

# 64%中国癌症患者可通过基因检测对症用药

● 本报记者 张思玮 实习生 吕静

近日，中山大学孙逸仙纪念医院王铭辉教授团队联合多家医院及至本医疗，在《自然—通讯》刊发了一项针对亚洲癌症人群基因组特征的研究成果。该成果从基因层面将中国人群与西方人群突变特征的异同进行了系统分析和全面对比，全面阐述了东西方癌症患者的不同临床基因组特征，是截至目前最大规模的亚洲癌症人群基因组全面分析。

研究共报告了超过1万例中国患者泛实体肿瘤体细胞突变情况，包含25个癌种和100多个肿瘤亚型，首次发现64%的中国癌症患者具有临床上可用药的潜在基因突变。这对患者进行分子靶向治疗的临床试验具有重要意义，也可以帮助制药企业快速筛选药靶，明确临床适应症，制定新药研发策略，加速新药上市。

## 填补亚洲癌症人群临床基因组数据

癌症的发病率和死亡率仍然是全球公共卫生面临的主要挑战。国家癌症中心的数据显示，中国每年新发癌症人群超过400万人，死亡人数超过200万人。近年来，随着精准医学的发展，癌症正在向基因组学、精准肿瘤学、个体化诊疗等方向快速发展。

癌症的发生发展受基因、年龄、环境、习惯、地域等多因素影响。西方人群在这一领域的研究已取得了长足进步，发现了一系列在癌症发生发展中发挥驱动作用的相关基因。



图片来源：摄图网

亚洲癌症人群有着自己的“特色”，但遗憾的是，国内一直缺乏大规模系统性的临床基因组数据。

鉴于此，研究团队收集了超过万例亚洲癌症患者的样本，覆盖100多种癌症亚型，通过二代测序(NGS)技术对这些肿瘤样本进行全面测序和对比分析，并与已发表的最大的癌症基因组研究——美国纪念斯隆·凯特琳癌症中心(MSK)的队列进行了比较。

“我们从基因层面将中国人群与西方人群突变特征的异同进行了系统分析和全面对比，全面阐述了东西方癌症患者的不同基因组特征，研究填补了亚洲癌症人群大规模癌症基因组学对比研究的空白。”王铭辉表示，该研究为中国精准治疗的国际实时接轨提供了重要基础证据。

为保证测序结果的一致性，论文作者之一、至本医疗生物信息部负责人陈惠表示，所有二代测序均由至本医疗负责，尽可能排除流程不一致造成的分析偏差，从而提供高质量的数据

分析基础。

## 为接轨国际精准治疗提供证据

据了解，该研究共包含了31个民族的癌症患者样本，包含了25个癌种和100多个肿瘤亚型。主要肿瘤类型是非小细胞肺癌、结直肠癌、肝细胞癌、胃癌、食管癌、胰腺癌、肝外胆管癌和乳腺癌。

“我们对癌症基因组与中国癌症患者临床特征进行了系统的整合和大规模研究，主要集中在多个临床特征(年龄、性别、肿瘤分期、吸烟史、治疗和样本类型)的关联上。”王铭辉说，总的来讲，临床特征相关的基因组差异分布在结直肠癌和肺癌中。

比如，早期非小细胞肺癌的女性非吸烟者EGFR突变较多，而晚期非小细胞肺癌的男性吸烟者TP53、CDKN2A、PIK3CA和KRAS突变较多。

而东西方人群泛癌种的肿瘤组织体细胞基因组在各癌种中的发生率具有极大的相似性，只有少数几个具有显著差异。比如，在肺腺癌群体中，中国肺腺癌患

者的EGFR和TP53突变频率比西方人群高，而KEAP1突变频率比西方患者低。

“这个结果说明癌症基因组特征无国界，种族之间差异很小，但在个别癌种上，中西方癌症人群的基因突变有显著差异。这为中国癌症精准治疗与先进的国际诊疗技术实时接轨提供了重要依据。”陈惠说。

## 期待更多患者得到个体化精准诊疗

值得一提的是，该研究首次发现，64%的中国癌症患者具有临床上可用药的基因突变。

按照中国每年400万新增癌症人群计算，这意味着，每年有超过250万的中国癌症患者可以通过基因检测对症用药，选择适合的靶向/免疫药物，延长生存期，获得更高的生活质量。

该研究还第一次开展大规模泛癌种肿瘤突变负荷(TMB)分析，揭示了TMB在泛癌种人群中的分布，表明中国肺癌患者有很高比例可以从免疫治疗中获益。

“该研究为癌症医学提供了高度可靠的数据集和资源。而精准数据是个体化诊疗的基石，比如不同的性别、年龄结构、生活习惯、发病部位、分子结构。我们把这些信息串联在一起，就可以找到最适合中国患者的个体化精准诊疗方案，提高癌症患者的五年生存率。”至本医疗数据中心负责人王傲迪说。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-022-31780-9>

## 科学家发现肿瘤免疫治疗新潜在靶点

**本报讯** 近日，中国科学技术大学生命科学与医学部周荣斌、江维教授团队和转化医学与创新药物国家重点实验室唐任宏团队合作，发现了一个潜在的肿瘤免疫治疗新靶点MC5R。相关论文发表于《科学》。

免疫治疗已成为手术治疗、放疗和化疗之外的第四大肿瘤治疗方法。肿瘤对免疫系统的抑制是其逃避免疫系统监视的重要原因。肿瘤免疫检查点治疗在一定程度上可以“逆转”免疫抑

制并取得较好的治疗效果，但临床响应性还比较低，需要进一步揭示肿瘤免疫抑制机制并寻找新的免疫治疗靶点和策略。

神经系统及其介导的应激反应在肿瘤生长和免疫调控中发挥重要作用。在这项研究中，研究人员通过构建不同的肿瘤模型研究神经应激感应中枢在肿瘤免疫中的作用，发现荷瘤小鼠下丘脑神经元被激活，且血清垂体荷尔蒙 $\alpha$ -MSH浓度显著升高。进一

步研究发现，垂体产生的 $\alpha$ -MSH可以通过其受体MC5R促进髓系造血和免疫抑制性的髓系细胞产生，从而促进肿瘤生长。利用抑制剂阻断MC5R，可抑制肿瘤生长，并且该抑制剂可与免疫检查点药物发挥协同效果。

最后，利用临床标本，研究人员发现非小细胞肺癌和恶性头颈癌患者血清中 $\alpha$ -MSH浓度显著升高，并与外周血中的髓系免疫抑制细胞比例呈正相关。

此次研究的创新性体现在3个方面：发现一条介导肿瘤免疫抑制的神经内分泌通路，即下丘脑—垂体—骨髓(HPB)轴；发现MC5R作为一个新的应

激受体，感应下丘脑—垂体信号，从而促进髓系造血；发现MC5R可以作为一个潜在的肿瘤免疫治疗新靶点。

审稿人认为，该项工作“非常有意思”“有很强的创新性和临床相关性”“能够提供潜在的新的免疫治疗途径”。

周荣斌表示，下一步，团队一方面将继续筛选和鉴定机体感应损伤/应激信号的新型免疫受体，揭示其免疫和疾病机制；另一方面将围绕MC5R等靶点，研发具有免疫干预功能的治疗性药物。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.abj2674>

(王敏)