·药物安全与合理应用·

32 例黑色素瘤临床试验受试者的停药结局分析

李　丹[1],张　燕[2],卢冬青[1],见　康[1]

(北京大学肿瘤医院 1 北京市肿瘤防治研究所国家药物临床试验机构,2 北京市肿瘤防治研究所胃肠肿瘤中心,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142)

[**摘要**]　**目的**:分析疫情期间停药的临床试验受试者信息,为后续特殊事件下临床试验受试者的随访提供借鉴和指导。**方法**:收集 2020 年 2 月 3 日至 2020 年 5 月 29 日疫情期间停药的黑色素瘤临床试验受试者信息,使用 SPSS 24.0 统计分析软件比较疾病进展患者与疾病未进展患者之间的一般资料及临床试验信息差异。**结果**:共纳入 32 例受试者,对于 15 例进展受试者与 17 例未进展受试者,性别、原发部位、入组试验、既往治疗、复发转移部位、入组期间最佳评效、给药方案是影响受试者无疾病进展的独立危险因素($P<0.05$),其用药周期数存在显著差异,停药天数无显著差异。**结论**:公共卫生特殊事件下肿瘤临床试验受试者的既往最佳疗效、用药方案及用药周期数对于结局有显著影响。

[**关键词**]　黑色素瘤;临床试验;受试者;停药

[**中图分类号**] R969.4　　[**文献标志码**] A　　[**文章编号**] 1003－3734(2021)20－1911－04

Analysis of withdrawal outcomes of 32 patients with melanoma in clinical trials

LI Dan[1], ZHANG Yan[2], LU Dong-qing[1], JIAN Kang[1]

(*Peking University Cancer Hospital* 1 *National Drug Clinical Trial Center*, *Beijing Institute for Cancer Research*, 2 *Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research*, *Gastrointestinal Cancer Center*, *Beijing* 100142, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To analyze the information of clinical trial subjects who stopped taking drugs during the epidemic period, so as to provide guidance for the follow-up of clinical trial subjects under special events. **Methods**: The data of subjects in clinical trials of melanoma who stopped treatment during the epidemic period from February 3, 2020 to May 29, 2020 were collected. SPSS 24.0 statistical analysis software was used to compare the general data and clinical trial information between patients with advanced disease and patients without disease progression. **Results**: A total of 32 subjects were included, including 15 progressive subjects and 17 non progressing subjects. Gender, primary site, enrollment test, previous treatment, recurrence and metastasis site, best evaluation during enrollment, and administration regimen were independent risk factors for disease-free progression ($P<0.05$). There was significant difference in the number of medication cycles between the two groups. **Conclusion**: The previous best efficacy, medication regimen, and number of medication cycles have significant effects on the outcome of cancer clinical trials under special public health events.

[**Key words**]　melanoma; clinical trial; subjects; drug withdrawal

在抗肿瘤药物临床试验中,受试者依照方案进行用药及随访,是保护受试者权益、避免方案违背的重要方面。2020 年初,突如其来的新型冠状病毒肺炎疫情使临床试验受试者的随访及用药受到了一定

[**作者简介**]　李丹,女,主管护师,主要从事药物临床试验及研究护士相关研究。E-mail:lidanbelindar@163.com。共同第一作者:张燕,女,硕士,工程师,主要从事数据工程师数据分析师数据仓库和数据挖掘相关研究。E-mail:zhangyangood@163.com。

影响[1-2]。本文收集了2020年2月3日—5月29日疫情期间停药的临床试验受试者信息,分析其疾病进展及肿瘤保持稳定的受试者之间的差异,为后续临床试验患者特殊情况停药提供指导意见。

资料与方法

1 资料来源

收集2020年2月—5月停药的黑色素瘤临床试验受试者信息。纳入标准:按照临床试验流程,实际用药访视日期超过计划用药日期+最长窗口期的受试者;排除标准:非黑色素瘤受试者。

2 方法

2.1 数据收集 查阅文献,总结影响黑色素患者预后的常见影响因素,如原发部位、原发肿瘤大小、是否合并溃疡、是否手术、手术方式、分期、基因检测、乳酸脱氢酶(LDH)水平、肿瘤厚度、既往治疗、复发转移部位。统计受试者临床试验相关信息,如入组临床试验种类、给药方案、用药周期数、停药天数、疾病是否进展、进展时间、最佳疗效等。其中停药时间为受试者实际用药日期减去受试者计划用药日期;进展时间为患者开始用药时间至疾病进展时间。

2.2 统计方法 以SPSS 24.00统计学软件包进行数据分析。计数资料用百分比[例(%)]表示,计量资料采用$\bar{x} \pm s$表示,多组间计量资料比较视其分布情况采用独立样本t检验或相应的非参数检验,组间计数资料比较采用χ^2检验或Fisher精确概率法;单因素生存分析采用K-M法,进行Log-rank检验;Cox回归模型进行多因素分析。$P<0.05$认为差异有统计学意义。

结 果

1 受试者一般资料

见表1。

表1 受试者一般资料 $n=32$

项目	分类	数量	占比/%	项目	分类	数量	占比/%
性别	女	20	62.5	基因检测	无突变	20	62.5
	男	12	37.5		有突变、*BRAF* 突变	7	21.9
年龄	<50岁	7	21.9		有突变、非 *BRAF* 突变	3	9.4
	≥50岁	25	78.1		未做	2	6.3
原发部位	皮肤	5	15.6	LDH水平	正常	23	71.9
	肢端	14	43.8		高于正常值上线	9	28.1
	黏膜	7	21.9	肿瘤厚度	不详	12	37.5
	原发不明	6	18.8		≤1.0 mm	3	9.4
原发肿瘤大小	≤2 cm	10	31.3		1~4 mm	8	25.0
	>2 cm	6	18.8		>4 mm	9	28.1
	不详	16	50	既往治疗	无	17	53.1
是否合并溃疡	无	10	31.3		有,辅助治疗	9	28.1
	是	15	46.9		有,既往一线	4	12.5
	不详	7	21.9		有,既往多线	2	6.3
是否手术	未手术	6	18.8	复发转移部位	无转移	3	9.4
	手术	26	81.3		淋巴结转移	10	31.3
手术方式	未手术	6	18.8		移行转移	11	34.4
	局部根治性切除	17	53.1		淋巴结+内脏转移	8	25.0
	局部+淋巴结清扫	9	28.1	入组期间最佳评效	病情稳定	12	37.5
分期	Ⅰ~Ⅱ期	2	6.3		病情进展	6	18.8
	Ⅲ期	14	43.8		部分缓解	7	21.9
	Ⅳ期	16	50		未评效	1	3.1
入组试验	化疗+靶向	2	6.3		无复发转移	6	18.8
	免疫治疗	20	62.5	给药方案	2周方案	13	40.6
	化疗药物	4	12.5		3周方案	18	56.3
	免疫联合靶向	6	18.8		4周方案	1	3.1

2 15 例进展受试者及 17 例未进展受试者的比较

进展与未进展受试者各因素比较见表 2 和表 3。

表 2 进展与未进展受试者各因素比较

项目	卡方	自由度	显著性	项目	卡方	自由度	显著性
年龄	1.795	1	0.180	分期	2.531	2	0.282
性别	3.965	1	0.046[a]	基因检测	1.914	3	0.590
原发部位	8.090	3	0.044[a]	LDH 水平	3.107	1	0.078
原发肿瘤大小	0.694	2	0.707	肿瘤厚度	4.695	3	0.196
是否合并溃疡	3.848	2	0.146	既往治疗	11.835	3	0.008[a]
是否手术	3.455	1	0.063	复发转移部位	13.613	3	0.003[a]
手术方式	3.988	2	0.136	入组期间最佳评效	18.483	4	0.001[a]
入组试验	10.999	4	0.027[a]	给药方案	8.871	3	0.031[a]

a：$P<0.05$

表 3 进展与未进展受试者用药周期及停药天数的比较 $P<0.05$

项目	疾病是否进展	n	平均数	标准差	K-S 值	显著性
给药周期数/次	无进展	17	17.24	12.97	0.22	0.01
	进展	15	7.60	7.12		
停药天数/d	无进展	17	61.35	35.03	0.18	0.77
	进展	15	51.27	25.35		

性别、原发部位、入组试验、既往治疗、复发转移部位是影响受试者无疾病进展的独立危险因素（$P<0.05$）。其中女性较男性生存期较长；肢端较皮肤、原发部位、黏膜较好；虽然 LDH 水平 $P>0.05$，但仍存在 LDH 正常优于 LDH 高于正常值患者的趋势。针对辅助治疗，有辅助治疗的优于既往无治疗的，优于既往一线和多线治疗的受试者；针对复发转移部位，无转移的优于淋巴结转移、移行转移、淋巴结和内脏转移的受试者。同时入组期间最佳评效、给药方案也是影响受试者无疾病进展的独立危险因素（$P<0.05$），针对给药方案，2 周方案优于 3 周方案。

将 32 例患者相关数据进行汇总，15 例进展患者给药周期数的平均数为（7.60 ± 7.12）次，17 例无进展患者给药周期数的平均数为（17.24 ± 12.97）次；15 例进展患者的停药天数平均数为（51.27 ± 25.35）d，17 例无进展患者的停药天数平均数为（61.35 ± 35.03）d。对数据进行 Mann-Whitney U 非参数检验，给药周期数 K-S 值为 0.22，停药天数 K-S 值为 0.18。根据组间数据比较，给药周期长的明显优于给药周期短的受试者，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

讨　论

1 黑色素瘤临床试验受试者停药后的易进展因素与黑色素瘤患者的预后因素有相同之处

恶性黑色素瘤作为一种恶性程度极高的肿瘤，较易发生扩散、转移、预后较差。针对皮肤恶性黑色素瘤的预后因素研究中，肿瘤厚度、肿瘤有无溃疡、肿瘤分期、*BRAF* 基因状态是影响皮肤黑色素瘤患者生存时间的独立预后危险因素，而性别、年龄不是影响患者生存时间的预后因素[3-4]。肛管直肠黏膜单因素分析中，肿瘤大小及位置、肿瘤的浸润深度、肿瘤有误区域淋巴结转移等与 5 年生存率无明显关联[5]。患者年龄与预后关系不大，与先前的研究一致。而患者性别是否与预后存在相关性尚无定论。王莹等[6]认为黑色素瘤预后与性别相关，男性患者预后差。黏膜来源者预后较皮肤来源者差。在本研究中，易进展因素包含了性别、复发转移部位、既往治疗、原发部位，与之前的研究报告结果相同。但肿瘤厚度、肿瘤分期、有无溃疡及 *BRAF* 基因状态未对黑色素瘤受试者停药后的结局产生影响。这可能是由于停药受试者数量较少，分析因素较多，且较多受试者的肿瘤厚度及溃疡状态不详造成的。

2 黑色素瘤临床试验受试者停药后的易进展因素与受试者的用药周期相关

黑色素瘤受试者停药后的易进展因素中包含了入组临床试验期间既往最佳评效及用药方案。其中,17 例无进展患者中:2 周方案的 8 例,3 周方案的 9 例;病情稳定(SD) 5 例,部分缓解(PR) 5 例,无复发转移的 6 例。15 例进展患者中:2 周方案 4 例,3 周方案 9 例;SD 7 例,病情进展(PD) 5 例。而针对受试者的用药周期数及停药天数,黑色素瘤临床试验受试者停药后的结局与用药周期数有关,与停药天数无关。其中,17 例无进展的受试者用药周期数为(17.24 ± 12.97)次,15 例进展的受试者用药周期数为(7.60 ± 7.12)次;用药周数分别为 34 ~ 51 周,14 ~ 21 周。针对晚期黑色素瘤患者,既往做过治疗的患者,免疫治疗中位无进展生存期(PFS)时间为 5.6 个月,中位起效时间为 2.8 个月[7]。接受免疫治疗作为一线初治的患者,免疫治疗的 PFS 时间为 11.6 个月[8]。一线治疗 BRAFV600 野生型不可切除性或转移性黑色素瘤,免疫治疗中位 PFS 时间为 5.1 个月[9]。而免疫治疗对于高风险Ⅲ期黑色素瘤手术完全切除患者的辅助治疗,辅助治疗 1 年能显著延长患者的无复发生存期(RFS),1 年 RFS 率为 75.4%[10]。本研究中未进展受试者的用药时间与文献中的无疾病进展时间相近,而进展的受试者多为用药时间较短,或为仅用药 1 个周期的受试者。

15 例进展患者的停药天数平均数为(51.27 ± 25.35) d,17 例无进展患者的停药天数平均数为(61.35 ± 35.03) d。两者差值小于一次用药的周期间隔,因此无法判断该停药天数对于受试者的疾病进展是否产生有意义的影响。这可能是由于当时特殊事件下对于所有受试者的停药影响是一致的,多导致受试者 1 ~ 2 个周期未用药,因此,进展患者与无进展患者的停药时间并未产生明显的差异。

公共卫生特殊事件对临床试验的受试者随访产生了短期较大的影响,受试者的随访率一度下降,尤其针对肿瘤患者这一特殊群体,按期依照临床试验的要求进行随访,对于保证受试者的权益至关重要。通过对小样本 32 例停药受试者的结局分析,本研究初步得出受试者的易进展因素与临床试验信息中的既往最佳疗效、用药方案、用药周期数有关。尤其对于使用免疫治疗的受试者,因其起效较慢,在用药周期小于中位起效时间时,一定要尽最大努力地保证受试者的用药。同时,在本研究中使用了比例风险回归模型(COX 模型)进行多因素分析以控制混杂因素,但并未得到确切结论。因此,由于样本量较小造成的研究局限性及研究最终结论,还需要进一步分析验证。

[参 考 文 献]

[1] 刘小保, 高素彬, 衡建福, 等. 新冠肺炎疫情下抗肿瘤药物临床试验现状与紧急应对策略[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(Suppl 1): S2 - S10.

[2] 蒋云, 刘小保, 汤清涛, 等. 新冠肺炎疫情下抗肿瘤药物临床试验中受试者访视管理的紧急应对[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(Suppl 1): S11 - S15.

[3] 余慧,汪洁,柳林,等. 皮肤恶性黑色素瘤的临床特征及预后因素分析[J]. 实用癌症杂志,2019,34(5):802 - 811.

[4] 周代超,刘翠平,高蕾,等. 肛管直肠恶性黑色素瘤 36 例诊治及预后分析[J]. 中国肿瘤临床,2017,44(14):717 - 721.

[5] 谭兆邦,刘凤军. 肛管直肠恶性黑色素瘤 26 例临床特征及预后分析[J]. 实用癌症杂志,2020,35(6):1005 - 1009.

[6] 王莹,黄建玲,刘莉萍,等. 恶性黑色素瘤临床特征及治疗方式与预后的相关分析[J]. 江苏大学学报(医学版),2017,27(5):428 - 431.

[7] HAMID O, ROBERT C, DAUD A, *et al*. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(4): 582 - 588.

[8] SCHACHTER J, RIBAS A, LONG GV, *et al*. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicenter, randomized, open-label phase 3 study [J]. *Lancet*, 2017, 390(10105): 1853 - 1862.

[9] ASCIERTO PA, LONG GV, ROBERT C, *et al*. Survival outcomes in patients with previously untreated braf wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(2): 187 - 194.

[10] EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M, *et al*. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(19): 1789 - 1801.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 05 - 09