

非小细胞肺癌驱动基因突变谱及其临床病理特征相关性的研究进展

隆 涛^{1,2}, 赵景胜^{2*}

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²吉首大学第一附属医院肿瘤二科, 湖南 吉首

收稿日期: 2026年6月15日; 录用日期: 2026年7月9日; 发布日期: 2026年7月16日

摘 要

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最主要病理亚型, 肿瘤发生演进与多种驱动基因异常密切相关。伴随分子病理检测、二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术普及, 表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、KRAS、ROS1、BRAF、HER2、MET、RET等驱动基因已成为NSCLC精准诊疗核心靶点。不同驱动基因突变的人群发生率、分子分布模式及临床预后价值存在显著差异, 且与患者性别、年龄、吸烟史、组织病理类型、临床分期、远处转移状态等临床病理指标高度关联。EGFR突变多见于女性、无吸烟史肺腺癌患者; ALK融合高发于年轻腺癌人群; KRAS突变则集中于男性、长期吸烟患者。多基因联合检测的广泛应用, 使驱动基因共突变、治疗后异时性突变、靶向耐药相关基因变异逐渐成为研究热点。目前国内尚缺乏整合全国多地域、含少数民族队列数据, 系统阐释中国人群NSCLC驱动基因谱与临床病理特征的综述。本文系统梳理NSCLC高频、低频驱动基因突变分布特征, 归纳突变与临床病理指标的关联规律, 总结共突变、肿瘤时空异质性特点, 综述各靶点靶向治疗方案与耐药机制, 同时分层阐述国内分子检测实施策略, 旨在为NSCLC分子分型、个体化精准治疗提供循证参考。

关键词

非小细胞肺癌, 驱动基因, 基因突变, 临床病理特征, 靶向治疗, 精准医学

Research Progress on Driver Gene Mutation Profiles in Non-Small Cell Lung Cancer and Their Association with Clinicopathological Characteristics

Tao Long^{1,2}, Jingsheng Zhao^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 隆涛, 赵景胜. 非小细胞肺癌驱动基因突变谱及其临床病理特征相关性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1388-1398. DOI: 10.12677/acm.2026.1672657

¹School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan²Department II of Oncology, First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou Hunan

Received: June 15, 2026; accepted: July 9, 2026; published: July 16, 2026

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for the majority of lung cancer cases, and its initiation and progression are tightly regulated by multiple driver gene alterations. With the advancement of molecular pathological detection and next-generation sequencing (NGS), driver genes including epidermal growth factor receptor (EGFR), anaplastic lymphoma kinase (ALK), KRAS, ROS1, BRAF, HER2, MET and RET have become pivotal targets for precision diagnosis and treatment of NSCLC. The incidence, distribution pattern and clinical significance of distinct driver gene variants vary among NSCLC patients, and these variants are significantly correlated with clinicopathological factors such as gender, age, smoking history, histological subtype, clinical stage and metastatic status. EGFR mutations are predominant in female, never-smoking patients with lung adenocarcinoma; ALK rearrangements are more prevalent in younger patients; while KRAS mutations mainly occur in male and heavy-smoking populations. The popularization of multigene panel testing has attracted increasing attention to driver gene co-mutations, metachronous genetic alterations and resistance-related variants. Nevertheless, systematic reviews integrating driver gene profiles and matched clinicopathological data based on Chinese multi-regional cohorts (including ethnic minority populations) remain scarce. This review summarizes the mutational landscape of common driver genes in NSCLC, elaborates their correlations with clinicopathological features, characterizes co-mutation patterns and tumor heterogeneity, updates targeted therapeutic regimens and underlying drug resistance mechanisms, and proposes hierarchical molecular testing strategies adapted to domestic medical conditions, so as to provide evidence-based references for molecular subtyping and individualized management of NSCLC.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Driver Gene, Gene Mutation, Clinicopathological Characteristics, Targeted Therapy, Precision Medicine

Copyright © 2026 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

肺癌是全球发病率、死亡率最高的恶性肿瘤, NSCLC 占肺癌总病例 80% 以上。传统手术、放疗、化疗模式对晚期 NSCLC 患者整体预后改善有限, 驱动基因异常在肿瘤发生中的核心作用逐步得到证实, 分子分型检测现已成为晚期 NSCLC 规范化诊疗的前置基础[1] [2]。靶向药物革新了 NSCLC 治疗格局, 以 EGFR-TKI、ALK-TKI 为代表的小分子抑制剂可显著延长驱动基因阳性晚期患者生存期[1]-[5]。不同驱动基因具备独特人群分布规律, 突变状态与患者性别、年龄、吸烟暴露、病理分型、疾病进展风险密切相关[6]-[16]。东西方人群 NSCLC 驱动基因突变谱存在天然差异: 欧美人群 KRAS 突变率可达 25%~30%, EGFR 突变仅 10%~15%; 而中国人群 EGFR 突变占绝对主导, KRAS 突变比例显著更低。现有国内综述

多局限于单一地区、单靶点或单纯靶向药物总结, 缺少整合全国多区域、少数民族队列, 同时兼顾临床病理关联、共突变、检测分层策略的系统性综述。因此, 本文全面汇总国内多中心真实世界数据, 系统解析驱动基因突变特征及其临床意义, 以期优化临床分子检测流程、指导个体化靶向治疗。

2. NSCLC 常见驱动基因突变谱

2.1. EGFR 基因突变

EGFR 是 NSCLC 中最常见且研究较充分的驱动基因之一。EGFR 突变主要集中于 18~21 号外显子, 其中 19 号外显子缺失突变和 21 号外显子 L858R 点突变较常见, 也是 EGFR-TKI 治疗的重要敏感突变类型[1][6][7][8]。国内地区队列研究显示, EGFR 突变率多处于约 40%左右, 部分队列超过 50%[6]-[15]。

EGFR 突变的高发生率使其成为 NSCLC 分子检测中的核心靶点。对于晚期非鳞 NSCLC 患者, 尤其是那些女性、非吸烟、肺腺癌患者, 应重视 EGFR 检测。EGFR 突变状态不仅影响治疗方案选择, 也与靶向治疗疗效、耐药模式及后续治疗策略密切相关[1][2][17]。

2.2. ALK 融合

ALK 融合是 NSCLC 中重要的可靶向分子异常之一, 最常见融合形式为 EML4-ALK。ALK 融合阳性 NSCLC 发生率低于 EGFR 突变, 但具有明确治疗意义[3]-[5]。国内地区队列研究显示, ALK 融合更常见于年轻、非吸烟及肺腺癌患者, 部分研究提示其与实性为主型腺癌相关[6][7][10]。

ALK 阳性 NSCLC 对 ALK 抑制剂较为敏感, 相关药物改善了患者治疗结局[3]-[5]。由于 ALK 阳性 NSCLC 可出现中枢神经系统转移, 治疗选择时还需重视药物颅内控制能力。

2.3. KRAS 基因突变

KRAS 是 NSCLC 中较常见的驱动基因之一。我国多个地区队列中 KRAS 突变率约为 10%左右[10]-[13]。KRAS 突变更常见于男性或吸烟相关人群, 与 EGFR 突变在临床特征上存在差异[10][12][13]。

随着 KRAS 靶向药物研究进展, KRAS 突变在 NSCLC 分子分型中的意义逐渐提升。对 KRAS 突变患者进一步进行亚型分析, 有助于筛选潜在治疗获益人群[1][2]。

2.4. ROS1 融合

ROS1 融合在 NSCLC 中的发生率较低, 多数研究显示约为 1%~2%[6][7][14]。ROS1 融合阳性患者多为肺腺癌, 临床病理特征与 ALK 融合阳性患者存在相似性。

虽然 ROS1 融合发生率不高, 但其具有明确靶向治疗价值。因此, 对于晚期肺腺癌患者, 尤其是 EGFR 和 ALK 阴性者, 进一步检测 ROS1 融合状态有助于提高可靶向改变检出率[1][2]。

2.5. 其他少见驱动基因

除 EGFR、ALK、KRAS 和 ROS1 外, BRAF、HER2、MET、RET、PIK3CA、NRAS 等少见驱动基因也参与 NSCLC 发生发展。此类基因异常发生率相对较低, 但随着相应靶向药物不断研发, 其临床意义逐渐凸显[11]-[15]。

近年来, 多中心研究显示, 我国 NSCLC 患者驱动基因突变谱具有明显特征: EGFR 突变率总体较高, 多数研究报道约为 36%~54%, 显著高于西方人群; KRAS 突变率约为 10%~13%, ALK 融合约为 3%~7%, ROS1 融合约为 1%~2%。此外, NGS 技术的应用发现, 多基因共突变现象并不罕见, 部分研究中共突变发生率可达 10%以上[11]。

总体而言, NSCLC 驱动基因突变呈现“高频基因主导、低频基因补充”的分布格局, 且不同基因突变在临床特征及治疗策略上具有明显差异, 这为精准分型及个体化治疗提供了重要依据。

3. 驱动基因突变与临床病理特征的关系

3.1. 性别

多数研究显示, EGFR 突变在女性患者中的发生率高于男性, 尤其在非吸烟女性肺腺癌患者中更常见[6]-[8] [10] [14]。ALK 融合也可更常见于女性患者, 但不同研究结果存在一定差异[6] [7]。相较之下, KRAS 突变更常见于男性患者[10] [12] [13]。

性别差异提示 NSCLC 驱动基因突变具有一定人群特异性, 但临床上不应仅根据性别判断突变状态。即使是男性或吸烟患者, 也可能存在 EGFR、ALK、ROS1 等可靶向基因异常, 因此分子检测仍应作为治疗决策的重要依据。

3.2. 年龄

年龄与 NSCLC 驱动基因突变存在一定相关性。ALK 融合患者通常较年轻, 部分研究显示 ALK 阳性患者多小于或接近 60 岁[6] [7] [10]。年轻 NSCLC 患者, 尤其是非吸烟肺腺癌患者, 应重视 ALK、ROS1 及 EGFR 等驱动基因检测。

EGFR 突变与年龄之间的关系在不同研究中并不完全一致[7]-[10]。KRAS 突变则在部分研究中更常见于年龄较大患者[12] [13]。不同年龄段突变谱差异可能反映了 NSCLC 发生机制的多样性。

3.3. 吸烟史

吸烟史是 NSCLC 驱动基因谱差异的重要影响因素。EGFR 突变和 ALK 融合更常见于非吸烟患者, 而 KRAS 突变与吸烟关系更为密切[6]-[10] [12]-[14]。非吸烟肺癌患者更容易出现 EGFR 突变、ALK 融合及 ROS1 融合等可靶向驱动基因异常[18]。

吸烟史可为判断驱动基因突变概率提供参考, 但不能替代分子检测。对于符合检测条件的晚期 NSCLC 患者, 尤其是非鳞癌患者, 应进行规范的分子检测。

3.4. 病理类型

病理类型是驱动基因突变分布的重要临床病理因素。EGFR 突变、ALK 融合和 ROS1 融合均主要发生于肺腺癌患者[6]-[8] [10] [14]。肺鳞癌中驱动基因突变率相对较低, 但并非完全不存在。

肺腺癌内部不同组织学亚型与驱动基因突变也存在差异。杨利华等研究显示, EGFR 突变更易发生于贴壁、腺泡、乳头、微乳头为主型腺癌, ALK 融合更常见于实性为主型腺癌[7]。这提示病理形态学特征可为分子检测提供线索, 但不能替代基因检测。

3.5. 临床分期与转移

驱动基因突变与临床分期及转移状态的关系较为复杂。部分研究显示, EGFR 突变与临床分期无明显相关性, 也有研究提示多位点突变或多基因共突变患者更容易出现晚期分期、淋巴结转移和远处转移[9] [13]-[15]。

ALK 融合阳性 NSCLC 具有一定脑转移风险, 临床管理中应关注中枢神经系统评估。新一代 ALK 抑制剂在颅内病灶控制方面具有治疗意义[3]-[5]。

需要指出的是, 性别、年龄、吸烟史和病理类型与驱动基因突变之间的关系并非绝对因果关系, 而

更多体现为统计学相关。不同研究中相关性结论不完全一致,可能与样本来源、病理构成、检测方法和地区人群差异有关。因此,临床实践中不能仅凭临床特征推断突变状态,规范分子检测仍是治疗决策的基础。

4. 地区及人群差异

我国不同地区 NSCLC 患者驱动基因突变谱存在一定差异。西北、华北、西南、华南等地区研究均显示 EGFR 突变为常见驱动基因,但具体突变率有所不同[6] [11]-[15]。这种差异可能与遗传背景、民族构成、环境暴露、吸烟率、样本来源及检测方法差异有关。见表 1。

少数民族人群的驱动基因谱也具有研究价值。桂西壮族和贵州黔北地区研究提示,相关人群 EGFR 突变率仍处于较高水平[6] [8]。总体来看,我国 NSCLC 驱动基因突变谱具有一定地域及人群特异性,提示未来应开展多中心、大样本研究,以建立更具代表性的分子流行病学数据。

由表 1 可见,国内各地区 EGFR 突变稳定维持 38%~46%, KRAS 10%~13%, ALK 3%~7%, 仅小幅波动;单纯地域无法解释突变率差异,未来需统一 NGS 检测平台、扩大多民族样本,构建全国标准化分子流行病学数据库。

Table 1. Comparative analysis of NSCLC driver gene mutation profiles and clinicopathological features across various regions in China

表 1. 中国不同地区 NSCLC 驱动基因突变谱及临床病理特征比较

地区/人群	样本量	主要检测基因	主要突变率/阳性率	相关临床病理特征
贵州黔北地区	922 例	EGFR、ALK、ROS1	EGFR 42.4%; ALK 7.0%; ROS1 1.2%	EGFR 更常见于女性、腺癌、未吸烟、未饮酒患者; ALK 更常见于女性、≤61 岁、未吸烟、腺癌患者; ROS1 阳性者多为腺癌 [6]。
江苏无锡地区	607 例	EGFR、ALK、ROS1、MET	总驱动基因阳性率 53.5%; EGFR 45.5%; ALK 5.1%; ROS1 1.3%; MET 扩增 2.8%	EGFR 更常见于女性、非吸烟、腺癌患者; ALK 更常见于年轻、女性、非吸烟及实性为主型腺癌患者; MET 扩增更常见于老年男性 [7]。
桂西壮族人群	269 例	EGFR	EGFR 40.5%; 19-del 占 55.0%; L858R 占 29.4%	EGFR 突变率女性高于男性,腺癌高于鳞癌;性别和组织分型是 EGFR 突变影响因素 [8]。
北京地区	279 例	EGFR、ALK、ROS1、KRAS、NRAS、HER2、PIK3CA、RET	EGFR 41.9%; KRAS 10.8%; ALK 5.4%; 其他少见突变低频	EGFR 更常见于女性、腺癌、<60 岁、不吸烟、I-II 期患者; KRAS 更常见于男性; ALK 更常见于 <60 岁患者 [10]。

续表

河南地区	239 例	EGFR、KRAS、ALK、MET、HER2、ROS1、BRAF、PIK3CA、RET、NRAS	EGFR 46.03%; KRAS 10.46%; ALK 3.77%; MET/HER2/ROS1 1.67%; BRAF 1.26%; PIK3CA 0.42%	EGFR 为最常见突变基因; KRAS 和 ALK 次之, 提示河南地区 NSCLC 患者具有较高可靶向驱动基因检出率[12]。
河北冀南地区	842 例	EGFR、ALK、KRAS、TP53 等 50 种肺癌相关基因	总突变率 74.70%; 单基因突变中 EGFR 占 67.52%、KRAS 占 17.03%、ALK 占 3.76%	EGFR 热点突变以 L858R 和 19del 为主, 二者合计占 75.67%; EGFR 更常见于 <65 岁、女性、无吸烟史、腺癌患者; EGFR + TP53 为常见共突变[13]。
中国西北汉族人群	4580 例	EGFR、ALK、ROS1	EGFR 38.30%; ALK 5.96%; ROS1 1.38%; EGFR 双重突变率 3.14%	EGFR、ALK、ROS1 均更常见于女性、腺癌及非吸烟患者; EGFR 更易发生于早期患者, ALK/ROS1 更易发生于有淋巴结转移及晚期患者[14]。
浙江台州地区	120 例	EGFR、KRAS、BRAF、ROS1、ALK、MET、HER2、TP53、PIK3CA 等	单一位点突变 89 例; 多位点突变 31 例; EGFR、KRAS、BRAF、ROS1 发生率相对较高	多位点突变与淋巴结转移、临床分期、血清 CEA、CA125 水平相关; 晚期患者多位点突变频率更高[15]。

注: NSCLC 为非小细胞肺癌; EGFR 为表皮生长因子受体; ALK 为间变性淋巴瘤激酶; ROS1 为 c-ros 原癌基因 1; ARMS 为扩增阻滞突变系统; NGS 为二代测序; FISH 为荧光原位杂交; RT-PCR 为逆转录聚合酶链反应。

5. 共突变、异时性突变与肿瘤异质性

随着二代测序技术的广泛应用, NSCLC 中多基因共突变现象逐渐受到关注。研究显示, EGFR 可与 KRAS、BRAF、PIK3CA、HER2 等基因发生共突变, 部分队列中 EGFR 双突变发生率约为 3%~4% [11]。此外, EGFR 与 ALK 或 ROS1 融合共存的情况亦有报道, 但发生率较低[7]。

值得注意的是, 共突变不仅反映肿瘤的分子异质性, 还可能影响治疗反应及预后。例如, EGFR 与 TP53 共突变较为常见, 其可能与靶向治疗疗效下降及预后不良相关[13]。同时, 多位点突变与淋巴结转移、晚期分期及肿瘤标志物水平升高显著相关, 提示其可能参与肿瘤进展[15]。

此外, 肿瘤在治疗过程中可发生分子演化及异时性突变。例如, ALK 融合肺腺癌在靶向治疗后可发生小细胞肺癌转化, 这被认为是获得性耐药的重要机制之一[19]。因此, 在疾病进展后进行再次活检或液体活检, 对于明确耐药机制及指导后续治疗具有重要意义。共突变研究提示 NSCLC 并非由单一驱动事件决定。部分共突变可能影响靶向治疗疗效和耐药模式, 但目前许多结论仍来自回顾性研究或小样本队列, 证据等级有限。未来应进一步明确哪些共突变具有真正的治疗决策价值, 避免将所有共突变结果简单等同于预后不良因素。

6. 驱动基因阳性 NSCLC 的治疗进展

6.1. EGFR 突变 NSCLC 治疗

EGFR-TKI 是 EGFR 敏感突变晚期 NSCLC 患者的核心治疗方式。EGFR 19del 和 L858R 突变患者通常对 EGFR-TKI 敏感, 可获得较好的疾病控制和生存获益[1] [2]。随着第三代 EGFR-TKI 的广泛应用, EGFR 突变 NSCLC 的一线治疗已从早期的一代、二代 TKI 逐步转向疗效更佳、颅内控制能力更强且耐受性较好的第三代药物。

目前, 奥希替尼等第三代 EGFR-TKI 已成为 EGFR 敏感突变晚期 NSCLC 的重要一线治疗选择。对于合并脑转移或具有较高中枢神经系统进展风险的患者, 第三代 EGFR-TKI 因其较强的颅内活性而具有明显优势。在中国临床实践中, 随着相关药物纳入医保目录, 患者治疗可及性显著提高, EGFR 突变阳性患者的治疗路径也更加规范化。

EGFR-TKI 治疗后仍不可避免地出现获得性耐药。常见耐药机制包括 EGFR 二次突变、MET 扩增、HER2 扩增、旁路通路激活、下游信号改变及组织学转化等[17]。其中, C797S 突变、MET 扩增及小细胞肺癌转化是临床较为关注的耐药机制。耐药后应尽可能进行再次分子检测, 根据耐药机制选择后续治疗方案, 如靶向联合治疗、含铂化疗、抗血管生成治疗或临床试验等。需要注意的是, EGFR 突变阳性患者对免疫检查点抑制剂单药治疗总体获益有限。因此, 在一线治疗中不宜因 PD-L1 表达较高而忽视驱动基因检测结果。对于 EGFR-TKI 耐药后的免疫联合治疗, 目前仍需结合患者突变类型、既往治疗、PD-L1 表达、肿瘤负荷及安全性综合判断。

6.2. ALK 融合 NSCLC 治疗

ALK 融合阳性 NSCLC 对 ALK 抑制剂高度敏感。第一代 ALK 抑制剂克唑替尼曾显著改善 ALK 阳性患者预后, 但随着二代、三代 ALK 抑制剂的出现, ALK 阳性 NSCLC 治疗已进入多代药物序贯和个体化选择阶段[3]-[5]。

阿来替尼、布格替尼、洛拉替尼等新一代 ALK 抑制剂在全身控制和颅内控制方面均显示出较好疗效, 尤其适用于存在脑转移或中枢神经系统进展风险较高的患者。中国临床实践中, 部分新一代 ALK 抑制剂已进入医保或临床常规使用范围, 进一步提高了治疗可及性。

ALK 抑制剂耐药机制主要包括 ALK 继发突变、ALK 扩增、旁路信号激活及组织学转化等。部分 ALK 融合肺腺癌患者在靶向治疗后可发生小细胞肺癌转化, 提示其耐药机制具有复杂性[19]。因此, ALK 阳性患者疾病进展后应重视再次活检和分子检测, 以指导后续药物选择及治疗序贯。

6.3. KRAS 突变 NSCLC 治疗

KRAS 突变长期以来缺乏有效靶向治疗手段。近年来, KRAS G12C 抑制剂的研发和临床应用使 KRAS 突变 NSCLC 的治疗进入新阶段。对于 KRAS G12C 突变患者, 靶向药物为既往治疗失败后的患者提供了新的治疗选择。

然而, KRAS 突变亚型复杂, 不同亚型之间生物学行为和治疗敏感性存在差异。除 KRAS G12C 外, 其他 KRAS 突变亚型的有效靶向治疗仍相对有限。临床上需结合 KRAS 突变亚型、PD-L1 表达、共突变状态及患者整体情况综合制定治疗策略。对于部分 KRAS 突变患者, 免疫治疗联合化疗可能具有一定获益, 但仍需进一步依据临床证据进行个体化选择。

6.4. ROS1、BRAF、MET、RET、HER2 等少见靶点治疗

ROS1、BRAF、MET、RET、HER2 等少见驱动基因虽然发生率较低, 但具有明确或潜在的靶向治疗

价值[1][2]。ROS1 融合阳性患者可从 ROS1 抑制剂治疗中获益; BRAF V600E 突变患者可考虑 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂; MET 14 外显子跳跃突变、RET 融合及 HER2 突变等也已有相应靶向药物或抗体偶联药物进入临床应用或研究阶段。

少见靶点治疗的发展进一步凸显了多基因联合检测的重要性。对于晚期非鳞 NSCLC 患者, 尤其是 EGFR、ALK、ROS1 阴性患者, 采用 NGS 进行全面分子分型, 有助于发现低频但具有治疗意义的驱动基因异常, 从而扩大精准治疗覆盖人群。总体而言, 少见驱动基因治疗的瓶颈并不完全在于“没有药”, 而在于“能否检测出来、能否及时用上药、能否负担得起”。在我国国情下, 大城市三甲医院患者更容易获得 NGS 检测和新药治疗机会, 而基层或经济欠发达地区患者可能仍停留在 EGFR、ALK、ROS1 等有限检测层面。这种检测和治疗可及性差异, 可能进一步扩大患者预后差距。

6.5. 驱动基因阳性 NSCLC 的综合治疗策略

驱动基因阳性 NSCLC 的治疗应强调“检测先行、靶向优先、动态监测、耐药后再分型”的原则。初诊晚期患者应尽早完成规范分子检测, 明确是否存在可靶向驱动基因。对于存在明确靶点者, 靶向治疗通常优先于传统化疗或免疫单药治疗。

在治疗过程中, 应结合影像学评估、肿瘤标志物变化及分子检测结果进行动态监测。疾病进展后, 需区分寡进展、系统性进展和中枢神经系统进展, 并根据进展模式选择局部治疗、继续原靶向药物、换用后线靶向药物或联合全身治疗。对于耐药机制不明确者, 可考虑再次组织活检或液体活检, 以指导后续治疗。

7. 免疫治疗在驱动基因阳性 NSCLC 中的应用

免疫检查点抑制剂已成为晚期驱动基因阴性 NSCLC 的重要治疗方式。然而, EGFR 突变和 ALK 融合阳性患者对免疫单药治疗总体获益有限[20][21]。其原因可能与肿瘤突变负荷较低、免疫原性较弱、肿瘤免疫微环境抑制及 PD-L1 表达异质性有关。

对于驱动基因阳性 NSCLC 患者, 靶向治疗仍为首选治疗方案。在靶向治疗失败后, 化疗仍是重要选择。近年来, 免疫治疗联合化疗或抗血管生成治疗在部分患者中显示出一定疗效, 但其适应证及安全性仍需进一步研究[21]。

8. 检测技术与临床策略

8.1. 常用分子检测技术及临床应用场景

NSCLC 驱动基因检测方法主要包括 ARMS-PCR、RT-PCR、FISH、免疫组织化学、数字 PCR 及 NGS 等。不同检测技术在检测范围、灵敏度、特异性、成本、周转时间及适用场景方面各有特点, 临床应根据患者病情、样本条件、检测目的及医疗资源可及性合理选择。

ARMS-PCR 和 RT-PCR 主要适用于已知热点突变检测, 如 EGFR 19del、L858R 等经典敏感突变。此类技术操作相对成熟, 检测周期短、成本较低, 适合在基层医院及地市级医院开展, 尤其适用于初诊晚期 NSCLC 患者的快速筛查。然而, 该类方法覆盖范围有限, 难以识别罕见突变、复杂变异、融合基因及共突变, 可能导致部分可靶向改变漏检。

FISH 常用于 ALK、ROS1、RET 等融合基因检测, 在融合基因确证方面具有较高价值。其优势在于可直接观察染色体水平重排情况, 但对实验条件和阅片经验要求较高, 操作复杂、成本较高, 且无法提供全面突变谱信息。免疫组织化学检测常用于 ALK 蛋白表达筛查, 具有操作简便、成本较低、便于病理科开展等优势, 但其结果受抗体质量、染色平台和判读经验影响, 必要时仍需结合 FISH 或 NGS 进行确认。

数字 PCR 具有较高灵敏度, 适合用于低丰度突变检测、液体活检及治疗过程中的动态监测。例如, 在 EGFR-TKI 治疗过程中, 数字 PCR 可用于检测 EGFR T790M 等耐药突变, 也可用于微量残留病灶和复发风险监测。然而, 数字 PCR 通常只能检测预设位点, 覆盖范围有限, 难以替代多基因检测。

NGS 可同时检测点突变、插入缺失、基因融合、拷贝数变异及多基因共突变, 是当前 NSCLC 全面分子分型的重要技术平台[6] [7] [12]-[15]。对于晚期非鳞 NSCLC、年轻或非吸烟鳞癌患者、常规检测阴性但临床高度怀疑驱动基因阳性的患者, NGS 具有更高的临床价值。NGS 有助于发现低频靶点、明确共突变特征、分析耐药机制, 并为临床试验入组提供依据。其局限性主要包括检测成本较高、检测周期相对较长、对样本质量和肿瘤细胞含量要求较高, 以及结果解读需要多学科协作。

8.2. 样本类型选择与检测质量控制

NSCLC 分子检测样本主要包括手术切除组织、穿刺活检组织、支气管镜活检组织、转移灶组织、胸腔积液细胞块及血液样本等。组织样本仍是驱动基因检测的首选样本类型, 具有肿瘤细胞含量较高、检测准确性较好等优势。然而, 对于晚期患者而言, 组织样本获取可能受到病灶位置、患者身体状况及穿刺风险等因素限制。

细胞学样本, 如胸腔积液、支气管刷检和细针穿刺样本, 在中国临床实践中应用较多。若样本处理规范、肿瘤细胞含量充足, 也可用于 EGFR、ALK、ROS1 及 NGS 检测。但细胞学样本 DNA/RNA 质量和数量波动较大, 检测前需进行严格质控。

液体活检主要通过检测外周血循环肿瘤 DNA (ctDNA) 反映肿瘤分子特征。其优势在于无创、可重复、便于动态监测, 并可在一定程度上克服单一组织活检难以反映肿瘤异质性的局限。液体活检尤其适用于组织样本不足、无法再次活检、需要监测耐药机制或评估治疗动态变化的患者[6] [10] [17]。然而, 液体活检阴性结果不能完全排除驱动基因突变, 尤其在肿瘤负荷较低、颅内单独进展或 ctDNA 释放不足的情况下, 仍需尽可能结合组织检测进行判断。

8.3. 初诊、进展及复发阶段的检测策略

初诊晚期 NSCLC 患者应尽早进行分子检测。对于晚期非鳞 NSCLC, 推荐检测 EGFR、ALK、ROS1、BRAF、MET、RET、HER2、KRAS 等常见及少见驱动基因。若条件允许, 优先采用覆盖范围较广的 NGS panel, 以提高低频靶点和共突变检出率。对于肺鳞癌患者, 若具有年轻、非吸烟、小活检标本不能完全排除腺癌成分等特征, 也应考虑开展分子检测。

在靶向治疗过程中出现疾病进展时, 应根据进展模式选择检测策略。对于寡进展患者, 可结合局部治疗并继续原靶向治疗; 对于系统性进展患者, 应尽可能进行再次组织活检或液体活检, 以明确耐药机制。对于 EGFR-TKI 耐药患者, 应重点关注 EGFR 二次突变、MET 扩增、HER2 扩增及组织学转化; 对于 ALK 抑制剂耐药患者, 应关注 ALK 继发突变、旁路通路激活及病理转化。

术后复发风险评估和微小残留病灶监测是近年来分子检测的重要发展方向。ctDNA 检测有望用于早期 NSCLC 术后复发风险预测和动态随访, 但其标准化检测流程、阳性阈值及干预策略仍需更多临床证据支持。

8.4. 中国国情下的检测可及性与医保问题

在中国, NSCLC 分子检测的推广受到医疗资源分布、检测平台建设、医保支付政策和患者经济负担等多方面影响。总体而言, 东部沿海地区、国家级肿瘤中心和大型三甲医院 NGS 普及率较高, 能够开展较为完整的多基因检测和液体活检; 而中西部地区、基层医院及部分地市级医院仍以 ARMS-PCR、RT-

PCR 和免疫组化等基础检测为主。

医保政策对检测和治疗可及性具有重要影响。EGFR、ALK 等常见驱动基因检测在部分地区已纳入医保或临床路径管理, 但 NGS 多基因 panel 检测在全国范围内尚未实现统一医保覆盖。许多患者仍需自费完成大 panel 检测, 经济负担在一定程度上限制了少见靶点检出和精准治疗机会。液体活检同样面临医保覆盖不足、检测费用较高及结果解读标准尚不统一等问题。

从中国临床实践出发, 可根据医疗资源水平建立分层检测路径: 基层医院可优先开展 EGFR 热点突变检测和 ALK 免疫组化筛查, 并对疑难或阴性病例转诊至上级医院; 地市级及省级医院可开展 EGFR、ALK、ROS1 等常见靶点联合检测, 并逐步引入小 panel NGS; 大型肿瘤中心及三甲医院应推广组织与血液联合检测、NGS 全面分型及耐药动态监测。通过建立区域分子诊断中心和规范化转诊体系, 可提高不同地区患者接受精准检测和精准治疗的机会。

8.5. 检测策略优化方向

未来 NSCLC 分子检测策略应从“单点检测”向“全程管理”转变。首先, 应进一步推动 NGS 技术标准化和结果解读规范化, 提高不同平台检测结果的一致性。其次, 应加强组织检测与液体活检的互补应用, 建立初诊、疗效监测、耐药分析和复发预警的一体化检测流程。再次, 应推动医保政策逐步覆盖临床价值明确的多基因检测项目, 降低患者经济负担。最后, 应加强分子病理、肿瘤内科、胸外科、影像科及检验科之间的多学科协作, 提高检测结果向临床治疗决策转化的效率。

9. 展望

未来 NSCLC 驱动基因研究可从以下几个方面进一步深入: 首先, 开展多中心、大样本研究, 构建具有代表性的分子流行病学数据库; 其次, 推广 NGS 及多基因联合检测, 提高低频突变及共突变的检出率; 再次, 加强液体活检在动态监测及耐药机制分析中的应用; 此外, 结合单细胞测序等新技术, 进一步解析肿瘤克隆演化过程。

同时, 人工智能技术在整合影像、病理及基因组数据方面具有广阔前景, 有望建立更加精准的预后预测模型, 为个体化治疗提供支持[22]。

10. 结论

NSCLC 驱动基因突变谱具有明显不同。EGFR 突变在我国患者中最为常见, ALK、KRAS、ROS1 及 BRAF、MET、RET、HER2 等少见驱动基因也具有重要临床意义。不同驱动基因突变与性别、年龄、吸烟史、病理类型及临床分期存在一定相关性, 但这些临床特征只能提示突变概率, 不能替代分子检测。

现有研究显示, 我国不同地区 NSCLC 驱动基因谱存在差异, 但这些差异的解释仍需谨慎。部分研究结论不一致, 可能与样本量、检测方法、入组患者病理类型、疾病分期、地域环境暴露、民族遗传背景及统计方法不同有关。因此, 未来研究不应仅停留在报告某地区突变率高低, 而应进一步探讨突变谱差异背后的生物学机制和公共卫生意义。

随着靶向治疗和 NGS 技术的发展, NSCLC 精准诊疗已从单一基因、单一药物选择, 逐渐进入多基因分型、耐药动态监测和全程管理阶段。未来需要解决的关键问题包括: 如何建立适合中国医疗体系的分层检测路径; 如何提高基层地区患者对 NGS 和新型靶向药物的可及性; 如何根据共突变和肿瘤异质性预测靶向治疗疗效; 如何优化靶向治疗、化疗、抗血管生成治疗和免疫治疗的序贯或联合策略; 以及如何建立覆盖中国不同地区和人群的大规模真实世界数据库。

因此, NSCLC 驱动基因研究的价值不仅在于发现更多突变类型, 更在于将分子信息转化为可执行、

可负担、可持续的临床策略。未来我国 NSCLC 精准诊疗的发展方向,应是在保证检测准确性的基础上,进一步提高检测公平性、治疗可及性和全程管理质量。

参考文献

- [1] 徐乐乐, 彭浩. 非小细胞肺癌中常见驱动基因及其靶向药物的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(11): 2152-2158.
- [2] 周飞, 陈越, 胡舒怡, 等. 常见驱动基因阳性非小细胞肺癌的靶向治疗[J]. 中国临床研究, 2025, 38(3): 335-338, 344.
- [3] Bearz, A., Bertoli, E., Stanzione, B., De Carlo, E., Del Conte, A., Bortolot, M., *et al.* (2025) EML4-ALK: Update on ALK Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 308. <https://doi.org/10.3390/ijms26010308>
- [4] Wu, K., Chen, H., Tsai, Y., Lee, T., Chang, H., Tsai, Y., *et al.* (2021) First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for ALK-Positive Lung Cancer in Asian Populations: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 4376. <https://doi.org/10.3390/jcm10194376>
- [5] Cognigni, V., Pecci, F., Lupi, A., Pinterpe, G., De Filippis, C., Felicetti, C., *et al.* (2022) The Landscape of Alk-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: A Comprehensive Review of Clinicopathologic, Genomic Characteristics, and Therapeutic Perspectives. *Cancers*, **14**, Article 4765. <https://doi.org/10.3390/cancers14194765>
- [6] 刘光峨, 杨玲, 李佩洁, 等. 贵州黔北地区 922 例非小细胞肺癌 EGFR、ALK、ROS-1 基因突变状态及其临床病理特征分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(21): 1691-1697.
- [7] 杨利华, 蔡颖. 非小细胞肺癌驱动基因检测及其与临床病理特征的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(17): 3139-3143.
- [8] 韦礼肥, 黄林达, 陆相磊, 等. 桂西地区壮族非小细胞肺癌患者 EGFR 基因突变与临床病理特征的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(19): 2635-2638.
- [9] 叶薇. 非小细胞肺癌患者 EGFR、ALK 基因突变状态、病理特征与病情预后的相关性分析[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(14): 2419-2421.
- [10] 孙岚, 毕阔, 刘伟, 等. 非小细胞肺癌患者驱动基因突变及临床病理特征分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(19): 2028-2032.
- [11] 陈应智, 储兵, 赵丽辉. 非小细胞肺癌驱动基因突变状况的分析[J]. 贵州医药, 2024, 48(9): 1347-1351.
- [12] 董阳, 翁亚菡, 牛沛佳, 等. 河南省 239 例非小细胞肺癌常见驱动基因突变及其影响因素分析[J]. 慢性病学杂志, 2025, 26(2): 166-170.
- [13] 周淑杰, 宋晓明, 杨颖, 等. 河北冀南地区 842 例非小细胞肺癌患者驱动基因突变情况及临床病理特征分析[J]. 热带医学杂志, 2025, 25(6): 776-780, 804.
- [14] 冯征, 文苗苗, 王雪娇, 等. 中国西北地区非小细胞肺癌 EGFR、ALK、ROS1 基因突变和临床病理特征分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(1): 29-33.
- [15] 於樱枝, 杨朝晖, 朱楚梦, 等. 非小细胞肺癌驱动基因突变与相关临床指标的相关性分析[J]. 浙江医学, 2023, 45(14): 1479-1485.
- [16] 孔晓艳, 王明娟, 汤巧云, 等. EGFR 和 ALK 基因异时性突变非小细胞肺癌 1 例报告并文献复习[J]. 中国肺癌杂志, 2024, 27(7): 559-564.
- [17] Wang, R., Chen, Y.H., Li, L.P., *et al.* (2025) Osimertinib Acquired Resistance among Patients with EGFR-Mutated NSCLC: From Molecular Mechanisms to Clinical Therapeutic Strategies. *Cancer Drug Resistance*, **8**, Article 61.
- [18] Murphy, C., Pandya, T., Swanton, C. and Solomon, B.J. (2025) Lung Cancer in Nonsmoking Individuals. *JAMA*, **334**, 1836-1845. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.17695>
- [19] 徐光艳, 周亮. ALK 融合肺腺癌小细胞转化 1 例并文献复习[J]. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(4): 628-636.
- [20] Najeeb, S., Abdelrazeq, S.Y., Kelly, S.E., Wang, X., Skidmore, B., Nahar, N., *et al.* (2024) Overview of Systematic Reviews of ICIs in NSCLC with EGFR, ALK, ROS1, and RET Actionable Driver Mutations. *Canadian Journal of Health Technologies*, **4**. <https://doi.org/10.51731/cjht.2024.1025>
- [21] 苏春霞, 俞昕. 驱动基因突变非小细胞肺癌免疫治疗的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(1): 1-5.
- [22] Koulouris, A., Tsagkaris, C., Kalaitzidis, K., Tsakonas, G. and Mountzios, G. (2026) Artificial Intelligence in Alk-Rearranged NSCLC: Forecasting Response and Resistance. *Cancers*, **18**, Article 973. <https://doi.org/10.3390/cancers18060973>