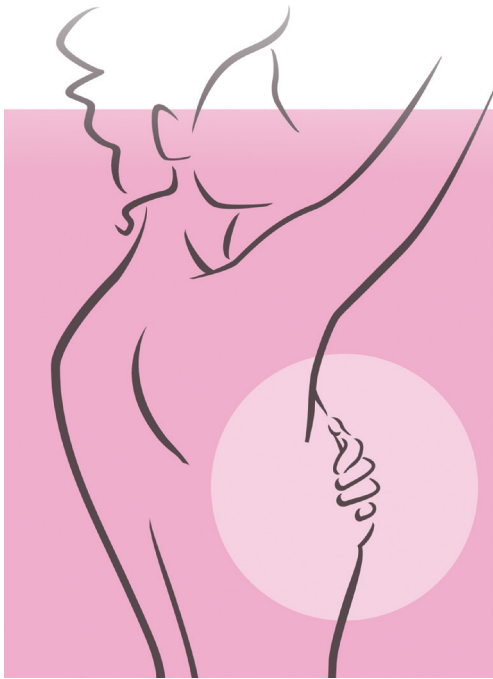


乳腺癌新辅助治疗临床试验

病理完全缓解能否作为替代终点？

近年来，无论是作为一种管理策略，还是一种研究手段，乳腺癌新辅助治疗备受人们关注。除了可使不可切除肿瘤病变降期、提高保乳率等已明确的获益外，研究者还发现，新辅助治疗对研发新药有一些潜在优势。术前治疗为体内评估药效学标志物进而评估生物学效应提供机会，使新药在更敏感、未经治疗的人群中测试成为可能。此外，早期疗效替代指标，如病理完全缓解（pCR）和残余肿瘤负荷，可提供长期预后相关的近似指标，从而潜在地缩短找到有效辅助治疗的时间。

美国宾夕法尼亚大学、俄亥俄州立大学综合癌症中心的 Julia White 和 Angela DeMichele 指出，在看到新辅助治疗优势的同时，人们也注意到了优化研究数据及其整合入标准治疗方面的挑战。新辅助治疗临床试验的合适终点是什么？何时可将临床试验结果应用于标准全身治疗？新辅助治疗及相关试验对局部手术和放疗手段及结果有何影响？随着人们对乳腺癌亚型的生物学和自然史的理解，以及术前治疗的不断应用，这些争议持续不断。（Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015;35:e17）



要点

☆新辅助全身治疗可改善手术效果，是转化研究和临床试验的平台。

☆理想情况下，从新辅助治疗试验获得的新疗法会有病理完全缓解、无事件生存和总生存上获益。

☆通过新辅助治疗降期，可使更多女性接受保乳治疗，即乳房肿瘤切除术和放疗。

☆在新辅助治疗后选择的合适患者中，保乳治疗的局部疗效预期与乳房切除术相当。

☆在接受新辅助治疗的临床Ⅲ期（T₃₋₄、N₂₋₃）患者中，行乳房切除术术后放疗获益最大。

☆对于新辅助治疗后病变降期为病理上淋巴结阴性的患者，行局部治疗的必要性在不断变化，相关临床试验正在进行。

新辅助治疗临床试验的合适终点是什么？

目前在新辅助临床试验中，人们对 pCR 作为替代指标有极大热情。这是因为一些随机试验中，获得病理缓解者相比未获得病理缓解者，复发率较低；当在乳腺癌受体亚组内评估时，其预后更好。随后，美国 FDA 的荟萃分析界定了 pCR 与非 pCR 预后组的无事件生存（EFS）差异，表明 HR 阴性 / HER2 阳性和三阴性亚组总 pCR 率和预后差异最高。

在新疗法临床试验中，pCR 作为替代指标，其也必须是一个预测指标。因此人们推测，接受研究性治疗的患者 pCR 率增加或与事件发生率 [EFS，总生存（OS）] 后续改善超越对照组相关。FDA 荟萃分析没能证明临床试验中存在这种关联。作者谨慎指出，这并不排除这种关联存在的可能性。

NOAH 试验中，患

者随机接受术前蒽环类 / 紫杉类方案联合或不联合曲妥珠单抗。结果表明，曲妥珠单抗显著提高 pCR 率，随后改善 EFS。NSABP B-31 / NCCTG 9831 试验显示了随后转化的曲妥珠单抗获益，无病生存（DFS）绝对改善 12%。

这些研究支持 pCR 在 HER2 阳性疾病中是很好的替代预测指标，但 NeoALTTO 和 ALTTO 试验报道时，pCR 相关争论再掀波澜。

NeoALTTO 试验显示，与接受曲妥珠单抗组相比，接受曲妥珠单抗和拉帕替尼组 pCR 率显著增高（51.3% 与 29.5%），但两组 EFS 无显著差异。界标分析显示，与未获得 pCR 者相比，获得 pCR 者 3 年 EFS 和 OS 显著改善，pCR 保持有预后意义。同样地，ALTTO 试验未能显示曲妥珠单抗联合拉

帕替尼组相比曲妥珠单抗组有 DFS 获益。

鉴于这些结果，应放弃将 pCR 视为新辅助试验的替代预测指标吗？

这些试验设计的局限可能导致结论错误。因此，有几个问题须考虑。首先，因为 NeoALTTO 试验化疗方案中蒽环类于术后给予，pCR 率比较则仅与紫杉烷和靶向治疗的差异相关。但这可能夸大拉帕替尼的影响，因为蒽环类是公认有效治疗 HER2 阳性疾病的药物，NeoALTTO 试验中术后给予该药有损 pCR 预测生存终点的能力。其次，NeoALTTO 和 ALTTO 试验设计差异也可能影响 ALTTO 未能显示 DFS 获益。ALTTO 相比 NeoALTTO 试验，患者更可能是淋巴结阴性或雌激素受体阳性疾病，以致总的事件发生率较低。此外，ALTTO 试验所取

得 HR 将由 FDA 荟萃分析预测，并在随后的统计分析中呈现。荟萃分析表明，HER2 阳性乳腺癌达 pCR 者相比未达 pCR 者 EFS 的 HR 为 0.39，复发风险降低 61%。NeoALTTO 试验显示，曲妥珠单抗联合拉帕替尼组相比曲妥单抗组，pCR 率升高 20%。

未来，pCR 仍可能为新辅助试验的合适终点，但要求试验设计使其能准确评估 pCR，以选择最有前景的药物进行验证性试验。首先，所有化疗药物应术前给予。其次，手术时残留病灶病理评估，须使用 FDA 推荐的消除乳房全部浸润性癌和腋窝淋巴结的规则。第三，新辅助试验和随后的辅助试验化疗计划需相同，术后治疗如放疗变化差异极小。最后，后续验证性Ⅲ期临床试验应足够把握 EFS HR，其将由 pCR 提高进行预测。

新辅助治疗对局部治疗和放疗有何影响？

乳腺癌新辅助全身治疗的广泛应用带来双重影响，即取得重要获益，同时引起乳腺癌局部治疗联合放疗方面的争议。新辅助治疗的一个优势是，使更多乳腺癌女性接受保乳治疗，即乳房肿块切除术和放疗。尽管对于接受新辅助治疗与术后辅助治疗的患者，其保乳治疗后乳腺内复发率相似，但是有些最初适于行乳腺癌切除术的患者在新辅助治疗后不愿意接受保乳治疗。

NSABP B-18 临床试验发现，与最初适于行保乳术的患者相比，最初适于行乳房切除术、经新辅助治疗后可行保乳治疗的患者乳腺内复发率较高（9.9% 与 15.7%）。最近更多研究

发现，对于最初适于行乳房切除术的女性，其局部复发模式与肿块大、分期和评分高所致的生物侵袭性更强相关，而不是因为新辅助治疗降期后接受保乳治疗。

目前，越来越多的文献支持，不论年龄、亚型及最初是否适合行乳房切除术，经新辅助治疗获得降期后，行保乳治疗效果可与乳房切除术相媲美。

随着新型新辅助治疗药物的使用，使一些乳腺癌患者获得较高的病理缓解率，更多局部晚期乳腺癌患者安全、可行地接受保乳治疗。另一方面，新辅助全身治疗越来越多地使用，为这种情况下乳房切除术后放疗的最佳使用带来很大的争议和辩论。

结语

对于经临床试验识别更佳治疗策略、评估新药疗效、改善患者局部预后，新辅助治疗提供很多机会。但是，只有临床试验设计具有合适的研究终点、样本大小和患者人群时，才能完全把握这些机会。pCR 可作为一个近似替代终点，能加速识别有前景的新疗法的过程，但准确预测有意义、长期预后的能力尚未明确。需开展更多工作以明确特定乳腺癌人群中 pCR 增加的幅度，其可改善患者的 EFS，进而能找到最有效的药物，并进行验证性试验。在此期间，pCR 增加可加快使患者受益的新药物或包含现有药物的新疗法的审批。但必须权衡这些近似获益与毒性及这些药物潜在影响预后的治疗效果。

（编译 辛迪）

何时将新辅助临床试验结果整合入标准全身治疗？

何时临床医生应实施新药的新辅助策略？在确定潜在获益是否大于风险时，毒性发挥着关键作用。

举例讲，对于三阴性乳腺癌患者，是否应添加卡铂或贝伐珠单抗到基于蒽环类 / 紫杉类的新辅助化疗中？三阴性乳腺癌经标准治疗的 pCR 率通常在 35%~40%，未获得 pCR 患者预后较差。铂类似物已

被证明对 BRCA 突变型乳腺癌有很高的治疗活性。一些小型辅助试验显示，对于 BRCA 突变者，将卡铂加入基于蒽环类 / 紫杉类方案中，pCR 高于预期（>70%）。

Ⅱ期随机试验在未经选择的局部晚期三阴性乳腺癌患者中评估该治疗策略。结果显示，卡铂加入标准化疗方案显著提

高 pCR 率，从 41% 升至 54%。一些其他研究也显示，加入卡铂的方案使临床淋巴结阳性转为病理淋巴结阴性的患者比例，以及转为适合保乳治疗的比例增加。

但是，这些获益需要付出代价。卡铂组严重不良事件（定义为任何意想不到的 3 级或以上毒性，或需要住院治疗或手术干

预的毒性）更多，包括发热性中性粒细胞减少、重度恶心、呕吐和脱水。卡铂组患者更可能错过两剂或以上的紫杉醇，紫杉醇需减少更多剂量，20% 患者无法完成所有计划的多柔比星 / 环磷酰胺剂量。

可见，对于三阴性乳腺癌，将卡铂加入标准新辅助化疗的风险 / 效益是复杂的。