

EGFR 抑制劑在非小細胞肺癌上的應用

黃美智 藥師

壹、引言

在過去十年雖然化療藥物不斷被發展出來，但是非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer；NSCLC）病人的長期存活率仍差，而且第二線用藥的選擇也很有限。但隨著癌症生物學知識的發展，發現了幾個可作為標的治療的目標，其中之一就是上皮細胞生長因子接受器（epidermal growth factor receptor；EGFR）。

EGFR 屬於 tyrosine kinase 漿膜接受體家族之一，控制許多細胞的重要功能，從細胞的生長、增生、到細胞死亡。EGFR 已成為一個理想的治療標的，因為在 NSCLC 病人身上通常可發現 EGFR 的過度表現（overexpression），而且它通常與肺癌或其它癌症的增生（proliferation）、侵犯（invasion）以及轉移（metastasis）有關。

目前有兩種 EGFR 抑制劑被發展出來（表一）：單株抗體（monoclonal antibodies；MAbs）和 EGFR tyrosine kinase 活性的小分子抑制劑（TKIs）。MAbs 會結抗 EGFR 細胞外的範圍以阻斷其連結與活性。TKIs 則會與 ATP 競爭而作用在 EGFR 細胞內的部份以避免產生 autophosphorylation。雖然單株抗體在 EGFR 的選擇上較具有高度的專一性，但是 TKIs 或許較不具選擇性卻可能同時作用在 EGFR 的其它成員上。

雖然 MABs 和小細胞 TKIs 的生物特性及作用機轉不同，例如：給藥途徑和身體分佈。而在導引 EGFR 的 downregulation 及活化免疫功能上可能是相關的。EGFR 抑制劑在人類癌症產生的抗癌作用包括：（1）阻止 G0—G1 cell cycle 以抑制癌症細胞增生，在某些病例上，甚至導致細胞死亡（apoptosis）；（2）藉由抑制血管新生生長因子產生而抑制血管新生作用；（3）抑制癌細胞浸潤及轉移；（4）使 cytotoxic 藥物及放射線治療產生抗癌活性。

貳、EGFR 抑制劑在 NSCLC 的臨床研究

Cetuximab（Erbix），是一個人—鼠化合成的 anti-EGFR Mab，erlotinib（Tarceva）及 gefitinib（Iressa）是口服、可逆的且選擇性的 EGFR-TKIs，這三個藥物是目前最常被應用在 NSCLC 的 EGFR 標的治療藥物，以下作進一步詳細的說明。

一、Gefitinib

Gefitinib 是一個小分子量（447 Da）、合成的 anilinoquinazoline 衍生物，是一個可以口服、選擇性並可逆性的 EGFR tyrosine kinase 抑制劑，目前已被 FDA 核准用於 advanced NSCLC 的第三線治療用藥。關於這個藥物最有名的兩個臨床試驗分別是：IDEAL 1 和 IDEAL 2。

在 IDEAL 1 中，共有 210 位曾接受過至少一次含鉑的化療療程但又復發的 NSCLC 病人，隨機分成兩組分別服用 250 mg/day 及 500 mg/day。結果在治療反應方面兩組之間並無差異性，在 250 mg/day 及 500 mg/day 分別是 18.4% 和 19%；在症狀改善方面，250 mg/day 及 500 mg/day 分別是 40% 和 37%；而在 progression-free 及 overall survival 上，兩組之間也沒有差異性。最常見的副作用為腹瀉及皮疹，大部分是在 grade 1 或 2 的等級，且通常在 500mg/day 這一組產生的副作用較嚴重。

在 IDEAL 2 的試驗中，則有 216 位病人參與此試驗，他們都至少曾接受過 2 次化療療程（一次是含鉑的，而另一次是含 docetaxel）但又復發的 advanced NSCLC 病人，也是隨機分別以 250 mg/day 及 500 mg/day 治療。在治療反應上，250 mg/day 及 500 mg/day 分別是 11.8% 和 8.8%；在穩定疾病上，250 mg/day 及 500 mg/day 分別是 31% 和 27%。在這個試驗中，病人對藥物的反應期可維持在三個月以上甚至超過七個月；在症狀改善方面，250 mg/day 及 500 mg/day 分別是 43% 和 34%；症狀的改善一般在服藥後 10 天就會出現，且可維持 1 到 7.4 個月；在生活品質改善方面，250 mg/day 及 500 mg/day 分別是 34% 和 23%；而在副作用方面，就如同在 IDEAL 1 中一樣，大部分是 grade 1 或 2 的腹瀉及皮疹，並且在以高劑量治療的那一組較為常見。

根據以上的試驗結果，使 gefitinib 在十幾個國家中被核准用於對含鉑或 docetaxel 無效之 NSCLC 的病人作為第三線的治療用藥。但要特別注意的是，在日本曾有第一個病例報導一位 advanced NSCLC 病人在接受過一般化療及放射線治療後，因服用 gefitinib 造成間質性肺炎（interstitial lung disease；ILD），雖然 ILD 在服用 gefitinib 日本人身上的發生率約為 1.7%，但是在美國、歐洲及澳洲，因服用 gefitinib 造成 ILD 的發生率卻只有 0.3%。另外，在一個 double-blind, placebo-controlled, randomized 的 INTACT 1 和 2 的試驗中，產生任何肺部疾病的副作用在各組之間並無差異性（0.9% in placebo & 1.1% in gefitinib），況且，ILD 也會發生在接受標準治療的其它 NSCLC 病人身上，不論接受一般化療或放射線治療約有 1 到 5% 的發生率，所以關於 gefitinib 會造成 ILD 仍是具有爭議的。

最近 Ochs 等人也發表一篇有 21,064 位病人以 gefitinib 250 mg/day 治療的結果，平均存活時間為 5.3 個月而一年存活率為 30%。有 20% 的病人服用 gefitinib 超過六個月以上。另外也發現有較好 performance status 及出現皮疹之病人對 gefitinib 的治療效果較好，有出現皮疹之病人平均可存活 11 個月，但沒有出現皮疹的病人卻只能存活 4.5 個月，也有其它的報導表示若病人出現皮疹則對 EGFR 抑制劑的治療效果也較好，但是造成這個結果的原因目前仍不明。

目前也有一系列 phase 3 的臨床試驗，評估在作過 radically resected 的 NSCLC 病人以 gefitinib 作為輔助治療的角色，或許在 advanced NSCLC

病人作過第一線的化學治療後，再以 gefitinib 作為維持療法；另外也評估 gefitinib 作為第二線治療用藥時與 docataxel 之間抗癌活性之比較。

二、Erlotinib

Erlotinib 也是一個小分子量的 quinazoline 衍生物，是一個可以口服、選擇性並可逆性的 EGFR tyrosine kinase 抑制劑。在 phase 1 study 中顯示這個藥物的 tolerability profile 與 gefitinib 相似，主要的副作用為皮疹及腹瀉，且通常發生在每日劑量超過 200mg 的時候，所以一般建議治療劑量為 150 mg/day。

而在 phase 2/3 試驗中，共有 57 個病人在以含鉑之化學治療治療失敗後接受 erlotinib 治療，只有一位有 complete response，有 6 位有 partial response，17 位病人達到 stable disease。平均存活時間為 259 天，而一年存活率為 48%。

在一個回溯性評估的 phase 2 分析試驗中，發現病人服用 erlotinib 之後產生皮疹的程度愈嚴重，存活時間愈長：沒有出現皮疹者存活約 1.5 個月；出現 grade 1 皮疹的可存活 8.5 個月；出現 grade 2 或 3 皮疹的則可存活 19.6 個月。根據這項發現，或許我們可以假設利用產生皮疹的嚴重度來評估其臨床療效。

另外，erlotinib 作為單一藥物治療或是與其它化療方法結合治療 NSCLC 的試驗仍在進行中。而作為第二或第三線的治療用藥與 Docetaxel 相比，在存活率上並沒有太大的差異。

三、Cetuximab

Cetuximab 則是一個化合的 human-mouse IgG anti-EGFR blocking Mab，它是第一個被評估用於癌症病人的 EGFR 標的治療製劑。在 phase 1 試驗中，cetuximab 最常見的副作用為皮膚毒性、發燒、冷顫、無力、噁心及暫時性的 transaminase 上升。皮膚毒性通常是可逆的，包括潮紅、粉刺狀皮疹和毛囊炎。Cetuximab 的最大忍受劑量無法評估，因為它是非線性藥物動力學，根據抗體清除率的飽和度，建議以 400 mg/m² loading，並以 250 mg/m²/week 繼續治療。

在 phase 1/2 試驗中以 cetuximab 加上 carboplatin-gemcitabine 在 EGFR- positive 的 advanced NSCLC 病人治療（共 35 人），結果有 10 人達到 Partial response (28.6%)；11 人達到 Stable disease (60%)；the median time to progression 為 165 days，而平均存活時間為 310 天。

若合併 carboplatin-paclitaxel 加上 cetuximab 在 31 個 EGFR- positive advanced NSCLC 病人身上作為第一線治療用藥，結果有 9 人達 Partial response (29%)；11 人達 Stable disease (35.5%)；The median time to progression 為 4.5 months，而平均存活時間為 15.7 個月。

另一個 phase 2 試驗是將 cetuximab 加上 docetaxel 作為 chemotherapy refractory/resistant EGFR-positive advanced NSCLC 病人的第二線治療用藥（共 54 人），結果 1 人達 Complete response；11 人達 Partial response；Overall response rate 為 22.2%；其餘 18 人達 stable disease（33.3%）；而平均存活時間為 7.5 個月。

在一個 randomized，phase 2 試驗中（LUCAS，or Lung Cancer Cetuximab Combination Study），比較 cisplatin-vinorelbine 加上 cetuximab 與 cisplatin-vinorelbine 作為 EGFR-positive stage IIIB to IV NSCLC 病人的第一線治療，初步結果顯示加上 cetuximab 有較高的 overall response rate（53.3% v.s. 32.2%）而且並不會產生較大的毒性。然而，仍需要更完整的數據以及 phase 3 試驗來證明 cetuximab 的確可以加強標準化學治療藥物在 NSCLC 病人身上的活性及療效。

參、結論

不論是 anti-EGFR Mabs 或是小分子 TKIs 都顯示出在 NSCLC 病人身上具有較小的毒性且只有輕微並可逆的副作用。然而，對於 EGFR 標的治療應用在 NSCLC 的研究仍是刻不容緩的。首先，EGFR 表現的程度及評估方法和如何選擇病人做這樣的標的治療仍是不清楚的，雖然說已經發現大部分 NSCLC 病人都有 EGFR 的 overexpression，但卻只在某一部份病人身上有治療效果，在 EGFR 的 overexpression 與 EGFR 抑制劑的療效之間尚無證據證明其相關性。

此外，對於 EGFR 抑制劑的治療，adenocarcinoma 和 bronchioloalveolar 似乎比 squamous cell carcinoma 更具敏感性，而且，要對 EGFR 抑制劑產生療效或許還必須有其它 EGFR 相關接受體及 EGFR 接合區的表現，例如：transforming growth factor- α 和 amphiregulin。

最後，細胞內的訊號傳導途徑中下傳到 EGFR 的可能會受 EGFR 抑制劑所影響，那麼，癌細胞可能會藉由改變其它的傳導途徑而逃脫生長抑制的命運，到時候 EGFR 抑制劑可能就無法發揮其療效了。

總而言之，當前急需進行更多的臨床試驗以建立 EGFR 抑制劑在 NSCLC 治療上的角色是很重要的，在這些研究中主要的目標包括確立這些分子標的與治療敏感度或抗藥性之間的相關性，以及確立 EGFR 抑制劑的藥理作用和與其它化學治療藥物或放射線治療之間的交互作用，好使得我們能將 EGFR 抑制劑與傳統的治療方法作適當的整合，讓病人得到更好的治療效果。

肆、參考資料

- 1、Melodie Thomas. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors Application in Non-Small Cell lung Cancer. Cancer nursing, Vol. 26, No. 6S,

2003, pp21-25

- 2、Sakkaraiappan Ramalingam. Targeted therapy for Non-Small Cell lung cancer : An update. June 3-5, 2004.
- 3、Cesare Gridelli. Target therapies in the treatment of non small lung cancer : reality and hopes. *Curr Opin Oncol* 16 : 126-129, 2004.
- 4、Fortunato Ciardiello. The role of EGFR inhibitors in nonsmall cell lung cancer. *Current Option in Oncology* 2004, 16 : 130-135.
- 5、Robert J. Cersosimo. Gefitinib : A new antineoplastic for advanced non-small-cell lung cancer. *Am J Health-Syst Pharm-Vol* 61 May 1, 2004
- 6、James E. Frampton and Stephanine. Gefitinib : A review of its Use in the Managemant of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Drugs* 2004 ; 64 (21) : 2475-92
- 7、M. Ranson. Gefitinib, a noval, orally administered agent for the treatment of cancer. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* (2004) , 95-103
- 8、Johan F. Vansteenkiste. Targeting the EGFR in NSCLC : the pulmonologist's perspective. *Signal*, Volume 5, Issue 1, 4-9

➤ 表一、Antiepidermal growth factor receptor agents in clinical development

Table 1. Antiepidermal growth factor receptor agents in clinical development

Drug	Biochemical characteristics	Target selectivity	Clinical development in NSCLC
Cetuximab (Erbix)	Human-mouse chimeric MAb	Selective for EGFR	Phase III
EMD 72000	Humanized MAb	Selective for EGFR	Phase I
ABX-EGF	Fully human MAb	Selective for EGFR	Phase I
hR3	Humanized MAb	Selective for EGFR	Phase I
Gefitinib (Iressa)	Reversible TKI	Selective for EGFR	Phase III; as of November 2003, registered in 10 countries worldwide, including the United States, as third-line therapy in NSCLC
Erlotinib (Tarceva)	Reversible TKI	Selective for EGFR	Phase III
CI-1033	Irreversible TKI	Pan-ErbB inhibitor	Phase I
PKI-166	Reversible TKI	EGFR/ErbB-2 dual inhibitor	Phase I
GW2016	Reversible TKI	EGFR/ErbB-2 dual inhibitor	Phase I
EKB-569	Irreversible TKI	EGFR/ErbB-2 dual inhibitor	Phase I

EGFR, epidermal growth factor receptor; MAb, monoclonal antibody; NSCLC, nonsmall cell lung cancer; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

—*Current Opinion in Oncology* 2004, 16 (2) 130-135