

## 癌症精准医疗(癌症基因组治疗)的现状与问题

大津 敦

国立癌症研究中心东院 院长

此次HGPI研讨会荣幸邀请国立癌症研究中心东院的院长大津敦氏就癌症精准医疗的现状与课题, 以及最先端的研究方向等, 进行了多方面的议论。



大津 敦氏  
Dr. Atsushi Otsu

国立がん研究センター 東病院  
病院長  
Hospital Director,  
National Cancer Center Hospital East

HGPI 主催: 日本医療政策機構 (HGPI)

### 演讲重点

- 癌症精准医疗指根据遗传基因解析(比如基因检测panel)的结果, 为患者量身设计最合适的治疗药。近年来日本国内也逐渐开展癌症精准医疗, 但并没有获得广泛普及。
- 癌症基因组治疗没有被普及的主要原因有四种。(1)人才不足·设备缺失; (2)基因检测panel的检测时机与次数; (3)分析基因检测panel结果的专家负担过重·检测频率上升增加panel的负担; (4)寻找最适合患者的治疗方法会因为癌前病变(除基因变异外, 还有基因增幅·融合)而增加难度。
- 为增加批准药品的数量(或是为增加适应基因变化的治疗方法), 需要扩大临床试验注册数量。因此, (1)以国立癌症研究中心东院为首, 正在构建及时能将临床试验信息分享给医师的信息平台。同时, (2)通过活用基因组开发平台SCRUM-Japan, 临床试验变得更加高效, 由此提高药品获得批准的效率。此外, (3)居住在偏远地区的患者很难参与临床试验, 因此分散型临床试验(DCT: Decentralized Clinical Trials)的线上临床试验效果值得期待。
- 从血液样本种提取细胞, 观测基因组变化的技术“液体活检”备受期待。这项技术能降低患者的心理与身体负担, 缩短从检测到治疗的流程(TAT: Turnaround Time), 也增加了临床试验注册数。同时, ctDNA(指肿瘤细胞体细胞DNA经脱落或者当细胞凋亡后释放进入循环系统)中蕴含的少量残留肿瘤会再次引发癌症, 液体活检能够有效判断复发概率。
- 基因组解析的进步并没有成功解析癌症发展时基因组发生的变化(驱动基因)。近年来, 抗体药物复合物(ADC: Antibody-drug conjugate)、放射性药物、中分子药物等新型创药技术接连取得成功。药物研发的重心正逐渐转移到探索治疗药物的靶点上, 比如对包含RNA·蛋白质等信息进行多组学联合分析。

### ■ 癌症基因组医疗: 通过基因解析寻找最适合患者的治疗药物

癌症精准医疗是指“通过检测患者的基因组, 来量身设计最适合这名患者的治疗药”。迄今为止已经发现了多种促使癌症发展的基因变异(驱动基因), 而对患者使用只针对驱动基因的分子靶向治疗, 能有效提高他们的生存率。

基因检测的方法主要有两种。一是能同时对数百种基因进行检测的“基因检测panel(癌症基因组分析检测)”, 以及近年来广泛得到临床运用的“液体活检”, 这项技术只需采集患者血液中残留的癌症细胞的DNA。

### ■ 癌症精准医疗尚未获得充分普及

在日本, 作为癌症精准医疗的一环, 基因检测panel这项技术于2019年正式获得了批准并纳入了医疗保险制度。由此基因检测得到了广泛的活用, 却依然没有得到充分的普及。日本2021年的癌症死亡人数为38万人, 其中一半以上的死者有权选择精准医疗, 但实际上基因检测每年仅实施了1.4万次, 远远低于死亡人数。

### ■ 普及癌症精准医疗伴随着多个难题

癌症精准医疗的普及通常伴随着多个难题。

- (1)拥有专业知识的医师尚在少数(包括基因检测, 在此次研讨会时, 日本国内被指定为癌症精准医疗中核据点医院·据点医院以及合作医院仅有243所)。
- (2)基因检测panel只限于那些结束了标准治疗(或预期即将结束标准治疗)的患者, 因此每名患者一生只能进行一次检测。假如患者的病情在等待检测结果期间突然恶化, 那便不得不怀疑基因检测panel作为精准医疗的有效性。

- (3)分析基因检测panel结果的专家团在据点医院中承担着沉重的业务负担
- (4)适合进行分子靶向治疗的驱动基因仅在少数。假如对患者实施基因检测panel, 找到适应每个患者所有基因组变化的治疗方法(获批准药物、临床试验)非常困难。因此, 鲜少有临床医师原因去挑战癌症精准医疗
- (5)接受癌症精准医疗的患者需要将自己的临床数据登录进C-CAT(癌症精准医疗信息中心)

## ■ 癌症精准医疗并不是一项完成形的医疗

如上所述, 目前基因检测panel并不能为患者量身设计最为合适的药物治疗方法。即便癌症患者的基因组发生的异变相似, 同样的药物对于改善异种癌症症状并不起效, 因此临床试验时需要根据驱动基因或者每个脏器开发治疗方法。而由于这项技术仍未成熟, 癌症精准医疗也能称为是一项非完成形的医疗。

## ■ 患者享受癌症精准医疗仍需要充足的临床试验

患者想要接受医疗保险制度以外的癌症精准医疗时, 有以下三个选择。(1)临床试验; (2)患者自主申报型疗养试验(NCCH1901等); (3)药品核准标示外使用(为批准产品信息中未包含的适应症、途径或患者群体开处方)。

- (1)临床试验: 患者并不需要承担费用。假如在临床试验中取得积极成果, 便能有效加快全国的药物批准与保险适用。
- (2)患者自主申报型疗养试验: 药品由企业提供时, 患者不需要承担费用, 但并不能保证患者的临床试验数据能正确反映在药物批准的过程中。
- (3)药品核准标示外使用: 药品由私人进口, 因此患者需要承担高价的医药费。癌症精准医疗在国内外均未获得充足的临床试验根据, 多数情况下副作用更大于治疗有效性。

因此想要更多患者享受到癌症精准医疗的恩惠, 需要增加日本国内临床试验的登录与实施数同时呼吁更多的癌症患者参与临床试验, 促进全国药物批准。

## ■ 构造能够有效提高临床试验登录率的体系

研究表明, 临床试验的实施机构·实施内容, 通过在基因检测panel结果分析的专家团之间共享这些信息, 能提高临床试验的登陆率。以国立癌症研究中心东院为首, 随时与专家团共享临床试验的信息, 同时构建一个能够匹配等待临床试验的癌症患者与临床试验之间的平台, 称为“学术集会(Academia Assembly)”。

其次, 分散型临床试验(DCT: Decentralized Clinical Trial)获得了全球的瞩目。以往, 患者因交通不便或各种理由无法前往临床试验的实施机关。DCT能够通过电子产品实现线上诊疗与医药宅配服务, 解消患者的不安, 由此缩小临床试验之间的地域差距。

## ■ SCRUM-Japan(精准医疗开发平台)使临床试验更加高效

2015年, 日本设立了“SCRUM-Japan”, 用于精准医疗中关于创药的研究开发, 致力于开发更加有效的治疗药, 为患者提供更加完善的医疗服务。目前, 日本全国已有210所学校、18家制药公司共同参与临床试验, 远程共享临床基因数据库(已储存4万以上案例)。这些数据为创药及获取药物批准, 提供丰富的科学根据以及学术研究成果。另一方面, 贴合基因组变异的治疗药物(企业或医师主持)的临床试验已实施127次, 基因合规临床试验的登陆病例数已经超出1,200件, 精准医疗能为这些患者提供量身定制的治疗药物。达到最终结果报告阶段的32个临床试验中, 有14例取得了药物批准(2022年8月)。像这样, SCRUM-Japan可以在短时期里取得药物批准。SCRUM-Japan开设当初以肺·消化器官的精准医疗开发为主, 2019年开始针对固体癌进行开发。由此, 药品审评滞后逐渐消失。而血液癌的精准确疗还没有任何进展, 比如2020年初, 在欧美各国获得药物批准的30多种血液癌药物并没有在日本获得批准。

## ■ “液体活检”改善了癌症精准医疗

SCRUM-Japan从2019年起, 精准医疗的初步诊断便逐渐移步到由血液检查来调查癌症细胞的基因变化, 简称为“液体活检”。采取癌组织时会对患者造成过大的身体负担, 因此无法多次实施。而通过以采集血液为手段的液体活检则在减轻患者负担的同时, 也能更快地分析出癌症细胞变异的结果。比如, 消化系统癌症的癌组织检测需要一个月才出结果, 而液体活检只需短短10天。因此, 液体活检的能有效缩短TAT(从检查开始到治疗的这段期间)并大幅度提升临床试验的登录率。

与此同时，固体癌术后，那些无法检测出ctDNA(=ctDNA阴性)的患者再次复发的可能性极低。因此正如“只对ctDNA阳性患者进行辅助化学疗法”，通过分析术后微小残留病变(MRD: Minimal Residual Disease)的液体活检结果，将患者根据癌症复发概率来进行治疗。目前正在尝试通过实时监控MRD实现辅助化学疗法最优化的临床试验，这项试验预期给实际临床带来重大变革。

## ■ 关于癌症精准医疗是否能减少创药费用仍需议论

癌症精准医疗的创药领域中仍存在相关难题。(1)目标疾病太少，对临床试验参与者进行疾病筛选需要庞大的费用；(2)开发的市场规模不足以吸引创药公司。以下两种方法或可改善这些问题。(a)临床试验中不实施比较研究，通过可信赖的外部临床试验数据(RWD: Real World Data)与临床试验数据进行比较，通关药物审批(登记法规遵从)；(b)扩张药物对于其他癌症治疗的有效性时，应当降低药物审批标准。此外，对于罕见病的临床试验与精准医疗应当由医师来主持。

## ■ ADC与中分子靶向药物的开发将带来全新的治疗方法

近来，癌症精准医疗的进步达到瓶颈，很难通过现存技术发现更多的癌症驱动基因。而抗体药物偶联物、放射性药物以及中分子靶向创药等新的创药技术层出不穷，成功案例不在少数。也就是说，创药的焦点正从基因变化逐渐转变为多组学。多组学(Multiomics)创药是指靶向降解细胞蛋白的新技术，由此获得更高效的抗体药物偶联物。开发以往的靶向药物开发中并未受到重视的，适用于高频率基因突变的分子靶向治疗药物等，对RNA·蛋白质等信息进行广泛的探索与分析。

其中，最受关注的是(1)抗体药物偶联物(ADC: Antibody-Drug Conjugate)，(2)中分子靶向药物。

(1)抗体药物偶联物是将抗癌药靶向运输到抗体分子的一种药物，例如驱动基因HER2靶向抗体偶联药物——德曲妥珠单抗(Trastuzumab Deruxtecan: T-DXd,优赫得)。T-DXd对于只具备少数驱动基因HER2的症状同样拥有治疗效果，通过免疫组织化学染色来确认HER2的存在，树立治疗方案。所以，患者无需进行基因检测panel。

(2)中分子靶向药物位于低分子量与生物医药之间。中分子靶向药物疗法有肽受体-放射性核素治疗(PRRT: Peptide Receptor Radionuclide Therapy)。其代表性药物为Lutathera(镥氧奥曲肽)，用于治疗神经内分泌肿瘤。

中分子靶向药物多用于治疗癌症，今后它或许能够有效改善KRAS基因突变。

此外，为发现更多的靶向药物，在对患者进行药物治疗时，肿瘤周围发生的变化也应当详细记录，已有50家医疗设施提供多方面解析组织·血液的体制“MONSTAR-SCREEN 2[4]”。

## ■ 禁止基因歧视，尽早制定法规

为了禁止并预防起源于基因的社会歧视，政府应当尽早制定基因信息保护法等相关法规制度。部分欧美国家早在数年前完成了这项工作。而在日本，超党派议员联盟在上一次的临时国会中指出了这项制度的漏洞，但并未被采纳意见。期待在这次的一般国会上能够重视基因信息保护等相关对策。

[1] 癌症诊疗合作据点医院(来自厚生劳动省的主页):

[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryou/kenkou/gan/gan\\_byoin.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/gan/gan_byoin.html)

[2] <https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/>

[3] <http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/>

[4] [http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/monstar\\_screen/monsterscreen2/index.html](http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/monstar_screen/monsterscreen2/index.html)

## 日程·形式等

时间: 2023年3月2日(周四) 18:30-20:00 JST

形式: 线上 (Zoom Webinar)

使用语言: 日语

参加费用: 无

## 演讲者简介

大津 敦 (国立癌症研究中心东院 院长)

1983年毕业于东北大学医学部。曾担任国立癌症研究中心东院的临床开发中心所长(2008~2012)、国立癌症研究中心先端医疗开发中心所长(2013~2016)，后被任命为东院院长(2016~)。专门领域为肿瘤内科学。在学术界中兼任日本临床肿瘤学会理事·国际委员长、日本癌学会副理事长、美国临床肿瘤学会国际委员、日本癌治疗学会国际委员会副委员长；而在政府机关中兼任厚生劳动省主任研究员、厚生省·文科省·PMDA等多方政府机构的专门委员与评价委员。自2015年起担任AMED创新癌症事业领域项目3的项目官员

## 本机构定期邀请医疗政策的意见领袖与创新者进行相关研讨会

详情见机构主页 <http://www.hgpi.org/>