

·综述·

# 针对表皮生长因子受体的靶向治疗研究进展

钱 军, 秦叔逵\*

(南京八一医院全军肿瘤中心内科, 南京 210002)

**【摘要】** 部分上皮性肿瘤中存在着表皮生长因子受体(EGFR)的过度表达, EGFR的高表达与细胞恶变、肿瘤的增殖、转移和肿瘤血管形成等相关。以EGFR为靶点的抗肿瘤治疗具有特异、广谱、高效的特点。现综述目前已进入临床研究程序的针对EGFR的分子靶向药物研究进展。

**【关键词】** 靶向治疗; 表皮生长因子; 肿瘤治疗

**【中图分类号】** R730.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-5048(2004)03-0285-04

20世纪50年代, Cohen等在研究神经生长因子时, 发现并分离出一种活性因子, 因其能直接刺激表皮的生长与角化, 故命名为表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)。20年后, 一个170KD、由1186个氨基酸残基组成的跨膜表皮生长因子受体(EGFR)被发现。1981年Shih等在脑细胞瘤中发现了原癌基因neu。由于neu基因、EGFR基因与禽类红白血病病毒癌基因V-erbB具有同源序列, 现将EGFR基因命名为C-erbB-1(HER-1), neu基因命名为C-erbB-2(HER-2)。近年来, 又陆续发现了C-erbB-3(HER-3)和C-erbB-4(HER-4), 由此组成了EGFR家族<sup>[1]</sup>, 此家族均是具酪氨酸蛋白激酶活性的生长因子受体, 具有高度同源的氨基酸序列及相似的结构特征, 但配体各不相同, 具有不同的调节功能。现已知它们的基因分别定位于7p13.2~12.1、17q12~21.3、12q11~13和2q33, 并分别编码p170<sup>erbB1</sup>、p185<sup>erbB2</sup>、p160<sup>erbB3</sup>和p180<sup>erbB4</sup>。

约三分之一的上皮性肿瘤中都存在着EGFR的过度表达。EGFR的表达与细胞恶变、肿瘤的增殖、转移和肿瘤血管形成等相关, EGFR的高表达往往提示肿瘤患者愈后较差。因此, EGFR及其信号传递过程可以作为抗肿瘤治疗的新靶点, 以EGFR为靶点的抗肿瘤治疗可能具有特异、广谱、高效的特点。目前, 已进入研究程序的包括: ①抗受体的单克隆抗体; ②受体免疫毒素及结合免疫毒

素的配体; ③小分子酪氨酸酶抑制剂; ④抗基因转录的反义寡核苷酸序列; ⑤EGFR信号下传通道抑制剂。下面将着重介绍已进入临床研究的部分制剂。

## 1 抗EGFR的单克隆抗体

### 1.1 IMC-C225<sup>[2-4]</sup>

IMC-C225(cetuximab, Erbitux)是目前临床上最为先进的抗EGFR人/鼠嵌合单克隆抗体, 它可以高效结合于ERGF的细胞外段, 有效阻断配体与EGFR的结合, 抑制受体磷酸化。实验研究还发现IMC-225可诱导EGFR发生内在化和降解。该制剂目前已完成II期临床试验, 进入待批阶段。

IMC-225的抗肿瘤作用主要表现在以下几个方面: ①通过抑制配体与EGFR的结合, 抑制生长因子激活细胞有丝分裂信号的下传, 抑制肿瘤细胞增殖; ②上调细胞周期抑制蛋白p27的表达, 抑制细胞进入DNA合成期; ③上调促凋亡基因Bax的表达, 抑制抗凋亡基因Bcl-2的表达并促进其失活, 诱导癌细胞发生程序化死亡; ④抑制促血管形成因子如血管内皮生长因子(VEGF)、纤维母细胞生长因子(bFGF)和白介素8(IL-8)等的产生, 减少新生毛细血管的数量, 抑制肿瘤血管的形成; ⑤抑制基质金属蛋白酶(该酶是肿瘤细胞粘附的关键酶)的表达和活性, 从而减少肿瘤细胞的转移和浸润; ⑥

\*【收稿日期】 2003-12-29 【\*通讯作者】 Tel: 025-84401039

体内外实验表明,与多种细胞毒性化疗药物,如环磷酰胺、阿霉素、紫杉醇、多西紫杉醇、吉西他滨、顺铂和拓扑替康等,有协同抗肿瘤作用;对放疗有增敏作用,晚近的研究还提示 IMC-225 与抗 HER-2 的单抗有协同作用。

在 I 期临床试验中,观察到 IMC-C225 在 5~400 mg/m<sup>2</sup> 的剂量范围内耐受性良好,副反应多为轻~中度,常见的有乏力(18%)、发热(16%)、恶心(16%)和痤疮样皮肤改变(15%),过敏反应常见于首次用药中,对症处理能缓解。推荐 II 期临床试验的周剂量为 250 mg/m<sup>2</sup>。在随后的观察中,治疗肾癌有效率为 2%(1/54),同时有 25% 的患者病情稳定超过 6 个月。联合健择(Gemcitabine)治疗胰腺癌有效率为 12%(PR),稳定(SD)39%。联合依立替康对耐药的结直肠癌有效率为 23%。令人鼓舞的是,在一组 63 例以铂类为基础的化疗失败后的头颈部肿瘤患者中,再次应用顺铂并联合 IMC-C225 取得了 24% 的客观缓解率,49% 的患者病情持续稳定;另一组 15 例头颈部肿瘤患者联合放疗,有效率为 100%,其中 87%CR(完全缓解),13%PR(部分缓解),而既往认为这类患者单用放疗的缓解率为 40%~60%。目前,在头颈部肿瘤 IMC-C225 联合顺铂或放疗的 III 期临床试验已取得良好结果。

## 1.2 ABX-EGF<sup>[3]</sup>

ABX-EGF 是一个完全人源化的单克隆免疫球蛋白,减少了免疫原反应的发生,高效结合于 EGFR,阻止后者与体内配体的结合及随后的生物学效应。在人类移植性肿瘤 A431 的实验中显示了优越的疗效。现正在进行 I 期临床试验,有 29 例晚期肿瘤入组,包括肾癌、前列腺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、食道癌和结直肠癌,周剂量为 0.01~1 mg/m<sup>2</sup>,连续用药 4 周,目前尚未观察到剂量限制性毒性,在 1 例前列腺癌和 1 例食道癌患者中已看到有效的苗头。

## 1.3 曲妥珠单抗

曲妥珠单抗(trastuzumab),商品名赫赛汀(Herceptin),罗氏制药有限公司产品,已于 1998 年 9 月经 FDA 批准上市用于肿瘤治疗。是一种重组 DNA 衍生的人源化单克隆抗体,可特异性结合 HER-2 受体的细胞外部分 p185<sup>erbB2</sup>。临床前研究提示其抗肿瘤机制主要为下调 HER-2 基因,拮抗 HER-2 的促生长作用;介导抗体依赖细胞介导的细胞毒作

用(ADCC);抗肿瘤血管形成作用;增强化疗药物的细胞毒作用。

HER-2 基因主要在胚胎发育时开始表达,成年后正常组织仅有微量表达。在 20%~30% 乳腺癌患者有 HER-2 基因的扩增或过度表达,另外在卵巢癌、肺癌、胃癌及前列腺癌等也可测出过表达。一般认为 HER-2 过表达的乳腺癌患者易早期复发,生存率降低,对常规化疗及内分泌治疗效果差。

基于临床前研究, I 期临床试验推荐临床用法为负荷量 4 mg/kg,维持量 2 mg/kg,首次静脉滴注时间超过 90 分钟<sup>[9]</sup>。在随后欧美 II 期多中心临床研究中,采用上述推荐的用法,单药治疗 222 例 HER-2 过表达的既往多程化疗失败的晚期乳腺癌,有效率 15%,其中完全缓解 8 例(4%),微效 6%,稳定 29%,中位缓解时间 9.1 月,中位生存期 13 月,中位疾病进展时间 3.1 月。最大的一组研究单药治疗了 3213 个 HER-2 过表达的复治晚期乳腺癌患者,有效率 16%,完全缓解 4%,中位疗效持续时间是 9.1 月。研究提示,Trastuzumab 与多种化疗药物如紫杉醇、多西紫杉醇、阿霉素、顺铂、卡铂和长春瑞滨具有协同抗癌作用<sup>[7]</sup>,但与阿霉素联合应用时心脏毒性明显,应予注意。

现一般推荐在 HER-2 过表达的转移性乳腺癌中,赫赛汀联合紫杉类药物可作为一线治疗,单药应用赫赛汀可作为二线或三线治疗;对其远期疗效及最佳的联合治疗方案尚待进一步观察;对赫赛汀在乳腺癌新辅助治疗和辅助治疗中的地位正在研究中<sup>[8]</sup>。

## 1.4 其它

h-R3 是一个连接了放射性同位素镱-188 的抗 EGFR 的单抗<sup>[9]</sup>,可用来作为放射免疫治疗或诊断工具;EMD72000 在临床 I 期试验中对进展期的头颈部肿瘤有一定疗效<sup>[10]</sup>,这两个单抗目前已进入 II 期临床研究阶段。

## 2 EGFR 的小分子抑制物

### 2.1 ZD1839

又称 Iressa<sup>[11]</sup>、Gefitinib,系阿斯利康公司产品,在日本和英国已经上市。通过与 ATP 竞争性结合 EGFR 胞内的酪氨酸激酶,抑制信号的下传达到抗肿瘤作用,体外试验证实对多个表达 EGFR 的瘤株如前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、小细胞肺癌、

非小细胞肺癌等有抑制作用。体内外试验均提示与 Trastuzumab 有协同作用。

在欧美及日本进行的 I 期临床试验显示, ZD1839 口服治疗实体肿瘤病人耐受性良好, 剂量限制性毒性为腹泻, 多在大于 700 mg/d 剂量组出现, 其它常见毒副反应有皮疹、转氨酶升高、恶心、食欲下降, 但多为轻度, 且无累积性。在非小细胞肺癌中疗效突出。

目前全球有四个较大的随机临床试验开展<sup>[12]</sup>, IDEAL (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer) 1 和 2 均选取对铂类耐药的中晚期肺癌患者, 单药应用 ZD1839。IDEAL1 在欧共体和日本进行, IDEAL2 在美国进行。IDEAL1 已基本完成, 共 210 例患者入组, ZD1839 的剂量为 250 mg 和 500 mg 两组, 客观有效率分别为 18.4% 和 19.0%, 两组均有 50% 以上的患者病情持续稳定超过 2 个月, 肿瘤控制率为 54.4% 和 51.4%, 疾病中位进展时间为 2.75 月, 中位生存期 7.6 月和 7.9 月。IDEAL2 研究有 216 例入选, 也分为 250 mg 和 500 mg 两个剂量组, 有效率为 11.8% 和 8.8%, 肿瘤控制率为 42.2% 和 36.0%, 中位生存期 6.5 月和 5.9 月。结果表明, ZD1839 在耐药性非小细胞肺癌中有确切的治疗作用, 其生存期延长较最好的支持治疗相比有显著差异。因 500 mg/d 的剂量与 250 mg/d 相比, 除毒性有所增加外, 有效率和生存期并未见相应的提高, 故推荐临床使用 250 mg/d 的剂量。与 IDEAL 试验同期进行的是 INTACT (Iressa Non-small Cell Lung Cancer Trial Assessing Combination Treatment) 1 和 2 试验, 均为治疗初治的中晚期非小细胞肺癌的多中心随机 III 期临床试验, 前者为 ZD1839 联合 GP 方案 (健择 + 顺铂), 后者为 ZD1839 联合 TP 方案 (紫杉醇 + 卡铂), 两个试验均有 1000 例以上患者, 研究结果将确立 ZD1839 在一线治疗非小细胞肺癌中的地位。目前 INTACT1 试验在欧洲的初步报告示 ZD1839 联合 GP 方案与单用 GP 方案相比, 中位生存期和中位疾病进展时间相似, 但这一结果有待于更多病例的证实。

除了在肺癌中的研究, NCI 和阿斯利康公司还组织了多个临床的 I、II 和 III 期试验研究 ZD1839 在其它实体肿瘤中的作用。值得注意的是, 2002 年 10 月在日本有报道 39 例服用 Iressa 的患者死于间质性肺炎, 随着观察时间的延长, 类似病例数有增

多趋势, 这已经引起了医学界的关注, 使该药通过 FDA 和广泛应用受到明显阻滞。这也提醒我们以表皮生长因子受体为靶点的分子靶向治疗并非十全十美, 在关注疗效的同时应警惕其严重的毒副反应。

## 2.2 OSI-774

又称 Erlotinib、Tarceva、CP-358, 为新型的低分子量的 quinazolin 衍生物, EGFR 酪氨酸激酶抑制剂, 与 ATP 竞争性结合与 EGFR 的胞内部分, 抑制 TPK 的活性和磷酸化。实验研究还发现可诱导细胞周期抑制蛋白 P27 的表达, 使癌细胞阻滞于 G1 期, 体外实验观察到用药后可诱导癌细胞凋亡的发生<sup>[13]</sup>。

I 期临床试验<sup>[14]</sup> 推荐 150 mg/d, 连续口服 3 周, 每 4 周重复。剂量限制性毒性为腹泻和皮疹。目前 II 期临床试验主要集中在肾癌、非小细胞肺癌、结肠癌和头颈部肿瘤等。有二项 II 期临床试验开展 OSI-774 联合化疗治疗胰腺癌和非小细胞肺癌, 目前尚未得出结论。

## 2.3 CI-1033

又称为 PD183805, 是一个小分子的抑制剂, 与 ZD1839 和 OSI774 不同的是, 它不可逆的结合并抑制所有 ErbB 受体 (erbB-1、2、3、4)。已在进行临床 I 期试验, 也是口服给药。与该类制剂类似的是, 毒副反应主要是腹泻、恶心、皮疹、过敏反应。I 期临床中已观察到 1 例头颈部肿瘤取得部分缓解<sup>[15]</sup>。

## 2.4 PKI-166

又称 CGP59326, 是一个可逆性的吡咯嘧啶抑制剂, 结合于 EGFR 酪氨酸激酶, 抑制 EGFR 的磷酸化。在动物实验中还发现可抑制血管形成和诱导凋亡。目前正在欧美进行 I 期临床试验, 已观察到的毒副反应主要有腹泻、恶心、呕吐、乏力、皮疹、转氨酶升高<sup>[16]</sup>。

## 2.5 其它

GW2016<sup>[17]</sup>, 也称 GW572016, 是一个 EGFR 和 erbB-2 受体酪氨酸酶的抑制剂; EKB569<sup>[18]</sup> 是一个不可逆的 EGFR 酪氨酸酶的抑制剂, 这二个产品目前均在进行 I 期临床试验。

## 3 结 语

EGFR 及其相关理论的研究目前已成为抗肿

瘤研究的一个热点, 并且已成功应用于临床, 当然, 以 EGFR 为靶点的抗肿瘤治疗仍存在一定的不足之处, 如主要应用于 EGFR 高表达的肿瘤、有一定的毒性、有些疗效尚不能令人满意等, 但这一领域的研究为抗肿瘤治疗提供的新的思路。正如美国国立癌症研究所主席 Eschenbach 在 2002 年 ASCO 会议上提出的肿瘤治疗手段在 20 世纪是“寻找和破坏”, 而 21 世纪将是“靶向和控制”, 分子靶向治疗是 21 世纪抗肿瘤治疗的重大方向。

### 【参考文献】

- [1] Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer. Signaling mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(Suppl 4): 3-8.
- [2] Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy—focus on cetuximab [J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(1): 16-22.
- [3] Shin DM, Donato NJ, Perez SR, et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C225 and cisplatin in patients with head and neck cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(9): 1204-1213.
- [4] Hollywood E. Clinical issues in the administration of an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, IMC-C225 [J]. *Semin Oncol Nurs*, 2002, 18(2 Suppl 2): 30-35.
- [5] Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, et al. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2001, 38(1): 17-23.
- [6] Baselga J. Clinical trial of signal-agent Trastuzumab (Herceptin) [J]. *Semin Oncol*, 2000, 27(5 Suppl 9): 20-26.
- [7] Fomier M, Esteva FJ, Seidman AD. Trastuzumab in combination with chemotherapy for treatment of metastatic breast cancer [J]. *Semin Oncol*, 2000, 27(6 Suppl 11): 38-45.
- [8] Kate MK, Caroline MP. Trastuzumab: A review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER-2 [J]. *Drugs*, 2002, 62(1): 209-243.
- [9] Gonzalez B, Casaco A, Alvarez P, et al. Radiotoxicity of h-R3 mono-

clonal antibody labeled with 188Re administered intracerebrally in rats [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2000, 19(6): 684-692.

- [10] Bier H, Hoffmann T, Hauser U, et al. Clinical trial with escalating doses of the antiepidermal growth factor receptor humanized monoclonal antibody EMD72000 in patients with advanced squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2001, 47(6): 519-524.
- [11] Ranson M, Mansoor W, Jayson G. ZD1839 (IRESSA): a selective EGFR-TK inhibitor [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2002, 2(2): 161-168.
- [12] Baselga J, Yano Y, Giaccone G, et al. Initial results from a phase II trial of ZD1839 (Iressa) as second- and third-line monotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(Suppl): 630[abstract].
- [13] Hidalgo M, Malik S, Rowinsky E, et al. Inhibition of the epidermal growth factor receptor by OSI-774, a specific EGFR inhibitor in malignant and normal tissues of cancer patients [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20: 28 [abstract].
- [14] Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(15): 3267-3279.
- [15] Zinner RG, Nemunaitis JJ, Donato NJ, et al. A phase I clinical and biomarker study of the novel pan-erbB tyrosine kinase inhibitor, CI-1033, in patients with solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(Suppl): 566[abstract].
- [16] Hoekstra R, Dumez H, Eskens F, et al. A phase I and pharmacologic study of intermittent dosing of PKI166, a novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, administered orally to patients with advanced cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(Suppl): 585.
- [17] Mullin RJ, Alligood KJ, Allen PP, et al. Antitumor activity of GW2016 in the EGFR positive human head and neck cancer xenograft HN5 [J]. *Proc Am Assoc Clin Res*, 2001, 42: Abstract 4579.
- [18] Hidalgo M, Erlichman C, Rowinsky EK, et al. Phase I trial of EKB-569, an irreversible inhibitor of the epidermal growth factor receptor, in patients with advanced solid tumors [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, 21: Abstract 65.

## Research Advances in the Targeting of Epidermal Growth Factor Receptor

QIAN Jun, QIN Shu-Kui

(Cancer Centre, Nanjing Bayi Hospital, Nanjing 210002, China)

**【ABSTRACT】** This paper reviewed the research progress of target anticancer drug about epidermal growth factor receptor (EGFR).

**【KEY WORDS】** Targeted therapy; Epidermal growth factor; Cancer therapy