

EGFR在肿瘤发生发展及治疗中的作用研究进展

吕 烨, 赵雅惠, 林 佳*

华北理工大学生命科学学院, 河北 唐山

收稿日期: 2024年11月18日; 录用日期: 2024年12月11日; 发布日期: 2024年12月19日

摘 要

表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)是一种关键的跨膜糖蛋白, 广泛分布于人体各组织细胞膜上, 其调控作用对于维持细胞的正常生理功能至关重要。科学研究表明, EGFR基因突变或表达水平异常升高可导致肿瘤的形成与扩散。自EGFR被发现以来, 对其及其作用机制的研究已持续超过半个世纪, 期间重大发现与突破不断涌现。本综述文章主要探讨了EGFR及其下游信号传导途径与肿瘤发生发展的关联, 分析了以EGFR为靶点的肿瘤治疗药物, 并对后续研究方向进行了客观的分析与展望。

关键词

EGFR, 信号通路, 肿瘤, EGFR靶向药物

Research Progress on the Role of EGFR in Tumorigenesis, Development and Treatment

Ye Lyu, Yahui Zhao, Jia Lin*

College of Life Sciences, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: Nov. 18th, 2024; accepted: Dec. 11th, 2024; published: Dec. 19th, 2024

Abstract

The Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) is a key transmembrane glycoprotein that is widely distributed on cell membranes of various tissues in the human body. Its regulatory role is crucial to

*通讯作者。

文章引用: 吕烨, 赵雅惠, 林佳. EGFR 在肿瘤发生发展及治疗中的作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 796-803. DOI: 10.12677/acm.2024.14123150

maintaining normal physiological functions of cells. Scientific research has shown that mutations or abnormally elevated expression levels of the EGFR gene can lead to the formation and spread of tumors. Since its discovery, research on EGFR and its mechanism of action has continued for more than half a century, during which major discoveries and breakthroughs have continued to emerge. This review article mainly discusses the relationship between EGFR and its downstream signal transduction pathways and tumor development, analyzes tumor therapeutic drugs targeting EGFR, and provides objective analysis and prospects for subsequent research directions.

Keywords

EGFR, Signaling Pathway, Tumor, EGFR-Targeted Drugs

Copyright © 2024 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

随着人口老龄化趋势加剧以及不健康生活方式的普遍化,肿瘤的发病率呈现出逐年上升的趋势,恶性肿瘤已经成为威胁人类健康的主要问题之一。在中国,癌症已成为导致死亡的主要因素,自2000年起,中国癌症的发病率和死亡率持续攀升[1]。尽管当前肿瘤化疗技术取得了显著进展,但其伴随的不良反应亦不容小觑。因此,从肿瘤的发生机制和进展机制出发,探索更为温和的治疗策略已成为研究的热点。

表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)是原癌基因 c-erbB-1 的表达产物,具备酪氨酸激酶活性,是一种关键的跨膜蛋白,属于表皮生长因子受体(HER/ErbB)家族的首个成员,亦称 HER1 或 ErbB1 [2]。EGFR 在细胞表面与配体结合后,通过磷酸化启动一系列信号传导过程,进而对细胞内的生物学反应产生影响[3]。

近年来,众多研究揭示了 EGFR 介导的下游信号通路 with 肿瘤细胞增殖和恶化之间的紧密联系,作为最早被发现的广谱抗肿瘤靶点蛋白,对 EGFR 的研究持续受到广泛关注。本文综述了 EGFR 及其下游信号通路 with 几种常见肿瘤的相关研究进展,旨在为深入探讨 EGFR 与肿瘤之间的关系以及开发相关新型治疗策略提供参考依据。

2. EGFR 的简介

EGFR 基因定位于染色体 13p13~q22 区域,全长约 200 kb,由 28 个外显子组成,负责编码 1186 个氨基酸残基[4]。EGFR 由三个主要结构域构成:(1) 胞外结构域(Extracellular domain, ECD): 位于 N 末端,负责与配体结合,包含 621 个氨基酸残基,并由 L1、S1、L2、S2 四个结构域组成。(2) 跨膜结构域(transmembrane domain, TM): 由 23 个氨基酸残基形成的单链 α 螺旋疏水结构。(3) 胞内结构域(intracellular domain): 包含 542 个氨基酸残基,由近膜(near membrane, JM)区、酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)区、C 末端区构成[5]。其中, JM 区通过调节激酶二聚化来调控下游信号通路, TK 区含有 ATP 结合位点, C 末端区包含五个磷酸化基序,这些基序在 EGFR 激活时发生自身磷酸化,从而招募并激活细胞内的下游信号传导途径。

通常情况下, EGFR 在与相应的配体结合后被激活,并进一步活化。活化的初始步骤是 EGFR 的二聚化作用,形成同源二聚体或与其他 HER 家族成员形成异源二聚体。随后,二聚化的受体发生交联磷酸化,激活胞内区的 TK 亚区,完成受体的完全激活,并触发下一级信号传导[6]。

3. EGFR 突变与肿瘤的发生

3.1. EGFR 突变

表皮生长因子受体(EGFR)突变在多种肿瘤的形成与发展过程中发挥着关键作用。这些突变位点主要分布在 EGFR 酪氨酸激酶结构域的前四个外显子区域(第 18 至 21 外显子),从而引发 EGFR 的配体非依赖性激活突变。特别地,第 21 外显子上的 L858R 替代突变和第 19 外显子上的 del E746-A750 缺失突变是最为普遍的,它们亦被称为经典突变或热点突变,大约占有 EGFR 突变的 85% [7]。除了这两种主要的突变类型,EGFR 基因还存在其他类型的突变,例如第 18 外显子的突变、第 19 外显子的插入突变、第 20 外显子的突变等,这些突变可能通过改变 EGFR 蛋白的功能和活性参与肿瘤的发生[8] [9]。然而,并非所有突变均导致 EGFR 的激活,Yatabe 等[10]的研究揭示了 L858Q、D761Y、T854A 等耐药性突变的存在。此外,EGFR 胞外区的突变亦有报道。

3.2. EGFR 突变对下游信号通路的影响

表皮生长因子受体(EGFR)信号传导途径在细胞的增殖、分化、存活以及发展过程中扮演着至关重要的调节角色[11]。在正常组织中,EGFR 的活性受到精细的调控机制,以确保细胞内环境的稳态。然而,在多种肿瘤病理类型中,EGFR 的异常表达或突变导致其过度激活,进而引起下游信号传导途径的持续性激活。这些信号传导途径主要包括 Ras/MAPK、PI3K/Akt、JAK/STAT 等,它们作为肿瘤细胞生长、侵袭、血管生成和转移的有效致癌调节因子。接下来将对这些信号传导途径的作用机制进行阐述[12] [13]。

(1) Ras-MAPK 信号通路:膜上生长因子受体结合蛋白 2 (Grb2)的 Src 同源 2 (SH2)结构域能够与活化的表皮生长因子受体(EGFR)二聚体上磷酸化的酪氨酸残基特异性结合。同时,Grb2 的 Src 同源 3 (SH3)结构域介导鸟苷酸交换因子(SOS)的募集。SOS 与鸟苷酸结合蛋白(Ras)的相互作用触发了 Ras 蛋白构象的改变,从而促使非活性的 Ras-GDP 转化为活性的 Ras-GTP。随后,活化的 Ras 蛋白与丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Raf)的 N 端调控结构域结合,导致 Raf 的激活。激活的 Raf 进而与丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK/MAPKK)结合并对其进行磷酸化。MEK 通过特异性地激活丝裂原活化蛋白激酶(ERK/MAPK)来完成信号传递,最终通过调节转录因子参与细胞增殖与分化的调控[14]。Yekaterina 等[15]的研究表明,该信号通路的激活普遍存在于多种恶性肿瘤类型中,其突变是所有癌症类型中最常见的致癌因素。

(2) PI3K/AKT 信号通路:在表皮生长因子受体(EGFR)二聚体的活化状态下,其亦可与生长因子受体结合蛋白 2 (Grb2)结合。Grb2 作为适配蛋白,招募磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)的 p85 调节亚基,并通过其 Src 同源 2 (SH2)结构域与之结合,促使 PI3K 的 p110 催化亚基接近细胞膜内侧的磷脂酰肌醇。在配体的刺激下,PI3K 催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)磷酸化生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)。PIP3 水平的上升导致原本存在于细胞质基质中以非活性形式存在的蛋白激酶 B (AKT/PKB)通过其 PH 结构域与 PIP3 结合,并迁移到细胞膜上。同时,AKT 的催化活性位点因 PH 结构域的遮蔽而被释放。经过磷脂酰肌醇依赖性激酶 1 (PDK1)和 PDK2 (通常为 mTOR)的磷酸化作用后,AKT 得以完全激活。激活的 AKT 通过磷酸化大量转录因子,进而调控细胞的存活与凋亡过程[16]。Mayer 等[17]的研究表明,PI3K/AKT 信号通路的突变是人类癌症中最普遍的遗传改变之一,该通路的异常激活与细胞转化、肿瘤发生、癌症进展以及耐药性的发展密切相关。

(3) Janus 激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)通路:表皮生长因子受体(EGFR)的配体能够激活 Janus 激酶(Jak)家族中的 Jak1 和 Jak2。激活的 Jaks 通过其 SH2 结构域与 EGFR 结合的信号转导子和转录激活子(STAT)家族成员的 C 端酪氨酸残基进行磷酸化。磷酸化的 STATs 随后从受体上解离。两个磷酸化的 STAT 分子能够通过各自的 SH2 结构域形成同源或异源二聚体,从而暴露出其核定位信号

(NLS)。这些二聚化的 STAT 分子进入细胞核后,与特定基因调控序列结合,进而调节相关基因的表达。陈雪等人的研究[18]指出, JAK-STAT 通路在一系列生理和病理过程中发挥驱动作用,包括细胞增殖、代谢、免疫反应、炎症以及恶性肿瘤的发展。JAK-STAT 信号转导的失调以及相关基因的突变与免疫调节和癌症进展之间存在密切联系。

值得注意的是,上述信号通路并非孤立运作,它们之间存在复杂的交互作用,且级联反应的顺序并非固定不变。细胞的最终反应是多种因素综合调控的结果。

3.3. EGFR 突变促进肿瘤细胞侵袭和转移

刘艳春等[19]的研究揭示,表皮生长因子受体(EGFR)的激活对细胞的增殖、迁移、侵袭等过程具有显著影响,并对细胞凋亡过程产生抑制效应。EGFR 的突变促进了肿瘤细胞在迁移、侵袭及黏附能力方面的增强,其主要表现在生长因子类物质、生长抑制因子、受体激活后的信号传导系统以及生长因子受体的表达量这四个关键方面。进一步地,EGFR 突变与肿瘤的恶性程度之间存在密切关联,EGFR 突变呈阳性的肿瘤患者通常表现出更高的病理分级和分期,其恶性程度更高,且更易于发生转移现象。

3.4. 与 EGFR 有关的常见肿瘤类型

研究发现,表皮生长因子受体(EGFR)在多种肿瘤中表现出异常表达现象,尤其在非小细胞肺癌(NSCLC)中最为普遍。此外,EGFR 的异常表达亦在结直肠癌(CRC)、胶质母细胞瘤(GBM)、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)等多种肿瘤中被观察到。这一现象揭示了 EGFR 异常表达在不同肿瘤类型中的普遍性与特异性,以及 EGFR 信号通路在不同肿瘤类型中的作用差异性。下文将简要概述与 EGFR 相关的几种常见肿瘤类型。

(1) 非小细胞肺癌(NSCLC): 作为肺癌中最常见的类型, NSCLC 占据了全部肺癌病例的 85% [20]。相较于小细胞肺癌, NSCLC 的发病率高出 4 至 5 倍,其生长速度较慢,治疗难度更大,预后较差[21]。EGFR 基因突变的发现为 NSCLC 的诊断和治疗提供了新的视角。研究指出, EGFR 突变在 NSCLC 患者中的发生率较高,特别是在某些特定人群中的表现尤为显著,例如在亚洲人群中 EGFR 突变的发生率最高[22][23],其次是女性[21]和非吸烟者[24][25]。其中,外显子 19 缺失和外显子 21L858R 点突变的占比约为 85%至 90%,而其他不常见的突变,如外显子 20 插入突变、L861Q、G719X 等,占 10%至 15% [26]。这些突变导致 EGFR 持续激活,进而上调其致癌功能,促进肿瘤细胞的增殖和存活。

(2) 结直肠癌(CRC)是胃肠道恶性肿瘤中的一种,其在全球范围内的发病率位居第三,且为导致恶性肿瘤死亡的第二大原因。表皮生长因子受体(EGFR)信号传导通路在结直肠癌的发生、发展过程中发挥着至关重要的作用。Stintzing 等[27]的研究揭示了 KARS 蛋白作为 EGFR 调控信号通路中的关键介质,其基因突变在 30%至 49%的结直肠癌病例中被发现。此外, KRAS 基因的突变状态对 EGFR 抑制剂治疗结直肠癌的疗效具有显著影响。

(3) 胶质母细胞瘤(GBM): 是脑胶质瘤中恶性程度最高的类型,其生长方式具有浸润性,通常会侵犯多个脑叶,导致患者的总体预后状况极为不良。在胶质母细胞瘤中,EGFR 基因是最常发生变异的基因之一。EGFR 突变主要发生在细胞外区域,其中以外显子 2 至 7 缺失导致的 EGFRvIII 突变最为常见。EGFR 在胶质母细胞瘤中的频繁扩增,通过激活 TAB1-TAK1-NF- κ B-EMP1 信号通路,促进了肿瘤的侵袭性,并与患者生存率的降低密切相关。然而,Guo [28]等人的研究揭示了 EGFR 在胶质母细胞瘤中具有双重作用,即抑制肿瘤侵袭的同时,也促进其侵袭性,这一发现表明 EGFR 在胶质母细胞瘤中的作用机制具有复杂性。

(4) 头颈部鳞状细胞癌(HNSCC): 是头颈部组织中鳞状上皮细胞起源的最常见恶性肿瘤之一。在

HNSCC 中, 表皮生长因子受体(EGFR)及其配体转化生长因子 α (TGF- α) 的过度表达极为普遍, 这种现象通过激活下游信号传导通路中的效应分子, 如细胞外信号调节激酶(ERK)、蛋白激酶 B (AKT)、信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 等, 促进了肿瘤细胞的存活与增殖。在从异型增生向鳞状细胞癌的转化过程中, EGFR 的表达水平显著升高, 这一点在文献[29]中得到了证实。

4. EGFR 与肿瘤治疗

随着分子生物学与药理学研究的深入, 针对 EGFR 信号传导通路, 一系列靶向治疗药物已被相继开发。这些药物通过抑制 EGFR 的活性, 阻断信号传导通路, 从而抑制肿瘤细胞的增殖。EGFR 靶向药物主要分为小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)和单克隆抗体(mAbs)两大类[30]。以下将对它们进行介绍:

4.1. 小分子酪氨酸激酶抑制剂

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)特异性地作用于表皮生长因子受体(EGFR)胞内区的酪氨酸激酶(TK)敏感突变域。通过与 ATP 结合位点的竞争性结合, 这些抑制剂有效地阻断了 EGFR 的酪氨酸激酶活性, 从而抑制了下游信号通路的激活, 进而抑制了肿瘤细胞的生长[31] [32]。面对耐药性问题的挑战, EGFR-TKIs 的发展经历了从第一代非选择性可逆结合抑制剂, 到第二代非选择性不可逆结合抑制剂, 再到第三代选择性不可逆结合抑制剂的演进。每一代抑制剂在提升结合亲和力和选择性的同时, 增强了其抗肿瘤活性, 并致力于减少耐药性带来的影响[33]。

(1) 第一代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs): 涵盖吉非替尼、埃克替尼、厄洛替尼等, 均为可逆性靶向药物。这些药物通过抑制 EGFR 的活化及其下游信号传导通路的激活, 进而抑制肿瘤细胞的增殖。它们主要针对 EGFR 的激活突变, 对野生型 EGFR 的抑制作用相对较弱[34]。与传统治疗方案相比, 第一代药物的疗效显著, 患者生存期得到明显延长[35] [36], 但大多数患者在治疗 8 至 14 个月后出现耐药性问题[37]。

(2) 第二代 EGFR-TKIs: 包括阿法替尼和达克替尼, 通过与 EGFR 的 ATP 结合位点形成共价键, 实现不可逆结合, 从而更高效和持久地抑制 EGFR 活性[38] [39]。这一作用机制与第一代可逆性抑制剂存在显著差异, 因其能导致 EGFR 受体长期失活, 对野生型和突变型 EGFR 均展现出更高的抑制效力。第二代 EGFR-TKIs 的设计初衷是为了应对第一代药物出现的耐药性问题[40] [41]。尽管第二代 EGFR-TKIs 在克服某些耐药机制方面取得了重要进展, 但耐药性问题依然存在, 例如 C797S 突变[42] [43], 且在治疗过程中患者可能会经历如腹泻和皮疹等严重副作用[44]。

(3) 第三代 EGFR-TKIs: 包括奥希替尼、阿美替尼, 其设计目的是为了克服第一代和第二代 EGFR-TKIs 的耐药性问题, 特别是针对 EGFR 的 T790M 突变, 该突变是获得性耐药的主要形式。这些药物通过其独特的丙烯酰胺基团与 T790M 突变中的半胱氨酸残基(Cys797)形成共价键, 实现对 EGFR 活性的不可逆抑制。由于其高度选择性, 第三代 EGFR-TKIs 能有效地抑制对前两代药物产生耐药性的肿瘤细胞, 同时对野生型 EGFR 的抑制作用较小, 从而降低副作用[45]-[47]。其中, 奥希替尼已被全球多个非小细胞肺癌治疗指南推荐为首选方案, 逐渐成为治疗的中坚力量[48]。尽管如此, 第三代 EGFR-TKI 也面临着新的耐药性突变挑战, 需要进一步研究以寻找解决方案[41]。

(4) 第四代 EGFR-TKIs: 例如波奇替尼, 这是一种专门针对罕见的 EGFR 和 HER2 外显子 20 插入突变的新型靶向治疗药物, 为罕见耐药患者提供了新的治疗希望[49]-[51]。

4.2. 大分子单克隆抗体

EGFR 单抗精确靶向肿瘤细胞表面的 EGFR, 通过与配体竞争结合 EGFR 的胞外结构域来阻断 EGFR

的活化和信号传导,并且导致抗体-受体复合物的内化和降解,从而下调癌细胞表面的 EGFR 表达,以减少肿瘤细胞的增殖、侵袭和血管生成,同时促进肿瘤细胞的凋亡。此外,这些单克隆抗体还能通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)机制,激活免疫细胞以消灭被抗体标记的肿瘤细胞,从而在机体内发挥免疫调节杀伤作用[52] [53]。目前国内已获批上市的单抗类药物主要包括西妥昔单抗和尼妥珠单抗,对单抗类药物的临床研究也正在火热进行中[54]。

另外,值得一提的是,一些新型药物如 EGFR 双抗、ADC 等也在被不断探索与研发,并且呈现出光明的前景。EGFR 双抗是一种针对表皮生长因子受体的双特异性抗体,能够同时结合两个不同的抗原表位,从而提高治疗效果。而 ADC,即抗体药物偶联物,通过将抗体与药物分子结合,能够更精准地将药物送达肿瘤细胞,减少对正常细胞的损伤。这些药物的研发进展令人瞩目,为未来的医学治疗带来了新的希望。这些新型药物的研发不仅为癌症治疗提供了新的思路,也为患者带来了更多的选择和希望。随着研究的不断深入和技术的不断进步,这些新型药物有望在未来发挥更大的作用,为医学领域带来革命性的变化。

5. 展望

综合分析表明,表皮生长因子受体(EGFR)及其下游信号传导途径与肿瘤的发生和进展具有密切的关联性。作为研究历史最悠久、了解最为深入的肿瘤治疗靶点,EGFR 为肿瘤的诊断和治疗提供了关键路径。针对该靶点开发的靶向药物,为众多患者带来了治疗的希望。然而,关于 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)引发的耐药性机制研究,依然是一个不容忽视的科学难题。尽管 EGFR-TKIs 已从第一代发展至第四代,但在药物设计方面仍有待进一步优化。同时,药物副作用及长期使用可能引发的问题亦需引起广泛关注。此外,针对某些罕见 EGFR 突变的临床研究相对匮乏,导致这部分患者治疗选择有限,且其疗效和预后可能不及常见突变患者。因此,解决这一问题迫在眉睫。展望未来,EGFR 及其介导的信号传导网络依旧是研究的焦点。未来研究不仅需深入探讨 EGFR 信号通路中关键节点基因在肿瘤发生发展中的作用机制,还需开发更多种类的 EGFR 抑制剂,特别是针对罕见突变和耐药性问题的治疗策略。随着技术进步和临床试验的深入,对 EGFR 的理解体系将不断完善。我们有充分的理由相信,未来能够开发出更为精确和安全的治疗方案,从而为癌症患者提供更佳的治疗效果和生活质量。

参考文献

- [1] Xia, C.F., et al. (2022) Cancer Statistics in China and United States, 2022: Profiles, Trends, and Determinants. *Chinese Medical Journal*, **135**, 584-590.
- [2] Rajaram, P., Chandra, P., Ticku, S., et al. (2017) Epidermal Growth Factor Receptor: Role in Human Cancer. *Indian Journal of Dental Research*, **28**, 687-694.
- [3] Pan, P.C. and Magge, R.S. (2020) Mechanisms of EGFR Resistance in Glioblastoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 8471. <https://doi.org/10.3390/ijms21228471>
- [4] 吴健虹, 谢秋玲, 陈小佳, 等. 表皮生长因子受体 EGFR 及其信号传导[J]. 生命科学, 2006, 18(2): 116-122.
- [5] 张锦锦, 唐慧. 表皮生长因子受体在肿瘤发生、发展中的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2018, 31(4): 425-430.
- [6] Ogiso, H., Ishitani, R., Nureki, O., Fukai, S., Yamanaka, M., Kim, J., et al. (2002) Crystal Structure of the Complex of Human Epidermal Growth Factor and Receptor Extracellular Domains. *Cell*, **110**, 775-787. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00963-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00963-7)
- [7] Schenk, E.L., Patil, T., Pacheco, J. and Bunn, P.A. (2020) 2020 Innovation-Based Optimism for Lung Cancer Outcomes. *The Oncologist*, **26**, e454-e472. <https://doi.org/10.1002/onco.13590>
- [8] Harrison, P.T., Vyse, S. and Huang, P.H. (2020) Rare Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **61**, 167-179. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.09.015>
- [9] Castellanos, E., Feld, E. and Horn, L. (2017) Driven by Mutations: The Predictive Value of Mutation Subtype in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **12**, 612-623. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.12.014>

- [10] Yatabe, Y. (2010) EGFR Mutations and the Terminal Respiratory Unit. *Cancer and Metastasis Reviews*, **29**, 23-36. <https://doi.org/10.1007/s10555-010-9205-8>
- [11] Sabbah, D.A., Hajjo, R. and Sweidan, K. (2020) Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **20**, 815-834. <https://doi.org/10.2174/1568026620666200303123102>
- [12] Seshacharyulu, P., Ponnusamy, M.P., Haridas, D., et al. (2012) Targeting the EGFR Signaling Pathway in Cancer Therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **27**, 305-324.
- [13] Jorissen, R. (2003) Epidermal Growth Factor Receptor: Mechanisms of Activation and Signalling. *Experimental Cell Research*, **284**, 31-53. [https://doi.org/10.1016/s0014-4827\(02\)00098-8](https://doi.org/10.1016/s0014-4827(02)00098-8)
- [14] Wee, P. and Wang, Z. (2017) Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers*, **9**, Article No. 52. <https://doi.org/10.3390/cancers9050052>
- [15] Khotskaya, Y.B., Holla, V.R., Farago, A.F., Mills Shaw, K.R., Meric-Bernstam, F. and Hong, D.S. (2017) Targeting TRK Family Proteins in Cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, **173**, 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.006>
- [16] 孙栋勋, 综述, 蔡志毅, 审校. EGFR/PI3K/Akt 细胞信号传导通路与肿瘤[J]. 检验医学, 2014(7): 768-773.
- [17] Mayer, I.A. and Arteaga, C.L. (2016) The PI3K/AKT Pathway as a Target for Cancer Treatment. *Annual Review of Medicine*, **67**, 11-28. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-062913-051343>
- [18] Xue, C., Yao, Q., Gu, X., Shi, Q., Yuan, X., Chu, Q., et al. (2023) Evolving Cognition of the JAK-STAT Signaling Pathway: Autoimmune Disorders and Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 204. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01468-7>
- [19] 刘艳春, 贾儒渊, 樊志慧, 等. 表皮生长因子受体在食管鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义[J]. 临床误诊误治, 2024, 37(10): 35-38.
- [20] 李海斌, 吴振虎, 丁建峰. 肿瘤相关巨噬细胞内 Notch-1 通过抑制组织蛋白酶 S 过表达影响非小细胞肺癌腺癌侵袭转移的机制研究[J]. 临床误诊误治, 2024, 37(16): 88-95.
- [21] 吕蕾, 吕建. 顺铂联合多西他赛治疗非小细胞肺癌的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2022(4): 15.
- [22] Shi, Y., Au, J.S., Thongprasert, S., Srinivasan, S., Tsai, C., Khoa, M.T., et al. (2014) A Prospective, Molecular Epidemiology Study of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology (Pioneer). *Journal of Thoracic Oncology*, **9**, 154-162. <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000033>
- [23] Zhang, Y., Yuan, J., Wang, K., Fu, X., Han, X., Threapleton, D., et al. (2016) The Prevalence of EGFR Mutation in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget*, **7**, 78985-78993. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12587>
- [24] Hsieh, R., Lim, K., Kuo, H., Tzen, C. and Huang, M. (2005) Female Sex and Bronchioloalveolar Pathologic Subtype Predict EGFR Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*, **128**, 317-321. <https://doi.org/10.1378/chest.128.1.317>
- [25] Benbrahim, Z., Antonia, T. and Mellas, N. (2018) EGFR Mutation Frequency in Middle East and African Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 891. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4774-y>
- [26] Batra, U., Biswas, B., Prabhash, K. and Krishna, M.V. (2023) Differential Clinicopathological Features, Treatments and Outcomes in Patients with Exon 19 Deletion and Exon 21 L858R EGFR Mutation-Positive Adenocarcinoma Non-Small-Cell Lung Cancer. *BMJ Open Respiratory Research*, **10**, e001492. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001492>
- [27] Stintzing, S., Heinemann, V., Moosmann, N., et al. (2009) The Treatment of Colorectal Carcinoma with Monoclonal Antibodies: The Importance of KRAS Mutation Analysis and EGFR Status. *Deutsches Arzteblatt International*, **106**, 202-206.
- [28] Guo, G., Gong, K., Beckley, N., Zhang, Y., Yang, X., Chkheidze, R., et al. (2022) EGFR Ligand Shifts the Role of EGFR from Oncogene to Tumour Suppressor in EGFR-Amplified Glioblastoma by Suppressing Invasion through BIN3 Upregulation. *Nature Cell Biology*, **24**, 1291-1305. <https://doi.org/10.1038/s41556-022-00962-4>
- [29] Kalyankrishna, S. and Grandis, J.R. (2006) Epidermal Growth Factor Receptor Biology in Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 2666-2672. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.04.8306>
- [30] 王昕, 付洁, 严颀丹, 等. 新型抗肿瘤药物研究进展与临床应用[J]. 上海医药, 2022, 43(z2): 9-21.
- [31] Koulouris, A., Tsagkaris, C., Corriero, A.C., Metro, G. and Mountzios, G. (2022) Resistance to TKIs in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: From Mechanisms to New Therapeutic Strategies. *Cancers*, **14**, Article No. 3337. <https://doi.org/10.3390/cancers14143337>
- [32] Amelia, T., Kartasmita, R.E., Ohwada, T. and Tjahjono, D.H. (2022) Structural Insight and Development of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Molecules*, **27**, Article No. 819. <https://doi.org/10.3390/molecules27030819>
- [33] Tydings, C.W., Singh, B., Smith, A.W., Ledwith, K.V., Brown, B.P., Lovly, C.M., et al. (2024) Analysis of EGFR

- Binding Hotspots for Design of New EGFR Inhibitory Biologics. *Protein Science*, **33**, e5141. <https://doi.org/10.1002/pro.5141>
- [34] Sun, R., Hou, Z., Zhang, Y. and Jiang, B. (2022) Drug Resistance Mechanisms and Progress in the Treatment of EGFR-Mutated Lung Adenocarcinoma (Review). *Oncology Letters*, **24**, Article No. 408. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13528>
- [35] Kitadai, R. and Okuma, Y. (2022) Treatment Strategies for Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Common and Uncommon EGFR Mutations: Drug Sensitivity Based on Exon Classification, and Structure-Function Analysis. *Cancers*, **14**, Article No. 2519. <https://doi.org/10.3390/cancers14102519>
- [36] 巫建群. 某院非小细胞肺癌治疗中 EGFR-TKI 使用情况分析[J]. 海峡药学, 2024, 36(4): 70-73.
- [37] Ohashi, K., Suda, K., Sun, J., Pan, Y., Walter, A.O., Dubrovskiy, A., et al. (2013) Abstract 2101A: CNX-2006, a Novel Irreversible Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor, Selectively Inhibits EGFR T790M and Fails to Induce T790m-Mediated Resistance in Vitro. *Cancer Research*, **73**, 2101A. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2013-2101a>
- [38] Scalvini, L., Castelli, R., La Monica, S., Tiseo, M. and Alfieri, R. (2021) Fighting Tertiary Mutations in EGFR-Driven Lung-Cancers: Current Advances and Future Perspectives in Medicinal Chemistry. *Biochemical Pharmacology*, **190**, Article ID: 114643. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114643>
- [39] Yonesaka, K., Kobayashi, Y., Hayashi, H., Chiba, Y., Mitsudomi, T. and Nakagawa, K. (2018) Dual Blockade of EGFR Tyrosine Kinase Using Osimertinib and Afatinib Eradicates EGFR-Mutant Ba/F3 Cells. *Oncology Reports*, **41**, 1059-1066. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6881>
- [40] Bhanja, K.K., Sharma, M. and Patra, N. (2023) Uncovering the Structural and Binding Insights of Dual Inhibitors Simultaneously Targeting Two Distinct Sites on EGFR Kinase. *The Journal of Physical Chemistry B*, **127**, 10749-10765. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.3c04337>
- [41] Fukuda, S., Suda, K., Hamada, A., Oiki, H., Ohara, S., Ito, M., et al. (2024) Potential Utility of a 4th-Generation EGFR-TKI and Exploration of Resistance Mechanisms—An in Vitro Study. *Biomedicines*, **12**, Article No. 1412. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071412>
- [42] Kasibhatla, S., Li, J., Tompkins, C., Vaillancourt, M., Anderson, J., Pferdekamper, A.C., et al. (2014) Abstract 1733: EGF816, a Novel Covalent Inhibitor of Mutant-Selective Epidermal Growth Factor Receptor, Overcomes T790m-Mediated Resistance in NSCLC. *Cancer Research*, **74**, 1733-1733. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2014-1733>
- [43] Hirsh, V., Blais, N., Burkes, R., Verma, S. and Croitoru, K. (2014) Management of Diarrhea Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *Current Oncology*, **21**, 329-336. <https://doi.org/10.3747/co.21.2241>
- [44] Zhang, T., Qu, R., Chan, S., Lai, M., Tong, L., Feng, F., et al. (2020) Discovery of a Novel Third-Generation EGFR Inhibitor and Identification of a Potential Combination Strategy to Overcome Resistance. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01202-9>
- [45] Zhang, X., Maity, T.K., Ross, K.E., et al. (2020) Global Proteome and Phosphoproteome Alterations in Third Generation EGFR TKI Resistance Reveal Drug Targets to Circumvent Resistance.
- [46] Zhang, G., Yan, B., Guo, Y., Yang, H., Li, X. and Li, J. (2022) Case Report: A Patient with the Rare Third-Generation TKI-Resistant Mutation EGFR L718Q Who Responded to Afatinib plus Cetuximab Combination Therapy. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 995624. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.995624>
- [47] 姜俊, 任新玲. 非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药机制及应对策略研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(1): 63-69.
- [48] Zhang, Y., Wang, C., Zhao, J. and Wang, M. (2024) The Efficacy of Almonertinib and Anlotinib Combination Therapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Who Continued to Experience Cancer Progression during Third-Generation EGFR-TKI Treatment: A Retrospective Study. *Thoracic Cancer*, **15**, 1757-1763. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15399>
- [49] Zhang, Y., Tong, L., Yan, F., Huang, P., Zhu, C. and Pan, C. (2024) Design, Synthesis, and Antitumor Activity Evaluation of Potent Fourth-Generation EGFR Inhibitors for Treatment of Osimertinib Resistant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Bioorganic Chemistry*, **147**, Article ID: 107394. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107394>
- [50] Wang, S., Song, Y. and Liu, D. (2017) EAI045: The Fourth-Generation EGFR Inhibitor Overcoming T790M and C797S Resistance. *Cancer Letters*, **385**, 51-54. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.11.008>
- [51] Heinz-Josef, L. (2006) Anti-EGFR Mechanism of Action: Antitumor Effect and Underlying Cause of Adverse Events. *Oncology*, **20**, 5-13.
- [52] Li, Q.-H., et al. (2020) Anti-EGFR Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: Mechanisms and Potential Regimens of Drug Resistance. *Gastroenterology Report (Oxford)*, **8**, 179-191.
- [53] 周建宇, 秦晓红, 米立志. 第三代 EGFR-TKI 耐药性机制及联合用药治疗的策略[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2024, 40(2): 170-179.
- [54] 王昭卜, 黎星, 于鑫淼, 等. 2023 年改变早期乳腺癌临床实践的重要研究成果及进展[J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(2): 151-160.