

Anna Buda, Mirosława Püsküllüođlu

Klinika Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Mechanizmy utraty magnezu w trakcie leczenia cetuksymabem i panitumumabem

The mechanisms of magnesium wasting during the treatment with cetuximab and panitumumab

Adres do korespondencji:

Anna Buda

Oddział Kliniczny Kliniki Onkologii SU
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków

Tel.: +48 (12) 424 88 88

e-mail: buda.ann@gmail.com

STRESZCZENIE

Cetuksymab i panitumumab to monoklonalne przeciwciała (mAbs) przeciw receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Ich działanie polega na wiązaniu się do zewnątrzkomórkowej domeny EGFR, zarówno w komórkach nowotworowych, jak i prawidłowych, co blokuje wpływ EGF na receptor. Ważnym skutkiem ubocznym tych leków, oprócz powikłań skórnych, reakcji nadwrażliwości czy nudności, jest hipomagnezemia. Badania wykazały, że mechanizmem odpowiedzialnym za ten efekt jest hamowanie funkcjonowania EGFR w części krętej kanalika dystalnego nefronu. Zablockowanie aktywności EGFR, poprzez brak aktywacji szlaku sygnalizacyjnego kinaz Ras i MAPK, wpływa supresyjnie na kanał jonowy TRPM6, który jest odpowiedzialny za resorpcję zwrotną magnezu. W rezultacie dochodzi do utraty tego jonu z moczem i następczej hipomagnezemia. Obniżenie stężenia magnezu w surowicy krwi obserwuje się u niemal wszystkich pacjentów otrzymujących mAbs przeciw EGFR, jednak tylko u części z nich rozwija się ciężki stopień hipomagnezemia.

Słowa kluczowe: cetuksymab, panitumumab, utrata magnezu, hipomagnezemia

ABSTRACT

Cetuximab and panitumumab are monoclonal antibodies (mAbs) against epidermal growth factor receptor (EGFR). Their function is to bind specifically to the extracellular domain of EGFR on both neoplastic and normal cells which blocks the influence of EGF on the receptor. The important side effect of the treatment with those drugs, apart from skin toxicity, infusion reactions or nausea, is hypomagnesemia. Studies show that the mechanism responsible for this effect is the inhibition of EGFR by mAbs in distal convoluted tubule of the nephron. The EGFR blockage through Ras and mitogen-activated protein kinase suppress transient receptor potential melastatin submember 6 ion channel responsible for magnesium reabsorption. The inhibition results in magnesium wasting and secondary hypomagnesemia. Almost all patients treated with mAbs anti-EGFR have decreased level of blood serum magnesium but only few develop severe hypomagnesemia.

Key words: cetuximab, panitumumab, magnesium wasting, hypomagnesemia

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 4: 143-150

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2012, tom 8, nr 4, 143-150
Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Cetuksymab i panitumumab to przeciwciała monoklonalne (mAbs, *monoclonal antibodies*) przeciw

receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), dlatego zastosowanie tych leków ograniczone jest do guzów, których komórki cechują się wzmożoną ekspresją EGFR [1]. Niestety,

poza korzystnym działaniem na nowotwór ze stosowaniem mAbs przeciw EGFR wiążą się efekty uboczne, które wynikają z zablokowania aktywności EGFR w komórkach prawidłowych. Najczęstsze efekty uboczne mAbs zestawiono w tabeli 1.

Wkrótce po wprowadzeniu cetuksymabu na rynek Schrag i wsp. zaobserwowali u swojego pacjenta leczonego tym preparatem ciężką, objawową hipomagnezemię. Wcześniejsze badania kliniczne nie wykazały, aby spadek stężenia magnezu w surowicy krwi był skutkiem ubocznym działania leku. Chcąc potwierdzić przyczynę tego efektu, przeprowadzono badania retrospektywne, w których stwierdzono, że na 34 pacjentów leczonych cetuksymabem, u których stężenie Mg^{2+} w surowicy krwi badano przynajmniej jeden raz, 6 miało III stopień hipomagnezemia, a 2 stopień IV [2]. To odkrycie nakłoniło naukowców do poszukiwania mechanizmów odpowiedzialnych za obniżenie stężenia magnezu w surowicy krwi.

Hipomagnezemia to zmniejszenie stężenia magnezu całkowitego w surowicy krwi poniżej 0,65 mmol/l [3].

Tabela 1. Najczęstsze skutki uboczne cetuksymabu i panitumumabu [7, 14]

Table 1. The most often side effects of cetuximab and panitumumab [7, 14]

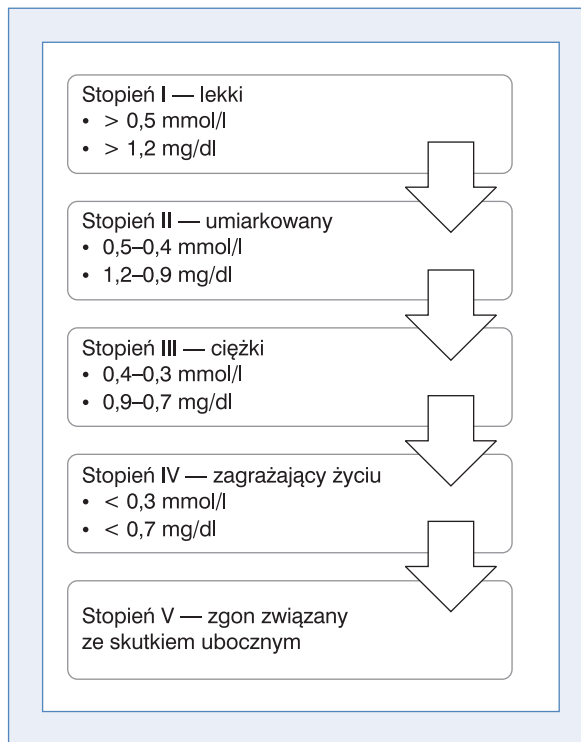
Cetuksymab	Panitumumab
Toksyczność skórna	Toksyczność skórna
Oslabienie	Hipomagnezemia
Hipomagnezemia	Paronychia
Astenia	Oslabienie
Gorączki	Bóle brzucha
Nudności	Nudności
Zatwardzenie/biegunki	Inne
Bóle brzucha	
Reakcje nadwrażliwości	
Inne	

Tabela 2. Objawy hipomagnezemia [3, 5]

Table 2. Signs and symptoms of hypomagnesemia [3, 5]

Objawy hipomagnezemia			
Zaburzenia metaboliczne	Zaburzenia nerwowo-mięśniowe	Zaburzenia rytmu serca	Objawy neurologiczne
Hipokalcemia	Dodatni objaw Chvostka i Trousseau	Pobudzenia dodatkowe	Oczopląs
Hipokaliemia	Skurcze mięśni	Częstoskurcze	Afazja
Hipofosfatemia	Drżenia kończyn i języka	Migotanie przedsionków	Porażenie połowicze
	Oslabienie siły mięśni (głównie oddechowych)	Migotanie komór	Depresja
			Delirium

Według *Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4,3 (CTCAE)* wyróżnia się 5 stopni nasilenia [4]. Po-dział hipomagnezemia przedstawiono na rycinie 1. Manifestacja kliniczna zazwyczaj jest nieswoista (zmęczenie, osłabienie siły mięśniowej) i często bywa przypisywana efektowi cytotoksycznemu chemioterapii. Inne objawy to zaburzenia metaboliczne, nerwowo-mięśniowe, zaburzenia rytmu serca czy rzadziej występujące objawy neurologiczne [3, 5]. Możliwe objawy hipomagnezemia zestawiono w tabeli 2.



Rycina 1. Stopnie nasilenia hipomagnezemia według CTCAE v 4,3 [4]

Figure 1. Grades of hypomagnesemia according to CTCAE v 4,3 [4]

Cetuksymab i panitumumab

Podstawowe informacje

Cetuksymab to rekombinowane, monoklonalne przeciwciało przeciw zewnątrzkomórkowej części EGFR. To chimeryczne przeciwciało produkowane jest przez kolonię mysich limfocytów B zhybrydowanych z komórkami szpiczaka. Składa się z części stałej — ludzkiego, ciężkiego i lekkiego łańcucha immunoglobuliny G1 (IgG1) oraz regionu Fv pochodzącego z mysiego przeciwciała przeciw EGFR [6]. Panitumumab jest całkowicie ludzkim, monoklonalnym przeciwciałem IgG2 przeciw EGFR działającym również na część zewnątrzkomórkową [7]. Fakt, że nie zawiera on mysich składników sprawia, że leczenie nie powinno wywoływać skutków ubocznych w postaci reakcji nadwrażliwości [8].

Cetuksymab stosuje się w terapii przerzutowego raka okrężnicy oraz raka płaskonabłonkowego głowy i szyi. Panitumumab jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami. Uznany powszechnie czynnikiem predykcyjnym dla tych mAbs jest brak mutacji w genie *KRAS* [1, 7].

Mechanizmy działania

Receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR; HER1; c-ErbB-1), cel działania cetuksymabu i panitumumabu, należy do rodziny receptorów HER związanych z kinazą tyrozynową [9]. Znajduje się w prawidłowych tkankach organizmu człowieka, a także ulega nadekspresji w wielu nowotworach. Składa się z części zewnątrzkomórkowej wiążącej ligand, śródbłonowej i wewnątrzkomórkowej o aktywności kinazy tyrozynowej [10]. Zidentyfikowano 3 główne szlaki przekazywania sygnału z EGFR: 1. szlak RAS-RAF-MAPK (*mitogen-activated protein kinase*, aktywowana mioginem kinaza białkowa), którego aktywacja wpływa na proliferację komórek, rozrost guza i tworzenie przerzutów; 2. szlak kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K/AKT, *phosphoinositide 3-kinase*), który wpływa na przeżycie komórki i aktywację antyapoptotycznych sygnałów poprzez pobudzenie jądrowych czynników transkrypcyjnych m.in. czynnika jądrowego kappa B (NF- κ B, *nuclear factor-kappa B*); 3. JAK/STAT (*Janus kinases/signal transducers and activator of transcription*, szlak kinaz Janusowych/przekazników sygnałów i aktywatorów transkrypcji), również związany z aktywacją transkrypcji genów związanych z przeżyciem komórki [1].

Cetuksymab i panitumumab, wiążąc się do zewnątrzkomórkowej domeny EGFR, blokują fosforylację receptora i hamują aktywację kinazy tyrozynowej. Blokada szlaków przekazywania sygnału przez te mAbs skutkuje zahamowaniem cyklu komórkowego i aktywa-

cją proapoptotycznych cząsteczek, zatrzymaniem angiogenezy poprzez osłabienie ekspresji czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), interleukiny-8 (IL-8, *interleukin-8*) i zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), a także zahamowaniem procesu rozprzestrzeniania się i tworzenia przerzutów [11, 12]. Działanie mAbs wspomaga także efekt cytotoksyczny chemio- i radioterapii [13].

Wiązanie mAbs do EGFR charakteryzuje się 10-krotnie wyższym powinowactwem niż wiązanie się jego naturalnych ligandów: EGF czy transformującego czynnika wzrostu (TGF α , *transforming growth factor*) [9, 13]. Działanie mAb przeciw EGFR na część zewnątrzkomórkową receptora skutkuje zaś innym profilem toksyczności dla organizmu człowieka w porównaniu z inhibitorami EGFR, które działają na część wewnątrzkomórkową [1].

Działania niepożądane

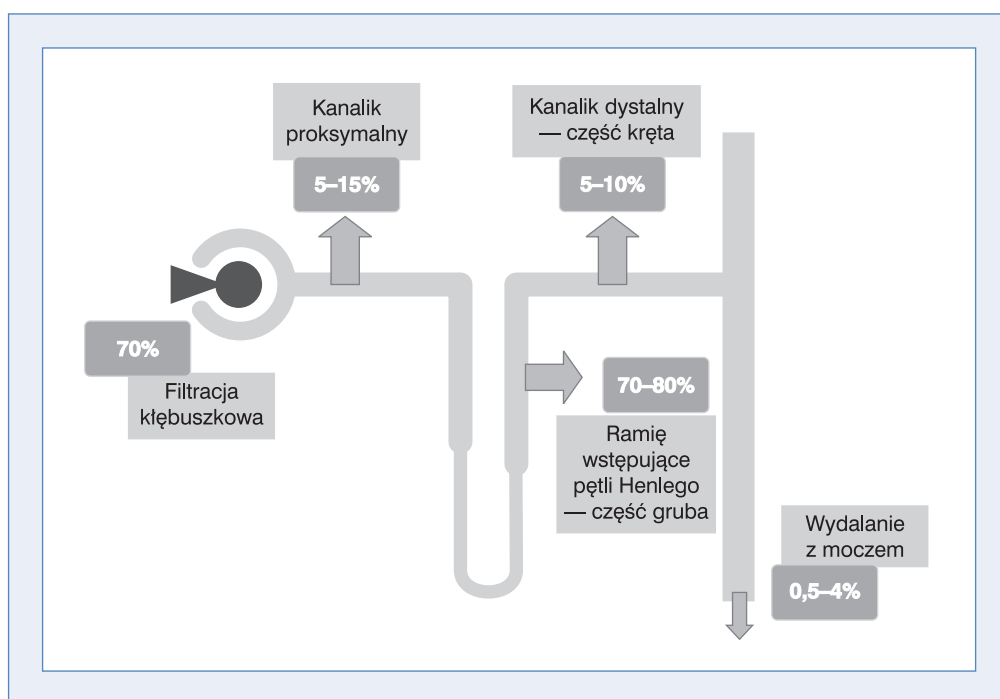
Przeciwciała monoklonalne wywołują liczne efekty uboczne, z których najczęstszymi są reakcje skórne w postaci wysypek grudkowo-krostkowych, rumienia, świądu czy złuszczenia się skóry. Inne częste efekty to uogólnione osłabienie, hipomagnezemia, nudności i bóle brzucha. Dużo rzadsze są reakcje nadwrażliwości po infuzji leku, które mogą prowadzić do śmiertelnych powikłań (najczęstsze efekty uboczne zestawiono w tab. 1) [7, 14].

Magnez

Homeostaza magnezu

Magnez jest jednym z czterech najważniejszych kationów (prócz wapnia, sodu i potasu) w organizmie człowieka. Bierze udział w reakcjach enzymatycznych, odgrywa ważną rolę w metabolizmie komórkowym, jest kofaktorem procesów biologicznych, takich jak mineralizacja kości, relaksacja mięśni czy neurotransmisja. Według ostatnich doniesień magnez spełnia niekorzystną funkcję we wzroście guza nowotworowego. Wahania stężenia tego jonu mogą wpływać na stabilność DNA, utratę mechanizmów naprawy DNA, a także stymulować stres oksydacyjny i proces angiogenezy, co w konsekwencji katalizuje karcynogenezę i rozwój guza nowotworowego [15, 16].

Całkowita zawartość Mg²⁺ w organizmie to około 25 g [5]. Stężenie w osoczu krwi to 0,65–1,2 mmol/l [3]. Za utrzymanie odpowiedniego stężenia magnezu w surowicy krwi odpowiadają nerki, jelita i kości. Przyjmuje się, że w diecie dostarcza się około 300 mg Mg²⁺



Rycina 2. Schemat reabsorpcji magnezu w nefronie [20]

Figure 2. Scheme of reabsorption of magnesium in the nephron [20]

dziennie, z czego około 1/3 jest usuwana z moczem i kałem. Ilość Mg^{2+} wydzielana z moczem koresponduje ze zmieniającym się wchłanianiem jelitowym i stężeniem Mg^{2+} w surowicy krwi. Wchłanianie jelitowe odbywa się głównie w jelicie cienkim. W warunkach przeciętnej podaży magnezu w diecie wchłanianie utrzymuje się na poziomie 30–50%, zaś w sytuacji zmniejszonej podaży może wzrastać nawet do 80%. Za ten mechanizm odpowiada kanał jonowy TRPM6 (*transient receptor potential melastatin 6*), który działając w sposób niezależny od witaminy D3 i parathormonu, ulega ekspresji proporcjonalnie do zawartości Mg^{2+} w diecie [5, 17, 18]. Kanał TRPM6 należy do rodziny niezależnych od potencjału kanałów kationowych TRPM. Jest to kanał przepuszczalny dla Mg^{2+} i w mniejszym stopniu dla Ca^{2+} [19].

Kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy magnezu odgrywają nerki. Większość wchłaniania zwrotnego zachodzi w kanalicie proksymalnym (5–15%) i w części grubej ramienia wstępującego pętli Henlego poprzez dyfuzję bierną i za pomocą paraceliny-1 (70–80%). W części krętej kanalika dystalnego Mg^{2+} ulega aktywnej reabsorpcji przez zlokalizowany w szczytowej części komórek kanalika kanał TRPM6 (5–10%). Wydaleniu podlega około 4% Mg^{2+} z przesączu pierwotnego. W stanach niedoboru magnezu wydalanie z moczem maleje nawet do 0,5% dzięki zwiększonej ekspresji TRPM6 [17, 18, 20, 21]. Schemat reabsorpcji magnezu w nefronie pokazano na rycinie 2.

Hipomagnezemia

Obniżenie zawartości Mg^{2+} w organizmie jest stosunkowo częstym zjawiskiem. Sprzyja mu niewłaściwa podaż magnezu w diecie, zaburzenia hormonalne, stosowanie antybiotyków czy alkoholizm [3, 5]. Nasilenie niedoboru Mg^{2+} według CTCAE dzieli się na 5 stopni (ryc. 1) [4]. Najczęstszym objawem towarzyszącym hipomagnezemu jest uogólnione osłabienie. W miarę obniżania się stężenia magnezu ujawniają się zaburzenia metaboliczne, nerwowo-mięśniowe, arytmie czy objawy ze strony układu nerwowego (tab. 2) [3, 5].

Mechanizmy utraty magnezu

W trakcie badań klinicznych zaobserwowano, że główną przyczyną hipomagnezemii podczas leczenia mAbs przeciw EGFR jest nadmierne wydalanie Mg^{2+} z moczem [22]. Podczas terapii w komórkach kanalika nerkowego cechujących się wysoką ekspresją EGFR dochodzi do zahamowania funkcjonowania tego receptora. Mechanizm utraty magnezu opiera się na zablokowaniu aktywności EGF-zależnego kanału jonowego TRPM6 przez przeciwciała monoklonalne w części krętej kanalika dystalnego nefronu [23].

W badaniach przeprowadzonych w *Radboud University Nijmegen Medical Centre* dowiedziono, że aktywowany receptor dla EGF wyzwała szlak sygna-

zacyjny związany z Ras i MAPK, który oddziałuje na TRPM6. Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), poprzez kinazę Src (*sarcoma inducing gene kinase*), przekazuje sygnał na Ras. Ten z kolei aktywuje Rac1 (*Ras-related C3 botulinum toxin, substrate 1*), co wpływa na organizację cytoszkieletu komórki, mobilizację wewnątrzkomórkowych zasobów TRPM6 i przemieszczanie się TRPM6 z cytozolu do błony komórkowej [24]. Rac1 jednocześnie aktywuje ERK1/2 (*extracellular signal-regulated kinases*), które biorą udział w aktywacji i ekspresji TRPM6 [25]. W rezultacie dochodzi do zwiększenia puli aktywnych, błonowych receptorów, co następnie powoduje wzrost ilości reabsorbowanego magnezu [24].

Można więc przypuszczać, że zablokowanie funkcjonowania receptora dla EGF przez mAbs przeciw EGFR skutkuje brakiem aktywacji powyższego szlaku, niewystarczającym pobudzeniem TRPM6 i zbyt małą rekrutacją receptorów błonowych (ryc. 2). W warunkach klinicznych powoduje to słabszą reabsorpcję Mg^{2+} i nieadekwatne do stężenia w surowicy krwi zwiększenie wydalania z moczem tego jonu, co indukuje, a następnie pogłębia hipomagnezemię [22–24]. Fakt, że po zaprzestaniu terapii przeciwciałem przeciw EGFR stężenie magnezu w surowicy krwi u pacjentów wraca do wartości prawidłowych, potwierdza ten mechanizm, a także sugeruje odwracalność procesu [26].

Czynniki wpływające na utratę magnezu

Badania przeprowadzone przez Tejpar i wsp. udowodniły, że utrata Mg^{2+} zachodzi w sposób liniowy, ale w tempie indywidualnym dla każdego pacjenta [22]. Stąd wniosek, że czas trwania terapii ma zasadniczy wpływ na stężenie magnezu w surowicy krwi u poszczególnych chorych [27]. Przeprowadzona w tym badaniu analiza wykazała istnienie kilku czynników, które mogą wpływać na szybszą lub wolniejszą utratę Mg^{2+} , takich jak wiek pacjenta i wyjściowe stężenie magnezu w surowicy krwi. Starszy wiek jest utożsamiany z silniejszą utratą Mg^{2+} , czego przyczyną jest związane z procesem starzenia osłabienie funkcji nerek, rozwój stwardnienia kłębuszkowego (*glomerulosclerosis*) i włóknienie śródmiąższowe. Wyjściowe wysokie stężenie Mg^{2+} w surowicy krwi predysponuje do szybszego wydalania tego jonu. Prawdopodobnie wiąże się to z osobniczymi różnicami w regulacji gospodarki magnezem. Badacze zaznaczają, że podobnie, dzięki wewnątrzosobniczej zmienności, dochodzi do rozwoju polekowych zmian skórnych podczas przyjmowania mAbs przeciw EGFR. Oba zjawiska próbuje się wyjaśnić zmiennością w genach kodujących białka związane ze szlakiem sygnalizacyjnym EGFR [22]. Polimorfizm intronu-1 *EGFR* wpływa też korzystnie na długość przeżycia i odpowiedź na terapię [28]. Zastanawiający może być fakt, że nie u wszystkich

pacjentów dochodzi do ciężkiej hipomagnezemii. Podejrzewa się, iż polimorfizm *EGFR* może też oddziaływać na podatność pacjentów na ten toksyczny efekt [26]. Liniowe obniżanie się stężenia Mg^{2+} w surowicy krwi wciąż wymaga dokładniejszych wyjaśnień. Narastająca utrata Mg^{2+} z moczem może wskazywać na postępujący wpływ na białka TRPM6. Nie wiadomo jednak dokładnie, w jaki sposób brak aktywności EGFR osłabia stopniowo funkcjonowanie TRPM6. Można również przypuszczać, że blokowanie aktywności TRPM6 jest natychmiastowe i całkowite, jednakże dochodzi do postępowego osłabienia funkcji mechanizmów kompensacyjnych [22].

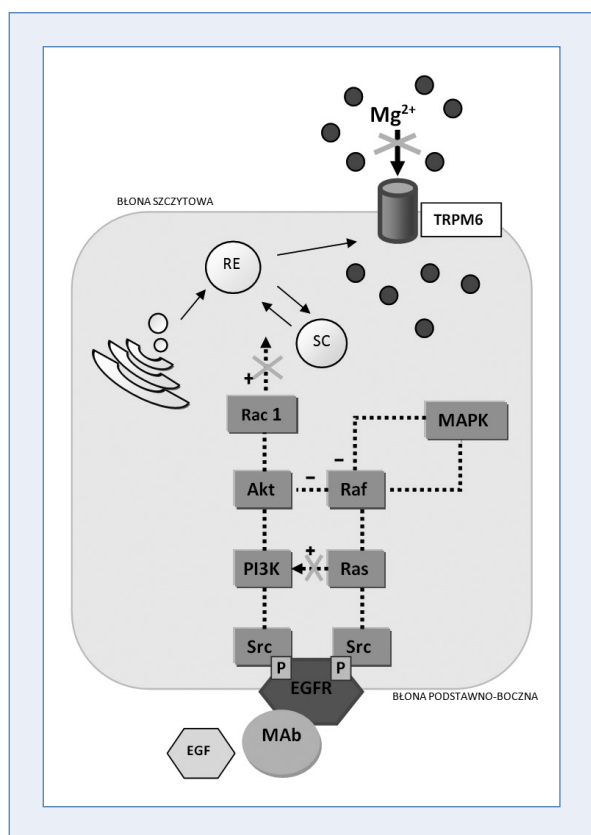
W rozważaniach dotyczących hipomagnezemii wywołanej przez mAbs przeciw EGFR zwraca się uwagę na możliwość niszczenia kanalików nerkowych przez precypitację mAbs [26]. Po zaprzestaniu stosowania leku funkcje fizjologiczne wracają do normy, stąd przypuszczenie, że blokada aktywności EGFR może być mechanizmem, w którym nie dochodzi do niszczenia komórek, lub przeciwnie — mogą ulegać one destrukcji i następnej regeneracji po odstawieniu leku [22]. Aktywność EGFR w nabłonku kanalika nerkowego wspomaga naprawę po uszkodzeniu, zaś ekspresja TRPM6 i wpływ Mg^{2+} mogą oddziaływać na możliwości proliferacyjne tych komórek [25]. Na rycinie 3 zobrazowano powyżej opisane procesy.

Kolejnym czynnikiem mogącym mieć związek z niskim stężeniem Mg^{2+} jest brak efektywnego działania TRPM6 w jelicie. Ten proces nie został jednak zbadany [22]. Warto zaznaczyć, że doustna suplementacja preparatów magnezu jest często nieskuteczna ze względu na osłabione wchłanianie, nietolerancję i biegunki [29].

Inna teoria zasugerowana przez Lpidos i wsp. dotyczy roli, jaką odgrywają jony magnezu w organizmie. Jony magnezu są chemoatraktantem dla komórek śródbłonna naczyńowego, spełniającym ważną funkcję w angiogenezie. Indukowana magnezem chemotaksja w komórkach śródbłonna naczyńowego z ludzkiej żyły pępkowej jest zależna od aktywacji kinazy białkowej C i fosforylacji białek tyrozynowych. Te odkrycia nasuwają pogląd, że aktywność kinazy tyrozynowej może się wiązać z regulacją homeostazy magnezowej [30]. U pacjentów leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynib, gefitynib) nie obserwuje się obniżenia zawartości Mg^{2+} , dlatego hipomagnezemia indukowana przeciwciałem przeciw EGFR wydaje się efektem specyficznym dla tej klasy leków. Różnice między poszczególnymi lekami z tej klasy dotyczą częstości występowania hipomagnezemii i stopnia jej nasilenia, a także dawek, które dają taki rezultat [26].

Częstość występowania utraty Mg^{2+}

Po odkryciu Schrag i wsp. w wielu światowych ośrodkach rozpoczęto badania nad częstością występo-



Rycina 3. Mechanizm hamowania wpływu EGFR na TRPM6 przez mAbs anti-EGFR [24]. Przeciwciała monoklonalne, przyłączając się do EGFR, blokują wpływ EGF na receptor. Nie dochodzi do aktywacji szlaku sygnalizacyjnego związanego z Ras i MAPK, który oddziałuje na TRPM6. MAb — przeciwciało monoklonalne anti-EGFR; EGF — naskórkowy czynnik wzrostu; EGFR — receptor naskórkowego czynnika wzrostu; P — ufosforylowane kinazy tyrozynowe; PI3K — kinaza 3-fosfatydilinozytolu; ERK1/2 — zewnątrzkomórkowe kinazy regulowane sygnałem 1 i 2; MAPK — aktywowane mitogenem kinazy proteinowe; RE — siateczka endoplazmatyczna; SC — przedział magazynujący siateczki; TRPM6 — receptor chwilowego potencjału kanału jonowego

Figure 3. The mechanism of the inhibition of EGFR influence on TRPM6 by mAbs anti-EGFR [24]. Monoclonal antibody binding to EGFR blocks EGF influence on the receptor. Ras and MAPK signaling pathway which influences on TRPM6 is not activated. MAb — monoclonal antibody anti-EGFR; EGF — epidermal growth factor; EGFR — epidermal growth factor receptor; P — phosphorylated tyrosine kinases; PI3K — phosphoinositide 3-kinase; ERK1/2 — extracellular signal-regulated kinases; MAPK — mitogen activated protein kinase; RE — endoplasmic reticulum; SC — storage compartment of reticulum; TRPM6 — transient receptor cation channel

wania hipomagnezemia u pacjentów leczonych mAbs przeciw EGFR. Poszukiwano również przyczyn, które mogą wpływać na ten efekt. Badania przeprowadzone w *Roswell Park Cancer Institute* wskazują na czas trwania terapii jako czynnik wywołujący hipomagnezemia. U 48 pacjentów z wyjściowym prawidłowym stężeniem Mg^{2+} w surowicy krwi leczonych cetuksymabem przez okres do 3, 3–6 i ponad 6 miesięcy zaobserwowano III/IV stopień hipomagnezemia kolejno u 6%, 23% i 47% pacjentów [31]. Podobne wyniki dotyczyły badań Tejpar i wsp. Po rozpoczęciu terapii przeciwciałami monoklonalnymi przeciw EGFR u 97% pacjentów doszło do narastającej utraty Mg^{2+} . U chorych leczonych krócej niż 3 miesiące nie zaobserwowano stopnia III/IV, jednak u osób poddanych terapii przez 3–6 i ponad 6 miesięcy hipomagnezemia w stopniu III/IV wystąpiła u odpowiednio 3% i 12% chorych [22]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Cao i wsp. zgromadzono dane z 19 badań klinicznych obejmujących łącznie 3081 pacjentów leczonych cetuksymabem. Sumaryczna częstość występowania hipomagnezemia w stopniu III i IV wyniosła tutaj 5,6%, podczas gdy hipomagnezemia w każdym stopniu dotyczyła aż 36,7% pacjentów [32]. Podobne wyniki dotyczyły osób leczonych panitumumabem. Van Cutsem i wsp. zaobserwowali obniżenie stężenia magnezu w surowicy krwi u 36% z 229 pacjentów otrzymujących ten lek, jednak stopień III/IV wystąpił tylko u 3% chorych [33]. Wyniki tych badań podsumowano w tabeli 3.

Leczenie hipomagnezemia

Najczęściej występujące nasilenie hipomagnezemia związane z terapią cetuksymabem lub panitumumabem ogranicza się do stopni I i II. W stopniu I zwykle nie obserwuje się objawów klinicznych, dlatego wystarczające jest podawanie doustnych preparatów magnezu. Większy deficyt wymaga suplementacji w postaci dożylnego wlewu siarczanu magnezowego wraz z monitorowaniem jego stężenia w surowicy. Pacjentów z ciężkim stopniem hipomagnezemia należy poddać intensywnemu leczeniu, głównie ze względu na ryzyko zaburzeń rytmu serca. Zaleca się podawanie dożylnie 1–2 g siarczanu magnezowego w ciągu 10–15 min, a następnie 5 g w 500 ml 5-procentowego roztworu glukozy przez 5 godzin w dowolnym wlewie. Istotne jest również monitorowanie stężenia magnezu w surowicy krwi, najlepiej co drugi dzień, co jest pomocne w ustalaniu częstości podawania suplementów do czasu ustanowienia stanu stabilnego. Przywracanie prawidłowego stężenia magnezu w surowicy krwi może wymagać podawania 4–10 g siarczanu magnezowego 2 razy w tygodniu lub nawet codziennie. Warto zaznaczyć, że uzupełnianie niedoboru magnezu wiąże się czasem z niedogodnościami dla pacjenta, takimi jak konieczność założenia dostępu centralnego

Tabela 3. Występowanie hipomagnezemia w wybranych badaniach klinicznych**Table 3. Occurrence of hypomagnesemia in chosen clinical studies**

Hipomagnezemia	Odsetek pacjentów w poszczególnych badaniach				
	[2]	[31]	[22]	[32]	[33]
Każdy stopień	bd	58%	97%	36,7%	36%
Stopień III–IV	23,5%	6% — do 3 miesięcy*, 23% — 3–6 miesięcy*, 47% — > 6 miesięcy*	0% — do 3 miesięcy*, 3% — 3–6 miesięcy*, 12% — > 6 miesięcy*	5,6%	3%

% — odsetek pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, u których wystąpił efekt uboczny; *zależnie od czasu trwania terapii; bd — brak danych

(zwiększa ryzyko infekcji), jak również długi czas trwania takiego wlewu [28, 29, 31].

Inną strategią postępowania, korzystną u pacjentów wymagających kilku infuzji w ciągu tygodnia lub niereagujących na suplementację magnezu, może być podejście „stop-and-go”. Polega ono na przerywaniu terapii mAb przeciw EGFR na 2 miesiące, a następnie przywracaniu jej. W trakcie przerwy dochodzi do normalizacji stężenia Mg^{2+} w surowicy krwi, która utrzymuje się przez kolejne 6–8 tygodni [26, 27, 29, 31].

Podsumowanie

Mechanizm utraty magnezu w trakcie leczenia mAbs przeciw EGFR staje się coraz lepiej poznana kwestia. Z ostatnich doniesień wynika, że hipomagnezemia, poza swoim niekorzystnym działaniem, może być również czynnikiem przydatnym klinicznie w monitorowaniu skuteczności leczenia i prognozowaniu jego rezultatów. Redukcja stężenia magnezu wydaje się nawet silniejszym czynnikiem predykcyjnym niż objawy toksyczności skórnej [34]. Biorąc pod uwagę prawdopodobny stymulujący wpływ Mg^{2+} na rozwój nowotworu i angiogenezę, przypuszcza się, że hipomagnezemia jest jednym z efektów przeciwnowotworowych cetuksymabu [1, 30].

Hipomagnezemia może być zjawiskiem korzystnym dla pacjenta z chorobą nowotworową leczonego mAbs przeciw EGFR, ale z racji niewystarczająco poznanych mechanizmów działania tych leków zaleca się uzupełnianie niedoboru magnezu u pacjentów z hipomagnezemią w II i wyższym stopniu.

Piśmiennictwo

- Vincenzi B., Zoccoli A., Pantano F., Venditti O., Galluzzo S. Cetuximab: from bench to bedside. *Curr. Cancer Drug Targets* 2010; 10: 80–95.
- Schrag D., Chung K.Y., Flombaum C., Saltz L. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 1221–1224.
- Kokot F., Franek E. Zaburzenia gospodarki magnezowej. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2011; 2294–2296.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.03. U.S. Department of health and human services 2010.
- Martin K.J., Gonzalez E.A., Slatopolsky E. Clinical consequences and management of hypomagnesemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 2291–2295.
- Humblet Y. Cetuximab: an IgG1 monoclonal antibody for the treatment of epidermal growth factor receptor-expressing tumors. *Expert Opin. Pharmacother.* 2004; 5: 1621–1633.
- Giusti R.M., Shastri K.A., Cohen M.H., Keegan P., Pazdur R. FDA Drug Approval Summary: Panitumumab (Vectibix). *The Oncologist* 2007; 12: 577–583.
- Yang X.D., Jia C., Corvalan J.R.F., Wang P., Davis C.G. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2001; 38: 17–23.
- Herbst R.S. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59: 21–26.
- Hynes N.E., Lane H.A. ERBB receptors and cancer: The complexity of targeted inhibitors. *Nat. Rev. Cancer* 2005; 5: 341–354.
- Wu X., Fan Z., Masui H., Rosen N., Mendelsohn J. Apoptosis induced by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in a human colorectal carcinoma cell line and its delay by insulin. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 1897–1905.
- Perrotte P., Matsumoto T., Inoue K. i wsp. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5: 257–265.
- Ciardiello F., Bianco R., Damiano V. i wsp. Antitumor activity of sequential treatment with topotecan and anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5: 909–916.
- Charakterystyka produktu leczniczego Erbitux.
- Wolf F.I., Maier J.A., Nasulewicz A. i wsp. Magnesium and neoplasia: from carcinogenesis to tumor growth and progression or treatment. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007; 458: 24–32.
- Anastassopoulou J., Theophanides T. Magnesium-DNA interactions and the possible relation of magnesium to carcinogenesis. Irradiation and free radicals. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2002; 42: 79–91.
- Konrad M., Schlingmann K.P., Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004; 286: F599–F605.
- Groenestege W.M.T., Hoenderop J.G., Van den Heuvel L., Knoers N., Bindels R.J. The epithelial Mg^{2+} channel transient receptor potential melastatin 6 is regulated by dietary Mg^{2+} content and estrogens. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 1035–1043.
- Montell C., Birnbaumer L., Flockerzi V. i wsp. A unified nomenclature for the superfamily of TRP cation channels. *Mol. Cell* 2002; 9: 229–231.
- Dai L.J., Ritchie G., Kerstan D. i wsp. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol. Rev.* 2001; 81: 51–84.
- Simon D.B., Lu Y., Choate K.A. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg^{2+} resorption. *Science* 1999; 285: 103–106.
- Tejpar S., Piessevaux H., Claes K. i wsp. Magnesium wasting associated with epidermal-growth factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 387–394.
- Groenestege W.M., Thebault S., Van der Wijst J. i wsp. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 2260–2267.

24. Thebault S., Alexander R.T., Groenestege W.M.T., Hoenderop J.G., Bindels R.J. EGF increases TRPM6 activity and surface expression. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 78–85.
25. Ikari A., Okude C., Sawada H., Yamazaki Y., Sugarani J., Miwa M. TRPM6 expression and cell proliferation are up-regulated by phosphorylation of ERK 1/2 in renal epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 369: 1129–1133.
26. Fakih M. Anti-EGFR monoclonal antibody-induced hypomagnesaemia. *Lancet* 2007; 8: 366–367.
27. Fakih M. Management of anti-EGFR — targeting monoclonal antibody-induced hypomagnesaemia. *Oncology* 2008; 22: 74–76.
28. Graziano F., Ruzzo A., Loupakis F. i wsp. Pharmacogenetic profiling for cetuximab plus irinotecan therapy in patients with refractory advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 9: 27–34.
29. Saif M.W. Management of hypomagnesaemia in cancer patients receiving chemotherapy. *J. Support Oncol.* 2008; 6: 243–248.
30. Lapidus K.A., Woodhouse E.C., Kohn E.C., Masiero L. Mg(++)-induced endothelial cell migration: substratum selectivity and receptor-involvement. *Angiogenesis* 2001; 4: 21–28.
31. Fakih M.G., Wilding G., Lombardo J. Cetuximab-induced hypomagnesaemia in patients with colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer* 2006; 6: 152–156.
32. Cao Y., Liao C., Tan A., Liu L., Gao F. Meta-analysis of incidence and risk of hypomagnesaemia with cetuximab for advanced cancer. *Chemotherapy* 2010; 56: 459–465.
33. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. i wsp. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1658–1664.
34. Vincenzi B., Santini D., Russo A. i wsp. Early magnesium modifications as a surrogate marker of efficacy of cetuximab-based anticancer treatment in KRAS wild-type advanced colorectal cancer patients. *Annals of oncology* 2011; 22: 1141–1146.