“分型而治”提升七成乳腺癌患者疗效

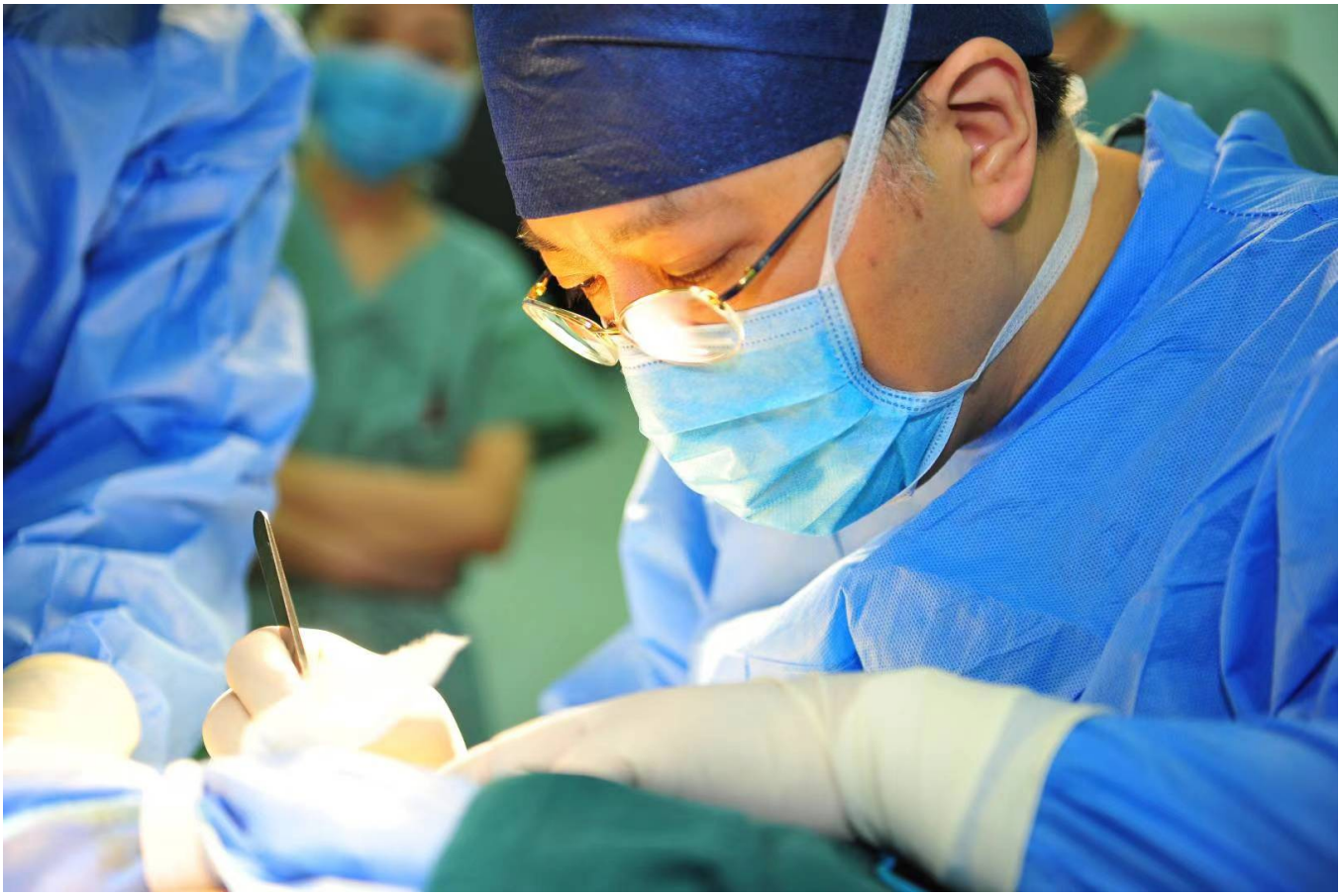
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/24479.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

“分型而治”提升七成乳腺癌患者疗效。 占乳腺癌患者总数约七成的腔面型乳腺癌有望‘分型而治’，其疗效将进一步提升。10月8日，复旦大学附属肿瘤医院教授邵志敏介绍说。

邵志敏、江一舟研究员领衔的团队和复旦大学生命科学院、人类表型组研究院及上海市生物医药技术研究院合作，历时5年攻关绘制出全球最大的腔面型乳腺癌多组学全景图谱，并提出基于复旦腔面四分型的精准治疗策略。近日，相关成果在《自然-遗传学》发表。



邵志敏在手术中。受访者供图

突破治疗瓶颈

乳腺癌已成为我国女性最常见的恶性肿瘤，且发病率仍在快速升高。

近30年来，乳腺癌治疗手段丰富了很多，疗效也有了很大提升。邵志敏说，乳腺癌的治疗已经历了三次重大的变革。一是根治术的开展，二是全身系统治疗的应用，三是本世纪初乳腺癌分型治疗的提出。

目前，临床上主要根据雌孕激素受体及人表皮生长因子2（HER2）的表达情况，将乳腺癌分成腔面型乳腺癌、HER2阳性型乳腺癌，以及三阴性乳腺癌。这三种类型分别对应着以内分泌治疗、抗HER2靶向治疗和化疗为主要手段的系统治疗方案。

这样的分型治疗大大提升了乳腺癌患者的预后，但即便如此，仍有约1/3患者最后会出现耐药和复发转移。因此，如何制定更精准、更有效的治疗方案，是当下乳腺癌治疗的瓶颈问题。

越来越多的研究证实，传统分类标准划分的各类型乳腺癌并非单一疾病，而是一群复杂疾病的合集。只有亚型分得更精细准确，能进行精准治疗，才能进一步提升治疗效果。邵志敏说。

为此，邵志敏带领团队提出分子分型指导下的乳腺癌精准治疗，即分型精准治疗的理念：将传统的乳腺癌分类进一步划分成更精细的分子分型，找到各个分子分型最重要的靶点分子并针对性地开展精准治疗。

团队瞄准三阴性乳腺癌治疗，历时5年建立三阴性乳腺癌复旦四分型。该研究发表在肿瘤学期刊《癌细胞》并获评全球乳腺癌年会年度进展。同时，他们根据各亚型的分子特点和治疗靶点，进一步制定了对应的精准治疗方案，并随即在疑难三阴性乳腺癌患者中开展一系列临床试验。

实验结果表明，‘分型精准治疗’策略在这些几乎已无药可治的患者中大放异彩，其有效率达到传统化疗的3倍。江一舟说。

首提复旦四分型

如果说三阴性乳腺癌是最难啃的硬骨头，腔面型乳腺癌更像是对抗乳腺癌的主战场。临床上近七成初诊患者及超过半数的复发转移患者都是腔面型。

内分泌治疗是这类乳腺癌的主要治疗手段之一。但我们经常会看到临床表现非常相似的患者，同样是吃内分泌药，有的能够长期控制疾病，有的就会在不同的时间点出现内分泌耐药和复发转移。邵志敏解释说，这说明腔面型乳腺癌其实也是个异质性很强的群体，只是简单地改变治疗强度和时间无法解决问题。迫切的要求是能更精细地分类，给出个体化的治疗方案。

明确目标后，邵志敏和江一舟带领研究团队，联合复旦大学生命科学院、人类表型组研究院教授石乐明、郑媛婷团队，及上海市生物医药技术研究院教授黄薇团队共同攻关。通过对基因组学、转录组学、代谢组学和蛋白组学的深入分析，证实了腔面型乳腺癌的确不是传统认识中的单一类型——腔面型乳腺癌不仅拥有自己的家族，其家族中还有不同的亚型，且不同亚型之间分子特征迥异，对不同治疗方案的敏感性也大相径庭。

研究团队综合生物信息大数据特征，将腔面型乳腺癌精准划分为经典腔面型（SNF1）、免疫调节型（SNF2）、增殖型（SNF3）和RTK驱动型（SNF4）4个亚型。这是全球首次基于多维大数据系统提出的腔面型乳腺癌分类标准，为实现腔面型乳腺癌精准治疗和一患一策的临床实践奠定了

重要基础。

我们发现在所有腔面型乳腺癌中，SNF4患者的预后最差，内分泌治疗几乎无效。这提示我们需要进一步探索其潜在机制，加快针对这一亚型药物研发和治疗方案的创新。邵志敏强调。

启动临床试验

不同亚型独特的生物学行为或基因表达是腔面型乳腺癌临床转化研究过程中的灯塔，这将改变以往腔面型乳腺癌治疗一把尺子衡量一群人的治疗困境，有助于临床专家对这些患者分类而治。

邵志敏团队首先根据腔面型乳腺癌各亚型的特点，提出了 腔面型乳腺癌分子分型基础上的精准治疗策略。研究团队发现：SNF2亚型富含免疫细胞，提示这类肿瘤可以采用免疫检查点抑制剂治疗；SNF3亚型细胞周期通路高表达、DNA损伤修复缺陷，提示该类患者可以采用CDK4/6抑制剂与PARP抑制剂治疗；而SNF4的特点是RTK及其通路的显著表达，提示该类患者可以考虑采用RTK通路抑制剂治疗。

研究团队随后收集整理了复旦大学附属肿瘤医院和国内多个医院上千例腔面型乳腺癌用药和疗效的真实世界数据，证实了腔面型乳腺癌复旦分型可以很好地预测不同药物的治疗效果。团队同时前瞻性收集了不同分型腔面型乳腺癌的患者来源类器官模型（PDO）并开展大规模药敏检测，进一步证实了分型精准策略的有效性。

基于上述研究结果，联合团队启动了多项针对腔面型乳腺癌的精准治疗临床试验，在进一步验证分型精准策略的同时尽快使研究成果服务于患者。针对早期和局部晚期患者，团队设计了腔面型乳腺癌复旦分型指导下的精准新辅助治疗平台型临床研究，旨在探索精准治疗下最快缩小肿瘤的方案，为不适合手术的患者提供机会。针对晚期腔面型乳腺癌患者，团队则面向不同亚型设计了多个临床试验，旨在为晚期患者提供更合适、更精准的治疗选择。

分型精准治疗策略为临床实践提供了方向，有望引领乳腺癌诊疗模式继手术治疗、全身治疗和分型治疗后再次出现变革，为乳腺癌患者带来希望。（来源：中国科学报 张双虎 黄辛）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41588-023-01507-7

作者：邵志敏等 来源：《自然—遗传学》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发