

文章编号: 1005-6947(2013)08-1069-05

· 文献综述 ·

EGFR 分子靶向治疗肝胆肿瘤的研究进展

邢荣春 综述 郑军 审校

(三峡大学第一临床医学院 / 宜昌市中心人民医院 普通外科, 湖北 宜昌 443003)

摘要

随着对肝胆肿瘤研究的不断深入, 针对癌细胞异常通路和靶点的药物已经取得了很大的进展。目前针对表皮生长因子受体(EGFR)分子靶向药物已广泛应用于肝胆肿瘤的治疗, 相对于传统化疗药物其已显现出其独特的优势, 但其长期应用易出现耐药。笔者就EGFR分子靶向治疗在肝胆肿瘤中的临床应用及其耐药机制方面进行综述, 以期能对临床治疗提供新的思路。

关键词

肝肿瘤 / 治疗; 胆道肿瘤; 受体, 表皮生长因子; 综述文献

中图分类号: R735.7 文献标志码: A



DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.08.024
<http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3607.shtml>

EGFR-targeted therapy for hepatobiliary cancers: recent progress

XING Rongchun, ZHENG Jun

(Department of General Surgery, the First Clinical Medical College, Three Gorges University, Yichang, Hubei 443003, China)

Corresponding author: ZHENG Jun, Email: zhengjun1995@163.com

ABSTRACT

With the growth of research on hepatobiliary cancers, great progress has been achieved in the development of drugs targeting the abnormal pathways or molecules in cancer cells. At present, the drugs targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR) has been widely used in hepatobiliary cancer therapy, and has exhibited unique advantages compared to traditional chemotherapy drugs, but may still give rise to drug resistance in long term use. This paper mainly addresses the clinical application of EGFR-targeted therapy in hepatobiliary cancers and the mechanisms of resistance, with the purpose of providing new insights for clinical practice.

KEY WORDS

Liver Neoplasms; Biliary Tract Neoplasms; Receptor, Epidermal Growth Factor; Review

CLC number: R735.7 Document code: A

DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.08.024

肝胆肿瘤是临床常见的腹部肿瘤, 发病率逐年升高, 而中晚期患者普遍预后不良, 其临床

上治疗不满意的主要原因是外科手术不容易彻底切除, 且大多数肿瘤普遍对化放疗不敏感。随着对恶性肿瘤基础研究的不断深入, 近年来研究发现EGFR高表达或突变以后异常活跃, 不断将表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)刺激的信号传入细胞内, 导致细胞无限制增殖, 最终发生局部浸润和远处转移。文献^[1-2]报道患者EGFR的过高表达与肿瘤的恶性程度、浸润转移

收稿日期: 2013-06-11; 修订日期: 2013-08-01。

作者简介: 邢荣春, 三峡大学第一临床医学院 / 宜昌市中心人民医院住院医师, 主要从事普通外科肿瘤治疗方面的研究。

通信作者: 郑军, Email: zhengjun1995@163.com

情况、不良预后均有密切关系,是一个重要的分子靶点。因此,近年来针对EGFR的分子靶向治疗药物不断被开发并逐渐用于临床,分子靶向治疗也在临床试验中取得了令人鼓舞的结果,然而,药物治疗的耐药性又成为了突出问题,其耐药机制问题已成为当今研究的热点。

1 EGFR的生物学性状及其分子靶向治疗的研究现状

EGFR是具有酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)的细胞膜表面受体,由原癌基因c-erbB-1所编码,分子量为170 kD。EGFR结构包括3个区域:胞外区、跨膜区和具有TK活性的胞内区。EGFR的配体如EGF与受体结合后,可以使受体发生二聚体化并改变了受体的构象,然后激活其中的酪氨酸激酶,表现为受体自身的酪氨酸残基发生磷酸化。磷酸化后的酪氨酸激酶募集含SH2结构域的信号转导蛋白,然后激活下游的多个信号途径,包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK),磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinases/Akt),信号转导和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)。上述信号的异常活化最终导致细胞诸多转录因子异常活跃并逐渐发生增殖失控、凋亡抑制等各种恶性肿瘤细胞特有的生物学行为^[3-4]。

目前针对EGFR开展的分子靶向治疗有两大类^[5]。一类是进入细胞内的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),系与ATP竞争结合酪氨酸激酶并间接抑制其功能的小分子化合物。常见的EGFR-TKI包括吉非替尼(gefitinib, tarceva, ZD1839),厄洛替尼(erlotinib), PD153035。另一类是EGFR单克隆抗体,主要作用于EGFR的细胞外区域,和各种配体(如EGF, TGF- β)竞争结合并导致EGFR失去活性,包括西妥昔单抗(cetuximab)和帕尼单抗(panitumumab)。

2 EGFR分子靶向治疗在肝癌(HCC)治疗中研究与应用

通过对HCC发生最本质的分子机制研究,新的治疗靶点不断被发现,认为HCC的发生与

EGFR密切相关,分子靶点治疗药物不断被开发。索拉菲尼是TKI一类药物,被证实对进展期HCC有效,III期临床治疗试验发现,Child A级患者的治疗非常有益^[6]。HCC抗-EGFR治疗是通过调节EGFR及其配体在肝癌发生中的作用^[7]和HCC细胞系及组织中的EGFR的表达^[8-9]。一些研究^[10-12]已经证实大多数HCC肿瘤样本细胞存在EGFR有超表达。最近对TKI埃罗替尼在不同分期HCC患者中治疗效果进行评估,在38例HCC患者对埃罗替尼II期临床试验中评估中,88%的患者存在EGFR/HER1的表达,32%的患者在6个月内无进展,3例患者获得部分缓解。在59%患者显示出疾病被控制,整体中位生存时间达13个月^[13]。Thomas II期临床试验显示,共40例晚期HCC患者,未见完全缓解和部分缓解,但4个月内无进展生存率达43%,整体的中位生存期为43周(10.75个月),认为埃罗替尼对HCC的疾病控制作用轻微,同时该研究指出肝癌患者EGFR表达程度的高低与治疗效果无明显相关性,作者在与历史控制对照组相比后得出埃罗替尼可以延长患者的无进展期时间。另外在一些II期临床试验中埃罗替尼显示出一定的HCC抑制作用,但其有效性及安全性仍有待于大样本III期临床试验的检验。近期的2期临床试验评估了西妥昔单抗与埃罗替尼联合应用治疗进展期HCC患者的疗效,入选的40例患者中,治疗16周后无进展生存时间的有效率为达62.5%,有10例患者显示部分治疗效果,被证实总体有效率为25%,中位的无进展生存期为39周,中位的总体生存时间为68周,所以作者认为联合用药有更有效更强的抗肿瘤活性,但是只有进一步的随机控制实验才能证实其有效性^[14]。

至于西妥昔单抗单一药物治疗进展期HCC方面,最近报道不一,一项研究结果为:30例患者在接受西妥昔单抗单一药物治疗基本无反应,只有5例患者能基本稳定疾病,研究^[15]显示并没有很好的治疗效果。在另外一项对西妥昔单抗单一药物治疗的效果的评估中,分析了32例患者,27例评估被认为对肿瘤有一定治疗效果。44.4%(12/27)的患者在至少8周的治疗后可以稳定疾病。55.6%(15/27)患者对西妥昔单抗几乎无反应,中位的疾病进展时间为8周,对染色体荧光原位杂交的评估发现某些可以替代的肿瘤标记物与细胞生成异常间没有关系。甚者,21个肿瘤

样本中仅仅只有5例EGFR呈阳性表达而没有基因扩增^[16]。最近有2期的临床试验分析了西妥昔单抗联合吉西他滨和奥沙利铂(GEMOX)的效果,45例未经治疗的进展期HCC患者,有20%有确切的化疗效果,40%的患者可以稳定疾病,中位的无进展时间和总体生存时间分别为4.7和9.5个月,1年的生存率为40%^[17]。西妥昔单抗联合GEMOX方案治疗晚期肝癌的临床研究显示出较高的反应率,未来西妥昔单抗与其他抗肿瘤药物联合治疗晚期肝癌值得进一步研究。

3 EGFR分子靶向治疗在胆管癌治疗中研究与应用

EGFR在一些实体肿瘤的过表达和在肿瘤细胞中的无限增殖的重要作用,为胆管癌的EGFR分子靶点治疗提供了一条新的途径。一些研究^[18]表明EGFR在胆管细胞癌中经常性的过表达。另外,有报道称胆管细胞癌细胞中的持续的EGFR的过表达是由于缺陷受体的内化作用。肝外的胆管细胞癌EGFR的过表达被认为与大体观肿瘤类型,淋巴转移,肿瘤分期,淋巴管的侵犯和周围神经侵犯有关。EGFR高水平表达和活化增加了肝内胆管细胞癌的复发风险。最近一项新的研究^[19]表明,在15.7%的胆囊癌,11.5%和5.1%的肝外胆管细胞癌存在ErbB-2的过表达。另有研究^[20]表明,在亚型的胆管细胞癌和胆囊癌患者中氨基酸激酶领域导致体细胞的EGFR突变,可以预测癌细胞的增殖水平和患者的生存率。酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)的作用靶点作用于EGFR或者ErbB-2,也可能是EGFR和ErbB-2的双向抑制剂,可抑制细胞生长,包括细胞凋亡和试管内癌细胞的生长。吉非替尼,拉帕替尼,埃罗替尼和西妥昔单抗是现在已经被临床证实对胆道肿瘤治疗有效的药物^[21-23]。前期的临床试验证明EGFR抑制剂联合雷帕霉素(rapamycin)或者凡德他尼(vandetanib)具有协同抗肿瘤活性,抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)或EGFR的信号传导。最近研究^[24-25]表明凡德他尼能显著地抑制胆管癌VEGF和EGFR的表达,提供一条很有希望的胆管癌治疗途径。有无K-ras突变和EGFR的扩增对于胆管细胞癌EGFR靶向治疗,可能是一种很有预测性并且敏感分子标记物。

目前,很多临床试验评估了胆管癌患者抗EGFR的治疗效果。在42例接受埃罗替尼单一治疗(口服150 mg/次)的胆管癌患者中,57%的患者在胆管癌进展期已经做过化疗。通过免疫组化检测,发现可评估的36例患者中有29例(81%)存在HER1/EGFR的表达。7例(17%)患者继续进行6个月的免费治疗后,其中3例(7%)出现部分缓解。在这项研究中,EGFR的突变状态并没有被检测到,所以对于应答和EGFR突变状态之间是否存在一种相关性并没有完全清楚^[26]。这项研究表明,进展期的胆管癌患者对于埃罗替尼的治疗有很大受益,或许大量的临床控制实验和试验评估将会更有效的证明埃罗替尼治疗的治疗效果。

鉴于单独用药疗效的不确切性,EGFR抑制剂的联合应用逐渐出现,如西妥昔单抗联合吉西他滨或者吉西他滨联合奥沙利铂在胆管癌患者治疗的个案报道中显示出很大有效性^[27]。西妥昔单抗联合GEMOX在奥沙利铂抵抗的在进展期肝内胆管细胞癌患者的治疗中显示一定的疗效。在治疗6个月后,中位的进展期肿瘤生存时间和总体的生存时间分别是4个月和7个月,达到了部分的临床治疗效果和临床缓解状态,所以认为西妥昔单抗或许可以逆转吉西他滨和奥沙利铂联合应用耐药性^[28-29]。最近有学者^[30]研究了K-ras状态与西妥昔单抗加西妥昔单抗联合吉西他滨和奥沙利铂针对EGFR治疗进展期胆管细胞癌和胆囊癌反应间的关系,研究发现RR为63.3%,其中3例患者治疗完全有效,5例患者(16.7%)可以达到疾病缓解,6例患者还在继续接受化疗,3例(12%)有K-ras突变,并没有继续接受化疗。无进展生存(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)都没有受K-ras的影响,在受试的30例患者中其中位的PFS为8.3个月,中位OS为12.7个月,所以作者认为治疗效果和K-ras状态没有关系。另外的一项II期临床试验评估了拉帕替尼治疗胆管癌和的效果,17例胆管癌患者都没有观察到明显的治疗效果,5例患者疾病稳定,所以作者认为拉帕替尼在胆管癌患者治疗中并没有确切疗效^[31]。这个试验展示了药物在胆管癌患者中抗-EGFR分子靶向治疗中的重要作用,尤其是在联合化疗和生物治疗方面。另外很多研究评估了K-ras的突变率,然而研究结论各异,突变

率为10%~60%，取决于肿瘤的生长位置。到目前位置为止还不清楚是否K-ras突变会影响抗-EGFR的治疗效果，抑制EGFR作为治疗胆管癌靶点的生物标记物是否可靠？如最近研究的EGFR的过表达，EGFR基因的突变和扩增，或者K-ras突变，需要后续进一步的临床研究。

4 EGFR分子靶向治疗在肝胆肿瘤耐药形成的研究进展

尽管近年来针对HCC，胆管癌的EGFR分子靶向治疗取得了可喜的进展，但是在临床实际应用过程中很多病例在长期用药之后不同程度的出现耐药，HCC，胆管癌都是化疗抵抗肿瘤^[2]，然而，耐药问题不仅仅出现在HCC，胆管癌。现在非小细胞肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、宫颈癌等都有耐药性的报道，可见EGFR靶向分子治疗耐药是一个普遍现象。

肿瘤细胞实际生存的需要决定了事实上有多重机制参与了EGFR靶向治疗的耐药，研究发现与EGFR靶向治疗耐药相关作用机制主要与EGFR基因拷贝数、EGFR基因突变，EGFR系统下游信号分子的结构性活化（如EGFR非依赖性的Akt通路异常活跃）、血管生成、EGFR旁路TK信号的激活和上皮-间质型转化等有关。在这些单一异常信号或综合因素的作用下会导致耐药性的出现。同时由于EGFR家族所介导的信号通路非常复杂，而且与其他很多信号通路之间存在交叉影响和代偿机制，必然削弱药物的抗肿瘤作用，产生耐药和获得性耐药，这些代偿通路包括PI3K活化或PTEN缺失、IGF-1R代偿性活化、ErbB3激活、K-ras突变等，比如K-ras突变是EGFR抑制剂单独治疗非小细胞肺癌临床疗效的高度特异性负性预测因子，同样EGFR单克隆抗体单独或联合化疗药物治疗转移性结肠癌患者的疗效也因K-ras的突变而大大降低^[32]。因此，目前EGFR靶向治疗药物的耐药研究也是新的热点，分子生物学家、药理学家以及临床医生们都在采取各种策略克服耐药问题，比如靶向EGFR家族的药物联合应用传统化疗药物，诱导凋亡小分子化合物，抗雌激素治疗以及IGF-1通路、MET通路和PI3-Akt-mTOR等通路抑制剂，以期获得更好的临床疗效；而由于ErbB1激酶区突变

产生的获得性耐药问题，发展不可逆性抑制剂可能是解决办法之一。

5 结语与展望

EGFR分子靶向治疗的针对性较强，毒副作用相对较小，在肝胆肿瘤治疗中的应用值得关注。但是EGFR分子靶向药物临床应用的相关问题仍有待进一步研究，如靶向治疗药物目前处于早期临床试验阶段，其应用还需要大样本多中心的循证医学评估；HCC单药治疗的效果不佳，药物的联合应用将是今后研究的重点。随着基础研究的不断加深和临床研究的扩展，靶向EGFR家族的治疗必将更加成功，更加合理有效地应用现有药物，设计研发更好的药物上市，以期达到控制肿瘤发展，使患者长期生存，最终治愈的目标。

参考文献

- [1] Saif MW. Colorectal cancer in review: the role of the EGFR pathway[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2010, 19(3):357-369.
- [2] Fratto ME, Santini D, Vincenzi B, et al. Targeting EGFR in bilio-pancreatic and liver carcinoma[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2011, 3:16-22.
- [3] Huang PH, Xu AM, White FM. Oncogenic EGFR signaling networks in glioma[J]. *Sci Signal*, 2009, 2(87):re6.
- [4] Okamoto I. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR-targeted anticancer therapy[J]. *FEBS J*, 2010, 277(2):309-315.
- [5] Lurje G, Lenz HJ. EGFR signaling and drug discovery[J]. *Oncology*, 2009, 77(6):400-410.
- [6] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378-390.
- [7] Schiffer E, Housset C, Cacheux W, et al. Gefitinib, an EGFR inhibitor, prevents hepatocellular carcinoma development in the rat liver with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2005, 41(2):307-314.
- [8] Ito Y, Takeda T, Sakon M, et al. Expression and clinical significance of erb-B receptor family in hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(10):1377-1383.
- [9] Huether A, Höpfner M, Baradari V, et al. EGFR blockade by cetuximab alone or as combination therapy for growth control of hepatocellular cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 70(11):1568-1578.
- [10] Buckley AF, Burgart LJ, Kakar S. Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number in fibrolamellar hepatocellular carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2006, 37(4):410-414.

- [11] Hamazaki K, Yunoki Y, Tagashira H, et al. Epidermal growth factor receptor in human hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Detect Prev*, 1997, 21(4):355-360.
- [12] Nakopoulou L, Stefanaki K, Filaktopoulos D, et al. C-erb-B-2 oncoprotein and epidermal growth factor receptor in human hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical study[J]. *Histol Histopathol*, 1994, 9(4):677-682.
- [13] Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(27):6657-6663.
- [14] Thomas MB, Morris JS, Chadha R, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6):843-850.
- [15] Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS, et al. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2007, 110(3):581-589.
- [16] Gruenwald V, Wilkens L, Gebel T, et al. A phase II open-label study of cetuximab in unresectable hepatocellular carcinoma: final results[J]. *J Clin Oncol* 2007, 25(Suppl):4598.
- [17] Asnacios A, Fartoux L, Romano O, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) combined with cetuximab in patients with progressive advanced stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter phase 2 study[J]. *Cancer*, 2008, 112(12):2733-2739.
- [18] Yoon JH, Gwak GY, Lee HS, et al. Enhanced epidermal growth factor receptor activation in human cholangiocarcinoma cells[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(5):808-814.
- [19] Nakazawa K, Dobashi Y, Suzuki S, et al. Amplification and overexpression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and c-met in biliary tract cancers[J]. *J Pathol*, 2005, 206(3):356-365.
- [20] Leone F, Cavalloni G, Pignochino Y, et al. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor in bile duct and gallbladder carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(6):1680-1685.
- [21] Ariyama H, Qin B, Baba E, et al. Gefitinib, a selective EGFR tyrosine kinase inhibitor, induces apoptosis through activation of Bax in human gallbladder adenocarcinoma cells[J]. *J Cell Biochem*, 2006, 97(4):724-734.
- [22] Miyata H, Sasaki T, Kuwahara K, et al. The effects of ZD1839 (Iressa), a highly selective EGFR tyrosine kinase inhibitor, as a radiosensitizer in bile duct carcinoma cell lines[J]. *Int J Oncol*, 2006, 28(4):915-921.
- [23] Zhang Z, Sirica AE. Simultaneous inhibition of ErbB1 and ErbB2 signaling significantly enhances the growth suppression of rat and human cholangiocarcinoma cell lines[J]. *FASEB J*, 2007, 21:A71-A72.
- [24] Wiedmann M, Feisthammel J, Blüthner T, et al. Novel targeted approaches to treating biliary tract cancer: the dual epidermal growth factor receptor and ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor NVP-AEE788 is more efficient than the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib and erlotinib[J]. *Anticancer Drugs*, 2006, 17(7):783-795.
- [25] Yoshikawa D, Ojima H, Kokubu A, et al. Vandetanib (ZD6474), an inhibitor of VEGFR and EGFR signalling, as a novel molecular-targeted therapy against cholangiocarcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(8):1257-1266.
- [26] Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(19):3069-3074.
- [27] Sprinzl MF, Schimanski CC, Moehler M, et al. Gemcitabine in combination with EGF-receptor antibody (cetuximab) as a treatment of cholangiocarcinoma: a case report[J]. *BMC Cancer*, 2006, 6:190.
- [28] Paule B, Bralet M, Herelle M, et al. Cetuximab plus gemcitabine/oxaliplatin (GEMOX) for patients with unresectable/recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma refractory to GEMOX[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 24(S18):14084.
- [29] Paule B, Herelle MO, Rage E, et al. Cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) in patients with refractory advanced intrahepatic cholangiocarcinomas[J]. *Oncology*, 2007, 72(1-2):105-110.
- [30] Gruenberger B, Schueller J, Tamandl D, et al. K-ras status and response in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma treated with cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX): a single center phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15): 4586.
- [31] Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, et al. Phase II study of lapatinib, a dual inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase 1 and 2 (Her2/Neu) in patients (pts) with advanced biliary tree cancer (BTC) or hepatocellular cancer (HCC) A California Consortium (CCC-P) Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(S18):4010.
- [32] Linardou H, Dahabreh IJ, Kanakoupiti D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(10):962-972.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 邢荣春, 郑军. EGFR 分子靶向治疗肝胆肿瘤的研究进展 [J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(8):1069-1073. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.08.024

Cite this article as: XING RC, ZHENG J. EGFR-targeted therapy for hepatobiliary cancers: recent progress[J]. *Chin J Gen Surg*, 2013, 22(8):1069-1073. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.08.024