

表皮生长因子受体与乳腺癌关联研究进展

李云 苏秀兰

【摘要】 随着社会经济条件, 生活方式的转变, 乳腺癌的发病率已呈明显上升趋势, 并引起了人们的广泛关注。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是近年来发现的能促进乳腺癌细胞增殖、存活、迁移的基因, 本文对乳腺癌的流行现状、EGFR 甲基化、EGFR 与乳腺癌的关联以及其提供的治疗思路和预后作一综述。

【关键词】 乳腺肿瘤; 受体, 表皮生长因子; 甲基化

Progress of study on epidermal growth factor receptor associated with breast cancer LI Yun, SU Xiu-lan.

The Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

Corresponding author: SU Xiu-lan, Email: xlsu@hotmail.com

【Abstract】 With growing of economic power and changing of lifestyle in China, breast cancer incidence was dramatically increasing trend and has been already concerned for females. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is found confers advantages in cell proliferation, survival, and migration in recent years. This paper will summarize the research for breast cancer epidemic status, EGFR methylation, the relation between EGFR and breast cancer, treatment and prognosis.

【Key words】 Breast neoplasms; Receptor, epidermal growth factor; Methylation

一、乳腺癌的流行病学现状与生物学特点

1. 流行病学现状: 乳腺癌是目前女性最常见的癌症, 2008 年对全球 182 个国家和地区的统计中, 乳腺癌估计有 138 万的新发病例(占女性全部癌症的 23%), 458 400 例死亡(占全癌死亡的 14%)^[1]。在发达国家和发展中国家乳腺癌都是最常见的癌症和最主要的死因, 而近一半的新发病例和 60% 的死亡发生在发展中国家^[2]。我国女性乳腺癌发病率近年来呈逐年上升的趋势, 每年以 3% 左右的速度在递增, 已成为我国女性恶性肿瘤的首位, 且有年轻化趋势。来源于 1998~2009 年的综述资料显示^[3], 我国女性乳腺癌粗死亡率为 2.68/10 万~11.85/10 万, 2000 年至 2006 年的粗发病率为 6.96/10 万~71.46/10 万。上海、香港等地区女性乳腺癌发病率较高, 与日本接近, 高于韩国, 但远低于欧洲各国, 也低于美国。总体而言, 我国乳腺癌的流行水平低于欧美发达国家, 但在亚洲处于较高水平。

2. 生物学特点: 乳腺癌生物学行为特点之一是在病变早期癌细胞即可通过血行或淋巴途径发生隐匿性转移。这种微小转移灶可能静止潜伏数年或更长时间之后在一定时期再次繁殖生长, 形成复发或转移灶, 因此乳腺癌发生初始即为一种全身性疾病。乳腺癌的转移无固定模式, 根据美国的资料有三分之一的乳腺癌患者治疗失败的死亡主要原因是淋巴道转移和血道转移。血液循环中的肿瘤细胞是导致乳腺癌血行转移和复发的重要原因之一。

二、表皮生长因子受体(EGFR)

1. EGFR 定义: EGFR 是分子量为 170 kD 大小具有酪氨酸激酶活性的膜受体, 是细胞表面的传感器, 有“受体酶”之称, 亦是原癌基因 c-erbB-1(也称 HER-1)的表达产物, 主要表达于上皮细胞, 与之结合的配体有表皮生长因子(EGF)、转化生长因子(TGF α)、双调蛋白(allphiregulin, AR)等, EGFR 与 EGF 具有高度亲和性, 二者特异结合后, 激活酪氨酸激酶, 促发细胞分裂信号, 促进细胞从 G1 期过渡到 S 期, 引起细胞增殖。表皮生长因子受体(HER)家族包括 HER1(erbB1, EGFR)、HER2(erbB2, NEU)、HER3(erbB3)、HER4(erbB4)。

2. EGFR 过表达: 有研究^[4-5]发现, Her/erbB(如 EGFR)过度表达产生的信号可导致细胞分裂, 容易引起细胞生长失控。EGFR 广泛分布于乳腺癌、食管癌、胃癌、胰腺癌、肠癌以及前列腺癌等肿瘤中, 并能在 EGF 及其他配体刺激下促进上述癌细胞生长, 其过表达促进细胞的增殖、存活、侵袭、转移, 与许多实体瘤患者的低存活率相关。

三、乳腺癌与 EGFR 甲基化

1. EGFR 异常甲基化修饰的分子机制: 表观遗传学的研究结果表明, 基因启动子区域 CpG 岛的异常甲基化修饰与肿瘤的形成密切相关, 是 DNA 转录水平的修饰方式, 这种修饰不仅发生在抑癌基因, 同时也发生在原癌基因中。CpG 岛甲基化作为表观遗传学标志, 常与基因表达沉默相关。目前在大量实体瘤中发现启动子区 CpG 岛的胞嘧啶甲基化是基因失活的重要分子机制^[6-7], 由于 EGFR 基因 DNA 启动子区含有 CpG 岛及调节位点, 其表达受 DNA 启动子区甲基化的调控, 研究也已表明 EGFR 的转录沉默与 CpG 岛高甲基化相关, EGFR 的启动子甲基化可

能是导致肿瘤细胞中 EGFR 表达沉默的原因。研究证明：在正常细胞转化为肿瘤细胞以及肿瘤细胞侵袭性不断增强的过程中表观遗传学的改变，特别是基因的异常甲基化在肿瘤的发生与演进过程中起重要作用。DNA 甲基化是肿瘤发生的一个早期特征，肿瘤发生时基因组 DNA 甲基化状态紊乱，基因组呈现整体广泛低甲基化，局部区域高甲基化状态，细胞周期调控基因、DNA 损伤修复基因、血管形成基因及细胞凋亡基因的启动子区呈现高甲基化状态。

2. EGFR 在乳腺癌中的表达：EGFR 是乳腺癌侵袭性的主要标志，EGFR 转录失活与 DNA 甲基化密切相关。在乳腺癌发生、发展过程中 DNA 甲基化多表现为甲基化水平降低。研究发现^[8]乳腺癌组织中抑癌基因频繁发生甲基化，而相邻非癌组织中却没有。Mentero 等分析了肿瘤细胞株和组织的 EGFR 启动子甲基化状态，发现 EGFR 甲基化与乳腺、头颈部和肺部肿瘤关系密切^[9]。研究得出^[9-10]，在乳腺癌细胞株 CAMA1 中 EGFR 基因启动子区 CpG 岛甲基化率高达 90%，而乳腺癌细胞系 MB435 和 MB453 中观察到 30-50% 中等程度的甲基化。对乳腺癌有意义的甲基化只发现在这三个细胞系(CAMA1、MB435、MB453)中，由于其过表达 HER-2，因此 EGFR 的失活不会对生存率造成影响。EGFR 的表达量在不同肿瘤中并不相同，有些恶性肿瘤（如乳腺癌，原发性宫颈癌，膀胱癌等）中 EGFR 高表达，有些恶性肿瘤（如非小细胞肺癌）中 EGFR 并非高表达甚至表现为不表达。

四、EGFR 与乳腺癌的关联

1. EGFR 与浸润性乳腺癌及淋巴结转移的关联：浸润性乳腺癌是一类高度异质性的恶性肿瘤，无论在组织形态、免疫表型、生物学行为还是治疗反应上都存在着极大的差异，此类型占乳腺癌的 70% 左右。乳腺癌的发生是一个线性多步骤的过程，从增生、不典型增生、原位癌、浸润性癌和转移性癌，变成一个更复杂的过程，涉及了一系列的随机遗传事件，最终导致从不同的途径发展为浸润癌^[11-12]。有关研究显示：EGFR 表达与乳腺癌病理类型显著相关^[13]，在乳腺癌和乳腺癌中的阳性率分别为 17.04% 和 56.98%，在浸润性导管癌中 EGFR 阳性率为 69.49%，显著高于原位癌 ($P < 0.05$)，而有淋巴结转移组 EGFR 阳性率明显高于无淋巴结转移组 ($P < 0.05$)^[14]。有研究也证实 EGFR 阳性的乳腺癌患者淋巴侵袭性更强，提示 EGFR 过表达与乳腺癌的发生、转移及病理类型有关。

2. EGFR 与三阴性乳腺癌的关联：三阴乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 是最近几年被提出来的一种乳腺癌亚型，指雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 和人类表皮生长因子受体 2 (HER2) 皆阴性的乳腺癌，约占乳腺癌的 15%~20%。此类乳腺癌具有发病年龄早、侵袭力强、易转移复发、缺乏有效治疗手段、预后差及生存率低等特点。研究^[15]发现 EGFR 在 TNBC 的细胞中高表达。其他研究也发现，TNBC 癌细胞常常过表达 EGFR^[16]，约 51%~53.7% TNBC 过表达 EGFR^[17-18]，而其他亚型乳腺癌只有约 8% 过表达 EGFR^[17]。冷冬妮等^[19]发现具有基底细胞样表型的三阴性乳腺癌有 70.6% 表达 EGFR。Nalwoga 等^[20]认为，在 ER 阴性的乳腺癌患者中，EGFR

过表达对内分泌疗法的敏感性不高，预后不良，而 Tang 等^[21]发现 TNBC 患者 EGFR 的过表达能提高其对新辅助治疗的反应。EGFR 在 TNBC 中存在的明显过表达现象，使其成为 TNBC 综合评价的一个重要标志物。

五、EGFR 与乳腺癌的治疗

EGFR 已成为靶向抗肿瘤措施的重要靶标，是肿瘤选择性靶向化疗的分子靶点，由于 EGFR 过表达可促进细胞周期晋级和肿瘤细胞增殖、抑制凋亡过程、促进血管增生、增强肿瘤细胞活动和调控细胞移动和转移，故其过表达可作为靶向治疗乳腺癌的突破点。因此，在抗肿瘤治疗中利用抗 EGFR 治疗，可以增加其对肿瘤生长的抑制作用。

1. 表皮生长因子受体抑制剂 (EGFR-TKI)：在过去的 20 年里，乳腺癌的治疗发生了巨大的变化，推动了乳腺癌的进展和传播，一些新型分子靶向药物已列入标准疗法中。表皮生长因子受体抑制剂 (EGFR-TKI) 是一类较早应用于临床的分子靶向药物，它可以抑制肿瘤细胞增殖、侵袭以及转移^[22]，其作用机制是 EGFR-TKI 作用于 EGFR 胞内段的酪氨酸激酶区域，进入细胞内并作用于 EGFR 的胞内催化区，通过竞争受体上的 ATP 结合位点，抑制 EGFR 酪氨酸激酶活性来阻断信号传导通路，诱导细胞周期停滞、促进凋亡、抗血管生成，抑制肿瘤的生长、侵袭和转移，以达到治疗效果。如果 EGFR 启动子区低甲基化、EGFR 高表达，EGFR-TKI 药物可能对其有效，而启动子区高甲基化、EGFR 低表达，则可能会对 EGFR-TKI 药物产生耐药。EGFR 启动子区高甲基化导致 EGFR 表达降低可能是 EGFR-TKI 类药物耐药的因素之一^[23]，而 EGFR 突变是应用 EGFR-TKI 的基础。EGFR 高表达的浸润性乳腺癌、三阴性乳腺癌可能从中获益，而 EGFR-TKI 最显著的特点之一则是药物不良反应较小。

2. DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT)：CpG 富集区域称为 CpG 岛，CpG 岛通常位于基因的启动子区域。研究表明，正常细胞中抑癌基因启动子处于低甲基化甚至非甲基化状态，然而，肿瘤细胞中抑癌基因却常发生甲基化，从而使抑癌基因低表达及癌细胞增殖能力提高^[24-26]，导致肿瘤的发生。DNA 甲基化是在 DNMT 的催化下，作为甲基供体的 S-腺苷甲硫氨酸结合到胞嘧啶 5 位碳原子上，生成 5-甲基胞嘧啶的过程。DNA 甲基化是一个可逆性过程，通过甲基化和去甲基化来调节基因的表达，一方面 DNMT 催化甲基化基团转移到胞嘧啶参与甲基化形成与维持，而另一方面去甲基化又起着与 DNMT 相反的作用，能使由于高甲基化引起的沉默基因去甲基化而重新转录表达。DNA 甲基化是可逆的动力学过程，去甲基化药物在体内外均能通过抑制 DNMT 使抑癌基因恢复正常去甲基化状态，因此，抑制 DNMT 成为治疗肿瘤的一种研究思路，使用 DNMT 抑制剂，可使肿瘤中甲基化的基因被重新激活^[27]，使细胞恢复正常终末分化、衰老或凋亡。目前已经鉴定出的在不同肿瘤中易发生高甲基化的基因包括参与细胞周期调控、信号转导通路、凋亡、DNA 错配修复、血管生成抑制、肿瘤转移及浸润、耐药性形成等基因，这些基因水平的改变可以被 DNMT 抑制因子逆转，从而恢复正常甲基化状态。

六、EGFR 与乳腺癌的预后

当前乳腺癌的治疗方法和疗效有了很大的改进, 但乳腺癌的复发及转移率仍然很高。EGFR 过度表达随着乳腺癌恶性程度的增高、分期增加而增强, 在发生转移的患者中表达率更是远远高于无转移者^[28], 其高表达可抑制细胞凋亡和促进肿瘤内血管形成, 是乳腺癌恶性度高和预后不良的指标。趋势分析显示, EGFR 阳性表达的乳腺癌病人复发转移时间较阴性表达者显著缩短。EGFR 的表达与无复发生存期较短及总的生存率降低相关, 其表达能预测早期复发和死亡。乳腺癌呈现的不同临床病理特征及分子特征对治疗的反应及预后差异很大。研究发现^[29]EGFR 的表达在三阴性乳腺癌中显著, 与三阴性乳腺癌的预后不良关系密切。因此早期检测诊断和早期综合治疗是防治乳腺癌的最有效的手段。临床病理检测癌瘤组织中 EGFR 表达状况, 也将对临床分子靶向治疗有重要指导作用, 益于改善乳腺癌病人的预后。

七、展望

随着科学研究的深入, 现代分子生物学研究的进展, 乳腺癌已不再是令人闻之色变的恶症。半个世纪以来乳腺癌的综合治疗取得了重要进展, 虽其发病率呈逐年上升趋势, 但死亡率却在逐年下降, 患者5年和10年生存率分别提高到70%和50%, 而EGFR的发现及应用给乳腺癌的治疗带来了新的希望。以酪氨酸激酶为靶点的抗癌药物不断涌入临床, 从而替代传统的细胞毒性药物, 并取得了个性化治疗的较好效果。虽然EGFR在乳腺癌中过表达的确切机制和途径还不甚明了, 临床应用去甲基化药物逆转EGFR启动子甲基化的效果还不完全显著, 但乳腺癌组织或血清中EGFR的检测对分子靶向治疗仍有一定的指导作用, 其在早期诊断、检测及个体化治疗在提高乳腺癌患者的生存率, 延长无病生存时间, 改善生存质量中起到不可忽视的作用。

参 考 文 献

[1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010, 127: 2893-2917.

[2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 69-90.

[3] 唐志柳, 白洁, 顾丽娜, 等. 2000~2010年我国前列腺癌和乳腺癌流行状况的系统性综述. *中国肿瘤*, 2013, 22: 260-264.

[4] Foley J, Nickerson NK, Nam S, et al. EGFR signaling in breast cancer: bad to the bone. *Semin Cell Dev Biol*, 2010, 21: 951-960.

[5] Macrinici V, Romond E. Clinical updates on EGFR/HER targeted agents in early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2010, 10: 38-46.

[6] Du C, Huang T, Sun D, et al. CDH4 as a novel putative tumor suppressor gene epigenetically silenced by promoter hypermethylation in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett*, 2011, 309: 54-61.

[7] Pan J, Zhong J, Gan LH, et al. Klotho, an anti-senescence related gene, is frequently inactivated through promoter hypermethylation in colorectal cancer. *Tumour Biol*, 2011, 32: 729-735.

[8] Wang S, Dorsey TH, Terunuma A, et al. Relationship between Tumor DNA Methylation Status and Patient Characteristics in African-American and European-American Women with Breast Cancer. *PLoS ONE*, 2012, 7: e37928.

[9] Montero AJ, Marcela Díaz-Montero C, Mao L, et al. Epigenetic 李云, 苏秀兰. 表皮生长因子受体与乳腺癌关联研究进展 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7 (23): 10976-10978.

inactivation of EGFR by CpG island hypermethylation in cancer. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5: 1494-1501.

[10] Métivier R, Gallais R, Tiffocche C, et al. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. *Nature*, 2008, 452: 45-50.

[11] Hernandez L, Wilkerson PM, Lambros MB, et al. Genomic and mutational profiling of ductal carcinomas in situ and matched adjacent invasive breast cancers reveals intra-tumour genetic heterogeneity and clonal selection. *J Pathol*, 2012, 227: 42-52.

[12] Johnson CE, Gorringer KL, Thompson ER, et al. Identification of copy number alterations associated with the progression of DCIS to invasive ductal carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133: 889-898.

[13] 夏红强, 何建蓉. Ki-67、EGFR、HER-2 和 p53 在乳腺癌中的表达及其相关性. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16: 139-142.

[14] 张云强, 刘正泉, 薄爱华. EGFR 在乳腺良、恶性肿瘤中过表达的临床意义. *河北北方学院学报*, 2010, 27: 21-22.

[15] 宋新峰, 路喜安. EGFR VEGFR-3 PDGFRa 在三阴乳腺癌中的表达及其临床意义. *中国药物与临床*, 2012, 12: 1560-1562.

[16] Vranic S, Frkovic-Grazio S, Lamovec J, et al. Adenoid cystic carcinomas of the breast have low Topo IIa expression but frequently overexpress EGFR protein without EGFR gene amplification. *Human Pathol*, 2010, 41: 1617-1623.

[17] Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol*, 2007, 8: 235-244.

[18] 刘万军, 宋岩. EGFR 在三阴乳腺癌中的过表达与扩增情况分析. *中国当代医药*, 2012, 19: 10-11.

[19] 冷冬妮, 王海, 刘英娜, 等. 浸润性乳腺癌中 CK5/6、EGFR 以及激素受体表达的相关性分析. *现代肿瘤医学*, 2010, 18: 1110-1112.

[20] Nalwoga H, Arnes JB, Wabinga H, et al. Expression of EGFR and c-kit is associated with the basal-like phenotype in breast carcinomas of African women. *APMIS*, 2008, 116: 515-525.

[21] Tang Y, Zhu L, Li Y, et al. Overexpression of epithelial growth factor receptor (EGFR) predicts better response to neo-adjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. *J Transl Med*, 2012, 10 Suppl 1: S4.

[22] Parra HS, Cavina R, Latteri F, et al. Analysis of ePidermal growth factor receptor expression as a predictive factor for response to gefitinib ("Iressa", ZD1839) in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*, 2004, 91: 208-212.

[23] Looyenga BD, Cherni I, Mackeigan JP, et al. Tailoring tyrosine kinase inhibitors to fit the lung cancer genome. *Transl Oncol*, 2011, 4: 59-70.

[24] Taghavi N, Biramijamal F, Sotoudeh M, et al. p16INK4a hypermethylation and p53, p16 and MDM2 protein expression in esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, 2010, 10: 138.

[25] Gonzalo V, Lozano JJ, Muoz J, et al. Aberrant gene promoter methylation associated with sporadic multiple colorectal cancer. *PLoS One*, 2010, 5: e8777.

[26] Wang X, Lau KK, So LK, et al. CHD5 is down-regulated through promoter hypermethylation in gastric cancer. *J Biomed Sci*, 2009, 16: 95.

[27] Wong JJ, Hawkins NJ, Ward RL. Colorectal cancer: a model for epigenetic tumorigenesis. *Gut*, 2007, 56: 140-148.

[28] 何以郎, 钟经纬, 甄逸. EGFR、VEGF 和 Ki-67 与乳腺癌的关系及预后意义. *亚太传统医药*, 2012, 8: 124-125

[29] 李振凤, 宋修岐, 邹晓等. 乳癌组织 LRP16、Ki67 及 EGFR 表达及其与预后关系. *齐鲁医学杂志*, 2013, 28: 124-126.

(收稿日期: 2013-11-06)

(本文编辑: 梁雷)