

恩度联合铂类为基础化疗方案治疗晚期三阴性乳腺癌疗效及安全性的开放、单臂、单中心临床研究

1. 研究背景：

三阴性乳腺癌（TNBC）是指免疫组化标记雌激素受体（ER）、孕激素受体（PR）和人表皮生长因子受体 2（HER-2）均为阴性的乳腺癌，约占全部乳腺癌的 15%-20%。与其他类型乳腺癌相比，TNBC 具有预后差、侵袭性强和复发转移早的特点。

由于缺乏有效的内分泌治疗和抗 HER-2 治疗的靶点，全身化疗是转移性 TNBC 患者的主要治疗手段。目前蒽环类、紫杉类药物仍是乳腺癌化疗的主要选择，但患者往往在新辅助或辅助化疗中已使用上述药物。对于晚期复发、转移的 TNBC，铂类与吉西他滨的联合化疗是一个很好的选择。临床研究证实 70-80% TNBC 患者存在 BRCA1 基因的突变，表现出对铂类药物更加敏感；而吉西他滨与蒽环类和紫杉类药物无交叉耐药性，对乳腺癌有明显疗效。体外实验证实铂类和吉西他滨联合用药具有协同作用，吉西他滨可以克服由于肿瘤细胞上调 DNA 修复基因导致的铂类耐药。临床报道吉西他滨和铂类联合治疗晚期乳腺癌的总反应率可达 50%。而对于既往有无使用过紫杉类/蒽环类药物的患者，吉西他滨联合铂类方案均具有较好的疗效，有效率分别为 47.1% 和 40%。因此，吉西他滨联合铂类是晚期 TNBC 的有效解救治疗方案。

血管生成在肿瘤的浸润生长和转移过程中起着至关重要的作用，血管生成一直被认为是癌症治疗的一个潜在重要靶点，它的调节主要由血管内皮生长因子（VEGF）家族和 VEGF 受体家族相互作用来决定。与 TNBC 相比，TNBC 在肿瘤内部 VEGF 的表达明显增高，针对 TNBC 肿瘤细胞的高增殖性和新生血管 VEGF 所起的重要作用这两点，更加支持 TNBC 的抗血管生成治疗方法。血管内皮抑素（YH-16，商品名：恩度，EndoStar）是一种新的血管抑制素类生物制品，大肠杆菌为表达载体生产重组人血管内皮抑素，并在内皮抑素的 N 末端加 9 个氨基酸片段，解决了复性的生物学难题，增加了生物活性的稳定性、具有广谱的抗血管生成活性。其作用机制是通过抑制形成血管的内皮细胞迁移而抑制肿瘤新生血管的生成，阻断肿瘤的营养供给，从而抑制肿瘤增殖或转移。它能阻断内皮上的 $\alpha 5 \beta 1$ 整合蛋白（Integrin，它是血管生成中的细胞黏附分子），并通过阻断内皮

细胞选择素显示其抗血管生成活性；另外也能阻断金属蛋白酶 2,9 和 13 的活性，是多重的血管生成抑制剂。临床试验结果显示恩度治疗肺癌具有良好的有效性和安全性，而对于恩度在晚期 TNBC 的治疗研究尚少。本临床研究探讨恩度联合铂类为基础化疗方案治疗晚期三阴性乳腺癌疗效及安全性。

2. 研究目的：

评价恩度联合铂类为基础化疗方案治疗晚期三阴性乳腺癌疗效及安全性

2.1 主要目的：

无进展生存期（PFS）：从患者随机到首次记录疾病进展或死亡的时间（二者中先出现者）。

2.2 次要目的：

客观有效率（ORR）：根据 RECIST1.1 标准评价为 CR+PR 患者的比率。

临床获益率（CBR）：根据 RECIST1.1 标准评价为 CR+PR+SD 患者的比率。

总生存期（OS）：从患者随机到死亡（任何死因）的时间。

不良反应：根据 NCI CTC AE 4.0 对不良事情和实验室检查进行分级。

3. 研究设计：

开放、单臂、单中心临床研究

4. 随机方法：无

5. 研究对象：20 例

5.1 入选标准：

1. 18 岁～70 岁的女性；ECOG PS：0～1 分；
2. 组织学确诊的不能手术的复发转移性乳腺癌，IHC 法检测：ER（-）、PR（-）、HER-2/neu（-）（IHC/ FISH 法均可）；
3. 预期寿命 ≥ 3 个月；
4. 依据 RECIST 1.1 版的标准，经 CT 或、MRI 或 PET-CT 证实，要求病人至少具有一个可测量病灶作为靶病灶。如果靶病灶是淋巴结要求短径大于 1.5，且目标病灶不适合手术治疗；目标病灶未接受过放疗或在放疗野内复发者；
5. 合适的造血功能：中性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，且 血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ ，且血红蛋白 $\geq 9 \text{ g/dL}$ （允许输血以达到或维持该指标）；

6. 合适的肝功能：总胆红素 < 1.5 正常值上限 (ULN)，谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT) < 2.5 ULN，在有肝转移的患者中肝转移酶允许 < 5 ULN；
7. 合适的肾功能：血清肌酐 $\leq 1.25 \times$ ULN 或计算的肌酐清除率 ≥ 50 mL/min；
8. 凝血功能正常；
9. 有生育能力的女性在试验中愿意采取避孕措施：在给药前 7 天内血清或尿妊娠试验阴性；
10. 签署知情同意书并同意遵从研究方案的要求。

5.2 排除标准：

1. 先前已使用过包括化疗和生物靶向治疗在内的针对转移性乳腺癌的系统性治疗；
2. 入组前 28 天内接受过放射治疗。允许在入组之前接受过为缓解转移性骨痛而进行的放疗，但受照射的含髓骨不能超过总量的 30%；
3. 存在中枢神经系统转移的证据；
4. 伴有未控制的肺部疾病、严重感染、活动性消化道溃疡需要治疗、凝血障碍性疾病、严重未控制的糖尿病、结缔组织病或骨髓功能抑制等疾病，不能耐受研究用药治疗；
5. 入组前 6 个月内有临床意义的心血管疾病病史，包括充血性心力衰竭、未控制或症状性心绞痛、心律失常或心肌梗死，未控制的高血压（收缩压 > 180 mmHg 或舒张压 > 100 mmHg）；
6. 哺乳期和妊娠期乳腺癌；
7. 精神病患者或其它原因不能依从治疗；
8. 已知对治疗方案的任何药物有严重过敏史；
9. 目前或最近（入组前 30 天内）使用另一种研究药物或正在参与另一个临床研究；
10. 5 年内发生过其他恶性肿瘤（经过充分治疗的宫颈原位癌或皮肤鳞癌、或已

控制的皮肤基底细胞癌除外)；

11. 研究人员认为其他原因不适合临床试验者。

6. 治疗方案

6.1 实验组：恩度联合铂类为基础的化疗方案

恩度：30mg/日 加入盐水中持续泵控 7 天（168 小时），与化疗周期同步使用，直至疾病进展、无法耐受的毒性反应或患者要求退出；

化疗：卡铂：400mg/m²，静脉滴注，第 1 天或顺铂 75mg/m²，分三天使用，q3w +其他化疗（按临床常规处理）；共 4-6 周期，非进展者，可选择其中一个药物或换药维持至进展。

7. 方案调整

7.1 研究者依据患者的临床安全性和研究者临床经验对化疗方案和恩度进行调整或停用。

7.2 如果经过积极对症支持治疗或延迟治疗（延迟时间不超过 2 周），患者仍然不能耐受化疗药物中的每种药物时，及时停用此药物，其他药物继续使用。

7.3 如果经过积极对症支持治疗（如心律不齐、血管系统的缺血和出血、高血压），患者仍然不能耐受恩度，立即停用；对恩度治疗出现良好疗效的患者，建议继续长期使用。

8. 伴随治疗

8.1 不能伴随治疗的情况：

8.1.1 靶向药物治疗

8.2 可伴随治疗的情况：

8.2.1 出现骨转移患者，可局部放疗和双膦酸盐治疗；

8.2.2 当出现治疗相关不良反应需进行治疗时，可给予对症处理的药物；

8.2.3 研究者可根据治疗需要使用集落刺激因子；

8.2.4 研究者可根据治疗需要给予止吐药物；

8.2.5 当病人因其它原因出现症状时，可使用对症治疗药物。

所有同时使用的药物均应在 CRF 表上记录，并予以说明。

9. 结束研究

9.1 患者拒绝接受继续治疗；

9.2 出现 II 度的心脏毒性；

9.3 肿瘤进展或出现不良事件或反应经过积极支持等治疗仍然不能耐受的患者；

9.4 出现严重不良事件。

10. 检查项目

10.1 按肿瘤的常规检查项目进行检查。

11. 疗效评价标准和不良事件评价标准

11.1 疗效评价标准：RECIST1.1 标准评价。

11.2 不良事件评价标准：NCI CTC 4.0 版标准评估。

11.2.1 不良事件定义：

自患者签署知情同意书并入选试验开始，至最后一次随访之间，发生的任何不利医疗事件，无论与试验药物是否有因果关系，均判定为不良事件。

试验期间如实记录不良事件，包括不良事件的发生时间、严重程度、持续时间、采取的措施和转归。

11.2.2 不良事件严重程度判断标准

参照 NCI CTC 第 3 版关于药物不良反应的分级评价标准（见附件 4）。如果出现表中未列出的不良反应可参照下列表示：

- 轻度：不影响受试者的正常功能。
- 中度：一定程度上影响受试者的正常功能。
- 重度：明显影响受试者的正常功能。

11.2.3 不良事件与试验关系的判断标准

研究者应对不良事件与试验药物之间可能存在的关联作出评估，参照以下标准：

肯定有关：反应出现的时间符合用药的时间顺序，反应符合试验药物已知的反应类型，停药后改善，重复给药再次出现。

可能有关：反应出现的时间符合用药的时间顺序，反应符合试验药物已知的反应类型，病人的临床状态或其它治疗方式也有可能产生该

反应。

可能无关：反应出现的时间不符合用药的时间顺序，反应不太符合试验药物已知的反应类型，病人临床状态或其它治疗方式也有可能产生该反应。

无 关：反应出现的时间不符合用药的时间顺序，反应有符合非试验药物已知的反应类型，病人的临床状态或其它治疗方式也有可能产生该反应，疾病状态改善或停止其它治疗方式反应消除，重复使用其它治疗方法反应出现。

无法判定：反应出现的时间与用药的时间顺序无明确关系，反应与试验药物已知的反应类型相似，同时使用的其它药物也可能引起相同的反应。

11.3 严重不良事件

11.3.1 严重不良事件的判定

- 死亡
- 危及生命
- 导致住院治疗时间延长
- 永久或严重致残
- 导致先天畸形、缺陷

11.3.2 报告制度

发生在临床试验过程中或是接受最后一次治疗 30 天内的任何严重不良反应，不论其是否与该药有关，都应在 24 小时之内立即通过电话向临床组长单位项目负责人（PI）和伦理委员会报告，并由申办者向国家药品监督管理局汇报。

12. 肿瘤疗效评价：

对肿瘤疗效和进展情况的评价将在基线时以及每 2 个周期结束时通过 CT 或 MRI 检查根据实体瘤疗效评价标准进行评估。在完成 6 周期化疗后，疗效达到 PR 或 SD 的患者每 3 个月进行疗效评估。

13. 样本大小：

20 例

14. 伦理规范

14.1 知情同意

每一位患者入选本研究前，研究医师有责任向患者完整、全面地介绍本研究

的目的、药物的性能及其可能出现的毒副反应和可能的风险，应让患者知道他们的权利，所要承担的风险和受益。入选前患者应签署知情同意书，并保留在 CRF 中。

14.2 伦理规范

本临床试验必须遵循赫尔辛基宣言（2000 年版）、SFDA 颁布的《药物临床试验质量管理规范》（GCP）以及相关的法规。在试验开始之前，由组长单位伦理委员会批准该方案后方可开始本项研究。在临床研究期间试验方案做任何修改均应向伦理委员会报告并备案。

15. 质量保证

为了确保本试验能够严格按照临床研究方案进行，在临床试验的整个过程中，临床研究者和申办者应严格按照《药品临床试验管理规范》（GCP）的要求进行操作，务必做到试验程序规范，试验数据准确，研究结论可靠。

16. 数据处理

16.1 病历报告表

病历报告表由研究者填写，CRF 表应及时填表，以保证内容准确，总结及时。CRF 表一般不应涂改，如果确有错误需要修改，应当在修改处签名（见 CRF 表填写说明）。CRF 表一式二联，试验结束后分别交给临床组长医院和试验医院保存。完成的病历报告表由临床监查员审查后，进行数据录入。病历报告表的内容不再修改。

16.2 统计分析

由于此研究为无对照的探索性临床研究，统计数据为描述性分析。

定量指标的描述将计算均数、标准差、中位数、最小值、最大值。

分类指标将描述各类的例数及百分数。

17. 资料的保存

研究者应当使资料保存完整。按照我国 GCP 原则，对于研究资料保存应在 5 年以上。