

· 专家论坛 ·

转化医学助力 21 世纪的乳腺癌研究

杨后圃 王殊

转化医学是近年出现的概念,一经提出便受到医学界、医疗管理机构和社会媒体的关注。转化医学是什么?其意义何在?如何促进其在乳腺癌领域的研究发展?这必将是今后乳腺癌研究领域所关心的问题。

1 转化医学的理念

随着现代医学的发展,人类在解决健康问题上取得了巨大的进步,但科研领域的人力物力投入与健康水平的提高及寿命的延长并不对等。就肿瘤领域来说,分子机制研究进步很快,但实体瘤患者的远期生存率并未得到质的提高。以美国为例,近 40 年来投入超过 2000 亿美元的科研经费和大量的人力物力用于肿瘤的研究,收获了与肿瘤相关的 156 万篇研究论文。但这些基础研究成果转化成临床应用的有多少呢?据统计,1979~1983 年在《Science》、《Nature》和《Cell》等 6 大顶尖杂志上的共有 101 篇论文的作者明确表示其发现具有重大的临床应用前景,而在 20 年后实际只有 5 项获得临床应用许可,真正对目前临床实践具有重大影响的仅有 1 项,101 项新发现中有四分之三甚至都没有进入临床研究^[1]。

2003 年,美国国立卫生研究院在《Science》撰文指出:正是基础研究和临床研究的严重脱节导致高额的科研投入并未带来医疗水平的相应提高,并由此提出转化医学的概念^[2]。人体是一个非常复杂的系统,肿瘤的发生和发展可能是人体与自然环境和社会环境相互影响、相互作用的结果,其复杂程度可想而知。转化医学强调从临床提出问题,进行深入研究,加强基础与临床的沟通,促进基础研究成果向临床应用转化,并从临床应用获得反馈,为基础研究提供新的研究思路,这就是所谓“Bench to Bedside”的双向转化模式。

2 乳腺癌领域转化性研究的进展

乳腺癌是肿瘤研究最活跃、最成熟的领域之一,朴素的转化性研究理念在很多乳腺癌的早期研究中已经初露端倪。早在 20 世纪 70 年代,Gunduz 等^[3]就已经用动物试验证实转移灶在原发灶切除后出现加速生长,而早期加用化疗药物可以抑制手术刺激引起的增殖指数增高,继而在临床上提出新辅助化疗的设想,随后大规模的临床研究也证实了新辅助化疗的可行性,今天新辅助化疗已经成为局部晚期和炎性乳腺癌患者的标准治疗。前哨淋巴结活组织检查、密集化疗方案都是在基础研究之后通过临床验证获得的巨大成功。21 世纪,随着新的技术方法不断涌现,加上医学研究模式的转变,乳腺癌研究领域对于从基础研究和临床应用性研究相结合的转化性研究模式掌握的更加成熟。

2.1 乳腺癌的生物学研究催生靶向治疗

乳腺癌靶向治疗是转化医学在乳腺癌研究中应用最成功的范例。正是对于 HER-2 阳性乳腺癌的生物学行为进行了深入的基础研究,研发针对其关键分子的治疗药物,最后通过一系列临床试验奠定曲妥珠单抗在 HER-2 阳性乳腺癌的辅助、新辅助、晚期一线乃至二线治疗中的基石地位。进入 21 世纪,乳腺癌药物研发的绝大部分是对分子靶向药物的开发。随着对肿瘤发生机制和耐药机制的深入了解,新的靶向治疗药物不断涌现,更多有临床治疗前景的药物正在进入临床试验。

以 HER-2 为靶点的药物研究仍是近期的研究热点。部分乳腺癌存在 HER-2 和 EGFR 共同表达,理论上同时抑制 HER-2 和 EGFR 比单一抑制 HER-2 更有优势。拉帕替尼是一个可逆性的双受体抑制剂,能有效地抑制两种受体的酪氨酸激酶活性。由于拉帕替尼作用于表皮生长因子的胞内区,对于 HER-2 胞外区截断导致的曲妥珠单抗耐药仍然有效。EGF30001 和 EGF100151 研究显示,在应用曲妥珠单抗治疗失败的

晚期乳腺癌患者中,拉帕替尼联合化疗比单用化疗延长了至疾病进展时间(time to progression, TTP),亚组分析显示,联合组脑转移发生率明显减少^[4-5]。因此拉帕替尼成为继曲妥珠单抗克隆抗体之后第二个对 HER-2 阳性乳腺癌治疗有效的靶向治疗药物。

帕妥珠单抗克隆抗体是另外一种新型重组单克隆抗体。与曲妥珠单抗克隆抗体不同,它主要与 HER-2 胞外结构域 II 区结合,抑制 HER-2 同源和异源二聚体形成,从而抑制其下游的信号转导^[6]。但可惜的是在曲妥珠单抗克隆抗体治疗失败的转移性乳腺癌患者中并未看到更好的疗效。随后的研究显示,如果将其与曲妥珠单抗克隆抗体联合进行双靶向治疗,可以显著提高其疗效^[7]。

PI3K 通路是多种生长因子受体下游的主要信号通路之一,PI3K 通路的激活可导致细胞恶性转化、增殖活跃、侵袭性增强和新生血管形成,从而使肿瘤对抗 HER-2 治疗。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是 PI3K/Akt 通路下游的关键性分子,基础研究显示抑制 mTOR 有可能抑制 PI3K 通路的激活,从而达到抑制肿瘤的作用。另外 PI3K/Akt/mTOR 通路还与 ER 通路存在交叉对话,从其机制分析, mTOR 抑制剂有可能逆转前期的靶向治疗和内分泌治疗的耐药^[8]。这一理论通过一系列有关 mTOR 抑制剂依维莫司的临床试验获得证实。ASCO 在 2013 年报道了 BOLERO-3 实验的最新结果,在曲妥珠单抗克隆抗体和紫杉醇治疗失败的晚期乳腺癌患者中,长春瑞滨加上曲妥珠单抗克隆抗体及依维莫司较单用长春瑞滨和曲妥珠单抗克隆抗体的无进展生存期(PFS)显著延长(7.0 个月比 5.8 个月, $HR=0.78, P<0.01$)^[9]。而另外一项研究 BOLERO-2 显示,在来曲唑或阿那曲唑治疗失败的绝经后晚期乳腺癌患者中,依西美坦联合依维莫司可能显著延长患者的 PFS(7.4 个月比 3.2 个月, $P<1\times 10^{-16}$)^[10]。美国 FDA 根据该研究结果将依维莫司的适应证扩大到激素受体阳性、HER-2 阴性的晚期乳腺癌绝经后女性患者的解救治疗。

肿瘤新生血管是乳腺癌发生、侵袭和转移的关键过程,VEGF 及其受体(EGFR)在调控肿瘤血管生成过程中起重要作用。抑制 VEGFR 的抗血管生成类药物在乳腺癌的治疗探索中不断涌现。贝伐珠单抗克隆抗体是研发出的第一个抗血管生成类药物,可惜由于其 OS 获益不显著,最终被美国

FDA 撤消了乳腺癌适应证,其在乳腺癌治疗中的地位也显得较为尴尬。索拉非尼是一种多靶点丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,对肿瘤血管生成中的重要受体如 VEGFR 1~3 以及血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)都有很强的抑制作用。SOLTI 0701 研究对比索拉非尼联合卡培他滨和卡培他滨单药治疗 HER-2 阴性晚期乳腺癌的疗效,结果显示联合组 PFS 和 TTP 均显著延长^[11]。其 III 期临床研究 RESILIENCE 正在进行中。

聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1(PARP-1)参与聚腺苷酸二磷酸(ADP)核糖化,是碱基切除修复通路的关键组成。对于 BRCA 基因突变的细胞,基因功能缺陷导致同源重组修复通路障碍,使得其他 DNA 修复变得更为重要。如果通过 PARP-1 抑制剂阻断细胞的碱基切除修复途径,可能引起细胞损伤后修复困难,继而出现细胞凋亡。三阴性乳腺癌与 BRCA 突变乳腺癌大部分重合,而基础研究显示 PARP-1 在三阴性乳腺癌中的表达率可达 80%,因此 PARP-1 抑制剂很可能是三阴性乳腺癌一个重要的靶向治疗药物^[12]。依尼帕尼是较早进入临床研究的 PARP-1 抑制剂。II 期临床研究共纳入 123 例复发转移的三阴性乳腺癌患者,比较依尼帕尼联合化疗(吉西他滨加卡铂)和单用化疗的疗效和不良反应。结果显示,联合组疗效显著提高,临床获益率分别为 56% 与 34% ($P=0.01$),总生存分别为 12.3 个月与 7.7 个月 ($HR=0.57, P=0.01$)。两组不良反应没有显著差异^[13]。其临床应用价值需要后续的 III 期临床研究进一步证实。

细胞周期的有序运行主要依赖于细胞周期蛋白(cyclin)及细胞周期依赖性蛋白激酶(cyclin dependent kinase, CDK)的作用,细胞周期蛋白的异常表达将导致细胞增殖失控,与肿瘤发生有关。近年来研究证实, Rb 蛋白家族是细胞周期的开关, Rb 蛋白被 CDK 磷酸化后,细胞才能分化增殖。PD-0332991 是一种 CDK4/6 特异性抑制剂,能有效阻断 Rb 阳性的肿瘤细胞增殖分化。动物实验结果显示,在治疗剂量下,PD-0332991 可以消除 Rb 磷酸化,降低肿瘤组织中 Ki67 的表达^[14]。2012 年圣安东尼奥乳腺癌大会上报道了其 II 期临床研究结果,来曲唑一线内分泌治疗的基础上加入 PD0332991 可显著延长 ER 阳性、HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的 PFS(26.1 个月比

7.5 个月, $P < 0.001$), 使疾病进展风险降低 63%^[15]。其显著的疗效令人鼓舞, 相关 III 期临床研究正在进行中。

2.2 分子分型的细化推动乳腺癌个体化治疗的进步

2000 年, Perou 等^[16]首先提出乳腺癌分子分型的概念, 他们运用包含 8102 个基因的 cDNA 芯片对 42 例乳腺肿瘤患者的标本进行基因表达谱分析, 根据基因表达的异同, 将肿瘤分为 ER 阳性的 luminal 型、HER-2 过表达、基底样细胞型以及正常乳腺样型。随后的研究显示 luminal 亚型又可再细分为 luminal A 和 luminal B 两个亚型^[17]。临床验证结果显示, 不同分子亚型的乳腺癌预后存在显著性差异^[18]。由于基因表达谱分析的价格昂贵, 随后出现了以 ER、PR、HER-2 等免疫组织化学指标替代基因分型区分不同乳腺癌亚型。2011 年, St. Gallen 会议上^[19], 与会专家达成共识, 一致推荐将 Ki67 纳入分子分型, 即根据 ER、PR、HER-2 和 Ki67 的免疫组织化学结果, 将乳腺癌分为 luminal A、luminal B、HER-2 阳性和三阴性乳腺癌 4 个类型。

不同分子分型的乳腺癌患者预后差异很大, 更重要的是, 不同分型的患者对于靶向治疗、内分泌治疗和化疗的反应性不同。随着分子分型的不断完善, 近年来, NCCN 指南^[19]、ASCO 指南^[20]、St. Gallen 共识^[21]等在乳腺癌治疗尤其是全身治疗的方案制定过程中, 逐渐弱化肿瘤分期、病理类型等指标在治疗决策中的作用, 反而强调以分子分型为基础, 考虑其预后及治疗的反应性, 有针对性的作出治疗的选择。可以说, 乳腺癌的分子分型在乳腺癌的治疗中具有划时代的意义, 自此乳腺癌的治疗才真正进入个体化时代。

近年来, 其他分型工具不断出现, 21 基因、70 基因、PAM50 等基因芯片在不同的应用前提下均可获得较好的预后和疗效预测效果, 为乳腺癌个性化治疗的实现提供了有利条件。

3 转化医学的实现瓶颈和发展途径

自美国率先大力倡导转化医学以来, 世界各国均加大投入, 大量转化医学研究机构挂牌成立。近 10 年来, 医学界在肿瘤领域确实取得了丰硕的研究成果, 但转化医学本身作为一门学科尚在不断完善和进步, 最初所要破除的“藩篱”至今仍未完全消失, 转化医学研究目前仍基本停留在理念

阶段, 并未形成系统的、完整的研究方法。其原因一方面在于基础研究与临床研究切入点存在天然的矛盾, 基础研究的成果未必可以应用于临床, 另一方面在于基础科学家和临床研究者的知识结构存在差异。转化医学需要解决的是如何促进基础和临床研究者的沟通、融合, 建立多学科合作平台, 促进交叉学科的发展, 促进研究的中心由研究本身向患者转移。

另外, 需要指出的是, 转化医学更深层次的含义在于将科学研究获得的成果转化为人民群众的健康提升。一般认为, 从新技术、新药物的产生到疾病的流行病学的改变需要 15 年。在中国, 由于地区差异巨大, 新技术、新理念、新规范的普及难度巨大。近年来, 中国抗癌协会等行业协会积极努力, 通过引进指南, 举办讲座, 开办合理用药学习班等途径, 在一定程度上促进了治疗的规范化和科研成果的普及。

【关键词】转化医学; 乳腺肿瘤

【中图法分类号】R737.9

【文献标志码】A

参 考 文 献

- [1] Ioannidis JP. Materializing research promises: opportunities, priorities and conflicts in translational medicine[J]. J Transl Med, 2004, 2(1):5.
- [2] Zerhouni E. Medicine. The NIH roadmap[J]. Science, 2003, 302(5642): 63-72.
- [3] Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor[J]. Cancer Res, 1979, 39(10): 3861-3865.
- [4] Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(34): 5544-5552.
- [5] Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses[J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 112(3): 533-543.
- [6] Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex[J]. Cancer Cell, 2004, 5(4): 317-328.
- [7] Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(2): 109-119.
- [8] Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer[J]. Cancer Cell, 2007, 12(1): 9-22.
- [9] O'Regan R, Ozguroglu M, Andre F, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of daily everolimus plus weekly trastuzumab and vinorelbine in

- trastuzumab-resistant, advanced breast cancer (BOLERO-3) [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(15 Suppl): 505.
- [10] Piccart M, Baselga J, Noguchi S, et al. Final progression-free survival analysis of BOLERO-2: a phase III trial of everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer [EB/OL]. [2013-12-05]. http://e-syllabus.gotoper.com/media/_pdf/MBC13_P6-04-02_Piccart.pdf.
- [11] Gomez P, Roche H, Costa F, et al. Overall survival data from SOLTI-0701: a multinational, double-blind, placebo-controlled, randomized phase 2b study evaluating the oral combination of sorafenib and capecitabine in patients with locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer [EB/OL]. [2013-12-05]. http://www.cancermama.es/Posters_Capecitabina/Posters%20Capecitabina%20SABCS%202010/Gomez_P.pdf.
- [12] Domagala P, Huzarski T, Lubinski J, et al. PARP-1 expression in breast cancer including BRCA1-associated, triple negative and basal-like tumors: possible implications for PARP-1 inhibitor therapy [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 127(3): 861-869.
- [13] O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer [J]. N Engl J Med, 2011, 364(3): 205-214.
- [14] Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts [J]. Mol Cancer Ther, 2004, 3(11): 1427-1438.
- [15] Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro [J]. Breast Cancer Res, 2009, 11(5): R77.
- [16] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. Nature, 2000, 406(6797): 747-752.
- [17] Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(19): 10869-10874.
- [18] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study [J]. JAMA, 2006, 295(21): 2492-2502.
- [19] Theriault RL, Carlson RW, Allred C, et al. Breast cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN guidelines [J]. J Natl Compr Cancer Netw, 2013, 11(7): 753-761.
- [20] Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(31): 5091-5097.
- [21] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, 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 [J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1736-1747.

(收稿日期:2014-01-08)

(本文编辑:刘军兰)

杨后圆,王殊. 转化医学助力 21 世纪的乳腺癌研究[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2014,8(1):9-12.