

多读
Clinical Practice
GUIDELINES

共识云[®]



多读指南

肿瘤前沿资讯

2021
10月刊

Vol 3

目录

CONTENTS

研究进展

Veliparib 联合铂基化疗一线治疗晚期肺鳞状细胞癌：一项随机、多中心、III期研究	1
纳武利尤单抗对比吉西他滨或聚乙二醇化脂质体多柔比星对铂耐药卵巢癌患者的影响：日本开放标签随机试验（NINJA）	4
COSMIC-021：Cabozantinib 联合阿替利珠单抗治疗晚期 RCC 疗效显著	8
CheckMate 研究在肺癌领域的最新成果报告	12
2021 ESMO 大会 CheckMate 研究集	14

治疗进展

大肠癌最新治疗进展及免疫治疗	16
胆囊癌最新治疗进展及免疫治疗	18
肝癌最新治疗进展及免疫治疗	20
胰腺癌最新研究进展和免疫治疗	22

GCP 知识

药物临床实验抗肿瘤药物安全性研究	24
药物临床试验管理规范与医学伦理	26
药物临床试验儿童问题的思考	28
儿童药物临床试验不良事件	30

Veliparib 联合铂基化疗一线治疗晚期肺鳞状细胞癌：
一项随机、多中心、III期研究

【背景】

鳞状非小细胞肺癌 (sqNSCLC) 占有 NSCLC 的 25%-30%，sqNSCLC 是一种基因复杂的肿瘤类型，具有高突变率和伴 DNA 损伤。可操作驱动基因突变的低发生率是与非鳞状细胞疾病的一个关键鉴别指标；因此，靶向治疗对大多数 sqNSCLC 患者无效。化疗加免疫治疗 (IO) 代表了一种新的标准治疗选择，尽管可以使用 IO 治疗，但许多患者并没有获得长期获益。缺乏预测持久反应的新型治疗方法和可靠的生物标志物。

Veliparib 是一种强效、口服 PARP1/2 抑制剂，可增强实体瘤含铂化疗方案的活性。在一项 veliparib 或安慰剂联合卡铂和紫杉醇 (C+P) 治疗晚期 NSCLC 的随机 II 期试验中，在 veliparib 患者组中观察到更良好的数据，无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 的风险比 (HR) 分别为 0.54 和 0.73，预示联用 veliparib 可能使这些患者获益。这些结果促使开展另一项 III 期研究，在既往未经治疗的晚期 sqNSCLC 患者中研究 veliparib 联用 C+P 的作用。患者在治疗前同意提供肿瘤组织样本进行分子生物标志物评估。

该试验假设具有腺癌分子特征的 sqNSCLC 患者从 veliparib 治疗中获得的临床获益可能低于具有非腺癌分子特征的患者。为验证这一点，研究人员根据基于表达的肺亚型组 (LSP) 的基因含量并参考 LP52，开发了一种新的二元基因表达分类器。在鳞状组织学样本队列中进行了标准化并评估 LSP，并在探索性分析中评价了 LP52 状态与临床结局的相关性。

【研究方法】

筛选年龄 ≥ 18 岁且预期生存 > 12 周，未接受过化疗的晚期或转移性 sqNSCLC 患者。患者按 1:1 随机分组，分别接受 veliparib 120 mg 或安慰剂（每日两次）联用 C+P。随机分配按肿瘤分期、美国东部肿瘤协作组体能状态 (ECOGPS)、地理区域和吸烟史分层（见表 1 中的分层）。所有患者接受卡铂（曲线下面积 6 mg/mL/min）和紫杉醇 (200 mg/m²) 静脉注射（第 1 天），接受 veliparib 或安慰剂口服治疗（第 2-5 天），后

停药两天再接受 C+P 静脉注射，21d/ 周期，患者共接受 6 个周期的治疗（无维持治疗），如出现毒性反应或放射学导致疾病进展可停药。可根据个体对毒性耐受程度调整剂量或延迟给药。主要疗效终点为吸烟患者的 OS。次要终点包括意向治疗 (ITT) 人群（所有随机分配的患者）的 OS，以及吸烟者和 ITT 人群的 PFS 和总反应率 (ORR)。临床评估包括肿瘤放射学评估基线时，第 3 周期第 1 天，第 5 周期第 1 天，治疗后每 6 周进行一次直到 1 年，然后每 12 周进行一次，直到放射学进展、其他的癌症治疗或死亡。

表 1

特征	Veliparib 联合 C+P 组 n=486	安慰剂联合 C+P 组 n=484
性别		
男	411 (85)	384 (79)
女	75 (15)	100 (21)
地区		
西欧、澳大利亚或美洲	242 (50)	239 (49)
东欧或俄罗斯	244 (50)	245 (51)
种族		
白色人种	471 (97)	477 (99)
黑色人种	9 (2)	5 (1)
亚洲人种	5 (1)	0
其他	1 (< 1)	2 (< 1)
中位年龄、年龄 (范围)	64 (36-83)	64 (33-84)
年龄分布, 年		
< 65	261 (54)	256 (53)
≥ 65	225 (46)	228 (47)
吸烟情况 ^{a,b}		
吸烟者	276 (57)	276 (57)
既往吸烟者	181 (37)	181 (37)
不吸烟者	29 (6)	27 (6)
吸烟暴露, 平均一包/年 (范围)	42 (< 1-179)	40 (2-180)
ECOG PS ^a		
0	166 (34)	165 (34)
1	320 (66)	319 (66)
肿瘤分期 ^a		
局部晚期	114 (24)	112 (23)
转移性	372 (77)	372 (77)
受累器官部位数 ^c		
1-2	298 (61)	310 (64)
> 2	188 (39)	173 (36)
数据缺失	0	1
中位肿瘤负荷, mm (范围)	87 (7-393)	91 (11-347)
从诊断到第一剂研究药物的中位 时间, 月 (范围)	2 (< 1-157)	2 (< 1-326)

注解：以上数据没有特殊说明时，数据以数量 (N) 形式展示；根据非缺失值计算百分比。
缩写：C, 卡铂；ECOG PS, 东部合作肿瘤组绩效状况；P, 紫杉醇。
a- 基于交互式语音应答系统数据，用于分层随机分配。
b- 吸烟者指一生中吸烟 > 100 次，并在入组前 12 个月内吸烟；既往吸烟者指一生中吸烟 > 100 次，但在过去 12 个月内未吸烟；不吸烟者指一生中吸烟次数 ≤ 100。
c- 从基线肿瘤评估中收集。

• 研究进展 •

【研究结果】

共有 970 例患者随机分配至 veliparib 组 (n=486) 或安慰剂组 (n=484)，967 例接受 ≥ 1 剂量的 veliparib 或安慰剂。50% 以上的患者接受了计划的 6 个周期治疗 (veliparib 组和安慰剂组分别为 59% 和 55%)；其余患者提前停药。治疗中止的主要原因是疾病进展和认为与疾病进展无关的 AE (图 1)。大多数患者为男性 (82%)，中位年龄为 64 岁 (范围：33–84 岁)。

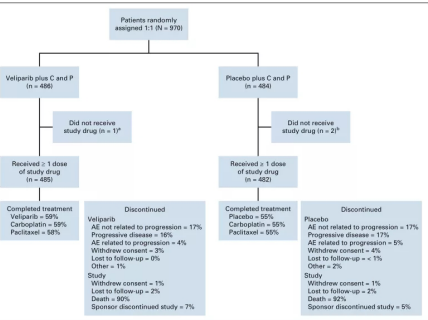


图 1

在主要数据截止时，veliparib 联合 C+P 组以及安慰剂联合 C+P 组中吸烟者的中位 OS 随访时间分别为 19.3 个月和 20.6 个月。在吸烟者中，化疗联合 veliparib 无显著的统计学生存获益；两组的 mOS 分别为 11.9 个月和 11.1 个月；死亡 HR 为 0.905 (95%CI, 0.744–1.101; P=.266; 图 2)。

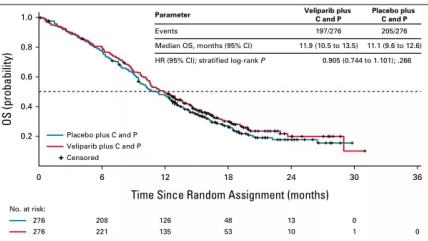


FIG 2. OS in current smokers. C, carboplatin; HR, hazard ratio; OS, overall survival; P, paclitaxel.

图 2

使用最终数据继续进行描述性分析，veliparib 组和安慰剂组 ITT 人群 mOS 分别为

12.2 和 11.2 个月 (HR, 0.853; 95%CI, 0.747 至 0.974; nominal P=.032; 图 3A)。在完成研究药物给药后不久观察到治疗效应，并在大部分随访期间持续存在；最终分析时的中位随访时间均为 4 年 (veliparib 组和安慰剂组分别为 47.1 个月和 49.8 个月)。两组 ITT 人群的中位 PFS 均为 5.6 个月 (HR, 0.897; 95%CI, 0.779–1.032; nominal P=.107; 图 3B)。还根据性别、年龄 (< 65 岁或 ≥ 65 岁)、ECOG PS (0 或 1) 和地区 (西欧、澳大利亚或美洲、东欧或俄罗斯) 在 ITT 人群中进行亚组分析。各亚组的 OS 和 PFS 结果一致。

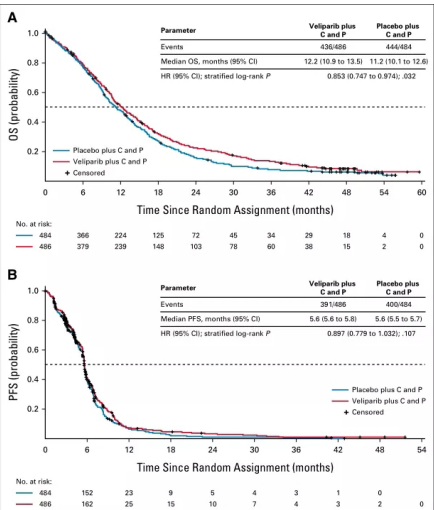


FIG 3. (A) OS and (B) PFS in all patients (ITT). C, carboplatin; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; OS, overall survival; P, paclitaxel; PFS, progression-free survival.

图 3

veliparib 组和安慰剂组的 ORR (确认的完全缓解加部分缓解) 均为 37%。veliparib 组和安慰剂组分别有 8 例 (2%) 和 4 例患者 (< 1%) 达到完全缓解，分别有 172 例 (35%) 和 176 例患者 (36%) 达到部分缓解。在达到总体缓解的患者中 (每组 n=180)，veliparib 组的中位缓解持续时间为 5.4 个月，安慰剂组为 5.5 个月。veliparib 组和安慰剂组的平均肿瘤大小较基线缩小 35.1% 和 31.0%。

可在 360 例患者的肿瘤组织样本中确定 LP52 状态。总体而言，202/360 例 (56%) 患者为 LP52+ (veliparib 组 94 例，安慰剂组 108 例)，

• 研究进展 •

158 例为 LP52-（veliparib 组 85 例，安慰剂组 73 例）。LP52+ 人群的 OS 更偏向 veliparib 组（中位 OS，14.0 和 9.6 个月；HR，0.66；95%CI，0.49–0.89；），LP52- 人群 OS 更偏向安慰剂组（中位 OS，11.0 个月与 14.4 个月；HR，1.33；95%CI，0.95–1.86；）。两组的治疗暴露量相似；veliparib 组的平均总给药天数为 34.2 天，安慰剂组为 33.5 天。两组患者均接受中位 6.0 个周期的 veliparib 或安慰剂、卡铂和紫杉醇治疗。不良事件发生率见表 2。

表 2

TABLE 2. Overview of All TEAEs Occurring in ≥ 10% of Patients and Grade 3 or 4 TEAEs Occurring in ≥ 5% of Patients in Either Arm

TEAE	Veliparib Plus C and P n = 485		Placebo Plus C and P n = 482	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Any TEAE	455 (95)	292 (60)	462 (96)	281 (58)
Alpecia	232 (48)	—	220 (46)	—
Anemia	169 (35)	46 (10)	167 (35)	52 (11)
Neutropenia	160 (33)	116 (24)	145 (30)	95 (20)
Peripheral sensory neuropathy	154 (32)	—	149 (31)	—
Nausea	116 (24)	—	116 (24)	—
Fatigue	101 (21)	—	108 (22)	—
Thrombocytopenia	95 (20)	28 (6)	102 (21)	33 (7)
Diarrhea	86 (18)	—	81 (17)	—
Constipation	75 (16)	—	84 (17)	—
Decreased appetite	69 (14)	—	78 (16)	—
Adhesia	71 (15)	—	72 (15)	—
Dyspnea	74 (15)	—	61 (13)	—
Arthralgia	66 (13)	—	67 (14)	—
Cough	62 (13)	—	69 (14)	—
Mucositis	56 (12)	—	43 (9)	—
Vomiting	44 (9)	—	54 (11)	—
Leukopenia	55 (11)	—	34 (7)	—

【结论】

本研究未达到其主要终点，与安慰剂联合 C+P 相比，veliparib 联合 C+P 可改善吸烟者的 OS。在总体 ITT 人群中，veliparib 组的中位 OS 略长。与安慰剂组相比，接受 veliparib 治疗的吸烟者的 PFS 和 OS 改善 (HR 分别为 0.38 和 0.43)；吸烟者的 ORR 和缓解程度也更高。本研究未记录到 veliparib 的新安全性信号，AE 与研究药物的

已知安全性特征一致。对照组表现如预期，结果与近期在相似人群中进行的仅化疗对照组大体相似，如 KEYNOTE-407。数据还表明，LP52+ 可能预测 veliparib 联合 C+P 在这些预后不良和目前治疗选择有限的患者中的 OS 获益。自研究启动，其他程序性细胞死亡蛋白 -1 (PD-1)/PD-L1 靶向治疗联合铂双药化疗的研究已证实，sqNSCLC 患者亚组在持久临床获益方面取得了突破性进展，但仍需要可靠的治疗预测生物标志物。此外，在 SCLC 和其他肿瘤类型中的观察结果表明，PARP 抑制剂可能通过激活 STING 固有通路增强 PD-L1 抑制剂的活性并增强抗肿瘤免疫，基驱动免疫冷环境转化为热环境。总之，在 C+P 中添加 veliparib 没有治疗获益；然而，探索性生物标志物分析表明，LP52 标记物明确了从 veliparib 获益的亚组。在 sqNSCLC 亚组中，生物标志物指导使用 veliparib 抑制 PARP；需要进一步研究来证实这种新型生物标志物的预测潜力。

参 考 文 献

1. Ramalingam SS, Novello S, Guclu SZ, Bentsion D, Zvirbulis Z, Szilasi M, Bernabe R, Syrigos K, Byers LA, Clingan P, Bar J, Vokes EE, Govindan R, Dunbar M, Ansell P, He L, Huang X, Sehgal V, Glasgow J, Bach BA, Mazieres J. Veliparib in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Squamous Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase III Study. J Clin Oncol. 2021 Aug 26;JCO2003318. doi: 10.1200/JCO.20.03318. Epub ahead of print. PMID: 34436928.

· 研究进展 ·

纳武利尤单抗对比吉西他滨或聚乙二醇化脂质体多柔比星对铂耐药卵巢癌患者的影响：日本开放标签随机试验（NINJA）

【研究背景】

卵巢癌是全球女性第八大常见癌症，有较高发病率和死亡率。2018 年数据显示，年龄标化死亡率为 3.9/100000，占据是妇科癌症之首。针对卵巢癌的一线治疗为手术联合铂类化疗，尽管疗效显著但是患者发生耐药性不可避免。常用化疗药物包括：紫杉醇、聚乙二醇化脂质体多柔比星（PLD）、托泊替康和吉西他滨（GEM）。这些药物的缓解率为 10%–15%，总生存期（OS）为 12 个月。因此，铂类药物耐药卵巢癌患者通常预后较差，预期 OS 较短。

纳武利尤单抗通过阻断程序性细胞死亡受体-1（PD-1）和程序性细胞死亡配体-1/2（PD-L1/L2）通路增强 T 细胞的抗肿瘤活性，该通路使肿瘤细胞能够逃避宿主免疫攻击并加速肿瘤生长。

一项评估纳武利尤单抗在 20 例铂类耐药卵巢癌患者中的疗效和安全性的 II 期试验中，纳武利尤单抗治疗患者的客观缓解率为 15%（95%CI, 3.2 ~ 37.9），疾病控制率为 45%（95%CI, 23.1 ~ 68.5）。2 例患者的靶病灶消失，并出现持久的完全缓解（CR; 4.5 年）。

这项 III 期研究旨在研究纳武利尤单抗与化疗（GEM/PLD）在铂类药物耐药卵巢癌患者中的疗效和安全性。

【研究方法】

这是一项 III 期、多中心、随机、开放性临床试验，旨在研究纳武利尤单抗在铂类药物耐药（晚期或复发）的日本卵巢癌患者中的疗效和安全性。

纳入标准：患有卵巢上皮癌（包括输卵管癌和腹膜癌），并被诊断为铂类药物耐药的 20 岁以上女性。铂类药物耐药定义为铂类药物治疗期间或治疗后 6 个月内疾病进展或复发。其他主要入选标准如下：铂类药物耐药诊断后的第 1 个治疗方案；美国东部肿瘤协作组体能状态评分为 ≤ 1 分；可用于 PD-L1 表达分析的肿瘤组织样本；既往未接受过纳武利尤单抗、其他抗 PD-1、抗 PD-L1

或抗 PD-L2，其他调节 T 细胞的药物，或 GEM 或 PLD。主要排除标准如下：交界性恶性肿瘤、当前或既往对抗体产品有重度超敏反应、自身免疫性疾病、重度心血管疾病或多原发癌和 / 或中枢神经系统转移。

根据组织学类型（透明细胞癌（CCC）或非 CCC）和铂类药物耐药诊断后接受的既往化疗方案数量（0 或 1）分层后，患者以 1:1 的比例随机分配至纳武利尤单抗组或化疗组（GEM/PLD）。纳武利尤单抗组患者接受纳武利尤单抗 240 mg 静脉（IV）给药，每 2 周一次（作为一个周期）；选择 GEM/PLD 作为对照组化疗药物，因为这些药物对铂类药物耐药的卵巢癌具有相似的疗效；对于随机分配至化疗组的患者，由研究者在入组时确定 GEM 或 PLD 的分配。化疗组接受 GEM 1000 mg/m²，IV，30 min，第 1、8、15 天各 1 次，后停药 1 周（此为 1 个周期）；PLD 50 mg/m²，IV，每 4 周 1 次（此为 1 个周期）；根据体重变化百分比调整剂量，如果出现不良体征和症状，允许减少剂量。根据 RECIST 指南 v1.1，当患者达到 CR 或疾病进展或出现不可接受的毒性时，停止治疗。然而，疾病进展后可继续纳武利尤单抗治疗。治疗结束时，患者进入 28 天随访期。

主要终点为 OS。次要终点包括：无进展生存期（PFS）、最佳总体缓解、总缓解率（ORR）、缓解持续时间（DOR）和至缓解时间（TTR）；靶病灶直径总和的变化和生活质量（QOL），使用卵巢治疗功能评估（FACT-O）和欧洲五维健康量表（EQ-5D）进行评价。治疗期间每 8 周进行一次影像学评估（计算机断层扫描和磁共振成像），直至 48 周，然后从 60 周开始每 12 周进行一次。额外的一个次要终点为安全性，通过对发生在末次给药后第 1–28 天或治疗后早期的治疗中出现的不良事件（TEAEs）、治疗相关不良事件（TRAEs）和免疫相关不良事件（irAEs）的类型、级别和频率进行评估。

计划的样本量为 316 例患者，每组随机分

• 研究进展 •

配 158 例患者，按组织学类型和铂类药物耐药诊断后接受的既往化疗方案数量分层。通过时序检验计算样本量，双侧显著性水平为 5%，把握度约为 90%，以检测组间差异，目的是验证纳武利尤单抗在 OS 方面优于 GEM 或 PLD。在意向治疗 (ITT) 人群 (指所有随机化患者) 中进行 OS、PFS 和 QOL 分析。对缓解可评估集 (RES) 进行了其他疗效分析，RES 定义为基线时有 1 个及以上可测量疾病且随机分配后可评价影像学数据的患者。使用 Kaplan-Meier 方法估计每个治疗组的中位 OS 和 PFS (双侧 95%CI)，并使用分层对数秩检验进行比较，以分配因素 (组织学类型和铂类药物耐药诊断后既往接受的化疗方案数量) 作为分层因素。使用分层 Cox 比例风险模型估计组间风险比 (HR; 双侧 95%CI)。还使用患者人口统计学和特征对 OS 进行了预先规定的亚组分析。使用 Clopper-Pearson 方法估计每个治疗组的 ORR (双侧 95%CI)，并通过 Cochran-Mantel-Haenszel 方法估计比值比。使用 Kaplan-Meier 方法计算每个治疗组的中位 DOR (双侧 95%CI) 和 TTR。

对安全性分析集 (SAF) 进行安全性分析，SAF 定义为接受 ≥ 1 个剂量研究药物给药的患者。总结 TEAE、TRAE 和 irAE 的发生率。

【研究结果】

在 35 家研究中心共入组 363 例患者; 316 例患者被随机分配至两组 (纳武利尤单抗组: n=157; GEM/PLD 组: n=159)，并被纳入 ITT 分析 (见图 1)。其中，233 例患者 (纳武利尤单抗组: n=119; GEM 组: n=55; PLD 组: n=59) 和 311 例患者 (纳武利尤单抗组: n=156; GEM 组: n=73; PLD 组: n=82) 分别被纳入 RES 和 SAF 分析。排除的主要原因是病灶无法测量 (RES 分析) 和患者未接受研究药物 (SAF 分析)。

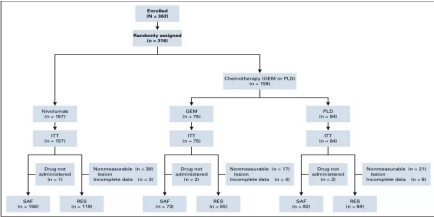


图 1

纳武利尤单抗和 GEM 或 PLD 组之间的人口统计学和基线临床特征大体相似 (见表 1)。在两组中，大多数患者的年龄为 65 岁，根据国际妇产科联盟分类，55% 的患者为 III 期疾病。最常见的组织学类型为浆液性癌。

表 1

Table 1. Baseline Demographics and Clinical Characteristics		Nivolumab (n = 157)	GEM or PLD (n = 159)
Characteristic			
Age, years, median (min, max)		58.0 (25, 84)	60.0 (34, 80)
< 65		114 (72.6)	102 (64.2)
≥ 65		43 (27.4)	57 (35.8)
ECOG PS			
0		132 (84.6)	134 (86.5)
1		24 (15.4)	21 (13.5)
Unknown		1 (0.6)	4 (2.5)
Primary tumor site			
Ovary		132 (84.1)	127 (79.9)
Fallopian tube		5 (3.2)	9 (5.7)
Peritoneum		17 (10.8)	23 (14.5)
Unclassifiable		3 (1.9)	0 (0.0)
FIGO classification (1988, 2014) ^a			
I		16 (10.2)	14 (8.8)
II		12 (7.6)	9 (5.7)
III		87 (55.4)	106 (66.7)
IV		40 (25.5)	28 (17.6)
NA ^b		2 (1.3)	2 (1.3)
Histologic type			
CCC		34 (21.7)	33 (20.8)
Non-CCC		123 (78.3)	126 (79.2)
Serous carcinoma		101 (64.3)	95 (59.7)
Mucinous carcinoma		4 (2.5)	3 (1.9)
Endometrioid carcinoma		9 (5.7)	15 (9.4)
Others		9 (5.7)	13 (8.2)
Prior No. of chemotherapy regimens			
0		38 (24.2)	35 (20.1)
1		49 (30.9)	48 (29.9)
2		30 (19.1)	30 (18.9)
≥ 3		23 (14.6)	27 (17.0)
Time from last administration of platinum drug to diagnosis of platinum resistance, months			
0		51 (32.5)	46 (28.9)
≥ 1		106 (67.5)	113 (71.1)
Prior No. of chemotherapy regimens after diagnosis of platinum resistance			
0		113 (72.0)	104 (65.4)
≥ 1		44 (28.0)	55 (34.6)
PD-L1 (tumor proportion score)			
Positive (≥ 1%)		65 (41.4)	58 (36.5)
Negative (< 1%)		88 (55.3)	101 (63.5)
Unmeasurable		4 (2.5)	0 (0.0)

NOTE. Values indicate No. (%). Unless otherwise stated.
Abbreviations: CCC, clear cell carcinoma; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; GEM, gemtuzimab; max, maximum; NA, not available; PLD, programmed cell death (suicide) gene 1; PLD, progesterone receptor; irAE, immune-related adverse event.

^a For both the FIGO 1988 and 2014 classifications were available, the FIGO 2014 classification was prioritized.

在数据截止时，接受纳武利尤单抗的 131 例患者和接受 GEM 或 PLD 的 125 例患者死亡，分别有 26 例和 34 例患者数据删失，分别有 23 例和 32 例患者仍在接受随访。纳武利尤单抗与 GEM 或 PLD 组之间的 OS 无统计学显著差异 (见图 2A)。纳武利尤单抗组的中位 OS 为 10.1 个月 (95%CI, 8.3 至 14.1; 事件: n=131, 删失: n=26)，GEM/PLD 组为 12.1 个月 (95%CI, 9.3-15.3; 事件: n=125, 删失: n=34) (HR, 1.0; 95%CI, 0.8-1.3; P=.808)。因此，对于大多数亚组 (包括 PD-L1 阳性患者)，组间 OS 存在差异 (≥ 1%; HR, 1.09; 95%CI, 0.73-1.64)。然而，在诊断为铂类药物耐药后接受一种化疗方案的患者中，纳武利尤单抗组的 OS 在数值上优于 GEM/PLD 组 (HR, 0.78; 95%CI, 0.46-1.32) (HR, 0.74 95%CI, 0.48-1.14)。纳武利尤单抗组和 GEM/PLD 组的中位 PFS 分别为 2.0 (95%CI, 1.9-2.2) 和 3.8 (95%CI, 3.6-4.2) 个月 (HR, 1.5; 95%CI, 1.2-1.9; P=.002; 见图 2B)。组间 ORR 无统计学差异 (7.6% 和 13.2%; 比值比, 0.6; 95%CI, 0.2-1.3; P=.191)。在纳

• 研究进展 •

武利尤单抗组中，9 例患者出现 CR 或部分缓解，肿瘤大小减少 30%，而 GEM/PLD 组为 15 例（见表 2；附录图 A1）。纳武利尤单抗和 GEM 或 PLD 的中位 DOR 分别为 18.7（95%CI，2.5– 不可评价）和 7.4（95%CI，3.0–10.3 个月（见表 2））。在个体患者水平，与 GEM 或 PLD 相比，纳武利尤单抗的 DOR 通常更长，TTR 相似或更短（见附录图 A2）。两组的平均 FACT-O 总分、EQ-5D 指数和视觉模拟量表评分从基线至第 100 周保持稳定，并且在大多数时间组间相似（见附录图 A3）。

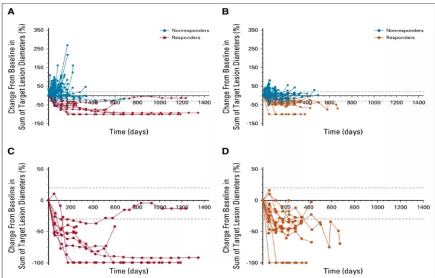


FIG 1. Percentage change in target tumor diameter from baseline over time for the RES population: (A) Nivolumab and (B) GEM or PLD, and for the responders (C) Nivolumab and (D) GEM or PLD. GEM, gemcitabine; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; RES, response-evaluable set.

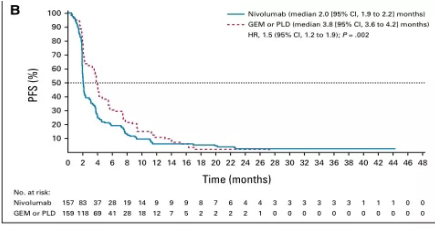


FIG 2. Kaplan-Meier curve of (A) OS and (B) PFS according to RECIST v1.1 (ITT population). GEM, gemcitabine; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PLD, pegylated liposomal doxorubicin.

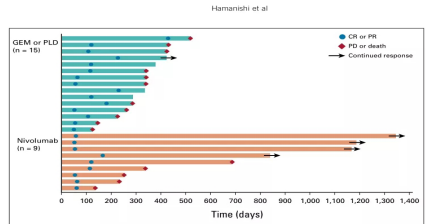


FIG 2. TTR and DOR of responders according to RECIST v1.1 (RES population). TTR was defined as the time from randomization to first CR or PR. DOR was defined as the time from first CR or PR to first PD or death (from any cause), whichever occurred first. Each bar represents the time from randomization to PD or death, or last data collection, in one responding patient. Patients who did not have PD or death and had not received poststudy treatment were considered as having continued response. For patients without PD or death who received poststudy treatment, the date of last diagnostic imaging performed before the start of poststudy treatment was used as the last data collection date. CR, complete response; DOR, duration of response; GEM, gemcitabine; PD, progressive disease; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; PR, partial response; RES, response-evaluable set; TTR, time to response.

TABLE 2. Efficacy in Patients With Platinum-Resistant (Advanced or Recurrent) Ovarian Cancer Treated With Nivolumab or With GEM or PLD (RES Population) Using RECIST v1.1

Outcome	Nivolumab (n = 119)	GEM or PLD (n = 114)
Best overall response,* No. (%)		
CR	2 (1.7)	2 (1.8)
PR	7 (5.9)	13 (11.4)
Stable disease	33 (27.7)	53 (46.5)
Progressive disease	76 (63.9)	45 (39.5)
ORR (CR + PR), No. (%)	9 (7.6)	15 (13.2)
95% CI†	3.5 to 13.9	7.6 to 20.8
DOR,‡ No. (%)		
Events	5 (55.6)	11 (73.3)
Censored events	4 (44.4)	4 (26.7)
Median,§ months (95% CI)	18.7 (2.5 to NE)	7.4 (3.0 to 10.3)

Abbreviations: CR, complete response; DOR, duration of response; GEM, gemcitabine; NE, not evaluable; ORR, overall response rate; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; PR, partial response; RES, response-evaluable set.

*Investigator-assessed.

†Estimated using Clopper-Pearson method.

‡Patients who had CR or PR were included.

§Estimated using Kaplan-Meier method.

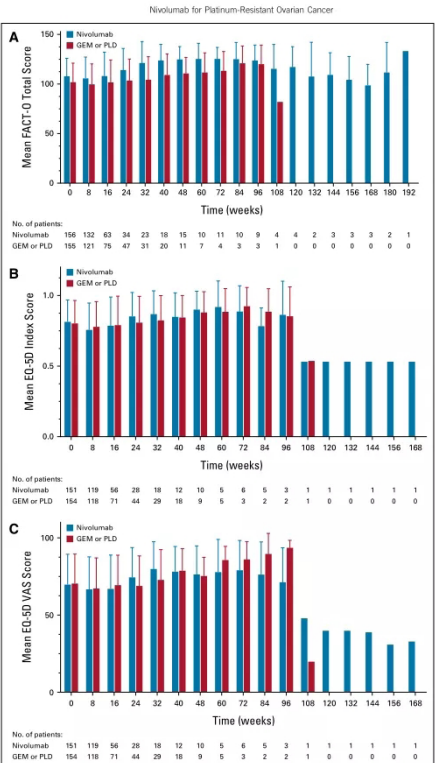


FIG 3. Mean change in FACT-O total score, EQ-5D index score, and EQ-5D VAS score over time for the ITT population. Error bars indicate standard deviation. EQ-5D, EuroQol-5 Dimensions; FACT-O, Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian; GEM, gemcitabine; ITT, intention-to-treat; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; QOL, quality of life; VAS, visual analog scale.

• 研究进展 •

纳武利尤单抗组耐受性良好，TRAE 的发生率低于 GEM/PLD 组（61.5% 和 98.1%）；纳武利尤单抗组导致治疗中止的 TRAE 的发生率也较 GEM/PLD 组更低（7% 和 10%），前者最常见的 TRAE 为皮疹（10.3%）、疲乏（9.0%）和恶心（6.4%），后者最常见的 TRAE 为中性粒细胞计数降低（64.5%）、血小板计数降低（33.5%）和恶心（32.9%）（见图 4）。纳武利尤单抗组发生的 3 级或 4 级 TRAE 少于 GEM/PLD 组（分别为 17 例（10.9%）和 101 例（65.2%））。纳武利尤单抗组严重 TRAE（任何级别和 3/4 级）的发生率低于 GEM 或 PLD 组（任何级别：6.4% 和 10.3%；3/4 级：3.8% 和 9.0%）。

【研究结论】

总之，纳武利尤单抗耐受性良好，AEs 少于 GEM/PLDz 组，但纳武利尤单抗单药治疗在 OS 方面未显示出较 GEM/PLD 组更高的优效性，反而在铂类耐药卵巢癌患者中显示出更差的 PFS。

参考文献

1. Hamanishi J, Takeshima N, Katsumata N, Ushijima K, Kimura T, Takeuchi S, Matsumoto K, Ito K, Mandai M, Nakai H, Sakuragi N, Watari H, Takahashi N, Kato H, Hasegawa K, Yonemori K, Mizuno M, Takehara K, Niikura H, Sawasaki T, Nakao S, Saito T, Enomoto T, Nagase S, Suzuki N, Matsumoto T, Kondo E, Sonoda K, Aihara S, Aoki Y, Okamoto A, Takano H, Kobayashi H, Kato H, Terai Y, Takazawa A, Takahashi Y, Namba Y, Aoki D, Fujiwara K, Sugiyama T, Konishi I. Nivolumab Versus Gemcitabine or Pegylated Liposomal Doxorubicin for Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Open-Label, Randomized Trial in Japan (NINJA). J Clin Oncol. 2021 Sep 2;JCO2100334. doi: 10.1200/JCO.21.00334. Epub ahead of print. PMID: 34473544.

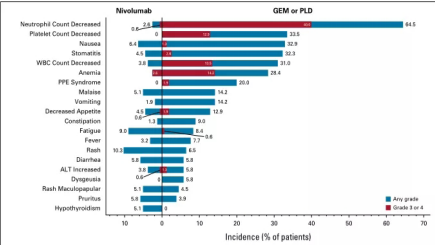


FIG 4. TRAEs ($\geq 1\%$ in any group, SAF population). Note: All AEs were evaluated according to MedDRA v21.03 and CTCAE v4.0 (Japanese translation of JCOG). No grade 5 TRAEs occurred in either group. AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; GEM, gemcitabine; JCOG, Journal of Clinical Oncology & Gynecology; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; PPE, paronychia-onychomycosis; SAF, safety analysis set; TRAE, treatment-related adverse event; WBC, white blood cell.

图 4

· 研究进展 ·

COSMIC-021: Cabozantinib 联合阿替利珠单抗治疗晚期 RCC 疗效显著

【研究背景】

透明细胞型(cc)肾细胞癌在肾细胞癌(RCC)中占比约 75%。近年来,新型酪氨酸激酶抑制剂(TKI)、免疫检查点抑制剂(ICI)以及 TKI-ICI 联合治疗的获批,促使晚期 ccRCC 的治疗不断发展,与舒尼替尼标准治疗相比显示更好的缓解和生存期改善的。目前尚无针对 nccRCC 的标准全身治疗,前瞻性对照试验有限。推荐的治疗包括血管内皮生长因子受体(VEGFR)TKI。研究已确定治疗的潜在靶点,包括乳头状 nccRCC 中的 MET 改变。最近, Cabozantinib 单药治疗在晚期乳头状 RCC 的 II 期试验中显示了可喜的结果。研究只报告了 ICI 单药治疗的数据,缺乏 TKI-ICI 联合治疗的前瞻性数据。

Cabozantinib 是一种多靶点 TKI,可抑制参与肿瘤细胞生长、血管生成、转移和免疫细胞功能的受体酪氨酸激酶,包括 VEGFR、MET 和 TAM 激酶家族(TYRO3、AXL 和 MER),其在随机 CABOSUN(II 期)和 METEOR(III 期)研究中与一线和二线标准治疗相比的可改善临床结局,所以批准作为晚期 RCC 患者的单药治疗。Cabozantinib 可能会促进免疫许可环境,增强对 ICI 的应答。在临床前模型中,其与 ICI 协同抑制肿瘤生长并减轻免疫抑制;在临床研究中,其增加了肿瘤浸润细胞毒性 T 细胞的数量并减少了免疫抑制细胞。这些研究提供了 Cabozantinib 联合免疫治疗的依据。

【研究方法】

COSMIC-021 是一项多中心、开放性、I b 期研究,以剂量递增阶段开始,随后为肿瘤特异性扩展队列阶段。剂量递增阶段入组了 12 例晚期 RCC 患者。扩展阶段入组了一系列晚期实体瘤(12 种不同的肿瘤类型)患者,包括 ccRCC 和 nccRCC。

研究在美国、法国和西班牙的 20 家研究中心开展。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;有可测量的疾病(根据 RECIST v1.1);有可用的肿瘤组织

(存档或近期活检); ECOG ps ≤ 1;器官和骨髓功能良好;有肉瘤样肿瘤成分的晚期 ccRCC/nccRCC 患者。允许在剂量递增阶段接受既往全身治疗。在扩展队列中,ccRCC 队列排除既往全身性治疗的晚期疾病患者;nccRCC 队列允许患者既往接受过一种 VEGFR 靶向 TKI 治疗,但不允许既往接受过靶向 MET 或 ICI 的 TKI 治疗。

在剂量递增阶段,探索了 Cabozantinib 40 mg 和 60 mg 每日一次(口服)分别联合阿替利珠单抗(1200 mg,每 3 周一次,静脉给药)的给药方案。根据临床活性和耐受性,扩展队列的推荐剂量为 Cabozantinib 40 mg;在扩展队列(N=30)中评估起始剂量为 40 mg 后,允许在 40 mg 或 60 mg 起始剂量队列中入组额外的患者。根据研究监督委员会的建议,在 ccRCC 中对 Cabozantinib 两种剂量进行评价,以探索较高剂量下在 ccRCC 中的疗效和安全性,而在 nccRCC 中仅评价了 40 mg 剂量。根据治疗 4 周后的耐受性,研究者酌情将接受 40 mg 的患者剂量递增至 60 mg。

Cabozantinib 和阿替利珠单抗在同一天开始给药。患者接受研究治疗直至疾病进展或出现不可接受的毒性。由研究者决策,是否在进展后继续治疗。为了管理不良事件(AE),允许 Cabozantinib 和阿替利珠单抗给药中断或延迟;仅允许 Cabozantinib 剂量减少(每日 60 mg 降至 40 mg、每日 40 mg 降至 20 mg、每日 20 mg 降至隔日 20 mg)。患者可以停用一种研究药物并继续使用另一种药物。

在筛选时使用计算机断层扫描或磁共振成像进行肿瘤评估,前 12 个月每 6 周一次,此后每 12 周一次。研究者使用 RECIST v1.1 评估肿瘤缓解。使用 SP142 抗 PD-L1 免疫组织化学检测(Ventana, Roche Diagnostics)分析基线 PD-L1 表达;阳性表达是指联合阳性评分 ≥ 1%,联合阳性评分定义为表达 PD-L1 的肿瘤细胞、淋巴细胞和巨噬细胞与存活肿瘤细胞总数的比值。在两种研究药物停药后 30 天,通过治疗后随访访视常规评估安全性。

主要终点是根据 RECIST v1.1 确定的 ORR，定义为确认完全缓解（CR）或部分缓解（PR）的患者比例。次要终点是安全性，通过 AE 的发生率和严重程度评价，包括潜在的特别关注的免疫相关不良事件（AE SI）。关键探索性终点包括缓解持续时间（DOR）和根据 RECIST v1.1 评估的 PFS。

计划每个队列 30 例患者的主要终点 ORR，以确保双侧 80% Blyth-Still-Casella CI 的下限从点估计值扩展 ≤ 12 个百分点。未计划与历史对照或队列之间进行正式的统计学比较。使用描述性统计量总结分类和连续变量。对于至事件发生时间终点，中位数和相关 95%CI 为通过 Kaplan-Meier 方法估计。疗效人群包括所有入组患者，安全性人群包括所有接受研究治疗的患者。数据截止日期为 2020 年 7 月 21 日。

【研究结果】

入组 102 例 RCC 患者，其中 70 例为 ccRCC 患者（10 例来自剂量递增阶段，60 例来自扩展阶段），32 例为 nccRCC 患者（2 例来自剂量递增阶段，30 例来自扩展阶段）。在 ccRCC 患者中，34 例分配至 Cabozantinib 40 mg 组，36 例分配至 60 mg 组（图 1）。所有组的基线特征相似（表 1）；但是，40 mg 组具有肉瘤样特征和 IMDC 中危疾病的 ccRCC 患者更多，有利风险疾病的患者更少。ccRCC 队列患者在全身治疗方面为初治患者，但有 2 例入组剂量递增阶段的患者既往接受过舒尼替尼或培唑帕尼辅助治疗。nccRCC 最常见的组织学亚型是乳头状（47%）。nccRCC 队列中 32 例患者中的 7 例（22%）既往接受过 VEGFR TKI 全身治疗。

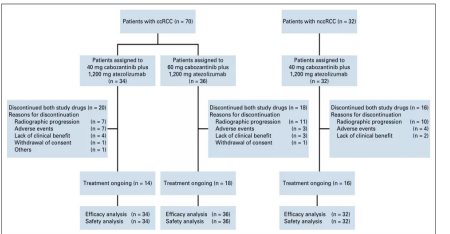


FIG 1. Patient disposition. ccRCC, clear cell renal cell carcinoma; nccRCC, non-clear cell renal cell carcinoma.

图 1

表 1

Characteristic	ccRCC Cabozantinib 40 mg Plus Everolimus (n = 34)	ccRCC Cabozantinib 60 mg Plus Everolimus (n = 36)	nccRCC Cabozantinib 40 mg Plus Everolimus (n = 16)
Median age, years (range)	68 (59-87)	60 (42-82)	62 (37-78)
Male, No. (%)	27 (79)	29 (72)	26 (81)
Race, No. (%)			
White	24 (71)	34 (94)	23 (73)
Other	9 (26)	1 (3)	3 (9)
Not reported	5 (15)	1 (3)	1 (3)
ECOG performance status, No. (%)			
0	27 (79)	29 (81)	24 (75)
1	7 (21)	11 (31)	4 (13)
IMDC risk group, No. (%)			
Favorable	7 (21)	14 (39)	12 (38)
Intermediate	20 (59)	21 (58)	21 (67)
Poor	3 (9)	1 (3)	3 (9)
Histology subtype, No. (%)			
Clear cell	34 (100)	36 (100)	1 (6)
Papillary	0	0	15 (94)
Chromophobe	0	0	9 (56)
Others	0	0	7 (43)
Immunohistochemical component, No. (%)			
PD-L1 CPS, %; No. (%)			
≥ 1	9 (26)	8 (22)	4 (13)
< 1	13 (38)	18 (50)	18 (56)
Unknown	12 (36)	10 (28)	10 (31)
No. of tumor sites, No. (%)			
1	4 (12)	8 (22)	5 (16)
2	10 (29)	14 (39)	9 (28)
≥ 3	18 (53)	14 (39)	18 (56)
Metastatic sites, No. (%)			
Lung	27 (79)	27 (75)	16 (50)
Lymph node	16 (47)	15 (42)	19 (59)
Liver	5 (15)	5 (14)	5 (16)
Bone	4 (12)	4 (11)	5 (16)
Previous systemic anticancer therapy, No. (%)			
Prior VEGFR TKI only	1 (3)	1 (3)	5 (16)
Prior VEGFR TKI and prior mTOR	0 (0)	0 (0)	2 (6)
Previous radiotherapy, No. (%)	3 (9)	4 (11)	2 (6)
Previous resection, No. (%)	29 (85)	32 (89)	22 (69)
Partial	2 (6)	7 (19)	4 (13)
Total	27 (79)	25 (69)	18 (56)

Abbreviations: ccRCC, clear cell renal cell carcinoma; CPS, combined positive score; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium; mTOR, mammalian target of rapamycin; nccRCC, non-clear cell renal cell carcinoma; PD-L1, programmed death-ligand 1; VEGFR-TKI, vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor.
*Collecting duct, fusaric acidase-deficient, MIT-family translocation, poorly differentiated, spindle-cell neoplasm, translocation carcinoma (unspecified).
†One patient with ccRCC in the 40 mg group received adjuvant sorafenib, and one patient in the 60 mg group received adjuvant pazopanar.
‡Therapies included sorafenib and pazopanar; one patient received sorafenib in the adjuvant setting.
§One patient received everolimus in combination with lenvatinib, and one patient received adjuvant everolimus followed by pazopanar for advanced disease.

40 mg ccRCC 组的中位随访时间较长，为 25.8 个月（范围：20-33 个月），60 mg ccRCC 组为 15.3 个月（范围：10-32 个月），nccRCC 队列为 13.3 个月（范围：8-35 个月）。在数据截止时，ccRCC 队列中 46% 的患者和 nccRCC 队列中 50% 的患者仍在接受治疗（图 1）。研究中止的最常见原因是疾病进展（ccRCC 队列中为 26%，nccRCC 队列中为 31%）。

在 ccRCC 队列中 40 mg 组的 ORR 为 53%（80%CI，41-65），60 mg 组的 ORR 为 58%（80%CI，46-70），分别有 3% 和 11% 达到 CR（表 2）。疾病控制率（最佳缓解为至少疾病稳定）分别为 94% 和 92%。PD-L1 阴性及 PD-L1 阳性患者均出现复发（图 2）。40 mg 组和 60 mg 组的中位至缓解时间分别为 1.4 个月（范围：1-19 个月）和 1.5 个月（范围：1-7 个月）（图 3）；中位 DOR 无法估计。40 mg 组中 4 例患者的剂量递增至 60 mg，对最佳总体缓解无后续影响（疾病进展后 3 例剂量递增）。有利风险的患者 ORR 为 62%（13/21），的中等或低风险患者 ORR 为 53%（26/49）。中位 PFS 为 19.5 个月（95%CI，11.0-NE），安慰剂组为 15.1 个月（95%CI，8.2-22.3），1 年时 PFS 率分别为 67% 和 58%（图 4）。

• 研究进展 •

表 2

TABLE 2. Tumor Response per Investigator per RECIST v1.1

Response	ccRCC Cabozantinib 40 mg Plus Atezolizumab (n = 34)	ccRCC Cabozantinib 60 mg Plus Atezolizumab (n = 36)	ncRCC Cabozantinib 40 mg Plus Atezolizumab (n = 32)
Objective response rate, % (95% CI)	53 (41 to 65)	58 (46 to 70)	31 (20 to 44)
Best overall response, No. (%)			
Complete response	1 (3)	4 (11)	0
Partial response	17 (50)	17 (47)	10 (31)
Stable disease	14 (41)	12 (33)	20 (63)
Progressive disease	2 (6)	2 (6)	2 (6)
Not evaluable or missing	0	1 (3)	0
Disease control, No. (%)	32 (94)	33 (92)	30 (94)
Time to response, median (range), months	1.4 (1-19)	1.5 (1-7)	2.7 (1-7)
Duration of response, median (95% CI), months	NE (2.4 to NE)	15.4 (8.1 to NE)	8.3 (2.4 to NE)
Patients with ongoing response at cutoff, No. (%)	9 (26)	12 (33)	4 (13)

NOTE. All complete and partial responses were confirmed.
Abbreviations: ccRCC, clear cell renal cell carcinoma; ncRCC, non-clear cell renal cell carcinoma; NE, not estimable.

在 ccRCC 队列中，ORR 为 31% (80%CI, 20-44)，均为 PR。疾病控制率为 94%。在 ncRCC 亚型中观察到缓解，与 PD-L1 状态无关 (图 2)。乳头状 RCC 患者的 ORR 最高，为 47% (7/15)。嫌色细胞组织学患者的 ORR 为 11% (1/9)，其他组织学亚型为 25% (2/8)。有利风险患者的 ORR 为 42% (5/12)，中等或低风险患者的 ORR 为 25% (5/20) 用于。中位至缓解时间为 2.7 个月，中位 DOR 为 8.3 个月 (95%CI, 2.4-NE; 图 3)。在数据截止时，4 例患者的缓解仍在持续。中位 PFS 为 9.5 个月 (95%CI, 6.4-18.3; 图 4)，1 年 PFS 率为 39%。

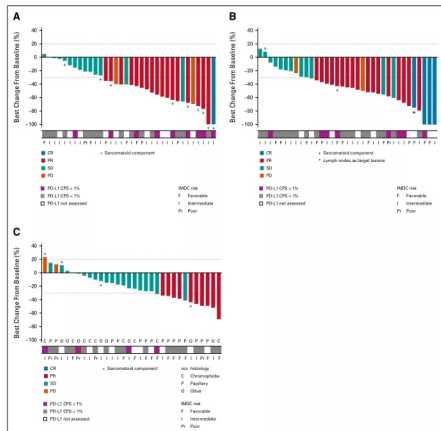


FIG 2. Best change from baseline in sum of tumor lesions in (A) patients with ccRCC receiving cabozantinib 40 mg plus atezolizumab (n = 34), (B) patients with ccRCC receiving cabozantinib 60 mg plus atezolizumab (n = 36), and (C) patients with ncRCC receiving cabozantinib 40 mg plus atezolizumab (n = 32). All complete and partial responses were confirmed. One patient in the 40-mg ccRCC group had no postbaseline tumor assessment. ccRCC, clear cell renal cell carcinoma; CPS, combined positive score; CR, complete response; IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium; ncRCC, non-clear cell renal cell carcinoma; PD, progressive disease; PD-L1, programmed death-ligand 1; PR, partial response; RCC, renal cell carcinoma; SD, stable disease.

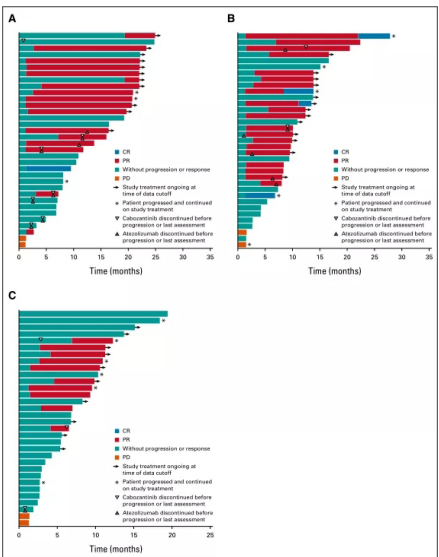


FIG 3. Duration of treatment and responses in (A) patients with ccRCC receiving cabozantinib 40 mg plus atezolizumab (n = 34), (B) patients with ccRCC receiving cabozantinib 60 mg plus atezolizumab (n = 36), and (C) patients with ncRCC receiving cabozantinib 40 mg plus atezolizumab (n = 32). All complete and partial responses were confirmed. One patient in the 40-mg ccRCC group had no postbaseline tumor assessment. ccRCC, clear cell renal cell carcinoma; CR, complete response; ncRCC, non-clear cell renal cell carcinoma; PD, progressive disease; PR, partial response; RCC, renal cell carcinoma.

图 3

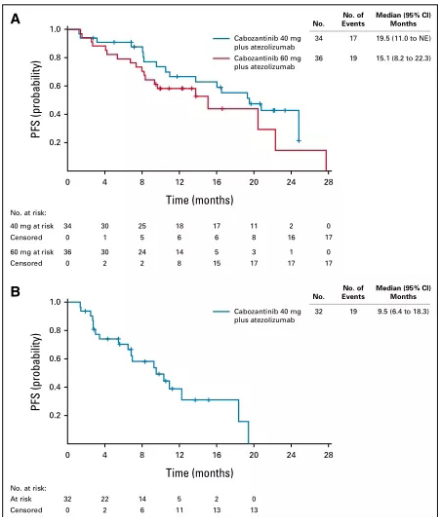


FIG 4. PFS in patients with (A) clear-cell renal cell carcinoma and (B) patients with non-clear cell renal cell carcinoma. NE, not estimable; PFS, progression-free survival.

图 4

图 2

• 研究进展 •

在 ccRCC 队列中，40 mg 组和 60 mg 组中位治疗持续时间分别为 20.4 个月（范围：1-33 个月）和 13.0 个月（范围：1-29 个月）。40 mg 组中 56% 的患者和 60 mg 组中 86% 的患者因治疗中出现的 AE 而需要减少 Cabozantinib 剂量，中位平均每日 Cabozantinib 剂量为分别为 28.7 mg（范围，10-53 mg）和 37.7 mg（范围，14-60 mg）。两个队列中 97% 的患者发生了任何级别的 TRAE（表 3）。

表 3

TABLE 3. Treatment-Related Adverse Events in > 50% of Patients in Any Cohort

AE	ccRCC Cabozantinib 40 mg Plus Atezolizumab (n = 35)		ccRCC Cabozantinib 60 mg Plus Atezolizumab (n = 35)		nccRCC Cabozantinib 40 mg Plus Atezolizumab (n = 32)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Any AE, No. (%)	33 (97)	24 (71)	36 (100)	24 (67)	31 (97)	12 (38)
Diarrhea	23 (68)	3 (9)	24 (67)	7 (19)	19 (59)	0
Fatigue	22 (65)	2 (6)	20 (56)	2 (6)	10 (31)	0
Nausea	14 (41)	0	16 (46)	1 (3)	8 (25)	0
Dyspnea	12 (35)	0	21 (58)	0	10 (31)	0
Hypertension	12 (35)	8 (24)	12 (33)	5 (14)	5 (16)	1 (3)
ALT increased	11 (32)	1 (3)	12 (33)	5 (14)	2 (6)	1 (3)
PPE	10 (29)	0	20 (56)	0	10 (31)	1 (3)
Stomatitis	10 (29)	0	10 (28)	0	5 (16)	0
AST increased	9 (26)	0	14 (38)	2 (6)	6 (19)	0
Hypophosphatemia	9 (26)	5 (15)	3 (8)	1 (3)	4 (13)	4 (13)
Decreased appetite	8 (24)	0	19 (53)	0	3 (9)	0
Pruritus	8 (24)	1 (3)	5 (14)	0	2 (6)	0
Hypothyroidism	6 (18)	0	10 (28)	0	4 (13)	0
Weight decreased	6 (18)	0	9 (25)	1 (3)	6 (19)	0
Lipase increased	5 (15)	1 (3)	8 (22)	3 (8)	1 (3)	1 (3)
Mucosal inflammation	4 (12)	0	8 (22)	2 (6)	2 (6)	0
Proteinuria	2 (6)	0	8 (22)	1 (3)	1 (3)	0

Abbreviations: AE, adverse event; ccRCC, clear cell renal cell carcinoma; nccRCC, non-clear cell renal cell carcinoma; PPE, palmar-plantar erythrodysesthesia.

总体而言，86% 的患者发生了任何级别和任何因果关系的阿替利珠单抗 AESI，30% 发生了 3 级或 4 级事件。各队列的发生率基本一致，无 5 级事件。

【研究结论】

在这项 I b 期研究中，Cabozantinib 联合阿替利珠单抗在晚期 RCC 患者中表现出令人鼓舞的

临床活性。无论组织学如何，均观察到稳健的临床活性。对于 ccRCC 队列，总体 ORR 为 56%，40 mg 组的 CR 率为 3%，60 mg 组为 11%；有利风险患者的 ORR 为 62%，中等或低风险患者的 ORR 为 53%。在 nccRCC 队列中，不同亚型均观察到缓解，总体 ORR 为 31%，乳头状组织学患者为 47%。

ccRCC 和 nccRCC 队列中 PD-L1 阴性和阳性患者均出现缓解。在 RCC 研究中，PD-L1 状态不是 ICI 结局的一致预测因素，这可能反映了研究人群或 PD-L1 检测的差异。Cabozantinib 联合阿替利珠单抗的安全性特征与 RCC 人群中的单药治疗以及其他 TKI-ICI 联合治疗基本一致。

III 期 CONTACT-03 研究 (NCT04338269) 中，正在评价在既往接受 ICI 作为一线或二线治疗的 ccRCC 和 nccRCC 患者中比较 Cabozantinib 联合阿替利珠单抗与 Cabozantinib 单药治疗。

参 考 文 献

1. Pal SK, McGregor B, Suárez C, Tsao CK, Kelly W, Vaishampayan U, Pagliaro L, Maughan BL, Lorient Y, Castellano D, Srinivas S, McKay RR, Dreicer R, Hutson T, Dubey S, Werneke S, Panneerselvam A, Curran D, Scheffold C, Choueiri TK, Agarwal N. Cabozantinib in Combination With Atezolizumab for Advanced Renal Cell Carcinoma: Results From the COSMIC-021 Study. J Clin Oncol. 2021 Sep 7;JCO2100939. doi: 10.1200/JCO.21.00939. Epub ahead of print. PMID: 34491815.

• 研究进展 •

CheckMate 研究在肺癌领域的最新成果报告

世界肺癌会议 (WCLC) 是全球规模最大的肺癌和胸部肿瘤领域的国际集会。2021 WCLC 在 2021 年 9 月 8 日至 14 日于线上召开。我们筛选出了两项 CheckMate 研究的最新结果, 分别为 CheckMate 907 与 CheckMate 9LA。

CheckMate 907 是一项开放性、单臂 II 期临床试验, 探索纳武利尤单抗以 480 mg (Q4W) 的剂量治疗晚期 / 转移性 NSCLC 的临床疗效和安全性。该试验于 2017 年 5 月 26 日开展, 研究结果将在 WCLC 首次报告。

CheckMate 9LA 是一项随机 III 期临床试验, 旨在探索纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合化疗对比单药化疗的优效性。两项试验的具体内容如下。

CheckMate 907 结果显示纳武利尤单抗以 480 mg (Q4W) 治疗 NSCLC 疗效好且安全可控¹

【研究背景】

使用纳武利尤单抗根据体重计算剂量二线治疗晚期 / 转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 注册研究首次获批后, 基于药代动力学建模和临床安全性数据, 240 mg (Q2W) 和 480 mg (Q4W) 的固定剂量在多个国家获批。纳武利尤单抗给药剂量从 3 mg/kg (Q2W) 调整为 480 mg (Q4W) 治疗的患者中, 临床安全性数据涵盖多种肿瘤类型, 并证明两种方案的安全性特征相似。研究人员报告了 CheckMate 907 (NCT03090737) 的研究结果, 这是第一项评价纳武利尤单抗以 480 mg (Q4W) 作为二线治疗在未接受过免疫治疗的晚期 / 转移性 NSCLC 患者中的 II 期安全性研究。

【研究方法】

纳入标准: 免疫疗法初治、既往接受过 ≥ 1 种全身治疗方案后疾病进展、ECOG 体能状态 (PS) 为 0-1、经组织学确诊的晚期 / 转移性 NSCLC 成人患者。患者接受纳武利尤单抗 480 mg (Q4W) 输注 30 min, 最长持续 2 年。主要终点是 3/4 级和 5 级选择性治疗相关不良事件发生率 (TRAE; 具有需要频繁监测 / 干预的潜在免疫学病因的事件)。次要终点包括总生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS; 研究者评估)、确认的客观缓解率 (ORR; 研究者评估) 和缓解持续时间 (DOR)。

【研究结果】

在 129 例接受治疗的患者中 (中位年龄 63 岁), 73.6% 为男性, 20.2% 为人种亚裔, 83.7% 的 ECOG PS 为 1, 77.5% 有吸烟史, 62.8% 患者疾病类型为非鳞状组织学, 88.4% 既往接受过全身治疗。至少随访 26.5 个月后 (数据截止日期: 2021 年 4 月 9 日), 发生皮肤和胃肠道类别 3/4 级 TRAE 各 1 例患者; 未发生 5 级选择性 TRAE。最常见的治疗相关 AE (所有级别) 发生在皮肤 (34.1%)、肝脏 (20.2%)、胃肠道 (14.0%) 和内分泌 (10.1%)。分别有 4.7% 和 1.6% 的患者发生 3/4 级治疗相关 AE (TRAE) 和导致治疗中止的 3/4 级 TRAE (见表 1)。中位 OS 为 10.6 个月 (95%CI, 8.3-14.7), 1 年和 2 年 OS 率分别为 46.5% 和 24.9%。中位 PFS 为 3.7 个月 (95%CI, 3.1-4.5); 1 年和 2 年 PFS 率分别为 18.9% 和 10.8%。ORR 为 17.1% (95%CI, 11.0-24.7), 完全缓解率和部分缓解率分别为 1.6% 和 15.5%。在 22 例缓解者中, 14 例 (63.6%) 患者在数据截止时仍为缓解 (最短随访时间, 26.5 个月)。

表 1

发生在皮肤的 3/4 级 TRAE (例)	1
发生在胃肠道的 3/4 级 TRAE (例)	1
5 级选择性 TRAE 发生率 (%)	0
3/4 级 TRAE 发生率 (%)	4.7
3/4 级 TRAE 导致研究终止 (%)	1.6
mOS (月; 95%CI, 8.3-14.7)	10.6
1 年 OS 率 (%)	46.5
2 年 OS 率 (%)	24.9
mPFS (月; 95%CI, 3.1-4.5)	3.7
1 年 PFS 率 (%)	18.9
2 年 PFS 率 (%)	10.8
ORR (%; 95%CI, 11.0-24.7)	17.1
完全缓解率 (CRR; %)	1.6
部分缓解率 (PRR; %)	15.5

【研究结论】

在 CheckMate 907 中, 纳武利尤单抗固定剂量 480 mg (Q4W) 重新给药与使用根据体重计算纳武利尤单抗的剂量给药作为晚期 / 转移性 NSCLC

· 研究进展 ·

二线治疗的III期注册研究的安全性特征相当；未发现新的安全性信号，疗效特征也与注册研究相似。这些结果进一步支持纳武利尤单抗 480 mg（Q4W）重新给药的治疗方案。

纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合化疗一线治疗晚期 NSCLC 伴脑转移患者 :CheckMate 9LA²

【研究背景】

晚期非小细胞肺癌（NSCLC）和脑转移患者有高度未满足的需求，可能从检查点抑制剂中获益。在随机III期 CheckMate 9LA 试验（NCT03215706）中，纳武利尤单抗（NIVO）和伊匹木单抗（IPI）联合化疗（chemo）与单独化疗相比显著改善了晚期 NSCLC 患者的总生存期（OS；主要终点）。无论程序性死亡配体 1（PD-1）表达或组织学如何，均观察到临床获益。在此，研究人员报告了基线时（BL）有 / 无脑转移患者的疗效和安全性结局的回顾性分析。

【研究方法】

纳入标准：ECOG 体能状态评分 ≤ 1、无已知致敏性 EGFR/ALK 改变、首次治疗前至少 2 周无症状、经治后脑转移、IV 期 / 复发性 NSCLC 成人患者；如果在首次研究治疗前，给与泼尼松（或等效药物）剂量稳定或减少到 ≤ 10 mg/d 维持 2 周及以上，则允许使用皮质类固醇。患者以 1:1 的比例随机分配至 NIVO 360 mg（Q3W）+ IPI 1 mg/kg（Q6W）+ 化疗（2 个周期）组或化疗单药（4 个周期）组；治疗持续至疾病进展、出现不可接受的毒性或免疫治疗持续 2 年。所有患者在 BL 时、治疗期间有脑转移病史 / 症状的患者在 2 次随访访视时以及此后每 3 个月进行一次脑 MRI/CT，直至疾病进展。由盲态独立中心审查根据改良 RECIST（适用于脑转移）进行颅内肿瘤缓解的影像学评估。报告 CheckMate 9LA 中基线和疾病特征的分析 and 数据报告类型；包括 OS、无进展生存期（PFS）和缓解的疗效和安全性结局；以及有和无基线脑转移患者的治疗相关不良事件。

【研究结果】

在 719 例随机化患者中，101 例（14%）发生 BL 脑转移。BL 特征在有和无 BL 脑转移患者之间以及治

疗组之间大体相似，除了 BL 脑转移亚组中从不吸烟（NIVO + IPI + 化疗组）和有肝转移（化疗组）的患者比例略高。在有和无脑转移的患者中，与化疗相比，NIVO + IPI + 化疗改善了生存期和全身疗效结局（见表 2）。颅内疗效数据将在报告时呈现。在 BL 脑转移患者中，NIVO + IPI + 化疗组和化疗组分别有 22% 和 10% 发生任何级别的神经系统治疗相关不良事件（大多数为 1/2 级）。

表 2 CheckMate 9LA 脑转移瘤的疗效观察

	脑转移的 BL 患者		无脑转移的患者	
	NIVO+IPI+ 化疗 (n=51)	化疗 (n=50)	NIVO+IPI+ 化疗 (n=310)	化疗 (n=308)
mOS (月, 95% CI)	19.3 (12.3-23.9)	6.8 (4.7-9.7)	15.6 (13.8-19.4)	12.1 (10.2-13.7)
HR 对比化疗 (95% CI)	0.43 (0.27-0.67)	-	0.79 (0.65-0.95)	-
1 年率, % (95% CI)	67 (52.0-77.8)	26 (14.9-38.6)	62 (56.6-67.4)	50 (44.6-55.8)
2 年率, % (95% CI)	35 (22.6-48.2)	12 (4.9-22.6)	39 (33.3-44.1)	29 (23.9-34.0)
mPFS ^a (月, 95% CI)	10.6 (6.7-12.6)	4.1 (2.8-5.4)	5.8 (5.2-7.3)	5.4 (4.5-5.6)
HR 对比化疗 (95% CI)	0.40 (0.25-0.64)	-	0.74 (0.62-0.89)	-
1 年率, % (95% CI)	36 (22.4-50.2)	8 (2.2-19.5)	33 (27.2-38.0)	21 (15.8-25.8)
2 年率, % (95% CI)	19 (9.1-32.3)	6 (1.0-15.9)	20 (15.5-24.9)	8 (5.3-12.6)
ORR ^a , n (%)	22 (43)	12 (24)	115 (37)	79 (26)
95% CI	29.3-57.8	13.1-38.2	31.7-42.7	20.9-30.9
mDOR ^a (月, 95% CI)	15.5 (5.6-NR)	4.4 (2.8-7.1)	13.0 (8.6-20.2)	5.7 (4.4-8.0)
1 年率, % (95% CI)	51 (28-70)	21 (3-49)	52 (42-60)	25 (16-35)
2 年率, % (95% CI)	38 (17-59)	0	34 (24-44)	11 (5-19)

a 通过独立盲法中心评价。
CI，置信区间；DOR，反应持续时间；HR，风险比；NR，没有达到；ORR，客观有效率；PFS，无进展生存期。

【研究结论】

在晚期 NSCLC 和 BL 脑转移患者中，与化疗相比，NIVO + IPI + 化疗提供了持久的生存获益，与在 CheckMate 9LA 的所有随机化患者中观察到的获益一致，未发现新的安全性信号。

参考文献

1. Natasha Leighl. Nivolumab 480 mg Every 4 Weeks as De Novo Second-line Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: CheckMate 907. 2021 World Conference on Lung Cancer. Abstract: FP04.01

2. David Carbone. First-line Nivolumab + Ipilimumab + Chemo in Patients With Advanced NSCLC and Brain Metastases: Results From CheckMate 9LA. 2021 World Conference on Lung Cancer. Abstract: OA09.01

• 研究进展 •

2021 ESMO 大会 CheckMate 研究集

纳武利尤单抗联合 cabozantinib 一线治疗
对比舒尼替尼治疗晚期肾细胞癌 (aRCC) 患者：
CheckMate 9ER.¹

【研究背景】

在 CheckMate 9ER III 期临床试验中，纳武利尤单抗联合 cabozantinib (N+C) 一线 (1L) 治疗与舒尼替尼 (S) 相比，显著改善了 aRCC 患者的无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS) 和客观缓解率 (ORR)。未行肾切除术的患者预后较差，在这一人群中的临床试验数据仍然有限。探索不同的基线特征影响 N+C 对比 S 治疗方案对 aRCC 患者的预后。

【研究方法】

将有 IMDC 风险和透明细胞 aRCC 的患者随机分至 N (240 mg IV Q2W) +C (40 mg PO QD) 组或 S 组 (50 mg PO QD)，4w/周期，共 6 个周期。然后开展探索性分析，评估既往有 / 无做过肾切除术的亚组的疗效。根据 RECIST v1.1，采用盲法独立中央评估 PFS 和 ORR。

【研究结果】

在 651 例意向治疗 (ITT) 患者中，455 例既往有肾切除术 (N+C, n = 222; S, n = 233)，196 例既往无肾切除史 (N +C, n = 101; SUN, n = 95)。在既往有肾切除术的患者中，24.3% (N+C) 和 30.9% (S) 的患者在入组后 3 个月内进行了肾切除术。基线特征在各亚组中基本平衡。在 N+C 组和 S 组中，与既往未进行过肾切除术患者相比，接受过肾切除术的患者显示出更低的肿瘤负荷，更优的 IMDC 风险评分，并且得到更好的临床获益。结果显示，与 S 组相比，患者无论是否接受过肾切除术，N+C 方案都改善了 PFS, ORR, 完全缓解和缓解结局 (见表 1)。在未做过肾切除术的可评估患者中，靶肾病变的中位减少率为 30% (N+C; n = 53) 和 16% (S; n = 51)。在既往肾切除术患者中，N+C 组与 S 组比较，观察到 OS 获益；需要更长的随访时间来确定没有既往肾切除术的患者两组间 OS 结果。

表 1

结果 *	既往接受肾切除术		既往未接受肾切除术	
	N+C n = 222	S n = 233	N+C n = 101	S n = 95
PFS HR (95%CI)	0.50 (0.39-0.64)		0.62 (0.43-0.89)	
mPFS (月, 95%CI)	19.4 (15.6-22.9)	8.9 (7.0-10.4)	11.3 (8.8-16.0)	7.0 (5.5-9.4)
18 个月 PFS 率 (%)	54	27	33	18
OS HR (95%CI)	0.54 (0.37-0.78)		0.87 (0.57-1.35)	
mOS (月, 95%CI)	NR (NE)	NR (28.4-NE)	23.8 (21.4-NE)	29.5 (19.4-29.5)
18 个月 OS 率 (%)	84	72	68	61
ORR (%) (95%CI)	61 (54-67)	30 (25-37)	42 (32-52)	23 (15-33)
CR (%)	11	6	5	0
18 个月持续缓解率 (%)	59	47	41	25

* 基于 ITT 患者最少随访 16 个月 (中位 23.5 个月) OS 数据。数据在之后的时间点有删失。
CR, 完全缓解; NE, 不可估计; NR, 没有达到。

【研究结论】

与 S 方案相比，N+C 方案在既往有 / 未接受肾切除术的患者中具有更好的疗效。这些结果继续支持 N+C 方案作为 aRCC 患者的 1L 治疗选择。

NIVO + IPI 治疗显著改善 MSI-H/ dMMR
mCRC 患者的生活质量 (QoL) : CheckMate 142.²

【研究背景】

在肿瘤临床研究中，评估生活质量作为一种从患者角度了解治疗益处的方法变得越来越重要。这项研究比较了既往接受纳武利尤单抗 (NIVO) 单药治疗 (3mg/kg)，NIVO (3mg/kg) 联合伊匹木单抗 (IPI, 1mg/kg) 治疗的微卫星不稳定 (MSI-H) 或错配修复缺陷 (dMMR) 转移性结直肠癌 (mCRC) 患者报告结果 (PROs)。对 CheckMate 142 中两个非随机队列的数据进行分析。

【研究方法】

采用欧洲癌症研究和治疗组织生活质量核心问卷 (EORTC QLQ-C30) 和 EQ-5D-3L 对生活质量进行评估。重复测量混合模型 (MMRM) 提供了治疗期间至第 199 周最小二乘 (LS) 较基线 (BL) 平均变化的估计值 (每种治疗 ≥ 10 例患者) 和治疗组间差异。控制 BL PRO 评分的基础模型，将 p 值 ≤ 0.2 的 BL 特征添加到基础 MMRM 中，以控制潜在偏倚。

• 研究进展 •

【研究结果】

168 例患者（NIVO 组 61 例，NIVO + IPI 组 107 例）符合有效的 BL，且 BL 后评估 ≥ 1。两组的 BL 特征具有可比性。两组患者在几乎所有的分量表上都比基线有显著改善。NIVO + IPI 组合有更大的改善趋势，但这些差异并不显著。（见表 2）

表 2

	NIVO + IPI (n=107)		NIVO (n=60)	
	LS 均值 (SE)	95% CI	LS 均值 (SE)	95% CI
EORTC QLQ-C30				
Global Health Status/QoL	12.6 (1.3)	10.1, 15.2	10.9 (1.9)	7.1, 14.7
生理功能	9.1 (1.1)	7.0, 11.3	7.5 (1.7)	4.2, 10.8
行为能力	12.0 (1.7)	8.6, 15.4	8.6 (2.3)	3.9, 13.3
情绪能力	11.2 (1.2)	8.9, 13.5	9.9 (1.6)	6.6, 13.2
认知能力	1.5 (1.1)	-0.6, 3.6	0.6 (1.4)	-2.2, 3.5
社交能力	13.5 (1.4)	10.7, 16.3	10.5 (2.2)	6.2, 14.9
EQ-5D-3L				
VAS	13.5 (1.7)	10.2, 16.8	16.3 (2.4)	11.5, 21.1
Index (UK)	0.140 (0.014)	0.112, 0.169	0.128 (0.021)	0.086, 0.170

【研究结论】

在既往接受 MSI-H 或 dMMR mCRC 治疗的患者中，NIVO 单药或联合 IPI 治疗均可改善生活质量，而接受 NIVO + IPI 联合治疗的患者有更大的改善趋势。

NIVO + IPI 一线治疗对比化疗治疗 MPM 生存获益更高 :CheckMate 743.³

【研究背景】

在随机 III 期 CheckMate 743 研究 (NCT02899299) 中，与化疗相比，纳武利尤单抗 (NIVO) + 伊匹木单抗 (IPI) 显著延长了不可切除恶性胸膜间皮瘤 (MPM) 患者的总生存期 (OS)。研究人员报告 3 年最低随访期 (f/u) 的最新疗效和安全性，以及新的生物标志物分析。

【研究方法】

将未经治疗的 MPM 患者，按组织学（上皮样或非上皮样）和性别分层，按照 1:1 的比例随机分至 NIVO (3mg /kg Q2W) + IPI (1mg /kg Q6W) 治疗 2 年或 Q3W 化疗（6 个周期）。主要终点是 OS；安全性和生物标志物评估是预先设定的探索性终点。通过 RNA 测序估计 OS 与 4 个炎症基因表达特征 (CD8A, PD-L1, STAT-1, LAG-3) 的相关性，相对于中位数评分高或低将其分类。肺免疫预后指数 (LIPI) 评分基于基线 (BL) 衍生

的中性粒细胞 / 淋巴细胞比率和乳酸脱氢酶水平。

【研究结果】

NIVO + IPI 的最低 f/u 为 35.5 个月（数据截止至 2021 年 5 月 7 日），与化疗相比，NIVO + IPI 继续提供 OS 获益 (HR 0.75, 95%CI, 0.63 0.90)（见表 3）。在探索性生物标志物分析中，NIVO + IPI 组中，高炎症基因标记评分比低炎症基因标记评分的患者中位 OS 更长（分别为 21.8 个月和 16.8 个月）；这一标志评分与化疗持续时间延长无关。在好、中、差 BL LIPI 亚组中，OS 表现出 NIVO + IPI 组比化疗组更有利的趋势；HR (95%CI) 分别为 0.78 (0.60 1.01)、0.76 (0.57 1.01) 和 0.83 (0.44 1.57)。30.7% (NIVO + IPI 组) 和 32.0% (化疗组) 患者发生 3 - 4 级治疗相关不良事件；与数据截止时相比未增加。

表 3

	NIVO + IPI 组 (n = 303)	化疗组 (n = 302)
mOS (月, 95%CI)	18.1 (16.8-21.0)	14.1 (12.4-16.3)
与化疗组相比 HR (95%CI)	0.75 (0.63-0.90)	-
3 年 OS 率 (% , 95%CI)	23.2 (18.4-28.2)	15.4 (11.5-19.9)
3 年 PFS* 率 (% , 95%CI)	13.6 (9.4-18.6)	0.8 (0.1-2.9)
ORR* (% , 95%CI)	39.6 (34.1-45.4)	44.0 (38.4-49.8)
mDOR** (月, 95%CI)	11.6 (8.2-16.8)	6.7 (5.6-7.1)
3 年 DOR 率 (%)	28	0

*独立盲法中心评价；*计算有症状的患者 (NIVO + IPI 组, n = 120; 化疗组, n = 133)。
DOR, 反应持续时间; ORR, 客观有效率; PFS, 无进展生存。

【研究结论】

NIVO + IPI 组最小 f/u 为 3 年，与化疗组相比，尽管患者停止治疗 1 年 NIVO + IPI 组为无法切除的 MPM 患者持续提供生存获益，没有发现新的安全信号。探索性分析表明，高炎症基因标记评分可能与 NIVO + IPI 提高生存获益相关。

参考文献

1. C.G. Porta. First-line nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in subgroups based on prior nephrectomy in the CheckMate 9ER trial. ESMO Congress 2021. ePoster display 663P.
2. E. Van Cutsem. Quality of life (QoL) in patients (pts) with microsatellite instability (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with nivolumab (NIVO) alone or in combination with ipilimumab (IPI): CheckMate 142. ESMO Congress 2021. ePoster display 437P.
3. S. Peters. First-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM): 3-year update from CheckMate 743. ESMO Congress 2021. Abstract LB465.

• 治疗进展 •

大肠癌最新治疗进展及免疫治疗

大肠癌，又称为“结直肠癌”，是指大肠上皮来源的癌症，包括结肠癌与直肠癌，病理类型以腺癌最为常见，极少数为鳞癌。在我国，以直肠癌最为常见，其次是结肠癌（乙状结肠、盲肠、升结肠、降结肠及横结肠）。早期大肠癌可以无明显的症状，患者有时可能会出现一些非特异性的表现，如腹泻、便秘等排便习惯的改变，以及血便、黏液便、粪条变细等大便性状的改变。结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一，发病率仅次于胃癌和食道癌，且其发病率在我国逐年增加，同时，其发病年龄也趋向老龄化。其病因及发病机制未完全明确，除与免疫、遗传和病毒感染等因素有关外，许多环境因素诸如饮食、生活习惯、体重及激素等都与结直肠癌的发生发展密切相关。

相关检查包括：

◆ 一、体格检查：

直肠指检：医生将食指伸进患者的肛门，检查直肠有无肿块。我国大肠癌中约 60% 为直肠癌，直肠指诊可发现 60%~70% 的直肠癌，是简单、经济、有效的检查方法。

◆ 二、内镜检查：

根据内镜可检查的范围及部位不同分为：肛门镜、乙状结肠镜和结肠镜。

内镜检查可通过活检获得病理诊断，是制定治疗方案的重要依据。现在已成为大肠癌患者术前的常规检查。

内镜主要有以下几种：

电子内镜检查：中晚期大肠癌内镜下表现为结节状或菜花样肿物，或表现为深达肌层的溃疡，部分合并管腔狭窄。

色素内镜：将各种染料喷洒在大肠管腔上后，病灶可与正常黏膜形成鲜明对比，可以提高早期大肠癌的检出率。

超声内镜：超声内镜可以清楚显示大肠癌浸润深度及其与周围组织的关系，可用于术前分期。

◆ 三、实验室检查：

大便隐血试验：是筛查大肠癌最主要的检查方法。肿瘤标志物检查：癌胚抗原（CEA）及 CA19-9 是大肠癌患者需要检测的重要肿瘤标志物，这两种肿瘤标志物可以评估病情、检测复发。免疫组化及基因监测：推荐检测错配修复蛋白（MLH1、MSH2、MSH6、PMS2）表达情况，肿瘤 Kras、N-ras、BRAF 基因状态、错配修复缺陷（dMMR）情况以及肿瘤微卫星不稳定性（MSI），可以指导大肠癌患者的用药。

◆ 四、影像学检查：

气钡双重对比造影（钡餐 X 线）：是目前诊断大肠癌最常用、最经济的检查手段，结肠气钡双重对比造影可发现早期黏膜表浅病变，以及中晚期大肠癌病变。

CT：是术前判断大肠癌分期的重要方法，可清晰显示大肠癌外侵程度、淋巴结转移情况，以及判断肿瘤可切除性具有重要意义。

MRI：可以清晰地显示大肠癌病灶以及周围组织侵犯情况，多与 CT 检查联合，尤其是直肠癌的术前诊断及手术评估。但该检查相对费时、费用也较高。

PET-CT：主要用于大肠癌患者怀疑存在远处转移，但普通 CT 或 MRI 检查无阳性发现时，PET-CT 可同时显示全身情况，筛查肿瘤转移情况。

近几年，随着医学的发展，结直肠癌在治疗上有了长足的进展，从以前的手术、化疗、放疗等基本治疗方法，到如今的分子靶向治疗、免疫治疗等新方法，从而给结直肠癌患者治疗带来了很大变化。

长期以来，手术切除一直是公认的治疗结直肠癌的首要治疗方法。经过多年的发展，结直肠癌的外科治疗经历了“生物学模式”向“生物-

· 治疗进展 ·

社会-心理模式”的转变，从单纯追求“根治癌症，挽救生命”转变为“根治癌症，改善生活”的双重标准，提高生活质量已成为决定术式时不可忽视的因素。

随着对结直肠癌发病机制的不断研究及对治疗药物的不断研发，分子靶向治疗已成为了除手术、化疗和放疗以外的治疗结直肠癌的一种新的方法。抗血管内皮生长因子单抗和抗表皮生长因子受体单抗等分子靶向药物联合化疗，可以明显提高化疗效果，并且耐受性较好。

PD-1 是表达在 T 细胞表面的一种重要的免疫抑制跨膜蛋白，它有两个配体 PD-L1 和 PD-L2。肿瘤细胞之所以能避免免疫系统查杀，就是因为肿瘤细胞表面能够表达 PD-L1 或者 PD-L2，联接到 T 细胞的 PD-1 蛋白上。当配体与 PD-1 联接以后，T 细胞就不再能够识别肿瘤细胞，进而逃过免疫系统的查杀。PD-1/PD-L1 抑制剂、CTLA-4 抑制剂，它们通过解除肿瘤细胞对免疫系统的抑制，重新开启人体自身免疫系统来对抗癌症。并且研究证明，血管内皮生长因子和表皮生长因子受体在结直肠癌的发生发展中有很大作用。因此 PD-1/PD-L1 抑制剂、CTLA-4 抑制剂及血管内皮生长因子和表皮生长因子抑制剂，在结直肠癌 (CRC) 领域里，目前最热门的免疫治疗药物就是免疫检查点抑制剂。

结直肠癌免疫检查点抑制剂治疗，正处在“MSI 时代”，因为微卫星不稳定性 (MSI) 或错配修复基因状态 (MMR) 是目前最佳的疗效预测指标。基于 MSI 状态，可以根据对免疫治疗的疗效将结直肠癌患者分为两个群体：“优势人群”——MSI-H/dMMR 型肠癌（简称 MSI-H 型肠癌）；“无效人群”——MSS/pMMR 型肠癌（简称 MSS 型肠癌）。

对于前者，免疫治疗不论是单药 PD-1 抑制剂还是联合 CTLA-4 抑制剂的联合免疫疗法，均取得了

良好的效果，联合治疗疗效优于单药治疗，但毒性也增加；另一方面，在优势人群中免疫治疗不断开疆拓土，从晚期疾病的后线治疗、一线治疗，到早期疾病的新辅助治疗，均展现出疗效。所以，对于 MSI-H 型肠癌，免疫治疗将会成为重要的治疗组成部分。抗血管内皮生长因子 (VEGF) 单抗：贝伐单抗是一种重组的人源化、人鼠嵌合体 VEGF 单抗，其直接阻断 VEGF 与其受体的结合与活化，发挥抗血管生成作用。结果证实贝伐单抗+化疗能够提高有效率，延长患者的生存期和无进展生存期，耐受性良好。

抗表皮生长因子受体 (EGFR) 单抗：西妥昔单抗是人和鼠的 EGFR 单抗的嵌合体，可竞争性抑制 EGFR 与其配体结合，阻断受体相关酶的磷酸化，抑制细胞生长，诱导凋亡，减少基质金属蛋白酶和 VEGF 的生成。体外和动物实验显示西妥昔单抗可以抑制过度表达 EGFR 的肿瘤细胞生长，而对缺乏 EGFR 表达的人肿瘤细胞则无抗肿瘤活性，西妥昔单抗+化疗对部分患者优于单独化疗。研究表明，EGFR 单抗的疗效与 K-ras 基因状态有一定的联系。K-ras 内含子可产生第 12 和 13 密码子的基因突变，约 30 ~ 50% 的结直肠癌患者中可以发现这种突变，而携带 K-ras 基因的患者，抗 EGFR 治疗无效。

细胞免疫治疗仍需研究证实其在 mCRC 临床治疗中的功效，检查点抑制剂治疗目前是免疫治疗的主要领域。检查点抑制剂免疫疗法具有选择性优势，可以增强宿主对癌细胞的免疫反应。检查点抑制剂为 dMMR mCRC 患者提供了疗效明显的替代方案，并被批准用于难治性 dMMR mCRC 患者的治疗。pMMR CRC 治疗通常占有转移性疾病的 95%，因其对单药检查点抑制剂无反应，这将需要新颖的治疗策略。同时还需监测免疫治疗耐药性不良反应，可以通过高剂量类固醇进行干预治疗。总之，免疫疗法仍然是一种新颖有前途的治疗方法，很有可能成为常规疗法之一。

• 治疗进展 •

胆囊癌最新治疗进展及免疫治疗

胆囊癌 (GBC) 指起源于胆囊 (包括胆囊底、体、颈及胆囊管) 粘膜上皮的恶性肿瘤。胆囊癌是最常见的胆道恶性肿瘤, 来源于胆囊上皮, 具有高度恶性其发病部位位于胆囊, 依据肿瘤起源于胆囊的解剖部位不同, 包括胆囊底部、体部、颈部和胆囊管等部位胆囊癌, 其以胆囊底、体部和体部发病更为多见。发病率居消化道恶性肿瘤中第 6 位。

胆囊癌的发病率近年来逐渐升高, GLOBOCAN 统计 2018 年全球胆囊癌新发 220, 000 例, 死亡 165, 000 例, 中国年新发病例约 5.3 万, 年死亡病例约 4.1 万。(见图 1) 且胆囊癌女性更常见, 亚洲和拉丁美洲发病率较高, 欧洲相对发病率较低。根治性手术是改善胆囊癌患者预后的最佳治疗手段, 但因其发病隐匿、侵袭性强、易扩散转移, 70% 以上的患者在就诊时已经处于肿瘤进展期, 丧失了根治手术的机会。此外, 由于缺乏有效的术后辅助治疗手段, 接受根治手术的患者中有 25% ~ 65% 存在术后复发可能, 5 年生存率为 5% ~ 15%, 预后极差。

胆囊癌起病隐匿, 早期大多无症状。当患者既往有胆囊结石或息肉病史, 近期出现反复的、难以缓解的腹部隐痛不适、右上腹触及包块和进行性黄疸时, 常提示胆囊癌的可能, 且病变往往已发展至进展期。

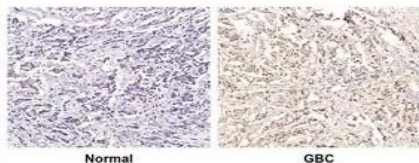
而当这类患者出现难以缓解的疼痛症状时, 胆囊已发生癌变成为大概率事件, 病情多已发展至进展期甚至失去手术治疗的机会。亦有部分患者因“胆囊结石”就诊手术治疗时, 术中或术后病理诊断发现胆囊已癌变。因此, 明确胆囊癌的发病风险因素, 重视患者的病史、临床症状以及完善必要的术前检查, 是避免胆囊癌误诊、误治的关键措施。

原发性胆囊癌病因至今不明, 目前较为明确的仅为一些高危因素可能诱发胆囊癌。目前所怀疑的可能诱发胆囊癌的原因有胆囊结石、胆囊慢性炎症、胆囊息肉、胰胆管汇合异常、胆道系统感染、肥胖症和糖尿病、遗传因素等。

对于胆囊癌的检查, 目前临床所应用的医学影像检查法有以下几种:

1. 多排螺旋 CT (MSCT) 检查: 准确率为 83% ~ 93.3%, 动态增强扫描可显示肿块或胆囊壁的强化, 可显示胆囊壁的侵犯程度、毗邻脏器受累情况及淋巴结转移情况。
2. 磁共振成像 (MRI) 检查: 其准确率为 84.9% ~ 90.4%, 必要时可联合血管成像及磁共振胰胆管成像检查, 可检查肿瘤大小、肝脏侵犯程度、是否合并胆管扩张、血管侵犯、腹腔淋巴结转移及远处转移等。
3. 内镜超声 (EUS) 检查: 该检查经十二指肠球部和降部直接扫描胆囊, 可精确显示胆囊腔内乳头状高回声或低回声团块及其浸润囊壁的结构和深度, 以及肝脏、胆道受侵犯的情况, 有助于胆囊癌个体化手术方案的制订。
4. 正电子发射计算机断层显像 (PET-CT) 检查: PET-CT 灵敏度高, 可发现胆囊癌早期病变, 可检出直径 ≤ 1 cm 的转移淋巴结和转移病灶。对胆囊占位病灶的良、恶性鉴别诊断亦具有较高价值。
5. 彩色多普勒超声检查: 彩色多普勒超声检查是筛查胆囊癌及胆囊结石、胆囊息肉等癌前病变最常用的方法, 常作为首选手段。

随着医学的发展, 免疫治疗在 GBC 患者的临床治疗方面受到广泛的关注。研究发现抑癌因子与肿瘤蛋白表达失衡对肿瘤的发生、发展具有重要的影响。以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗也已在胆道恶性肿瘤中进行应用, 肿瘤疫苗, 过继细胞疗法也有初步尝试。胆囊癌已知的免疫检查点因子有, 泛素酶 E2T (UBE2T)、程序性死亡受体 (PD-1)、炎症因子 (TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-8、TGF- β 等)、细胞毒性 T 细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 等。(见下图正常免疫细胞与胆囊癌免疫细胞对比图)



• 治疗进展 •

近年来,免疫检查抑制剂是免疫治疗中的研究热点,在多种实体瘤取得了较好的疗效。通过阻断特定的通路,可以解除肿瘤诱导的免疫抑制,激活机体对癌细胞的特异性免疫应答,从而实现免疫介导的肿瘤清除效应。目前胆囊癌常见免疫检查点包括 PD-1/PD-L1、CTLA-4 等,针对这些靶点的单克隆抗体也在临床试验中得以开展。

胆道肿瘤中 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂的治疗前景令人鼓舞。目前批准上市的 PD-1/PD-L1 单克隆抗体包括尼伐单抗 (nivolumab)、潘利珠单抗 (pembrolizumab)、阿替珠单抗 (atezolizumab)、度伐单抗 (durvalumab) 和阿维单抗 (avelumab),已在多种肿瘤中表现出良好疗效。而 CTLA-4 单抗目前 FDA 批准的免疫抗癌药只有 ipilimumab 单抗 (伊匹木单抗)。

还有相关研究发现,肿瘤突变负荷 (TMB) 增加、错配修复蛋白缺乏 (dMMR) 以及高水平微卫星不稳定性 (MSI-H) 的肿瘤对免疫治疗具有更明显的反应。并且在胆道肿瘤 dMMR 或 MSI-H 亚群中,免疫检查点抑制剂治疗已展示出令人满意的疗效。延伸出的过继免疫细胞疗法是一种新兴的免疫疗法,通过提取、修饰并诱导患者自身的肿瘤浸润淋巴细胞在体外进行克隆增殖,然后重新将其输注回患者体内,并迁移回 TME 中,增加宿主肿瘤特异性免疫反应和肿瘤内 T 细胞浸润,进而抵抗其生长。

除此之外,针对 DNA 损伤修复途径 (DDR)、MAPK 通路、PI3K 通路、BAP1 和 BRAF 等靶点的临床试验也在进行中。其他针对胆囊癌的靶向治疗药物包括 PARP 抑制剂 Olaparib (用于合并 BRCA1/BRCA2 种系突变胆囊癌患者)、酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) Entrectinib 和 Larotrectinib (用于 NTRK 基因融合的患者)、HER2 拮抗剂

Cetuximab、EGFR 靶向药物 Erlotinib 和 Regorafenib、MEK 抑制剂 Trametinib 和 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂依维莫司等,基于这些基因突变的靶向治疗药物也显示出一定疗效,有待后续研究进一步证实。

归根究底,目前胆囊癌缺乏特异性分子标志物,对于潜在的靶向药物敏感度较低。因此特异性肿瘤标志物的寻找将为胆囊癌的靶向治疗提供新的方向。

GBC 的化疗、免疫治疗、靶向治疗在过去十年中迅速发展,新药的开发与临床试验的开展为许多晚期患者带来希望,但当前 GBC 进展快、预后差的形势并未被改变,针对 GBC 系统性治疗的大规模随机对照研究亟待开展。基于分子检测手段的丰富、具有精确作用位点的药物的推广,个体化、精准化治疗是 GBC 系统性治疗的未来发展趋势。

近年来,关于胆囊癌免疫治疗的临床试验已在部分研究中取得较为满意的成果。联合治疗对胆囊癌具有显著疗效,如化疗联合免疫检查点阻断剂,可通过多种协同免疫机制提高免疫治疗的疗效。随着对遗传突变的研究深入,可以更精确地筛选出对免疫疗法可能具有良好疗效的患者。此外,对于具有特定基因改变的胆囊癌患者,联合小分子抑制剂与免疫疗法可提供更良好的预后。全面的基因组图谱分析有助于提高治疗的精确度,并为个体化晚期患者的治疗带来巨大希望。免疫疗法很难在晚期胆囊癌患者中普遍使用,但对部分肿瘤免疫原性高的患者仍具有良好的疗效。关于胆癌的免疫治疗,未来的研究重点是进行更多临床试验证实免疫疗法的功效,同时也可优化现有方案,继续寻找新的治疗靶标或理想的治疗组合。

• 治疗进展 •

肝癌最新治疗进展及免疫治疗

肝癌是在临床中较为常见的恶性肿瘤疾病，其在全球范围内的每年新确诊病例数约为 84.1 万例，在所有已知的人类肿瘤疾病之中的发病率水平占据第 6 位，且全世界范围内每年因罹患肝癌疾病而出现的死亡病例数约为 78.2 万，在所有肿瘤疾病中排名第 3 位。我国属于肝癌高发区，肝癌发病率占全球 40%~50%，死亡人数仅次于胃癌，多数患者死亡年龄在 40~70 岁。相关数据统计，2018 年我国原发性肝癌患者新增约 46.6 万例，肝癌相关死亡人数达 42.2 万例。肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 占原发性肝癌约 75%~85%，多数 HCC 患者常在晚期确诊，失去外科手术机会且预后差，5 年总生存率 (overall survival rate, OSR) 为 10%~18%。

原发性肝癌是指原发于肝细胞或胆管细胞的恶性肿瘤，肝炎病毒感染、黄曲霉菌污染、饮水污染、饮酒等导致原发性肝癌的主要病因。绝大多数原发性肝癌患者在病程发展早期阶段都不会形成和展示出显著且鲜明的特异性病理症状或者是生理体征，此病情进展迅速，因而其在初始确诊时已经进入病程中晚期阶段，无法接受有效治疗和获取良好预后结果，生存率水平相对较低，因此早诊断、早治疗是改善患者预后、提高远期生存率的重要手段。

现下临床诊断，检查小肝癌的方法较多，目前对于小肝癌的诊断主要以 MRI、CT 检查方法为主。其中，CT 检查是临床常见影像学检查方法，其是在 X 射线成像技术上进一步完善的检查方式，具有可靠、安全等优势，能将人体三维计算机模型完整构建。CT 检查的应用能准确定位处理特定区域，具备诸多特点，如多期扫描、高速和薄层等，有较高图像分辨率、成像速度快，对肝脏良恶性肿瘤诊断具有重要意义。

MRI 检查是断层成像扫描，能通过磁共振对电磁信号进行获取，便于对患者的人体信息构建。MRI 扫描具有可靠、无创和安全等优势，能将肝脏肿瘤病灶以多角度、多方位形式清晰呈现出来，而且，MRI 扫描的实施还便于对患者病灶良恶性与位置、大小和血供等情况予以掌握，同时还能

对肝癌疗效检测与临床分期。此外，对比剂的应用有助于 MRI 扫描成像效果的提高。

多层螺旋 CT (MSCT)，可在检查可有效对患者肝脏进行快速扫描，对患者病灶情况做出直观评价，有利于临床诊断与治疗。针对早期的源发性肝癌微小病灶，实际临床应用，CT、MRI 等影像学检查可诊断肝硬化合并早期肝癌，但无法发现微小病灶，从而影响了诊断的准确率，目前主要利用超声造影联合 CT 增强扫描的方法对肝硬化合并早期肝癌进行诊断，其准确率较高相比较单纯的医学影像检查。

由于影像技术对于原发性肝癌的诊断的弊端，对于源发性肝癌的发现无法足够准确，不能及时确诊原发性肝癌，导致后期的治疗不及时，所以衍生出新的检查方法。对源发性肝癌的免疫检查点法成为一种新兴且热门的方法。

近年来，随着精准医学的发展，肝细胞癌的免疫治疗越来越受到关注。当机体发生肿瘤时，免疫系统可以识别并清除微环境中的肿瘤细胞，但在病理条件下，肿瘤细胞通过抑制人体免疫系统，使 T 细胞无法识别和杀伤肿瘤细胞，从而逃逸免疫系统的监视和清除。近年来，越来越多的研究证实，免疫检查点抑制剂 (ICB) 可以通过解除免疫检查点的免疫抑制功能，去除肝癌细胞免疫逃逸作用，将免疫检查点抑制剂应用于临床，已成为抗肿瘤治疗最新手段。细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 (CTLA-4)、程序性死亡蛋白-1 (PD-1)、淋巴细胞活化基因-3 (LAG-3) 和 T 细胞免疫蛋白-3 (TIM-3) 是肿瘤免疫治疗最常靶向的免疫检查点。

CTLA-4、CD152 是表达在多种免疫细胞的细胞膜上的表面蛋白，可以通过多种机制抑制 T 细胞的活化。CTLA-4 与 CD28 具有高度同源性，因此它可以通过与 CD28 竞争 APC 表面 B 7 分子的结合位点，从而发挥抑制 T 细胞的功能。此外，CTLA-4 也在 Treg 细胞膜上表达，通过增强 Treg 活性与分化来抑制 T 细胞活化，肝癌衍生 Treg 可以干扰树突状细胞 (DC) 的功能，并在体外以

• 治疗进展 •

细胞接触依赖的方式下调树突状细胞上的 CD80/CD86。

程序性细胞死亡-1 (PD-1) 是 CD28 超家族的成员，并由 pdcd1 基因编码，其与两个配体 PD-L1 或 PD-L2 相互作用时可以传递抑制性信号。作为一种抑制性受体，它通常表达在 CTL 细胞膜上，可被 T 细胞相关性抗原和相关细胞因子诱导。最初 PD-1 是在凋亡细胞被发现，但随后发现，PD-1 可在效应 T 细胞上表达，甚至可在胸腺中的双阴性 (CD4⁻、CD8⁻) T 细胞、自然杀伤 T 细胞 (NKT) 以及未成熟的朗格汉斯细胞中低表达。

微环境在肿瘤发展具有相当的重要性，更具体地说，强大的免疫微环境可以控制肿瘤的发展，而免疫耐受状态可能会促进癌症。MiR-22 通过调节其中的关键细胞因子表达改变肿瘤免疫微环境，从而影响肝癌的发展。下图是目前已知的关于 MiR-22 相关的参与的机体微环境调节。(图 1)

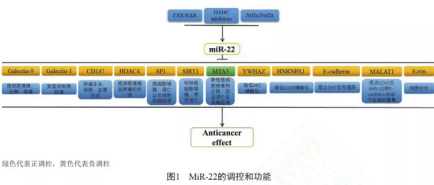


图1 MiR-22的调控和功能

MiR-22 作为 miRNA 中的一员，在肝癌的发展过程中调节基因表达水平发挥抑癌作用，调控细

胞增殖与凋亡、侵袭和转移、免疫反应等。MiR-22 抑制了致癌靶基因的表达水平，阻断了肝癌发展过程中的重要信号通路，进而调控肝癌细胞的各种生理过程。就临床角度而言，miR-22 可作为肝癌诊断和预后的生物标志物和治疗靶点。

PD-1 通过与其配体 PD-L1 和 PD-L2 结合，抑制抗原特异性 T 细胞活化。当肿瘤细胞表面高表达的 PD-L1 与免疫细胞表面 PD-1 结合时会导致肿瘤免疫逃逸。而 ICIs 通过阻断 PD-L1 与 PD-1/PD-L2 结合，抑制下游信号通路，使肿瘤浸润淋巴细胞恢复杀伤活力，促进 T 细胞识别和杀伤肿瘤细胞。PD-1 抑制剂包括纳武单抗、帕博利珠单抗、以及国产的信迪利单抗和卡瑞利珠单抗。PD-L1 抑制剂有阿替利珠单抗和度伐利尤单抗。

糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体激动剂单抗通过激活共刺激途径以增强抗肿瘤免疫反应，成为肿瘤免疫治疗的新靶点。临床前数据显示 GITR 激动剂单抗在体内外表现出抗肿瘤活性，GITR 激动剂单抗可促进 CD8⁺ 和 CD4⁺ 效应 T 细胞活性，抑制肿瘤浸润 T 细胞。

原发性肝癌的免疫治疗研究逐渐增多并不断取得的进步，将使越来越多的晚期原发性肝癌的患者从免疫治疗中获益。治疗药物间相互作用、药物最优剂量与给药方式值得进一步探究。多种免疫治疗组合的免疫联合方案以及将免疫治疗与传统治疗结合的治疗策略是未来的发展方向。亟待更多大样本多中心研究促进原发性肝癌免疫治疗的发展，以探求最优治疗决策。

• 治疗进展 •

胰腺癌最新研究进展和免疫治疗

胰腺癌的发病率在世界范围内呈持续上升趋势。2021 年统计数据显示,在美国所有恶性肿瘤中,胰腺癌新发病例男性居第 10 位,女性居第 9 位,占恶性肿瘤相关病死率的第 4 位。中国国家癌症中心 2017 年统计数据 displays,胰腺癌位列我国男性恶性肿瘤发病率的第 7 位,女性第 11 位,占恶性肿瘤相关病死率的第 6 位。(比例见图 1) 作为预后极差的消化道肿瘤,胰腺癌具有早期诊断困难、手术切除率低、术后易复发转移等临床特点,临床诊治极具挑战性。

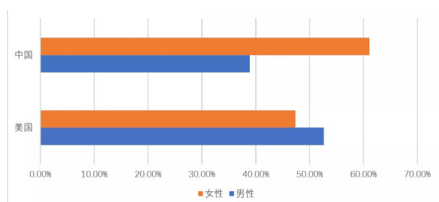


图 1 胰腺癌中美人口死亡比例

根据肿瘤部位、大小、受累器官及其严重程度,胰腺癌病人的临床表现包括上腹或背部疼痛、恶心、腹胀、黄疸、新发糖尿病、体重减轻及大便性状改变等,偶见以急性胰腺炎为主要表现的病人。上述症状均无特异性,部分病人亦可无任何临床症状,体检时偶然发现胰腺占位性病变。与胰腺癌发生相关的危险因素有肥胖、2 型糖尿病及吸烟等。5%~10% 的胰腺癌病人具有遗传易感基因。¹

据中国胰腺疾病大数据中心(China-PancreasDataCenter, CPDC)的统计,近 5 年来在国内较大规模的胰腺疾病诊治中心接受手术切除的 10000 余例胰腺癌病人中,华东地区占比最高。男性占近 60%, 60~74 岁病人占 53%, 具吸烟史者占 27%, 具酗酒史者占 17%。

常用的影像学检查方法有多期增强 CT 和动态增强 MRI。多期增强 CT 是目前诊断胰腺癌的首选检查方法, CT 薄层重建能清晰显示胰腺肿瘤大

小、位置、密度及血供情况,并依此判断肿瘤与周围血管及器官的毗邻关系,评估肿瘤的可切除性及新辅助治疗的效果。对于病灶与正常胰腺实质密度相近、胰腺高密度囊性病变、肿瘤继发胰腺炎或肿块型胰腺炎等影像学表现不典型的病人, MRI 多序列多参数成像有助于鉴别诊断,可作为 CT 检查的重要补充。PET-CT 和 PET-MRI 可显示肿瘤的代谢活性及其负荷,可作为胰腺 CT 或 MRI 检查的补充,在发现胰腺外转移、评价全身肿瘤负荷方面具有优势。

内镜超声(endoscopicultrasonography, EUS)在胰腺癌术前诊断中的应用 EUS 及其引导下的细针穿刺活检不仅有助于判断肿瘤 T 分期及胰周淋巴结转移,还可获取组织学标本明确病理学诊断,且在对肠系膜上静脉和门静脉是否受累以及浸润范围的判断上优于 CT 及 MRI 检查。

三维可视化是用于显示胰腺癌及其周围管道三维解剖和形态特征的一种工具,利用计算机图像处理技术,通过对 CT 或 MRI 的图像数据进行分析、融合、计算、分割及渲染,对胰腺、肿瘤、血管、胆道等目标的形态和空间分布进行描述,可直观、准确、快捷地将目标从视觉上分离出来,为术前准确诊断、个体化规划手术方案和选择手术入路等提供参考。

血清 CA19-9 是目前最常用的胰腺癌诊断标记物,其诊断胰腺癌的敏感度为 79%~81%, 特异度为 82%~90%。由于 CA19-9 在胆道梗阻及感染状态下亦可异常升高,故应在黄疸缓解、炎症控制后再对其进行基线检测。血清 CA19-9 水平可在一定程度上反映肿瘤负荷或提示有微转移灶的可能。除诊断意义外, CA19-9 还有助于评估预后及疗效。胰腺癌病人术后血清 CA19-9 水平升高虽可提示复发或转移,应结合影像学证据等进行综合判断。

通过对八种 IR1ncRNA 标记与免疫浸润的相关性的研究,发现 IR1ncRNA 靶向 mRNA 有助于胰腺癌的免疫应答。通过相关性分析,在免疫细胞之间, T 细胞与细胞毒性细胞和 B 细胞呈负相关,而 NKCD56 亮细胞与其他免疫细胞呈正相关。在免疫细胞相互作用网络显示, Tcm、Tem 和 Th1 细胞与其他免疫细胞有很强关系,但 Th2 细胞、嗜

· 治疗进展 ·

酸性粒细胞和 Th17 细胞与其他免疫细胞的关系较弱。成分分析表明，在胰腺癌患者中，CD8T 细胞、辅助性 T 细胞和巨噬细胞构成了大多数免疫细胞。相比之下，少数免疫细胞主要包括 B 细胞和 Treg。随后，我们比较了高风险组和低风险组之间免疫浸润的差异。aDC、B 细胞、CD8T 细胞、肥大细胞、NK 细胞、pDC、T 细胞、Tem、TFH 和 Th2 细胞的浸润水平存在显著差异。（图 2）

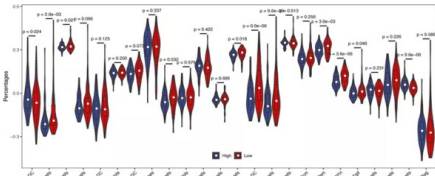


图 1 免疫细胞浸润水平差异

免疫细胞的预后分析表明，aDC、巨噬细胞、pDC、B 细胞、NKCD56 亮细胞、TFH、嗜酸性粒细胞、NK 细胞和 Th2 细胞与胰腺癌患者的预后相关。通过对 8 个 IRLNCRNA 与免疫细胞的相关性分析，我们发现 lncRNAIFIRRE 与 T 细胞和细胞毒性细胞之间存在着牢固的相关性。²

通过对 Gα15 信号在细胞运动中的作用研究，发现趋化因子等 GPCRs 配体直接引导细胞迁移。通过分析了 Gα15 信号对 PT45 细胞迁移特性的影响，发现伤口愈合试验旨在比较野生型与 GNA15CRISPR/Cas9 敲除细胞以及未处理与 shRNA 下调细胞。GNA15 基因中甲基化半胱氨酸的重新定位与 PDAC 中 Gα15 的存在相关，从前体病变开始，一直持续到胰腺癌的所有阶段。GNA15 的表达在阴性背景以上基本上是可检测的，伴随着侵袭性进展和较差生存率的预后标志物的表达。³

Treg 被定义为一群 CD3+CD8+Foxp3+ 的 T 细胞，在生理状态下发挥免疫调节、诱导免疫耐受等作用。在机体发生肿瘤等病理情况时，Treg 发挥的作用较为复杂。正常胰腺组织中 Treg 含量极少，而在胰腺癌前病变和胰腺癌组织中均能发现 Treg。胰腺癌患者外周血 Treg 细胞数量与胰腺癌的分期密切相关，可以作为评估胰腺癌预后和疗效的指标。⁴

多项临床试验中，研究人员发现免疫检查点抑制剂单药治疗如伊匹单抗、派姆单抗不能对胰腺癌

产生较好的疗效；但联合使用不同原理的免疫治疗或将免疫治疗和化疗结合，可获得较好的疗效。且发现，预后治疗中 PD-1 和 PD-L1：PD-1 表达于活化的 T 细胞，PDL1 表达于肿瘤细胞、血管内皮细胞、Treg 等，两者结合可以减弱 T 细胞的杀伤效果，抑制抗肿瘤免疫；在胰腺癌患者中，PD-L1 表达升高预示着患者的预后不良。

卡瑞利珠单抗是人类免疫球蛋白 IgG4 单克隆抗体，通过与程序性死亡蛋白（PD）-1 相结合，阻止 PD-1/PD-L1 结合，切断肿瘤细胞免疫逃逸通路，重新激活免疫应答，恢复免疫监视功能，增加耗竭的细胞毒性 T 淋巴细胞识别、杀死肿瘤细胞的功能⁵；贝伐珠单抗是一种具有高亲和力的人源化抗-血管内皮生长因子（VEGF）单克隆抗体，通过抑制 VEGF 与 VEGF 受体结合，促使肿瘤血管正常化，降低乏氧肿瘤细胞的比例，增加化疗药物与免疫检查点抑制剂的传递，改善肿瘤免疫微环境，有效逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态，阻断抑制性免疫信号，正向调节免疫功能，增加 PD-1 抑制剂的抗肿瘤效果，并可以减少 PD-1 抑制剂的不良事件发生率。⁵

研究者对于胰腺癌的免疫治疗已经有了诸多尝试，但胰腺癌 TME 的特殊结构和性质对胰腺癌的治疗造成了诸多阻碍。CAFs 产生的丰富而紧密的 ECM 能够阻碍药物的进入和抗肿瘤免疫细胞的浸润，诸多免疫抑制细胞和分子的存在抑制了机体的抗肿瘤免疫。对于胰腺癌的治疗而言，单一的免疫治疗效果有限，因此联合免疫治疗或免疫治疗联合放疗、化疗等方法能够为治疗提供新的思路。针对 TME 中免疫抑制性细胞和分子的广泛研究，将提供更多的免疫治疗的潜在靶点和分子生物学证据。

参考文献

1. 杨尹默 & 田孝东. (2021). 中国胰腺癌诊治指南 (2021). (07), 725-738. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.07.02.
2. QiBing, LiuLian, ZhouQi, JiLi, ShiXueying, WeiYushan... & XiaShilin. (2021). An immune-related lncRNA signature for the prognosis of pancreatic adenocarcinoma. (undefined), doi:10.18632/AGING.203323.
3. PittellaSilvaFabio, KimuraYasutoshi, LowSiewKee, NakamuraYusuke & MotoyaMasayo. (2021). Amplification of mutant KRASG12 Dinapient with advanced metastatic pancreatic enocarcinoma detected by liquid biopsy: A case report. (3), doi: 10.3892/MCO.2021.2334
4. 李静威, 王俐文, 蒋玲曦, 詹茜, 陈皓 & 沈柏用. (). 胰腺癌免疫抑制性肿瘤微环境研究综述. (). doi:10.3969/j.issn.1674-8115.2021.08.001.
5. 王连祥. (2021). 卡瑞利珠单抗联合贝伐珠单抗与白蛋白结合型紫杉醇 / 吉西他滨方案治疗晚期胰腺癌的疗效观察. (05), 666-667. doi:10.19522/j.cnki.1671-5098.2021.05.042.

• GCP 知识 •

药物临床实验抗肿瘤药物安全性研究

在药物研发过程中，临床试验非常重要，临床试验在药物推广过程中具有重要的意义，通过临床试验，在患者或者志愿者进行药品的系统性研究，从而明确药物的疗效，为人类的健康提供保障，保障药物的疗效，明确药物的适应症，提升药物的安全性。由此可见，研究抗肿瘤药物临床前安全性研究具有重要的意义，以此展开研究，提升抗肿瘤药物的安全性非常必要，有助于促进抗肿瘤药物的推广。¹

抗肿瘤药物临床前安全性基本要求

抗肿瘤药物是作用于肿瘤细胞的药物，对抗肿瘤药物而言，最困难的就是如何区分肿瘤细胞与正常细胞，发现其本质上的不同，对可能发生的毒副作用进行分析，对临床用药出现的问题进行预测，对其不良反应进行了解，并提出有效的应对措施。¹

应制定标准规范，在药物研究过程中，需要明确操作流程，严格遵循相关规范，保证试验的有序开展，保证试验的准确性、有效性、科学性，保证抗肿瘤药物的安全性与应用性。² 制定可操作性较强的试验方案。为减少试验方案的临时变更，在制定试验方案前，需要阅读相关资料，制定切实可行的方案，根据试验标题、研究目的、试验系统、观察指标、取样方法等进行试验，保证试验方案的有效实施，提升抗肿瘤药物的安全性。

实施急性毒性试验，需要掌握试验方法，通过最大耐受量以及最初药剂研究，精确动物可以接受的最大耐受量，并根据试验动物的表现，制定出抗肿瘤药物的安全指数。根据安全指数做出准确的判断，安全指数越改，药物的安全性也越高，抗肿瘤药物的安全指数一般较小，其中的有毒剂量与有效剂量非常接近，既有可能引起中毒反应，产生不良影响。除此之外，抗肿瘤药物的急性毒性一般较高，在进行肿瘤治疗过程中，极易出现不良反应与毒副作用，影响患者的健康。由此可见，研究急性毒性试验非常重要，是了解抗肿瘤药物临床前安全性的主要手段方式。¹

第一，局部用药毒性试验。局部用药毒性试验主要是对药物的某一方面进行试验。调查研究显示，绝大多数肿瘤药物都具有一定的刺激性，其中大部分药物在静脉注册过程中，都会引起静脉炎，渗出的部分也会导致出现炎症，严重情况下，甚至会导致出现局部组织坏死等问题，因而，在试验时，需要进行局部用药毒性试验，了解抗肿瘤药物的毒副作用。

第二，致癌与生殖毒性试验。试验研究显示，大部分抗肿瘤药物都具有致癌作用，在用药 10 年以后，可能会患肿瘤疾病。同时，抗肿瘤药物对生殖具有一定的影响。患有恶性肿瘤的病人，在怀孕的情况下，医生会建议患者在终止妊娠后在进行治疗，付出无复发后才能生育，以免对胎儿造成不利影响。

进行长期毒性试验，长时间、连续性给予药物，观察药物积蓄对动物机体产生的毒性反应，对靶器官造成的损害，从而确定无毒性反应剂量，从而明确人用剂量，为人用剂量提出有价值的参考。⁴

不断改善药物安全性

在药物研发过程中，通常最关注的是对药物本身的评价，从研发立项到临床试验设计，核心要点都在于如何证明药物的有效性。然而，药物上市的根本目的是解决患者的需求，其价值应体现在广大患者群体的疗效和获益。

恶性肿瘤作为致死性疾病，在其药物研发中，通常更加关注疗效的提高，而对不良反应的容忍度较高，长期用药安全性容易被忽视。然而，不良反应不仅影响患者的治疗依从性，增加患者治疗负担，还影响患者生活质量；同时，由于患者无法耐受药物的不良反应，也可能导致治疗终止或治疗减量，使患者失去治疗机会，或者影响患者的最终疗效。而随着肿瘤患者生存时间延长，恶性肿瘤逐步呈现慢性病特征，许多抗肿瘤药物需要长期服用，抗肿瘤药物的长期用药安全性就变得越来越重要。⁵

在疗效提高的基础上,肿瘤患者对治疗体验、治疗便利性的要求也越来越高。比如,开发皮下制剂、口服制剂,将改善患者治疗的便利性;开发长效制剂,减少给药频次,都可有助于减轻患者的治疗负担。⁵

人为风险

由于临床工作的紧张性,很多研究者都是在临床工作同时参与临床试验的工作,因此对于方案中的程序或步骤不够熟悉,使得在试验执行过程中方案偏离和方案违背的风险增加。例如在试验过程中使用了禁用的合并用药、受试者在试验过程中发生了符合退出试验标准的情况但仍继续进行试验、未按照方案要求进行随访或安全性指标的检查、未及时记录试验过程中的药物不良事件等。

有的患者出于经济情况同意参加试验,有的患者出于对救治的渴望参与临床试验,不同受试者参加临床试验的目的有所不同,患者参与的目的主要是获得最新的药物和治疗方法,受试者参加Ⅱ、Ⅲ期临床试验常常是受益大于风险的。参加抗肿瘤新药临床试验的受试者也有其特殊性。许多肿瘤患者在现有治疗条件下无法得到有效治疗,因此临床试验成为其治疗手段之一,受试者往往希望分到“试验组”,一定程度上也增加了管理难度。受试者的配合程度同样决定了临床试

验的成功与否。有些临床试验中受试者对试验药物的期待过高,如在一段时间内没有达到患者心理预期治疗效果,可能也会造成受试者依从性差,不按照方案进行服药或者不再继续进行随访。⁶

综上所述,研究抗肿瘤药物临床前安全性,进行安全性临床试验非常重要,可以对抗肿瘤药物临床前安全性的基本要求进行掌握,也可以通过急性毒性试验、局部用药毒性试验、长期毒性试验以及其他试验等对抗肿瘤药物的安全性进行研究,同时从认为方面排除实验期间的危险。

参考文献

1. 左红雨. 抗肿瘤药物临床前安全性研究 [J]. 人人健康, 2020, 02:298.
2. 杨世萍. 抗肿瘤药致不良反应 473 例分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 4(93):183.
3. 石远凯, 何小慧, 郑博. 抗肿瘤新药临床试验的安全性评价 [J]. 中国新药杂志, 2017, 23(03):313-316.
4. 张晓冬. 抗肿瘤药物临床前安全性研究 [J]. 中国毒理学会药物毒理与安全性评价专业委员会, 2018(1):2.
5. 唐凌, 周明, 夏琳, 全昕, 郝瑞敏, 赵肖, 宋媛媛, 陈东梅, 杜瑜, 杨志敏. 以患者为核心的抗肿瘤药物临床研发的审评考虑 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 07:577-582.
6. 漆璐, 王瑜, 王兴河. 抗肿瘤药物临床试验中风险评估与应对措施的探讨 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 10:1058-1060.

• GCP 知识 •

药物临床试验管理规范与医学伦理

中国《药物临床试验质量管理规范》(GCP) 新版于 2020 年 7 月 1 日正式实施。新版 GCP 以我国 2003 年版 GCP 实施以来积累的经验和汲取的教训为基础, 以中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》为指引, 参考国际人用药品技术要求协调理事会 (ICH) GCP 内容, 对 2003 年版 GCP 进行了调整和增补, 新版 GCP 更富针对性、规范性和指导力。

新版 GCP 的修订以我国近 30 年开展药品临床试验所获宝贵经验为基础进行。2003 年版《药物临床试验质量管理规范》的实施, 指导了我国药物临床试验及管理取得明显进步。

国内外临床试验过程中积累的教训使 GCP 更新 显得尤为紧迫, 药物临床试验实施过程中的不端行为, 损害临床试验质量, 引起社会广泛关注。2015 年原国家食品药品监督管理总局发布《关于开展药物临床试验数据 自查核查工作的公告》(2015 年 117 号)》, 自查核查工作开展两年后, 原国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心公布对涉及品种临床试验数据核查阶段性报告 (2015 年 7 月至 2017 年 6 月)。报告指出, 自查核查的 2033 个药品注册申请中, 申请人主动撤回 1316 个 (占 64.73%); 已核查的 313 个药品注册申请 项目中, 38 个注册申请项目数据涉嫌造假 (其中 30 个注册申请不予批准), 国家监管部门对其中涉嫌数据造假的 11 个临床试验机构及合同研究组织予以立案调查。我国严肃处理临床试验不端行为的监管工作受到国际舆论高度关注。¹

2012 年, 英国医学杂志出版集团 (BMJ) 和出版伦理委员会 (Committee on Publication Ethics, COPE) 联合举办有著名学术期刊《Nature》《Science》、大学、研究机构及学术团体参与的学术会议。大会发表共识 (consensus statement) 强调, 必须建立调查研究行为不端的有效机制, 以弘扬优良学术风气。

新版 GCP 总则强调本规范适用于为申请药品注册而进行的药物临床试验。同时强调药物临床试验的相关活动均应遵守本规范。这意味以人体为研究对象的各类临床试验都应接受 GCP 规范指导,

这对保障各类以人体为研究对象的临床试验数据和结果的科学、真实、可靠, 保护受试者的权益和安全有重要意义, 有利于纠正以往以研究者发起的各类临床试验无章可循的困难局面, 有利于规范各类临床试验, 推动医药科学进步。¹

保护受试者的权益和安全是进行临床试验考虑的首要因素。新版 GCP 总则规定, 药物临床试验应当符合《世界医学大会赫尔辛基宣言》原则及相关伦理要求, 受试者的权益和安全是考虑的首要因素, 优先于对科学和社会的获益。伦理审查与知情同意是保障受试者权益的重要措施。新版 GCP 将涉及伦理委员会内容独立成章, 明确伦理委员会组成和运行程序、伦理审查的各类文件、审查意见的形成、伦理委员会应建立的书面文件及应保留审查的全部记录。据此, 伦理委员会的运作及药物临床试验项目的伦理审查都有了明晰的规范指引。¹

《世界医学大会赫尔辛基宣言》(以下简称宣言) 形成于 1964 年第 18 届世界医学协会联合大会, 是一份包含以人为受试对象的生物医学研究伦理原则和限制条件的重要国际性文件。诞生至今已 56 年, 其间经过 9 次大会修订, 现已成为当前国际医药学界公认最全面完善的医学伦理宣言。《宣言》的一般原则构成医学伦理核心理念。这套完整理念与中医传统医德一脉相通。中医自古倡导“医乃仁术”“以济世为良, 以愈疾为善”的医道, 医者必有爱人爱己、济世救人的仁德之心, 这是传统中医崇高的医德境界。⁴

即使在急性传染病流行期间开展与传染病防治相关的药物临床试验, 亦应遵守伦理审查的相关规定, 采用适合传染病管控的方式签署知情同意书, 以维护受试者的知情权。⁵

近年来, 临床药物不良反应已成为全球公共卫生问题, 并引起了广泛关注。因此, 抑制临床药物的不良反应已成为临床工作的重点。临床药师是可以为临床药物提供技术支持的专家。⁶

当前的胸外科手术室临床药物在临床上的不良反应主要表现为: 过敏反应、头晕、心悸、恶

恶心呕吐等。所以，基于此，临床药师可以通过收集照片和录像等临床数据，以收集药物不良反应的典型症状，使医务人员可以更直观地理解和加强对药物不良反应预防的认识。临床药师还负责通过组织人员，以确保每周对临床实验室病理和医学记录进行总结，及对临床药物不良事件的监测、诊断和治疗活动。²

即此仍需制定有效的药物副作用报告，以有效评估药物的安全性并指导医护人员和患者合理使用。临床药师需要更多地了解患者，撰写医生的药物副作用报告。临床药师应避免或忽略错误陈述的发生，并且如果有关于可疑药物副作用的进一步信息，则应部署监视人员进行现场验证。

参 考 文 献

1. 曾繁典. 药物临床试验管理规范与医学伦理 [J]. 医药导报, 2020, 11:1466-1470.
2. 李晓峰, 朱有才, 翟占强. 临床药师在规范药物不良反应自我管理中的作用 [J]. 中医药管理杂志, 2021, 08:94-95.
3. ABMT/COPE high level meeting. A consensus statement on research misconduct in the UK [J]. BMJ, 2012, 344: e1111.
4. 周晓菲, 张其成. 中医医德伦理思想根源及其内涵研究 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12) : 2213 - 2215.
5. 曾繁典. 新型冠状病毒肺炎疫情下相关临床试验的伦理考量 [J]. 医药导报, 39(3) : 313 - 314.
6. 应监测工作中的作用 [C] // 北京国际治疗药物监测和临床毒理学术会议, 2010.

• GCP 知识 •

药物临床试验儿童问题的思考

儿童药物临床试验为儿童安全用药与药物研发提供了重要的支持。知情同意为儿童受试者的安全与权益提供了重要保障，在药物临床试验开展前必须对受试者或其监护人 / 代理人进行知情同意。然而目前儿童药物临床试验前的知情同意存在忽视儿童受试者的主体性、知情同意书设计不完整、信息告知不全及知情同意过程不规范等诸多问题，威胁到受试儿童的个人权益。¹

在儿童药物临床试验中，受试儿童通常也是患者，为了保护其人身安全及合法权益，在参与试验之前必须进行严格的知情同意。《赫尔辛基宣言》(2013) 第 25 条指出：当无法定资格的受试者（如未成年儿童），实际上能作出参加研究的决定时，研究者除得到法定授权代表人的同意，还必须征得本人的同意。²

国家食品药品监督管理总局 (China Food and Drug Administration, CFDA) 出台的《药物 临床试验质量管理规范》(2003) 第十五条第三项中也明确指出：儿童作为受试者，必须征得其法定 监护人的知情同意并签署知情同意书，当儿童能作出同意参加研究的决定时，还必须征得其本人同意。³ 可见，知情同意是国内外儿童药物临床试验中均需遵循的重要医学伦理原则由于儿童的自主能力有限，知情同意多以针对儿童父母 / 法定监护人为主，同时结合儿童实际年龄和理解能力进行。¹

目前，我国儿童药物临床试验中的知情同意存在许多问题，①忽视受试儿童的主体性：如只对儿童父母 / 法定监护人知情同意，忽略对受试儿童的知情同意；②知情同意书设计不完整：未针对儿童设计符合其理解能力的知情同意内容，如未针对儿童设计富有图画、色彩的知情同意内容。¹

知情同意是一个过程而非节点，开始于和一个可能的受试对象的初次接触，并继续贯穿于整个研究过程，这主要体现在研究者与患儿及其家属的信息交流

应贯穿于临床试验存续期间。⁴ 在儿童决定参加一项临床试验前，研究者有义务向受 试对象告知信息，回答他们提出的问题，保证其对每项程序的细节过程的充分理解，这些细节包括试验目的、潜在风险和受益以及参加临床试验和随时退出试验的权利。¹

知情同意信息在内容方面应保证全面性与客观性。医务人员告知的信息不充分很可能导致受试儿童父母对试验项目缺乏全面、客观的评价，尤其是对减免相关医疗、检查费用以及对试验受益和风险的含糊描述，对受试儿童父母具有较强的诱导性和误导性，容易导致两种极端的不良后果。⁵ 由于父母 / 监护人治病心切、医学知识有限，很可能对试验中的治疗措施有过高的期望，加之受经济因素的影响，他们对儿童能否从中受益以及受益的多少难以作出理性、科学的判断。¹ 对此，为了维护好受试儿童的利益，研究者在提供信息时应避免对经济补偿、医疗检查费减免方面的夸大描述，解释清楚研究设计中的随机对照、安慰剂、实验性疗法等内容，避免因父母对试验存在误解而作出不合理的选择。知情同意信息在时间覆盖维度上应保证全面性与时效性。知情同意并非只是在试验之前进行过一次就可以，知情同意的信息应随试验的进行而及时的更新与补充，在试验的重要环节、重要阶段或转折点再次进行知情同意。

知情权与同意权是受试者的基本权利，知情同意书作为其最直观的书面表达形式用于充分保障受试者的基本权利和人身安全，自 1964 年在《赫尔辛基宣言》中提出以来，已经过多次的修订完善。但是，知情同意书作为医生履行告知义务、患者进行同意授权的书面记录，在实际执行中却存在签字不规范 / 签字日期缺失书写有涂改等情况。⁶

知情同意书对受试儿童的重要性是不言而喻的。儿童是知情同意的直接利益相关者，尽管儿童是知情同意的主体，但是儿童对知情同意的参与非常有限，知情同意在执行过程中，更多的是

研究人员与受试儿童父母 / 监护人的沟通交流，知情同意书的签订也多限制在成人之间，鲜有儿童参与。不规范书写或记录对于儿童而言存在着巨大安全隐患，它可能非但起不到保护儿童权益的作用，反而被简化为成人之间的一张合同或契约，受试儿童被工具化，既是达到研究目的的工具，也是部分父母 / 监护人获取利益的工具，受试儿童个人权益得不到保护。¹

对此，应建立严格的监管和审查机制，规范知情同意书的书写与记录。保证用词造句准确，避免出现歧义的词句，以保证信息传达的准确；避免在知情同意书的书写与记录中出现涂抹、更改的痕迹，以保证知情同意书的可信度；应明确签署时间，保证试验完全是在知情同意之后进行。以此实现知情同意保护受试者权益的价值内涵。

参考文献

1. 赵琼姝, 梁岷, 赵博, 等. 关于药物临床试验儿童受试者知情同意问题的思考与建议 [J]. 中国医学伦理学, 2019, 32(10):1247-1252. DOI:10.12026/j.issn.1001-8565.2019.10.03.
2. 赫尔辛基宣言 (2013) [EB/OL]. (2015 - 07 - 21) [2019 - 04 - 22]. <https://www.bjcancer.org/Html/News/Articles/3146.Htm>
3. 药物临床试验质量管理规范 (局令第 3 号). [EB/OL]. (2003 - 08 - 06) [2019 - 04 - 22]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
4. 赵西巨. 知情同意:要素构成与过程优化 [J]. 中国医学伦理学, 2005, 18(3):13 - 17.
5. 张清华, 冉素娟, 李洁, 等. 患儿法定监护人对药物临床试验的认识、态度及关注点研究 [J]. 中国新药与临床杂志, 2016(8):555 - 560.
6. 符庆丹. 做好知情同意工作 保障医患双方权益 [A]. // 中国医院协会病案管理专业委员会. 中国医院协会病案管理专业委员会第二十二届 学术会议论文集. 中国医院协会病案管理专业委员会, 2013:2.

• GCP 知识 •

儿童药物临床试验不良事件

儿童用药现状

儿童用药面临许多问题如“无药可用”或“用药不当”。调查显示³在药品注册信息中明确标注小儿或儿童的仅为 2.27%；用于儿科患者的药物，2/3 以上未进行临床研究。由于缺乏临床疗效和安全性数据，很多药物没有针对儿童的剂型，未获得许可或超处方用药情况较多，儿童剂量多简单地以成人剂量折算。但在药物的药效和药动力学规律方面，儿童与成人不同，成人的轻微副作用，小儿则可能为毒性反应，从而导致不良反应产生和加剧。2010 年，我国儿童药物不良反应率平均高达 12.9%，其中新生儿为 24.4%，分别是成人的 2 倍和 4 倍。¹

因不良反应致死者约 1/3 为儿童。此外，儿童“用药不当”也极为普遍和严重，尤其是抗生素、激素和静脉输液的滥用，导致儿童耐药和药源性疾病的发生，影响儿童的健康和发育。越来越多的儿童患有以往成人常见的疾病，如高血压、高血脂、糖尿病、抑郁症等，而治疗这些疾病的药物多为成人药物，缺乏儿童临床试验数据。为改善儿童用药不当的状况开展以儿童为目标人群的药物临床试验极其重要，也迫切需要。¹

药物临床试验的目的是确定试验药物的有效性和安全性。而药物临床试验中出现的不良事件（Adverse Event, AE）则可能会给受试者造成较大的威胁与侵害，尤其是首次在儿童身上进行的试验。基于儿童受试者的特点，同一诊疗方式用于不同年龄段儿童时，其疼痛和不适感以及不良反应发生的概率都会有所不同，因此儿童参与药物临床试验的风险远高于成年人。为了充分保障儿童受试者的权利，伦理委员会应对不良事件进行及时和实质性地审查，而如何审查临床试验过程中发生的不良事件，一直是伦理委员会的一个难点。²

临床试验过程中发生的不良事件仅有一小部分为非预期不良事件。SAE 是指临床试验过程中发生需住

院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等严重不良事件。⁴

非预期不良事件是指所发生的 AE，在之前所有同类药物的临床试验中均未报道过。尤其是“可疑的、非预期的严重不良反应（Suspected Unexpected Serious Adverse Research, SUSAR）”以及反复在不同受试者身上出现相同的非预期不良事件，伦理委员会均应特别关注，并要求研究者和申办者收集整理相关信息，并对试验药物再次进行安全性分析。重要不良事件是指除严重不良事件外，发生的任何导致采用针对性医疗措施（如停药、调整用药剂量和对症治疗）的不良事件和血液学或其他实验室检查明显异常的不良事件。²

关注 AE 的收集、记录及描述

AE 收集的起始，定义中是指“服药后”。一般我们收集 AE 正确的起始时间是在知情同意书签署完之后。AE 收集的终点时间，一般建议无相关性的 AE/SAE，收集至结束治疗后 28 天内；有相关性的 AE 收集至结束治疗后 6 个月内；有相关性的 SAE 则无期限。记录 AE 应该使用医学术语，优先使用医学诊断。

如果多项症状、体征和实验室结果异常可归属于一种疾病或者损害的表现，则将此作为一个不良事件；如无法明确诊断，则使用症状或体征进行表述，当后期诊断明确时，对记录进行更新，以诊断取代之前的症状或体征。⁵

伦理委员会在审查 AE 时通常会关注如下要素：

- ① AE 发生的频次和严重程度；
- ② AE 是否非预期；
- ③ 与试验药物的关系；
- ④ 采取的措施；
- ⑤ AE 的转归。

若预期的 AE 发生频次和严重程度都高于试验药品资料记录,或是非预期不良事件反复发生,伦理委员会应要求申办者或研究者修改研究方案和知情同意书,或终止该临床试验。

伦理委员会应对内部发生的 SAE 进行及时和实质性地审查,SAE 也是伦理审查关注的重点内容。申办者或研究者经常把重点放在方案的设计和具体实施上,忽略了 AE 尤其是 SAE 的风险预判、防控机制及处理报告程序,比如预期的 SAE 类型、降低预期 SAE 风险的措施、发生 SAE 的诊疗措施、揭盲程序以及终止研究的规定等。⁶

儿童临床试验中常因儿童自身原因出现一些“非预期事件”,例如患儿在临床试验期间因上呼吸道感染而住院,或是因外伤进行手术等,这些“非预期事件”属于严重不良事件,虽然与试验无关,但伦理委员会仍需考虑该事件是否会增加受试者的风险。²

AE 是所有临床研究中重点关注的安全性数据,在制定方案时,应阐明 AE 的定义,统一各中心研究者对 AE 报告的执行标准。但是实际临床研究中

可能会出现各种难以预测的情况,尤其是儿童临床研究,因此伦理委员会应考虑临床医生和患儿的可操作性,并给出较为具体形象的规定,并要求申办者或研究者做好关于 AE 报告要求的培训,提高 AE 报告原始数据质量,减少后期数据质疑数量,确保受试者的持续安全性和研究的科学性。²

参考文献

1. 赵文静,郭瑞臣,陈晓阳. 儿童药物临床试验的伦理思考和建议 [J]. 中国医学伦理学, 2014, 27(1):88-91.
2. 郭春彦, 赵琼姝, 刘锦钰, 袁静, 李志刚, 王晓玲, 邵隽. 儿童药物临床试验不良事件的伦理审查 [J]. 中国医学伦理学, 2019, 32(10):1257-1260.
3. 李晓峰, 朱有方, 翟占强. 临床药师在规范药物不良反应自我管理中的作用 [J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(8):94-95.
4. 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2003-08-06) [2019-005-09]. http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0_053/24473.html.
5. 曹烽, 万邦喜. 药物临床试验安全评价. 广东共识 (2018) [J]. 今日药学, 2018, 28(6):361-368.
6. 李晓彦, 张茜, 刘赛男, 等. 从伦理审查的角度看临床研究中严重不良事件报告的问题和对策 [J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(7):393-396.

GUIDELINES



培养多读的习惯
让多读陪伴您每一天

多读指南旨在为各领域的医疗工作者提供国内外指南的最新消息，
以及提高科研能力的相关培训消息

