



桐树 精准医学期刊

桐树生物, 检测更准, 发现更真!

上海桐树生物科技有限公司专注于肿瘤精准医疗领域, 致力打造科研创新和临床医学转化型服务, 产品可覆盖肿瘤诊断、治疗全周期, 为肿瘤患者提供实用可靠的个体化临床检测服务。



桐树基因
TONGSHU GENE
检测更准
发现更真

封面故事-2019 年
癌症年报出炉!

1

桐树文章-MASS PCR

3

精准诊疗-MSI/MMR
检测与结直肠癌

7

文献速递-TMB

14

文献速递-肺癌免疫治疗

17

精准诊疗-肾癌靶向药
物 NGS PANEL

21

桐树生物技术有限公司

上海市宝山区园康路 300
号 B-C 栋 5 楼

www.tongshugene.net

2019 年 1~2 月

封面故事~2019 年癌症年报

中国癌症发病率、死亡率全球第一！！

CA: A Cancer Journal for Clinicians



Article | Free Access |

Cancer statistics, 2019

Rebecca L. Siegel MPH✉, Kimberly D. Miller MPH, Ahmedin Jemal DVM, PhD

First published: 08 January 2019 | <https://doi.org/10.3322/caac.21551>

2019 年 1 月 8 日，由美国顶尖医学期刊《临床医师癌症杂志》发布了《美国 2019 年肿瘤统计报告》。报告指出，社会经济程度与患癌死亡率密切相关，这不仅与贫困人群不良生活习惯有关，还归因于贫困地区人群癌症筛检率低、确诊时间晚、治疗条件差等因素。但 25 年来，美国癌症死亡率整体下降了 27%，5 年存活率也显著提升。

在男性中，肺癌是男性癌症死亡的首要原因，其次是前列腺癌和结直肠癌。三大高发癌症依次是前列腺癌、肺癌和结直肠癌。

在女性中，肺癌同样是癌症死亡的首要原因，其次是乳腺癌。新发病例处于首位的是乳腺癌，其次为肺癌。结直肠癌在发病率和死亡率均居第三位。（见图 1）

癌症大趋势

- 连续 25 年，美国肿瘤死亡率呈现下降趋势
- 男女肺癌发病率下降，与禁烟相关
- 肝癌新发病例持续上升，丙型肝炎病毒（HCV）检测很重要
- 肿瘤发病率因贫富差距有所不同，贫困地区生活水平提高，肿瘤负担却在加重
- 85 岁及以上老人患癌风险高，肿瘤是这个群体的第二大致死因素

美国癌症死亡率持续下降的关键因素

- 最重要的原因——吸烟人数持续减少

1990~2016，男性肺癌死亡率下降了 48%

2002~2016，女性肺癌死亡率下降了 23%

● 癌症的早期发现和治疗方面的进展

1989~2016，女性乳腺癌的死亡率下降了 40%

1970~2016，结直肠癌的死亡率下降了 53%

1993~2016，前列腺癌的死亡率下降了 51%

2019 年中国最新癌症报告指出，全国癌症新发病例数 380.4 万，相当于平均每天超过 1 万人被确诊为癌症，每分钟有 7 个人被确诊为癌症；癌症死亡病例数 229.6 万。

男性癌症发病前三位的依次是肺癌、胃癌和肝癌；女性癌症发病前三位的依次是乳腺癌、肺癌和结直肠癌。

反观中国的肿瘤防治现状，美国许多地方是值得我们学习借鉴的，比如控制烟草，以及重视乳腺癌、结直肠癌的早期筛查和早期治疗等。生活中，我们应该避免吸烟、过度饮酒，保持健康的生活习惯，从而预防癌症的发生。

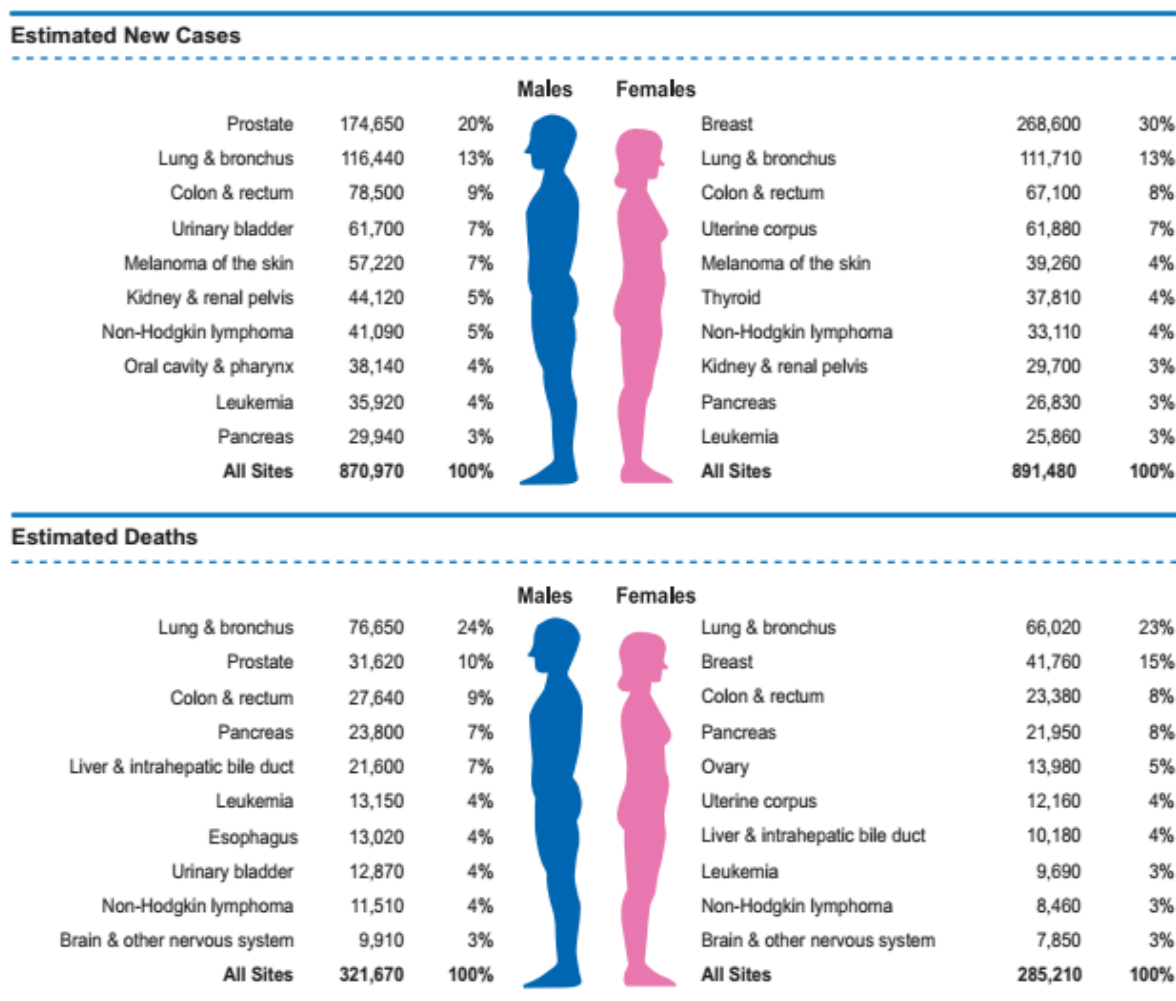


图 1. 2019 年按性别划分的新增癌症病例和死亡人数的十大主要癌症类型

桐树文章~MASS-PCR

MASS-PCR 与 ARMS-PCR 在肺癌驱动基因检测中的比较



Full Paper | Full Access

Developing a New qPCR-Based System for Screening Mutation



背景:

驱动基因的检测对决定肺癌治疗方案十分重要。传统的 ARMS-PCR 方法在肿瘤驱动基因的检测方面应用广泛，但其方法的判读存在一定的主观性。本研究在 RT-PCR 的原理上，革新了引物与探针的设计，创新出一种全新的(Mutation-Selected Amplification Specific System, MASS)-PCR 方法，用于检测肺癌常见的驱动基因。并与 ARMS-PCR 方法进行了一致性比较，以证实 MASS-PCR 在临床肺癌驱动基因检测中的有效性。

方法:

连续收集 2017-2018 在上海市肺科医院手术切除的肺癌肿瘤组织标本及相应的患者信息，同时进行 MASS-PCR 与 ARMS-PCR 检测并对检测结果的一致性进行统计学比较，并采用一代测序的方法进行验证。另外，本研究还进行了 MASS-PCR 与 NGS 的一致性比较。

结果:

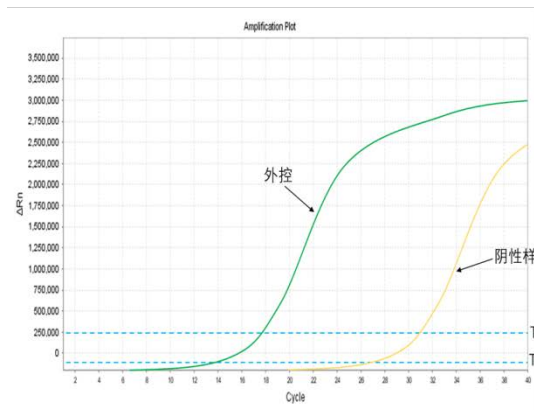
- 1、本研究共收集了 717 名肿瘤患者的组织标本，其中 631 例进行了 MASS-PCR 和 ARMS-PCR 检测的比较，余 86 例进行了 MASS-PCR 与 NGS 检测的比较。
- 2、MASS-PCR 与 ARMS-PCR 在 EGFR 突变、KRAS 突变、BRAF 突变、ALK 融合及 ROS1 融合的检测的一致性检验的 Kappa 值分别为：0.955、0.745、0.733、0.816 和 0.823；MASS-PCR 与 ARMS-PCR 结果的一致性高于 MASS-PCR 与一代测序结果的一致性。
- 3、在 MASS-PCR 与 ARMS-PCR 不一致的样本中，MASS-PCR 的结果基本与一代测序的结果一致。
- 4、MASS-PCR 与 NGS 的一致性检验 Kappa 值为 0.79， $P < 0.001$ 。在 11 例 NGS 检出基因突变而 MASS-PCR 未检出的样本中，9 例的 MASS-PCR 结果与一代测序一致。

MASS-PCR 相比 ARMS-PCR 的优势

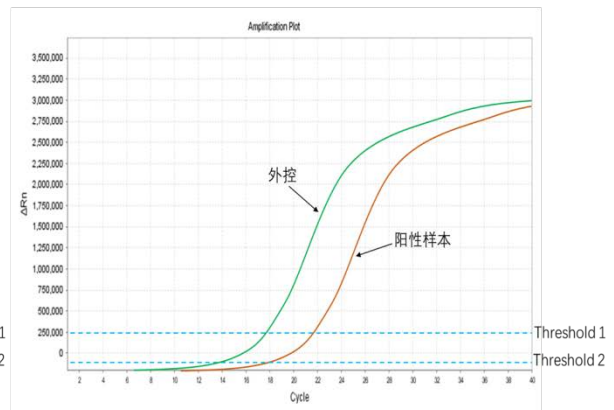
	MASS-PCR	ARMS-PCR
避免人为误判	通过直接判断扩增曲线的有无来进行结果判读，判断结果具有客观性，避免了主观性的人为误判。	通过比较 ΔCt 差值来判断阴阳性， ΔCt 值通过人为调整基线 (Threshold) 来确定，主观性太强，很容易造成人为误判。尤其是针对弱阳性样本，误判可能性极大
避免 DNA 抽提质量差异导致的结果误判	不进行 ΔCt 差值的比较，从而避免了此情况造成的结果误判	不能避免核酸抽提差异造成的外控和样本 DNA 在基因组 DNA 中的比例发生变化而导致结果误判

ARMS PCR结果判读

理想化情况



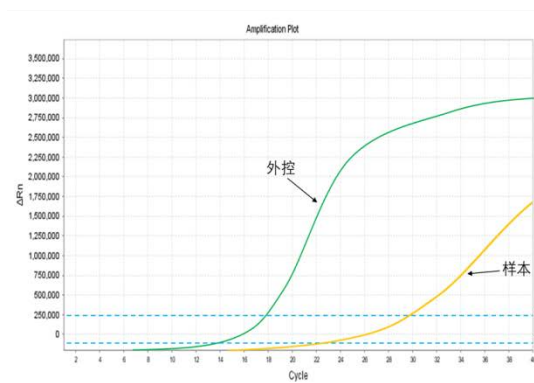
$\Delta Ct=13$



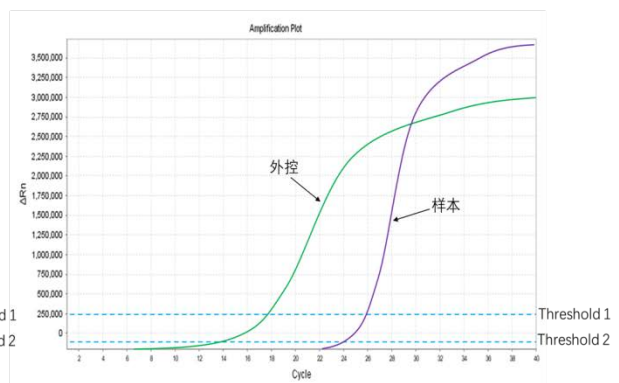
$\Delta Ct=4$

ARMS PCR结果判读

实际情况1:
因基线调整差异而导致结果判读差异



$\Delta Ct=12$ or 9 ?

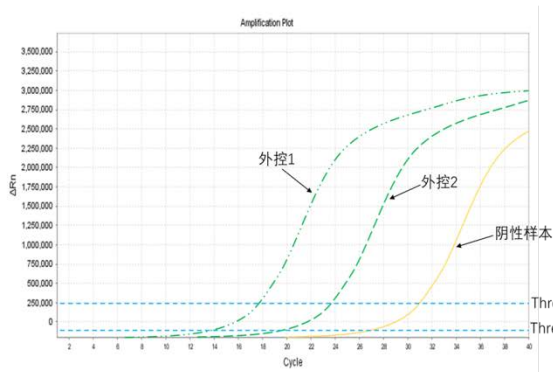


$\Delta Ct=8$ or 10 ?

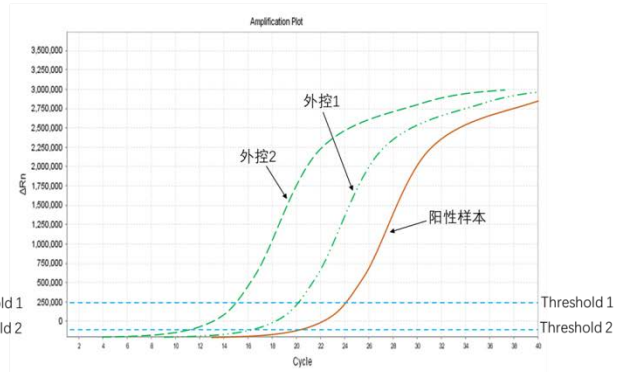
ARMS PCR结果判读

实际情况2:

因核酸抽提造成的基因组DNA质量差异而导致结果判读差异



$\Delta Ct = 13$ or 7 ?

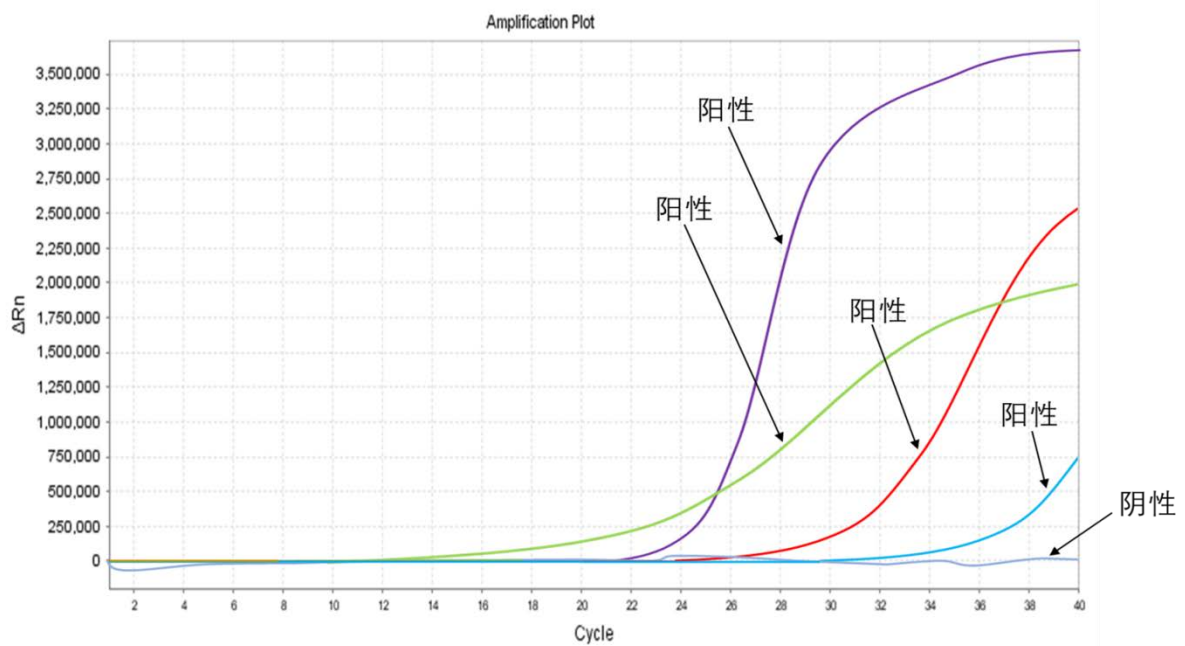


$\Delta Ct = 4$ or 9 ?

MASS PCR结果判读

阳性：有典型S型曲线升起

阴性：无典型S型曲线升起



精准诊疗~MSI/MMR 检测与结直肠癌

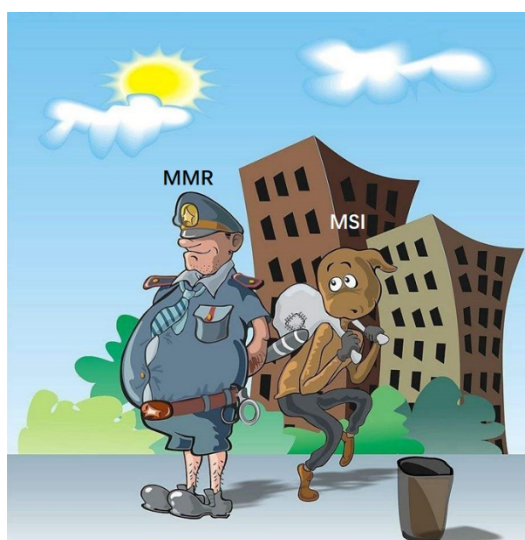
NCCN 指南：建议所有结直肠癌患者接受 MSI/MMR 检测。

MSI 和 MMR

微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)是指肿瘤细胞与正常的细胞相比，由于重复碱基的缺失或插入而导致的正常微卫星长度改变的现象。MSI 能显著提高基因的随机突变率，尤其会导致肿瘤相关基因在 DNA 复制过程中发生突变，这是引起肿瘤发生的一个重要机制。而导致 MSI 发生的机制为**缺陷型错配修复(mismatched repair, MMR)系统**。

当 MMR 检测出 MSI 的异常，就会启动修复过程。MMR 基因识别出正确的 DNA 链，切除掉不正确的核苷酸片段，然后通过 DNA 聚合酶Ⅲ和 DNA 连接酶的作用，合成正确配对的双链 DNA。如果 MMR 系统功能缺陷，识别不出 MSI 的异常，对其错误也不进行弥补和更正，就相当于监管其功能的警察玩忽职守，让暴徒为非作歹。这会引起细胞异常增殖与分化，最终导致严重的后果——肿瘤的发生。

在美国，15%-20%的结肠直肠癌（colorectal cancer, CRC）带有因种系、体细胞突变或表观遗传学失活导致的 MMR 系统。根据 2018 年美国国立综合癌症网络（NCCN）结直肠癌的治疗指南，建议所有存在结直肠癌个人史的患者接受 MMR 或 MSI 检测。



MSI/MMR 的检测

目前有两种常见的检测手段：**免疫组织化学法（IHC）**检测 MMR 基因相关蛋白的表达和**聚合酶链式反应法（PCR）**检测多个微卫星位点判断是否有 MSI。二者总的一致性为 93.7%。

免疫组织化学法检测 4 种 MMR 蛋白（MLH1、MSH2、MSH6、PMS2），根据其染色结果，采用 Sinicrope 的半定量积分法阳性评判标准对其进行评判，若 MMR 蛋白中有 2 个或 2 个以上缺失则为 MSI-H；有 1 个缺失则为微卫星低度不稳定（MSI-L）；如无缺失，则可将其归为微卫星稳定（MSS）。

PCR 法则是直接检测 DNA 分子上的有代表性的几个位点的 MSI 状态。早在 2004 年，美国国立癌症研究中心（NCI）颁布了贝塞斯达（Bethesda）标准，该标准在 MSI 检测位点的选择上规定了两种方式：2 个单核苷酸（BAT-25、BAT-26）+3 个双核苷酸（D5S346、D2S123、D17S250）联合位点的 NCI Panel 或者 5 个单核苷酸（BAT-25、BAT-26、NR21、NR22、NR24）单纯位点的 Pentaplex Panel。5 个中的 2 个或 2 个以上的标志物不稳定为 MSI-H；只有 1 个标志物不稳定为 MSI-L；而无标志物不稳定为 MSS。尽管这两种 Panel 均能准确的检测 MSI，但经比较发现，二者在检测内对照设置、MSI-L 精准筛查、MSI 判定标准等方面仍存在一定的差异和优劣势。

Research Article

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

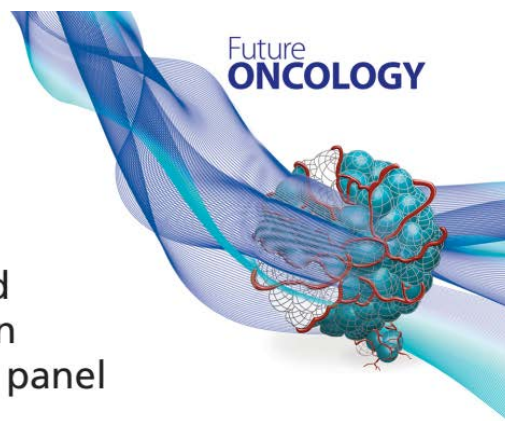
The clinicopathological features and prognosis of tumor MSI in East Asian colorectal cancer patients using NCI panel

Jianmin Zheng^{1,1}, Bangxing Huang^{1,2}, Xiu Nie², Yan Zhu¹, Ningning Han³ & Yan Li^{*,2}

¹Department of Pathology, Changhai Hospital of Shanghai, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, People's Republic of China

²Department of Pathology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430022, People's Republic of China

³Department of Clinical Medicine, Shanghai Tongshu Biotech Co. Ltd., Shanghai 200120, People's Republic of China



2018 年 1 月，国际肿瘤期刊《Future Oncology》发表的一篇题为“The clinicopathological features and prognosis of tumor MSI in East Asian colorectal cancer patients using NCI panel”文章，通过对东亚结直肠癌（CRC）患者两种 MSI 检测 Panel 进行对比，发现 **NCI Panel 更优**，并对东亚结直肠癌 MSI 发生率，临床病理特征及预后的相关性进行分析总结。该研究由上海长海

医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院及我们上海桐树生物科技等 3 家科研机构共同完成，为 MSI（微卫星不稳定性）在结直肠癌患者的诊断、临床病理特征及预后意义等方面提供重要的临床指导意义。

研究主要有以下发现：

1、东亚 CRC 患者 MSI 发生率略低于欧美人群，人群种族及基因多态性的不同，导致微卫星重复系列存在差异。

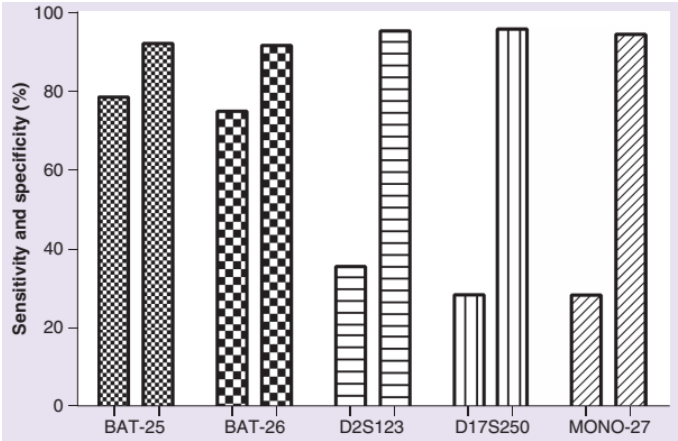


图 1：两种方法检测 5 个 MSI 标记位点的灵敏度和特异性

2、通过比较 NCI Panel 和 Pentaplex Panel 两种方法的灵敏度和特异性（见表 1），发现单核苷酸+双核苷酸联合 Panel 敏感性高于单纯单核苷酸 Panel，对于东亚裔 CRC 患者 MSI 的检测，单核苷酸+双核苷酸的 NCI Panel 更适合。

Microsatellite markers	Sensitivity [†]	Specificity [†]	PPV [‡]	NPV [‡]
NCI panel	89.3% (25/28)	99.1% (215/217)	92.6% (25/27)	98.6% (215/218)
Panel of five mononucleotide repeat loci	71.4% (20/28)	99.1% (215/217)	90.9% (20/22)	96.4% (215/223)

表 1：微卫星标记在无错配修复蛋白表达检测中的预测值

采用 MMR IHC 对两种 Panel 进行评估（见表 2，表 3），结果发现，与 Pentaplex Panel 相比，NCI Panel 与 dMMR 的一致性可能更高（Kappa 值 0.898），这表明 NCI Panel 检测能更好的反映 MMR 蛋白表达。

MMR status	MSI-H	MSI-L and MSS	Total	κ consistency test
MMR-D (n)	25	3	28	0.898
MMR-I (n)	2	215	217	
Total	27	218	245	

表 2：免疫组化检测 MMR 蛋白表达与 NCI Panel 检测 MSI 间的一致性

MMR status	MSI-H	MSI-L and MSS	Total	κ consistency test
MMR-D (n)	20	8	28	0.760
MMR-I (n)	3	214	217	
Total	23	222	245	

表 3：免疫组化检测 MMR 蛋白表达与 Pentaplex Panel 检测 MSI 间的一致性

3、MSI-H 患者相比 MSS / MSI-L 患者有更长的无病生存期（DFS）（图 2），同样，MMR 蛋白表达缺失（MMR-D）患者较 MMR 蛋白表达完整（MMR-I）患者表型有更长的无病生存期（DFS）。以上结论表明 MMR-D 和 MSI-H 是 CRC 患者的两个独立预后因素。

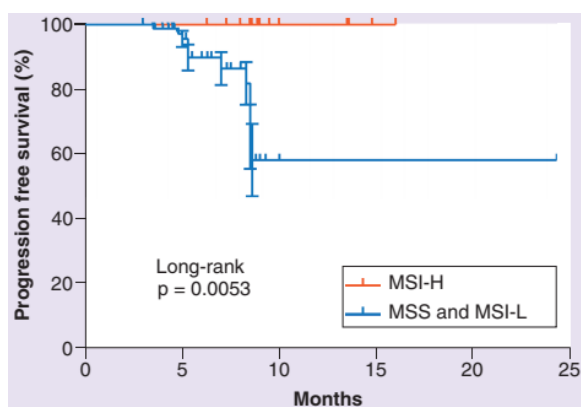


图 2：MSI 表型与患者 DFS 之间的关系

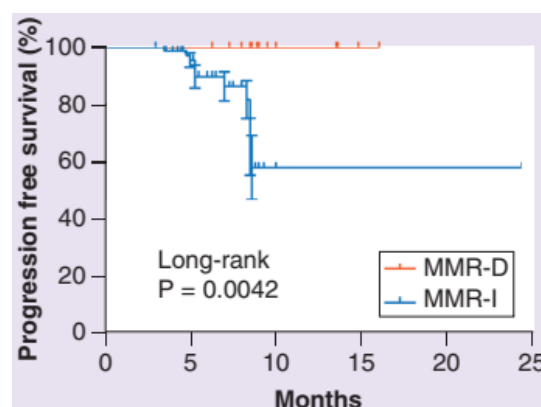


图 3：MMR 状态与患者 DFS 之间的关系

MSI 检测的临床应用

1、确定遗传性非息肉病性结直肠癌（Lynch 综合征）的个体

Lynch 综合征是一种由 MMR 基因（MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2）的种系突变引起的家族性遗传疾病，正常人患结直肠癌的风险是 5-6%，而 Lynch 综合征人群则升高至 70-80%，占有大肠癌的 2-3%。此外，该综合征同时增加了罹患胃、子宫内膜和卵巢恶性肿瘤的风险。因此常规的 MMR 基因检测，有利于降低 Lynch 综合征患者及其亲属的发病率和死亡率。

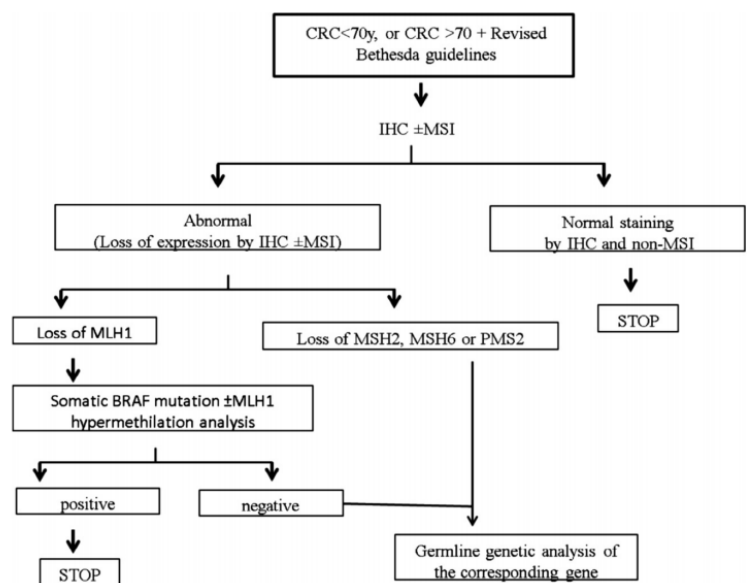


图 4：林奇综合征的诊断算法:选择性方法

图片来源: Gelsomino Fabio, Barbolini Monica, Spallanzani Andrea et al. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. [J]. Cancer Treat. Rev., 2016, 51: 19-26.

2、用于结直肠癌患者预后判断

与 MSS 的结直肠癌相比，MSI-H 的结直肠癌患者预后更好。

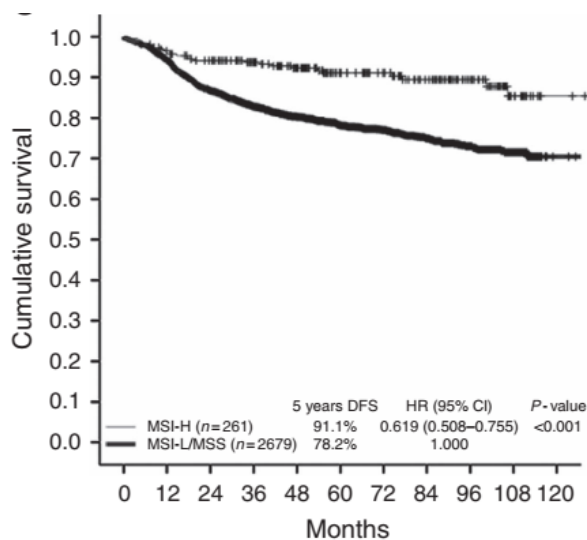


图 5：MSI-H 的结直肠癌患者 DFS (Disease-free survival) 更长

图片来源: Kim Chang Gon, Ahn Joong Bae, Jung Minkyu et al. Effects of microsatellite instability on recurrence patterns and outcomes in colorectal cancers. [J]. Br. J. Cancer, 2016, 115: 25-33.

3、并确定Ⅱ期病变的治疗方案

氟尿嘧啶常用于Ⅱ期结直肠癌患者的化疗。NCCN 指南中指出：Ⅱ期 MSI-H 的结直肠癌患者可能有良好的预后，并且不会从 5-FU 辅助治疗中获益，因此Ⅱ期 MSI-H 肿瘤的患者不应接受以 5-FU 为基础的化疗方案。

4、确定转移性疾病患者中免疫疗法的应用

MSI-H 的转移性结直肠癌患者对免疫检查点抑制剂治疗的响应良好。这是由于 MSI-H 的肿瘤会产生大量异源抗原（MANA），可以诱发免疫反应。同时，由于 MSI-H 的肿瘤自身的不稳定性和超突变性，检查点蛋白常常在此类肿瘤中高表达，包括程序性死亡受体 -1

（programmed cell death protein-1, PD-1）和程序性死亡受体配体 -1（programmed cell death-ligand 1, PD-L1），会干扰机体自身 T 细胞的抗肿瘤作用。通过对 PD-1/PD-L1 的靶向抑制，检查点抑制剂可再次活化 T 细胞，促使机体免疫系统攻击和杀灭肿瘤细胞。研究发现无论是 PD-1 单抗单药治疗，还是 PD-1 单抗与 CTLA₄ 单抗联合治疗，MSI-H 患者均获得了较高的肿瘤缓解率，而该类患者对细胞毒药物治疗缺乏敏感性，因此，免疫治疗有可能成为该类亚组人群的首选方案。

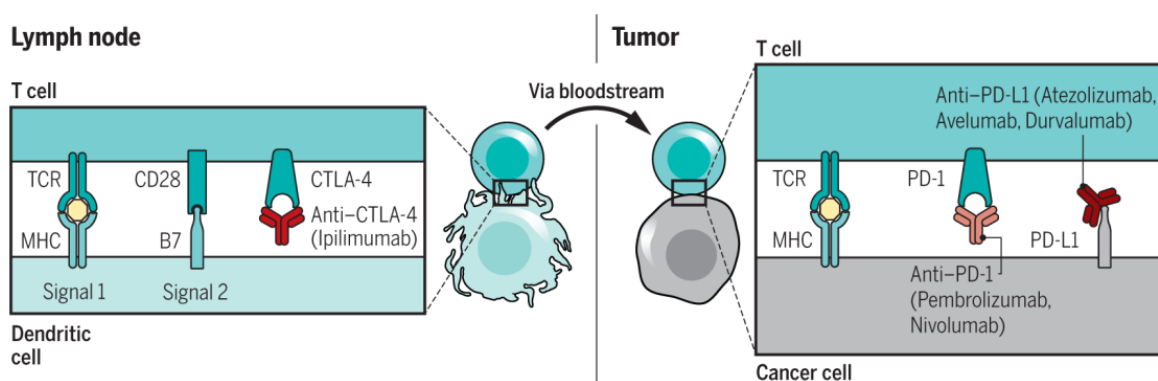


图 5：阻断 CTLA-4、PD-1、PD-L1 诱导抗肿瘤反应

图片来源：Ribas Antoni, Wolchok Jedd D, Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. [J]. Science, 2018, 359: 1350-1355.

总结

MSI/MMR 的检测，不仅可以预测患者的预后，还可以指导患者的化学治疗和免疫治疗。因此不论分期分型，建议所有的结直肠癌患者都行 MSI/MMR 检测。另外，除结直肠癌外，

MSI/MMR 在其他癌症如子宫内膜癌、胃癌和小肠癌等也是重要的生物标志物。随着对 MSI 与肿瘤机制研究的深入，MSI 状态在临床的运用会越来越广泛。

温馨提示：上海桐树生物不仅能提供品质优良、贴近临床需求的 MSI/MMR 检测产品，同时致力于为肿瘤患者提供基于基因变异的综合解决方案，为临床诊疗提供更实用的参考依据。

Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types

Robert M. Samstein^{1,2,11}, Chung-Han Lee^{3,4,11}, Alexander N. Shoushtari^{3,4,11}, Matthew D. Hellmann^{3,4,11}, Ronglai Shen⁵, Yelena Y. Janjigian^{3,4}, David A. Barron^{1,2}, Ahmet Zehir⁶, Emmet J. Jordan², Antonio Omuro⁷, Thomas J. Kaley⁷, Sviatoslav M. Kendall^{2,8}, Robert J. Motzer^{3,4}, A. Ari Hakimi⁹, Martin H. Voss^{3,4}, Paul Russo⁹, Jonathan Rosenberg^{3,4}, Gopal Iyer^{3,4}, Bernard H. Bochner⁹, Dean F. Bajorin^{3,4}, Hikmat A. Al-Ahmadie⁶, Jamie E. Chafft^{3,4}, Charles M. Rudin^{3,4}, Gregory J. Riely^{3,4}, Shrujal Baxi^{3,4}, Alan L. Ho^{3,4}, Richard J. Wong⁹, David G. Pfister^{3,4}, Jedd D. Wolchok^{3,4}, Christopher A. Barker¹, Philip H. Gutin⁹, Cameron W. Brennan⁹, Viviane Tabar⁹, Ingo K. Mellinghoff⁸, Lisa M. DeAngelis⁸, Charlotte E. Ariyan⁹, Nancy Lee¹, William D. Tap^{3,4}, Mrinal M. Gounder^{3,4}, Sandra P. D'Angelo^{3,4}, Leonard Saltz^{3,4}, Zsafia K. Stadler^{3,4}, Howard I. Scher^{3,4}, Jose Baselga^{3,4}, Pedram Razavi^{3,4}, Christopher A. Klebanoff^{3,4}, Rona Yaeger^{3,4}, Neil H. Segal^{3,4}, Geoffrey Y. Ku^{3,4}, Ronald P. DeMatteo⁹, Marc Ladanyi^{2,6}, Naiyer A. Rizvi¹⁰, Michael F. Berger^{3,6}, Nadeem Riaz^{1,2,8,12}, David B. Solit^{2,3,12*}, Timothy A. Chan^{1,2,8,12*} and Luc G. T. Morris^{2,8,9,12*}

背景:

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 是近年来晚期肿瘤治疗领域最具影响力的治疗药物, 这类药物包括针对 CTLA-4 或者 PD-1/PD-L1 的多种单克隆抗体。ICI 疗效持久, 但仅对一部分患者有效。近期, 更是有多项大型 3 期临床研究报道了 ICI 不优于传统治疗的试验结果。因此, 寻找更有助于预测 ICI 临床疗效的生物标记物迫在眉睫。

早先的研究结果提示 PD-L1 表达水平、T 淋巴细胞浸润水平、T 淋巴细胞受体克隆能力、基因表达特征以及外周血标记物等可能与 ICI 的临床疗效相关。此外, 在应用 CTLA-4 抑制剂治疗黑色素瘤的一项小型临床研究中, 结果提示高肿瘤突变负荷 (Tumor mutation burden, TMB) 与 ICI 临床获益相关。这一结果也在后期应用 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗非小细胞肺癌、黑色素瘤以及膀胱癌的临床研究中得到证实。然而, 在跨组织类型的多种人类肿瘤中, TMB 是否也能成为 ICI 临床获益的高效预测因子仍未可知

方法:

该研究入组了 1662 名接受过 ICI 治疗的进展期肿瘤患者, 其中包括膀胱癌 (n=214)、乳腺癌 (n=45)、不明原发灶癌 (n=90)、结直肠癌 (n=110)、食管胃癌 (n=126)、脑胶质瘤 (n=117)、头颈部癌 (n=138)、黑色素瘤 (n=321)、非小细胞肺癌 (n=350)、肾细胞

癌（n=151），同时入组了 5371 名未接受过 ICI 治疗的癌症患者作为对照。应用**靶向二代测序技术**（MSK-IMPACT）（包含 468 个癌症相关基因）检测肿瘤组织中的非同义体突变。分析非同义体突变 TMB 与患者自接受 ICI 治疗开始的总生存期之间的关系。

结果：

- 1、与 TMB 水平处于后 80% 的患者相比，处于前 20% 的患者的总生存期明显延长。（图 1）
- 2、除脑胶质瘤以外，其他接受 ICI 治疗的肿瘤患者的高 TMB 水平，均与总生存期延长相关。且这一相关性肿瘤组织类型及 ICI 种类无关。（图 2）

结论：

在多种组织类型肿瘤中，高 TMB 水平均与接受 ICI 治疗患者的生存获益相关。由于 TMB 水平在不同组织类型肿瘤中差异显著，可能没有一个确切的 TMB 界值适用于所有肿瘤。

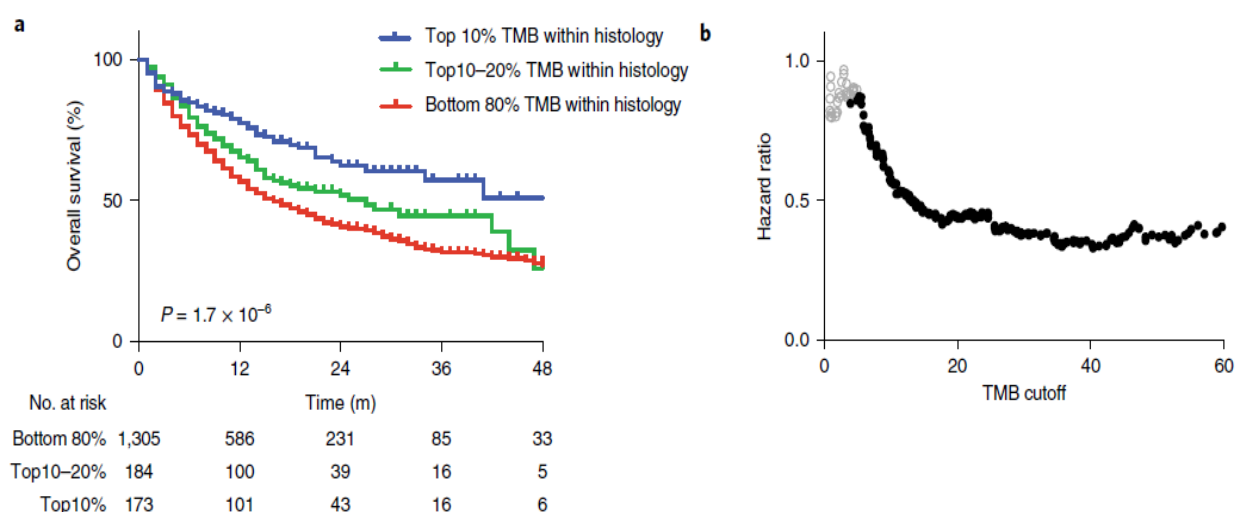


图 1. TMB 与 ICI 治疗后的患者总生存期之间的关系（a. 按 TMB 水平的百分位数将患者分为 3 组，b. TMB 各百分位点的总生存风险比）

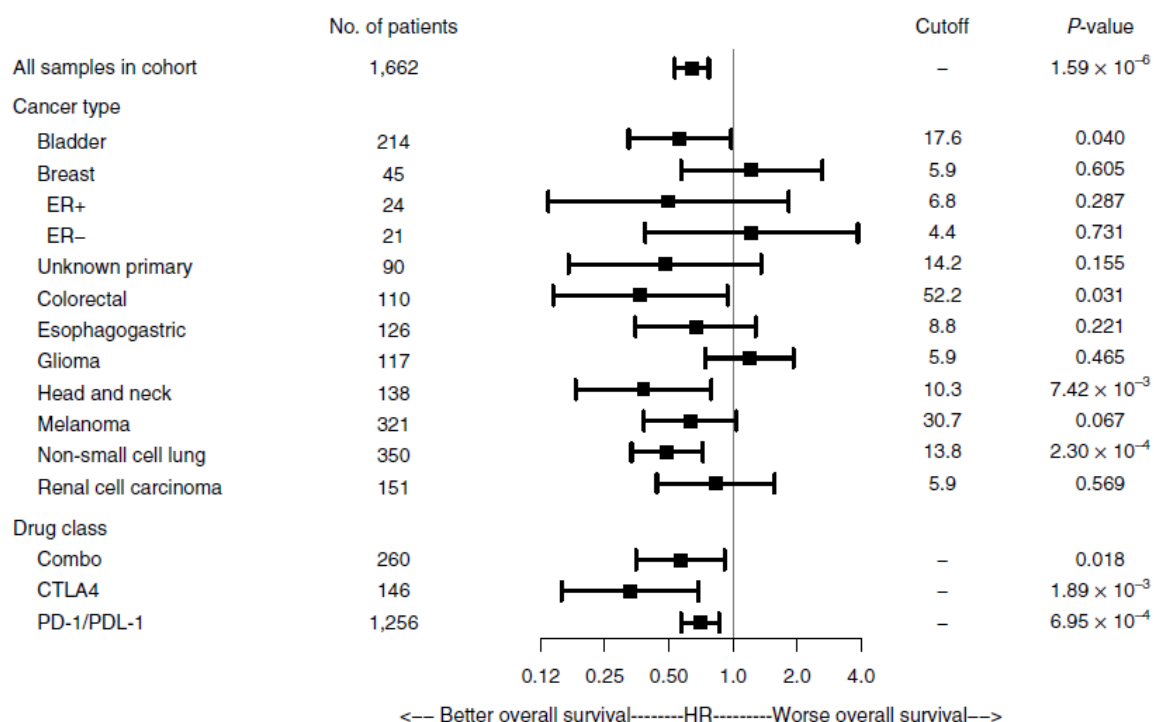


图 2. 不同类型肿瘤及不同种类 ICI 治疗患者中，非同义突变负荷与 ICI 疗效之间的关系

敲黑板：

1、2015 年提出 TMB 的研究是采用了全外显子测序（WES）方法，那么我们必须测 WES 才能得出一个有效的 TMB 吗？WES 费时、费钱，该项研究中检测 TMB 水平的方法 NGS 大 Panel。与全基因组测序或全外显子测序相比，该方法更便捷、经济且测序结果更精准，NGS 大 Panel 是未来检测的一个趋势。

2、目前，美国 FDA 批准的 Foundation One CDx (324 个基因)以及最新一代 MSK-IMPACT (468 个基因)为国际临床研究中较常应用的 TMB 检测 panel。桐树生物科技有限公司自主研发的**桐树 NGS panel (556 基因)**覆盖了两者的所有肿瘤热点基因。

文献速递~肺癌免疫治疗

PEMBROLIZUMAB 联合化疗治疗肺鳞癌

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer

L. Paz-Ares, A. Luft, D. Vicente, A. Tafreshi, M. Gümüş, J. Mazières, B. Hermes,
F. Çay Şenler, T. Csösz, A. Fülöp, J. Rodríguez-Cid, J. Wilson, S. Sugawara,
T. Kato, K.H. Lee, Y. Cheng, S. Novello, B. Halmos, X. Li, G.M. Lubiniecki,
B. Piperdi, and D.M. Kowalski, for the KEYNOTE-407 Investigators*

背景:

转移性肺鳞癌的标准一线治疗是以铂类为基础的化疗或者免疫检查点抑制剂派姆单抗 (pembrolizumab) 治疗。免疫检查点抑制剂适用于程序性死亡配体 1(PD-L1) 高表达 ($\geq 50\%$) 的肿瘤患者。最近, pembrolizumab 联合化疗被证明可以显著延长肺鳞癌患者的总生存期。

方法:

在该双盲的三期试验中, 招募了 559 名未经治疗的转移性肺鳞癌患者, 以 1:1 的比例随机分配, 分别接受 200 毫克 pembrolizumab (或生理盐水安慰剂) 治疗, 疗程共 35 周。所有患者在前 4 个周期还接受了卡铂加紫杉醇 (或者白蛋白结合型紫杉醇纳米粒) 治疗。主要终点为总体生存期和无进展生存期。

结果:

经过中值为 7.8 个月的随访, pembrolizumab 加化疗组的中位总体生存期为 15.9 月 (置信区间为 95%, 13.2 至未测及), 安慰剂加化疗组的中位总体生存期为 11.3 月 (置信区间为 95%, 9.5-14.8), 死亡危险比为 0.64 (置信区间为 95%, 0.49-0.85, $P < 0.001$)。无论 PD-L1 表达水平如何, 总体生存期都有改善。

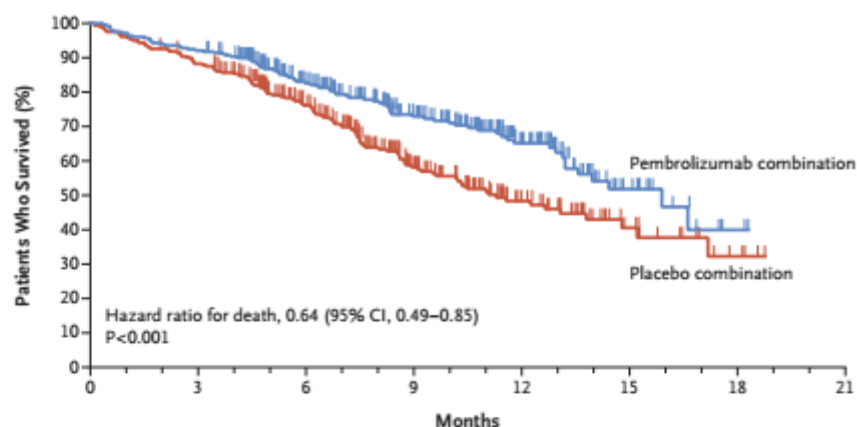
pembrolizumab 加化疗组中位无进展生存期为 6.4 月(置信区间为 95%，6.2-8.3)，安慰剂加化疗组中位无进展生存期为 4.8 月(置信区间为 95%，4.3-5.7)，疾病进展(或死亡)危险比为 0.56（置信区间为 95%，0.45-0.70， $P<0.001$ ）。

pembrolizumab 加化疗组中有 69.8%的患者发生 3 级以上不良事件，安慰剂加化疗组发生 3 级以上不良事件的比例为 68.2%，pembrolizumab 加化疗组因不良事件而停止治疗的发生率高于安慰剂加化疗组(13.3% vs. 6.4%)。

结论：

在先前未治疗的转移性肺鳞癌患者中，pembrolizumab 联合卡铂加紫杉醇或 nab-紫杉醇化疗的比单独化疗明显延长整体生存期和无进展生存期。

A Overall Survival



No. at Risk								
Pembrolizumab combination	278	256	188	124	62	17	2	0
Placebo combination	281	246	175	93	45	16	4	0

B Subgroup Analysis of Overall Survival

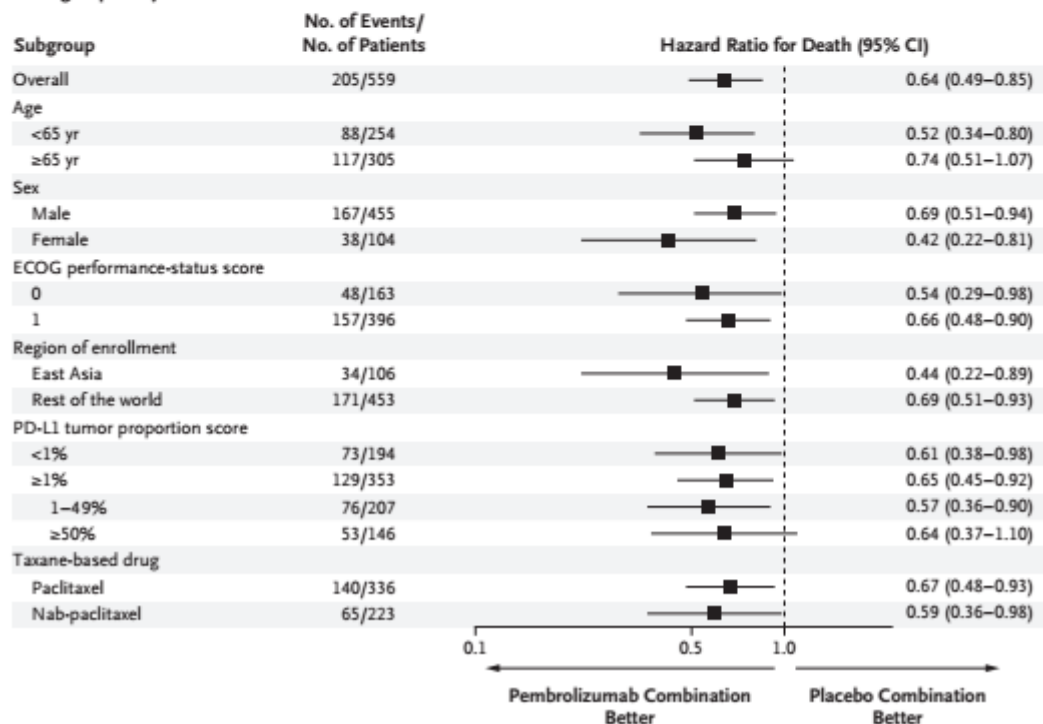


图 1. Overall Survival in the Intention-to-Treat Population.

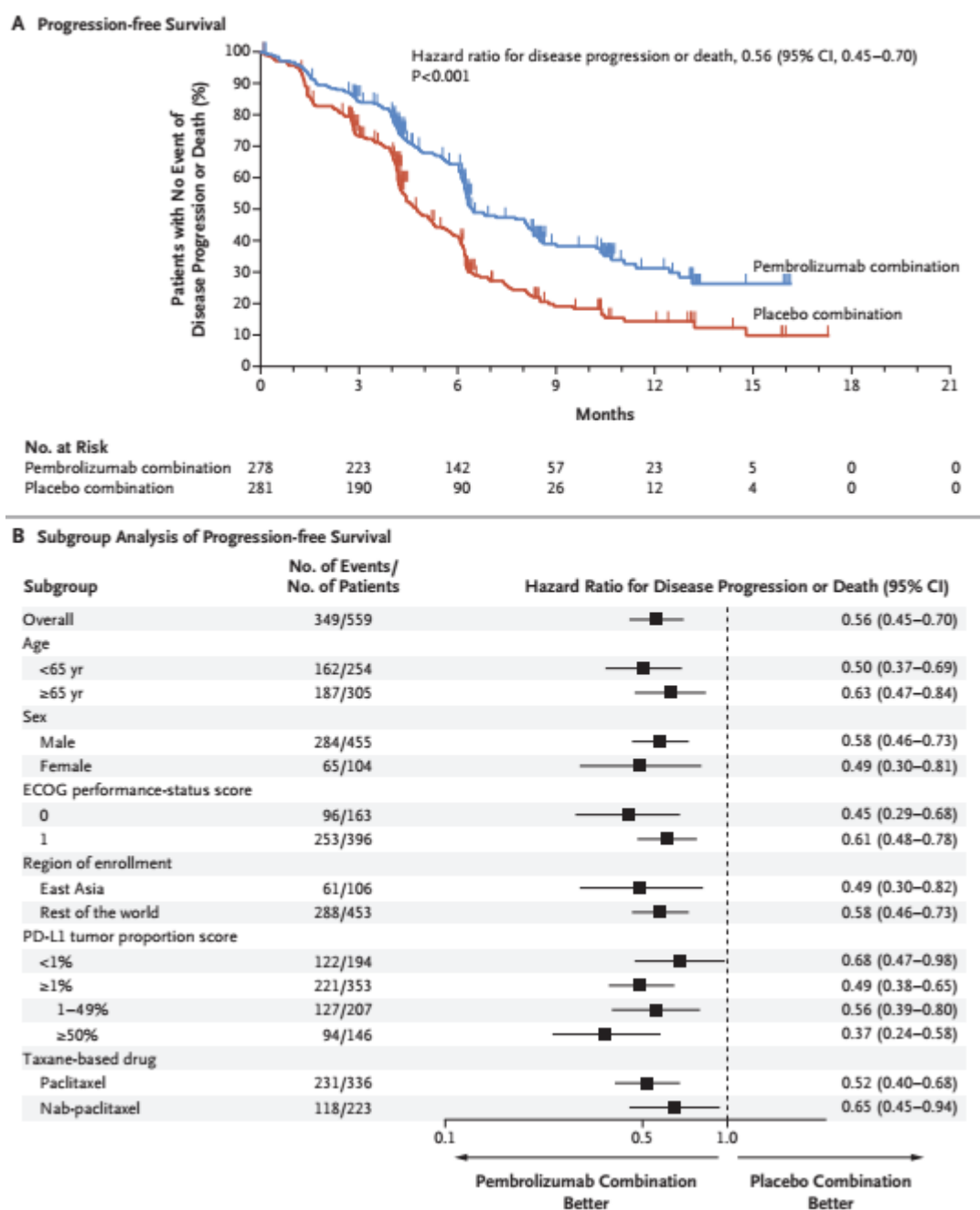


图 2. Progression-free Survival in the Intention-to-Treat Population.

精准诊疗~肾癌 NGS PANEL

肾癌热点基因全覆盖



- 1 已有6种已上市的靶向药物可用于治疗晚期肾癌，我们应该如何选择？
- 2 基于所有已发表的临床研究结果，覆盖21个基因，分别预测12种靶向药物的疗效与不良反应
- 3 肾癌靶向药物疗效与不良反应NGS Panel，为肾癌患者的精准治疗决策提供更多参考！

近几年中国人群肾癌的诊治有效率显著提升，这与分子靶向治疗药物的问世密不可分。肾癌相关分子靶向治疗药物为晚期肾癌患者带来显著生存获益。此外，国内对晚期肾癌的临床研究也更加深入，多种新药临床试验相继开展。靶向药物众多，我们应该如何选择呢？

肾癌靶向药物基本原理

肾透明细胞癌是最富有血管生成的恶性肿瘤之一，针对这个特点，抑制新生血管生长是治疗的重要策略，此外，还有一些信号通路在肾癌的发生发展中发挥重要作用，比 **mTOR** 这也是肾癌靶向治疗的一个重要的突破点。

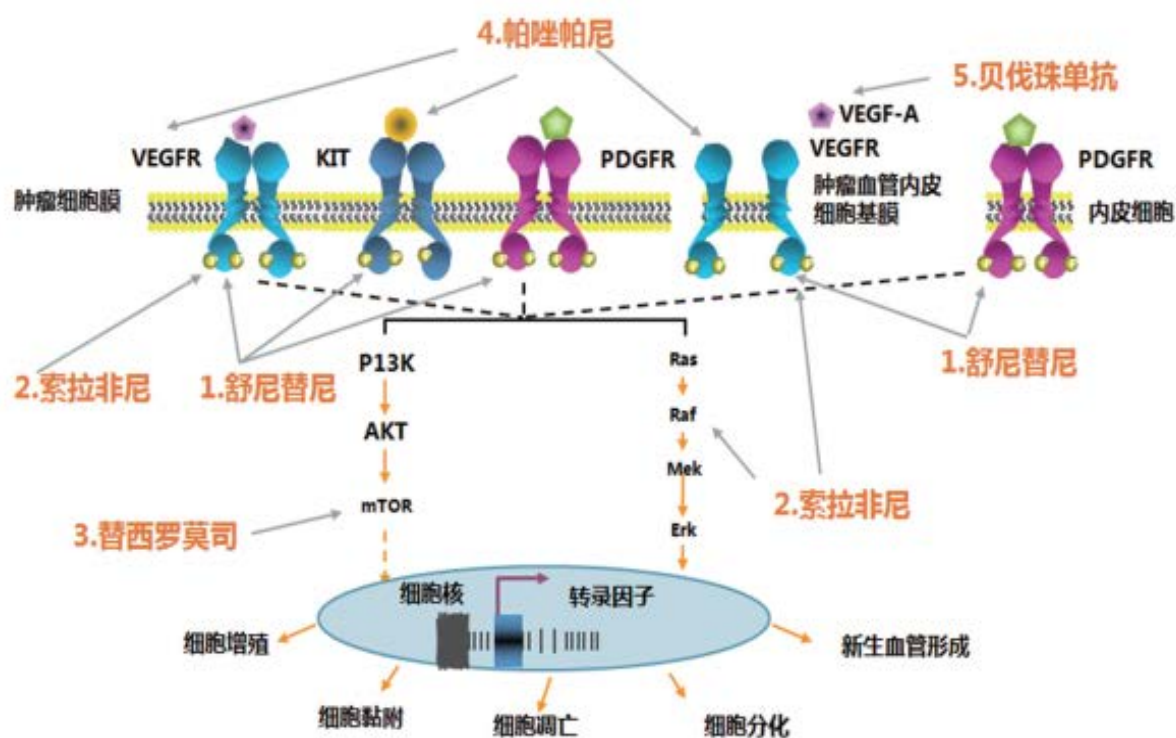
HOW TO CHOOSE +

我们应该如何选择？

靶向治疗是晚期肾癌的标准治疗。但是，目前已上市的靶向药物众多，索拉非尼、舒尼替尼、替西罗莫司、贝伐珠单抗、帕唑帕尼、阿昔替尼。上述靶向药物具有：

不同的疗效，不同的不良反应

靶向药物众多，我们应该如何选择？



Rini BI and Small EJ. J Clin Oncol 2005;23:1028-1043, adapted with permission.

Duensing A, et al. Cancer Invest 2004;22:106-116.

Marmor MD, et al. Int J Rad Oncol Biol Phys 2004; 58:903-913.

VEGFR=血管内皮生长因子受体

PDGFR=血小板衍生生长因子受体

KIT=干细胞因子受体

舒尼替尼

舒尼替尼是一类能够选择性靶向多种酪氨酸激酶受体的药物，研究显示其具有抗血管形成和直接攻击肿瘤细胞两种作用机制。NCCN 推荐舒尼替尼（1 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期透明细胞肾癌患者的一线治疗（**优先**）；（2A 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期透明细胞肾癌患者的序贯治疗；（2A 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期非透明细胞肾癌患者的全身治疗（**优先**）。

。但临床应用中发现该方案具有较高的不良反应发生率，主要毒副作用是手足反应、腹泻、高血压、血小板减少等，部分患者因毒性不可耐受而影响疗效或停药。

索拉非尼

索拉非尼是一种多靶点抗肿瘤药物，具有双重抗肿瘤作用，既可通过阻断由 RAF/MEK/ERK 介导的细胞信号传导通路而直接抑制肿瘤细胞的增殖，还可通过抑制 VEGFR 和 PDGF 受体而阻断肿瘤新生血管的形成，间接地抑制肿瘤细胞的生长。NCCN 推荐索拉非尼（2A 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期透明细胞肾癌患者的序贯治疗；（2A 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期非透明细胞肾癌患者的全身治疗。

帕唑帕尼

帕唑帕尼是 VEGFR、PDGFR 和 FGFR、Kit、白介素-2 受体可诱导 T 细胞激酶(Itk)、白细胞-特异性蛋白酪氨酸激酶(Lck)、和穿膜糖蛋白受体酪氨酸激酶(c-Fms)的一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂。NCCN 推荐帕唑帕尼（1 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期透明细胞肾癌患者的一线治疗（**优先**）；（2A 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期透明细胞肾癌患者的序贯治疗；（2A 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期非透明细胞肾癌患者的全身治疗。

阿昔替尼

阿昔替尼是一个多靶点的小分子抑制剂，主要的靶点是 VEGFR、Kit、PDGFR、RET。NCCN 推荐阿昔替尼（1 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期透明细胞肾癌患者的序贯治疗；（2A 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期透明细胞肾癌患者的一线治疗；（2A 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期非透明细胞肾癌患者的全身治疗。

替西罗莫司

替西罗莫司是一种 mTOR 的抑制剂，NCCN 推荐替西罗莫司（1 类）可用于不良预后组、复发性或手术不可切除 IV 期透明细胞肾癌患者的一线治疗；（1 类）可用于不良预后组、复发性或手术不可切除 IV 期非透明细胞肾癌患者的全身治疗；（2A 类）可用于其他预后组、复发性或手术不可切除 IV 期非透明细胞肾癌患者的全身治疗。

乐伐替尼+依维莫司

乐伐替尼是一种受体酪氨酸激酶抑制剂，抑制 VEGFR₁₂₃。依维莫司是一种 mTOR 的抑制剂。NCCN 推荐乐伐替尼+依维莫司（1 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期透明细胞肾癌患者的序贯治疗；（2A 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期透明细胞肾癌患者的序贯治疗；（2A 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期非透明细胞肾癌患者的全身治疗；（2A 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期非透明细胞肾癌患者的全身治疗。

贝伐珠单抗

贝伐珠单抗是一种单克隆抗体，可抑制血管内皮生长因子。NCCN 推荐 IFN- α + 贝伐珠单抗（1 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期透明细胞肾癌患者的一线治疗；（2B 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期透明细胞肾癌患者的序贯治疗；（2A 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期非透明细胞肾癌患者的全身治疗；（2A 类）或依维莫司（2 类）可用于复发性或手术不可切除晚期肾乳头状细胞癌患者的治疗，包括遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌综合征。

卡博替尼

卡博替尼是一个多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂，靶点包括 MET、VEGFR_{1 2 3}、ROS1、RET、AXL、NTRK、Kit。NCCN 推荐卡博替尼（2A 类）可用于预后不良和预后中等组复发性或手术不可切除 IV 期透明细胞肾癌患者的一线治疗；（1 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期透明细胞肾癌患者的序贯治疗（**优先**）；2A 类）可用于复发性或手术不可切除 IV 期非透明细胞肾癌患者的全身治疗。

靶向药物是把双刃剑

目前，在临床常用的抗肿瘤治疗手段中，除了手术、化疗、放疗，分子靶向治疗已经成为重要的组成部分。由于靶向治疗选择性作用于肿瘤相关的分子靶点，通常具有更好的疗效，但随着靶向药物的广泛应用，其不良反应也越来越被重视。在精准治疗时代，医生致力于为患者

提供最优化的治疗方案，因此使用靶向治疗药物的前提是必须进行基因检测，做出合理的用药选择。桐树生物专注肿瘤的一站式检测服务，使晚期肿瘤患者获得一线生机！

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2018 Jan;68(1):7-30.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines for Kidney Cancer. Version 4.2018

HELP YOU +

MAKE BETTER CHOICE OF MEDICATION

肾癌靶向药物疗效与不良反应NGS Panel： 能帮您做出更合理的用药选择

基因	氨基酸改变	临床意义	药物
NR112	NA	PFS增加 (CC OR CT VS TT)	舒尼替尼
FLT4	NA	PFS增加,OS增加 (GG VS GC)	舒尼替尼
MET	p.H1112R p.M1268T	部分敏感 敏感	克唑替尼 PF04217903
BRAF	p.V600E	部分敏感	维罗非尼
EGFR	p.E746_A750DELELREA	敏感	吉非替尼
FGFR2	NA	PFS增加 (GG VS AA)	舒尼替尼
NR113	p.P180P	OS降低(AA OR AG VS GG)	舒尼替尼
VHL	NA	敏感	舒尼替尼 索拉非尼 阿西替尼 贝伐单抗
NR113	p.P180P	PFS增加, OS增加(CC OR CA VS AA) 不良反应降低, PFS降低	舒尼替尼
UGT1A1	NA	不良反应增加	帕唑帕尼
UGT1A1	p.G71R	不良反应增加	帕唑帕尼 舒尼替尼
NR112	NA	响应降低	帕唑帕尼
KDR	p.Q472H P.V297I	不良反应增加, OS增加, 药物响应增加	舒尼替尼
ABCG2	P.Q141K NA	不良反应, 有争议 不良反应增加	舒尼替尼
ABCB1	p.I1145I p.S893A p.S893T NA	不良反应增加 PFS降低 PFS增加	舒尼替尼
FLT3	P.T227M	不良反应降低	舒尼替尼
FLT1	P.Y1213Y NA	PFS增加 PFS, 有争议 PFS, OS, 有争议	贝伐单抗 舒尼替尼
CYP1A1	p.I462V	不良反应增加	舒尼替尼
COMT	p.V158M	PFS增加,OS增加	舒尼替尼
VEGFA	NA	PFS增加, OS增加(AA OR AC VS CC) PFS增加, OS增加(CC OR CT VS TT) PFS增加, OS增加(GG OR GC VS CC)	舒尼替尼
ABCB1	p.G412G	不良反应降低, PFS和OS降低	舒尼替尼
FLT4	p.R1324L p.T494A	预后良好(CC VS CA OR AA) 预后良好(TT VS TC OR CC)	舒尼替尼
CYP3A5	NA	不良反应降低 预后不良(TT OR TC VS CC)	舒尼替尼
MTOR	NA	预后不良	
VEGFA	NA	预后良好(AA OR AG VS GG)	
CXCL8	NA	预后不良(AA VS AT OR TT) OS降低 预后良好(AA VS TT) 不良反应增加, OS降低	帕唑帕尼 舒尼替尼 帕唑帕尼
HIF1A	p.A588T	预后良好(AA OR AG VS GG)	
HIF1A	p.A588T	PFS降低, 总反应率降低 OS降低	帕唑帕尼 索拉非尼 阿西替尼