

2016 年乳腺癌精准医学发展:困境与出路

江泽飞 许凤锐

【摘要】 回顾 2016 年乳腺肿瘤学科的发展,精准医学热度依旧,基因测序、液体活组织检查等方面不断有新的研究成果问世。但同时,精准医学的发展并不顺利,大数据的建立与共享、基因检测标准化等问题依然制约着乳腺癌诊疗技术的发展,未来需要加强合作与共享,建立行业标准,加快新药研发,以及利用精准医学技术不断完善临床实践。

【关键词】 乳腺肿瘤; 癌基因; DNA,肿瘤; 血液循环; 精准医学; 大数据

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Development of precision medicine for breast cancer in 2016: problems and solutions Jiang Zefei, Xu Fengrui. Department of Breast Oncology, Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

Corresponding author: Jiang Zefei, Email: jiangzeifei@medmail.com.cn

【Abstract】 According to the review of breast cancer researches in 2016, precision medicine is still a hot topic, with new achievements in gene sequencing, liquid biopsy, etc. Meanwhile, the development of precision medicine is not always smooth. Some issues, including the establishment and sharing of large data, standardization of genetic testing, restrict the technological development of breast cancer diagnosis and treatment. In the future, researchers and physicians in this field should strengthen the cooperation and data-sharing, establish professional standards, speed up the development of new drugs and apply the technologies of precision medicine in order to improve clinical practice.

【Key words】 Breast neoplasms; Oncogenes; DNA, neoplasm; Blood circulation; Precision medicine; Big data

2016 年,美国总统奥巴马提出“癌症登月计划”^[1],中国政府也将“精准医学”纳入国家“十三五规划”,精准医学热度依旧。但同样也在这一年,《自然》和《新英格兰医学》杂志先后发文,“降温”精准医学^[2-3]; Dana-Farber 癌症研究所 Winer 博士在 2016 年圣安东尼奥乳腺癌研讨会上也发表精彩演讲,结合自身经历,探讨耐药、过度治疗及医疗公平等现实问题^[4]。笔者将结合自己团队 2016 年的发展概况,阐述自己的观点,与大家讨论。

一、精准医学:争议中发展

精准医学仍然是乳腺癌领域发展的热点。虽然 2016 年精准医学争议不断,但不论是早期复发风险评估(多基因检测等),还是晚期患者精准治疗探

索,都取得了一些初步的研究成果,使学者们看到了精准医学的希望,促进了精准医学的发展。

1. 多基因检测优化早期乳腺癌辅助治疗

早期乳腺癌的辅助治疗经历了从肿瘤分期到免疫组织化学表型,再到分子病理学诊断的发展过程。医师既要掌握肿瘤大小等传统指标,也需要明确肿瘤不同受体表达的分子分型指标,而对于那些临床高危的患者,医师亦可以借助于当前的精准诊断技术以明确判断肿瘤的全身负荷与分子生物学信息。

不论是 21 基因检测,还是 70 基因检测,都旨在组合检测与肿瘤增殖、侵袭或激素相关的基因,分析它们与肿瘤复发风险或内分泌治疗的相关性。既往《NCCN 乳腺癌临床实践指南》推荐^[5],对于那些临床危险度较低(激素受体阳性、HER-2 阴性、淋巴结阴性、直径>0.5 cm)的肿瘤,21 基因检测可明确患者的复发风险及化疗反应性,还可指导辅助化疗决策。

如今,有研究显示,对于那些临床高危的患者,

多基因检测也具有一定的价值。2016 年,Cardoso 等^[6]发表在《新英格兰医学》杂志的 3 期研究发现,在全部 6 693 例患者中,有 1 550 例为临床高危患者,而 70 基因检测结果为低危。在这部分患者中,有 48% 的患者淋巴结阳性,93% 的患者肿瘤组织学分级为 2 级或 3 级,均被认为需要接受辅助化疗。患者被随机分为辅助化疗组和无辅助化疗组,结果显示,无辅助化疗组患者 5 年无远处转移生存率高达 94.7%,与化疗组相比,差异无统计学意义,提示多基因检测可以使这 23.2% 的患者免于过度化疗。

以上最新国际研究表明,多基因检测不仅可以帮助医师判定那些临床危险度较低(淋巴结阴性、激素受体阳性、HER-2 阴性)的患者辅助化疗是否获益,而且可以使部分既往临床高危需要化疗的患者免于过度治疗,使早期乳腺癌患者辅助化疗的“加减法”更加得当。但需要明确的是,由于中国没有多基因检测技术共识与规范,结果未经过临床验证,因此,目前学者们并不常规推荐基因检测用于指导临床决策,而是鼓励选择合适的人群进行科研探索,积累数据^[7]。

2. 液体活组织检查(活检)技术促进晚期乳腺癌精准治疗

对于实体肿瘤,医师希望通过液体活检来动态监测疗效,及早发现可能的耐药并进行调整。相比于组织学活检,液体活检相对无创,能够动态、多次、实时监测治疗反应,克服了肿瘤的异质性。目前,循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)的检测技术已经由细胞计数发展到细胞表型鉴定^[8],HER-2 胞外域(extracellular domain, ECD)、循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)等新的指标对特定人群也显示出一定的价值,液体活检正日趋成熟(表 1)^[9-12]。

由军事医学科学院附属医院乳腺肿瘤科牵头的 CBCSG 004 试验,探究了 CTC 数目对疗效预测的价值,结果显示,在中国转移性乳腺癌患者中,当 CTC 数目 ≥ 5 个时,患者预后较差^[9]。而且,在后期的随

访中也发现,治疗过程中 CTC 数目下降明显的患者可以获得较好的无进展生存(progression-free survival, PFS)或 OS,提示 CTC 数目可作为乳腺癌治疗疗效的预测指标。

进而笔者的团队继续研究了 CTC 对特定亚型乳腺癌患者的预测价值。结果显示,若将 $>30\%$ CTC 中的 HER-2 扩增定义为 CTC HER-2 阳性,那么 CTC HER-2 阳性乳腺癌患者与 HER-2 阴性者相比,更能从抗 HER-2 治疗中获益(8.8 个月比 2.5 个月, $P=0.002$)^[10]。这一发现推动了 HER-2 检测由组织学检测向液体肿瘤学检测的发展,可更加精确地预测靶向治疗的疗效。

HER-2 ECD 为 HER-2 蛋白的胞外段,会在金属基质蛋白酶的作用下脱落到外周血中,能被 ELISA 方法定量检测,是乳腺癌相对特异性的指标。2016 年,笔者团队的研究显示,接受曲妥珠单抗克隆抗体治疗的 HER-2 ECD 阳性患者客观缓解率(objective response rate, ORR)低,PFS 短,治疗过程中 ECD 下降 $\geq 20\%$ 的患者有着更高的 ORR 和 PFS,提示 HER-2 ECD 状态可作为 HER-2 阳性乳腺癌患者靶向治疗疗效的预测指标^[11]。

随着精准医学技术的发展,ctDNA 检测技术在肿瘤早期诊断、监测肿瘤负荷、疗效预测、预后分析等方面显示了广阔应用前景^[13],而基于 CTC 的单细胞测序技术更是成为 2016 年肿瘤领域的颠覆性技术,与 ctDNA 一起成为最具发展潜力的肿瘤无创诊断和实时疗效监测手段。

二、精准医学发展的困境与出路

2016 年不断有精准医学的研究结果出炉,但目前能真正改变乳腺癌临床实践的研究却很少,精准医学的发展面临以下困境和挑战。

1. 医学大数据的建立与共享

大数据是精准医学发展必不可少的技术支撑,它可以整合临床研究及真实世界数据,找到最佳获益方案或人群,但目前中国大数据发展仍然“只见树木,不见森林”。当前中国大数据面临 3 大问题:

表 1 军事医学科学院附属医院乳腺癌液体活检研究发展概况

研究或作者	研究内容	研究方向	主要结论
CBCSG 004 ^[9]	CTC	计数	CTC 数目是影响患者生存的独立预测因子
Zhang et al ^[10]	CTC-HER-2	表型	CTC-HER-2 状态可以作为 PFS 的预测因子之一
Wang et al ^[11]	HER-2 ECD	蛋白表达	HER-2 ECD 状态可作为 HER-2 阳性乳腺癌患者靶向治疗疗效的预测指标
Ye et al ^[12]	ctDNA	基因表达	可应用 ctDNA 测序探索抗 HER-2 靶向治疗疗效相关的生物标志物

注:CTC 为循环肿瘤细胞;HER-2 ECD 为人表皮生长因子受体 2 胞外域;ctDNA 为循环肿瘤 DNA;PFS 为无进展生存;活检为活组织检查的简称

政府手握大数据但未能好好利用,公司掌握技术却难以接触大数据,医疗机构享有大数据但缺乏技术支持^[14]。

大数据的发展需要合作、共享及政策支持。2016 年,美国国会通过法案,专门提到“可将真实世界的研究结果作为药品扩大适应证批准的证据”^[15],将真实世界研究(real-world study, RWS)提到新的高度,这无疑会促进大数据的发展。因为 RWS 的收集离不开大数据技术,医师需要利用大数据技术将 RWS 中非研究目的产生的数据标准化,建立大规模研究网络,并构建计算机模型,从而在复杂的真实数据中找到所需的临床特征数据,真正用于指导临床实践。

2. 基因检测的标准化

目前基因检测产业发展迅猛,临床医疗中总是能看到各种各样的检测报告,但这些报告可信程度仍然存疑。诚然,二代测序技术(next-generation sequencing, NGS)可以高通量、高敏感度的进行肿瘤基因测序,但是单纯的测序并不代表精准。精准的检测报告要经过严格的质控管理,合理的人群分析,并结合患者临床信息进行个体化分析,能够让临床医师更清晰地了解基因变异与肿瘤治疗的关系。

2016 年,欧洲 NGS 诊断指南^[16]颁布,其中提到没有遵循指南进行的临床试验测序结果不能用于临床实践,但可用于临床科研探索,而且检测机构必须阐明提供的检测是用于排除诊断还是明确诊断。因此,在未经过科学合理的临床试验验证前,基因检测不能保证精准,难以主导临床决策的制定。目前,需要建立中国的行业标准、收集中国人的数据以及制定专家共识,才能确保精确的检测,精准的治疗。

3. “精准”有余,而医疗不足

测序技术的发展使学者们不断地了解肿瘤基因组“图谱”,越来越多的肿瘤相关靶点被发现。2016 年, Nik-Zainal 等^[17] 针对 569 例乳腺癌组织进行了全基因组测序,旨在了解乳腺癌基因突变驱动机制,共发现 93 个癌基因可能存在驱动突变。更值得注意的是,在全部检测样本中,95% 被发现至少有 1 个驱动基因,也就是说有 95% 的乳腺癌患者存在潜在的靶向治疗机会。

但是,在迄今研究发现的突变靶点中,真正有药物可靶向的“druggable 靶点”却很少。MD Anderson 癌症中心对 2 600 例患者的测序研究发现,仅有

6.4% 的患者能找到靶向药物^[18]。因此,即使可以做到精准的基因检测,目前也难以给予患者合适的靶向治疗以提高其生存率。

而对于现有的靶向治疗,依然存在医疗不足的问题。HER-2 阳性乳腺癌靶向治疗已经十分成熟,在曲妥珠单抗克隆抗体、帕妥珠单抗克隆抗体、曲妥珠单抗克隆抗体 emtansine (trastuzumab emtansine, T-DM1)、拉帕替尼等药物不断问世,不断优化一、二线抗 HER-2 治疗的时候,中国却仅有曲妥珠单抗克隆抗体和拉帕替尼上市(表 2)。并且,中国 HER-2 阳性乳腺癌患者接受抗 HER-2 治疗的比例整体较低,区域差异大,这或因为药品价格,或因为医保政策,但都提示临床医师,在追求精准治疗的同时,勿忘医疗公平及标准医疗等现实问题。

表 2 HER-2 阳性乳腺癌靶向治疗药物现状

靶向药物	治疗阶段	药物适应证批准情况		
		FDA	EMA	SFDA
曲妥珠单抗克隆抗体	新辅助治疗	✓	✓	
	辅助治疗	✓	✓	✓
	解救治疗	✓	✓	✓
帕妥珠单抗克隆抗体	新辅助治疗	✓		研究中
	辅助治疗			研究中
	解救治疗	✓	✓	研究中
T-DM1	新辅助治疗			
	辅助治疗			
	解救治疗	✓	✓	研究中
拉帕替尼	新辅助治疗			
	辅助治疗			
	解救治疗	✓	✓	✓

注:T-DM1 为曲妥珠单抗克隆抗体 emtansine;FDA 为美国食品及药物管理局;EMA 为欧洲药物管理局;SFDA 为中国国家食品药品监督管理局;✓代表药物获批上市

4. 中国药品注册与研发:新药新希望

面临精准医学时代的困惑,目前需要完善标准的分类治疗,重视临床注册试验的开展,提高中国药品的可及性。2016 年已经有多种已在海外上市的药物在中国开展注册试验,比如帕妥珠单抗克隆抗体、T-DM1、周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂等,将为中国乳腺癌患者带来新的治疗机遇,进一步提高医疗公平性,保障乳腺癌患者从中获益。

同时,也要加快新药研发,为患者提供新的治疗药物。随着精准医学研究的深入,目前已经不再局限于 ER、PR、HER-2 等受体指标,而是进一步在分

子生物学水平探索与肿瘤发生发展、与药物治疗疗效相关的生物学信息,可以借助精准医学更好地对肿瘤的生物学特性进行诊断,帮助研发靶向新药。目前,中国自主生产的酪氨酸激酶抑制剂吡咯替尼、表观遗传调控剂西达本胺及免疫检查点程序性死亡受体 1 抑制剂等药物的临床研究正在开展,势必将为 HER-2 阳性、激素受体阳性及三阴性乳腺癌患者耐药后的治疗提供新的选择。

三、结语

回顾 2016 年,精准医学仍然是过去一年的研究热点。学者们既要肯定精准医学为乳腺癌的诊疗带来了希望,也要冷静思考精准医学发展伴随的困境与挑战。精准医学需要基于标准的医疗,同时也需要循证医学证据来改变临床实践。学者们在追求精准医学的同时,也应重视医疗公平等现实问题,鼓励注册研究和新药研发,拉近中国与国外以及中国各地区之间的资源差距及药物可及性,切实提高中国乳腺癌诊疗水平。

参 考 文 献

- [1] Ledford H, Tollefson J. Obama proposes cancer “moonshot” in State of the Union address [EB/OL]. [2017-01-01]. <http://www.nature.com/news/obama-proposes-cancer-moonshot-in-state-of-the-union-address-1.19155>.
- [2] Prasad V. Perspective: The precision-oncology illusion [J]. *Nature*, 2016, 537(7619): S63.
- [3] Tannock IF, Hickman JA. Limits to personalized cancer medicine [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(13): 1289-1294.
- [4] Winer EP. The long and winding road: glancing back, but moving forward [EB/OL]. [2016-12-07]. https://watch.ondemand.org/OnlinePlayer/files/WM01_1.PDF?ConfID=106.
- [5] Gradishar W, Salerno KE. NCCN guidelines update: breast cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(5 Suppl): 641-644.
- [6] Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8): 717-729.
- [7] 江泽飞, 许凤锐. 乳腺癌精准医学:热潮中的冷思考 [J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(2): 90-94.
- [8] 李健斌, 江泽飞. 循环肿瘤细胞研究进展:从计数到表型的转变 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(12): 881-885.
- [9] Jiang ZF, Cristofanilli M, Shao ZM, et al. Circulating tumor cells predict progression-free and overall survival in Chinese patients with metastatic breast cancer, HER2-positive or triple-negative (CBCSG004): a multicenter, double-blind, prospective trial [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(11): 2766-2772.
- [10] Zhang S, Li L, Wang T, et al. Real-time HER2 status detected on circulating tumor cells predicts different outcomes of anti-HER2 therapy in histologically HER2-positive metastatic breast cancer patients [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 526.
- [11] Wang T, Zhou J, Zhang S, et al. Meaningful interpretation of serum HER2 ECD levels requires clear patient clinical background, and serves several functions in the efficient management of breast cancer patients [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 458: 23-29.
- [12] Ye Q, Qi F, Bian L, et al. Circulating-free DNA mutation associated with response of targeted therapy in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(5): 522-529.
- [13] 叶青, 江泽飞. 循环肿瘤 DNA 检测在乳腺癌诊断中的临床应用 [J]. *中华癌症杂志*, 2016, 26(11): 23-27.
- [14] 许凤锐, 江泽飞. 精准医学时代肿瘤治疗决策:大数据与小随机 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(4): 241-243.
- [15] Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence - what is it and what can it tell us? [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23): 2293-2297.
- [16] Matthijs G, Souche E, Alders M, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing [J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(1): 2-5.
- [17] Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences [J]. *Nature*, 2016, 534(7605): 47-54.
- [18] Meric-Bernstam F, Brusco L, Shaw K, et al. Feasibility of large-scale genomic testing to facilitate enrollment onto genomically matched clinical trials [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(25): 2753-2762.

(收稿日期:2017-02-16)

(本文编辑:罗承丽)

江泽飞,许凤锐. 2016 年乳腺癌精准医学发展:困境与出路 [J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2017, 11(2): 65-68.