

1、EGFR 基因的突变位点

肺癌是全世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌（NSCLC）占全部肺癌的 80%左右。目前，晚期 NSCLC 的标准治疗为含铂的双药联合化疗。但化疗药物对改善晚期 NSCLC 患者的生存期方面作用有限。在非小细胞肺癌里，EGFR 基因的突变频率非常高，尤其是亚裔非吸烟的女性患者。针对 EGFR 基因的突变位点和相对应的靶向药物也研究的比较清楚。

EGFR 基因的常见突变位点发生在 18、19、20 和 21 号外显子上，其中 19 号外显子的非移码缺失突变约占 45%，21 号外显子的 L858R 点突变占 40-45%，这两种突变被称为常见突变。其他的突变被称为罕见突变。需要注意的 EGFR 基因有药物敏感突变，也就是突变后可以服用某种靶向药物，也有耐药位点，即突变后对某种靶向药物耐药（如 T790M 突变就是一个耐药位点，而且占了 50%左右的突变频率）。

2、EGFR 的第一代靶向药物

如果发现 EGFR 存在常见突变位点，也就是 19 号外显子的非移码缺失，或 21 号外显子的 L858R 错义突变，可以考虑使用第一代 EGFR 靶向药物，也就是吉非替尼（易瑞沙）、厄洛替尼（特罗凯）和埃克替尼（凯美纳）。一项在台湾开展的入组 1122 个患者研究表明，厄洛替尼生存获益优于吉非替尼，厄洛替尼有更高的血脑屏障透过率，半衰期和生物利用度，但副作用较其他第一代靶向药物更大。

存在这些基因突变位点并非一定有效，因为也有可能存在其他耐药位点，如下游的 KRAS、BRAF 等激活突变，以及 HER2、c-MET 等基因的突变造成旁路激活。因此患者在选择做 EGFR 基因检测的时候，一定最好系统地把常见的突变基因都做了，一个是避免不是 EGFR 突变而存在漏检，第二是把那些耐药基因突变也给筛查一下，如果存在耐药基因突变，使用靶向药物是获益不大的，反而花费很多药物费用。

3、EGFR 第一代靶向药物的耐药原因

一般而言，EGFR 基因的第一代靶向药物吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼都有耐药时间。对于如何解决 EGFR 耐药的问题，关键的还是首先找出来耐药的原因，有针对性的使用治疗措施。耐药的主要原因是产生了 T790M 突变，该突变概率在 60%左右，一般针对该突变位点可以使用奥希替尼（AZD9291）。当然也不是所有的耐药原因都是 EGFR 基因的 T790M 突变，其他的耐药原因有 c-MET 扩增、HER2 突变、下游 KRAS 或 BRAF 的激活等，还有部分患者转变为了小细胞肺癌。对于这些耐药情况则需考虑联合用药，或者参加相应的临床试验，寻找机会入组。

4、第一代靶向药物耐药原因和应对策略

阿法替尼是第二代 EGFR TKI，为不可逆抑制剂，具有 EGFR 和 HER2 两个靶点，对于突变导致 EGFR TKI 耐药的情况尤为适用。Plos One 的一篇研究显示：吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼及阿法替尼这四种 TKI 靶向药物都具有疗效，但是厄洛替尼和阿法替尼的效果更好一些，副作用也更大。

吴一龙等研究了中国肺癌患者使用阿法替尼的情况，发现阿法替尼对于 EGFR 基因 G719X、L861Q 和 S768I 的患者获益较好，但是其他突变类型活性较低。另外阿法替尼对存在 T790M 突变、20 号外显子插入突变的患者还不如使用标准化疗获益较大，因此对于使用第一代 EGFR 靶向药物超过一年，谨慎使用阿法替尼，而更应该使用第三代靶向药物奥希替尼（AZD9291）。

奥希替尼是第三代靶向 EGFR-TKI，针对 T790M 突变导致的耐药有极好的响应率。不过已经有患者表现出对该药的耐药，主要的突变位点是 EGFR 基因上的 C797S（见下图）。如果 C797S 和 T790M 在不同的染色体上，则称为反式构型，患者可以使用一代和三代 EGFR-TKI 联合去控制（如特罗凯联合奥希替尼），但是如果患者检测的基因突变显示 C797S 和 T790M 在同一染色体上，也就是顺式构型，建议尽量停止一代和三代的联合，避免给肿瘤施加太大的选择压，后续更加棘手。

5、EGFR 基因突变位点的检测

综上所述，EGFR 基因突变位点的检测是指导非小细胞肺癌患者临床用药的依据。EGFR 基因突变位点主要集中在 18~21 号外显子区域，而目前可覆盖 18~21 外显子绝大多数突变位点的检测技术有 Cobas、ARMS-PCR、NGS 技术，技术对比详见下表。

| 技术平台 | Cobas | ARMS-PCR | NGS |
|-------|-----------|-------------|-------------------|
| 厂商代表 | Roche（罗氏） | Tellgen（透景） | Illumina |
| 检测时间 | 1 天 | <1 天 | 8-10 天 |
| 操作 | 简便 | 简便 | 复杂 |
| 结果分析 | 简单 | 简单 | 复杂 |
| 检测灵敏度 | 2-3% | <1% | 0.1%-0.5% |
| 优势 | 法规批准 | 法规批准，简便快速 | 可测未知突变 |
| 不足 | 不可测未知突变 | | 检测时间长，成本高，操作和分析复杂 |

由上表可知，Cobas 及 ARMS-PCR 技术均是基于 PCR 技术平台对肿瘤基因突变检测，更利于临床易普及，目前这两个技术的产品均已获得药监部门的批准，可合规进行临床应用。与 Cobas 相比，ARMS-PCR 技术的检测灵敏度更胜一筹，且检测时间进一步缩短。