

# EGFR 基因与非小细胞肺癌研究进展

续文栋<sup>1,2</sup>, 金澄宇<sup>1</sup>, 马金山<sup>1,2</sup>

1. 新疆维吾尔自治区人民医院胸外科, 新疆 乌鲁木齐 830000;

2. 新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐 830000

**摘要:** 肺癌在我国恶性肿瘤中发病率及死亡率均占据首位,而非小细胞肺癌(NSCLC)在肺癌中发病率居首位。近年研究表明,表皮生长因子受体(EGFR)即表皮生长因子细胞增殖和信号传导的受体,在 NSCLC 的发生、发展及预后过程中扮演着重要角色。EGFR 不仅是判断 NSCLC 预后、指导治疗的重要指标,而且成为 NSCLC 治疗的重要靶点之一。本文就近年 EGFR 与 NSCLC 的研究及应用进展作一阐述。

**关键词:** 表皮生长因子; 肺癌; 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂

**中图分类号:** R 655.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)04-0562-03

肺癌是目前最常见的癌症之一,2012 年全球癌症调查报告指出,中国地区新增癌症患者 307 万并导致约 220 万人死亡,占全世界总统计量的 21.9% 和 26.8%<sup>[1]</sup>;肺癌在我国恶性肿瘤发病方面占据第 1 位,在全国恶性肿瘤死亡中位居首位<sup>[2]</sup>,而非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在肺癌中的发病率居首位<sup>[3]</sup>。肺癌早期的临床表现并无特异性,大多在晚期时被确诊,因此也失去最佳手术时机<sup>[4]</sup>,这使得肺癌防治工作面临着严峻的挑战。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族及配体与 NSCLC 的发生发展、恶性程度关系密切<sup>[5]</sup>,对 EGFR 为靶点的研究也为 NSCLC 治疗带来新思路。

## 1 EGFR 的生物学特性与功能

EGFR(原癌基因 C-erbB-1 的表达产物)是一种酪氨酸蛋白激酶受体,属于 I 型受体酪氨酸激酶超家族,是表皮生长因子细胞增殖和信号传导的受体,能够被配体激活<sup>[6]</sup>。EGFR 的活化主要是通过自身磷酸化方式实现,EGFR 通过磷酸化的酪氨酸残基与下游底物酶反应而传递信号;其下游主要有 Ras、Raf-NF- $\kappa$ B 信号通路、PI3K-Akt 信号通路和 JAK/STAT 信号通路等<sup>[7]</sup>。近年来发现,在上皮来源的肿瘤(包括 NSCLC 等)的细胞核内有 EGFR 高水平的表达,其作为一种新型转录因子在核内独立或作为转录共活化子,与其他转录因子相互作用,影响细胞周期进行或与细胞增殖密切相关<sup>[6-7]</sup>。EGFR 作为靶基因,参与促进 NSCLC 的发生与发展<sup>[8]</sup>。

## 2 EGFR 突变与 NSCLC

NSCLC 中 EGFR 突变一般是指 EGFR 激酶结构域具有敏感性突变,表现在外显子 19 位点缺失或 21 位点 L858R 处发生替换。这些基因突变使得 EGFR 激酶结构域处于持续激活

状态,导致活化增殖信号经由磷脂肌醇 3-激酶(PI3K)-蛋白激酶 B(Akt)-雷帕霉素靶蛋白(mTOR) (PI3K/Akt/mTOR)通路和 Ras-Raf-MEK 有丝分裂原活化蛋白激酶通路下传<sup>[9]</sup>。EGFR 能够介导的信号转导通路有很多种,在 NSCLC 的发生、发展中发挥重要作用的通路主要是 Ras/Raf/MEK/ERK-MAPK 通路和 PI3K/Akt/mTOR 通路<sup>[10]</sup>。EGFR 酪氨酸激酶区域的 19 和 21 外显子是基因突变的主要位置,能够影响 NSCLC 的发生、发展,在 NSCLC 机体发病过程中,19 外显子氨基酸缺失约达到 50%,21 外显子 L858R 点突变约占 40% 左右。据统计,EGFR 基因敏感突变在晚期 NSCLC 患者中的发生率约为 10%~20%<sup>[11]</sup>。EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)对 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者的治疗作用明显,对 EGFR 基因突变的 NSCLC 存在高度敏感性作用<sup>[12]</sup>。刘森等<sup>[13]</sup>研究指出 NSCLC 中 HER2、c-jun、c-fos、p21 的表达与 EGFR 异常扩增呈正相关,在 EGFR 介导的信号传导通路中发挥正性调节作用。由此可知肺癌的发生、发展是多因素参与的过程,其中驱动基因(driver gene)发挥了重要作用,肺癌患者 EGFR 检测敏感性的提升,有赖于在检测驱动基因的同时配套检测一系列相关基因(passenger gene)<sup>[14]</sup>。

## 3 治疗

3.1 早期治疗 Lv 等<sup>[15]</sup>通过回顾性研究指出:早期 NSCLC 患者(具有 EGFR 突变)完全切除术后接受 EGFR-TKI 治疗者其无病生存率(disease free survival, DFS)比接受传统化疗或未接受其他治疗的患者更长。Kelly 等<sup>[16]</sup>通过多中心三期双盲随机临床试验指出:实验组(接受 EGFR-TKI 治疗)其 DFS 较高。美国国家癌症研究所(National Cancer Institute)资助开展的目前最大的三期双盲随机临床试验,通过对 8 000 例 NSCLC 患者进行系统性的基因组分析,探究分子靶向治疗在早期 NSCLC 中的意义;同时也将为更深层次分子机制的研究提供了重要的依据<sup>[9,17]</sup>。为探讨 EGFR-TKI 与传统化疗药物的疗效,在我国通过对具有 EGFR 突变的 NSCLC 患者[II~III A ( $N_1 \sim N_2$ ) 期完全切除]开展了三期随机临床试验<sup>[4]</sup>。对于 EGFR-TKI 在早期 NSCLC 中应用是否有必要性这一问题,在

2014 年美国临床肿瘤学会年会 (ASCO) 上学者们进行了热烈讨论,最终虽未达成一致意见,但为未来大样本以及多中心研究进行了重要的铺垫<sup>[18-19]</sup>。有关研究虽未明确 EGFR-TKI 在早期 NSCLC 患者中应用的必要性,但可以看到治疗有所获益的趋势,仍然具有重要参考价值。

**3.2 EGFR-TKI 在术后辅助化疗的疗效** 一项 III 期随机、双盲研究结果显示:辅助性厄洛替尼治疗对于患者(表达 EGFR 和 EGFR 突变阳性)不能提高其 DFS,因此并不能带来生存获益<sup>[16]</sup>。另一项单中心 II 期临床试验初步结果显示:厄洛替尼辅助治疗 2 年的中位 DFS 达 89%,后来该研究扩大了样本量,其中位 DFS 和总体生存期(OS)目前尚无最终结果<sup>[17]</sup>。2016 年 Huang 等<sup>[20]</sup>指出:EGFR-TKI 辅助治疗可使 NSCLC 患者(EGFR 突变型)在远处转移率降低及 DFS 方面获益,但对 OS 影响不明显。其不足在于该研究纳入数据存在明显异质性,需要随机对照实验予以证实,以明确辅助 EGFR-TKI 在手术切除的 NSCLC 治疗中的地位。EGFR-TKI 术后辅助治疗有争议,且术后辅助靶向治疗是否会导导致获得性突变,需要多长的给药时间,还需要更多的随机、前瞻性 III 期临床试验探讨<sup>[21]</sup>。目前美国正在对 I B、II、III 期 NSCLC 患者(EGFR 基因突变或 ALK 融合基因)实施一项开放性 ALCHEMIST 研究,其结果值得关注。在亚洲对 EGFR-TKI 术后辅助治疗的研究也在进行,日本正在对术后 II ~ III 期患者(随机分别接受顺铂联合吉西他滨或吉非替尼治疗)进行研究;国内吴一龙教授正在实施一项多中心随机开放 III 期临床研究。目前 EGFR-TKI 在接受手术切除的 EGFR 基因敏感型肺癌辅助治疗中的作用尚不明确。相信随着多中心、大样本、前瞻性、随机性研究的开展,最终会得出更明确的结果。

**3.3 晚期治疗** 2009 年 Mok 等<sup>[22]</sup>首次通过 III 期临床随机试验指出晚期 NSCLC 患者(EGFR 突变)一线应用 EGFR-TKI 治疗与一线化疗相比有更长的无进展生存期(PFS),此后该结论得到类似的 III 期随机对照研究的证实<sup>[23-24]</sup>,这些大型 III 期随机对照实验奠定了 EGFR-TKI 在 EGFR 敏感突变患者中一线治疗的地位,成为此类患者首选的治疗方案。2015 年 Sugawara 等<sup>[25]</sup>证实晚期 NSCLC 患者(EGFR 突变)应用同步联合方案较序贯治疗更胜一筹。2016 年 Cheng 等<sup>[26]</sup>研究显示,培美曲塞联合吉非替尼较单用吉非替尼方案可使患者近 5 个月的 PSF 有所改善,其 OS 指标有待后续研究的报道。

研究发现,新生血管能为肿瘤生长提供氧和营养素,通过抑制血管生成能够抑制肿瘤发生、发展和转移,从而达到治疗的目的。NCCN(美国国立综合癌症网)对晚期或复发 NSCLC 患者,推荐贝伐珠单抗(抗血管生成的靶向药物)+化疗的治疗模式;但有研究结果表明:贝伐珠单抗并不能提高 NSCLC 患者的中位 PFS,因此有关贝伐珠单抗的疗效有待多中心、大样本以及临床实验的证实<sup>[27-28]</sup>。晚期 NSCLC 的主要选择是联合化疗、放疗治疗和一线靶向治疗<sup>[29]</sup>。对 EGFR 突变的 NSCLC 患者作为一线治疗的是第一代或第二代 EGFR-TKIs,如吉非替尼、厄洛替尼或阿法替尼<sup>[30-31]</sup>。不可避免的是,在最初良好的疗效后,几乎所有病人都会对这些药物产生耐药性<sup>[32]</sup>。EGFR-TKIs 获得性耐药的最常见机制是 EGFR 20 外

显子(T790M)突变的发生<sup>[33-35]</sup>。Osimertinib 是第三代 EGFR-TKI,克服了 T790M 介导的抗性,基于对 II、III 期临床研究阶段的耐受性和疗效结果,Osimertinib 已被批准用于 EGFR T790M + 突变的晚期 NSCLC 患者<sup>[36-37]</sup>。这类新的 EGFR 抑制剂的发展给 EGFR 突变的 NSCLC 患者治疗模式带来了新的机遇,未来几年将见证在肺癌中 EGFR-TKI 一个新时代的开始<sup>[38]</sup>。晚期 EGFR-TKI 获得耐药性的 EGFR 阳性 NSCLC 患者的后续治疗应根据 EGFR-TKI 失效模式与 EGFR 突变亚型进行个性化治疗<sup>[39]</sup>。

#### 4 问题与展望

随着多元基因组分析技术的发展,研究者对肺癌分子基础与缺陷有了更深的认识,大量实验室成果转化为临床应用,助力精准医疗。分子靶向治疗、免疫治疗等研究在晚期肺癌领域取得显著发展,而在早期肺癌诊治方面的进展则十分有限。EGFR-TKI 使得 NSCLC 患者的生存期延长、生活质量进一步提高,但在早期肺癌治疗中的运用却不甚明了;靶向疗法始终存在耐药性问题,目前针对该问题取得了一定进展,但仍需多中心、大样本、前瞻性、随机性研究的证实。

#### 参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 王维琼. 2016 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(19): 3604.
- [3] Ramalingam SS, Owonikoko TK, Khuri FR. Lung cancer: New biological insights and recent therapeutic advances [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 91-112.
- [4] Chuang JC, Neal JW, Niu XM, et al. Adjuvant therapy for EGFR mutant and ALK positive NSCLC: Current data and future prospects [J]. Lung Cancer, 2015, 90(1): 1-7.
- [5] Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(32): 3673-3679.
- [6] Ch'ng S, Low I, Ng D, et al. Epidermal growth factor receptor: a novel biomarker for aggressive head and neck cutaneous squamous cell carcinoma [J]. Hum Pathol, 2008, 39(3): 344-349.
- [7] Charalambous CT, Hannigan A, Tsimbouri P, et al. Latent membrane protein 1-induced EGFR signalling is negatively regulated by TGF alpha prior to neoplasia [J]. Carcinogenesis, 2007, 28(8): 1839.
- [8] Sanchez M, Sanz MJ, Aragon A, et al. Noninvasive EGFR testing in plasma circulating free DNA (cfDNA) by a new diagnostic method to detect point mutations, deletions and insertions associated to non small cell lung cancer: CLART CMA EGFR LB [J]. Journal of Clinical Oncology, 2017. epub ahead of print.
- [9] Gerber DE, Oxnard GR, Govindan R. ALCHEMIST: Bringing genomic discovery and targeted therapies to early-stage lung cancer [J]. Clin Pharmacol Ther, 2015, 97(5): 447-450.
- [10] 王瑞娟. 非小细胞肺癌 EGFR 信号通路相关 microRNAs 的表达及意义 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2016.

- [11] Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(3): 1167 - 1173.
- [12] Soria JC, Mok TS, Cappuzzo F, et al. EGFR-mutated oncogene-addicted non-small cell lung cancer; current trends and future prospects [J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(5): 416 - 430.
- [13] 刘森, 王丹, 李伟, 等. EGFR, HER2, c-jun, c-fos, P21, P16, P53 在非小细胞肺癌中的表达及临床病理特征[J]. *黑龙江医学*, 2012, 36(11): 806 - 809.
- [14] 范力文, 赵珩. 表皮生长因子受体检测在早期非小细胞肺癌诊治中的研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(2): 334 - 339.
- [15] Lv C, An C, Feng Q, et al. A Retrospective Study of Stage I to IIIa Lung Adenocarcinoma After Resection; What Is the Optimal Adjuvant Modality for Patients With an EGFR Mutation[J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(6): e173 - e181.
- [16] Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4007 - 4014.
- [17] Lampaki S, Lazaridis G, Zarogoulidis K, et al. Defining the role of tyrosine kinase inhibitors in early stage non-small cell lung cancer [J]. *J Cancer*, 2015, 6(6): 568 - 574.
- [18] Stinchcombe TE. Recent advances in the treatment of non-small cell and small cell lung cancer[J]. *F1000Prime Rep*, 2014, 6: 117.
- [19] Spaans JN, Goss GD. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in early-stage nonsmall cell lung cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2015, 27(2): 102 - 107.
- [20] Huang Q, Li J, Sun Y, et al. Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Adjuvant Treatment for Operable Non-small Cell Lung Cancer by a Meta-Analysis[J]. *Chest*, 2016, 149(6): 1384 - 1392.
- [21] 王丹云, 彭忠民. 表皮生长因子受体相关靶点治疗与肺癌的研究进展[J]. *中华胸部外科电子杂志*, 2017, 4(1): 56 - 62.
- [22] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin - pemetrexate in pulmonary adenocarcinoma[J]. *N Eng J Med*, 2009, 361(10): 947 - 957.
- [23] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EUR-TAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239 - 246.
- [24] Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 213 - 222.
- [25] Sugawara S, Oizumi S, Minato K, et al. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations; NEJ005/TCOG0902 [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(5): 888 - 894.
- [26] Cheng Y, Murakami H, Yang PC, et al. Randomized Phase II Trial of Gefitinib With and Without Pemetrexate as First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27): 3258 - 3266.
- [27] Herbst RS, Ansari R, Bustin F, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *The Lancet*, 2011, 377(9780): 1846 - 1854.
- [28] 李庆. 癌转移的新靶点药物研究进展[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(8): 1134 - 1137.
- [29] Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4. 2016 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(3): 255 - 264.
- [30] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation - positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239 - 246.
- [31] Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(10): 1122.
- [32] Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain [J]. *PLoS Med*, 2005, 2(3): e73.
- [33] Yu HA, Arcila ME, Rekhman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 2240 - 2247.
- [34] Li W, Ren S, Li J, et al. T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients [J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(3): 295 - 300.
- [35] Sakai K, Horiike A, Irwin DL, et al. Detection of epidermal growth factor receptor T790M mutation in plasma DNA from patients refractory to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(9): 1198 - 1204.
- [36] Mazza V, Cappuzzo F. Treating EGFR mutation resistance in non-small cell lung cancer-role of osimertinib [J]. *Appl Clin Genet*, 2017, 10: 49 - 56.
- [37] Yang J, Ramalingam SS, Jänne PA, et al. LBA2\_PR: Osimertinib (AZD9291) in pre-treated pts with T790M-positive advanced NSCLC; updated Phase 1 (P1) and pooled Phase 2 (P2) results [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4 Suppl): S152 - S153.
- [38] Russo A, Franchina T, Ricciardi GRR, et al. Third generation EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLC: Where are we now and where are we going [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 117: 38 - 47.
- [39] Zhang Y, Chen G, Chen X, et al. The comparison of EGFR-TKI failure modes and subsequent management between exon 19 deletion and exon 21 L858R mutation in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Cancer*, 2017, 8(10): 1865 - 1871.