

多读

Clinical Practice
GUIDELINES



多读指南

肿瘤前沿资讯

2021
11月刊

Vol 4

目 录

CONTENTS

指南共识

痛风中西医结合诊疗指南	1
I~III B 期非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗指南（2021 版）	5
萎缩性胃炎胃癌前病变中西医结合诊疗共识	8

会议摘要

2021 ESMO 大会 KEYNOTE 研究集	13
ESMO 关于亚洲地区局部晚期不可切除非小细胞肺癌患者管理临床实践指南的调整建议	16
ESMO 关于局部黑色素瘤管理的共识会议	19
对于 MSI 或 NTRK 融合的实体瘤患者治疗的国际专家联合共识	22

药物研究

伊布替尼联合利妥昔单抗对比安慰剂联合利妥昔单抗治疗华氏巨球蛋白血症：来自随机 III 期创新研究的最终分析	25
淋巴瘤患者的福音：CAR-T 细胞疗法产品相继获批	29

GCP 知识

新版 GCP 实施后药物临床试验常见问题	31
对我国药物临床试验规范化管理的探讨	33
药物临床试验中受试者的依从性	35
药物临床试验的法律问题	37

痛风中西医结合诊疗指南

中国中西医结合学会 发布
《世界中医药》杂志 发表



痛风中西医结合诊疗指南

(中国医师协会中西医结合分会内分泌与代谢病学专业委员会)

参与编写单位与专家



- 指南起草单位：天津中医药大学第一附属医院。
- 本指南执笔人：刘维，吴沅嵘，高晶月。
- 本指南参与单位：
 - 天津中医药大学第一附属医院
 - 浙江省中医药大学
 - 北京中医药大学
 - 上海市光华中西医结合医院
 - 河南风湿病医院
 - 中国人民解放军总医院
 - 云南省中医医院
 - 辽宁中医药大学附属医院
 - 深圳市第四人民医院香蜜湖风湿病分院
 - 北京大学人民医院等

· 指南共识 ·

痛风中西医结合诊疗指南

参与编写单位与专家



序号	姓名	职称	单位	序号	姓名	职称	单位
1	于慧敏	主任医师	哈尔滨医科大学附属第二医院	18	苏勤	主任医师	上海中医药大学附属龙华医院
2	马武开	主任医师	贵州中医药大学第二附属医院	19	苏晓	主任医师	上海市中医医院
3	王北	主任医师	首都医科大学附属北京中医医院	20	李兆福	主任医师	云南省中医院
4	王成武	主任医师	长春中医药大学附属医院	21	李艳玲	主任医师	天津中医药大学第一附属医院
5	王志文	主任医师	华北理工大学附属医院	22	李振彬	主任医师	白求恩国际和平医院
6	王弱	主任医师	甘肃中医药大学附属医院	23	肖长虹	主任医师	南方医科大学中西医结合医院
7	王新昌	主任医师	浙江省新华医院	24	吴沅璋	副主任医师	天津中医药大学第一附属医院
8	卞华	主任医师	南阳理工学院张仲景国医学院	25	吴亮培	主任医师	福建省第二人民医院
9	方勇飞	主任医师	重庆西南医院	26	吴锐	主任医师	南昌大学第一附属医院
10	叶志中	主任医师	深圳市第四人民医院普雷湘风湿病分院	27	何东仪	主任医师	上海市光华中西医结合医院
11	曲环汝	主任医师	上海中医药大学附属龙华医院	28	张华东	主任医师	中国中医科学院广安门医院
12	朱群兰	主任医师	北京中医药大学东方医院	29	张学武	主任医师	北京大学人民医院
13	朱婉华	主任医师	南通良春风湿病医院	30	张剑勇	主任医师	深圳市中医医院
14	刘英	主任医师	山东中医药大学附属医院	31	范永升	主任医师	浙江中医药大学
15	刘建平	教授	北京中医药大学	32	林昌松	主任医师	广州中医药大学附属第一医院
16	刘俊荣	主任医师	中医药大学	33	庞宇丰	主任医师	广西中医药大学附属瑞康医院
17	刘健	主任医师	安徽中医药大学第一附属医院				

概念与定义



- 痛风是由于嘌呤代谢紊乱和（或）尿酸排泄减少，单钠尿酸盐沉积所致的晶体相关性关节病，是临床常见的代谢性风湿病。
- “痛风”病名首见于《格致余论》，该病的论述还见于中医学“痹证”“脚气”“白虎历节风”等病。

预后或分期



1. 痛风及高尿酸血症

分为高尿酸血症期、痛风急性发作期、痛风间歇期、慢性关节炎期、痛风性肾病期。如果及早诊断并进行规范治疗，大多数痛风患者可正常工作生活。慢性期病变经过治疗有一定的可逆性。

2. 分期

- 1) 高尿酸血症期：高尿酸血症期是指患者未曾发作过痛风，仅血尿酸水平升高的时期。
- 2) 痛风急性发作期：患者关节炎突然发作的时期，起病骤急，关节红肿热痛。
- 3) 痛风间歇期：患者痛风急性发作缓解后，关节炎症状消失，仅血尿酸水平升高的时期。
- 4) 慢性关节炎期：患者关节持续疼痛，血尿酸水平持续波动，可伴有痛风石出现的时期。
- 5) 痛风性肾病期。

预后或分期



1. 痛风及高尿酸血症

分为高尿酸血症期、痛风急性发作期、痛风间歇期、慢性关节炎期、痛风性肾病期。如果及早诊断并进行规范治疗，大多数痛风患者可正常工作生活。慢性期病变经过治疗有一定的可逆性。

2. 分期

- 1) 高尿酸血症期：高尿酸血症期是指患者未曾发作过痛风，仅血尿酸水平升高的时期。
- 2) 痛风急性发作期：患者关节炎突然发作的时期，起病骤急，关节红肿热痛。
- 3) 痛风间歇期：患者痛风急性发作缓解后，关节炎症状消失，仅血尿酸水平升高的时期。
- 4) 慢性关节炎期：患者关节持续疼痛，血尿酸水平持续波动，可伴有痛风石出现的时期。
- 5) 痛风性肾病期。

辨证论治



1. 湿浊内蕴证（常见于高尿酸血症期和间歇期）

主症：①肢体困重；②形体肥胖。

次症：①嗜食肥甘；②口腻不渴；③大便粘滞。舌脉：舌淡胖，或有齿痕，苔白腻，脉滑。

具备主症两条；或主症一条，次症两条，结合舌脉可诊断。

治法：祛湿化浊。推荐中成药：参苓白术丸。

2. 湿热毒蕴证（常见于痛风急性发作期）

主症：①关节红肿热痛；②关节痛剧骤发。

次症：①关节活动不利；②发热；③心烦。

舌脉：舌质红，苔黄腻或黄厚，脉弦滑或滑数。

具备主症两条；或主症一条，次症两条，结合舌脉可诊断。

治法：清热解暑，利湿化浊。推荐中成药：新癩片

西药的选择



1. 痛风急性发作期药物

1) 非甾体类抗炎药

非甾体类抗炎药是痛风急性期一线用药，建议早期足量服用，首选起效快、胃肠道不良反应少的药物。

2) 秋水仙碱

3) 糖皮质激素

2. 降尿酸药物

1) 黄嘌呤氧化酶抑制剂

2) 促尿酸排泄药物

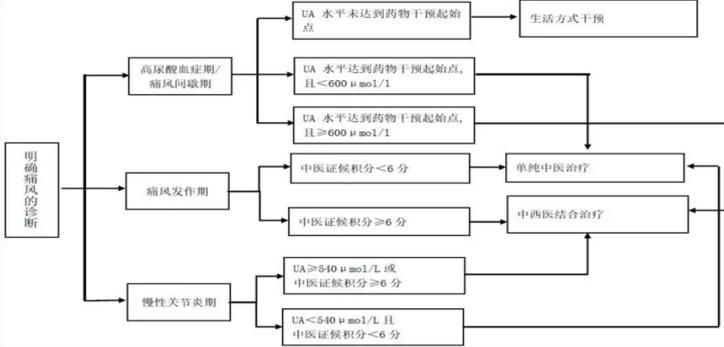
3. 碱化尿液

1) 碳酸氢钠

2) 枸橼酸盐制剂

· 指南共识 ·

临床路径导图



• 指南共识 •

I ~ III B 期非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗指南 (2021 版)

中国抗癌协会肺癌专业委员会 发布
《中华医学杂志》 发表



I ~ III B 期非小细胞肺癌

完切除术后辅助治疗指南 (2021)

(中华医学会肿瘤学分会肺癌学组 中国胸部肿瘤研究协作组)

参与编写单位与专家



执笔专家 (按姓氏汉语拼音排序)

专家	单位	专家	单位
林冬梅	北京大学肿瘤医院病理科	王子平	北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内一科
陆 舜	上海交通大学附属胸科医院上海市肺部肿瘤临床医学中心	吴一龙	广东省人民医院 广东省医学科学院广东省肺癌研究所
马海涛	苏州大学附属独墅湖医院胸外科	熊建萍	南昌大学第一附属医院肿瘤科
毛伟敏	中国科学院大学附属肿瘤医院胸部肿瘤外科	徐世东	哈尔滨医科大学附属肿瘤医院胸外科
宋 勇	东部战区总医院呼吸科	杨 帆	北京大学人民医院胸外科
汪步海	江苏省苏北人民医院肿瘤科	杨学宁	广东省人民医院肺科
王佳蕾	上海复旦大学肿瘤医院肿瘤科	袁双虎	山东省肿瘤医院放疗科
王启鸣	河南省肿瘤医院肿瘤科	张 昊	徐州医科大学附属医院胸外科
王 群	上海复旦大学附属中山医院胸外科	朱 全	江苏省人民医院胸外科
王维威	北京协和医院胸外科	朱余明	上海同济大学附属肺科医院胸外科
王长利	天津医科大学肿瘤医院肺部肿瘤科	卓明磊	北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内一科

引言



- 肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。在肺癌中非小细胞肺癌占85%左右，是导致肺癌发病和死亡的主要病理类型，而其中约30%的非小细胞肺癌患者初诊时为可切除的早中期。
- 对于可切除的表皮生长因子受体突变阳性非小细胞肺癌患者，表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂可显著降低其复发率，为此类患者的辅助治疗提供了新的优化治疗方案。

非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗手段概述



辅助化疗的方案推荐采用以顺铂为基础的双药方案，其联合药物包括长春瑞滨、吉西他滨、多西他赛、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、培美曲塞（仅用于非鳞癌）和依托泊苷，对于无法耐受顺铂的患者，可采用卡铂为基础的双药方案（1类证据，一致推荐）。

待患者术后体能状况基本恢复正常，可开始辅助化疗，一般在术后4~6周开始，建议最晚不超过手术后3个月（1类证据，一致推荐）。术后辅助化疗常规推荐4周期，更多化疗周期不会增加患者获益，反而可能增加不良反应（一致推荐）。

非小细胞肺癌中特定信号通路尤其是酪氨酸激酶的基因突变是肿瘤发生发展的重要因素，针对肿瘤细胞中存在这些驱动基因突变的患者进行相应靶向治疗是晚期肺癌治疗的重要手段，且相比传统的化疗能够显著改善此类患者预后。

非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗详述



EGFR突变阳性的 I ~ III 期 NSCLC 肿瘤完全切除术后辅助治疗

治疗推荐意见

1. EGFR突变阳性的 I 期 NSCLC 患者肿瘤完全切除术后定期随访，不推荐进行辅助化疗（1类证据，推荐）。
2. EGFR突变阳性的 II 期 NSCLC 患者肿瘤完全切除术后，可考虑应用奥希替尼辅助治疗（1A类证据，推荐）。
3. EGFR突变阳性的 II A、II B 期 NSCLC 患者，肿瘤完全切除术后推荐 EGFR-TKI [奥希替尼（1A类证据），吉非替尼（1B类证据）或埃克替尼（1B类证据）] 辅助治疗（一致推荐）。
4. EGFR突变阳性的 III A、III B 期 NSCLC 患者，肿瘤完全切除术后推荐 EGFR-TKI [奥希替尼（1A类证据），吉非替尼（1B类证据），埃克替尼（1B类证据）或厄洛替尼（2类证据）] 辅助治疗，且优先推荐奥希替尼辅助治疗（一致推荐）。

· 指南共识 ·

非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗详述

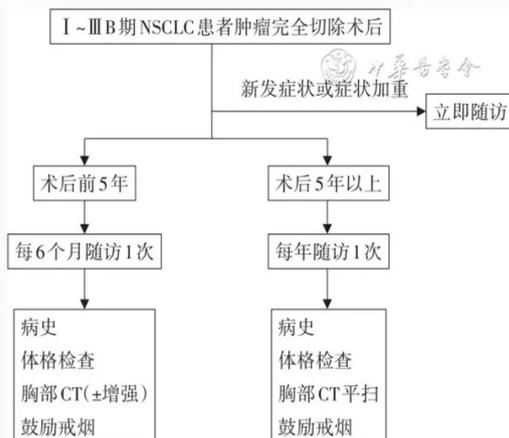


EGFR突变阴性的 I ~ III B期NSCLC肿瘤完全切除术后辅助治疗

治疗推荐意见

1. EGFR突变阴性的 I A期NSCLC患者肿瘤完全切除术后定期随访，不推荐进行辅助化疗（1A类证据，推荐）。
2. EGFR突变阴性的 I B期NSCLC患者，肿瘤完全切除术后常规不推荐辅助化疗，对于其中存在高危因素的患者，推荐进行多学科综合评估，结合评估意见以及患者意愿，可考虑术后辅助化疗（1类证据，推荐）。
 高危因素包括：低分化肿瘤（包括微乳头型腺癌、神经内分泌肿瘤等，但不包括分化良好的神经内分泌肿瘤）、脏层胸膜侵犯、脉管侵犯、气腔内播散等。
3. EGFR突变阴性的 II ~ III B期NSCLC患者，肿瘤完全切除术后推荐进行辅助化疗（1A类证据，一致推荐）。

I ~ III B期非小细胞肺癌完全切除术后患者管理



萎缩性胃炎胃癌前病变中西医结合诊疗共识

中国中西医结合学会 发布
《世界中医药》杂志 发表



萎缩性胃炎胃癌前病变中西医结合诊疗共识

(中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所、首都医科大学附属北京友谊医院)

参与编写单位与专家



- 指南起草单位：中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所、首都医科大学附属北京友谊医院。
- 本指南执笔人：唐旭东、王萍、李鹏、时永全、陈蔡暄、李理、温艳东、王凤云、孙秀静、蔡毅东。。
- 本指南参与单位：
 - 中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所
 - 上海消化疾病研究所
 - 首都医科大学附属北京友谊医院
 - 北京中医药大学附属东方医院
 - 空军军医大学西京医院消化内科
 - 中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所 等

· 指南共识 ·

参与编写单位与专家



专家	单位	专家	单位
张澍田	首都医科大学附属北京友谊医院	王萍	中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所
唐旭东	中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所	王风云	中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所
李鹏	首都医科大学附属北京友谊医院	孙秀静	首都医科大学附属北京友谊医院
时永全	空军军医大学西京医院消化内科	李理	中国中医科学院广安门医院
陈荟昶	上海消化疾病研究所	刘炯	中国中医科学院西苑医院
李军祥	北京中医药大学附属东方医院	陆芳	中国中医科学院西苑医院
温艳东	中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所	李敬华	中国中医科学院中医药信息研究所
李振华	中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所	蔡毅东	中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所

概念与定义



- 胃癌是世界范围内的高发肿瘤，其发病率和死亡率在恶性肿瘤中均高居第二位。
- 胃癌的早期诊断率低，确诊患者大多已处于中晚期，严重威胁人们健康，造成巨大的医疗负担。
- 胃癌发生之前患者长期处于胃癌前疾病和胃癌前病变阶段，胃癌前病变一般指胃粘膜肠化生和异型增生。
- 异型增生通常发生在萎缩性胃炎和/或胃粘膜肠化生的基础上。尽早发现并治疗萎缩性胃炎胃癌前病变是胃癌防治工作的重要内容。
- 胃癌前病变，1972年世界卫生组织（WHO）首次提出胃癌前病变概念，是指具有恶性转化可能性的病理改变，通常包括肠化生（IM）和异型增生（也称上皮内瘤变）（DYS），其中肠化生的癌变意义尚在争议中，异型增生是当前公认的胃腺癌的癌前病变，通常发生在萎缩性胃炎和/或肠化生基础上。也有西方学者将萎缩、肠化生和异型增生归类为广义的胃癌前病变。
- 胃粘膜萎缩，是指胃黏膜上皮和固有腺体萎缩、数目减少。
- 肠化生，是指胃黏膜慢性炎症使固有腺体被以杯状细胞为特征的肠腺所取代。
- 肠化生的分布范围和亚型与胃癌的发生风险有一定相关性。

概念与定义



- 肠化生分布范围越广，发生胃癌的危险性越高；不完全型和(或)大肠型肠化生发生胃癌风险可能更高。
- 异型增生被定义为组织学上明确的肿瘤上皮，没有组织浸润的证据。多发生在肠化生的基础上，具有一定的癌变风险。
- 本病可归属于中医“痞满”、“胃脘痛”、“嘈杂”、“胃痞”等范畴。胃癌前病变由慢性萎缩性胃炎发展而来，似应归于“痞结”或称“胃痞恶化”，目前多数学者将其归入“胃痞”。

中西医结合管理与风险评估



萎缩性胃炎胃癌前病变的进展和演变受多种因素影响：

- (1) 水土中含过多硝酸盐；
- (2) 微量元素比例失调；
- (3) 吸烟；
- (4) 长期饮酒；
- (5) 缺乏新鲜蔬菜、水果和所含的必要营养素；
- (6) 经常食用霉变、腌制、熏烤和油炸食物；
- (7) 过多摄入食盐；
- (8) 有胃癌家族史，均可增加患病及进展为胃癌的风险。

中西医结合管理与风险评估



• 血清学监测胃功能

日本通常使用胃蛋白酶原I 浓度 $\leq 70\text{ng/ml}$ 且胃蛋白酶原 I/II ≤ 3.0 作为萎缩性胃炎的诊断临界值以及胃癌高危人群筛查的标准，其敏感性和特异性均令人满意；我国通常将血清胃泌素-17与胃蛋白酶原检测结合用以判别萎缩部位；根据胃癌发生风险分层，低危者可不行胃镜检查，中、高危者则分别每3年、2年、1年行胃镜检查。

• 内镜病理监测与评估

内镜监测通常推荐采用日本的Kimura-Takemoto分型，萎缩范围越大，胃癌发生率越高。

• OLGA 和 OLGIM 评估系统

慢性胃炎“可操作的与胃癌风险联系的胃炎评估”可操作的与胃癌风险联系的肠化生评估包含了萎缩、肠化生范围和程度的评价，OLGA/OLGIM III/IV期是胃癌的独立危险因素。

中西医结合治疗



• 干预时机和定位

- ✓ 萎缩性胃炎干预需针对高风险的胃体或全胃萎缩和/或肠化生，以逆转萎缩、肠化生为靶向。
- ✓ 干预胃癌前病变主要对象是低级别异型增生，也可纳入不确定性增生，对于有内镜可见病变者建议进行内镜治疗。积极根除Hp以改善胃黏膜活动性炎症，改善患者症状、提高生活质量。近些年胃癌二级预防重心向炎-癌边界性病变、炎症前移，治疗模式从生物医学模式向慢病多因素机体调节、胃内微环境调节转变。

· 指南共识 ·

中西医结合治疗



西医治疗

目的是去除病因、缓解症状和改善胃黏膜组织学。

(1) 对症治疗：上腹饱胀、嗝气、早饱者，可给予促胃动力药、消化酶制剂；上腹隐痛、灼热、反酸者可给予抑酸剂和黏膜保护剂；伴焦虑、抑郁者可抗焦虑、抑郁治疗。

(2) 采取预防措施，降低癌变风险

① 根除 Hp 治疗：Hp 阳性的胃黏膜萎缩、糜烂或消化不良症状者，推荐根除治疗。

② 环氧合酶抑制剂：COX-2 抑制剂或根除 Hp 均有助于逆转萎缩，但根除 Hp 后使用 COX-2 抑制剂并没有获益更大。根除 Hp 后塞来昔布治疗 3 个月，异型增生好转率高于安慰剂组[40]。

③ 补充抗氧化维生素：有关抗氧化剂预防胃癌的研究结果不一致。但根除 Hp 后再给予这些营养素作用却没有增强。

中西医结合治疗



中医辨证论治

(1) 肝胃气滞证

治法：疏肝解郁，理气和胃。

中成药：① 气滞胃痛颗粒（冲剂）。② 胃苏颗粒（无糖型）。

(2) 肝胃郁热证

治法：疏肝和胃，解郁清热。

中成药：① 达立通颗粒。② 加味左金丸。

(3) 脾胃湿热证

治法：清热化湿，宽中醒脾。

中成药：三九胃泰颗粒。

中西医结合治疗



中医辨证论治

(4) 脾胃气虚证

治法：健脾益气，调胃和中。

中成药：① 香砂养胃丸。② 养胃颗粒一次 1 袋。

(5) 脾胃虚寒证

治法：温中健脾，散寒和胃。

中成药：① 虚寒胃痛冲剂。② 温胃舒胶囊。③ 胃复春片。

(6) 胃阴不足证

治法：养阴生津，益胃和中。

中成药：① 养胃舒胶囊。② 阴虚胃痛颗粒。

中西医结合治疗



(1) 西医理论，中药治疗：

- 黏膜水肿、糜烂、出血者可选用具有清热消炎、去腐生肌、护膜止血等作用的中药如黄芩、栀子、连翘、黄芪、茯苓、白芍、白及、元胡、败酱草等，或采用黄芪建中汤、香砂六君子汤等方加减治疗。
- 针对腺体减少、肠化生和异型增生等，可选用三七粉、白花蛇舌草、莪术、丹参、半枝莲等活血解毒之品，促进病变消退和逆转。

(2) 中医理论，西药治疗：

- 可按中医“证”的本质内涵给予西药治疗：
- 如针对肝郁的本质系指肝疏泄情志之功能障碍可给予心理疏导或应用抗抑郁药。
- 针对痞满气滞的本质系指胃运动功能失调可给予胃肠动力调节剂。
- 针对热证本质系指胃黏膜活动炎症、充血、水肿、糜烂明显，或有Hp感染，可给予抑制剂、黏膜保护剂、根除Hp治疗。

中西医结合治疗



(3) 病证合参，中西医结合治疗：

- 病证合参确定个体化的中西医结合治疗方案。

(4) 中西医结合治疗胃癌前病变伴Hp感染：

- 萎缩性胃炎胃癌前病变合并Hp感染者应及时根除治疗，目前推荐铋剂四联作为主要根除方案。
- 有研究^[5]显示在标准三联、四联疗法基础上联合中药治疗可提高Hp根除率。

(5) 结合内镜黏膜改变进行辨证论治：

- ① 红白相间以白为主或黏膜苍白可选益气养血活血药物，如黄芪、当归、丹参等。
- ② 皱襞变细或消失用药可选益气养阴生肌药，如黄芪、当归、白芍、甘草等。
- ③ 血管透见宜在益气养阴生肌基础上加通络方药，如当归四逆汤等。

· 会议摘要 ·

2021 ESMO 大会 KEYNOTE 研究集

2021 ESMO 大会于9月21日顺利结束，会议资源现已开放，以下整理了三项 KEYNOTE 研究摘要，即帕博利珠单抗治疗鼻咽癌的 KEYNOTE-122 试验，治疗子宫内膜癌的 KEYNOTE-158 试验，和治疗晚期肝癌的 KEYNOTE-224 试验。

帕博利珠单抗治疗复发或转移性鼻咽癌（R/M NPC）的患者 OS 未明显改善¹

R/M NPC 的治疗选择有限。在 I b 期 KEYNOTE-028 试验中，帕博利珠单抗在 27 例 R/M NPC 患者(pts)队列中显示出抗肿瘤活性和可控的安全性。KEYNOTE-122 (NCT02611960) 是一项多中心、开放标签、随机 III 期研究，旨在评价帕博利珠单抗单药治疗与铂预处理化疗 R/M NPC 患者的疗效和安全性。

纳入标准：既往接受过铂类药物化疗、ECOG PS 0-1（根据 RECIST v1.1）、Epstein-Barr 病毒阳性 R/M NP、组织学确证为非角化分化型（WHO II 级）或未分化型（WHO III 级）且有可测量疾病的患者。将患者以 1:1 的比例随机分配至帕博利珠单抗 200 mg Q3W 组（长达 35 个周期）或研究者选择的标准剂量化疗组（卡培他滨（C）、吉西他滨（G）或多西他赛（D）。主要终点为 OS（总体显著性阈值，0.025，单侧）。次要终点包括 PFS、ORR 和 DOR（均由 BICR

根据 RECIST v1.1 评估）。

2016 年 5 月 5 日至 2018 年 5 月 28 日期间，共有 233 例患者随机接受帕博利珠单抗治疗（N = 117）或化疗（N = 116；C：N = 39；G：N = 46；D：N = 31）。帕博利珠单抗组中 74.4% 的患者和化疗组中 62.9% 的患者的 PD-L1 CPS ≥ 1。从首次给药至数据截止（2020 年 11 月 30 日）的中位时间为 45.1 个月（范围：30.2-54.8）。在 ITT 人群中，帕博利珠单抗组的中位 OS 为 17.2 个月（95%CI, 11.7-22.9），化疗组为 15.3 个月（10.9-18.1）（HR, 0.90；95%CI, 0.67-1.19；P = 0.2262；最终分析的显著性阈值：0.0187）；帕博利珠单抗组 24 个月时的 OS 率为 40.2%，化疗组为 32.2%。表 1 总结了其他关键疗效结局。生物标志物分析正在进行中。帕博利珠单抗组和化疗组的治疗相关 AE 的发生率分别为 61.2% 和 87.5%，其中 3-5 级 AE 发生率分别为 10.3% 和 43.8%。

与铂预处理化疗相比，帕博利珠单抗单药治疗未改善 R/M NPC 患者的 OS。帕博利珠单抗组中 PD-L1 CPS ≥ 1 患者的 OS 或 ORR 并未显示优势。与化疗相比，帕博利珠单抗显示出可控的安全性和较低的治疗相关 AE 发生率。

表 1

	帕博利珠单抗组	化疗组
ITT 人数	N=117	N=116
mOS (月, 95%CI)	17.2 (11.7-22.9)	15.3 (10.9-18.1)
HR (95%CI)	0.90 (0.67-1.19) ; P=0.2262	
mPFS (月, 95%CI)	4.1 (2.1-5.6)	5.5 (4.0-8.1)
HR (95%CI)	1.28 (0.94-1.75)	
ORR, % (95%CI)	21.4 (14.3-29.9)	23.3 (15.9-32.0)
DCR (CR+PR+SD), % (95%CI)	50.4 (41.0-59.8)	63.8 (54.4-72.5)
mDOR (月, 范围)	12.0 (1.7+-49.7+)	13.1 (2.6-49.3+)
PD-L1 CPS ≥ 1 的患者人数	n=87	n=73
mOS (月, 95%CI)	17.2 (10.0-27.0)	18.0 (12.1-23.9)
ORR, % (95%CI)	23.0 (14.6-33.2)	26.0 (16.5-37.6)

帕博利珠单抗治疗经治晚期 MSI-H/dMMR EC 患者 ORR 稳定²

经治晚期 MSI-H 或错配修复缺陷 (dMMR) 肿瘤的治疗选择有限。在非随机、开放性、II 期 KEYNOTE-158 研究 (NCT02628067) 中, 帕博利珠单抗在经治晚期 MSI-H/dMMR 肿瘤患者中 (包括 EC) 显示出持久且具有临床意义的获益。在 KEYNOTE-158 研究中, 49 例 MSI-H/dMMR EC 患者的 ORR 为 57%。研究人员对来自 KEYNOTE-158 的更多患者进行了更长时间的随访。

将队列 D (EC, 不考虑 MSI-H 状态) 和队列 K (任何 MSI-H/dMMR 实体瘤, 结直肠癌除外) 中有可测量疾病 (根据 RECIST v1.1), ECOG PS 为 0/1, 提供了用于生物标志物分析的肿瘤样本, 年龄 ≥ 18 岁, 经治晚期 MSI-H/dMMR EC 患者纳入分析范围。在队列 D 中, 中心实验室通过 PCR 回顾性测定 MSI-H 表达。在队列 K 中, 分别在当地实验室通过 PCR 和 IHC 前瞻性确定 MSI-H/dMMR 输出。患者接受帕博利珠单抗 200 mg Q3W 治疗达 35 个周期。主要终点是独立中心

影像学审查确定的 ORR (根据 RECIST v1.1)。次要终点包括 DOR、PFS、OS 和安全性。在接受 ≥ 1 次帕博利珠单抗给药和随访 ≥ 26 周的患者中评估疗效; 在所有治疗患者中评估安全性。

截至 2020 年 10 月 5 日, 18/90 例患者 (20%) 完成了 35 个周期的帕博利珠单抗治疗, 52 例患者 (58%) 中止治疗。在疗效人群 (n = 79) 中, 从首次给药至数据截止的中位时间为 42.6 个月 (范围: 6.4-56.1); 41 例 (52%) 既往接受过 2 线及以上治疗, 61% 的患者 ECOG PS 为 1。ORR 为 48%, DOR ≥ 3 年的受试者占 68%; 结果见表 2。76% 的患者 (68/90) 发生治疗相关 AEs (3-4 级, 12%; 无 5 级), 并导致 7% 的患者停药。28% 的患者 (25/90) 发生免疫介导的 AE 和输液反应 (3-4 级, 7%; 无 5 级)。

在既往接受过大量治疗的晚期 MSI-H/dMMR EC 患者中, 帕博利珠单抗表现出稳定且持久的 ORR (48%; CR, 14%), 令人鼓舞的生存结局和可管理的毒性, 在这种情况下是一种有前景的治疗选择。

表 2

人群 (n=79)	
ORR, % (95%CI)	48 (36.7 to 59.6)
CR, n (%)	11 (14)
PR, n (%)	27 (34)
SD, n (%)	14 (18)
mDOR (月, 范围)	NR (2.9-49.7+)
DOR ≥ 1y, %	88
DOR ≥ 2y, %	73
DOR ≥ 3y, %	68
mPFS (月, 95%CI)	13.1 (4.3-34.4)
3-y PFS rate, %	37
mOS (月, 95%CI)	NR (27.2-NR)
3-y OS rate, %	60
NR, 没有达到。	
“+”表示在最后一次疾病评估时没有疾病评估	

• 会议摘要 •

帕博利珠单抗治疗HCC效果佳, Keynote 224—pembro-based 治疗方案的又一力证⁹

在一项开放性、单组、多队列 II 期研究 KEYNOTE-224 (NCT02702414) 中, 帕博利珠单抗单药治疗在索拉非尼预处理和初治晚期 HCC 中均显示出抗肿瘤活性和可管理的安全性特征。本研究介绍了额外 6 个月随访的初治晚期 HCC 患者数据 (队列 2) 的更新结果。

队列 2 中的患者患有经放射学、组织学或细胞学证实的无法治愈或局部治疗难治的 HCC、Child-Pugh A 级肝功能、可测量疾病 (根据 RECIST 1.1, BICR 评估)、ECOG PS 0-1 和 BCLC C 期或 B 期。患者接受帕博利珠单抗 200 mg IV Q3W 治疗长达 2 年。主要终点为 ORR (BICR 评估的 RECIST 1.1)。次要终点包括 DOR、DCR、TTP、PFS、OS 和安全性/耐受性。

入组了队列 2 的所有患者 (51 例) 均接受了 ≥ 1 剂帕博利珠单抗。从首次给药至数据截止日期 (2021 年 1 月 19 日) 的中位时间为 27 个月 (范围: 23-29)。ORR 为 16% (95%CI, 7-29), 大多数亚组之间相似。中位 DOR 为 16 个月 (范围, 3-24 +); 根据 Kaplan-Meier 估计, 73% 的缓解持续时间 ≥ 12 个月。最佳总体缓解为 0 例 CR、8 例 (16%) PR、21 例 (41%) SD 和 17 例 (33%) PD; 5 例 (10%) 患者的缓解不可评价或未评估。DCR 为 57%。中位 TTP 为 4 个月 (95%CI, 3-9)。中位 PFS 为 4 个月 (95%CI, 2-8), 中位 OS 为 17 个月 (95%CI, 8-23)。24 个月时的

PFS 率为 15%, 24 个月时的 OS 率为 34%。自数据截止日期以来, 未观察到其他毒性, 28 例 (55%) 患者报告了治疗相关 AE (TRAE) (≥ 3 级, 16%)。1 例治疗相关死亡由心肌炎引起, 与免疫相关肝炎有关。

与 KEYNOTE-224 治疗队列 1 的结果相似, 队列 2 的更新结果继续显示持久的抗肿瘤活性、有前景的 OS 和可管理的安全性, 在既往未接受过全身治疗的晚期 HCC 患者中, 帕博利珠单抗单药治疗无新的安全性信号。这些发现为 pembro-based 方案治疗 HCC 提供了有力支持。

参考文献

1. A.T.C.T.C. Chan, Results of KEYNOTE-122: A phase III study of pembrolizumab (pembro) monotherapy vs chemotherapy (chemo) for platinum-pretreated, recurrent or metastatic (R/M) nasopharyngeal carcinoma (NPC). ESMO Congress 2021. Abstract 8580.
2. D. O'Malley. pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with microsatellite instability-high (MSI-H) advanced endometrial cancer (EC): Updated results from KEYNOTE-158. ESMO Congress 2021. Abstract 795M.
3. J. van Laethem. Updated results for pembrolizumab (pembro) monotherapy as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in the phase II KEYNOTE-224 study. ESMO Congress 2021. Abstract 933P.

ESMO 关于亚洲地区局部晚期不可切除非小细胞肺癌患者管理临床实践指南的调整建议

2017年发布了最新版欧洲肿瘤内科学会（ESMO）早期和局部晚期非小细胞肺癌（NSCLC）诊断、治疗和随访临床实践指南，包括疾病诊断、分期、早期I期和II期疾病以及局部晚期III期疾病的管理和治疗。考虑到种族、癌症生物学和治疗亚洲患者局部晚期、不可切除NSCLC操作准则的潜在差异，ESMO和韩国肿瘤内科学会（KSMO）决定于2019年在首尔召开一次指南面会议以调整ESMO 2017版指南。

在2018年全球估计有1810万癌症新发病例和960万死于癌症病例，其中，肺癌种类有200万以上（占有所有癌症的11.6%）的新发病例和17万以上（占有所有癌症死亡的18.4%）的死亡病例，并且是男性和女性癌症死亡的主要原因。

2017年欧洲肿瘤内科学会（ESMO）诊断临床实践指南发表了早期和局部晚期非小细胞肺癌（LA-NSCLC）患者的治疗和随访。继日本临床肿瘤学会（JSMO）2016年日本年会之后，美国国家综合癌症网络（NCCN）发表了NSCLC临床实践指南亚洲共识。ESMO和韩国肿瘤内科学会（KSMO）决定使用最新的ESMO指南制定亚洲种族患者不可切除LA-NSCLC的治疗和管理指南。

亚洲专家小组在评价 ESMO 共识指南用于亚洲种族局部晚期不可切除非小细胞肺癌患者的诊断、治疗和随访时使用的一致性水平、证据等级和推荐等级	
一致性水平	
A	完全接受
B	有部分保留意见地接受
C	有较多保留意见地接受
D	有部分保留意见地拒绝
E	完全拒绝
证据等级	
I	证据来自至少一项方法学质量良好的大型随机、对照实验
II	证据来自小型随机试验或怀疑有偏差（方法学质量低）的大型随机试验
III	证据来自前瞻性队列研究
IV	证据来自回顾性队列研究或病例对照研究
V	证据来自没有对照组的研究、病理报告或专家意见
推荐等级	
A	强有力的疗效证据，具有显著的临床获益，强烈推荐
B	强或中度的疗效证据，但临床获益有限，一般推荐
C	疗效或获益的不充分证据未超过风险或劣势（不良事件、成本等），可选
D	疗效或不良结局的中度证据，一般不推荐
E	反对疗效或不良结局的有力证据，从不推荐

建议 1:

局部分期和风险评估

1a. 在非转移性NSCLC患者中，根据第八版肿瘤淋巴结转移（TNM）分期系统进行详细的局部区域分期，参考患者的心肺适应性选择治疗方案 [A=100%； III， A]。

1b. 对于部分实体瘤患者，根据侵袭性成分大小进行T组分级 [A=100%； III， A]。

1c. 亚实体病变需要结合放射学专业知识来评价肺部病变组成 [A=100%； V， A]。

1d. 如果两个肺部病变符合两个原发性肿瘤的标准，则应对其进行评价并进行相应治疗 [A=100%； III， A]。

1e. 计算机断层扫描（CT）和/或正电子发射断层扫描（PET）成像后发现纵隔和/或肺门淋巴结异常的患者，优先考虑超声内镜检查（支气管内超声（EBUS）和/或内镜超声（EUS））在考虑分期手术 [A=100%和 I， A]。

1f. 对淋巴结进行病理学确诊，首选在EBUS和/或EUS引导下针吸 [A=100%； I， A]。

1g. 如果在临床高度怀疑的情况下，EBUS和/或EUS提示未显示淋巴结受累，则结合实际技术水平和可行性，行纵隔镜检查 [I， A] 也可使用其他方法。 [A=100%； I， A]。

1h. 纵隔镜检查是诊断纵隔淋巴结疾病的阴性预测值最高的检查 [A=100%； I， A]。

1i. 对于考虑根治性治疗的患者，通过磁共振成像（MRI）筛查脑转移瘤可能有用 [A=100%； III， B]。

· 会议摘要 ·

建议 2:

治疗局部晚期不能切除的III期疾病

2a. 计划接受III期 NSCLC 确定性治疗的所有患者均应接受胸部和上腹部诊断性对比增强 CT 扫描, 随后接受 PET 或具有足够高分辨率的 CT 技术 PET-CT 用于初始分期 [A=100%; I, A], 以排除可检测到的胸外、颅外转移, 并评估潜在的纵隔淋巴结受累, 理想情况下是在治疗开始前 4 周内 [A=100%; III, B]。单个 PET 阳性远处病灶需要病理学确诊 [A=100%; V, B]。**建议进行多学科评估, 尤其是确诊为可切除性疾病 [A=100%]**。

2b. 所有患者均应接受脑成像进行初始分期 [A=100%; III, B]。脑部对比增强 MRI 是诊断III期疾病的首选方法 [A=100%; III, A]。如果无法进行 MRI, 建议进行专门的对比增强脑部 CT 扫描 [A=100%; III, B]。

2c. 同步放化疗是不可切除的III A 期和III B 期患者的首选治疗 [A=100%; I, A]。如果任何原因导致同步放化疗不可行, 则随后进行放疗替代治疗 [A=100%; I, A]。

2d. 预防性脑照射对III期 NSCLC 患者没有作用 [A=100%; II, A]。

2e. 在无禁忌症的情况下, 治疗III期 NSCLC 同步放化疗应以顺铂或卡铂为主 [A=100%和 I, A]。**在 >70 岁的III期老年患者亚组中, 可考虑卡铂单药治疗联合放疗治疗方案 [A=100%; I, B]**。

2f. 大多数同步放化疗给药顺序的比较研究都使用顺铂+依托泊苷或顺铂+长春花生物碱 (通常: 顺铂+长春瑞滨), 如果组织学类型为非鳞状细胞癌, 则使用顺铂+培美曲塞。在**亚洲**, 有使用**铂类/紫杉烷**方案的比较性III期试验 [A=100%; I, E]。

2g. 治疗涉及放化疗的III期疾病患者中, 应给予 2-4 个周期的伴随化疗 [I, A]。没有证据支持进一步诱导或巩固化疗 [A=100%]。

2h. 推荐同步放化疗每日 30-33 次共 60-66 Gy [A=100%; I, A]。最长总治疗时间不应超过 7

周 [A=100%; III, B]。生物强化 (比如治疗加速) 不是常规的不同步放化疗方案 [A=100%; III, B]。

2i. 在序贯治疗方案中, 建议在总治疗时间较短的情况下进行放疗 [A=100%和 I, A]。

建议 3:

个性化治疗

3a. **已证实**在放化疗结束后 1-42 天 (10 mg/kg, 每 2 周一次, 最长 12 个月), 免疫检查点抑制剂度伐利尤单抗 (抗 PD-L1 抗体) 的巩固治疗对III期不可切除 NSCLC 有生存获益, 所以推荐 [A=100%; I, A]。

建议 4:

随访、长期影响和存活率

4a. 应随访接受根治性治疗的 NSCLC 患者的治疗相关并发症、可治疗复发检测或发生第二原发性肺癌 [A=100%; III, A]。

4b. 每 6 个月进行一次监测, 持续 2 年, 建议至少在 12 个月和 24 个月时进行一次访视, 包括病史、体格检查, 最好进行造影剂增强胸部 CT 扫描, 此后每年进行一次访视, 包括病史, 体格检查和胸部 CT 扫描, 以检测第二原发肿瘤或**晚期复发** [A=100%; III, B]。**患者可能需要更频繁的临床随访来管理第一年的放射毒性 [A=100%; III, B]**。

4c. 对于适合挽救治疗 (例如, 手术、局部消融治疗) 的患者, 建议进行 6 个月随访扫描, 持续 3 年 [A=100%; III, B]。对于不适合挽救治疗的患者, 可根据个体患者调整随访访视的频率 [A=100%; V, B]。

4d. 由于 PET 的假阳性结果数量较多, 适合挽救治疗的患者应尽可能接受活检 [A=100%; III, B]。

【结论】

在首尔面议会前后，亚洲专家投票结果与2017年发布的ESMO早期和局部晚期NSCLC患者治疗建议高度一致。

这些指南可以被认为是亚洲不可切除LA-NSCLC患者治疗的临床实践指南，与 $\geq 80\%$ 的专家投票完全接受或保留接受具体建议。如前所述，每名亚洲专家提供的一致性水平是基于现有的科学证据，与某些药物（包括生物制剂）在其各自国家的批准和报销状态无关。

参考文献

1. Park K, Vansteenkiste J, Lee KH, Pentheroudakis G, Zhou C, Prabhaskar K, Seto T, Voon PJ, Tan DSW, Yang JCH, Wang J, Babu KG, Nakayama Y, Alip A, Chua KLM, Cheng JC, Senan S, Ahn YC, Kim TY, Ahn HK, Peters S, Yoshino T, Douillard JY. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with locally-advanced unresectable non-small-cell lung cancer: a RSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, MGS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2020 Feb;31(2):191-201. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.026. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31959336.

· 会议摘要 ·

ESMO 关于局部黑色素瘤管理的共识会议

虽然黑色素瘤占皮肤癌病例不到 10%，但由于其侵袭性和高死亡率，是皮肤癌中最致命的一种。欧洲肿瘤内科学会 (ESMO)，制定了临床实践指南 (CPG)，根据最新证据和专家意见，为医疗保健专业人员 (HCP) 提供关于黑色素瘤患者最佳管理的指导。但是，证据在某些领域有限和 / 或相互矛盾，最佳方法仍存在争议。

在辅助治疗方面，多项临床研究表明，免疫治疗和靶向治疗有效但尚缺乏长期生存数据，尚未开展直接比较研究。而且，鉴于最近 AJCC8 分期系统的引入，III A 期疾病的最佳方法尚不清楚。另一个问题是辅助治疗的毒性管理，辅助试验中高达 41% 的患者报告了 3/4 级不良事件 (AE)。初步研究和 I / II 期试验已经证明，使用靶向治疗和免疫治疗作为可切除疾病的新辅助治疗的初步结果可观，但在目前的情况下整合新辅助治疗的最佳方法需要进一步研究。

2019 年 9 月 5 日 -7 日，ESMO 在荷兰阿姆斯特丹召开了一次共识会议，会议由 ESMO 指南委员会组织，会议包括来自 14 个国家的 32 名黑色素瘤治疗领域专家组成的多学科小组。本共识会议的目的是讨论与黑色素瘤患者管理相关的有争议的问题。

证据等级	
I	证据来自至少一项方法学质量良好的大型随机对照实验
II	证据来自小型随机试验或怀疑有偏差 (方法学质量低) 的大型随机试验
III	证据来自前瞻性队列研究
IV	证据来自回顾性队列研究或病例对照研究
V	证据来自没有对照组的研究、病理报告或专家意见
推荐等级	
A	强有力的疗效证据，具有显著的临床获益，强烈推荐
B	强或中度的疗效证据，但临床获益有限，一般推荐
C	疗效或获益的不充分证据未超过风险或劣势 (不良事件、费用等)，可选
D	对于疗效或不良结局的中度证据，一般不推荐
E	对于疗效或不良结局的有力证据，从不推荐

局部病变的管理

• 1. 应用前哨淋巴结活检术 (SLNB) 的临床指征是什么？

建议 1.1. 推荐 SLNB 用于 AJCC8 期 pT2a 或更高 (Breslow 厚度 >1.0 mm) 黑色素瘤的分期。

证据等级: I

推荐强度: A

共识等级: 100% (27/27) 同意

建议 1.2. 应与 AJCC8 pT1b 期黑色素瘤患者讨论 SLNB (即肿瘤厚度 >0.8-1.0 mm 或肿瘤厚度 <0.8 mm 伴溃疡)。

证据等级: III

推荐强度: B

共识等级: 96% (27/28) 同意, 4% (1/28)

反对

建议 1.3. 不推荐 SLNB 常规用于 AJCC8 期 pT1a 黑色素瘤患者 (例如, 肿瘤厚度 <0.8 mm 且无溃疡)。

证据等级: II

推荐强度: E

共识等级: 100% (29/29) 同意

建议 1.4. 对于特殊病例, 可在 pT1a 中讨论 SLNB (例如: 3 mitoses/mm, 阳性深部边缘或无法确定 Breslow 厚度时 (pTx))。

证据等级: III

推荐强度: D

共识等级: 100% (29/29) 同意

• 2. 广泛性局部切除术 (WLE) 应遵循什么原则？

建议 2.1. 在可切除的临床 III 期疾病背景下, 应切除边缘清晰的原发性黑色素瘤, 以确保局部控制。建议 WLE 进行一期闭合以尽可能避免重建, 理想情况下临床边缘为 1 cm, 尽可能避免重建。

· 会议摘要 ·

证据等级：V

推荐强度：B

共识等级：100% (31/31) 同意

建议 2.2. 在临床IV期疾病的情况下，在没有症状或需要诊断组织的情况下，不需要切除原发肿瘤。如果有切除原发病灶的指征，切除时保证切缘清楚，无额外的安全切缘。

证据等级：V

推荐强度：D

共识等级：100% (29/29) 同意

• 3. 根治性淋巴结清扫

建议 3.1. 对于临床检出的可切除III期淋巴结转移病例，在病理学评估（术前病变细胞学或组织学）和分期后，建议进行根治性淋巴结清扫。

证据等级：IV

推荐强度：B

共识等级：100% (31/31) 同意

建议 3.2. 当有淋巴结手术指征时，推荐根治性淋巴结清扫而不推荐选择部分淋巴结切除。

证据等级：III

推荐强度：B

共识等级：100% (29/29) 同意

建议 3.3.

腹股沟：如果成像未显示任何髂动脉受累，则只清扫腹股沟淋巴结即可。如果还存在髂动脉疾病，应进行髂-腹股沟联合清扫术。

腋窝：应彻底清除腋窝淋巴结，包括 I-III 级。

颈部：建议行改良式根治性颈部淋巴结清扫术。当有腮腺受累的证据时，才可进行腮腺切除术。

证据等级：IV

推荐强度：B

共识等级：87% (26/30) 同意，13% (4/30)

反对

• 4. 卫星/移行转移 (satellite/in-transit metastases) 的治疗

建议 4.1. 对于可视为较少、较小和非快速复发病

灶的移行转移，建议切除时切缘清晰，但不需要额外的安全切缘。应避免广泛和多次重复切除和重建。

证据等级：IV

推荐强度：B

共识等级：100% (30/30) 同意

• 5. 淋巴结清扫术后辅助放疗有指征吗？

建议 5.1. 对于已接受淋巴结清扫术治疗的晚期III期疾病患者，主要建议是辅助全身治疗和观察，对任何复发疾病可选择手术和放疗 (RT)。然而，辅助 RT 可能对局部控制难和 / 或无法进行全身治疗的高风险患者有用。

证据等级：II

推荐强度：D

共识等级：100% (30/30) 同意

• 6. 什么时候可以考虑新辅助治疗方案？

建议 6.1. 对于易切除且手术发病率良好的III期疾病，新辅助治疗只能在临床试验中考虑。对于技术上可切除但体积较大的淋巴结和 / 或移行转移性病变，当手术与显著发病率相关、可能导致切缘阳性状态或需要术后 RT 时，应考虑临床试验背景之外的新辅助治疗方案。

证据等级：III

推荐强度：B

共识等级：100% (30/30) 同意

建议 6.2. 应根据手术标本的病理反应评估考虑术后是否继续治疗。

证据等级：III

推荐强度：C

共识等级：90% (27/30) 同意，10% (3/30) 反对

建议 6.3. 原则上应在新辅助治疗后进行标准手术治疗，但最新研究显示不进行手术或改进手术治疗也是安全的。如果延伸至淋巴群外的疾病有放射学或病理学缓解，则可考虑根据实际情况界定手术范围。

证据等级：V

推荐强度：B

共识等级：100% (30/30) 同意

• 会议摘要 •

辅助治疗中的靶向治疗与免疫治疗

• 7. BRAF 突变患者的最佳辅助治疗是什么？

目前的证据表明，在没有直接疗效比较的情况下，BRAF 突变的黑色素瘤患者可以从辅助 BRAF/MEK 抑制或辅助 PD-1 阻断中获得 RFS 获益，并且根据 ESMO CPG，应针对患者做出 2 个单独的治疗决策。考虑不同辅助治疗方法的毒性特征。

• 8. III期黑色素瘤的辅助治疗。

建议 8.1. 5 年时 5% 的绝对生存获益是推荐辅助治疗 III 期黑色素瘤的有力证据，OS 获益的实验数据也被接受。

证据等级：I

推荐强度：A

共识等级：100% (30/30) 同意

建议 8.2. 目前没有足够的证据支持 AJCC8 III A 期黑色素瘤常规使用辅助治疗。

证据等级：I

推荐强度：D

共识水平：97% (29/30) 同意，3% (1/30)

反对

建议 8.3. 可能存在一些复发风险较高的 III A 期患者（如，前哨淋巴结肿瘤负荷 >1 mm）。在这些患者中，可以考虑对辅助治疗的风险降低权衡长期副作用进行讨论。

证据等级：II

推荐强度：C

共识等级：97% (29/30) 同意，3% (1/30)

反对

• 9. 辅助治疗的毒性管理。

建议 9.1. 应根据转移性疾病的既定管理方案进行辅助治疗的毒性管理。

证据等级：I

推荐强度：A

共识等级：100% (30/30) 同意

建议 9.2. 对于辅助免疫治疗，因严重毒性而暂停治疗，建议既不重新开始治疗，也不开始

替代辅助治疗。

证据等级：V

推荐强度：D

共识等级：97% (29/30) 同意，3% (1/30)

弃权

• 10. 移行转移灶及切除的IV期疾病的辅助治疗

建议 10.1. 完全切除的 BRAF-V600 突变的 IV 期黑色素瘤患者，如果存在免疫治疗的禁忌症，可以考虑使用达拉非尼联合曲美替尼辅助治疗。

证据等级：V

推荐强度：C

共识等级：96% (26/27) 同意，4% (1/27)

反对

建议 10.2. 对于完全切除的移行转移或微卫星转移黑色素瘤患者，包括无淋巴结转移的患者，可考虑辅助治疗。

证据等级：V

推荐强度：C

共识等级：100% (29/29) 同意

建议 10.3. 在缺乏前瞻性临床数据的情况下，对于辅助治疗期间发生完全切除的局部区域复发性黑色素瘤患者，重新开始辅助治疗仍存在争议。

证据等级：IV

推荐强度：C

共识等级：86% (19/22) 同意，9% (2/22) 反对，5% (1/22) 弃权

参考文献

1. Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, Arance A, Blank CU, Chiarion Sileni V, Donia M, Faries MB, Gaudy-Marqueste C, Gogas H, Grob JJ, Guckenberger M, Haanen J, Hayes AJ, Hoeller C, Lebbé C, Lugowska I, Mandalá M, Márquez-Rodas I, Nathan P, Neyns B, Olofsson Bagge R, Puig S, Rutkowski P, Schilling B, Sondak VK, Tawbi H, Testori A, Keilholz U. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1449-1461. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.005. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32763452.

对于 MSI 或 NTRK 融合的实体瘤患者治疗的国际专家联合共识

日本临床肿瘤学会 (JSCO) 于 2019 年 10 月 27 日在日本举行了专家会议, 与会者包括来自 JSCO、日本医学肿瘤学会 (JSMO)、欧洲医学肿瘤学会 (ESMO)、美国临床肿瘤学会 (ASCO) 和台湾肿瘤学会 (TOS) 的专家。

此次会议的目的是从微卫星不稳定 (MSI) / 错配修复缺陷 (dMMR) 生物标志物中了解到的预测抗程序性死亡受体-1 (PD-1) / 程序性死亡配体-1 (PD-L1) 免疫治疗的效果和神经营养酪氨酸受体激酶 (NTRK) 基因融合预测原肌凝蛋白受体激酶 (TRK) 蛋白抑制剂在一系列实体肿瘤类型中的疗效。

最近, 基于特定肿瘤生物标志物而非特定肿瘤类型的抗 pd-1 抗体帕博利珠单抗和 TRK 抑制剂 larotrectinib 和 entrectinib 的监管批准, 预示着癌症治疗方法的转变。会议的目的是就实体瘤患者使用这种治疗方法制定国际专家共识建议。其目的是为临床实践、为制药公司设计临床试验、为伦理委员会批准临床试验方案、为监管当局批准药物提供参考文件。

针对 MSI/dMMR 或 NTRK 融合阳性肿瘤患者的治疗和管理制定了 6 个相同的临床问题, 从这些问题中分别制定了针对两种临床情况的单独建议, 包括 MSI/dMMR 和 NTRK 融合阳性肿瘤, 以及建议的证据水平 (LoE) 和建议级别 (GoR)。

如果所有专家完全同意针对每个问题提出的建议, 则无需进一步讨论。如果没有完全一致, 在面对面会议的最后表决过程中针对有争议的建议使用经修改的德尔菲法以制定建议达成共识。要求出席的专家根据现有证据对特定建议的同意程度 (LoA) 进行投票, 投票等级为 A 至 E, 其中 A= 完全接受; B= 接受但有争议; C= 接受但有严重争议; D= 拒绝且有争议; E= 完全拒绝。如何判定为达成了共识? 80% 的专家投票认为完全接受 (A) 或接受但有争议 (B), 这是针对特定问题提出的具体建议。如果 80% 以上的专家成员都投票完全拒绝 (E) 或拒绝且有争议 (D), 则认为该建议被拒绝。

MSI/dMMR 实体瘤患者治疗专家建议总结

问题 1: 所有实体瘤患者都需要做 MSI/MMR 检查吗?

- 对 MSI/dMMR 发生率高的晚期 (不可切除或转移性) 实体瘤患者的 MSI/MMR 状态进行检测。
[LoE: III, GoR: A, LoA: A=100%]
- 对 MSI/dMMR 发生率低的晚期 (不可切除或转移性) 实体瘤患者应考虑进行 MSI/MMR 检测。
[LoE: III, GoR: B, LoA: A=100%]
- 局部可切除非结直肠癌患者除非在临床试验中怀疑有 Lynch 综合征, 否则不应考虑在临床试验之外进行 MSI/MMR 检测。
[LoE: V, GoR: D, LoA: A=100%]

问题 2: MSI/MMR 的最佳测试时间是什么时候?

- 应在晚期 (不能切除或转移的) 实体瘤患者的标准治疗之前或期间进行 MSI/MMR 检测。
[LoE: V, GoR: A, LoA: A=100%]

问题 3: 建议使用哪些检测来确定 MSI/MMR 状态?

- 强烈推荐 IHC (免疫组织化学) 检测。
[LoE: III, GoR: A, LoA: A=100%]
- 建议使用经验证的 NGS 进行前期检测, 不明确或不可用时用 IHC 检测。
[LoE: III, GoR: B, LoA: A=75%, B=25%]

问题 4: 用什么生物样本检测 MSI/MMR?

- 推荐福尔马林固定、石蜡包埋 (FFPE) 组织块送。
[LoE: V, GoR: A, LoA: A=100%]

问题 5: MSI/dMMR 患者推荐哪种治疗?

- 强烈推荐 MSI/dMMR 肿瘤患者使用 PD-1/PD-L1 抑制剂。
[LoE: III, GoR: A, LoA: A=100%]

• 会议摘要 •

问题 6: 在 MSI/dMMR 实体瘤患者的治疗方案中, 免疫疗法应该在哪里使用?

- 建议 MSI/dMMR 患者在治疗过程中, 当根据临床背景不存在其他令人满意的治疗选择时, 进行免疫治疗。
[LoE: III, GoR: A, LoA: A=100%]

致癌性 NTRK 基因融合可诱导肿瘤细胞增殖并激活各种癌症相关下游信号通路。NTRK1 基因融合首次在结肠癌中发现, 此后在一系列成人和儿童肿瘤发现了涉及 NTRK2 和 NTRK3 基因的基因融合。NTRK 基因融合常见于少数罕见的成人和儿童肿瘤类型, 在许多常见肿瘤类型中, 它们的发生频率也较低, 几乎都是 NTRK 基因的 3' 区域与不相关融合伴侣基因的 5' 区域连接。目前已发现约 80 个不同的 5' 融合基因伴侣, 但 NTRK 融合基因中最广为人知的是 ETV6-NTRK3 基因融合, 其在分泌性乳腺癌中的发生率 >95%。Larotrectinib 和 entrectinib 为 TRK 抑制剂, 目前正在致癌性 NTRK 1、2 和 3 融合基因患者中研究。他们最近批准用于 NTRK 融合患者的肿瘤治疗意味着需要对 NTRK 融合肿瘤患者的诊断和治疗提供指导。

专家对 NTRK 融合治疗 实体肿瘤患者的建议总结

问题 1: 是否应该检测所有实体瘤患者的 NTRK 融合?

- 无可行和驱动基因突变 / 融合 / 扩增的晚期 (不可切除或转移性) 实体瘤患者应检测 NTRK 融合。
[LoE: V, GoR: B, LoA: A=100%]
- 高度可能携带 NTRK 融合的晚期 (不可切除或转移性) 实体瘤患者应接受 NTRK 融合检测, 尤其是 ETV6-NTRK3 融合。
[LoE: V, GoR: A, LoA: A=100%]
- 除上述 (问题 1 和问题 2) 以外的晚期 (不可切除或转移性) 实体瘤患者都应考虑进行 NTRK 融合检测。
[LoE: V, GoR: A, LoA: A=100%]
- NTRK 融合发生率高的局部晚期肿瘤患者应在切除前考虑新辅助治疗时进行检测。
[LoE: V, GoR: B, LoA: A=100%]

问题 2: NTRK 融合检测的最佳时机是什么?

- 应在晚期实体瘤标准治疗前或治疗期间考虑进行 NTRK 融合检测。
[LoE: V, GoR: B, LoA: A=100%]

问题 3: 建议使用哪些检测方法确定 NTRK 融合?

- IHC (免疫组织化学) 检测可用于筛选以总合 NTRK 融合患者, 但是不建议用于确定 NTRK 融合。
[LoE: V, GoR: B, LoA: A=100%]
- 原位杂交 (ISH), 如对于极有可能携带 NTRK 融合的肿瘤患者, 建议采用荧光 ISH (FISH) 技术检测 ETV6-NTRK3 融合。除上述患者外, 则不推荐 ISH。
[LoE: V, GoR: B, LoA: A=100%]
- 建议对极可能携带 NTRK 融合的肿瘤患者进行逆转录酶 (RT) -PCR 检测 ETV6-NTRK3 融合。
[LoE: V, GoR: B, LoA: A=100%]
- 建议使用检测 NTRK 融合的下一代测序 (NGS) 检测 NTRK 融合。
[LoE: V, GoR: C, LoA: A=100%]

问题 4: 什么生物样本适用于 NTRK 融合检测?

- 新鲜样本以及适当固定和保存的存档组织样本均适用于检测。
[LoE: V, GoR: B, LoA: A=100%]

问题 5: NTRK 融合患者推荐使用哪种治疗?

- 强烈建议 NTRK 融合患者使用 TRK 抑制剂。
[LoE: III, GoR: A, LoA: A=100%]

问题 6: 在 NTRK 融合阳性实体瘤患者的治疗方案中, TRK 抑制剂应该如何使用?

- 我们建议在治疗过程中对 NTRK 融合患者使用 TRK 抑制剂, 但根据临床情况没有其他令人满意的治疗选择。
[LoE: III, GoR: A, LoA: A=100%]

来自亚洲、欧洲和美国的专家投票结果可于面对面会议后在 Annals of Oncology 在线查阅。测试在不同的地理区域, 不同治疗方法, MSI/dMMR 肿瘤或 NTRK 融合的实体肿瘤患者中测试, 最终显示高度的一致性。

· 会议进展 ·

因此，这些建议可以被认为是治疗携带 NTRK 融合的 MSI/dMMR 肿瘤或实体瘤患者的国际专家共识建议。帕博利珠单抗和 TRK 抑制剂在不可知治疗背景下的 ESMO 临床获益幅度量表 (MCBS) 评分尚未得到证实，但两者的初步评分均为 3，这是在单次试验数据中评价疗效时可获得的最高评分。

随着治疗实体瘤的临床相关预测性生物标志物数量的增加，NGS 很可能将成为告知我们治疗决策的关键诊断工具。正在进行肿瘤基因组分析，以确定其他潜在的可靶向改变（如 ALK、BRAF、BRCAness、FGFR、HER2、HER3、同源重组缺陷 (HRD)、KRAS、RET、ROS1 和 TMB-high），这些可用于不区

分肿瘤类型的治疗方法。因此，关注肿瘤分子生物学的时代已经到来，将改变我们未来药物开发的方法。

参 考 文 献

1. Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, Overman MJ, Yeh KH, Baba E, Naito Y, Calvo F, Saxena A, Chen LT, Takeda M, Cervantes A, Taniguchi H, Yoshida K, Kodera Y, Kitagawa Y, Tabernero J, Burris H, Douillard JY. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):861-872. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.299. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32272210.

总体患者中91% (n=136) 的突变数据和联合治疗组中92% (n=69) 的突变数据可用: 46% (n=32) 为 MYD88L265P/CXCR4WT 基因型, 38% (n=26) 为 MYD88L265P/CXCR4WHIM 基因型, 16% (n=11) 为 MYD88WT/CXCR4WT 基因型。在数据截止时进行最终分析, 中位随访时间为 50 (范围: 0.5-63) 个月。停用伊布替尼或安慰剂的最常见原因是 PD (表 2)。联合治疗组的中位 PFS (未达到; 95%CI, 58 至不可评价 (NE)) 显著长于对照组 (中位数 20 个月; 95%CI, 13-28), 显示联合治疗组疾病进展或死亡风险降低 75% (HR, 0.25; 95%CI, 0.15-0.42; P < .0001)。联合治疗组与对照组的预测 54 个月 PFS 率分别为 68% (95%CI, 55-78) 和 25% (95%CI, 15-37), 而预测的 48 个月 PFS 率为 71% (95%CI, 58-80) 与 25% (95%CI, 15-37)。

表 2

Disposition	Ibrutinib-Rituximab (n = 75)	Placebo-Rituximab (n = 75)
Median duration of follow-up, months (range)	48 (1-70)	36
Discontinued (n/total, n (%))		
AE	7 (9)	24 (32)
AD	6 (8)	5 (7)
Withdrawn by patient	10 (13)	7 (9)
Investigator decision	3 (4)	29 (39)
Patients receiving subsequent treatment, n (%)	9 (12)	47 (63)

Abbreviations: AE, adverse event; AD, not applicable; PD, progressive disease.
 *Of the 24 patients in the placebo-rituximab arm who discontinued treatment because of investigator decision, 24 patients discontinued because of study unblinding per Data Monitoring Committee recommendation.

无论基因型或既往治疗状态如何, 均观察到联合治疗组的 PFS 获益 (见补充表 1)。IRC 评估的联合治疗组 ORR 显著高于对照组 (92% 和 44%), 至总体缓解 (MR 或更佳) 的时间更快, 分别为: 1 个月 (范围: 1-21 个月) 和 3 个月 (范围: 1-22 个月)。联合治疗组的主要缓解率 (部分缓解或更好的缓解) 也显著高于对照组 (76% 和 31%; P < 0.001; 见图 2A)。联合治疗组缓解程度随时间增加, 主要缓解从第 24 个月的 72% 增加至第 60 个月的 76%。每组均发生 1 例完全缓解; 均在第 18 个月时达到。无论基因型和既往治疗状态如何, 均观察到联合治疗组与对照组相比缓解率更高和至缓解时间更快 (见图 2B)。在 MYD88WT/CXCR4WT 基因型患者中, 联合治疗组的 ORR 为 82%, 而对照组为 56%。在 MYD88L265P/CXCR4WHIM 和 MYD88L265P/CXCR4WT 基因型患者中观察到相似结果, 其中联合治疗组的 ORR 分别为 100% 和 94%, 而对照组的 ORR 分别为 48% 和 43%。观察到联合治疗组的持续 Hgb 水平显著高于对照组。在基线时, 联合治疗组的中位 Hgb 为 10.5 g/dL, 对照组为 10.0 g/dL。在最终分析时, 联合治疗组患者 Hgb 持续改善的比例高于对照组 (77% 和 43%; P < .0001), 且基线时 Hgb ≤ 11.0 g/dL 的子集患者 (n=94) (95% 和 56%; P < .0001)。

补充表 1

	54 个月 PFS 率		48 个月 PFS 率	
	联合治疗组	对照组	联合治疗组	对照组
MYD88WT/CXCR4WT 基因型	70%	30%	70%	30%
MYD88L265P/CXCR4WT 基因型	72%	25%	79%	25%
MYD88L265P/CXCR4WHIM 基因型	63%	21%	63%	21%
既往未接受过治疗	不可评价	不可评价	70%	32%
经治患者	68%	20%	71%	20%

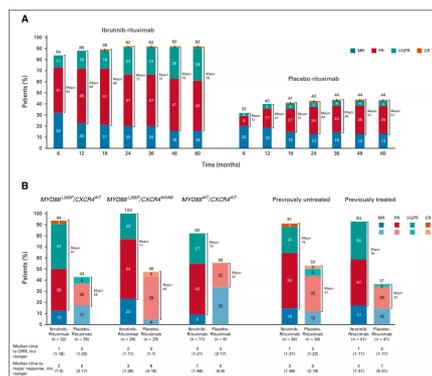


FIG 2. Overall response rates and major response rates in (A) the intention-to-treat population over time (n = 75 for each treatment arm at each timepoint) and (B) by genotype and prior treatment status. Response rates exclude six patients in the Ibrutinib-rituximab arm and eight patients in the Placebo-rituximab arm who had unknown genotype. NOTE: Values over 100% are due to rounding. CR, complete response; MR, minor response; ORR, overall response rate; PR, partial response; VGPR, very good partial response.

图 2

联合治疗组的患者血清 IgM 水平快速持续降低。治疗组之间的基线中位血清 IgM 水平相似 (联合治疗组 32.9 g/L, 对照组 31.8 g/L)。在伊布替尼联合利妥昔单抗治疗的第一年, IgM 迅速下降, 在 56 个月时达到最大中位变化 -33.5 g/L。对照组 IgM 的初始降低不太明显, 在 57 个月时达到最大中位变化 -26.9 g/L。两个治疗组均未达到中位 OS (HR, 0.81; 95%CI, 0.33-1.99; P = .6430)。联合治疗组与对照组的 54 个月 OS 率估计值相似 (分别为 86% (95%CI, 74-93) 和 84% (95%CI, 71-92)), 联合治疗组和对照组的 48 个月 OS 率估计值为 90% (95%CI, 79-95) 和 88% (95%CI, 77-93)。最终分析显示, 联合治疗组 9 例患者 (12%) 和对照组 10 例患者 (13%) 死亡。当使用两阶段加速失败时间模型校正交叉时, OS 与原始分析保持一致, HR 改善为 0.64 (95%CI, 0.26-1.62)。对照组患者 PD 后交叉至单药伊布替尼的患者中, 中位 OS 未达到 (95%CI, 47 个月至 NE), 54 个月 OS 率不可评价。联合治疗组的 9 例患者 (12%) 和

• 药物研究 •

对照组的47例患者(63%)接受了后续治疗。联合治疗组的中位TTNT(未达到(95%CI, NE至NE))显著长于对照组(18个月(95%CI, 11-33); $P < .0001$) (见图3), 在54个月标志时间点无后续治疗的患者显著更多(87%和29%)。在最终分析时, 联合治疗组的中位治疗持续时间为48(范围: 1-59)个月。

两组患者均报告生活质量指标有改善, EQ-5D-5L视觉模拟量表评分、FACT-An评分和贫血量表评分较基线改善。报告EQ-5D-5L视觉模拟量表评分出现具有临床意义改善的患者比例(联合治疗组为51%, 对照组为55%; $P = .652$)和效用评分(47%和36%; $P = .168$)没有显著的治疗组间差异。总体而言, 联合治疗组和对照组分别有56例(75%)和44例(59%)患者报告FACT-An总评分出现具有临床意义的改善($P = .039$)。联合治疗组发生贫血的量表评分改善的患者比例也高于对照组(67%和48%; $P = .025$)。

【研究结论】

与iNOVATE的主要分析一致, 最终分析的结果证实了伊布替尼联合利妥昔单抗在WM患者中的持久疗效, 无论基因型或既往治疗状态如何。中位随访时间为50(范围: 0.5-63)个月时, 联合治疗组在临床结局方面仍优于对照组。联合治疗组未达到中位PFS, 而对照组为20个月; 联合治疗组的疾病进展或死亡风险降低75%。主要缓解率较高(联合治疗组为76%, 对照组为31%), 由于非常好的部分缓解率增加(从第24个月时的24%增加至第60个月时的29%), 联合治疗组的主要缓解率随时间持续增加。此外, 与对照组相比, 联合治疗组的至缓解时间更短, TTNT显著更长。联合治疗组观察到Hgb快速和持续改善, 包括95%的基线时贫血患者。如主要分析中所述, 与对照组相比, 联合治疗组输注相关反应(43%和59%)和IgM燃瘤现象(8%和47%)的发生率较低, 并且随着随访时间的延长, 血清IgM水平仍然较低。在中位随访50个月时, 本研究未出现新的安全性信号。与其他研究的观察结果一致, AE通常在治疗第一年最常见, 并随时间降低。在本研究中, 3级高血压的患病率在0-3年期间相对稳定, 在第3年后未发生新事件。大多数3级或4级房颤患者能够继续接受治疗(9/12; 75%), 对照组中75例患者中的10例因AE而停止治疗(70%来自输注相关反应), 未发生其他常见3级或4级AE导致的伊布替尼停药, 联合治疗组无患者因输液反应而停药; 在中位治疗48个月, 因AE而停药的发生率仍较低。大多数导致伊布替尼剂量降低的AE在剂量降低后消退, 表明可通过调整剂量有效管理AE, 允许患者继续治疗并维持疾病控制。

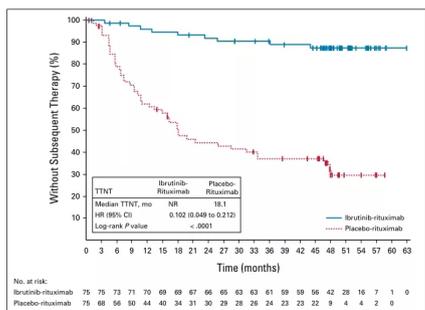


FIG 3. TTNT. HR, hazard ratio; NR, not reported; TTNT, time to next treatment.

图3

患者接受相对伊布替尼剂量强度为93%, 59例患者(79%)的相对剂量强度为 $\geq 90\%$ 。对照组中位治疗持续时间为16(范围: 0.4-37)个月; 伊布替尼联合利妥昔单抗均可耐受, 与常见合并用药无关, 包括降酸药(49%)、抗血小板药(41%)、抗凝剂(24%)和抗高血压药(40%)。联合治疗组最常见3级临床关注的治疗中出现的不良事件为感染及侵袭、贫血、房颤和高血压(表3)。

表3

TABLE 3. Safety Summary

AE	Ibrutinib-Rituximab, No. (%)					Overall (n = 75)
	Year 0-1 (n = 75)	Year 1-2 (n = 68)	Year 2-3 (n = 58)	Year 3-4 (n = 46)	Year 4-5 (n = 40)	
AE leading to Ibrutinib dose reduction	7 (9%)	10 (15%)	7 (12%)	6 (13%)	2 (5%)	17 (23%)
AE leading to Ibrutinib discontinuation	1 (1%)	2 (3%)	2 (3%)	2 (4%)	1 (3%)	8 (11%)
Death as a result of TEAE	0	0	0	0	1 (3)*	1 (3)*
Major hemorrhage	2 (3)	0	3 (5)	0	0	5 (7)
Any grade atrial fibrillation	8 (11)	6 (9)	3 (5)	3 (6)	3 (8)	14 (19%)

Grade ≥ 3 TEAEs of Clinical Interest*	Prevalence by Year, No. (%)					Overall (n = 75)
	Year 0-1 (n = 75)	Year 1-2 (n = 68)	Year 2-3 (n = 58)	Year 3-4 (n = 46)	Year 4-5 (n = 40)	
Infections and infestations	13 (17)	4 (6)	4 (7)	7 (13)	2 (5)	22 (29%)
Atrial fibrillation	6 (8)	5 (7)	1 (2)	2 (4)	1 (3)	12 (16%)
Hypertension	5 (7)	7 (10)	6 (10)	3 (6)	1 (3)	11 (15%)
Neutropenia	6 (8)	2 (3)	2 (3)	2 (4)	0	10 (13%)
Anemia	10 (13)	0	0	1 (2)	0	9 (12%)
Pneumonia	5 (7)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	1 (3)	8 (11%)
Arthralgia	0	2 (3)	0	1 (2)	0	3 (4%)
Fatigue	2 (3)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (3)	3 (4%)
Thrombocytopenia	0	0	0	1 (2)	0	1 (1%)

Abbreviations: AE, adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

*One patient in the Ibrutinib-Rituximab arm died as a result of pneumonia; this AE was not considered related to study drug.

*Listed in descending order of overall frequency.

MYD88和CXCR4突变状态可对治疗结果产生负面影响。野生型MYD88基因表达的患者转化

· 药物研究 ·

和死亡的风险较高可能是由于与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中观察到的重叠的 NF κ B 通路中的激活突变，进而位于 BTK 的下游通路。野生型 MYD88 患者的病情更严重，伊布替尼单药治疗的缓解率较低。此外，高达 40% 的 WM 患者发生的某些 CXCR4 突变可能会影响伊布替尼的疗效。来自 iNNOVATE 的开放性研究的结果表明，伊布替尼单药治疗对利妥昔单抗治疗效果不佳的 WM 患者有效，大量既往治疗患者达到总体缓解的比例高达 87% (27/31)，其中包括 86% (6/7) CXCR4 突变患者。另外，与 MYD88^{L265P}/CXCR4^{WT} 基因型患者相比，MYD88^{L265P}/CXCR4^{WHIM} 基因型患者的中位 PFS 更短 (18 个月和未达到)。在 iNNOVATE 研究的最终分析中，**联合治疗组**与**对照组**相比的临床获益与

突变状态无关，在 CXCR4 突变患者中获得了较高的总体缓解率 (100%) 和重大缓解率 (77%)。

参考文献

1. Buske C, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, MacDonald D, Leblond V, Mahe B, Herbaux C, Matous JV, Tam CS, Heffner LT, Varettoni M, Palomba ML, Shustik C, Kastiris E, Treon SP, Ping J, Hauns B, Arango-Hisijara I, Dimopoulos MA. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iNNOVATE Study. *J Clin Oncol*. 2021 Oct 4;JCO2100838. doi: 10.1200/JCO.21.00838. Epub ahead of print. PMID: 34606378.

· 药物研究 ·

淋巴瘤患者的福音：CAR-T 细胞疗法产品相继获批

什么是淋巴瘤？

淋巴瘤 (lymphoma) 是起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤，是我国最常见的恶性肿瘤之一。淋巴瘤的病理类型复杂，依据 2016 版最新 WHO 淋巴瘤分类，共计包含 6 大类，超过 120 种独立类型。

如何治疗？

淋巴瘤具有高度一致性，治疗效果差别很大，不同病理类型和分期的淋巴瘤无论从治疗强度还是预后都有很大差别。侵袭性淋巴瘤治疗以化疗为基础的综合治疗模式；惰性淋巴瘤的治疗需要根据治疗指征进行。

B 细胞淋巴瘤的治疗方案通常选择利妥昔单抗联合化疗。利妥昔单抗是一种单克隆抗体，它可以与细胞膜上的 CD20 抗原特异性结合，从而引发 B 细胞溶解。

什么是 CAR-T 细胞免疫疗法？

同利妥昔单抗作用于靶点 CD20 类似，CAR-T 细胞疗法通过嵌合抗原受体 T 细胞，将 T 细胞激活，精准识别肿瘤细胞后再通过免疫作用释放多种效应因子杀灭肿瘤细胞。

但是这种疗法的治疗范围比较局限。CAR-T 细胞疗法治疗效果最好的临床靶点是 CD19，所以其针对 CD19 阳性治疗失败或复发患者，以及其他二线治疗失败或复发的大 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (r/r LBCL) 患者。此外，这种疗法具有较高的精确度，即通过基因工程改造患者的 T 细胞，然后将改造之后的 CAR-T 细胞培养扩增，最后回输入患者体内。CAR-T 制造过程复杂且具有和患者高度匹配的特征，这意味着患者的治疗花费将成倍增长，制备出的治疗药物也是独一无二的，于是便有了“120 万一支的天价神药”的称号。

CAR-T 药物都有哪些？

2021 年 6 月 22 日，中国国家药品监督管理局批准阿基仑赛注射液上市。早期的 Axicabtagene ciloleucel

由美国凯特制药公司研发，后通过技术转移引进国内并命名为阿基仑赛注射液。数据基于 ZUMA 系列临床试验。

2021 年 9 月 3 日，中国国家药品监督管理局批准瑞基奥仑赛注射液 (Relmacabtagene autoleucel, Relma-cel) 上市，成为我国第二个 CAR-T 产品。数据基于 RELIANCE 研究。

试验数据如何？

· 阿基仑赛

ZUMA-1 是一项单臂、多中心临床试验，试验纳入 18 岁以上确诊为大 B 细胞淋巴瘤患者 (包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、原发性纵膈 B 细胞淋巴瘤和转移滤泡性淋巴瘤或自体干细胞移植后复发)、ECOG 评分 0 或 1、既往接受含抗 CD20 单抗化疗 / 含蒽环类药物化疗。患者在试验开始前 5、4、3 天接受氟达拉滨 (30 mg/m²) 和环磷酰胺 (500 mg/m²) 进行化疗，在第一天接受一次 Axicabtagene ciloleucel 治疗，目标剂量按照每公斤体重 2x10⁶ 单位的 CAR-T 细胞进行配制。主要终点是安全性 (第一阶段) 和达到客观缓解的患者比例 (第二阶段)。次要终点是总生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS) 和缓解持续时间 (DOR)。

2015 年 5 月 19 日至 2016 年 9 月 15 日期间，试验共纳入 119 例患者，其中 108 例患者接受了两个阶段的治疗，共有 101 例患者接受随访。中位随访时间 27.1 个月 (四分差: 25.7-28.8)，ORR 为 83% (84/101)，58% (59/101) 的患者达到完全缓解 (CR)，mDOR 为 11.1 个月 (4.2-NE)，mOS 未达到 (12.8-NE)，mPFS 为 5.9 个月 (95% CI, 3.3-15.0)。共有 52 例 (48%) 患者发生了 3 级及以上的不良事件 (AEs)，12 例 (11%) 患者发生了 3 级及以上细胞因子释放综合征 (CRS)，35 例 (32%) 发生了 3 级及以上神经毒性事件 (NT)。为期 1 年的分析中，共发生 4 例均与治疗无关的 SAEs (包括 3 级精神状态改变、4 级骨髓增生异常综合征、3 级肺部感染和 2 次 3 级菌血症)。共发生 2 例与治疗相关的死亡 (由于噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症和心脏骤停)。

因此, 这些长达2年的随访数据和可管理的安全性都支持 Axicabtagene ciloleucl 治疗大B细胞淋巴瘤。

• 瑞基奥仑赛

RELIANCE 试验是一项单臂、开放性、多中心 II 期临床试验, 旨在评估 Relma-cel 治疗 r/r LBCL 患者的有效性和安全性。纳入标准: 具有可测量疾病、经组织学检查确诊 r/r LBCL、90 天内未接受同种异体移植或接受自体干细胞移植 (ASCT) 移植后 24 个月内未缓解复发或疾病进展 (PD)、既往接受二线含抗 CD20 单抗克隆抗体或蒽环类方案的治疗失败的成年患者。将患者分组随机接受 100×10^6 (低剂量, $n=27$) 或 150×10^6 (高剂量, $n=32$) CAR + T 细胞。研究开始前, 研究者评估患者的疾病负荷和肿瘤进展风险, 采集患者 T 细胞后制备 Relma-cel, 患者继续 Lymphodepleting (LD) 化疗, 主要是氟达拉滨 (每日 25 mg/m^2 静脉注射) 和环磷酰胺 (每日 250 mg/m^2 静脉注射), 此阶段持续 2-7 天。治疗开始的第一天将 Relma-cel 回输到患者体内。分别在基线、输注后 1、3、9、12、18 和 24 个月时评估疗效。主要终点为 3 个月的客观缓解率 (ORR); 次要终点包括最佳总缓解率 (BOR)、缓解持续时间 (DOR)、无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS)、安全性等。

共有 59 例患者接受了 Relma-cel 治疗, 中位年龄 56.0 岁 (范围: 18-75 岁); 低剂量组和高剂量组的中位剂量分别为 99.7×10^6 (范围: 80.1-101.3) 和 150.0×10^6 (范围: 120.0-156.4) CAR+T 细胞。3 个月 ORR 为 60.3% (95%CI, 46.6-73.0)。BOR 为 75.9% (95%CI, 62.8-86.1)。中位随访时间为 8.9 个月, 未达到中位 OS (95%CI, 10.3-NA)。中位 PFS 和 DOR 分别为 7.0 个月 (95%CI, 5.5-NA) 和 8.0 个月 (95%CI, 6.0-NA)。10% 以上的患者发生了任何级别的不良事件 (AEs), 28 例 (47.5%) 患者发生了任何级别的 CRS。CRS 的中位发生时间在输注后 4.5 天 (范围: 1-10), 中位持续时间为 7.0 天 (范围: 1-118)。12 例发生 NT 的患者中有 3 例 (5.1%) 是 3 级。

在这项研究中, Relma-cel 在肿瘤风险较高的患者中显示了近 76% 的 ORR 和近 52% 的 CRR, 中位 DOR 为 8 个月, 任何级别和重度 CRS 的发生率分别为 47.5% 和 5.1%, 任何级别和重度 NT 发

生率分别为 20.3% 和 5.1%。瑞基奥仑赛显示出较好的临床疗效但是不良反应发生率较高。该试验首次将患者随机分配到 CAR-T 两个剂量组。低剂量组和高剂量组的缓解率没有明显差异, 但可以观察到重度 CRS 和 NT 事件均发生在高剂量。这表明较高的剂量可能导致较高的毒性。

结论

CAR-T 细胞疗法的确有非常可观的临床疗效, 但并不是所有患者都适用。2021 年 CSCO 淋巴瘤诊疗英文指南推荐, 对于不符合 ASCT (自体造血干细胞移植) 或对挽救性化疗有耐药性患者, CAR-T 可能是更优的选择。另外, CAR-T 细胞疗法针对性高, 无法做到量产进而导致治疗价格昂贵, 使得这种疗法只能在二线治疗以上才被考虑, 更多的是扮演兜底的角色。如果能改进 CAR-T 制备技术, 大幅降低其成本, 那么 CAR-T 细胞疗法将会为更多的患者提供更长的生存期。

参考文献

1. 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 淋巴瘤治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
2. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lepak KJ, Orlowski OJ, Lin Y, Braunschweig I, Hill BT, Timmerman JM, Deol A, Reagan PM, Stiff P, Flinn IW, Farooq U, Goy A, McSweeney PA, Munoz J, Siddiqui T, Chavez JC, Herrera AF, Bartlett NL, Wiecek JS, Navale L, Xue A, Jiang Y, Bot A, Rossi JM, Kim JJ, Go WY, Neelapu SS. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucl in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):31-42. doi: 10.1016/S1473-2045(18)30864-7. Epub 2018 Dec 2. PMID: 30518502; PMCID: PMC6733402.
3. Ying Z, Yang H, Guo Y, Li W, Zou D, Zhou D, Wang Z, Zhang M, Wu J, Liu H, Zhang P, Yang S, Zhou Z, Zheng H, Song Y, Zhu J. Relmacabtagene autoleucl (relma-cel) CD19 CAR-T therapy for adults with heavily pretreated relapsed/refractory large B-cell lymphoma in China. *Cancer Med.* 2021 Feb;10(3):999-1011. doi: 10.1002/cam4.3686. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33382529; PMCID: PMC7897944.

·GCP 知识·

新版 GCP 实施后药物临床试验常见问题

随着药品审评审批制度改革和临床试验数据核查工作的持续推进，新修订的《中华人民共和国药品管理法》、《药品注册管理办法》和《药物临床试验质量管理规范》等一系列药品注册领域法律法规文件的颁布实施，结合药物临床试验数据核查工作实际，以现行法规文件为指导，从临床试验的软硬件与合规性条件、伦理审查、临床试验实施过程、试验用药品的管理、生物样本管理与中心实验室、临床试验数据的采集和管理6个方面，对药物临床试验现场核查的关注点及常见问题进行梳理分析，为加强药物临床试验全过程的质量管理提供建议¹。近年来药物临床试验数据核查中发现一些比较集中的问题，如申办者、研究者、伦理委员会等各方的责任理解不清晰，试验操作过程不够规范，对于受试者的权益、安全保障不足等，急需进一步在法规层面予以明确和细化。

我国实行药品注册现场核查始于2005年8月，原国家食品药品监督管理局印发的《药品注册现场核查及抽样程序与要求》首次确立了以“实地确证”和“原始资料审查”为基本核查方式，对申报资料在真实性和完整性方面的问题提出整顿措施。通过十几年的各方努力，我国药品注册研发质量不断提高，试验过程规范性不断加强。2015年以来，我国围绕着质量和创新两个核心主题推进药品审评审批制度改革，药品注册领域的法律法规文件不断迭代更新。2019年12月1日新修订的《中华人民共和国药品管理法》正式实施，2020年7月1日新版《药品注册管理办法》和《药物临床试验质量管理规范》（GCP）开始执行。¹

研究机构保存的原始记录和源数据是申报资料撰写的源头和基础，原始记录和申报资料保持一致，技术审评才有可评价的基础，现场核查是桥接申报资料和原始记录的关键环节。国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）是国家药监局下属的药品技术审评部门，而现场核查通常由国家药品监督管理局食品药品审核查验中心（CFDI）组织实施。

经分析总结，可能影响疗效数据的情形有6种：（1）受试者筛选入组时支持性证据不够充分，既往治疗史、用药史和现阶段的情况等相关记录不足以支持其是否符合入排标准；（2）疗效指标可靠性问题，如对需要测量的疗效指标不精准、疗效指标的不合理修改，尤其对主观指标无合理理由的修改或其他数据可靠性问题等；（3）试验用药实际使用情况，如剂量、疗程、给药方式和配制方法等与方案规定的给药方案不符，对疗效评价结果带来影响；（4）重大方案违背，尤其影响统计分析集人群划分的情形；（5）治疗过程中使用了方案规定的禁用药物或治疗；（6）盲法试验存在盲态破坏。¹

药物临床试验研究对象是未上市的新药，其安全性有待临床试验去确证。临床试验实施过程中上报的不良事件（AE）/严重不良事件（SAE）为拟上市药物的不良反应提供依据，AE/SAE的识别、判定、与试验药物的相关性判断是安全性评价的基础。

知情同意过程作为人类受试者参与临床研究的重要环节，其概念、目标与宗旨在《纽伦堡法典》《赫尔辛基宣言》和《贝尔蒙特报告》都有着文字不一而内涵高度一致的表述。基于对全面而真实信息的充分理解上的自愿是知情同意的根本。由此，知情同意的文本及过程审查是药物临床试验中伦理审查的重点。

伦理审查的检查主要依据原国家食品药品监督管理局2010年发布的《药物临床试验伦理审查工作指导原则》和原国家卫生计生委2016年发布的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》²，这两个文件的部分规定要求不完全一致。新版GCP进一步明确伦理委员会的委员组成、备案管理应当符合卫生健康主管部门的要求。³在西方医学伦理学的发展史中，知情同意已列入医生的自我修养中，承载了医德的一部分，是医生对患者尊重的体现。真正意义上涉及知情同意的首次案例记载（1767年英国的Slater案）至今，国外对于知

• GCP 知识 •

情同意的研究也在逐步深入，不同于我国短短十几年的知情同意的本土化融合和发展过程，他们在知情同意方面的研究远比我国更深入且更全面。³ 经查相关文献得出：White CS 等人通过对 50 名接受肺皮活检的患者进行召回测试发现通过知情同意书告知受试者风险远比让医生和受试者背诵风险来的有效的多；Lynoe N 等通过对 43 位接受回访的受试者（共 53 位）进行知情同意情况的调查得知：尽管所有接受回访的受试者都知道自己参加了药物临床试验，但他们并不了解知情同意书中的许多信息，且经过分析受试者对于知情同意的认知缺陷可能是由于研究者的告知问题而非受试者身理解能力等因素；Joffe S 等人对癌症药物临床试验的受试者进行的回访研究，发现受试者对癌症临床试验的误解之频繁，并得出了研究者之所以会造成一些误解的原因，由此可见即使在发达国家，受试者虽然签署了知情同意书，对于临床试验的认知也可能受到诸多因素的影响，受试者经常难以正确认识自己所参加的是临床试验，而非标准治疗³。Molyneux CS 等人对低收入弱势群体的研究中，发现受试者法定监护人为了经济利益而忽视了受试者的权益，这对弱势受试者监护人的知情同意权提出了一个大大的问号。

综上所述可知，国外对于该类知情同意的相关研究已处于一个较为成熟的状态，而对知情同意书的了解和受试者权利的认知同样是一个不尽如人意的状态。

药物临床试验不仅要求申办者应当建立涵盖临床试验全过程的质量管理体系，也要求临床试验机构、研究者严格落实责任，加强质量控制，在研究过程中尽早发现问题，采取有效的纠正和预防措施。在新版 GCP 实施后，药物临床试验现场核查应更加关注药物临床试验各方职责落实、受试者保护等内容，在实践中探索适合我国国情的临床试验检查模式，保证药物临床试验的规范性、临床试验数据可靠性及受试者的安全和权益。¹

参 考 文 献

1. 李小芬, 吴莹, 李刚. 新版 GCP 实施后药物临床试验现场核查的关注点及常见问题浅析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 09: 638-642.
2. 查办 [EB/OL]. (2016-10-12) [2020-09-30]. <http://www.nhc.gov.cn/fz/s3576/201610/84b33b81d8e747eaaf048f68b174f829.shtml>.
3. 吴薇, 年宏蕾, 李天佐. 药物临床试验知情同意书伦理审查意见分析 [J]. 医药导报, 2021, 08: 1141-1145.

·GCP 知识·

对我国药物临床试验规范化管理的探讨

在药物临床试验过程中，各国都制定了相应的法律法规，要求研究发起人和研究者必须对受试者的安全、权益和隐私给予充分的保障，并确保试验的科学性和可靠性。伦理委员会是保障受试者权益的主要措施之一。其工作是否规范，直接影响到临床试验的科学性、真实性、准确性及可靠性。随着药物 I 临床试验机构资格认定现场检查工作的广泛开展，我国药物临床试验中伦理委员会工作中存在的问题，暴露的也越来越多。

1. 伦理委员会的作用

生物医学研究的最终目的是为了促进医学科学的发展，向患者提供安全、有效的预防、治疗方法和药物，以提高人群的健康水平。保护研究受试者的权益和安全，是药物临床试验机构的首要任务。药物临床试验机构的伦理委员会是根据国家食品药品监督管理局《药物临床试验质量管理规范》(GCP) 的有关规定，以及《赫尔辛基宣言》为指导原则而建立的。伦理委员会是对药物 I 临床试验中受试者的权益和安全的保护措施和条款负责进行审查、监督的机构，并受我国有关的法律、法规的约束。¹

各临床试验机构，按照 GCP 要求，建立了伦理委员会。人数在 7 人以上，有从事医药相关专业人员、非医药专业人员、法律专家及来自其他单位的人员，并有不同性别的委员。伦理委员会有专职或兼职秘书。部分还有专用办公场所。大部分伦理委员会建立了相应的文件管理，有人员职责、相关制度、工作程序等。各药物临床试验机构领导要重视伦理委员会的建设，其组成要符合 GCP 要求，主任委员，在医学方面具有较高的学识和临床经验，要有较强的组织能力、协调能力，副主任委员，要在主任委员缺席的情况下，很好地履行主任委员职责；组成中，还是要以医学、药学人员为主，要避免认为有好处、来捞一把的人混进来。¹

药物临床研究是药物从研发、生产、流

通到最终为广大病人使用这一完整过程的重要环节，新药临床研究质量是药品上市后安全有效的保障。因此，加强药物临床研究监督管理，提高新药临床研究质量具有重大的意义。²

2. 存在的问题

提供的试验用药品药检报告书与药品的实际批号不一致，如粤药的实际批号为圆圆园愿愿园员，但提供的药检报告书上的批号却是圆圆园远园园源，经过与申办者沟通了解到提供的是粤药 I 期临床试验的药检报告书，但提供的此药品是粤药准备进行 II 期临床试验的试验用药，由此可能让研究者产生该药是否做了质量检测、质量检测是否合格、临床应用是否安全等诸多疑问，导致研究者不敢开展该药的临床试验，从而影响此临床试验的顺利进行。³

2.1 伦理委员会和学术委员会

在药物临床试验的过程中，必须对受试者的个人权益给予充分的保障，并确保试验的科学性和可靠性。受试者的权益、安全和健康必须高于对科学和社会利益的考虑。伦理委员会与知情同意书是保障受试者权益的主要措施。

2.2 临床试验专用药房

临床试验药物保管向来是机构管理的难点问题，经过不断的探索，我院目前采用的管理模式为：所有药物经临床试验专用药房验收入库后，有特殊保管要求的药物（例如有严格温度要求的药物）交药房统一保管，普通药物由科室专人专管。这种模式既减少了药物的保存环节，方便试验药物的管理和全过程的监督，又充分发挥了药师在临床试验中的作用，保证了所有试验用药安全有效，仅用于该临床试验的受试者，药物的剂量和用法遵循试验方案，试验药物的使用均有相应记录。⁵

3. 质量保障体系

主要研究者是临床研究团队的核心，全面监督指导试验执行情况，负责研究人员分工安排和解决研究过程中遇到的疑难问题。研究协调员则具体担当协调者和质控员的角色，保证临床试验顺利进行。⁴

监察员是申办者的代表，是临床试验质量保证的关键，在试验进行的全过程起到督促研究者和严把质量关的作用。试验前监察员协助科室准备伦理审查申报材料，并组织研究团队进行方案和GCP的培训。试验进行过程中监察员应根据研究进展情况拟定适宜的监查计划，核对原始资料，及时发现和解决问题。试验完成后监察员要回收研究药物和研究文件，并与科室及统计中心协调，完成总结和统计分析报告。⁴

3.1 申办者方面

临床试验是新药研发的重要环节，申办者总希望能以最低廉的成本获得最高效的回报，但研发资金的投入总是居高不下。同时，国内外的制药企业的研发经验不同，特别是国内的部分药企承担申办者这一角色的经验有限，不能完

全履行GCP要求申办者履行的各项义务，不能制定出科学严谨的方案和有可操作性的SOP，不能派出合格的监察员，有的甚至完全没有监查，使临床试验过程中出现不规范和造假的严重问题。⁴

加强药物临床试验机构建设是临床试验质量控制的关键环节。应该用学科建设的思路去发展临床试验机构，利用现代化手段创造更广泛的交流平台，加强机构对临床试验的组织管理和质量控制，最大限度地发挥具有中国特色的临床试验机构的职能，提升我国在新药研发方面的竞争力，并且充分保障受试者的安全和权益，达到伦理、科学和管理三赢的局面。⁴

参考文献

1. 李见明. 对我国药物临床试验伦理委员会工作规范化管理的探讨 [J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(2): 169-171.
2. 宋莘, 唐雪春, 张勋. 加强过程监查, 提高药物临床试验质量 [J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(4): 300-302.
3. 杨春梅, 黎艳艳, 李华荣, 范秋云. 临床试验药品管理存在的问题及其对策 [J]. 医药导报, 2011, 30(6): 829-830.
4. 蒋发焯, 吴一龙, 余细男, 杨敏, 江飞舟. 药物临床试验机构对临床试验的组织管理和质量控制 [J]. 医药导报, 2011, 30(3): 400-402.
5. 马珂, 俞佳. 医院药师在药物临床试验中的作用 [J]. 中国药房, 2005, 16(17): 1352-1353.

• GCP 知识 •

药物临床试验中受试者的依从性

药物临床试验是确定药物疗效和安全性的重要方法。药物 I 临床试验是指在人体（患者或健康志愿者等受试者）中进行的关于新药效应的一系列临床实验性研究，以证实或揭示试验用药的疗效和不良反应。受试者依从性可定义为按照规定的药物剂量和疗程服用试验药物的程度。在药物临床实验中，受试者的依从性与试验结果的质量密切相关：受试者不依从或依从性差是导致影响实验结果，造成偏倚的关键因素。此外，提高依从性还可以节约时间、经费，缩小实验规模。加强依从性管理，提高受试者依从已引起越来越广泛的重视。¹

依从性是指患者执行医嘱的客观应答程度，在药物临床实验中，依从性可具体定义为受试者按照规定的药物剂量和疗程服用试验药物的顺应程度。对一种药物临床试验的疗效观察，首先取决于该药物是否被正确地实施，其中受试者不依从或依从性差是导致影响试验结果、造成试验偏倚的关键因素。²

据粗略的统计，约 1/3 的患者是完全依从的，1/3 依从性差，还有 1/3 则完全不依从。¹

影响依从性的因素

临床试验中依从程度与很多因素有关，一般情况下。受试者、研究者、申办者、受试者所处环境、药物、治疗措施等均可对依从性造成影响。

试者是引起不依从的最主要的因素。由于个体差异的不同、受教育程度的不同等均可对依从性产生不同程度的影响。受试者对试验过程的不了解，对药物疗效的不信任，是导致不依从的重要因素。

研究者缺乏正确的科研作风，对试验的随意性，对试验的重视不够以及厌烦情绪等是导致研究者不依从的主要原因。另外，如果研究者对待受试者态度恶劣或者冷漠，极易导致受试者不依

从的发生。即使态度好，却不能解答受试者提出的各种问题，或者解答问题不清楚，也会动摇受试者的依从性。³

试者住所如果距研究中心很远，这很容易引起不依从的发生。再者，如果受试者周围人群（比如家人、朋友等）认为他所接受的药物或治疗不恰当，或者大众媒体不恰当的引导等，均对病人的依从性产生影响，所以必须考虑社会环境与受试者的依从行为之间的相互关系。³

疗程明显过长，往往引起不依从的发生。如果治疗要求受试者的生活习惯或嗜好有较大的改变。与其生活方式不协调或相矛盾，受试者往往因不能坚持而导致不依从的发生。

提高受试者依从性策略

识别可能发生不依从的各种潜在因素，并对受试者进行依从性方面的预测，尽量选择依从性佳的对象，可以收到事半功倍的效果。¹

措施包括：

- ① 诊断正确，所给治疗有效；
- ② 应尽量选择简单、易行的治疗方案，使治疗方案与患者的日常生活相适应，针对住院和门诊受试者脱落的原因，采取不同的处理方法；
- ③ 在登记入册时要对受试者进行仔细筛选，了解受试者以前的用药史，详尽地告知试验内容、疗程、药物的不良反应及可能带给受试者的一些负担，并得到受试者的知情同意书；
- ④ 建立随访制度，对研究人员进行交流技巧方面的训练等。

和谐的医患护患关系是提高患者依从性的重要因素。提高医务人员业务素质和服务质量，加强与患者沟通并且坚持持续督导，每次就诊时检查患者的依从性对促进患者的依从性有重要意义。¹

向受试者说明整个药物临床过程中使用的试验药物以及实验室检查均免费, 如果受试者发生不良反应均会得到及时的免费治疗及一定的补偿; 研究护士要有高尚的职业风范, 尊重受试者的人格和隐私权。建立与受试者联络卡, 记录电话号码, 通讯地址并登记入册。⁴

研究护士加强对受试者及其家属进行依从性教育及依从性管理是确保药物临床试验顺利进行的重要保证。采用适当灵活多样的方式对患者及家属进行系统教育, 让他们了解试验的目的和意义, 并知道药物临床研究始终将患者的安全和利益放在第一位, 取得他们的配合, 使得患者能按规定时间, 剂量服药, 并且能够提醒患者服药期间的注意事项, 起到监督促进的作用。¹

充分地利用壁报栏广泛开展健康教育, 使患者自觉地采取有利于健康的行为, 提高对自身疾病的认识, 同时正确理解药物临床试验, 促使患者家属积极配合, 支持和监督患者依从性地接受治疗。还可以对他们开办用药依从性短训班, 开展医疗咨询服务, 提高患者依从性用药安全有效的自觉性。⁵

通过受试者依从性测定与信息反馈来衡量研究者的依从性。研究者应本着对患者负责、对社会负责的科学态度进行药物临床试验, 受试者不依从的原因才不会源于研究。研究护士应本着科学求实的态度, 时刻守候在受试者身旁, 及时清楚的掌握受试者的心理反应及生理变化, 使研究人员、临床医师、护理人员成为一个整体, 能提高药物临床试验中受试者依从性。

参考文献

1. 卢根娣, 张鹭鹭. 药物临床试验中受试者的依从性管理[J]. 解放军医院管理杂志, 2008, 15(3):293-295. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9985.2008.03.048.
2. BOUDES P. Dnlg compliance in therapeutic trials: a review[J] Control Clin Trials, 1998, 19(3): 257-268.
3. 张君, 李国信, 张锡玮. 谈新药临床试验中受试者和研究者依从性问题[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(8):854-855. DOI:10.3969/j.issn.1000-1719.2005.08.083.
4. 肖惠敏, 姜小鹰, 陈晓春. 高血压患者服药依从性的研究进展[J]. 中华护理杂志, 2003, 38: 46-47.
5. 周琳, 吕星, 王蓉, 等. 药物临床试验护理管理工作初探[J]. 解放军护理杂志, 2006, 23(8): 77.

· GCP 知识 ·

药物临床试验的法律问题

人体药物临床试验不同于一般的医疗行为，具有更大的风险性，与受试者的生命权、健康权以及人格尊严密切相关。国家食品药品监督管理局药品评价中心、国家药品不良反应检测中心转发的（2017）《国家药品不良反应监测年度报告》显示：2017年全国药品不良反应监测网络收到新的和严重药品不良反应/事件报告43.3万份，较2016年增长了2.2%；新的和严重报告数量占同期报告总数的30.3%，较2016年增加了0.7个百分点。人体药物临床试验过程中产生的不良事件在逐年递增，因此对于受试者合法权益的法律保护极其重要。¹

在我国，涉及人体药物临床试验受试者保护的法律规定主要包括：1998年《执业医师法》、2002年《药品管理法实施条例》、2003年《药品临床试验质量管理规范》、2010年《中医临床研究伦理审查管理规范》、2012年《精神卫生法》、2016年《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》、2018年《医疗纠纷预防和处理条例》、2020年版《药物临床试验管理规范》等。

从整体上来看，我国关于人体药物临床试验受试者权利保护的法律规定逐步完善。但由于起步晚、经验少，暴露出的问题也不容忽视：1. 法律位阶较低。大多数属于部门规章，缺乏人体药物临床试验相关的专门性法律，且未形成一个较为完整统一的规范体系。2. 可操作性仍需加强。现有法律规定大多存在内容概括、简约、只停留在理论阶段的问题，对受试者合法权益保护的条文表述过于笼统，缺乏实际操作性；内容上多有重复、交叉，相关法律规定之间尚未协调统一。由此，导致实践中受试者的合法权益难以得到切实有效的保护，影响人体药物临床试验的长久发展。¹

伦理委员会的伦理审查未落到实处

我国从2003年开始全面实施针对临床试验机构的资格认证和复核检查制度，对临床试验机构的认证更加严格，较大程度上保证了药物临床试

验的质量和效果，但从整体上来看，对伦理审查的重视仍然不够，在伦理委员会的建设上仍存在不足。³

《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》（以下简称《办法》）第七条指出，应当在从事涉及人的生物医学研究的医疗卫生机构设立伦理委员会，并采取有效措施保障伦理委员会独立开展伦理审查工作。未设立伦理委员会的，不得开展涉及人的生物医学研究工作。可以看出，我国在相关的部门规章中规定了临床试验必须设置伦理审查委员会，但伦理委员会属于机构内部设置，人员多由本机构内部人员或同行担任，这种模式是机构内审查模式，审查人员审查权力无法真正独立。⁴

伦理审查中法律审查缺失

《办法》虽然规定伦理委员会的委员应当从生物医学领域和伦理学、法学、社会学等领域的专家和非本机构的社会人士中遴选产生，人数不得少于7人，并且应当有不同性别的委员，少数民族地区应当考虑少数民族委员。但是在实际操作中，各医疗机构伦理委员会的委员大多是医院各领域的临床专家，技术意识浓厚，欠缺对受试者保护的伦理意识和法律意识。⁵

人体药物临床试验的责任主体一般为申办者和研究者。《规范》对其进行了规范性定义，其中申办者（Sponsor）指发起一项临床试验，并对该试验的启动、管理、财务和监查负责的公司、机构或组织。研究者（Investigator）指实施临床试验并对临床试验的质量及受试者安全和权益的负责人。

一般情况下，在临床试验过程中申办者并不直接接触受试者。然而事实上从2015年7月国家食品药品监督管理局（CFDA）开展的临床试验数据自查工作的情况来看，申办者往往是经济

损失和相关法律责任的最终承担者，申办者应是临床试验的第一责任人。²

完善伦理委员会的职能

我国的伦理审查制度其实并不完善，特别是在监管方面，监管力度不够，存在疏忽和漏洞。因此，认为可以结合《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》的规定，进行初始审查和跟踪审查。在初始审查阶段，伦理审查委员会应当按照当前国际和国内伦理审查标准对申请材料进行严格审查，包括研究相关信息、知情同意书等。在跟踪审查阶段，重点监督试验的过程，审查是否按照伦理要求进行试验以及试验是否规范、试验过程中是否变更了内容、是否发生不良事件、是否需要暂停或终止研究等，确保审查规范且完善，防止流于形式。¹

在切实履行监管审查职能的同时，伦理委员会还应当建立统一的操作标准；完善人员设置，

增加伦理学和法学领域的专业人员；加强对伦理委员会委员的培训教育，提高其伦理审查水平；加强对于伦理委员会工作的监管，确保伦理审查的合法性；增加沟通渠道、提高审查效率等等。

参考文献

1. 张馨心, 刘锦钰, 杨婕, 刘宁, 王梅红. 人体药物临床试验受试者合法权益保护法律问题研究 [J]. 中国卫生法制, 2019, 27(03): 8-11.
2. 田剑波. 医学临床试验中受试者法律保护的现状与完善 [J]. 医学与法学, 2017, 9(4): 36-40
3. 国家食品药品监督管理总局药品评价中心 国家药品不良反应检测中心. 转发国家药品不良反应监测年度报告 (2017 年). http://www.cdr-adr.org.cn/xwdt/201804/t20180419_20011.html
4. 何佩恒, 郇文. 我国药物临床试验机构伦理委员会建设的不足及对策 [J]. 药品评价, 2015, 12(24): 27-29, 48
5. 曾予, 赵敏. 美国临床试验中受试者权利保护制度的借鉴意义 [J]. 医学与法学, 2018, 10(2): 10-12

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

