

医学参考报

乳腺病学专刊 Diseases of the Breast

第三期 NO.03

炎性乳腺癌的诊断评分体系

专家简介



林颖 教授

主任医师，博士研究生导师，现任中山大学附属第一医院乳腺外科行政主任。中国医药教育协会乳腺疾病专业委员会常务委员，中国临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会委员，中国医师协会乳腺外科医师委员会委员，中国医师协会肿瘤分会乳腺专业委员会委员，广东省健康管理学会乳腺病专业委员会主任委员。

导读

中国乳腺腔镜手术临床实践指南与操作共识解读

2版

USCAP 111th Annual Meeting 2022 第111届美加病理年会摘要精选三篇

3版

戈沙妥珠单抗的药物设计和临床研究解读

4版

影像学在乳腺癌局部治疗中的应用现状

5版

国药ADC的曙光——维迪西妥单抗

6版

长风破浪会有时，直挂云帆济沧海

8版

【据《Breast Cancer Res Treat》2022年1月报道】题：炎性乳腺癌的定义：通用诊断标准以指导治疗和研究（美国密歇根大学安娜堡分校作者 R. Jagsi 等）

1924年 Lee 和 Tannebaum 首次描述了炎性乳腺癌（inflammatory breast cancer, IBC），虽然近几年乳腺癌的诊疗得到了飞速发展，但 IBC 的研究一直未取得突破性进展。IBC 的罕见性、临床表现差异及部分临床医生对该疾病的认识相对不足，给 IBC 的准确诊断带来一定难度，也鲜有专门针对 IBC 开展的临床试验。因此，需要对 IBC 进行更详细、客观的定义。来自密歇根大学、达纳法伯癌症研究中心及 MD 安德森癌症研究中心等多家机构的专家们通过对临床表现、病理学和分子特征进行回顾，建立了一个基于专家共识的诊断评分量表，该量表纳入了 IBC 特异的临床特征，通过精确计算 IBC 的临床特征评分来提高诊断准确性，以指导治疗和开展临床试验（表 1）。

专家们通过共识确定了纳入该诊断量表的临床特征及权重系数，包括疾病病程和 IBC 特异的临床表现。IBC 的病程通常在 6 个月内，这种快速出现的临床表现将 IBC 与非炎性的局部晚期乳腺癌（locally advanced breast cancer, LABC）区分开。值得注意的是，若临床特征在 6 个月内突然出现，但 6 个月后才得以诊断为乳腺癌，仍应诊断为 IBC。诊断延迟并不少见，不应因此改变诊断。目前认为皮肤红斑是由于真皮癌栓相关的毛细血管扩张所致，可能会随着时间的推移而起伏，偶尔甚至消失；在少数患者中，乳房皮肤可能会出现潮红以外的其他改变，故该临床特征可用多种方式进行描述，如瘀斑、不同程度的发红（淡粉红色到鲜红色）或蛇纹状等。乳房皮肤水肿或增厚的严重程度也可能不同，最严重的特征是具有橘皮样质地和外观的橘皮征。与较惰性的 LABC 相比，IBC 出现皮肤溃疡或癌结节的可能性较小。IBC 患者的受累乳房不对称增大，乳房内通常无可触及的肿块。乳头改变也是 IBC 的临床特征，包括新出现的乳头内陷、乳头变平或乳头乳晕复合体结痂。

在辅助检查方面，除了乳腺癌的常规检查外，对 IBC 的全面评估建议包含乳房磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）及皮肤穿刺活检。在乳房 X 线检查中，IBC 通常表现为腺体密度弥漫性增加，而 MR 则描述为广泛的非肿块样强化。真皮癌栓和继发于脉管癌栓的皮肤改变，使 IBC 成为一种临床病理诊断。因此，专家们建议对乳房皮肤病变最明显的区域（红斑或水肿）进行穿刺活检，但与第 8 版美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）分期的诊断标准一致，真皮淋巴管癌栓并不是诊断 IBC 所必需。总分 > 42 即可明确诊断，评分 < 42 且未行皮肤活检的患者则强烈建议行皮肤穿刺活检。虽然皮肤淋巴管癌栓很常见，但整体受累程度并不一致。无论真皮还是乳腺实质中的肿瘤栓子都可能是局灶性

表 1 炎性乳腺癌诊断评分量表

临床特征	评分			优先级 (乘数)
	3	2	1	
病程	≤3 个月	3-6 个月	>6 个月	×3
皮肤变化	任何橘皮征 	皮肤水肿/增厚范围>乳房 1/3 	皮肤水肿/增厚范围<乳房 1/3 	×3
乳房肿胀/增大	明显的乳房增大或乳房大小出现不对称 	—	影像学显示乳房水肿 无临床表现 	×3
皮肤红斑或其他颜色改变：粉色、红色、变暗、瘀伤/暗紫色或蛇纹状	乳房完全或几乎完全受累 	未达完全但大于最小受累 	小于最小受累范围 或不明显的皮肤颜色变化 	×2
乳头异常	新出现的乳头内陷 	新出现的乳头变平或不对称 	乳头/乳晕复合体结痂 而没有其他乳头变化 	×2
淋巴管癌栓	存在真皮淋巴管癌栓 (无真皮或表皮直接受累的证据) 	存在非真皮淋巴管癌栓 (乳房实质或间质) 	—	×2
乳房影像	乳腺实质弥漫性受累 (伴或不伴肿块) 	—	非腋窝淋巴结肿大 (内乳、锁骨上及锁骨下等) 	×1

临床、病理和影像学特征按行列出，分级评分为 1-3 分，3 分明确与 IBC 相关，1 分对 IBC 的特异性低于 LABC。若某临床特征完全不存在，则算 0 分。若患者的某临床特征符合多列描述，则按最高得分计算。每个临床特征的得分 × 优先级权重分数，相加得到总分。IBC 诊断分类：明确诊断 IBC (总分 ≥ 42)；IBC 可能性大 (总分 25-41)；IBC 可能性小 (总分 14-24)；非 IBC (总分 < 14)。

事件，单次穿刺活检可能会漏诊。如单个样本的病理评估中未能找到癌栓，无法明确诊断时可考虑再次进行活检；若存在皮肤溃疡，不建议对溃疡区域进行活检。

治疗方面，建议予“明确诊断 IBC (总分 ≥ 42)”及“IBC 可能性大 (总分 25 ~ 41)”的患者行三联治疗（基于分子分型的术前全身治疗、手术和放疗），“IBC 可能性小 (总分 14 ~ 24)”的患者可根据分子分型、临床分期及患者意愿制定治疗策略。

该诊断量表可用于出现临床表现的任何时间点，由于 IBC 临床表现的波动变化，乳房查体的结果可能会随着时间改变而影响总分，因此，专家们建议不管临床特征是否持续存在，均基于观察到的最高分数进行诊断。虽然该评分量表可定量分析，但大多数临床标准仍然具有主观性。因此尚需探索和验证 IBC 与 LABC 之间不同的分子机制或遗传相关因素，以真正消除诊断中的主观性。

(中山大学附属第一医院乳腺外科
张萌萌 编译)

编后语：

IBC 是一种较罕见且恶性程度极高的乳腺癌，至今未找到 IBC 特有的治疗靶点，治疗策略依然参考非 IBC 的治疗原则。与 LABC 的鉴别诊断是临床上的难点，即使是经验丰富的临床医生也可能对 IBC 的诊断意见不一，这不仅影响制定治疗策略，还会干扰临床试验的准确入组，阻碍探索 IBC 特异性生物标志物。

通过回顾大量临床病理数据，专家们基于共识的形式建立了专门针对 IBC 精准诊断的评分体系，诊断标准提示 IBC 的临床表现差异较大，且会发生波动变化，因此仅根据 AJCC 的诊断标准显然存在不足。该评分体系对 IBC 的各类临床特征进行细致分层，并根据重要性赋予相应权重系数，精确计算出的总分对应 4 类诊断分类，极大提高了诊断准确性。探索性临床研究可以优先入组“明确诊断 IBC”的患者，这类患者最具同质性和典型临床表现。同时，还需更多中心的临床病理数据来验证及提高该诊断评分体系的准确性能。

(中山大学附属第一医院乳腺外科 林颖)

中国乳腺腔镜手术临床实践指南与操作共识解读

陆军军医大学第一附属医院 唐鹏

专家简介



唐鹏 副教授

副主任医师, 现任陆军军医大学第一附属医院乳腺甲状腺外科副主任, 美国国立癌症研究所访问学者。中国研究型医院学会乳腺专业委员会常务委员, 中国抗癌协会康复会乳甲分会乳腺微创整形与修复重建学组副组长, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会青年专家, 中华医学会肿瘤学分会乳腺癌学组青年专家。

自1987年法国里昂医生Mouret开展第一例电视腹腔镜胆囊切除术以来, 腔镜技术在胸外、胃肠、肝胆、妇科等疾病的治疗中广泛应用。大量的临床研究和实践证实, 腔镜外科技术具有精准、微创、美观、保护功能和快速康复的优点, 改变了传统的外科理念, 显著改善了疾病的治疗效果, 被认为是20世纪后期临床医学的重大创新。

1894年, William Halsted发明乳腺癌根治术, 此后乳腺癌的外科治疗历经乳腺癌根治术、扩大根治术、改良根治术、保留乳房手术、前哨淋巴结活检术、肿瘤整形手术等方式和历程。乳腺外科专家通过系列理论和临床实践探索, 克服无

腔隙器官开展腔镜手术的困难和发展瓶颈, 开展了系列乳腺癌腔镜(辅助)根治性切除和乳房重建手术。我国自2003年左右开始成体系地开展乳腺腔镜手术以来, 到目前共计开展5类16种乳腺腔镜手术, 其中3类9种涉及乳腺癌的根治性切除和乳房重建。临床实践和研究发现, 乳腺腔镜手术通过微小切口可以完成与开放手术同等范围的复杂手术操作, 同时在身心一体化康复, 尤其是在美容效果方面具有常规手术难以达到的突出效果。

2006年, 中华医学会外科学分会内分泌外科学组首次发布了《治疗乳腺疾病腔镜手术技术操作指南》, 并于2016年、2019年进行了两次更新。2021年, 中华医学会外科学分会乳腺外科学组通过文献检索与专家讨论确定中国乳腺外科腔镜手术临床实践指南的关键临床问题, 参照GRADE系统对临床研究证据质量进行评价, 并结合中国乳腺外科临床实践的可行性, 召集乳腺外科、肿瘤内科、医学影像科、病理科、放疗科、流行病学等专业共计76名专家组成投票委员会, 制定了中华医学会外科学分会乳腺外科学组(CSBs)《乳腺外科腔镜手术临床实践指南》(2021版), 旨在为规范中国乳腺外科医师开展乳腺癌腔镜手术提供参考。

一、乳腺腔镜手术的适应证和禁忌证

1. 腔镜保留乳头乳晕皮下腺体切除术

基于目前的临床研究证据, 对于乳腺癌患者, 腔镜保留乳头乳晕皮下腺体切除术推荐用于影像学检查证实未侵及乳头乳晕及皮下组织, 且肿瘤边缘至乳晕边缘的距离 ≥ 2 cm

的患者(II类证据, 推荐强度A), 而对于重度乳房下垂、乳房体积 > 500 ml和炎性乳腺癌的患者并不适用(II类证据, 推荐强度A)。在临床实践中, 本适应证推荐的适用人群多可实施保留乳房手术, 保乳也是优选的手术方式。当肿瘤较大、范围较广或者不愿意/不能行保乳手术时, 才考虑行腔镜保留乳头乳晕皮下腺体切除 \pm 乳房重建术。此外, 对于肿瘤边缘至乳晕边缘的距离 < 2 cm的患者, 如果肿瘤距离乳头乳晕有足够的安全距离、能保证乳头乳晕后方切缘阴性, 在腔镜手术技术娴熟、经验丰富的中心, 也可以尝试施行本手术。

2. 腔镜腋窝淋巴结清扫/前哨淋巴结活检术

本手术方式适用于早期乳腺癌临床及影像学检查腋淋巴结 $\leq cN1$ 的患者(I类证据, 推荐强度A)。其中, cN0的患者先行腔镜前哨淋巴结活检术, 前哨淋巴结阳性或术前确诊的cN1患者行腔镜腋窝淋巴结清扫术。既往腋窝内手术史的患者不推荐腔镜下手术(I类证据, 推荐强度A)。本推荐基于前期我国路成玉教授牵头开展的全国多中心前瞻性随机对照临床研究结果, 对于cN1的患者, 腔镜手术与开放腋窝淋巴结清扫术具有相似的预后。在经验丰富的中心, 部分无淋巴结融合固定的cN2-3患者也可以行腔镜腋窝淋巴结清扫术, 但缺乏大规模前瞻性临床研究证实其效能, 因此应谨慎实施。

3. 腔镜内乳淋巴结清扫术

对于临床判定需要内乳淋巴结清扫/活检的患者, 可行腔镜内乳淋巴结清扫术(II类证据, 推荐强度A)。目前关于内乳淋巴结清扫的适应人群尚无统一标准, 原因在于既往

研究并未证实涵盖内乳淋巴结清扫的传统乳腺癌扩大根治术能给患者带来远期生存获益, 同时开放手术由于需要切除2~4肋软骨还给患者带来了较大的创伤。腔镜手术不需要切除肋软骨, 使微创行内乳淋巴结清扫成为可能, 并且清扫范围较传统开放手术更大, 还能发现并切除额外的如胸膜的转移灶, 因此可能给部分患者带来获益。一般认为, 术前检查或随访过程中明确或疑有内乳淋巴结转移、T3-4且肿瘤位于中央区或内侧象限、腋窝淋巴结转移较多的患者内乳淋巴结转移概率较大, 综合评估手术可能给患者带来的获益与创伤后, 可给合适的患者实施该手术。

二、乳腺腔镜手术技术要点

1. 操作空间的建立与维持

建立并维持有效的操作空间是实施腔镜手术的前提。乳房和腋窝均为实质性器官, 没有直接的间隙供腔镜操作。但是, 我们去探究乳房和腋窝的解剖可以发现: Cooper韧带将腺体固定在浅筋膜的深层与浅层之间, 形成两个潜在的间隙, 即乳房皮下间隙和乳房后间隙, 这两个间隙内主要为脂肪所填充; 腋窝的淋巴结及结缔组织间也主要是脂肪组织, 这就是我们可以用于建立腔镜手术操作空间的潜在间隙。

乳腺腔镜手术操作空间的建立可以采用吸脂法和非吸脂法(II类证据, 推荐强度A)。较为彻底的吸脂可以使重要结构直接显露, 但同时也会带来是皮瓣保留较薄、重建乳房不够自然/手感不佳、手术时Trocar易脱落、组织损伤风险增加、相对耗时等问题。目前更为推荐的是适当的吸脂, 以此保留更多的脂

肪和筋膜结构, 方便操作的同时也使重建的乳房更加美观。非吸脂法包括直视下预建腔(单孔)和会师法(三孔), 手术中尤其是分离皮瓣和寻找重要结构时对术者的镜下层次认识要求更高, 学习曲线相对较长, 更适合腔镜手术经验丰富的医生。

操作空间的维持可以采用悬吊法和充气法(II类证据, 推荐强度A)。相比悬吊法而言, CO₂充气法维持的空间更稳定、张力更均匀。需要注意的是, 充气压力不宜过高, 一般推荐6~10 mmHg, 否则可能造成皮下气肿和高碳酸血症的发生; 同时, 持续正压通气有助于预防高碳酸血症(II类证据, 推荐强度A)。

2. 关键结构显露与重要结构保护

腋静脉是腋窝淋巴结清扫手术的标志和解剖核心。在腔镜腋窝淋巴结清扫术中, 溶脂、吸脂较为彻底时, 切断皮肤与深层结构相连的纤维条索后可直接观察到腋静脉; 在适当吸脂或非吸脂情况下, 沿着胸壁切断纤维条索先显露胸大肌和胸小肌的边缘, 也可较容易地找到胸小肌后方的腋静脉。显露腋静脉后, 在其下方可以较容易地依次显露并保护胸长神经、胸背神经及其伴行血管、肋间臂神经等重要结构, 清除腋窝淋巴结脂肪组织。

腔镜保留乳头乳晕皮下腺体切除的关键要点在于乳头乳晕及其血供的保护。在保证切缘阴性的前提下, 可以在乳头乳晕后方保留薄层(1~2 mm)腺体, 以保护乳晕区皮下血管网, 防止术后乳头缺血坏死。对于初学者及需要将腺体完全切除的患者, 推荐使用非能量器械(如腔镜剪

下转第5版

医学参考报

理事长兼总编辑: 巴德年
副理事长兼副总编辑: 曹雪涛等
理事会秘书长: 周赞

社长: 魏海明
副社长: 吕春雷
副社长: 周赞

社址: 北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮编: 100055
总机: 010-63265066 网址: www.yxckb.com

乳腺病学专刊

主编: 江泽飞
副主编: 刘荫华 宋尔卫 吴灵 王晓稼 殷咏梅
常务编委: (按姓氏笔画排序)
王翔 王永胜 王建东 王树森 王海波 刘红
刘健 刘运江 余之刚 张频 张建国 张清媛
陆劲松 陈佳艺 金锋 段学宁 耿翠芝 廖宁
编委: (按姓氏笔画排序)
马杰 马斌林 王宇 王坤 王昕 王殊
王先明 毛大华 厉红元 冯继锋 华彬 闫敏

关山 孙刚 李忻正 李曼 李志高 李南林
杨文涛 何英剑 何建苗 佟仲生 邹建军 宋玉华
宋传贵 张少华 张海青 陈文艳 陈前军 范志民
欧江华 欧阳取长 赵作伟 郝春芳 郝晓鹏 聂建云
莫雪莉 贾玲 徐玲 凌瑞 郭宝良 黄建
蒋宏传 傅佩芬 颜政
编辑部主任: 张少华
编辑: 李自然 秦莉莉 曲泽睿 袁洋 张会强 宋华

USCAP 111th Annual Meeting 2022

第 111 届美加病理年会摘要精选三篇

ER 低表达乳腺癌的国家层面评估:其特征和对新辅助治疗的反应与 ER 阴性肿瘤相似

【据 USCAP 111th Annual Meeting 2022 第 111 届美加病理年会 2022 年 3 月报道】题: ER 低表达乳腺癌的国家层面评估:其特征和对新辅助治疗的反应与 ER 阴性肿瘤相似(美国马萨诸塞州波士顿布里格姆妇女医院作者 Bryan Iorgulescu 等)

背景: 鉴于低(1-10%+)雌激素受体(ER)阳性乳腺癌对内分泌治疗的反应难以预测,2020年 ASCO/CAP 指南建议将其作为一个独特的亚组报告。因此,我们在全美范围内评估了 ER 低表达乳腺癌的特征、对新辅助治疗的反应和治疗模式。

设计: 对美国国家癌症数据库中 2018 年的、具有 ER 评分的女性浸润性乳腺癌根据 HER2 状态进行分层。将 ER 低表达(ER1-10%+)肿瘤的特征、OncotypeDX、对新辅助治疗的反应和治疗模式与 ER

阴性、ER11-50%+ 和 ER51-100%+ 肿瘤进行比较,使用 X2 和 ANOVA 校正。

结果: 在 154 308 例乳腺癌患者中(85%HER2-, 15%HER2+); 2.8% 为 ER 低表达($n=4\ 248$; 2.1% 为 HER2-, 6.2% 为 HER2+), 而 16.4% 为 ER 阴性, 2.8% 为 ER11-50%+, 78.1% 为 ER51-100%+。在 HER2- 和 HER2+ 两组病例中,与 ER51-100%+ 乳腺癌相比,ER 低表达乳腺癌在 PR+、组织学分级、第 8 版 AJCC 分期、年龄和种族/民族方面均更接近于 ER 阴性乳腺癌(见下表)。此外,ER II-50%+ 肿瘤表现出介于 ER 低表达和 ER51-100%+ 乳腺癌之间的中间特征。在 I~II 期行 OncotypeDX 检测的 HER2- 病例中,ER 低表达乳腺癌最可能具有高风险 RS(平均 39.7,

SD19.7, $P < 0.001$): 65% 具有高 RS, 而 ER 阴性和 ER51-100%+ 分别为 51% 和 7%。

相比于 76%~78% 的 ER11-50%+ 和 82%~86% 的 ER51-100%+ 肿瘤接受了内分泌治疗,只有 45%~48% 的 ER1-5%+ 和 61%~67% 的 ER6-10%+ 肿瘤接受了内分泌治疗。相反的是,与 ER 阴性病例一样,ER 低表达肿瘤比 ER51-100%+ 病例更有可能接受化疗。8 755 例 HER2- 和 5 571 例 HER2+ 的 I~II 期病例接受了新辅助治疗——包括 27% 的 HER2-/ER 低表达和 41% 的 HER2+/ER 低表达病例。ER 低表达肿瘤的 PR 和 CR 病理反应率与 ER 阴性肿瘤相当。

在全国范围内,研究型医院最不可能对 ER 低表达病例(46%~47%)使用内分泌治疗,而社区医院的这一比例为

55%~57%; 研究型医院最有可能对 ER 低表达病例(29% 的 HER2-, 43% 的 HER2+)采用新辅助治疗,而社区医院的 HER2- 和 HER2+ER 低表达病例分别为 19% 和 38%。

结论: ER 低表达肿瘤在特征、对新辅助治疗的反应,以及具有更高的 OncotypeDX 复发评分方面,均类似于 ER 阴性肿瘤(包括 HER2- 和 HER2+)。这支持对于 ER 低表达肿瘤进行单独分组,也支持目前认为它们更受益于采用类似 ER 阴性肿瘤的处理策略的观点。然而,对 ER 低表达肿瘤的临床处理,在研究型医院和社区医院中有所不同。此外,ER11-50%+ 肿瘤表现出介于 ER 低表达和 ER51-100%+ 肿瘤之间的中间状态,也突显了 ER 评分的价值。

(中山大学附属第一医院病理科 石慧娟 编译)

专家介绍



石慧娟 教授

现任中山大学附属第一医院病理科主任医师。中华医学会病理学分会青年学组委员,中华医学会病理学分会乳腺疾病学组委员,广东省医学会病理学分会常务委员,中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会骨和软组织肿瘤学组委员。

	HER2 阴性 $n=127\ 954$ (85.2%)				HER2 阳性 $n=22\ 201$ (14.8%)				P 值
	0	1~10	11~50	51~100	0	1~10	11~50	51~100	
ER 评分									
占总数的百分比 %	13.9	2.1	2.1	81.9	30.1	6.2	6.2	57.5	
ER 低表达与其他 ER 组的特征	0	1~10	11~50	51~100	p-val	0	1~10	11~50	51~100
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
HER2 ISH DP 比值									
平均值	0	0	0	0	5.6	6.7	5.6	4.4	
标准差	-	-	-	-	7.0	9.6	4.0	5.8	
P vs ER 低表达	-	-	-	-	0.04	ref	0.15	< 0.001	
PR+									
病例百分比 %	5	27	41	88	< 0.001	6	22	34	79
平均数	16.2	16.8	39.4	71.9		17.2	10.9	29.2	57.5
标准分数	21.4	28.2	31.0	31.4		21.3	19.6	26.4	34.7
P vs ER 低表达	1.0	ref	< 0.001	< 0.001		0.10	ref	< 0.001	< 0.001
组织学分级, %									
低(3-5)	2	10	16	32		2	3	4	9
中(6-7)	19	25	35	53		25	29	37	50
高(8-9)	80	64	49	14		74	67	59	41
AJCC 分期, %									
I	36	42	50	80		32	43	49	73
II	34	35	29	12		40	35	29	15
III	24	17	13	4		18	13	11	6
IV	6	6	7	4		9	10	10	6
年龄, 年									
平均值	58.4	58.1	57.4	62.2		57.3	56.6	55.1	57.7
标准差	14.0	14.3	13.8	12.6		13.3	13.0	13.5	13.7
P vs ER 低表达	1.0	ref	.001	< 0.001		0.50	ref	0.02	0.03
种族/民族, %									
白种人, 非西班牙裔	65	66	68	78		67	69	67	73
黑种人, 非西班牙裔	23	20	17	9		16	14	14	12
亚洲/太平洋岛民	4	5	5	4		8	8	8	6
西班牙人	7	8	7	6		8	8	8	7
OncotypeDX 评分(AJCC8 分期 I-IIIa 期)									
平均值	31.7	39.7	33.9	16.4		未注明(< 4% 有 OncotypeDX 数据)			
标准差	22.4	19.7	18.1	9.3					
P 值 vs ER 低表达	< 0.001	ref	< 0.001	< 0.001					
OncotypeDX 风险(AJCC8 分期 I-IIIa 期), %									
低(0-17)	32	20	23	62					
中(18-30)	17	15	27	30					
高(31+)	51	65	50	7					
接受内分泌治疗, %	5	51	78	86	< 0.001	6	53	76	82
接受化疗, %	81	72	61	24	< 0.001	84	85	82	77
新辅助治疗(AJCC8 分期 I-IIIa 期)									
接受新辅助治疗百分比, %	33	27	15	5	< 0.001	40	41	44	32
新辅助治疗病理学反应百分比, %	93	93	91	84	< 0.001	98	96	99	94
在病理学反应中, PR 百分比	37	34	43	82	< 0.001	22	22	22	47
在病理学反应中, CR 百分比	63	66	57	18		78	78	78	53
接受内分泌治疗的按医院类型占比, %									
社区医院	5	57	73	82		6	55	72	74
综合社区医院	5	53	79	85		6	57	72	81
研究型医院	4	46	80	88		6	47	79	84
综合网络	4	53	78	87		6	46	77	83
接受新辅助治疗的按医院类型占比(在 AJCC8 分期 I-II 期), %									
社区医院	22	19	5	4		38	38	42	27
综合社区医院	28	21	13	4		36	32	38	26
研究型医院/NCI 癌症中心	33	29	13	5		39	43	42	29
综合网络	33	22	15	5		42	41	46	34

晚期 ER 阳性乳腺癌中的 PTEN 改变:与临床病理学和分子特征的相关性

【据 USCAP 111th Annual Meeting 2022 第 111 届美加病理年会 2022 年 3 月报道】题: 晚期 ER 阳性乳腺癌中的 PTEN 改变:与临床病理学和分子特征的相关性(美国休斯敦得克萨斯大学安德森癌症中心作者 Keith Sweeney 等)

背景: 内分泌治疗耐药是 ER+ 乳腺癌治疗的主要挑战。部分治疗失败的 ER+ 乳腺癌显示 ER 表达缺失(7%) 或 ESR1 体细胞突变(20%), 仅见于复发性/转移性肿瘤。PTEN 作为 PI3K 通路的负性调节因子, 它的改变可能会影响激素和 PI3K 抑制剂的联合治疗。表征 PTEN 改变的乳腺癌的病理学和分子特征可能有助于早期识别那些更具侵袭性疾病进程风险的 ER+ 乳腺癌患者。

设计: 我们回顾了 2018-2020 年的 372 例晚期 ER+ 乳腺癌病例, 采用含有 146 个基因的下一代测序(NGS)检测。选取

了 72 个病例, 包括 PTEN 突变(9 例)、缺失(10 例)和无改变(53 例), 分析与 PTEN 免疫组化(IHC)表达(克隆号

表 1 通过免疫组化和测序检测 PTEN 状态与临床病理学和分子变量的相关性($n=72$)

	PTEN 丢失($n=13$)	PTEN 未丢失($n=59$)	P 值
PTEN 拷贝数改变, n (%)			< 0.001
缺失或部分缺失	7(54%)	3(5%)	
未缺失	6(46%)	56(95%)	
PTEN 突变, n (%)			< 0.001
无义、插入、剪切位点	5(38%)	1(2%)	
错义	0	3(5%)	
未突变	8(62%)	55(93%)	
	存在 PTEN 改变($n=20$)	无 PTEN 改变($n=52$)	P 值
原发肿瘤和复发、转移瘤之间 ER 的不一致性, n (%)			1
ER 未改变	18(90%)	45(87%)	
ER 丢失	1(5%)	5(10%)	
未能重新检测 ER	1(5%)	2(4%)	
组织学类型, n (%)			0.78
导管	18(90%)	48(92%)	
小叶	1(5%)	3(6%)	
混合导管-小叶型	1(5%)	1(2%)	
检测的组织部位, n (%)			1
原发肿瘤	1(5%)	1(2%)	
复发、转移瘤	19(95%)	51(98%)	
生物标志物状态, n (%)			0.18
ER+ HER2-	20(100%)	45(87%)	
ER+ HER2+	0	7(13%)	
HER2 体细胞突变, n (%)			0.56
突变	0	3(6%)	
未突变	20(100%)	49(94%)	
ESR1 体细胞突变, n (%)			0.17
突变	1(5%)	10(19%)	
未突变	19(95%)	42(81%)	
PIK3CA 体细胞突变, n (%)			0.57
突变	7(35%)	14(27%)	
未突变	13(65%)	38(63%)	
TP53 体细胞突变, n (%)			0.60
突变	7(35%)	23(44%)	
未突变	13(65%)	29(56%)	

戈沙妥珠单抗的药物设计和临床研究解读

中山大学肿瘤防治中心 张平 徐菲

“魔法子弹”“精准制导”已成为抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)的代名词,独特的作用机制及其优越的临床疗效预示着肿瘤新治疗时代的到来。戈沙妥珠单抗(SG)于2022年6月7日获得中国国家药品监督管理局(NMPA)批准,用于接受过至少2种系统治疗(其中至少1种为针对转移性疾病的治疗)的不可切除局部晚期或转移性三阴性乳腺癌(TNBC),并成为临床医生新的治疗选择。SG,这款Trop-2 ADC有何特点,本文将从药物设计到临床研究数据展开解读。

一、药物设计

ADC药物的设计就像是抗体、连接子、载药三者组合的多元方程,不仅需要评估每一组分的应用可行性,还需综合评估各组分组合之后的稳定性和效能,以患者获益最大化为最优解。

ADC抗体靶点的选择要求:在肿瘤细胞有特异性高表达,抗原被内吞的高效率。Trop-2是一种46kDa的单体糖蛋白,具有选择性过度表达、结构性内吞作用和导向溶酶体等特性,使其成为近年来ADC一个非常有吸引力的靶点。有研究表明,Trop-2在多种实体肿瘤中表达明显升高,尤其是在TNBC中高表达。

SG作为全球首款靶向Trop-2的ADC药物,在药物设计上对各组分进行充分尝试与验证,在疗效与安全之

间取得了平衡。SG抗体部分是Trop-2人源化单克隆抗体hRS7,免疫原性低,可以精准地将细胞毒药物靶向带到Trop-2过表达的癌细胞中。SG细胞毒载荷SN-38是伊立替康盐酸盐(CPT-11)的生物活性代谢物,其对DNA拓扑异构酶1的抑制作用是伊立替康的100~1000倍,与多种常见实体瘤传统化疗交叉耐药可能性较小。SG的可裂解连接子CL2A在血液中保持稳定;药物到达病灶后,既能在肿瘤细胞溶酶体作用下释放细胞毒药物,又能在肿瘤微环境中水解释放细胞毒药物,而SN-38还可以透膜杀伤邻近肿瘤细胞,这些机制都促使“旁观者效应”的发挥。与此同时,高达7.6:1的药物抗体比将会进一步加强“旁观者效应”,增强药物的抗肿瘤疗效(图1)。

二、注册研究解读

目前,SG分别基于ASCENT和TROPHY-U-01两项研究,于2021年4月先后获得FDA完全批准,用于既往接受过至少2种系统治疗(其中至少1种为针对转移性疾病的治疗)的不可切除的局部晚期或转移性TNBC患者,以及用于治疗既往接受过含铂化疗及PD-1/PD-L1抑制剂治疗失败的局部晚期或转移性尿路上皮癌(图2,图3)。

TNBC由于缺乏特异性靶点,既往的治疗手段有限。Trop-2的发现及SG的诞生为TNBC患者广泛使用靶向治疗

带来了可能。ASCENT研究是一个纳入二线及以上系统性治疗失败的晚期TNBC的III期随机对照研究,比较了SG(235例)与研究者的化疗(233例)之间的疗效。ASCO最新的数据结果显示,SG相较于化疗,中位无进展生存期(mPFS)5.6 vs 1.7个月(HR:0.39;P<0.0001);中位总生存期(mOS)12.1 vs 6.7个月(HR:0.48;P<0.0001);不论TNBC的Trop-2表达状态如何,与接受化疗的患者相比,接受SG的患者可获得更长的PFS和OS受益,且毒副反应可控。此外,研究中有1/3的入组人群是首诊非TNBC的患者。既往研究表明乳腺癌ER/PR在疾病复发及进展过程中发生改变的概率分别为32.4%、40.7%,HR阳转阴比例较高,且HR阳性转阴这部分患者内分泌治疗及化疗疗效均不理想。本研究亚组分析结果回答了困扰临床多年的“阳转阴”问题。ASCENT亚组分析显示,初始非三阴的患者接受SG治疗的疗效依然显著,疾病进展或死亡风险可降低52%(4.6 m vs 2.3 m, HR:0.48)。

安全性分析显示,在安全性评价人群中(n=482),SG组(n=258)和TPC组(n=224)在治疗期间出现的≥3级不良事件分别为腹泻(11% vs 0.4%)、中性粒细胞减少(52% vs 33%)、贫血(8% vs 5%)和粒细胞性发热(6% vs 2%)。SG

组无≥3级神经病变,无患者发生治疗相关死亡;TPC组有1例治疗相关死亡,死亡原因为中性粒细胞减少性败血症;两组因AE而停止治疗的发生率均≤3%,整体安全性良好。

尿路上皮癌具有易转移、易复发的特点,mUC患者5年生存率仅约15%,治疗状况堪忧。SG在mUC的既往表现不俗,代表性的研究为IMMU-132-01(mUC队列)和TROPHY-U-01。IMMU-132-01 mUC队列中SG后线治疗取得了28.9%的ORR,mPFS 6.8个月,mOS 16.8个月。在扩大样本量的TROPHY-U-01研究中,SG以多队列的形式在mUC患者中探索不同治疗场景的疗效:队列1单药针对铂类治疗进展的患者进行晚期三线治疗,ORR达到27%,mPFS 5.4个月,mOS 10.9个月,获得了FDA的加速批准。队列2单药对于铂不耐受的CPI经治人群,SG二线治疗的ORR达到了28%。本次ASCO-GU公布的队列3则针对铂类经治且未接受过CPI治疗的人群,值得一提的是,本队列入组人群基线较差,纳入的患者包括既往含铂(新)辅助治疗后进展患者(n=20例,占总体人群49%),mUC含铂一线治疗进展患者(n=21,占总体人群51%),入组的mUC患者中一线含铂化疗后疾病快速进展;且仅有3例对含铂化疗有效。在这样的基线特征下,SG+Pembro的

专家简介



徐菲 教授

中山大学附属肿瘤医院内科主诊教授,副主任医师,硕士研究生导师。中国临床肿瘤学会青年委员会常务委员,中国临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会委员,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会青年专家组成员,广东省抗癌协会化疗专业委员会常务委员兼秘书,广东省精准医学应用学会肿瘤综合治疗分会副主任委员。

ORR仍可达到34%,(在可评估患者中ORR为38%),63%患者肿瘤明显缩小,OS尚未成熟,相较于KEYNOTE-045研究中Pembro单药二线治疗取得的21.1%的ORR,该研究成果显示出SG联合CPI具有卓越的抗肿瘤活性。

安全性方面,在TROPHY-U-01队列1中,SG的常见≥3级治疗相关不良事件(TRAE)为中性粒细胞减少症(35%)等,停药率为6%;而其他不良事件在SG治疗中则非常少见。此次队列3报道中,最常见的治疗相关不良事件(TRAE)数据表明,SG联合CPI,免疫相关AE可控,与既往报道的SG和Pembro单药数据相比,SG+CPI方案也并未增加免疫相关AEs。研究未观察到间质性肺病的发生,这对临床管理及患者生活质量的维持都极为重要。

三、探索性研究

早期TNBC新辅助治疗后是否达到pCR与远期生存显著相关,因此TNBC的新辅助治疗一直是临床医生关注的热点,如何进一步优化新辅助治疗策略是目前临床中亟待解决的问题之一。NeoSTAR为II期

下转第7版



图1 戈沙妥珠单抗的药物结构

ASCENT研究设计: 戈沙妥珠单抗对比化疗治疗转移性TNBC

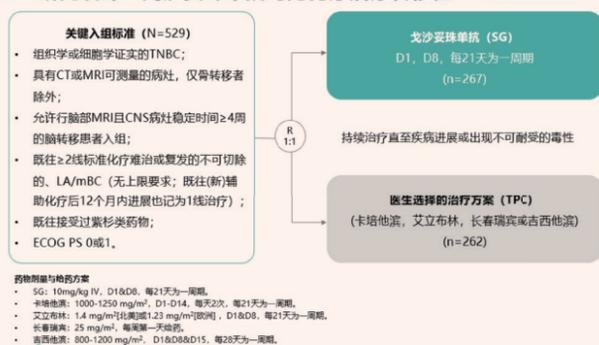


图2 ASCENT研究

TROPHY-U-01多队列研究验证戈沙妥珠单抗在转移性UC的抗肿瘤活性



图3 TROPHY-U-01多队列

NeoSTAR研究设计: 戈沙妥珠单抗±帕博利珠单抗新辅助治疗eTNBC

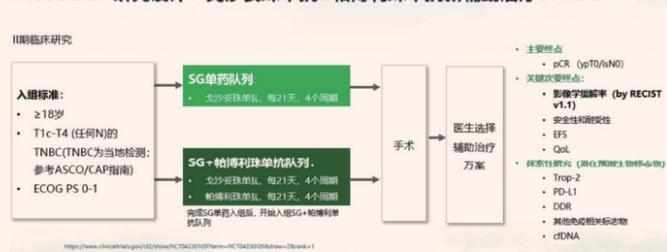


图4 NeoSTAR研究设计

影像学在乳腺癌局部治疗中的应用现状

【据《Journal of Clinical Oncology》2020年4月报道】题：影像学在乳腺癌局部治疗中的应用现状（德国亚琛工业大学附属亚琛大学医院诊断和介入放射科 作者 Christiane K Kubl 等）

简介

对于新诊断的乳腺癌患者，影像学检查应用于局部治疗决策的各个方面，包括描述肿瘤的大小部位以指导手术，监测新辅助化疗疗效和指导腋窝淋巴结处理。

一、影像学对外科手术的指导

1. 影像学描述肿瘤的大小和部位

在影像学检查的辅助下，乳腺癌手术的适应证逐渐放宽，至今外科治疗已成为一种个体化的精准治疗。影像学对肿瘤范围的精准评估，使得外科医生在保乳手术中制定的手术切缘越来越靠近所谓的真正的肿瘤边缘，反过来也推动影像学更加精准地评估病变范围。

阳性切缘率是导致多次手术持续高比率的主要原因。在美国，阳性切缘率降低10个百分点，每年可以避免1万到2万次再次手术。缺乏准确的成像，尤其对DCIS和DCIS成分的显示缺失，导致再次手术的比率持续升高。乳房X线摄影和超声均可能低估肿瘤的大小，通常是由非钙化DCIS成分或小叶浸润癌造成的。

乳腺MRI从总体上可提供更高精度的大小评估，尤其是对小叶癌、DCIS和含有DCIS成分的病变。MRI在显示DCIS成分方面的灵敏度高于X线摄影与超声联合检查。已有证据表明，MRI对乳腺癌大小的精准评估提高了手术治疗结果，例如，接受MRI检查的女性再次切除率降低3.7倍；与其一致的是，有DCIS成分的病例比无DCIS

成分的阳性边缘率同样降低。

2. 影像学识别患侧乳房多灶性/多中心性乳腺癌

乳腺影像可检测出患侧乳房的多个恶性病灶。随着越来越多的医生接受为此类患者提供保乳手术，区分二者的必要性正在减少。普通数字乳腺摄影和数字断层摄影检出多个病灶的敏感性均在50%左右，MRI是敏感性最高的影像方法。但是研究报道认为即使多种影像方法检测到额外的X线摄影隐匿性病灶，仍可进行保乳手术后，因为术后全乳放疗可以给予充分的局部控制。因此，对仅在超声或MRI检测到多发病灶的乳腺癌患者进行乳房切除可能构成过度治疗。

尽管如此，4%~10%的多病灶发生率与公布的4%~14%的同侧乳腺长期复发率相当吻合。MRI显示的多病灶性乳腺癌与局部复发独立相关。正在进行的联盟试验A011104/ACRIN 6694，是一项术前MRI的前瞻性随机试验，研究目的是揭示手术切除多发病灶能否改善长期局部控制。

MRI检测到的额外病灶中，5%的病灶表现出比首发现病灶更不利的肿瘤生物学特性，因此需要谨慎地获得这些意外病灶的病理学。

3. 影像学检查发现对侧乳房病灶

乳房X线摄影可在1%~4%的乳腺癌患者中发现对侧乳腺癌，超声为3.1%。MRI可以在14%~30%患者中检出乳腺摄影隐匿性对侧癌。因此，使用MRI筛查乳腺癌的对侧乳腺癌的检出率高于已确定的高危人群。有研究报道，在50%的病例中，MRI检测到的对侧乳腺癌比原发乳腺癌有同样的分期或更差的分期。随着MRI对对侧乳腺癌的同步检出率的提高，后续对侧乳腺癌的发生率会降低。

4. 乳腺手术的影像学应用指南

各种乳腺手术指南相当一致地支持乳房X线摄影和超声在指导乳腺癌手术中的重要性。但术前MRI的应用价值却一直有争议，主要因为现有的MRI研究结果互相矛盾。几项回顾性研究表明，使用术前MRI与乳房切除率的增加有关。MRI能否降低再手术率，和是否使用MRI引导的活检或定位是有关的。在有磁共振引导活检或定位的多中心性研究中，MRI组的再次手术率为5%（11/220），而无MRI组的再次手术率为15%（33/220）。所以，在没有磁共振引导下病灶活检或定位工具的条件下，很难将磁共振应用于降低阳性切缘率导致的再次手术。

虽然指南要求对多病灶的乳腺癌进行乳房切除，但很多研究认为这一结果的得出具有选择偏倚。有外科医生和肿瘤学家通过多中心和随机试验，认为乳房X线摄影以外的影像，包括超声、MRI等发现额外的X线摄影隐匿性多病灶时，乳房切除可能是过度治疗，此时更恰当的方法应是保守治疗，或者至多切除额外病灶，而不是常规进行乳房切除术。有临床试验正在对接受保乳手术的多病灶患者进行前瞻性观察，以期获得局部疗效的研究数据。

值得注意的是，这些研究涉及术前成像对手术结果（再手术率、阳性边缘率、乳腺切除率）或肿瘤结果（局部无复发或总生存率）的影响，迄今为止仅对乳腺MRI进行了研究，而没有对任何其他成像方法（如X线摄影、超声、CT等）进行研究。另一方面，将治疗终点用于评估诊断测试时，治疗本身将构成一个强大的混杂因素，甚至包括不同外科医生的个人操作风格等。

5. 使用影像学指导乳腺癌局部治疗的未来潜力

对于保乳术后的患者，指南建议进行放射治疗。而那些未接受放疗的术后患者中，只有少数会出现复发。这表明对大多数患者而言，放射治疗也可能构成过度治疗。因此，使用精确成像的研究前景之一是选出能够安全放弃放射治疗的病例。其次，利用基于影像数据的人工智能，提供免疫组化或基因组特征以外的补充预后和预测信息，以期提高分层治疗策略。

二、影像学指导新辅助化疗

MRI应用于新辅助化疗反应的评估已被广泛研究。与乳房X线摄影和超声比较，MRI与病理的一致性最高，但其敏感性和特异性结果还不稳定（36%~100% & 25%~100%），低估或高估残留病灶。这可以部分归因于pCR定义的可变性和MRI诊断影像完全缓解征象的不确定性。

一项多中心临床试验，包括8个机构的746个病例报告，总pCR率为25%，MRI预测pCR的总准确率为74%。在pCR患病率最高的组（即三阴性和HER2阳性组）中观察到MRI对排除残留病灶的诊断阴性预测值最高。影像显示残余病灶的不确定性，反映了疾病对新辅助治疗药物的敏感性，与乳腺癌分子亚型无关，如MRI预测pCR的准确性与使用含紫杉烷和非紫杉烷方案有关，可能是因为它们具有抗血管生成作用。

三、影像学指导腋窝处理

高分辨率超声是诊断腋窝淋巴结转移的首选方法，可以结合超声引导的活检确认阳性诊断。在追求乳腺癌腋窝淋巴结转移诊断的准确率之外，术前腋窝成像的目的还包括，如何避免对被确定为具有晚期阳性淋巴结的患者进行前哨淋巴结活检，即区分腋窝淋巴结的

专家简介



张小玲 教授

中山大学附属第一医院放射科副主任医师，硕士研究生导师。广东省医学会放射医学分会委员、乳腺学组委员，广东省医师协会放射科医师分会乳腺疾病专业组成员。中山大学附属第一医院医学乳腺疾病诊疗中心MDT核心成员。

阴性（N0）或局限性疾病（N1）与晚期疾病（N2或N3）。有报道称，乳腺MRI对晚期腋窝淋巴结诊断的NPV为99.1%~99.3%，而超声为98.5%，并得出结论，乳腺MRI和超声的准确性相似，对于进行了术前乳房MRI检查的患者，超声可能是多余的。不建议将PET/CT用于腋窝的常规分期，而是将其用作全身分期方法。

总之，影像学方法是有助于改善乳腺癌局部治疗决策的工具。影像学对患者治疗和预后的影响不仅取决于其诊断准确性，还取决于使用影像学工具的多学科团队的专业知识。乳腺影像科医生和肿瘤外科、内科和放疗科医生共同发挥作用，以推动乳腺癌的个性化治疗。正在进行和未来的临床试验，以及相关的现有证据，将推动影像学在乳腺癌中的作用，以优化乳腺癌的局部治疗管理并提高患者生活质量。

（中山大学附属第一医院放射诊断科 张小玲 编译）

上接第2版

刀）离断在乳头乳晕后方的大导管。腺体切除后，还可以用静脉推注吲哚菁绿、红外显像仪显像的方法来判断乳头乳晕的血供，血供不佳者谨慎选择胸肌前假体重建。

三、乳腺腔镜手术并发症的处理

手术并发症重在预防。乳腺腔镜手术特有的并发症，如皮下气肿、高碳酸血症，如前所述可以通过限制CO₂充气压力、持续正压通气来预防；重要解剖结构，如神经、血管、皮瓣、乳头乳晕损伤的预防，需要术者熟悉解剖、选择合适的操作器械、谨慎操作。手术相关的出血，多是因为对解剖不够熟悉或暴力操作而误伤血管、止血不够彻底造成。因此，注意各部位解剖特点，监视下仔细操作和避免粗暴撕扯是防止术中出血的关键；而手术完成后仔细检查整个术野、认真止血可以减少术后出血的发生。同其他腔镜手术一样，乳腺腔镜手术中如果出现大量出血、无法明确来源时应果断中转开放手术（II类证据，推荐强度A）。术后应注意观察

引流情况，如果每日出血量超过400ml，应果断手术止血。手术止血的流程可先使用腹腔镜探查，冲洗清除积血，找到出血点妥善止血，如腹腔镜下不能止血应开放手术止血（II类证据，推荐强度A）。

四、总结与展望

乳腺腔镜手术具有显著的微创、美观、保护功能等优点，对于合适的病例，能显著提高生活质量，美观性优于开放手术。我院单中心长达84个月中位时间的随访证实其用于乳腺癌治疗的肿瘤安全性与开放手术无显著差异，但截至目前除腹腔镜腋窝淋巴结清扫术的效能具有多中心前瞻性随机对照临床研究结果支持外，其他手术尚无高级别循证医学证据。由中华医学会外科学分会乳腺外科学组牵头的“早期乳腺癌腔镜辅助对比开放下保留乳头乳晕皮下腺体切除+I期假体重建术多中心前瞻性对照临床研究（CSBrS-018研究）”将于近期正式启动，研究结果将为乳腺腔镜手术技术规范和操作指南的更新提供高级别循证医学证据支持，进而推动我国乃至全世界乳腺腔镜手术的发展。

国药 ADC 的曙光——维迪西妥单抗

中山大学附属第一医院 张贻建

专家简介



张贻建 教授

现任中山大学附属第一医院乳腺外科行政副主任, 博士研究生导师, 博士后合作导师。广东省健康管理学会肿瘤防治专业委员会常务委员, 广东省胸部疾病学会乳腺病防治专业委员会常务委员, 广东省健康管理学会乳腺病学专业委员会秘书, 广东省抗癌协会乳腺癌专业委员会委员, 美国外科学医师协会(ACS)会员。

抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)目前已广泛应用于乳腺癌患者的治疗中。从第一代T-DM1到现在炙手可热的DS8201, ADC类药物在乳腺癌的晚期解救治疗、新辅助non-pCR的强化治疗, 乃至HER2低表达等领域均有显著获益。这些研究的成功, 让不少专家憧憬着将来抗HER2治疗是否会全面进入ADC称霸时代。就在这个时候, 我们国内原研的ADC药物也开始崭露头角, 维迪西妥单抗(disitamab vedotin, RC48)也在HER2阳性和低表达相关领域的临床研究中取得成效。因此, 2021年6月国家药品监督管理局批准维迪西妥单抗用于至少接受过2种系统化疗的HER2过度表达的局部晚期乳腺癌或转移性胃癌(包括胃食管

管结合部腺癌)患者的治疗; 新适应证获国家药品监督管理局突破性疗法认定, 用于既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的HER2阳性存在肝转移的晚期乳腺癌患者, 维迪西妥单抗成为国内首个通过自主研发获批上市的ADC药物。相比老牌HER2-ADC药物T-DM1不可裂解的特性, 可裂解的维迪西妥单抗能产生“旁观者效应”杀伤肿瘤, 其临床疗效值得关注; 相比新药DS-8201在国内尚不可及, 维迪西妥单抗作为目前唯一中国上市的可裂解ADC药物, 其在乳腺癌治疗中的应用前景广阔, 亟待探索。本文将对维迪西妥单抗的药物特点, 以及在乳腺癌中相关临床研究结果展开解读。

一、药物特点

ADC类药物可分成三个关键组成部分: 抗体、载药和连接器。维迪西妥的抗体部分为经典的HER2大分子单抗——曲妥珠单抗, 其特异性结合HER2蛋白在细胞膜外的第4个功能域(D4), 是HER2阳性乳腺癌治疗的经典抗体靶点; 其载药部分选用的是海兔毒素(MMAE), 它抗肿瘤的作用机制主要是通过抑制快速增殖的肿瘤细胞中微管形成, 阻断肿瘤细胞的有丝分裂, 使得肿瘤处于停滞期, 在其他抗肿瘤药物的联合作用下, 诱导肿瘤细胞发生类似凋亡的死亡。同时, 目前还有一些基础研究发现ADC药物抗HER2和HER2低表达的另一个重要作用, 是通过穿透细胞膜扩散至周围细胞, 产生“旁观者效应”杀伤肿瘤; 其连接器为缬氨酸瓜氨酸(valine-citrulline)连接器, 性质稳定, 当药物被内吞入溶酶体, 经组织蛋白酶切割后即可释放载药杀伤肿瘤

既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类治疗(单药或联合治疗)的HER2阳性局部晚期或转移性乳腺癌(计划入组228例, 实际入组201例)



图3 C006 CANCER 研究设计

细胞。(图1)

二、临床研究

目前已有多项临床试验评估了维迪西妥单抗在乳腺癌患者中的疗效、安全性和耐受性。在2021年ASCO大会上, 维迪西妥单抗用于HER2阳性(IHC 3+, 或IHC 2+/FISH+)和HER2低表达(IHC 2+/FISH-, 或IHC 1+)晚期或转移性乳腺癌两项研究(C001 CANCER, NCT 02881138 以及 C003 CANCER, NCT 03052634)(图2)的汇总分析结果公布。在数据截止时(2020年12月31日), 共计118名女性乳腺癌患者被纳入研究并接受维迪西妥单抗治疗。70例患者(59.3%)为HER2阳性, 48例患者(40.7%)为HER2低表达。我们看到入组患者的基线特征如下: 77例患者(65.3%)存在肝转移, 47例患者(39.8%)既往已接受了至少3线化疗。

在疗效方面, HER2阳性亚组中1.5 mg/kg、2.0 mg/kg 和 2.5 mg/kg 剂量组患者中确证的ORR分别为22.2%、42.9%和40.0%, 中位PFS在1.5 mg/kg、2.0 mg/kg 和 2.5 mg/kg 剂量组中分别为4.0个月、5.7个月和6.3个月。在HER2低表达亚组中, 确证的ORR和中位PFS分别为39.6%和5.7个月。其中, IHC 2+/FISH-患者确证的ORR和中位PFS分别为42.9%(15/35)和6.6个月。安全性研究结果中, 最常报告的不良反应包括

谷草转氨酶升高(64.4%)、谷丙转氨酶升高(59.3%)、感觉减退(58.5%)、白细胞计数降低(48.3%)、中性粒细胞计数降低(47.5%), 大部分为1~2级。最常报告(发生率≥10%)的≥3级不良反应包括中性粒细胞计数降低(16.9%)、 γ -谷氨酰转移酶升高(12.7%)和乏力(11.9%)。

简单总结, 在疗效方面, 维迪西妥单抗在HER2阳性和HER2低表达晚期乳腺癌中表现出一致的疗效。该结果提示维迪西妥单抗、DS-8201这类可裂解的ADC药物在HER2低表达乳腺癌中具有一定疗效; 在安全性方面, 与既往维迪西妥单抗用于其他实体瘤的临床研究相比, 没有发现新的安全性风险。与其他剂量组比较, 2.0 mg/kg Q2W 给药对乳腺癌目标人群显示出最佳的获益风险比。这个结果不禁让我们联想到近期的一项重磅国际多中心III期临床研究DESTINY-Breast 04, DS-8201与医生选择的化疗方案比较, 可以显著改善一线治疗失败的HER2低表达晚期乳腺癌疗效。相比之下, 虽然维迪西妥单抗尚在起步阶段, 但也让我们看到了它前进和努力的方向, 给这些晚期HER2低表达的乳腺癌患者带来曙光。

另一项II期随机多中心临床试验C006 CANCER(NCT 3500380)纳入了既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷类治疗

(单药或联合治疗)的HER2阳性局部晚期或转移性乳腺癌患者(图3)。试验组接受维迪西妥单抗治疗, 对照组接受拉帕替尼联合卡培他滨治疗。该研究计划入组228例患者, 实际入组201例。

截至目前的部分中期分析结果显示, 在HER2阳性肝转移的晚期乳腺癌患者中(81例), 维迪西妥单抗对比拉帕替尼联合卡培他滨显示更高的有效率(63.2% vs 39.5%); 同时结果还显示超过1倍的生存获益, 中位PFS获益可达1年以上(12.5个月 vs 5.6个月)。基于该研究在肝转移晚期乳腺癌患者中的显著疗效, 目前已同期开始第二阶段确证性无缝设计III期临床研究, 针对既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类治疗(单药或联合治疗)的HER2阳性肝转移乳腺癌进行维迪西妥单抗的疗效评估。C006 CANCER的中期结果显示, 维迪西妥单抗在HER2阳性肝转移的晚期乳腺癌患者中具有卓越的抗肿瘤活性, 可以显著改善患者生存。

三、未来展望

ADC药物的研究与应用已成为乳腺癌精准化治疗的热点。在这新时代的航道上, 维迪西妥单抗作为首个国药ADC, 其表现卓越, 毫不逊色于其他外研ADC。截至目前, 多项维迪西妥单抗相关的临床研究在乳腺癌患者中展开, 其应用范围主要集中在晚期治疗(如NCT04400695、NCT04400695、NCT0531326、NCT03052634); 也有研究设计将维迪西妥单抗应用于乳腺癌新辅助治疗(如NCT05134519), 我们中心即将开展的一项维迪西妥单抗的临床研究也正在伦理审查之中。期待这些研究能够带来“捷报”, 能为这些乳腺癌患者带来疗效的改善, 为乳腺癌的个体化精准化治疗“添砖加瓦”, 让我们拭目以待!

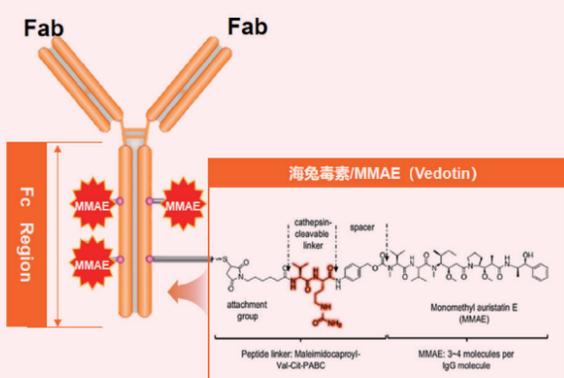


图1 维迪西妥单抗药物结构

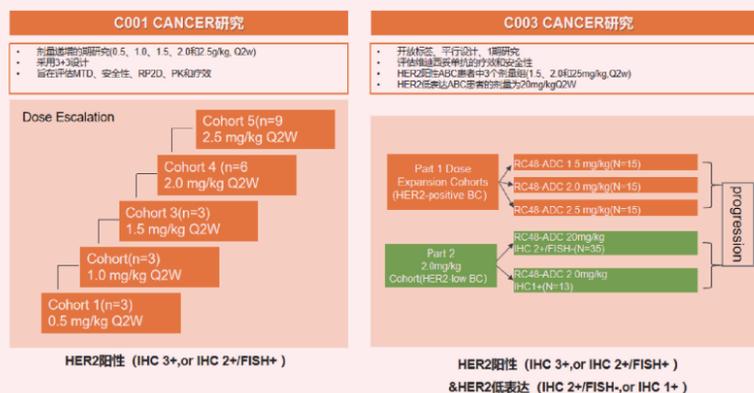


图2 C001 CANCER 研究及 C003 CANCER 研究设计

上接第3版

6H2.1, Dako), 以及临床病理学和分子特征的相关性。

结果: 在 IHC 和 NGS 检测的 72 例中 (表 1), 13 例显示 PTEN IHC 丢失, 10 例显示 PTEN 基因缺失或部分缺失, 9 例 PTEN 突变。PTEN 基因缺失在 PTEN IHC 丢失病例中 (7/13, 54%) 比没有 PTEN IHC 丢失病例中 (3/59, 5%, p0.001) 更常见。PTEN 功能缺失突变 (无义, 插入和剪接位点) 在 PTEN IHC 丢失病例中 (5/13, 38%) 比没有 PTEN IHC 丢失病例中 (1/59, 2%, P < 0.001) 更常见。少数初始为 ER+ 乳腺癌 (6/69) 在复发性 / 转移性乳腺癌中表现为 ER 阴性。无论 PTEN 改变状态如何 (5% vs 10%, 表 1), 都会发生

ER 表达的丢失。在 PTEN 改变的病例中, 没有 HER2 过表达 / 扩增或 HER2 突变; 而在没有 PTEN 改变的病例中, 13% 为 HER2 过表达 / 扩增, 6% 为 HER2 突变。与没有 PTEN 改变的患者相比, PTEN 改变的患者更罕见伴发 ESRI 突变 (1/20, 5%) vs (10/52, 19%)。PTEN 改变与 PIK3CA 或 TP53 突变之间没有相关性。

结论: PTEN IHC 表达丢失与 PTEN 缺失和测序鉴定的功能突变缺失相关。我们的研究结果进一步表明 PTEN 改变很少与 ER+ 晚期乳腺癌中的 ESRI 突变共存。因此, 在转移性 / 复发性肿瘤中, 我们建议通过 IHC 和测序筛查 PTEN 改变, 以识别有可能影响激素和 PI3K 抑制剂联合治疗的患者。

(中山大学附属第一医院病理科 石慧娟 编译)

乳腺叶状肿瘤诊断和分级可重复性的挑战——一项国际调查

【据 USCAP 111th Annual Meeting 2022 第 111 届美加病理年会 2022 年 3 月报道】
题: 乳腺叶状肿瘤诊断和分级可重复性的挑战 —— 一项国际调查 (新加坡总医院作者 Benjamin Yongcheng Tan 等)

背景: 对指南中列出的多个组织学特征进行评估, 可将乳腺叶状肿瘤 (PT) 分级为良性、交界性或恶性。然而, 对于 PT 的分级和与富细胞性纤维腺瘤 (FA) 的区分方面仍存在不同意见。我们推测这是由于病理学家在分级时对于各项标准权重参考上的差异。

设计: 为了确定分级诊断标准的使用情况, 我们汇总了在 2021 年 6—7 月期间进行的一项包括 20 个问题的在线问卷调查的反馈结果。

结果: 来自 29 个国家的 213 名病理学家回复了问卷; 54% 的病理医生每年诊断 10 ~ 50 例 PT。PT 诊断的关键标准: 间质细胞密度增加 (84%), 间质过度生长 (77%), 间质细胞核分裂增加 (68%), 间质细胞异型性 (62%), 间质叶状结构 (59%), 导管周围间质细胞密集 (58%) 和病变具有异质性 (34%)。重要的分级参数: 核分裂活性 (55%), 间质过度生长 (54%), 间质细胞异型性 (51%), 间质细胞密度增加 (41%) 和肿瘤边界情况 (38%)。49% 的病理医生会在没有具备全部不良特征的情况下诊断恶性 PT。常见的异源性成分有: 脂肪肉瘤 (28%)、软组织

瘤 (26%)、骨肉瘤 (17%)、横纹肌肉瘤 (9%)。31% 的病理医生不知道 PT 内的脂肪肉瘤尚不足以诊断恶性 PT。43% 的病理医生曾在 PT 中遇到上皮源性恶性肿瘤。35% 的病理医生诊断过转移性 PT, 其中 80% 是梭形细胞肉瘤。52% 的病理医生不常规使用免疫组化。关于分子工具的作用, 意见不一, 关注的是病变具有异质性和经济成本。89% 的病理医生在诊断疑难病例时使用术语“富细胞性纤维上皮性病变 (FEL)”。45% 的病理医生将具有间质叶状结构 (但缺乏其他 PT 特征) 的 FEL 诊断为 FA, 35% 诊断为 FEL, 17% 诊断为 PT。59% 的病理医生认为临床放射学所见具有诊断意义。68% 的病理医生认为年龄 (≥ 40 岁) 对于确定 FEL 是 FA 还是 PT 时很重要。在幼年性 FEL 中, 间质细胞密度增加 (83%)、叶状结构 (52%) 和核分裂 (41%) 更为常见。34% 的病理医生认为将富细胞性 FA 与 PT 区分开来特别有挑战性。由于诊断标准似乎具主观性, 有 54% 的病理医生在诊断交界性 PT 时存在问题。

结论: 对 PT 进行分级的标准有一个谱系区间, 从而导致了对其理解上的不同。PT 常表现出病变内部的异质性。富细胞性和幼年性 FEL 可能具有“灰区”特征。这些挑战可以作为未来进行分级工作的框架。指南可能将得益于这些公开合理的、来自不同环境的病理学家的外部调查数据。

(中山大学附属第一医院病理科 石慧娟 编译)

上接第4版

队列研究, 包含了 SG 单药治疗队列与 SG 联合帕博利珠单抗治疗队列, 纳入了未经治疗的局部 TNBC (肿瘤 ≥ 1 cm, 或任意肿瘤大小但淋巴结阳性) (图 4)。

本次 ASCO 大会上披露了 NeoSTAR 研究 SG 单药治疗组的结果。共计 50 例患者入组, 最终 22 例患者达到 pCR, 整体 pCR 率为 44% (22/50)。其中 29 例患者接受 4 周期 SG 单药治疗后直接进行手术, pCR 率为 51.7% (n=15/29)。在其余 21 例接受了额外新辅助治疗的患者中, pCR 率为 33.3% (n=7/21)。如果仅以完成 SG 治疗 4 周期节点进行评估, 在所有 50 例患者中, SG 单药 4 周期 pCR 率达到 30% (15/50); 在 8 例 gBRCA 突变的患者中, 7 例接受 SG 单药治疗后直接手术, 6 例 (75%, 6/8) 达到 pCR。

安全性管理方面, SG 治疗组患者最常见的 AE 为恶心 (82%, n=41)、疲劳 (78%, n=39)、脱发 (76%, n=38)、中性粒细胞减少 (58%, n=29), 3-4 级不良反应发生率较低。仅 6% 的患者需要减少剂量。无患者因疾病进展或 AEs 而停止 SG 治疗; 1 例由于治疗反应不佳而中断, 98% (n=49) 的患者完成了 4 周期的新辅助治疗。

HR+/HER2- 是乳腺癌中最常见的亚型, 约占所有乳腺癌患者的 70%。CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗是目前无内脏危象 HR+/HER2- 晚期乳腺癌患者的一线标准治疗, 但进展后的最佳治疗方案仍不明确。晚期 HR+/HER2- 乳腺癌后线治疗仍然存在巨大未被满足的需求。TROPiCS-02 是一项 III 期临床试验, 旨在探索 SG 在接受过内分泌、CDK4/6 抑制剂, 以及经历过至少二线、但不超过四线化疗的 HR+/HER2- 晚期乳腺癌患者中的疗效。

入组人群 100% 为晚期 / 转移性乳腺癌; 99% 的患者接受过针对转移性疾病的内分泌治疗 (其余患者在早期阶段接受过内分泌治疗); SG 组 67% 接受过靶向治疗, 主要包括 PARPi、mTORi、PI3Ki、BETi、AKTi、AAKi 等; 所有的



图 6 戈沙妥单抗开展的临床研究

患者均接受过化疗, 两组都接受过中位三线化疗, 主要包括卡培他滨、紫杉醇和艾立布林 (图 5)。研究的主要终点 mPFS 为 5.5 m vs 4.0 m, HR: 0.66 (95%CI 0.53 ~ 0.83, P < 0.0003), 12 个月无进展生存率为 21.3% vs. 7.1%, 次要终点 ITT 人群的 mOS 为 13.9 m vs 12.3 m, HR: 0.84 (95% CI 0.67 ~ 1.06, P=0.14), 中位缓解持续时间 (mDOR): 7.4 m (95%CI 6.5 ~ 8.6) vs 5.6 m (95%CI 3.8 ~ 7.9), SG 组均高于 TPC 组。OS 这一关键次要终点的首次中期分析显示出改善趋势, 最新报道显示第 2 次中期分析 OS 获得了具有统计学意义和临床意义的改善结果, 期待更多数据公布。

安全性管理方面, SG 与医生选择的标准化疗相比最常见的 ≥ 3 级治疗相关不良反应为中性粒细胞减少症 (51% vs 38%)、腹泻 (9% vs 1%)、白细胞减少症 (9% vs 5%)。≥ 3 级 TEAE 的总体发生率为 74% vs 60%, SG 组由于不良事件导致的剂量中断、减量及治疗中止的比例分别为 66%、33%、6%。总体耐受性良好。

四、未来展望

肺癌是全球患病人数第二的恶性肿瘤, 致死率排在所有恶性肿瘤中的第一位。免疫治疗和靶向药的应用已经大幅改善了非小细胞肺癌患者的预后, 但进展后的治疗选择依然十分有限, 生存期不足 1 年。此前的 IMM-132-01 篮子研究亚组队列中, SG 在 54 位晚期后线非小细胞肺癌患者中获得了 17% 的 ORR 和 9.5 个月的 mPFS 数据。本年度 ASCO 会议上, SG 有两项非小细胞肺癌的研究计划被公布: III 期临床研究 EVOKE-01: 在先前接受过铂类化疗和免疫治疗的非小细胞肺癌患者中, 比较 SG 与多西他赛的治疗效果, 计划招募 520 名患者; II 期临床研究 EVOKE-02: 在未经治疗的非小细胞肺癌患者中, 评估 SG 联合 K 药或联合 K 药 + 化疗的治疗效果, 计划招募 164 例患者。

除此之外, SG 在乳腺癌多个领域包括 TNBC 新辅助、一线治疗、联合治疗, HR+ 二线等有更多的临床研究正在开展中。期待这些研究能得到更多“惊艳”的阳性结果, 从而能造福更多的肿瘤患者 (图 6)。

TROPiCS-2: 一项戈沙妥单抗治疗HR+/HER2-不可手术、局部复发或转移性乳腺癌的3期试验

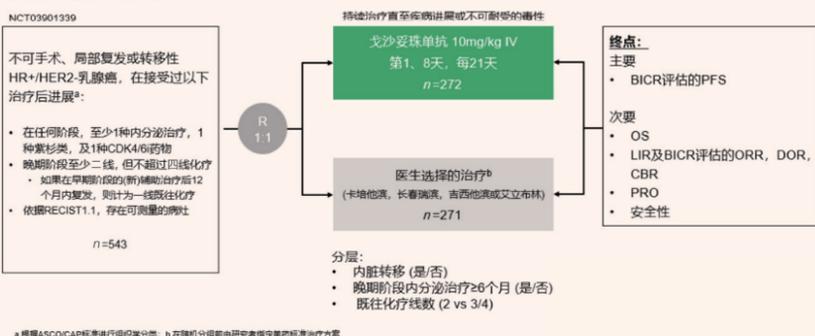


图 5 TROPiCS-2 研究设计

长风破浪会有时，直挂云帆济沧海

专家简介



王海波 教授

主任医师，博士研究生导师，青岛大学附属医院乳腺病医院院长，青岛大学实体肿瘤临床转化研究院院长。中国临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会副主任委员，中国抗癌协会乳腺癌专业委员会常务委员，中国医师协会乳腺专业培训专家委员会常务委员，中国医师协会微无创委员会乳腺分会常务委员。

从事医疗事业已经三十余年，我内心仍像少年时一样朝气蓬勃，满怀对生活奋斗的热爱

情和对医学探索的执念。我总在提醒自己，医学没有顶峰，我们并没有达到顶点，相反是一个新的起点。

路漫漫其修远兮

我出生于医生家庭，父母都是医生，尤其父亲，生活朴实，是当地口碑极好的心血管病专家。他怀救苦之心、做苍生大医，每晚伏案学习至深夜，始终将病人放在首位，是我心中的榜样。在耳濡目染之下，我被这个职业的神圣所吸引，也想要成为一名可以帮助病人消除病痛的好医生。大学毕业后，我成为一所三甲医院的普外科医生。在工作之余，我一直在思索：“我要做怎样的医生？”我怀揣成为“武林高手，拯救苍生”的梦想，但现实却是残酷的。在经历一个个鲜活的生命因疾病逝去，而我却无能为力之后，我意识到医学是无止境的，只有不断提高医术才能挽救更多的生命。疾病是无情的，但医生却可以心怀温情。我想实现自己“身怀绝技的大侠梦”，我要成为一名德艺双馨的医生！

欲穷千里目，更上一层楼

想要实现自己的梦想，摆在我面前的选择是进一步学习、进修或者读研。当时，我的偶像是被誉为“中国外科鼻祖”之一的裘法祖教授，而我的目标就是成为他的学生。确立目标之后，我将时间表精确到分钟，在完成科室日常医疗工作的同时，兼顾着考研复习计划，一刻也不敢放松。学习是枯燥的，可是正所谓“宝剑锋从磨砺出，梅花香自苦寒来”，如果没有坚定的意志力，在医学的道路上是走不远的。精诚所至，金石为开，我如愿考入同济医科大学，开启了我奋斗的新征程。

读研的日子忙碌而又充实。经过硕士阶段的积累和沉淀，我以临床专业课第一名的成绩成为裘法祖教授的博士研究生。“做人要知足，做事要知不足，做学问要永不知足”“医学要有人的温度，医生要有奋斗终生求索的精神！”至今，导师的话时常萦绕在我的脑海，鞭策着我！

长风破浪会有时，直挂云帆济沧海

2011年，我的工作岗位从普外科调整到乳腺外科，在别人眼里这是从大舞台转到小舞台，但我却发现这是一个亟待开拓的新领域。担任乳腺外科主任后，我发现了专科诊疗的短板，同时我意识到推动乳腺病诊疗中心建设的重要性。在医院领导的大力支持下，我先后到国内各大医疗机构参观学习，又远赴德国、美国、意大利考察，最后以德国海德堡大学乳腺中心为样板，在德国专家的指导下，于2012年成立了定位国际水准、国内先进、青岛特色的青大附院乳腺病诊疗中心，整合影像、乳腺外科、肿瘤内科、美容整形、协同病理、放疗、康复、心理辅导等科室于一体，建立从乳腺肿瘤的预防、早期诊断、手术、整形美容、再到术后康复的全程管理，被誉为“青岛模式”。在江泽飞教授等国内各位名家的指导下，各位同事的共同努力下，中心手术量快速增长，早期诊断率大幅提升，多学科讨论的模式也被

业界所认可。但我仍深深意识到我们与一流乳腺中心的差距。工作日，我是大家口中的拼命三郎“黎明哥”，忙碌于门诊与手术；周末，我致力于加强科室与国内外一流学术平台的联系。2016年，我再度赴德国研修学习，回国后，将乳腺癌保乳整形、乳房自体组织重建、乳腺癌多学科协作体系、乳腺癌个案管理与康复、乳腺癌基础研究与临床转化、乳腺中心的社会化服务功能等方面再度推进，成立了山东省康复医学会乳腺疾病分会，创建青岛大学实体肿瘤临床转化研究院，致力于基础与临床的转化，希望为患者提供更精准、温馨的服务。今年，在大学和医院领导的大力支持下，我们又成立了乳腺病医院，更加完善了学科的服务体系。回顾过往，但我依然丝毫不敢懈怠，因为在医学的道路上，还有更高的山峰等待我们去攀登！天行健，君子以自强不息；地势坤，君子以厚德载物。保持年轻的心态，我依然奋斗在路上！

1例gBRCA1致病突变的Luminal B Her-2阳性早期乳腺癌的诊疗过程和思考

随着乳腺癌诊疗技术的发展，规范化和个体化结合的诊疗理念越来越深入人心，而基于多学科交叉融合，乳腺癌患者通过抗癌治疗抗击疾病的同时，也能够获得高质量的人生。现将我科诊治的1例gBRCA1致病突变的Luminal B Her-2阳性早期乳腺癌的诊疗经过报告如下：

女性患者，38岁，未绝经，已婚已育，既往体健，家族史：小姨曾患乳腺癌（50岁），2021年9月因“发现右乳肿物2周”就诊，体格检查发现右乳3点钟乳晕旁可扪及一肿物，约3.0 cm × 2.5 cm，右腋窝可扪及1枚肿大淋巴结，大小约2.0 cm × 1.0 cm，活动度差。经穿刺活检，病理提示：右乳浸润性导管癌，Ⅲ级，免疫组化：ER 70% (+)，PR 60% (+)，Her-2 (3+)，Ki-67 60% (+)，右腋窝淋巴结转移。同时遗传性基因检测提示有gBRCA1致病突变。患者临床诊断为cT2N2M0，ⅢA期，Luminal B Her2阳性型，根据目前国内外指南均建议行新辅助治疗。

根据NCCN和CSCO指南，优选同时含有紫杉类和曲妥珠单抗（±帕妥珠单抗）的新辅助治疗方案，因此该患者从2021年9月18日起开始使用TCbHP方案化疗，具体方案为多西他赛（75 mg/m²），卡铂（AUC=5），曲妥珠单抗（首剂8 mg/kg，维持6 mg/kg），帕妥珠单抗（首剂840 mg，维持420 mg），每21天为1疗程。患者共使用该方案6个疗程，分别在第2疗程后、第4疗程后和术前进行超声和磁共振成像检查作为疗效评估，术前磁共振成像检查提示：原右乳内象限肿块伴周围多发结节较前明显退缩，右腋窝未见异常淋巴结肿大。疗效评估CR。

在手术方案的选择上，我们与患者进行的充分的沟通，主要的关注点在于：①是否可以保乳手术？②腋窝应选择何种手术方式？首先，基于新辅助治疗后影像完全缓解的评估，可以进行保乳手术，由于患者gBRCA1致病突变，也可以考虑对侧乳腺预防性切除。根据NCCN指南和多项临床研究，

gBRCA1/2突变患者行保乳手术和放疗是安全的，预防性乳腺切除可以降低约90%的乳腺癌患病风险，但与密切随访者相比，总生存没有明显影响，因此乳腺预防性全切和保乳+MRI随访同样安全。其次，由于患者新辅前诊断cN2，所以可以直接进行腋窝淋巴结清扫，但新辅后术前降期为ycN0，根据SENTINA研究、Z1071研究和SN FNAC研究的结果，新辅前N2新辅后N0的患者如能够达到前哨淋巴结个数≥3枚，则前哨淋巴结活检的假阴性率可降至10%以内，因此对于该患者，前哨淋巴结活检辅以术后辅助放疗也是相对安全的。最后，经过和患者的反复沟通，我们为于2022年1月进行了双侧保留乳头乳晕复合体的乳腺切除术+双乳一期假体置入重建术+右腋窝前哨淋巴结活检术。

术后病理提示：右乳大体乳腺组织内见小灶黏液湖，其内可见极少许癌细胞漂浮其中，伴灶性泡沫细胞反应，符合乳腺癌治疗后改变，MP=4；

癌细胞ER个别中等(+)，PR(-)，HER2(2+)(仅见极个别癌细胞，无法行FISH检测)；右腋窝SLN未见癌(0/6)。分期为ypT1miN0M0，IA期。由于患者新辅助治疗后已达接近病理完全缓解的状态，因此后续辅助治疗继续使用曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的双靶治疗及放疗，内分泌治疗则由于患者初诊时为ⅢA期且非常年轻，最后选择了戈舍瑞林+依西美坦。

患者最近一次复查为2022年8月23日，双侧乳房的大小、形态、下皱襞基本一致，患者自诉对乳房外形满意，超声和肿瘤标志物等复查结果均无异常。此外，由于该患者携带gBRCA1致病突变，我们还对她的姐妹进行基因检测，也发现了同位点的致病突变，随后对其进行了遗传咨询和健康管理指导。

对于乳腺癌患者，治疗前的全面评估非常重要，尤其是年轻患者，需充分了解患者的病情和与之有关的各项需求，如影像学评估、基因检测、生育意愿、外观意愿等，而且

作者简介



匡夏颖 博士

中山大学附属第一医院主治医师，硕士研究生导师。开设乳腺癌遗传咨询门诊，入选“全国百家遗传咨询门诊”，2022年广东省科普大赛一等奖。

不论其是否有肿瘤家族史，遗传性基因检测都非常必要，而且检测的基因应该覆盖包括BRCA1/2在内的多个遗传易感基因。我们不仅应该注重选择尽可能提高疗效的治疗方案，更应该尽可能同时兼顾患者的实际需求和意愿，这样才能规范化和个体化相结合，获得最大程度令人满意的治疗结局。