

结直肠癌靶向治疗个体化检测—KRAS, NRAS 与 BRAF 基因突变检测

来源：玩转文献

一、结直肠癌与肿瘤靶向治疗概述

结直肠癌 (Colorectal Cancer, CRC) 是常见的消化道恶性肿瘤。在我国常见恶性肿瘤死亡中, 结直肠癌患者在男性占第五位, 女性占第六位。发病多在 60~70 岁, 且男性发病率高于女性。结直肠癌早期诊断不明确, 癌细胞转移率高, 预后效果差, 导致大多数患者发现时多为晚期。传统同病同治的治疗手段忽略了患者的个体差异, 往往治疗效果不佳。个体化治疗通过相关基因的检测, 可以帮助患者选择合适的靶向药物, 提高治疗的针对性, 最大程度的延长患者的生存期。分子靶向药物已成为结直肠癌个体化治疗和综合治疗的一线方案。目前针对结直肠癌靶向治疗的药物主要为抗 EGFR(表皮生长因子受体, Epidermal growth factor receptor, EGFR)单抗 (西妥昔单抗和帕尼单抗)。多项研究表明, 抗 EGFR 单抗的治疗疗效与 RAS(KRAS 与 NRAS)和 BRAF 基因型密切相关。

二、KRAS、NRAS 和 BRAF 基因型与靶向药物疗效的相关性

1. KRAS 与 BRAF 基因的概述

RAS(KRAS 与 NRAS)与 BRAF 基因均为原癌基因, 分为野生型和突变型。在正常人群基因组中, RAS 与 BRAF 基因通过 EGFR/RAS/RAF/MAPK 信号通路来调控细胞的生长、分化和凋亡。当 RAS 与 BRAF 基因在各种内外诱因的诱导下发生突变时, 不受上级 EGFR 信号的调控, 保持该信号通路的持续活化状态, 从而使得细胞过度的增殖, 血管生成, 最后导致肿瘤的发生与转移。

2. KRAS、NRAS 与 BRAF 基因型与靶向药物疗效密切相关

靶向药物的治疗有效性受 RAS 和 BRAF 基因状态的影响。RAS 与 BRAF 基因突变都会导致 EGFR 靶向药物无效或者疗效差。有文献报道, 在结直肠癌患者中约 30%~55%伴有 KRAS 基因突变, 约 1%~6%NRAS 基因突变。研究表明西妥昔单抗仅对 KRAS 基因野生型的肿瘤患者有效。美国 and 欧洲已明确指出 KRAS 与 NRAS 基因双重野生型患者可从 EGFR 抑制剂治疗中获益。进行 RAS 基因突变检测已经成为结直肠癌患者选择最佳一线治疗方案的关键策略。研究表明部分 KRAS 基因野生型患者对帕尼单抗单治疗效果不理想, 与其下游基因——BRAF 的突变有关。BRAF 基因在结直肠癌的突变率为 8%~14%。通过应用 BRAF 抑制剂 (索拉非尼和多吉美)患者可恢复对西妥昔单抗或帕尼单抗的敏感性。BRAF 基因突变往往是预后不良的指标。美国国家癌症综合治疗联盟 (NCCN) 2016 年结肠癌治疗指南指出, 推荐使用抗 EGFR 单抗进行治疗之前, 先对患者进行 KRAS、NRAS 和 BRAF 基因突变检测。

三、KRAS、NRAS 与 BRAF 基因突变检测的临床意义

(1) 联合检测 KRAS、NRAS 与 BRAF 基因有无突变, 可以筛选出抗 EGFR 靶向药物治疗有效的结直肠癌患者。只有野生型 KRAS、NRAS 和 BRAF 基因的患者建议使用 EGFR 靶向药物治疗。

(2) 联合检测 KRAS、NRAS 与 BRAF 基因有无突变, 选择合适的靶向药物, 进一步实现肿瘤病人的个体化治疗, 延长患者生存期。

(3) 检测 BRAF 基因有无突变可判断预后。

