

EGFR 基因靶向药物信息更新

检测内容：EGFR 基因突变

1、 靶向药物：阿法替尼 (afatinib)

阿法替尼是一种口服药物，是勃林格殷格翰首个肿瘤学药物，商品名为 Gilotrif，2013 年美国食品和药品管理局（FDA）已经批准阿法替尼以 GILOTRIFTM 为商品名在美国作为口服给药的新型一线治疗药物应用于通过经 FDA 批准的检测方法检出存在表皮生长因子受体(EGFR)外显子 19 缺失或外显子 21(L858R)替代突变的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者。

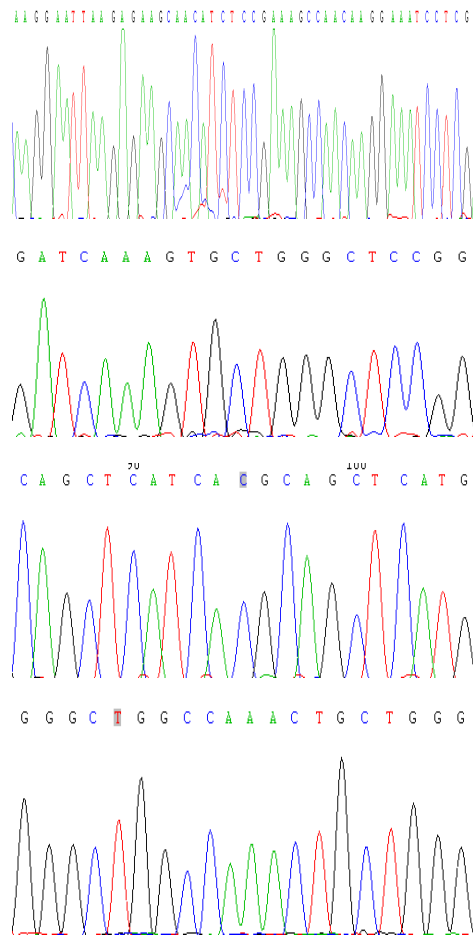
另外，2013年南京军区总院李静等学者研究证实阿法替尼联合西妥昔单抗对EGFR T790M 突变所致耐药的NSCLC原代细胞有效。提示阿法替尼联合西妥昔单抗在克服吉非替尼耐药方面是一种非常有望的治疗策略，为今后的临床研究提供了理论依据。

2、 检测方法：Sanger 测序/ARMS-PCR/ddPCR

4、 临床意义及提示

检测项目	临床意义
EGFR Exon19 2235-2249 基因突变	EGFR 基因突变情况与吉非替尼/厄洛替尼/埃克替尼/阿法替尼药物敏感性相关
EGFR Exon21 L858R 基因突变	EGFR 基因突变情况与吉非替尼/厄洛替尼/埃克替尼/阿法替尼药物敏感性相关
检测结果	用药提示
EGFR Exon19 del 或 L858R 突变	该患者在常规剂量条件下对吉非替尼/厄洛替尼/埃克替尼/阿法替尼药物敏感
EGFR Exon19 del 或 L858R 无突变	该患者在常规剂量条件下对吉非替尼/厄洛替尼/埃克替尼/阿法替尼药物敏感敏感性较低

5、EGFR E18/19/20/21 基因突变检测：无突变



EGFR 基因编码区外显子（基因 Exon）18、19 和 21 的突变（体细胞突变）是患者对临床 EGFR-TKI 靶向治疗药物有效的必要前提。研究发现，肺癌细胞中 EGFR 酪氨酸激酶基因编码区外显子 18、19 或 21 突变的患者，TKIs 如吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼等治疗的有效性显著增强；Exon 20 T790M 突变型患者对药物耐药性增强；此外有研究表明阿法替尼可作为患者对吉非替尼与厄洛替尼耐药后的选择。

2013 年 FDA 批准阿法替尼用于表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）癌患者治疗的药物。美国国家癌症综合网络(NCCN) 2014 年版临床指南已明确指出，患者肿瘤存在 EGFR 敏感突变的前提下，推荐阿法替尼和厄洛替尼为非小细胞肺癌一线治疗药物。

6、参考资料

EGFR 基因——相关靶向药物：吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼、西妥昔单抗、尼妥珠单抗、帕尼单抗等

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) 是受体酪氨酸激酶家族成员之一，位于细胞膜，当 EGFR 被配体激活后将引起细胞内该信号通路的级联激活反应，将信号由胞外传递至胞内，调节相关重要基因的表达，进而影响细胞的增殖、迁移、分化以及凋亡 (EGFR 下游的信号转导通路示意图如下图所示)。多项基础和临床研究结果均已证实，EGFR 及其信号通路的关键组分发生异常表达或者体细胞突变，将导致肿瘤细胞的增殖和转移，因此针对 EGFR 及其信号通路的靶标检测和靶向药物治疗成为肿瘤个体化诊疗的重要研究对象。

目前针对 EGFR 所开发的分子靶向药物主要分为两类：1 小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)，如吉非替尼 (Gefitinib, 又名易瑞沙/Iressa)，厄洛替尼 (Erlotinib, 又名特罗凯/Tarceva)，2013 年 FDA 最新批准的阿法替尼以及我国自主研制的埃克替尼，四者均可抑制 EGFR 胞内区酪氨酸激酶活性；2 单克隆抗体药物(mAb)，如西妥昔单抗 (Cetuximab, 又名爱必妥/Erbitux) 和帕尼单抗 (Panitumumab, 又名维克替比/Vectibix)，二者与 EGFR 胞外区结合，阻断依赖于配体的 EGFR 活化。上述药物分别通过胞内和胞外途径阻断 EGFR 介导的细胞内信号通路，从而抑制肿瘤细胞生长和迁移，促进肿瘤细胞凋亡，提高化疗敏感性。

临床应用的结果表明，部分患者对于靶向药物会产生耐药性，EGFR 靶向药物的疗效与 EGFR mRNA 在肿瘤中的表达水平显著相关，高表达 EGFR 的患者对靶向药物敏感，反之低表达的患者出现耐药现象。免疫组化检测显示，30-45%的结肠癌患者有 EGFR 的过表达，因此检测 EGFR 的表达水平对于判定是否接受相应靶向治疗尤为关键。

另外 EGFR 的突变与 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂药物 (EGFR-TKIs) 有效性也有重要关系。肺癌细胞中 EGFR 酪氨酸激酶基因编码区外显子 19 或 21 突变 (体细胞突变) 的患者，靶向药物吉非替尼/厄洛替尼的有效率高达 80%以上。最新研究表明，以上两类患者对阿法替尼敏感。具体机制是：EGFR 19 外显子碱基缺失主要发生在 746-750 位的氨基酸，这个位点是 ATP 结合的关键部位，突变改变了受体 ATP 结合位点(ATP—binding pocket)的角度，明显的增加了癌细胞对靶向药物的敏感性；21 外显子点突变表现为 858 位密码子的亮氨酸转变为精氨酸(L858R)。此外还有研究结果表明 EGFR 基因外显子 18、20 和 22 的突变，也与肿瘤对 EGFR-TKIs 的敏感性相关：EGFR 基因 Exon18 突变型患者对药物敏感性增强，药效更佳；EGFR 基因 Exon22 E884K 突变型患者对易瑞沙(吉非替尼)敏感，对特罗凯(厄洛替尼)耐药，若同时伴有 Exon21 L858R 突变时，患者对吉非替尼和厄洛替尼敏感性都有所增加；Exon 20 T790M 突变型患者对药物耐药性增强；此外有研究表明阿法替尼可作为患者对吉非替尼与厄洛替尼耐药后的选择。

2013 年 FDA 批准阿法替尼用于表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 癌患者治疗的药物。美国国家癌症综合网络(NCCN) 2014 年版临床指南已明确指出，患者肿瘤存在 EGFR 敏感突变的前提下，推荐阿法替尼和厄洛替尼为非小细胞肺癌一线治疗药物。

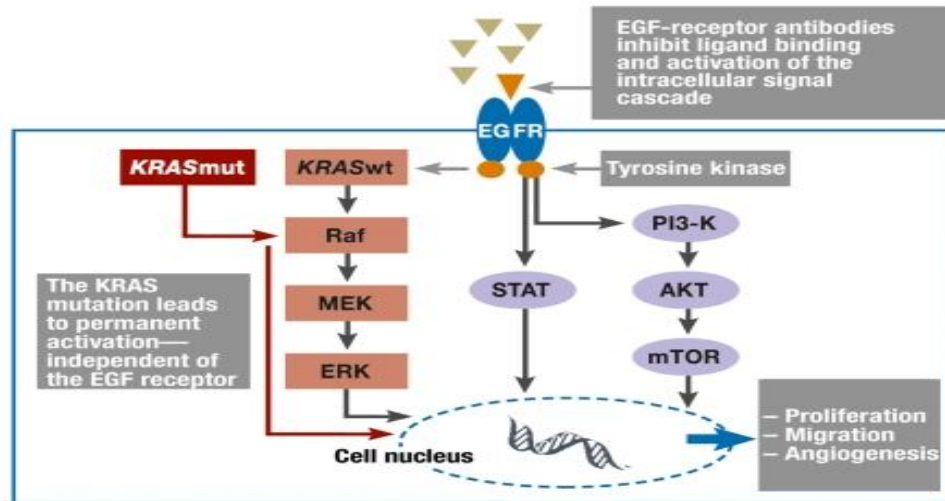


图1 EGFR 体内作用机理示意图

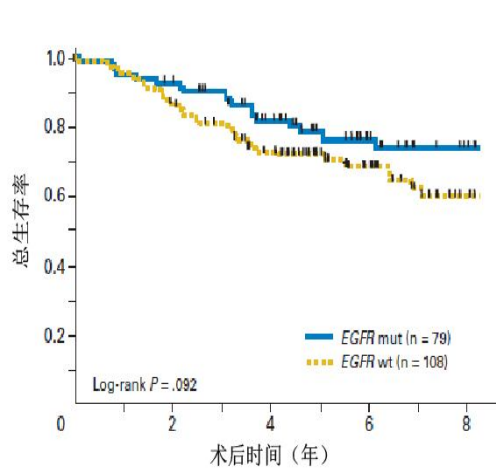


图2 一项对 EGFR 靶向药物治疗效果进行的研究结果显示: EGFR 突变型患者 (EGFR mut) 较野生型患者 (EGFR wt) 对靶向药物敏感性强。

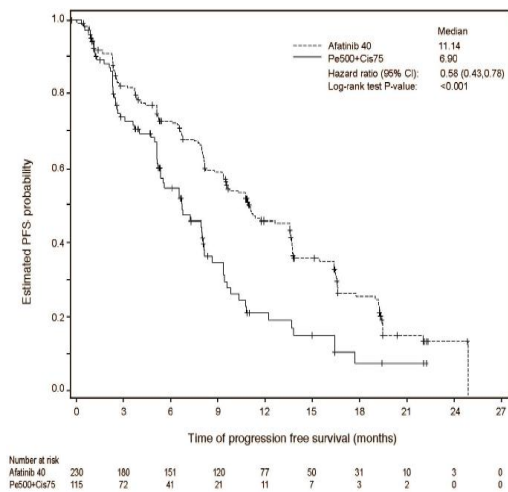


图3 阿法替尼对比随机化疗能够显著延长患者的无进展生存期 (PFS)。

参考文献

1. Frank D, Jumonville A, Loconte NK, et al. J Gastrointest Oncol. 2012 Jun;3(2):90-6.
2. Mitsudomi T et al. Lancet Oncol. 2010; 11:121-8.
4. Stintzing S et al. Dtsch Arztebl Int. 2009;106:202-6.
5. Mok TS et al. N Engl J Med. 2009;361: 947-57.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for NSCLC.V1.2014.
7. Sequist LV et al. J Clin Oncol. 2008; 26(15):2442-9.
8. Maheswaran S et al. N Engl J Med. 2008;359:366-77.
9. Ren GJ, et al. Chin Med J (Engl). 2011 Jan;124(1):19-25.
10. Nobuyuki K et al. J Clin Oncol. 2013 Sep;27(31):3335-3941.