

扩大乳腺癌新辅助化疗适应证有争议

把控适应证并优化治疗策略 才能提高乳腺癌患者的生存预后

关联
阅读
全文
扫一扫

医师报讯（融媒体记者 秦苗）现阶段，新辅助化疗作为乳腺癌系统性治疗的重要组成部分，在逐渐形成各项共识的同时也引发适应证和治疗策略的争议。主要在其适应证界定方面，存在盲目遵从临床试验的结果，而忽视新辅助化疗在临床实践中的真正目的。业界在乳腺癌新辅助化疗的争议主要针对适应证的界定和新辅助化疗方案的选择这两方面时常困扰临床医师。

来自复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科邵志敏教授团队对以上问题发表见解，他们认为，在治疗策略方面，应根据不同乳腺癌分子分型进行差异性选择，以新辅助化疗的疗效为导向，筛选早期疗效欠佳的人群，改进化疗策略或及早进行局部治疗。精准医学的发展能够促进药物的开发，帮助个体化制定新辅助化疗方案。厘清乳腺癌新辅助化疗争议点，才能把控适应证并优化治疗策略，进一步提高乳腺癌患者的生存预后。



邵志敏 教授

新辅助化疗适应证的界定

目前，国内外临床指南和共识对乳腺癌新辅助化疗适应证的界定仍以局部治疗为目的，认为新辅助化疗适用于Ⅱ期以上有保乳、保腋窝等要求的患者或局部晚期不可手术的患者。然而，随着新辅助化疗各项临床试验入组了大量早期可手术患者，有观点则认为，新辅助化疗能够获取肿瘤对化疗药物的敏感性，指导后续辅助治疗，因此，应扩大新辅助化疗适应证。应当指出，对所有可手术的乳腺癌患者均直接实施手术，或对全部有辅助化疗指证的患者均进行新辅助化疗，注意，这两个观点都是片面的。

不可盲目扩大适应证

诚然，乳腺癌新辅助化疗的临床试验具有放大效应，能够更快的到达临床终点，从而带来快速、放大的差异，获得更多阳性的试验结果，对药物的发展有积极意义。但是，乳腺癌新辅助化疗的临床试验和临床实践存在诸多方面的差异，不应将两者

画上等号而扩大临床适应证。

乳腺癌新辅助化疗临床试验和临床实践的不同点主要体现在以下四点：

（1）目的不同：临床试验的目的是通过考量整体患者在新辅助后肿瘤缓解的比例，比较出更优的治疗方案，而临床实践更关注个体患者在治疗后的实际的生存获益；（2）人群不同：入选临床试验早期的患者的比例高，有较高的保乳意愿；（3）治疗与管理模式不同：临床试验采取全程规范管理，完善影像学 and 病理学评估，患者依从性较好，能完成规范的新辅助化疗流程，而目前国内外的临床实践缺乏规范的疗效评估，且患者流动性大，新辅助化疗的流程容易被干扰或中断；（4）药物可及性不同：临床试验中靶向药物可及性好，可以追求最大疗效，而临床实践中靶向药可及性差，患者经济负担较重。

不提高生存获益

The CTNeoBMata 分

析提示，经过新辅助化疗获得病理完全缓解（pCR）的乳腺癌患者，相比于使用同样方案未获得 pCR 的患者有更好的预后。据此，部分观点认为新辅助化疗能够使部分患者达到 pCR 从而提高预后。而实际上，新辅助化疗知识筛选出了对化疗敏感的部分患者，获得 pCR 的患者也能够术后辅助化疗中显著获益。目前尚无证据证实新辅助化疗相比辅助化疗能够改善患者生存。

新辅助化疗不是首推

尽管 Create-X 和 KATHERINE 研究以临床需求为导向，是一种可行的治疗策略，但在我国目前临床实践中，新辅助化疗仍不适用于所有需要辅助化疗的患者。一方面，这些临床研究的获益人群主要有三阴性和 HER2 阳性患者。药物种类也仅限于卡培他滨和 T-DM1，不足以将该临床研究的策略推广至所有乳腺癌亚型的患者，尤其是 Luminal 型的患者。另一方面，相

对于辅助化疗全程中需进行多周期影像学 and 病理学的全面评估，才能帮助临床医生判定新辅助化疗的疗效。但是在我国目前的临床工作中，许多医院评估并不完善，若仅追求疗效而将新辅助化疗应用于所有需要辅助化疗的患者，则难以达到预期的治疗效果。

安全性需要审慎把控

EBCTCG 研究显示，新辅助化疗能够获得更高的局部复发率，21% 的新辅助化疗患者和 16% 的辅助化疗患者在 15 年后出现局部复发。除了降期保乳，降期保腋窝也是乳腺癌新辅助化疗患者的目的之一。

综上所述，尽管新辅助临床试验在快速探索化疗方案效果等方面具有显著的优势，也取得了令人振奋的疗效和生存数据，但目前仍不足以体现新辅助相比辅助化疗在早期可手术乳腺癌患者中的优势。相反，新辅助化疗不提高患者的生存预后。

乳新辅助化疗策略的优化

为了改善乳腺癌患者的预后，临床医生在新辅助化疗时常面临着治疗策略的选择，针对不同病理分型的患者，该如何有针对性地制定新辅助化疗策略？对于早期疗效不佳的患者，应根据疗效更换化疗方案，还是尽早终止新辅助化疗进行局部治疗？如何在精准医学技术的指导下进一步优化新辅助化疗策略？这一系列关于新辅助策

略的问题引起广泛的讨论与争议。

对于新辅助化疗疗效不佳的患者，进一步更换、增加化疗是可行的，然而强化的化疗无需限定于新辅助治疗阶段，因为无论在新辅助还是辅助阶段强化的化疗都可以改善患者预后。针对部分早期新辅助化疗效果欠佳的患者，应该定期随访评价，把握局部治疗时机，尽早开展局部治疗。

1

基于分子分型的新辅助化疗策略：分子分型的差异化选择：在精准医学的背景下，乳腺癌分子分型不仅与新辅助化疗的方案相关，也决定了不同治疗方案的敏感性和患者的与预后。对于不同分子分型的乳腺癌，病理完全缓解的预后意义不一致且有局限性。

2

基于疗效评估的新辅助化疗策略：关注 non-pCR 人群：根据各类分子分型制定规范的新辅助化疗周期，降低肿瘤负荷进而达到 pCR。而为了提高整体患者的生存预后，更应该早期筛选并关注新辅助化疗后 non-pCR 的人群。只有针对这部分人群优化治疗策略，才能够提高整体人群的生存，而可供选择的思路包括改变化疗方案和尽早实施局部治疗。

亚洲前列腺癌有四个关键特征

▲复旦大学附属肿瘤医院 叶定伟



叶定伟 教授

亚洲国家前列腺癌患者发病人数比美国发病人数低，在大部分亚洲国家往往被认为是小癌种，然而像中国这样的亚洲国家，前列腺癌死亡人数却是美国的两倍，造成的社会危害甚至高于美国这种前列腺癌大国。

此外，亚洲人群基因组学数据匮乏，在人口占比 60% 的背景下，已发表的基因组学研究数据仅占 11%。因此，搞清楚亚洲前列腺癌的疾病特点以及造成巨大生存率差异的背后原因，是改善这一困境的关键。

随着亚洲及中国多个团队研究受到国际学界广泛关注，复旦肿瘤泌尿作为首次受邀的中国团队，在《Nature Reviews Urology》综述了亚洲前列

腺癌近 30 年来的流行病学变迁，阐明了亚洲前列腺癌患者区别于欧美前列腺癌患者的疾病特点及深层次原因，并展望了未来的发展方向，开启了前列腺癌的亚洲时刻。

前列腺癌流行病学新发现

我们调研了既往 30 多年来全球前列腺癌流行病学数据，发现亚洲前列腺癌患者的 4 个关键特征：（1）亚洲前列腺癌发病率显著低于欧美国家，经济社会发展水平

越高的国家，前列腺癌发病率相对越高；（2）高脂高蛋白饮食、吸烟、酗酒、超重与肥胖是亚洲人群患前列腺癌的高风险因素，而进食果蔬、绿茶、咖啡及体育运动是保护性因素；（3）亚洲前列腺癌死亡率 / 发病率比值显著高于全球平均水平，经济社会发展水平越高的国家，前列腺癌死亡率 / 发病率比值越低；（4）进行前列腺癌筛查的亚洲国家，前列腺癌患者远处转移比例显著降低，总生存

率同步升高。

基因组学特征有显著差异

在基因组学研究的人群多样性显著不足，尤其是亚洲人群基因组学数据匮乏的大背景下，团队对亚洲前列腺癌的分子变化分析总结，发现亚洲前列腺癌与欧美前列腺癌在分子层面存在巨大差异。

譬如，ERG 融合事件、SPOP 突变、FOXA1 突变均是导致前列腺癌发生的重要驱动因素，然而欧美

患者 ERG 融合突变率约为 50%，东亚人群 ERG 融合突变率仅为 15% 左右；反之，亚洲人群 SPOP 突变率则是欧美前列腺癌患者的两倍（14% 与 7%），FOXA1 突变更显著高于欧美患者（41% 与 3.5%）；东亚人群 PTEN 缺失事件显著低于欧美人群（10% 与 40%）。

这些发现提示，亚洲前列腺癌与欧美前列腺癌本质并不相同，不能照搬欧美数据对亚洲患者进行诊疗。