

日益增长的基因组学知识如何影响我们？

## 肿瘤基因组学、液体活检和个性化医疗：对人寿保险的影响

### 引言

自从 2003 年完成人类基因组图谱绘制以来<sup>1</sup>，人寿保险行业对基因发展的兴趣和认识呈指数式增长。特别是“肿瘤基因组学”——对肿瘤细胞和正常宿主细胞之间 DNA 序列和基因表达差异的整体研究<sup>2</sup>——正在颠覆我们的风险理念。

通过深入研究肿瘤，临床医生——进而保险公司——能够更深刻地理解问题所在，以及为什么原本正常的组织会发生癌变。了解患者特定肿瘤最深层机制可以使生物科学家制定最合适的个性化治疗方案。这些靶向疗法的效果可以比拟为“永久关闭肿瘤的引擎”，通过将肿瘤暴露在人体免疫系统进而将其杀灭。因此，患者的生存期更长，并可能遭受的不良反应更少，同期证据支持这种疗法优于传统化疗方案。

那么，这种日益增长的基因组学知识如何影响我们？将会对逆选择风险产生什么影响？在对基因异常有了全新的认识之后，我们需要采取何种核保政策？此外，我们的产品研发团队是否应该在癌症领域开发更智能、更合适的产品？本文概述了恶性肿瘤分类、新型检测和靶向药物，它们正在影响临床医生和保险公司处理恶性肿瘤的方式。

### 恶性肿瘤分类

按照惯例，恶性肿瘤采用组织学类型进行分类，并根据不同的分期系统进行分期，最常见的是自 20 世纪 40 年代末建立以来一直使用的 TNM 分期系统<sup>3</sup>。

然而，凭借在基因水平上分析恶性肿瘤的能力，我们改变了恶性肿瘤分类的模式。基因表达谱即是其中一种方法。

**基因组测序**是一种确定细胞基因全序列的实验室方法，可用于检测正常组织 DNA 中引发肿瘤等疾病发展的任何变化<sup>4</sup>。

**基因（分子）表达谱**是一种用于识别疾病蛋白质合成所需基因的实验室方法，这类蛋白质是决定如肿瘤行为等疾病特性的基本因素<sup>5</sup>。

基因表达谱能够将“精准医疗”融入患者治疗方案。特定基因的检测能力意味着可以针对肿瘤的缺陷机制研发高特异性的药物。尽管这看起来很简单，但由于同时存在多种肿瘤缺陷，因此研发过程实际上更加复杂，并且对一个靶向信号通路的治疗作用往往会上调另一个协同的信号通路。这在一定

<sup>1</sup> National Human Genome Research Institute; The Human Genome Project; retrieved on 22/06/2022

<sup>2</sup> Nature Portfolio; Cancer Genomics; retrieved on 22/06/2022

<sup>3</sup> Brierley J; National Cancer Institute of Canada Committee on Cancer Staging. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. CMAJ. 2006;174(2):155-156.

<sup>4</sup> National Cancer Institute; NCI Dictionaries, Genomic Sequencing; retrieved on 22/06/2022

<sup>5</sup> National Cancer Institute; NCI Dictionaries, Gene Expression Profile retrieved on 22/06/2022

程度上解释了在治疗初始阶段取得成功而后却出现耐药的原因。

深入研究乳腺癌，我们通常根据组织病理学结果将这类肿瘤广义分类为具有高或低级别特征的导管癌或小叶癌。而基因表达谱的应用使乳腺癌的分类得到了改进——即 Luminal A、Luminal B、HER2/NEU 或缺乏这三种表面标志物的“三阴性”亚型<sup>6</sup>。这种分类方法可以更精准地推动治疗和评估预后。

例如，“Luminal A”亚型在 50 岁以上且肿瘤小于 2cm 的女性中更为常见，而“三阴性”亚型在 50 岁以下且肿瘤大小在 2-5cm 之间的女性中更为普遍<sup>7</sup>。因此，基因表达亚型、治疗方案和总体预后之间存在关联。

肿瘤基因组合表达谱在预测临床结果和指导治疗方面具有价值<sup>8</sup>。通过特定基因谱得出的复发评分可用于识别早期（淋巴结阴性、激素受体阳性）乳腺癌患者，从而使她们受益于他莫昔芬（tamoxifen）的化疗<sup>9</sup>。评分同样有助于预测淋巴结阴性乳腺癌患者的十年远处转移风险，进一步指导哪些患者可以从全身化疗中获益<sup>10</sup>。这样的分子基因组合检测虽然价格不菲，但已成为推动“个性化治疗”的支柱。

## 液体活检

在尽可能早的阶段诊断恶性肿瘤的想法似乎合乎逻辑，但在临床领域仍然是个难题。我们如何才能设计一种筛查手段，可以高灵敏性和特异性的检测所有恶性肿瘤，且价格合理、易于获取、安全、方便评估，并可在一生中定期进行？满足所有这些要求是极具挑战性的。

液体活检分析即是这样一种测试，可以检测以下任何一种：

- 细胞——包括血细胞和循环肿瘤细胞（CTC）
- 循环游离 DNA（cfDNA）——循环肿瘤 DNA（ctDNA）和野生型宿主组织 DNA
- 细胞外囊泡
- 细胞外蛋白

“活检”字面上意味着，如若采用，应当与实体组织活检有可比性。液体活检可用于检测 cfDNA 中的特定突变，虽然在 2000 年才首次商业化，但自 1994 年以后，cfDNA 的实际检测就已成为可能。2016 年 6 月，美国食品药品监督管理局（FDA）批准了首款液体活检 cfDNA 伴随诊断测试，用于检测肺癌患者血浆或肿瘤组织 DNA 中表皮生长因子受体（EGFR）基因<sup>11</sup>。伴有 EGFR 基因突变的患者可适用于新型酪氨酸激酶抑制剂治疗来延长生存期。此后，许多其他伴随诊断测试也获得批准。组织活检和液体活检的对比见表 1<sup>12</sup>。

表 1

组织活检	液体活检
<ul style="list-style-type: none"><li>• 肿瘤形成前无法使用</li><li>• 评估局灶性肿瘤</li><li>• 用于初始诊断</li><li>• 指导治疗选择</li><li>• 指导预后评估</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 更适合异质性</li><li>• 评估局灶性和转移性肿瘤</li><li>• “实时”临床征象快照；可随时间变化</li><li>• 用于残留病的评估</li><li>• 用于确定复发风险</li><li>• 侵入性小</li></ul>

<sup>6</sup> Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019; 49:44-48.

<sup>7</sup> Hamdan D, Nguyen TT, Leboeuf C, Meles S, Janin A, Bousquet G. Genomics applied to the treatment of breast cancer. *Oncotarget*. 2019; 10(46):4786-4801

<sup>8</sup> Bao T, Davidson NE. Gene expression profiling of breast cancer. *Adv Surg*. 2008; 42:249-260.

<sup>9</sup> Breastcancer.org; Oncotype DX Tests; retrieved on 22/06/2022

<sup>10</sup> Breastcancer.org; [MammaPrint Test](#); retrieved on 22/06/2022

<sup>11</sup> LabCE; The History of Liquid Biopsy Assays; retrieved on 22/06/2022

<sup>12</sup> Chen, M., Zhao, H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. *Hum Genomics* 13, 34 (2019).

当前液体活检的临床应用有三方面价值：检测肿瘤是否复发、评估患者复发风险以及确定治疗靶点（并监测其效果）。最终希望被应用于早期恶性肿瘤检测。

**NGS（下一代测序）**——一种能够并行测定多个 DNA 序列来确定个体基因组部分核苷酸序列的高通量测序技术<sup>13</sup>。

**PCR（聚合酶链式反应）**——一种用于“扩增”特定 DNA 片段的技术<sup>14</sup>。

ctDNA 检测后进一步进行 NGS 或 PCR 测试，以识别各种遗传畸变，如基因缺失或插入、易位、点突变、基因扩增和表观遗传学<sup>15</sup>。这揭示了肿瘤形成背后的驱动因素，但其细节超出了本文的研究范围。

一种旨在肿瘤扩散前实现肿瘤早期检测的特殊液体活检组合测试，已经进行了十多年。据报道，这种测试可以高精度预测 8 种不同恶性肿瘤，中位数 70% 的病例在恶性肿瘤早期被检测出来<sup>16</sup>。虽然血液检测不太可能取代目前的肿瘤筛查方法，但其最大的潜力在于可能实现胰腺癌、卵巢癌、肝癌、胃癌和食管癌的早期检测，通常这些恶性肿瘤被发现时已是晚期。

2020 年进行的一项大型前瞻性探索性试验评估了 10,000 多名年龄在 65 岁至 75 岁之间没有恶性肿瘤病史女性的血液初筛结果。除了标准筛查发现的恶性肿瘤患者以外，26 名患癌女性通过血液初筛发现。研究者表示，“目前我们可以确信的是，对于并不知道患有恶性肿瘤的病人，微创血液测试可以安全地检测几种类型恶性肿瘤”<sup>17</sup>。

目前另一项血液 cfDNA 检测正通过下一代测序进行各种试验，用于评估其对多种恶性肿瘤的检测能力。初期结果显示，

特异性超过 99%，但对 12 种不同阶段特定恶性肿瘤的检出率要低得多<sup>18</sup>。

与此类似，一项为期十年基于每三年采集一次参与者血浆和组织样本进行的研究，应用 DNA 甲基化分析对无症状人群进行恶性肿瘤筛查。该结果显示对 5 种不同类型恶性肿瘤的特异性为 96%。重要的是，无症状参与者在入组 4 年内被确诊为相应恶性肿瘤的检出率达 95%。虽然无法准确定位恶性肿瘤，但该检测（如被证实）仍可成为筛查的首要步骤，如若需要，将提示进行后续诊断检查<sup>18</sup>。

## 基因治疗

基因治疗是一种矫正潜在遗传问题的治疗或预防方法<sup>19</sup>。最近有两种主流的基因疗法登上新闻头条。其中之一替沙仑赛（tisagenlecleucel），是一种为患者个性化定制的单次 CAR-T 细胞免疫疗法。通过一种称为白细胞分离术的专业血液过滤程序提取 T 细胞，然后进行基因重组和编程，再重新输回患者体内，T 细胞识别并破坏肿瘤细胞，最终将肿瘤细胞杀死。这种突破性疗法于 2018 年在澳大利亚治疗商品管理局（TGA）获批，可有效治疗患以下两种侵袭性血癌的患者：

1. 复发或难治性 B 前体急性淋巴细胞白血病（ALL）的儿童和 25 岁以下青少年患者
2. 接受过二线或以上系统性治疗后复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的成年患者

TGA 的批准基于两项突破性临床试验，在这些试验中，该疗法为原本缓解机会微乎其微的患者提供了完全和持续性的缓解率<sup>20</sup>。

<sup>13</sup> National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Next-generation Sequencing; retrieved on 22/06/2022

<sup>14</sup> National Human Genome Research Institute; Fact Sheets about Genomics; retrieved on 22/06/2022

<sup>15</sup> Heidrich, I et al. Liquid Biopsies: Potential and challenges. International Journal of Cancer. 2021; 2021; 148(3): 528-545.

<sup>16</sup> Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, et al. Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science. 2018 Feb 23

<sup>17</sup> Lennon, A. M., et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. Science. 2020. 3;369(6499), eabb9601.

<sup>18</sup> Beer, T.M. Novel Blood-Based Early Cancer Detection: Diagnostics in Development. Am J Manag Care. 2020; 26:S292-S299.

<sup>19</sup> National Library of Medicine; MedlinePlus; What is gene therapy?; retrieved on 22/06/2022

<sup>20</sup> Novartis Media Relations (Novartis Pharmaceuticals); PeterMac Callum Cancer Centre; Novartis Media Release; retrieved on 22/06/2022

另一种基因疗法阿基仑赛 (axicabtagene ciloleucel) , 用于治疗既往接受过二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤或滤泡性淋巴瘤<sup>21</sup>。该疗法对无需后续治疗的患者同样展现了惊人的生存率——数据表明该疗法存在治愈可能<sup>22</sup>。

## 结语

随着基因研究的飞速发展, 恶性肿瘤早期诊断几乎是必然的。消费者将能拥有更好的商业检测机会, 国家内部以及贫富国之间将面临健康不平等加剧的风险。但更有利的是, 恶性肿瘤治疗效果将会有整体改善。

尽管目前美国癌症联合委员会 (AJCC) 等恶性肿瘤分期系统的权威机构仍依赖于 TNM 系统, 但分子遗传学很可能将改变恶性肿瘤的分类方式, 甚至可能导致不同器官系统的分子遗传学重叠。

然而, 保险公司受到各种立法和监管约束, 比如基因编辑暂停, 并可能无法在核保阶段应用预测性组合检测或分子表达谱的结果。在允许的地区, 保险公司需要考虑用最恰当的方式来获取此类信息, 以便在适用的监管框架下使用。

个性化医疗和靶向药物治疗的发展证实了生存期的延长, 符合 12 个月疾病终末期定义的恶性肿瘤可能会越来越少。虽然目前重疾中的恶性肿瘤定义通常仍依赖组织学证据来证实特定恶性肿瘤的诊断, 但液体活检的商业供应可能会导致逆选择行为, 并伴随着早期理赔的发生。从积极的一面来看, 我们预期看到恶性肿瘤幸存者更好的预后及失能持续时间的缩短。值得注意的是, 保险公司似乎有机会利用基因发展设计创新产品, 使客户在保单前、保单内和理赔阶段均能受益。

<sup>21</sup> Kite Pharma; Yescarta; retrieved on 22/06/2022

## 作者



**Monique Esterhuizen**  
Chief Medical Officer  
首席医学官

电话 +612 9251 6911

monique.esterhuizen@hlra.com.au



在 [LinkedIn](#) 上关注我们, 了解最新  
的生命与健康资讯。

hr | equarium

[在 hr | equarium 上查找聚焦遗传学解决方案](#)

## 与此主题相关的 ReCent 医学通讯:

- [多基因风险评估的临床应用](#)
- [基因检测: 它们全都相同吗?](#)
- [低危前列腺癌到底有多“重大”?](#)
- [恶性肿瘤免疫疗法——真将成为“变革者”吗?](#)
- [个人基因检测 \(PGT\), 用户以及寿险业](#)

<sup>22</sup> Sattva S, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017; 377:2531-2544.

## 参考文献

- (1) National Human Genome Research Institute; Date of Retrieval 22/06/2022; The Human Genome Project; Retrieved from: <https://www.genome.gov/human-genome-project>
- (2) Nature Portfolio; Nature; Date of Retrieval 22/06/2022; Cancer Genomics; Retrieved from: <https://www.nature.com/subjects/cancer-genomics#:~:text=Cancer%20genomics%20is%20the%20study,cells%20and%20normal%20host%20cells.>
- (3) Brierley J; National Cancer Institute of Canada Committee on Cancer Staging. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. *CMAJ*. 2006;174(2):155-156. doi:10.1503/cmaj.045113 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1329448/>)
- (4) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Genomic Sequencing; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/genomic-sequencing>
- (5) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Gene Expression Profile; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/gene-expression-profile>
- (6) Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019;49:44-48. Published 2019 Dec 6. doi:10.1016/j.amsu.2019.11.021
- (7) Hamdan D, Nguyen TT, Leboeuf C, Meles S, Janin A, Bousquet G. Genomics applied to the treatment of breast cancer. *Oncotarget*. 2019;10(46):4786-4801. Published 2019 Jul 30. doi:10.18632/oncotarget.27102
- (8) Bao T, Davidson NE. Gene expression profiling of breast cancer. *Adv Surg*. 2008;42:249-260. doi:10.1016/j.yasu.2008.03.002 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2775529/>
- (9) Breastcancer.org; Date of Retrieval 22/06/2022; Oncotype DX Tests; Retrieved from: <https://www.breastcancer.org/screening-testing/oncotype-dx>
- (10) Breastcancer.org; Date of Retrieval 22/06/2022; MammaPrint Test; Retrieved from: <https://www.breastcancer.org/screening-testing/mammaprint-test>
- (11) LabCE; Date of Retrieval 22/06/2022; The History of Liquid Biopsy Assays; Retrieved from: [https://www.labce.com/spg1560905\\_the\\_history\\_of\\_liquid\\_biopsy\\_assays.aspx#:~:text=It%20was%20in%201994%20that,the%20CELLSEARCH%2%AE%20CTC%20test.](https://www.labce.com/spg1560905_the_history_of_liquid_biopsy_assays.aspx#:~:text=It%20was%20in%201994%20that,the%20CELLSEARCH%2%AE%20CTC%20test.)
- (12) Chen, M., Zhao, H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. *Hum Genomics* 13, 34 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0220-8>
- (13) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Next-generation Sequencing; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/next-generation-sequencing>
- (14) National Human Genome Research Institute; Fact Sheets about Genomics; Date of Retrieval 22/06/2022; Polymerase Chain Reaction (PCR) Fact Sheet; Retrieved from: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Polymerase-Chain-Reaction-Fact-Sheet>
- (15) Heidrich I et al. Liquid Biopsies: Potential and challenges. *International Journal of Cancer*. 2021; 148(3): 528-545. <https://doi.org/10.1002/ijc.33217>
- (16) Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, et al. Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018 Feb 23;359(6378):926-930. doi: 10.1126/science.aar3247. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29348365; PMCID: PMC6080308
- (17) Lennon, A. M., et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science*. 2020. 3;369(6499), eabb9601. <https://doi.org/10.1126/science.abb9601>
- (18) Beer, T.M. Novel Blood-Based Early Cancer Detection: Diagnostics in Development. *Am J Manag Care*. 2020; 26:S292-S299.
- (19) National Library of Medicine; MedlinePlus; Date of Retrieval 22/06/2022; What is Gene Therapy?; Retrieved from: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/therapy/genetherapy/#:~:text=Gene%20therapy%20is%20a%20medical,of%20using%20drugs%20or%20surgery.>
- (20) Novartis Media Relations (Novartis Pharmaceuticals); PeterMac Callum Cancer Centre; Novartis Media Release; Date of Retrieval 22/06/2022; Kymriah® (tisagenlecleucel), CAR-T therapy from Novartis, receives TGA approval for treating two aggressive blood cancers; Retrieved from: [https://www.petermac.org/sites/default/files/media-uploads/Kymriah\\_TGA\\_0.pdf](https://www.petermac.org/sites/default/files/media-uploads/Kymriah_TGA_0.pdf)
- (21) Kite Pharma; Date of Retrieval 22/06/2022; Yescarta; Retrieved from: <https://www.yescarta.com/>
- (22) Sattva S, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377:2531-2544. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447

The information provided in this document does in no way whatsoever constitute legal, accounting, tax or other professional advice. While Hannover Rück SE has endeavoured to include in this document information it believes to be reliable, complete and up-to-date, the company does not make any representation or warranty, express or implied, as to the accuracy, completeness or updated status of such information. Therefore, in no case whatsoever will Hannover Rück SE and its affiliated companies or directors, officers or employees be liable to anyone for any decision made or action taken in conjunction with the information in this document or for any related damages. © Hannover Rück SE. All rights reserved. Hannover Re is the registered service mark of Hannover Rück SE.