

# EGFR突变性非小细胞肺癌靶向治疗的研究进展

章苗苗, 韩志刚\*

新疆医科大学附属肿瘤医院肺内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月25日; 录用日期: 2023年11月19日; 发布日期: 2023年11月27日

## 摘要

随着精准医学和生物技术的发展, EGFR突变性非小细胞肺癌(NSCLC)已经有多种表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)用于临床治疗, 这些靶向药物的临床应用使得NSCLC的治疗效果更加得益于患者, 治疗水平也得到了很大的提升。但是, EGFR-TKI药物在有效的同时, 不可避免的也产生了耐药性。目前研究表明, 三代不同EGFR-TKI药物在临床上的使用各自存在一些差异, 包括疗效、安全性、副反应及耐药机制等。EGFR-TKI包括第一代EGFR-TKI (厄洛替尼和吉非替尼)、第二代EGFR-TKI (阿法替尼和达克替尼)和第三代EGFR-TKI (奥希替尼和阿美替尼)。对此, 精准用药使患者获得最大获益是非常重要的。本文对EGFR基因突变和非小细胞肺癌靶向治疗的相关研究情况进行综述。

## 关键词

非小细胞肺癌, 靶向治疗, 耐药性

# Advances in Targeted Therapy for EGFR Mutated Non-Small Cell Lung Cancer

Miaomiao Zhang, Zhigang Han\*

Department of Pulmonary Medicine, Cancer Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Nov. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Nov. 27<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

With the development of precision medicine and biotechnology, EGFR mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) has been used in a variety of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine

\*通讯作者。

kinase inhibitors (TKIs) for clinical treatment, and the clinical application of these targeted drugs has made the treatment effect of NSCLC more beneficial to patients, and the treatment level has been greatly improved. However, while EGFR-TKI drugs are effective, they inevitably develop drug resistance. Current studies have shown that there are some differences in the clinical use of three generations of EGFR-TKI drugs, including efficacy, safety, side effects and drug resistance mechanisms. EGFR-TKI includes first-generation EGFR-TKI (erlotinib and gefitinib), second-generation EGFR-TKI (afatinib and dapiatinib), and third-generation EGFR-TKI (osimertinib and ametinib). In this regard, it is important that precision medicine maximizes the benefits of patients. This article reviews the research on EGFR gene mutation and targeted therapy for non-small cell lung cancer.

## Keywords

NSCLC, Targeted Therapy, Drug-Fast

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

近年来,随着工业技术的不断进步和生活压力的不断增加,空气污染与吸烟成为肺癌的发病趋势增长的两大主要元凶。肺癌是目前全球多发且常见的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)最为多见[1][2][3]。研究发现,在人体中多种不同基因结构功能的改变是肺癌的发生及变化的原因之一。而表皮生长因子(EGFR)基因的改变是非小细胞肺癌中常见的基因突变[4],EGFR 传导信号的改变导致肿瘤细胞的发病,与之相关的治疗方法也成为临床关注的热点。

## 2. EGFR 突变性非小细胞肺癌发病机制

有关 NSCLC 的发病机制研究已深入基因分子领域,多认为 NSCLC 的发生是多基因、多阶段共同参与的结果。其中 EGFR 是目前被研究最多的基因之一。表皮生长因子受体(EGFR)定位于 7 号染色体,含 28 个外显子,具有酪氨酸激酶活性作用。研究显示,EGFR 可活化下游表皮生长因子(EGF)、转化生长因子等配体,进而经膜受体酪氨酸蛋白激酶信号传递途径(Ras/Raf/MAPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K-AKT)等通路调控 NSCLC 细胞的增殖、凋亡[5]。EGFR 在 NSCLC 肿瘤发生和发展中的作用已得到临床一致认可。c-ros 肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶(ROS1)定位于 6 号染色体,有研究显示,近 2%的 NSCLC 患者可见 ROS1 基因重排,这提示 ROS1 可能参与 NSCLC 病变,而 ROS1 与间变性淋巴瘤激酶结构相似,但与间变性淋巴瘤激酶、表皮生长因子受体等其他致癌因子同时突变的可能性较小[6]。转染原癌基因(RET)定位于 10 号染色体,含 21 个外显子,RET 受体与配体结合,形成 RET-同型二聚体,引起结构域的磷酸化,进而激活下游信号通路。有研究显示,RET 基因重排不仅可直接促进 NSCLC 发展,还可与其他突变基因产生互斥效应,发挥致癌基因作用[7]。另外,鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1 (BRAF)基因定位于 7q34 染色体,是细胞外调节蛋白激酶的上游调节因子,在调控 MAPK/ERK 信号通路中起重要作用,宋业颖等[8]可认为 BRAF 的活化可引起下游蛋白的级联反应,对细胞产生生物学效应,BRAF 的活化可促进肿瘤细胞的生长增殖,加快 NSCLC 进程。此外,间质-上皮细胞转化因子(MET)定位于 7 号染色体,可通过 PI3K/AKT/mTOR 或 Rrs/Rsf/MEK 等多种通路参与 NSCLC 肿瘤细胞生长的调控。肝细胞生长因子(HGF)是酪氨酸蛋白激酶(c-MET)重要的配体,二者结合后,激活下游信号通路,从而促进

NSCLC 发展。当前主要有单克隆抗体和小分子化合物两种肺癌的分子靶向药物[9]。如 Cetuximab 等单克隆抗体可识别 EGFR 细胞外部分来抑制 EGFR 和配体结合进而阻断细胞信号的传递, 使肿瘤细胞停止生长。另外有相关研究表明, EGFR 的细胞信号传导功能会提高肿瘤细胞对放射性治疗的耐受性, 让 EGFR 失活可提高细胞对放射化疗的敏感程度。如 Gefitinib 和 Er-lotinib 等小分子化合物则为 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(TKIs), 在 EGFR 的胞内区直接起作用, 主要诱导无活性异或者同型二聚体和利用可逆性竞争受体中的 ATP 结合位点来有效抑制 EGFR 酪氨酸激酶, 进而促进细胞周期停止、诱导细胞凋亡、抑制血管生成, 最终抑制肿瘤细胞[10]。

### 3. 治疗现状

手术治疗、化疗以及放疗是目前 NSCLC 治疗的主要方式, 对于早中期肺癌患者(包括 I 期、II 期及部分 III 期患者), 肿瘤未发生远处转移, 可采取手术干预治疗。但大部分患者确诊时候已发展至中晚期, 丧失手术机会[11]。没有手术机会治疗的患者, 多数选择放化疗。对于肿瘤进展至晚期患者, 放化疗是 NSCLC 标准治疗模式的重要组成部分, 为患者的生存期争取了更多时间。然而肿瘤是一种消耗性疾病, 患者在各项机体功能已受到一定损害, 对放化疗的耐受程度显著降低。近年来有关晚期 NSCLC, 尤其是老年晚期 NSCLC 患者的化疗方案, 还存在一定争议。目前, 对于 NSCLC 的化疗包括单药和联合化疗两种类型, 其中对于老年晚期 NSCLC 患者, 首选单药化疗, 指南推荐将第 3 代细胞毒药物作为单药化疗治疗药物。近年来还有学者将培美曲塞用于晚期 NSCLC 患者, 不但可取良好的化疗效果, 而且具有更高安全性[12]。

以铂类为基础的联合化疗是 NSCLC 的治疗的主流, 具体方案还有待统一, 目前根据患者情况进行个体化方案, 精准化治疗。放疗也是 NSCLC 是治疗方式之一, 占据治疗的一定地位, 对病灶的缩小及控制转移率的发生起到显著作用。

靶向药物的问世, 吹响了分子治疗的号角, 引起了医学人士的广泛关注, 更是给非小细胞肺癌患者带来了希望。靶向治疗是在 NSCLC 基因分子研究的基础上提出的治疗模式, 与常规治疗相比, 靶向治疗能针对诱导 NSCLC 发病的相关基因, 进行高选择性治疗, 将治疗药物更加精准地用于肿瘤治疗, 提高治疗效果。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)给 EGFR 基因敏感突变的患者带来了巨大的临床获益。目前已有三代 EGFR-TKIs 供临床使用。一代 EGFR-TKI (厄洛替尼和吉非替尼), 使得 EGFR 经典突变(外显子 19 缺失突变或外显子 21L858R, 点突变)晚期 NSCLC 患者的中位 PFS 可以达到 9.2 个月~13.1 个月, 较既往标准化疗显著延长。二代 EGFR-TKI (阿法替尼和达克替尼)较一代 EGFR-TKI 疗效更佳, 中位 PFS 可达 11.0 个月~14.7 个月, 但不良事件发生率也明显增加。三代 EGFR-TKI (奥希替尼和伏美替尼)一线治疗 EGFR 经典突变晚 NSCLC 的研究结果显示: 三代 EGFR-TKI 较一代 EGFR-TKI 具有更好的有效性和更优的安全性, 中位 PFS 达到 17.8 个月~20.8 个月,  $\geq 3$  级治疗相关的不良事件发生率为 11%~25% [13]。然而, 经过一段时间(中位时间为 6 个月 12 个月)的治疗后, 大部分患者会对 EGFR-TKIs 产生耐药, 其耐药机制主要包括原发性耐药和获得性耐药。

### 4. 耐药机制

NSCLC 的耐药机制目前分为两种, 一种是原发性耐药, 一种是获得性耐药。原发性耐药是指首次使用 EGFR-TKI 即产生耐药, 约 60% NSCLC 患者的耐药为 TKI 原发性耐药。目前研究发现其耐药机制有十多种, 主要的机制有: 其他基因(KRAS、BRAF 等)的突变, EGFR 耐药突变, 信号通路的激活, 各种因子及受体的改变等。而获得性耐药是指大部分患者在治疗 6 个月~12 个月内会发生耐药。目前对 EGFR-TKI 获得性耐药机制的认识主要有以下几个方面。EGFR 二次点突变, MET 基因扩增、EGFR 突

变基因丢失或拷贝数下降、NSCLC 向小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)的组织学转变等, 其中 EGFR T790M 突变和 MET 基因扩增是 NSCLC 患者 EGFR-TKI 获得性耐药的主要机制[14], 其他更多耐药机制还有待研究。

## 5. 展望

EGFR-TKI 的临床应用, 鼓舞了更多患者, 给更多的患者以生的希望, 也为医学界的进步增添了一份信心, EGFR-TKI 靶向治疗与传统治疗(放化疗)相比较, 它在安全性、有效性、便利性及副作用的减少具有更大的优势, 已成为晚期 EGFR 突变 NSCLC 患者的有效治疗手段。同时随之而来的耐药性也是我们需克服的一个重要关卡。制定个体化方案, 把控精准治疗一直是我们作为临床医生所秉承的理念, 希望可以找到新的可以预测药物疗效并指导治疗方案的分子学标志物, 这寄希望于研究者们对 EGFR-TKI 耐药机制的不断探索及研发, 从而使靶向药物的治疗效果得到进一步的提高, 并能更好地选择 EGFR-TKI 的治疗对象。与此同时, 我们还可以尝试多种药联合使用来降低 EGFR-TKI 耐药性的发生, 从而给耐药患者带来重获治疗的希望。

## 参考文献

- [1] 罗冬冬. 非小细胞肺癌脑转移 EGFR 基因突变状况及其对生存期的影响[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [2] Feng, K.C., Guo, Y.L., Dai, H.R., *et al.* (2016) Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for the Immunotherapy of Patients with EGFR-Expressing Advanced Relapsed/Refractory Non-Small Cell Lung Cancer. *Science China Life Sciences*, **59**, 468-479. <https://doi.org/10.1007/s11427-016-5023-8>
- [3] 唐夏莉, 焦德敏, 陈君, 等. miRNA-126 对肺癌 A549 细胞的增殖、迁移、侵袭及 EGFR/AKT/mTOR 信号通路的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(3): 458-463.
- [4] Shi, Y.K., Au, J.S., Thongprasert, S., *et al.* (2014) A Prospective, Molecular Epidemiology Study of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology (PIONEER). *Journal of Thoracic Oncology*, **9**, 154-162. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000033>
- [5] 何昊, 杨镇洲, 李钱, 等. EGFR-TKIs 一线治疗 EGFR 敏感突变非小细胞肺癌患者的预后分析[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(7): 761-765.
- [6] 夏淑兰, 周锐, 罗红. 融合基因 ALK、ROS1、RET 在非小细胞肺癌靶向治疗的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(11): 865-870.
- [7] 钟炜祥, 韦晰凤. 非小细胞肺癌中靶向 RET、EGFR 融合基因的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(15): 2161-2166.
- [8] 宋业颖, 许春伟, 吴永芳, 等. 非小细胞肺癌患者肿瘤组织中 EGFR、K-Ras 和 BRAF 基因突变的分子病理检测分析[J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(4): 16-19.
- [9] 刘颖慧. EGFR-TKIs 耐药 NSCLC 细胞株的建立及耐药机制的初步探讨[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京市结核病胸部肿瘤研究所, 2016.
- [10] 韩燕, 陈晓品. EGFR 基因突变与非小细胞肺癌(NSCLC)靶向治疗研究进展[J]. 系统医学, 2018, 3(4): 196-198. <https://doi.org/10.19368/j.cnki.2096-1782.2018.04.196>
- [11] 邓泽, 李微绽. 非小细胞肺癌发病机制及治疗研究进展[J]. 大医生, 2022, 7(11): 141-144.
- [12] 付金平, 晋发, 张秀伟, 等. 立体定向体部放射治疗早期非小细胞肺癌患者的疗效与预后因素分析[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(23): 1761-1765.
- [13] 中国临床肿瘤学会(CSCO), 非小细胞肺癌专家委员会, 抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 三代 EGFR-TKI 在 EGFR 突变 NSCLC 治疗中应用的专家共识(2022 年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(9): 627-641. <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2022.101.47>
- [14] 刘慧慧, 王孟昭, 胡克, 等. EGFR-TKI 在非小细胞肺癌中耐药机制的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2013(10): 535-540. <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2013.10.07>