

表皮生长因子受体及其靶向治疗在乳腺癌研究中的进展

Progress in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Its Targeted Therapy for Breast Cancer // LIAO Ming-juan, CHEN Hong-feng

廖明娟, 陈红凤

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

摘要:表皮生长因子受体(EGFR)在人类多种恶性实体肿瘤中存在过表达或突变,并通过介导多种途径的信号通路调控细胞的生长、分化、增殖、黏附、迁移和存活等,常与预后不良、转移快、短期复发、生存期短等相关。全文简单介绍了EGFR的结构和功能特点,并对近年来EGFR与乳腺癌发生发展的关系及其靶向治疗等方面的研究现状进行综述,为以EGFR为靶点的乳腺癌治疗研究提供参考。

关键词:受体;表皮生长因子;乳腺肿瘤;靶向治疗

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2012)05-0386-04

乳腺癌是威胁女性的常见恶性肿瘤之一,原因之一就是表皮生长因子受体家族 ErbB 激活不同的信号通路在上皮肿瘤中助于细胞生存、增殖等。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在乳腺癌中经常过表达,并且和恶性肿瘤表型、预后差有关,临床上EGFR已成为重要的治疗靶点。

1 EGFR 家族

EGFR 是人表皮生长因子受体家族 ErbB 成员之一。ErbB 家族由四个相近的酪氨酸激酶受体(RTKs)组成:分别为EGFR/HER1/ErbB-1、HER2/ErbB-2/Neu、HER3/ErbB-3、HER4/ErbB-4。这些受体都是由胞外配体结合区、跨膜亲脂区以及胞内受体酪氨酸激酶区域(RTK)组成^[1]。这些受体存在于细胞膜,能和配体结合以激活。多肽类表皮生长因子(EGF)家族和ErbB受体结合,根据受体特异性,这些配体被分成三类:第一类:包括表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子- α (transforming growth factor alpha, TGF- α)、双调蛋白

(amphiregulin, AREG)和 epigen (EPG), 和EGFR 特异性结合;第二类:包括 betacellulin(BTC)、肝素结合 EGF 样生长因子 (heparin-binding EGF, HB-EGF) 和外调蛋白(epiregulin, EPI), 与EGFR 和 ErbB4 结合;第三类:主要是 neuregulins(NRGs), 根据它们的结合能力,又可分成两个亚组:NRG-1、NRG-2 和 NRG-3、NRG-4, 前者能和 ErbB3、ErbB4 结合, 而后者只和 ErbB-1 结合^[1,2]。它们以完整的膜蛋白表达而存在, 基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinase, MMPs)释放可溶、成熟的配体使其裂开。配体结合受体使其构象改变, 形成同源二聚体;受体也可与其他ErbB受体形成异源二聚体, 二聚体诱导胞内高度保守的激酶残端发生交联磷酸化, 即一个受体使另外一个受体上特定酪氨酸残基磷酸化, 紧接着激活一些下游的信号, 例如 MAPK/ERK1/2 和 PI3K/Akt, 从而调节细胞增殖、生存、迁移、发生、转移等。目前尚未发现 HER-2 有直接的配体激活作用, 但它能和 ErbB 家族其他成员优先形成异源二聚体。HER-3 以激酶区受损为特点, 和 HER-2 形成异源二聚体^[3]。

2 EGFR 与乳腺癌发生发展的关系

ErbB 信号在正常细胞中被严格控制, 然而, 在肿瘤细胞中 ErbB 的表达改变、配体过表达将导致异常的自分泌或旁分泌刺激, 以及突变均可致酪氨

基金项目:国家自然科学基金(81072816)

通讯作者:陈红凤, 教授, 主任医师, 博士生导师, 博士; 上海中医药大学附属龙华医院乳腺外科, 上海市宛平南路 725 号 (200032); E-mail: chhfluk@yahoo.com.cn.

收稿日期:2011-07-07; **修回日期:**2011-11-23

酸激酶激活增加,从而促进细胞增殖、分化、血管生成、凋亡抑制等,因此有助于肿瘤生长、转移等。EGFR在许多实体瘤中表达或过表达,包括结直肠癌、非小细胞肺癌、头颈部肿瘤、卵巢癌、乳腺癌等,并且和疾病进展、放化疗耐药、预后差有关。20多年前科学家发现30%浸润性乳腺癌中EGFR、HER-2过表达,并且和肿瘤复发时间以及总生存率(OS)相关^[4,5]。EGFR在三阴性乳腺癌中过表达超过一半,但是在所有乳腺癌中占15%^[6]。Stebbing等^[7]研究发现在810例乳腺癌中EGFR表达阳性率为9.8%,EGFR的表达水平和肿瘤病理分级、ER(-)相关,但并未得出EGF和ER之间存在交叉的结论。

EGFR及其配体在乳腺癌中的作用被广泛研究。一些研究表明,EGF、TGF- α 或AREG和肿瘤体积大、侵袭性强相关^[8-10]。然而,有研究并不认为配体表达和预后相关^[11,12]。研究结果的差异可能是因为免疫组化分析肿瘤组织样本的配体是检测不成熟的、跨膜形成的配体,然而信号有可能被成熟的可溶的配体驱动。Viale等^[13]研究发现EGFR的配体TGF- α 、EGFR/ErbB3/ErbB4的配体NRG-2的表达在ER(-)肿瘤中高于ER(+)肿瘤,同样,负责使EGFR配体成熟的ADAMs和MMPs的表达,ER(-)肿瘤高于ER(+)肿瘤。Basal(基底细胞样)乳腺癌中低水平的EGFR表达和转移发生率下降有关。基因表达特征和免疫组化研究发现50%~70%的Basal乳腺癌有EGFR的表达^[14]。而Basal乳腺癌中EGFR的表达和TGF- α 、ADAM-17相关^[15]。因此,相当大部分的Basal乳腺癌自分泌TGF α -EGFR信号,这可以用来解释这种肿瘤预后差的原因之一^[15]。

相比之下,ER(+)肿瘤AREG高表达,但是EGFR表达并不提高^[16-18],类似于正常乳腺上皮细胞中的ER(+)阳性细胞表达AREG和少量的EGFR。AREG的发现和以前乳腺癌细胞株的报道一致,那就这种配体是雌激素调节的基因,但在ER(-)和ER(+)肿瘤中,都能被一些其他通路激活^[19,20],可能的解释就是:ER(+)乳腺癌有可能缺少自分泌EGFR信号,但是在微环境中能通过AREG旁分泌成纤维原样细胞样的EGFR信号。

3 EGFR在乳腺癌中的靶向治疗

临床上,EGFR是很重要的治疗靶点。目前最有

前景的靶向EGFR药物主要有两类^[21]:一是EGFR单克隆抗体(monoclonal antibody, MAb),主要作用在EGFR的胞外区,竞争性抑制配体与EGFR结合,阻止EGFR活化;二是可特异性抑制EGFR激酶活性的小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),它能直接作用于EGFR胞内区的酪氨酸激酶区域,干扰ATP的结合,抑制自身磷酸化,从而阻断EGFR通路的信号转导,另外TKI具有可口服给药,直接进入细胞内抑制靶酶等优点,因而倍受关注。

3.1 靶向EGFR的单克隆抗体

西妥昔单抗(cetuximab)是通过鼠抗EGFR抗体的Fv区与人IgG1重链和 κ 轻链恒定区构成的人、鼠嵌合IgG1单抗,通过阻断配体与EGFR结合而抑制肿瘤生长。一项西妥昔单抗单独治疗和加卡铂联合治疗三阴性转移性乳腺癌的随机试验中,虽然西妥昔单抗单独治疗组耐受性较好,但是疗效不佳,客观缓解率(RR)为6%,临床受益率(CBR)为10%,这组试验因此被中止,而西妥昔单抗加卡铂组RR为18%,CBR为27%^[22]。伊立替康、卡铂方案或者加西妥昔单抗治疗转移性乳腺癌的随机试验显示,西妥昔单抗并不能提高抗肿瘤性、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS),反而增加毒性。然而亚组分析显示,西妥昔单抗提高总RR和伊立替康、卡铂方案有关^[23]。

帕尼单抗(panitumumab)是一种完全人类IgG2单抗,有着较强的EGFR结合力,并且可阻断EGF和TGF- α 的结合,且人体不易对其产生免疫反应。但到目前为止,该制剂的临床试验还没有在乳腺癌患者中得以进行。

3.2 EGFR激酶小分子抑制剂(TKI)

吉非替尼(gefitinib)是第1个被美国食品与药品管理局(FDA)批准应用于临床治疗的可逆性酪氨酸激酶抑制剂,抑制EGFR的酪氨酸激酶区的自身磷酸化,从而抑制下游的信号^[24]。II期临床随机对照试验中激素受体阳性的转移性乳腺癌患者被分为阿那曲唑加吉非替尼组(45例)与阿那曲唑加安慰剂组(50例),联合治疗组PFS长于单独治疗组(OR: 0.55, 95%CI: 0.32~0.94; 中位PFS: 14.7个月 vs. 8.4个月)。临床受益率分别为49%和34%,客观缓解率为12%和2%^[25]。II期临床试验中激素受体阴性的早期乳腺癌患者接受4个疗程EC(表阿霉素+环磷酰胺)方案新辅助化疗,再加12周的吉非替尼或安

慰剂,结果显示:吉非替尼组和安慰剂组的 pCR(病理完全缓解率)分别为 17%(12/71)和 12%(9/73),OR 均为 10%(7/71、7/73),没有统计学意义。而吉非替尼组的血液毒性更大($P=0.15$),并且由于不良反应,吉非替尼组(9/94 vs. 2/86)的病人患者试验更多。然而亚组分析显示,三阴性乳腺癌 pCR 明显高于非三阴性乳腺癌患者($P=0.03$)^[26]。

厄洛替尼(erlotinib)是另一种被 FDA 批准应用于临床治疗的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂。在一项临床试验中,厄洛替尼单独治疗转移性乳腺癌患者,主要的副作用就是粉刺样皮疹、腹泻和无力^[27]。69 例患者中 1 例部分缓解(PR)。一项厄洛替尼加卡培他滨、多西紫杉醇治疗转移性乳腺癌的剂量升级的研究中,总缓解率为 67%,2 例患者完全缓解(CR),12 例部分缓解(PR)^[28]。根据临床前研究中的小鼠异种移植瘤模型的数据,给予 I~III 期浸润性导管癌术前口服厄洛替尼 6~14d,150mg/d,在 ER(+)肿瘤中 Ki67 表达下降,但是在 HER-2 过表达或三阴性乳腺癌中并不下降^[29]。

拉帕替尼(lapatinib)作为可逆的双重 EGFR 和 HER-2 抑制剂,与 ATP 竞争 HER-1、HER-2 胞内区域结合位点,从而干扰下游的 ERK1/2、PI3K/Akt 通路来调节细胞增殖、生存。比起吉非替尼和厄洛替尼,拉帕替尼从 EGFR 的离解率更慢,这可导致靶点下调延长^[30]。2007 年 3 月拉帕替尼联合卡培他滨被美国 FDA 批准用来治疗经蒽环类、紫杉类、曲妥珠单抗治疗的进展性乳腺癌或 HER-2 过表达的转移性乳腺癌患者。临床前研究发现在 HER-2 过表达的乳腺癌细胞株和肿瘤异体移植模型中,拉帕替尼和曲妥珠单抗产生协同治疗作用^[31]。III 期随机试验结果显示,相比拉帕替尼单独治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌,拉帕替尼和曲妥珠单抗联合治疗组产生协同治疗作用,能提高中位 PFS^[32]。拉帕替尼联合来曲唑与来曲唑加安慰剂治疗绝经后激素受体阳性的转移性乳腺癌的随机对照实验中发现,拉帕替尼联合来曲唑组可以提高 PFS (8.2 个月 vs 3.0 个月, $P=0.019$),且明显提高 CBR(48% vs 29%, $P=0.003$)^[33]。

4 小 结

乳腺癌中多存在 EGFR、HER-2 的过表达及

ErbB 信号传导通路的异常活化,目前针对这些靶点的许多临床前及临床研究,已取得了令人欣喜的结果,但研究新靶点药物抑制 EGFR 信号仍然很重要,随着对信号传导途径研究的深入和更多靶向药物的出现,将会给乳腺癌的治疗带来更大的希望,进一步提高乳腺癌患者的疗效和预后;但乳腺癌存在异质性,其发生过程是一个多因素、多步骤的复杂作用过程,其不同发展阶段的细胞内信号传导通路和致癌机制也不同,需进一步明确 ErbB 家族成员在乳腺癌作用机制及其相关靶点的关系;探索 EGFR 靶向治疗药物联合其他靶点治疗,或研制包括 EGFR 的多靶点治疗药物亦是当前需要关注的问题。

参考文献:

- [1] Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(5):341-354.
- [2] Harris RC, Chung E, Coffey RJ. EGF -receptor ligands[J]. *Exp Cell Res*, 2003, 284(1):2-13.
- [3] Press MF, Lenz HJ. EGFR, HER2 and VEGF pathways: validated targets for cancer treatment[J]. *Drugs*, 2007, 67(14): 2045-2075.
- [4] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene [J]. *Science*, 1987, 235(4785): 177-182.
- [5] Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer[J]. *Science*, 1989, 244(4905): 707-712.
- [6] Rimawi MF, Shetty PB, Weiss HL, et al. Epidermal growth factor receptor expression in breast cancer association with biologic phenotype and clinical outcomes[J]. *Cancer*, 2010, 116(5):1234-1242.
- [7] Stebbing J, Thiyagarajan A, Surendrakumar V, et al. Epidermal growth factor receptor status in early stage breast cancer is associated with cellular proliferation but not cross-talk[J]. *Clin Pathol*, 2011, 64(9):829-831.
- [8] Suo Z, Risberg B, Karlsson MG, et al. The expression of EGFR family ligands in breast carcinomas [J]. *Int J Surg Pathol*, 2002, 10(2):91-99.
- [9] Ma L, de Roquancourt A, Bertheau P, et al. Expression of amphiregulin and epidermal growth factor receptor in human breast cancer: analysis of autocrine and stromal-epithelial interactions[J]. *J Pathol*, 2001, 194(4):413-419.
- [10] Soares R, Pereira MB, Silva C, et al. Expression of TGF-alpha and EGFR in breast cancer and its relation to angiogenesis[J]. *Breast J*, 2000, 6(10):171-177.

- [11] Pawlowski V, Révillion F, Hebbar M, et al. Prognostic value of the type I growth factor receptors in a large series of human primary breast cancers quantified with a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(11):4217–4225.
- [12] Desruisseau S, Palmari J, Giusti C, et al. Clinical relevance of amphiregulin and VEGF in primary breast cancers[J]. *Int J Cancer*, 2004, 111(5):733–740.
- [13] Viale G, Rotmensz N, Maisonneuve P, et al. Invasive ductal carcinoma of the breast with the “triple-negative” phenotype: prognostic implications of EGFR immunoreactivity[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 116(2):317–328.
- [14] Burness ML, Grushko TA, Olopade OI. 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.
- [15] Kenny PA, Bissell MJ. Targeting TACE-dependent EGFR ligand shedding in breast cancer [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(2):337–345.
- [16] Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, et al. Gene expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer[J]. *Lancet*, 2005, 365(9640):671–679.
- [17] Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung [J]. *Nature*, 2005, 436(7050):518–524.
- [18] Bos PD, Zhang XH, Nadal C, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain[J]. *Nature*, 2009, 459(7249):1005–1009.
- [19] Rho JY, Wada-Kiyama Y, Onishi Y, et al. Expressional regulation of neuronal and cancer-related genes by estrogen in adult female rats[J]. *Endocr Res*, 2004, 30(2):257–267.
- [20] Britton DJ, Hutcheson IR, Knowlden JM, et al. Bidirectional cross talk between ERalpha and EGFR signalling pathways regulates tamoxifen-resistant growth [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 96(2):131–146.
- [21] Bernard-Marty C, Lebrun F, Awada A, et al. Monoclonal antibody-based targeted therapy in breast cancer: current status and future directions[J]. *Drugs*, 2006, 66(12):1577–1591.
- [22] Carey LA, Mayer E, Marcom PK, et al. TBCRC001: EGFR inhibition with cetuximab in metastatic triple negative (basal-like) breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(6):799–802.
- [23] O’Shaughnessy J, Weckstein DJ, Vukelja SJ, et al. Preliminary results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 106:32.
- [24] Baselga J. Targeting the epidermal growth factor receptor: a clinical reality[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(18 Suppl):41s–44s.
- [25] Cristofanilli M, Valero V, Mangalik A, et al. Phase II, randomized trial to compare anastrozole combined with gefitinib or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(6):1904–1914.
- [26] Bernsdorf 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.
- [27] Dickler MN, Cobleigh MA, Miller KD, et al. Efficacy and safety of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115(1):115–121.
- [28] Twelves C, Trigo JM, Jones R, et al. Erlotinib combination with capecitabine and docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a dose-escalation study[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(3):419–426.
- [29] Guix M, Granja Nde M, Meszoely I, et al. Short preoperative treatment with erlotinib inhibits tumor cell proliferation in hormone receptor-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(6):897–906.
- [30] Wood ER, Truesdale AT, McDonald OB, et al. A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (Lapatinib): relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(18):6652–6659.
- [31] Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3):1630–1639.
- [32] O’Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18):10–15.
- [33] Johnston S, Pippen J Jr, Pivov 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.