹这一副作用^[12]。

另外,据 Fakih 等^[16]报道,严重的低镁血症也是西妥昔单抗严重的副作用之一。在 48 名因结

直肠肿瘤而用西妥昔单抗治疗的病人中,有 13 人 (27%) 发生了三度低镁血症 ($Mg: 0.58 \sim 0.74 \text{ mmol/dL}$)。对于低镁血症, Schrag 等^[17] 这样解释: 因为 EGFR 在肾单位的髓袢升支中高表达, 而原尿中的镁离子有 70% 在这里被重吸收, EGFR 的单克隆抗体可以影响镁的转运, 阻止镁离子的重吸收。Fakih 等^[19] 还指出, 口服补镁对三度以上的低镁血症效果不佳, 通常必须用 6 到 10 g 硫酸镁, 每天 1 次或每周 3 次静脉点滴。通常在停用西妥昔单抗 4 周后, 病人的低镁血症可痊愈。这也提示临床医生, 定期地为接受西妥昔单抗治疗的病人监测血清镁浓度是十分重要的。

Galizia 等^[18] 认为, 西妥昔单抗在大多数病人身上是容易耐受的, 且不会加重其它化疗药物的副作用。

5 总结

EGFR 单克隆抗体在转移性结直肠癌的治疗中已经显示了一定的效果。尤其在肿瘤无进展生存期的延长上获得了肯定的疗效。然而, 在作为二线治疗方案时, 西妥昔单抗与依立替康的联合治疗对比依立替康单药治疗并没有使平均生存期得到延长。这给我们敲响了警钟, 西妥昔单抗在转移性结直肠癌的治疗上暂时还没有达到完美的地步。在西妥昔单抗的安全性方面, 痤疮样皮疹和低镁血症是两个值得临床医生注意的比较特殊的副作用。外用糖皮质激素和润肤剂可以治疗痤疮样皮疹, 同时静脉补镁是治疗低镁血症的有效方法。

志谢: 感谢上海瑞金医院消化内科的王正廷医生对本文的手稿修改提出的宝贵意见。

参考文献

- [1] Dutta PR, Maity A. Cellular responses to EGFR inhibitors and their relevance to cancer therapy [J]. *Cancer Lett*, 2007, 254(2): 165—177.
- [2] Wong SF. Cetuximab: an epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer [J]. *Clin Ther*, 2005, 27(6): 684—694.
- [3] Rocha-Lima CM, Soares HP, Razez LE, et al. EGFR Targeting of Solid Tumors [J]. *Cancer Control*, 2007, 14(3): 295—304.
- [4] Tamura T. Molecular target-based cancer therapy: epidermal growth factor receptor inhibitors [J]. *Nippon Geka*
- [5] Tortora G, Gelardi T, Ciardiello F, et al. The rationale for the combination of selective EGFR inhibitors with cytotoxic drugs and radiotherapy [J]. *Int J Biol Markers*, 2007, 22(1 Suppl 4): S47—52.
- [6] Cerea G, Ricotta R, Schiavetto L, et al. Cetuximab for treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17 (Suppl 7): vi66—vi67.
- [7] Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5(5): 292—302.
- [8] Zhang W, Gordon M, Lenz HJ. Novel approaches to treatment of advanced colorectal cancer with anti-EGFR monoclonal antibodies [J]. *Ann Med*, 2006, 38(8): 545—551.
- [9] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(4): 337—345.
- [10] Gebbia V, Del Prete S, Borsellino N, et al. Efficacy and safety of cetuximab/irinotecan in chemotherapy-refractory metastatic colorectal adenocarcinomas: a clinical practice setting, multicenter experience [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2006, 5(6): 422—428.
- [11] Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(7): 1201—1208.
- [12] Tschanner GG, Buhler S, Bomer M, et al. Grover's disease induced by cetuximab [J]. *Dermatology*, 2006, 213 (1): 37—39.
- [13] Chong G, Cunningham D. The role of cetuximab in the therapy of previously treated advanced colorectal cancer [J]. *Semin Oncol*, 2005, 32(6 Suppl 9): S55—58.
- [14] Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (30): 4914—4921.
- [15] Harding J, Buttness B. Cetuximab: an epidermal growth factor receptor chimeric human-murine monoclonal antibody [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2005, 41(2): 107—127.
- [16] Fakih MG, Wilding G, Lombardo J. Cetuximab-induced hypomagnesemia in patients with colorectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2006, 6(2): 152—156.
- [17] Schrag D, Chung KY, Flombaum C, et al. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(16): 1221—1224.
- [18] Galizia G, Lieto E, De Vita F, et al. Cetuximab, a chimeric human mouse anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, in the treatment of human colorectal cancer [J]. *Oncogene*, 2007, 26(25): 3654—3660.

Clinical progress of anti-epidermal growth factor receptor antibody, cetuximab, in the treatment of colorectal cancer

WU Liang, ZHENG Min-hua

Department of Surgery, Affiliated Ruijin Hospital, Medical College of Shanghai Jiaotong University Shanghai Minimally Invasive Surgery Center, Shanghai 200025, China

ABSTRACT Recent clinical trials suggested that epidermal growth factor receptor (EGFR) targeted agents could benefit many patients with colorectal cancer. This article reviews the clinical efficacy of cetuximab, which is an antibody directed at the EGFR, in the treatment of metastatic colorectal carcinoma. Several articles about EGFR-targeted therapies in metastatic colorectal carcinoma and other solid tumors were reviewed. Cetuximab showed the increase in progression-free survival (3.98 months vs 2.56 months, $P < 0.01$). However, it did not show any advantage in

mean survival time. For side effects, the severity of acne-like rash implied the response and the cetuximab therapy could be pursued by applying topical corticosteroids and emollients. Hypomagnesaemia, as a relatively special side effect, can be treated with intravenous magnesium sulfate.

KEY WORDS cetuximab; colorectal cancer; epidermal growth factor receptor; acneiform rash; hypomagnesaemia

本文编辑:李娟