

吴一龙教授团队发布全球首个“以患者为中心大型临床试验”超前设计理念 突破研究新模式

医师报讯（融媒体记者 秦苗）“我们布局这项前瞻性设计与研究与国家提出的保证临床试验入组患者的多样性文件，整整提前了5年！”7月24日，广东省人民医院、广东省肺癌研究所名誉所长吴一龙教授团队《自然医学》发布论文，公布了大型伞式研究（CTONG1702）的第七个臂组（HER2）的研究结果和同期开展的观察性真实世界研究（CTONG 1705）的部分数据结果。该研究是全球首个“以患者为中心”的研究，首次提出了对于罕见基因变异受试者的临床试验开展全新模式，将入选的患者分为“严格入排队列、同情用药队列、真实世界队列”的全新模式。该模式为今后的医药临床试验提供新方向。（Nature Medicine.7月24日在线版）

该研究旨在为全面收集少见驱动基因变异患者的研究数据、探索最合理的治疗方案开创了一种更高效、更全面反映药物疗效的临床研究设计方法。

吴教授团队牵头联合全国数家医疗机构，于2018年开创性同期启动了一项由研究者发起、以患者为中心的CTONG1702和CTONG 1705。研究共筛选出48例HER2突变型晚期初治肺癌，严格入排队列、同情用药队列以及真实世界队列分别入组28例、12例和8例患者。

结果显示，严格入排队列（28例）达到了预设主要终点，靶向药物的有效率为35.7%。次要终点疾病控制率（DCR）为89.3%，中位无进展生存时间为7.3个月，

中位总生存（mOS）时间为14.3个月；同情用药队列（12例）接受靶向药物治疗的有效率为16.7%，DCR为83.4%，中位无进展生存（mPFS）时间为4.7个月，mOS为14.2个月。真实世界队列的8例患者不使用吡咯替尼治疗（2例接受化疗，4例接受免疫治疗，2例接受靶向治疗），无1例显示出抗肿瘤疗效，疾病控制率为75.0%，中位无进展生存时间和中位总生存时间分别为3.0个月和12.2个月。

在药物安全性方面，严格入排队列的≥3级的严重不良反应比较少，只有10.7%的发生率，而同情用药组严重不良反应几乎翻了两倍，达到33.3%，但这两组中均没有因为不良反应需要永久停药的不良。不良反应基本

和其他靶向药物的不良反应类似，属可控。

据悉，为了加速罕见靶点药物的研发，贯彻实践“以患者为中心”的理念，临床试验是一种通过严格筛选后，使符合条件的患者有机会接受最前沿的、未上市药物治疗的研究模式。

据统计，该研究仅有44.8%的癌症患者有机会参加临床试验，而其中将近一半（21.9%）的癌症患者因为入组标准等限制而被排除在外。严格的人组标准保证了一批条件基本相似的人群接受相同的药物治疗，其结果因条件基本一致使药物疗效可信度很强。但严格的条件不仅会限制患同一癌症的患者接触研究药物治疗，结果往往无法代表真实世界广大癌症患者的疗效和安全性。

研究者说

当我们面对一个临床研究，入组的患者基本分成三类人群：按照严格条件入组的、想参加但不符合条件的、不管什么理由就是不想参加的。一个研究能否把这三类人群的数据都充分利用呢？

从2017年开始，广东省肺癌研究所团队成员刘思阳、涂海燕和魏学武领衔该研究。从900多例患者中，筛选出48例（5.2%）携带有HER2基因突变的晚期肺癌患者，其中有40例愿意参加临床试验，其中只有28例符合入排标准，那么这28例就成了传统按照严格条件入组的患者；余下的12例，或因携带有肝

炎病毒抗原甚至已有肝炎，或因有1~2项酶学升高，或因身体状态评分较差的，征得患者同意后，也用上了药，称为同情用药组；还有8例患者则属于不愿意参加临床试验的，进入真实世界研究组。最为关键的，所有的患者都按严格入组的条件进行随访、收集数据。

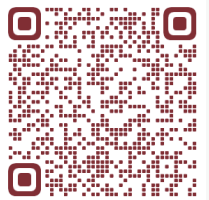
2022年，美国食品药品监督管理局（FDA）和中国国家药品监督管理局（NMPA）均发文要求：要保证临床试验入组患者的多样性，把此称为“以患者为中心的临床试验”！我们的工作整整提前了5年，布局这项前瞻性设计和研究，成就了世界上首个之名。

当然，因为病例



吴一龙教授

较少，结论需谨慎。但利用这个思路，我们成就了一种新型的临床试验，我们可以全面评估一个少见靶点药物在普适人群中的利和弊，为我们的患者提供了更多的选择！



扫一扫
关联阅读全文

王建祥团队领衔重磅研究 二代测序指明抗菌药使用策略



王建祥教授

日前，中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所）王建祥/冯四洲教授团队联合多个院外团队在《临床微生物学与感染学》在线发表论文。该研究从急性白血病（AL）粒细胞缺乏伴发热感染病原诊断性能以及对临床抗菌药物的干预效果两个方面解析了血浆病原二代测序的临床应用价值。从评估宏基因组二代测序（mNGS）检测的感染诊断性能以及对临床抗菌药物的干预效果两个方面解析了血浆mNGS

对于感染诊断的价值。（Clin Microbiol Infect.7月2日在线版）

该研究在442例AL粒缺伴发热患者的队列中评估了mNGS在单时间点诊断感染病原的效能。结果显示，mNGS在50.9%（225/442）的患者中发现了临床相关的感染性病原体，明显优于传统血培养阳性率21.3%（94/442）。

研究在mNGS检测阳性病例中，经临床专家小组评估在218例患者中确定了粒缺伴发热感染的致病性病原体，有81例（37.2%）患者参考mNGS结果进行调整用药，其中79例患者临床获益。

综上，该研究证明了mNGS对AL粒缺伴发热患者感染病原诊断的重要价值，可促进更早期的恰

当抗菌药物治疗，甚至降低AL粒缺发热严重感染患者死亡率。



扫一扫
关联阅读全文



扫一扫
关联阅读全文

原创力量
特别策划：2022年度国人原创影响力研究



赵艳秋教授

近日，河南省肿瘤医院肿瘤内科赵艳秋教授团队与郑州大学医学科学院江秉华教授团队在非小细胞肺癌（NSCLC）耐药的研究方面取得新进展。结果显示，在常见EGFR-TKI耐药机制外，还可以激活NOX4/YY1/IL-8/PD-L1信号通路，从而诱发TKI耐药，该研究进一步探究了逆转耐药的方法。（Drug Res Up.7月18日在线版）

该研究历时5年，从临床所发现的问题——NSCLC表皮生长因子

赵艳秋团队等发表研究找到潜在攻克靶点 靶向治疗耐药新见解

受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）耐药，通过一系列的基础研究明确了在常见EGFR-TKI耐药机制以外，还可以激活NOX4/YY1/IL-8/PD-L1信号通路，从而诱发TKI耐药，该研究进一步探究了逆转耐药的方法，应用NOX4抑制剂联合EGFR-TKI能有效逆转TKI耐药。

EGFR-TKI已广泛应用于NSCLC治疗，然而EGFR-TKI的获得性耐药已经成为肺癌治疗的主要障碍，新的耐药机制有待进一步研究。这项研究发现NADPH氧化酶4（NOX4）的表达与获得性EGFR-TKIs耐药相关，敲低NOX4可显著下调转录因子YY1，YY1可直接结合到IL-8的启动子区域转录激活IL-8，敲低NOX4和IL-8可降低程序

性死亡配体1（PD-L1）的表达，进而为EGFR-TKI耐药性和免疫逃逸提供了新的见解。

研究还发现NOX4和IL-8表达水平较高的患者生存时间较短，NOX4、YY1及IL-8能调控NSCLC的血管生成和肿瘤生长。此外，NOX4抑制剂GKT137831与EGFR-TKI联合使用具有良好的抗肿瘤效果，可协同抑制细胞增殖和肿瘤生长，增加细胞凋亡并逆转EGFR-TKI治疗耐药。

本研究证实了NOX4和YY1对于介导获得性EGFR-TKI耐药至关重要。IL-8和PD-L1是NOX4调控EGFR-TKI耐药和免疫治疗的两个下游靶点，这些分子可作为未来克服EGFR-TKI耐药新的潜在生物标志物和治疗靶点。