EGFR 突变种类与临床疗效关联 *

陈亚楠[1] 张 菊[2] 刘文超[1]

(1 第四军医大学西京医院肿瘤科 陕西 西安 710032；2 第四军医大学药学系基因所 陕西 西安 710032)

摘要：癌组织中表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor,EGFR) 基因突变是应用靶向药物 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor,TKI)治疗的一个重要相关因素及预测指标。对其突变的检测可以指导 TKI 类药物 (TKIs) 的最佳应用。该种突变常出现在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中，尤其是在亚洲女性、肺腺癌、非吸烟者中，与非小细胞肺癌患者对 TKIs 治疗的敏感性密切相关。本文旨在探讨利用 EGFR 基因的已知突变热点的相关知识选择适合不同分子遗传学背景的群体或 / 和个体的 “个体化”治疗方案，最终达到延长肺癌患者生存时间和提高生活质量的双重目的。

关键词：表皮生长因子受体(EGFR)；突变；非小细胞肺癌 (NSCLC)；分子靶向治疗

中图分类号：R734.2 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273 (2011) 05-943-03

Relationship between Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene and Clinical Evaluation*

CHEN Ya-nan[1], ZHANG Ju[2], LIU Wen-chao[1]

(1 Department of Oncology, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University; Xi'an, 710032, China;2 Institute of Gene Diagnosis, State Key Laboratory of Cancer Biology, School of Pharmacy, The Fourth Military Medical University, Xi'an, 710032, China)

ABSTRACT: Mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene have been reported to be present in cancer organizes and related to the responsiveness of tumors to EGFR tyrosine kinase inhibitors, which suggest its usefulness as a biomarker. Morever, EGFR gene mutation was frequently tested in NSCLC, especially in Asians, females, nonsmokers, and adenocarcinomas. EGFR gene mutation was related to gefitinib therapy sensibility. This article was to discuss "individuation". Extension patient's life and enhancement quality of life could be achieved finally.

Key words: EGFR；Mutation；NSCLC；Tumor-Targeted Therapy

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2011)05-943-03

前言

肺癌是导致死亡的主要恶性肿瘤之一，非小细胞肺癌 (NSCLC)占肺癌的 75 %～85 %，其治疗更是人们关注的重点。现已证实肿瘤的发生、发展、侵袭转移和多药耐药等生物学行为与人体多基因的结构和功能异常有关。随着生物工程技术以及药学的发展，使肿瘤的化疗不再局限于干扰细胞生长周期，把对肿瘤细胞攻击范围扩大到与肿瘤细胞分化增殖相关的酶、表皮生长因子和血管内皮生长因子等靶位，使药物治疗的切入点由细胞水平向分子水平过度。提高肿瘤联合治疗效果，成为肿瘤综合治疗策略。近年来针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR 又称 ErbB1 或 HER1) 的分子靶向药物越来越受到国内外的广泛关注，其中 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors ,TKI) 吉非替尼(Gefitinib)和厄洛替尼(Erlotinib)已在中国上市，批准用于治疗晚期非小细胞肺癌[1]。

1 EGFR 与靶向治疗

表皮生长因子受体是一种跨膜蛋白，属于 HER 家族的一员。它主要分布于细胞膜的表面，其结构由三部分组成：细胞外配体结合域、跨膜区与细胞内酪氨酸激酶域[2]。EGFR 在许多肿瘤尤其是非小细胞肺癌(NSCLC)中过量表达和(或)发生突变，其主要作用机制是通过与细胞外的配体结合并进行同源或异源二聚化，引起胞内酪氨酸残基自身磷酸化，活化的受体募集信号复合体并活化下游信号转导蛋白，从而调节肿瘤细胞的生长、侵袭、转化、血管生成及转移[3]。有资料表明 EGFR 基因是肺癌生长的重要调控基因，EGFR 的过表达是晚期肺癌的表现并提示预后不良，这些特点使其成为最有前途的特异性肿瘤靶向治疗分子之一[4]。

EGFR 酪氨酸激酶抑制剂以 Gefitinib 和 Erlotinib 为代表[5,6]，在 NSCLC 中，特别是在肺腺癌的治疗中显示出较好的抗肿瘤疗效，并且有研究表明 EGFR 基因某些突变和 NSCLC 患者对 EGFR-TKIs 药物敏感性密切相关，对其突变位点的检测可作为评估预期获益程度的一个重要指标[7]。

2 治疗敏感突变

* 基金项目：国家自然科学基金 (30973437)

作者简介：陈亚楠 (1983-)，女，硕士研究生，主要研究方向：肿瘤靶向药物治疗，电话：15129000336，E-mail：chenya@fmmu.edu.cn

通讯作者：刘文超，E-mail：liuch@fmmu.edu.cn

(收稿日期：2010-11-28 接受日期：2010-12-23)

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

EGFR 基因突变主要发生在 EGFR 酪氨酸激酶编码区(EGFR-TK),这个区域是 EGFR-TKIs 靶向药物的作用靶点。发生在 EGFR-TK 结构域的突变共有 486 个。集中在 18-21 外显子,其突变比例分别为 4.7 %,44 %,9.3 %和 42 %。值得注意的是第 19 号外显子缺失突变导致的 DelE746-A750 及第 21 号外显子上 L858R、L861Q、G719C 等错义突变。这些变异可能引起其编码的氨基酸在空间上重新定位, 促进了其和 ATP 或 TKIs 结合的稳定性[8]。第 19 号外显子上还有多种其他形式的缺失突变,如大片段缺失,缺失 + 点突变,缺失 + 插入突变等。此外,还有一些比较少见的点突变以及双重突变, 这些突变通常伴随着 L858R 突变。缺失的 746-750 位氨基酸序列 (ELREA) 恰恰是 EGFR-TK 区的 ATP 结合位点,缺失突变几乎均可引起酪氨酸激酶结构域中 LREA 4 个氨基酸残基的缺失, 从而导致 EGFR-ATP 受体结合囊角度改变, 使 Gefitinib 更易于与 ATP 竞争而结合到该位点,Gefitinib 通过结合于 EGFR 激酶域 ATP 口袋阻止 ATP 进入而阻断 EGFR 激酶活性, 从而阻断 EGFR 下游信号通路,包括 MAPK 通路以及 PI3K 通路等,进而抑制细胞增殖分化,并诱导凋亡[9]。

大量研究证实, 80%的药物敏感患者均存在这些位点的突变。IDEAL - 1 和 IDEAL - 2 两项临床试验发现, Gefitinib 治疗亚洲非吸烟的女性肺腺癌患者效果较好,主要原因是这些妇女出现敏感相关基因突变频率较高 [10]。

3 耐药性突变

3.1 第 20 外显子的 T790M 点突变

在 EGFR 突变的 NSCLC 中,Gefitinib、Erlotinib 可以达到明显的疗效, 但治疗后 6-12 个月发生的耐药明显限制了患者生存时间。对耐药分子和细胞机制深入了解是克服耐药的关键。耐药的原因是突变导致 EGFR 结构发生变化,使 TKI 与其结合出现位阻效应。目前 EGFR20 基因继发性突变 -T790M 的耐药机制已被证实[11]。

据预测第 20 外显子可导致耐药性的发生的文献报道,甚至比 19 和 21 外显子突变导致治疗敏感的报道要更早[13]。外显子 20 会发生点突变或碱基插入突变, 插入性突变(D770_N771) 可以使受体对 EGFR-TKI 的敏感性降低 100 倍,临床上也发现具有此突变的患者对 EGFR-TKI 治疗反应不明显。点突变集中在第 790 位密码子,EGFR 晶体结构模型揭示野生型 T790 位于激酶催化域的 ATP 连接口袋,在这里形成了一个关键的氢键使得 T790 位点对靶向药物连接作用至关重要。该位置上出现一个从胞嘧啶核苷(C)到胸腺嘧啶核苷(T)的改变,在蛋白水平就是 EGFR 酪氨酸激酶功能域 790 位点的苏氨酸被蛋氨酸取代(T790M),这种突变可使 EGFR 重新处于被激活状态,从而降低 Gefitinib 等 EGFR-TKIs 的作用[12]。T790M 突变不仅会消除野生型 EGFR 的催化活性,可能也影响了激酶的活性或改变了突变型 EGFR 底物的专一性,从而使带有突变的肿瘤细胞更具有增殖活性。

患者治疗前检测出对药物敏感的 EGFR 基因突变,但在使用 Gefitinib 一段时间后,病情继续恶化,通过对化疗后的肿瘤组织分析证实,患者出现了“获得性”T790M 突变[14]。在 50 %的 TKI 治疗后复发的 NSCLC 中可以发现 T790M 突变。并且当 T790M 突变与其他敏感性突变,如 L585R 同时存在时,癌细胞对 EGFR-TKI 也是抵抗的。这提示,存在 EGFR-TKIs 敏感相关突变基因的患者,在药物治疗过程中也可能产生耐药突变基因的亚克隆,加强对这些耐药突变的检测有助于及时判断疗效,选择最佳治疗方案。

T790M 突变不仅出现在药物治疗后复发者的 EGFR 中,也见于初次接受治疗者的 EGFR,部分患者在治疗前肿瘤组织中就存在 T790M 突变,这可能导致对 Gefitinib 的“先天性”耐受[15]。从而也许可以得到这样的推论,药物治疗之前 T790M 突变细胞即在患者体内存在,当细胞暴露于 TKI 后,由于耐药而导致发挥选择作用,使 T790M 突变细胞数目明显增多。由此可推断原发耐药和继发耐药的区别可能仅是 T790M 突变细胞的多少。因此,在治疗前和治疗中监测 EGFR T790M 突变对判断 TKIs 的治疗效果有重要意义。

某些肿瘤细胞在 EGFR-TKIs 作用下仍能保持 AKT 和 ERK 信号转导,这可能预示着一种潜在的机制,这种机制使肿瘤细胞能不受药物的抗增殖作用的影响。在临床试验中的 EGFR 抑制剂 EKB2569 和 C I21033, 能有效地抑制导致 Gefitinib 和 Erlotinib 耐药的 EGFR 继发突变(T790M) ,提示它们可以考虑用来治疗对第一代靶向治疗耐药的肿瘤,这也提示可以通过发现新的耐药突变体,筛选现有的临床复合物作为新一代药物开发的起点。

3.2 其他耐药性突变

获得性耐药有关的一种最常见的基因突变就是 315 位的苏氨酸被异亮氨酸替代(T315I),相应地 EGFR 出现 T790M。用人为的方法将 EGFR 基因 790 位苏氨酸用蛋氨酸取代(T790M),也可以引起对 EGFR 特异性的 4- 苯胺喹唑啉类抑制剂(包括 gefitinib 和 erlotinib)的耐药性。

药物活性选择性基因突变主要指基因突变后对某一类药物敏感但对另外一类药物产生耐药。常见的药物活性选择性基因突变发生在 EGFR 外显子 22,当外显子 22 出现 E884K 突变时, 患者对 Iressa 敏感, 但对 Tarceva 耐药; 当同时伴有 L858R 突变时,患者对 Gefitinib 和 Erlotinib 敏感度都有所增加。肺腺癌患者中存在一部分原发性耐药的病人, 他们既有 EGFR 的 delE746-A750 的突变, 又有 G796A 的突变。与存在 delE746-A750 的突变相比, 存在 G796A 的突变部分细胞克隆对 Gefitinib 治疗敏感性要差 50,000 倍[16]。

综上所述, 利用 EGFR 基因的已知突变热点的相关知识,探索特异性高、敏感性强、可行性好的检测靶点和检测方法,用于临床筛选适宜分子靶向治疗的患者,针对不同分子遗传学背景的群体或 / 和个体,根据其对药物敏感性相关基因或基因群表达谱的差异,选择适合的“个体化”治疗方案,既可以节约患者的时间和诊治费用,又有助于改善化疗用药的盲目性,达到延长肺癌患者生存时间和提高生活质量的双重目的。合理利用 EGFR-TKIs 进行有选择性的“个体化”治疗,使疗效达到最优化,毒性最低化。这也是突破目前 NSCLC 化癌疗效“瓶颈”的希望所在。

参考文献(References)

[1] 何伍, 凌霄.小分子 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂研究进展[J].中国药学杂志,2007,42 (22) :1685-1688

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

HE Wu,LIN Xiao. Progress in Research of Small-molecule Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosinekinase Inhibitor [J]. China Healthcare Innovation,2007,42 (22) :1685-1688

[2] Prenzel N, Fischer OM, Streit S, et al. The epidermal growth factor recep tor family as a central element for cellular signal transduction and diversification[J]. Endocr Relat Cancer, 2001, 8 (1):11-31

[3] Idbaih A, Aimard J, Boisselier B, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J].Neuropathol Appl Neurobiol, 2009,35 (2) :208-213

[4] Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor recep tor mutations in lung cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2007,7(3): 169-181

[5] Costa1 DB, Kobayashi1S, Tenen1 DG, et al. Pooled analysis of the prospective trials of gefitinib monotherapy for EGFR-mutant non-small cell lung cancers[J]. Lung Cancer,2007, 58(1): 95-103

[6] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, insymp tomatic patientswith non-small cell lung cancer: a randomized trial[J]. JAMA, 2003, 290 (16) :2149-2158

[7] Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy [J].Science, 2004,304(5676):1497-1500

[8] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. N Engl J Med, 2004, 350 (21):2129-2139

[9] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase Ⅱ trial of Gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(12): 2237-2246

[10] KrisM, Natale RB, Hert 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 regime (DEAL - 2)[M]. Proc ASCO, 2002, 21: 292a

[11] Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small cell lung cancer to gefitinib [J].N Engl J Med, 2005,35(2):786-792

[12] Susumu K, Boggon TJ. EGFR Mutation and Resistance of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib[J].N EnglJ Med,2004, 351: 1419-24

[13] Gregory J.Riely, William Pao, DuyKhanh Pham, et al. Clinical Course of Patients with Non-small Cell Lung Cancer and Epidermal Growth Factor Receptor Exon 19 and Exon 21 Mutations Treated with Gefitinib or Erlotinib [J].Clin Cancer Res 2006;12(3)February 1,2006,1078-0432

[14] Bell DW, Gore I, Okimoto RA, et al. Inherited suscep tibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR[J]. Nat Genet, 2005, 37 (12) : 1315-1316

[15] Soh J, Toyooka S, Ichihara S, et al. EGFR mutation status in pleuralfluid predicts tumor responsiveness and resistance to gefitinib [J]. Lung Cancer, 2007, 56 (3) : 445-448

[16] Choong NW, Dietrich S, Seiwert TY, et al. Gefitinib response of erlotinib - refractory lung cancer involvingmeninges - role of EGFR mutation[J].Nat Clin Pract Oncol, 2006, 3: 50-57

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net