

特定基因突变检测在乳腺癌个性化治疗中的研究进展

高广敬
新河县人民医院，河北 邢台 055650

摘要：特定基因突变检测作为乳腺癌个性化治疗方案制定的基础工具，正不断突破传统检测局限，成为指导临床用药决策的重要依据。乳腺癌个性化治疗领域是推进基因检测临床应用转化的重点方向，深入研究特定基因突变检测技术在个性化治疗中的实践应用，对于优化治疗方案选择具有重要指导意义。现阶段特定基因突变检测在临床转化过程中仍面临检测标准化、医保覆盖范围及应用规范化等瓶颈。因此应在明确特定基因突变检测指导个性化治疗价值的基础上，通过提升检测准确性，扩大医保覆盖、完善临床应用规范和建立标准化体系等措施，为特定基因突变检测在乳腺癌个性化治疗中的应用探索科学有效的实施策略。

关键词：基因突变检测；乳腺癌；个性化治疗；临床应用

Research Progress on Specific Gene Mutation Detection in Personalized Treatment of Breast Cancer

Gao,Guangjing
Xinhe General Hospital, Xingtai, Hebei, 055650, China

Abstract: As a fundamental tool for formulating personalized treatment plans for breast cancer, specific gene mutation detection is continuously breaking through traditional testing limitations and becoming a crucial basis for clinical medication decisions. The field of personalized breast cancer treatment represents a key direction for advancing the clinical application of genetic testing. In-depth research on the practical application of specific gene mutation detection technologies in personalized treatment holds significant guiding value for optimizing treatment selection. Currently, the clinical translation of specific gene mutation detection still faces bottlenecks such as standardization of testing, insurance coverage, and clinical application norms. Therefore, based on clarifying the value of specific gene mutation detection in guiding personalized treatment, scientific and effective implementation strategies should be explored through improving detection accuracy, expanding insurance coverage, refining clinical application standards, and establishing standardized systems.

Keywords: Gene mutation detection; Breast cancer; Personalized treatment; Clinical application

DOI: 10.62639/sspehe36.20250103

乳腺癌个性化治疗研究正经历从经验用药向精准施治的重大转变。特定基因突变检测是指运用新一代测序、数字 PCR 等高通量分子诊断手段，系统识别乳腺癌相关基因的结构与功能变异，为临床治疗决策提供分子水平证据。这一转变正是源于特定基因突变检测技术的突破性发展。近年来，基于特定基因突变检测的个性化治疗在多个领域取得显著进展，实现了靶向药物的精准匹配，优化了辅助治疗方案，提升了预后评估准确度，建立了耐药监测体系。这些进展使得乳腺癌治疗方案日趋个体化，有效提升了临床获益。然而，从检测技术标准化到临床应用规范化，个性化治疗体系仍面临诸多瓶颈。据此，系统探讨特定基因突变检测推动个性化治疗进展的现状、瓶颈及优化策略，将为提升乳腺癌患者生存质量和临床预后提供实践指导。

一、特定基因突变检测在乳腺癌个性化治疗中的应用进展

分子诊断技术进步推动乳腺癌治疗进入精准医学时代。其中，特定基因突变检测作为关键技

术支撑，在靶向药物选择、疗效预测、预后评估等领域发挥重要作用。特定基因突变检测在靶向药物选择、疗效预测、预后评估等乳腺癌个性化治疗领域取得显著应用成果，系统分析其临床应用现状、医保覆盖情况及转化实践进展，对完善乳腺癌个性化治疗体系具有重要科学价值。

（一）检测技术的临床应用现状

特定基因突变检测在乳腺癌精准诊疗领域的应用反映了分子病理向临床实践转化的重要突破^[1]。这项检测技术通过系统分析乳腺癌患者的基因变异特征，为临床诊疗决策提供了精准的分子病理依据。一是，在治疗前评估环节，BRCA1/2 基因突变检测已成为指导 PARP 抑制剂用药的标准流程，PIK3CA 基因检测结果直接影响 α 特异性 PI3K 抑制剂的临床选择。研究表明，Alpelisib 联合氟维司群治疗 PIK3CA 突变的晚期或转移性乳腺癌患者的中位无进展生存期显著延长（11.0 个月 vs 5.7 个月， $P<0.001$ ）^[2]。HER2 基因扩增分析为曲妥珠单抗等靶向药物的精准应用奠定基础，TP53 基因突变检测助力临床医生评估患者对化疗敏感性。二是，在治疗过程监测中，通过动态监测 ESR1、PIK3CA 等关键基因的突变状

（稿件编号：EHE-25-3-17002）

作者简介：高广敬（1975-），女，汉族，河北邢台人，新河县人民医院，副主任技师，本科学历。研究方向：医学检验。

态变化, 实现治疗反应的实时评估, 帮助临床医生及时调整内分泌治疗方案的选择, 同时监测耐药相关基因的出现时间及突变丰度变化趋势。

(二) 检测项目的医保覆盖情况

乳腺癌个性化治疗效果的提升与基因检测项目的可及性密不可分, 医疗保障政策的完善程度直接影响着患者获得精准治疗的机会。一是, 各省市医保目录正逐步扩大基因检测项目的报销范围, 其中 BRCA1/2、HER2 等主要致病基因突变检测已实现较高的报销比例, 其中三线以上城市医保报销比例达到 70% 以上, 基层医疗机构报销比例则在 50% 左右, 部分省份积极提升基因检测的医保覆盖。根据 2024 年医保政策更新, 北京市已将 PIK3CA 基因检测纳入医保报销范围, 报销比例达 80%, 有效减轻患者经济负担, 大型三甲医院的检测费用纳入单病种限额管理, 体现了分级诊疗政策对基因检测的支持力度。二是, 医保目录动态调整扩大基因检测项目覆盖范围, PIK3CA、TP53 等新型检测项目在京津沪等地区纳入医保目录, 循环肿瘤 DNA 检测等技术已获多个省份医保认可, 肿瘤靶向用药所需的配套基因检测项目位列各地医保优先准入序列, 检测费用按单次住院合并计算报销额度。

(三) 检测结果的临床转化进展

特定基因突变检测结果向临床治疗决策转化标志着乳腺癌精准医疗迈入新阶段。一是, 基因检测数据库建设推动个性化治疗方案制定更加规范化, 多中心研究数据显示 BRCA1/2 突变型转移性乳腺癌患者接受奥拉帕利治疗后无进展生存期较标准化疗显著延长, 研究显示, inavolisib 作为新型 PI3K α 抑制剂, 在 III 期临床 INAVO120 研究中, 显著延长中位 PFS 达 7.7 个月 (分层 HR=0.43, 95%CI 0.32~0.59; P<0.0001), 降低 57% 的疾病进展或死亡风险, HER2 基因扩增检测为曲妥珠单抗等抗体药物临床应用提供了重要分子指标。二是, 基因检测结果已成为判断预后风险分层的重要依据, 研究表明 TP53 基因不同类型突变与化疗敏感性存在多样化关联模式, ESR1 基因突变检测为评估内分泌治疗耐药风险提供分子水平证据, 循环肿瘤 DNA 定量监测技术展现出早期识别复发转移风险的应用潜力。联合多基因突变特征分析能更全面地评估治疗反应和预后风险, 基于 NGS 技术的突变谱分析为制定个性化治疗策略积累了丰富的循证医学证据。

二、特定基因突变检测在乳腺癌个性化治疗中面临的主要瓶颈

特定基因突变检测通过提供精准的分子诊断信息, 已成为推动乳腺癌个性化治疗的关键工具。伴随检测技术应用范围不断拓展, 其准确性、医保覆盖及临床应用转化等方面显现出系列瓶颈问题, 制约着乳腺癌个性化治疗的深入发展。

(一) 检测技术的准确性与重复性问题

特定基因突变检测作为精准医疗关键环节, 其技术本身仍面临准确性与重复性方面的重要瓶

颈。一方面, 现有检测技术在样本质量要求、检测灵敏度等方面存在局限, BRCA1/2 基因多重变异位点的识别准确率受组织样本采集时机及保存条件影响显著, 循环肿瘤 DNA (ctDNA) 含量低于检测阈值导致分析敏感度降低, PIK3CA 基因低丰度突变的检出率在不同实验室间存在 10%~30% 的波动^[3]。当样本突变丰度低于 1% 时, 主要受 DNA 提取方法和测序深度影响, 尤其在血液样本中更易出现假阴性, 循环肿瘤 DNA 检测对微量突变的捕获能力尚未达到临床应用标准, 尤其在早期乳腺癌患者中检测敏感性不足。另一方面, 检测结果的重复性问题日益凸显, 同一患者的基因突变检测结果在不同医疗机构间出现差异, HER2 基因拷贝数判读标准不统一导致结果不一致, 实验室间基因变异解读标准存在偏差, TP53 基因突变的分型解读在各检测平台间缺乏同质性, 核酸提取效率与测序覆盖深度的差异显著影响突变位点的检出灵敏度, 实验室质控体系不完善造成检测数据可比性降低, 影响临床医生对检测报告的准确判读。

(二) 检测项目的医保覆盖限制

特定基因突变检测项目向医保目录纳入的进程中存在诸多制约因素。一方面, 基因检测项目的医保准入标准过于严格, 目前仅有 BRCA1/2 等少数经典致病基因检测纳入基本医保报销范围, 新型检测项目如 PIK3CA 突变、ESR1 基因检测等需要经过严格的卫生经济学评估, 多基因组合检测项目因成本效益评估体系尚未完善而难以获得医保支持, 基因检测技术的快速更新与医保目录调整周期不匹配, 导致新型检测手段难以及时获得医保支持, 三代测序等高通量检测方法因单次费用过高更难获得准入机会。另一方面, 已纳入医保目录的检测项目报销政策执行中仍面临诸多限制, 医保报销额度设置不够合理, 部分地区对检测频次采取严格管控, 住院期间仅允许单次检测报销, 异地就医患者无法享受当地医保待遇, 不同医疗机构间的检测报销比例差异显著, 基层医院与三甲医院的报销政策存在较大落差, 部分检测项目需要与特定靶向药物联合使用才能获得报销资格, 导致患者检测依从性下降。

(三) 检测结果的临床转化障碍

基因突变检测结果向临床诊疗决策的转化过程中存在明显瓶颈。一方面, 检测报告的临床解读规范化程度不足, 不同医疗机构对基因突变的致病性判断标准存在分歧, 临床医师对基因变异的致病性判读标准和临床意义解读存在认知差异。以 PIK3CA 基因为例, 其热点突变和罕见突变的突变结果可能引发不同的治疗决策, 尤其对于新发现的基因变异, 缺乏统一的临床意义判读标准, 基因变异数据库更新滞后制约临床解读, 复杂基因变异的临床注释体系尚不完善, 多个基因突变共存时的综合判读难度较大, 影响个性化治疗方案的制定。另一方面, 基因检测结果难以快速转化为临床治疗方案, 新发现的基因突变与药物疗效关联数据积累不足, 临床医生对基因突变

与靶向药物匹配规则把握不准确, 检测结果与临床预后预测模型的整合应用尚未成熟, 多基因联合检测结果的临床决策价值评估体系尚未建立, 罕见突变位点的治疗方案选择缺乏循证医学证据, 基因检测结果与传统临床病理指标的综合评估模式未形成共识, 跨中心的突变数据库共享机制不完善。

三、推进特定基因突变检测在乳腺癌个性化治疗中应用的创新策略

2022 年《“十四五”医药工业发展规划》为乳腺癌个性化治疗指明方向。特定基因突变检测推动精准诊疗优化, 但面临技术标准、医保准入、临床转化等瓶颈。需要从完善检测标准体系、扩大医保覆盖、构建应用规范等维度布局创新策略, 促进检测结果高效转化, 提升诊疗水平, 改善患者获益。

(一) 完善检测技术标准化体系

特定基因突变检测技术的规范化应用需要建立完整的标准体系, 提升检测结果的准确性与可靠性。其一, 构建实验室质量控制网络, 在 DNA 提取和测序过程中设置关键质控指标, 包括 DNA 完整性评分 ≥ 8.0 , 测序深度 $> 1000X$, 确保检测结果准确性, 规范 DNA 提取与保存条件, 建立多重质控点监测机制, 实施样本采集到检测全过程的质量跟踪系统, 设置关键节点的质量预警指标, 开发自动化样本处理工作站, 引入人工智能辅助质控管理平台, 构建检测质量控制追踪系统, 确保检测过程的溯源性与规范性^[4]。其二, 研发标准化检测方法学体系, 优化 PCR 扩增引物设计, 统一 DNA 测序深度要求, 建立突变丰度评估标准, 开发高灵敏度检测技术平台, 制定低丰度突变检测的标准操作规程, 建立分子质控品评价体系, 研发智能化数据分析软件, 构建检测结果自动化判读系统, 实现不同实验室间检测结果的可比性与一致性。其三, 建立室间质评体系, 开展多中心实验室能力验证, 统一数据分析流程, 制定标准物质参考系统, 建立实验室分级认证制度, 定期组织室间比对活动, 开发能力验证样品库, 建立检测能力评估指标体系, 构建实验室技术水平监测平台, 提升基因突变检测的准确度与重复性。

(二) 扩大检测项目医保准入

推进基因突变检测项目纳入医保体系需要完善准入机制, 提升患者检测可及性。其一, 健全基因检测项目的医保准入评估机制, 建立标准化的卫生经济学评价体系, 将临床价值确切的基因检测项目纳入医保目录动态调整范围, 针对新型检测技术制定快速准入通道, 建立基因检测项目的分级准入标准, 优先考虑具有明确临床指南推荐的 BRCA1/2、PIK3CA 等项目。研究显示早期应用可降低 30% 靶向药物使用成本, 制定基于循证医学证据的准入指南, 实现医保目录与检测技术发展的同步更新。其二, 优化基因检测项目的医保支付政策, 提升已纳入项目的报销比例, 取

消检测频次限制, 实现住院与门诊检测费用统筹, 建立异地就医检测费用直接结算机制, 制定分级医疗机构检测项目差异化支付标准, 完善医保支付的动态调整机制, 平衡不同级别医疗机构间的报销差异。其三, 创新基因检测的医保支付方式, 将临床必需的多基因联合检测纳入单病种付费范围, 探索基因检测与靶向药物打包支付模式, 建立分子分型相关检测项目的医保专项基金, 设立罕见突变检测援助项目, 构建商业保险补充机制, 推动罕见突变检测费用的医保补充保障。

(三) 构建检测结果临床应用规范

基因突变检测结果向临床应用转化需要规范化指导体系, 促进检测信息向诊疗决策的精准转化。其一, 建设基因检测结果解读平台, 整合国内外突变数据库资源, 编制基因变异临床意义解读指南, 启动多中心临床验证项目, 形成基因突变分类分级的专家共识, 搭建检测结果在线解读平台, 建立变异注释标准数据库, 开发智能化变异解读工具, 引入人工智能辅助分析系统, 构建自动化质控预警机制, 建立实时数据更新平台, 确保基因检测报告的规范化输出^[5]。其二, 制定基于基因检测的治疗决策指南, 汇总各类基因突变对应的靶向药物疗效数据, 构建基因型与表型关联数据库, 建立多基因检测结果的临床解读模型, 发布基于基因分型的个性化治疗推荐方案, 整合临床预后数据, 建立基因变异数据驱动的预后风险评估模型, 建立药物疗效监测体系, 构建耐药风险评估系统, 制定治疗方案调整指南, 引导临床医生科学选择治疗策略。其三, 制定基因检测结果的临床解读规范, 采用五级分类评估突变的临床意义。多学科会诊需包含病理科、肿瘤内科和分子诊断科专家共同参与, 组建基因检测专家委员会, 制定疑难病例讨论流程, 建立规范化的临床医生继续教育体系, 建立基因检测结果的二次解读制度, 构建临床反馈数据库, 开发临床决策支持系统, 建立随访评估机制, 形成多中心协作网络, 设计标准化培训课程, 规范检测报告在临床应用中的解读流程。

参考文献:

- [1] 景秋洋, 卫亚妮, 张梦兰, 等. 二代测序技术检测伴神经内分泌分化乳腺癌的基因突变 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(04): 388-393. DOI: 10. 13315/j. cnki. cjcpe. 2018. 04. 008.
- [2] 江飞云, 吴名彩, 倪观太. 乳腺癌患者 BRCA 基因突变检测及 P53 蛋白表达分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(01): 79-82. DOI: 10. 13350/j. cjp. 170119.
- [3] 曾倩, 宋现让. 血液循环 DNA 与肿瘤基因突变检测研究现状 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(18): 1496-1500. DOI: 10. 16073/j. cnki. cjcpt. 2015. 18. 021.
- [4] 李涌涛, 杨亮, 赵倩, 等. 三阴性乳腺癌患者 BRCA1/2 基因突变检测临床意义分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(22): 1812-1815. DOI: 10. 16073/j. cnki. cjcpt. 2014. 22. 012.
- [5] 解云涛. 家族性乳腺癌 BRCA1、2 基因突变检测及临床应用 [J]. 中国实用外科杂志, 2013, 33(03): 233-235.