

# 行业指导原则

病理学完全缓解作为终点指标用于支持高风险早期乳腺癌  
新辅助治疗加速审批

美国卫生与公众服务部

美国食品药品监督管理局

药品审评和研究中心 (CDER)

2014年10月

临床/医疗

---

# 行业指导原则

病理学完全缓解用于评估高风险早期乳腺癌新辅助治疗：作为终点  
指标支持加速审批

可从以下部门获取其他副本：

通讯办公室，药物信息科

药品审评和研究中心

美国食品和药品监督管理局

10903 New Hampshire Ave., Bldg. 51, rm. 2201

Silver Spring, MD 20993-0002

电话：301-796-3400；传真：301-847-8714；Email：druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

美国卫生与公众服务部

美国食品和药品监督管理局

药品审评和研究中心（CDER）

2014年10月

临床/医疗

## 目录

I. 引言 .....	1
II. 背景 .....	2
A. 新辅助疗法基本原理 .....	2
B. 加速批准法规 .....	3
III. 新辅助疗法试验终点 .....	4
IV. 临床试验设计和统计学考虑 .....	6
A. 采用病理学完全缓解作为新辅助疗法试验中替代终点的原理 .....	6
B. 新辅助疗法的试验设计 .....	8
1. 旨在支持加速批准的临床试验 .....	8
2. 结果评估 .....	9
3. 验证和描述临床获益的临床试验（确证性试验） .....	11
4. 选择研发策略：单个试验模型与多个试验模型 .....	12
5. 术后局部和全身治疗 .....	13
C. 支持加速批准的新辅助疗法乳腺癌试验的患者人群 .....	14
D. 药品安全性特征 .....	15
E. 关于病理标准操作规程的建议 .....	16
V. 可能对药物开发带来的不良影响 .....	17
VI. 指导原则的实施 .....	18
参考文献及推荐书目 .....	20

## 行业指导原则<sup>1</sup>

### 病理学完全缓解用于评估高风险早期乳腺癌新辅助治疗：作为终点指标支持加速审批

本指南代表食品药品监督管理局（FDA）关于这一主题的最新见解。本指南不为任何人建立或赋予任何权利，也不对 FDA 或公众具有约束力。如果其他方法能够满足适用法律、法规的要求，您可以使用其他方法。如果您希望就一种替代方法进行讨论，请与负责执行本指南的 FDA 工作人员联系。如果您不能确定相应的 FDA 工作人员，请拨打本指南标题页所列的相应电话号码。

## I. 引言

本指导原则旨在协助申请者设计试验，支持药品和生物制品用于乳腺癌新辅助疗法（术前）的上市批准<sup>2</sup>。本指导原则的主要讨论采用乳腺癌的病理学完全缓解（pathological complete response, pCR）作为潜在终点，用以支持产品的加速审批（药品：21 CFR part 314, subpart H；生物制品：21 CFR part 601, subpart E）。该指导原则的目的为：

- 描述从注册角度可接受的病理学完全缓解定义
- 简要总结目前已知的病理学完全缓解与预后的关系
- 描述采用病理学完全缓解来预测临床获益时，可能被接受的试验设计和患者人群
- 为用以确证临床获益并支持将加速审批转化为常规审批的临床试验设计策略提供指导。

<sup>1</sup>本指导原则由美国食品药品监督管理局的药品审评和研究中心（CDER）的血液学和抗肿瘤药品办公室管辖的乳腺癌和妇科肿瘤学组编制。

<sup>2</sup>术语药品和全身治疗指由 CDER 监管的药品和生物制品。

## 包含不具约束力的建议

本指导原则不适用于乳腺癌新辅助内分泌治疗的试验，也不适用于病理学完全缓解作为终点支持非乳腺癌肿瘤治疗药物的批准。本指导原则主要介绍处于早期研发阶段的有前景的乳腺癌治疗药物加速批准的潜在途径。同时也为以下情形提供了备选的开发途径，例如在乳腺癌或其他肿瘤适应症上既往已有大量临床数据的药物，正在开展乳腺癌辅助治疗随机临床试验的药物或在早期乳腺癌临床试验中观察到显著疗效的药物。申请者若希望取得乳腺癌新辅助疗法适应症时，应尽早咨询FDA有关研发策略的事宜。

本指导原则所使用的特定术语和短语定义如下：

- *早期乳腺癌*，指不伴远处转移的浸润性乳腺癌（即美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）I - III期）
- *高风险*，指尽管使用最佳的现代局部和全身辅助治疗，仍具有远处复发和死亡高风险的早期乳腺癌患者
- *新辅助* 和 *术前* 可互换使用，均指在乳房肿瘤切除术或乳房切除术前所进行的用于降低乳腺癌复发风险的全身治疗
- 早期乳腺癌患者人群中的 *临床获益* 指无事件生存期（Event-free survival, EFS）、无病生存期（Disease-free survival, DFS）和总生存期（Overall survival, OS）的临床和统计学显著改善

FDA的指导性文件（包括本指导原则）不具有法律强制性责任。相反，指导原则描述机构当前对该问题的想法，应仅将其作为建议，除非引用了具体的法规或法令要求。FDA指导原则中的*应该*指建议或推荐，而非要求。

## II. 背景

### A. 新辅助疗法基本原理

乳腺癌全身辅助疗法（例如，用于降低乳腺癌复发风险的药物）以前是在乳腺手术后应用。术前或*新辅助* 全身化疗，以前仅用于局部晚期乳腺癌患者，目标是使大范围乳腺癌能够手术，但现在该疗法已经越来越普遍。基于若干原因，考虑应用新辅助化疗治疗早期乳腺癌。术前化疗可以令部分原本需要进行乳房切除患者的保留乳房，也可能会提高保乳患者的美容效果。术前化疗还能够实时评价肿瘤治疗效果，以便终止无效疗法。此外，患者对新辅助疗法的反应可提供预后信息，这些信息作为传统预后数据的进一步补充，例如初始分级、肿瘤等级以及雌激素受体（ER）、孕激素受体（PR）和人表皮生长因子受

体2（HER2）状态。最后，新辅助疗法给研究者提供独特机会，考察在术前全身治疗后，活检至乳腺手术这段时间内组织、成像和其他生物标志物的变化。

一项荟萃分析共纳入约4000名患者，涉及9项旨在对比新辅助疗法与辅助化疗或内分泌疗法的试验，该荟萃分析未发现任何证据表明全身辅助疗法和手术治疗的顺序会改变远处疾病复发或总生存（Mauri等人，2005）。值得注意的是，相比于接受术后辅助疗法的患者，接受新辅助疗法的患者中，局部复发的风险更高，这是由于在一些新辅助疗法临床试验中对确定的局部治疗的遗漏（Mauri等人，2005）。假设将提供明确局部治疗，对于早期乳腺癌患者，可选择使用术前全身疗法替代标准术后全身疗法；而且用于新辅助疗法的新药的研发和上市是值得追求的目标。

## **B. 加速批准法规**

FDA的加速批准法规旨在促进用于治疗严重或危及生命疾病的、与现有治疗手段相比具有显著临床优势的药物治疗。尽管在过去几十年内，乳腺癌的辅助全身疗法不断进步，但仍明显不能满足早期乳腺癌患者中一部分高风险或预后不良患者的医疗需求。为这部分人群开发高效的新药亦是FDA的工作重点。我们希望将病理学完全缓解作为新辅助疗法加速批准的终点可以鼓励企业创新、加快用于治疗高风险早期乳腺癌创新疗法的开发。

2012年美国食品药品监督管理局安全和创新法案修订，联邦食品、药品和化妆品法（FD&C法案）第506（c）部分，21 U.S.C. 356（b）中规定：

FDA可能授予加速批准“...基于以下决定，考虑到严重程度、罕见性或疾病患病率以及替代治疗的可用性或缺乏，该产品对于可能预测临床获益的某替代终点有效，或该产品对于某个可以提早（早于不可逆的发病和死亡率）获得的临床终点有效，且该临床终点非常有可能预测不可逆发病率或死亡率的影响，或预测其他临床获益。”

## 包含不具约束力的建议

本指导原则的第IV.B.1部分：支持加速批准的临床试验，讨论了支持加速批准的试验设计策略。加速批准法规中进一步规定：<sup>3</sup>

若不确定替代终点与临床获益的关系，或不确定所观察到的临床获益与最终结局的关系，申请者需进一步研究药物以核实，并说明其临床获益，然后才能进行该部分的批准。上市后研究通常为已经开展的研究。若需进行此类研究，实施过程中须有足够和良好的对照。申请者在进行任何此类研究时需注意这点。<sup>4</sup>

本指导原则的第IV.B.3部分：验证并说明临床获益的临床试验（确证性试验），讨论试验设计，以验证并说明临床获益，这类试验通常被称为确证性试验。

### III. 新辅助疗法试验终点

众多乳腺癌新辅助疗法全身治疗试验中，已采用病理学完全缓解作为终点。然而，迄今为止，还未统一定义病理学完全缓解，这使得新辅助疗法临床试验数据的报告和解释具有一定的挑战性。例如，一些研究者将病理学完全缓解定义为，新辅助化疗后无原位癌和浸润性癌，而其他人将其定义为，新辅助疗法化疗后无浸润性癌。一些研究者将病理学完全缓解定义为，明确手术时乳房和局部淋巴结处无残留癌，而其他人将其定义为，乳房完全缓解而不考虑腋下淋巴结（Buzdar等人，2005；von Minckwitz等人，2010；Bear等人，2006；Wolmark等人，2001）。此外，新辅助疗法试验中采用各种病理学完全缓解来描述相似病理结果（Kuroi等人，2006）。

意识到深入了解新辅助疗法临床试验终点对于设计和解释临床试验数据从而支持加速批准的必要性，FDA成立了‘乳腺癌新辅助疗法协作试验（CTneoBC）’工作组。原始数据来自大规模新辅助疗法试验中所纳入的近13000名患者，这些试验均有明确定义的病理学完全缓解并进行了长期随访，包括来自美国和其它国家的临床试验。FDA利用这些数据进行汇总分析，以评估病理学完全缓解和长期结果之间的关系（Cortazar等人，2012）。FDA比较了三个最常用的病理学完全缓解定义（ypT0/ TiS（乳房处无浸润性癌），ypT0/Tis

---

<sup>3</sup>见 21 CFR 314.510。

<sup>4</sup> 见对用于治疗严重疾病的药物和生物制品加快审批计划，第 VII.D 部分，行业指导原则。我们会定期更新指南。为确保您拥有最新版本的指南，核对 FDA 药品指导网页 <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

## 包含不具约束力的建议

ypN0（乳房和腋下淋巴结处无浸润性癌）和 ypT0ypN0（乳房和腋下淋巴结处无浸润性和原位癌）及其与长期患者的结果的关系。不足为奇的是，病理学完全缓解定义越严格，平均病理学完全缓解率越低：汇总分析所包括的试验显示分别为22%、18%和13%。新辅助疗法治疗后的淋巴结浸润与复发和死亡的风险增加相关，而原位残留导管癌没有预后价值。因此，我们认为试验设计中可采用以下两个病理学完全缓解定义中的任何一个，以申请美国上市批准：

1. **病理学完全缓解 (pCR)** 定义为：完成新辅助疗法全身治疗后，对完整切除乳腺标本和所有采样区域淋巴结进行苏木精和伊红染色评价时，无残留浸润性癌（即当前AJCC分期系统中的ypT0/Tis ypN0）

或

2. **病理学完全缓解 (pCR)** 定义为：完成新辅助疗法全身治疗后，对完整切除乳腺标本和所有采样区域淋巴结进行苏木精和伊红染色评价时，无残留的浸润性癌和原位癌（即当前AJCC分期系统中的ypT0 ypN0）

这些定义反映了不断发展的腋下手术管理模式。前哨淋巴结阳性的乳腺癌患者可能不需进行腋窝淋巴结清扫（Axillary Lymph Node Dissection，ALND），其他阳性淋巴结结果可能不会影响其局部和全身治疗。预计在未来的临床试验中，可能不会强制对所有前哨淋巴结阳性的患者进行腋窝淋巴结清扫。为了主动解决这个问题，建议使用病理学完全缓解标准定义中的采样区域淋巴结。这些定义允许腋下手术方法的灵活性，但也反映了新辅助治疗后任何残留浸润性癌预示着预后较差。鉴于主要终点包括腋下的病理状态以及组间腋窝淋巴结清扫的不平衡可能会混淆对病理学完全缓解的解释，方案中应明确列出腋下手术评估算法，并且在试验开始前与FDA讨论。

根据定义，新辅助治疗试验中所有患者在随机入组时应患有浸润性癌，支持常规批准的长期临床获益终点应为EFS或OS。出于注册目的，我们建议EFS定义为从随机入组直至发生以下任何事件：导致不能手术的疾病进展、局部或远处复发或任何原因导致的死亡。关于确证性的辅助治疗试验，患者在随机入组时不患疾病，支持常规批准的长期临床获益终点应为DFS或OS。

#### IV. 临床试验设计和统计学考虑

我们强烈鼓励申请者与血液学和肿瘤学产品办公室召开会议，对旨在支持加速批准的所有新辅助疗法临床试验设计进行讨论。

##### A. 采用病理学完全缓解作为新辅助疗法试验中替代终点的原理

过去，用于乳腺癌治疗的新药多从转移性肿瘤开始开发并获得批准，这部分患者的预期中位总生存期常为2年或2年以下。在完成转移性肿瘤适应症的研发和批准之后，开展支持辅助（术后）适应症的试验，这些试验周期明显更长。对于很多患者，现有的乳腺癌辅助疗法可有效延缓或避免复发，因此，支持辅助治疗药物的批准通常需要大样本和长时间随访的随机试验以证明DFS或OS间有足够的差异。因此，从药物用于转移性乳腺癌3期临床试验开始至其获得批准用于辅助人群，需要十年或更长时间。

乳腺癌辅助疗法的疗效已非常完善，然而即便接受现有最佳的辅助疗法，某些乳腺癌患者亚群仍具有较高的复发和死亡风险。遗憾的是，用于这些患者的创新术后全身疗法只能通过耗时多年的临床试验进行评估，且在辅助治疗中无潜在疗效的早期标志物。与此相反，当全身疗法用于术前治疗时，可在开始研究药物治疗的数月内评估非常可能预测临床获益的病理学完全缓解终点。我们相信，相比于传统的乳腺癌药物开发，使用病理学完全缓解作为终点支持新辅助疗法的加速批准，将有助于在明显更短的时间内解决高危人群未满足的医疗需求。

比较术前或术后给予同一治疗的新辅助疗法随机试验结果显示，接受术前全身治疗的早期乳腺癌患者中，病理学完全缓解可预测长期结果。美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组（National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project，NSABP）B-18试验比较了4个周期的多柔比星+环磷酰胺（AC）的术前和术后给药，术前接受AC治疗组中，在16年的随访时，达到病理学完全缓解的患者相比于未达到病理学完全缓解的患者，死亡风险明显降低（风险比（HR）0.32， $P < 0.0001$ ）（Rastogi等人，2008）。NSABP B-27试验比较术前AC给药基础上增加术前或术后多西他赛，达到病理学完全缓解的患者相比未达到病理学完全缓解的患者，OS明显改善（风险比= 0.33， $P < 0.0001$ ）（Bear等人，2006）。

对14项比较术前与术后化疗的试验进行Cochrane荟萃分析，该分析共纳入5500例患者，中位随访时间为18至124个月，结果显示，达到病理学完全缓解的

### 包含不具约束力的建议

患者相比手术时仍具有残留肿瘤的患者，其死亡风险降低近一半（风险比0.48；95%置信区间（CI）0.33，0.69）（van der Hage等人，2007）。同样，在CTneoBC汇总分析（pooled analysis）中，与存在残留浸润性癌的患者相比，达到病理学完全缓解的患者（即定义为乳房和腋窝淋巴结处无浸润性癌（ypT0/ Tis ypN0））的死亡风险显著下降（风险比= 0.36；95%置信区间为0.31，0.42）（Cortazar等人，2012）。

这类分析通常被称为应答者分析（responder analysis），一个重要的局限性为，其比较两个亚群之间的结果（例如，达到和未达到病理学完全缓解的患者），而不考虑治疗分配。此类数据提供了患者层面的信息，提示接受术前治疗后浸润性肿瘤完全清除的患者预后更好，但在试验层面下，这些数据不一定能确定治疗组之间的病理学完全缓解差异可预测长期结果。当考虑整体意向治疗人群时，有些能够体现组间病理学完全缓解率差异的试验却未能体现组间DFS的显著差异（Kaufmann等人，2006）。CTneoBC汇总分析在试验水平下，未发现治疗组间病理学完全缓解率差异幅度与EFS或OS之间的相关性（Cortazar等人，2012）。对此存在各种可能解释。在汇总分析所纳入的试验中，除了一项比较各种细胞毒性疗法的试验外，其他试验均招募异质性患者人群。因此，在所纳入的试验中，治疗组间病理学完全缓解率绝对差值的范围为1%到20%，然而，除了新辅助疗法赫赛汀试验（Neoadjuvant Herceptin, NOAH）外，其他试验中病理学完全缓解率绝对差值均不大于10%（Cortazar等人，2012）。

NOAH试验为汇总分析中唯一招募同质性较高患者人群的试验，患者接受针对特定乳腺癌亚型的靶向治疗；在该试验中，具有高风险、HER2阳性的局部晚期或炎性乳腺癌患者随机分配至术前化疗加曲妥珠单抗治疗组（然后完成整1年的辅助曲妥珠单抗治疗）以及单独术前化疗的相同方案组。与单独化疗组相比，曲妥珠单抗组的病理学完全缓解率加倍（38%对比19%， $P = 0.001$ ）。研究组的病理学完全缓解和长期结果之间的关系受到术后使用曲妥珠单抗的干扰，即便如此，在3.2年的中位随访时，曲妥珠单抗组和单独化疗组的3年EFS分别为71%和56%（风险比0.58，调整后 $P = 0.013$ ）。OS不存在具有统计学意义的差异，但曲妥珠单抗组死亡人数更少（18对比26；风险比0.62）（Gianni等人，2010）。

同样，在一项未纳入汇总分析的较小规模试验中，由于病理学完全缓解率

## 包含不具约束力的建议

的优效性，数据监测委员会提早终止该试验。该试验中，HER2阳性、可手术的乳腺癌患者被随机分配至术前化疗联合或不联合曲妥珠单抗治疗组。单独化疗组的病理学完全缓解率为25%，相比之下，曲妥珠单抗组的病理学完全缓解率为67%（Buzdar等人，2005）。在3年的中位随访时，原42名患者中，仅3名患者疾病复发，其中一人已经死亡。所有事件均发生在单用化疗组（Buzdar等人，2007）。

鉴于达到病理学完全缓解的个体患者生存率得到实质性改善，相比于单用标准疗法，新制剂能明显提高整体意向治疗人群中病理学完全缓解率，且可能带来EFS或OS长期改善。虽然对于不同的乳腺癌亚型，能够真正改善EFS或OS所需要的病理学完全缓解率改善程度可能有所不同，但那些仅能中等程度提高病理学完全缓解率的疗法不太可能改善任何乳腺癌亚型的长期结果。需强调的是，为支持注册批准而开展的乳腺癌新辅助疗法试验的分析应在整个意向治疗人群中进行，比较两治疗组的病理学完全缓解率和长期结果，而不是仅限于实现病理学完全缓解的患者，因为这是按随机入组后的结局确定的一个非随机患者子集。

## B. 新辅助疗法的试验设计

### 1. 旨在支持加速批准的临床试验

支持加速批准的临床试验应该为一项旨在证明优效性的随机对照试验。首选比较研究药物联合标准辅助治疗与单用标准辅助治疗的添加治疗试验设计。

- **随机、对照试验**

为了有效评估研究药物的疗效，旨在支持高危早期乳腺癌新辅助疗法加速批准的试验应该为随机、对照试验。接受新辅助疗法治疗的患者中，对于达到和未达到病理学完全缓解的患者间肿瘤生物学差异仍知之甚少，有些研究者对在非随机试验中利用病理学完全缓解作为终点评价研究药物表示担忧。我们也有此担忧。单组试验中的高病理学完全缓解率可反映所招募患者的肿瘤生物学特征、所用研究药物的疗效、常规疗法用作新辅助疗法一部分的疗效，或最有可能是所有上述的综合结果。

- **优效性设计**

用作上市批准的新辅助疗法临床试验应旨在证明优效性。非劣效性设计的

## 包含不具约束力的建议

目的为证明某研究药物的疗效与已确定的治疗疗效类似。更确切地说，非劣效性试验的目的是证明研究药物与对照组疗效差别不大于一定比例，该数值称为非劣效性界值。

在肿瘤治疗研究中，若某种新药对生存率的影响与标准疗法可比，但其毒性更低，则非劣效性设计为最常用的设计。提出采用病理学完全缓解支持加速批准的理由为，部分乳腺癌患者尽管接受目前最佳治疗，仍具有相当大的远处转移和死亡风险，FDA正在寻求加快研发对这部分患者的长期结果具有显著疗效的药物。对于正在开发的药物预计不会改善此类患者的疗效，甚至可能会导致疗效降低，则该途径不适合这类疗法的研发。此外，尽管病理学完全缓解对于个别患者具有预后价值，但病理学完全缓解和长期结果之间的关系尚未在试验水平下得到证实。直至进行此验证，尚不清楚如何选择适当的病理学完全缓解率非劣效性界限。出于这两个原因，我们认为非劣效性设计此时不适于采用病理学完全缓解作为加速批准终点的新辅助疗法试验。

### • 加载设计 (Add-on design)

许多早期乳腺癌患者，包括在首次确诊时被确定为高风险的患者，经目前可用的疗法能够治愈，但目前更早采用全身治疗（即术前）对生存率的改善似乎不存在优势（Mauri等人，2005）。因此，我们认为，首选的随机试验设计为加载试验设计，该设计将标准辅助疗法与相同疗法基础上加用研究药物进行比较。该设计保证了高风险患者有机会接受可能具有治愈疗效的标准有效治疗，并能够观察到研究药物的独立作用。若基于研究药物的毒性，可以对研究者和患者设盲，则首选设计为双盲、安慰剂对照设计。

如前文所述，该指导原则主要介绍支持加速审批的途径，关注那些处于早期研发阶段的有前景的乳腺癌治疗药物。对于在乳腺癌或其他肿瘤适应症上既往已有大量临床数据的药物，其正在开展乳腺癌辅助治疗随机临床试验，或其在早期乳腺癌临床试验中观察到显著疗效，对于此类药物其它途径也可接受。例如，一个药物已经有大量的历史数据支持其用于乳腺癌治疗方面的活性，在某些情况下，直接对比术前标准辅助疗法与术前接受研究药物治疗（例如，研究组不包括标准治疗）的随机优效性试验也可代替加载试验设计。该建议属于例外情况，应事先与FDA进行讨论。

## 2. 结果评估

### 包含不具约束力的建议

在所有情况下，判读手术标本以评估病理学完全缓解的病理学家对于治疗分配应该是盲的。我们建议，向研究病理学家提供概要性说明，该说明包括对试验的一般概述，并包括一份声明：病理学家对治疗组设盲。该说明还应包括主要临床、影像学及手术结果，包括肿瘤原始大小及位置、存在或不存在多灶性、术前淋巴结浸润程度、乳房或淋巴结中的定位夹数量、激素和HER2受体状态、钙化灶的存在（如存在）以及手术类型的描述或示意图。本概要性说明的目的是避免病理学家需要参阅可能导致其对治疗组意外揭盲的临床说明和其他文件。统计分析应使用全意向治疗人群，比较治疗组之间的病理学完全缓解率和EFS或OS。

虽然在不同中心和地理区域，识别和评估腋窝淋巴结的操作可能不同，但在特定试验中应对淋巴结评估的性质和时间标准化，以避免混淆主要终点。我们建议，在进行任何术前全身治疗前，对任何临床或X线检查中可疑淋巴结进行腋窝超声和治疗前细针针吸或活检。应在进行全身性治疗前，将所有浸润淋巴结采用金属指示剂或采用其他标准方法标记，以确保手术时这些淋巴结会被清除。

对于拟用于美国注册开展的试验，我们强烈建议，在进行手术时，采用双蓝色染料和放射性同位素示踪物进行前哨淋巴结活检，且尽可能切除至少两个淋巴结（Boughey等人，2012；Kuehn等人，2012）。对于全球临床试验，若有些地区通常在进行全身性治疗前评估前哨淋巴结，随机化需进行分层。研究方案中应对有腋窝淋巴结转移的患者进行腋窝淋巴结清扫术提供指南。最后，研究方案应说明应在什么情况下进行腋窝淋巴结细胞角蛋白染色，并陈述如何按照主要终点将有孤立肿瘤细胞的患者进行分类。

我们在此提醒，患者在新辅助治疗后在乳房或腋窝处未剩余任何可触及的肿瘤（即达到临床完全缓解（cCR）的患者），然而在乳房手术时经病理检测发现残留的浸润性乳腺癌，这种情况是很常见的（von Minckwitz等人，2001）。因此，不应认为达到临床完全缓解的患者已经达到病理学完全缓解。该观察结果强调，接受术前全身疗法治的所有患者需接受标准局部治疗。对于拟支持注册申报的新辅助疗法临床试验应规定，所有患者在完成新辅助全身治疗时必须接受与现行护理标准一致的乳房肿瘤切除术和放射治疗，或乳房切除术（联合或不联合乳房切除术后放疗）（Davidson 2005）。

### 3. 验证和描述临床获益的临床试验（确证性试验）

对于以病理学完全缓解作为主要终点的试验获得加速批准的药物，为了验证和描述该药物的临床获益，确证性试验应证明EFS、DFS和OS的改善具有临床意义和统计学显著性提高。在加速批准时，确证性试验应正在进行中。一种可接受的方法，称为单个试验模型，是指对招募到用于支持加速批准随机新辅助治疗试验患者进行随访，直至EFS或OS数据成熟。使用该方法，可将单一的、实施良好的随机试验（若该试验具有充分的检验效能，并且其结果具有足够的说服力）作为加速和常规批准的基础，节省药物研发的时间和资源，并且使患者更快获得治疗高风险早期乳腺癌的高度有效的疗法。申请者应计划持续收集长期安全性数据并将其提供给FDA，以快速识别并管理严重的安全性信号。

我们认识到，单项大规模新辅助疗法试验（设计并提供检验效能以证明病理学完全缓解率和EFS或OS改善）或许能够检测出具有统计学意义但不具临床意义的病理学完全缓解差异。在这种情况下，应预先设定用于评估的病理学完全缓解统计分析计划，根据申请者对产生EFS或OS临床和统计学意义的差异所需的组间病理学完全缓解率的最佳估计，来计算该分析计划的目标效应强度。应在进行任何疗效分析（包括病理学完全缓解分析）之前，所有患者应已纳入试验。虽然可以进行EFS和/或OS中期分析，应尽量避免进行病理学完全缓解中期疗效分析，其可能会影响试验完成入组的能力。关于病理学完全缓解终点的无效中期分析（interim analysis for futility）是可接受的。

若单个试验旨在满足上述两个目的，统计分析计划应包括控制主要终点(pCR)的假阳性率(I类错误)的计划以支持加速批准，以及控制主要终点(EFS或OS)假阳性率的计划以支持常规批准。因为EFS或OS的改善程度可能小于病理学完全缓解率的改善程度，统计分析计划应合理分配用于控制所有试验目标的总假阳性率(I类错误)，从而使得更多显著性水平( $\alpha$ )被分配到对临床获益直接测量的比较(即EFS或OS)，较小部分显著性水平被分配到病理学完全缓解终点。

另一种研发方法，称为多个试验模型，开展单独的试验支持加速批准和常规批准。在该模型中，申请者进行一项或多项新辅助疗法随机试验用于支持加速批准，这些试验的检验效能能够检测组间病理学完全缓解率绝对改善。随后进行更大规模的试验，在新辅助疗法或辅助治疗中进行这些试验，且其检验效

能够检测EFS（新辅助疗法）、DFS（辅助疗法）和/或OS（任一种疾病背景），利用这些试验确认临床获益，并为常规批准提供基础。

#### 4. 选择研发策略：单个试验模型与多个试验模型

如图1中所示，单个试验模型与多个试验模型均具有优点和缺点。单个试验应具有病理学完全缓解和EFS或OS检验效能，从而需要更大的样本量。这使得在初始批准时就能更好的估计治疗效果，并获取更多早期患者人群中的安全性数据——更充分描述药物毒性。进行病理学完全缓解分析时已经完成入组，因此单一试验模型也避免了进行分开的确证性试验的可行性问题。此外，相比于设计、实施和分析分开的试验的情况，这将能够更早获得长期结果数据，从而加快向常规批准的转化，或者临床获益未经证实，这将加快乳腺癌适应症的撤销。单个试验模型的缺点包括，可能使大量患者暴露于更低效和/或毒性更大的疗法；相比于多个试验，单个试验需等待更长时间才能获得美国初始批准；而且缺乏术后条件中药物使用数据。

图 1. 单个试验模型 vs. 多个试验模型

##### 单个试验模型



##### 多个试验模型



多个试验模型也有其优点和缺点。在多个试验中证明药物疗效，能够进一步确保结果并非偶然。多个试验模型使更多患者能够更早地使用高效的药物，因为在分析病理学完全缓解终点之前，需累积的患者人数更少。新辅助治疗试验的结果还有助于提示确证性试验的设计。最后，多个试验模型有利于确证性试验中研究新药联合或者对比其他标准疗法，或不同患者人群（例如，较低风险的患者或术后条件）。多个试验模型的主要缺点为：设计和开展后续试验的可行性问题。在美国，对支持加速批准的试验的设计及入选的患者人群进行验证的确证性试验，预计很难招募到受试者，而且在加速批准后，可能会发生患者脱落或建议患者交叉治疗的情况。在加速批准时，多国辅助试验已在进行中

可缓解这些问题的影响。

很显然，不存在一种可适用于所有药物的最好方法。对于招募接受以治愈为目的的治疗的患者人群时通常有较多的安全性顾虑，单个大规模试验模型在初始批准时能提供更大的安全性数据库，并且等待长期临床获益数据的同时可以缩短加速批准状态存续时间，所以应将单个大规模试验模型视作大部分药物的默认做法。有助于确定单个或多个试验模型更为合适的因素包括：药物之前临床数据的程度、该类药物的疗效和安全性知识、药物的注册状态（例如，乳腺癌、其他恶性肿瘤或者非肿瘤适应症已批准）以及早期乳腺癌中任何正在进行的研发项目中的状态。一般情况下，多个试验模型，即基于一项或多项小型新辅助疗法随机试验授予加速批准，最适合于此类药物——转移性疾病中具有实质性疗效证据，其安全性特征已得到良好的表征并对于所研究患者人群可接受，有进行中的或完成入组的大规模随机辅助疗法临床试验。多个试验模型也可能适用于在有高度未满足医疗需求的乳腺癌亚型上，具有证据表明具有前所未有的疗效的药物。新辅助疗法研发计划的选择应适合所研究的药物和患者人群，且应与FDA协商。

#### 5. 术后局部和全身治疗

必须认识到，新辅助疗法试验所纳入的许多高风险早期乳腺癌患者不会达到病理学完全缓解。接受术后新辅助疗法治疗后仍有残留病灶的患者，远处复发的风险增加（Cortazar等人，2012）。目前，没有任何证据支持在接受一个完整标准疗程的术前治疗后仍残留浸润性癌症的患者中继续使用额外的术后细胞毒药物治疗（Kaufmann等人，2006）。由于术后治疗可能会混杂EFS和OS结果，一般情况下拟用于注册的新辅助疗法试验中，应避免使用术后细胞毒疗法用于治疗术中发现的残留病变。

应预见并在知情同意过程中通过患者教育主动解决该问题。若担心该问题可能会导致患者脱落或方案违背，申请者可按照如下设计试验：无论患者是否已经达到病理学完全缓解，在术后对两组内的所有患者进行小部分标准全身治疗（例如，多柔比星/环磷酰胺+紫杉醇密集给药方案中最后4周的紫杉醇治疗）。若允许对照组患者在术后背景下接受研究药物治疗，该设计将混杂EFS和OS，所以一般情况下应该避免这种设计。如果所有随机入组的患者进行术后全身治疗该疗法为现行标准疗法则是可以接受的（例如，早期HER2+乳腺癌患者

## 包含不具约束力的建议

完成52周的曲妥珠单抗治疗，或激素受体阳性的乳腺癌女性患者完成为期5至10年的内分泌治疗）。该方案应包括详细和统一方法，以保证术后治疗是预先设定的，在各个治疗组中一贯实施的，以避免混杂长期临床结局。

新辅助疗法后有残留病灶的患者远端复发率较高值得关注，且该点强调了未来有必要在这些患者人群中进行随机试验，以比较不同的新疗法或与安慰剂相比较。我们强调，该举措有可能在两个未经满足的重要领域促进药物研发：高风险早期乳腺癌的新辅助疗法治疗以及经新辅助疗法治疗后仍有残留病灶的患者的治疗。

方案中应预先设定放射治疗的标准，鉴于局部治疗可能会影响局部和远处复发风险，应以标准化方式在病例报告表内捕获所有放射治疗的细节。

### C. 支持加速批准的新辅助疗法乳腺癌试验的患者人群

适合参加乳腺癌新辅助全身治疗试验（且该试验以药品上市为目的）的患者，应该是经判断，尽管使用最佳的现代局部和全身治疗，仍具有远端复发和高死亡风险的人群。这主要是出于对风险-获益的考虑，也是考虑到需要在试验中观察到足够事件，以证明治疗组间长期结果的显著差异。可根据常规组织学特征或者适当情况下通过经验证的基因组指标，将患者归类为具有复发高风险，但在一般情况下，患者的5年EFS应低于75%。应基于乳腺癌高危亚型中药物活性的强有力生物和临床原理，通过新辅助疗法途径寻求加速批准。

在以病理学完全缓解作为其主要终点的新辅助疗法临床试验中，在加速批准时，疗效的中位随访时间较短。已证实或未证实临床获益的数据需要数年的后续随访才能达到成熟。术前标准辅助化疗联合新药的试验开始前，可能尚未进行转移瘤为适应症的大规模随机试验，这也意味着在美国初始批准时药物用于乳腺癌治疗活性方面的数据非常有限。因此，存在以下风险：批准用于新辅助疗法的药物可能在市场上长期存在，使大量原本可治愈疾病和其寿命可能不会受影响的患者暴露于最终无效治疗的短期和长期风险。

为降低这种风险，旨在支持上市批准的新辅助疗法随机临床试验应限制于医疗需求未得到满足的乳腺癌患者人群，且其设计应检测现有疗法中病理学完全缓解率的显著增加。一般情况下，可将医疗需求未经满足的患者定义为，尽管接受目前最有效的全身辅助治疗仍预后不良的患者（如缺乏ER、PR和HER2受体的高恶度肿瘤患者）。适当获益程度取决于所研究患者人群的预后以及现

有疗法对于患者人群的疗效。

新辅助疗法治疗临床试验所报告的病理学完全缓解率变化范围较大，从不足10%到超过65%（Mauri等人，2005；Buzdar等人，2005）。据多个研究者报告，经新辅助疗法治疗最有可能达到病理学完全缓解的患者为患有高恶度、激素受体阴性的乳腺癌患者（Kuerer等人，1999；Rouzier等人，2005）以及患有HER2阳性的乳腺癌患者（Buzdar等人，2005；Gianni等人，2010）。虽然目前认为，三阴性乳腺癌患者预后最差，但达到病理学完全缓解的患者子集中OS与非三阴性乳腺癌患者的OS类似（Liedtke等人，2008）。

同样，低恶度、激素受体阳性的肿瘤患者接受术前全身疗法后，仅较少患者达到病理学完全缓解（Rouzier等人，2005；Cortazar等人，2012）。尽管该人群中，病理学完全缓解率较低，然而低恶度、激素受体阳性的肿瘤患者具有更好的长期结果，而且经现有疗法治疗后，这些患者更容易被治愈，因此在该患者人群中，病理学完全缓解不能准确地预测临床获益（Bottini等人，2005；Cortazar等人，2012）。此外，多数激素受体阳性的乳腺癌患者会接受更长疗程的术后内分泌治疗，这更难证明新药对EFS或OS的影响，不能及时确认临床获益所需的指标。

需要强调的是，基于新辅助疗法试验中有限的长期疗效和安全性数据授予初始批准存在一定风险。在医疗需求明显未满足的乳腺癌患者人群中，该风险或许是可被接受的，但在通过现有治疗能带来更佳预后的患者人群中，该风险则不太可能被接受。出于以上这些原因，我们强烈建议，采用病理学完全缓解为终点支持加速批准的新辅助疗法试验中，不应招募无高风险特征的激素受体阳性的肿瘤患者。

#### **D. 药品安全性特征**

在采用病理学完全缓解为终点以支持加速批准的新辅助疗法试验中，长期安全性数据有限。常规辅助治疗试验包括为期数年的随访，且以往已经随访了一项或多项转移性肿瘤适应症的随机试验。所得到的安全数据库不仅体现治疗中出现的急性不良事件的发生率和严重程度——新辅助疗法试验能够提供的信息，而且还提供急性或累积不良事件的长期数据（如神经病变）以及对罕见或迟发性发生率的长期数据（如继发性恶性肿瘤或心脏疾病）。在早期乳腺癌人群中，这种全面的安全性评估是至关重要的，因为对于这部分患者人群，长

## 包含不具约束力的建议

期生存较为常见而且确实可能仅通过局部治疗就能实现。

由于在实施支持加速批准的新辅助疗法试验前，可能尚未在转移瘤适应症中进行随机试验或药物批准，所以申请者应与FDA讨论进行大规模、新辅助疗法随机试验时所需的安全性数据量。在开始3期新辅助疗法试验前，申请者应计划收集研究药物（单用和联用）的安全性数据并将其提供给FDA，且所收集的数据量至少等于目前在转移瘤适应症中开展3期临床试验所需的研究药物（单用和联用）安全性数据。根据研究药物或其他同类药物的安全性特征和既往临床经验以及拟定的试验人群，可能需要更多的安全性数据。<sup>5</sup>

新辅助治疗条件下加速批准的监管决定，将会考虑试验人群中所观测到的病理学完全缓解改善情况，已知或可能未知的药物风险。鉴于对这些长期安全性的考虑，我们强调，新辅助疗法的临床试验应设计收集足够的长期安全行数据，可比于乳腺癌传统辅助疗法临床试验的患者中收集长期安全性数据。除了进行充分的试验对临床获益加以确认从而转化为常规批准，根据FD&C法案第505（O）（3）部分中的上市要求，申请者可能还需要进行额外的上市后安全性试验。

### E. 关于病理标准操作规程的建议

拟用于注册目的新辅助疗法临床试验的所有方案中，应包括一套详细的收集、处理和解释病理标本的标准操作规程（SOP），类似于以影像学作为主要研究终点的肿瘤试验中的影像学章程。在所有新辅助治疗的试验中，病理学家应接受由申请者通过网络研讨会或在少数集中地区现场提供的正式培训。应在每个国家或地区任命在解释新辅助疗法后标本方面具有丰富经验的病理学首席研究者，若研究中心的病理学家不确定某患者是否已经达到病理学完全缓解，由指定的病理学首席研究者来判读该病例。

标准操作规程应包括：确认瘤床位置（包括定位夹在瘤床的放置以及活检时受累淋巴结）的方法、验证切除的术后标本的X线图像以及定向标本时彩色缝线或其他方法的应用。应描述和说明可能有助于瘤床标识的病理结果，如无腺体组织、透明变血管基质、细胞空泡化或淋巴细胞浸润灶。还应定义样本处理和加工的可接受标准，如在最多1小时内将标本转运到实验室，并使用福尔马林固定至少24小时。

## 包含不具约束力的建议

标准操作规程应该为标本评估，尤其是出现cCR的患者提供明确的指导方针。将整个标本用墨水标记定位后，用这些患者的治疗前肿瘤标本制备蜡块，至少每厘米一个，或至少共制备10块，以数值较大者为准，切成3至5毫米（mm）的切片。根据放射科医生的标本X线片和病理学家对大体标本评估结果的解释，来定位可疑的潜在残留病灶区域。若根据这两者中任何一方的意见，某区域可能为潜在残留病灶区域，在该区域进行更广泛的切片。由于肿瘤可出现同心或不规则缩小，应对经初步评估未发现残留病灶证据的患者的其他蜡块样本进行检查，以确保未遗漏残留病灶，尤其是确保未遗漏手术能够改善的阳性区域。

应通过连续肉眼切片评估在手术时收集到的所有淋巴结。将经肉眼检查发现的无残留病变淋巴结进行石蜡包埋，并将其切成2至3毫米的切片。对每个蜡块的至少一部分代表性节段进行苏木精-伊红染色，然后进行分析。在淋巴结中，最可靠的病理学完全缓解指标为，不存在可识别的肿瘤细胞且存在界限清楚的疤痕。

当乳房、淋巴结或淋巴管处的残留病灶存疑时，标准操作规程和对研究病理学家的正规培训应包括对以下情况的指导。虽然根据常规，不对由肉眼检查以及苏木精和伊红染色呈阴性的淋巴结进行细胞角蛋白染色，但其可能有助于评估存在可疑细胞的淋巴结，这样就不需要由病理学家对淋巴结状态作出最终判定。免疫组织化学染色也有助于从组织细胞（CD68）中区分上皮细胞（CK AE1/AE3或CK7）。若研究中心的研究病理学家不能对整体病理学完全缓解状态做出最终裁定，应将完整病例提交给国家/地区的病理学主要研究者，以进行正式裁定。<sup>6</sup>

## V. 可能对药物开发带来的不良影响

尽管我们相信，相比于抗肿瘤药物研发历史方法，该方法有可能使高风险乳腺癌患者提早数年接受到高度有效的药物治疗，但也必须承认这可能会对药物研发产生不利影响。

---

<sup>5</sup>见 FD&C 法案第 505 (O) (3) 部分。

<sup>6</sup>有关新辅助疗法后标本病理评估的其他信息，申请者不妨参考美国病理学家学会的最新版本“浸润性乳腺癌患者标本评估方案”，网站为 <http://www.cap.org>，MD Anderson 网站上的“病理学家方案”网址为 <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

<sup>7</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm339396.htm>

首先，我们通常先在患有无法治愈的疾病的患者中确定抗肿瘤药物的安全性。尽管仍将首先通过难治性转移性癌症患者的1期和2期临床试验对新药进行研究，但按照该注册路径，首次大规模随机临床试验将在可治愈人群中进行，该人群的安全性（尤其是长期安全性）可能有所不同，且对新出现的安全性信号的耐受性较低。其次，由于病理学完全缓解和长期结果之间的关系尚不确定，新辅助疗法试验或许不能证明病理学完全缓解率的显著差异，从而导致提前终止在辅助治疗或转移性肿瘤适应症中具有活性的药物的开发。最后，患者倡议组和FDA担心，如果公司假定药物治疗早期阶段疾病的批准会带来晚期乳腺癌患者发生广泛的说明书外使用，即便不存在任何数据支持其用于既往接受过广泛治疗人群中的疗效，则会招致减少针对转移性乳腺癌的药物开发的风险。出于以上这些原因，我们希望强调的是，新药在转移性乳腺癌患者中的正式研究仍将是重要和必要的。

## VI. 指导原则的实施

自2012年5月，本指导原则草稿版本发布以来，FDA已参加了有关该药物研发途径的公开讨论。2013年3月，FDA和美国临床肿瘤学会共同主办公开新辅助疗法乳腺癌研讨会，会议中，乳腺癌专家国际小组致力于讨论使用病理学完全缓解支持加速批准<sup>7</sup>。该小组得出结论，根据整体意向治疗人群分析所得出的病理学完全缓解率大幅改善，很有可能预测临床获益，而且，根据新辅助疗法的随机对照试验所得出的病理学完全缓解来准许加速批准，一般情况下，该方法的潜在优势大于担忧。该小组强调，这种试验应限于高危患者，且加速批准时，确证性试验应正在开展中。

新辅助疗法用于乳腺癌适应症的第一份生物制品补充许可申请也已提交。在2013年9月5日的肿瘤药物咨询委员会（ODAC）的会议上，讨论了该申请，该委员会的成员最终一致投票通过并赞成批准，其中一票弃权。<sup>8</sup>该申请最近获得加速批准。ODAC和FDA对该申请的有利评审是基于研发项目的稳健性和所有证据的总和。这不仅包括意向治疗人群中病理学完全缓解率的绝对改善，更重要的

---

<sup>8</sup> <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM371011.pdf>

### 包含不具约束力的建议

是，包括在转移瘤适应症中，对总生存期的统计学和临床显著影响、数千例乳腺癌患者治疗获得的大量安全性数据以及一项完全完成招募的辅助治疗的确证性试验。<sup>9</sup>

FDA承认，此时，使用病理学完全缓解支持加速批准，依然存在重要的法规问题。尚未在试验水平下确认病理学完全缓解改善幅度和长期结果改善之间的关系。假定存在这样一种关系，尚不清楚不同乳腺癌亚型所需的病理学完全缓解改善幅度是否会有所不同。因此，我们建议，拟提交新辅助疗法适应症的申请者应该及早与FDA会面，以讨论其在乳腺癌研发计划背景下设计一项新辅助疗法试验的计划。这些讨论应包括所计划的病理学完全缓解率和长期结果改善幅度的理由、提供乳腺癌临床获益的支持性证据的其他试验和在治愈目的背景下支持药物使用的预期安全性数据库。

---

<sup>9</sup> [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2013/125409Orig1s051SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/125409Orig1s051SumR.pdf)

参考文献及推荐书目

- Bear H et al., 2006, Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel Added to Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide for Operable Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27, *J Clin Oncol*, 24:2019-2027.
- Bottini A et al., 2005, Cytotoxic and Antiproliferative Activity of the Single Agent Epirubicin versus Epirubicin Plus Tamoxifen as Primary Chemotherapy in Human Breast Cancer: A Single-Institution Phase III Trial, *Endocr Relat Cancer*, 12:383-392.
- Boughey J et al., 2012, The Role of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting with Node Positive Breast Cancer (T0-T4, N1-2) who Receive Neoadjuvant Chemotherapy – Results from the ACOSOG Z1071 Trial, *Cancer Res*, 72 (24 Suppl): S2-1.
- Buzdar A et al., 2005, Significantly Higher Pathologic Complete Remission Rate after Neoadjuvant Therapy with Trastuzumab, Paclitaxel, and Epirubicin Chemotherapy: Results of a Randomized Trial in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer, *J Clin Oncol*, 23:3676-3685.
- Buzdar A et al., 2007, Neoadjuvant Therapy With Paclitaxel Followed By 5-Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide Chemotherapy and Concurrent Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer: An Update of the Initial Randomized Study Population and Data of Additional Patients Treated With the Same Regimen, *Clin Cancer Res*, 13:228-233.
- Cortazar P et al., 2012, Meta-Analysis Results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTneoBC), *Cancer Res*, 72 (24 Suppl): S1-11.
- Cortazar P et al., 2014, Pathological Complete Response and Long-Term Clinical Benefit in Breast Cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis, *Lancet*, 384:164-172.
- Davidson N, 2005, Sometimes a Great Notion — An Assessment of Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer, *J Natl Cancer Inst*, 97:159-161.
- Fisher B et al., 1998, Effect of Preoperative Chemotherapy on the Outcome of Women With Operable Breast Cancer, *J Clin Oncol*, 16:2672-2685.
- Gianni L et al., 2010, Neoadjuvant Chemotherapy With Trastuzumab Followed by Adjuvant Trastuzumab Versus Neoadjuvant Chemotherapy Alone, in Patients With HER2-Positive Locally Advanced Breast Cancer (The NOAH Trial): A Randomized Controlled Superiority Trial With a Parallel HER2-Negative Cohort, *Lancet*, 375:377-384.
- Hennessy B et al., 2005, Outcome After Pathologic Complete Eradication of Cytologically Proven Breast Cancer Axillary Node Metastases Following Primary Chemotherapy, *J Clin Oncol*, 23:9304-9311.

*包含不具约束力的建议*

Kaufmann M et al., 2006, Recommendations from an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update, *J Clin Oncol*, 24:1940-1949.

Kuehn T et al., 2012, Sentinel Lymph Node Biopsy Before or After Neoadjuvant Chemotherapy: Final Results from the Prospective, German Multi-Institutional SENTINA Trial, *Cancer Res*, 72 (24 Suppl): S2-2.

Kuerer H et al., 1999, Clinical Course of Breast Cancer Patients With Complete Pathologic Primary Tumor and Axillary Lymph Node Response to Doxorubicin-Based Neoadjuvant Chemotherapy, *J Clin Oncol*, 17:460-469.

Kuroi K et al., 2006, Issues in the Assessment of the Pathologic Effect of Primary Systemic Therapy for Breast Cancer, *Breast Cancer*, 13:38-48.

Loi S et al., 2011, Proposals for Uniform Collection of Biosamples from Neoadjuvant Breast Cancer Clinical Trials: Timing and Specimen Types, *Lancet Oncol*, 12:1162-1168.

Liedtke C et al., 2008, Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer, *J Clin Oncol*, 26:1275-1281.

Mauri D et al., 2005, Neoadjuvant versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis, *J Natl Cancer Inst*, 97:188-194.

Mazouni C et al., 2007, Residual Ductal Carcinoma In Situ in Patients With Complete Eradication of Invasive Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy Does Not Adversely Affect Patient Outcome, *J Clin Oncol*, 25:2650-2655.

McCready D et al., 1989, The Prognostic Significance of Lymph Node Metastases After Preoperative Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer, *Arch Surg*, 124:21-25.

Rastogi P et al., 2008, Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27, *J Clin Oncol*, 26:778-785.

Rouzier R et al., 2005, Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy, *Clin Cancer Res*, 11:5678-5685.

Symmans WF et al., 2007, Measurement of Residual Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy, *J Clin Oncol*, 25:4414-4422.

van der Hage J et al., 2007, Preoperative Chemotherapy for Women With Operable Breast Cancer, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, Art. No: CD005002.

von Minckwitz G et al., 2001, Dose-Dense Doxorubicin, Docetaxel, and Granulocyte Colony-Stimulating Factor Support With or Without Tamoxifen as Preoperative Therapy in Patients

*包含不具约束力的建议*

With Operable Carcinoma of the Breast: A Randomized, Controlled, Open Phase IIb Study, *J Clin Oncol*, 19:3506-3515.

von Minckwitz G et al., 2010, Capecitabine in Addition to Anthracycline- and Taxane-Based Neoadjuvant Treatment in Patients With Primary Breast Cancer: Phase III Geparquattro Study, *J Clin Oncol*, 28:2015-2023.

Von Minckwitz G et al., 2012, Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes, *J Clin Oncol*, 30:1796-804.

Wolmark N et al., 2001, Preoperative Chemotherapy in Patients with Operable Breast Cancer: Nine-Year Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18, *J Natl Cancer Inst Monogr*, 30:96-102.