

# 三阴性乳腺癌化疗效果“可预测”

本报记者 张思玮

近日,《分子肿瘤》在线发表了复旦大学附属肿瘤医院教授王碧芸、胡夕春团队联合复旦大学基础医学院研究员陈舌团队的一项关于三阴性乳腺癌化疗效果预测的研究成果。该研究首次发现小核仁 RNA SNORD33 在接受含铂类药物治疗方案、但疗效不同的三阴性乳腺癌患者群中,表达水平呈现出明显差异,可作为预测该治疗方案效果的标志物。

此外,研究团队还结合肿瘤转移情况,绘制出可以预测铂类方案治疗转移性三阴性乳腺癌患者生存情况的列线图。

## 一直未找到有效标记物

三阴性乳腺癌约占所有乳腺癌中的 15%,因其恶性程度高、缺乏精准治疗靶点、患者复发转移风险大、总体生存率较其他乳腺癌亚型低,而被公认为是“最难治”的乳腺癌。

铂类化疗药物是三阴性乳腺癌治疗中常用的一种方案,这类药物主要通过影响癌细胞基因的合成和修复起到抗癌的作用。在临幊上,许多患者需要接受铂类药物治疗。然而,仍有一些三阴性乳腺癌患者接受铂类药物治疗无效。

王碧芸表示,如果能够预先筛选出三阴性乳腺癌患者中对铂类药物耐药的人群,则可以“分类而治”,让“预测耐药”

的人群避免“无效用药”,进而提升铂类方案治疗效果、实现对该类患者群体更精准治疗、延长患者生存时间。

然而,此前医学界尚未找到能精准预测三阴性乳腺癌铂类药物方案疗效的生物标志物。

## 发现 SNORD33 的预测作用

据了解,小核仁核糖核酸(snoRNA)是细胞遗传物质的一种,在多种肿瘤中发挥了促癌或抑癌的作用,且这种遗传物质在血浆等体液中有一定分布,因而被视为液体活检的潜在生物标志物。

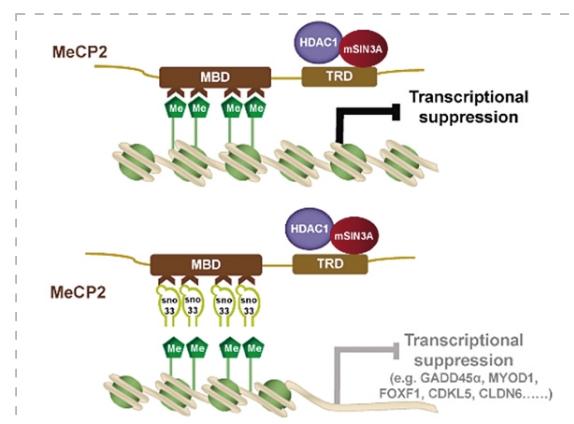
在前期研究中,该研究团队通过二代基因测序技术深度检测发现,小核仁 RNA SNORD33 在三阴性乳腺癌顺铂治疗方案耐药的患者中表达水平显著低下。此外,SNORD33 下调在体外促进了三阴性乳腺癌细胞对顺铂的耐药。

SNORD33 是否可以作为探索已久的三阴性乳腺癌铂类方案预测标志物?为此,研究团队基于 209 例一线接受含铂方案治疗的转移性三阴性乳腺癌患者的血浆样本,发现血浆中 SNORD33 低水平的患者生存时间显著短于 SNORD33 高水平组。

研究证实了血浆 SNORD33 是使用含铂方案治疗三阴性乳腺癌患者生存时

SNORD33 调控三阴性乳腺癌细胞铂类敏感性的机制示意图。

受访者供图



间的独立预测因子。另外,在 45 例一线接受非铂类药物方案治疗的患者样本中,血浆 SNORD33 水平与生存时间无显著相关性,提示 SNORD33 对于铂类疗效预测的特异性。

为更好预测铂类治疗三阴性乳腺癌疗效,本研究还通过综合基线肝转移状态、转移灶数目以及血浆中 SNORD33 水平这 3 个重要指标,制作了可以预测含铂一线治疗转移性乳腺癌患者生存时间的列线图。

胡夕春表示,通过对列线图的分析,可对每个患者进行个体化的计算,进而得到对应的不同月份发生进展的概率。即在基线时通过简单的计算判断患者使用含铂方案生存时间长短的概率,弥补了仅通过 SNORD33 表达的高低进行预后判断的相对“简略粗糙”的缺点,更加强化了血浆 SNORD33 作为铂类药物预测分子靶标的可行性。

## 不断探寻耐药机制

随后,该研究团队又进一步探索了

SNORD33 在三阴性乳腺癌铂类方案耐药中发挥的作用,以进一步明确该物质调控三阴性乳腺癌铂类敏感性的机制,为后续治疗策略提供参考方向。

研究利用 SNORD33 结合蛋白质谱分析技术,发现 SNORD33 存在与甲基化结合蛋白 MeCP2 的结合。数据显示,SNORD33 水平下调会增加 MeCP2 与下游靶基因启动子甲基化区域的结合,释放 MeCP2 的转录抑制活性,进一步抑制包括 GADD45α、MYOD1、FOXF1、CDKL5、CLDN6 在内的凋亡相关的基因表达,致使细胞凋亡减少,三阴性乳腺癌细胞对铂类的抵抗增加。

“后续的成果进一步揭示了 SNORD33 调控三阴性乳腺癌对铂类药物耐药的机制。”王碧芸表示,“这也启发我们从该调控过程入手,开展更深层次的研究,以提升铂类药物治疗效果,让更多三阴性乳腺癌患者从中受益。”

相关论文信息:<https://doi.org/10.1186/s12943-022-01504-0>

# 新模型使卵巢癌术前诊断分型更客观

本报讯 近日,中国科学院苏州生物医学工程技术研究所研究员高欣团队借助人工智能技术,提出了一种基于多示例卷积神经网络的全自动诊断方法,大大提升了卵巢癌术前精准无创诊断的客观性与稳定性。相关研究发表于《磁共振成像杂志》。

复旦大学附属肿瘤医院教授吴小华表示,由于卵巢癌发病症状隐匿且进展非常迅速,确诊患者的 5 年生存率不足 40%。即便经过手术和一线化疗等常用治疗方法,90%以上的卵巢癌患者仍然会在 5 年内复发。

其中,上皮性卵巢癌(EOC)即恶性

上皮性卵巢肿瘤,是卵巢癌最主要类型,约占卵巢癌发病人数 90%,其预后较差,5 年生存率仅为 35%。但另外一种属于低度恶性的交界性上皮性卵巢肿瘤(BEOT),则具有较好的预后,5 年生存率可达 92%。

并且,两者的治疗方式差异巨大。EOC 患者通常需要进行全面分期手术或肿瘤细胞减灭术,切除患者全子宫及双附件;而 BEOT 患者通常可进行保留生育力的手术,保留子宫以及至少一部分卵巢。

如何准确有效地地区分卵巢癌的类型,成为预测其治疗效果的重要因素。

采访中,记者了解到,目前临幊上对卵巢癌患者术前肿瘤状态评估主要通过细针穿刺细胞学检查,但该方法是一种有创检查手段,可能会导致囊肿破裂,引发肿瘤细胞腹腔种植,致肿瘤扩散。

因此,研发出一种针对卵巢癌术前无创诊断分型的方法,能有效地避免治疗不足或过度治疗,进而提升患者预后。

高欣表示,多参数核磁共振成像广泛应用于 EOC 与 BEOT 的术前无创鉴别诊断,但临幊上主要依赖放射科医生的肉眼判断,主观性较大、耗时长且准确率不高,平均准确率 74%~89%。“此前,我们开发了一种基于影像组学的诊断方

法,取得了 91.7% 的平均准确率,但该方法依赖于人工勾画病灶靶区,无法完全克服主观、耗时等问题,临幊应用受限。”

“为此,我们借助人工智能技术,提出一种基于多示例卷积神经网络的全自动诊断方法,构建了具有良好鉴别诊断的新模型。”该研究团队博士简俊明说,借助该模型,放射科医生仅需确定肿瘤区域的最上和最下层面位置,便可实现全自动分类模型构建及预测。

(李羽壮)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/jmri.28008>  
<https://doi.org/10.1002/jmri.27084>