

肿瘤精准医学的演化

邵营宽¹, 郑雷^{2*}

1. 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤研究所(恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室), 浙江大学医学院附属第二医院乳腺外科, 杭州 310009

2. Department of Oncology, Precision Oncology Program, the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21205, USA

* 联系人, E-mail: Lzheng6@jhmi.edu

精准医学的概念最早是什么时候提出的、是谁首先提出的, 目前尚无定论, 重要的是这一概念贯穿了整个古代和现代医学发展史。有人说是希波克拉底提出的, 但古代行医凭经验, 自然是个体化的。现代临床医学是一门建立在基础理论和系统性总结基础上的科学, 是在大学中设立的一门供学生学习及研究者研究的学科, 也是在研究性医院对住院医师在实践中进一步系统性培训的制度。现代医学要覆盖所有病人群体, 似乎和精准医学的个体化诊治格格不入。但是现代医学的奠基人, 美国约翰霍普金斯医院的4位主要临床学科创始人之一、住院医师培训制度的创始人, 威廉·奥斯勒医生有一句名言: 如果病人之间没有差异, 那么医学就只是一门科学, 而不是一门艺术。他还说一个优秀的医生治疗疾病, 而一个伟大医生的艺术是治疗患有疾病的患者^[1]。这真正概括了精准医学的精髓。时至今日, 这仍然是对精准医学的唯一完美且正确的定义。

1 癌基因的发现开启了肿瘤精准医学

肿瘤精准医学的萌芽从癌基因的发现开始。在此之前, 我们对肿瘤发生机制的认识比较模糊和片面; 直到癌基因的发现, 让我们终于认识到肿瘤的发生具有遗传学基础, 而这个过程是在肿瘤细胞内发生的, 也就是我们说的体细胞突变; 且这个体细胞突变, 可以发生在任何一个肿瘤细胞上^[2]。从此, 肿瘤发生有了统一的机制, 这个机制可以精准定位到某个碱基上。所以, 肿瘤精准医学在当时的定义主要围绕细胞突变, 即使当时因为没有可精准“制导”的针对性治疗而未提到精准医学。在早期, 肿瘤学家脑海里这样定义精准肿瘤学: 只要能找到癌基因, 我们就可以攻克肿瘤了, 而且还是精准地攻克肿瘤, 不会产生化疗的副作用。不得不说, 早期肿瘤精准医学的研究导向忽略了奥斯勒医生精准医学的理念, 也就是每个病人都是不一样。但在当时, 人类基因组还没有被揭示, 癌基因的发现不是件容易的事情。最早期癌基因的发现还是从寻找与病毒基因相关或相似的基因开始的, 这就是第一个癌基因*Src*的发现, 公认它是一个致癌病毒基因^[3,4]。彼时肿瘤学家还在逐渐从肿瘤的病毒致病发生学向肿瘤的自身



郑雷 美国约翰·霍普金斯大学医学院肿瘤学和外科学教授, 癌症中心副主任及多学科消化肿瘤实验室项目主任, 胰腺癌精准医学卓越中心主任。擅长多学科治疗消化肿瘤, 主要研究方向为胰腺癌免疫治疗。创立《胰腺癌年鉴》, 担任多个国际肿瘤研究组织要职, 被认为是胰腺癌免疫治疗临床前和临床研究领域的世界顶级专家之一。

体细胞基因突变的克隆进化发生学上转变, 仍然希望有单基因致病的可能性存在。这种情况确实存在, 但比较少见, 其中一个典型的代表是慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)。CML多由一种染色体易位造成融合基因改变而致病, 也就是我们熟知的*BCR-Abi*融合基因^[5]。所以, 第一个癌基因*Src*的突变并不与人的肿瘤有明确的因果关系, 但激起了对赖氨酸激酶研究的热情, 这就最终促成了第一个小分子靶向药物, 赖氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)的成功研发^[6,7]。而在*BCR-Abi*融合后, 赖氨酸激酶*Abi*被激活, 这是CML的发病分子机制, 所以TKI就变成了CML的特效药, 肿瘤精准医学也才真正开始^[8]。不幸的是, 很多人至今仍把精准医学和基因突变划等号, 另外很多人将精准医学与靶向药的使用画等号, 这都是片面的。

所以精准肿瘤学从癌基因发现之后的很长时间是一个时髦但没有内涵的标题, 这也和第二个癌基因*RAS*发现后^[9,10], 一直没有能够研发出有效的靶向药有关。*RAS*基因突变是第一个和人类肿瘤相关的癌基因突变, 在多种实体肿瘤中均为最常见^[11,12]。由于针对*RAS*突变基因的产物无法成功研制出抑制剂, 所以精准医学在很多肿瘤上的发展是停滞的。但是随着肺癌中罕见出现的变异逐个有靶向治疗药物后, 肿瘤精准医学有了充实的发展, 达到了第一个里程碑。精准医学的第二个里程碑应该是微卫星不稳定性 and 错配修复功能

缺失成为第一个跨肿瘤的治疗选择生物标记物,即免疫检查点抑制剂使用的指征。从此,肿瘤的分型不一定从临床和病理出发,而可以以生物标记物来分型。又如,PARP抑制剂最初针对*BRCA1/2*突变的乳腺癌病人开发,但目前的研究结果表明其对广义同源重组修复缺陷肿瘤患者的治疗也是有效的。因而,很多罕见变异的靶向药确立了跨肿瘤使用的指征。精准肿瘤学的第三个里程碑在哪里,我们还不得而知,但随着*KRAS* G12C的抑制剂的成功研发,以及一系列*KRAS* G12D及广谱*KRAS*突变的抑制剂的研制,精准医学已发展到了一个新的层次。

2 实体肿瘤的多阶段多基因发展模型支持个体化治疗的必要性

在癌基因发现后,对于单个癌基因突变能否致癌一直存在争议。这就像是精准医学的左右手互搏。如果单个癌基因可以致癌,那么我们就可以针对单一靶点精准地治疗;但是另一方面,我们机体似乎又有遗传机制来决定我们是否对癌症易感,易感基因也是多种的;这样一来,每个个体患肿瘤的几率不同,这就是精准医学又是个体化治疗,又不得不针对不同个体不同靶点进行治疗。其实,这两个不同层面是可以互相协调的。此外,从遗传性的肿瘤易感人群中发现了抑癌基因如*RB*、*p53*,以及后来的*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*等。因此,肿瘤既有癌基因功能获得性突变,又有抑癌基因的功能丧失性变异,搭建起实体肿瘤发生的多阶段多基因变异模型^[13],每个病人在肿瘤发展的多阶段中可以有各种不同基因的突变(图1)。

大肠癌(结直肠癌)的发生发展与多个关键基因突变密切相关,这些基因包括*APC*、*KRAS*、*TP53*以及*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*和*PMS2*等,它们分别在癌症的不同机制和遗传背景中发挥重要作用。值得一提的是,郑树教授研究团队是中国国内最早研究大肠癌抑癌基因的团队之一,构建了基于大肠癌的多阶段多基因变异模型^[14-16]。郑树教授团队通过

结直肠癌减式杂交文库获得了46个大肠癌中低表达或不表达但在正常黏膜表达的cDNA克隆,部分测序,对照GenBank数据,36个克隆与免疫球蛋白同源,9个克隆同源性50%~55%,另有5例同源性极低,分别以“SNC”冠名。其中对*SNC6*(*ST13*)、*SNC19*(*ST14*)、*SNC73*、*SNC66*、*SNC90*这些与大肠癌相关、在大肠癌低表达的基因进行了结构、表达与功能研究^[17,18]。*ST13*(suppression of tumorigenicity 13)蛋白,也被称为Hsp70-interacting protein (HIP),是一种分子伴侣蛋白,参与蛋白质折叠和稳态维持。对配对大肠癌组织和相应正常组织*ST13*蛋白表达进行定量分析,发现*ST13*蛋白在同样一大肠癌患者的癌组织和正常组织中均有表达,但表达量有显著性差异,大肠癌组织低于相应正常组织,与*ST13*核酸表达结果一致,后续研究表明*SNC6/ST13*与热休克蛋白有关,具有促凋亡作用^[19,20]。*SNC19/ST14*是丝氨酸蛋白酶家族成员与肿瘤转移相关^[21],*SNC73*及66均与IgA同源,证实了大肠黏膜上皮可表达免疫球蛋白^[22]。

抑癌基因的发现极大推动了针对肿瘤的分子治疗,即通过基因工程技术将抑癌基因导入肿瘤细胞中。尽管几乎所有的抑癌基因都显示有抑癌作用,但许多实验表明,重新导入抑癌基因产生的肿瘤抑制作用主要通过转染本身操作产生的细胞毒性发挥作用,真正通过放回一个拷贝来验证抑癌基因作用的严格实验很少^[23]。有些抑癌基因即使被导入一个拷贝,仍然无法抑制肿瘤的发展。这表明,有些抑癌基因是肿瘤的易感基因,它们的功能通常是在于DNA的损伤修复,这一认识为肿瘤精准治疗的几个重要途径奠定了基础^[24]。然而,在临床前试验中成功抑制肿瘤发展的抑癌基因,比如*P53*的基因治疗,因其安全性隐患而停滞不前。大多数抑癌基因在肿瘤发展晚期起作用,即使将他们重新导入肿瘤细胞中疗效也有限。在21世纪的第一个十年中有很多肿瘤的精准治疗分子靶向药物研发,但实体瘤的精准治疗并不顺利。然而,这十年间,肿瘤精准治疗的概念发生了突破性改变:从基因或通路角度的靶向药物研发,转变为先开发有效的治疗方式,再精准地选择患者。前者,会被未能研发出靶向药物,或被药物

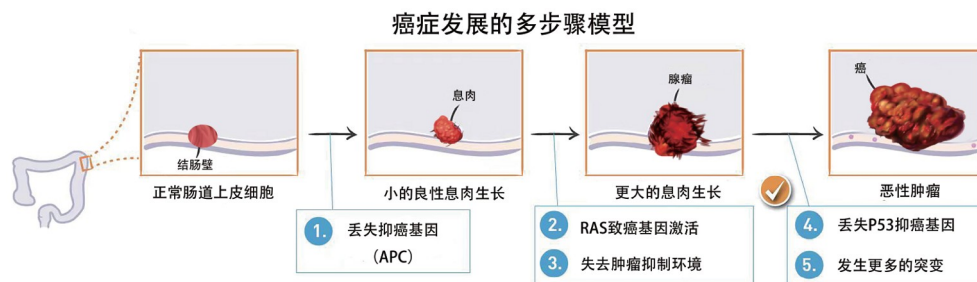


图1 以大肠癌为例,癌症发展的多步骤模型,从左侧正常肠道上皮细胞丢失抑癌基因开始,致癌基因的激活与肿瘤抑制环境的丢失导致结肠息肉发展为腺瘤,进一步恶变为癌

Figure 1 Using colorectal cancer as an example, a multi-step model of cancer development, starting from the loss of tumor suppressor genes in normal intestinal epithelial cells on the left, activation of oncogenes, and loss of tumor suppressor environment leading to the development of colon polyps into adenomas, further progressing into carcinomas

脱靶或耐药所困扰；而后者，在临床研发过程中就不断在提高选择有效病人的精准率上，极大地推动了精准医学的发展。

2017年由郑树教授团队的丁克峰教授牵头，“十三五”国家重点研究项目“结直肠癌专病队列研究”在杭州启动，研究整合高危人群和临床队列，收集结直肠癌及其癌前病变全疾病谱生物样本库，构建与之匹配的包括流行病学、临床诊治以及结局随访等综合信息的数据库，并搭建互联互通生物样品和大数据共享平台。项目的实施将为中国提供有关结直肠癌诊疗的权威数据和优质生物资源，从而建立起具有中国特色的结直肠癌精准防治体系，真正地惠及广大患者和人民群众。美国临床癌症协会2024年会(American Society of Clinical Oncology, ASCO 2024)展示了团队关于“早期结直肠癌术后MRD阳性患者接受CAPEOX辅助治疗对比观察的随机对照临床研究”(NCT05699746, CAREME研究)的结果，推动基于液体活检的ctDNA-MRD检测在早期结直肠癌患者的应用。

3 肿瘤精准医学的概念转变由治疗药物的进步而驱动

肿瘤的精准治疗起源于乳腺癌和前列腺腺癌的激素治

疗。乳腺癌有成功的分子分型，在临床上也被应用^[25]，但乳腺癌的分子亚型，实际上对应的是雌/孕激素受体阳性、HER2阳性或三阴乳腺癌的临床分型^[26]。前两个亚型有靶向治疗的药物，而三阴乳腺癌原先只有化疗，现在也有针对性的药物，但这些药物不是针对三阴乳腺癌特异研发，而是因为在为PARP抑制剂选择敏感病人的时候，发现三阴乳腺癌中有BRCA1/2突变或广义同源重组修复缺陷(HRD)的患者对此药物敏感。类似地，三阴乳腺癌病人对免疫检查点抑制剂敏感，免疫检查点抑制剂也不是特异为三阴乳腺癌研发。在乳腺癌有了更多药物选择后，这些药物也逐渐有了更加精准选择病人亚群，也同时使得更新的分子分型方式得以应用(图2)^[27]。

盲目的分子分型并不能提高肿瘤精准治疗。近10年来，有很多针对大肠癌^[28,29]和胰腺癌^[30]的分子分型，有从基因表达谱角度，也有从蛋白质谱的角度，但都没有取得如同乳腺癌同等价值的分子分型。原因之一就是没有与靶向治疗的病人亚群相对应。这样的精准医学的研究得到的是一个模糊而且昂贵的生物标记物模型，即使是用于预测对化疗的敏感性，特异性亦不高^[31]，很难确定预测的是预后还是化疗的敏感度。相反，非小细胞肺癌的亚型分得很细，和它有很多针对性的靶向治疗有关。几乎每一类靶向药物都明确对应一个以突变

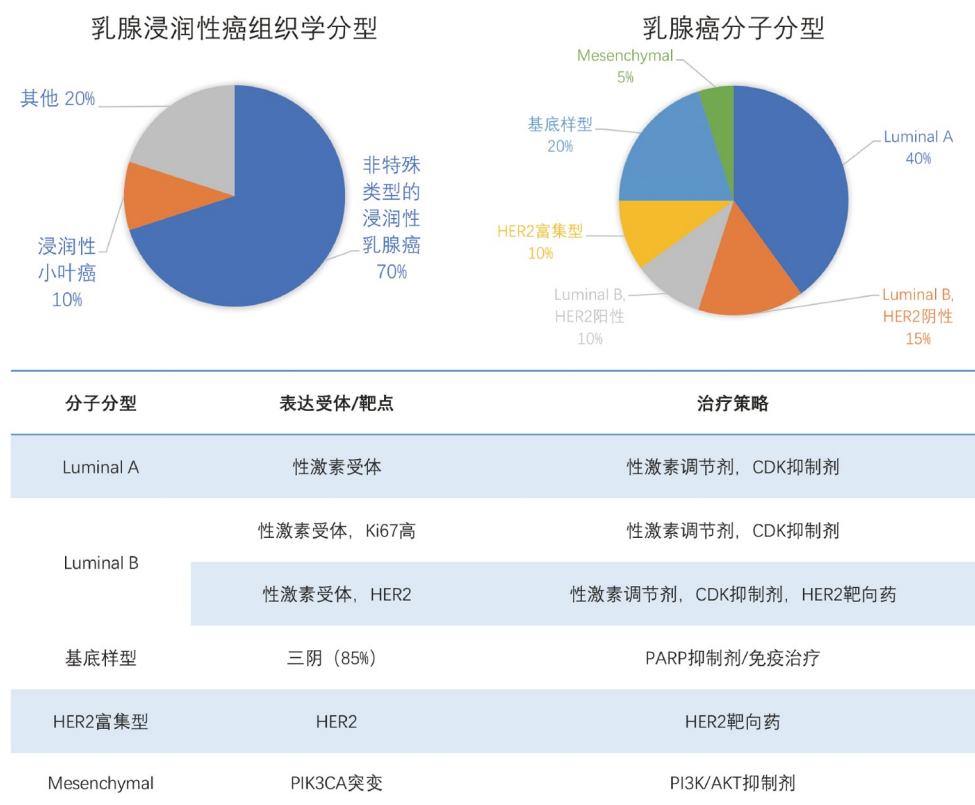


图2 乳腺癌浸润性癌病理学分型与分子分型比例，及其对应治疗靶点与治疗药物

Figure 2 Proportions of pathological classification and molecular subtypes of invasive breast cancer, along with corresponding therapeutic targets and drugs

为分型的非小细胞肺癌的亚型,即使病人数目不高,相应的靶向治疗作为首选治疗方案是非常明确的(图3)。如果没有靶向治疗,则是免疫治疗。而使用免疫治疗的病人,也由肿瘤的PD-L1表达水平来决定是免疫检查点抑制剂单独用药,还是和化疗合并使用。所以,非小细胞肺癌的亚型是根据治疗方案来划分的^[32]。

4 肿瘤精准医学从治疗肿瘤向治疗病人转化

肿瘤精准治疗初始关注如何做到药物的精准“制导”。例如,针对癌基因突变或肿瘤发展分子通路的小分子靶向治疗,然而做不到肿瘤的特异性是其失败的主要原因。单克隆抗体药物因特异性因更有保障而兴起。这些研究虽然很重要,却忽视了病人机体在抗肿瘤中的作用,但无法忽视肿瘤细胞是如何逃逸机体免疫系统的监视。很长时间以来,肿瘤学家不

认为免疫系统在肿瘤发生中起主要作用。通常认为机体的免疫系统对肿瘤的抗原是耐受的,而我们长期以来忽视的是这个耐受很大程度是肿瘤细胞诱导机体免疫细胞而发生的免疫逃逸。从肿瘤起始开始,免疫系统就在试图清除肿瘤;在某个阶段,还可以保持一个“势均力敌”平衡;但是,最终,免疫系统被迫允许肿瘤细胞逃逸^[33](图4)。其中一个原因就是免疫细胞的效应T细胞被耗竭了。这个耗竭过程,是由肿瘤细胞诱导发生的,比如通过表达PD-L1来结合T细胞上的PD-1受体而实现的^[34]。当针对这个机制的第一部分,也就是免疫系统是如何对自身抗原产生耐受的研究中发现了CTLA-4后,它的抑制性单克隆抗体成为了第一个免疫检查点抑制剂^[35]。CTLA-4单抗由于毒性较大并没有得到足够的重视,但随着PD-1及PD-L1抗体的出现^[36,37],肿瘤的治疗产生了革命性突破。免疫治疗,作为一个系统性治疗,不仅仅延长了病人的中位生存,更提高了长期生存的几率。免疫治疗的成功不仅不

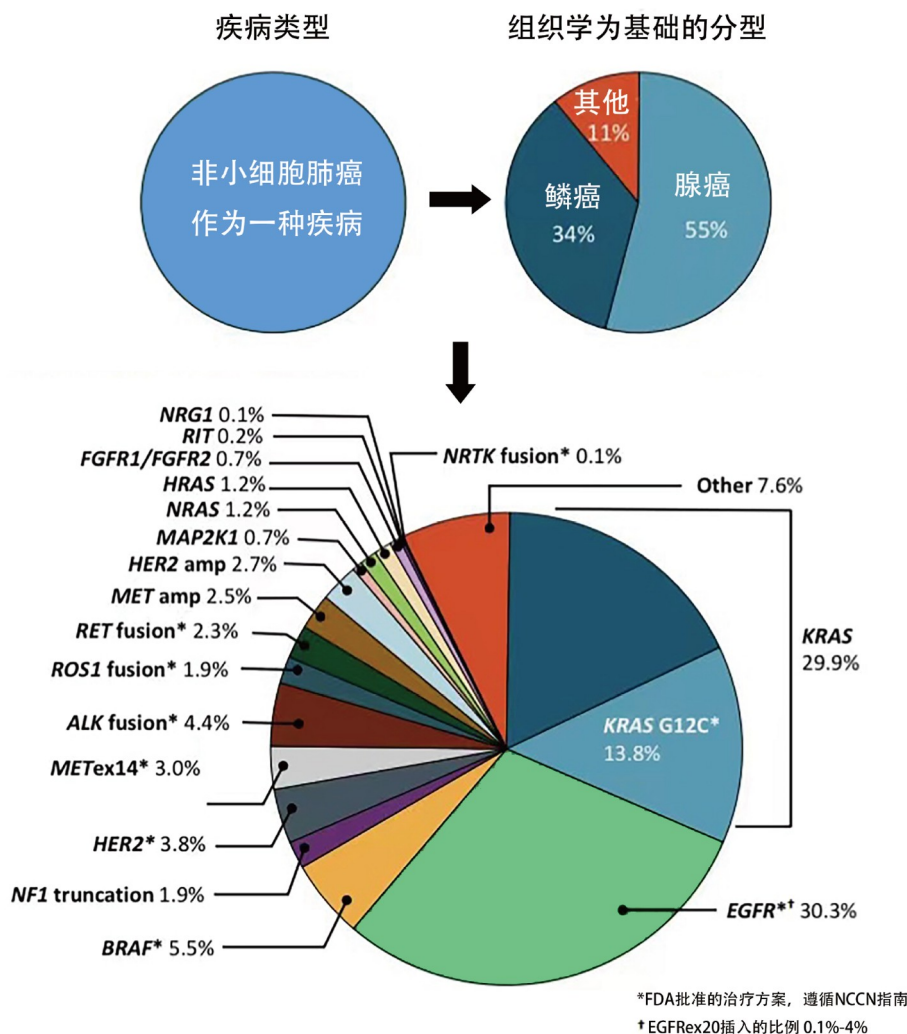


图3 肺癌组织学为基础的分型与基因突变为基础的分子分型比例

Figure 3 Proportions of lung cancer classification based on histology and molecular subtypes based on genetic mutations

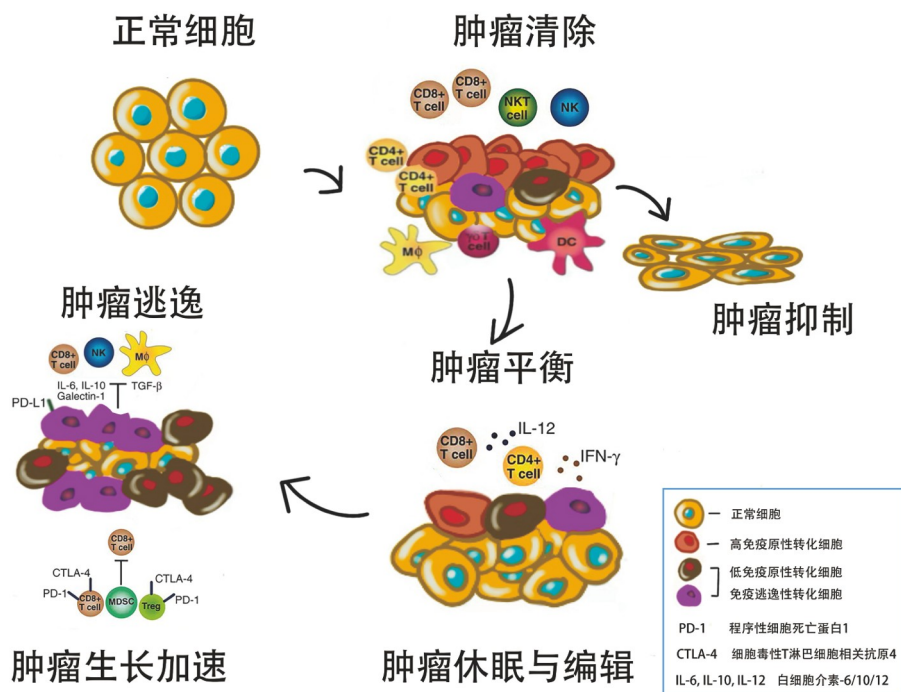


图 4 肿瘤微环境中的肿瘤与免疫平衡变化示意图

Figure 4 Schematic representation of the changes in tumor-immune balance within the tumor microenvironment

是对精准医学的挑战,而是把精准医学进一步升华,也就是帮精准医学从精准治疗疾病转化成通过治疗病人来治疗肿瘤这个奥斯勒医生的最初理念上。随后,在针对那些病人对免疫检查点抑制剂敏感的研究中,微卫星不稳定性高的肿瘤,霍奇金淋巴瘤,以及高突变负荷(tumor mutational burden-high, TMB-H)的肿瘤被确定为对PD-1或PD-L1抗体敏感的肿瘤^[38]。

5 如何在免疫治疗不敏感也缺少靶向治疗的靶点的肿瘤上取得精准医学的突破

现今,靶向治疗在免疫治疗遭遇瓶颈时又一次产生了突破性进展,这就是上述提到的KRAS突变基因产物抑制剂的研发。今后,随着人工智能的发展,靶向药物的研发会飞速发展。我们对肿瘤的微环境知之甚少,而肿瘤细胞除了自己具备可塑性外^[39],一定会利用它的微环境所具备的可塑性来重塑微环境,以符合它生长和转移的需要。而微环境的可塑性是由肿瘤宿主,也就是病人的机体来决定的。也就是说,微环境的可塑性是可以主动干预的。如果我们能针对个体病人肿瘤微环境的可塑性予以干预,使得它不被肿瘤细胞所重塑,或者在被肿瘤细胞重塑后逆转过来,肿瘤细胞就或者无法生存,或者对治疗包括免疫治疗变得敏感,或者即使它重塑自己以耐受靶向治疗,使其无法在一个不利于自己的微环境里继续生存。

免疫治疗发展的关键是找到有效干预肿瘤微环境的手段,包括了肿瘤微环境中的免疫细胞,包括巨噬细胞、粒细

胞等在内的治疗方式^[40-42]。这些治疗方式既可能使得肿瘤对免疫检查点抑制剂或其他T细胞治疗手段敏感,也可能解决目前肿瘤对靶向治疗快速耐药的问题。例如对于RAS突变/MSS型转移的结直肠癌患者,当前有效的治疗方案有限,患者预后差,生存时间短,郑树教授团队的袁瑛教授开展了一项免疫检查点抑制剂联合抗血管生成药物贝伐珠单抗加Ca-peOx(奥沙利铂和卡培他滨)一线治疗该类患者的临床研究(BBCAPX-II研究)^[43],2024 ASCO大会上报告了该研究的生存数据,全分析集的中位PFS为17.9个月,肝转移患者的中位PFS为23.7个月,表现出良好的疗效和可控的安全性。

6 展望

对于肿瘤精准治疗及肿瘤复发转移分子标志物转化研究,郑树教授提出“研究的一般过程包括高通量数据处理基础上的分子标志物发掘,分子功能的鉴定,单中心小样本验证和多中心大样本的确认等四个关键步骤”^[44]。未来,多组学和单细胞分析等新型技术有望为现代肿瘤精准医学带来重大革新。一方面,通过对肿瘤组织及其微环境的多组学分析,可以在DNA、RNA、表观组、蛋白组等多个层次上全面刻画肿瘤的遗传异质性。另一方面,利用单细胞分析技术对肿瘤组织进行研究,可以精确描绘肿瘤免疫微环境的组成,发现潜在的免疫治疗靶点。通过整合多组学数据,并结合人工智能技术,制定和开发个性化疗法,有望实现肿瘤精准医学的终极目标。

致谢 国家自然科学基金(82172600, 82473478)资助

推荐阅读文献

- 1 Ronen G M, Kraus de Camargo O, Rosenbaum P L. How can we create osler's "great physician"? Fundamentals for physicians' competency in the Twenty-first Century. *MedSciEduc*, 2020, 30: 1279–1284
- 2 Martincorena I, Campbell P J. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science*, 2015, 349: 1483–1489
- 3 Huebner R J, Todaro G J. Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1969, 64: 1087–1094
- 4 Czernilofsky A P, Levinson A D, Varmus H E, et al. Nucleotide sequence of an avian sarcoma virus oncogene (*src*) and proposed amino acid sequence for gene product. *Nature*, 1980, 287: 198–203
- 5 Rowley J D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. *Nature*, 1973, 243: 290–293
- 6 Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, et al. Inhibition of the abl protein-tyrosine kinase *in vitro* and *in vivo* by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res*, 1996, 56: 100–104
- 7 Druker B J, Talpaz M, Resta D J, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1031–1037
- 8 Longo D L. Imatinib changed everything. *N Engl J Med*, 2017, 376: 982–983
- 9 Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3: 459–465
- 10 Harvey J J. An unidentified virus which causes the rapid production of tumours in mice. *Nature*, 1964, 204: 1104–1105
- 11 Perucho M, Goldfarb M, Shimizu K, et al. Human-tumor-derived cell lines contain common and different transforming genes. *Cell*, 1981, 27: 467–476
- 12 Shih C, Weinberg R A. Isolation of a transforming sequence from a human bladder carcinoma cell line. *Cell*, 1982, 29: 161–169
- 13 Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu V E, et al. Cancer genome landscapes. *Science*, 2013, 339: 1546–1558
- 14 Huang J, Papadopoulos N, McKinley A J, et al. APC mutations in colorectal tumors with mismatch repair deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 9049–9054
- 15 Huang J, Zheng S, Jin S H, et al. Apc mutation analysis in sporadic colorectal cancer. *Chin J Oncol*, 1996, 18: 415–418
- 16 Zheng S, Cao J, Geng L Y, et al. Structure and expression of colorectal cancer related immunoglobulin novel gene *snc73*. *Nat Med J China*, 2001, 81: 485–488
- 17 Cao J, Cai X, Zheng L, et al. Characterization of colorectal-cancer-related cDNA clones obtained by subtractive hybridization screening. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1997, 123: 447–451
- 18 Zheng S, Cai X H, Cao J, et al. Application of subtractive hybridization in screening for colorectal cancer negatively related genes. *Nat Med J China*, 1997, 77: 256–259
- 19 Mo Y Q, Zheng S, Shen D J, et al. Differential expression of *hsu17714* gene in colorectal cancer and normal colonic mucosa. *Chin J Oncol*, 1996, 18: 241–243
- 20 Shao J M, Zheng S, Peng J. Preparation and identification of the monoclonal antibody against colorectal-cancer-related gene *st13*. *J Pract Oncol*, 2001, 16: 304–306
- 21 Ge W, Hu H, Ding K, et al. Protein interaction analysis of ST14 domains and their point and deletion mutants. *J Biol Chem*, 2006, 281: 7406–7412
- 22 Hu J B, Deng Y C, Zheng S. Expression of novel immunoglobulin gene *snc73* in human cancer and its significance. *Chin J Oncol*, 2002, 24: 38–40
- 23 Dow L E, O'Rourke K P, Simon J, et al. Apc restoration promotes cellular differentiation and reestablishes crypt homeostasis in colorectal cancer. *Cell*, 2015, 161: 1539–1552
- 24 Sherr C J. Principles of tumor suppression. *Cell*, 2004, 116: 235–246
- 25 Goldhirsch A, Wood W C, Coates A S, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol*, 2011, 22: 1736–1747
- 26 Koboldt D C, Fulton R S, McLellan M D, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2012, 490: 61–70
- 27 Cerma K, Piacentini F, Moscetti L, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: From biology to clinical challenges. *Biomedicines*, 2023, 11: 109
- 28 Zhang B, Wang J, Wang X, et al. Proteogenomic characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*, 2014, 513: 382–387
- 29 Vasaikar S, Huang C, Wang X, et al. Proteogenomic analysis of human colon cancer reveals new therapeutic opportunities. *Cell*, 2019, 177: 1035–

1049.e19

- 30 Cao L, Huang C, Cui Zhou D, et al. Proteogenomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell*, 2021, 184: 5031–5052.e26
- 31 Werner H M J, Mills G B, Ram P T. Cancer Systems Biology: A peek into the future of patient care? *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11: 167–176
- 32 Ettinger D S, Wood D E, Aisner D L, et al. NCCN guidelines® insights: Non–small cell lung cancer, version 2.2023. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2023, 21: 340–350
- 33 Hegde P S, Chen D S. Top 10 challenges in cancer immunotherapy. *Immunity*, 2020, 52: 17–35
- 34 Chen L, Han X. Anti–PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *J Clin Invest*, 2015, 125: 3384–3391
- 35 Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol*, 2013, 24: 75–83
- 36 Brahmer J R, Tykodi S S, Chow L Q M, et al. Safety and activity of anti–PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366: 2455–2465
- 37 Topalian S L. Targeting immune checkpoints in cancer therapy. *JAMA*, 2017, 318: 1647–1648
- 38 Chamoto K, Yaguchi T, Tajima M, et al. Insights from a 30-year journey: Function, regulation and therapeutic modulation of PD1. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23: 682–695
- 39 Pérez-González A, Bévart K, Blanpain C. Cancer cell plasticity during tumor progression, metastasis and response to therapy. *Nat Cancer*, 2023, 4: 1063–1082
- 40 Mempel T R, Lill J K, Altenburger L M. How chemokines organize the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24: 28–50
- 41 Zhao G, Zhang Y, Xu C F, et al. *In vivo* production of CAR-T cells using virus-mimetic fusogenic nanovesicles. *Sci Bull*, 2024, 69: 354–366
- 42 Yao R, Gao X, Yu J, et al. Tumor deposits in colorectal and gastric cancers. *Med Plus*, 2024, 1: 100025
- 43 Fang X, Zhu N, Zhong C, et al. Sintilimab plus bevacizumab, oxaliplatin and capecitabine as first-line therapy in RAS-mutant, microsatellite stable, unresectable metastatic colorectal cancer: An open-label, single-arm, phase II trial. *eClinicalMedicine*, 2023, 62: 102123
- 44 Zheng S. Translational research of metastatic colorectal cancer. *Chin J Colorec Dis*, 2013, 2: 2–5

Summary for “肿瘤精准医学的演化”

The evolution of precision oncology

Yingkuan Shao¹ & Lei Zheng^{2*}

¹ Cancer Institute (Key Laboratory of Cancer Prevention and Intervention, China National Ministry of Education, Key Laboratory of Molecular Biology in Medical Sciences, Zhejiang Province, China), The Breast Oncology and Surgery Department, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China;

² Department of Oncology, Precision Oncology Program, the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21205, USA

* Corresponding author, E-mail: Lzheng6@jhmi.edu

Precision medicine was conceived with the birth of modern clinical medical sciences, epitomizing the progress of contemporary medicine. Precision oncology has emerged as the pinnacle of cancer diagnosis and treatment rather than a subspecialty. This evolution can be traced to the discovery of oncogenes and tumor suppressor genes, which provided precise targets for cancer diagnosis and treatment. Initially, oncogene discovery provided a genetic basis for cancer development, leading to the concept of precision oncology, though effective targeted therapies were not yet available. The progression of precision oncology has hinged on advancements in cancer treatment, especially targeted therapies and immunotherapies. These therapies, designed to attack specific molecular mechanisms within cancer cells or their microenvironment, have refined our understanding of cancer subtypes, enabling more precise diagnosis and treatment. The concept of precision medicine extends beyond merely matching treatments to genetic mutations. It includes recognizing the unique genetic landscape of each patient's tumor, informed by advances in genomic sequencing and molecular diagnostics. This has allowed for more sophisticated cancer subtyping, leading to personalized treatment plans. Despite this, the journey has not been without challenges. For example, while RAS gene mutations were identified early on, effective inhibitors for these mutations remained elusive for decades, stalling progress in some cancer types. Precision oncology also acknowledges the multi-stage, multi-gene model of solid tumor development, which underscores the necessity for individualized treatment. Discoveries like the tumor suppressor genes RB, p53, and BRCA1/2 highlighted the complex interplay of genetic factors in cancer development and the need for targeted therapeutic strategies. Recent years have seen significant milestones in precision oncology. The identification of biomarkers such as microsatellite instability (MSI) and homologous recombination deficiency (HRD) has provided new targets for immunotherapies and PARP inhibitors, respectively. These biomarkers have enabled the application of targeted therapies across different cancer types, furthering the reach of precision oncology. Additionally, the development of KRAS inhibitors represents a new frontier in targeting previously “undruggable” mutations. The field has also shifted towards integrating patient-specific factors into treatment plans, recognizing that effective cancer treatment must consider the patient's overall biology, including their immune system's role in combating cancer. The advent of immune checkpoint inhibitors, such as PD-1/PD-L1 antibodies, revolutionized cancer therapy by enhancing the body's immune response against tumors. These treatments have extended patient survival and underscored the importance of treating the patient, not just the disease. Looking ahead, the future of precision oncology lies in further refining these approaches and overcoming current limitations. For cancers lacking effective targeted therapies or immunotherapy sensitivity, ongoing research into the tumor microenvironment and host interactions holds promise. Interventions that modify the tumor microenvironment to enhance treatment response are an area of active investigation, potentially unlocking new therapeutic avenues. Precision oncology continues to evolve, driven by advancements in genomics, molecular biology, and immunology. The ultimate goal is to tailor cancer treatment to each patient's unique genetic and biological profile, maximizing therapeutic efficacy and minimizing adverse effects. This personalized approach represents the true essence of precision medicine, aligning with the historical vision of treating the patient as an individual.

precision medicine, oncogenes, tumor suppressor genes, tumor-targeted therapy, tumor microenvironment, immunotherapy

doi: [10.1360/TB-2024-0081](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0081)