肺癌的预测性生物标记物

GLOBAL LUNG CANCER COALITION

***预测性生物标记物*是癌细胞的一种显微特征，可用于帮助癌症医生选择对某些癌症最有效的治疗方法。**

尽管您可能不会想到它，但是，我们在日常生活中却会使用类似的东西。我们利用生物构成中的明显异同点（标记）来做一些选择。例如，在同样的时间内暴露在阳光下，白色皮肤的红发人士比黑色皮肤的人士更容易晒伤。白色皮肤可以被称为晒伤风险的预测性标记，这是我们可以看到的东西。利用此信息（可观察到的白色皮肤），人们可以避免晒伤。

人与人之间存在很多这样的差异。肺癌细胞也有差异。我们可以在显微镜下看到其中的一些差异。数十年来，这些可观察到的差异是我们区分肿瘤种类（或肺癌类型）的全部依据。虽然它们确实可以帮助我们改进治疗方法，但是，这种方式并不十分精确，而且，无法进行个性化治疗——也就是说，我们的目标是为每名病人找到适合他们的最佳治疗方法。好消息是我们现在可以做得更好，因为我们可以检测到更小的差异。

我们的知识储备在四个重要方面得到了极大的扩展，特别是在过去的 15 年中更是如此：

• 首先，在普通显微镜下，肿瘤细胞可能看起来是一样的。不过，我们已经能够在一些肿瘤细胞上检测到更小的分子，我们现在知道这些分子能够促进肿瘤细胞的生长和繁殖。

这些分子就是蛋白质。蛋白质在人体内发挥着重要的作用，它们负责完成细胞中的大部分工作，是人体组织和器官的结构、功能和调节所必需的。

• 下一项重大进展是我们了解到这些致癌蛋白质仅存在于其 DNA 发生变化的细胞中，而 DNA 是我们所有细胞中的分子砌块。DNA 以独特且可重复的序列或密码连接在一起，指示身体如何制造所有的蛋白质。这有点像一本食谱。我们的身体需要这些密码来制造或替换我们细胞内部的破损组织和结构。

如果 DNA 密码发生原因不明的变化，那么，分子砌块可能会以不同的顺序连接在一起，而且，细胞可能会开始产生异常蛋白质。日复一日、年复一年地复制 DNA 密码来构建和复制细胞，这本身就是一个复杂的过程，有时会出现错误，特别是在发生此类暴露或其他触发因素之后更是如此。

• 人们开发出能够识别癌细胞 DNA 中的一些重要变化的测试（被称为生物标记物），它们现在可以在临床护理中进行常规应用。

• 最后也是十分重要的步骤是一系列专门针对这些 DNA 变化所产生的异常蛋白质的新药治疗方法。当我们知道密码之后，就可以提供最佳治疗方法。

• 肿瘤细胞 DNA 中的变化被称为突变。这些突变就是生物标记物，因为它们能够帮助我们区分肺癌肿瘤细胞的种类。

• 重要的是，它们属于预测性生物标记物，因为它们会让您的癌症团队了解肿瘤可能会如何表现以及您的最佳治疗方法可能是什么。

• 肿瘤的 DNA 密码远不如正常的人体组织稳定。在治疗的过程中，肿瘤 DNA 有时可能会发生进一步的变化。

• 重要的是，它们属于预测性生物标记物，因为它们会让您的癌症团队了解肿瘤可能会如何表现以及您的最佳治疗方法可能是什么。

• 肿瘤的 DNA 密码远不如正常的人体组织稳定。在治疗的过程中，肿瘤 DNA 有时可能会发生进一步的变化。这可能意味着，您的癌症团队可能会考虑获取另一份肿瘤组织样本（活体组织切片）来重新测试 DNA，以确保您仍会接受最佳治疗或者现在使用另一种治疗方法是否更好。

肺癌分为很多类型。两种主要的类型为非小细胞肺癌 (NSCLC) 和小细胞肺癌 (SCLC)。最常见的类型是 NSCLC。

非小细胞肺癌

NSCLC 可分为 3 种类型：

• ***腺癌***在女性中更为常见，它也是在 45 岁以下的人群中最常见的肺癌类型，在所有 NSCLC 病例中约占 50%。它更常见于肺的外部，由一种分泌粘液的特定类型的细胞所引起，可能会导致慢性咳嗽。

• ***大细胞癌***，这种类型的肺癌往往发展十分迅速，常见于较大的气道中。它往往会在早期扩散到肺部之外。

• ***鳞状细胞癌***是英国最常见的原发性肺癌类型，通常出现在较大且较中心的气道中。

生物标记物	在 NSCLC 腺癌中出现的预估频率
EGFR 敏化	**15%**
EGFR 其他	2%
KRAS	**25%**
ALK	7%
HER2	**2%**
BRAF V600E	2%
BRAF 其他	**1%**
ROS1	2%
RET	**2%**
NTRK1	0-5%
MET	**3%**
MAP2K1	0-5%
PIK3CA	**1%**
NRAS	0-5%
>1 次突变	**3%**
未知	31%

参考文献：Hirsch F 等人，“晚期非小细胞肺癌的新兴靶向治疗方法”，《柳叶刀》第 388 卷，2016 年 9 月 3 日

尽管新的 NSCLC 生物标记物不断出现，但是，目前最常见的生物标记物有：

EGFR

EGFR 基因会产生一种常见于细胞表面的蛋白质，这种蛋白质有助于细胞的生长和分裂。一些 NSCLC 细胞有很多这种蛋白质，这令它们的生长速度比往常更快。这种形式的突变在亚裔人士、女性以及不吸烟者中更为常见。

ALK 融合

当两个基因（例如 EML4 和 ALK）融合后，ALK 致癌基因的活性增加，就会发生这种突变。它在年轻人（通常年龄为 55 岁及以下）和不吸烟者中较为多见。

MET

MET 基因分为几种不同的类型，现在或过去的吸烟者会携带此类基因，而不吸烟者则不会。

RET

通过将两个不同基因的部分连接在一起形成一个融合基因，就会发生 RET 融合。融合基因以及源自于它们的融合蛋白质可能会引发某些类型的癌症。父母会将这种突变遗传给孩子。这种基因携带者的近亲可以接受测试，以查看他们是否携带这种基因。

ROS1

与 ALK 融合一样，ROS1 融合是在 ROS1 基因和第二个基因断裂并结合时形成的。

KRAS

KRAS 基因突变在吸烟者中更为常见。

NTRK

当 NTRK 基因的一个片段和另一个基因的一个片段融合或接合时，就会形成 NTRK 融合并引发细胞生长和癌症。没有一种类型的患者最有可能出现 NTRK 基因融合。

BRAF

这种突变为制造一种有助于化学信号进入细胞的蛋白质提供了指令。在癌症肿瘤中，这种信号可能会导致细胞分裂和癌症生长。相较于男性，它在女性中更为常见，而且，它往往会影响现在或以前的吸烟者。

PD-L1

人体免疫系统的工作之一是摧毁受损细胞，例如癌细胞。然而，癌细胞有时可能会找到欺骗免疫系统的方法，使其认为癌细胞就是正常细胞，不应受到攻击。这令它们能够生长和扩散。通过一种被称为检查点蛋白质的蛋白质可以发生这种情况。

PD-L1 常见于正常的组织表面和健康细胞中，而一些癌症可以通过制造自己的 PD-L1 来伪装自己。然后，检查点就不会发现这些细胞，这意味着免疫系统不会摧毁它们。在未被发现的情况下，癌细胞可以继续生长，而不会因受到干扰而减缓生长速度或停止生长。

免疫疗法，有时也被称为免疫肿瘤学 (IO)，是一种治疗 NSCLC 的方法，它可以重新激活免疫系统，帮助它识别并攻击异常的癌细胞。

PD-L1 表达	在 NSCLC 腺癌中出现的预估频率
	33%：>50% 的肿瘤比例评分 (TPS) 30%：1-49% TPS **37%：<1% TPS**

参考文献：“欧洲非小细胞肺癌生物标记物测试的研究进展”，作者：Keith M Kerr 等人，https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.026

小细胞肺癌

这种类型的肺癌由形成肉质肿块的小圆细胞组成，通常始发于较大的气道。这种细胞可以非常迅速地繁殖和生长，而且，可能会扩散到淋巴结和/或其他人体器官。

目前，人们还没有发现可以指导 SCLC 治疗计划的生物标记物，不过，随着该领域研究的进一步发展，这种情况可能会有所改变。

为什么找出您有哪种肺癌生物标记物很有帮助？

人们一直在研发更多的药物治疗方法，我们期待着肺癌患者未来可以获得全新的临床试验和治疗方案。每种药物仅对其研发所针对的基因突变有效。您的医疗保健专员会为您提供关于最佳治疗方法的建议。

检测生物标记物的测试差异很大，而且，测试的指导原则在不同的国家（甚至在不同的医院）都会有所不同。

在一些国家中，对 NSCLC 患者进行肿瘤基因突变检测是一种常规的做法，以便医生能够了解某种特定药物或者甚至全新药物的临床试验对他们是否有效。我们强烈建议由您的医疗保健专员对您进行任何已知突变检测，以了解您是否符合使用靶向治疗药物或参加临床试验的条件。

GLOBAL LUNG CANCER COALITION

肺癌的预测性生物标记物。
© Global Lung Cancer Coalition
www.lungcancercoalition.org

本信息手册由 Global Lung Cancer Coalition (GLCC) 秘书处编制并经由肺癌专家审核。如需了解关于您所在的国家/地区所提供的支持和信息服务的更多信息，请访问：www.lungcancercoalition.org
版本：1.0 – 2022 年 3 月。