

近距离加速部分乳房照射对比全乳照射在早期乳腺癌患者保乳术后放疗中的疗效差异:GEC-ESTRO APBI 研究 10 年随访结果解读

蓝辉银¹, 莫 森²

(1. 浙江省肿瘤医院, 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江省放射肿瘤学重点实验室, 浙江杭州 310022; 2. 复旦大学附属肿瘤医院, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032)

摘要: GEC-ESTRO APBI 是一项探索加速部分乳房照射 (APBI) 应用于早期乳腺癌保乳术后辅助放疗中的 III 期临床研究, 旨在对比多导管插植近距离照射技术的 APBI 与体外全乳照射 (WBI) 的疗效和副反应差异。研究设计上, 采用国际多中心、非盲、随机对照、非劣效设计。主要研究终点为同侧乳腺局部复发率, 次要研究终点为不良反应发生率、美容效果、10 年无病生存率和 10 年总生存率等。研究共纳入 1 328 例早期乳腺癌患者, 随机分配至外照射 WBI 组或多导管插植近距离照射 APBI 组, 两组中位随访时间分别为 10.3 年和 10.18 年, 符合分析条件的患者数分别为 551 例和 633 例。WBI 组的 10 年局部复发率为 1.58% (95%CI: 0.37%~2.80%), 而 APBI 组为 3.51% (95%CI: 1.99%~5.03%), 两组局部复发差异率为 1.93% (95%CI: -0.018%~3.870%, $P=0.074$)。7.5 年和/或 10 年随访数据表明, 两组不良事件大多为 1~2 级, 3 级副反应发生率方面, APBI 组优于 WBI 组 (1% vs 4%, $P=0.021$)。结果表明, 多导管插植近距离照射技术 APBI 与外照射 WBI 相比, 疗效类似且晚期副反应较少, 可作为早期乳腺癌患者保乳术后辅助放疗的新选择。尽管该研究的 10 年随访结果进一步确认了 APBI 在早期乳腺癌保乳术后辅助放疗中的应用价值, 但在非劣效研究设计的解读和临床实践中的推广应用等方面仍值得进一步讨论和思考。

关键词: 乳腺癌; 加速部分乳房照射; 全乳照射; 非劣效设计

中图分类号: P737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)03-0255-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.03.B015

Accelerated Partial Breast Irradiation Using Sole Interstitial Multicatheter Brachytherapy Versus Whole-breast Irradiation for Early Breast Cancer After Breast-Conserving Surgery: Interpretation of 10-year Follow-up Results of GEC-ESTRO APBI Study

LAN Hui-yin¹, MO Miao²

(1. Zhejiang Cancer Hospital, Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Zhejiang Key Laboratory of Radiation Oncology, Hangzhou 310022, China; 2. Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: GEC-ESTRO APBI is a phase III clinical trial exploring the clinical application of accelerated partial breast irradiation (APBI) in early breast cancer patients who received breast-conserving surgery. The study aims to compare the efficacy and side effects of APBI using sole interstitial multicatheter brachytherapy with whole breast irradiation (WBI). This is an international, multi-center, non-blind, randomized, controlled non-inferiority clinical trial. The primary endpoint was ipsilateral local recurrence, and the secondary endpoints were the incidence of adverse reactions, cosmetic effects, 10-year disease-free survival and 10-year overall survival. A total of 1 328 patients with early breast cancer were included and randomly assigned to WBI or APBI group. The medium follow-up time of these two group was 10.3 years and 10.18 years, respectively. 551 in the WBI group and 633 in the APBI group were eligible for analysis. The 10-year local recurrence rate was 1.58% (95%CI: 0.37%~2.80%) in the WBI group and 3.51% (95%CI: 1.99%~5.03%) in the APBI group, with a recurrence difference of 1.93% (95%CI: -0.018%~3.870%, $P=0.074$). At 7.5 and/or 10 years follow-up, most of the adverse events in both groups were grade 1 and grade 2, and patients in the APBI group had a lower incidence of grade 3 late side-effects than that in the WBI group (1% vs 4%, $P=0.021$). The results suggest that postoperative APBI using multicatheter brachytherapy is a valuable alternative in patients with early breast cancer after breast-conserving surgery in terms of similar treatment efficacy and fewer late side-effects, however, further discussion and consideration is necessary for either the study design or clinical outcome interpretations.

Subject words: breast cancer; accelerated partial breast irradiation; whole breast irradiation; non-inferiority trial

GEC-ESTRO APBI 是一项国际多中心、非盲、随

机对照、非劣效设计的 III 期临床试验^[1]。该试验的目的是评估比较多导管插植近距离照射技术的加速部分乳房照射 (accelerated partial breast irradiation,

通信作者: 莫 森, E-mail: woodenbird026@163.com
收稿日期: 2023-03-10



蓝辉银 (临床解读)

APBI) 与体外全乳照射 (whole breast irradiation, WBI) 在早期乳腺癌患者保乳术后辅助放疗中的局部复发率 (local recurrence rate, LRR) 和副反应等差异。10 年随访结果表明, WBI 组的 10 年 LRR 为 1.58% (95% CI: 0.37% ~ 2.80%), APBI 组为 3.51% (95% CI: 1.99% ~ 5.03%), 两组复发差异率

为 1.93% (95% CI: -0.018% ~ 3.870%, $P=0.074$); 治疗相关晚期 3 级副反应发生率, WBI 组为 4%, 而 APBI 组为 1% ($P=0.021$)。因此, APBI 与外照射 WBI 相比, 疗效相似, 晚期副反应较少, 可作为早期乳腺癌患者保乳术后辅助放疗的另一种选择。

1 研究背景与目的

乳腺癌是全球第一大癌症, 根据 2020 年发布的全球癌症统计报告, 乳腺癌全球新发病例 226 万, 首次超过肺癌成为全球发病率最高的恶性肿瘤^[2]。早期乳腺癌保乳术联合辅助放疗与全乳切除的根治术相比, 总生存率相似, 乳房美容效果好, 已成为越来越多早期乳腺癌患者的首选治疗方案。术后辅助放疗的治疗模式多种多样, 常规分割 WBI 采用 50 Gy/25 F (瘤床加量 10 Gy/5 F) 的标准剂量和分割方式是临床应用最广泛的模式。近年来, 一些 III 期临床试验表明, 短程大分割放疗与传统的 50 Gy/25 F 分割相比, 疗效类似且不增加副反应, 因而逐渐被越来越多的学者和国内外指南推荐可作为保乳术后辅助放疗的标准治疗方式^[3]。更重要的是, 研究发现保乳术后患者的同侧乳腺复发 80% 位于手术切口周围, 其他象限的复发率与对侧肿瘤相似, 只占 15%^[4]。基于此, Freedman 等先后提出了加速部分乳房照射 APBI 的概念, 即采用加速大分割照射瘤床周围的有限体积, 在保证足够有效剂量的前提下, 减少瘤床外乳腺、肺、胸壁、对侧乳腺照射范围和剂量, 最终产生与 WBI 类似疗效的同时, 减轻治疗相关副反应, 以改善美容效果^[4]。

根据照射技术和实施方式的不同, APBI 可分为两类: ①近距离放疗, 主要包括多导管组织间插植、Mammosite 单管球囊、术中放疗; ②外照射, 包括三维适形放疗 (3D-CRT)、调强适形放疗 (IMRT)、影像引导放疗 (IGRT)、质子重离子治疗等^[5]。近 20 年来, 各国开展了采用不同技术的 APBI 系列 II/III 期临床研究^[1,6-13]。陆续发布的证据表明, APBI 对比外照射 WBI 在保乳术后辅助放疗中获类似的疗效, 带来更低的治疗副反应和更好的美容效果; 但也有部分研究结果显示, 采用外照射 APBI 的美容效果劣于 WBI。GEC-ESTRO APBI 正是系列研究中的其中之一, 旨在对比多导管插植近距离照射技术的 APBI 与 WBI 的疗效和副反应差异。该研究的 5 年随访结果已于 2016 年发布^[7], WBI 组 5 年 LRR 为 0.92%, APBI 组则为 1.44%, 两组复发率差异仅为 0.52% (95% CI: -0.72% ~ 1.75%, $P=0.42$, 非劣效界值为 3%), 10 年随访结果则通过更长的随访时间进一步确认了这一结果。

2 研究设计

2.1 研究对象

GEC-ESTRO APBI 是一项在奥地利、捷克、德国、匈牙利、波兰、西班牙和瑞士等多个欧洲国家 16 个中心进行的国际多中心、非盲、随机对照、非劣效 III 期临床试验。符合条件的早期乳腺癌患者按 1:1 随机分配到 WBI 组或多导管插植近距离照射 APBI 组。受试者与研究者双侧均未设盲。该研究的纳入标准: 年龄 > 40 岁; 病理诊断为早期浸润性乳腺癌, 肿瘤大小 ≤ 3 cm, pN₀-pN_{mi}, M₀, 分期为 0、I 或 II A; 切缘 ≥ 2 mm, 其中病理为浸润性小叶癌或者导管原位癌 (ductal carcinoma in situ, DCIS) 的患者切缘 ≥ 5 mm, 且 DCIS 患者仅限中低危患者 (Van Nuys 预后指数 < 8); 脉管浸润阴性; 手术和放疗间隔时间 < 12 周, 其中接受辅助化疗的患者放疗开始时间不晚于末次化疗后 4 周。该研究的排除标准: 年龄 ≤ 40 岁; 原发病灶为多发; Paget 病; 皮肤浸润; 同时或既往恶性肿瘤史; 妊娠哺乳患者; 体力状况评分不限。

2.2 治疗方案

WBI 组放疗采用常规外照射, 总剂量为 50.0~50.4 Gy/25~28 F (即分割为 25~28 次, 每次分割剂量

为 1.8~2.0 Gy,周一至周五照射,每天 1 次,共 5 周完成)。常规给予瘤床电子线加量 10.0 Gy/5 F,电子线加量位于最大剂量点,确保 85%等剂量线包绕瘤床。不允许欠量。APBI 组放疗采取高剂量率(high-dose-rate,HDR)或者脉冲式剂量率(pulse-dose-rate,PDR)的多导管插植近距离照射技术。总剂量为HDR:30.1 Gy/7 F 或 32 Gy/8 F;PDR:50 Gy/(0.6~0.8 Gy/h),1 pulse/h,每天 24 h。CTV 需包绕瘤床外 2 cm,剂量不均匀比 V100:V150<0.35,DVH:100%处方剂量包绕>90%CTV。

2.3 研究终点

主要研究终点是同侧(治疗侧)局部复发率,次要研究终点包括急性严重不良反应和晚期副反应、美容结局、区域复发和远处转移、任何原因引起的死亡、无病生存率(disease-free survival,DFS)、对侧乳腺癌发生率和患者生活质量。

2.4 统计分析

基于 5 年随访结果的确证性分析的科学假设,APBI 组局部复发率非劣于 WBI 组。相比 WBI 组 5 年局部复发率,APBI 组最多高出 3%可以认为是非劣效,相当于 7%对比 4%。基于单侧 $\alpha=0.05$ 检验水准和 80%Power,并考虑 10%失访,依据 Farrington-Manning 方法测算样本量每组需要 530 例,合计 1 060 例。此次针对 5 年随访结果的更新是基于中位随访 10.35 年结果进行的描述性二次分析,研究数据库截止于 2019 年 8 月 14 日。考虑到意向性分析(intention-to-treat,ITT)可能缩小组间差异倾向于等效,这在等效性或非劣效研究中是对抗保守原则的。因此,本研究采用实际治疗分析集(as-treated,AT),每组均包括符合方案的患者和随机到另一组实际接受交叉治疗的患者。此次更新结果纳入的研究对象仍然是 5 年主要分析时纳入的全部 1 184 例患者,并针对年龄、是否绝经、淋巴结转移、激素受体、肿瘤大小和分级、组织学类型、是否化疗等变量开展探索性的亚组分析。

局部复发率计算采用累计率法(Fine and Gray 检验),DFS、OS 分析采用 Kaplan-Meier 法(Log-rank 检验)。对于 5 年随访主要结果,组间差异采用 95%CI 呈现,分析差值 95%CI 上限是否低于 3%来判断是否达到非劣效。对于亚组分析,采用双侧检验并以 $P<0.05$ 判定统计学显著性。在补充材料中,亚组分析还包含单因素 Cox 回归分析风险比(HR)。对于迟

发性毒性反应和美容结局的分析主要基于 7.5 年和 10 年随访结果。所有数据分析基于 R 软件(4.2.2 版)完成。

针对主要结果局部复发率的敏感性分析中,患者删失时间以末次钼靶检查为准以减少偏倚。为了方便与既往以 ITT 分析 Cox 回归结果的其他 APBI 研究进行对比,本研究也提供了 ITT 结果作为敏感性分析。

3 研究结果

2004 年 4 月 20 日至 2009 年 7 月 30 日期间共纳入 1 328 例女性乳腺癌患者,随机分配到 WBI 组 673 例,APBI 组 655 例。其中符合分析条件的患者 WBI 组和 APBI 组各有 551 例和 633 例。两组患者中位年龄均为 62 岁(四分位距 IQR,WBI 组为 54~68,APBI 组为 54~67),大部分患者>50 岁、ER(+),肿瘤直径 ≤ 2 cm、病理分级 I~II,87%患者接受了内分泌治疗,而接受术后辅助化疗的患者只占 12%或 10%。两组间基线特征基本一致。

在本研究的主要分析子集 AT 中,WBI 组中位随访时间为 10.3 年(IQR 为 8.29~11.20),APBI 组为 10.18 年(IQR 为 8.39~11.13)。WBI 组的 10 年 LRR 为 1.58%(95%CI:0.37%~2.80%),而 APBI 组为 3.51%(95%CI:1.99%~5.03%),复发差异率为 1.93%(95%CI:-0.018%~3.870%, $P=0.074$)(HR=1.88,95%CI:0.85%~4.10%)。在本研究的敏感性分析子集 ITT 中,WBI 组中位随访时间为 9.62 年(IQR 为 6.77~10.56),APBI 组为 9.49 年(IQR 为 7.02~10.45)。WBI 组的 10 年 LRR 为 1.38%(95%CI:0.62%~3.18%),而 APBI 组为 3.28%(1.78%~4.77%),复发差异率为 1.93%(95%CI:-0.594%~3.350%, $P=0.074$)(HR=1.46,95%CI:0.69~3.09)。由此可见,主要分析子集与敏感性分析子集两者的一致性良好,WBI 与 APBI 的 LRR 差异无统计学意义,差异区间在非劣性界值以内。

在 10 年 DFS 方面,WBI 组为 87.95%(95%CI:



莫 森(统计解读)

85.10%~90.91%),APBI 组为 84.89%(95%CI:81.97%~87.91%),DFS 差异率为 -3.06%(95%CI: -7.22%~1.09%, $P=0.18$)。截止到 2019 年 8 月 14 日,共观察到 130 个死亡事件(WBI 组 66 例,APBI 组 64 例),但乳腺癌相关死亡事件在 WBI 组和 APBI 组分别只占 13%和 21%,且两组间 10 年 OS 差异率为 0.95%(95%CI:-2.66%~4.56%, $P=0.50$),无统计学差异。

治疗相关副反应方面,7.5 年和/或 10 年随访数据显示,两组不良事件大多为 1 级和 2 级(WBI 组 60%,APBI 组 67%)。两组晚期 3 级副反应发生率相比,WBI 组 4% vs APBI 组 1%($P=0.021$),其中纤维化发生率最常见(2% vs 1%, $P=0.56$),未发现 4 级及以上相关不良事件。

乳房美容评分方面,7.5 年和 10 年随访结果显示,患者侧评分 APBI 组明显优于 WBI 组(10 年随访评为“极好”的比例为 45% vs 34%);医护侧评分则只在 7.5 年随访中 APBI 看到优势,10 年随访数据中无明显差异。关于更详细的治疗相关副反应、美容效果和生活质量等方面的数据对比,有待于后续发表。

4 讨论

4.1 临床解读

4.1.1 APBI 系列研究的对比及指南推荐

个体化精准治疗是目前肿瘤治疗的发展趋势,这种趋势不仅包括基于基因背景的化疗、靶向治疗,

也同样适用于手术、放疗等局部治疗,而局部治疗强度的降级理念是其中一个趋势。治疗强度的降级理念不仅包括治疗时间的缩短,也包括治疗体积的尽量减小。乳腺癌 APBI 治疗模式正好契合这一理念,5 d 内完成术后放疗,用最短时间的治疗周期取得与既往传统模式类似的疗效,且获得更好的美容效果。但是,治疗降级理念的前提是,严格、精准地筛选适合 APBI 的乳腺癌患者,以保证治疗的安全性。

随着 APBI 系列Ⅲ期临床研究的 5 年甚至 10 年随访结果陆续发布(Table 1),各种不同实施技术下的 APBI 治疗模式在早期低危乳腺癌保乳术后辅助放疗中的有效性和安全性逐渐获得认可。基于各临床试验的证据,美国放射肿瘤协会(ASTRO)在 2016 年更新了专家共识^[14],对于“适合”进行 APBI 的选择标准作出了推荐:年龄≥50 岁;浸润性导管癌,肿瘤大小≤2 cm,阴性切缘≥2 mm,脉管浸润阴性,ER(+);或筛查发现的 DCIS,低/中度核分级,肿瘤大小≤2.5 cm,阴性切缘≥3 mm。NCCN 指南(2022 年)也对 BRCA 基因突变阴性且符合 2016 版 ASTRO 共识的患者作出了接受 APBI 的推荐。中国临床肿瘤学会(CSCO)指南(2022 年)也建议参照 ASTRO 专家共识或筛选低危早期乳腺癌患者,在保乳术后辅助放疗选择上可考虑采用 APBI 模式。GEC-ESTRO APBI 研究的 5 年、10 年随访结果又给 APBI 在临床应用中的价值添加了新的 I 级证据。不

Table 1 Summary of key APBI clinical trials in early stage breast cancer

Study	APBI technique	Follow up	Results(LRR and AE, WBI vs APBI)	Reference
Budapest 2013	HDR-BT	10 years	Similar LRR(5.9% vs 5.1%), APBI had better cosmetic effect(81% vs 63%)	[6]
GEC-ESTRO 2016	HDR-BT PDR-BT	5 years	Similar LRR(0.92% vs 1.44%), with LR difference of 0.52%, APBI had lower AE	[7]
IMPORT LOW 2017	IMRT	5 years	Similar LRR(1.1% vs 0.5%), APBI had lower AE, no difference for cosmetic effect	[8]
RAPID 2019	3D-RT IMRT	8 years	Similar LRR(3.0% vs 2.8%), APBI had higher AE(0.13% vs 0.32%, $P<0.001$)	[10]
NSABP B-39 2019	3D-RT/IMRT HDR-BT Balloon-BT	10 years	Similar LRR(3.9% vs 4.6%), with LR difference of 0.7%, no difference for both AE and cosmetic effect	[9]
TARGIT 2020	IORT	10 years	Similar LRR(0.95/1.1% vs 2.1/4.0%, $P=0.069$), APBI had lower AE	[12]
Florence 2020	IMRT	10 years	Similar LRR(3.7% vs 2.5%), APBI had lower AE and better cosmetic effect	[11]
ELIOT 2021	IORT	10 years	APBI had a higher LRR(8.1% vs 1.1%, $P<0.001$)	[13]
GEC-ESTRO 2023	HDR-BT PDR-BT	10 years	Similar LRR(1.58% vs 3.51%), with LR difference of 1.93%, APBI had lower AE	[1]

同的是,该研究对于 APBI 患者的筛选标准相对放宽,比如年龄放宽至 40 岁、肿瘤分期、病理类型均略有差异。不同的筛选标准也可能导致相反的临床研究结果,比如,在 ELIOT、TARGIT 两个术中放疗 APBI 临床研究中,观察到 APBI 组局部复发率高于 WBI 组。而不同的分割模式则可能导致治疗相关副作用的不同,比如在 RAPID 研究中,每天 2 次照射,似乎是导致 APBI 出现更高的副作用的原因之一。因此,如何进一步更精准地选择 APBI 的适宜人群,将是未来急需解决的重要科学问题,仍有待于更多的临床试验开展提供更多的证据。此外,关于最低、最有效剂量和分割模式及其他新的技术模式也仍有很大的探索空间,比如 APBI-OPAR、SPBI、NIBB、PAPBI、质子 APBI 等一系列新的临床试验也在进行中,结果有待揭晓,也值得期待。

值得一提的是,对比 APBI 系列 III 期临床研究,我们可以发现 GEC-ESTRO APBI 研究的 10 年 LRR 最低,这是否归因于多导管插植近距离照射技术的优势仍有待讨论和思考。在副作用和美容效果方面,GEC-ESTRO APBI 的 10 年随访数据也获得了比较好的结果。因此,综合考虑疗效、副作用和美容效果等方面,多导管插植近距离照射可作为 APBI 技术的首选技术。

在治疗强度的降级理念中,另一个值得期待的临床问题是,对于低危乳腺癌患者保乳术后,在局部治疗强度的降级基础上,系统性全身治疗是否可以进一步降级?在此背景下,目前一系列“治疗降级”相关的前瞻性临床试验正在开展,包括 PRECISION、DEBRA-NRG BR007、EXPERT-TROG16.04/ANZ1601/BIG16-02、DBCG radiotherapy NATURAL 和 EUROPA 等。其中,EUROPA 研究是目前唯一正在进行的比较 APBI 联合内分泌和单独 APBI 疗效及安全性的临床试验,结果值得期待。

4.1.2 基础乳房的大小与 APBI 技术的实施和应用

关于 APBI 在未来临床实践中的应用及 APBI 技术如何选择的问题,患者基础乳房的大小是另一个需要重要考虑的因素。尤其对于我国,甚至亚洲女性而言,基础乳房较小的情况更为普遍。尽管保乳手术的选择需要考量剩余乳房的占比情况,但越来越多基础乳房较小的女性患者仍有强烈的保乳愿望。

而对于这一部分女性患者,后续如何实施 APBI 则是一个需要重要考虑的问题。基础乳房过小会很大程度上限制多导管插植或单管球囊技术的操作可行性,甚至影响后续放疗计划制定中照射野的设置和剂量分布。而在 APBI 系列临床试验中,未见纳入对象中基础乳房大小的相关数据,这可能与西方女性乳房大小的平均水平较高有关。不同的是,乳房大小的问题将很大程度上限制近距离照射技术 APBI 在亚洲女性中的临床应用和推广。这是否也意味着,一方面,亚洲人群的 APBI 研究需要重点考虑乳房大小的问题,甚至作为筛选 APBI 适宜人群的标准之一?另一方面,未来亚洲人群中 APBI 技术的发展是否更倾向于依赖外照射的实施模式?这些问题值得我们思考。

4.2 统计学解读

4.2.1 非劣效界值的设定原则

非劣效研究中,设定合理的非劣效界值是研究成功的关键步骤之一,要警惕生物爬行现象的出现^[15]。生物爬行现象是指当连续使用非劣效试验做药物或医疗器械注册申报试验时,上一代非劣效试验的试验药物或器械获批后如果被作为下一代非劣效试验的阳性对照,经过数代试验,阳性对照的疗效可能会逐渐递减至不再优于安慰剂。新的药物或干预措施虽然非劣于现有常用药物,但是可能比安慰剂还差的话,这在临床上显然是不可接受的。因此,当研究者设定可以接受多大程度的疗效损失时,这个程度通常不能超过既往标准治疗相对于安慰剂的获益程度的 50%,且允许疗效损失的前提条件是应该可以得到其他方面的补偿,比如低成本、低毒性或给药方便等。例如,在晚期肝癌一线治疗仑伐替尼对比索拉非尼的非劣效 REFLECT 研究^[16]中,研究者参考既往索拉非尼对比安慰剂的随机对照试验,将非劣效界值设定为仑伐替尼要保留索拉非尼相比安慰剂至少 60% 的获益;在结直肠癌术后辅助治疗双药 3 个月对比 6 个月的非劣效 IDEA 研究中,研究者参考既往双药 6 个月对比单药 6 个月的随机对照试验,将非劣效界值设定为保留双药 6 个月对比单药 6 个月至少 50% 的获益。在本研究中,预期对照 WBI 组局部复发率 4%,既往无放疗组局部复发率大约在 10%~25% 之间,本研究设置非劣效界值为局部复发率允许增加 3%,疗效损失同样是控制在 50% 以下。

非劣效界值如果设置不合理,即使最终达到了非劣效阳性结果,也可能无法被同行认可接受。一个典型的案例是针对早期 HER2 阳性乳腺癌患者辅助靶向治疗同期开展的 6 个月对比 12 个月的非劣效 Persephone 和 Phare 研究,主要研究终点均为 DFS,非劣效界值分别设置的 4 年 DFS 绝对差异不超过 3%(相对风险 HR=1.32)、2 年 DFS 绝对差异不超过 2%(相对风险 HR=1.15),最后 Persephone 研究达到非劣效阳性结果,Phare 研究未达到提前终止,而相应临床诊治指南未曾更改,12 个月辅助靶向治疗依然是标准治疗策略。究其原因,在研究设计阶段,Persephone 研究预设的标准对照组疗效是 4 年 DFS 达到 80%,试验组不低于 77%,相对风险比 HR=1.17;随着时间推移,乳腺癌手术技术的进步以及早诊早治能力提升等研究外部因素的影响,实际对照组疗效达到了 89.8%,试验组允许的疗效差异仍然是 3%,即不低于 86.8%,相应风险比增加到 1.32。而在一些加强靶向治疗的研究中,例如双靶联合治疗的 APHINITY 研究提升 4 年 DFS 率仅 1.7%,曲妥珠单抗联合来那替尼的 ExteNET 研究提升 5 年 DFS 率也不过 2.5%,提升程度都小于 Persephone 研究的非劣效界值 3%,这或许是同行领域无法接受这一非劣效结果的重要原因之一。在 Phare 研究中,当初预设标准对照组疗效是 2 年 DFS 达到 85%,试验组不低于 83%,相对风险比 HR=1.15;同样随着时间推移,实际对照组疗效远远优于预设值,达到 93.8%,而试验组允许的疗效差异保持相应风险比 1.15,即只允许下降 0.9%,不低于 92.9%。相比 Persephone 研究,Phare 研究的非劣效界值更严格,且检验水准 α 设置单侧 0.025、以 95%CI 判定结果比 Persephone 研究单侧 0.05、以 90%CI 判定结果也更严格。综上所述,针对这两项类似研究一个成功一个失败的结果,同行未能认可非劣效阳性结果就很好理解了。

本研究预设的主要终点 5 年局部复发率为标准治疗组 4%,试验组不高于 7%(HR=1.78),实际结果标准治疗组仅 0.92%,试验组 1.44%(HR=1.57)。若基于 0.92% 和非劣效界值绝对差值不高于 3%,则相当于调整 HR 为 4.32;若基于 0.92% 和非劣效界值 HR=1.78,则相当于调整绝对差值不能高于 1.6%。研

究之前报道的 5 年随访结果是差值 0.52%(95%CI: 0.72%~1.75%),95%CI 上限 1.75%,高于 1.6%。但按照研究设计 α 单侧 0.05,相当于双侧 0.1,则非劣效结果只需根据 90%CI 来看,在研究中有报道其 90%CI 上限是 1.5%,低于 1.6%,仍然是达到了非劣效标准。

4.2.2 主要分析集的选择

大多数随机对照试验选择 ITT 作为主要分析集,即随机到哪组就纳入该组分析,无论实际接受何种治疗。另一种选择是符合方案集(per protocol, PP),仅纳入完成规定治疗量且没有重大方案违背、主要指标可测量的患者。本研究采用实际治疗分析集,既包括随机接受分配治疗的患者,也包括随机到另一组交叉过来接受治疗的患者。

如果某研究两组间实际疗效差异为 Δ ,在研究过程中由于脱落、交叉治疗等因素影响,观察到的差异被缩小到 Δ' ,即 ITT 结果。在优效性设计中,如果 Δ' 被检验出统计学差异,那么真实 Δ 可以肯定更有统计学差异;在非劣效研究中,如果 Δ' 被检验出无统计学差异,那么真实 Δ 到底如何尚无法直接确定,需要进一步结合 PP 结果来看,而本研究选择的实际治疗分析集则是介于 PP 与 ITT 之间的一种情形。

4.2.3 患者脱落的影响

随机对照研究中,患者脱落可能存在三种形式:①随机的无偏脱落,对结果影响较小。②某一组某些特征人群脱落显著性高于另一组,则属于有偏脱落。如果得到阳性结果很难区分是试验组与对照组本身的差异还是人群基线特征不平衡导致的差异。③某一类特征的人群在试验组与对照组均存在大量脱落,这也属于有偏脱落。其研究结论的目标人群范围可能发生了变化,需要谨慎下研究结论。

本研究中对于交叉治疗患者(约占 5.5%)的基线特征进行了描述,除个别信息(病理组织学类别占比)外均无显著性差异。另外,研究中存在 10.5% 的患者由于撤回知情同意或方案违背而早期脱落,对这部分患者群体的基线均衡性未见评估。研究还报道了 5 年复发率的 PP 集结果,与实际治疗集一样达到了非劣效。

5 小 结

GEC-ESTRO APBI 是一项关于多导管插植近距离照射技术 APBI 应用于早期低危乳腺癌患者保乳术后辅助放疗的Ⅲ期临床研究,该研究 10 年随访结果显示,APBI 与外照射 WBI 相比,复发率无明显差异,疗效相似,晚期治疗相关副反应较少,美容效果更优,可作为早期乳腺癌患者保乳术后辅助放疗中一种新的标准治疗方案。尽管关于多导管插植近距离照射技术 APBI 应用于我国乳腺癌患者仍面临患者筛选、乳房大小等方面的考量,但从统计学角度来看,这项研究证明了 APBI 相比 WBI 的非劣效性,且安全性方面也具有明显优势,是一项成功的非劣效研究。

参考文献:

- [1] Strnad V, Polgar C, Ott OJ, et al. Accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy compared with whole-breast irradiation with boost for early breast cancer: 10-year results of a GEC-ESTRO randomised, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(3): 262–272.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [3] Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(6): 467–471.
- [4] Hickey BE, Lehman M, Francis DP, et al. Partial breast irradiation for early breast cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 7(7): CD007077.
- [5] Sanders ME, Scroggins T, Ampil FL, et al. Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(8): 996–1002.
- [6] Polgar C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 108(2): 197–202.
- [7] Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10015): 229–238.
- [8] Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer(UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10099): 1048–1060.
- [9] Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10215): 2155–2164.
- [10] Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10215): 2165–2172.
- [11] Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-Florence trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(35): 4175–4183.
- [12] Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intra-operative radiotherapy during lumpectomy(TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial [J]. *BMJ*, 2020, 370: m2836.
- [13] Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P, et al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 597–608.
- [14] Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an astro evidence-based consensus statement[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2017, 7(2): 73–79.
- [15] 曾琳, 刘小莉, 赵一鸣. 非劣效临床试验中生物爬行现象[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(12): 1028.
Zeng L, Liu XL, Zhao YM. Biological crawling in non-inferior clinical trials[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2020, 58(12): 1028.
- [16] Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163–1173.