

帕博利珠单抗治疗晚期胃腺癌、胃食管结合部腺癌患者的疗效与安全性—Keynote-061/062研究阴性结果解读

李梦雅¹, 周佳薇², 仲子航², 李卫¹

CSCO 统计专家委员会 Keynote 工作组

(1. 北京协和医学院/中国医学科学院/阜外医院/国家心血管病中心医学统计部, 北京 102308;
2. 南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 211166)

摘要: 探索帕博利珠单抗(Pembrolizumab)与紫杉醇比较在 PD-L1 阳性晚期胃/胃食管结合部腺癌临床疗效和安全性的两项全球多中心、随机对照、III期研究(Keynote-061 和 062)均以失败告终, 导致 FDA 撤销了 Keytruda(可瑞达)在该适应证上的应用。两项研究样本量分别为 592 例和 763 例, 主要终点均为总生存(overall survival, OS)。结果显示: 帕博利珠单抗单药对比紫杉醇二线治疗 PD-L1 联合阳性分数(combined positive score, CPS)≥1 患者中两组中位总生存期分别为 9.1 个月和 8.3 个月, 风险比(hazard ratio, HR)为 0.82(95%CI: 0.66~1.03, $P=0.042$), 中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为 1.5 个月和 4.1 个月, 风险比为 1.27(95%CI: 1.03~1.57); 一线治疗的患者(CPS1)帕博利珠单抗 OS 非劣效于化疗, HR 为 0.91(99.2%CI: 0.69~1.18), PFS 风险比为 1.66(95%CI: 1.37~2.01); 帕博利珠单抗联合化疗组相比化疗疗效改善没有明显优势, OS 风险比为 0.85(95%CI: 0.70~1.03); PFS 风险比为 0.84(95%CI: 0.70~1.02)。但在安全性方面, 帕博利珠单抗相对于化疗均表现出较好的安全性。帕博利珠单抗单药在晚期胃/胃食管结合部腺癌的研究结果为阴性, 其研究策略、方案设计、统计分析、后续布局等均值得进一步讨论和思考。

关键词: 帕博利珠单抗; 胃腺癌; 胃食管结合部腺癌; 临床试验; 阴性结果

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2022)07-0614-010

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.07.B016

Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Advanced Gastric Adenocarcinoma and Adenocarcinoma at the Gastroesophageal Junction: Interpretation of Negative Results in Keynote-061/062 Study

LI Meng-ya¹, ZHOU Jia-wei², ZHONG Zi-hang², LI Wei¹

The CSCO Statistical Expert Committee Keynote Group

(1. Department of Medical Statistics, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College/National Center for Cardiovascular Diseases, Beijing 102308, China; 2. School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

Abstract: Two global multicenter, randomized controlled, phase III studies (Keynote 061 and Keynote 062) exploring the clinical efficacy and safety of pembrolizumab in PD-L1 positive advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma patients ended in failure, leading the US Food and Drug Administration to withdraw Keytruda for this indication. The sample sizes of the two studies were 592 and 763 subjects, respectively, and the primary endpoint was overall survival(OS). The results showed that the median overall survival was 9.1 months and 8.3 months, respectively for pembrolizumab alone versus paclitaxel as second-line therapy (HR=0.82, 95%CI: 0.66~1.03; $P=0.042$) and median progression-free survival was 1.5 months for pembrolizumab and 4.1 months for paclitaxel (HR=1.27, 95%CI: 1.03~1.57) in CPS1 patients; the OS of pembrolizumab was non-inferior to chemotherapy as first-line treatment (CPS1), with HR=0.91 (99.2%CI: 0.69~1.18), whereas, for PFS the HR was 1.66 (95%CI: 1.37~2.01). Pembrolizumab in combination with chemotherapy had no significant improvement over chemotherapy (OS: HR=0.85, 95%CI: 0.70~1.03; PFS: HR=0.84, 95%CI: 0.70~1.02). But pembrolizumab showed better safety than chemotherapy. Although the research results of advanced gastric/gastroesophageal junction carcinoma is negative, its research strategy, protocol design, statistical analysis and subsequent layout are worthy of further discussion and consideration.

Subject words: pembrolizumab; gastric adenocarcinoma; gastroesophageal junction adenocarcinoma; clinical trials; negative result

通信作者: 李卫, E-mail: liwei@mrbc-nccd.com

收稿日期: 2022-07-10

2022年2月4日,美国食品药品监督管理局(FDA)官网显示撤销Keytruda(帕博利珠单抗,Pembrolizumab)的一项加速批准适应证:用于晚期细胞程序性死亡配体-1(PD-L1)表达阳性(CPS \geq 1,记为CPS1)、既往接受两种或以上治疗(包括含氟嘧啶和铂化疗)或(如适用)人表皮生长因子受体2(HER2)靶向治疗后疾病进展的复发性、局部晚期或转移性胃或者胃食管结合部腺癌患者的治疗。随后帕博利珠单抗说明书中也做了相应说明,由于帕博利珠单抗在该适应证上没有满足美国FDA关于加速批准新药上市后评价要求,在基于II期临床试验Keynote-059的客观缓解率(objective response rate, ORR)疗效获批后开展的两项III期研究Keynote-061/062均以失败告终^[1-2]。本文将从研究背景与目的、设计、研究结果和阴性结果讨论四个方面对这两项研究进行解读。

1 研究背景与目的

在中国、亚洲乃至全球,胃/食管癌都是发病率与死亡率较高的恶性肿瘤,其治疗方法有限,预后较差,仅有约10%~15%转移患者能获2年以上生存^[3-4]。近年来多个靶向治疗药物如曲妥珠单抗和雷莫卢单抗获批用于HER2阳性胃癌患者的二线治疗,但对延长总生存期十分有限^[5]。在晚期胃癌不容乐观的治疗现状下,Keynote-012(Ib期)研究^[6]初步显示帕博利珠单抗在PD-L1阳性(CPS1)复发或转移的胃/胃食管结合部腺癌患者中潜在的抗肿瘤活性和可控的安全性:在32例接受免疫治疗后有至少一次肿瘤评估的患者中,17例(53%)出现肿瘤病灶消退;36例可评价疗效的患者中,8例(22%)已确认疾病部分缓解。后续的Keynote-059^[7]是一项全球多中心、II期试验,纳入259例晚期不可切除的、复发的胃/胃食管结合部腺癌患者接受帕博利珠单抗治疗,同样呈现出抗肿瘤活性和可控的安全性,全人群中ORR为11.6%,PD-L1阳性(CPS1)患者中ORR为15.5%,三线治疗的患者中ORR为22.7%。基于以上研究结果,FDA加速批准帕博利珠单抗用于复发性局部晚期或转移性胃/胃食管结合部腺癌PD-L1阳性(CPS1)的患者^[8]。另外,在Keynote-059队列研究中^[9],帕博利珠单抗联合顺铂和氟尿嘧啶方案被用于

初治转移性胃癌患者,25例患者ORR为60%(95%CI:38.7%~78.9%),PD-L1阳性患者(CPS1)ORR为73%(95%CI:41.3%~89.0%)。基于前期良好结果,开展了帕博利珠单抗单药对比紫杉醇二线治疗PD-L1阳性晚期胃/胃食管结合部腺癌的Keynote-061研究^[1],以及帕博利珠单抗作为单药、联合化疗以及单独化疗一线治疗PD-L1阳性胃/胃食管结合部腺癌的Keynote-062研究^[10]。



李梦雅(统计解读)

2 研究设计

2.1 Keynote-061 研究设计及对象

Keynote-061是一项全球多中心、随机对照、开放标签的III期临床试验,在欧洲、北美洲、大洋洲、亚洲等地区的30个国家148个研究中心开展。符合条件的晚期胃/胃食管结合部腺癌患者按照1:1比例随机分配至帕博利珠单抗(静脉给药,每3周1次,每次200mg)或紫杉醇(静脉给药,每4周的第1、8、15天给药1次,每次80mg/m²)二线治疗。

入组标准主要包括:①18岁及以上;②经组织学或细胞学证实为局部进展且无法手术或者转移性胃或胃食管结合部腺癌;③基于实体肿瘤疗效评价标准1.1版(RECIST v1.1)评估标准,具有至少一个可测量病灶;④含铂/氟嘧啶一线治疗进展;⑤美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状态为0或1分;⑥可用于PD-L1分析的肿瘤组织样本;⑦足够的器官功能状态等;⑧HER2阴性或HER2阳性受试者经曲妥珠单抗治疗进展。排除标准主要包括:①鳞状细胞癌或未分化胃癌;②既往接受过细胞程序性死亡受体-1(PD-1)、PD-L1、PD-L2抑制剂;③需要全身治疗的活动性免疫疾病;④存在免疫缺陷或正在接受免疫抑制治疗;⑤对紫杉醇或紫杉醇制剂中使用的任何成分过敏或者禁忌证等。在前489例受试者入组以后,独立的数据监查委员会(IDMC)根据早期疗效结果,建议仅纳入PD-L1阳性(CPS1)人群。

Keynote-061试验采用分层区组随机化(1:1),区



周佳薇
(Keynote-061 解读)

组长长度为 4。前 125 例患者按照地区、ECOG 状态评分进行分层；方案修订后, 467 例患者按照地区、一线治疗进展时间(是否大于 6 个月)和 PD-L1 表达状态(CPS 是否大于 1)进行分层。改变分层因素是因为一线治疗进展时间和 PD-L1 表达状态是预测

二线胃癌治疗疗效的指

2.2 Keynote-062 研究设计及对象

Keynote-062 研究是一项全球多中心、随机、阳性对照、部分盲态 III 期临床试验, 在 29 个国家 200 个研究中心开展。受试者按 1:1:1 被随机分入治疗组 1(帕博利珠单抗), 治疗组 2(帕博利珠单抗+化疗)和治疗组 3(安慰剂+化疗), 由于治疗组 1 仅采用单药治疗, 故无法设盲, 仅对治疗组 2 和治疗组 3 设盲。

Keynote-062 纳入排除标准与 Keynote-061 基本一致, 但 Keynote-062 为一线治疗研究, 要求受试者既往未经治疗且 PD-L1 阳性(CPS1), HER2 阴性人群。

将地区、疾病状态(局部晚期不可切除或转移癌)、氟尿嘧啶治疗(5-FU 或卡培他滨)作为分层因素。

2.3 评估与随访

持续治疗 35 个给药周期(约 24 个月), 或直到疾病进展、发生无法耐受的毒性反应、医生决定或患者撤回同意。每 6 周进行一次影像学检查, 并经独立的中心影像实验室对疗效进行评估(RECIST v1.1)。收集整个治疗过程和治疗后 30 d 内的不良事件, 90 d 内严重不良事件和免疫相关不良事件, 并根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 4.0 版本进行分级。

2.4 终点指标

Keynote-061 主要终点指标为 PD-L1 阳性(CPS1)人群的总生存期(OS)和独立中心影像实验室评估的无进展生存期(PFS)(RECIST v1.1)。次要终点指标为全人群的 PFS 和 OS; PD-L1 阳性(CPS1)人群和全人群的客观缓解率(ORR)和缓解持续时间(DOR); PD-L1 阳性(CPS1)人群和全人群的肿瘤进展时间, 均经独立的中心影像实验室和研究者评

估。健康相关生活质量(EORTC QLQ-C30、QLQ-STO22 和 EQ-5D)评估和全人群安全性评估。

Keynote-062 主要终点指标为 PD-L1 阳性(CPS1)人群独立的中心影像实验室评估的 PFS(RECIST v1.1)和 OS 以及 PD-L1 阳性(CPS10)的 OS。次要疗效指标为 PD-L1 阳性(CPS1)的受试者经中心影像实验室评估 ORR 和 DOR, 帕博利珠单抗组使用中心影像实验室评估的 PFS(RECIST v1.1), 评估健康相关生活质量和药物的安全性与耐受性。

2.5 检验假设

Keynote-061 构建了 4 个假设, 包括: 两个主要假设: PD-L1 阳性(CPS1)受试者中, 帕博利珠单抗的 PFS 或 OS 的优势; 两个次要假设: 所有受试者中, 帕博利珠单抗的 PFS 或 OS 的优势。

Keynote-062 构建了 6 个检验假设, 包括: H1: 帕博利珠单抗联合化疗的独立的中心影像实验室评估 PFS 疗效优于化疗; H2: PD-L1 阳性(CPS1)受试者中, 帕博利珠单抗联合化疗的 OS 疗效优于单纯化疗; H3: PD-L1 阳性(CPS10)受试者中, 帕博利珠单抗联合化疗的 OS 疗效优于单纯化疗; H4: PD-L1 阳性(CPS1)受试者中, 帕博利珠单抗的 OS 疗效非劣于单纯化疗, HR 的非劣效界值为 1.2; H5: PD-L1 阳性(CPS1)受试者中, 帕博利珠单抗的 OS 疗效优于单纯化疗; H6: PD-L1 阳性(CPS10)受试者中, 帕博利珠单抗的 OS 疗效优于单纯化疗。

2.6 研究方案修订

Keynote-061 主要修订纳入排除标准和随机化分层因素。

Keynote-062 自 2015 年 5 月 5 日制定了原始方案后至 2019 年 1 月 8 日共进行 12 次修订。其中第 3 版明确入组局部晚期腺癌患者仅包括无法切除的患者; 第 5 版将入组标准中“首次给药前 10 d ECOG 状态为 0 或 1 分”缩短为“前 3 d”; 第 6 版基于已发表的免疫肿瘤治疗数据, 在主要检验假设中删除帕博利珠单抗组与化疗组 PFS 疗效的比较, 并增加基于 OS 评价帕博利珠单抗组非劣于化疗组的假设, 次要检验假设中增加帕博利珠单抗+化疗组与化疗组 ORR 的比较, 删除基于研究者评价的 PFS(RECIST v1.1)和独立的中心影像实验室评估的 PFS(ir-RECIST v1.1)疗效评价的目的, 此外研究方案还修改评价达成主要目的的标准; 第 8 版方案, 考虑到潜在的

延迟效应对 OS 的影响,更新了期中分析和最终分析的时间,以在最终分析前有足够的随访时长并增加额外的期中分析,且对相关的 α 传递策略进行修改;第 10 版方案中,基于 Keynote-061 研究结果显示 PD-L1 表达水平越高帕博利珠单抗的 OS 疗效越好,故在研究中增加主要假设 H3:在 PD-L1(CPS10)的受试者帕博利珠单抗联合化疗与单纯化疗 OS 的比较,主要假设 H6:在 PD-L1(CPS10)受试者中帕博利珠单抗与单纯化疗 OS 的比较。

2.7 统计分析计划

2.7.1 统计分析方法

对于生存数据,OS、PFS 和 DOR 采用 Kaplan-Meier 方法估计中位生存时间及 95% 置信区间(CI),采用分层 Log-rank 检验比较组间差异,分层 Cox 比例风险模型和 Efron 并列值处理法(Efron's tie handling method)分析风险比和 95%CI,对于二分类数据,ORR 采用根据样本量进行分层加权的 Mittinen & Nurminen 方法比较组间差异。

2.7.2 样本量计算

2.7.2.1 Keynote-061 样本量

分别基于 PD-L1 阳性(CPS1)患者 PFS 和 OS 估计样本量,参考 RAINBOW 研究预估对照组(紫杉醇)中位 PFS 和 OS 分别为 3 个月、7.5 个月,两组 HR 分别为 0.5(0.6)、0.67(0.7),入组周期为 14 个月,年化脱落率分别为 5%、2%,I 类错误水平分别为 0.35%、2.15%,则 360 例受试者可以达到 99%(97%)和 91%(85%)的检验效能,统计分析时预计发生 320 个 PFS 事件和 290 个 OS 事件。

考虑到 PD-L1 阳性人群占比,计划入组 720 例受试者,包括 360 例 PD-L1 阳性(CPS1)受试者和 360 例 PD-L1 阴性受试者。根据 IDMC 的建议,于 2016 年 3 月 20 日后,仅入组 PD-L1 阳性受试者,已入组的受试者均继续研究,于 2016 年 7 月 27 日完成入组。

2.7.2.2 Keynote-062 样本量

计划入组样本量约为 750 例受试者。

(1)针对 PFS[(PD-L1 阳性(CPS1)人群](H1):该研究在 $\alpha=0.10%$ (单侧)时检测到 HR=0.65(帕博利珠单抗联合化疗 vs 化疗)的检验效能约为 91%。

(2)针对 OS[(PD-L1 阳性(CPS1)人群](H2):该研究在 $\alpha=1.25%$ (单侧)时检测到 HR=0.70(派

姆单抗联合化疗 vs 化疗)的检验效能约为 91%。

(3)针对 OS[(PD-L1 阳性(CPS10)人群](H3):该研究在 $\alpha=0.75%$ (单侧)时检测到 HR=0.58(0.60)(帕博利珠单抗联合化疗 vs 化疗)的检验效能约为 80%(73%)。

(4)对于单药治疗与化疗 OS[(PD-L1 阳性(CPS1)

人群]的比较,如果 HR=0.8,在 $\alpha=0.40%$ (单侧)时建立帕博利珠单抗与化疗的非劣效性(H4)检验效能约 89%(非劣效界值=1.2),在 $\alpha=0.40%$ (单侧)时检测 HR=0.70 的检验效能约 82%(优效检验,H5)。

(5)对于 OS [(PD-L1 阳性(CPS1)人群](H6),在 $\alpha=0.75%$ (单侧)时 HR=0.58(0.63)(帕博利珠单抗治疗 vs 化疗)的检验效能约为 80%(63%)。

2.7.3 α 分配与回收

Keynote-061 试验中包括两个共同主要终点,PD-L1 阳性(CPS1)人群的 OS 和 PFS,总的 I 类错误为单侧 2.5%,其中单侧 0.35%分给 PFS,单侧 2.15%分给 OS,若 PFS 具有统计学意义[先 PD-L1 阳性(CPS1),再全人群],则将 α 传递给 OS(Figure 1)。

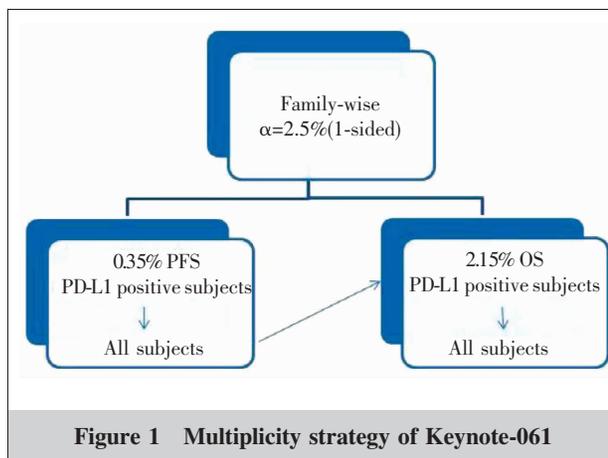


Figure 1 Multiplicity strategy of Keynote-061

Keynote-062 试验包括 6 个主要假设和 1 个次要假设,涉及 2 个主要终点(PFS,OS)和 1 个次要终点(ORR),计划共进行三次分析,根据随机化后的自然时间和 PD-L1 阳性(CPS1)人群中发生的 OS 事件数共同决定每次分析时间。

采用 Hwang-Shih-DeCani α 消耗函数计算每次



仲子航
(Keynote-062 解读)



李 卫 (统计解读)

期中分析的疗效阈值,对于假设 H1、H2、H3、H5、H6, HSD α 消耗函数中取 $\gamma=-4$, 对于 H4, HSD α 消耗函数中取 $\gamma=-15$ 。对于 H2, 真实的疗效阈值和 α 检验水准将由实际期中分析时观察到的事件数来决定; 而对于 H1、H3、H4、H5、H6, 在消耗函数中用于计算阈值的时间取真实和预设的信息时间的最小值。

研究采用 Mauer 和 Bretz 提出的图像方法^[1]来实现 I 类错误回收, 如果拒绝了某个原假设, 则指向该假设的箭头将被移除, 同时分配给该原假设的 α 将被重新分配给其他假设。对于各检验假设最初 α 分配情况为: H1 为 0.1%, H2 为 1.25%, H3 为 0.75%, H4 为 0.4%, H7 为 0, 从而保证总 I 类错误在单侧 2.5%。首先对前 4 个假设同时进行检验, 拒绝相应的假设后才会对剩下的假设继续检验。对于 PFS, 仅在 PD-L1 阳性(CPS1)人群中以 $\alpha=0.001$ 的检验水准进行疗效检验, 如果不拒绝 H1, 则消耗当前 α ; 若拒绝 H1, 则可回收当前的 α , 按照指定的权重将其分配给 H2 和 H7。对于 OS, 在 PD-L1 阳性(CPS1)人群进行疗效检验(H2), 若仅其 PFS 未显示出疗效, 则以检验水准 0.012 5 进行检验, 否则将回收相应的 α ; 而在 PD-L1 阳性(CPS10)人群中以检验水准 0.007 5

来进行检验(H3), 若不拒绝 H3, 则消耗当前 α ; 若拒绝 H3, 则可回收当前的 α , 并将其分配给 H6(Figure 2)。

3 研究结果

3.1 Keynote-061 结果

从 2015 年 6 月 4 日至 2016 年 7 月 26 日, 在 30 个国家 148 个中心筛选 983 例患者, 入组并随机化 592 例受试者(其中: 帕博利珠单抗组 296 例, 紫杉醇组 296 例), 各组中 PD-L1 阳性(CPS1)患者分别为 196(66.2%)和 199(67.2%)例。

研究结束时, 共发生 388 例(65.5%)死亡。PD-L1 阳性(CPS1)人群中发生死亡事件 326 例, 帕博利珠单抗治疗组死亡人数 151 例(77%), 紫杉醇组死亡人数 175 例(88%), 两组中位 OS 分别为 9.1 个月(95%CI: 6.2~10.7)和 8.3 个月(95%CI: 7.6~9.0), 两组 HR 为 0.82(95%CI: 0.66~1.03), 单侧 $P=0.042$ 。PD-L1 阳性(CPS1)的人群中, 发生疾病进展或死亡事件 361 例(61.0%), 其中帕博利珠单抗组 177 例(90%), 紫杉醇组 184 例(94%), 中位 PFS 分别为 1.5 个月(95%CI: 1.4~2.0)和 4.1 个月(95%CI: 3.1~4.2), 两组 PFS 的 HR 为 1.27(95%CI: 1.03~1.57)。在 PD-L1 阳性(CPS1)<1 人群, PFS 的 HR 为 2.05(95%CI: 1.50~2.79)(Figure 3)。

3.2 Keynote-062 结果

从 2015 年 9 月 18 日至 2017 年 5 月 26 日, 在 29 个国家 200 个中心入组 763 例受试者, 随机分到帕博利珠单抗单药组 256 例, 帕博利珠单抗联合化疗组 257 例, 单独化疗组 250 例。截至 2019 年 3 月 26 日, 中位随访时间为 29.4 个月(IQR: 22.0~41.3)。

帕博利珠单抗组 vs 化疗组: 在 PD-L1 阳性(CPS1)患者中, 两组 OS 获益相当; 在 PD-L1 阳性(CPS10)患者中, 帕博利珠单抗组 OS 获益从数值上来看优于化疗组, 但限于 α 回收规则, 该假设未进行统计学检验。

OS 分析显示(Figure 4), 在 PD-L1 阳性(CPS1)患者中, 帕博

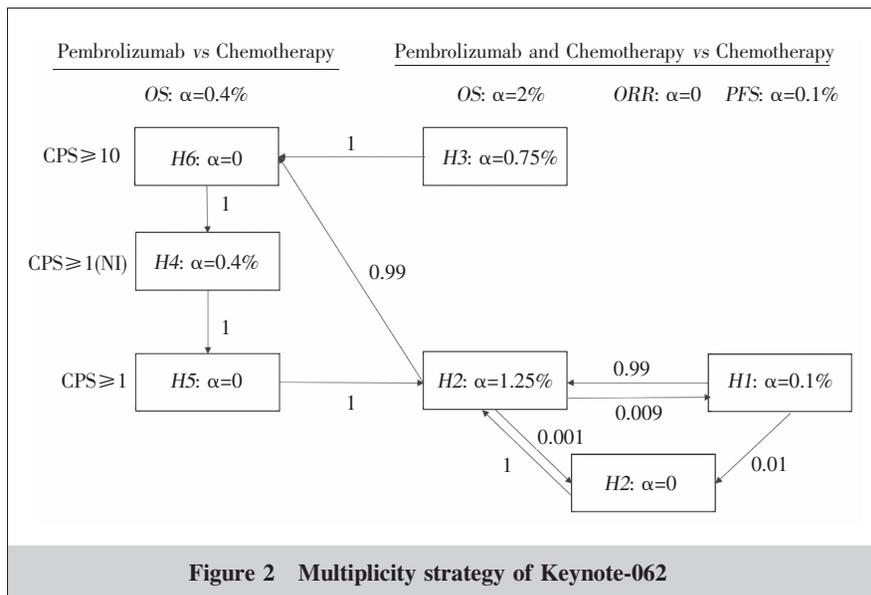


Figure 2 Multiplicity strategy of Keynote-062

利珠单抗与化疗两组 OS 分别为 10.6 个月和 11.1 个月,HR 为 0.91,99.2%CI 上限为 1.18,小于预先设定的非劣效界值 1.2,帕博利珠单抗与化疗比较非劣效成立。在 PD-L1 阳性(CPS10)患者中,帕博利珠单抗相比化疗能够带来有临床意义的 OS 改善,两组中位 OS 分别为 17.4 个月和 10.8 个月,HR 为 0.69

(95%CI:0.49~0.97)。PFS 分析显示,在 PD-L1 阳性(CPS1)的患者中,帕博利珠单抗组和化疗组的中位 PFS 分别为 2.0 个月和 6.4 个月,HR 为 1.66(95%CI: 1.37~2.01);在 PD-L1 阳性(CPS10)的患者中,帕博利珠单抗组和化疗组的中位 PFS 分别为 2.9 个月和 6.1 个月,HR 为 1.10(95%CI:0.79~1.51)。

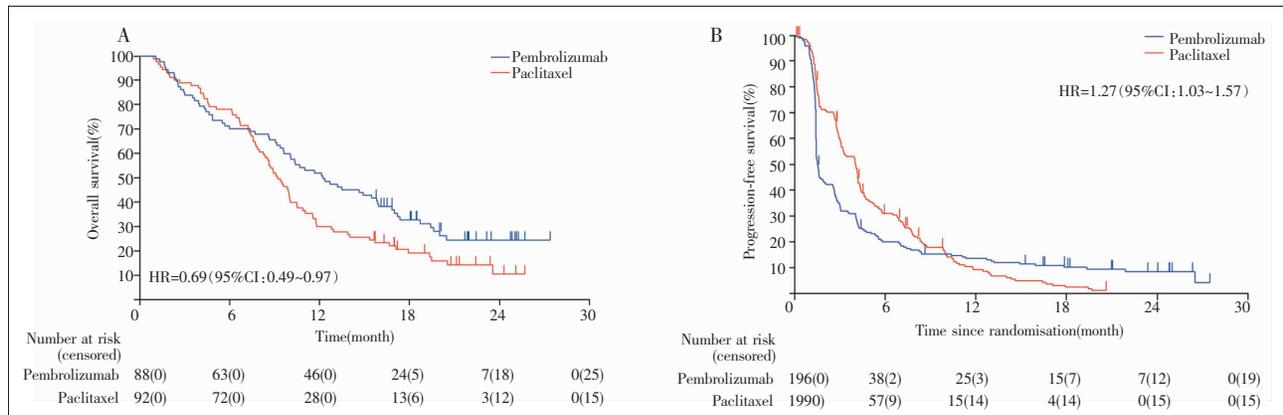


Figure 3 Kaplan-Meier analysis of overall survival (A) and progression-free survival (B) in Keynote-061^[1]

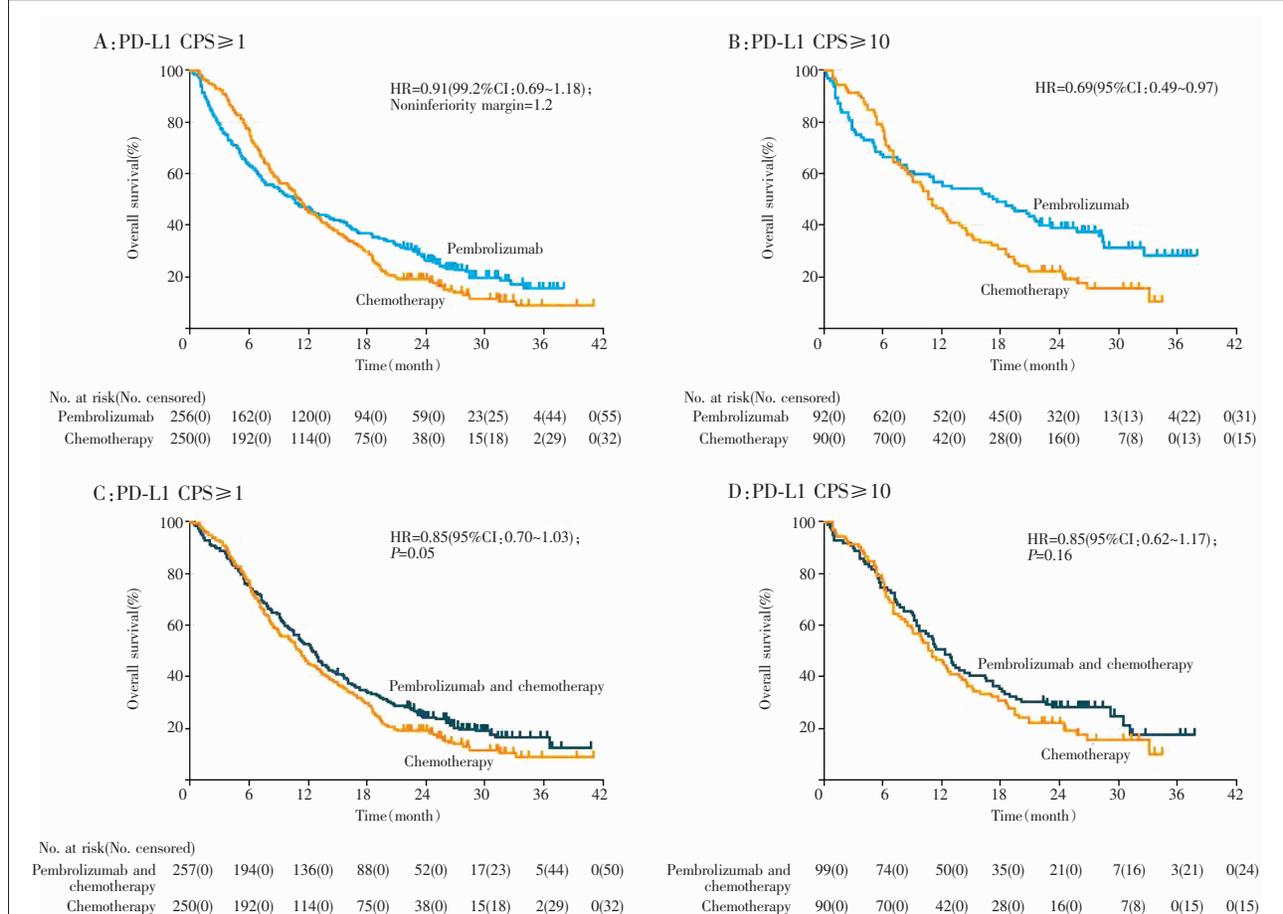


Figure 4 Kaplan-Meier analysis of overall survival according to PD-L1 CPS Keynote-062

帕博利珠单抗+化疗组 vs 化疗组:在 PD-L1 阳性(CPS1)和 PD-L1 阳性(CPS10)患者中,帕博利珠单抗+化疗组相比化疗组未显著性改善 OS。

OS 分析显示(Figure 4),在 PD-L1 阳性(CPS1)患者中,两组中位 OS 分别为 12.5 个月和 11.1 个月,HR 为 0.85(95%CI:0.70~1.03);在 PD-L1 阳性(CPS10)患者中,两组中位 OS 分别为 12.3 个月和 10.8 个月,HR 为 0.85(95%CI:0.62~1.17)。PFS 分析显示,在 PD-L1 阳性(CPS1)患者中,两组中位 PFS 分别为 6.9 个月和 6.4 个月,HR 为 0.84(95%CI:0.70~1.02);在 PD-L1 阳性(CPS10)患者中,两组中位 PFS 分别为 5.7 个月和 6.1 个月,HR 为 0.73(95%CI:0.53~1.00)。

Keynote-061 与 Keynote-062 安全性结果显示,帕博利珠单抗单药治疗时,安全性优于化疗,帕博利珠单抗组联合化疗与化疗的安全性相当。

4 阴性结果讨论

Keynote-061 结果显示,帕博利珠单抗的安全性明显优于二线治疗药物紫杉醇,但没有显著性改善总生存期,无进展生存期和缓解率同样没有显著性改善。Keynote-062 结果显示,帕博利珠单抗或化疗能够给 PD-L1 阳性(CPS1)胃/胃食管结合部腺癌患者带来总生存期获益,帕博利珠单抗疗效非劣于单纯化疗达临床终点;但其联合化疗对比化疗,无论是在 PD-L1 阳性(CPS1)还是 PD-L1 阳性(CPS10)的患者中均未明显改善总生存期和无进展生存期,两组差异并无统计学意义。从以上 2 项帕博利珠单抗研究结果来看,均未达到主要研究目的,为胃癌免疫治疗蒙上一层阴影。我们将从以下几个方面讨论导致阴性结果潜在可能性。

4.1 研究人群及倚偏

目前文献中报道的免疫抑制剂治疗人群筛选指标主要包括 PD-L1 表达水平、微卫星不稳定性水平、肿瘤突变负荷等,但尚且缺乏精准的筛选标准^[9]。上述 2 项研究均将 PD-L1 CPS 大于 1%作为主要研究人群,首先该界值可能对疗效造成一定影响,Check-Mate-649 研究显示纳武利尤单抗联合化疗对比单纯化疗在 OS 有明显获益,但该研究中 PD-L1 阳性(CPS5)患者比例高达 60%,高于既往研究报道的

40%~50%^[12]。Keynote-061 长期随访结果揭示,PD-L1 阳性(CPS5)患者 OS 的 HR 为 0.72(95%CI:0.53~0.99);其次对于 CPS 检测质量控制也存在一些质疑,尤其是胃癌的生物标志物评估,有研究者对 Keynote-012 研究中 35 例 PD-L1 阳性(CPS1)的活检标本进行复测,其中 8 例结果为阴性,这种偏差可能由于治疗后 PD-L1 表达出现了动态变化,也可能是检测方法的不稳定性,所以病理学界仍需对 PD-L1 检测方法达到进一步共识。在 Keynote-059/061/062 三项研究中微卫星不稳定性高(MSI-H)的晚期或转移性胃食管结合癌患者中,帕博利珠单抗或联合化疗比单独化疗有更显著的疗效^[10]。另外在 Keynote-061 研究中,ECOG 评分为 0 的患者两组 OS 分别为 12.3 个月(95%CI:9.7~15.9)、9.3 个月(95%CI:8.3~10.5),HR 为 0.69(95%CI:0.49~0.97);与 ECOG 评分为 1 分的患者(HR=0.98,95%CI:0.73~1.32)相比,使用帕博利珠单抗的相对化疗效果更明显^[1]。另外从 Keynote-062 事后的亚组分析来看,帕博利珠单抗在亚洲患者中似乎有更高的生存获益,在 PD-L1 阳性(CPS10)患者中突显了地理差异,亚洲患者的获益是北美、欧洲和澳大利亚患者的 2 倍(HR 分别为 0.40 和 0.83),目前正进一步分析影响亚洲和非亚洲患者结局的因素。因此,在进行研究设计时,入排标准的定义至关重要。

4.2 方案设计及修订

Keynote-061 研究的局限性:其一是开放性设计,此设计可能造成单纯化疗组比免疫治疗组随机但未接受治疗的患者数更多,并且该组患者在疾病进展后可能继续接受其他药物治疗,从而影响两组 OS 疗效相对差异。目前有针对后续交叉治疗的统计处理方法,包括保秩结构失效时间模型(RPSFTM)、逆概率截尾加权方法(IPCW)、两阶段估计法(TSE)、半竞争风险模型来构建统计量^[13-14],采用此类统计方法对转组的影响进行校正会提高整体试验的检验效能。

Keynote-061 研究在 21%患者入组后,方案修订了分层因素,从最初的地理区域和 ECOG 评分两个分层因素,调整为地理区域、一线治疗疾病进展时间(<6 个月 vs ≥6 个月),以及 PD-L1 表达状态(CPS≥1 vs CPS<1),该调整因为一线治疗进展时间和 PD-L1 表达状态是预测二线胃癌治疗疗效的指

标,对长期预后造成影响。因此,在试验过程中进行调整有可能导致结果的偏倚。

Keynote-062 研究根据外部研究及 061 的结果对方案进行了多次修订,包括:①将帕博利珠单抗 vs 化疗组的主要研究终点从 PFS 改为 OS,并增加了非劣效假设;②考虑到潜在的延迟效应,适应性调整期中分析时间,延长整个试验随访周期。多次方案调整为能够获得一个令人满意的结果,但效果差强人意,仅在 PD-L1 阳性(CPS1)的人群中基于 OS 得到了单药非劣于化疗组的结论。如果将入组标准限制在 PD-L1 阳性(CPS10)的人群,Keynote-061 的结果已经初步显示潜在疗效,其 HR 为 0.64(95% CI:0.41~1.02),而在 Keynote-062 中,该亚组人群的 HR 为 0.69(95% CI:0.49~0.97),横向比较纳武利尤单抗,其在 PD-L1 阳性(CPS5)的人群中获得显著性疗效。故认为,基于外部试验来修改方案的同时也可以考虑适当修改入组人群。此外,在分析过程中,潜在延迟效应的处理,不仅限于延长随访时间,还可采用更有效的统计方法,如加权 Log-rank 检验等以提高检验效能。

4.3 α 分配、统计分析方法

Keynote-061 和 Keynote-062 均出现了 Kaplan-Meier 曲线的交叉,以 Keynote-061 为例:紫杉醇组 OS 的 Kaplan-Meier 曲线在随机分组后的前 8 个月优于帕博利珠单抗组,8 个月时两组生存曲线交叉,之后两组生存曲线持续分离,且帕博利珠单抗组优于紫杉醇组。由于免疫诱导抗肿瘤治疗需要诱导时间,但在肿瘤发生缓解或稳定后则可具有长期获益,这与 PD-1/PD-L1 在其他瘤种研究中观察到的生存曲线交叉类似。考虑到免疫治疗获益存在延迟效应不满足比例风险假设,故需要使用其他统计方法,如加权 Log-rank 检验、Maxcombo、限制性平均生存时间 RMST、及时依协变量等方法来替代传统方法以增加检验效能。对于 Keynote-061 试验,一项事后加权 Log-rank 检验通过将更多事件的权重放在生存曲线交叉的时间段,而分配相对较少的权重在早期和后期,基于此最终的 P 值为 0.009(单侧)。

Keynote-061 和 Keynote-062 均进行了 α 分配和回收,以 Keynote-062 研究为例:该研究涉及到多臂多终点,通常认为联合治疗的疗效更好,故该研究设计时将更多的 α (0.75%+1.25%+0.1%=2.1%) 分配给

联合治疗疗效的各个假设(H1,H2,H3)。但结果表明,在 PD-L1 阳性(CPS1)的人群中,免疫联合化疗比单用免疫药物的中位生存时间反而缩短。有研究者解释其原因可能是持续化疗对患者的免疫功能造成损伤,导致患者生活质量降低,生存时间缩短。因此,我们假设在设计阶段调整 α 分配和检验顺序,或许能够在单药上做出更令人满意的结果。

4.4 分析策略:疗效指标相关性

从帕博利珠单抗早期单臂研究 Keynote-012 和 Keynote-059 观察到较为可观的客观缓解率,但扩大到以长期预后为主要终点的 III 期随机对照研究,结果却不容乐观。有研究者探索在实体瘤患者中 PD-1/PD-L1 免疫治疗的 Δ ORR(两治疗组 ORR 之差)与 OS 或 PFS 之间的相关性显示, Δ ORR 与 OS(HR)在 ITT 人群中相关系数仅为 -0.63,PD-L1 阳性人群中为 -0.53,加权校正的 $R^2 < 0.4$,反而 Δ ORR 与 PFS(HR)相关性较高,在两个人群均可达到 -0.79^[15]。在胃/食管癌适应证中,免疫治疗的早期 ORR 与长期预后终点之间的相关性还不明确,需要进一步研究。因此,应当慎重看待此适应证中早期临床试验结果。

4.5 与同期研究对比

奠定免疫治疗在胃癌上的应用基于 3 个关键研究:ATTRACTION-02、CheckMate-032 和 Keynote-059 研究均呈现了较为乐观的疗效。基于 ATTRACTION-02^[16] III 期临床试验结果,纳武利尤单抗组患者的 OS 显著性优于安慰剂组治疗的患者,HR 为 0.63(95% CI:0.51~0.78, $P < 0.001$),日本率先批准了纳武利尤单抗用于化疗后进展的、不可切除的晚期或复发性胃癌治疗。CheckMate-032 研究^[17]纳入 150 例经治晚期或复发性胃/胃食管结合部/食管癌患者分别接受纳武利尤单抗单药(3 mg/kg),纳武利尤单抗(1 mg/kg)联合伊匹单抗(3 mg/kg),以及纳武利尤单抗(3 mg/kg)联合伊匹单抗(1 mg/kg),ORR 分别为 12%(95% CI:5%~23%)、24%(95% CI:13%~39%) 和 8%(95% CI:2%~19%),mOS 分别为 6.2 个月、6.9 个月和 4.8 个月。另外 CheckMate-649 研究是迄今为止在胃/食管癌领域开展规模最大的临床研究,共纳入 2 032 例患者探索纳武利尤单抗联合化疗、单纯化疗和纳武利尤单抗联合伊匹单抗在 HER2 阴性的晚期胃/胃食管结合部/食管腺癌中一线治疗的疗效,在 PD-L1 阳性(CPS5)患者中,纳武利尤单抗联合化疗对比单

纯化疗 OS 的 HR=0.71 (98.4% CI:0.59~0.86), PFS 的 HR=0.68 (94% CI:0.56~0.81)^[18], PD-L1 阳性 (CPS1) 患者 OS 和 PFS 风险比分别为 0.80 和 0.77, 组间差异逐渐降低。

4.6 后续研究布局

对于默沙东的帕博利珠单抗来讲, 虽然 Keynote-061、Keynote-062 临床试验暂无法支持其完成胃癌一线、二线疗法的拓展, 但是帕博利珠单抗在胃癌适应证上仍有多个关键临床试验值得关注 (Table 1)^[1,2,6,19-24]。考虑到化疗联合免疫治疗有更高的客观缓解率, 将这一策略用于胃癌的围手术期治疗, 尤其是降期转化治疗, 可能会更有前景。此外, Keynote-062 中顺铂剂量为 80 mg/m², 但是越来越多研究者认为, 联合免疫治疗时化疗药物不宜过强, 以减少对免疫治疗的负面效应。

5 结论

帕博利珠单抗(或联合化疗)对比化疗一线二线治疗晚期胃/胃食管结合部腺癌患者没有显著性改善 OS 和 PFS, 虽然呈现阴性结果, 但大量研究表明, 免疫治疗相对化疗表现出良好的安全性结果。未来或许可以在精准治疗(人群选择)、试验设计、统计分析方法(α 分配、交叉转组、统计模型)、研发策略布局等方面进行更多的思考和尝试, 以避免因为研究设计的缺陷影响或延迟有效药物进入临床。

参考文献:

- [1] Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10142): 123-133.
- [2] Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10): 1571-1580.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [4] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [5] 张雪, 吕忠船, 免疫检查点抑制剂在胃癌中的研究进展 [J]. *癌症进展*, 2021, 19(24): 2500-2504.
Zhang X, Lv ZC. Immune checkpoint inhibitors in gastric cancer: a review [J]. *Cancer Progress*, 2021, 19(24): 2500-2504.
- [6] Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 717-726.
- [7] Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase

Table 1 Clinical trial of pembrolizumab conducted for gastric cancer and related indications

Clinical trial	NCT number	Indication	Treatment	Progress
Keynote-012	NCT01848834		Pembrolizumab	
Keynote-059	NCT02335411	Third-line	Cohort 1: Pembrolizumab Cohort 2: Pembrolizumab+Chemotherapy Cohort 3: Pembrolizumab(Initial treatment)	Approved
Keynote-061	NCT02370498	Second-line	Pembrolizumab vs Paclitaxel	Failed
Keynote-062	NCT02494583	First-line	Pembrolizumab vs Pembrolizumab+ Chemotherapy vs Placebo+Chemotherapy	Failed
Keynote-063	NCT03019588	Second-line	Pembrolizumab vs Paclitaxel	2017/02/16—2021/06/29
Keynote-811	NCT03615326	HER2 positive first-line	Pembrolizumab+Trastuzumab+Chemotherapy vs Placebo+Trastuzumab+Chemotherapy	2018/10/05—now
Keynote-585	NCT03221426	Neoadjuvant/ Adjuvant therapy	Pembrolizumab+Chemotherapy(XP or FP) vs Placebo+Chemotherapy(XP or FP)	2017/10/09—now
Keynote-859	NCT03675737	HER2 negative first-line	Pembrolizumab+Chemotherapy vs Placebo+ Chemotherapy	2018/11/08—now

Notes: XP: Capecitabine combined with cisplatin; FP: Fluorouracil plus cisplatin

- II nonrandomized KEYNOTE-059 study[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4): 828–837.
- [8] 沈奥林, 胡世莲, 沈国栋. PD-1 /PD-L1 抗体治疗胃肠道癌症的研究进展[J]. *中国临床保健杂志*, 2020, 23(6): 855–859.
- Shen OL, Hu SL, Shen GD. Research progress of PD-1 /PD-L1 antibody in the treatment of gastrointestinal cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Health*, 2020, 23(6): 855–859.
- [9] 杨泽, 潘雪花, 李波, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂在胃癌中的研究现状[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2020, 27(3): 379–382.
- Yang Z, Pan X, Li B, et al. Research status of PD-1/PD-L1 inhibitor in gastric cancer[J]. *Chinese Journal of General Gynecology and Clinic*, 2020, 27(3): 379–382.
- [10] Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-High gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the Keynote-059, Keynote-061, and Keynote-062 clinical trials[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(6): 895–902.
- [11] Maurew W, Bretz F. Multiple testing in group sequential trials using graphical approaches[J]. *Statistics Biopharmaceutical Res*, 2013, 5(4): 311–320.
- [12] 沈绮雯, 王乐, 朱骥. 纳武单抗联合化疗与单纯化疗一线治疗晚期胃腺癌、胃食管结合部腺癌、食管腺癌患者的疗效对比——CheckMate 649 研究的解读[J]. *肿瘤学杂志*, 2022, 28(1): 74–80.
- Shen QW, Wang L, Zhu J. Nivolumab combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in first-line treatment of advanced gastric adenocarcinoma, gastroesophageal junction adenocarcinoma, and esophageal adenocarcinoma—an interpretation of CheckMate 649 study [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2022, 28(1): 74–80.
- [13] Sullivan TR, Latimer NR, Gray J, et al. Adjusting for treatment switching in oncology trials: a systematic review and recommendations for reporting [J]. *Value Health*, 2020, 23(3): 388–396.
- [14] Li LL, Tang SJ, Jiang LW. On an enhanced rank-preserving structural failure time model to handle treatment switch, crossover, and dropout[J]. *Stat Med*, 2017, 36(10): 1532–1547.
- [15] Ye J, Ji X, Dennis PA, et al. Relationship between progression-free survival, objective response rate, and overall survival in clinical trials of PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade: a meta-analysis[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 108(6): 1274–1288.
- [16] Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10111): 2461–2471.
- [17] Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28): 2836–2844.
- [18] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 27–40.
- [19] Chung HC, Kang YK, Chen Z, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (Keynote-063): a randomized, open-label, phase 3 trial in Asian patients [J]. *Cancer*, 2022, 128(5): 995–1003.
- [20] Hogner A, Moehler M. Immunotherapy in gastric cancer[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(3): 1559–1574.
- [21] Taberero J, Bang YJ, Van Cutsem E, et al. Keynote-859: a phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(22): 2847–2855.
- [22] Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The Keynote-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer[J]. *Nature*, 2021, 600(7890): 727–730.
- [23] Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): e180013.
- [24] Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS, et al. Keynote-585: phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer [J]. *Future Oncol*, 2019, 15(9): 943–952.

《肿瘤学杂志》稿约

《肿瘤学杂志》为面向全国肿瘤学术类科技期刊,中国科技核心期刊,中国科技论文统计源期刊,中国抗癌协会系列期刊,华东地区优秀期刊。《肿瘤学杂志》创刊于1995年(ISSN 1671-170X, CN 33-1266/R),由浙江省卫生健康委员会主管,中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)和浙江省抗癌协会联合主办,肿瘤学杂志社出版。月刊,大16开,80页,单价15元,全年180元,邮发代号:32-37。

《肿瘤学杂志》始终贯彻面向全国,服务于肿瘤学临床、科研、教学工作的办刊宗旨,及时报道我国肿瘤学研究领域的新技术、新成果和新进展。《肿瘤学杂志》公平、公正,择优录用稿件,好稿快发。设有研究解读、专题报道、基础·临床研究、综述、经验交流、短篇报道等栏目,主要刊登肿瘤临床与基础类学术论文,重点为常见恶性肿瘤诊治研究,以期指导临床实践和科研。

欢迎肿瘤基础理论研究、临床应用研究方面的论著和综述文稿,以及技术经验交流和病例报告等方面的稿件!

◆有关撰稿要求如下:

1. 文稿务必材料真实可靠,数据准确,论点清楚,论据充足,结论明确。文字通顺、准确、简练,重点突出,层次清楚。

2. 文题 简明扼要,避免使用缩略词和一般读者可能不熟悉的英文缩写等。

3. 作者与单位署名 署名的作者应当是参与论文选题和设计,或参与资料分析与论文写作,对论文有重大贡献者。作者顺序请根据对论文贡献情况自行排列,投稿提交后一般不得改动。在文章首页地脚处标注通信作者姓名与邮箱。对研究给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人可在文后给予志谢。注明全部作者的单位名称,所在省、市,邮政编码等。

4. 摘要与主题词 论著和综述均需附中英文摘要(Abstract)和中英文主题词(Subject words)。其中论著的摘要为结构式摘要,包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)、结论(Conclusion)4个部分。中文摘要300字左右,英文摘要务必与中文摘要一一对应翻译,英文摘要前加英文文题、作者姓名汉语拼音、单位英文全称、所在城市名及邮政编码。主题词要求3~8个,词间以“;”隔开。

5. 基金项目 文稿如获得研究基金资助,请在文章首页地脚处标示出项目类型及编号。

6. 国家标准或行业规范 (1)名词术语:医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。中西药名以最新版本《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》

(均由中国药典委员会编写)为准。确需使用商品名时应先注明其通用名称。文中尽量少用缩略语,必须使用时于首次出现处先表述其全称,然后括号注出中文缩略语或英文全称及其缩略语。基因符号应以斜体书写,以便于基因符号与其对应的蛋白符号相区分。(2)量和单位:应严格执行GB 3100~3102.1-13—1993《量和单位》中有关量、单位和符号的规定及其书写规则。量的符号通常是单个拉丁字母或希腊字母,用斜体排印(pH例外)。单位符号用正体排印,无数数形式。来源于人名单位符号的首字母应大写,例如Pa、Gy等。“升”单位符号用大写“L”,其余单位符号均为小写。表示量值时,单位符号应置于数值之后,数值与单位符号之间留1/4汉字空。(3)数字:应严格执行GB/T 15835—2011《出版物上数字用法的规定》。公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。小数点前或后≥4位数字时,每3位分节,组间空1/4汉字空。但序数词和年份、页数、部队番号、仪表型号、标准号不分节。百分数的范围和偏差,前一个数的百分号不能省略,如5%~95%不能写成5~95%,(50.2±0.6)%不能写成50.2±0.6%。附带尺寸单位的数值相乘应书写为4 cm×3 cm×5 cm,不能写成4×3×5 cm³。幂次相同的参数范围,前一个参数的幂次不能省略,如3×10⁹~5×10⁹不能写成3~5×10⁹,但可以写成(3~5)×10⁹。

7. 医学伦理问题及知情同意 当论文的主体是以人为研究对象时(包括前瞻性研究、横断面研究、回顾性研究等),作者应当说明是否经所在单位或地区伦理学委员会的批准,是否取得研究对象或其家属的知情同意,并提供该委员会的批准文件复印件以及研究对象或其家属的知情同意书复印件。除此之外,凡涉及临床试验研究(前瞻性研究),作者原则上均应在WHO国际临床试验注册中心(<https://www.who.int/ictpr/en/>)或中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/index.aspx>)进行注册,并在论文中标注临床试验注册号。涉及实验动物的研究性论文,需遵守《实验动物管理条例》《实验动物质量管理办法》《善待实验动物指导性意见》的相关规定,并提供该项研究的伦理审查通过证明复印件及相应的动物合格证号。文中需注明所用动物的品种、品系、性别、日龄或月龄、体质量、数量、饲养条件、建模方法和时间、实验起点和终点、处死方法等必要信息。

8. 统计学方法 (1)统计学符号的选择:统计学符号按GB/T 3358.1—2009《统计学词汇及符号》的有关规定,一律采用斜体。(2)统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法;对于定性资料,应根据所采用的设

计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法;对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在单因素分析的基础上,尽可能运用多因素统计学分析方法,以便对各因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。(3)统计结果的解释和表达:当 $P <$ 检验水准时,应说明对比较组之间的差异具有统计学意义;应说明所用统计分析方法的具体名称,给出统计量的具体值(如 $t=3.45, F=6.79$ 等); P 值为0.000时,一般写为 $P < 0.001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率、RR值、OR值、HR值等)时,在给出显著性检验结果的同时,应给出参数的95%置信区间。应说明统计分析软件的具体名称、版本。

9. 图表 凡文字能表达清楚的内容不必另列图表。图表设计应正确、合理。图表应有序号和标题,仅有1个图或表,排为图1或表1。图表应分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。照片图须轮廓清晰,层次分明,反差适中。组织病理学图片应注明染色方法和放大倍数,例如:(HE \times 400)。应当对患者的隐私进行保护。图中有患者个人信息的应当隐去。地图插图应符合《地图管理条例》相关规定。表格使用三线表,每栏均需填满,缺项用“-”表示,数字为零应写出。表内数据要求同一指标小数点后有效位数一致,且与正文中保持一致。图表的注释置于图表的下方。图表的所有内容均需中英文各一份。

10. 参考文献 按GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》著录。所列参考文献应主要为作者亲自阅读的已发表的近3年文献,按文内引用先后顺序列于文末,文内引用处右上角以[]号注明相应的序号。按本刊对参考文献的要求,中文文献需要中英文对照,即需同时附原刊物中的英文翻译。如果原刊物上没有英文文题翻译,则请自行翻译。作者3位以下全部写出,姓名中间加逗号;3位以上时只写前3位于后加“,等”。文献中刊名缩写问题:中文期刊翻译时用全名;英文期刊名称用缩写名称。

具体格式举例如下:

①英文期刊文献:[1]Arap W, Kolonin MG, Trepel M, et al. Steps toward mapping the human vasculature by phage display[J]. Nat Med, 2002, 8(2): 121-127.

②中文期刊文献:周素丽,毛伟敏,凌志强,等.食管癌中hMSH2启动子区CpG岛过甲基化研究[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(2): 81-85.

Zhou SL, Mao WM, Ling ZQ, et al. Hypermethylation of CpG island in promoter region of hMSH2 in esophageal cancer[J]. Journal of Chinese Oncology, 2012, 18(2): 81-85.

◆ 投稿注意事项:

1. 《肿瘤学杂志》已启用远程稿件处理系统,只接受网上投稿(<http://www.chinaoncology.cn>),不接收电子邮件投稿和纸质稿。投稿时请务必提供第一作者或通信作者的详细通信地址、联系电话等,便于及时联系。

2. 网上投稿成功后,请将单位介绍信、基金项目批文复印件(如有)、无学术不端承诺书(下载中心下载)、伦理审查批件(如有)扫描件上传至投审稿系统,并同时寄至编辑部。单位应对稿件的保密性、真实性负责,请勿一稿多投。本刊对所有来稿一律不收审稿费。

3. 编辑部收到稿件后,系统将会自动对稿件编号并以邮件形式通知作者,作者若通过电话、邮件查询稿件审理进度等需说明稿件编号。作者若有问题也可在投审稿系统中添加留言。

4. 自作者接到收稿回执后6个月内未接到退稿通知,作者欲改投他刊,请函告编辑部。

5. 当稿件退回作者修改时,请作者根据审稿意见及时上传修改稿与修回说明。当稿件决定录用发校样给作者校对时,请作者认真校对稿件清样并将作者校对稿及相关证明材料寄至编辑部。

6. 编辑部对来稿有文字修改权,凡涉及内容的修改,则提请作者考虑,文责自负。

7. 来稿一经录用,收取一定版面费,发表后寄赠当期杂志3册。

8. 谨防诈骗:

(1)目前社会上有假冒本刊编辑给已发表或者优先发表论文中通信作者的邮箱发邮件,请求添加微信的情况,请作者不要添加,也不要和假冒编辑有联系,以免后续给您造成不必要的麻烦和损失。

(2)本刊投审稿系统是作者投稿的唯一路径,仅在本刊官方网站(<http://www.chinaoncology.cn>)设有登录入口。本刊不接受其他方式的投稿,如打印稿投稿、E-mail信箱投稿、QQ投稿等,若以这些方式接收投稿均为假冒。

(3)所有投稿均需经过严格的同行评议、编辑加工后方可发表,本刊不存在所谓的“编辑部内部征稿”。如果有人以“编辑部内部人员”名义帮助作者发稿,并要求版面费汇至个人账户的,均为假冒。

遇疑惑或不明事宜,请查询官网或致电编辑部咨询。

地址:浙江省杭州市上城区机场路30号(310004)

咨询电话:0571-88122280

E-mail: zlxzz04@126.com

网址: <http://www.chinaoncology.cn>