

西妥昔单抗联合奥沙利铂与5-氟尿嘧啶治疗结直肠癌的相互作用研究进展

郑寒蕊^{1*}, 文凤², 吴逢波¹, 徐珽^{1#} (1. 四川大学华西医院药剂科, 成都 610041; 2. 四川大学华西医院肿瘤中心, 成都 610041)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-2014-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.48

摘要 目的: 了解西妥昔单抗联合奥沙利铂与5-氟尿嘧啶(5-FU)治疗结直肠癌的作用机制。方法: 查阅近年来国内外相关文献, 对西妥昔单抗联合奥沙利铂与5-FU在RAS基因家族野生型结直肠癌患者化疗中的药物相互作用机制进行归纳和总结。结果与结论: 西妥昔单抗与奥沙利铂与5-FU之间存在协同作用, 各药代谢相关酶、表皮生长因子受体信号通路的改变、5-FU的给药方式等影响该联合化疗方案的疗效。深入、系统地研究靶向药物与化疗药物之间以及不同化疗药物之间的相互作用, 可为临床推荐优化的结直肠癌进展期联合治疗方案。

关键词 西妥昔单抗; 奥沙利铂; 5-氟尿嘧啶; 药物相互作用

结直肠癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 在全球恶性肿瘤发病率排名中处于仅次于肺癌、胃癌的第3位^[1]。我国结直肠癌的年发病增长率约为4.2%, 且患者年龄呈年轻化趋势^[2]。目前, 结直肠癌的治疗主要是以手术为主、放化疗结合的综合治疗, 晚期患者多失去根治性手术切除肿瘤的机会^[3]。以奥沙利铂为基础的“奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶”方案(FOLFOX)、“奥沙利铂+卡培他滨”方案(XELOX)和以伊立替康为基础的“伊立替康+亚叶酸钙+氟尿嘧啶”方案(FOLFIRI)均是晚期结直肠癌的标准化疗方案, 在化疗方案的基础上联用分子靶向药物如西妥昔单抗能延长晚期结直肠癌患者的生存期^[4]。学者们开展的诸多临床试验证实了西妥昔单抗联合化疗的疗效, 但令临床感到困惑的是西妥昔单抗联合奥沙利铂、5-氟尿嘧啶(5-FU)的方案在一些大型临床试验中的结果并不一致。笔者查阅近年来国内外相关文献, 对西妥昔单抗联合奥沙利铂、5-FU在RAS基因家族野生型结直肠癌患者中的药物相互作用机制进行归纳和总结, 以期为其临床应用提供参考。

1 西妥昔单抗、奥沙利铂、5-FU的作用机制

西妥昔单抗是一种靶向作用于表皮生长因子受体(EGFR)的重组人鼠嵌合型单克隆抗体, 与表皮生长因子(EGF)及其他配体竞争性结合EGFR胞外结构域, 阻滞细胞内信号传导, 从而抑制癌细胞增殖, 诱导癌细胞凋亡, 减少基质金属蛋白酶和血管内皮生长因子产生。

奥沙利铂为第三代铂类抗癌药物, 为细胞周期非特异性化疗药物, 通过产生烷化结合作用于脱氧核糖核酸(DNA), 形成链内和链间交联, 从而抑制DNA的合成及复制。

5-FU是抗代谢类细胞周期特异性化疗药物, 在体内先转变为5-氟-2-脱氧尿嘧啶核苷酸, 后者抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶(TS), 阻滞脱氧尿嘧啶核苷酸转变为脱氧胸腺嘧啶核苷酸, 从而抑制DNA的生物合成。此外, 5-FU还能通过阻滞尿嘧啶和乳清酸掺入核糖核酸(RNA), 达到抑制RNA合成的作用。卡培他滨的化学名为5'-脱氧-5-氟-N-[(戊氧基)羰基]-胞嘧啶核苷, 在体外相对无细胞毒性, 在体内于胸苷磷酸化酶作用下转化为5-FU发挥作用。

2 西妥昔单抗联合奥沙利铂、5-FU的临床应用

* 药师。研究方向: 临床药学。电话: 028-85422695。E-mail: 15882012978@163.com

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 028-85422664。E-mail: tingx2009@163.com

近年来, 随着对肿瘤细胞信号传导通路研究的不断深入, 针对EGFR、新生血管生成等作用的分子靶向治疗为晚期结直肠癌患者带来新的希望, 在化疗方案基础上联合靶向药物可进一步延长患者的生存期。约25%~80%的结直肠癌患者检测到EGFR的表达增高^[5], EGFR成为结直肠癌分子靶向治疗最主要的靶点之一。西妥昔单抗作为结直肠癌治疗中最有效的靶向药物在临床获得广泛使用^[6]。

对EGFR信号传导通路的研究发现, RAS基因家族突变预示着结直肠癌患者对EGFR抑制剂治疗无效^[7], 而RAS基因家族野生型结直肠癌患者接受EGFR抑制剂联合化疗的总生存期达33.1个月^[8]。RAS基因家族与人类肿瘤有关的基因包括H-ras、K-ras和N-ras, 分别定位在11、12和1号染色体上, 最初仅检测K-ras基因外显子2中的密码子12和13是否突变, 后来发现K-ras基因外显子3、4以及N-ras基因外显子2、3、4任意位点突变患者接受抗EGFR单抗治疗均无效。一系列国际多中心随机对照Ⅲ期临床试验的结果并不一致, 甚至部分结果存在互相矛盾之处, 导致美国国立综合癌症网络(NCCN)推荐的临床治疗指南反复变更, 为临床药物选择带来较大困惑。

西妥昔单抗联合化疗方案用于治疗K-ras基因野生型结直肠癌患者的临床试验见表1。CRYSTAL^[9]、OPUS^[10]、COIN^[11]、NORDIC-VII^[12]、PRIME^[13]等多中心随机对照的临床试验结果差异较大。CRYSTAL研究^[9]表明, 西妥昔单抗联合FOLFIRI方案可提高患者的总生存期。早期的OPUS研究报道, 西妥昔单抗联合含奥沙利铂和5-FU的化疗方案能提高患者的无疾病进展期^[10], 而之后的COIN、NORDIC-VII两项研究却均为阴性结果, 因此NCCN指南在2012年不再推荐西妥昔单抗与FOLFOX的联合, 但考虑到PRIME试验中帕尼单抗联合FOLFOX方案治疗进展期结直肠癌患者的总生存期为23.9个月, 故继续推荐帕尼单抗与FOLFOX方案的联合。CALGB 80405研究显示, 西妥昔单抗联合FOLFOX方案组患者的总生存期延长至30.1个月, 而西妥昔单抗联合FOLFIRI组为28.9个月, 提示西妥昔单抗联合FOLFOX方案更优^[14]。随后更新的NCCN指南中, 又重新推荐了西妥昔单抗联合FOLFOX方案化疗, 但由于缺乏新的西妥昔单抗联合XELOX方案支持证据, 仍不推荐该联用方案。这些矛盾的研究结果提示应重视药物相互作用的研究。

药物相互作用是指两种或两种以上的药物同时应用时发生的药效变化, 即产生协同、相加、拮抗作用^[15]。合理的药物相互作用可以增强疗效或降低药品不良反应, 反之则可导致疗

效降低或毒性增加,甚至可能发生一些异常反应,干扰治疗,加重病情。

表1 西妥昔单抗联合化疗方案用于治疗K-ras基因野生型结直肠癌患者的临床试验

研究	试验分期	组别	治疗方案	n	中位总生存期,月	中位无疾病进展期,月
CRYSTAL ^[6]	Ⅲ	对照组	FOLFIRI	350	20.0	8.4
		治疗组	FOLFIRI+西妥昔单抗	316	23.5*	9.9*
OPUS ^[6]	Ⅱ	对照组	FOLFOX4	73	17.8	5.8
		治疗组	FOLFOX4+西妥昔单抗	61	19.8	12.0*
COIN ^[1]	Ⅲ	对照组	奥沙利铂+5-FU/卡培他滨	367	17.9	8.6
		治疗组	奥沙利铂+5-FU/卡培他滨+西妥昔单抗	362	17.0	8.6
NORDIC-VII ^[3]	Ⅲ	对照组	FOLFOX	97	22.0	8.7
		治疗组	FOLFOX+西妥昔单抗	97	20.1	7.9
PRIME ^[3]	Ⅲ	对照组	FOLFOX4	331	19.7	8.0
		治疗组	FOLFOX4+帕尼单抗	325	23.9*	9.6*

注:与对照组比较,*P<0.05

3 西妥昔单抗和奥沙利铂的协同作用机制

Balin-Gauthier D等^[6]的研究发现,在体外培养的某些细胞株中,奥沙利铂联合西妥昔单抗相较于两药分别单用,前者处于G1及G2/M期的细胞比例更高,S期的细胞比例较低。通过荧光染色观察用药后细胞的形态学变化,发现奥沙利铂联合西妥昔单抗后出现核固缩与核裂解的时间较单用奥沙利铂明显提前,提示奥沙利铂与西妥昔单抗联用在这些细胞株中存在协同作用。进一步的研究发现,在存在协同作用的这些细胞株中,奥沙利铂作用后磷酸化蛋白激酶B(p-AKT)的表达增加,而联合西妥昔单抗后p-AKT的表达明显降低。由于磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)信号通路是EGFR调节细胞凋亡的关键通路,提示西妥昔单抗增强奥沙利铂诱导凋亡的机制可能与其抑制蛋白激酶B(AKT)磷酸化有关^[17]。当西妥昔单抗阻滞EGFR下游通路后,凋亡相关蛋白BAX和Caspase-8表达增加,并下调B淋巴细胞瘤-2基因(BCL-2)及核转录因子- κ B(NF- κ B)的表达,这可能使细胞对奥沙利铂造成的凋亡刺激更加敏感^[8]。此外,西妥昔单抗通过抑制核苷酸切除修复(Nucleotide excision repair, NER)作用以增强奥沙利铂对DNA的损伤。体外试验表明,西妥昔单抗可以逆转结直肠癌细胞株对奥沙利铂产生的耐药^[19]。西妥昔单抗可抑制核苷酸切除修复交叉互补基因2/着色性干皮病基因D(ERCC2/XPD)的水平,使耐药细胞株重新对奥沙利铂敏感^[19-20]。ERCC2/XPD作为一种修复基因,在NER通道中发挥着重要作用,可识别大的DNA损伤和胸腺嘧啶二聚体,NER在以铂类为基础的联合化疗方案中发挥重要作用^[21]。同时,奥沙利铂对西妥昔单抗也表现出增敏作用,先使用奥沙利铂等化疗药物处理结肠癌细胞株能提高肿瘤细胞EGFR的表达水平^[22-23]。Ekblad L等^[23]研究发现,经过不同浓度奥沙利铂诱导耐药后的结肠癌细胞EGFR的表达水平增高,且诱导药物浓度越高,肿瘤细胞的EGFR增高水平越明显,这些细胞对西妥昔单抗的敏感度也明显提高。由此推测,奥沙利铂在联合用药时的协同作用可能通过增加细胞EGFR表达提高西妥昔单抗的有效率。

4 西妥昔单抗和5-FU的协同作用机制

西妥昔单抗可抑制TS的表达,与氟类抗肿瘤药物存在协同作用。Skvortsov S等^[24]的研究提示,西妥昔单抗和5-FU的抗肿瘤协同作用与EGFR/MAPK的信号通路有关。EGFR的口服小分子抑制剂厄洛替尼(Erlotinib)与三氟胸腺嘧啶核苷(Trifluorothymidine)在治疗结直肠癌中亦存在协同作用,其机

制可能与细胞周期的阻滞有关,在EGFR高表达的细胞中细胞被阻滞在了G1期,同时细胞TS的活性下降^[25]。

由于奥沙利铂单药治疗结直肠癌的疗效并不显著,需要与5-FU联用,而西妥昔单抗联合以奥沙利铂为基础的化疗方案的疗效在多个临床试验中结果并不一致,学者们推测其原因可能与5-FU的给药方式有关^[26]。为了初步探索这些差异性结果的潜在原因,一项Meta分析纳入PRIME、OPUS、COIN、NORDIC-VII 4项临床试验,探讨西妥昔单抗联合以奥沙利铂为基础的化疗方案在K-ras野生型的转移性结直肠癌患者的治疗中的疗效。结果显示,在5-FU持续给药的情况下,西妥昔单抗联合奥沙利铂可以取得有效率、无进展生存期和总生存期等方面的获益;而如果化疗方案是奥沙利铂联合静脉注射5-FU或卡培他滨,西妥昔单抗则不能带来额外的优势^[27]。同期,Ku GY等^[17]的研究也得到了类似的结果。CALGB 80405研究结果也进一步证实,持续静脉滴注5-FU和奥沙利铂是西妥昔单抗的推荐联合方案^[14]。

然而,有关结直肠癌的药物联合治疗研究较少,5-FU给药方式所带来的疗效差异有待进一步的基础研究证实。Harstrick A等^[28]的研究将对5-FU敏感的胃癌、结肠癌和乳腺癌细胞反复暴露于相同浓度的5-FU下,分别采取1h瞬时给药和24h持续给药。结果显示,瞬时给药组的细胞较持续给药组更容易发生耐药,提示5-FU输注时间越长,对TS的抑制效果越明显,抗肿瘤效应越明显。

5 结语

西妥昔单抗与以奥沙利铂、5-FU为基础的化疗药物之间存在相互作用,与各药代谢相关酶、EGFR信号通路的改变、5-FU的给药方式等存在相关性。尽管回顾性分析显示全RAS家族基因相比K-ras基因是更好的疗效预测因子检测方法,但并非全部RAS家族基因野生型患者都能够从西妥昔单抗治疗中获益。除已知的RAS基因家族、BRAF基因、PTEN基因、表皮调节素(EREG)、双调蛋白(AREG)等,还存在其他西妥昔单抗联合化疗的疗效预测因子有待进一步研究的证实^[29-30]。药物的相互作用可能导致EGFR信号传导通路的改变,深入探讨药物相互作用并且验证这一设想对于西妥昔单抗个体化靶向治疗存在重要意义。比如,设计西妥昔单抗能否通过K-ras/RAF/MEK/ERK和PI3K/AKT这2条信号传导通路,影响奥沙利铂修复基因的表达和抑制5-FU代谢相关酶TS的基础研究。深入、系统地研究靶向药物与化疗药物之间以及不同化疗药物之间的相互作用,可为临床推荐优化的结直肠癌进展期的联合治疗方案。

参考文献

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics: 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1):9.
- [2] Chen WQ, Zeng HM, Zheng RS, et al. Cancer incidence and mortality in China: 2007[J]. *Chin J Cancer Res*, 2012, 24(1):1.
- [3] Chalya PL, Mchembe MD, Mabula JB, et al. Clinicopathological patterns and challenges of management of colorectal cancer in a resource-limited setting: a Tanzanian experience[J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11(1):182.
- [4] Fontana E, Pucci F, Ardizzoni A. Colorectal cancer patient on maintenance dialysis successfully treated with cetuximab[J]. *Anti-cancer Drug*, 2014, 25(1):120.
- [5] Porebska I, Harlozinska A, Bojarowski T. Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERB B2, ERB B3) in colorectal adenocarcinomas

- and adenomas[J]. *Tumour Biol*, 2000,21(2):105.
- [6] Yarom N, Jonker DJ. The role of the epidermal growth factor receptor in the mechanism and treatment of colorectal cancer[J]. *Discov Med*, 2011,11(57):95.
- [7] Oliner KS, Douillard JY, Siena S, *et al*. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab (pmb) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC)[J]. *J Clin Oncol*, 2013,31(15):3 511.
- [8] Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, *et al*. FOLFIRI plus cetuximab vs. FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014,15(10):1 065.
- [9] Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, *et al*. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status[J]. *J Clin Oncol*, 2011,29(15):2 011.
- [10] Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, *et al*. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009,27(5):663.
- [11] Maughan TS, Adams RA, Smith CG, *et al*. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial[J]. *Lancet*, 2011,377(9 783):2 103.
- [12] Tveit KM, Guren T, Glimelius B, *et al*. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-III study[J]. *J Clin Oncol*, 2012,30(15):1 755.
- [13] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, *et al*. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study [J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(31):4 697.
- [14] Alan P, Venook DN, Heinz-Josef L, *et al*. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLF-OX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC) [J]. *Ann Oncol*, 2014,25(2):105.
- [15] Bin Z, Rong W, Ping W, *et al*. Drug repurposing based on drug-drug interaction[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2015,85(2):137.
- [16] Balin-Gauthier D, Delord JP, Pillaire MJ, *et al*. Cetuximab potentiates oxaliplatin cytotoxic effect through a defect in NER and DNA replication initiation[J]. *Br J Cancer*, 2008,98(1):120.
- [17] Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G Jr. Cetuximab in the first-line treatment of K-ras wild-type metastatic colorectal cancer: the choice and schedule of fluoropyrimidine matters[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012,70(2):231.
- [18] Virag P, Fischer-Fodor E, Perde-Schrepler M, *et al*. Oxaliplatin induces different cellular and molecular chemoresistance patterns in colorectal cancer cell lines of identical origins[J]. *BMC Genomics*, 2013,14(1):480.
- [19] Gaur S, Chen L, Ann V, *et al*. Dovitinib synergizes with oxaliplatin in suppressing cell proliferation and inducing apoptosis in colorectal cancer cells regardless of RAS-RAF mutation status[J]. *Mol Cancer*, 2014,13:21.
- [20] Temmink OH, Hoebe EK, Born KVD, *et al*. Mechanism of trifluorothymidine potentiation of oxaliplatin-induced cytotoxicity to colorectal cancer cells[J]. *Br J Cancer*, 2007,96(2):231.
- [21] Han JJ, Baek SK, Lee JJ, *et al*. Combination of TRAP1 and ERCC1 expression predicts clinical outcomes in metastatic colorectal cancer treated with oxaliplatin/5-fluorouracil[J]. *Cancer Res Treat*, 2014,46(1):55.
- [22] Correale P, Marra M, Remondo C, *et al*. Cytotoxic drugs up-regulate epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in colon cancer cells and enhance their susceptibility to EGFR-targeted antibody-dependent cell-mediated-cytotoxicity (ADCC)[J]. *Eur J Cancer*, 2010,46(9):1 703.
- [23] Ekblad L, Johnsson A. Cetuximab sensitivity associated with oxaliplatin resistance in colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2012,32(3):783.
- [24] Skvortsov S, Sarg B, Lindner H, *et al*. Cetuximab inhibits thymidylate synthase in colorectal cells expressing epidermal growth factor receptor[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2008,2(6):908.
- [25] Bijnsdorp IV, Kruijff FA, Fukushima M, *et al*. Molecular mechanism underlying the synergistic interaction between trifluorothymidine and the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib in human colorectal cancer cell lines [J]. *Cancer Sci*, 2010,101(2):440.
- [26] Grothey A, Lenz HJ. Explaining the unexplainable: EGFR antibodies in colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012,30(15):1 735.
- [27] Wen F, Tang R, Sang Y, *et al*. Which is false: oxaliplatin or fluoropyrimidine? An analysis of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with first-line epidermal growth factor receptor monoclonal antibody [J]. *Cancer Sci*, 2013,104(10):1 330.
- [28] Harstrick A, Gonzales A, Schleucher N, *et al*. Comparison between short or long exposure to 5-fluorouracil in human gastric and colon cancer cell lines: biochemical mechanism of resistance[J]. *Anti-cancer Drug*, 1998,9(7):625.
- [29] Kohrt HE, Colevas AD, Houot R, *et al*. Targeting CD137 enhances the efficacy of cetuximab[J]. *J Clin Invest*, 2014,124(6):2 668.
- [30] George TJ, O'Connell MJ. A new predictive molecular marker for cetuximab benefit in rectal cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014,106(7):776.

(收稿日期:2015-11-04 修回日期:2016-04-13)
(编辑:陶婷婷)