

· 中青年学者论坛 ·



高旭 医学博士, 教授、主任医师。现任海军军医大学(第二军医大学)长海医院泌尿外科副主任、长海医院达芬奇机器人国际培训中心副主任, 担任中国医师协会医学机器人医师分会常务委员、《中华泌尿外科杂志》通讯编委等多项学术职务。研究方向为前列腺癌的早期诊断、优化治疗和全程管理, 擅长达芬奇机器人手术等复杂、疑难微创泌尿外科技术。以第一申请人获国家自然科学基金等8项前列腺癌研究领域科研基金资助, 资助总金额为764万元。获国家发明专利1项、实用新型专利2项、国家软件著作权4项。近年作为第一作者或通信作者发表SCI收录论文9篇, 主编、副主编专著3部。作为主要完成人获得省部级以上奖项共9项, 其中2012年获国家科技进步奖一等奖(第10完成人)、2015年获国家科技进步奖二等奖(第3完成人)、2009年获上海市科技进步奖二等奖(第3完成人)。荣获中华医学会泌尿外科学分会“金膀胱镜奖”、中华医学会泌尿外科学分会“郭应禄泌尿外科青年医师奖”。

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.06.0581

前列腺癌与精准医学

高旭*, 李晶

海军军医大学(第二军医大学)长海医院泌尿外科, 上海 200433

[摘要] 当精准医疗的理念遇到后人类基因组计划时代, 前列腺癌的临床诊疗迎来了“再解读”和“新导向”的绝佳机遇。前列腺癌作为男性肿瘤的头号杀手, 其按传统理念治疗的效果提升或遇瓶颈、或待突破, 而按精准医疗理念治疗初现成效。通过精准医疗手段对患者进行临床再分型, 对前列腺癌经典的雄激素剥夺治疗(ADT)、化学治疗乃至放射治疗策略具有潜在的优化价值; 当前列腺癌的传统治疗渐失效果时, 前列腺癌分子分型图谱的描绘和靶向治疗的开发有望成为新的突破点; 与此同时, 精准医疗的探索还促使免疫环境改造、肿瘤新抗原预测以及类器官培养等新型治疗理念进入前列腺癌的研究领域。精准医学正在“加速”走进人们视野, 未来在前列腺癌诊疗中或将具有广阔的应用前景。然而, 现阶段肿瘤精准医疗的投入与获益比仍远低于大众的心理预期。同时, 与诸多新兴理念一样, 精准医疗背后潜在的巨大市场不可避免滋生了过热的商业宣传。在这种现状下, 科研工作者与临床医患双方充分沟通、合作, 以及政府卫生管理部门对行业的规范和引导, 是保证精准医疗造福人类健康正确前行方向的必由之路。

[关键词] 精准医疗; 前列腺肿瘤; 分子分型; 高通量测序

[中图分类号] R 737.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)06-0581-10

Precision medicine and prostate cancer

GAO Xu*, LI Jing

Department of Urology, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] IN post-human genomic era, the concept of precision medicine has provided opportunities for “reinterpretation” and “new orientation” for cancer therapy including prostate cancer. Prostate cancer is the leading cause of cancer-related death in men, and its traditional treatment meets bottleneck and needs broken through, while the concept

[收稿日期] 2018-06-05 **[接受日期]** 2018-06-12

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)子课题(2012CB518302), 国家自然科学基金(81172076, 81470924, 81270772), 上海医药集团合作项目。Supported by National Program on Key Basic Research (“973” Program, 2012CB518302), National Natural Science Foundation of China (81172076, 81470924, 81270772), and Cooperation Project of Shanghai Pharmaceuticals Holding Co., Ltd.

[作者简介] 高旭, 博士, 教授、主任医师, 硕士生导师。

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-35030006, E-mail: gaouxu.changhai@foxmail.com

of precision medicine is starting to have positive effect. Precision medicine has potential values in optimizing the clinical reclassification of patients, androgen deprivation therapy (ADT), chemotherapy, and radiation therapy strategies for prostate cancer. When traditional treatment of prostate cancer gradually loses efficacy, the prostate cancer molecular subtyping map and the development of targeted therapies are expected to bring new breakthrough. At the same time, precision medicine also prompts new therapeutic concepts for prostate cancer, such as reconstruction of the immune environment, tumor-specific neoantigens prediction, and organoid culture system. The future of precision medicine has been widely embraced and it will have promising application in the diagnosis and treatment of prostate cancer. However, currently the benefit of precision treatment of cancer is still far below the public expectations. Like for many emerging concepts, the potentially huge market behind precision medicine inevitably breeds overheated commercial propaganda. Full communication and cooperation of scientific researchers with clinical doctors and patients, and standardization and guidance of health administration are the keys to ensure that precision medicine benefits for human health.

[Key words] precision medicine; prostate neoplasms; molecular subtyping; high-throughput sequencing

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(6): 581-590]

2011年,美国国家研究委员会发布了一份题为“Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease”的报告^[1],首次正式提出了“精准医学(precision medicine)”的理念。在这份被视为“精准医学宣言”的报告中,“精准医学”被定义为“基于个体分子特征,对患者进行精确分类(疾病亚型),同时对于特定亚型患者识别其疾病易感性、生物学特征及对于药物等治疗的反应性等,由此促使疾病得到更为有效的治疗和干预。”在理想的具体临床应用场景中,精准医学又可分为精准医疗或精准诊疗,秉承这一理念可使患者最大获益,并能促进医疗投入的高效配置。

对于精准医疗,一个更早期且容易混淆的相关概念是“个体化医疗”,两者存在关联,但也有本质的不同。个体化医疗意指根据传统的疾病诊断方法,针对某个具体患者,结合其疾病特点、特征,“量体裁衣”地给予针对性治疗。而精准医疗则是强调对同亚型患者治疗方式的一致性,并且突破了传统的疾病分类方法而选择了全新的分类体系。具体而言,精准医疗具有以下几个特征:(1)寻找某个群体中的疾病共有分子特征;(2)利用分子特征重新定义该疾病分类(有别于传统的临床或病理形态学的分类);(3)将重新定义的疾病的分子分类标准映射至单一的患者,对患者群体进行疾病亚型分层,根据不同的分子特征选择针对性的诊疗方案。

精准医学的前身及基石是人类基因组计划(Human Genome Project),该计划于1990年正式启动,耗资30亿美元,历时10年完成,这不仅为疾病分子特征研究提供了模板,也催生了精准医

学研究必要技术手段——高通量测序。如今,单个样本全基因组测序仅需3d即可完成,且费用已经降至1000美元甚至更低。与此同时,计算机系统的算力、存储及网络数据共享互通技术也突飞猛进,生物信息大数据分析算法、软件及系统逐步完善。至此,精准医学的发展已然具备了坚实的客观基础。

肿瘤的精准诊疗是精准医学最重要的焦点内容,其核心在于分子分型。传统的肿瘤分型忽视了疾病深层次的分子改变,具有不同分子特征的相同组织来源肿瘤接受的是统一原则的治疗,最终导致了治疗效果迥异。而在精准医疗的模式下,不同肿瘤可能享有相同的分子特征,意即可以应用相同药物进行治疗并获得一致的效果。事实上,肿瘤的精准诊疗过程就是希望重新建立一种新型的肿瘤分类法,即以分子特征为基础的肿瘤分类。

1 前列腺癌的治疗现状

据统计,2012年全球前列腺癌新发病例1111700例,死亡307500例,其发病率和病死率分别位居男性恶性肿瘤的第2和第5位^[2]。而美国预估2018年前列腺癌新发164690例,死亡29430例,其发病率和病死率分别位于男性恶性肿瘤的第1和第2位,是泌尿系统发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[3]。前列腺癌致死多发生于肿瘤转移及其后对治疗的反应不佳。1941年Charles Huggins首次报道了雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)对转移性前列腺癌的良好控制效果,迄今ADT仍是转移性前列腺癌的一线治疗方案。然而,几乎所有接受ADT治疗的前列腺癌患者最终均将失去对ADT的治疗反应,

疾病再次进入进展状态,临床上称之为去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)。一般认为,前列腺癌细胞内的雄激素受体(androgen receptor, AR)在CRPC阶段仍处于持续活化状态,异常激活的AR信号通路可能是CRPC进展的核心因素,靶向AR通路的新药如阿比特龙、恩扎鲁胺等就是通过不同途径干扰AR信号通路作用从而起到治疗效果。此外,以多西他赛为代表的化学治疗对于CRPC的治疗也具有一定疗效。

虽然近年来前列腺癌的治疗有所进展,但其综合治疗效果仍未达到满意,现有的各种新型治疗方法对患者存活期的延长也相当有限。针对晚期前列腺癌治疗研究一直是该领域的重点和焦点,以下几点一定程度上构成了晚期前列腺癌治疗的“困境”: (1)不同患者在ADT治疗下进入CRPC状态的时间长短不一,长则可10年以上,短则数月,尚有少数患者对ADT治疗根本不表现出治疗应答; (2)包括化学治疗、靶向AR受体通路的新药在内,各种治疗的人群反应率不高,难以在治疗开始前有效筛选出对治疗敏感的患者亚群; (3)虽然前列腺特异抗原(prostate-specific antigen, PSA)被经验性地作为疗效监测指标,但有时PSA的变化并不能很好地反映患者的预期存活受益。

正是由于以上种种现状,目前对晚期前列腺癌的治疗研究似乎遇到了瓶颈。精准医疗作为肿瘤研究领域的崭新思路,或许可以为前列腺癌的治疗带来新的曙光。

2 应用精准诊疗“优化经典”

ADT、化学治疗、放射治疗及手术是前列腺癌

最经典的治疗方法,精准医疗的尝试有助于重新认识这些经典治疗的原理,并有望通过疾病亚型分类优化其策略,提高治疗效果。

2.1 AR等分子标志物指导ADT治疗 几乎所有的晚期前列腺癌对初始ADT都具有治疗反应,但如前所述,大多数患者终将不可逆地进入CRPC阶段。在CRPC机制研究中,通过肿瘤基因拷贝数变异(copy number variation, CNV)、全外显子测序等分析方法,现发现AR扩增^[4-5]、AR突变^[6]及AR剪切变异体(AR splice variants, AR-Vs)与ADT敏感性相关,可用于指导临床ADT治疗策略的选择。

2.1.1 AR扩增 近30%的CRPC患者、6%的未经ADT治疗的前列腺癌患者具有AR的扩增。目前认为AR扩增是肿瘤在乏雄激素浓度环境下迫于生存压力发生的克隆进化以及耐药机制,存在AR扩增的患者对ADT治疗反应不佳,或者治疗有效时间更短。

2.1.2 AR突变 AR突变也是重要的CRPC产生机制之一,但其发生率较AR扩增为低(15%~20%)^[7],且仅存在于CRPC中。前列腺癌最常见的AR突变包括L702H、W742C、H875Y和T878A。AR拮抗剂与突变的AR结合后,原本的拮抗作用转变为激动作用;此外,AR突变尚可通过改变受体结构而导致自身被非雄激素激活。这些机制在一定程度上解释了临床中抗雄药物撤退综合征的发生,即前列腺癌在ADT期间,PSA继初始治疗时的持续下降后再次出现升高,或者患者出现客观病情进展(如骨痛、血尿等)。通过AR突变的针对性检测或监测,可以实现对特定前列腺癌患者人群进行重新分类,并指导临床治疗的选择(表1)。

表1 AR突变类型对于ADT药物使用的指导

Tab 1 AR mutation type for the use of drugs in ADT

	Flutamide	Bicalutamide	Enzalutamide	Abiraterone	New therapy	Others
AR L702H ^[8]				Drug resistance	BAY 1024767 is effective	Activated by other hormone, such as progesterone
AR W742C	Agonist	Agonist			BAY 1024767 ^[9] and CH5137291 ^[10] are effective	
AR H875Y ^[11]	Agonist	Agonist	Agonist		ARN-509 agonist	Activated by other hormone, such as progesterone
AR F877L			Agonist		ARN-509 agonist; CDK4/6 inhibitors are effective ^[12]	
AR T878A	Agonist	Agonist		Drug resistance	CH5137291 ^[10] is effective	Activated by other hormone, such as progesterone
AR amplification	Drug resistance	Drug resistance	Drug resistance	Drug resistance		

AR: Androgen receptor; ADT: Androgen deprivation therapy

2.1.3 AR-Vs AR-Vs是一种截短型的AR,这些剪切变异体在形成过程中缺失了配体结合域(ligand-binding domain, LBD),这导致了雄激素无法与AR-Vs结合。但是,由于AR-Vs保留了N端域(N-terminal domain, NTD)和DNA结合域(DNA-binding domain, DBD),故仍能与基因组DNA结合,调控下游靶基因的表达,呈现出雄激素非依赖性的结构性活性,这可能是ADT抵抗和CRPC进展的重要机制之一。

AR-V7是最主要的雄激素受体剪切变异体,一项研究对62例转移性CRPC(metastatic CRPC)患者进行外周血循环肿瘤细胞AR-V7检测,其中一半患者接受恩扎鲁胺治疗、另一半接受阿比特龙治疗。研究结果显示,AR-V7阳性患者PSA反应率更低、无进展生存期和总生存期更短。值得注意的是,此研究中AR-V7阳性的患者无一例对恩扎鲁胺、阿比特龙这类靶向AR信号通路的新药有效^[13]。除了通过AR-V7预判治疗效果的尝试以外,一些针对AR-Vs的新药,如针对AR NTD的抑制剂AEPI-506也已经进入I期和II期临床试验^[14]。

2.2 DNA损伤修复通路缺陷指导化学治疗 以多西他赛+泼尼松为代表的化学治疗方案是mCRPC的一线标准治疗选择,临床反应率约为60%~70%^[15-16]。精准医疗的相关研究显示,循环肿瘤细胞核内ERG阳性的患者对多西他赛耐药的可能性增高2倍^[17];而DNA损伤修复通路缺陷的肿瘤则对铂类或烷类的化学治疗更为敏感^[18-19],这些均可作为前列腺癌经典化学治疗方案的用药前筛选指导。

2.3 细胞周期通路指导放射治疗 作为前列腺癌另一经典治疗方法,根治性或者姑息性放射治疗同样对前列腺癌具有重要的治疗价值。为了对放射治疗辅以分子标志物指导,放射基因组作为一个崭新的研究方向也渐渐受到关注。SPINK1、TP53、MDM2等基因的异常高表达与放射治疗后肿瘤复发密切相关,对于患者预先的基因检测或可改变前列腺癌患者放射治疗及随访的实施策略^[8]。

3 通过精准诊疗“突破常规”

CRPC的治疗最终将进入一个“多药耐药”阶段,此时常规的临床治疗将对其不再具有治疗效

果。针对这样的困境,通过精准诊疗的方法一定程度上可以“突破”现有的常规诊疗策略。

精准医学的研究方法已经对前列腺癌的分子特征进行了初步的描绘,在国内外现有的10余项大型的前列腺癌测序研究^[7,20-30]中,400多个全基因组测序以及1600多个全外显子测序的数据被深入解读和分析,以分子特征为特点的前列腺癌分子分型正在为传统常规治疗的“困境”带来希望。

3.1 ETS融合基因 西方人群中约50%~60%的前列腺癌有融合基因表达,其中以ETS融合基因为主,包括ERG^[31]、ETV1^[32]、ETV4^[33]和ETV5^[34]。ETS融合基因中的代表为TMPRSS2-ERG融合基因,该融合基因出现于前列腺癌克隆进化的较早期,其对DNA造成的损伤在后续的炎症、感染等情况下进一步加重^[35]。TMPRSS2-ERG融合基因在西方前列腺癌人群中发生率高达36%~78%,AR能够促进此类融合基因的产生^[36-37]。ERG融合基因的发生频率具有人种差异,在黄种人中并不常见,在非洲裔白种人中约为20%~30%^[38]。

ERG融合基因的激活在肿瘤发生、诊断、预后以及治疗分层中均具有重要意义。现已有直接或者间接靶向ERG分子的靶向治疗在进行临床试验或者临床前期试验^[39],如针对ERG相互作用分子PARP基因抑制的BET抑制剂^[40]或组蛋白去乙酰化酶抑制剂^[41],针对ERG上游基因miR30的Src抑制剂^[42],靶向ERG激活因子激酶的小分子抑制剂,干扰ERG作为转录因子与DNA结合的抑制剂^[43],以及ERG下游的信号通路包括NF- κ B或Notch通路的抑制剂^[44]。有研究表明,融合基因阳性的患者对于ADT的反应要优于阴性的患者^[45]。但是其中一部分ADT初始治疗的ERG阳性患者,若AR高表达或PTEN缺失,其AR轴存在过度活跃特点,导致疾病进展快、前列腺癌相关死亡风险更高^[46-47]。

3.2 SPOP突变 在西方人群中,SPOP(E3泛素连接酶)是前列腺癌最常突变的基因(13%)。野生型的SPOP具有破坏全长AR的功能,突变的SPOP将影响全长AR的降解^[22]。SPOP突变与ETS融合基因互斥,存在SPOP突变的样本CNV改变异于SPOP阴性样本。SPOP突变是染色体内基因重排的早期事件,SPOP参与DNA双链断裂

(double-strand breaks, DSB), 也可影响同源介导修复机制 (homology directed repair, HDR) 进而促进错误倾向的非同源重组。作为 SPOP 下游靶基因的一类固醇受体共激活因子 (steroid receptor coactivator, SRC) 家族也是重要的重要靶点^[48]。

3.3 AR 共因子 AR 需要结合到特定的 DNA 序列, 即 AR 反应元件 (AR response elements, ARE) 方可发挥作用。很多情况下, AR 并非单独依靠本身启动下游信号通路, 而是需要与其他某些调控蛋白 (共因子) 结合构成复合体后, 共同启动下游信号通路, 这些共因子据其活性作用的不同被称为共激活蛋白和共抑制蛋白, 产生激活或抑制 AR 通路的活性。迄今报道的 AR 共因子已经超过 300 个。

AR 共因子的研究起始于 20 世纪 90 年代, 通过当时经典的酵母双杂交系统已经鉴定了一些重要的 AR 共因子, 例如 SRC/NCOA 等, 现已有相应的靶向药物在进行临床试验。通过高通量测序技术结合免疫共沉淀法发现, 基因组中近 70% 的 ARE 存在 3 个共同的转录因子结合位点, 即 FOXA1、GATA2 和 OCT1。FOXA1 和 GATA2 均为前导转录因子, 与 DNA 结合之后可松解原本紧密的染色质结构, 最终致使 AR 更容易与 ARE 结合并发挥作用。OCT1 是这些前导因子的下游因子, GATA2 先被招募到 DNA 结合区域, 随后 OCT1 结合到相同的位置, 激活 OCT1 下游的重要信号通路, 如应激反应相关基因、DNA 修复基因等。FOXA1 在原发性肿瘤中突变率高达 25%, GATA2 在前列腺癌中主要以扩增为主 (扩增频率 1%~23%)^[49]。针对 AR 共因子治疗是前列腺癌精准医疗的重要潜在方向, 目前在研的药物包括针对 FOXA1 的 GSK126、针对 GATA2 的 K-7174、针对 OCT1 的吡咯-咪唑聚酰胺等。

3.4 其他重要通路 除了 AR 通路以外, 其他一些重要通路的激活也在 CRPC 的发生、发展中具有重要作用。

3.4.1 细胞周期通路 细胞周期通路是恶性肿瘤最常见的异常激活通路之一。该通路中的代表因子 TP53 在初治前列腺癌中的突变频率约为 8%, 在 mCRPC 中可高达 53%^[48]。以 TP53 为靶点探索肿瘤的治疗由来已久, 然而由于 TP53 是细胞周期中的基本因子, 所以打击异常的 TP53 可能带来较重

的全身不良反应。在 TP53 突变的肿瘤中, ATR、Wee1 和 Chk1 等检查点蛋白或更具有潜在的治疗价值, 通过打击这些分子增敏肿瘤的化疗治疗效果是目前较有希望的探索方向。

3.4.2 DNA 修复 (DNA damage repair, DDR) 基因通路 19% 的原发性前列腺癌以及 23% mCRPC 具有 DDR 基因的激活突变, 而 BRCA1、BRCA2、ATM 等因子的改变在转移性前列腺癌中更为常见 (相较于原发前列腺癌)^[7,20,50]。临床应用, 对于 DDR 基因缺陷的患者可尝试选择 PARP 抑制剂等 DDR 针对性的药物治疗, 同时, 这类患者对免疫治疗的反应也会更好。

3.4.3 PI3K/AKT/mTOR 通路 该通路参与细胞生长、凋亡、代谢和血管生成等, 抑癌基因 PTEN 能够监督、控制 PI3K/AKT/mTOR 通路的平衡激活。在 40% 的早期前列腺癌以及 70%~100% 的进展期前列腺癌中可观察到 PI3K/AKT/mTOR 通路的异常, PTEN 缺失为该通路异常最重要的特征之一 (缺失率 30%~60%)^[7]。前期针对前列腺癌 PI3K 单通路的抑制剂研究并未取得理想效果, 后续研究发现 PTEN 缺失可通过下游 HER3 分子介导 AR 通路^[51], 提示 AR 通路与 PI3K 通路相互交织、影响。在此理论指导下, 针对 AR-PI3K 双通路干预研究在细胞功能实验中取得了较好的减瘤效果, 相应的临床试验也由此拉开序幕, 初步结果已发现部分患者获益^[51]。未来 PTEN 作为患者分子分型及疗效监测的标志物或许可成为前列腺癌精准治疗的一个成功范例。

3.4.4 Wnt 通路 Wnt 通路异常的发生率约为 17%, 主要集中在高危患者以及 CRPC 中, 也有证据显示 Wnt 通路参与前列腺癌神经内分泌的转化^[7,20]。目前已知的 Wnt 通路包括经典的 Wnt 通路和非经典 Wnt 通路, 该两条通路均在前列腺癌中有异常的改变。经典 Wnt 通路主要通过 Wnt 与 DSH 相互结合, 抑制下游的 AXIN/GSK-3/APC 蛋白质复合物, 从而使胞质内的 β -catenin 得以稳定存在, 后者可进入细胞核与 TCF/LEF 转录因子家族作用并促进特定基因的表达。前列腺中常出现 APC 失活、 β -catenin 激活、Wnt 配体及其受体 FZD 家族上调, 促进细胞自我更新及扩增。非经典的 Wnt 通路及其机制尚未完全阐明, 其重要的参与基因有 Wnt5a、FZD2、Wnt7B 和 Wnt11 等。

Wnt5a 被认为是具有双向调节作用的分子,一方面可激活经典通路产生抑制肿瘤的作用,另一方面也可和 FZD2 配体结合,继而促进细胞上皮间质转化和肿瘤转移,而在此过程中,非经典 Wnt 通路是促肿瘤转移和复发的主要途径。

靶向 Wnt 通路的药物在多种肿瘤中已开展临床试验,但在前列腺癌研究领域仍为空白。Wnt 通路的调控因子泛素连接酶 ZNRF3 和 RNF43 能够通过靶向 FZD 分子并将其降解,从而产生抑制 Wnt 通路的作用,而 ZNRF3 和 RNF43 受到 RSPO2 的调控。在 6% 的 CRPC 中可观察到 RSPO2 表达的升高^[7],提示该分子或可作为部分患者的潜在治疗靶点。

3.4.5 MAPK 通路 在黑素瘤、肺癌等其他肿瘤中,MAPK 通路是重要的异常通路和有效的治疗靶点。但在前列腺癌中,MAPK 通路异常的发生率仅为 2%~3%^[7,20],且该通路中最重要的 BRAF 突变也与其他肿瘤不同。基于此,当通过检测 BRAF 标志物筛选适合 MAPK 抑制剂治疗的前列腺癌患者时,选择更为广谱的 BRAF 和 MEK 抑制剂比起使用突变特异性的 vemurafenib 更为合理。

4 借助精准医疗“另辟蹊径”

肿瘤靶向治疗作为精准医疗实践的基础已获初步成效,然而,精准医疗的范畴并不局限于此,在精准医疗的研究体系下,一些“另辟蹊径”的新型治疗正在被逐渐推向临床。

4.1 免疫环境改造 肿瘤的免疫治疗具有悠久的历史。自 130 多年前德国医生 Busch 和 Fehleisen 注意到肿瘤患者意外感染丹毒后肿瘤有消退现象开始,学者们就开始尝试应用不同的刺激物(如细菌、病毒等)诱发肿瘤患者的免疫或炎症反应,试图起到治疗肿瘤的效果。最后,由于操作流程重复性差难以规范,上述这些肿瘤免疫治疗的雏形逐渐淡出了研究领域。

随着对免疫系统的深入研究,上述治疗的作用机制逐渐被认清(肿瘤特异性的免疫反应),这促使免疫治疗的价值再一次回到学者们的视野。随着卡介苗灌注治疗浅表性膀胱癌、肿瘤坏死因子的发现及临床应用、 α 干扰素和白细胞介素 2 治疗黑素瘤和肾癌等成功的尝试,肿瘤的免疫治疗似乎即将迎来新的曙光。然而,在此后的 10~20 年内类

似的成功案例再未出现,学者们开始认识到非特异性免疫治疗难以避免的瓶颈,并逐渐将研究兴趣转向肿瘤特异性的免疫治疗。

2010 年,一条崭新的肿瘤免疫治疗模式成功获得了美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的批准,而这种被认可的肿瘤免疫治疗恰恰是针对晚期前列腺癌的 sipuleucel-T。这种治疗原理为将树突状细胞暴露于 PSAP(一种前列腺癌细胞内表达率高达 90% 的膜抗原)和集落细胞刺激因子的共同作用下,待其激活后发挥抗原递呈细胞的作用并回输到体内,以诱导机体对肿瘤细胞的特异性免疫。与对照组比较,sipuleucel-T 使转移性前列腺癌患者总生存期延长了 4 个多月^[52]。

过继细胞治疗也是肿瘤免疫治疗的一种方式。对瘤旁获取的肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)进行扩增,分离特异性的一种 T 细胞或亚克隆,或通过最新的体外改造 T 细胞,用这种特殊细胞去攻击肿瘤以达到治疗的目的,如嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)。

免疫检查点(例如 PD-1、CTLA-4)也是肿瘤免疫治疗的研究前沿和热点,然而,在前期泛肿瘤的治疗研究中显效率并不高,且不同肿瘤间反应率差异颇大(20%~40%)^[53]。如何应用精准医疗的思维对待治疗患者进行分层筛选现已成为该领域的重要研究方向。

4.2 肿瘤新抗原预测 肿瘤“新”抗原的概念再次活跃于肿瘤免疫治疗与高通量测序^[54]以及免疫检查点药物的应用分不开^[55-57]。肿瘤基因组突变使肿瘤表达特异性突变蛋白质,而正常细胞不表达,这种蛋白质即称之为新抗原^[58]。理论上,肿瘤新抗原具备肿瘤特异性,可大大减少免疫耐受及自身免疫反应的风险。根据患者肿瘤不同的分子特征,制定其多种突变混合的新抗原的肿瘤疫苗是真正意义上个体化治疗。在高通量测序技术和大规模组学研究的前期基础下,解析肿瘤的基因组学的改变不再是难事。无论是 DNA 层面(DNA 非同义突变和 Indel、基因组的结构变化),还是 RNA 层面(mRNA 剪接变异体、RNA 融合基因),甚至是蛋白质水平(糖基化、磷酸化修饰等改变),均可通过相应的技术得到检测及鉴定。

目前,利用肿瘤的基因编码区域的体细胞突变,已经有多种算法可以进行新抗原的表位预测,并在2017年取得了里程碑式的科研成果^[59-60]。对于黑素瘤,在其基因编码区域的突变中发现了能成功产生新抗原特异性T细胞,该细胞可以在TIL中鉴定。用肿瘤新抗原治疗的6例患者中有4例患者治疗后25个月内未发现复发,临床效果较佳^[60]。因此联合肿瘤新抗原激活特异性免疫细胞活化成为近年来精准医疗较为前沿的方向。

4.3 肿瘤类器官培养 (Organoid) Organoid是一种肿瘤体外培养系统,该技术依赖于肿瘤的干细胞或类干细胞成分,在三维空间结构的基质中,人为施以肿瘤特定分化过程中重要的细胞因子,最终获得器官特异性的肿瘤单元,理论上能够更好地模拟肿瘤结构和功能特性,可作为良好的抗肿瘤药物筛选系统。

在前列腺癌中,药物筛选系统从细胞系的建立、小鼠模型的建立以及如今的Organoid,均尚处于研究阶段。这三者在药物筛选的效果、时效性以及临床应用前景均有各自的特性,亦有三者的互补性。患者来源的原代前列腺癌细胞株的培养,时间周期短,但成功率仅为18.9%^[61],且因为没有三维生长的环境,故不能反映肿瘤的真实情况,这也是其频遭临床诟病的原因。而小鼠模型虽然能够做出在体的肿瘤模型,高度模仿了活体的血供、肿瘤等微环境,但是成功率仅为5%,制作周期长(1个月),重复性低,临床应用价值低^[62]。前列腺癌的Organoid培养技术仍有待提高,目前部分中心报道的成功率约为20%,时间周期在2周^[63]。相信随着技术的完善,未来将在前列腺癌的精准治疗中发挥更大作用。

5 前列腺癌精准医学的展望

精准医疗并非肿瘤治疗的“万灵药”,也不是攻克肿瘤的终极理念和手段,它只是医学发展特定阶段(高纬度基因数据读取分析+癌症治疗的瓶颈)催生的特定概念。肿瘤的精准治疗正在“加速”走进人们视野,这与其取得的初步成果密不可分,同时也与其广阔的医疗应用市场的驱动直接相关。达成前列腺癌精准医疗的目标需要基因数据研究方、临床医患共同体以及卫生行业管理部门的共同努力,而这一过程必须建立在对精准医疗的现状

和局限性进行中立、冷静而客观的分析之上。

基因数据的获取与分析是精准治疗的基础和动力源泉,其本质目的是确认肿瘤的发生机制并对相关信号通路进行解读(而非临床医学中更为常见的“疾病治疗”的朴素概念)。这些生物学研究及机制剖析过程为肿瘤的临床治疗铺垫了基础,并将为临床治疗实践提供可用的靶点。然而,多种已知、未知的信号通路在肿瘤发生、发展过程中相互交织、关联,该信号网络的复杂性仍然是近期内难以逾越的研究阻碍。因此,在肿瘤精准治疗领域,科研工作者与临床治疗专家更加深入的合作及更贴近临床的探讨是将高维生物数据降维处理的一个可行方法,也是形成实用解读流程、指导肿瘤临床治疗的优化研究方案。

临床医患共同体是肿瘤精准治疗的具体实施者与潜在受益者。然而,绝大多数的临床医师对精准医疗的理解并不深入,也缺少基本的解读和辨识能力,而患者对于精准医疗的了解仅仅依赖于科普宣传、社交媒体的少量信息传递。在这种形势下,唯有培养肿瘤精准治疗的专业团队才能使精准医疗的理念在临床切实落地并发挥作用。生物信息分析学家参与临床诊疗决策过程是短期内构建这样团队的可行方案,他们将在医患双方之间起到桥梁作用,同时也是持续提升临床医生精准医疗水平的重要途径。

精准医疗是一个广阔的新兴市场,BIS Research数据显示,2016年全球精准医疗市场规模约为435.9亿美元,且这一数字将以年增长率11.23%继续增加^[64]。在如此之大的市场驱动下,如何防止精准医疗被过度商业化滥用是政府卫生管理部门面临的重大问题。事实上,以目前肿瘤精准医疗的实践效果来看,基因解读的临床匹配仍很低,仅30%~50%的肿瘤患者通过基因检测可找到驱动基因,而在这些患者中能够匹配到潜在治疗药物的比例仅为6.4%^[65]。另一项研究显示,截至2016年,795例NCI-MATCH的肿瘤精准治疗临床试验中,入组的795例患者仅有2%匹配到靶向药物^[66]。类似的数据虽然是精准医疗的真实现状,但在多数商业化宣传中被刻意弱化或隐去了。卫生管理部门在对精准医疗增加投入的基础上,应通过相关法律、法规的制定,规范并引导肿瘤精准医疗的发展方向。

[参 考 文 献]

- [1] National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease[R]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
- [2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, FERLAY J, LORTET-TIEULENT J, JEMAL A. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65: 87-108.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68: 7-30.
- [4] VISAKORPI T, HYYTINEN E, KOIVISTO P, TANNER M, KEINÄNEN R, PALMBERG C, et al. *In vivo* amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer[J]. *Nat Genet*, 1995, 9: 401-406.
- [5] MERSON S, YANG Z H, BREWER D, OLMOS D, EICHHOLZ A, MCCARTHY F, et al. Focal amplification of the androgen receptor gene in hormone-naïve human prostate cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110: 1655-1662.
- [6] ROBINSON D, VAN ALLEN E M, WU Y M, SCHULTZ N, LONIGRO R J, MOSQUERA J M, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer[J/OL]. *Cell*, 2015, 162: 454. doi: 10.1016/j.cell.2015.06.053.
- [7] ROBINSON D, VAN ALLEN E M, WU Y M, SCHULTZ N, LONIGRO R J, MOSQUERA J M, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer[J]. *Cell*, 2015, 161: 1215-1228.
- [8] HALL W A, LAWTON C A, JANI A B, POLLACK A, FENG F Y. Biomarkers of outcome in patients with localized prostate cancer treated with radiotherapy[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2017, 27: 11-20.
- [9] SUGAWARA T, LEJEUNE P, KÖHR S, NEUHAUS R, FAUS H, GELATO K A, et al. BAY 1024767 blocks androgen receptor mutants found in castration-resistant prostate cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 6015-6028.
- [10] ISHIKURA N, KAWATA H, NISHIMOTO A, NAKAMURA R, TSUNENARI T, WATANABE M, et al. CH5137291, an androgen receptor nuclear translocation-inhibiting compound, inhibits the growth of castration-resistant prostate cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46: 1560-1572.
- [11] LALLOUS N, VOLIK S V, AWREY S, LEBLANC E, TSE R, MURILLO J, et al. Functional analysis of androgen receptor mutations that confer anti-androgen resistance identified in circulating cell-free DNA from prostate cancer patients[J/OL]. *Genome Biol*, 2016, 17: 10. doi: 10.1186/s13059-015-0864-1.
- [12] KOPPAL M, KORN J M, GAO X, RAKIEC D P, RUDDY D A, DOSHI S, et al. An F876L mutation in androgen receptor confers genetic and phenotypic resistance to MDV3100 (enzalutamide)[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3: 1030-1043.
- [13] ANTONARAKIS E S, LU C, WANG H, LUBER B, NAKAZAWA M, ROESER J C, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1028-1038.
- [14] ANTONARAKIS E S, CHANDHASIN C, OSBOURNE E, LUO J, SADAR M D, PERABO F. Targeting the N-terminal domain of the androgen receptor: a new approach for the treatment of advanced prostate cancer[J]. *Oncologist*, 2016, 21: 1427-1435.
- [15] DANILA D C, MORRIS M J, DE BONO J S, RYAN C J, DENMEADE S R, SMITH M R, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 1496-1501.
- [16] TANNOCK I F, DE WIT R, BERRY W R, HORTI J, PLUZANSKA A, CHI K N, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351: 1502-1512.
- [17] GALLETI G, MATOV A, BELTRAN H, FONTUGNE J, MIGUEL MOSQUERA J, CHEUNG C, et al. ERG induces taxane resistance in castration-resistant prostate cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5548. doi: 10.1038/ncomms6548.
- [18] PENNINGTON K P, WALSH T, HARRELL M I, LEE M K, PENNILL C C, RENDI M H, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 764-775.
- [19] CHENG H H, PRITCHARD C C, BOYD T, NELSON P S, MONTGOMERY B. Biallelic inactivation of BRCA2 in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2016, 69: 992-995.
- [20] Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer[J]. *Cell*, 2015, 163: 1011-1025.
- [21] TAYLOR B S, SCHULTZ N, HIERONYMUS H, GOPALAN A, XIAO Y, CARVER B S, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer[J]. *Cancer Cell*, 2010, 18: 11-22.
- [22] BARBIERI C E, BACA S C, LAWRENCE M S, DEMICHELIS F, BLATTNER M, THEURILLAT J P, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer[J]. *Nat Genet*, 2012, 44: 685-689.
- [23] BACA S C, PRANDI D, LAWRENCE M S, MOSQUERA J M, ROMANEL A, DRIER Y, et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes[J]. *Cell*,

- 2013, 153: 666-677.
- [24] GAO D, VELA I, SBONER A, IAQUINTA P J, KARTHAUS W R, GOPALAN A, et al. Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer[J]. *Cell*, 2014, 159: 176-187.
- [25] HIERONYMUS H, SCHULTZ N, GOPALAN A, CARVER B S, CHANG M T, XIAO Y, et al. Copy number alteration burden predicts prostate cancer relapse[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 11139-11144.
- [26] BELTRAN H, PRANDI D, MOSQUERA J M, BENELLI M, PUCA L, CYRTA J, et al. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer[J]. *Nat Med*, 2016, 22: 298-305.
- [27] KUMAR A, COLEMAN I, MORRISSEY C, ZHANG X, TRUE L D, GULATI R, et al. Substantial interindividual and limited intraindividual genomic diversity among tumors from men with metastatic prostate cancer[J]. *Nat Med*, 2016, 22: 369-378.
- [28] FRASER M, SABELNYKOVA V Y, YAMAGUCHI T N, HEISLER L E, LIVINGSTONE J, HUANG V, et al. Genomic hallmarks of localized, non-indolent prostate cancer[J]. *Nature*, 2017, 541: 359-364.
- [29] REN S, WEI G H, LIU D, WANG L, HOU Y, ZHU S, et al. Whole-genome and transcriptome sequencing of prostate cancer identify new genetic alterations driving disease progression[J/OL]. *Eur Urol*, 2017, pii: S0302-2838(17)30720-0. doi: 10.1016/j.eururo.2017.08.027. [Epub ahead of print]
- [30] ARMENIA J, WANKOWICZ S A M, LIU D, GAO J, KUNDRA R, REZNIK E, et al. The long tail of oncogenic drivers in prostate cancer[J]. *Nat Genet*, 2018, 50: 645-651.
- [31] TOMLINS S A, RHODES D R, PERNER S, DHANASEKARAN S M, MEHRA R, SUN X W, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer[J]. *Science*, 2005, 310: 644-648.
- [32] TOMLINS S A, LAXMAN B, DHANASEKARAN S M, HELGESON B E, CAO X, MORRIS D S, et al. Distinct classes of chromosomal rearrangements create oncogenic ETS gene fusions in prostate cancer[J]. *Nature*, 2007, 448: 595-599.
- [33] TOMLINS S A, MEHRA R, RHODES D R, SMITH L R, ROULSTON D, HELGESON B E, et al. TMPRSS2:ETV4 gene fusions define a third molecular subtype of prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 3396-3400.
- [34] HELGESON B E, TOMLINS S A, SHAH N, LAXMAN B, CAO Q, PRENSNER J R, et al. Characterization of TMPRSS2:ETV5 and SLC45A3:ETV5 gene fusions in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68: 73-80.
- [35] MANI R S, CHINNAIYAN A M. Triggers for genomic rearrangements: insights into genomic, cellular and environmental influences[J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11: 819-829.
- [36] MANI R S, TOMLINS S A, CALLAHAN K, GHOSH A, NYATI M K, VARAMBALLY S, et al. Induced chromosomal proximity and gene fusions in prostate cancer[J/OL]. *Science*, 2009, 326: 1230. doi: 10.1126/science.1178124.
- [37] LIN C, YANG L, TANASA B, HUTT K, JU BG, OHGI K, et al. Nuclear receptor-induced chromosomal proximity and DNA breaks underlie specific translocations in cancer[J]. *Cell*, 2009, 139: 1069-1083.
- [38] SEDARSKY J, DEGON M, SRIVASTAVA S, DOBI A. Ethnicity and ERG frequency in prostate cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2018, 15: 125-131.
- [39] KHEMLINA G, IKEDA S, KURZROCK R. Molecular landscape of prostate cancer: implications for current clinical trials[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41: 761-766.
- [40] ASANGANI I A, DOMMETI V L, WANG X, MALIK R, CIESLIK M, YANG R, et al. Therapeutic targeting of BET bromodomain proteins in castration-resistant prostate cancer[J]. *Nature*, 2014, 510: 278-282.
- [41] FORTSON W S, KAYARTHODI S, FUJIMURA Y, XU H, MATTHEWS R, GRIZZLE W E, et al. Histone deacetylase inhibitors, valproic acid and trichostatin-A induce apoptosis and affect acetylation status of p53 in ERG-positive prostate cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2011, 39: 111-119.
- [42] KAO C J, MARTINEZ A, SHI X B, YANG J, EVANS C P, DOBI A, et al. miR-30 as a tumor suppressor connects EGF/Src signal to ERG and EMT[J]. *Oncogene*, 2014, 33: 2495-2503.
- [43] WANG X, QIAO Y, ASANGANI I A, ATEEQ B, POLIAKOV A, CIEŚLIK M, et al. Development of peptidomimetic inhibitors of the ERG gene fusion product in prostate cancer[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31: 844-847.
- [44] MOHAMED A A, TAN S H, XAVIER C P, KATTA S, HUANG W, RAVINDRANATH L, et al. Synergistic activity with NOTCH inhibition and androgen ablation in ERG-positive prostate cancer cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15: 1308-1317.
- [45] GRAFF R E, PETTERSSON A, LIS R T, DUPRE N, JORDAHL K M, NUTTALL E, et al. The TMPRSS2:ERG fusion and response to androgen deprivation therapy for prostate cancer[J]. *Prostate*, 2015, 75: 897-906.
- [46] HUANG K C, ALSHALALFA M, HEGAZY S A, DOLPH M, DONNELLY B, BISMAR T A. The prognostic significance of combined ERG and androgen receptor expression in patients with prostate cancer managed by androgen deprivation therapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15: 1120-1128.

- [47] LOTAN T L, WEI W, MORAIS C L, HAWLEY S T, FAZLI L, HURTADO-COLL A, et al. PTEN loss as determined by clinical-grade immunohistochemistry assay is associated with worse recurrence-free survival in prostate cancer[J]. *Eur Urol Focus*, 2016, 2: 180-188.
- [48] SPRATT D E, ZUMSTEG Z S, FENG F Y, TOMLINS S A. Translational and clinical implications of the genetic landscape of prostate cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13: 597-610.
- [49] OBINATA D, TAKAYAMA K, TAKAHASHI S, INOUE S. Crosstalk of the androgen receptor with transcriptional collaborators: potential therapeutic targets for castration-resistant prostate cancer[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9. pii: E22. doi: 10.3390/cancers9030022.
- [50] GRASSO C S, WU Y M, ROBINSON D R, CAO X, DHANASEKARAN S M, KHAN A P, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer[J]. *Nature*, 2012, 487: 239-243.
- [51] CARVER B S, CHAPINSKI C, WONGVIPAT J, HIERONYMUS H, CHEN Y, CHANDARLAPATY S, et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19: 575-586.
- [52] SMALL E J, SCHELLHAMMER P F, HIGANO C S, REDFERN C H, NEMUNAITIS J J, VALONE F H, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 3089-3094.
- [53] SHARMA P, HU-LIESKOVAN S, WARGO J A, RIBAS A. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 168: 707-723.
- [54] LIU X S, MARDIS E R. Applications of immunogenomics to cancer[J]. *Cell*, 2017, 168: 600-612.
- [55] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, WANG H, BARTLETT B R, AULAKH L K, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357: 409-413.
- [56] SNYDER A, MAKAROV V, MERGHOU B, YUAN J, ZARETSKY J M, DESRICHARD A, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 2189-2199.
- [57] VAN ROOIJ N, VAN BUUREN M M, PHILIPS D, VELDS A, TOEBES M, HEEMSKERK B, et al. Tumor exome analysis reveals neoantigen-specific T-cell reactivity in an ipilimumab-responsive melanoma[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: e439-e442. doi: 10.1200/JCO.2012.47.7521.
- [58] YARCHOAN M, JOHNSON B A 3rd, LUTZ E R, LAHERU D A, JAFFEE E M. Targeting neoantigens to augment antitumor immunity[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 209-222.
- [59] SAHIN U, DERHOVANESEAN E, MILLER M, KLOKE B P, SIMON P, LÖWER M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer[J]. *Nature*, 2017, 547: 222-226.
- [60] OTT P A, HU Z, KESKIN D B, SHUKLA S A, SUN J, BOZYM D J, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma[J]. *Nature*, 2017, 547: 217-221.
- [61] KODACK D P, FARAGO A F, DASTUR A, HELD M A, DARDAEI L, FRIBOULET L, et al. Primary patient-derived cancer cells and their potential for personalized cancer patient care[J]. *Cell Rep*, 2017, 21: 3298-3309.
- [62] LIN D, XUE H, WANG Y, WU R, WATAHIKI A, DONG X, et al. Next generation patient-derived prostate cancer xenograft models[J]. *Asian J Androl*, 2014, 16: 407-412.
- [63] PAULI C, HOPKINS B D, PRANDI D, SHAW R, FEDRIZZI T, SBONER A, et al. Personalized *in vitro* and *in vivo* cancer models to guide precision medicine[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7: 462-477.
- [64] BIS research. Global precision medicine market—analysis and forecast (2017-2026) (focus on ecosystem player, technology, therapeutic applications, patent landscape, country analysis, R&D pipeline, product mapping, market share analysis and competitive insights) [R/OL]. [2018-04-28]. <https://bisresearch.com/industry-report/global-precision-medicine-market-2026.html>.
- [65] CLARK J W, CHABNER B A. Limits to precision cancer medicine[J/OL]. *N Engl J Med*, 2017, 376: 96. doi: 10.1056/NEJMc1613563.
- [66] MERIC-BERNSTAM F, BRUSCO L, SHAW K, HOROMBE C, KOPETZ S, DAVIES M A, et al. Feasibility of large-scale genomic testing to facilitate enrollment onto genomically matched clinical trials[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 2753-2762.

[本文编辑] 孙岩