

以精准诊断指导肺癌精准医疗

人类基因测序的发展、生物分析技术的进步以及大数据管理新工具的出现，为肺癌精准诊疗管理带来了变革。近日，在“第二届上海检验医师论坛”上，北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内科副主任医师卓明磊博士围绕“精准诊断与肺癌的精准治疗”，进行了分享与深入探讨。卓明磊博士指出：“精准诊断是精准治疗的前提，以诊断指导治疗，是提高肺癌疾病全程管理水平的关键。”

联合检测提升 早期肺癌诊断率

近年来，肺癌发病率与死亡率持续增高。一项研究显示，早期诊断能显著改善肺癌患者的5年生存率，使IA期肺癌患者的5年生存率达到66%，而IIIA期只有23%。

由美国国家癌症研究所开展的大型随机肺癌筛查研究（NLST 研究）显示，对肺癌高危人群进行低剂量螺旋CT筛查能够帮助患者早期发现肿瘤，从而明显降低死亡率。

卓明磊博士指出：“有时候单从影像学上很难下结论，如果螺旋CT筛查结合肿瘤标志物检测，互为补足，早期肺癌的识别率能够突破90%。”

肺癌相关血清肿瘤标志物主要包括神经特异性烯醇化酶（NSE）、胃泌素释放肽前体（ProGRP）、细胞角蛋白19片段（CYFRA21-1）、癌胚抗原（CEA）、鳞状上皮细胞癌抗原（SCC）等。一项前瞻性研究显示，多种肿瘤标志物联合检测能够显著提高肺癌诊断的敏感性，对于直径1~3厘米的结节，联合检测的敏感性高达71.1%。

ProGRP 检测助力 小细胞肺癌全程管理

除了早期诊断，肿瘤标志物检测在肺癌诊疗的多个环节都显示出重要的临床价值。《中国原发性肺癌诊疗规范（2015年版）》首次针对肿瘤标志物在肺癌诊疗流程中的应用予以规范，其中强调了两个环节：一是在患者确诊和进行肺癌肿瘤分期时，肿瘤标志物检测有助于临床医生判断该患者适合手术为主还是化疗为主的综合治疗；二是在后期随访中，肿瘤标志物检测可以提示患者是否出现肿瘤复发或转移。

一项最新的荟萃分析表明，ProGRP是辅助诊断小细胞肺癌（SCLC）的较好标志物，汇总敏感性和特异性分别为75.4%和94.5%，汇总ROC曲线下面积为0.910，具有较高的诊断准确性。

此外，一项由4个国家、5个中心联合开展的“Elecsys ProGRP 国际多中心评估研究”的一期结果也已表示，ProGRP对于SCLC鉴别诊断具有重要价值。二期研究的最新数据显示，ProGRP水平还可作为SCLC患者化疗过程中监测疾病进展的有效指标，可帮助临床医生判断SCLC患者的疾病状态。未出现疾病进展患者的ProGRP水平在化疗第一周期后下降明显，提示化疗第一周期后的ProGRP水平可帮助排除疾病进展（基线ProGRP>100皮克/毫升的患者）。连续监测两个化疗周期的ProGRP变化值还可进一步增强预测价值，AUC高达91.5%。将ProGRP水平下降60%作为截断值时，判断患者第二周期后出现疾病进展的敏感性可达93.8%。如果患者化疗第一周期后ProGRP下降超过25%，且第二化疗周期后ProGRP保持稳定或出现任意下降，经CT证实的患者疾病进展的可能性几乎为0。该研究采用罗氏诊断Elecsys ProGRP检测，其抗体设计采用针对ProGRP第48~52个氨基酸和第57~61个氨基酸的单克隆

抗体，避开了凝血酶切位点，进而可以同时满足血清和血浆样本检测。

卓明磊博士表示：“研究结果意味着以后判断 SCLC 患者的疗效有可能不再单纯依赖于大型 CT 仪器检查，通过监测 ProGRP 水平就可以帮助判断部分患者的疗效，既节约医疗成本，也能降低反复进行 CT 检查给患者身体带来的副作用。在 SCLC 患者的全程管理中，ProGRP 检测是一个非常重要的工具。”

基因分型是实现 肺癌精准医疗关键

近年来，临床已经发现肺癌有关的一系列驱动基因突变，包括 ALK、EGFR、BRAF、KRAS 及 HER2 突变等。如果患者携带这些突变基因，那么他们就很有可能从靶向药物治疗中获益。肺癌精准医疗是精确诊断与靶向治疗的结合。研究证实，基因指导下的精准医疗，可有效延长肺癌患者的生存时间。在存在驱动基因突变的患者中，接受靶向治疗者的生存时间较未接受靶向治疗者长，而多重基因组检测有助于临床医生选择适当的患者进行靶向治疗和临床研究。EGFR 基因突变检测是多个国际大型临床研究中使用的伴随诊断试剂。

卓明磊博士指出：“精准医疗可满足为患者量身定制治疗途径的医学需求，通过多种检验手段进行基因分型从而指导临床治疗。我们可能看到很多患者具有相同体征，或者都确诊为肺癌，但他们可能携带有不同的基因突变。根据基因检测结果对这些患者进行分类，针对性地给予靶向治疗，是肺癌精准医疗的发展趋势。相信未来肺癌将逐渐成为临床可控的慢性疾病。

来源：中国医药报