

EGFR 表达与三阴性乳腺癌靶向治疗的相关性

Correlation of EGFR Expression and Targeted Therapy of Triple Negative Breast Cancer
XU Qian, LAN Tian, WANG Xiao-jia

徐 谦, 蓝 天, 王晓稼
(浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘 要:三阴性乳腺癌是指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)以及人类表皮生长因子受体 2 亚型(HER-2)都阴性的乳腺癌,内分泌治疗和抗 HER-2 靶向治疗无效,易发生局部复发和远处转移,预后较差。表皮生长因子受体家族(EGFR)在肿瘤的发生发展中具有重要的作用,EGFR 在三阴性乳腺癌中高表达,EGFR 已经成为肿瘤分子靶向治疗的重要靶点。全文就 EGFR 表达与三阴性乳腺癌靶向治疗的相关性作一分析。

关键词:表皮生长因子受体;乳腺癌;靶向治疗;酪氨酸激酶抑制剂

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2012)04-0281-04

乳腺癌的发病率在世界范围内呈上升趋势,是女性发病率最高的恶性肿瘤^[1]。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)以及人类表皮生长因子受体 2 (HER-2)均阴性的乳腺癌,约占乳腺癌的 15%~30%,好发于 40 岁以下的女性,具有特殊的生物学行为和临床病理特征,如肿块直径较大、淋巴结转移率高、肿块较小时就可出现较高的淋巴结转移率,易发生局部复发和远处转移^[2],预后较其他类型乳腺癌差。三阴性乳腺癌选择内分泌治疗和抗 HER-2 靶向治疗无效。

1 EGFR 表达及作用机制

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族是酪氨酸激酶受体,包括 HER-1(erbB1, EGFR)、HER-2(erbB2, Neu)、HER-3(erbB3)及 HER-4(erbB4)。该家族成员在细胞生理过程中发挥重要的调节作用,它们之间信号传导途径的异常与各种肿瘤,尤其与乳腺癌的增殖及生长密切相关。

其中,EGFR(HER-1)是具有酪氨酸激酶活性的单链跨膜糖蛋白,广泛分布于哺乳动物除血管外的上皮细胞膜上^[3],HER-1 与配体结合后,通过自身磷酸化参与细胞信号传递,最终调节细胞的生长和分裂,并可通过自分泌、局部分泌和旁分泌机制激活。

研究表明,多种人类肿瘤的发生与 EGFR 家族的异常表达有关,表现为 EGFR 受体的过表达和/或受体的突变,但前者更为常见。在全球每年新发乳腺肿瘤患者中,27%~30%有 EGFR 过表达^[4]。EGFR 在具有基底细胞样表型的三阴性乳腺癌中高表达(45%~70%)^[5]。在非小细胞肺癌、卵巢癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、胶质细胞癌等恶性肿瘤中都有 EGFR 信号传导失调^[6]。EGFR 的高表达可以促进肿瘤细胞的增殖、肿瘤血管生成、粘附、侵袭、转移和肿瘤细胞的凋亡^[7]。因此,针对 EGFR 酪氨酸激酶的 EGFR 检测和抗肿瘤治疗成为近年来肿瘤研究的热点。在肺癌靶向治疗中,EGFR 突变是指导临床使用 EGFR-TKI 靶向治疗的最好生物标志物,检测 EGFR 突变已经成了重要的诊断方法。IPASS 的Ⅲ期临床研究^[8]显示,EGFR 基因突变的患者接受吉非替尼治疗的中位 PFS 比接受紫杉醇/卡铂化疗的中位 PFS 显著性延长(9.5 个月 vs 6.3 个月, $P < 0.0001$),而无

收稿日期:2012-01-16

通讯作者:王晓稼, E-mail: wxj88851@yahoo.com.cn

EGFR 基因突变的患者接受化疗的中位 PFS 比接受吉非替尼治疗的中位 PFS 显著性延长 (5.5 个月 vs 1.6 个月, $P < 0.0001$)。在部分乳腺癌患者中 EGFR 过表达提示有较差的预后^[9]。

2 靶向 EGFR 家族药物的作用机制

目前抑制 EGFR 信号通路有两种途径。一是抑制 EGFR 酪氨酸激酶(TK)的活性,这类药物包括吉非替尼(Gefinitib,易瑞沙)、厄洛替尼(Erlotinib,特罗凯)等,通过与 EGFR 的 ATP 结合位点上的三磷酸腺苷竞争,阻断酪氨酸激酶活性,进而阻断参与肿瘤生长与转移的 EGFR 信号传导通路,抑制 EGFR 的自身磷酸化,使 EGFR 丧失其信号传导的功能,从而阻断了该通道对肿瘤细胞增殖、侵袭、新生血管生成、转移和抗凋亡等作用。另一个途径是单克隆抗体在细胞外与 EGFR 胞外配体结合区结合,从而阻止其与配体的结合,进而阻止下游信号的激活,抑制肿瘤细胞增殖,如西妥昔单抗(Cetuximab)。

2.1 酪氨酸激酶抑制剂

吉非替尼和厄洛替尼均是喹唑啉化合物,可选择性和可逆性抑制 EGFR 酪氨酸激酶的活性,抑制肿瘤生长、转移和血管生成,并增加肿瘤细胞的凋亡。吉非替尼对多种 EGFR 过表达的恶性肿瘤患者均有良好的疗效,对非小细胞肺癌效果更佳。有研究发现,吉非替尼和三苯氧胺联合对 MCF-7 细胞系的抑制作用优于单用三苯氧胺^[10]。EGFR 过表达的乳腺癌 MBA-MD-231 细胞比其他细胞对吉非替尼更敏感^[11]。因此,三阴性乳腺癌可能对吉非替尼治疗有效。

吉非替尼和厄洛替尼用于三阴性乳腺癌的临床研究也在进行中,一项 II 期临床研究比较了在乳腺癌中 EC 方案联合吉非替尼或安慰剂,共有 181 例患者入组该试验,随机分为两组给予 4 个周期 EC 方案化疗,同时给予吉非替尼或安慰剂(250mg/d),两组 pCR 率及总缓解率均无显著性差异。但联合吉非替尼组中,三阴性乳腺癌的 pCR 率显著性高于非三阴性乳腺癌($P=0.03$)^[12]。目前评价厄洛替尼联合化疗在乳腺癌新辅助治疗中疗效的临床试验也在进行中。

拉帕替尼(Lapatinib)是一种口服的小分子表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂,其作用机理为双重抑

制 EGFR 和 HER-2 细胞内的 ATP 位点,阻止肿瘤细胞磷酸化和激活,阻断下游信号^[13];与其他酪氨酸激酶抑制剂不同,其可以同时抑制 EGFR 和 HER-2 酪氨酸磷酸化,这种作用方式所产生的抑制肿瘤细胞增殖的生物学效应明显优于仅抑制其中一个靶点的药物。拉帕替尼单药一线治疗 HER-2 过表达的乳腺癌患者有效率为 28%,而当其在曲妥珠单抗治疗失败后作为二线药物治疗时,仍有 8%有效率。拉帕替尼联合卡培他滨治疗可提高晚期乳腺癌患者的疗效,一项观察拉帕替尼与卡培他滨联合治疗乳腺癌的有效性及安全性的 III 期临床试验表明,对于 HER-2 阳性、蒽环类、紫杉醇类、曲妥珠单抗治疗失败的局部晚期或转移性乳腺癌,拉帕替尼联合卡培他滨较卡培他滨单药疗效明显提高,肿瘤进展时间分别为 8.4 个月和 4.4 个月^[14,15];而且拉帕替尼对乳腺癌脑转移亦有效^[16],并可能增强顺铂的疗效^[17];与芳香化酶抑制剂合用疗效增加^[18]。在一项评价拉帕替尼联合紫杉醇治疗 HER-2 过表达的转移性乳腺癌的有效性及安全性的临床试验中也显示客观缓解率有所提高,可以有效地用于 HER-2 过表达转移性乳腺癌的一线治疗^[19]。

2.2 EGFR 受体抗体

西妥昔单抗(Cetuximab)是一个针对 EGFR 的单克隆抗体,已被广泛用于临床,在头颈部肿瘤放射增敏及结直肠癌辅助化疗中显示出良好疗效。I、II 期临床研究表明,西妥昔单抗单药或与化疗药物联合应用可抑制 EGFR 阳性乳腺癌的生长,毒副反应轻且易耐受。无论是单药治疗还是联合放疗、化疗,在 EGFR 表达阳性的恶性肿瘤中均有较好的抗肿瘤活性。在三阴性乳腺癌的体外细胞实验中也观察到西妥昔单抗具有一定的疗效,因而可能成为三阴性乳腺癌的治疗靶点^[20]。现有不少研究机构开始应用西妥昔单抗单药或与化疗药物联合治疗 EGFR 阳性乳腺癌。人类乳腺癌动物模型研究中发现西妥昔单抗与紫杉醇有协同作用,Gholam 等^[21]将西妥昔单抗与紫杉醇联合应用于接受过多程治疗三阴性乳腺癌皮肤转移患者,取得了明显疗效。2010 年 ESMO 会议报道了一项 II 期临床试验(BALI-1)的结果^[22],研究共入组 173 例转移性三阴性乳腺癌患者,随机分为西妥昔单抗联合顺铂治疗(115 例)或者顺铂单药治疗(58 例),该研究的主要终点为总缓解率,结果西妥昔单抗联合顺铂组与顺铂单药组治疗转移性三阴

性乳腺癌患者总缓解率分别为 20.0% 和 10.3% ($P=0.11$), 但联合组无病生存期 (PFS) 较单药组显著性延长 (3.7 vs 1.5 个月, $P=0.032$)。尽管该项研究主要终点未显示西妥昔单抗有明显优势, 无病生存期的延长还是证明了西妥昔单抗在乳腺癌治疗中的作用。

2.3 多靶点联合治疗

索拉非尼 (Sorafenib) 是一种多激酶抑制剂, 具有抑制肿瘤细胞复制及肿瘤血管生成的作用。索拉非尼目前已被批准用于肾细胞癌和肝细胞癌。

一项关于索拉非尼治疗转移性乳腺癌的多中心 II 期开放研究, 研究对象为至少有一次化疗并且失败的患者, 入组 56 例, 54 例可评价, 结果 PR 1 例 (2%), SD 20 例 (37%)^[23]。2009 年圣安东尼奥乳腺癌会议中有两项 II B 期临床试验结果显示, 与单纯化疗相比, 索拉非尼联合紫杉醇或卡培他滨治疗局部晚期或转移性乳腺癌疗效显著。另一项 II B 期随机双盲对照研究 (TIES 试验) 比较了紫杉醇联合索拉非尼/安慰剂一线治疗转移性乳腺癌, 237 例无法切除的局部晚期或转移性乳腺癌患者入组, 结果显示索拉非尼联合紫杉醇组无进展生存时间为 8.1 个月, 而紫杉醇联合安慰剂组为 5.6 个月, 差异有统计学意义 ($P=0.017$); 此外, 索拉非尼组总有效率为 67%, 显著性高于安慰剂组的 54% ($P=0.002$)。在治疗有效的患者中, 索拉非尼组中位疗效持续时间为 5.6 个月, 而在安慰剂组为 3.7 个月 ($P=0.007$) (SABCS, 2009)^[24]。另一项多中心随机双盲研究 (SOLTI-0701 试验) 评价了卡培他滨联合索拉非尼/安慰剂治疗转移性乳腺癌的疗效, 229 例 HER-2 阴性、无法切除的局部晚期或转移性乳腺癌患者入组, 结果显示, 索拉非尼联合卡培他滨组的中位无病生存期 (研究的主要终点) 为 6.4 个月, 而卡培他滨联合安慰剂组为 4.1 个月, 索拉非尼组疾病进展或死亡的风险降低了 42% ($P=0.0006$)^[25]。扩大病例的随机 III 期试验将确认索拉非尼在联合化疗方面的疗效。但是, 索拉非尼联合紫杉醇序贯阿霉素和环磷酰胺治疗三阴性乳腺癌的临床试验, 因为不良反应而中止^[26]。

舒尼替尼 (Sunitinib) 是一种口服的小分子受体酪氨酸激酶抑制剂, 对血小板来源生长因子受体、血管内皮细胞生长因子受体、干细胞因子受体、FMS 样酪氨酸激酶、集落刺激因子受体 1 和胶质细胞源性神经生长因子受体等均具有抑制作用, 在人类乳腺癌动物模型研究中发现舒尼替尼具有一定的疗效。

一项多中心 II 期临床试验探讨了舒尼替尼是否能延长化疗后的 PFS, 55 例既往接受紫杉类化疗并

获得 PR 或 CR 的转移性乳腺癌患者入组, 一组给予舒尼替尼治疗, 一组不接受治疗, 主要终点为 PFS。结果显示, 两组 PFS 分别为 2.8 个月和 3.1 个月, 并无统计学差异, 且舒尼替尼组出现不同程度的毒副反应^[27]。在 2010 年公布的一项 III 期临床试验结果, 舒尼替尼联合紫杉醇用于 HER-2 阴性转移性乳腺癌的一线治疗并没有显示出 PFS 延长^[28]。一项多中心随机开放 III 期临床试验, 蒽环类与紫杉类治疗失败的 HER-2 阴性进展期乳腺癌患者随机分组接受舒尼替尼 (238 例) 或卡培他滨 (244 例) 治疗, 结果显示, 舒尼替尼组的无进展生存时间比卡培他滨组短 (2.8 个月 vs 4.2 个月, $P=0.002$), 两组中位生存期 (15.3 个月 vs 24.6 个月, $P=0.35$) 及客观有效率 (11% vs 16%, $P=0.109$) 无明显差异。与卡培他滨组相比, 舒尼替尼组出现更多及更严重的不良反应。因此, 舒尼替尼治疗经蒽环、紫杉类药物治疗失败的 HER-2 阴性进展期乳腺癌, 较卡培他滨并无优势^[29]。

3 结 语

随着分子生物学技术的不断发展和应用于乳腺癌的研究, 乳腺癌的靶向治疗研究取得了显著进步, 已经成为继手术、放疗、化疗、内分泌治疗之后重要的治疗手段, 并成为今后乳腺癌药物研究的主要方向。在临床研究中, 如何选择对 EGFR 靶向治疗敏感的患者及研究化疗与 EGFR 靶向治疗相互作用机制将成为下一步研究的重点。

参考文献:

- [1] Sun B, Zhang F, Wu SK, et al. Gene expression profiling for breast cancer prognosis in Chinese populations [J]. Breast J, 2011, 17(2):172-179.
- [2] Thike AA, Cheok PY, Jara-Lazaro AR, et al. Triple-negative breast cancer: clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer [J]. Mod Pathol, 2010, 23(1):123-133.
- [3] Wong AJ, Habib FK. A variant epidermal growth factor receptor protein is similarly expressed in benign hyperplastic and carcinomatous prostatic tissues in black and white men [J]. West Afr J Med, 2007, 26(1): 42-47.
- [4] Montemurro F, Valabrega G, Aglietta M. Lapatinib: a dual inhibitor of EGFR and HER-2 tyrosine kinase activity [J]. Expert Opin Biol Ther, 2007, 7(2):257-268.
- [5] Burness ML, Grushko TA, Olopade OL. Epidermal growth factor receptor in triple-negative and basal-like breast cancer: promising clinical target or only a marker? [J].

- Cancer J, 2010, 16(1): 23–32.
- [6] Yaden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2001, 2(2): 127–137.
 - [7] Kim HG, Kassis J, Souto JC, et al. EGF receptor signaling in prostate morphogenesis and tumorigenesis [J]. Histol Histopathol, 1999, 14(4): 1175–1182.
 - [8] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947–957.
 - [9] Badovinac-Crnjevic T, Jakic-Razumovic J, Podolski P, et al. Significance of epidermal growth factor receptor expression in breast cancer[J]. Med Oncol, 2011, 28(1):121–128.
 - [10] Robertson JF, Come SE, Jones SE, et al. Endocrine treatment options for advanced breast cancer—the role of fulvestrant[J]. Eur J Cancer, 2005, 41(3): 346–356.
 - [11] Okubo S, Kurebayashi J, Otsuki T, et al. Additive antitumour effect of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib(Iressa, ZD1839) and the antiestrogen fulvestrant (Faslodex, ICI 182,780) in breast cancer cells[J]. Br J Cancer, 2004, 90(1):236–244.
 - [12] Bernsdtorf M, Ingvar C, Jørgensen L, et al. Effect of adding gefitinib to neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor negative early breast cancer in a randomized phase II trial[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 126(2):463–470.
 - [13] Lui VW, Lau CP, Ho K, et al. Anti-invasion, anti-proliferation and anoikis-sensitization activities of lapatinib in nasopharyngeal carcinoma cells.[J] Invest New Drugs, 2011, 29(6): 1241–1252.
 - [14] Xu BH, Jiang ZF, Chua D, et al. Lapatinib plus capecitabine in treating HER-2-positive advanced breast cancer: efficacy, safety, and biomarker results from Chinese patients[J]. Chin J Cancer, 2011, 30(5): 327–335.
 - [15] Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER-2-positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 355(26): 2733–2743.
 - [16] Lin NU, Diéras V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER-2-positive breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(4): 1452–1459.
 - [17] Frampton JE. Lapatinib: a review of its use in the treatment of HER-2-overexpressing, trastuzumab-refractory, advanced or metastatic breast cancer [J]. Drugs, 2009, 69(15): 2125–2148.
 - [18] Johnston S, Pippen Jr, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(33): 5538–5546.
 - [19] Jagiello-Gruszfeld A, Tjulandin S, Dobrovolskaya N, et al. A single-arm phase II trial of first-line paclitaxel in combination with lapatinib in HER-2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. Oncology, 2010, 79(1-2): 129–135.
 - [20] Pal SK, Childs BH, Pegram M. Triple negative breast cancer: unmet medical needs [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 125(3): 627–636.
 - [21] Gholam D, Chebib A, Hauteville D, et al. Combined paclitaxel and cetuximab achieved a major response on the skin metastases of a patient with epidermal growth factor receptor-positive, estrogen receptor-negative, progesterone receptor-negative and human epidermal growth factor receptor-2-negative (triple-negative) breast cancer[J]. Anti-cancer Drugs, 2007, 18(7): 835–837.
 - [22] Baselga J, Gomez P, Awada A, et al. The addition of cetuximab to cisplatin increases overall response rate (ORR) and progression-free survival (PFS) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II study (BALI-1)[J]. Ann Oncol, 2010, 21(Suppl 8): Abstr 2740.
 - [23] Bianchi G, Loibl S, Zamagni C, et al. Phase II multicenter, uncontrolled trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer[J]. Anticancer Drugs, 2009, 20(7): 616–624.
 - [24] Gradishar WJ. A double-blind, randomized phase 2b study evaluating the efficacy and safety of sorafenib compared to placebo when administered in combination with paclitaxel in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer[C]. SABCS, 2009, Abstr 44.
 - [25] Baselga J. SOLTI-0701: a multinational double-blind, randomized phase 2b study evaluating the efficacy and safety of sorafenib compared to placebo in combination with capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer[C]. SABCS, 2009, Abstr 45.
 - [26] Spiegel DR, Hainsworth JD, Burris HA 3rd. A pilot study of adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel and sorafenib in women with node-positive or high-risk early-stage breast cancer [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2011, 9(4):280–286.
 - [27] Wildiers H, Fontaine C, Vuylsteke P, et al. Multicenter phase II randomized trial evaluating antiangiogenic therapy with sunitinib as consolidation after objective response to taxane chemotherapy in women with HER-2-negative metastatic breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 123(2):463–469.
 - [28] Robert NJ, Saleh MN, Paul D, et al. Sunitinib plus paclitaxel versus bevacizumab plus paclitaxel for first-line treatment of patients with advanced breast cancer: a phase III, randomized, open-label trial [J]. Clin Breast Cancer, 2011, 11(2): 82–92.
 - [29] Barrios CH, Liu MC, Lee SC, et al. Phase III randomized trial of sunitinib versus capecitabine in patients with previously treated HER-2-negative advanced breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 121(1): 121–131.