

# “分型而治”，乳腺癌精准治疗又进一步

● 本报记者 张双虎

近日，复旦大学附属肿瘤医院教授邵志敏及复旦大学附属肿瘤医院研究员江一舟领衔的团队与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。相关成果发表于《自然-遗传学》。

## 突破治疗瓶颈

“近30年来，乳腺癌治疗手段丰富了很多，疗效也有很大提升。”邵志敏说，“乳腺癌的治疗经历了3次重大变革：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阳性型乳腺癌及三阴性乳腺癌。这3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。

这样的分型治疗虽然大大提升了乳腺癌患者的预后，但仍有约1/3的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。

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：先将传统的乳腺癌分类进一步划分为更精细的分子分型，再找到各个分子分型最重要的靶

点分子并有针对性地开展精准治疗。

该团队瞄准三阴性乳腺癌治疗，历时5年建立了三阴性乳腺癌“复旦四分型”。发表于《癌细胞》的这项研究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，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效果明显，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”，腔面型乳腺癌则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乳腺癌患者都是腔面型。

“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患者其实是个异质性很强的群体，简单改变治疗强度和无法解决问题，能更精细地分类并给出个体化的治疗方案是当前的迫切要求。”

通过深入分析基因组学、转录组学、代谢组学和蛋白组学，邵志敏和江一舟团队证实了腔面型乳腺癌的确不

是传统认知中的单一类型——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。

## 启动临床试验

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”。他们发现，SNF2 亚型富含免疫细胞，提示此类患者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、有 DNA 损伤修复缺陷，提示此类患者可以采用 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，提示此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家医院



邵志敏在手术中。

受访者供图

上千例腔面型乳腺癌患者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。

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

# 结直肠癌“脂肪酸成瘾性”潜在机制获揭示

本报讯 暨南大学教授张海鹏团队联合中山大学附属第六医院研究员李凯团队、广东省人民医院研究员邢帆团队，揭示了结直肠癌“脂肪酸成瘾性”的潜在机制。相关研究成果近日发表于美国《国家科学院院刊》。

肥胖是导致结直肠癌的重要危险因素之一。研究显示，结直肠癌细胞倾向于向富含脂肪细胞的组织扩散，表现出明显的“脂肪酸成瘾性”。癌细胞可

以从周围脂肪细胞中摄取脂肪酸促进氧化代谢，为其生长提供原料。然而，脂肪酸氧化代谢在结直肠癌中的调控机制尚不清楚。

论文共同第一作者、暨南大学教授林熙表示，该研究通过代谢组学和转录组学合并分析，揭示了含缬酪蛋白 (VCP) 在结直肠癌细胞中调控脂肪酸氧化代谢的新机制。研究显示，VCP 进入细胞核并结合组蛋白去乙酰化酶 1

(HDAC1)，加速 HDAC1 降解，从而增强脂肪酸氧化代谢关键基因的转录表达，促进结直肠癌细胞脂肪酸氧化代谢。

在葡萄糖供应有限的环境中，脂肪酸是癌细胞的“替代燃料”。该研究发现，降血糖一线药物二甲双胍处理结直肠癌细胞后，显著上调肿瘤细胞的脂肪酸氧化代谢水平；使用小分子 VCP 抑制剂能够阻断由二甲双胍引起的脂肪酸氧化代谢水平升高。基于 VCP 抑

制剂和二甲双胍的联合疗法，在体内结直肠癌模型和患者来源的异种移植瘤模型中表现出优异的肿瘤抑制效果。

论文共同通讯作者张海鹏表示，该研究阐明了结直肠癌“脂肪酸成瘾性”的潜在机制，并为探索 VCP 抑制剂联合二甲双胍治疗结直肠癌的临床研究提供了理论依据。

(朱汉斌)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1073/pnas.2221653120>