

以表皮生长因子受体为作用靶点的抗肿瘤药物研究进展

刘 亮^{1*},李明春^{2#}(1.青岛大学医学院,山东 青岛 266000 2.解放军第401医院,山东 青岛 266071)

中图分类号 R979.1;R730.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)05-0711-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.49

摘要 目的:总结作用于表皮生长因子受体(EGFR)的抗肿瘤药物的最新研究进展,为临床研究提供参考。方法:利用PubMed检索近5年关于作用于EGFR的抗肿瘤药物文献,对其作用机制、适应证、临床研究以及药品不良反应进行归纳总结。结果:作用于EGFR的抗肿瘤药物的作用机制大部分已经阐明,临床研究较为全面,因其疗效好、不良反应小,已成为抗肿瘤药物的研究热门。结论:进一步探寻新的作用靶点以及解决其耐药性问题是靶向抗肿瘤药物的研究方向。

关键词 表皮生长因子受体;小分子靶向药物;单克隆抗体;肿瘤疫苗

目前,肿瘤的死亡率仅次于心脑血管疾病。近年来,肿瘤的治疗取得了很大进展,患者的生存期明显延长,但是相当一部分肿瘤的治疗仍未能达到令人满意的效果。随着分子生物学的发展,肿瘤发生发展的机制正被逐渐阐明,有效的抗肿瘤作用靶点正逐渐被发现,而相应的抗肿瘤药物因其不良反应少、灵敏度高特点已成为临床上治疗肿瘤的重要手段。表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)是一类表皮生长因子家族的细胞外蛋白配体的细胞表面受体,具有酪氨酸激酶活性,是一种重要的跨膜受体。研究表明,EGFR基因的异常表达,可激活与肿瘤增殖、分化相关的基因,在肿瘤的形成和发展过程中起着重要作用^[1]。EGFR家族由4个酪氨酸激酶受体组成:EGFR(ErbB1)、2型人表皮生长因子受体HER2(ErbB2)、3型人表皮生长因子受体HER3(ErbB3)、4型人表皮生长因子受体HER4(ErbB4),70%的肿瘤与这些受体有关。EGFR活化后可激活多条下游的信号转导通路,从而介导生长作用或致癌^[2]。作用于EGFR的酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)已成为当今肿瘤药物研发的重要方向。按照药物作用特点,作用于EGFR的抗肿瘤药物可分为作用于受体胞内区的小分子靶向药物和作用于受体胞外区的单克隆抗体类药物,以及正在进行临床研究的肿瘤疫苗类药物等。EGFR抑制剂的作用机制见图1。

1 小分子靶向药物

小分子靶向药物是一类酪氨酸激酶抑制剂,能竞争性地与三磷酸腺苷(ATP)结合位点结合从而阻断配体EGFR。可在细胞水平上抑制EGFR介导的细胞内蛋白酪氨酸磷酸化,阻断其下游的信号转导途径,进而抑制肿瘤细胞的增殖和转移并促进其凋亡,达到抑制肿瘤的目的。常用的细胞毒类药物通过阻断细胞分裂引起细胞死亡,不能特异性识别肿瘤细胞与人体正常细胞,导致人体耐受性差,毒副作用大。而靶向药物具有明确的靶点,毒副作用较小。此类药物分子质量小,能

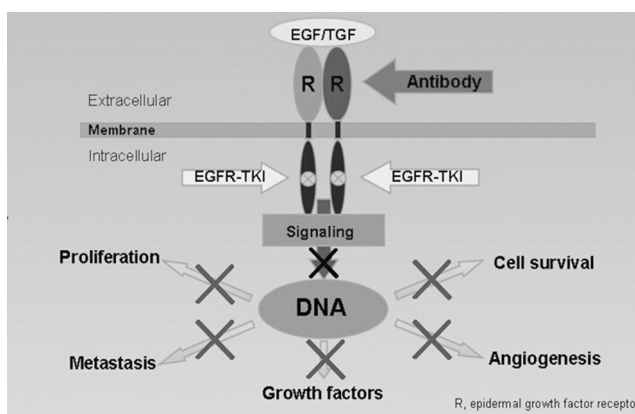


图1 EGFR抑制剂的作用机制

够轻易进入肿瘤细胞,而且可以口服用药。自2001年第一个分子靶向药物伊马替尼问世以来,酪氨酸激酶抑制剂已经成为目前抗肿瘤新药研发最为热门的方向。

1.1 吉非替尼

吉非替尼是第一个上市的作用于EGFR的EGFR-TKI,能够抑制肿瘤的生长、转移和血管生成,并具有促进肿瘤细胞凋亡的作用。适用于EGFR基因突变的局部晚期的或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者的一线治疗。临床试验证明,它能够显著提高化疗、放疗及激素治疗的抗肿瘤疗效^[3]。

目前,人们正对吉非替尼进行耐药性研究。研究认为,EGFR突变能够高度激活EGFR信号,调节抗凋亡和生存的信号,导致肿瘤细胞依赖此信号维持生存,即具有肿瘤基因依赖的特征,当特异性阻断EGFR信号后,转导细胞增殖和抗凋亡的信号被取消,导致肿瘤细胞死亡。因此,肿瘤细胞中EGFR突变是提高药物敏感性的基础^[4]。耐药性可分为原发性耐药和继发性耐药。吉非替尼敏感性与EGFR基因突变密切相关,该突变主要发生在亚裔、腺癌、不吸烟的女性患者中。研究发现,EGFR的20号外显子的插入突变型基因比野生型基因对吉非替尼敏感得多,约50%继发性吉非替尼耐药患者出现EGFR第20号外显子T790M突变,造成EGFR与吉非替尼结合能力下降^[5]。部分对吉非替尼敏感的患者一般经过6~12个月给药

* 硕士研究生。研究方向:药理学。电话:0532-51872904。E-mail:Darkhorse24@163.com

#通信作者:主任药师,硕士。研究方向:药理学。电话:0532-51870086。E-mail:Lmc401y@163.com

后出现继发性耐药。目前,两种主要的耐药机制已经被发现。第一种耐药机制是继发性的EGFR突变T790M,造成吉非替尼不能有效地抑制EGFR激酶的活性^[6];第二种耐药机制产生的原因是原癌基因肝细胞生长因子受体(MET)的扩增,在EGFR突变的NSCLC细胞中,MET基因扩增激活PI3K/AKT/PKB信号通路,引起对吉非替尼的耐药^[7]。

一项纳入24个国家和地区、149个中心进行的Ⅲ期临床试验证实,吉非替尼治疗的总体生存期不劣于多西他赛,吉非替尼的无进展生存期和客观缓解率也与多西他赛组相似。与多西他赛组相比,接受吉非替尼治疗的患者获得了有临床意义的生存质量的改善^[8]。

吉非替尼最常见的不良反应为腹泻和皮肤反应,发生率在20%以上,在用药第1个月内,通常是可逆的。其他不良反应还有恶心、乏力和关节痛等,但发生率都比较低。

1.2 厄洛替尼

厄洛替尼适用于经4个周期以铂类为基础的一线化疗后处于疾病稳定的局部晚期或转移的NSCLC患者的维持治疗^[9]。

吉非替尼和厄洛替尼均为EGFR-TKI,具有相似的化学结构,说明这两种药物的作用机制可能相似。但研究表明,这两种药物存在着不同的药理学特性。与吉非替尼比较,厄洛替尼在生物体内具有较低的生物清除率,这是因为后者更容易被细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4代谢,并且低浓度时即对突变型的EGFR有抑制作用。一项研究显示,50例对吉非替尼产生耐药性的患者使用厄洛替尼进行治疗,部分缓解4例,病情稳定29例,有效率为8.5%,疾病控制率为70.2%^[10]。上述研究结果显示,患者在对吉非替尼产生耐药性后服用厄洛替尼,部分患者能够再次获益。

一项多中心、随机、双盲Ⅲ期临床研究考察了厄洛替尼单药治疗与安慰剂对照治疗难治性NSCLC患者的疗效和耐受性,结果治疗组与安慰剂组比较,总生存期和无进展生存期均显著延长,总反应率与病情稳定率显著增高^[11]。一项由92例Ⅲ期或Ⅳ期NSCLC患者组成的临床试验,分为试验组和对照组,患者分别接受厄洛替尼联合多烯紫杉醇+卡铂治疗或多烯紫杉醇+卡铂治疗,有效率分别为26.1%和45.6%;试验组患者3/4级中性粒细胞减少的发生率显著降低;中位生存期试验组为6.9个月,对照组为5.1个月。说明厄洛替尼联合多烯紫杉醇+卡铂是治疗晚期NSCLC的有效方法,患者耐受性较好,毒副作用较小,具有一定的优势^[12]。

厄洛替尼最常见的不良反应为皮疹和腹泻,多数为Ⅰ/Ⅱ级,可控制且无须干预治疗。研究表明,治疗过程中皮疹发生次数越多、越严重,药物疗效越好,两者显著相关。在维持治疗研究中,出现了肝功能异常,主要表现为氨基转移酶和胆红素升高。其他不良反应的发生率都极低^[13]。

1.3 埃克替尼

埃克替尼是我国具有自主知识产权的强效EGFR-TKI,与已上市的吉非替尼和厄洛替尼具有相似的化学结构和作用机制^[14]。可用于治疗既往接受过1种或2种化疗的局部晚期或转

移的NSCLC患者。阿斯利康公司将埃克替尼和吉非替尼在分子和细胞水平上进行研究,结果显示,埃克替尼的抗肿瘤活性以及安全性均高于吉非替尼^[15]。为评估埃克替尼的安全性和耐受性,一项由健康中国志愿者参与的采用单中心、随机、双盲、安慰剂对照的试验结果显示,未发现与试验药物肯定有关的不良事件。所有的不良事件均在Ⅱ级以下,包括短暂头痛、头晕、腹泻、恶心,实验室检查方面偶见嗜酸性粒细胞的异常。以上异常指标均具有可逆性,同时受试者无明显不适^[16]。

1.4 拉帕替尼

拉帕替尼为EGFR和HER2的酪氨酸激酶区域的靶向型激酶抑制剂,可阻断EGFR和HER2下游的信号转导途径。用于曾接受过蒽环类抗菌药物、紫杉烷和曲妥珠单抗治疗失败的HER2过度表达的晚期或转移性乳腺癌患者。一项临床试验中,将拉帕替尼和曲妥珠单抗联合用于治疗HER2阳性的晚期乳腺癌患者,结果显示,拉帕替尼和曲妥珠单抗具有协同作用,能够同时抑制HER2基因,是对HER2阳性乳腺癌的一个有效的治疗方法,因此两者联合用药优于各自单药治疗^[17]。拉帕替尼的耐受性较好,最常见不良反应是胃肠道反应和皮肤反应。腹泻是导致药物用药终止最常见的不良反应。

1.5 阿法替尼

阿法替尼是EGFR-HER2双重酪氨酸激酶抑制剂,与已有的酪氨酸激酶抑制剂不同,它可与EGFR发生不可逆的结合,用于治疗EGFR突变型的NSCLC。研究表明,对厄洛替尼和吉非替尼产生继发性耐药的突变细胞,阿法替尼仍然具有治疗作用^[18]。研究还发现,阿法替尼和西妥昔单抗联用能够提高肿瘤的治疗效果,但具体作用机制尚不明确^[19]。由于该药能够抑制HER2基因,目前正在进行治疗乳腺癌的临床试验。阿法替尼的不良反应主要表现在胃肠道和皮肤反应。

2 单克隆抗体

单克隆抗体是通过对细胞表面相关特异性受体的识别,使药物直接作用于作用靶点,具有灵敏度高、特异性强以及高效、低毒的特点。抗肿瘤单抗药物可以分为两类:一是抗肿瘤单抗,包括抗体及其片段;二是免疫偶联物,由单抗以及弹头药物两部分构成。根据其人源化程度不同,又可分为鼠源抗体、人鼠嵌合型抗体、人源化抗体、全人源抗体。作用靶点为EGFR的单克隆抗体主要有尼妥珠单抗、西妥昔单抗以及帕尼单抗,这3种药物与EGFR的亲合力高,能与配体竞争性结合EGFR,抑制配体激活EGFR的酪氨酸激酶活性,并促进EGFR的内吞和降解,阻断其下游信号转导通路的介导,抑制肿瘤细胞增殖分化,诱导其凋亡,还能够抑制血管生长因子的表达,以减少肿瘤血管的新生和转移。

2.1 尼妥珠单抗

尼妥珠单抗是人源化单克隆抗体,适用于与放疗联合治疗EGFR表达阳性的Ⅲ/Ⅳ期鼻咽癌。临床研究表明,尼妥珠单抗联合放疗治疗高表达EGFR的头颈癌患者能够显著延长其生存期,且耐受性好,不良反应少^[20]。将食管癌患者分为尼妥珠单抗组与放疗组(对照组),发现尼妥珠单抗组对患者的客

观缓解率以及局部控制率要高于对照组,且EGFR高表达的患者使用尼妥珠单抗治疗的缓解率及局部控制率更高^[21]。

尼妥珠单抗与EGFR为双价结合,而西妥昔单抗以及帕尼单抗为单价和双价同时结合,说明尼妥珠单抗与EGFR的结合效果更好,而与正常细胞结合不稳定,因而不良反应少。观察到的不良反应主要是I~II级,包括乏力、厌食、寒战等^[22]。

2.2 西妥昔单抗

西妥昔单抗为人鼠嵌合型单克隆抗体。在大多数晚期结直肠癌肝转移中,KRAS基因野生型的患者采用西妥昔单抗联合化疗方案显著优于KRAS基因突变型^[23]。联合使用西妥昔单抗治疗方案可使肝转移结直肠癌患者死亡风险降低19%,疾病进展风险降低34%,能够显著提高治疗的有效率,延长患者的总生存期^[24]。本品耐受性好,最常见的不良反应是皮肤和胃肠道反应,多数可自然消失。

2.3 帕尼单抗

帕尼单抗为一种重组的人源κ-免疫球蛋白G2(IgG2)单克隆抗体,用于治疗EGFR表达阳性、化疗失败后的转移性结直肠癌。一项针对148例EGFR表达阳性、多药耐药的转移性结直肠癌患者的临床研究表明,帕尼单抗治疗效果明显优于支持治疗^[25]。使用帕尼单抗进行治疗的过程中,不良反应的发生率比较高,最严重的不良反应包括肺纤维化、皮肤毒性和胃肠道反应^[26]。

3 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗是将肿瘤特异性抗原导入人体,激活患者自身的免疫系统,诱发特异性免疫反应,克服免疫抑制状态,提高自身免疫力,从而达到抑制肿瘤的目的。肿瘤疫苗不良反应较为轻微、耐受性好。肿瘤疫苗的研制成功不仅为肿瘤治疗提供了新的研究方向,也为将来合理设计和优化改进的疫苗抗癌功效铺平了道路。除少数已上市的疫苗外,现多数肿瘤疫苗正处于临床前和临床研究阶段^[27]。

具有代表性的作用与EGFR的肿瘤疫苗是由古巴研发的治疗性疫苗CIMAvaX EGF,其作用机制是通过诱导患者的体液免疫产生抗体阻断自身产生的EGFR,抑制细胞内蛋白酪氨酸磷酸化,从而达到抑制肿瘤细胞增殖的作用。一项随机试验($n=80$)显示,接种疫苗的患者的中位生存期要长于对照组的患者(11.57 vs. 5.33个月),但这种结果与年龄的相关性较大,在超过60岁的患者中却难以出现这种理想结果。不过,由于其显著的治疗效果,已在古巴和秘鲁上市,并在英国和中国等地区针对不同人种进行临床试验。根据目前的研究结果,此疫苗不良反应较为轻微,主要表现为震颤、头痛、全身症状和关节痛^[28-29]。

4 结语

EGFR是肿瘤细胞促有丝分裂和转化的一个重要靶点,在许多肿瘤中有过度表达的现象,与肿瘤的发生、发展及转移密切相关。通过EGFR靶向药物竞争性结合细胞外配体结合位点可以阻断EGFR与受体结合,从而抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和血管新生,诱导肿瘤细胞凋亡。而分子靶向治疗药

物的问世使这种治疗方法成为可能。再加上分子靶向药物低毒高效的作用特点,使其成为现如今抗肿瘤药物研发的一个热点,并且获得了相当好的临床效果。但是,其作用靶点主要集中在NSCLC和乳腺癌等几个病症,更多的肿瘤药物作用靶点及相应的药物亟需开发。另外,作用于EGFR的药物产生的耐药性问题已成为阻止其进一步发展的瓶颈。为解决这一问题,应对患者进行EGFR突变检测,以筛选原发性耐药患者;选择联合用药或者使用多靶点的药物,将因耐药性产生的影响降低。而异军突起的肿瘤疫苗的研制为肿瘤的治疗提供了一个全新的方向,并且取得了一定的成果,在肿瘤治疗中显示出良好的前景,但是目前研究规模比较小,多数药物还处于临床研究阶段,其疗效和安全性问题亟需更多研究进行确认,另外其昂贵的价格也让学生望而却步。因此,需要更多科研人员设计更严谨的实验和临床研究开发新作用靶点的抗肿瘤药物。

参考文献

- [1] De Melo Maia B, Fontes AM, Lavorato-Rocha AM, et al. EGFR expression in vulvar cancer: clinical implications and tumor heterogeneity[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(5): 917.
- [2] Wu Jw, Chen WT, Xia GG, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel conformationally constrained inhibitors targeting EGFR[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4(10):974.
- [3] Maemondo M, Inoue A, Kobayash K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25):2380.
- [4] Pan YL, Xu Y, Feng S, et al. SKLB1206, a novel orally available Multikinase inhibitor targeting EGFR activating and T790M Mutants, ErbB2, ErbB4, and VEGFR2, displays potent antitumor activity both *in vivo* and *in vitro* [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(4):952.
- [5] Song Z, Zhang Y. Efficacy of chemotherapy plus gefitinib treatment in advanced non-small-cell lung cancer patients following acquired resistance to gefitinib[J]. *Mol Clin Oncol*, 2013, 1(5):875.
- [6] Yamauchi M, Yoshino I, Yamaguchi R, et al. N-cadherin expression is a potential survival mechanism of gefitinib-resistant lung cancer cells[J]. *Am J Cancer Res*, 2011, 1(7):823.
- [7] Yu S, Zhang B, Xiang C, et al. Prospective assessment of pemetrexed or pemetrexed plus platinum in combination with gefitinib or erlotinib in patients with acquired-resistance-to-gefitinib-or erlotinib: a Phase II exploratory and preliminary study[J]. *Clin Lung Cancer*, 2014, doi: 10.1016/j.clcc.2014.09.007.
- [8] Argiris A, Ghebremichael M, Gilbert J, et al. Phase III randomized, placebo-controlled trial of docetaxel with or

- without gefitinib in recurrent or metastatic head and neck cancer: an eastern cooperative oncology group trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(11): 1 405.
- [9] 王培培,李明春,刘姣,等.厄洛替尼对肺癌模型小鼠的时辰药理学作用及相关机制研究[J]. *中国药房*, 2014, 25(9): 797.
- [10] Horiike A, Yamamoto N, Tanaka H, *et al.* Phase II study of erlotinib for acquired resistance to gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(4): 1 975.
- [11] Santarpia M, De Pas TM, Altavilla G, *et al.* Moving towards molecular-guided treatments: erlotinib and clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients[J]. *Future Oncol*, 2013, 9(3): 327.
- [12] 陈小兵,冯杰,陈小菊,等.厄洛替尼联合多烯紫杉醇-卡铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(21): 4 063.
- [13] Kurishima K, Satoh H, Kaburagi T, *et al.* Erlotinib for elderly patients with non-small-cell lung cancer: Subset analysis from a population-based observational study by the ibaraki thoracic integrative (positive) research group [J]. *Mol Clin Oncol*, 2013, 1(5): 828.
- [14] Yang G, Yao Y, Zhou J, *et al.* Effects of icotinib, a novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(6): 2 066.
- [15] Liang JL, Ren XC, Lin Q. Treating advanced non-small-cell lung cancer in Chinese patients: focus on icotinib[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2014, doi: 10.2147/OTT.S49233.
- [16] Wang HP, Zhang L, Wang YX, *et al.* Phase I trial of icotinib, a novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in Chinese patients with non-small cell lung cancer[J]. *Chin Med J: Engl*, 2011, 124(13): 1 933.
- [17] Storniolo AM, Pegram MD, Overmoyer B, *et al.* Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with trastuzumab in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer[J]. *Clin Oncol*, 2008, 26(20): 3 317.
- [18] Suda K, Murakami I, Katayama T, *et al.* Reciprocal and complementary role of MET amplification and EGFR T790M mutation in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(22): 5 489.
- [19] Solca F, Dahl G, Zoephel A, *et al.* Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. [J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343(2): 342.
- [20] Diaz-Miqueli A, Martinez GS. Nimotuzumab as a radiosensitizing agent in the treatment of high grade glioma: challenges and opportunities[J]. *Onco Targets Ther*, 2013, doi: 10.2147/OTT.S33532.
- [21] Ramos-Suzarte M, Lorenzo-Luaces P, Lazo NG, *et al.* Treatment of malignant, non-resectable, epithelial origin esophageal tumours with the humanized anti-epidermal growth factor antibody nimotuzumab combined with radiation therapy and chemotherapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(8): 600.
- [22] Solomón MT, Selva JC, Figueredo J, *et al.* Radiotherapy plus nimotuzumab or placebo in the treatment of high grade glioma patients: results from a randomized, double blind trial[J]. *BMC Cancer*, 2013, doi: 10.1186/1471-2407-13-299.
- [23] onker DJ, Karapetis CS, Harbison C, *et al.* Epiregulin gene expression as a biomarker of benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(3): 648.
- [24] 王方,王山川.西妥昔单抗联合FOLFOX4方案治疗转移性结直肠癌的临床观察[J]. *中国药物与临床*, 2011, 11(6): 716.
- [25] Pietrantonio F, Perrone F, Biondani P, *et al.* Single agent panitumumab in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer patients following cetuximab-based regimens: Clinical outcome and biomarkers of efficacy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2013, 14(12): 1 098.
- [26] Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, *et al.* An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(1): 92.
- [27] Guo C, Manjili MH, Subjeck JR, *et al.* Therapeutic cancer vaccines: past, present and future[J]. *Adv Cancer Res*, 2013, doi: 10.1016/B978-0-12-407190-2.00007-1.
- [28] Cheng JY, Kananathan R. CIMAvax EGF vaccine for stage III b/IV non-small cell lung carcinoma Human [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2012, 8(12): 1 799.
- [29] Neninger VE, de la Torre A, Osorio RM, *et al.* Phase II randomized controlled trial of an epidermal growth factor vaccine in advanced non-small-cell lung Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(9): 1 452.

(收稿日期:2014-06-23 修回日期:2014-09-19)

(编辑:刘艺)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊, 欢迎投稿、订阅