

综述 ·

EGFR 检测在肺癌中的临床意义

200030 上海 上海市胸科医院 李 榕 综述, 韩宝惠 审校

【摘要】本文简要综述了 EGFR 在肺癌中的表达、检测及临床意义。EGFR 与配体结合后活化,参与肿瘤细胞的增殖、肿瘤血管生成、粘附、侵袭、转移和肿瘤细胞的凋亡。针对 EGFR 酪氨酸激酶的抗肿瘤治疗和 EGFR 的检测成为近年来肿瘤研究的热点。EGFR 在非小细胞肺癌中高表达,用免疫组化法、ELISA 法、基因检测法可以检测 EGFR,其中免疫组化法是一种常用的方法,ELISA 法可以测定血清中的 EGFR,基因检测较敏感。目前研究中的针对 EGFR 的靶向治疗药物很多,用于肺癌最多、最成功的是 ZD1839。今后主要的研究方向是如何选择对 EGFR 靶向治疗敏感的患者和如何联合多种靶向治疗。

【关键词】 表皮生长因子受体/EGFR; 肺癌; 靶向治疗

中图分类号:R730.45 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2004)04-0420-06

近年来肺癌的发病率和死亡率迅速上升,跃居肿瘤第一位。虽然治疗技术有了很大的提高,但 5 年生存率没有明显改善^[1],而且大多数肺癌患者死于无法控制的远处转移。预防并控制远处转移是肺癌治疗中急待解决的问题。

化疗是最常用于局部转移非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗方法,它可以改善症状、延长生存期,是目前唯一可以控制远处转移的治疗方法,但其缓解率低,几乎所有患者最终将出现新的转移病灶。因此,人们需要其他治疗手段以弥补化疗的不足。

大多数 NSCLC 表达表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)及其天然配体。某些合成药物可以阻断 EGFR 介导的信号传导,从而抑制肿瘤细胞的生长、抑制肿瘤细胞生命周期的延长、抑制肿瘤对周围组织的侵入、促进肿瘤细胞的凋亡。这使得针对 EGFR 的靶向治疗在肺癌中应用成为可能。因此,针对 EGFR 的靶向治疗是目前人们研究的热点之一。

EGFR 属于表皮生长因子家族(erbB 家族)^[2],该家族包括 EGFR、C-erbB-2(HER-2)、C-erbB-3、C-erbB-4 个成员,其中人们对 EGFR 的研究较深入,因此本文将着重论述 EGFR 及其细胞内信号传导、EGFR 与肺癌的关系、NSCLC 靶向治疗的现状、进一步研究的方向。

1 EGFR 与肿瘤信号与传导

EGFR 是一种细胞膜表面的糖蛋白受体,具有酪氨酸激酶活性,是原癌基因 C-erbB-1(HER-1)的表达产物,它由 1 186 个氨基酸残基组成,分子量为 70 000 M,分为胞外区、跨膜区、胞内区和羧基末端四个部分。胞外区是配体结合区,胞质区含有典型的 ATP 结合位和保守的酪氨酸激酶区。目前发现的 EGFR 配体^[3,4]共有 6 种:EGF、转化生长因子 a(TG-Fa)、amphiregulin、bctacelluin(BTC)、heparin-binding EGF

(HBEGF)、epiregulin(EPR)。其中前三种仅与 EGFR 结合,后三种为 EGFR 与其他的 erbB 家族受体共同配体。

EGFR 与配体结合后的活化过程可分三个步骤^[5]:配体与 EGFR 结合,使 EGFR 活化,改变 EGFR 的三维构象,使 EGFR 形成同源二聚体或 EGFR 与 erbB 家族中的另一成员结合成为异源二聚体;EGFR 的酪氨酸激酶区激活,结合一个 ATP 分子,二聚体内发生自身磷酸化,使受体酪氨酸残基磷酸化;分别依次识别 SH₂ 蛋白的底物酶,将信号传入细胞内,刺激细胞生长增殖。

EGFR 激活后可激活许多的下游信号途径,如 Src、PKC、PLC- γ 、JAK-STAT、ras-raf-MEK-erk/MAPK、PI3K-PKC- IKK 等。研究较明确的主要有两条途径:一条是 ras-raf-MEK-erk/MAPK 途径^[6];另一条是 PI3K-PKC- IKK 途径^[7]。EGFR 信号传导的具体机制尚不明确,但已发现如下特点:有多种信号路径的参与;一种信号路径可以产生多种生物学反应;有多种生物学和生物物理学信号参与调节 EGFR 激活后的反应;EGFR 的信号传导受时间和空间的影响。

在对肺癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、膀胱癌、结肠癌、食管癌、肺癌、头颈部肿瘤和脑肿瘤的研究发现,EGFR 信号传导失调的肿瘤占相当大的比重^[8]。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^[9]。由于 EGFR 及其配体在多种肿瘤的发生发展中起重要作用,因此针对 EGFR 酪氨酸激酶的抗肿瘤治疗和 EGFR 的检测成为近年来肿瘤研究的热点。

2 EGFR 在肺癌中的表达及检测

2.1 EGFR 在肺癌中的表达 EGFR 在肺癌中的分布和表达情况已经明确。Chandrika 等^[10]在 2002 年用免疫组化法检测了 60 例肺鳞癌患者的肿瘤组织和正常肺组织标本中 EGFR 和 erbB-2 的表达,结果肺鳞癌组织中 EGFR 和 erbB-2 的表达

明显高于正常肺组织,而且 EGFR 在正常肺组织、癌前病变和肺癌组织中的表达是逐级升高的。他的研究同时发现:EGFR 在细胞膜和细胞浆中均高表达,细胞浆中 EGFR 的表达与肺鳞癌的预后有关 ($P=0.04$),而细胞膜上 EGFR 的表达与肺鳞癌的预后无关 ($P=0.20$)。1999 年 Pbloa 等^[11]在对肺癌组织中 EGFR 表达的研究中同样采用了免疫组化法,结果亦证实支气管上皮细胞的细胞膜高表达 EGFR。大多数用免疫组化法对 EGFR 在肺癌中分布和表达情况的研究证实:在正常肺组织中 EGFR 的表达很低;在肺癌中,NSCLC 无 EGFR 过度表达,NSCLC 尤其鳞癌过度表达的发生率较高。

虽然 EGFR 在肺癌中的分布和表达情况已经明确,但 EGFR 与淋巴结转移、预后等关系尚不明确。Milas 等^[12]在 2003 年用免疫组化法检测了 29 例非小细胞肺癌转移患者肿瘤组织切片中 EGFR、cyclooxygenase 2 (COX-2) 和 BAX 的表达。结果 EGFR、cyclooxygenase 2 (COX-2) 和 BAX 均与肺癌淋巴结转移有关。1999 年 Peter 等^[13]研究了 298 例 NSCLC 肿瘤组织(包括 116 例腺癌、33 例大细胞癌、119 例鳞癌、9 例混合细胞癌、4 例其他类型癌;67 例 T1 期、108 例 T2 期、18 例 T3 期、4 例 T4 期;133 例 N0 期、31 例 N1 期、32 例 N2 期、1 例 N3 期) EGFR 的基因扩增和蛋白表达情况,结果 13% 的 NSCLC 高表达 EGFR,而且 EGFR 的高表达与肿瘤大小、是否有淋巴结转移以及生存期无关。Nicholson 等^[14]在 2001 年发表的一项荟萃分析中总结了从 1985 年至 2000 年 9 月 PubMed 收录的所有有关 EGFR 的文献。他们发现:有两百多个研究结果证实 EGFR 的表达水平与肿瘤患者的预后有关;10 种肿瘤的癌组织高表达 EGFR 并与预后有关;在头颈部肿瘤、卵巢癌、膀胱和食管癌中有 70% 的研究认为 EGFR 是有效的判断预后的指标;在胃癌、乳腺癌、子宫内膜癌中有 52% 的研究认为 EGFR 是判断预后的指标;但在 NSCLC 中仅有 30% 的研究认为 EGFR 与预后有关。最近的一项对 20 000 名患者生存期与 EGFR 表达之间相关性的荟萃分析^[15]表明:在头颈部肿瘤、卵巢癌、膀胱和食管癌中 EGFR 与预后密切相关,但与肺癌预后的相关性差。

今后,对 EGFR 检测的标准化和免疫组化检测 EGFR 磷酸化程度或 EGFR 活性可能可以使 EGFR 成为更可靠的预后指标。

2.2 EGFR 的检测

2.2.1 免疫组化法 免疫组化法是一种有效的检测实体瘤组织标本中蛋白质水平的方法^[16],在病理实验室中广泛应用。免疫组化法具有以下优点:保留了原有组织结构;可以反映抗原或抗体活体状态下的细胞内定位;易于区分良恶性细胞;只要小块组织标本;无放射污染。由于以上优点,免疫组化法在 EGFR 表达水平的研究中最为常用。例如:Chandrika 等^[10]在 2002 年对 60 例 NSCLC 肿瘤组织中 EGFR 分布的研究、1999 年 Pbloa 等^[11]在对肺癌组织中 EGFR 表达的研究、Lai WW^[17]在 2001 年对表皮生长因子家

族与肿瘤复发之间关系的研究中均采用免疫组化法。

然而免疫组化法同时具有三大缺点:受检测者主观影响大;是一种定性检测,不能定量;必须有一定的细胞数量;因此大多数免疫组化研究只能以可以手术的病例为研究对象。这些缺点使得采用免疫组化法的研究有一定的片面性。如:1999 年 Peter T 等^[13]虽然研究了 298 例 NSCLC,但以 T2、N0 期肿瘤为主,T4、N3 的病例数很少,这必然导致在研究 EGFR 与肿瘤大小、淋巴结转移时统计学误差较大,研究结果很难反映晚期肿瘤情况。因此,目前有大量的研究试图用更准确、对患者的创伤小、应用范围广的方法测定 EGFR。

2.2.2 ELISA ELISA 是一种定量检测血清、血浆或组织中的 EGFR 的细胞外结构域(ECD)含量的方法。ELISA 用于检测 EGFR 开始于 19 世纪 80 年代,Abe Y 等^[18]在 1987 年用 ELISA 法分别检测了血清和血浆中 EGFR 水平,他们认为 ELISA 法是一种检测 EGFR 较为敏感的方法。其后有大量的研究针对用 ELISA 法检测 EGFR。Sasaki 等^[19]在 2003 年用 ELISA 法检测了 106 例肺癌患者血清中 EGFR 的表达,其结果显示有淋巴结转移的 NSCLC 患者血清中 EGFR 平均水平为 23.515 ± 20.065 fm/ml,无淋巴结转移的 NSCLC 患者血清中 EGFR 平均水平为 16.390 ± 10.970 fm/ml,他们认为:血清中 EGFR 水平与淋巴结转移有关。MirJeong 等^[8]在 2000 年用 ELISA 法检测了 38 例颈部肿瘤患者血清中 EGFR 的水平,他们认为 ELISA 法检测 EGFR ECD 是一种较好的对颈部肿瘤发展检测的方法。

ELISA 法有以下优点:可定量检测;有标准曲线作对比;重复性好;对患者的损伤小;方便;不需要获取肿瘤细胞。临床上大量无法手术的患者可以用 ELISA 法检测外周血中的 EGFR。ELISA 弥补了免疫组化在临床应用中的不足。因此,ELISA 法检测 EGFR 将有很好的临床应用前景。但 ELISA 同时具有两大缺点:它是一种间接测定法,不能直接测定 EGFR;需要有已标记的纯抗体或抗原。

Pfeiffer 等^[13]在 1998 年分别用免疫组化法和 ELISA 法检测了 190 例肺癌患者肿瘤组织中 EGFR 的表达水平。其检测结果显示:用 ELISA 法检测的肺癌患者肿瘤组织 EGFR 的中位表达为 $1.0 \text{ nmol EGFR g}^{-1}$,其表达范围是 $0.1 \sim 26.9 \text{ nmol EGFR g}^{-1}$,ELISA 法和免疫组化法之间的密切相关(相关系数为 0.63, $P < 0.001$)。

2.2.3 EGFR 的基因检测 随着基因检测方法的不断提高,目前人们已经可以通过多种手段检测某一段基因。常用的方法有 PCR、RT-PCR(逆转录-聚合酶链反应)、quantitative real-time PCR system (Taqman, 定量实时 PCR)、Southern 杂交、Northern 杂交、原位杂交。Clarke 等^[21]在 2003 年用 RT-PCR 法检测了 43 例肿瘤患者血清中 EGFR 的基因,结果 10 例 NSCLC 患者中有 3 例 EGFR 阳性,11 例胰腺癌患者中有 2 例 EGFR 阳性,16 例直肠肿瘤患者中有 2 例 EGFR 阳性。他认为用 RT-PCR 法检测血中 EGFR mRNA 值得进一步研究。

Brabender 等^[22]在 2001 年用 Taqman 法检测了 83 例 NSCLC 患者肿瘤组织中 EGFR 和 HER2-neu, 结果 83 例 NSCLC 肿瘤标本多可以检测到 EGFR 和 HER2-neu mRNA, 28 例高表达 EGFRmRNA。Santos Romeo 等^[23]2003 年用 FISH (fluorescence in situ hybridization, 荧光原位杂交) 法检测了 20 例 NSCLC 患者肿瘤组织和 3 例 NSCLC 患者痰液中的着丝点 6, 5p15.2, 7p12 (EGFR) 和 8q24 (MYC)。结果在 20 个肿瘤组织标本和 3 个痰标本中均有异常发现。

Gerdes^[24]等在 1998 年曾对比了用免疫组化法、PCR 和 Southern 杂交检测肺癌组织中 EGFR。他们认为 PCR 法可以用于石蜡包埋的组织, 但是一种半定量检测; Southern 杂交比 PCR 法更精确, 但只能用于新鲜组织标本或冰冻切片; 基因检测阳性的标本免疫组化检测可能为阴性, 这可能与少量基因变异还不足以引起生理紊乱有关。

上述基因检测方法灵敏度很高, 是对 EGFR 的直接检测, 但由于这些方法易受外来基因和酶的污染, 所需实验条件较高, 技术较复杂, 因此这些方法的应用受到一定限制。另外, 基因水平的变异和蛋白水平的变异以及生理功能改变之间的相关性有待进一步研究。

3 EGFR 与靶向治疗的关系

目前很多临床前期研究及临床研究显示阻断 EGFR 可抑制肿瘤生长。由于 EGFR 酪氨酸激酶是信号传导的必要条件, 因而成为肿瘤治疗的重要靶分子^[25]。靶向治疗的机制: 通过选择性的酶抑制剂或单克隆抗体竞争性结合细胞外配体结合位点可以阻断酪氨酸激酶活化, 从而抑制 EGFR 的激活。在 2003 年的 ASCO 会议 (美国临床肿瘤年会) 上大多数与会者认为: ZD1839 可以治疗包括非小细胞肺癌在内的多种恶性肿瘤, 是一种安全有效的药物。在 2003 年国际肺癌会议上有研究者认为: 用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗化疗无效的 NSCLC 时仍可获得 10% ~ 15% 的有效率, 值得进一步研究。

目前研究中的针对 EGFR 的靶向治疗药物可分为: 抗细胞外配体结合区的单克隆抗体、抗细胞外配体结合区和免疫细胞抗原表位的双抗体、与毒素相结合的 EGFR 可变区抗体、细胞内酪氨酸激酶抑制剂、重组 EGF 疫苗、反义寡核苷酸。

(1) 抗细胞外配体结合区的单克隆抗体能与细胞外配体结合区特异性结合, 抑制 EGFR 与其配体相结合, 从而抑制 EGFR 的活化, 代表药物: Cetuximab (IMC-225)、ABX-EGF。IMC-225 是一种人类嵌合体单克隆抗体, 属于免疫球蛋白 G1。参与 IMC-225 单药临床试验的 NSCLC 有 3 名, 参与 IMC-225 与顺铂联合治疗临床试验的 NSCLC 患者有 6 名^[26], 这些试验并未要求高表达 EGFR。这些试验的结果显示其临床疗效不肯定。副作用主要有: 皮疹、变态反应。IMC-225 与泰索帝联合治疗的临床试验正在研究中。

(2) 抗细胞外配体结合区和免疫细胞抗原表位的双抗体

能与细胞外配体结合区特异性结合, 同时又能与免疫细胞如巨噬细胞等的抗原表位特异性结合, 从而增强免疫细胞抗肿瘤的作用, 代表药物: MDX-447。

(3) 对细胞内酪氨酸激酶抑制剂的研究最多, 也最为成功, 代表药物 ZD1839、OSF-774 已经进入 I 期临床试验。这类药物通过抑制 ATP 与酪氨酸激酶的结合, 达到抑制酪氨酸激酶的活化及自动磷酸化, 进而抑制 EGFR 介导的信号传导。

在 OSF-774 单药治疗的 I 期临床研究中包含了 15 例 NSCLC^[27, 28], 有一名患者疾病稳定期超过 5 个月, 腹泻、皮疹是主要的副作用。Perez-Soler 等^[29]完成一项 OSF-774 单药治疗的多中心 I 期临床试验, 该试验选择了 56 名铂类药物治疗后复发或进展并且 10% 的肿瘤细胞表达 EGFR 的 NSCLC 患者为研究对象, 结果有 16% 的患者有效 (1 例 CR, 8 例 PR), 26% 的患者疾病稳定。中位生存期为 9 个月, 48% 的患者在开始 OSF-774 治疗后存活一年以上。有 78% 的患者有点状丘疹或痤疮样皮疹。没有患者因毒副作用而终止治疗。一项以 II 期、III 期 NSCLC 为研究对象的多中心、随机、对照试验于 2001 年开始。

ZD1839 是 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂中应用于 NSCLC 最多的一种。有三项单独用 ZD1839 治疗 NSCLC 的 I 期临床试验报道^[30, 32], 这些研究均证实 ZD1839 的主要毒副作用是皮疹和腹泻, 而且这些毒副作用可以控制, 具有剂量依赖性。有两项 II 期临床研究表明: ZD1839 与化疗联合治疗 NSCLC 可以提高化疗疗效而副作用无明显增加^[33, 34]。其中 Gonzalez-Larriba 等^[33]研究了 24 例 NSCLC 紫杉醇和卡铂联合 ZD1839 治疗的疗效, 结果有大约 3/5 的患者病情好转或得到了控制。Miller 等^[34]研究了包括肺癌在内的 18 例恶性肿瘤患者用吉西他滨和顺铂联合 ZD1839 治疗的疗效, 结果: 有 5 例 NSCLC 病情好转, 4 例病情稳定。这两项研究认为 ZD1839 联合化疗没有不可预知的毒副作用, 没有明显的药物相互作用。所有的 I 期临床试验都发现了 ZD1839 对 NSCLC 有疗效。2003 年 ASCO 会议上公布的两项大样本、多中心、随机、对照、双盲的 NSCLC I 期临床研究 (IDEAL 1、2)^[35, 36]结果表明: 给 EGFR 250 mg/d 时患者耐受性好, 疗效与 500 mg/d 无明显差别。其中 Fukuoka 等^[35]研究 (即 IDEAL 1) 表明: 接受 EGFR 治疗患者的中位生存期为 7.6 月, 有 40.3% 的患者症状明显改善。Kis 等^[36]研究 (即 IDEAL 2) 表明: 接受 EGFR 治疗患者的中位生存期为 6.5 个月, 有 43.1% 的患者症状明显改善。这两个研究证明单独用 ZD1839 可以延长患者的中位生存期, 改善症状, 提高患者的生活质量, 且没有严重副作用。

由于上述临床研究结果肯定了 ZD1839 在非小细胞肺癌中的作用, 因此 2003 年 5 月美国药品食品管理局 (FDA) 批准 ZD1839 用于化疗无效的晚期 NSCLC, 这标志着 EGFR 靶向治疗在 NSCLC 治疗中的地位得到了肯定。

(4) 重组 EGF 疫苗与上述药物不同, 它直接针对配体,

如:EGF-P64K^[37]——一种重组人 EGF 和有高度免疫原性的重组细菌蛋白结合物。同时针对 EGFR 和配体的药物也在研究中,如反义寡核苷酸,它能阻止 TGF- β 、EGFR 基因的翻译。这些药物可以单独应用或与传统抗癌方案联合来治疗肿瘤。针对 EGFR 的靶向治疗药物及其研究现状见附表。

附表 EGFR 的靶向治疗药及其研究现状

种类	名称	研究现状
抗细胞外配体结合区的单克隆抗体	IMC-225	期临床
	ABX-EGF	期临床
	EMD-72000	期临床
	ThereCIM-Ir-R3	期临床
	MAb-806	临床前期
抗细胞外配体结合区和免疫细胞抗原表位的双抗体	MDX-447	期临床
细胞内酪氨酸激酶抑制剂	ZD18390	期临床
	OSI-447	期临床
	CF-1033	期临床
	EKB-569	期临床
	PD-0183805	期临床
	PDD-158780 系列	临床前期
	PD-180970	临床前期
	PKF-166	期临床
	GW-572016/ GW-2016	期临床
	LFMFA12	临床前期
重组 EGF 疫苗	EGF-P64K	期临床
反义寡核苷酸	AS-21	临床前期

4 今后的研究方向

由于有多条途径参与细胞内信号传导,所以尽管几乎所有 NSCLC 肿瘤细胞上均表达 EGFR,但针对 EGFR 的靶向治疗只对部分患者有效,阻断一条途径不能完全解决问题,但针对 EGFR 靶向治疗的临床试验结果使我们相信,在 NSCLC 中 EGFR 是重要的肿瘤细胞生长信号传导途径。

今后的研究在于如何选择对 EGFR 靶向治疗敏感的患者和研究化疗与 EGFR 靶向治疗相互作用机制^[38]。EGFR 靶向治疗的疗效依赖于接受该治疗患者肿瘤组织中靶分子的表达水平^[39],但也有研究认为两者间没有明显关系。Meyer 等^[40]对四种膀胱癌细胞系的研究和 Janmaat 等^[34]对外阴鳞状上皮癌及 NSCLC 的研究发现 EGFR 的表达水平与 ZD1839 对肿瘤生长的抑制之间有关。然而 Perez-Soler 等^[29]对 OSI-

774 联合化疗治疗 NSCLC 的研究未能证实 EGFR 的表达水平与 EGFR 靶向治疗之间有关。Mark 等^[42]对乳腺癌细胞系的研究亦未能证实 EGFR 表达水平与 ZD1839 疗效之间有关。Bailey^[43]用免疫组化法检测了 157 例 NSCLC 肿瘤标本中 EGFR 的表达水平,其研究显示 EGFR 的表达水平与 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂疗效之间无明显关系,该结果已在 2003 年国际肺癌会议上公布。

在 2003 年国际肺癌会议上,Miller^[44]等公布了一项对 140 例接受 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 gefitinib 治疗的 NSCLC 患者的研究,该研究结果表明:非吸烟患者和细支气管肺泡癌对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂更敏感,因此对烟草导致肿瘤的机制的进一步研究可能有助于靶向治疗的进一步研究。

目前有一种假说:反复多次化疗而导致对化疗耐药的肿瘤细胞可能更依赖 EGFR 通路,因而可能对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂敏感。Perez-Soler^[45]等研究了对化疗耐药的细胞系和对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 erlotinib 不敏感的细胞系。他们发现对 erlotinib 不敏感的细胞系低表达 EGFR 和磷酸化的 EGFR,高表达成纤维细胞生长因子受体和血小板源性生长因子受体。对化疗耐药的细胞系不同时对 erlotinib 耐药。该结果有助于进一步研究 EGFR 靶向治疗与化疗相互作用机制。

另外,多靶点联合治疗也是今后的研究方向。在 2003 年国际肺癌会议上 Sandler^[46]公布了一项进行中的联合 VEGF 抗体 bevacizumab 和 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 erlotinib 治疗 B/ 期或复发的腺癌和大细胞肺癌的多中心研究,到目前为止两种药物之间无交叉反应,有 (4/22) 有效。另外,NSCLC 高表达 EGFR 而且同时高表达 COX2,因此联合 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和 COX2 抑制剂治疗 NSCLC 具有理论依据。O'Byrne 等^[47]公布了一项进行中的联合 COX2 抑制剂 rofecoxib 和 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 gefitinib 和治疗曾接受铂类药物治疗的 NSCLC,到目前为止有效率为 9.7% (3/31),无 3 度毒性出现。

5 结束语

EGFR 在多种恶性肿瘤包括 NSCLC 中高表达,与肿瘤细胞的增殖、肿瘤血管生成、粘附、侵袭、转移和肿瘤细胞的凋亡等密切相关。由于 EGFR 酪氨酸激酶是信号传导的必要条件,因而成为肿瘤治疗的重要靶分子。在众多的针对 EGFR 的靶向治疗药物中 ZD1839 是研究最早、对 NSCLC 疗效最肯定的一种。对 EGFR 的检测方法有 ELISA、免疫组化法、基因检测等,其中免疫组化法是经典方法,但需要病理切片。基因检测灵敏度高,但干扰因素多,方法较复杂。ELISA 法是一种简单、重复性好、创伤小的方法,其应用范围广。今后的研究在于如何选择对 EGFR 靶向治疗敏感的患者,以及如何联合多种靶向治疗。EGFR 检测方法的进一步完善将有助于 EGFR 靶向治疗的发展。

参考文献:

- [1] Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture[J]. Eur J Cancer 2001, 37(8) :S4 - S66.
- [2] Franklin WA, Veve R, Hirsch FR, et al. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy[J]. Semin Oncol, 2002, 29(1) :3 - 14.
- [3] Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy[J]. Drugs, 2000, 60(4) :15 - 23.
- [4] Deb TB, Su L, Wong L, et al. Epidermal growth factor (EGF) receptor kinase-independent signaling by EGF[J]. J Biol Chem, 2001, 276(18) :15554 - 15560.
- [5] Jose Baselga. Why the Epidermal Growth Factor Receptor? The Rationale for Cancer Therapy[J]. The Oncologist, 2002, 7(4) :2 - 8.
- [6] Bergstrom JD, Westermarck B, Heldin NE. Epidermal growth factor receptor signaling activates met in human anaplastic thyroid carcinoma cells[J]. Exp Cell Res, 2000, 259(1) :293 - 299.
- [7] Denning MF, Dlugosz AA, Cheng C, et al. Cross-talk between epidermal growth factor receptor and protein kinase C during calcium-induced differentiation of keratinocytes[J]. Exp Dermatol, 2000, 9(3) :192 - 199.
- [8] Min-Jeong Oh, Jin-Hyuk Choi, In-Ho Kim, et al. Detection of Epidermal Growth Factor Receptor in the Serum of Patients with Cervical Carcinoma[J]. Clinical Cancer Research, 2000, 6, 4760 - 4763.
- [9] Kim HG, Kassisi J, Souto JC, et al. EGF receptor signaling in prostate morphogenesis and tumorigenesis[J]. Histol Histopathol, 1999, 14(4) :1175 - 1182.
- [10] Chandrika J, Pyathilake, Andra R, et al. Differential Expression of Growth Factors in Squamous Cell Carcinoma and Precancerous Lesions of the Lung[J]. Clinical Cancer Research, 2002, 8(3) :734 - 744.
- [11] Bolosa R, Prosperini G, Leir SH, et al. Expression of c-erbB receptors and ligands in human bronchial mucosa[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1999, 20(5) :914 - 923.
- [12] Milas I, Komaki R, Hachiya T, et al. Epidermal growth factor receptor, cyclooxygenase - 2, and BAX expression in the primary non-small cell lung cancer and brain metastases[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(3) :1070 - 1076.
- [13] Peter TR, Hirionobu K, Robert A, et al. Amplification and overexpression of the cyclin D1 and epidermal growth factor receptor genes in non-small-cell lung cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1999, 125 :61 - 70.
- [14] Nicholson RI, Gee JMW, Harper ME. EGFR and cancer prognosis[J]. European Journal of Cancer, 2001, 37(4) :9 - 15.
- [15] Albanel J, Rojo F, Averbuch S, et al. Pharmacodynamic studies of the epidermal growth factor receptor inhibitor ZD1839 in skin from cancer patients: Histopathologic and molecular consequences of receptor inhibition[J]. J Clin Oncol, 2002, 20 :110 - 124.
- [16] Spaulding DC, Spaulding BO. Epidermal growth factor receptor expression and measurement in solid tumors[J]. Semin Oncol, 2002, 29(5 Suppl 14) :45 - 54.
- [17] Lai WW, Chen FF, Wu MH, et al. Immunohistochemical analysis of epidermal growth factor receptor family members in stage I non-small cell lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2001, 72(6) :1868 - 1876.
- [18] Abe Y, Sagawa T, Sakai K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for human epidermal growth factor (hEGF)[J]. Clin Chim Acta, 1987, 168(1) :87 - 95.
- [19] Sasaki H, Yukiue H, Mizuno K, et al. Elevated serum epidermal growth factor receptor level is correlated with lymph node metastasis in lung cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2003, 8(2) :79 - 82.
- [20] Pfeiffer P, Nexø E, Bentzen SM, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay of epidermal growth factor receptor in lung cancer: comparisons with immunohistochemistry, clinico-pathological features and prognosis[J]. Br J Cancer, 1998, 78(1) :96 - 99.
- [21] Clarke LE, Leitzel K, Smith J, et al. Epidermal growth factor receptor mRNA in peripheral blood of patients with pancreatic, lung, and colon carcinomas detected by RT-PCR[J]. Int J Oncol, 2003, 22(2) :425 - 430.
- [22] Jan Brabender, Kathleen D, Danenberg, et al. Epidermal Growth Factor Receptor and HER2 - neu mRNA Expression in Non-Small Cell Lung Cancer is Correlated with Survival[J]. Clinical Cancer Research, 2001, 7(7) :1850 - 1855.
- [23] Santos Romeo M, Sokolova IA, Morrison LE, et al. Chromosomal abnormalities in non-small cell lung carcinomas and in bronchial epithelia of high-risk smokers detected by multi-target interphase fluorescence in situ hybridization[J]. J Mol Diagn, 2003, 5(2) :103 - 112.
- [24] Gerdes AM, Nielsen O, Mohr U, et al. Correlation between molecular genetic analyses and immunohistochemical evaluation of the epidermal growth factor receptor and p185HER2[J]. Anticancer Res, 1998, 18(4A) :2529 - 2534.
- [25] Baselga J. New technologies in epidermal growth factor receptor-targeted cancer therapy[J]. Signal, 2000, 1 :12 - 21.
- [26] Baselga J, Pfister D, Cooper MR, et al. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and combination with cisplatin[J]. J Clin Oncol, 2000, 18 :904 - 914.
- [27] Karp DD, Sliberman SL, Csudae R, et al. Phase I dose escalation study of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase (TK) inhibitor CP - 358,774 in patients with advanced solid tumors[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 1999, 18 :388a (abstr 1499).
- [28] 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 :3267 - 3279.
- [29] Perez-Soler R, Chachoua A, Huberman M, et al. A Phase II trial of the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor OSI-774, following platinum-based chemotherapy, in patients (pts) with advanced, EGFR-expressing, non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2001, 20 :310a (A1235).
- [30] Ferry D, Hammond L, Ranson M, et al. Intermittent oral ZD1839 (Iressa), a novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor

- (EGFR-TKI) ,shows evidence of good tolerability and activity :Final results from a phase I study[J]. Proc Am Soc Clin Oncol ,2000 ,19 : 3a (abstr 5E) .
- [31] Baselga J ,Herbst R ,LoRusso P ,et al. Continuous administration of ZD1839 (Iressa) ,a novel oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) ,in patients with five selected tumor types :Evidence of activity and good tolerability[J]. Proc Am Soc Clin Oncol ,2000 ,19 :177a (abstr 686) .
- [32] Nakagawa K ,Yamamoto N ,Kudoh S ,et al. A phase I intermittent dose-escalation trial of ZD1839 (Iressa) in Japanese patients with solid malignant tumors [J]. Proc Am Soc Clin Oncol ,2000 ,19 :183a (abstr 711) .
- [33] Gonzalez-Larriba J ,Giaccone G ,van Oosterom AT ,et al. ZD1839 (' Iressa ') in combination with gemcitabine in chemonaive patients with advanced solid tumors :final results of a Phase I trial [J]. Proc Am Soc Clin Oncol ,2002 ,21 :95a (A376) .
- [34] Miller VA ,Johnson D ,Heelan RT ,et al. A pilot trial demonstrates the safety of ZD1839 (' Iressa ') an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) ,in combination with carboplatin (C) and paclitaxel (P) in previously untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Proc Am Soc Clin Oncol ,2001 : 20326a (A1301) .
- [35] Fukuodk M ,Yano S ,Giaccone G ,et al. Final results from a Phase II trial of ZD1839 (' Iressa ') for patients with advanced non-small-cell lung cancer (IDEAL 1) [J]. Proc Am Soc Clin Oncol ,2002 ,21 :298a (A1188) .
- [36] Kris MG ,Natale RB ,Herbst RS ,et al. A Phase II trial of ZD1839 (' Iressa ') in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients who had failed platinum-and docetaxel -based regimens (IDEAL 2) [J]. Proc Am Soc Clin Oncol ,2002 ,21 :292a (A1166) .
- [37] Gonzalez G ,Crombet T ,Catala M ,et al. A novel cancer vaccine composed of human-recombinant epidermal epidermal growth factor linked to a carrier protein :report of a pilot clinical trial [J]. Ann Oncol , 1998 ,9 :431 - 435.
- [38] Dancey JE ,Freidlin B. Targeting epidermal growth factor receptor-are we missing the mark ? [J]. Lancet ,2003 ,362(9377) :62 - 64.
- [39] Spaulding DC ,Spaulding BO. Epidermal growth factor receptor expression and measurement in solid tumors [J]. Semin Oncol ,2002 ,29 (5 Suppl 14) :45 - 54.
- [40] Meye A ,Fiedler U ,Kunert K ,et al. Growth inhibitory effects of ZD1839 (' Iressa ') on human bladder cancer cell lines [J]. Proc Am Assoc Cancer Res , 2001 ,42 :805 (A4320) .
- [41] Janmaat ML ,Kruyt FAE ,Rodriguez JA ,et al. Inhibition of the epidermal growth factor receptor induces apoptosis in A431 cells but not in non-small-cell lung cancer cell lines [J]. Proc Am Assoc Cancer Res , 2002 ,43 :A3901.
- [42] Mark M ,Mbasser ,Andrea Basso ,Steven D ,et al. The Tyrosine Kinase Inhibitor ZD1839 (' Iressa ') Inhibits HER2 - driven Signaling and Suppresses the Growth of HER2 - overexpressing Tumor Cells [J]. Cancer Research ,2001 ,61 (October 1) :7184 - 7188.
- [43] Bailey R ,Kris M ,Wolf M ,et al. Gefitinib (' Iressa ' ZD1839) monotherapy for pretreated advanced non-small-cell lung cancer in IDEAL 1 and 2 :tumor response is not clinically relevantly predictable from tumor EGFR membrane staining alone [J]. Lung Cancer ,2003 , 41 (suppl 2) :S71. Abstract O - 242.
- [44] Miller VA ,Shah N ,Kris MG. Clinical ,pathologic and molecular characteristics of NSCLC patients sensitive to gefitinib [J]. Lung Cancer ,2003 ,41 (suppl 2) :S71. Abstract O - 241.
- [45] Perez-Soler R ,Dai Q ,Lee M ,et al ,Molecular mechanisms of sensitivity and resistance to the HER1/EGFR - tyrosine kinase inhibitor erlotinib (Tarceva) [J]. Lung Cancer ,2003 ,41 (suppl 2) :S72. Abstract O - 247.
- [46] Sandler AB ,Mininberg E ,Henderson T ,et al. A phase I/II study of the anti-VEGF MAb ,bevacizumab (Avastin) and erlotinib (Tarceva) ,a HER1/EGFR - TK inhibitor :a multi-faceted approach for the treatment of recurrent non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer , 2003 ,41 (suppl 2) :S36. Abstract O - 112.
- [47] O'Byrne KJ ,Clarke L ,Dunlop D ,et al. Clinical evaluation of gefitinib (Iressa ,ZD1839) in combination with rofecoxib in cisplatin pre-treated relapsed non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer ,2003 ,41 (suppl 2) :S36. Abstract O - 113.

收稿日期 :2003 - 09 - 19 ; 修回日期 :2003 - 10 - 20