

癌症的精准医疗

程旭东, 蒋丽萍, 毛凯晟

北京泛生子基因科技有限公司, 北京 102206

摘要 随着基因组学、生物芯片、下一代测序、大数据云计算、人工智能、生物制药等新技术的综合运用及普及, 精准医疗尤其是应用于癌症领域的精准医疗, 正步入快速发展阶段。获取、分析和利用个性化的癌症基因组学数据, 将成为癌症临床研究, 尤其是新药研发的关键, 这也同时突显出可靠的分子诊断检测平台的重要性。本文综述癌症精准医疗的定义与意义、发展历史与现状、关键技术、挑战与展望等, 并举例说明脑胶质瘤和结直肠癌领域精准医疗的发展现状。

关键词 癌症; 精准医疗; 个性化医疗; 基因组学; 下一代测序技术

精准医疗(precision medicine, PM)狭义上可以理解为根据患者的分子生物病理学特征, 各种组学信息, 来制定匹配性的预防及诊疗策略, 以期达到最大的治疗效果和最小的不良反应, 同时做到更为准确的预后判断。而从广义上讲, 精准医疗的概念更接近于个性化医疗(personalized medicine), 即综合考虑患者疾病本身的情况和其经济社会能力来计划实施的诊疗方案, 这其中包括了针对每个病例, 在合理的时间, 选择合理的诊断工具, 定制合理的治疗方案。狭义上的精准医疗虽然仅是对当前医疗模式的某一方面进行的深入探索, 但是随着相关技术不断的发展和成熟, 必将逐步改变现今传统的医学诊疗程式。

而在各类疾病中癌症因其自身的独特性, 将成为精准医疗最能发挥其功效的领域。首先, 癌症是一种基因疾病, 多样且复杂, 即使在显微镜下形态一致的肿瘤, 在临床上却可能有着截然不同的表现, 反映为疗效以及预后的差异; 其次, 癌症本身在分子遗传学上具有异质性, 并且随着疾病的进展处于不断演化的状态, 在临床上医生不仅要意

识到这种动态发展规律的存在, 更要有能够获取和处理这种信息的能力; 最后, 因为目前癌症治疗药物价格高昂, 不恰当的治疗将会给病人甚至是整个社会造成沉重的负担和资源浪费。这也就是为什么癌症精准医疗的提出具有如此重要的现实意义。

1 癌症精准医疗的发展与现状

1.1 癌症精准医疗的历史

“精准医疗”的理念事实上早已有之, 中医就讲求辨证施治, 药方的开具都会考虑到患者的体质、心理以及所处的环境。“同病异治”“异病同治”的说法也是由来已久。又如, 根据精准施治理念, 近年提出的“精准外科”概念, 外科医生会选择更加合理的术式, 操作更加精细, 放疗医师会计算更为精确的治疗范围与剂量, 影像科医师会提供解析力更高的医学影像。在癌症药物治疗中, 随着靶向药物的疗效被普遍认可和接受, 更加有针对性的用药方案也越来越多地成为一种必须。

本文所讨论的精准医疗概念始于2011年, 由美国国家科学院在名为《迈向精准医疗: 构建生物医学研究知识网

络和新的疾病分类体系》报告中提出并进行了系统性阐述^[1]。其核心思想是通过疾病相关的分子学病因检测而不是依靠传统的症状、体征来对疾病进行诊断。通过获取患者组织样本中的各种遗传信息, 构建新型的生物信息数据网络, 使之成为临床指导的重要参考和今后研究的重要源头。2015年, 美国总统奥巴马在国情咨文中正式将“精准医疗计划”抬高至国家层面, 计划在2016财年投入2.15亿美元, 通过数年的时间, 完成100万人的全基因组测序, 并将这些数据和临床数据整合, 打通从基因组数据到临床应用的道路^[2-3]。这一计划作为新的国家研究项目, 力图让每个人获得个性化医疗, 从而“引领一个医学新时代”, 其中非常重要的一部分就是致力于癌症治疗。此举很快得到各研究机构和医学界的响应, 全球目光再次聚焦“精准医疗”。

随即中国也给予了高度关注, 并在2015年2月发布了第一批癌症诊断与治疗项目高通量基因测序技术临床试点单位名单, 已有20家左右的医疗机构入选。同月, 科学技术部召开国家首次精准医学战略专家会议, 计划在

收稿日期: 2016-08-30; 修回日期: 2016-10-11

作者简介: 程旭东, 博士, 研究方向为癌症液态活检平台建设和相关检测技术开发, 电子信箱: xudong.cheng@genetronhealth.com

引用格式: 程旭东, 蒋丽萍, 毛凯晟. 癌症的精准医疗[J]. 科技导报, 2016, 34(20): 51-55; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2016.20.008

2030年前,在精准医疗领域投入600亿元,其中中央财政200亿元。

1.2 癌症精准医疗相关的重要研究

精准医疗时代的到来首先得益于1990年启动的人类基因组计划(human genome project, HGP),这项被称之为生命科学界的“登月计划”最先由美国国家卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)和美国能源部(Department of Energy, DOE)主导,之后英国、日本、法国、德国和中国等相继加入,并于2003年成功完成了人类23对染色体的测定,绘制出遗传、物理、序列及转录图谱,就此揭开了破解人类30亿对碱基秘密的序幕。当时号召了来自于各领域的科学家参与,这其中不仅包括遗传学和分子生物学专家,同时还有物理、化学、工程、生物信息和伦理学等多学科专家的努力。人类基因组计划无疑是走向精准医疗的第一步。

对癌症精准医疗而言,有3项非常重要的计划必须提及,分别是癌症基因组计划(cancer genome project, CGP),国际癌症基因组协会(International Cancer Genome Consortium, ICGC)和癌症基因组图谱项目(the cancer genome atlas, TCGA)。

CGP计划的目标是识别原发性肿瘤、正常组织和癌症细胞系中基因序列的变异位点,找出癌症发展中的关键变异,目前这一项目数据已合并存储于COSMIC癌症数据库^[4]。

TCGA^[5]是一项非常重要的研究。该项目自2005年启动,由美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)下属的癌症基因组中心(Center for Cancer Genomics)和美国国家人类基因组研究院(National Human Genome Research Institute, NHGRI)共同管理,并下分负责测序的基因组描述中心(Genome Characterization Center, GCCs)和负责生物信息处理的基因组数据分析中心(Genome Data Analysis Centers, GDACs),技术上通过高通量基因测序分析,目标是绘制不同种类癌症基因的分子变化全景图,以期获得在癌

症诊断、治疗和预防等方面更深入的理解。2006年起,前3年先是对多形性胶质母细胞瘤、肺癌和卵巢癌进行前瞻性研究;随后至2009年,进入第2阶段,并最终得到包括10种罕见肿瘤在内的33种不同种类癌症的基因组数据。采用TCGA检测的部分肿瘤例数见图1(数据截至2016年6月30日^[6])。

ICGC协会计划绘制更为完整的人类癌症基因组图,包括50种不同类型的癌症,每种癌种500例,共25000个标本的基因组、转录组和表观遗传等多层次的基因变异。这个计划已联合了17个国家/地区参与其中(图2^[7])。目前,

中国已在包括膀胱癌、脑癌、乳腺癌、结肠直肠癌、食道癌、胃癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、甲状腺癌等多种癌肿项目中做出自己的贡献。

1.3 癌症精准医疗与脑胶质瘤

脑胶质瘤是最常见的颅内恶性肿瘤之一,患者生存时间有限、术后复发风险高、用药和治疗手段选择有限。

杜克大学华人科学家阎海带领的科研团队,在癌症基因组学,尤其是脑胶质瘤基因组学领域做出了杰出贡献。2009年,阎海等^[8]进行脑瘤领域第一次全基因组序列分析,并发现在70%

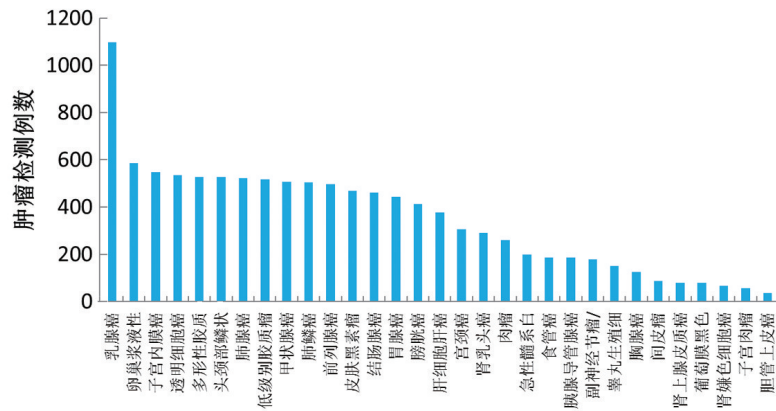


图1 TCGA各肿瘤检测例数

Fig. 1 Cases of all cancer types examined by TCGA

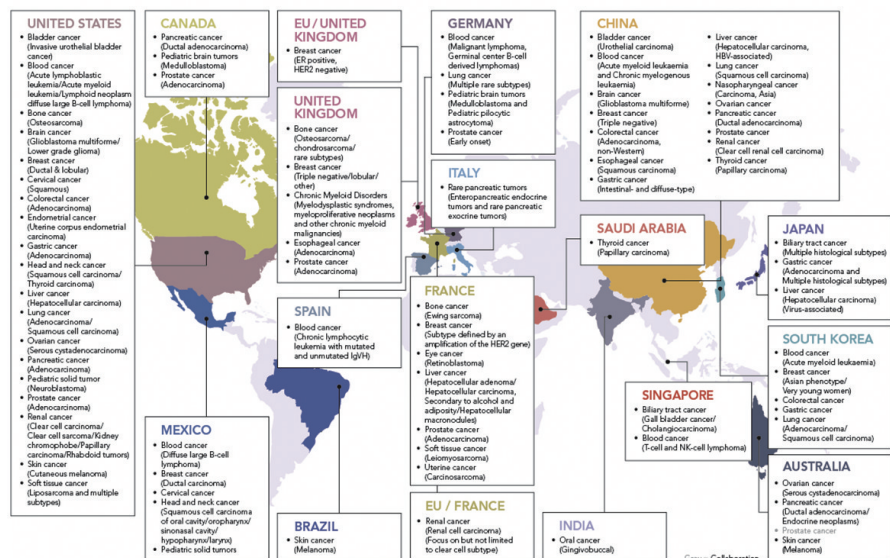


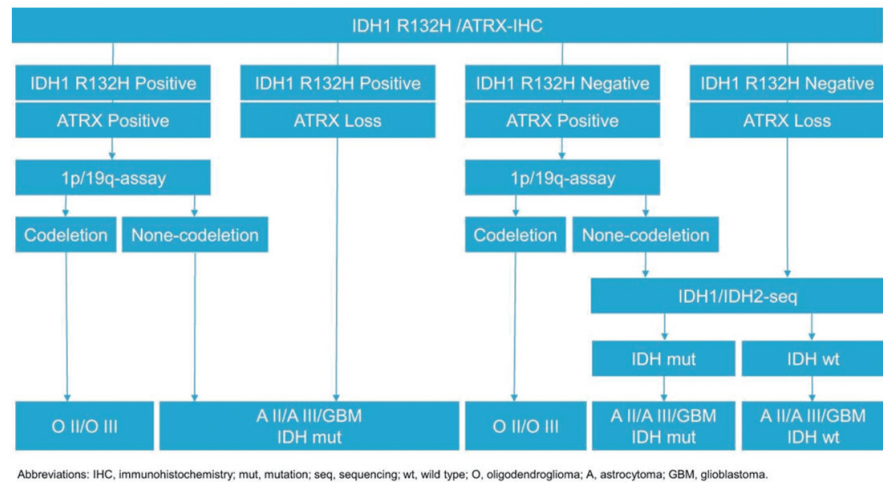
图2 ICGC协会项目分布

Fig. 2 ICGC cancer genome project

以上的低级别胶质瘤中有突变的异柠檬酸脱氢酶 1 和 2 基因 (*IDH1/2*); 2011 年, 其文章入选国际科学期刊《Nature Medicine》评选出的癌症相关顶级文章; 2013 年, 阎海等又发现突变端粒酶逆转录酶 *TERT* 在癌症中具有重要作用^[9]; 基于该研究, 对于先前病理分型上较难区分的少突、星型或混合型胶质瘤, 就可以很容易地通过 *IDH* 和 *TERT* 基因检测加以区分。2014 年, 阎海与张力伟共同主持的一项针对脑干胶质瘤的研究发表在世界顶级学术期刊《Nature Genetics》上^[10], 研究成果显示, 脑干胶质瘤患者一旦产生 *PPM1D* 基因突变, 肿瘤对放射治疗将不再敏感。美国国家综合癌症网络 (NCCN) 临床实践指南^[11] (第 2 版) 将阎海的研究, 即有无 *IDH1/2* 基因突变作为评估低级别胶质瘤患者风险级别的指标, 携带 *IDH1/2* 突变的患者为低风险。*IDH1/2* 突变发生在 78.4% 的 WHO II~III 级星型胶质瘤中, 但在胶质母细胞瘤中不常见。*TERT* 基因启动子区突变在胶质母细胞瘤中的突变频率为 74.2%, 但只发生在少部分 III~IV 级星型胶质瘤中 (18.2%)。在少突胶质细胞瘤中, *TERT* 和 *IDH1/2* 突变同时发生的频率为 79%。只携带 *TERT* 突变的 III~IV 级胶质瘤患者多为原发性胶质母细胞瘤, 且预后不良。只携带 *IDH1/2* 突变的 III~IV 级胶质瘤患者多呈现星型细胞形态, 中位总生存期约 57 月; 同时携带 *TERT* 和 *IDH1/2* 突变的胶质瘤患者多呈现少突神经细胞形态, 中位总生存期约 125 月。*IDH1* 突变的恶性星型胶质细胞瘤患者更适合手术切除, 且全切除可延长生存期 (图 3^[12])。

1.4 癌症精准医疗与结直肠癌

结直肠肿瘤也是较为常见的恶性肿瘤。在 2016 年第 2 版的 NCCN 结直肠癌诊疗指南中, 已经明确推荐将 RAS (*KRAS*, *NRAS*) 和 *BRAF* 突变, 微卫星不稳定 (microsatellite instability, MSI) 等列为指导用药或高风险遗传综合征筛查的检测项目。其中, 微卫星不稳定检测有望成为结直肠癌使用 PD-1/PD-



Abbreviations: IHC, immunohistochemistry; mut, mutation; seq, sequencing; wt, wild type; O, oligodendroglioma; A, astrocytoma; GBM, glioblastoma.

图 3 星型细胞瘤、少突胶质细胞瘤、胶质母细胞瘤诊断策略图
Fig. 3 Algorithm for the integrated diagnosis of astrocytomas, oligodendrogliomas and glioblastomas

L1 抑制剂治疗的一项敏感性指标^[13]。近年来, 循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 和循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTCs) 的发现和检测技术的发展为肿瘤无创诊断、实时监控和精准治疗提供了更为便捷的途径。其中, ctDNA 更是因为具有克服肿瘤内在异质性等优点而格外受到关注, 而这项技术能够用于临床, 也得益于阎海在结肠癌领域的研究及与科研团队发明的 BEAMING 技术^[14]。这项技术的运用已被验证可用于晚期转移性结直肠癌的复发监控^[15], 而且在 2016 年 7 月 6 日, 美国约翰·霍普金斯癌症中心及墨尔本大学的科学家还证实了通过血液 ctDNA 中癌症相关基因的检测, 可以准确预测部分早期结肠癌患者的术后癌症复发情况 (相关成果已发表在《Science Translational Medicine》杂志上^[16])。

目前, 泛生子基因科技有限公司的科研团队正在将取得的科研成果进行临床转化, 并已成功将发现的一系列肿瘤标志物用作分子病理诊断, 并通过为临床医生提供稳定可靠的基因检查结果, 帮助其设计更有针对性的治疗方案。而且基于取得的科研发现和临床检测结果, 还可为后续分子靶向药物

开发提供思路和线索。

2 癌症精准医疗的关键技术

2.1 下一代测序技术

全基因组测序、外显子测序、转录组学测序以及氨基酸测序在内的基因检测技术点亮了个体化医疗前行之路。尤其是肿瘤的基因组检测技术的日益革新, 可以更早期地发现肿瘤发生、发展的驱动突变, 建立更加精密、精准的癌症诊断系统, 然后进一步将驱动突变与相关靶向药物联系起来, 从而更好地指导癌症的精准治疗。随着基因组测序技术发展逐步成熟和成本的降低, 如上述 TCGA 等在内的多个研究机构或组织已开展了针对各种癌症的精准医疗研究并进行着数据储备^[17]。2004 年, 利用二代测序技术, 研究人员确定了与肺癌相关的 15 种基因变化, 这些变化有望为肺癌治疗重新分类。美国和英国的研究人员收集了约 700 个转移性前列腺癌患者, 利用下一代测序技术评估这些患者的 DNA 修复基因是否出现了胚系突变, 其中 82 人发生了这类突变, 频率超过了局限性前列腺癌患者。转移性前列腺癌患者最常突变的 DNA 修复基因是 *BRCA2*, 含有 DNA 修复基因突变的肿瘤会对如 PARP 抑制

剂以及铂类等化疗药物有响应,知悉患者是否含有这类突变以及发生在哪个基因哪个位点上,对病人具有重要的临床指导意义,可以帮助医生制定治疗决策^[18](图4^[19])。

2.2 大数据分析 & 信息库

癌症基因组分析已成为数据密集型研究,组学和大数据解析是当前决定精准医学发展的一个基础,在个体化治疗的广阔前景下,美国、英国和台湾都大力建设自己的癌症基因组数据库,希望通过癌症数据库的建设实现癌症患者个体化治疗,其中的变异基因或将成为癌症药物的攻击靶点,从而实现在基因组水平上对癌症进行靶向性治疗。COSMIC、TCGA、ICGC这些数据库中蕴藏着难以想象的宝贵信息,包含庞大的肿瘤相关变异基因数据,这些遗传信息可对肿瘤进行基因分型,深入挖掘致癌基因的分子机制可为靶向治疗提供依

据。京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)计划始于1995年5月,是日本人类基因组计划(Japanese human genome program)的子计划。其目的是藉由细胞或生物体的基因组信息了解其较高层次的功能与作用,并建立其中每个组件与基因间的关系,也即整理出各组件之间的调控网络。一旦研究者找到相关的基因即可透过KEGG完成从基因组至细胞层次的整合性连结,并对可能出现的生命现象做in silico分析。此数据库的建立参考了Boehringer Mannheim公司和日本生物化学学会的数据,相关程序则由京都大学化学研究所的Kanehisa实验室研发。运用这项技术可以指导研究人员根据癌症患者的基因组信息来设计个性化的基于基因分型的治疗方案。

3 癌症精准医疗的挑战与展望

精准医疗可以概括为:精准的评估预防+精准的基因诊断+精准的综合治疗。当前由于整个行业处于起步阶段,国内还缺乏配套的规范和法律支持。一方面,在临床肿瘤治疗方面,对超说明书用药(off-label drug usage)的担忧以及是否会产生过度医疗的争议,仍然需要用更多的研究和数据来说服大家并减少分歧。另一方面,如何对这些有价值的数据进行分享,如何深度发掘数据中有意义的信息,转化为指导临床的依据,也都需要不断摸索与创新。但相信精准医疗将会在不断发展的过程中逐个克服这些问题,最终彻底改变我们对待健康和疾病的方式。

从检测技术上说,基因测序正变得越来越快、越来越便宜。现在全基因组测序的成本已经逼近1000美元/人,并且还在持续下降中。计算能力的提升,使一些公司有能力和使用大数据分析人类的基因序列。未来人们可能只需花费500~1000美元就能进行全面的个人遗传检测,医生可以根据基因芯片分析个人对药物的敏感度和耐受性,更有针对性地开处方,避免不必要的浪费和风险,最终达到更精确的治疗。日益普及的个人基因监测服务,结合在此基础上建立的数据库,正在成为个性化医疗的基础。



图4 Illumina HiSeq X测序系统
Fig. 4 Illumina HiSeq X sequencing system

参考文献(References)

- [1] National Research Council: Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Toward precision medicine: Building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease[R]. Washington DC: National Academies Press, 2011.
- [2] The White House. The precision medicine initiative[EB/OL]. [2016-08-27]. <https://www.whitehouse.gov/precision-medicine>.
- [3] Collins F S, Varmus H. A new initiative on precision medicine[J]. The New England Journal of Medicine, 2015, 372(9): 793-795.
- [4] The catalogue of somatic mutations in cancer[DB]. [2016-08-27]. <http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>.
- [5] The cancer genome atlas[DB]. [2016-08-27]. <https://tcgadata.nci.nih.gov/tcga>.
- [6] The cancer genome atlas[DB]. [2016-08-27]. <https://tcga-data.nci.nih.gov/docs/publications/tcga/>.
- [7] International Cancer Genome Consortium. ICGC cancer genome project[EB/OL]. [2016-08-27]. <https://icgc.org/files/ICGC%20Brochure%20International%20December%202015%20v1%20-%20outer.jpg>.
- [8] Yan H, Parsons D W, Jin G L, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas[J]. The New England Journal of Medicine, 2009, 360(8): 765-773.
- [9] Killela P J, Reitman Z J, Jiao Y C, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal[J]. PNAS, 2013, 110(15): 6021-6026.
- [10] Zhang L, Chen L H, Wan H, et al. Exome sequencing identifies somatic gain-of-function PPM1D mutations in brainstem gliomas[J]. Nature Genetics, 2014, 46(7): 726-730.
- [11] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Central nervous system cancers, V.2.2014 [EB/OL]. [2016-08-

- 27]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
- [12] Jiang T, Mao Y, Ma W, et al. CGCG clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[J]. Cancer Letters, 2016, 375(2): 263–273.
- [13] Le D T, Uram J N, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch–repair deficiency[J]. The New England Journal of Medicine, 2015, 372(26): 2509–2520.
- [14] Dressman D, Yan H, Traverso G, et al. Transforming single DNA molecules into fluorescent magnetic particles for detection and enumeration of genetic variations[J]. PNAS, 2003, 100(15): 8817–8822.
- [15] Tie J, Kinde I, Wang Y, et al. Circulating tumor DNA as an early marker of therapeutic response in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Annals of Oncology Official Journal of the European Society for Medical Oncology, 2015, 26(8): 1715.
- [16] Tie J, Wang Y X, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer[J]. Science Translational Medicine, 2016, 8: 346.
- [17] Frattini V, Trifonov V, Chan J M, et al. The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma[J]. Nature Genetics, 2013, 45(10): 1141–1149.
- [18] Pritchard C C, Mateo J, Walsh M F, et al. Inherited DNA–repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer[J]. The New England Journal of Medicine, 2016, 375(5): 443–453.
- [19] Illumina. Whole–genome sequencing power[EB/OL]. [2016–08–27]. <http://www.illumina.com/systems/hiseq-x-sequencing-system.html>.

Precision cancer medicine

CHENG Xudong, JIANG Liping, MAO Kaisheng

Genetron Health (Beijing) Co., Ltd., Beijing 102206, China

Abstract Major technological advances and their popularization in the genomics, the bio–microarray, the next generation sequencing, the big data and the cloud computing, the artificial intelligence, the bio–pharmaceutical engineering make the precision medicine, especially, the precision medicine in curing the cancer step into a stage of exponential growth. Acquiring, analyzing and understanding the personal cancer genomics are the key in the process from the drug discovery to the novel designs of clinical trials, which also shows the critical importance of robust molecular diagnostics platforms. This paper gives an overview of the concept, the significance, the history, the techniques, the challenges and the prospects of the precision cancer medicine, as well as the applications of the precision medicine in the gliomas and colorectal cancer.

Keywords cancer; precision medicine; personalized medicine; genomics; next generation sequencing

(责任编辑 王媛媛)