中华人民共和国国家卫生健康委员会主管　国内统一连续出版物号 CN 11-0269　总第753期 星期四出版 本期56版 A麻醉学 B微创外科 C消化内科学 D微生物与感染 F放射肿瘤治疗学 G乳腺病学 H妇产科学 2022年8月25日

医学参考报

乳腺病学专刊
Diseases of the Breast
第四期 NO.04

三阴性乳腺癌免疫治疗进展解读

深圳市南山区前海蛇口自贸区医院　张军 杨畅
中山大学孙逸仙纪念医院 刘强

专家简介

刘强 教授

现任中山大学孙逸仙纪念医院外科主任和逸仙乳腺肿瘤医院执行副院长，主任医师，研究员，博士研究生导师。兼任ESO-ESMO国际年轻乳腺癌共识专家组成员及CACA/CSCO乳腺癌专家委员会常务委员。

乳腺癌已经成为几乎所有国家和地区女性的恶性肿瘤发病率之首，也是导致死亡的主要原因。近年来，随着乳腺癌筛查的普及与治疗的系统性、多样性，病死率已大幅下降，但仍有约20%的患者在术后5年内出现复发或转移。乳腺癌的异质性和多样的基因突变状态导致了同一治疗手段对同种分子分型具有不同的治疗效果，导致药物耐药的发生，从而引起疾病的进展。三阴性乳腺癌（triple negative breast cancer，TNBC）是指雌激素受体、孕激素受体、HER-2表达均为阴性的一类乳腺癌，占所有乳腺癌患者的12%～20%。与其他分子分型的乳腺癌相比可选择药物较少，且具有发病年龄低、复发率较高、易在术后短期内出现复发转移等特点。仅通过化疗对于早期TNBC（eTNBC）患者的生存率提高较为有限，而晚期TNBC（mTNBC）患者的生存期较差。因此，对于三阴性乳腺癌更多治疗策略的探讨具有重要的临床意义。

三阴性乳腺癌是所有分子分型乳腺癌中最有免疫原性的类型，在肿瘤微环境中常表现为肿瘤浸润淋巴细胞高表达和免疫细胞程序性死亡受体1/程序性死亡配体1（programmed death receptor 1/programmed death-ligand 1，PD-1/PD-L1）高表达。而在前期多项三阴性乳腺癌的临床研究中已经发现肿瘤浸润淋巴细胞高表达与病理完全缓解率和预后密切相关。抗细胞毒T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4，CTLA-4）和PD-1/PD-L1抑制剂已被证实为乳腺癌治疗中的有效靶点。因此免疫治疗单药，与化疗、靶向治疗、抗体缀和药物的联合用药在三阴性乳腺癌中的应用值得更多的探索与期待。现笔者再次对目前免疫治疗在三阴性乳腺癌中的应用进展进行解读。

一、eTNBC患者的免疫治疗

在三阴性乳腺癌中早期诊断的患者约占10%～20%。目前，术前新辅助化疗或术后辅助化疗可以改善eTNBC的乳腺癌特异性生存期（breast cancer-specific survival，BCSS）和总生存期（overall survival，OS），但患者复发率仍然较高，需要探索更佳的治疗方案以改善长期预后。Ⅲ期临床研究IMpassion031的结果显示：阿替利珠单克隆抗体联合新辅助化疗与单用化疗治疗eTNBC患者，中位随访时间分别为20.6个月和19.8个月。意向性分析（intention-to-treat，ITT）阿替利珠单克隆抗体联合新辅助化疗组相较于单用化疗pCR率提高了16.5%（57.6%，41.1%）。不同于mTNBC免疫治疗结果，IMpassion031研究结果显示，eTNBC患者的pCR率与PD-L1的表达状态无关；即eTNBC乳腺癌新辅助免疫治疗可提高pCR率，且不依赖PD-L1的表达状态。另一项Ⅲ期临床研究KEYNOTE-522对比帕博利珠单克隆抗体联合化疗与安慰剂联合化疗在eTNBC新辅助治疗的疗效，结果显示：帕博利珠单克隆抗体组pCR率（64.8% *vs* 51.2%）和无事件生存率（event-free survival，EFS）（84.5%，76.8%）均明显提高；此外，在PD-L1表达阳性与阴性亚组，TNBC患者的pCR率均有所提高；随访18个月后，TNBC患者的无侵袭性疾病生存期绝对获益达6%，提示长期生存获益趋势。GeparNUEVO试验是一项相对小规模的随机Ⅱ期临床试验，旨在评估标准新辅助化疗联合度伐利尤单克隆抗体（PD-L1单克隆抗体）对eTNBC患者的治疗疗效；结果显示，两组患者pCR率相比差异无统计学意义（53.4%，44.2%，P=0.287）；而亚组分析显示度伐利尤单克隆抗体治疗的机会窗队列（在前2周接受度伐利尤单克隆抗体或安慰剂单药治疗）患者与安慰剂组相比，pCR率有明显提高（61.0%，41.4%）。NeoTRIP研究比较阿替利珠单克隆抗体/安慰剂联合化疗对早期高复发风险或局部晚期的TNBC患者的疗效，结果显示：在总体人群、PD-L1阳性、PD-L1阴性亚组中阿替利珠单克隆抗体相较于安慰剂组均未显著提高pCR率。

以上2项临床研究未能产生阳性结果，可能与入组患者为高复发风险群体以及化疗方案未达到免疫诱导作用有关。因此目前免疫治疗对eTNBC患者的疗效尚不明确，仍有待进一步研究。

二、mTNBC患者的免疫治疗

1. 单药治疗

TNBC是对免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）治疗（如PD-1抗体、CTLA-4抗体）最敏感的亚型，但与其他非乳腺癌的实体肿瘤相比，治疗效果差。Ⅰ期KEYNOTE-012和Ⅱ期KEYNOTE-086临床研究发现PD-1/PD-L1抗体治疗晚期TNBC患者时，单药疗效甚微。而Ⅲ期KEYNOTE-119研究发现只有综合阳性评分（combined positive score，CPS）≥20分的mTNBC患者可以从帕博利珠单克隆抗体治疗中获益；而对CPS≥1分或≥10分的患者OS有明显改善。其原因可能是mTNBC患者往往经过多轮化疗，本身自身免疫功能下降，而单药治疗的靶点也相对局限。

2. 免疫治疗联合化疗

与单药治疗相比，ICI联合化疗在多种实体肿瘤中取得了更好的疗效。化疗可在短时间内降低肿瘤负荷，促进肿瘤抗原暴露，从而协同增强ICI的治疗效果。IMpassion130是一项关于阿替利珠单克隆抗体（针对PD-L1的单克隆抗体）联合白蛋白结合型紫杉醇用于mTNBC患者一线治疗的Ⅲ期临床研究。其结果显示，联合治疗显著延长了PD-L1阳性表达（PD-L1阳性表达的免疫细胞覆盖的肿瘤面积≥1%）TNBC患者的无进展生存期（progression-free survival，PFS）（29%，16%，P＜0.000 1）和OS（51%，37%，P＜0.01）。在Ⅲ期KEYNOTE-355临床研究中，对于CPS≥10分的TNBC患者，与安慰剂联合化疗相比，帕博利珠单克隆抗体联合化疗显著提高了PFS（9.7个月，5.6个月）。因此，标准化疗方案加入帕博利珠单克隆抗体对mTNBC的一线治疗有效。

然而，并非所有的免疫治疗联合化疗都可提高患者的生存率。Ⅲ期Impassion131临床研究结果显示，阿替利珠单抗联合紫杉醇未显著改善PD-L1阳性mTNBC患者的PFS（6.0个月，5.7个月）和OS（22.1个月，28.3个月）。该阴性结果可能与紫杉醇的使用需加激素，而激素会干扰免疫治疗效果有关。因此，免疫治

下转第5版

导　读

乳腺癌的免疫治疗——从基础到临床 2版
KEYNOTE-355临床研究解读 3版
乳腺癌免疫治疗相关不良事件及其管理与临床实践中的困惑 4版
早期乳腺癌患者新辅助全身治疗后保乳和腋窝管理共识：Lucerne工具表 6版
聚力十载 砥砺新程——青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心简介 7版
全面基因组测序（FMI CGP）助力晚期乳腺癌精准医疗 8版

乳腺癌的免疫治疗——从基础到临床

青岛大学附属医院乳腺病医院 孙心怡 王海波

专家简介

王海波 教授

主任医师，博士研究生导师，现任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（CSCO）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。

乳腺癌是威胁女性生命健康的第一大肿瘤。据全球 2020 年数据统计，女性乳腺癌新发病例约 230 万，已超过肺癌，成为最常见的恶性肿瘤。

目前乳腺癌的治疗手段包含手术治疗、内分泌治疗、化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗等，其中免疫治疗作为一种新开展的治疗手段，在多种实体瘤治疗中崭露头角。乳腺癌相较于黑色素瘤等实体瘤是一种突变负荷不高的中弱免疫原性肿瘤，而在乳腺癌的 4 种分子分型中，TNBC 有更高的基因突变率，更可能产生肿瘤特异性抗原，介导免疫反应。免疫治疗在乳腺癌领域中显示了良好的疗效，可改善患者的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。乳腺癌的免疫治疗可分为非特异性的免疫治疗和特异性的免疫治疗。

一、非特异性肿瘤免疫治疗

1. 免疫检查点抑制剂（ICIs）治疗

免疫检查点抑制剂是通过阻断抑制免疫细胞功能的免疫检查点，从而增强 T 细胞的肿瘤杀伤效应，目前，免疫检查点分子程序性死亡受体 1（PD-1）/ 程序性死亡 - 配体 1（PD-L1）和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4（CTLA-4）等靶点已被证实为免疫治疗的有效靶点。

PD-1/PD-L1 的信号传导途径是肿瘤免疫抑制的重要部分，该通路介导了 T 细胞的活化抑制，因此导致了肿瘤的免疫逃逸。对于早期 TNBC 患者，3 期临床试验 KEYNOTE-522 证实新辅助治疗应用 PD-1 抗体帕博利珠单抗（pembrolizumab）+ 化疗对比安慰剂 + 化疗，实验组患者病理完全缓解（pCR）率和无事件生存率（EFS）分别提高 13.6% 和 7.7%；IMpassion031 证实了 PD-L1 抗体阿替利珠单抗（atezolizumab）联合新辅助化疗对比单用化疗，pCR 率提高 16.5%。对于晚期 TNBC 患者，3 期临床研究 IMpassion130 证明了阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇用于一线治疗能够显著延长 PD-L1 阳性表达患者的 PFS（29%，16%）和 OS（51%，37%），且不良事件可控。而 KEYNOTE-355 表明帕博利珠单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗，患者 PFS 有效提高（9.7 个月，5.6 个月）。同时，IMpassion031 显示早期 TNBC 免疫治疗联合化疗相较于晚期 TNBC，其 pCR 率不依赖于 PD- L1 的表达水平。

目前，CTLA-4 抑制剂在乳腺癌领域开展的研究较少。一项多中心Ⅱ期临床试验报告了有关 PD-L1 抗体德鲁单抗（durvalumab）联合 CTLA-4 抗体伊匹单抗（ipilimumab）在转移性化生型乳腺癌（MpBC）的研究结果。该试验招募了 17 例患者，其中 3 例（18%）患者获得了客观缓解，中位 PFS 和 OS 分别为 2 个月和 12 个月。

2. 靶向免疫抑制细胞治疗

负向调节免疫细胞对 T 细胞具有功能抑制作用，促成了肿瘤的免疫逃逸。调节性 T 细胞（Treg）可通过分泌 TGF-β、IL-10 抑制效应 T 细胞；释放穿孔素和颗粒酶，直接杀伤效应细胞；消耗 IL-2，促进腺苷产生干扰效应细胞代谢等方式抑制免疫细胞功能。目前研究通过靶向趋化因子通路、靶向胞外分子及通路、靶向免疫检查点等方式减少肿瘤组织中 Treg 细胞的浸润，削弱其免疫抑制功能，从而增强抗肿瘤免疫反应。

M2 型肿瘤相关巨噬细胞（M2-TAMs）可通过促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移，刺激肿瘤血管生成，抑制 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应等方式促进肿瘤进展。目前研究通过抑制 TAM 募集、抑制 TAM 的生存能力、促进 TAM 的表型重塑等方式针对肿瘤相关巨噬细胞展开治疗，以此达到肿瘤靶向治疗的效果。

二、特异性肿瘤免疫治疗

1. 过继细胞治疗

过继细胞输注（ACT）是一种被动的特异性免疫疗法。1922 年，Mac Carty 推测淋巴细胞浸润到肿瘤组织内是人体免疫系统抗肿瘤的一种现象，并首先提出了肿瘤浸润淋巴细胞（TILs）的初始概念。TILs 存在于肿瘤及其周围，是具有高度异质性的淋巴细胞亚群。Rosenberg 及其同事于 1987 年首次将自体 TILs 的采集和转移作为一种治疗方式并进行了描述。TILs 的过继细胞输注是将浸润在肿瘤周围的淋巴细胞分离，应用高浓度的 IL-2 进行体外培养、活化和扩增后回输到患者体内以发挥肿瘤杀伤作用。Assadipour 等人从乳腺癌患者的肿瘤中分离出了识别细胞免疫原性突变的 TILs，表明突变反应性 TILs 过继免疫治疗可能是乳癌患者的可行治疗选择。Zacharakis 描述了 1 例 49 岁的患有 ER +/HER2- 的多线化疗难治性转移性乳腺癌，在应用肿瘤抗原（TA）特异性 TIL 联合 IL-2 和 PD1 抑制剂后，肿瘤表现出完全持久的消退。2022 年 2 月，美国 NCI 发布了 1 项 TILs 多癌种治疗Ⅱ期临床试验中 6 例乳腺癌患者的治疗数据，3 例患者得到客观缓解，其中 1 例 CR 持续已超过 66 个月。该疗法作为新的乳腺癌免疫治疗策略，有望在日后的探索中进一步改善患者的预后。目前，关于 TILs 过继输注治疗 TNBC 的 I 期临床试验在国内已经进行，青岛大学附属医院也正在开展 TILs 过继治疗在乳腺癌等实体肿瘤中的相关研究。

CAR-T 细胞是指经遗传修饰以表达嵌合抗原受体（CAR）的 T 细胞，在血液肿瘤的治疗中取得了瞩目的成就。国外进行的前临床试验设计了针对乳腺癌 C-Met 特异性的 CAR，初步证实了其可行性和安全性。但总体而言，在实体瘤领域由于肿瘤免疫微环境、靶点不均一以及免疫抑制性受体等原因，CAR-T 临床疗效不佳；并且，脱靶、细胞因子风暴等严重的不良反应进一步限制了 CAR-T 在实体瘤治疗中的应用。

2. 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗旨在增强机体免疫系统对肿瘤细胞的识别和杀伤，其机制在于诱导肿瘤特异性的 T 细胞大量增殖，从而达到抗肿瘤的作用。乳腺癌疫苗的应用有望实现了肿瘤的治疗和预防。目前的临床试验中，抗原特异性乳腺癌疫苗针对的肿瘤抗原主要是 HER2 及黏蛋白 1（MUC1），同时，人端粒酶逆转录酶（hTERT）、生存素、乳腺珠蛋白等也有相关的报道。E75 是来源于 HER2 蛋白的一种免疫原性肽，其与免疫佐剂 GM-CSF 联用能够引发强大的抗 HER2 免疫应答。针对高危患者的Ⅰ期和Ⅱ期临床试验证实了其安全性，疫苗注射组患者的 5 年 DFS 提升了 9.5%，但Ⅲ期临床试验中，注射组与安慰剂组相比，DFS 比较无统计学意义。MUC1 是一种异常糖基化的蛋白质，针对早期乳腺癌患者应用 MUC1 疫苗 M-FP 的 3 期临床试验表明其可为患者带来临床获益。

此外，肿瘤疫苗还包含 DC 疫苗、DNA 疫苗及细胞类疫苗等。研究发现基于 HER2/neu 的 DC 疫苗可诱导 HER2/neu 表达下降甚至消失，其相关临床试验正在推进。DNA 疫苗可大规模生产，易于诱发抗肿瘤免疫应答，但长期低水平的肿瘤抗原可能会引起免疫耐受。细胞类疫苗通常是直接或者间接的参与树突状细胞的抗原提呈过程并激活肿瘤免疫，例如由负载 HER2 及 GM-CSF 融合蛋白的自体外周血细胞组成的 Lapuleucel-T 疫苗。

3. 溶瘤病毒

溶瘤病毒是经基因工程改造的、具有溶瘤活性的病毒，有选择性地感染和摧毁肿瘤细胞，并使肿瘤细胞死亡后释放抗原，激发机体抗肿瘤免疫。Pelareorep 是一种可通过静脉注射给药的溶瘤病毒制品，其联合抗 PD-L1 抗体阿维鲁单抗（Avelumab）、紫杉醇治疗 HR+/HER2- 内分泌疗法在难治型转移性乳腺癌患者中已开启了 2 期临床试验，试验发现 Pelareorep 能够激发 HR+/HER2- 转移性乳腺癌患者产生强大的抗肿瘤免疫反应，与单独使用紫杉醇治疗相比，使用 Pelareorep 联合紫杉醇治疗后，患者的 OS 延长近 1 倍。

免疫治疗作为一种新兴的肿瘤治疗方法，通过与传统的乳腺癌治疗方式相结合，有希望带给患者更持久的疗效、更长的生存期，其有效性和安全性也逐渐得到证实。从乳腺癌免疫治疗的基础到临床，诸多学者上下求索，不断发掘新靶点和新方法。免疫治疗正在逐步成为乳腺癌治疗领域的有力武器。

医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年 社 长：魏海明
副理事长兼副总编辑：曹雪涛 等 副社长：吕春雷
理事会秘书长：周 赞 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 炅 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 李炘正 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

发行方式：自办发行 印 刷：北京美图印务有限公司 定 价：免费赠阅

KEYNOTE-355 临床研究解读

大连医科大学附属二院 王开南 李曼

越来越多的研究结果表明，免疫微环境改变在乳腺癌侵袭转移中发挥重要作用，为免疫治疗在乳腺癌的应用提供了理论依据。程序性死亡受体 -1（programmed death-1，PD-1）与程序性死亡配体 1（programmed death ligand-1，PD-L1）和细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 -4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4，CTLA-4）是已知的乳腺癌重要免疫检查点，抑制上述免疫检查点的 PD-1/PD-L1 抑制剂及 CTLA-4 抗体是乳腺癌免疫治疗主要策略，随着多种免疫检查点抑制剂（immune check point inhibitors，ICIs）的获批，乳腺癌免疫治疗的研究取得了较大的进展。

KEYNOTE-355 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照试验，比较帕博利珠单抗（Pembrolizumab，又称 K 药）联合化疗与安慰剂联合化疗治疗局部复发不可手术或转移性三阴性乳腺癌的疗效和安全性。2020 年 Lancet 发表 KEYNOTE-355 研究首次中期分析结果显示：作为局部复发无法手术或转移性三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC）的一线治疗方案，K 药联合化疗可显著延长 PD-L1 阳性评分（combined positive score，CPS）≥ 10 患者的无进展生存期（progression-free survival，PFS）。2022 年 *New England Journal of Medcine* 发表 KEYNOTE-355 研究第 2 次分析结果 - 总生存期分析，K 药联合化疗不仅能够延长晚期 TNBC PD-L1 CPS ≥ 10 患者的 PFS，更可显著改善患者总生存期（overall survival，OS），这是首个可以延长三阴性乳腺癌患者总生存期的免疫联合疗法，因此备受瞩目。

KEYNOTE-355 研究首次中期分析结果显示：在 CPS ≥ 10 患者中，K 药联合化疗组 PFS 为 9.7 个月，安慰剂组 PFS 为 5.6 个月；在治疗 6 个月时，K 药联合组 PFS 率为 65%，安慰剂组为 46.9%；治疗 12 个月时，K 药联合组 PFS 率为 39.1%，安慰剂组为 23%，均有显著的统计学意义。而 CPS ≥ 1 患者中，K 药联合组的中位 PFS 为 7.6 个月，安慰剂组为 5.6 个月（*P*=0.0014）；在治疗 6 个月时，K 药联合组 PFS 率为 56.4%，安慰剂组为 46.6%；治疗 12 个月时，K 药联合组 PFS 率为 31.7%，安慰剂组为 19.4%。在意向治疗（intention-to-treat，ITT）人群中，K 药联合组中位 PFS 为 7.5 个月，安慰剂组为 5.6 个月（未检验其显著性），遗憾的是在 PD-L1 CPS ≥ 1 和 ITT 人群中均没有看到加用免疫治疗后给患者带来获益。

最新公布的 OS 分析结果显示：在 CPS ≥ 10 的患者中，K 药联合组的中位 OS 为 23 个月，安慰剂组为 16.1 个月，死亡风险降低 27%（*HR*=0.73，95%*CI* 0.55 ~ 0.95，*P*=0.0185）。在 CPS ≥ 1 的患者中，K 药联合组的中位 OS 为 17.6 个月，安慰剂组为 16 个月（*HR*=0.86，95%*CI* 0.72 ~ 1.04，*P*=0.1125），在 ITT 人群中，K 药联合组的中位 OS 为 17.2 个月，安慰剂组为 15.5 个月（*HR*=0.89，95%*CI* 0.76 ~ 1.05，未检验显著性），均未观察到总生存期的显著组间差异。KEYNOTE-355 研究结果证实：对于局部复发无法手术或转移性三阴性乳腺癌患者，在化疗的基础上加用 K 药可显著改善 PD-L1 CPS ≥ 10 患者的 PFS 和 OS。

一、ICIs 与化疗联合发挥更强抗肿瘤活性

ICIs 通过拮抗被肿瘤细胞利用以阻碍抗肿瘤免疫反应的免疫检查点通路，从而促进 T 细胞活化发生抗肿瘤免疫应答，被激活 T 细胞一部分分化成效应 T 细胞，直接杀伤肿瘤细胞，另外一部分则分化为记忆 T 细胞，长期在患者体内存活，再次遇到肿瘤抗原时分化成效应 T 细胞。因此，ICIs 可产生持久的抗肿瘤效应。然而，一旦免疫细胞进入肿瘤免疫微环境，就会产生癌细胞固有因子、免疫抑制细胞等多重机制来诱导肿瘤免疫逃逸，故 ICIs 单一疗法对实体瘤的应答率低，且患者易产生继发性耐药。免疫治疗与化疗联合以及免疫治疗之间的联合是提高 ICIs 疗效的重要策略。多项研究结果证实，化疗药物联合免疫治疗可通过诱导癌细胞发生免疫原性死亡，激活机体适应性免疫反应；上调免疫细胞的抗原呈递机制，从而活化 T 细胞；诱导肿瘤免疫抑制细胞凋亡等多种机制协同作用，发挥抗肿瘤活性。PD-1/PD-L1 免疫检查点途径对于保护正常组织免于免疫系统过度活跃至关重要，同时其也是肿瘤免疫逃逸的重要途径。ICIs 通过抑制 PD-1 与 PD-L1 的结合，增强抗肿瘤免疫反应以杀死肿瘤细胞。与其他乳腺癌亚型相比，TNBC 的免疫浸润性更强，PD-L1 表达水平更高（阳性率约为 20%）。因此，大多数研究免疫联合化疗的治疗数据均在 TNBC。最早在三阴性乳腺癌开启免疫治疗与化疗联合的 ICIs 是 Atezolizumab（阿替利珠单抗，又称 T 药），然而由于 IMpassion 130 研究与 Ipassion131 研究结果不一致，美国 FDA 和 ESMO 撤回 T 药治疗早期或局部晚期 TNBC 患者的申请。值得庆幸的是，KEYNOTE-355 研究的横空出世奠定了 K 药联合化疗在晚期 TNBC 中的重要地位。亚组分析显示：免疫治疗联合化疗组患者（化疗方案选择吉西他滨联合卡铂），加用 K 药时没有增加 PFS 获益（K 药联合组 PFS 为 8.0 个月，安慰剂组 PFS 为 7.2 个月，*HR*=0.77，95%*CI* 0.53 ~ 1.11），而化疗方案选择白蛋白结合型紫杉醇（K 药联合组 PFS 为 9.9 个月，安慰剂组 PFS 为 5.5 个月，*HR*=0.57，95%*CI* 0.34 ~ 0.95）或紫杉醇（K 药联合组 PFS 为 9.6 个月，安慰剂组 PFS 为 3.6 个月，*HR*=0.33，95%*CI* 0.14 ~ 0.76）的患者加用 K 药可增加 PFS 获益，且紫杉醇化疗联合组的获益更大。这一结果提示免疫治疗与单药紫杉类化疗联合是晚期三阴性乳腺癌的更优选择，从而开启免疫治疗在三阴性乳腺癌治疗的序曲。KEYNOTE-522 研究结果证明，在既往未经治疗的Ⅱ期或Ⅲ期 TNBC 中，与单纯新辅助化疗相比，K 药联合新辅助化疗显著提高早期三阴性乳腺癌的 pCR 率，延长患者无事件生存期。由此可见，免疫治疗在 TNBC 早期和晚期治疗中具有很大潜力。

二、精准筛选生物标志物在免疫治疗中价值

不同类型乳腺癌对免疫治疗敏感性差异较大，临床未检测人群的免疫治疗获益率仅为 10%，因此需要精准筛选能够预测免疫治疗疗效的分子标志物。预测性生物标志物的开发有助于揭示 ICIs 的治疗机制及肿瘤与肿瘤免疫微环境的相互作用机制，对于肿瘤患者个体化免疫治疗至关重要，可以指导个体化抗肿瘤免疫治疗决策和进一步了解耐药机制及预后。PD-L1 不仅是第一个用于预测免疫治疗反应的蛋白生物标志物，也是目前为止应用最广泛的预测因子。KEYNOTE-355 研究以 CPS 为预测标志物，定义为：CPS=PD-L1 阳性细胞（肿瘤细胞、淋巴细胞和巨噬细胞）数 ÷ 肿瘤细胞总数 ×100。研究结果显示 PD-L1 高表达（CPS ≥ 10）的肿瘤患者免疫治疗总体疗效优于低表达者。然而，在临床实践中 PD-L1 的表达与免疫治疗效果并不是绝对的，尤其是早期三阴性乳腺癌 PD-L1 低表达时也会出现免疫治疗效果优异的情况。因此不断探索能够预测免疫治疗疗效的分子标志物是未来治疗面临的挑战。MSI-H/dMMR（微卫星不稳定性 / 错配修复缺陷）、TMB（肿瘤突变负荷）和 TIL（肿瘤浸润淋巴细胞）等也是免疫治疗的“正性”预测标志物。近年来，研究者提出“免疫治疗负性预测标志物”的概念，PTEN 基因突变、HLA 杂合性缺失和 Tregs（调节性 T 细胞）、肿瘤相关巨噬细胞、MDSCs（髓源性抑制细胞）高浸润等可能与 ICIs 治疗预后较差相关。如何将潜在生物标志物进行确证并最终将其转化为具有临床应用价值的药物靶标路远迢迢，我们期待准确、快速、有效的确证手段从而令生物标志物更快地走向临床应用。

三、不断探索免疫治疗最佳时长

关于免疫治疗使用的时长，目前业内并无明确的共识。根据目前的临床研究，针对不同分期的肿瘤患者，ICIs 的使用时长有所不同。针对早中期 TNBC 患者的术前新辅助治疗推荐在 2 ~ 4 周期 ICIs 联合化疗后接受手术，且术后给予 1 年 ICIs 辅助治疗。针对晚期肿瘤患者的一线或后线治疗最长可持续 2 年，2 年之后可考虑停药。结合目前已发表的 ICIs 单药或联合化疗的临床研究结果可知，单药治疗局部复发无法手术或转移性 TNBC 的中位 ICIs 治疗持续时间为 57 ~ 106 天，而 ICIs 联合化疗的中位治疗持续时间为 26.4 ~ 28.8 周。

四、总结

免疫治疗的出现是肿瘤治疗革命中的里程碑事件，近年来乳腺癌免疫治疗渐入佳境，如何构建个体化免疫治疗策略，以实现个体化精准治疗；如何克服免疫耐受，降低乳腺癌患者体内的免疫抑制环境，特别是乳腺癌肿瘤组织内部的抑制性微环境是提升免疫治疗疗效的重要方向。随着对肿瘤免疫逃避机制及肿瘤微环境的进一步分析与研究，肿瘤的免疫治疗必将在改善肿瘤的治疗现状方面发挥重要作用。

专家简介

李曼 教授

主任医师，博士研究生导师，现任大连医科大学附属第二医院肿瘤学科主任，辽宁省特聘教授，辽宁省百千万人才百人层次。中国临床肿瘤学会（CSCO）理事兼乳腺癌专家委员会常务委员，中国抗癌协会化疗专业委员会常务委员，辽宁省医学会肿瘤分会副主任委员，辽宁省抗癌协会乳腺癌专业委员会副主任委员，大连市医学会肿瘤分会候任主任委员。

乳腺癌免疫治疗相关不良事件及其管理与临床实践中的困惑

西安交通大学第一附属医院　周妍 杨谨

免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）近年来已成为多种实体肿瘤的推荐治疗药物，而抗PD-1（programmed death-1）/PD-L1（programmed death ligand 1）抗体在乳腺癌患者中应用的临床试验表明了免疫治疗可能使部分早晚期三阴性乳腺癌（triple negative breast cancer，TNBC）患者获益。ICIs可以阻断肿瘤逃逸的免疫抑制途径，并通过阻断固有的免疫下调因子并促进免疫细胞对肿瘤细胞的免疫应答，从而提高抗肿瘤活性。阿特丽珠单抗（atezolizumab，anti-PD-L1）和帕博丽珠单抗（pembrolizumab，anti-PD-1）是临床试验中常用的用于PD-L1+不可切除的局部晚期转移性TNBC患者的一线联合化疗药物，其中帕博丽珠单抗被临床纳入适应证推荐。此外，无论PD-L1状态如何，在早期TNBC患者的新辅助化疗中加入ICIs均可提高病理完全缓解率（pathological complete response rate，pCR rate）。

免疫相关不良事件（Immune-related adverse events，irAEs）是指ICIs致临床患者发生的不良反应，常见的包括皮肤毒性、胃肠道和肝脏毒性、肺部毒性和内分泌系统毒性，而罕见发生的毒性包括心血管、血液、肾脏、骨骼肌肉、眼和外周及中枢神经系统毒性。帕博丽珠单抗在KEYNOTE-522和KEYNOTE-355临床试验中分别引起的早晚期乳腺癌irAEs都以甲状腺毒性居多，此外还有皮肤毒性、胃肠炎、肺炎、肝炎和肾上腺皮质功能不全；其中KEYNOTE-522中发生irAEs的患者有一例因肾上腺危象致死，一例因自身免疫性脑炎致死。与化疗相关的不良事件相比，irAEs有发病延迟和持续时间较长等特点。在这篇综述中，除了对irAEs特征和发生机制加以总结外，乳腺癌患者irAEs的分级分类管理策略和目前尚未有定论的irAEs相关临床困惑将是本文探讨的重点。

一、irAEs的发生机制

irAEs的发生机制被认为与免疫稳态中免疫检查点的作用有关，ICIs对T细胞的去抑制可能是导致irAEs的原因。研究结果表明，irAEs可通过包括自反应性T细胞、自身抗体和细胞因子在内的多种途径交互作用发生。而由于不同ICIs阻断的免疫检查点不同，各种ICIs对应的irAEs在器官特异性方面存在差异，例如，抗CTLA-4治疗更易发生结肠炎和垂体炎，而抗PD-1治疗则更易发生肺炎和甲状腺炎。发生甲状腺疾病的患者在接受抗PD-1治疗时可能会有抗甲状腺抗体的升高，这提示ICIs治疗除了调节T细胞介导的免疫外，还会调节体液免疫。此外，irAEs也可能通过交叉反应性肿瘤抗原性形成，有研究发现发生自身免疫皮肤毒性的接受抗PD-1治疗的非小细胞肺癌（NSCLC）患者的肿瘤组织和皮肤之间共享T细胞抗原。

二、irAEs的特点

irAEs的发生时间因为发生部位和器官的不同存在差异，通常发生在开始治疗的几周到几个月内。然而，即使在停用ICIs后，irAEs也可能在任何时间发生。在ICIs治疗期间出现的irAEs为急性irAEs，停药后出现的为迟发性irAEs，而ICIs终止治疗后irAEs持续超过12周的即为慢性irAEs。相比于胃肠道毒性的irAEs，内分泌系统、骨骼关节、神经毒性和眼毒性的irAEs更易发展为慢性。慢性irAEs可在后期影响至更广泛的器官系统，因而早期识别和及时干预对有效处理irAEs非常重要。

美国国家癌症研究所的不良事件标准（common terminology criteria for adverse events，CTCAE）将irAEs毒性按严重程度分为1~5级。一项包含了1 746例乳腺癌患者的meta分析结果显示，其中34%的患者发生了irAEs，而15%经历了3~4级irAEs。不同ICIs针对的免疫检查点会触发特异性的器官损伤，irAEs的发生频率和程度在不同人群中差异很大。例如，大约10%的风湿性irAEs患者有自身免疫疾病家族史。并且遗传变异和宿主菌群的组成也可能是irAEs的风险因素。

三、irAEs的管理

1. irAEs的管理指南和基本原则

鉴于irAEs几率不定、表现不定、时间不定、程度不定的特点，临床上迫切需要基于多学科指导的如何识别、报告和管理器官特异性毒性的规范性临床决策流程。近年来，ESMO（European Society for Medical Oncology）、SITC（Society for Immunotherapy of Cancer）、ASCO（American Society of Clinical Oncology）、CSCO（Chinese Society of Clinical Oncology）会议和NCCN（National Comprehensive Cancer Network）指南都总结和规范了有关irAEs识别与管理的指南、共识和建议。临床医生应在“监测-预防-评估-检查-治疗”的各个流程中以早识别、早干预，临床护理交流协作，做好irAEs患者教育为原则，了解irAEs的毒性谱，识别免疫相关风险因素并对irAEs患者做好治疗随访。

2. irAEs的分级和分类管理

irAEs的分类多依据发生部位，而严重程度也有明确的分级。以下按不同类别总结irAEs的临床识别与管理。

2.1 常见irAEs的管理

皮肤毒性是ICIs治疗中最常见的不良反应，大多数皮肤irAEs是低级别可控的，少数可能会出现致命性的剥脱性皮肤反应，如Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症（SJS/TEN）、伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药疹（DRESS）。斑丘疹和瘙痒是ICIs的常见不良反应，而苔藓病、湿疹以及大疱性皮炎和牛皮癣发生率较低。当接受ICIs治疗的患者出现皮肤毒性反应时，首先排除可能导致皮肤疾病的任何其他病因，如感染、药物诱导病变或与其他系统性疾病相关的皮肤疾病。接下来须评估皮肤毒性的等级和患者的一般状况，进行血液检查，包括血细胞计数、肝脏检查和肾脏检查，这将有助于评估皮肤irAEs的紧急情况并立刻处理，如伴有嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物皮疹、急性发热性中性粒细胞性皮肤病（Sweet综合征）、SJS/TEN。需要注意的是，如果发生4级皮肤irAEs，SJS/TEN或DRESS综合征，应该永久中止使用免疫治疗。

胃肠道毒性可表现为结肠炎的症状，包括水样腹泻、抽筋和急症，在接受抗PD-1治疗的患者中，腹泻的发生率约为20%。与抗PD-1/PD-L1抑制剂相比，抗CTLA-4单药治疗更容易发生结肠炎。在确诊irAEs结肠炎之前，应排除感染相关性结肠炎的诊断，并通过CT检查和内镜检查评估结肠炎的程度。此外，上消化道症状，如吞咽困难和上腹部疼痛，可能原因包括食管溃疡、胃炎和十二指肠炎。低级别的胃肠道毒性irAEs可通过适当的护理控制，若发生ICIs治疗停止数月后复发的腹泻或结肠炎，须与炎症性肠病区分。

在接受ICIs治疗的乳腺癌患者中，1%~6.3%的患者会发生肝炎。免疫相关肝炎最常见的表现是无症状的天门冬氨酸转氨酶（AST）和丙氨酸转氨酶（ALT）异常，伴或不伴高胆红素血症。血清转氨酶和胆红素应在ICIs开始治疗前和治疗中的每个周期之前进行测量。

肺炎是ICIs治疗中最常见的肺毒性irAEs，在乳腺癌患者中，肺炎的总体发病率为1%~4.1%。临床工作中，应该对任何出现新的呼吸道症状的患者进行CT评估，如新出现的咳嗽、呼吸短促或缺氧、胸痛、日常活动疲劳（ADL），以及在ICIs治疗期间增加的氧需求量。既往存在肺纤维化或慢性阻塞性肺疾病会延误免疫相关性肺炎的诊断。急性间质性肺炎/弥漫性肺泡损伤综合征是急性致命性irAEs，需要及时行气道通气和肺复张。

与ICIs治疗相关的内分泌毒性包括甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进、甲状腺炎、垂体炎、原发性肾上腺功能不全和胰岛素依赖性糖尿病。不同于其他的irAEs，内分泌毒性irAEs几乎是永久性的，需要终生激素替代治疗。包括甲状腺、肾上腺功能障碍及糖尿病在内的irAEs临床管理（表1）。

2.2 罕见irAEs的管理

神经性irAEs很少发生在ICIs治疗的乳腺癌患者中，包括头痛、脑炎、无菌性脑膜炎、周围神经病变、影响颅神经的不良事件、重症肌无力和吉兰-巴雷综合征。除了明显的神经症状外，出现精神状态改变和（或）癫痫发作的患

下转第5版

专家简介

杨谨 教授

主任医师，博士研究生导师，现担任西安交通大学第一附属医院癌症中心主任。兼任中国研究型医院学会乳腺癌专业委员会常务委员，中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌专家委员会委员，国家肿瘤质控中心乳腺癌专业委员会委员，中国研究型医院学会精准医学与肿瘤MDT专业委员会乳腺学组副主任委员。

上接第 4 版

表 1 免疫治疗相关内分泌毒性及其管理

免疫相关不良事件	甲状腺毒性	肾上腺功能不全	糖尿病
表现	甲状腺功能减退 甲状腺功能亢进 甲状腺黏液水肿性变 甲状腺危象	下垂体炎 甲状腺、肾上腺或性腺轴功能障碍	可为 1 型或 2 型
监测与诊断	基线水平和 ICIs 治疗期每 4~6 周监测：TSH 和游离；T_4；治疗结束后每 12 周随访 1 次	基线水平和 ICIs 治疗期每 4~6 周监测：TSH 和游离；T_4 考虑高危患者监测 ACTH、皮质醇、LH、FSH、睾酮和雌二醇	接受治疗的患者应在基线和治疗期间定期监测血糖水平；诊断首选空腹血糖
管理	无 / 有症状甲状腺功能减退症：甲状腺激素替代治疗；甲状腺功能亢进：普萘洛尔控制 甲状腺功能监测下的甲状腺功能减退或非急症甲状腺毒症，可以继续使用 ICIs	内分泌科转诊会诊 保持激素替代治疗直至急性症状消退，可继续使用 ICIs	根据糖尿病类型，口服降糖药或胰岛素降血糖治疗

注：ICIs：免疫检查点抑制剂；TSH：促甲状腺激素；T4：甲状腺素；ACTH：促肾上腺皮质激素；LH：黄体生成素；FSH：卵泡刺激素

者也应评估潜在的脑炎。并排除其他潜在因素，如中枢神经系统转移或经脑膜扩散、副肿瘤综合征、维生素 B_{12} 缺乏、糖尿病神经病变等。根据神经毒性的潜在原因，应进行适当的包括脑磁共振、脊柱磁共振、腰椎穿刺和脑电图在内的实验室检查，并对因对症治疗。

肌痛、关节痛、炎症性关节炎和风湿性多肌痛是最常见的骨骼肌肉系统 irAEs。关节检查、关节功能评估、影像学检查都有助于诊断。在接受 ICIs 治疗的乳腺癌患者中，风湿相关的 irAEs 可表现为关节痛、肌痛、四肢疼痛、背痛、干眼症、口干症、类风湿因子升高、抗核抗体阳性等。除了激素应用外，早期的风湿免疫科会诊和使用类固醇以外的疾病缓解药物有助于优化治疗和防止不可逆的关节损伤。

肾毒性 irAEs 的症状和体征大多较轻，可表现为血清肌酐升高、电解质失衡、排尿量改变和高血压恶化。因此，在每次 ICIs 治疗前后应测定血清钠、钾、肌酐和尿素。

眼部 irAEs 包括视网膜脉络膜疾病、视神经病变、或各种眼部炎症的表现，如周围性溃疡性角膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎、睑缘炎、眼眶炎症和眼眶病（特发性或甲状腺诱发的眼眶病），最常见的是干眼症和葡萄膜炎。建议所有有视觉症状的患者到眼科进行会诊或转诊。

心血管系统的 irAEs 罕见，但可能是永久性和致命性的。心肌炎是最常见的心血管毒性之一，心脏 irAEs 的临床表现包括疲劳、虚弱、呼吸困难、胸痛、心悸或充血性心力衰竭等症状。确诊时应检查心电图和心脏血清生物标志物，超声心动评估左室分数。

血液系统的 irAEs 包括中性粒细胞减少症、血小板减少症、骨髓异常增生症、再生障碍性贫血、自身免疫性溶血性贫血和免疫性血小板减少性紫癜。在接受 ICIs 治疗后发现持续或进展的血细胞减少患者应查明自身免疫原因，建议在开始使用高剂量皮质类固醇和其他免疫抑制药物时，立即咨询血液科专家。

四、irAEs 的临床困惑

指南虽解决了大多 irAEs 的管理问题，却还有以下的临床困惑尚未解决，需要更多的临床证据和专家学者的探讨。

1 同步放化疗后免疫治疗的安全性

研究结果表明，放化疗联合免疫治疗发生 irAEs 的频率和严重程度比单纯免疫治疗高，对于放疗是否会增加免疫治疗的风险这一问题，有结果表明在 30 809 例患者中 25% 接受了放疗的患者与未接受放疗者相比，更有可能发生 3~5 级血液学毒性。此外，肺炎也是放化疗后免疫治疗常发生的 irAEs。

2. 预测 irAEs 的生物标志物

某前瞻性研究收集了 70 例 NSCLC 患者接受 ICIs 治疗的基线期粪便，其 RNA 测序结果显示，肠道微生物失调与发生更高级别 irAEs 有关。此外，有研究结果表明，包括中性粒细胞 / 淋巴细胞比值（NLR）和预后营养指数（PNI）在内的炎症相关外周血标志物与接受抗 PD-1 抗体治疗的晚期 NSCLC 患者 irAEs 的发生相关。同时，也有研究表明影像组学特征有助于识别临床上被错误分类的检查点抑制剂肺炎（CIP）；然而，可预测 ICIs 疗效的肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocytes，TILs）却无法预测 irAEs。

3. irAEs 与疗效的关系及重启免疫治疗的可能性

另一研究结果与之相似，在使用单药抗 PD-1 抗体治疗的晚期癌症患者中，有 irAEs 的患者疗效显著优于没有 irAEs 的患者。研究结果表明，在接受抗 PD-L1 治疗的 482 例 NSCLC 患者中，发生 irAEs 之前有客观缓解的患者，无论是否重新治疗，疗效相似。而对于在 irAEs 发作前治疗无反应的患者，再治疗可有无进展生存期（progression free survival，PFS）和总生存（overall survival，OS）获益。乳腺癌免疫治疗的未来应解决 irAEs 与 ICIs 疗效的关联，并探索潜在的生物学机制，以达到更佳的预后。有数据库分析显示，24 079 例发生过 irAEs 的患者相同 irAEs 的复发率为 28.8%，而不同 irAEs 的复发率为 4.4%，其中结肠炎、肺炎和肝炎的复发率较高。这些结果表明，在 irAEs 解决后重新启动 ICIs 治疗可能导致复发或出现新的 irAEs。

4. 特殊人群的 irAEs 管理

对于发生了风湿免疫性骨关节炎、免疫性皮肤损害和脏器损害的 irAEs 患者，临床上使用激素干预的同时需要注意激素干预是否会影响 ICIs 的疗效及其副作用。自身免疫性疾病患者的 irAEs 管理，本身患有病毒性肝炎的患者使用 ICIs 的安全性以及发生肝炎性 irAEs 时是否应用抗病毒治疗也是临床医生需要根据现有医学证据考量的重要临床问题。

五、总结

在 ICIs 为乳腺癌治疗带来持续显著获益的同时，可能引起一系列 irAEs。致死性 irAEs 较为罕见，但心肌炎、肺炎、结肠炎和神经系统事件导致的死亡确实可能发生。指南可以解决大多数 irAEs 的管理问题，且有效管理 irAEs 需要多学科团队的参与，但临床实践中仍有许多问题尚未解决。同步放化疗后免疫治疗的安全性，预测 irAEs 的生物标志物以及发生过 irAEs 的免疫治疗疗效和治疗后对 ICIs 的重启，这些问题需要在以后的临床过程中不断进行研究探讨。

上接第 1 版

疗和激素应避免同时使用。基于上述临床试验结果和对 mTNBC 治疗前景的评估，美国 FDA 撤回了阿替利珠单抗治疗 TNBC 患者的适应证，阿替利珠单抗将不再用于治疗 PD-L1 阳性的 TNBC 患者。目前化疗联合 ICI 治疗仍需更多临床研究探寻最佳配伍方案与适应证，以提高患者的生存率。

3. 免疫治疗联合靶向治疗

曲妥珠单抗是一种针对 HER2 的单克隆抗体，是 HER2 表达阳性乳腺癌辅助治疗的基石。然而 HER2 靶向治疗对 HER2 低表达的乳腺癌患者没有效果。尽管 HER2 靶向单药治疗与 HER2 低表达乳腺癌的临床获益无关，HER2 疫苗和曲妥珠单抗的联合应用却可能让 TNBC 在内的高复发风险乳腺癌患者群体获益。一项关于 HER2 疫苗 nelipepimut-S（NPS）和曲妥珠单抗的随机 IIb 期临床研究发现，在 HER2 低表达的 TNBC 患者中，NPS 联合曲妥珠单抗组与安慰剂组相比，36 个月的 DFS 显著提高（94.1%，66.9%，P=0.01）。期待在接下来的 NPS 联合曲妥珠单抗在激素受体阴性、HER2 低表达乳腺癌患者的Ⅲ期临床试验中进一步验证疗效。

此外，一项Ⅱ期研究评估了抗血管生成药物联合抗 PD-1 抗体的无化疗方案在 mTNBC 患者中的应用。该研究结果显示卡瑞利珠单克隆抗体（针对 PD-1 的单抗）联合阿帕替尼（VEGF 受体 -2 酪氨酸激酶抑制剂）持续给药相较于间歇性给药，可显著提高 mTNBC 患者的客观缓解率（objective response rate，ORR；43.3%）和 OS。该研究还指出 ORR 与免疫细胞或肿瘤细胞上 PD-L1 的表达、治疗前 $CD8^+$T 细胞的浸润无关。期待后续的Ⅲ期临床研究对该方案的有效性与有效亚组人群进一步验证。

三、结语

三阴性乳腺癌具有早期术后易复发、晚期生存期短的特点。传统化疗的疗效有限，很多免疫治疗及联合方案在多个临床研究中取得了不错的疗效，如 Impassion031、KEYNOTE-522 等。但仍有很多研究显示阴性结果。免疫治疗的成功还面临诸多挑战，如免疫治疗耐药、肿瘤免疫原性较低、肿瘤的异质性、免疫反应的复杂性以及需要更多的生物标志物来预测免疫治疗的临床获益。在三阴性乳腺癌新辅助免疫治疗日新月异的今天，确定更精准地预测预后的生物标志物以筛选免疫治疗优势人群，达到最佳治疗效果，更精准和更有效的联合免疫治疗是乳腺癌免疫治疗的发展方向。如何选择联合的化疗方案、治疗顺序选取、部分条件下是否可以豁免化疗等问题仍需探讨。免疫治疗有望成为乳腺癌治疗的重要方式，可进一步改善乳腺癌患者的预后。

早期乳腺癌患者新辅助全身治疗后保乳和腋窝管理共识：Lucerne 工具表

中山大学附属第一医院乳腺外科　林颖

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（CSCO）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委会委员，广东省健康管理学会乳腺病专业委员会主任委员。

【据《Lancet Oncology》2021 年 1 月报道】题：早期乳腺癌患者新辅助全身治疗后保乳和腋窝管理共识：Lucerne 工具表（维也纳医科大学综合癌症中心、纪念斯隆－凯特林癌症中心及 MD 安德森癌症中心　作者 Dubsky P 等）

新辅助治疗（primary systemic therapy，PST）在早期乳腺癌患者的应用越来越普遍，是局部晚期和可切除的大肿瘤患者的标准治疗。对于肿瘤负荷较小但在诊断时有明确化疗指征的患者，尤其是三阴性或 HER2 阳性乳腺癌患者，也应考虑进行 PST。虽然 PST 可以缩小手术范围，可能避免全乳切除或腋窝淋巴结清扫，但临床试验数据表明，保乳和腋窝的降阶梯手术仍存在一些争议性问题，如 PST 后局部复发率较高，初诊淋巴结受累（cN1）的患者在 PST 后前哨淋巴结活检的假阴性率高等，并且很少有专门针对 PST 后最佳局部治疗的指南。

来自维也纳医科大学综合癌症中心、纪念斯隆－凯特林癌症中心及 MD 安德森癌症中心等欧洲和美国多家机构的专家们成立了一个跨学科的国际联盟小组，根据现有证据和小组成员的临床专业知识，针对早期乳腺癌患者 PST 的诊断、治疗反应评估、手术计划和手术相关的主要临床问题，进行了小组讨论和投票，并制定了一个工具表来指导日常临床实践（表 1），该工具表适用于可切除的早期乳腺癌，尤其是肿瘤体积超过乳房总体积 20% ～ 30% 的患者。

概况

共识建议接受 PST 的患者必须在诊断时接受多学科团队的全面评估，包括 5 个核心专科：外科、肿瘤内科、影像科、病理科和放射治疗科。在 PST 期间定期与肿瘤内科医生进行临床评估，与外科医生进行至少 2 次临床会诊（PST 开始时和手术前）以讨论局部治疗方案。75% 的专家认同 PST 期间药物反应不佳或进展时，应该进行多学科讨论，68% 推荐手术前进行多学科讨论。当患者因毒性或依从性停止 PST 时，仅 43% 的专家认为需要进行多学科讨论。

PST 后的最佳手术时机没有给出明确的指导意见，约 50% 的专家表示时机应取决于治疗的具体方案和强度，时间为 PST 完成后 2 ～ 5 周。

初诊的基线评估

共识建议应在 PST 之前评估生物标志物的状态（如雌激素受体、孕激素受体、HER2 和 Ki-67 的表达）。多基因检测可用于指导激素受体阳性 HER2 阴性患者的治疗。评估肿瘤浸润淋巴细胞有助于识别三阴性和 HER2 阳性亚型中病理完全缓解可能性较高的患者；但是专家组对于是否应在所有患者中进行肿瘤浸润淋巴细胞评估未能取得共识。

关于影像学评估，专家组特别推荐对疑似多灶性、多中心性或病变范围不明确的病例进行乳房 MRI。对于 BI-RADS 分类为 IVc 和 V 类的病变，应在首次影像引导活检时进行肿瘤标记定位。所有接受 PST 的患者都需要进行腋窝超声检查，皮质增厚超过 3 mm；门结构减少或缺失、形状或血管模式改变的淋巴结应怀疑存在腋窝转移，并进行影像引导的细针穿刺或空芯针活检。68% 的专家认为对 cN1 或活检证实转移的患者，应该进行淋巴结标记。

PST 期间肿瘤治疗反应评估

专家组建议在基线和治疗期间进行影像学检查，这也是制定手术计划的先决条件。54% 的专家同意 2 个月或 2 疗程内的早期疗效评估；而 79% 赞同评估应在 PST 进行到 50% 左右、PST 结束或手术前进行。评估治疗反应的成像方法很大程度上取决于初始诊断成像方法。如果通过乳房 X 线摄影、CT 或超声成功进行了乳房和腋窝分期，则这些检查也可用于评估肿瘤反应。

手术计划和定位技术

共识推荐对治疗有部分反应（82% 同意）或达到影像学完全缓解者（96% 同意）应尝试保乳手术，而 57% 的专家认为存在广泛多中心性病灶时不推荐进行保乳。64% 的专家赞成在疾病稳定的情况下进行保乳手术，不推荐对有明显疾病进展的患者进行保乳手术。保乳手术前应制定详细计划，如定位、切除范围和取出乳房标记物。专家组建议使用多种互补技术来定位残留病灶，标记瘤床以提高放射治疗的准确性。共识推荐了术中 X 线摄影、肿瘤整形和术中超声等技术来定位切除范围。对于 PST 后单灶的残留肿瘤，墨染切缘无肿瘤足以避免二次手术；对于多灶性残留病灶，需要对病理切缘的距离进行多学科讨论，以制定辅助治疗策略。仅有 54% 的专家认为需要进行前哨淋巴结的术中冰冻病理检查，以减少二次手术。71% 的专家认为只有在初诊阴性的情况下，才应对残留肿瘤重复进行雌激素受体、孕激素受体和 HER2 状态的评估。

腋窝手术以及术前和术中定位技术

专家共识认为初诊时超过 3 个淋巴结阳性或有融合淋巴结是腋窝淋巴结清扫的明确指征。对 PST 后临床缓解的 cN1 患者，可以接受腋窝淋巴结清扫的阶梯替代方案。取出 ≥ 3 个前哨淋巴结可降低假阴性率；如果取出初诊时活检的转移淋巴结，则 ≥ 1 个前哨淋巴结也足够了。初诊 cN1，PST 后淋巴结病理完全缓解的患者，区域淋巴结照射的适应证和照射范围应取决于多学科讨论并考虑其他风险因素。

质量控制

专家推荐切缘阳性导致的乳房二次手术率不应超过 30%，ypN1 的腋窝二次手术率不应超过 20%。推荐在术前、放疗前和局部治疗结束一年后进行拍照评估美学效果。此外，应通过标准化问卷评估患者的满意度和生活质量。

表 1　卢塞恩工具表

工作包 1：概况 ◆所有接受 PST 的患者应该在初诊时接受多学科小组团队的全面评估 ◆PST 期间定期由肿瘤内科医生参与临床评估 ◆外科医生在初诊及术前参与讨论，可以及早计划局部治疗方案
工作包 2：初始诊断 ◆所有接受 PST 的患者都需要检测雌激素受体、孕激素受体、HER2 和 Ki-67 的表达，部分亚型还可考虑肿瘤浸润淋巴细胞和多基因检测 ◆某些特定的类型考虑进行 MRI 检查，如组织致密、多灶性病变、病变范围不清或小叶病变 ◆所有接受 PST 的患者建议进行腋窝超声检查 ◆BI-RADS IVc 或 V 类的病变，优选乳房或腋窝病灶活检时进行标记 ◆PST 之前应对病灶进行标记
工作包 3：反应评估 ◆肿瘤反应评估应在 PST 期间、PST 结束时或手术前进行 ◆临床触诊可以为成像提供信息，以识别进展性疾病 ◆诊断和反应评估的成像方法保持一致
工作包 4 和 5：手术 ◆当乳腺受累 20%~30% 时，如果疗效评估病情稳定或更好的治疗反应，则可以进行保乳手术 ◆保乳手术需要制定清晰的术前计划，包括定位、切除范围和取出乳房标记夹 ◆初诊腋窝 ≥ 3 淋巴结转移或融合淋巴结，或诊断为 ypN1 的患者，应进行腋窝淋巴结清扫 ◆cN1 患者腋窝达到临床完全缓解时，可进行降阶的腋窝手术，但需要严格的技术标准 ◆腋窝降阶手术且为 ypN0 者，如具有其他危险因素时进行区域淋巴结放射治疗
工作包 6：报告 ◆手术记录注明切除的原肿瘤癌灶或标记夹 ◆再干预率： ◆因 R1 导致的乳房再干预率：≤ 30% ◆因 ypN1 导致的腋窝再干预率：≤ 20% ◆考虑照片记录美容效果 ◆收集患者报告结局

聚力十载 砥砺新程
——青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心简介

★中国临床肿瘤学会乳腺癌规范化诊疗示范基地

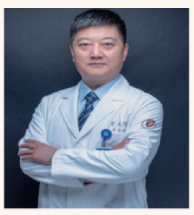
★国家第一批乳腺癌规范诊疗质量控制试点中心

★山东省临床重点专科

★博士、硕士研究生学位授权点

青岛大学附属医院中德合作乳腺病诊疗中心成立于2012年，是由山东省卫生健康委员会和德国卫生部正式批准的大型专病中心，是第一批被国务院批准的硕士研究生授权点，目前为硕士、博士研究生授权点及博士后流动站。中心在王海波教授的带领下，经过团队的不断努力，乘风破浪，学科整体已达到国内先进水平。2012年与德国海德堡大学女子医院乳腺中心建立合作关系；2015年聘请江泽飞教授为科室荣誉主任，同年参与中国临床肿瘤协会（CSCO）乳腺癌数据库的组建，并与另外十家国内大型乳腺专科一同建立了国家级乳腺癌多中心数据管理平台；2017年成为国家食品药品监督管理局颁发认可的药物临床试验机构；2018年与美国华盛顿乔治城大学建立了良好的合作关系；2019年成为中国临床肿瘤学会乳腺癌规范化诊疗示范基地，初步通过欧洲肿瘤协会乳腺中心数据认证；2020年获批国家第一批乳腺癌规范诊疗质量控制试点中心及中国临床肿瘤协会乳腺癌专家委员会全国副主委单位；2021年成立青岛大学实体肿瘤临床转化研究院，王海波教授任院长；2022年成立青岛大学附属医院乳腺病医院，由江泽飞教授任名誉院长，王海波教授任院长。

江泽飞教授推动中心学科发展

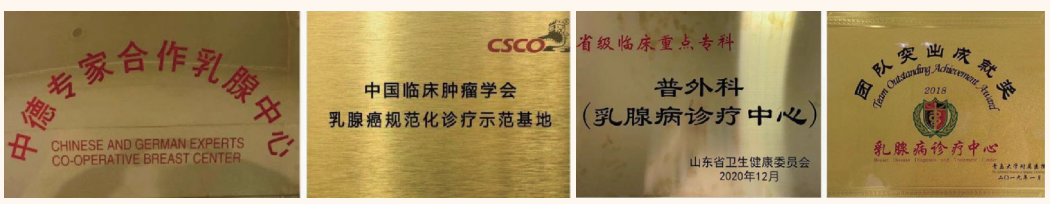

王海波教授引领中心进入国内领先行列

宋玉华教授促进乳腺肿瘤内科发展

陈静静教授开展影像多组学精准评估

刘晨教授促进乳房整形美容发展

乳腺中心合影



中心所获荣誉

一、学科与平台建设

乳腺病诊疗中心下设乳腺外科、乳腺肿瘤内科、乳腺影像科、乳腺整形美容科，并整合病理科、肿瘤放疗科、核医学科、康复科等多学科的优势，协同合作，实现乳腺疾病个体化精准诊疗。中心共有医师33名，技师2名，护理人员28名，博士研究生导师2名，博士后导师1名，硕士研究生导师11名；具有博士学位者21名，硕士学位者33名，博士后9名。现有床位111张，年门诊量十万余人次，年手术量五千余例，年出入万余人次，是目前全国规模最大、配置最为完善的乳腺疾病诊疗中心之一。中心拥有众多在省内外乃至全国享有较高声望的知名专家、学科带头人及中青年骨干。其中有：中国临床肿瘤协会乳腺肿瘤分会副主任委员、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副主任委员及各专业学组副主任委员及成员。此外兼任《中华实验外科杂志》《中华临床诊断与治疗杂志》《临床外科杂志》《中华内分泌外科杂志》等核心期刊的编委等职务。

二、专业特色

中心以“一站式”医疗服务为特色，通过多学科协作，为患者提供规范合理的检查、诊断流程和最佳的个体化综合治疗方案，明显提高了乳腺癌的早期检出率和诊断准确率。中心从十年前每年乳腺癌手术数百余例，到现在每年近3 000例，位居国内前十名。

早期诊断 巧除患者困扰

中心乳腺癌早期诊断相关研究引起国内外的关注。乳腺X线检查能够发现微小钙化及结构扭曲，并在导丝引导定位下进行精准切除，与病理科密切合作，不断提高早期乳腺癌诊断的准确率。中心在国内较早开展乳腺MRI检查，乳腺癌新辅助治疗后MRI等多组学评估治疗疗效，为指导临床治疗方案选择提供指导，已达国内先进水平。

精研微创 探索崭新视界

随着微创手术理念与技术的不断发展，乳腺外科的微创手术也取得了很大进步，中心在省内率先开展静脉输液港植入手术，为广大化疗患者的治疗带来便利；中心还率先开展乳腺癌新辅助化疗后保乳手术、良性肿瘤超声引导下微创旋切手术、腔镜下男性乳房发育患者的腺体切除手术、腔镜下乳房重建手术及联合吲哚菁绿、亚甲蓝、核素的前哨淋巴结活检等微创手术，均处于国内领先水平。

高超再造 挽救生命 挽救“美”

随着诊疗技术的进步，乳腺癌患者生存期的不断延长，渴望乳房再造的患者越来越多。中心不再满足于开展单纯乳房切除的常规方法，率先开展Ⅰ期乳房再造手术，包括植入假体的一步法和扩张器置换假体的两步法，并参加国内多中心临床试验，探索两种治疗方式对患者生活质量和心理的影响。中心也在大力开展Ⅰ期和Ⅱ期自体组织乳房再造，如TRAM、DIEP等方式。除此之外，中心还在积极开展自体脂肪注射纠正普通保乳术、再造手术引起的局部畸形。目前，中心每年开展乳房再造手术近300例，同时在国内同行手术比赛中取得优异成绩，标志着中心乳房再造技术已进入国内前列。

中心获多项省市级奖励

中心参编部分著作及部分发表SCI论文

多学科协作 提升诊疗质量

中心多学科讨论模式已跻身国内一流水平，并多次成为示范在国内及省内多地进行展示，指导兄弟医院的多学科建设。乳腺癌的治疗涉及外科、肿瘤内科、影像科、整形美容科、放疗科、病理科、康复科、心理咨询科等多个学科，多学科讨论集合上述科室相关专家，在一起针对患者的临床资料进行详细梳理和解读，打破专业壁垒，对患者的病情进行综合评估，并为患者做出科学、合理、规范且最合适的个体化治疗方案，这大大节省了患者的就诊时间，并解除了患者对不同专科的医生可能各自为战、重复检查、增加经济负担甚至延误治疗的后顾之忧，使患者的诊疗过程更为便捷。中心每年为200余例疑难患者提供精准服务，获得患者的一致好评，中心MDT团队在2021年国家癌症中心举办的MDT规范诊疗能力大赛中荣获全国亚军。

三、科研与获奖

乳腺病诊疗中心坚持创新，鼓励临床转化研究。中心成立初始就建立了乳腺癌单病种数据库，已录入乳腺恶性肿瘤一万例以上，根据本数据库发表论文10余篇，其中SCI 5篇。2015年参与中国临床肿瘤协会（CSCO）乳腺癌数据库的组建并与另外十家国内大型乳腺专科一同建立了国家级乳腺癌多中心数据管理平台。《CSCO乳腺癌诊疗指南》的制定即是以本平台数据作为基础。目前中心参与国内30余项Ⅱ期/Ⅲ期多中心临床研究，为患者提供更多治疗选择的同时，促进科室医疗水平的提高，并于2020年作为组长单位开展一项Ⅲ期临床研究，为HER2阳性患者的双靶向新辅助治疗提供更多依据和选择。中心目前承担国家自然科学基金5项，省、市级科研课题20余项；获省、市科技进步奖8项；主编著作5部，参编20余部；在nature communication、Journal of Experimental Medicine等国内

下转第8版

全面基因组测序（FMI CGP）助力晚期乳腺癌精准医疗

青岛大学附属医院肿瘤科　宋玉华　姜丹丹

专家简介

宋玉华　教授

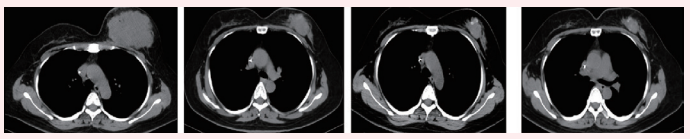
青岛大学附属医院肿瘤科主任医师，研究生导师。中国医药教育协会乳腺疾病专业委员会常务委员，中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺疾病专家委员会委员，北京乳腺病防治协会国际医疗与合作专业委员会常务委员，北京乳腺病防治协会乳腺疾病专业委员会青年委员会副主任委员，山东省抗癌协会乳腺癌专业委员会常务委员。

基于全面基因组测序的乳腺癌精准治疗，为许多晚期患者提供了最佳治疗方案，延长了患者的生存期。现将我科收治的1例首诊Ⅳ期激素受体阳性（HR）、HER2阴性妊娠期乳腺癌患者的治疗经过报告如下：

患者，女，40岁，未绝经，2019年6月就诊我科，孕7月余。查体：左乳上方可触及一枚肿物，大小约4.5 cm×4.5 cm，质韧偏硬，界限欠清，形态不规则，未侵及胸壁；双侧腋窝及双侧锁骨上淋巴结未及肿大。乳腺超声提示孕期乳腺，左乳晕周围皮肤层水肿增厚，左乳内上象限见4.3 cm×3.2 cm×2.8 cm低回声结节；左侧腋下见2～3枚肿大淋巴结，大者3.3 cm×1.7 cm，髓质略增厚；左乳结节（BI-RADS 4c类），左侧腋下淋巴结肿大，不除外转移可能（图1）。超声引导下左乳肿块穿刺活检，病理示：浸润性癌；免疫组化：ER（++，50%），PR（+++，90%），HER2（2+），Ki-67阳性率约60%。FISH检测：HER2阴性（无扩增）。因患者处于晚孕期，未行乳腺X线及全身检查。结合妊娠期乳腺癌治疗原则，给予EC方案化疗。于2019年6月15日开始化疗（表柔比星160 mg d1，环磷酰胺1.1 g d1，q21d）。2个周期后乳房肿物及腋窝淋巴结明显缩小，后因剖宫产致第3次化疗延迟，患者入院后行全身检查，胸部CT、下腹部CT及全身骨扫描提示胸骨、双侧多发肋骨、多发椎体、右侧髂骨、左侧髋臼、右侧坐骨多发骨转移，明确诊断为左乳癌伴骨转移。考虑患者治疗前乳房肿物及腋窝淋巴结明显缩小，继续给予原方案化疗，并给予唑来膦酸（4 mg，q28d）预防骨不良事件发生。6个周期化疗后，疗效评估为PR。根据晚期乳腺癌治疗的主要目标，并且考虑蒽环类药物的心脏毒性，2019年11月21日调整治疗方案为内分泌治疗：阿那曲唑1 mg，口服，每日1次，并给予醋酸亮丙瑞林抑制卵巢功能。期间定期复查，骨转移灶治疗后明显好转，乳腺病灶复查稳定。

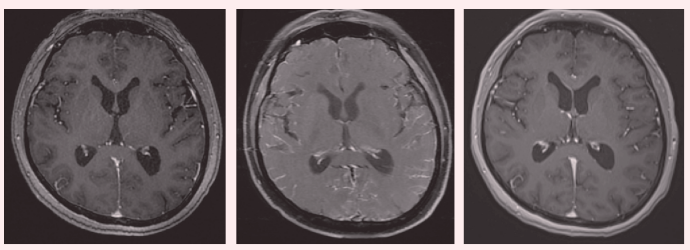
2021年4月8日乳腺超声及钼靶提示乳房肿物较前增大，考虑疾病进展，PFS时间16个月。ACE研究结果表明，对于绝经后HR阳性、HER-2阴性、既往接受过他莫昔芬和/或非甾体类AI治疗失败的晚期乳腺癌患者，HDAC抑制剂西达本胺联合依西美坦，较依西美坦可显著延长无疾病进展生存期（PFS），客观缓解率和临床获益率方面也明显优于依西美坦。因此依据CSCO BC指南，结合患者耐受情况及经济条件，二线继续使用内分泌治疗，方案为西达本胺（30 mg口服，每周2次）联合依西美坦（25 mg口服，每周1次），PFS时间5个月。2021年9月9日，患者再次出现疾病进展，结合MONARCH2和MONARCHplus研究结果，更换内分泌治疗：阿贝西利（125 mg po bid）联合氟维司群（500 mg im q28d，首次14天强化）。1个月后肿瘤进展迅速。

图1 初诊时乳腺超声图像



2021-12-17　2022-01-26　2022-03-18　2022-04-29

图2 左乳肿物化疗联合免疫治疗的疗效评估



2022-4-11　2022-5-24　2022-8-11

图3 脑膜病灶影像学评估

患者继发内分泌耐药，且二线、三线内分泌治疗PFS时间很短，疾病进展迅速，给予更换化疗治疗。考虑患者未使用过紫杉类药物，化疗方案为：脂质体紫杉醇（300 mg d1，q21d）联合卡培他滨（1.5 g bid d1～d14）。1个周期化疗后，乳腺超声提示疾病进展。考虑患者既往蒽环类治疗敏感，遂更换化疗方案为多西他赛（120 mg d1，q21d）联合多柔比星脂质体（50 mg d1，q21d）。1个周期化疗后患者再次出现疾病进展。

患者为首诊Ⅳ期HR阳性、HER2阴性的妊娠期乳腺癌，继发内分泌耐药且化疗不敏感，疾病进展迅速。患者再次入院后完善二次病理穿刺及基因检测明确肿瘤的精准分型。左乳肿块穿刺病理示：纤维结缔组织内见恶性肿瘤细胞浸润，免疫结果：Ki-67（+，90%），CD3（-），CD20（-），CK（灶+），Vimentin（-），P120 Catenin少许（膜+），E-Cadherin少许（+），ER（-），Pax-5（+），CD79a（-），CD56（+），CD30（-），Syn（+），CgA（-），NSE（-），TTF-1（+），EMA（-），MyoD1（-）。结合形态学所见及免疫组化结果，意见为浸润性癌，大部分为神经内分泌癌，伴少量浸润性导管癌成分。基因检测提示：肿瘤突变负荷（TMB）10Mut/Mb，BRCA2突变。

TMB在预测肿瘤免疫治疗疗效中的作用越来越受到重视。2019年纪念斯隆凯瑟琳癌症研究中心发表的研究结果显示较高的tTMB与更好的总生存（OS）相关，且大多数患者中，tTMB越高对免疫检查点抑制剂的应答反应越好，为tTMB作为潜在的泛癌种生物标志物提供了有力证据。2020年6月FDA批准Pembrolizumab单药用于治疗不可切除或转移性的高tTMB（TMB-H≥10个突变/Mb）成人及儿童实体瘤患者（既往治疗后疾病进展且没有更好的替代疗法）。考虑患者肿瘤突变负荷、肿瘤进展迅速且伴有BRCA2突变，给予患者化疗联合免疫治疗，同时定期给予唑来膦酸预防骨不良事件。于2021年12月17日、2022年1月8日行第1～2周期治疗，具体为：依托泊苷0.15 g d1～d3，顺铂60 mg d1～d2，特瑞普利单抗240 mg d4，2个周期后乳房及腋窝肿物明显缩小，继续完成6个周期治疗，期间定期复查，骨转移灶及乳腺病灶趋于稳定（图2）。2022年4月28日患者为行第7个周期治疗入院，因Ⅲ度骨髓抑制延迟化疗，仅行免疫治疗。

2022年5月4日患者因头痛于神经内科就诊，颅脑MR增强扫描：软脑膜多发线样强化，考虑脑膜转移。OlympiAD和EMBRACA研究结果显示：与化疗方案相比，PARP抑制剂单药治疗为gBRCA突变的HER2阴性的转移性乳腺癌患者带来显著临床获益。2022年5月25日患者接受了颅脑放疗，于2022年6月9日起接受帕米帕利（40 mg po bid）治疗，并给予伊班膦酸钠预防骨不良事件发生。于2022年8月11日复查，乳腺超声提示乳房肿物较前缩小，颅脑MR增强提示未见明显异常（图3）。目前在继续治疗中。

上接第7版

外知名杂志发表高水平学术论文200余篇，其中30余篇被SCI、CA数据库收录。

四、教学及人才队伍建设

中心承担着青岛大学医学院肿瘤及乳腺疾病的教学及见习、实习带教任务，作为我院最早的医学硕士、博士点之一，中心已累计培养研究生50余名。每周二的多学科病例讨论、每周四的小讲堂，为年轻医生的诊疗思路夯实根基，不断提高诊疗团队的自身修养。中心先后举办了乳腺癌多学科协作模式（MDT）诊疗新进展研讨班、乳腺癌诊疗全程管理研讨班等多项国家级继续教育项目，大大促进了区域乳腺疾病诊疗水平的提高。中心定期选送年轻医师到美国、德国、韩国和日本等国家和地区知名院校进修学习，并参加国际会议进行学术交流。中心多名医师积极参加全国类比赛，并取得优异成绩。

2019年CSCO乳腺癌规范化诊疗示范基地揭牌仪式

2022年青岛国际乳腺疾病高峰论坛

砥砺前行开新局，守正创新谱新篇。青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心成立十周年以来，砥砺奋进、勇往直前，为患者提供一站式优质服务，为医生提供广阔的发展平台，为同行提供半岛特色的诊疗经验，为乳腺病诊疗事业添砖加瓦。未来十年，乳腺病医院将继续建立专业过硬、学术严谨、结构合理的多学科乳腺肿瘤诊疗团队，给予乳腺癌患者一站式优质诊疗及全周期疾病管理服务！

（青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心　毛艳　徐瑶　报道）