

EGFR 基因——相关靶向药物：吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、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)和厄洛替尼(Erlotinib, 又名特罗凯/Tarceva)，及我国自主研制的埃克替尼，三者可抑制 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。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吉非替尼药物的敏感性；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 Exon 20 突变型患者对药物耐药性增强，药效较差。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；但当同时伴有 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。

美国临床肿瘤学会 (ASCO) IV 期非小细胞肺癌诊疗指南 2009 年更新版和美国国家综合癌症网(NCCN)临床指南 (2011 年版) 已明确推荐吉非替尼和厄洛替尼为非小细胞肺癌一线治疗药物，前提是患者肿瘤 EGFR 突变，尤其是外显子 19 缺失突变。因此检测 EGFR 突变状态对患者个体化诊疗方案的确定十分必要。