

靶点药物 Cetuximab (C225) 研究新进展

戴春岭^{1,2)} 符立梧^{1,2)*}

(¹华南肿瘤学国家重点实验室, 广州 510060; ²中山大学肿瘤防治中心, 广州 510060)

摘要 在许多肿瘤组织中均有表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的过表达, 它的失调与肿瘤对化疗和放疗的耐受以及不良预后相关, 为肿瘤的治疗提供了一个理想的分子靶点. Cetuximab (C225) 是特异性 EGFR 单克隆抗体, 与化疗或放疗联合应用时具有协同作用, 具有毒副作用少、靶向性好等优点. Cetuximab (C225) 已被批准用于对伊利替康抵抗的结直肠癌和头颈部鳞癌的治疗, 对非小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌等具有 EGFR 高表达肿瘤治疗的临床试验正在进行之中, 为肿瘤治疗开辟了一个全新的领域.

关键词 cetuximab (C225), 表皮生长因子受体, 靶点治疗

学科分类号 R73

表皮生长因子受体 (EGFR) 在头颈部鳞癌、乳腺癌、结直肠癌、肺癌、前列腺癌、肾癌、卵巢癌以及膀胱癌等有过量表达, 为肿瘤治疗提供了一个理想靶点. EGFR 过表达与细胞恶变、肿瘤细胞增殖、侵袭、转移、肿瘤血管生成以及凋亡抗性密切相关, 同时, EGFR 高表达患者的预后较差. Cetuximab (C225) 是人 / 鼠嵌合型 IgG 单克隆抗体, 它可与 EGFR 的内源性配体竞争性的与 EGFR 胞外配体结合区相结合, 阻断 EGFR 激活, 从而阻断 EGFR 依赖的肿瘤细胞增殖、转移、侵袭以及血管生成等生物学效应, 还可引起受体的二聚化、内化和下调. 在已进行的试验中, cetuximab 无论单独应用还是与化疗或放疗联合, 都取得了令人兴奋的抗肿瘤效果. 最近 cetuximab 又被 FDA(美国食品药品监督管理局) 批准用于头颈部肿瘤的治疗, 是近 50 年来第一个被批准用于头颈部肿瘤治疗的药物. 本文对其最新研究状况作一综述.

1 EGFR 家族结构及功能特征

EGFR 是第一个被发现的由原癌基因编码的酪氨酸激酶 erbB 家族成员. 该家族主要包括 EGFR (ErbB1), HER2/Neu (ErbB2), HER3 (ErbB3) 和 HER4 (ErbB4). 它们的受体均由三部分组成: 胞外配体结合区, 由单链构成的跨膜区以及胞内酪氨酸激酶区. 尽管这些受体在结构上具有高度同源性, 但也有明显区别. HER3 (ErbB3) 无酪氨酸激酶活性,

而 HER2/Neu (ErbB2) 有酪氨酸激酶活性, 但无同源性配体, 可与许多配体结合形成异源二聚体而在许多肿瘤中被激活(图 1)^[1].

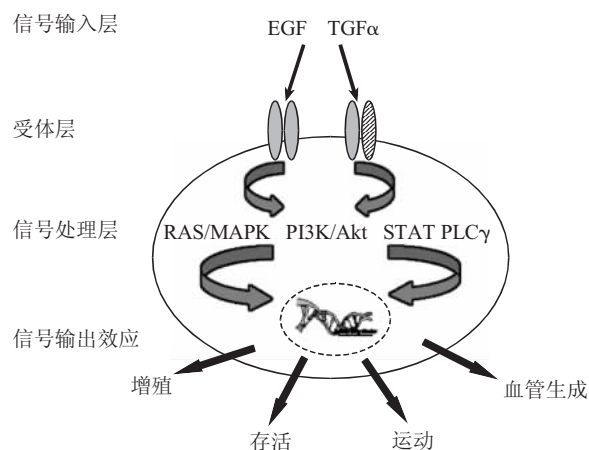


Fig. 1 Epidermal growth factor receptor (EGFR) - signaling pathways in normal cellular function ^[1]

图 1 表皮生长因子受体信号通路在正常细胞中的功能 ^[1]

□: EGFR; ▨: HER 2,3,4.

EGFR 内源性配体主要有 EGF, 转化生长因子 α (TGF- α), heparin-binding EGF, amphiregulin, epiregulin 和 betacellulin, EGF 和 TGF- α 在正常或恶性上皮细胞的增殖中起重要作用. EGFR 依赖的

* 通讯联系人. Tel: 020-87343163, E-mail: Fulw@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2006-09-10, 接受日期: 2006-10-11

下游信号转导通路主要有 RAS/MAPK, PI3K/Akt, STAT 以及 PLC γ 通路等. 这些通路的激活可以促

进细胞增殖, 抑制细胞凋亡和分化, 增加 VEGF 表达水平, 促进肿瘤侵袭和远处转移(图 2)^[2].

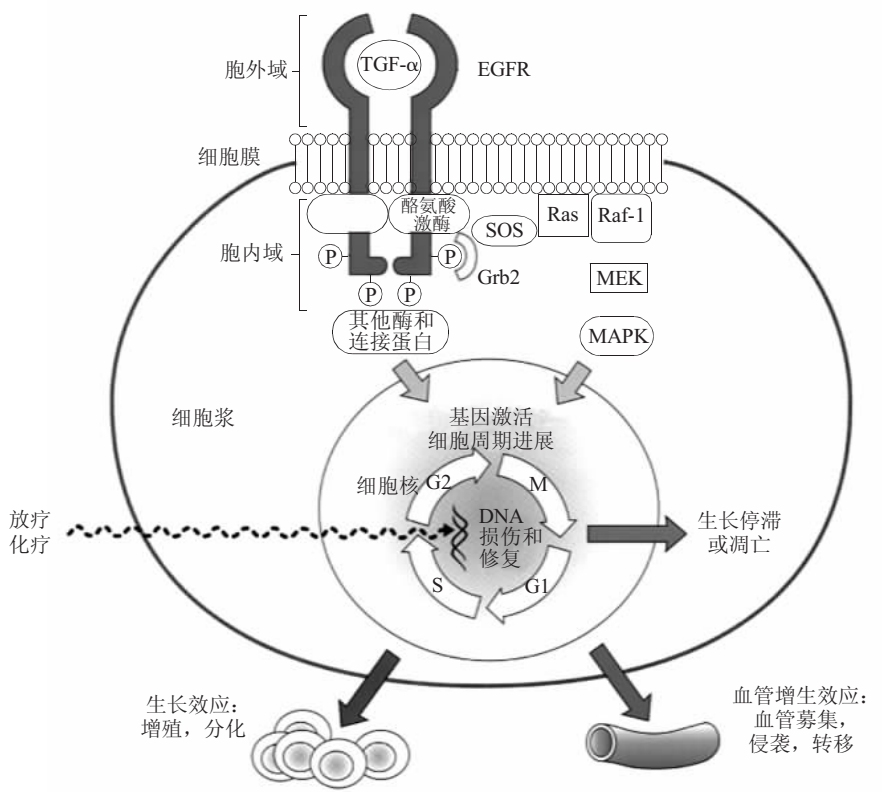


Fig. 2 Schematic of the EGFR and its role in signal transduction and tumor progression ^[2]

图 2 表皮生长因子受体作用原理图及其在肿瘤进展中的作用 ^[2]

EGFR在许多肿瘤中有过量表达, 如乳腺癌、肺癌、结直肠癌、头颈部肿瘤、膀胱癌、卵巢癌以及前列腺癌等, 并且 EGFR 过表达与预后不良、无瘤生存期缩短以及耐药性的产生具有相关性^[3]. 抑制肿瘤组织中过量表达的 EGFR, 可以有效抑制肿瘤细胞增殖, 促进凋亡, 抑制转移和侵袭.

2 Cetuximab 作用机理

Cetuximab 是人 / 鼠嵌合型 IgG1 单克隆抗体, 能够与 EGFR 的内源性配体 EGF、TGF- α 竞争性地与 EGFR 胞外配体区结合, 抑制 EGFR 自身磷酸化, 阻断下游信号转导通路, 抑制生长因子激活细胞有丝分裂信号的下传, 抑制肿瘤细胞增殖. 另外, cetuximab 与 EGFR 结合后还可引起受体的二聚化、内化及受体的下调.

Cetuximab 可上调 cyclin/CDK 抑制蛋白 p27KIP1 的表达, 阻止肿瘤细胞从 G1 期进入 S 期; cetuximab 可使磷酸化视网膜蛋白(Rb)减少,

抑制转录因子 E2F 的释放, 从而阻止细胞从 G1 期进入 S 期. Cetuximab 还可诱导促凋亡基因 Bax 表达, 使 Bax/bcl-2 比值升高, 激活 Caspase-8, 促进肿瘤细胞凋亡. Cetuximab 可剂量依赖性地抑制血管内皮生长因子(VEGF)/ 血管渗透因子(VPF)、TGF- α , IL-8 以及 b-FGF 的生成, 抑制肿瘤血管生成, 应用 cetuximab 治疗的患者血清中 VEGF 水平长时间降低^[4]. Cetuximab 可以抑制基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达和活性, 抑制肿瘤的侵袭和转移.

Cetuximab 与抗肿瘤药物合用具有协同作用, 可以增强细胞毒药物抗肿瘤活性并可恢复耐药细胞的敏感性; 可促进放疗诱导的肿瘤细胞凋亡, 阻止肿瘤细胞放射损伤的修复以及抑制肿瘤新生血管的生成, 对放疗有增敏作用.

3 临床前研究

Cetuximab 比 EGFR 内源性配体具有更高的亲和力($K_d=0.39$ nmol/L), 因此可以竞争性地与 EGFR

结合, 阻断该通路的激活. Cetuximab 不但具有很强的抗肿瘤作用, 而且与细胞毒药物或放疗合用时可显著提高它们的疗效.

Cetuximab 可呈剂量依赖性地抑制 EGFR 阳性的不同人肾癌细胞 DNA 的合成, 抑制率为 20%~40%, 并可显著增加裸鼠模型的生存时间; cetuximab 可抑制 EGFR 阳性人胰腺癌细胞 BxPC-3 EGFR 受体外源性配体的激活, 抑制肿瘤细胞 DNA 合成和克隆形成, 抑制率分别是 23.8% 和 45.6%.

Cetuximab 可增强顺铂、泰素、阿霉素、伊立替康、topotecan、gemcitabine、cis-platinum 及口服有效的紫杉类抗肿瘤药物 BMS-275183 抗肿瘤作用, 并可恢复耐药细胞对抗肿瘤药物的敏感性.

Cetuximab 可增强放疗作用, 以人口底癌细胞 SCC-1 和舌癌细胞 SCC-6 建立移植瘤, 在肿瘤初始体积分别为 20 mm³ 和 100 mm³ 时, 应用 cetuximab 和放疗治疗 55~100 天后, 肿瘤完全消失. Cetuximab 增强放疗作用的机制可能是促使肿瘤细胞发生再分布, 放疗敏感期(G1, G2~M)细胞增多, 放疗抵抗期(S 期)细胞减少, 还可降低细胞核中 DNA-PK(DNA-dependent protein kinase)水平, 降低对断裂双链 DNA 的修复功能. cetuximab 抑制肿瘤血管生成也可增加放疗敏感性.

4 临床研究

4.1 对转移或耐药结直肠癌的研究

Cunningham 等^[5]报道了 cetuximab 单独治疗组(111 例)和 cetuximab 与伊立替康联合组(218 例)用于治疗对伊立替康耐药的转移结肠癌患者. 联合用药组客观反应率显著高于 cetuximab 单独治疗组, 分别是 22.9% (95% 置信区间, 17.5%~29.1%) 和 10.8% (95% 置信区间, 5.7%~18.1%), 进展时间分别是 4.1 和 1.5 个月($P < 0.01$), 显示 cetuximab 增强了伊立替康的抗肿瘤作用. Saltz 等^[6]报道了类似的结果, 对伊立替康耐药的结直肠癌患者经 cetuximab 单独治疗后, 反应率为 10.5%, 进展时间为 1.4 个月. 由 346 例对伊立替康和 oxaliplatin 耐药的转移结直肠癌患者单用 cetuximab 治疗的主观反应率和疾病稳定率分别是 11.6% 和 31.8%, 令人感兴趣的是 9 例免疫组化检测 EGFR 阴性的患者中有 1 位取得客观反应(response rate), 3 位获得了疾病稳定(SD)^[7].

Folprecht 等^[8]报道了 cetuximab 与 irinotecan/5-

fluorouracil/folinic acid 联合用于治疗和未经治疗的转移性结直肠癌患者. 5- 氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)低剂量组(1 500 mg/m² 6 例)未发现剂量限制性毒性, 5-FU 高剂量组(2 000 mg/m² 15 例)中有 3 例出现严重腹泻, 客观反应率为 67% (95% 置信区间, 47%~87%), 另有 29%(6/21)获得疾病稳定, 中位进展时间 9.9 个月, 中位生存时间 33 个月. 现正进行 cetuximab 与 irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid 的随机试验.

4.2 对头颈部鳞状细胞癌 (SCCHN) 的治疗

Cetuximab 与放疗联合用于局部恶性 SCCHN 的 I / II 期临床试验, 显示了良好的治疗效果^[9], 随后进行的随机 III 期试验证实 cetuximab 与放疗联合可显著提高患者的 2 年和 3 年生存率^[10].

对于复发或转移且对铂类药物产生抵抗的 SCCHN 患者, 应用 cetuximab 后, 不但可使部分患者恢复对铂类药物的敏感性, 而且也可增加该类患者对 cetuximab 的敏感性. Baselga 等^[11]报道了 cetuximab 与铂类药物联合治疗, 对铂类耐药的转移或复发 SCCHN(96 例)患者的反应率为 10%, 疾病控制率(CR + PR + SD) 为 53%, 中位进展时间和总生存时间分别是 85 和 183 天, 结果显示, 对铂类耐药的复发或转移 SCCHN 患者在无标准治疗方案可供选择的情况下, 可以应用该方案进行治疗.

在对复发或耐药的 SCCHN 的治疗试验中, 尽管顺铂与 cetuximab 联合组(57 例)和顺铂与安慰剂组(60 例)在中位无进展生存时间($P = 0.09$)和中位生存期($P = 0.21$)无显著差别, 但客观反应率分别为 26% 和 10%, 具有显著差别, cetuximab 显著提高了患者对顺铂的反应率^[12]. 132 例复发或耐药 SCCHN 患者, 先给予 2 个周期的顺铂 / 泰素或顺铂 / fluorouracil 治疗, 获得缓解的继续该方案治疗, 获得疾病稳定(SD)的 50 例患者以及获得进展(PD/1)的 25 例患者, 以及结束铂类药物治疗并在 90 天内获得进展(PD/2)的 54 例患者给予 cetuximab/顺铂的治疗, 客观反应率分别是 18%, 20% 和 6%, 中位反应持续时间分别是 7.4, 4.2 和 4.1 个月, 中位生存时间分别是 11.7, 6.1 和 4.3 个月. 表明 cetuximab 与顺铂联合用于复发或耐药 SCCHN 具有很好的疗效^[13].

Bonner 等^[14]报道了强化放疗与 cetuximab 联合(211 例)和单独强化放疗组(213 例)治疗 SCCHN. 联合治疗组和单独放疗组的局部疾病控制时间分别是 24.4 和 14.9 个月, 中位生存期分别为 49.0 和 29.3

个月. 联合治疗显著延长疾病进展时间($P = 0.006$), 联合治疗组的1年、2年和3年局部控制率分别是63%, 50%和47%, 而单独放疗组分别是55%、41%和34%, 尽管只有3年控制率具有显著差别($P < 0.01$), 但联合治疗组使发生局部进展的危险性降低32%.

Bourhis 等^[15]报道了 cetuximab 与顺铂、fluorouracil 方案组(27例)以及 cetuximab 与卡铂、fluorouracil 联合用药组(26例)分别用于治疗复发或转移性 SCCHN. 总反应率为36% (95%置信区间, 23%~50%), 另有20例患者获得疾病稳定, 顺铂联合化疗组与卡铂联合化疗组的中位生存期以及进展时间分别是324、260天和183、185天. 随机的 cetuximab 与顺铂、fluorouracil 及 cetuximab 与卡铂、fluorouracil 联合用于治疗复发或转移性 SCCHN 的试验正在进行.

Pfister 等^[16]最近报道了 cetuximab 与顺铂以及强化放疗相结合治疗局部恶性 SCCHN, 尽管结果显示该方案的毒副作用较大, 但初步的研究结果还是令人鼓舞, 3年生存率、无进展生存率以及疾病控制率分别是76% (95%置信区间, 58%~94%), 56% (95%置信区间, 35%~78%)和71% (95%置信区间, 52%~91%).

4.3 对非小细胞肺癌 (NSCLC) 的治疗

Kim 首先报道了 cetuximab 与泰素帝联合治疗 NSCLC 患者的Ⅱ期试验结果, 在47位患者中, 缓解率为28%, 中位生存期为7.5个月. Kelly 等^[17]与 Robert 等^[18]相继报道了对Ⅳ期 NSCLC 患者类似的试验结果, cetuximab 与卡铂和泰素联合方案的进展时间、中位生存期及1年生存率分别是4.5个月、11个月和45%. cetuximab 与卡铂/gemcitabine 联合方案的进展时间、中位生存期以及1年生存率分别是5.5个月、10.3个月和45%.

一项Ⅱ期试验显示, cetuximab 与顺铂和长春瑞滨联合用药组(43例), 顺铂和长春瑞滨联合用药组(43例)对 NSCLC 的客观反应率分别为35%和28%, 进展时间分别是4.8和4.3个月, 中位生存期是8.3和7.0个月, 1年生存率是32% (95%置信区间, 25%~51%)和26% (95%置信区间, 15%~44%), 2年生存率是14%和0%^[19]. 显示 cetuximab 可延长患者的长期生存率.

Lilenbaum 等^[20]报道了 cetuximab 单独用于治疗复发 NSCLC 患者的结果, 4.5%(3/61)获得客观缓解, 另外有20位患者获得疾病稳定, 中位生存

期和1年生存率分别是8.1个月和41%. 入选的66位患者中, 有6例是免疫组化检测 EGFR 为阴性, 随后对 EGFR 突变的检测中发现2位完全缓解者均无 EGFR 突变. 在3例有突变的患者中, 2位获得疾病稳定, 而另一例为进展病例, 说明是否存在 EGFR 突变并不能作为预测患者对 cetuximab 治疗效果如何的指标.

多中心进行的 cetuximab 与泰素、卡铂联合治疗Ⅳ期 NSCLC 患者(31例)的客观反应率为26% (8/31), 进展时间是5个月, 中位生存期为11个月, 1年与2年生存率分别是40%和16%, 39% (12/31)获得疾病稳定, 均优于单用泰素与卡铂的治疗^[21].

Mukohara 等^[22]的研究证实, 在具有野生型 EGFR 的 NSCLC 细胞, cetuximab 与 gefitinib 具有类似抗肿瘤作用, 但对 EGFR 突变(外显子19缺失)的 NSCLC 细胞, cetuximab 的抑瘤作用很弱或没有抑瘤作用, 可能是由于其不能够阻止突变 EGFR 磷酸化所致. 临床试验也证实了, EGFR 突变的 NSCLC 患者尽管经 cetuximab 单独治疗后获得了疾病稳定, 但肿瘤体积未见缩小, 而经 gefitinib 治疗后则获得了部分缓解.

Cetuximab 与 gemcitabine 和卡铂用于 EGFR 阳性未经治疗的Ⅳ期 NSCLC 患者, 在35例入选的患者中, 10例病人达到部分缓解, 21例获得疾病稳定, 中位进展时间是165天, 中位生存期为310天^[23].

Cetuximab 与卡铂和长春瑞滨作为 NSCLC 一线化疗方案的Ⅲ期临床试验以及 cetuximab 与 gefitinib, erlotinib 联合用于对抵抗 NSCLC 治疗的试验正在进行中.

4.4 对鼻咽癌 (NPC) 及其他肿瘤的治疗

Chan 等^[24]报道了 cetuximab 与卡铂联合对 EGFR 阳性复发或转移 NPC 的临床试验结果, 部分缓解率为11.7% (95%置信区间, 4.8%~22.6%) (7/60), 48.3%的患者获得疾病稳定(29/60), 但有38.3%(23/60)患者未受益. 所有患者的中位进展时间为81天, 最长为173天(为1例获得缓解患者), 总的中位生存时间233天, 尽管有31例患者出现了3~4级毒性反应, 但只有19例与 cetuximab 相关. 说明该方案不但可使患者临床受益, 而且安全性也可接受.

在德国正在进行 cetuximab 与 gemcitabine、强化放疗相结合对局部进展胰腺癌的随机Ⅱ期临床

试验.

4.5 对免疫组化检测 EGFR 阴性患者的临床研究

Lenz 等^[25]报道了 9 例 EGFR 阴性大肠癌患者用 cetuximab 单独治疗后, 有 2 例达到部分缓解. Chung 等^[26]所进行的一项临床研究表明, 对于 EGFR 阴性的大肠癌患者, 经 cetuximab 与伊利替康治疗后有 25% (95% 置信区间, 4%~46%) 的患者取得客观反应, 与 EGFR 阳性的大肠癌患者经相同方案治疗后的部分缓解率无明显差别(23%)^[2]. 尽管该项研究的 95% 置信区间很宽, 但至少说明 cetuximab 对 EGFR 阴性的患者也是有效的. 出现这一矛盾可能是由于检测方法的敏感性不高、EGFR 在肿瘤组织中的表达不够均一或者是由于存在突变使得对 EGFR 抑制剂的敏感性增强. Vincenzi 等^[27]对这些肿瘤组织的研究发现, VEGF 的表达水平有降低, 可能与 cetuximab 的抗肿瘤活性有关.

5 毒副作用

临床试验表明, cetuximab 无论是与放疗还是化疗联合时, 通常不会增加放疗或化疗毒性, 对化疗药物的药代动力学无明显影响. Cetuximab 相关的毒副作用主要是痤疮样皮疹(总发生率为 80%~86%, 3 或 4 级 5.2%~16%), 斑丘疹、脂溢性皮炎、过敏反应、嗜睡、发热、寒颤、乏力、恶心、呼吸困难、低血压等; 痤疮样皮疹通常发生在用药后的前 3 周, 严重皮疹(3 或 4 级)在减量或停药后会得到改善^[21]. 有部分患者在应用 cetuximab 治疗几个月后出现了甲沟炎, 在少数患者也会出现皮肤瘙痒、脱屑等症状.

但令人感兴趣的是在应用 cetuximab 后伴随痤疮样皮疹患者对其治疗效果更好^[21]并且存活时间更长^[6], 并且受益的程度与皮疹的严重程度具有一定的相关性. 由 Saltz 等^[28]对结直肠癌、胰腺癌以及 SCCHN 病例所进行的回顾性研究也证实了这点.

6 抗药性

就像传统的抗癌药物治疗一样, 由于肿瘤细胞基因的不稳定性, 长期应用靶点药物治疗后同样会因基因的突变或过渡扩增而产生抗药性. 研究表明许多机制参与了靶点药物耐药性的产生.

6.1 其他酪氨酸激酶受体激活依赖的抗药性

其他酪氨酸激酶受体如 c-MET(肝细胞生长因子受体)、Ron(酪氨酸相关的 c-MET 蛋白)、血小板源性生长因子受体以及胰岛素样生长因子受体-1

(IGF-1R)等也会影响 EGFR 下游的信号转导通路, 它们被活化后, 也会影响细胞的多种功能, 如 c-MET 激活后可促进有丝分裂、细胞增殖和血管生成等.

已经证实 IGF-1R 的激活与抗 EGFR 治疗产生的耐药性有关. IGF-1R 具有同 EGFR 相似的功能, 激活后可促进肿瘤细胞的生长、增殖以及血管生成. 曲妥单抗(trastuzumab)是 HER2/neu 抑制剂, 对人乳腺癌细胞 SKBR3(有 HER2/neu 过表达, 无 IGF-1R 表达)的抑制率是 42%, 若将 IGF-1R 转到 SKBR3 后则对曲妥单抗治疗无效, 只有 IGF-1R 通路被阻断后, 曲妥单抗才对有 ErbB-2 和 IGF-1R 表达的肿瘤细胞 MCF-7/HER2 有抑制作用. Lu 等^[29]的研究还发现, IGF-1R 介导的耐药与 PI3K 通路过度激活有关.

6.2 肿瘤血管生成与耐药

肿瘤诱导血管生成在肿瘤的生长、侵袭以及远处转移过程中起着重要作用. 用人鳞癌细胞 A431 建立移植瘤, 在应用抗 EGFR 治疗的初始阶段, 能够显著抑制肿瘤生长, 但用 3 个不同的 EGFR 抗体(mR3, hR3 和 cetuximab)治疗一段时间后就会产生耐药. 但从这些肿瘤分离的耐药细胞在体外培养中, 对 3 个抗体的反应性与敏感细胞无显著差别, 在耐药肿瘤细胞中均有 VEGF 高表达. 将 VEGF 基因转到 A431 敏感细胞, 接种后形成的肿瘤对 EGFR 抗体在治疗初始阶段就会产生耐药. 临床前的研究表明, EGFR 抑制剂可以抑制肿瘤血管生成, 如经 cetuximab 处理的细胞 VEGF 表达水平明显降低, cetuximab 对细胞的抗癌作用弱于移植瘤, 至少部分是通过降低 VEGF 表达, 减少肿瘤血管生成发挥作用.

Ciardiello 等^[30]的研究表明, 多次给予 cetuximab 或 gefitinib 可使由人大肠癌细胞 GEO 形成移植瘤中 VEGF 表达增加 5~10 倍, 但肿瘤对 EGFR 和 VEGFR-2 抑制剂 ZD6474 无耐药性. Jung 等报道了 EGFR 和 VEGFR-2 抗体联合能够显著抑制肿瘤的生长, 明显降低肿瘤组织中血管密度, 促进凋亡. 因此, 合用 EGFR 和 VEGFR-2 抑制剂, 提供了克服因血管生成增加产生耐药的一种策略.

6.3 EGFR 下游信号转导通路过度激活与耐药

体内存在其他的机制, 可像 EGFR 一样激活与肿瘤生成密切相关的信号转导通路, 降低 EGFR 抑制剂作用, 产生耐药. 最常见的与抗 EGFR 治疗产生耐药相关的机制是由于基因突变所致 PTEN 磷酸

化功能的丧失. 在人的多种癌细胞中已经检测到存在 PTEN 突变, 如乳腺癌、卵巢癌、肾细胞癌及甲状腺癌等.

PTEN 负性调节 PI3K/Akt 通路, 由于其功能缺失, 使得该通路的平衡被打破, 导致 Akt 通路被持续激活, 增强细胞凋亡抗性; 该通路激活后还可促进 Raf 激酶的活化, 促进细胞增殖; 通过 Akt 的活化, EGFR 诱导 Bad 磷酸化, 阻止其促凋亡作用, 同时可增强抗凋亡基因 bcl-2 和 bcl-x 的转录^[31]. Bianco 等的研究表明, 带有 PTEN 突变的人乳腺癌细胞 MDA-468 对 gefitinib 产生耐药, 同时有 PI3K 和 Akt 表达水平的上调, 若将野生型 PTEN 转到 MDA-468 细胞不但会降低 PI3K/Akt 通路活性, 而且增加细胞对 gefitinib 敏感性, 应用 cetuximab 进行治疗时可观察到类似现象.

在对 erlotinib 耐药的人鳞癌细胞 A431 和 HN5 中, 无论是 Akt 总量还是磷酸化 Akt 都显著增加, 并且即使在 EGFR 抑制剂存在时, 其下游的信号转导通路仍被持续激活. 尽管这种效应是由于选择性产生还是由诱导产生还不清楚, 但研究结果说明 Akt 是抗 EGFR 治疗产生耐药的一个重要因素.

此外, Src 激酶家族同样可调节细胞的生长和生存, 在结肠癌、乳腺癌、卵巢癌及胰腺癌细胞中发现 Src 被持续激活, 并且与抗 EGFR 治疗产生的抗药性有关^[32]. 还有 STAT-3 的激活可增加 Bcl-2 和 Cyclin D1 的表达, 体内实验显示, EGFR 抑制剂(PD153035)对 STAT-3 激活的人 SCCHN 细胞无

任何抑制作用, 说明 STAT-3 的激活对抗 EGFR 治疗具有抵抗性(图 3)^[33].

6.4 EGFR 突变与耐药

EGFR 突变可发生在许多人肿瘤中, 如神经胶质瘤、非小细胞肺癌、乳腺癌和卵巢癌等. 最常见的是 EGFRvIII 突变, 是由于 EGFR 胞外区发生框架缺失, 可增加肿瘤细胞恶性程度和转移, 与耐药性的产生有关. 具有 EGFRvIII 突变的肿瘤细胞对 gefitinib 的治疗作用消失^[34], 可能是由于发生突变后使 EGFR 胞内区 ATP 结合位点结构发生改变, 使酪氨酸不能正常磷酸化所致. 但具有该突变的肿瘤细胞对 cetuximab 的治疗效果如何, 目前还无临床试验结果报道^[35]. 另外 KRAS 的突变可能与转移性结直肠癌患者对 cetuximab 产生耐药以及不良预后有关, Lièvre 等^[36]的研究显示, 在 43%(13/30)转移性结直肠癌患者中存在 KRAS 突变, 不仅表现为对 cetuximab 治疗产生抵抗, 而且生存期也明显缩短.

但最近的研究表明, 若 EGFR 胞内激酶区发生突变则可增加非小细胞肺癌对 gefitinib 治疗的敏感性^[37,38]. 临床统计资料显示, 日本人突变发生率为 29%, 而美国人为 2%, 女性发生突变的几率比男性患者要高, 分别是 20%和 9%. 而临床试验结果也与这一规律相吻合. 研究发现, 激酶区发生突变后使相应蛋白质的结构发生改变, 增加了 ATP 与 gefitinib 的亲和力. 在 EGFR 酪氨酸激酶区最常见的是 L747~P753 的缺失和 L858R 错义突变, gefitinib 对有 EGFR 突变细胞的抑制率是无 EGFR 突变的 10 倍.

许多试验结果显示, EGFR 胞内酪氨酸激酶区的突变与 TKI 的抗肿瘤作用密切相关^[37,38], 而与 cetuximab 的抗瘤活性关系如何, 现在还无明确的结论. Tsuchihashi 等^[39]通过对 cetuximab 单独治疗复发 NSCLC 患者和抵抗的结直肠癌患者进行 EGFR 激酶区的序列分析发现, EGFR 是否存在突变不是影响 cetuximab 疗效的主要因素.

6.5 其他耐药机制

对蛋白质模式(proteome pattern)的研究已经被用于对抗 EGFR 治疗产生耐药机制的探讨. Skvortsov 等^[40]通过对有 EGFR 高表达但对 cetuximab 具有不同敏感性的结肠癌细胞的研究发现, cetuximab 可完全与 Caco-2 和 HRT-18 细胞中 EGFR 结合, 对 Caco-2 细胞具有抗增殖作用, 而对 HRT-18 细胞的生长无抑制作用, 通过检测发现, 这 2 个细胞存在 14 个不同的蛋白质, 作者推

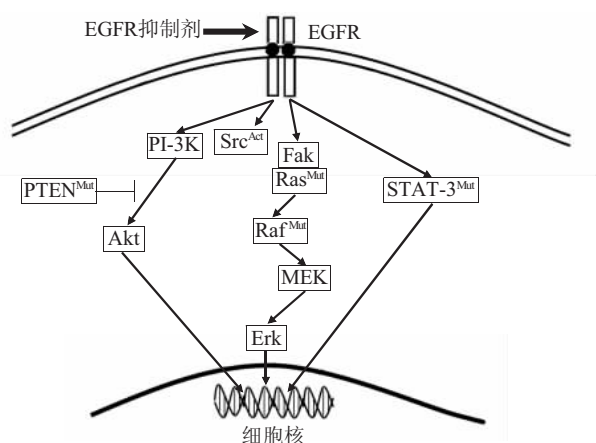


Fig. 3 Resistance based on constitutive activation of signaling pathways downstream of EGFR^[33]

图3 表皮生长因子受体通路下游信号激活所产生的耐药机制^[33]

测脂肪酸结合蛋白和热休克蛋白 27(HSP27)可能在 对 cetuximab 产生抵抗中起重要作用。

另外, 对抗 EGFR 治疗的敏感性不同可能与不同个体间基因的差异有关. Amador 等^[4]提出 EGFR 基因的多态性可能与耐药有关. 在 EGFR 基因的内含子 1 区有一个具有高度多态性的序列, 由数目不定的 CA 重复序列组成. CA 序列可影响基因的转录, 若 CA 重复序列数目越多, EGFR mRNA 和蛋白质表达水平越低, CA 重复序列数目越少的 SCCHN 细胞, EGFR 表达水平越高, 对 erlotinib 越敏感, 若将对 erlotinib 敏感的 HN029 细胞中 EGFR mRNA 的表达沉默后则就表现为耐药。

7 展望及结语

作为 EGFR 的单克隆抗体, cetuximab 与传统化疗和放疗相比具有非细胞毒性和靶向性的优势, 并且毒副作用小, 与合用的化疗药物无药代动力学方面的交互作用. FDA 已批准 cetuximab 用于结直肠癌和头颈部鳞癌的治疗, 并且对多种具有 EGFR 高表达肿瘤的临床试验显示了令人振奋的结果, 因此有关 cetuximab 对 EGFR 高表达肿瘤的进一步的临床试验正在进行. 但靶向治疗也面临诸多挑战: 肿瘤基因的不稳定性可使药物作用靶点发生突变使靶点药物活性丧失; 对特异性靶点治疗作用的评价不同于常规治疗, 临床上如何评价靶向治疗疗效以及尽可能发现可能获益的人群; 如何制定最佳的联合方案以及何时应用靶向治疗才能使患者最大程度地受益; 多个靶向药物能否联合以及如何联合才能充分抑制肿瘤的生长; 分子靶向治疗的评估终点还没有统一的标准等. 相信随着多中心随机对照临床研究的进行, 对 cetuximab 的应用及疗效评价必将逐步完善起来。

参 考 文 献

- Ng M, Cunningham D. Cetuximab (Erbix) - an emerging targeted therapy for epidermal growth factor receptor-expressing tumours. *Int J Clin Pract*, 2004, **58** (10): 970~976
- Kim E S, Khuri F R, Herbst R S. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). *Curr Opin Oncol*, 2001, **13** (6): 506~513
- Gross M E, Shazer R L, Agus D B. Targeting the HER-kinase axis in cancer. *Semin Oncol*, 2004, **31** (Suppl 3): 9~20
- Vincenzi B, Santini D, Russo A, *et al.* Angiogenesis modifications related with cetuximab plus irinotecan as anticancer treatment in advanced colorectal cancer patients. *Ann Oncol*, 2006, **17** (5): 835~841
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, *et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, **351** (4): 3373~3345
- Saltz L B, Meropol N J, Loehrer P J, *et al.* Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol*, 2004, **22** (7): 1201~1208
- Lenz H J, Mayer R, Gold P, *et al.* Activity of cetuximab in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan oxaliplatin. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004, **23**: 248 (Abstr 3510)
- Folprecht G, Lutz M P, Schöffski P, *et al.* Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol*, 2006, **17** (3): 450~456
- Pfister D, Aliff T, Kraus D, *et al.* Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiation therapy (RT) for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer (SCCHN): Preliminary evaluation of a new combined-modality paradigm. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, **22**: 495 (Abstr 1993)
- Bonner J, Giralt P, Harari R, *et al.* Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004, **23**: 489 (Abstr 5507)
- Baselga J, Trigo J M, Bourhis J, *et al.* Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinumrefractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*, 2005, **23** (24): 5568~5577
- Burnett B, Goldwasser M A, Flood W, *et al.* Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol*, 2005, **23** (34): 8646~8654
- Herbst R S, Arquette M, Shin D M, *et al.* Phase II multicenter 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
- Bonner J A, Harari P M, Giralt J, *et al.* Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 2006, **354** (6): 567~578
- Bourhis J, Rivera F, Harstrick A, *et al.* Phase I / II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*, 2006, **24** (18): 2866~2872
- Pfister D G, Su Y B, Kraus D H, *et al.* Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol*, 2006, **24** (7): 1072~1078

- 17 Kelly K, Hanna N, Rosenberg A, *et al.* Multicentered phase I / II study of cetuximab in combination with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, **22**: 644
- 18 Robert F, Blumenschein K, Dicke T, *et al.* Phase I b/ II a study of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody, cetuximab, in combination with gemcitabine/carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, **22**: 643
- 19 Rosell R, Daniel C, Ramlau R, *et al.* Randomized phase II study cetuximab in combination with cisplatin (C) and vinorelbine (V) versus CV alone I the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) expressing advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004, **23**: abstr 7012
- 20 Lilenbaum R, Bonomi P, Ansari R, *et al.* A phase II trial of cetuximab as therapy for revurrent non-small cell lung cancer. Final results. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005, **23**: abstr 7036
- 21 Thienelt C D, Bunn P A, Hanna J N, *et al.* Multicenter Phase I / II Study of Cetuximab With Paclitaxel and Carboplatin in Untreated Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2005, **23** (34): 8786~8793
- 22 Mukohara T, Engelman J A, Hanna N H, *et al.* Differential effects of gefitinib and cetuximab on non-small-cell lung cancers bearing epidermal growth factor receptor mutations. *J Natl Cancer Inst*, 2005, **97** (16): 1185~1194
- 23 Robert F, Blumenschein G, Herbst R S, *et al.* Phase I / II a study of cetuximab with gemcitabine plus carboplatin in patients with chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2005, **23** (36): 9089~9096
- 24 Chan A T, Hsu M M, Goh B C, *et al.* Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005, **23** (15): 3568~3576
- 25 Lenz H J, Mayer R J, Gold P J, *et al.* Activity of cetuximab in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan and oxaliplatin. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004, **22**: 247S
- 26 Chung K Y, Shia J, Kemeny N E, *et al.* Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*, 2005, **23** (9): 1803~1810
- 27 Vincenzi B, Santini D, Tonini G. New issues on cetuximab mechanism of action in epidermal growth factor receptor-negative colorectal cancer: the role of vascular endothelial growth factor. *J Clin Oncol*, 2006, **24** (12): 1957~1958
- 28 Saltz L B, Kies J, Abbruzzese N, *et al.* The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts survival in studies across multiple malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, **22**: 204
- 29 Lu Y, Zi X, Pollak M. Molecular mechanisms underlying IGF-I-induced attenuation of the growthinhibitory activity of trastuzumab (Herceptin) on SKBR3 breast cancer cells. *Int J Cancer*, 2004, **108** (3): 334~34
- 30 Ciardiello F, Caputo R, Damiano V, *et al.* Antitumor effects of ZD6474, a small molecule vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with additional activity against epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Clin Cancer Res*, 2003, **9** (4): 1546~1556
- 31 Marmor M D, Skaria K B, Yarden Y. Signal transduction and oncogenesis by ErbB/HER receptors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, **58** (3): 903~913
- 32 Dehm S M, Bonham K. SRC gene expression in human cancer: the role of transcriptional activation. *Biochem Cell Biol*, 2004, **82** (2): 263~274
- 33 Camp E R, Summy J, Bauer T W, *et al.* Molecular Mechanisms of Resistance to Therapies Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor. *Clin Cancer Res*, 2005, **11** (1): 397~405
- 34 Learn C A, Hartzell T L, Wikstrand C J, *et al.* Resistance to tyrosine kinase inhibition by mutant epidermal growth factor receptor variant III contributes to the neoplastic phenotype of glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res*, 2004, **10** (9): 3216~3224
- 35 Li B, Yuan M, Kim I A, *et al.* Mutant epidermal growth factor receptor displays increased signaling through the phosphatidylinositol-3 kinase/AKT pathway and promotes radioresistance in cells of astrocytic origin. *Oncogene*, 2004, **23** (26): 4594~4602
- 36 Lièvre A, Bachelot J B, Le Corre D, *et al.* KRAS Mutation Status Is Predictive of Response to Cetuximab Therapy in Colorectal Cancer. *Cancer Res*, 2006, **66** (8): 3992~3995
- 37 Lynch T J, Bell D W, Sordella R, *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of nonsmall-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2004, **350** (21): 2129~2139
- 38 Paez J G, Janne P A, Lee J C, *et al.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 2004, **304** (5676): 1497~1500
- 39 Tsuchihashi Z, Hanna N, Janne P A. Responsiveness to cetuximab without mutations in EGFR. *N Engl J Med*, 2005, **353** (2): 208~209
- 40 Skvortsov S, Sarg B, Loeffler-Ragg J, *et al.* Different proteome pattern of epidermal growth factor receptor-positive colorectal cancer cell lines that are responsive and nonresponsive to CETUXIMAB antibody treatment. *Mol Cancer Ther*, 2004, **3** (12): 1551~1558
- 41 Amador M L, Oppenheimer D, Perea S, *et al.* An epidermal growth factor receptor intron 1 polymorphism mediates response to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Cancer Res*, 2004, **64** (24): 9139~9143

Progress of Molecular Targeted Drug-Cetuximab (C225)

DAI Chun-Ling, FU Li-Wu*

⁽¹⁾State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangzhou 510060, China;

⁽²⁾Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract The epidermal growth factor receptor (EGFR) provides a rational target for cancer therapy as it is commonly overexpressed in a variety of solid tumors, and its deregulation is correlated with resistance to chemotherapy and radiotherapy and a poor prognosis. Cetuximab (C255), a specific monoclonal antibody directed against EGFR, is synergistic with chemotherapy and radiotherapy and has been licensed for the treatment of irinotecan refractory colorectal cancer (CRC) and squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN), which express EGFR. In addition, the clinical trials about cetuximab for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), breast and pancreas carcinoma are ongoing, and cetuximab has been proven to a novel strategy for the treatment of cancer with the overexpression of EGFR.

Key words Cetuximab (C225), epidermal growth factor receptor (EGFR), targeted therapy

*Corresponding author . Tel: 86-20-87343163, E-mail: Fulw@mail.sysu.edu.cn

Received: September 10, 2006 Accepted: October 11, 2006