

吉非替尼治疗非小细胞肺癌进展

达德转¹, 潘志昂², 李林俞¹, 李红玲^{1*}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院(甘肃省人民医院), 甘肃 兰州

²宁夏医科大学, 宁夏 银川

收稿日期: 2021年11月27日; 录用日期: 2021年12月17日; 发布日期: 2021年12月30日

摘要

在世界范围内恶性肿瘤中死亡率最高的是肺癌, 其中非小细胞肺癌(NSCLC)占80%以上。而我国是肺癌大国, 绝大多数肺癌患者都诊断于中晚期, 失去最佳手术机会, 中晚期肺癌患者仍以放化疗及分子靶向治疗为主。吉非替尼是用于NSCLC临床治疗的代表性分子靶向药物, 然而分子靶向药吉非替尼在临床应用中仍存在耐药现象, 严重影响分子靶向药物治疗肺癌患者的疗效。因此探索吉非替尼的耐药机制, 寻找耐药的分子标志物对治疗NSCLC有重要意义。本文将对吉非替尼靶向治疗NSCLC的最新进展进行总结。

关键词

吉非替尼, 非小细胞肺癌(NSCLC), 耐药机制

Progress of Gefitinib in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

Dezhuan Da¹, Zhi'ang Pan², Linyu Li¹, Hongling Li^{1*}

¹The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine (Gansu Provincial Medicine), Lanzhou Gansu

²Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

Received: Nov. 27th, 2021; accepted: Dec. 17th, 2021; published: Dec. 30th, 2021

Abstract

Lung cancer has the highest mortality rate among malignant tumors worldwide, among which non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for more than 80%. While China is a big country with lung cancer, the vast majority of lung cancer patients are diagnosed in the middle and advanced stage, losing the best opportunity for surgery. Patients with middle and advanced stage lung can-

*通讯作者。

cer are still mainly treated with radiotherapy and chemotherapy and molecular targeted therapy. Gefitinib is a representative molecular targeted drug used in the clinical treatment of NSCLC. However, drug resistance of the molecular targeted drug still exists in clinical application, which seriously affects the efficacy of molecular targeted drugs in the treatment of lung cancer patients. Therefore, it is of great significance to explore the mechanism of gefitinib resistance and to find the molecular markers of resistance for the treatment of NSCLC. This article will summarize the latest progress of gefitinib targeted therapy for NSCLC.

Keywords

Gefitinib, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Resistance Mechanisms

Copyright © 2021 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

美国癌症协会最新报告指出肺癌是世界上死亡率最高的恶性肿瘤[1]。而我国癌症中心公布数据显示肺癌发病率和死亡率均位居第一[2]，其病死率高，术后易复发转移并引起广泛关注。NSCLC 起源于支气管上皮，是肺癌的最主要病理类型，中晚期 NSCLC 患者治疗方法及效果有限，分子靶向治疗的发现及应用是治疗肿瘤的里程碑，目前分子靶向药物已成为一种常规治疗手段，如吉非替尼、厄洛替尼。肺癌常用的分子靶向药为吉非替尼，该药物是一种表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)。研究表明 EGFR-TKIs 从多方面抑制 NSCLC 增殖、迁移和血供，还可促进肿瘤细胞凋亡。EGFR-TKIs 适用于 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者[3]，虽然大部分 NSCLC 患者从分子靶向药物中获益，然而吉非替尼靶向治疗 NSCLC 时仍面临着原发和继发性耐药问题，缩短非小细胞肺癌患者生存时间，因此进一步研究吉非替尼耐药并耐药问题是有极大意义的。

2. 吉非替尼研发及药理作用

2.1. 吉非替尼的研发

表皮生长因子受体(EGFR)是一种常见的酪氨酸激酶受体，可在非小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌等多种肿瘤中异常表达，具有促进肿瘤细胞异常增殖作用。EGFR 异常表达常常标志着疾病进展、耐药等不良预后。EGFR-TKIs 抑制肿瘤增殖是通过抑制 EGFR 相关的信号传导通路来实现的。大量临床数据证实 EGFR-TKIs 能明显抑制实体瘤的增殖，其中吉非替尼作为最早的选择性 EGFR 受体抑制剂上市，在肺癌等多种肿瘤的治疗中有明显效果，其中吉非替尼作为分子靶向药对 NSCLC 效果较好而被广泛应用。

2.2. 吉非替尼药理作用

2.2.1. 抑制受体酪氨酸激酶

EGFR 能与 EGFR-TK 催化区域的 Mg-ATP 位点结合，进而发挥促进肿瘤的增殖。吉非替尼能竞争性抑制这种结合，阻断 EGFR 信号传导途径[4]，减缓细胞增殖，从而起到靶向治疗 NSCLC 作用。

2.2.2. 促进肿瘤细胞凋亡

关于吉非替尼促进 NSCLC 凋亡的机制有很多研究，但具体机制复杂，诸多原因正在探索。吉非替

尼促进凋亡的机制可能是诱导 NSCLC 发生自噬,促使细胞发生凋亡。吉非替尼作用于 NSCLC 细胞后引起 PI3K/Akt/mTOR 信号转导阻断,导致 pAkt 和 pmTOR 表达下调,对肿瘤的治疗有着重要作用[5]。前期研究表明 EGFR 靶向药物吉非替尼诱发 EGFR 野生型 NSCLCA549 和 H1299 细胞自噬,这种自噬引起吉非替尼的细胞毒性作用减弱,抑制吉非替尼对肿瘤细胞的杀伤作用[6]。

2.2.3. 抑制肿瘤血管生成

吉非替尼抑制肿瘤血管生成是通过斑马鱼模型发现的,斑马鱼模型 Tg (Flk1: EGFP)为人工合成的具有血管内皮标记的 Flk1 启动子驱动 EGFP 表达的绿色荧光转基因斑马鱼,Flk1 是血管内皮(VEGF)的特异性受体,是血管发生过程中内皮细胞发育最早的标志物,在未成熟的血管内皮细胞中高度表达,发挥了 VEGF 的多种生物学作用,比如存活,增殖和迁移等生物学行为[7],有学者据此做了吉非替尼抑制血管生成实验。实验结果表明,吉非替尼可能抑制血管内皮的增殖,以及促进内皮细胞的凋亡,进而抑制斑马鱼血管生成,但是抑制作用较弱,其主导作用仍是分子靶向作用,若要达到高效的抑制肿瘤血管生成的效果需与其他药物联合使用[8]。

3. 吉非替尼在 NSCLC 临床应用中的耐药问题

3.1. 吉非替尼用于 NSCLC 的临床依据

吉非替尼为 EGFR-TK 抑制剂,其主要通过抑制 NSCLC 的增殖、血管生成达到抗肿瘤作用,还可提高化疗及激素治疗的活性抑制肿瘤细胞增殖。该药物由英国的阿斯利康公司开发,于 2002 年在日本获批上市。于 2003 年 5 月在美国获准用于治疗晚期非小细胞肺癌。于 2005 年获批进口至中国,用于先前已接受化疗的晚期和/或转移性非小细胞肺癌的局部治疗。有趣的是,吉非替尼最早并非是针对 EGFR 敏感突变研制出来的,正因如此,在美国上市后大规模应用中,临床数据显示平均获益时间仅为 2 个月,一度被取消批准。后经中国学者的研究发现,EGFR 突变患者从中获益更为明显。2015 年 7 月 13 日,美国 FDA 重新批准吉非替尼用于治疗转移性非小细胞肺癌 EGFR 阳性的患者。

3.2. 吉非替尼耐药机制

3.2.1. 原发性耐药

第一次使用 EGFR-TKIs 药物治疗 NSCLC 一段时间后肿瘤生长并未受到抑制、症状未得到改善或生命未得到延长,称为原发性耐药。其原因可能是患者体内不存在药物靶点,或者发生耐药突变。目前认为,EGFR-TKIs 原发耐药与 EGFR 基因发生突变、药敏突变、患者机体免疫方面的变化、KRAS 基因突变有关。有研究发现 SOX2 基因表达下调时 NSCLC 细胞对 EGFR-TKIs 的敏感性增加;SOX2 基因表达上调可诱导肿瘤细胞分化出具有 EGFR-TKIs 耐药性的新细胞[9]。有研究表明原发性耐药可由肝细胞生长因子(HGF)引起,其作用机制可能与 EGFR-TKIs 的失活有关,所以 HGF 抑制剂或许可用于减少原发性耐药[10]。由于 EGFR 突变检测技术的发展应用和检查费用的降低,临床已少见这种情况,另外同时检测 KRAS 基因将有助于提高有效率。

3.2.2. 获得性耐药

存在 EGFR 敏感突变或 EGFR-TKI 单药治疗临床获益的患者出现疾病进展、TKIs 治疗效果欠佳称为获得性耐药。关于获得性耐药目前研究情况如下:

1) **microRNAs:** microRNA 通过与 mRNA3'UTR 端结合,从而在转录组水平抑制基因表达,从而调控 NSCLC 细胞对 EGFR-TKIs 的敏感性。研究发现在 EGFR-TKIs 耐药的细胞中表达上调差异达 5 倍以上的 miRNA 有 22 个,其中最显著的为 hsa-miR-489,达 159 倍;而下调表达差异达 5 倍以上的有 24 个,

其中 hsa-miR-205 最为显著, 达 305 倍, 这些异常表达的 miRNAs 可能参与了 NSCLC 耐药过程[11]。进一步的研究表明增加 miR-187 表达, 可下调 ICAMI 基因的表达, 从而抑制 NSCLC 细胞侵袭性并逆转其对吉非替尼的耐药性[12]。

2) MET 基因: EGFR-TKIs 获得性耐药或由 MET 基因的扩增引起。早期研究发现 MET 原癌基因扩增与 EGFR-TKIs 耐药性有关。后续的病理研究[13]和荧光原位杂交实验[14]也都支持这一理论。MET 扩增引起 ERBB3 蛋白磷酸化进而激活 P13K-Akt 信号传导途径, 增强 NSCLC 细胞发生生长、侵袭和转移[15]。

3) 二次突变: EHFR 敏感基因二次突变可导致获得性耐药, 其中超过 50%是由 T790M 阳性突变导致的。有趣的是, T790M 突变阳性虽然导致 EGFR-TKIs 耐药, 却使肿瘤细胞增殖减缓, 患者预后往往较好。有研究者发现 T854A、D761Y 等二次突变也是继发性耐药的原因[16]。针对 T790M 突变, 研究者们开发出来三代治疗 EGFR-TKIs 耐药性药物 AZD9291, 该药物具有抗 EGFR-TKIs 耐药性的作用[17]。另有研究发现 HSP90 抑制剂 NVP-AUY922 对 EGFR-TKIs 出现的获得性耐药具有很好的治疗效果[18]。

4) 其他原因: NSCLC 细胞继发性耐药机制复杂多变, 其中 T790M 突变阳性是获得性耐药的常见原因, 现有研究认为 HER-2 基因激活、非小细胞肺癌向小细胞肺癌转化、上皮细胞向间质细胞转化[19]、胰岛素样生长因子受体的激活[20]等对吉非替尼耐药有影响作用。但是其他的耐药机制尚无定论, 仍待进一步研究。

3.3. 改进耐药问题进展

3.3.1. 针对 T790M 突变阳性

关于 T790M 研制出了第二代双重不可逆的 YKIs, 比如阿法替尼(BIBW2992)和来那替尼(HKI-272)。虽然取得了不错的疗效, 但由于其较重的毒副作用, 现不作为标准治疗方案。因此研制出了奥希替尼、诺司替尼等第三代 EGFR-TKIs, 它们选择性地作用于 T790M 突变, 抑制肿瘤细胞的生长, 取得了较好的疗效[21]。

3.3.2. MET 扩增

针对 MET 扩增研究者开发出了 MET 抗体及 MET 小分子抑制剂, EGFR-TKIs 联合 MetMAb 可增加患者获益时间, 且 MET 小分子抑制剂可逆转 EGFR-TKIs 耐药[22]。

3.3.3. 联合其他药物

水飞蓟宾具有类似吉非替尼的效果, 通过抑制 EGFR 信号通路, 抑制肿瘤细胞增殖, 并克服 T790M 突变产生的耐药从而延长患者的生存时间[23]。

3.3.4. 交替使用 EGFR-TKIs

吉非替尼耐药后给予化疗联合 EGFR-TKIs 或化疗后再次给予 EGFR-TKIs 仍可取得一定疗效。部分患者对吉非替尼耐药后, 更换为厄洛替尼仍可取得较好的治疗效果[24]。

4. 结论

随着科研的进步, 第四代 EGFR-TKIs 和免疫抑制剂已投入临床使用, 但是每一代分子靶向药都会不同程度引起耐药问题, 从机制上研究吉非替尼耐药将有效促进分子靶向药物发展应用。吉非替尼耐药机制可能与细胞自噬、miRNA 调控发生变化、EGFR 二次突变和内化、肿瘤微环境变化等机制有关。目前关于吉非替尼耐药机制研究颇多, 但是大多尚停留在理论阶段且无法完全解释或解决耐药问题, 突破吉非替尼耐药关口, 寻找克服吉非替尼耐药的方法, 找到新的治疗靶点是延长 NSCLC 患者生存期的重要途径。

基金项目

国家自然科学基金项目(NO: 81760537, 81560498)。

参考文献

- [1] Kimberly, R.L. and Jemal, D.A. (2020) Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [2] 兰蓝, 赵飞, 蔡玥, 等. 中国居民 2015 年恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(1): 32-34.
- [3] Bruckl, W.M., Wiest, G.H. and Ficker, J.H. (2010) Current Status of Erlotinib and Gefitinib in Palliative Therapy for NSCLC—Does the EGFR-R Mutation State Have Any Significance? *Pneumologie*, **64**, 727-735. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1255532>
- [4] 王利. 表皮生长因子受体抑制剂吉非替尼的研究进展[J]. 安徽医学, 2015, 36(1): 111-114.
- [5] 殷成龙, 劳学军. PI3K-AKT-mTOR 信号通路的研究进展[J]. 中国医学创新, 2016, 13(1): 145-148.
- [6] Han, W.D., et al. (2011) EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Activate Autophagy as a Cytoprotective Response in Human Lung Cancer Cells. *PLoS ONE*, **6**, e18691. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018691>
- [7] Jin, S.-W. (2005) Cellular and Molecular Analyses of Vascular Tube and Lumen Formation in Zebrafish. *Development*, **132**, 5199-5209. <https://doi.org/10.1242/dev.02087>
- [8] 张乐平, 舒莉萍, 何志旭, 等. 转基因斑马鱼模型吉非替尼抗血管生成作用研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(7): 447-451.
- [9] 张亚龙, 尤嘉琮. 非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 耐药分子靶向研究进展[J]. 药品评价, 2015, 12(14): 14-18.
- [10] Fiedler, W., Mesters, R., Tinnefeld, H., et al. (2003) A Phase 2 Clinical Study of SU5416 in Patients with Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **102**, 2763-2767. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-2998>
- [11] Song, X., Fan, P.D., Bantikassegn, A., et al. (2015) ERBB3-Independent Activation of the PI3K Pathway in EGFR-Mutant Lung Adenocarcinomas. *Cancer Research*, **75**, 1035-1045. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-1625>
- [12] 王永生. 人肺腺癌吉非替尼获得性耐药株 H1975 细胞与敏感株 PC9 细胞 miRNA 谱表达差异[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(9): 743-747.
- [13] Hashida, S., Yamamoto, H., Shien, K., et al. (2015) Hsp90 Inhibitor NVPAY922 Enhances the Radiation Sensitivity of Lung Cancer Cell Lines with Acquired Resistance to EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors. *Oncology Reports*, **33**, 1499-1504. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3735>
- [14] Miyoshi, S., Kato, T., Katayama, H., et al. (2015) A Case of EGFR Mutant Lung Adenocarcinoma That Acquired Resistance to EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors with MET Amplification and Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *OncoTargets and Therapy*, **8**, 783-787. <https://doi.org/10.2147/OTT.S78911>
- [15] Noro, R., Seike, M., Zou, F., et al. (2015) MET FISH-Positive Status Predicts Short Progression-Free Survival and Overall Survival after Gefitinib Treatment in Lung Adenocarcinoma with EGFR Mutation. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 31.
- [16] Sun, Z., Liu, H., Luo, C., et al. (2018) Better Outcomes of Modified Myeloablative Conditioning without Antithymocyte Globulin vs. Myeloablative Conditioning in Cord Blood Transplantation for Hematological Malignancies: A Retrospective (Development) and a Prospective (Validation) Study. *International Journal of Cancer*, **143**, 699-708. <https://doi.org/10.1002/ijc.31339>
- [17] 潘跃银. 非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 及其获得性耐药机制的研究进展[J]. 中国科学技术大学学报, 2018, 45(10): 785-790, 796.
- [18] Jiang, T. and Zhou, C. (2014) Clinical Activity of the Mutant-Selective EGFR Inhibitor AZD9291 in Patients with EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small Cell Lung Cancer. *Translational Lung Cancer Research*, **3**, 370-372.
- [19] 马浩. miR-187 下调 ICAMI 提高非小细胞肺癌对吉非替尼的敏感性[J]. 中国临床研究, 2019, 32(10): 1337-1341.
- [20] 李晨光, 王长利. 非小细胞肺癌 EGFR 靶向治疗和继发耐药机制的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2017(23): 1212-1216.
- [21] 李媛, 宋丽华. 非小细胞肺癌分子靶向治疗中 EGFR-TKI 的耐药机制研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(2): 106-111.
- [22] 陈蕊, 赵达, 王丽娜. 非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药机制及治疗策略[J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(3): 225-230.

-
- [23] 李静, 武新虎, 朱锡旭. 非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药机制及耐药后治疗策略[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(8): 859-863.
- [24] Li, D., Shimamura, T., Ji, H., *et al.* (2007) Bronchial and Peripheral Murine Lung Carcinomas Induced by T790M-L858R Mutant EGFR Respond to HkI-272 and Rapamycin Combination Therapy. *Cancer Cell*, **12**, 81-93.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.06.005>