

医学参考报

乳腺病学专刊 Diseases of the Breast

第五期 NO.05

HR+/HER2- 晚期乳腺癌进入 CDK4/6 抑制剂时代

广东省中医院乳腺科 陈前军 许锐

根据世界卫生组织国际癌症研究机构（IARC）发布的全球最新癌症负担数据，乳腺癌已超越肺癌，成为全世界发病率最高的恶性肿瘤，2020年新发乳腺癌人数达226万，中国亦是如此。在乳腺癌的四个亚型中，HR+/HER2-型约占60%~70%。既往晚期HR+/HER2-乳腺癌缺乏有效治疗方法，使用化疗并未延长患者生存，且不良反应明显，使用内分泌单药治疗疗效有限。随着CDK4/6抑制剂的发现并应用于临床，打破了这一局面，使HR+/HER2-乳腺癌进入了靶向联合治疗新时代。

改写格局：CDK4/6 抑制剂成为 HR+/HER2- 晚期乳腺癌一线标准方案

在晚期乳腺癌的治疗中，CDK4/6抑制剂的诞生大幅度提高了这部分患者的疗效，延长生存，改写了晚期乳腺癌的治疗格局。目前全球已有三款CDK4/6抑制剂上市，分别是阿贝西利、哌柏西利和利柏西利（前两种已在中国上市），MONARCH、PALOMA、MONALEESA系列研究已证实CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗在晚期HR+/HER2-乳腺癌一线及二线治疗的疗效。《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南（2022版）》《中国晚期乳腺癌规范诊疗指南（2020版）》《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2021版）》和《美国国立综合癌症网络（NCCN）临床实践指南：乳腺癌（2021版）》等国内外多部权威指南，均将CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗的证据级别提升为I级，推荐其在HR+/HER2-晚期乳腺癌的临床应用。

自2018年以来，随着进口的CDK4/6抑制剂陆续上市，已经有部分中国患者从中获

益，然而中国患者的发病特征（年龄、基础疾病等）和诊疗现状较国外有一定的差异，所以，寻求更贴近、更适合中国乳腺癌患者诊疗现状的治疗方案，一直是中国临床医生关注和迫切需要解决的问题。

国药之光：达尔西利上市为 HR+/HER2- 晚期乳腺癌创造多维度获益

达尔西利是一种新型口服、小分子高选择性CDK4/6抑制剂，在药物分子结构上通过经典电子等排体替换，引入哌啶结构，消除了谷胱甘肽捕获风险；谷胱甘肽具有稳定肝细胞膜，增强肝脏酶活性，促进肝脏发挥合成与解毒的功能。达尔西利哌啶结构的引入，使其成为强效且肝脏安全性更优的CDK4/6抑制剂。

在临床前研究中，达尔西利已显示出较强的抗肿瘤活性。基于此，达尔西利的临床研究随即展开。在其Ib期研究中探索出150 mg QD的推荐剂量，为在HR+/HER2-乳腺癌的大规模临床试验打下基础。

2021年6月在美国临床肿

瘤学会（ASCO）年会中以口头报告的形式介绍了达尔西利的DAWNA-1研究，这是一项多中心、随机、对照、双盲III期临床研究，旨在对比达尔西利与安慰剂加氟维司群治疗既往经内分泌治疗复发或进展的HR+/HER2-晚期乳腺癌患者。中国工程院徐兵河院士作为研究PI向全球展现了首个中国原研CDK4/6抑制剂的出色疗效。2021年11月，国际学术期刊Nature Medicine（IF=53.44）全文发表了DAWNA-1研究成果，这也是对中国创新药物与中国学者研究成果的高度认可。

DAWNA-1研究对2019年6月25日至2020年9月2日期间的547例患者进行了筛选，361例符合条件的患者按2:1的比例随机分配至达尔西利+氟维司群组（n=241）或安慰剂+氟维司群组（n=120）。主要研究终点为研究者评估的PFS，两组间的患者基线特征基本一致。总体中位年龄为51.0岁，60.1%存在内脏转移。值得注意的是，DAWNA-1研究入组的361例患者为100%中国患者，

达尔西利研究组入组人群中，27%在既往解救治疗中接受过化疗，44%为绝经前（围绝经期）人群，相比较之前进口原研药物临床入组基线特征，DAWNA-1更贴近中国患者诊疗现状，更具参考意义。

研究结果显示，研究者评估的达尔西利组和安慰剂组的中位PFS分别为15.7个月和7.2个月，中位PFS提高8.5个月。达尔西利组的进展或死亡风险降低58%[HR=0.42（0.31~0.58），P=0.0000002]；排除疫情影响，HR=0.40（0.28~0.55），P<0.0001。独立评审委员会（IRC）评估的主要终点获益与研究者评估的相一致。此外，至首次后续化疗时间的评估结果显示，与安慰剂组相比，达尔西利组至首次后续化疗时间的风险降低53%[HR=0.47（0.32~0.69），P=0.0003555]。其中，安慰剂组至首次后续化疗时间为14.2个月，而达尔西利组尚未达到。

亚组分析发现，无论患者年龄、绝经状态、是否内脏转移、既往是否接受内分泌治疗和解救化疗，达尔西利组与安慰剂组相比，PFS均有显著延长。由此可见，针对我国现有的HR+/HER2-晚期乳腺癌发病特点及诊疗现状，达尔西利不仅在总人群中展现出优越的治疗获益，同时深耕国情，立足实践，给中国患者带来了更适合、更有效的治疗新选择。

不良反应方面，达尔西利组88.3%的患者发生了3级或4级不良事件，主要为血液学不良反应，最常见的是中性粒细胞减少和白细胞减少，无发热性中性粒细胞减少的病例报告。达尔西利组3级或以上中性粒细胞减少症平均持续时间仅为3天，无

下转第4版

专家简介



陈前军 教授

主任医师，博士研究生导师，现任广东省中医院乳腺科科主任，广州中医药大学中医外科学学术带头人。中华中医药学会乳腺病分会主任委员，中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌专家委员会委员，中国抗癌协会乳腺癌专家委员会委员，广东省中医药学会乳腺病专业委员会主任委员，广东省基层医药学会中西医结合乳腺病专委会主任委员，广东省“杰出青年医学人才”。

导 读

达尔西利在乳腺癌中的应用及展望

2版

“新冠”疫情防控常态化下乳腺癌患者全程管理的“上海经验”

5版

新型冠状病毒肺炎疫情期间乳腺癌诊疗实践的思考

6版

多基因检测模型在HR阳性、HER2阴性乳腺癌患者中的研究进展

7版

早期乳腺癌前哨淋巴结微转移的腋窝处理

8版





达尔西利在乳腺癌中的应用及展望

解放军总医院第五医学中心肿瘤内科 秦莉莉 张少华

乳腺癌已经成为女性发病率最高的恶性肿瘤，乳腺癌亚型中 HR+/HER2- 乳腺癌占比最高，约 70%。肿瘤相关的细胞周期缺陷通常由细胞周期蛋白依赖性激酶（CDK）活性的改变介导，失调的 CDK 会导致额外的增殖及基因组和染色体的不稳定性。超过 20 种蛋白质现在被认为是 CDK 家族的成员，除了那些调节细胞周期的 CDK（CDKs 1, 2, 4 和 6），该家族的一个重要子分支（CDKs 7, 8, 9, 12 和 13）通过七肽重复序列的磷酸化来调节转录。在 ER+ 乳腺癌中高达 50% 的 Cyclin D1 mRNA 和蛋白过表达，Cyclin D1 能够与 CDK4/6 结合，诱导下游 Rb 蛋白磷酸化，磷酸化的 Rb 失去与转录因子 E2F 家族结合的能力，从而释放 E2F，最终启动细胞周期导致细胞分裂。选择性 CDK 抑制剂可提供针对某些人类肿瘤的治疗益处。

一、CDK4/6 抑制剂介绍

最初的 CDK 抑制剂对 CDK 没有特异性，因此通常被称为 pan-CDK 抑制剂。第一代的 pan-CDK 抑制剂主要包括 Flavopiridol（也称为 alvocidib）和 R-roscovitine（也称为 seliciclib）。Flavopiridol 是研究最广泛的 pan-CDK 抑制剂，自 1997 年起开展了 60 余项临床试验。Flavopiridol 抑制 CDK1/2/4/6/7/9，导致细胞周期阻滞在 G1 和 G2 期。尽管 Flavopiridol 在临床前研究中表现出显著的抗肿瘤活性，但临床试验结果未显示出明显的有效性。R-roscovitine

单药治疗在临床前和临床研究中都未表现出有希望的抗肿瘤活性。尽管如此，R-roscovitine 仍在开展与化疗联合的临床试验。总体而言，第一代的 pan-CDK 抑制剂治疗指数 [半数致死量（LD50）与半数有效量（ED50）的比值] 低，有效浓度下毒性明显。

随后一些治疗指数相对高的二代 pan-CDK 抑制剂被开发出来，包括 Dinaciclib，AT7519，Mileiclib，TG02，CYC065，RGB-286638。Dinaciclib 抑制 Rb 蛋白磷酸化的效能较 Flavopiridol 高 100 倍，治疗指数高 10 倍；然而临床试验在多个瘤种中均未见临床活性。

第三代 CDK4/6 抑制剂的出现为 HR+/HER2- 晚期乳腺癌的治疗带来重大突破。在 NCCN 指南和 CSCO 指南中，CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗已经成为 HR+/HER2- 晚期乳腺癌治疗的推荐方案。目前 FDA 已批准三种 CDK4/6 抑制剂上市：哌柏西利、利柏西利和阿贝西利。在化学结构层面，三者分子量相当，并具有相同的核心化学基团。对比基础实验研究结果，三者对 CDK4/6 的选择性强，都能通过抑制 Rb 蛋白磷酸化，将细胞周期阻滞在 G1 期，从而起到抑制肿瘤细胞增殖的作用。

1. PALOMA 系列研究奠定了哌柏西利在 HR+/HER2- 晚期一线和二线乳腺癌的治疗地位

晚期一线 PALOMA-4 研究纳入 340 例 ER+/HER2-ABC 绝经后亚裔人群，在数据截止时，

研究者评估的中位 PFS 哌柏西利联合来曲唑组为 21.5 个月，安慰剂联合来曲唑组为 13.9 个月（ $HR=0.677$ ， $95\%CI$ 0.53 ~ 0.87， $P=0.0012$ ）。PALOMA-4 研究证实了哌柏西利联合来曲唑一线治疗 ER+/HER2- 绝经后亚洲晚期乳腺癌女性患者的疗效和安全性。PALOMA-3 研究中哌柏西利联合氟维司群的中位 OS 为 34.8 个月（ $95\%CI$ 28.8 ~ 39.9），安慰剂组为 28.0 个月（ $95\%CI$ 23.5 ~ 33.8）， $HR=0.81$ （ $95\%CI$ 0.65 ~ 0.99），且未发现新的安全信号。哌柏西利在辅助阶段的两项研究 PENELOPE-B 研究和 PALLAS 研究是 CDK4/6 抑制剂在辅助内分泌治疗中的首批探索，但可惜最终均取得了阴性结果。

2. MONALEESA-2 是一项探索利柏西利晚期一线治疗有效性和安全性的 III 期研究

结果显示，利柏西利联合来曲唑对比安慰剂联合来曲唑的中位 PFS 为 25.3 个月 vs 16.0 个月（ $HR=0.57$ ， $P<0.001$ ）。中位随访 6.6 年后，利柏西利联合来曲唑组显著延长中位生存（63.9 个月 vs 51.4 个月， $HR=0.76$ ； $95\%CI$ 0.63 ~ 0.93；两侧 $P=0.008$ ）。MONALEESA-3 是首个用于评估 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群一线治疗晚期乳腺癌的 III 期临床研究，利柏西利联合氟维司群为 HR+/HER2- 绝经后晚期乳腺癌患者带来了持续的生存获益。2022 年 ESMO BC 会议进一步更新了 MONALEESA-3 研究的总生存数据。一线治疗亚组的中位随访时间为 70.8 个月，总生存获

专家简介

医学博士，副主任医师，现任解放军总医院肿瘤医学部肿瘤内科副主任。中国临床肿瘤学会（CSCO）理事，中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌专家委员会常务委员、副秘书长，医学参考报乳腺疾病专刊编辑部主任。



张少华 教授

益明确（mOS:67.6 vs 51.8 个月； $HR=0.67$ ， $95\%CI$ 0.50 ~ 0.90）。

3. 阿贝西利于 2020 年 12 月中国获批 HR+/HER2- 晚期一线和二线的适应证

MONARCH plus 研究探索了阿贝西利联合内分泌治疗在晚期一线和晚期二线治疗的有效性和安全性，阿贝西利联合非甾体类芳香化酶抑制剂（NSAI）对比安慰剂联合 NSAI 一线治疗的中位 PFS 为未达到 vs 14.73 个月（ $HR=0.499$ ； $P=0.0001$ ），阿贝西利联合氟维司群对比安慰剂联合氟维司群二线治疗的中位 PFS 为 21.5 个月 vs 13.9 个月（ $HR=0.677$ ； $P=0.0012$ ）。MONARCH E 研究探索了阿贝西利在早期乳腺癌的治疗有效性，令人惊喜的是，中位随访 28 个月，与标准内分泌治疗相比，阿贝西利联合标准内分泌治疗显著降低高危早期乳腺癌患者 HR 阳性、HER2 阴性、淋巴结阳性，高复发风险且 Ki-67 $\geq 20\%$ 复发风险 32%（ $HR=0.680$ ， $95\%CI$ 0.572 ~ 0.808， $P<0.0001$ ）。3 年无浸润性疾病生存（iDFS）率绝对获益达 5.7%（88.6% vs 82.9%）。2022 年 1 月 NMPA

正式批准阿贝西利联合内分泌治疗（他莫昔芬或芳香化酶抑制剂）适用于 HR 阳性、HER2 阴性、淋巴结阳性，高复发风险且 Ki-67 $\geq 20\%$ 早期乳腺癌成年患者的辅助治疗，成为国内首个且唯一被批准用于早期乳腺癌患者的 CDK4/6 抑制剂。

二、达尔西利结构与介绍

达尔西利是中国自主研发的第一款 CDK4/6 抑制剂，是 1.1 类创新药。化学结构上，达尔西利通过经典电子等排体替换，引入哌啶结构，避免形成对苯二胺，消除谷胱甘肽捕获（GSH trapping）风险。谷胱甘肽在药物代谢过程中起到肝脏保护的作用，达尔西利的结构优化避免了分子结构潜在的肝毒性。而哌柏西利含有对苯二胺结构，为 GSH trapping 加成底物，有潜在的安全性风险。体外酶试验显示，达尔西利对 CDK4 和 CDK6 的半数抑制浓度分别为 12.35 nM 和 9.945 nM，具有高 CDK4/6 体外抑制活性和高激酶选择性，这可能

下转第 3 版 ▶▶

医学参考报

乳腺病学专刊

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

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

◀ 上接第 2 版

使达尔西利产生更少的脱靶效应和更小毒副反应。达尔西利对 CDK9 几乎没有抑制作用 (IC50=4026nM)，胃肠道毒性更低，且不良反应较为集中，方便管理。体外研究显示，达尔西利对 Rb 阳性的多种肿瘤细胞（乳腺癌细胞、结直肠癌细胞、肺癌细胞和肝癌细胞）均具有显著的增殖抑制作用 (IC50=60 ~ 350 nM)，但对 Rb 阴性肿瘤细胞的增殖没有明显的抑制作用。体内研究显示，大鼠灌胃给予达尔西利后，药物广泛分布于各组织中，除脑中的药物分布低于血浆外，其他组织中的药物分布均高于血浆，生物利用度达 63%。达尔西利在各种属肝微粒体中的代谢产物类型一致，主要代谢途径为脱氢、加氢还原、单羟化及双羟化，但生成比例上存在一定的种属差异。

三、达尔西利相关临床研究

1. 达尔西利的 I 期剂量爬坡临床研究探索了达尔西利的推荐剂量并初步评估了达尔西利治疗晚期乳腺癌的有效性和安全性

该 I 期临床研究纳入 40 例样本，采用 3+3 的研究设计。药代动力学结果显示，在 50 ~ 175 mg 剂量下，达尔西利达峰浓度时间为 2.5 ~ 4.0 h，平均半衰期为 40.3 ~ 51.4 h；在 50 ~ 175 mg 剂量范围内，在稳态下浓度-时间曲线下面积和峰值浓度随剂量增加成正比增加。所有剂量组疾病控制率为 62.5% (95%CI 45.8% ~ 77.3%)，其中 150 mg 剂量组疾病控制率为 80% (95%CI 44.4% ~ 97.5%)，中位 PFS 为 8.0 个月 (95%CI 2.1 ~ NR)。2 例患者 (5%) 达到部分缓解，缓解持续时间分别为 169 天和大于 356 天。安全性方面，大多数为 1 ~ 2 级不良反应 (AE)，3 级 AE 包括中性粒细胞减少、白细胞计数降低和血小板计数降低，无患者因 AE 退出研究，未观察到剂量限制性毒性。达尔西利的 I 期临床研究支持达尔西利在 HR+/HER2- 晚期转移性乳腺癌的应用，该 I 期研究全文也于 2021 年 4 月 12 日在 Biomarker Research 发表。

2. 一项多中心、多队列设计的 Ib/ II 期临床试验：达尔西利联合来曲唑或阿那曲唑或氟维司群治疗激素受体阳

性、HER2 阴性晚期乳腺癌的 Ib/ II 期临床研究正在进行

初步结果显示，无论是联合来曲唑/阿那曲唑，还是联合氟维司群都未达到剂量限制性毒性。在所有队列中，75.0% ~ 93.8% 的患者发生 ≥ 3 级治疗相关不良事件，最常见的是中性粒细胞减少症 (3 级, 40.0% ~ 87.5%; 4 级, 4.2% ~ 46.7%) 和白细胞减少症 (3 级, 33.3% ~ 80.0%; 4 级, 0)。达尔西利+来曲唑/阿那曲唑组出现 2 例 (3.4%) 治疗相关性严重不良反应，达尔西利+氟维司群组出现 2 例 (4.3%) 治疗相关严重不良反应。对于内分泌未经治和内分泌经治的患者，150 mg 达尔西利的 PFS 分别是 20.3 个月 (95%CI 16.9 ~ NR) 和 16.7 个月 (95%CI 1.9 ~ 24.1)。

3. 达尔西利的一项多中心、随机、对照、双盲的 III 期研究——DAWNA-1 研究探索了达尔西利联合氟维司群对比安慰剂联合氟维司群治疗既往内分泌治疗复发或进展的 HR+/HER2- 晚期乳腺癌的有效性和安全性

研究纳入 361 例患者，允许复发或晚期阶段接受过 ≤ 1 线化疗，样本按照 2:1 进行分组，试验组接受口服 150 mg 达尔西利联合肌内注射 500 mg 氟维司群，对照组接受口服 150 mg 安慰剂联合肌内注射 500 mg 氟维司群。研究根据内脏转移状态（是或否）、绝经状态（绝经后或绝经前）进行分层。主要研究终点为研究者评估的 PFS，次要研究终点为 IRC 评估的 PFS、OS、ORR、CBR、DoR、至后续化疗的时间和安全性。DAWNA-1 研究的入组人群更加贴近中国临床实际，入组 100% 中国人群。研究结果显示，达尔西利可显著改善患者的生存期。与安慰剂组相比，研究者评估的达尔西利联合氟维司群患者中位 PFS 显著延长 [15.7 个月 (11.1 ~ NR) vs 7.2 个月 (5.6 ~ 9.2)]， $HR=0.42$]。IRC 评估的 PFS 与研究评估的一致。在预设的亚组中，与安慰剂组相比，达尔西利联合氟维司群的中位 PFS 均有获益趋势。达尔西利组和安慰剂组 ORR 分别为 27.0% 和 20.0%，CBR 分别为 61.0% 和 45.8%。OS 数据尚不成熟。至首次化疗时间的评估结果显示，与安慰剂组相比，达尔西利组首次和后续化疗的结果尚未达到，而安慰剂组至首次化疗的中位 PFS 为

14.2 个月，达尔西利联合氟维司群组至首次化疗时间风险降低 53% ($HR=0.47$)。同时，在 DAWNA-1 研究中达尔西利表现出可控、可逆的安全性。DAWNA-1 研究于 2021 年 6 月 ASCO 年会以口头报告的形式呈现，并且在 ASCO 大会后全文发表于 *Nature Medicine*，这也显示出国际学术界对中国原研药物达尔西利和其临床研究的认可。可喜的是，基于 DAWNA-1 的研究数据，达尔西利进入 2021 年药品上市优先审评名单，并于同年 12 月 31 日 NMPA 获批上市，获批适应证为联合氟维司群，适用于既往接受内分泌治疗后出现疾病进展的激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2 阴性的复发或转移性乳腺癌患者。

4. 达尔西利还有多项研究刊登于国际大会和知名学术期刊

2021 年 ESMO 大会公布了达尔西利联合吡咯替尼治疗 HER2+ 晚期乳腺癌的中期研究结果。该研究一项单臂、开放、Simon 两阶段、前瞻性、II 期临床研究。纳入了晚期阶段接受 ≤ 1 线全身治疗的 HER2+ 晚期乳腺癌患者。符合要求的患者接受 125 mg 达尔西利和 400 mg 吡咯替尼治疗。主要研究终点为 Recist 1.1 评估的 ORR，次要研究终点为 PFS、OS 和安全性。第 2 阶段的入组是基于第 1 阶段入组的 23 例可评价患者中 ≥ 13 例达到客观缓解。如果在总共 37 例可评价患者中确认 ≥ 23 例患者达到客观缓解，则认为本研究达到其主要终点。截至 2021 年 8 月 11 日，入组 41 例患者，其中 40 例可评估疗效，1 例患者在首次疗效评估前退出。40 例可评估患者中有 28 例达客观缓解，ORR 为 70% (95%CI 55.2 ~ 84.8)。HR+ 亚组 ORR 为 55.6%，HR- 亚组 ORR 为 81.8%，脑转移亚组 ORR 为 84.6%。在中位随访 7.4 个月期间，发生 12 例 PFS 事件，尚未达到中位 PFS。安全性方面，所有患者均发生了治疗相关不良反应 (TRAE)，但大多数可耐受。9 例患者 (22.0%) 需要减量，未出现因不良反应而停止治疗的情况。31 例患者 (75.6%) 发生 3/4 级 TRAE，最常见的 3/4 级不良反应为中性粒细胞减少症、白细胞减少症和腹泻。总的来说研究结果初步提示达到了主要研究终点。达尔西利联合吡咯替尼这

一全口服、免化疗方案显示了有前景的疗效和可管理的毒性。

5. 2021 年 SABCS 刊登了达尔西利联合来曲唑和吡咯替尼晚期一线/二线治疗 HR+/HER2+ 的 Ib 期研究数据

该 Ib 期临床研究入组 15 例 HR+/HER2+ 晚期既往小于等于一线治疗的女性乳腺癌患者，其中 66.7% 患者既往接受过曲妥珠单抗治疗，73.3% 患者既往接受过内分泌治疗。这项 Ib 期研究旨在探索新型全口服的三联疗法在一或二线 HR+/HER2+ 患者中的疗效和安全性。Ib 期研究结果显示，达尔西利联合吡咯替尼和来曲唑，疗效显著，安全耐受。中位随访 11.4 个月（范围 1.8 ~ 24.3 个月）时，14 例患者 (93.3%) 确认肿瘤缩小。对于全部 15 例患者确认的客观缓解率为 66.7% (95%CI 38.4% ~ 88.2%)，中位无进展生存为 11.3 个月 (95%CI 5.3 ~ NR)。根据抗 HER2 治疗线数进行亚组分析：抗 HER2 一线确认的客观缓解率为 85.7% (6/7)，中位无进展生存期未达到。抗 HER2 二线确认的客观缓解率为 50% (4/8)，中位无进展生存为 10.9 个月 (95%CI 1.8 ~ 13.7 个月)。安全性结果表明，患者对三药联合的耐受性良好，出现 3 例剂量限制性毒性，均为 3 级口腔黏膜炎。根据安

全性及疗效数据，确定了 II 期拓展研究 PLEASURABLE 研究的推荐剂量：320 mg 吡咯替尼联合 125 mg 达尔西利和 2.5 mg 来曲唑。目前该多中心 II 期临床研究正在开展。

6. 达尔西利联合来曲唑和吡咯替尼新辅助治疗 HR+/HER2+ 乳腺癌的 II 期研究已顺利完成

该 II 期研究旨在探索三阳性乳腺癌 (TPBC) 患者口服、免化疗的新辅助疗法的安全性和有效性。研究中纳入 61 例既往未经治疗、组织学证实为 II、III 期 TPBC 患者，接受口服 125 mg 达尔西利联合 2.5 mg 来曲唑和 320 mg 吡咯替尼，新辅助治疗 5 周期后进行评估。主要研究终点为 tpCR，次要终点为 bpCR、RCB 乳腺癌新辅助治疗后病理评估、Ki67 变化值和安全性。2022 年该研究荣登 ASCO 大会并公布了第一阶段的结果：主要终点 tpCR 为 29.5% (95%CI 18.5% ~ 42.6%)，次要研究终点 bpCR 为 34.4% (95%CI 22.7% ~ 47.7%)，RCB 0-1 患者占比 54.1%；Ki67 的平均表达基线为 38.7%，5 周期新辅助治疗后平均表达值降低到 19.3% ($P=0.0001$)。在 MUKDEN-1 研究中最常见的 3 级不良反应为中性粒细胞减少 (30 例, 49%)、白细胞减少 (30 例, 49%)、血小板减少 (30 例, 49%)。下转第 4 版 ▶▶

公益广告



科学佩戴口罩是预防呼吸道传染病的重要措施之一，养成随身携带口罩的习惯，有需要时及时正确佩戴。

中宣部宣教局、国家卫生健康委宣传司 指导
中国健康教育中心 制作

◀ 上接第3版

少（13例，21%）、腹泻（9例，15%）和口腔黏膜炎（4例，7%）。有5例4级中性粒细胞减少（8%），1例4级AST升高（2%），但在整个研究中没有出现其他SAE和死亡。MUKDEN 01研究结果显示，在TPBC患者中，用吡咯替尼和来曲唑加达尔西利的新辅助治疗具有良好的疗效和可控的安全性，其pCR率与抗HER2双靶联合化疗的方案相当。在COVID-19疫情常态化的情况下，对于TPBC患者，MUKDEN 01研究提供了一种全口服、免化疗的治疗方案。

7. 除以上已公布数据的研究，达尔西利还有多项研究正在进行中

晚期一线注册研究DAWNA-2研究是一项双盲、随机、多中心、Ⅲ期临床，预计入组时间2019年7月至2023年12月。DAWNA-2研究评估达尔西利联合来曲唑或阿那曲唑一线治疗晚期HR+/HER2-乳腺癌患者的有效性和安全性。预计入组456例既往未曾接受过任何针对局灶性复发或转移性疾病的系统性抗癌治疗患者，所有患者按照2:1进行分组，试验组接受每日一次150 mg达尔西利联合2.5 mg来曲唑或1 mg阿那曲唑，对照组接受安慰剂联合2.5 mg来曲唑或1 mg阿那曲唑。分层因素为内脏转移、（新）辅助内分泌治疗和一线联合NSAI的种类。主要研究终点为研究

者评估的PFS，次要研究终点为独立影像评估的PFS（根据RECIST 1.1标准）、OS、ORR、CBR、DOR和安全性等，探索性研究终点为群体药代动力学特征及影响药代动力学的因素。该研究结果首次亮相于2022年ESMO大会，入选大会“Proffered Paper”专场。达尔西利组中研究者评估的中位PFS为30.6个月，较安慰剂组显著延长12.4个月，疾病进展或死亡风险降低49%，独立审查委员会（IRC）评估的中位PFS未达到（ $HR=0.50$ ）；几乎所有亚组均显示与总人群一致的获益趋势。达尔西利组经研究者和IRC评估的客观缓解率（ORR）分别为57.4%和62.4%，临床获益率（CBR）分别为86.8%和86.5%。徐兵河院士强调，“DAWNA-2研究的中期分析结果非常令人鼓舞，回顾CDK4/6抑制剂联合AI治疗在HR+/HER2-晚期乳腺癌一线治疗的相关研究，达尔西利达到了目前最高的PFS和ORR。”在安全性方面，DAWNA-2研究中不良反应报道与既往类似，仍然以血液学不良反应为主，主要表现为中性粒细胞减少和白细胞降低。其中，3级中性粒细胞减少的发生率64.6%，4级为21.2%，并且未观察到发热性中性粒细胞减少症的发生，因中性粒细胞减少症导致的严重不良事件和停止治疗的事件比例极低，分别为0.7%和0.3%。非血液学毒性方面，肝毒性发生率较

低，3级AST和ALT升高发生率分别为1.7%和0.7%，未观察到4级AST和ALT升高，再次证实达尔西利的肝脏安全性优势。此外，未观察到3级及以上腹泻的发生。总体而言，达尔西利联合AI的不良反容易管理，患者耐受性良好。

8. 达尔西利术后辅助治疗研究是一项多中心、双盲、随机Ⅲ期临床研究

评估达尔西利联合内分泌治疗HR+/HER2-早期乳腺癌的有效性和安全性，计划纳入≥4个淋巴结阳性或1~3个淋巴结阳性合并一条高危因素（①术后病理检测原发灶肿瘤直径≥5 cm；②原发灶组织学分级Ⅲ级及以上；③术后病理见脉管浸润；④新辅助治疗后乳腺病灶或同侧腋窝淋巴结或浸润癌残留；⑤Ki-67≥30%）的患者。计

划纳入4350例患者，预计入组完成时间2031年10月。所有患者按照2:1进行分组，试验组接受两年达尔西利联合五年标准内分泌治疗，对照组接受两年安慰剂联合五年标准内分泌治疗。主要研究终点为iDFS，次要研究终点为DFS/DDFS、OS和安全性，探索性研究终点为药代动力学。后续DAWNA-2研究和术后辅助治疗研究若取得了阳性结果，那么必将进一步拓展达尔西利在临床中的应用。

四、小结

达尔西利外的国产CDK4/6抑制剂也逐渐进入临床医生的视野。正大天晴的CDK4/6抑制剂TQB3616在2022年启动了两项Ⅲ期临床研究，评价TQB3616联合氟维司群对比安慰剂联合氟维司群在既往未经

治疗/经治的HR+/HER2-晚期乳腺癌的有效性和安全性。2022年7月13日先声药业与美国G1 Therapeutics合作研发的CDK4/6抑制剂曲拉西利在中国获批上市，曲拉西利是全球首个且唯一具有全面骨髓保护功效的药物。目前在国内外指南中内分泌联合CDK4/6抑制剂的治疗方案已经成为晚期HR+/HER2-乳腺癌的优选治疗，但是在中国临床实际中仍有部分患者首先接受化疗。我国部分地区CDK4/6抑制剂的临床应用相对滞后，达尔西利由于其疗效优异、中国循证和肝毒性更低和的优势，研究结果一经发表就成了2022年CSCO指南激素受体阳性晚期乳腺癌解救治疗的I级推荐。我们也期待达尔西利后续更多临床研究数据的公布用以指导临床应用。

◀ 上接第1版

因血液学不良反应而停止治疗的患者。此外，达尔西利引入了哌啶结构，消除了谷胱甘肽捕获风险，降低了潜在的肝脏毒性，3级及以上的AST升高比例为0.4%（3级及以上ALT升高比例为0%），同时未观察到3级及以上的消化道不良反应，更适合需要长期服药的乳腺癌患者。

展望未来：期待达尔西利惠及更多中国HR+患者

与欧美国家相比，我国CDK4/6抑制剂的临床应用相对滞后。有研究数据提示，中国HR+/HER2-乳腺癌患者整体使用CDK4/6抑制剂的比例仅为10%左右。作为中国首个自主研发的CDK4/6抑制剂，达尔西利强效、肝脏安全性更优、100%中国循证，其上市将有力提高CDK4/6抑制剂的应用可及性，令更多HR+/

HER2-乳腺癌患者能够从规范治疗中获益，有望改写中国HR+/HER2-乳腺癌治疗格局。

值得一提的是，由中国工程院徐兵河院士牵头的达尔西利联合芳香化酶抑制剂在HR+/HER2-晚期乳腺癌的大规模临床研究DAWNA-2正在随访中；同时由复旦大学附属肿瘤医院邵志敏教授牵头的达尔西利联合内分泌术后辅助治疗的临床研究也正在进之中；此外，由解放军总医院江泽飞教授牵头的达尔西利真实世界研究正在开启。期待这些研究数据早日出炉，令达尔西利真正成为HR+/HER2-乳腺癌患者的中国“达”案，让中国答案解决中国患者的问题。相信通过中国学者的不断探索，中国原研药企的不懈投入，更多证据充分、高质量的适合中国患者的治疗方案将不断涌现，真正让中国智慧造福中国人民的健康生活。

公益广告



相信科学

接种疫苗

战胜新冠



中宣部宣教局 国家卫生健康委员会宣传司 中国疾病预防控制中心 中国健康教育中心

“新冠”疫情防控常态化下乳腺癌患者全程管理的“上海经验”

复旦大学附属华东医院 葛睿 上海市普陀区人民医院 陈飞

专家简介



葛睿 教授

现任复旦大学附属华东医院普外科副主任医师，中国临床肿瘤学会（CSCO）青年专家委员会副主任委员，国家卫健委能力建设和继续教育肿瘤学专家委员会委员，上海市抗癌协会乳腺癌专业委员会青年委员会副主任委员，中国抗癌协会乳腺癌专业委员会委员及中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌专家委员会委员。

随着传播性和隐匿性显著增强的新冠病毒变异株奥密克戎的流行，我国疫情呈现面广、点多、频发的特点。2022年3月，上海这座繁华的城市也在疫情的影响下被迫按下了暂停键。城市进行分级封闭管理，不同程度地影响和冲击肿瘤患者的日常医疗。疫情隔离伴随而来的患者诊疗延期、感染风险增加等种种困境，临床医生在诊治中同样缺乏相关突发状况的应对措施参考。

一边探索、一边总结，着眼于疫情管控下乳腺癌诊疗的诸多临床热点问题，基于循证医学证据、真实世界数据和专家经验，并结合上海封控期间的医疗管控举措和诊疗经验提出了一些思考和对策，希

望能给予临床一线医生和患者具体的优化策略和指导，更好地应对可能出现的问题，做到有备无患。

总体来说，我们会根据乳腺癌不同亚型的生物学特性、临床分期及治疗阶段来确定治疗的优先级，结合患者特点，给予个体化的诊疗建议。对于病情危及生命和疾病快速进展的患者，属于高优先级，建议尽早到医院进行治疗。对于口服化疗、内分泌靶向治疗及抗HER2靶向辅助治疗中的患者，属中等优先级，如病情平稳，建议根据疫情管控情况适当减少随访复诊频率，推荐应用互联网诊疗保持医患沟通，但仍需关注可能出现的相关治疗安全性问题，加强安全

性监测。对于病情稳定的乳腺癌患者，如辅助内分泌阶段或是定期随访阶段患者，建议结合疫情严重程度和感染风险，进行风险获益评估，适时择期复诊。

（1）初诊乳房肿物：影像学（包括超声、钼靶及核磁共振）分级BI-RADS IV类以下的，可以观察1~2个月复查。影像学分级IV类及以上，且经临床评估需除外恶性的患者，鼓励限期行肿物穿刺活检，如影像评估有腋窝淋巴结转移可能，建议同时进行淋巴结穿刺，尽快明确诊断。

（2）术前新辅助治疗：应尽量按原计划进行。基于上海疫情期间，大多数医院都保留了日间化疗的缩量运行，所以我们建议患者尽量按期按预设疗程完成新辅助治疗方案。据既往研究，往往建议在新辅助治疗结束4周内完成手术，但特殊情况下，治疗有效患者允许延迟2~4周手术。抑或暂时无法手术的情况下，先选用低毒、有效、易于管理的药物治疗，待条件许可，再及时行手术治疗。

（3）外科手术治疗：可适当延期。对于临床诊断良性者，可先观察1~2个月复查，再

决定手术；疑诊者可以先行穿刺活检；确诊患者优先考虑新辅助药物治疗。上海疫情管控后期，已经逐步开展限期手术，绝大多数乳腺癌患者在完成隔离观察后实施了及时的手术治疗。

（4）术后辅助治疗：对需要化疗的患者，认真权衡化疗利弊，尽量选择粒细胞减少风险低的化疗方案，术后化疗的时间可以允许推迟2~4周，并严格做好预防性升白处理。辅助内分泌治疗疗程5~10年，疫情期间上海各大医院都开放了全天的互联网医院，通过网上“长处方”“医药专递”等诊疗模式，尽量保持治疗的连贯性，同时可使用互联网医疗管理内分泌治疗的相关不良反应。进行辅助靶向治疗的患者，适当延期6~8周对总体疗效影响不大。

（5）复查随访：如术后辅助治疗已完成，可推迟1~2个月后再复查。正在接受内分泌治疗的患者，建议开“长处方”继续用药，尤其是可以选择3个月剂型的GnRha药物，减少复诊频次。晚期乳腺癌患者，根据患者症状、肿瘤负荷，可适当简化优化检查项目。

（6）复发转移：建议选择更适合居家治疗的方案，如口

服药物维持治疗，在保证疗效与安全性的同时，可适当推迟复查的时间。

2022年，上海作为受到新冠疫情冲击的大型城市，的确在各方面受到了极大影响。但是我们也看到，在政府和医疗系统的共同努力下，对于疫情期间的医疗需求，尤其是肿瘤患者的治疗，给予了最优化的策略和支持。乳腺癌作为第一大瘤种，患者群体庞大，在疫情期间的合理诊疗及管理尤为重要。通过全体乳腺专科医生的努力，我们努力践行以患者为中心的理念，通过医疗资源的充分调整和乳腺癌治疗策略的优化，把疫情对乳腺癌患者的影响降到最低。“摸着石头过河”，疫情对于我们挑战，更是思考和历练，一方面要主动作为，最大程度地保护患者免受病毒感染；另一方面要确保肿瘤治疗的可及性、规范性和延续性，积极探索网络医疗、线上MDT等新的诊疗形式，并将这种全程管理模式贯穿到我们的常规诊疗制度中，更好地应对更多复杂状况，以更好地适应当前及将来的流行病预防和抗癌的平衡之道。

新冠疫情新常态下，乳腺癌患者诊疗的优化调整

昆明医科大学第三附属医院（云南省肿瘤医院）刘念秋 聂建云

截至2022年10月1日，全球新冠肺炎患者累计确诊6.22亿人次，死亡655.09万人。其中中国累计确诊721.51万人次，死亡2.65万人。时至今日，历时32个月的疫情，不仅影响着人们的工作、生活、学习，一定程度影响着人们的世界观、人生观、价值观，甚至改变着整个世界的政治、经济和文化格局！这场疫情，危害巨大，可谓是人类史上的一场浩劫！

目前为止，全球累计接种新冠疫苗127.51亿剂，中国累计接种新冠疫苗34.4亿剂。国内外大量研究成果及真实世界事实证明，新冠疫苗接种，建立全民免疫屏障，是抗击新冠疫情最有效的手段之一，能够显著降低新冠感染率、重症率和死亡率。

虽然国内整体疫情形势控

制很好，但不同变异株新冠疫情仍然时有发生，甚至一段时期内呈现点多面广的态势，疫情防控压力仍然较大，尤其是脆弱人群，包括年幼、高龄、免疫力低下的慢性病及肿瘤患者等。乳腺癌患者群体非常庞大，是全民免疫屏障中很重要的构成人群。在新冠疫情新常态下，优化乳腺癌诊疗模式，是我们专科医生面临的重要任务。结合新冠疫情的研究成果和2022版CSCO乳腺癌专家共识，我们应该重视以下两方面工作。

一、新冠疫情新形势下调整乳腺癌的诊疗

1. 诊断

未穿刺确诊者，密切观察，必要时考虑穿刺；已穿刺确诊者选择创伤小的手术，或不良反应小的治疗。

2. 治疗

（1）（新）辅助治疗：尽量选择不反应小的治疗，例如单药白蛋白紫杉醇±靶向治疗、内分泌治疗等。

（2）手术治疗：提前新辅助治疗下，适当延期，密切观察；尽量选择创伤小的手术；慎重选择大型手术，尤其是重建！

（3）辅助化疗：尽量选择低毒性方案（AC、TC、白蛋白紫杉醇），严格控制剂量，采用相对易管理、低注射频度的长效升白针等。

（4）靶向治疗：因疫情防控延期2~4周者，相对影响不大，继续原剂量；延期4~6周者，建议首次剂量给药后，继续完成累计1年的治疗。

（5）内分泌治疗：长处方口服药！对于“肚皮针”，尽量选择三月剂型，或暂停更口服药。

专家简介

主任医师，博士研究生导师，加拿大麦吉尔大学博士后，现任云南省肿瘤医院、昆明医科大学第三附属医院副院长，云南省高层次人才医学学科带头人。云南省有突出贡献优秀专业技术人才。中国抗癌协会青年理事，中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌专家委员会常务委员，中国临床肿瘤学会（CSCO）患者教育专家委员会常务委员，中国抗癌协会乳腺癌专业委员会委员，中国抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会乳腺学组副主任委员，长江学术带乳腺联盟副主任委员。



聂建云 教授

（6）晚期乳腺癌的治疗：激素受体阳性型，长处方；Her2阳性型，病情允许的情况下，选择双靶或口服靶向药物；三阴性，可考虑口服化疗、白蛋白紫杉醇或节拍化疗。

3. 乳腺癌的急症

手术后伤口出血、积液、感染，采取就近治疗原则。化疗副反应：对症处理，排除新冠感染，就近原则；肿瘤破裂，

下转第6版

新型冠状病毒肺炎疫情下乳腺癌诊疗实践的思考

武汉大学人民医院乳腺甲状腺中心 姚峰

2020年初，面对突如其来的新型冠状病毒肺炎疫情，我国政府坚持“生命至上，人民至上”理念，统筹调配全国医疗资源支援武汉市的疫情防控，快速有效地遏制了疫情蔓延。疫情初期，医疗资源的供需不均衡，也缺乏权威的循证证据来指导疫情下乳腺癌如何进行科学诊疗，因此，针对乳腺癌患者的全程管理中各环节的问题，我们武汉的同道第一时间进行了个性化的探索和处理，随即中国临床肿瘤学会乳腺癌专委会在江泽飞教授带领下及时发布了《新型冠状病毒肺炎疫情下乳腺癌诊疗十个热点问题的思考》，进一步指导我们在实践中不断优化诊疗策略，尽可能做到“抗疫”和“抗癌”两不误。在实践中，我们也在不断思考：在医疗资源不均衡分布时，哪些病人具有治疗的优先级？应该结合哪些因素来调整治疗方案？同时，这些调整的策略又有哪些可以延续到以后的常规治疗中？当病人在家中治疗时，我们又应如何来监测和管理病人？

一、分层化的个体化诊疗建议

在医疗资源受限的情况下，我们应该综合考虑乳腺癌的分期、分子分型、生物学特征、治疗阶段及结合不同患者各自特点及合并症等因素来给予分层的个体化诊疗建议。①对于疾病快速进展的晚期和局部晚期患者，危及生命，建议尽早入院治疗。例如，在疫情期间，我中心一位局部晚期的

乳腺癌患者，对于前续的治疗效果不佳，疾病快速进展，及时进行更换治疗策略后显著改善患者的生存和生活质量。②对于正在进行新辅助治疗的患者，尤其是前期疗效评估为SD的患者，应按原计划时间进行及时地调整治疗。③对于术后辅助治疗阶段的早期乳腺癌患者，严格掌握辅助化疗适应证，如有条件，鼓励对于激素受体阳性，腋窝淋巴结0~3枚阳性特别是绝经后的患者，行多基因检测，根据其复发风险及患者的一般情况来决定是否化疗，尽量避免不必要的强烈化疗。需要化疗的患者，权衡化疗所带来的利与弊，尽量选择粒细胞减少风险低的化疗方案，如紫杉类可优先考虑采用白蛋白紫杉醇，严格计算化疗剂量，绝不超过标准推荐剂量。同时，加强安全性事件的监测和防治，避免产生严重的不良反应，如采用长效粒细胞集落刺激因子作一级预防；术后的卡培他滨辅助强化治疗，应密切关注不良反应，尤其在疫情管控期间，可适时合理减量或暂停口服药物，以免因不良反应导致不必要的就医和治疗风险。④对于严重不良反应的患者，如粒细胞减少性发热、血小板降低（CTCAE 3级）等，也需优先安排到医院进行治疗，并监测不良反应降至CTCAE 1级后方可出院。⑤对于术后辅助抗HER2靶向治疗中的患者，属中等优先级，若因条件限制而被迫延期2~

4周对总体的疗效影响不大，可在恢复治疗后，给予负荷剂量，或适当调整后续用药间隙期，确保全疗程剂量强度。⑥对于术后口服内分泌治疗或随访的患者，因病情平稳，可适当减少随访的频率，采用互联网诊疗平台来维持日常的医患沟通和远程处方取药。

二、值得延续或探索的调整治疗策略

在疫情期间，一些个体化的调整策略，对诊疗工作有着深远的影响，甚至可能延续到以后的工作中。①新辅助内分泌治疗：在疫情期间，对于激素受体阳性、不适宜接受化疗或是暂时不可手术的患者，给予新辅助内分泌治疗，也有不错的抗肿瘤效果。②延迟新辅助治疗后手术时机：对于已经完成新辅助治疗的患者，尽量按时完成手术，但若在疫情的特殊情况下，可延迟2~4周进行手术。如果新辅助治疗的反应性好，并考虑治疗的连贯性和后续可能使用的术后辅助治疗，可以考虑更换为有效、低毒的药物治疗：激素受体阳性者可可行内分泌治疗±CDK4/6抑制剂；HER2阳性者继续既往有效的靶向治疗；三阴性患者可考虑口服卡培他滨治疗。③绝经前辅助内分泌治疗需要行卵巢功能抑制的中高危患者，可采用每3个月1次的长效制剂，如疫情管控无法注射卵巢抑制药物，可适当延期，先单用三苯氧胺。④晚期姑息化疗可考虑采用“节拍治疗”的策略，对那些肿瘤负荷

专家简介

现任主任医师，研究生导师，武汉大学人民医院乳腺甲状腺中心主任。中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌专家委员会委员，国家卫生健康委员会乳腺癌单病种诊疗能力提升项目专家委员会委员，湖北省临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会主任委员，湖北省抗癌协会乳腺癌专业委员会副主任委员，武汉市医师协会乳腺甲状腺外科分会副主任委员。



姚峰 教授

不大或多线治疗后体质较弱的患者，可考虑进行个体化的减量甚至停药，并辅以相应的支持治疗，以最大程度保证患者生活质量，提供更多的居家时间。⑤多功能的远程就医平台（包括CSCO BC人工智能决策系统）：可为患者提供日常医患沟通及配药配送的平台，正在接受内分泌治疗等口服药物治疗的患者，建议平台可开具“长处方”继续用药而无须去医院。同时，平台还可智能性地为患者提供个性化的服务和患者教育。⑥静脉输液港替代PICC的常规使用：在疫情期间，采用输液港进行中心静脉置管，可明显减少患者来医院维护的次数，同时，也可减少由于置管而导致的局部皮肤的感染，明显改善生活质量。

三、重视疫情下乳腺癌患者的心理问题

面对突如其来的巨大变化，我们的研究数据显示会给乳腺癌患者带来巨大的心理压力。在疫情初始，患者主要担

心肿瘤治疗导致免疫力下降会感染新冠病毒；随着疫情的蔓延，医疗资源的相对紧缺导致不同程度的治疗延迟或中断，患者表现出明显的焦虑、抑郁、失眠等多种心理问题。患者最担心的是，治疗的延迟或中断或更换可能会导致疗效不佳。在发现这些问题后，我们采用多种模式给予分层化的优先级分批治疗并结合专业的临床心理医师的及时心理干预后，患者的心理问题得到了明显的缓解。

总之，作为医务工作者我们应该主动响应“健康中国2030”国家战略部署，以人民健康为核心，全方位、全周期保障人民生活健康为首要职责。在此背景下，遵从“科学决策、人文服务”的精神，对疫情下乳腺癌患者面临的困难和问题进行积极的探索，以最大程度地将疫情对乳腺癌患者治疗的不利影响降到最低，保障乳腺癌患者治疗的有效性和安全性。

上接第5版

转移脏器功能衰竭，尽快前往具有救治能力的最近医院！

4. 疫情下，乳腺癌的复查

常规复查可以略推迟；如果涉及肿瘤评估复查，可属地就近复查，将结果反馈给主管医生。

二、乳腺癌患者新冠疫苗的接种

参照既往恶性肿瘤患者接种其他疫苗的临床表现，在疫情新常态下，综合考虑新冠疫苗接种的安全性、有效性和必要性，乳腺癌人群可考虑在合适的时机接种新冠疫苗。

1. 计划手术的患者

考虑到疫苗接种可能的副作用通常发生在接种后一星期以内，并且大多数以流感样症状

为主，对手术进程、延缓术后康复等的风险影响较小，对于还没有接种第一剂疫苗的患者，可考虑优先安排手术后，根据患者恢复情况，考虑择期疫苗接种。对已经开始常规新冠疫苗，但尚未完成第二针疫苗接种患者，如近期需要手术，建议第一剂疫苗接种1周后，或者第二剂疫苗接种1周前手术。

2. 新冠疫苗接种患者的手术

已完成接种的患者，建议在接种1周后手术。

3. 新辅助治疗阶段

正在接受新辅助化疗的患者，原则上讲不建议接种疫苗。但在严格安全管理下，根据情况，可接受化疗间期接种新冠

疫苗。接受新辅助内分泌治疗的患者，可以接种新冠疫苗。

4. 辅助化疗阶段

与新辅助化疗类似。对于术后计划接受但尚未开始辅助化疗的乳腺癌患者，可以开始接种第一剂新冠疫苗，休息一星期以上开始化疗，期间可按计划完成第二剂疫苗接种，但避免与化疗同时进行。

5.（新）辅助化疗患者，哪些不适合接种新冠疫苗

- （1）化疗前3天、当天、化疗后3天内。
- （2）化疗后严重骨髓抑制。
- （3）化疗后严重不良反应未控制时。
- （5）已发生感染或有感染风险时。

（5）使用抗生素期间。

6. 辅助靶向治疗阶段

术后辅助治疗单纯靶向治疗不良反应较小，并且治疗周期长（1年），建议接种新冠疫苗。

7. 辅助内分泌治疗阶段

只要没有其他禁忌证，辅助内分泌期间接种新冠疫苗。

8. 辅助放疗期间，原则上不建议接种新冠疫苗

9. 基于2022年CSCO BC指南更新

早期乳腺癌又增加了一些新的治疗选择，专家普遍认为奈拉替尼、奥拉帕利或者AI联合阿贝西利辅助治疗期间，可以接种新冠疫苗。

10. 晚期乳腺癌

原则上讲，应该优先考

虑乳腺癌的治疗。但在严格安全管理下，根据情况，可接受化疗间期接种新冠疫苗。有几种情况不建议接种新冠疫苗：开始新方案治疗时（建议至少一个评价周期），内脏转移伴功能不全，脑转移（建议稳定时）。

11. 临床研究患者

筛选期或研究初期的患者，不建议接种新冠疫苗；在治疗后病情稳定，研究进入维持阶段，根据研究要求，可考虑接种疫苗。

总之，在疫情新常态下，乳腺癌患者的管理模式应该实时动态调整，不断优化，兼顾抗癌和防疫，“为可能，尽所能！”

多基因检测模型在 HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌患者中的研究进展

中国医学科学院肿瘤医院乳腺外科 王昕

专家简介



王昕 教授

中国医学科学院肿瘤医院乳腺外科主任医师、研究生导师，北京市青年联合会常务委员。兼任中国抗癌协会乳腺癌专业委员会委员，中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌专家委员会委员，北京乳腺病防治学会青年委员会主任委员，北京围手术期医学研究会乳腺外科专业委员会主任委员，荣获茅以升北京青年科技奖、中国抗癌协会青年科学家奖。

2020 年，乳腺癌患病人数为 226 万，超过肺癌成为全球第一大癌。在乳腺癌中，激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体阴性的乳腺癌比例最高，且预后相对较好，因此对这部分人群手术治疗后是否需要化疗存在争议。随着测序技术的发展，通过对肿瘤组织测序以建立预测复发风险模型逐渐得到越来越多的应用，然而，多基因预测模型在具体临床应用中仍然存在一些问题。

一、多基因检测模型在 HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌患者中的临床应用

1. 21 基因模型

乳腺癌 21 基因模型（Oncotype DX）是世界范围内应用最广泛的早期乳腺癌复发预测模型。该模型的建立和验证基于 NSABP-B14 和 B20 两项前瞻性临床研究，分别研究他莫昔芬与安慰剂及他莫昔芬联合化疗与单用他莫昔芬对术后激素受体阳性乳腺癌复发的影响，并将人群分为低风险、中风险和高风险。随后 TAILORx 研究进一步把高中低风险的临界值调整为 11~25 分，证实了低风险人群豁免化疗的临床获益且中风险人群单用内分泌治疗的疗效不劣于内分泌治疗联合化疗，从而为 21 基因模型的临床应用提供了完整且可靠的证据。

2. 70 基因模型

最早由荷兰癌症研究院通过无监督聚类算法筛选出 70 个基因将患者分为预后好和预后差两组，预测准确率可达 83%。2004 年开展的前瞻性 RASTER 临床试验进一步证明了 70 基因模型应用于社区医院的可行性。同时，经 70 基

因评分为高风险组的患者被证明可从化疗中获益；低风险组被证明无论其临床风险高低，均不能从化疗中获益。得益于 70 基因模型的应用，既往临床高风险组中有 46% 的患者实际可以免于化疗。

3. PAM50 模型

2000 年，通过 DNA 微阵列技术检测了来自 42 个乳腺癌标本中的 8102 个基因，并据此对乳腺癌进行了基因分型。随后又对其中的 Luminal 型进行了细分，筛选出了 50 个预后相关的基因，将患者分为四种类型：管腔 A 型（Luminal A）、管腔 B 型（Luminal B）、HER2 富集型（HER2-enriched）及基底样型（Basal-like）。基于此分型，研究人员通过建立复发风险评估评分将患者分为低、中、高风险三组，且各组的远期无复发生存率具有明显差别。

4. EndoPredict 模型

EndoPredict 模型通过在 FFPE 切片上进行 rt-PCR，筛选出 8 个肿瘤相关基因和 3 个标准化基因，并结合肿瘤大小和淋巴结状态对患者进行风险评估，将患者分为高、低风险两组，并在两项大规模临床 III 期试验队列中进行验证。在转移淋巴结为 1-3 个的 HR 阳性患者中，该模型同样具有较高的预测价值。

5. Breast Cancer Index（BCI）模型

BCI 模型更关注肿瘤病理分级相关的基因表达，包括 5 个肿瘤病理分级相关基因、2 个预后相关标志物和 4 个内参基因，通过在 FFPE 标本上进行 rt-PCR 获得 BCI 评分，将患者分为低、中、高风险组，并可以鉴别出预后较差的乳腺癌患者。BCI 模型对于晚期复发的预测能力优于 21 基因模型。

同时，BCI 模型对于新辅助化疗的疗效同样具有预测能力。

二、多基因模型的局限性

1. 肿瘤异质性

乳腺癌是一种多因素驱动、异质性明显的疾病，肿瘤干细胞可以演化为特征各不相同的肿瘤细胞。由于肿瘤中的基因突变、微环境等不同，导致亚克隆之间的表型和生物学功能可能存在较大差异。这些亚克隆的基因表达情况是否存在差异一直无法检测。而目前常见的多基因模型均是通过部分肿瘤组织进行 RNA-seq，不同部位的取材可能使得基因检测的结果存在差异。

2. 不同人群中模型的适用性差异

不仅肿瘤内部存在异质性，不同人群之间的肿瘤细胞突变也具有异质性。有研究表明欧美和中国人群之间的乳腺癌细胞突变存在一定差异，与欧洲人群相比，亚洲乳腺癌患者的 TP53、NF1 基因呈现高突变率，尤其是 HR 阳性、HER2 阴性的乳腺癌。而常见的多基因模型往往以欧美人群为主，在亚洲人群中应用时的效果可能会受到影响。

3. 经济效益成本

除了适用性，经济成本同样是多基因检测在应用过程中不可避免的问题。有研究表明，开展 EndoPredict、PAM50 和 OncotypeDX 等多基因检测可以使更多患者免除不必要的化疗从而获得较高的成本效益比。

但考虑到多基因检测本身依然昂贵的价格及不同检测结果间较差的一致性，多基因检测在临床的应用仍受到较大的限制。

三、总结与展望

总的来说，复发风险的评估对于 HR 阳性、HER2 阴性的乳腺癌患者术后化疗的选择至关重要。随着测序技术的不断发展，多基因检测的技术也得到了极大的提高。在未来，我们希望能够建立适合中国人群的乳腺癌复发风险预测模型；另一方面，随着大数据和人工智能时代的到来，融合多组学数据、从多个维度研究肿瘤的特征从而预测预后可能是今后的发展方向。

公益广告



遵守“一米线”，在排队、付款、交谈、运动、参观时，保持1米以上社交距离。

中宣部宣教局、国家卫生健康委宣传司 指导
中国健康教育中心 制作

早期乳腺癌前哨淋巴结微转移的腋窝处理

中国医学科学院肿瘤医院 任斐 冯轲昕 王昕

乳腺癌腋窝淋巴结微转移是指肿瘤病灶最大径 >0.2 mm, 但 ≤ 2.0 mm, 或单张组织切片不连续, 或接近连续的细胞簇 ≥ 200 个细胞。现将中国医学科学院肿瘤医院乳腺外科收治的1例乳腺癌腋窝淋巴结微转移患者的诊疗经过报告如下。

患者, 女性, 36岁, 一般状况良好, 既往体健。2021年4月无明显诱因出现右乳肿物, 无疼痛等症状, 未予诊治, 2周前自觉肿物增大。乳腺超声示右乳9点钟方向实性肿物, BI-RADS 6类(图1), 右腋窝淋巴结肿大(图2)。2022年7月18日右乳细胞学穿刺结果: 发现癌细胞。完善相关检查后, 排除手术禁忌, 于2022年7月29日行右乳癌单纯切除术+前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB), 术中送检5枚前哨淋巴结, 其中1枚前哨淋巴结被膜见小灶癌组织转移, 符合微转移。未继续行腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND)。术后病理结果为, 浸润性癌, 非特殊型, 伴多量淋巴细胞浸润, III级, 浸润癌最大径35 mm, 可见脉管侵犯, 乳头、皮肤、胸肌筋膜未见肿瘤累及, 淋巴结可见转移性癌(1/5), 石蜡制片后符合微转移, 免疫组化: AR(+, 20%弱阳), ER(-), PR(-), HER2(3+), Ki-67 80%。pTNM分期:

pT2N1miM0。术后给予患者化疗联合靶向治疗。

近年来, 随着SLNB手术的广泛应用, 淋巴结微转移更为常见, 然而微转移对乳腺癌患者局部复发率、无病生存及总生存的影响仍存争议。

MIRROR试验共纳入3组患者, 856例淋巴结阴性患者无辅助治疗、856例患者存在孤立肿瘤细胞(isolated tumour cell, ITC)或微转移进行辅助治疗, 随访5.1年后微转移无辅助治疗组无病生存明显减低, 进行辅助治疗可改善其预后。Reed等分析了一项前瞻性试验10年的随访结果, 结果显示其中71%(893例)前哨淋巴结阴性, 2%(25例)为ITC, 5%(57例)为微转移。41例接受ALND的微转移患者中有27%发现非前哨淋巴结转移。随访4.9年, 前哨阴性、ITC、微转移及前哨阳性的远处转移率分别为6%、8%、14%和21%, 前哨微转移中非前哨淋巴结转移比例较高, 是生存不佳的预测因子。Andersson得出了与上述试验相似的结果, 3369例患者中2383例前哨阴性, 107例存在ITC, 123例存在微转移, 756例存在宏转移, 其中ITC患者视为淋巴结阴性, 微转移的患者视为淋巴结阳性, 进一步行ALND, 随访52个月, 5年无事件生存ITC组与阴性组没有差异, 但前哨微转移

对预后存在不利影响。

欧洲肿瘤研究所的一项回顾性试验招募了T1-2, 淋巴结阴性或微转移的3158例患者, 其中2087例接受SLNB手术, 1071例接受ALND, 随访6.3年后前哨微转移并没有增加远处转移的风险。另一项荷兰的试验得到了相似的结论, 1411例患者中pN0 922例, pNmicro 103例, pN1 386例, 所有前哨淋巴结均间隔250 μ m至少切3层进行HE染色及免疫组化染色评估, 前哨微转移及宏转移建议行ALND, 中位随访6.4年, 前哨微转移和无转移的组间无病生存(DFS)及总生存(OS)均没有明显差异, 并且明显优于宏转移。IBCSG23-01试验是专门针对前哨淋巴结微转移早期乳腺癌($T\leq 5$ cm)设计的多中心随机对照非劣性III期临床试验, 2013年公布了其试验结果; 试验共入组931例患者, 根据试验中心和月经状态分层, 随机分为ALND组(464例)和观察组(467例), 中位随访5年, ALND组和观察组5年DFS分别为87.8%和84.4%, 并且观察组的术后并发症明显低于腋窝清扫组; 虽然在ALND组发现有13%的非腋窝阳性, 但腋窝复发率在两组都非常低; 其中95%~97%的入组患者接受了全乳放疗及综合治疗, 但也需要注意在观察组有3%的保乳患者并

没有接受放疗, 还有19%的患者只接受了乳腺照射而不涉及腋窝, 所以低的局部复发率与腋窝肿瘤负荷小存在一定相关性。该试验中9%的患者接受了乳房全切手术, 虽然人数不多, 但亚组分析表明对于乳房全切的患者避免腋窝清扫是可接受的。

ALND存在较多的并发症, 如何在不牺牲患者生存的情况下豁免ALND, 提高患者生活质量是乳腺癌手术领域的讨论热点。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)》提出: 对于前哨淋巴结微转移患者接受保乳治疗(联合全乳放疗)时, 可不施行ALND; 前哨

淋巴结微转移且后续仅行全乳切除未放疗时, 大多数中国专家的意见倾向于ALND。而《NCCN指南(2022年第3版)》则指出: 无论是保乳还是全切的患者, 前哨淋巴结微转移, 均可避免ALND。在无辅助治疗的情况下, 前哨淋巴结微转移可能会对患者预后有一定的影响, 但在辅助治疗手段日益丰富、疗效不断提高的当下, 此种情况对预后的微弱影响很可能会被辅助治疗所覆盖。医生在制定辅助治疗方案时应将微转移纳入考量因素, 在满足临床研究入组条件及保障术后辅助治疗的前提下有选择地避免腋窝淋巴结清扫术。

王昕教授点评

对于前哨淋巴结微转移的患者是否需要行ALND, 一直备受争议。ALND虽然可以局部控制腋窝复发, 但其并发症发生率较高, 如淋巴水肿和上肢活动能力下降。在不牺牲患者生存的情况下安全豁免ALND, 将在很大程度上提高患者术后的生活质量。

本文介绍了1例早期乳腺癌前哨淋巴结微转移的患者, 患者在全麻下行右乳癌单纯切除术+前哨淋巴结活检术, 术中冰冻回报前哨淋巴结微转移后, 并未进一步行ALND。该患者的治疗方案遵循NCCN指南。而目前还有一部分中国的乳腺外科医生会选择较为保守的治疗方法, 即对保乳联合术后放疗的患者可不进行ALND, 但对于全切且术后无放疗的患者行ALND。在当前辅助治疗效果不断提升的环境下, 腋窝残留对患者的远期影响明显降低, 因此可以有选择地对前哨淋巴结微转移的早期乳腺癌免于实行ALND。

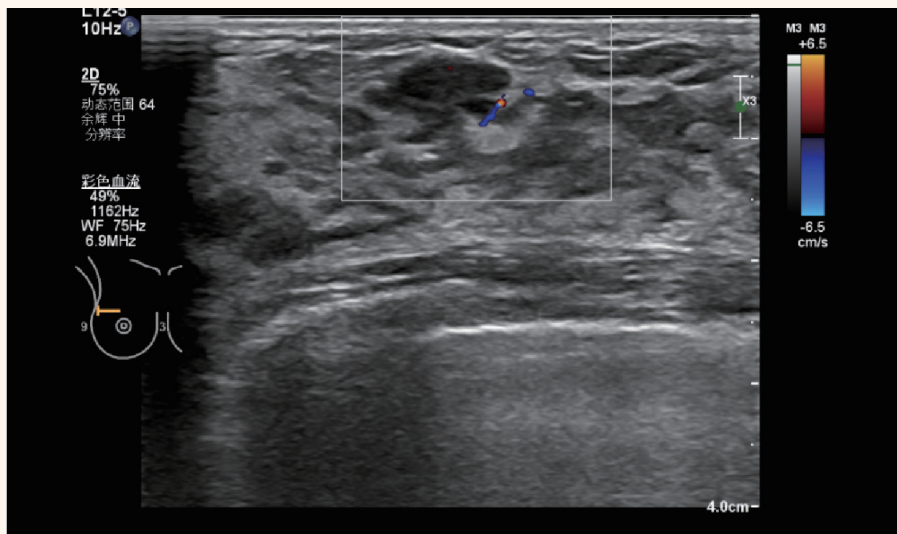


图1 手术前右乳肿物超声图像

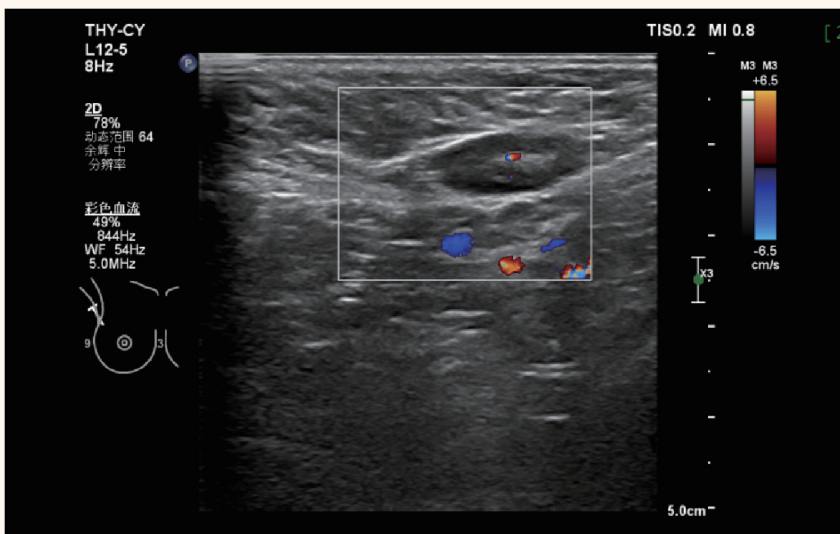


图2 手术前右腋窝淋巴结超声图像