

ABC SG-14 研究结果

比较可手术乳腺癌患者接受6周期与3周期表柔比星+多西他赛联合粒细胞集落刺激因子新辅助化疗的pCR

研究背景

- 不能保乳的乳腺癌患者,接受新辅助化疗后,保乳率提高到50%-70%。

乳腺癌新辅助化疗新的重要意义—增加保乳机会

研究背景

- 既往文献显示：
 - 蒽环类：pCR 10%—15%，
 - 蒽环+紫杉类：pCR 15%—25%.
- ABCSG 研究：
 - CMF 28天方案：pCR 仅3.4%。
 - EPI/DOCE: pCR 14%，中位疗程数5个（3—8）。

研究背景

- **NSABP B-18和B-27的亚组分析：**
 - 术前**4**个疗程**AC**化疗，达到**pCR**患者，总生存时间显著延长。
 - 原发肿瘤**pCR**可以作为全身微小转移灶**pCR**的替代指标。

没有证据表明新辅助化疗能够使患者生存受益。

ABC SG-14 研究设计

延长术前化疗时间疗程数可能会提高pCR

入组标准

- 组织学活检证实为乳腺癌的患者
- 临床肿瘤分期
 - T_{1-T4 a-c}
 - N_±
 - M₀
 - I-III期
- N=292

- 表柔比星
75mg/m² (D1)
- 多西他赛
75mg/m² (D1)
- 粒细胞集落刺激因子
(D3-10)
- 21D/周期, (ED+D)

随机
分组

3周期

6周期

主要终点

- 乳腺肿瘤病理完全缓解率
- ## 次要终点
- 淋巴结转移
 - 保乳手术率

研究方法

- 手术包括乳腺改良根治术+腋窝淋巴结清扫或保乳术+腋窝淋巴结清扫。最少8个淋巴结和乳腺肿瘤的无瘤边界需要报告。
- 病理完全缓解：pCR：乳腺术后标本没有浸润性癌成分（yT0 或 yDCIS）
- 术后28天后，辅助化疗由主管医师决定。

研究方法

疗效评价：

- 患者应在每个疗程第一天行体检
- 3疗程后（两组）和6疗程后（治疗组）
 - 行患侧乳腺片和乳腺超声检查
 - 末次化疗后的2-4周内进行手术

治疗中**PD**，需接受救援手术，不再进行二线化疗。

患者资料

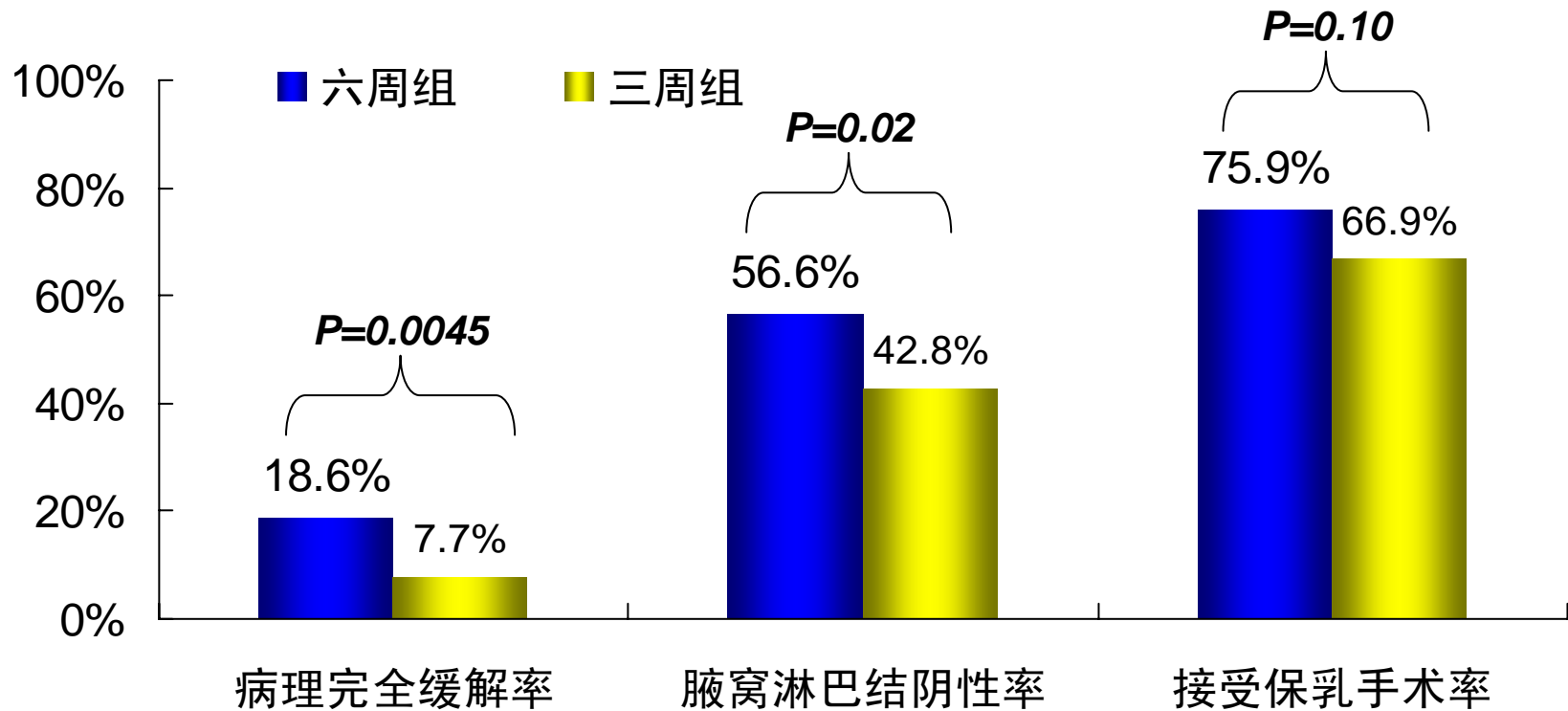
- 入组时间：**1999—2002**，**292**例入组，**288**例可以评价疗效。
- 两组病例资料均衡（年龄，月经状态，肿瘤分期，淋巴结状态，**HR**，**HER2**，组织分级）。

Table 1. Patients Characteristics

| Characteristic | Three Cycles of ED+G (n = 143) | | Six Cycles of ED+G (n = 145) | |
|-------------------------|-----------------------------------|------|---------------------------------|------|
| | No. of Patients | % | No. of Patients | % |
| Age, years | | | | |
| Median | 50 | | 49 | |
| Range | 30-70 | | 27-70 | |
| Menopausal status | | | | |
| Premenopausal | 84 | 58.7 | 83 | 57.2 |
| Postmenopausal | 59 | 41.3 | 62 | 42.8 |
| Tumor stage | | | | |
| T1 | 36 | 25.2 | 40 | 27.6 |
| T2 | 90 | 62.9 | 92 | 63.5 |
| T3 | 12 | 8.4 | 7 | 4.8 |
| T4 | 5 | 3.5 | 6 | 4.1 |
| Clinical nodal stage | | | | |
| Negative | 86 | 60.1 | 81 | 55.9 |
| Positive | 57 | 39.9 | 64 | 44.1 |
| Hormone receptor status | | | | |
| Positive | 96 | 67.1 | 97 | 66.9 |
| Negative | 47 | 32.9 | 48 | 33.1 |
| HER2 status | | | | |
| Negative | 109 | 76.2 | 110 | 75.8 |
| Positive | 29 | 20.3 | 31 | 21.4 |
| Not determinable | 5 | 3.5 | 4 | 2.8 |
| Grade | | | | |
| 1-2 | 80 | 56.0 | 84 | 57.9 |
| 3 | 56 | 39.1 | 56 | 38.6 |
| Not determinable | 7 | 4.9 | 5 | 3.5 |

Abbreviations: ED+G, epirubicin and docetaxel plus granulocyte colony-stimulating factor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2.

ABCESG-14 研究结果与结论



结论

- 前瞻性临床研究显示：新辅助化疗后pCR患者有更高的生存机会。
- **ABC SG-14**显示：
 - 6疗程比3疗程pCR增加几乎两倍(esp: HR-, HER2+)
 - 不良反应可以耐受
 - **ED**方案用于新辅助化疗时术前6疗程可以成为标准方案。

同时应用**G-CSF**.

MA.17研究

乳腺原发肿瘤**ER**和**PR**状态与来曲唑
后续强化辅助治疗疗效的关系

加拿大国立癌症研究院临床试验组

研究背景

- **TAM**在乳腺癌辅助治疗的荟萃分析：
 - 减少乳腺癌复发**41%**
 - 减少乳腺癌死亡**34%**
 - 临床获益与年龄、月经状态或既往化疗方案无关
 - **5年TAM**优于**2—3年**，但是超过**5年**不再获益，**TAM5年**曾经是金标准。

研究背景

- 完成5年TAM治疗后：
 - 复发风险—从第5年的15% \longrightarrow 第15年的33%
 - 死亡风险—从第5年的8.3% \longrightarrow 第15年的26%
 - N-的低危病人10年复发风险 8%—9%

延长内分泌治疗有必要

研究背景

- 第3代AIs在转移性乳腺癌优于TAM,在新辅助治疗也是如此。
- Anastrozole和exemestane已经完成初始或者换药临床研究，证实对早期乳腺癌辅助治疗效果优于TAM5年。
- Letrozole也已经完成了后续强化的临床研究（MA17）。

研究背景

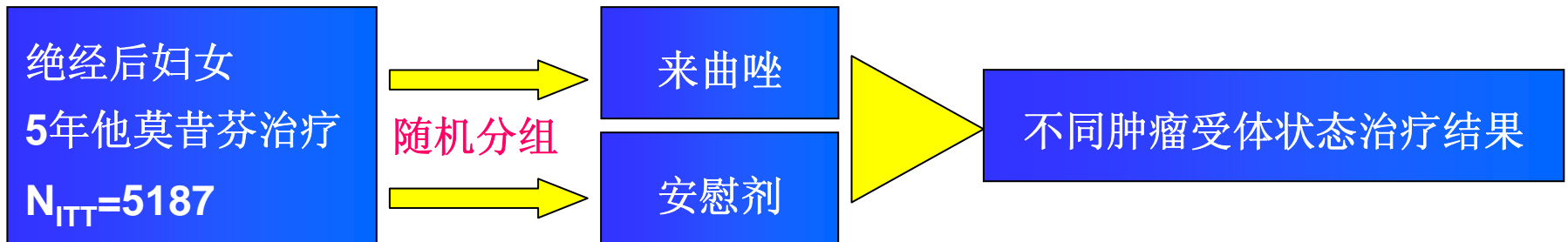
MA-17主要研究TAM5年后LET5年与安慰剂对照的疗效与安全性，中位随访30个月时，LET显著改善DFS(减少风险42%, $P=.00004$)和淋巴结阳性患者群的OS(HR 0.61, $P=0.04$).

研究背景

- 本研究为MA-17回顾性分析，根据ER/PR状态分析DFS,DDFS和OS
- 研究根据：
 - AIs优于TAM可能的机理：AIs更强的抑制雌激素水平；没有类雌激素作用；肿瘤分子特征如HER2基因扩增，可能影响TAM类雌激素作用的程度。
 - PR是乳腺癌重要标志，它的表达是雌激素依赖性的，它的存在与否，提示ER信号传导机制是否完整。
 - ATAC/ARNO 95发现ANA 对ER+PR-优于ER+PR+.

LET在TAM后的内分泌治疗的疗效，与激素受体表达是否有关？

MA.17 研究设计



ITT: 意向治疗人群; DFS: 无疾病生存期; DDFS: 无远处复发时间; OS: 总生存期
ER: 雌激素受体; PgR: 孕激素受体

MA.17 研究亚组分析

| DFS | 风险比 | 95%CI | P |
|----------|------|-----------|------|
| ER+/PgR+ | 0.49 | 0.36-0.67 | 0.02 |
| ER+/PgR- | 1.21 | 0.63-2.34 | |
| DDFS | 风险比 | 95%CI | P |
| ER+/PgR+ | 0.53 | 0.35-0.80 | 0.06 |
| ER+/PgR- | 1.25 | 0.56-2.80 | |
| OS | 风险比 | 95%CI | P |
| ER+/PgR+ | 0.58 | 0.37-0.90 | 0.09 |
| ER+/PgR- | 1.52 | 0.54-4.30 | |

Table 2. Comparison of HRs for DFS From Clinical Trials of Aromatase Inhibitors^{11,14,21}

| Subgroup | MA.17 | | | IES | | | BIG 1-98 | | | ATAC | | |
|----------|------------------|------|--------------|------------------|------|--------------|------------------|------|--------------|------------------|------|--------------|
| | All Patients (%) | HR | 95% CI | All Patients (%) | HR | 95% CI | All Patients (%) | HR | 95% CI | All Patients (%) | HR | 95% CI |
| ER+/PgR+ | 73 | 0.49 | 0.36 to 0.67 | 55 | 0.66 | 0.51 to 0.87 | 63 | 0.84 | 0.69 to 1.03 | 61 | 0.84 | 0.69 to 1.02 |
| ER+/PgR- | 12 | 1.21 | 0.63 to 2.34 | 15 | 0.58 | 0.38 to 0.90 | 20 | 0.83 | 0.62 to 1.10 | 15 | 0.43 | 0.31 to 0.61 |

Abbreviations: HR, hazard ratio; DFS, disease-free survival; IES, Intergroup Exemestane Study; BIG, Breast International Group; ATAC, Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination; ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor.

MA.17 研究结果

- 接受来曲唑治疗的**ER+/PgR+**亚组患者**DFS**、**DDFS**、**OS**均有获益，而且在**DFS**方面显著优于**ER+/PR-**的患者。
- 提示来曲唑在**ER** 功能完整的患者中作用更大
- 苯受体亚组与疗效关系的分析，没有对**HR**进行中心确认，其结果 仅提供临床研究思路，不提倡作为临床治疗的决策。

高危可手术乳腺癌患者剂量密集型辅助 化疗与大剂量辅助化疗的比较研究： 美国西南肿瘤组/组间III期研究9623

研究背景

- 辅助治疗改善局限性乳腺癌手术后的生存
 - 联合化疗减少乳腺癌复发风险**23%**，特别是淋巴结阳性和年轻患者
 - 蒽环类和紫杉类的临床应用更进一步提高了疗效
 - 乳腺癌仍然是淋巴结阳性患者的主要死亡原因
 - 需要更加有效的治疗

研究背景

研究设计的依据I:

- 乳腺癌化疗药物存在量效关系
- 造血干细胞支持下高剂量化疗（**AHPCT**）对淋巴瘤有治愈作用
- **AHPCT**被广泛应用于乳腺癌临床研究。
- 尽管多个研究显示部分亚组获益，但是没有证据显示患者的生存获益。

研究背景

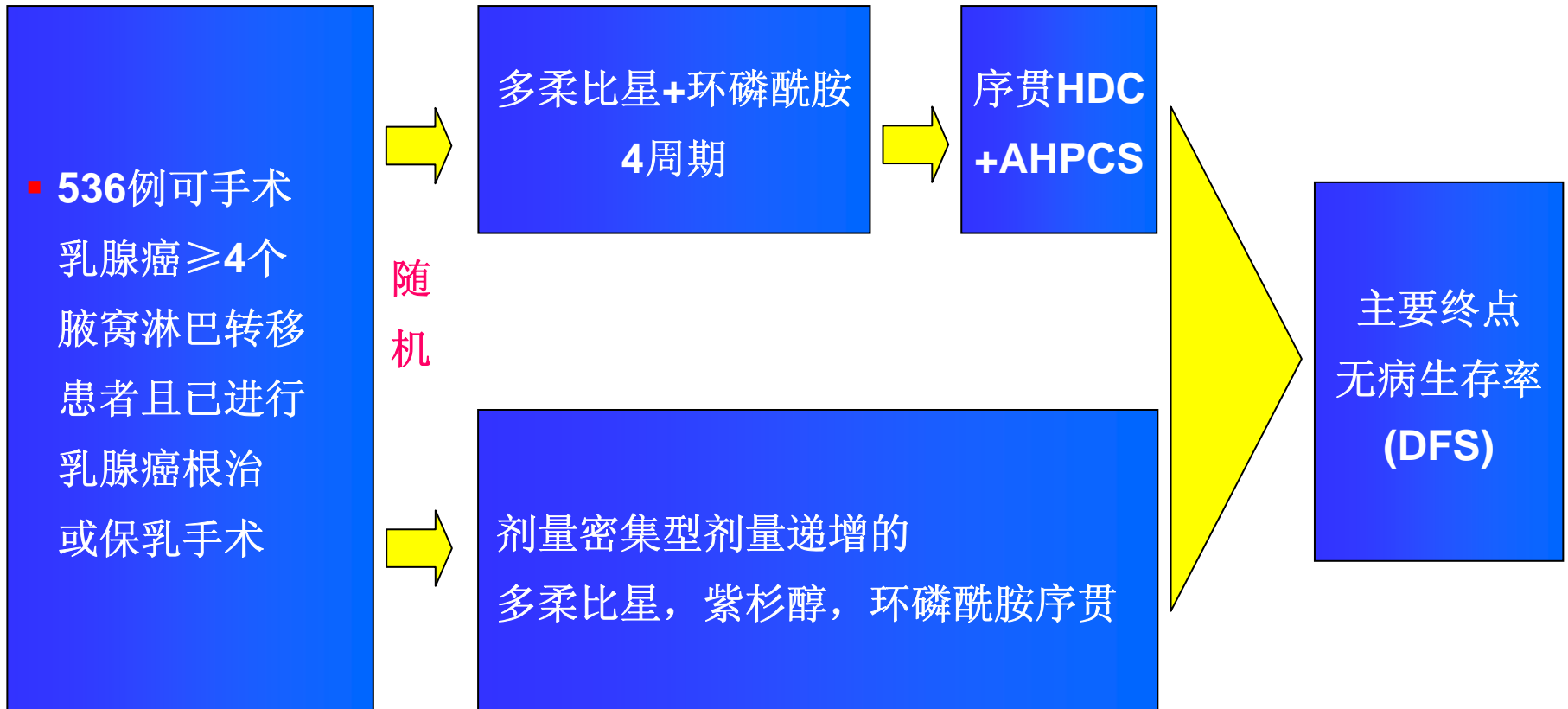
- 研究设计的依据II:
 - 乳腺癌化疗药物最佳给药模式:
 - 序贯给药和缩短给药间隔细胞杀伤作用更大（密集化疗**Dose dense**）
 - **Phase II** 研究显示更好的**DFS**.

美国西南肿瘤组/组间III期研究9623

研究目的：

比较标准剂量化疗序贯**AHPCT**和强化的高密度化疗的疗效和安全性。

美国西南肿瘤组/组间III期研究9623设计



HDC: 大剂量化疗

AHPCS: 自体造血干细胞支持治疗

化疗方案

Table 1. Treatment by Study Arm

| Agent | Dose | Route | Schedule |
|---------------------|---------------------------|----------|---|
| Arm 1: A-T-C | | | |
| Doxorubicin | 80 mg/m ² | IV, 1 h* | Days 1, 15, 29 |
| Paclitaxel | 200 mg/m ² | IV, 24 h | Days 43, 57, 71 |
| Cyclophosphamide | 3 g/m ² | IV, 1 h | Days 85, 99, 113 |
| G-CSF | 5 μg/kg | SC | Days 3-10, 17-24, 31-38, 45-52, 59-66, 73-80, 87-94, 101-108, 115-122 |
| Ciprofloxacin | 500 mg/bid | Oral | Same as G-CSF |
| Arm 2: AC-HD | | | |
| Doxorubicin | 80 mg/m ² | IV, 1 h* | Days 1, 22, 43, 64 |
| Cyclophosphamide | 600 mg/m ² | IV, 1 h | Days 1, 22, 43, 64 |
| Stamp I | | | |
| Cyclophosphamide | 1.875 g/m ² /d | IV, 1 h | Days -6, -5, -4 |
| Cisplatin | 55 mg/m ² /d | IV, 24 h | Days -6, -5, -4 |
| Carmustine | 600 mg/m ² | IV, 2 h | Day -3 |
| Stamp V | | | |
| Cyclophosphamide | 1.5 g/m ² /d | IV, 24 h | Days -7, -6, -5, -4 |
| Carboplatin | 200 mg/m ² /d | IV, 24 h | Days -7, -6, -5, -4 |
| Thiotepa | 125 mg/m ² /d | IV, 24 h | Days -7, -6, -5, -4 |

Abbreviations: A-T-C, sequential doxorubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide; IV, intravenously; h, hours; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; SC subcutaneously; AC-HD, doxorubicin and cyclophosphamide followed by high-dose chemotherapy.

*Doxorubicin as a bolus (over 15 minutes) was permitted at the discretion of the investigator.

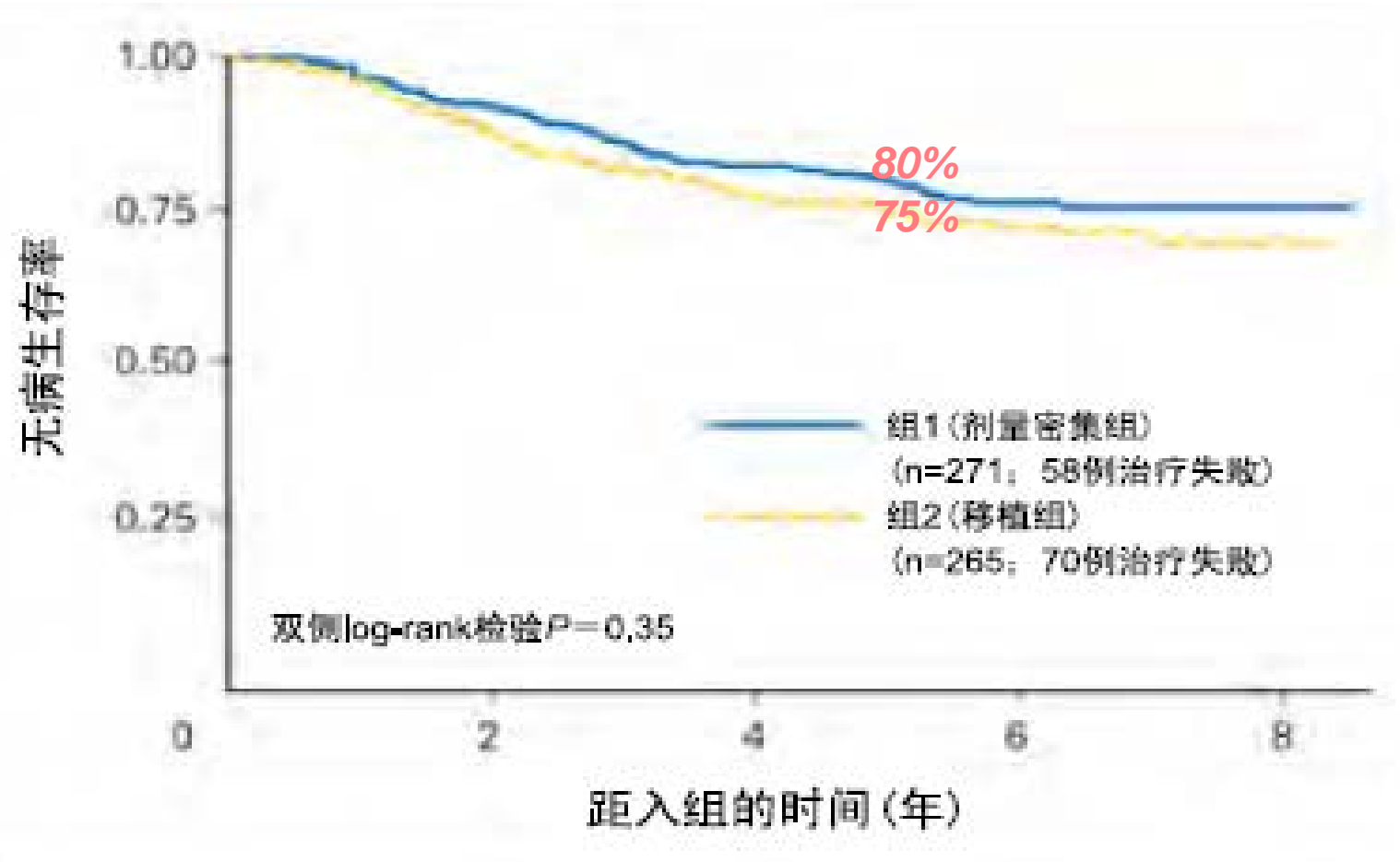
Table 2. Patient Characteristics by Treatment Group

| Characteristic | % | | Total (N = 536) |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| | Arm 1: A-T-C (n = 271) | Arm 2: AC-HD (n = 265) | |
| Age, years | | | |
| < 40 | 21 | 27 | 24 |
| 40-49 | 45 | 45 | 45 |
| 50-59 | 29 | 24 | 26 |
| 60+ | 5 | 3 | 4 |
| ER/PgR | | | |
| Positive | 61 | 71 | 66 |
| Negative | 31 | 22 | 26 |
| Unknown | 8 | 7 | 8 |
| Initial surgery | | | |
| Mastectomy + no RT | 28 | 28 | 28 |
| Mastectomy + RT | 45 | 45 | 45 |
| BCT + RT | 27 | 26 | 26 |
| Menopausal status | | | |
| Premenopausal | 64 | 72 | 68 |
| Postmenopausal | 26 | 20 | 23 |
| Other | 10 | 8 | 9 |
| Nodal status (N2) | | | |
| Yes | 8 | 7 | 8 |
| No | 92 | 93 | 92 |
| Tumor size (T3) | | | |
| Yes | 17 | 22 | 20 |
| No | 83 | 78 | 80 |

Abbreviations: A-T-C, sequential doxorubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide; AC-HD, doxorubicin and cyclophosphamide followed by high-dose chemotherapy; ER/PgR, estrogen/progesterone receptor; RT, radiation therapy; BCT, breast-conserving therapy.

美国西南肿瘤组/组间III期研究9623结果

中位随访70个月及5年无病生存



美国西南肿瘤组/组间III期研究9623结果

中位随访70个月及5年生存

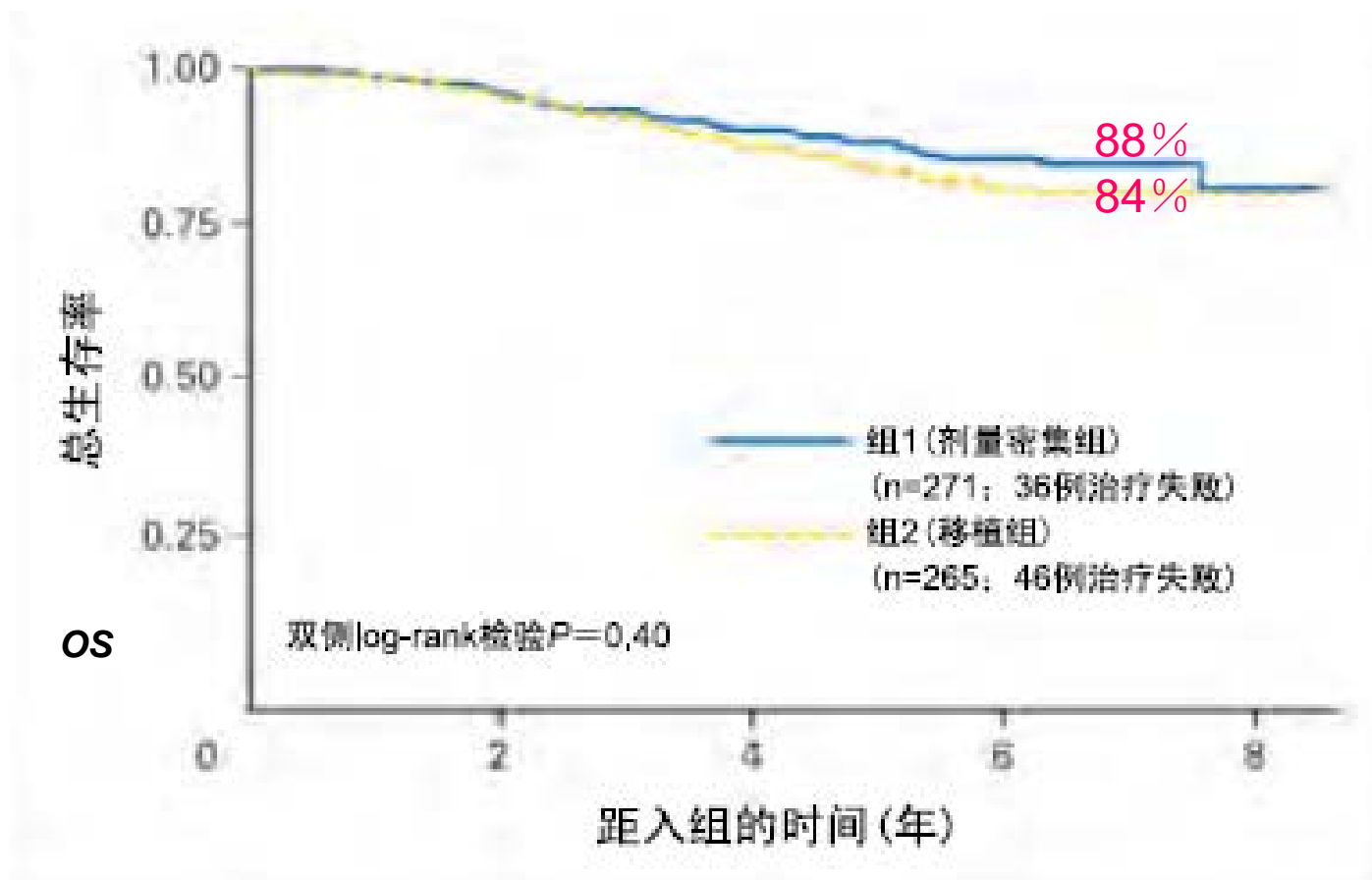


Table 3. Percentage of Patients Experiencing Major Toxicity During Treatment

| Toxicity | Arm 1 (A-T-C) | | Arm 2 (AC-HD) | | | |
|----------------------|------------------------------------|---------|---------------------------------|---------|---------------------------------|---------|
| | A-T-C (268 assessable patients) | | AC (263 assessable patients) | | HD (226 assessable patients) | |
| | Grade 3 | Grade 4 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 3 | Grade 4 |
| Anemia | 33 | 9 | 11 | <1 | 36 | 1 |
| Leukopenia | 11 | 52 | 41 | 35 | 2 | 88 |
| Lymphopenia | 58 | 0 | 45 | 0 | 75 | 0 |
| Neutropenia | 9 | 50 | 17 | 57 | 9 | 75 |
| PRBC transfusion | 19 | 0 | 6 | 0 | 23 | 0 |
| Platelet transfusion | 3 | <1 | <1 | <1 | 27 | <1 |
| Thrombocytopenia | 24 | 2 | 15 | 2 | 49 | 36 |
| Diarrhea | 3 | 0 | 2 | 0 | 9 | <1 |
| Fatigue | 14 | <1 | 3 | 0 | 3 | <1 |
| Febrile neutropenia | 10 | 1 | 8 | <1 | 34 | <1 |
| Infection | 13 | <1 | 8 | 1 | 21 | 0 |
| Mucositis | 6 | 1 | 5 | 2 | 11 | 2 |
| Nausea | 15 | 0 | 12 | 0 | 19 | 0 |
| Sensory neuropathy | 5 | <1 | 0 | 0 | <1 | 0 |
| Vomiting | 9 | 1 | 9 | 2 | 7 | <1 |

NOTE. Major toxicity is defined as Grade 3 or 4 toxicity occurring $\geq 5\%$ of patients in at least one study arm.

Abbreviations: A-T-C, sequential doxorubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide; AC-HD, doxorubicin and cyclophosphamide followed by high-dose chemotherapy; PRBC, packed red blood cells.

Arm 1例死于心脏毒性，arm 2理死于ARDS，2例死于移植中（HVOD和肺炎）

美国西南肿瘤组/组间III期研究9623结论

- 未证实**HDC**联合**AHPCS**移植方案优于剂量密集型剂量递增的辅助化疗
- 两组风险比没有显著性差异，但移植组的毒性反应增多，可能预后较差
- **50**岁以下的年轻患者**DFS**和**OS**没有获得改善。

提高剂量方案终结

- 过去类似研究是以蒽环类方案做对照，显示改善EFS/DFS。但是没有用紫杉类方案做对照。
- 本研究不排除AC加上**HDC联合AHPCS**可能获益
 - **Arm2d 5年生存75%.**
 - **CALGB9344 : AC组，5年生存只有65%。**
- 当前各种紫杉类辅助化疗方案较之蒽环类改善疗效的作用都要比**HDC联合AHPCS**要好。
- **CTX/ADR**剂量累加已经证实不增加疗效，所以**DD-DE**不可能优于传统剂量的**CALGB9741**。作者不推荐**DD-DE**方案

辅助化疗研究新思路

- 紫杉醇每周或每两周方案优于每3周方案
- Metronomic方案：
 - 缩短化疗药物给药间隔可能提高抗肿瘤血管生成作用
 - CTX/ADR+/-5-FU治疗高危淋巴结阳性乳腺癌5年EFS86%
- 进行中的临床研究
 - SWOG0021: CTX/ADR (Metronomic)-每周紫杉醇 VS 相同方案，双周给药。

- 最大耐受剂量化疗在乳腺癌辅助治疗的时代已经终结。
- 改善疗效的出路：更有效的化疗药物，分子靶点药物，更好的所要方案，更有效的预测因素应用

谢谢！

综 述

浸润性乳腺癌术前治疗： 可手术乳腺癌全身治疗和病理评价

术前化疗

- 局部晚期乳腺癌、炎性乳腺癌：
 - 提高疗效增加手术和放疗机会
- 可手术乳腺癌(Milan等研究):
 - 使手术降级，保乳手术增加

可手术乳腺癌术前化疗VS术后化疗

- 第一代临床研究重要发现：
 - 有效率高
 - 手术降级，保乳率提高
 - 术前化疗不影响手术和放疗
 - **DFS/OS**相同
 - **ORR**与**DFS/OS**相关。

•术前或术后化疗的死亡，肿瘤进展和远处转移相等，术前化疗局部复发率稍高。

•术前化疗使全身肿瘤提早暴露于化疗可能的优势尚未经大样本，随机对照研究证实。

可手术乳腺癌术前化疗VS术后化疗

- 第二代术前化疗（Taxane或Dose dense）
 - **NSABP B-27:**
 - 术前**AC-DOCE** 提高**pCR**，**无DFS/OS**获益
 - 术前**AC-DOCE**与**AC-手术-DOCE** 那个更好？

术前化疗加上紫杉类确实提高**pCR**，但是没有改善**DFS/OS**.

根据术前化疗疗效指导术后治疗

- 疗效监测
 - 检测乳腺肿瘤和腋窝淋巴结的变化，重点关注肿瘤进展。
- 根据疗效选择化疗方案
 - Gepartrio Trial: TEC × 2
 - SD: 继续TEC × 4或改NX, pCR都很低 5%-6%.
 - Aberdeen Trial: CAVP × 4
 - CR/PR: CVAP × 4, pCR 15.4%
 - Doce × 4, pCR 30.8%(且DFS/OS改善)
 - PD/SD: Doce × 4, pCR 2%

- 两个试验都根据疗效（敏感/抗药）分组为继续原方案或转换新方案，
 - 有效患者转换方案提高pCR，且改善DFS/OS.
- 病人在新辅助化疗中进展，应该更换方案，或者采用手术等局部治疗手段。

完成术前化疗后肿瘤残留的继续化疗

- 术后根据肿瘤生物学特征内分泌或者赫赛丁治疗是常规
- 术后肿瘤未达到CR，是否需要继续化疗没有结论
- MD.Anderson：术后肿瘤残留>1cm继续CAVP或改VLB/MTX/CF,两组没有区别。
- 临床实践常见问题，鼓励参加临床研究。

病人的选择和多学科处理

- 适合化疗的病人都适合术前化疗。
- 肿瘤小且淋巴结阴性的患者首先确定是否需要化疗。
- 术前化疗不影响手术方式的选择时，应该首选手术
- 化疗方案根据风险类型选择
- 多学科在化疗前讨论病情和治疗中评价疗效
- 没有全面病理分期：
 - pCR预测生存？
 - 手术和放疗医师面临的挑战：恰当手术边界，腋窝淋巴结清扫，放射定位的标准化？

病理学评价

- 治疗前评价
 - 空心针活检
- 术后病理评价
 - 化疗前放置夹子，即便准备乳腺癌全切除
 - 瘤床全面检查
 - 病理报告：yTNM。

pCR的临床意义

- 临床研究最令人感兴趣的研究目的
 - 预后好，复发风险低，甚至显示生存改善
 - pCR标准容易统一
- pCR定义：乳腺和淋巴结都没有残留的浸润性癌，原位癌可以。
- 是术前化疗生存获益的指标。
 - 肿瘤大小，类型（导管>小叶）； ER->ER+； 组织分级（低>高）
HER2/Basal样>Luminal;预测pCR
- pCR也可能复发，非pCR也不一定复发。
 - 其对ER-,HER2-DFS/OS的预测作用最好。
 - 不能当作新的试验目的来确定临床方案
 - 需要更好的研究终点。