

检验医学与肿瘤个体化治疗

郑传宜 覃西 白恩琪

作者单位: 570102 海口市, 海南医学院附属医院检验科

恶性肿瘤是严重危害人类生命和健康的常见病和多发病, 其发病率及死亡率正逐年攀升, 并已引起人们的高度关注。世界卫生组织预计 2007 年到 2030 年, 全球癌症新发病例数将由 1130 万例增至 1550 万例, 死亡人数将由 790 万人增至 1150 万人^[1]。在我国, 自 20 世纪 70 年代以来, 恶性肿瘤死亡率也呈明显上升趋势。《2010 年中国卫生统计年鉴》^[2]中我国恶性肿瘤死亡率, 1973-1975 年为 83.65/10 万, 1990-1992 年为 108.26/10 万, 2004-2005 年为 134.80/10 万, 2009 年大城市居民恶性肿瘤的标化死亡率达 157.91/10 万, 农村居民恶性肿瘤的标化死亡率更是高达 187.05/10 万。2004-2005 年恶性肿瘤死亡率比 1973-1975 年上升了 51.15%, 比 1990-1992 年上升了 26.54%。由此可见, 我国面临的肿瘤问题已十分严峻。这也促使人们对肿瘤的治疗方法进行不断探索。本文就检验医学在肿瘤个体化治疗中的地位以及今后的发展趋势做一简要论述。

1 肿瘤与肿瘤个体化治疗

恶性实体肿瘤在过去大多是按照以手术为主的传统模式治疗。随着循证医学的发展, 现代肿瘤治疗正在逐渐向综合治疗模式过渡。但是即便如此, 中晚期患者的 5 年生存期在几个主要肿瘤中却几乎没有改变^[3]。这主要是与肿瘤本身的复杂性有关。肿瘤细胞具有高度的异质性。从细胞学水平看, 不同肿瘤、同一肿瘤的不同细胞, 甚至同一肿瘤细胞的不同发展阶段都表现出各自的差异性。从分子水平上看, 这些差异具体可表现在基因水平、转录水平、翻译水平以及代谢水平等各个层面上。因此, 目前以细胞形态学划分的“病种”为治疗基础的传统治疗模式, 显然难以达到预期的效果。Ross 等^[4]报道, 目前应用的抗肿瘤药物对至少约 70% 的患者疗效有限, 20%-40% 的患者甚至有可能接受了错误的药物治疗。肿瘤的个体化治疗正是为了改变这种传统的治疗模式, 提高肿瘤的治疗效果而产生的。所谓肿瘤的个体化治疗, 即医生根据患者情况通过相关检验与分析, 判断患者对哪种(些)治疗敏感, 选择合适的治疗方案, 以期缩短治疗时间, 达到满意的治疗效果。当然这是个比较理想化的情况。要真正实现肿瘤个体化治疗, 我们还有很长的路要走。

2 目前检验医学在肿瘤个体化治疗中所处的地位

如前所述, 肿瘤细胞具有高度的异质性, 可以从核酸、蛋白质代谢过程等各个层面上表现出差异。检验医学作为以检测为手段的医学学科, 检出这些差异就是我们的任务所在。随着检验医学的发展, 肿瘤的分型已经从细胞形态学分类水平推进到分子分型的水平。在核酸水平, 可以依据基因突变、基因组的细胞遗传学改变或表观遗传学差异进行分型; 在蛋白质水平, 可以根据蛋白质表达谱的差异, 亚细胞结构蛋白组成的不同或蛋白质翻译后修饰的改变来进行分型; 在代谢水平, 可以根据对代谢底物的不同代谢情况加以分型。以这些分子差异为基础的个体化治疗是目前肿瘤治疗的最佳方法。检测出这些差异则是肿瘤个体化治疗的前提与基础。

近年来, 恶性肿瘤乳腺癌的个体化治疗得到了长足的发展, 得益于乳腺癌的分子分型地不断细化。早在 2000 年, Perou 等^[5]对乳腺癌进行基因表达分析后发现, 可将乳腺癌分为基底细胞样型、腔内细胞样型、erbB 阳性型和正常乳腺型四型。在这四型中, 基底细胞样型和 erbB 阳性型的细胞生物型明显不同, 在治疗上应区别对待。2001 年, Sorlie^[6]等又发现在腔内细胞样型中又可细分为腔内细胞样型 A/B/C 三个亚型, 总结出了乳腺癌的 6 种固有分子分型特点。基底细胞样型的基因表达谱类似于乳腺组织基底细胞/肌上皮细胞: ER(-)、PR(-)、HER-2(-)、neu(-)、HER-1(+), CK5/6(+), CK14(+), EGFR(+), CK6(+), CK17(+), caveolin-1(+), C2KIT(+), c-Met 和 CD146 过表达, 具高侵袭性, 预后最差, 3 年生存率为 66.9%, 内分泌治疗和赫赛汀均无效, 纳米紫杉醇 ABI-007 和 Dasatinib 为有效靶向治疗; 腔内细胞样型 A: ER(+) 或 PR(+), Her-2(-) 内分泌治疗效佳预后较好; 腔内细胞样型 B: ER(+) 或 PR(+), Her-2(+); 腔内细胞样型 C: 预后最差, 尚未被认可; erbB 阳性型: 人表皮生长因子受体-2 基因 ERBB2 (HER2) 约在 18%-20% 乳腺癌中过表达; ER(-), PR(-), Her-2(+), 赫赛汀为靶向药; 正常乳腺型基因表达谱类似于乳腺正常组织腺上皮细胞。2002 年, Van de Vijver 等^[6]提出了 70 基因预后分型, 为辅助内分泌治疗和辅助化疗提供了分子依据, 使辅助治疗更具针对性。2003 年, Lallou 等^[7]发现, 20%-30% 年龄 ≤ 30 岁的乳腺癌患者存在 BRCA1、2 和 TP53 突变, 预后很差, 并指出这些变异基因的检出有助于临床诊疗。

2004 年, Paik 等^[9]提出了基因表达谱 21 分型。商品化的基因表达谱 21 分型试剂盒 Oncotype DX 已经被美国 FDA 批准上市^[9]。2006 年, Hu 等^[10]通过对乳腺癌分子分型进行研究, 除将乳腺癌分为 luminal A、B, basal like 和 HER(+) 型外, 又提出了一种可以高表达干扰素相关基因的新乳腺癌分子分型, 并指出该亚型乳腺癌患者淋巴结转移率较高, 预后较差。

2008 年, Liu 等^[11]又将 HER-2 乳腺癌依据 CK5/6、CK14、EGFR 表达情况被分为 pure-HER-2 [HER-2 (+), CK5/6/CK14/EGFR (-)] 及 basal-HER-2 [HER-2 (+), CK5/6/CK14/EGFR (+)] 两个亚型。basal-HER-2 乳腺癌明显好发于年轻妇女, 且 P53 及波形蛋白高表达, 与预后差的 basal-like 型乳腺癌相比较, 该亚型患者的 5 年总生存率更低, 预后更差。2010 年, Naoi^[12]等发展出了 95 基因分类方法, 并指出该方法可以准确的评估淋巴结(-)/ER(+) 乳腺癌患者单用激素治疗的预后。综上, 正是由于这些肿瘤细胞间的差异逐渐被检出, 肿瘤的分型越来越细致, 才使的乳腺癌的个体化治疗逐步向前推进。类似的案例还有很多, 如在恶性脑胶质瘤中 O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶高活性或在肿瘤中高表达, MGMT 启动子呈非甲基化状态, 预示着肿瘤对烷化剂如替莫唑胺耐药^[13-15]。二氢嘧啶脱氢酶和胸腺酸合成酶与 5-Fu 类药物抗肿瘤疗效及毒副作用有关^[16, 17]。核苷酸切除修复酶 1 mRNA 的表达水平与铂类药物敏感性密切相关^[18]。尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸转移酶与羟基喜树碱毒副作用有关^[19]。把肿瘤按照这些分子差异进行分类, 再施以合适的治疗, 一方面有助于选择合适药物, 可以提高疗效, 另一方面, 可以避免盲目治疗, 减少对患者的伤害以及医疗资源的浪费, 这符合肿瘤个体化治疗的要求。为了更好的对每个肿瘤患者施以个体化治疗, 就要求检出肿瘤间更加细微的差异, 这也显示出检验医学在肿瘤个体化治疗中的先决性与基础作用。

3 检验医学在肿瘤个体化治疗中的未来发展

尽管成千上万的基因被证明与细胞癌变相关, 一些新的癌症相关基因也还在不断被发现。然而, 由单基因的突变造成的“遗传性肿瘤”不到整个肿瘤发病的 1%^[20]。一个基因可以有不同的功能, 不同的基因也可以行使类似的功能。这些基因之间关系错综复杂, 致使真正能用于指导临床诊疗的指标还是屈指可数^[21]。这就对检验医学提出了更高的要求, 要更多的参与到肿瘤个体化治疗中来, 为肿瘤个体化治疗的发展做出更大的贡献。

3.1 加强检验医学人才队伍建设 其中包括两层含义: 其一, 是完善医学检验工作者的知识结构体系。目前在检验科工作的大部分人员主要毕业于医学院校的医学检验专业, 专注于检验技术, 而对临床知识相对匮乏, 对临床标本多数仅能做一些“来料加工”的简单处理, 这已难以适应肿瘤个体化治疗的要求, 所以要求检验工作者除了有娴熟的检验技能

外, 还需要有扎实的临床知识。其二, 是检验工作者要养成终身学习的观念。学习内容不仅限于了解各种新的检验技术, 还应了解临床研究的新进展, 掌握更多的临床知识, 更好地为临床提供诊疗依据。

3.2 积极参与临床研究 现阶段, 除了少数大医院成立专科实验室外, 我国大部分的医院尚无能力具备独立的临床专科实验室, 这在一定程度上限制了肿瘤个体化治疗的发展。而检验科拥有较为先进的设备以及技术娴熟、经验丰富的专业人员, 这又在很大程度上弥补了我国医院在肿瘤个体化治疗中硬件上的不足。在我国进行肿瘤个体化治疗临床研究的另一个优势是我国人口众多, 且肿瘤的发病率呈逐年上升趋势, 各种类型的肿瘤患者均较多, 这为临床研究提供了充足的研究对象。再者, 国家对医学科研基金的投入也逐年增加, 积极申报相关科研课题, 探索肿瘤个体化治疗所需的相关内容, 将有助于推动我国肿瘤个体化治疗的发展。因此, 检验科工作人员应积极参与临床研究, 推动肿瘤个体化治疗在分子诊断方面的发展。

3.3 增进学科间沟通 目前, 我国的肿瘤患者大多在大型的综合医院得到诊治。这些大型的综合医院大多专业化程度高, 分科细, 可以为患者提供更为专业的服务, 但如果各学科间协作欠佳, 就会出现“管中窥豹”, 缺乏全局观念的现象。而肿瘤个体化治疗要求的是多学科综合治疗模式^[22]。因此, 要求各学科间要建立良好的合作机制, 充分合作, 各取所长, 否则就有背个体化治疗的综合治疗模式理念。对检验医学工作者而言, 这种合作可以表现在标本的分析前, 分析中和分析后的各个阶段。检验医学工作者需要主动与临床沟通、查询病历、询问患者, 告知临床医生采集什么标本最具意义, 如何采集与送检, 对检测过程中出现的问题(如出现异常结果)需要与临床进行沟通, 提出质疑或复查建议, 解答临床提出的与检验相关的疑问, 正确解释检验结果, 对临床患者的治疗和进一步检查提出建议, 积极参与临床会诊及病例讨论; 和临床人员讨论检验医学在临床应用中存在的问题, 对开展新技术、开发新项目进行研讨。

总之, 检验医学在肿瘤个体化治疗中的已取得了不可替代的地位, 同时也面临着巨大的挑战。随着肿瘤个体化治疗模式的推广, 检验医学的地位将进一步巩固, 承担的任务也更加艰巨。

4 参考文献

- 1 World Health Organization. Are the number of cancer cases increasing or decreasing in the world. <http://www.who.int/features/qa/15/en/index.html>.
- 2 中华人民共和国卫生部. 《2010 年中国卫生统计年鉴》. 第 1 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2010, 273-278.
- 3 Roes JS, Schenkein DP, Kashala O, et al. Pharmacogenomics. Adv

- Anat Pathol, 2004, 11: 211-220.
- 4 Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000, 406: 747-752.
 - 5 Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 10869-10874.
 - 6 Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*, 2002, 347: 1999-2009.
 - 7 Lalloo F, Varley J, Ellis D, et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early onset breast cancer by family history. *Lancet*, 2003, 361: 1101-1102.
 - 8 Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2817-2826.
 - 9 Hornberger J, Cosler LE, Lyman GH. Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care*, 2005, 11: 313-324.
 - 10 Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*, 2006, 7: 96.
 - 11 Liu H, Fan Q, Zhang Z, et al. Basal-HER-2 phenotype shows poorer survival than basal-like phenotype in Hormone receptor-negative invasive breast cancers. *Hum Pathol*, 2008, 39: 167-174.
 - 12 Naoi Y, Kishi K, Tanei T, et al. Development of 95-gene classifier as a powerful predictor of recurrences in node-negative and ER-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128: 633-641.
 - 13 Shai RM, Reichardt JK, Chen TC. Pharmacogenomics of brain cancer and personalized medicine in malignant gliomas. *Future Oncol* 2008, 4: 525-534.
 - 14 Hamilton MG, Roldán G, Magliocco A, et al. Determination of the methylation status of MGMT in different regions within glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*, 2011, 102: 255-260.
 - 15 Lau Q, Scheithauer B, Kovacs K, et al. MGMT immunoeexpression in aggressive pituitary adenoma and carcinoma. *Pituitary*, 2010, 13: 367-379.
 - 16 Yang CG, Ciccolini J, Blesius A, et al. DPD-based adaptive dosing of 5-FU in patients with head and neck cancer: impact on treatment efficacy and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67: 49-56.
 - 17 Fernández-Contreras ME, Sánchez-Hernández JJ, González E, et al. Combination of polymorphisms within 5' and 3' untranslated regions of thymidylate synthase gene modulates survival in 5 fluorouracil-treated colorectal cancer patients. *Int J Oncol*, 2009, 34: 219-229.
 - 18 Chen HY, Shao CJ, Chen FR, et al. Role of ERCC1 promoter hypermethylation in drug resistance to cisplatin in human gliomas. *Int J Cancer*, 2010, 126: 1944-1954.
 - 19 Lee A, Ezzeldin H, Fourie J, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: impact of pharmacogenetics on 5-fluorouracil therapy. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2004, 2: 527-532.
 - 20 Schulz C, Heinemann V, Schalhorn A, et al. UGT1A1 gene polymorphism: impact on toxicity and efficacy of irinotecan-based regimens in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 5058-5066.
 - 21 柯杨. 从肿瘤浅谈生命与疾病的复杂性. *北京大学学报(医学版)*, 2009, 41: 266-267.
 - 22 高雅苓. 推动恶性肿瘤多学科综合治疗的几点建议. *循证医学*, 2008, 8: 248.

(收稿日期: 2011-03-12)

(本文编辑: 李露)

(上接第 121 页)

下几种原因: 1、年老体弱, 自身抵抗疾病的能力差。2、为恶性肿瘤的晚期, 自身免疫力低下。3、反复的肺部感染。4、长期的使用广谱抗生素及化疗药物治疗。通过患者反复的大便常规、咽拭子及血液涂片检查, 均出现真菌阳性的报告, 说明患者已存在各脏器的深部真菌感染。

5 小结

真菌感染常见危险因素可归纳为: 应用广谱抗生素、应用皮质类固醇激素、长期化疗、血液/实体肿瘤、中央静脉插管、粒细胞减少、大手术或大面积烧伤、进行重症监护的患者及血液透析的患者^[4]。其中长期应用广谱抗生素应该引起广大临床医生们的高度重视, 抗生素的合理应用, 是控制住院患者真菌感染的重点^[5]。

6 参考文献

- 1 李真, 左绪磊. 侵袭性念珠菌病的实验室诊断研究进展. *检验医学*, 2007, 22: 102-104.
- 2 寇丽筠, 陈宏, 主编. 临床基础检验学. 第二版. 人民卫生出版社, 2002, 23.
- 3 姚泰, 主编. 生理学. 第五版. 人民卫生出版社, 2001, 57.
- 4 王立万. 老年人深部真菌感染的诊断与治疗进展. *中国药物应用与监测*, 2006, 4: 31-36.
- 5 苏晴. 住院患者真菌感染临床分析. *医药论坛杂志*, 2009, 24: 107-108.

(收稿日期: 2011-04-04)

(本文编辑: 陈淑莲)