

**治疗子宫内膜癌新药
临床研究技术指导原则
(试行)**

国家药品监督管理局药品审评中心

2025年1月

目录

一、前言.....	3
二、背景.....	4
(一) 子宫内膜癌的分型与预后情况.....	4
(二) 子宫内膜癌诊疗现状.....	7
三、探索性临床试验.....	8
(一) 人群选择.....	8
(二) 生物标志物.....	10
(三) 试验设计.....	10
(四) 试验终点.....	11
四、确证性临床试验.....	12
(一) 人群和对照的选择.....	12
(二) 试验设计.....	13
(三) 试验终点.....	14
(四) 安全性评估.....	16
五、小结.....	16
参考文献.....	17

一、前言

子宫内膜癌 (Endometrial Cancer, EC) 是发生于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤, 又称子宫体癌, 是女性生殖道三大常见恶性肿瘤之一。其发病率、患病率和死亡率正在逐年上升, 且有年轻化发展的趋势, 这可能与内源性和外源性雌激素的暴露增加以及肥胖症、糖尿病患病人数增加和预期寿命延长等风险因素有关。在西方国家, 子宫内膜癌已位居女性生殖系统恶性肿瘤发病率首位^[1]。在我国, 子宫内膜癌居女性生殖系统恶性肿瘤的第二位, 约占妇科恶性肿瘤的 20%-30%^[2]。

子宫内膜癌多发生于围绝经期及绝经后妇女, 发病高峰为 50-54 岁, 常表现出子宫异常出血的症状, 约 70% 的子宫内膜癌发现时肿瘤局限于子宫体, 属临床早期, 这些患者预后良好, 5 年生存率可达 95%。但仍有 10%-20% 的子宫内膜癌患者诊断时已有远处转移, 其 5 年生存率小于 20%^[3]。改善生存状态、提高患者生存期是晚期子宫内膜癌最主要的治疗目标。在治疗子宫内膜癌新药研发中, 总生存期 (Overall Survival, OS) 通常推荐作为临床研究的主要终点, 是评估临床获益的金标准。

随着基础研究深入和新药研发加速, 子宫内膜癌的治疗取得了相应进步, 错配修复 (mismatch repair, MMR) 状态、HER2 表达等生物标志物相关的治疗手段增多。抗血管生成靶向治疗、免疫检查点抑制剂等进展改变了子宫内膜癌的治疗模式, 提高了其生存率。子宫内膜癌患者 OS 的不断延长, 对新药临床试验设计和终点选择带来了挑战。研究者和申请人都希望通过合理的替代指标和创新的试验设计来支持新药注册, 包括替代终点、中间临床终点和其他创新终点的试验设计。

现有的指导原则尚不能涵盖和专门针对子宫内膜癌的临床试验

设计的考虑，本指导原则旨在阐述当前子宫内膜癌新药临床试验一般性设计和审评考虑，期望为抗肿瘤药物研发人员在子宫内膜癌临床试验设计和终点选择方面提供参考，提高研发效率，使患者早日获益。

本指导原则适用于支持抗肿瘤药物治疗子宫内膜癌适应症注册的临床试验设计及其终点选择。本指导原则涉及的抗肿瘤药物试验设计同样应遵循临床试验设计的一般原则，包括但不限于人用药品注册技术要求国际协调会议（International Conference for Harmonization, ICH）所发布的E8、E9、E10和E17等指导原则，以及国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）已发布的《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》^[4]、《抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则》^[5]和《抗肿瘤药物临床试验统计设计指导原则》^[6]等相关内容。

本指导原则所涉及的观点代表当前NMPA对子宫内膜癌临床试验设计和终点选择的审评认识，不能涵盖在抗肿瘤新药研发中遇到的所有情况，鼓励研发人员探索科学创新的终点和试验设计，并及时与NMPA的审评部门沟通和交流。

二、背景

（一）子宫内膜癌的分型及预后情况

传统意义上，根据发病机制和生物学行为特点将子宫内膜癌分为雌激素依赖型（I型）和非雌激素依赖型（II型）^[7]。I型子宫内膜癌大部分病理类型为子宫内膜样腺癌，少部分为粘液腺癌，占有子宫内膜癌的70%-80%，病理分级多为高分化或中分化。I型子宫内膜癌对雌激素敏感，激素受体表达常呈阳性，与肥胖、代谢综合征、高脂血症、糖尿病和多囊卵巢综合征等疾病导致高雌激素状态引起的子宫内膜增生有关，临床上多见于绝经期和绝经前妇女，预后相对较好。

II 型子宫内膜癌发生在无明显肥胖、无高雌激素状态的女性，多见于绝经后妇女，激素受体表达呈阴性。II 型子宫内膜癌病理类型包括浆液性癌、透明细胞癌、癌肉瘤、未分化/去分化癌等，病理分级多为低分化，预后相对较差，其中浆液性癌死亡率占到了所有子宫内膜癌的 40%。

上述传统的 Bokhman 二分类方法虽然应用广泛，但过于简单，对患者复发风险分层不够精准，也不能完全体现子宫内膜癌真实的生物学特性，对指导临床后续治疗存在很大的局限性。2013 年癌症基因组图谱计划（The Cancer Genome Atlas, TCGA）通过全基因组测序，提出将子宫内膜癌分为 4 种分子亚型^[8]，且该分子分类具有预后意义。后续研究利用免疫组化方法部分替代基因测序，将这一分型简化为 ProMisE 分型^[9]和 Trans-PORETEC 分型^[10]，大致与 TCGA 分型相对应。最新的 WHO 女性生殖器官肿瘤分类（2020，第 5 版）推荐对子宫内膜癌进行分子分型，并且规范了分子分型的命名规则。

1、POLE 超突变型

POLE 超突变型均伴有 DNA 聚合酶 ϵ (polymerase epsilon, POLE) 核酸外切酶结构域的突变，以极高的体细胞突变率为特征，其 TMB 常常大于 100/Mb。其在 4 种分子分型中约占 7%。常见且已确认致病能力的热点突变包括 P286R、V411L、S297F、A456P 和 S459F，以及一些位于核酸外切酶区域的非热点突变。大多数 POLE 超突变型子宫内膜癌是子宫内膜样腺癌，病理分级多为高级别。POLE 超突变型肿瘤预后良好，推测是因为产生新的抗原引发强大的抗肿瘤免疫应答。

2、MSI-H/dMMR 型

微卫星 (microsatellite, MS) 是基因组中以少数几个核苷酸 (多为 1-6 个) 为单位串联重复的 DNA 序列，又称短串联重复。MSI 的发

生是由于 DNA 错配修复 (MMR) 功能缺陷所致, 基因组呈现高突变表型, 进而导致肿瘤发生风险增加。MSI 根据程度可分为 3 类, 即: 微卫星高度不稳定性 (Micro-Satellite Instability High, MSI-H)、微卫星低度不稳定性 (Micro-Satellite Instability Low, MSI-L) 和微卫星稳定 (Micro-Satellite Stable, MSS)。可通过 PCR 或 NGS 方法对基因组 MSI 状态进行检测, 也可通过 IHC 方法检测 MMR 蛋白缺失来反映 MSI 状态。需同时检测 4 个常见 MMR 蛋白 (MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2) 的表达, 其中 ≥ 1 种表达缺失, 判定为错配修复基因缺陷 (Mismatch Repair Deficiency, dMMR); 全部阳性, 则判定为错配修复基因完整 (Mismatch Repair Proficient, pMMR)。一般而言, dMMR 相当于 MSI-H 表型, pMMR 相当于 MSI-L/MSS 表型^[11]。MSI-H/dMMR 型子宫内膜癌约占 28%, 多为子宫内膜样腺癌, 但也可以是高风险的病理类型。此类型肿瘤与 Lynch 综合征密切相关, 后者是一种伴有错配修复 (如 MSH1/2、MSH6、PMS2 和 EPCAM) 突变的常染色体显性遗传疾病, 患者发生直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌和胃癌等的风险增加。错配修复基因缺陷引起的大量体细胞突变可以编码出非己免疫性抗原, 因此免疫治疗对此类型肿瘤的效果较好。

3、高拷贝数型/p53 突变型

高拷贝数型子宫内膜癌主要表现为低突变负荷和 TP53 基因突变, 约占 26%, 主要由浆液性子宫内膜癌 (占大部分)、子宫癌肉瘤以及一部分子宫内膜样腺癌组成, 其中子宫内膜样腺癌主要为低分化。此型是 4 种分子亚型中预后最差的。

4、低拷贝数型/无特异性分子型 (no specific molecular profile, NSMP)

低拷贝数型子宫内膜癌约占 39%, 主要对应的是 I 型子宫内膜癌,

几乎都是子宫内膜样腺癌，雌激素受体（ER）和孕激素受体（PR）的表达是其标志性特征，预后较 MSI-H/dMMR 型子宫内膜癌稍好。该型主要由微卫星稳定（MSS）子宫内膜癌构成，突变率相对较低，少有拷贝数变异。Trans-PORETEC 分型将这一亚组称为无特异性分子型（NSMP），因为它们是 p53 野生型、POLE 野生型和 MMR 完整型（pMMR）。

除了上述分子分型，还有其他生物标志物在子宫内膜癌中发挥不同的作用，如 PI3K/AKT/mTOR 通路、CTNNB1 突变、程序性死亡配体-1（PD-L1）、肿瘤突变负荷（TMB）、同源重组修复缺陷（HRD）、人表面生长因子受体 2（HER2）、叶酸受体 α （FR α ）、滋养层细胞表面抗原 2（Trop2）等。进一步探索参与子宫内膜癌肿瘤发生发展的分子特征，对于确定潜在的药物靶点、开发针对子宫内膜癌患者的分子靶向治疗药物具有重要意义^[12]。

（二）晚期子宫内膜癌诊疗现状

目前子宫内膜癌的治疗主要是结合 FIGO 分期及分子分型来制定，以手术治疗为主，辅以放疗和以化疗、免疫检查点抑制剂、激素为主的全身性综合治疗。除不能耐受手术或晚期无法手术的患者外，所有子宫内膜癌患者都应进行全面的分期手术^[13]。

晚期子宫内膜癌经过初始治疗后，大多数复发发生在治疗后 3 年内。局限于阴道或盆腔的复发经过治疗后仍有较好的效果。孤立的阴道复发经放疗后 5 年生存率达 50%~70%。超出阴道或盆腔淋巴结的复发则预后较差。对于局部孤立的复发，可以行手术切除和/或局部放疗后，考虑加用全身治疗；如果为远处播散性转移，则行全身性治疗和/或姑息性放疗。

目前晚期复发性子宫内膜癌全身性化疗常用一线方案是卡铂联合紫杉醇（首选），ORR 为 40%-50%，中位 PFS 和 OS 分别为 14 个月和

32个月^[14]；如患者对紫杉醇禁忌，则可选择卡铂/多西他赛；如为癌肉瘤，亦可选择异环磷酰胺/紫杉醇；如为HER-2阳性浆液性腺癌，亦可选择卡铂/紫杉醇/曲妥珠单抗。二线及以上治疗可以考虑单药化疗或生物标志物导向的全身治疗。单药治疗可考虑顺铂、多柔比星、多柔比星脂质体、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、拓泊替康、贝伐珠单抗、多西他赛、异环磷酰胺（用于癌肉瘤）等，ORR往往不超过20%。如患者为MSI-H/dMMR肿瘤，则行免疫检查点抑制剂单药治疗，ORR可达50%以上^[15]。如患者为pMMR肿瘤，则可使用免疫检查点抑制剂联合小分子血管生成抑制剂，ORR可达38%^[16]。

近年来免疫治疗联合卡铂/紫杉醇在国内外指南中推荐成为子宫内膜癌（除外癌肉瘤）患者一线标准治疗；两个大型前瞻性3期临床研究结果显示，在复发或转移晚期子宫内膜癌患者人群中，与单独化疗相比，免疫检查点抑制剂联合化疗提高了ORR，延长了PFS，其治疗效应在dMMR人群中更加显著。另外，许多免疫治疗药物也进一步在辅助治疗阶段探索疗效，包括单药或联合靶向药物或联合放疗等。

三、探索性临床试验设计

探索性临床试验在新药临床研发过程起着十分重要的作用，通过对子宫内膜癌生物学特征和病理生理过程的深入研究，结合药物的作用机制以及临床前研究结果，选定适合的人群和最能体现新药作用特点的有效性研究终点进行探索性试验，一方面能为后续的确证性临床试验设计和终点选择提供重要依据，另一方面也能通过探索性临床试验的有效性和安全性结果，决定加速临床试验或及时终止研发。

（一）人群选择

在肿瘤患者早期临床试验中，通常先探索药物的安全耐受性，随后进行相关适应症的初步有效性探索试验。

早期探索试验应在经过标准治疗后失败或尚无有效治疗手段的患者中开展。受试者参与临床研究的预期获益至少应不低于目前的标准治疗。随着靶向药物的发展，已经有越来越多的药物已获批或即将获批用于子宫内膜癌的二线治疗，比如免疫检查点抑制剂，在中国已附条件获批用于 MSI-H 患者的二线治疗，在美国，已获批联合小分子酪氨酸激酶抑制剂用于非 MSI-H 患者的二线治疗。尽管中国和国外的临床实践不同，但关于免疫检查点抑制剂的临床研发情况存在相似的情况，预计免疫检查点抑制剂在中国的临床实践可能会在不久的将来发生类似的变化。因此，现阶段而言，对于早期探索，入组受试者需至少经标准治疗失败，尽量纳入经免疫检查点抑制剂治疗失败者，以期获得的数据在开展关键研究时能为明确目标适应症人群提供依据。

随后进行的初步有效性探索性试验中，可继续选择上述人群进行试验。待获得较充分的数据后进行再次评估，如果在该类人群中的获益风险比可能为正向时，可考虑在同一线受试者人群中开展确证性临床试验，或者进一步在前一线人群继续进行探索性研究。如果研发药物的作用机制与致病机制相匹配时，并且在该类人群具有突破性疗效时，可考虑加快推进前一线患者的临床试验，鼓励申请人就已获得的研究结果与监管部门沟通，讨论加快上市注册程序申请的可能性。

基于分子分型和基于病理分型的临床试验设计同样重要，鼓励对少见病理类型或者预后较差的 p53 突变亚型的子宫内膜癌患者积极开展探索性临床试验。

探索性临床试验需要合适的样本量为后期关键临床试验提供依据，通常在开展关键临床研究前，建议在药物目标剂量水平，至少获得 50-60 例患者的有效性/安全性数据。当针对发生率较低的基因变异筛选人群时，也建议应具备至少 20-30 例患者的有效性/安全性数

据。鼓励申请人在开展关键研究前，就已获得的研究结果与监管部门沟通。

（二）生物标志物

由于子宫内膜癌的分子分型具有较明确的预后意义，建议在探索性临床试验中，同时探索在不同分子亚型中的有效性，以期为关键研究提供较充分的依据。

随着靶向药物的精准治疗的发展，建议在早期探索阶段，对于研究药物机制相关生物标志物在研究人群中的基本情况、与疗效的相关性以及可能的伴随诊断进行探索。在此基础上，为确证性临床试验中将生物标志物作为分层因素、用生物标志物筛选人群等设计提供更充分的依据。鼓励新药与体外伴随诊断试剂同步开发。具体可参考《生物标志物在抗肿瘤药物临床研发中应用的技术指导原则》^[17]和《与抗肿瘤药物同步研发的原研伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则》^[18]。

（三）试验设计

早期探索性研究的目的是初步探索药物的有效剂量范围、安全性和初步的有效性，进行合理的起始剂量及递增剂量的选择，通常采用单臂研究设计。建议在完成剂量递增研究后，根据需要选择 2-3 个剂量组进行扩展研究，尤其是全新靶点、新技术、安全性风险较高或者未知的药物，以进一步综合药代动力学、药效学、有效性以及安全性数据得到初步的 II 期试验推荐剂量（Recommended Phase II Dose, RP2D）。鼓励申请人早期进行充分的剂量探索，为进入确证性试验提供依据。

完成早期探索性研究之后将对药物的有效性进一步探索，在此过程中对于单药，可采用单臂研究，并与同线同类人群的历史数据进行

比较。

如果所研究的人群的历史数据不详，如针对某个分子类型人群或者生物标志物人群等，尤其是后期拟通过单臂关键研究提出注册申请的品种，建议后期探索性研究设计应为 II 期对照研究，以充分了解药物的有效性和潜在获益风险比。

对于联合用药早期探索研究，首先应开展安全耐受性试验。探索过程中，需关注联合用药疗效析因设计，同期开展单药和联合用药的队列，为联合用药的合理性提供可靠的依据，具体建议参考《抗肿瘤药联合治疗相关技术指导原则》^[19]。

鼓励在探索性试验中采用创新的试验设计，如采用适应性设计优化爬坡设计和剂量选择，可以采用贝叶斯方法进行无缝试验设计，也可考虑采用伞式设计或平台设计在同一试验中纳入不同的研究队列，结合生物标志物研究，更高效地探索药物疗效，以在早期发现有效药物或尽早终止无效或治疗效果不理想的药物。

（四）试验终点

探索性研究的目的通常为探索剂量、探索目标人群、探索潜在生物标志物等，为确证性试验积累有效性证据。探索性研究阶段有效性终点通常采用 ORR、DOR、PFS 等替代终点，以了解药物的直接抗肿瘤活性，为确证性临床试验的终点选择和统计假设提供依据。建议探索性临床试验阶段关注 PFS 等生存相关终点，尤其是对于安全性风险较高或安全性风险尚不明确的品种或联合用药，如 A+B 组合中两个药物均未上市，均处于临床研发的早期阶段，在药物总体暴露量有限的情况下，观察该组合与单药、标准治疗或研究者选择的治疗的 PFS 差异非常必要，与此同时也应关注其安全性终点指标，并设置足够的随访时间，以获得更多的安全性数据，为后期的研发提供更充分的依据。

如果 PFS 时间较长，亦可观察 6 个月 PFS 率、12 个月 PFS 率等。

若选择进行新辅助、辅助阶段临床研究，亦可选择 pCR 率、MPR 率、DFS、EFS 等作为研究终点，但对于探索性研究，DFS、EFS 这种生存相关的指标往往需要很长的随访时间，因此对于探索性研究建议使用替代终点。建议在 II 期临床试验中基于主要终点的历史数据和预期疗效计算样本量。

四、确证性临床试验

确证性临床试验是为了进一步确证探索性临床试验所得到有关研究药物有效和安全的初步证据，其目的在于为新药获得上市许可提供足够的证据。确证性临床试验还需要为完善药物说明书提供重要的临床信息。在确证性临床试验阶段同时可进行群体药代动力学研究、药物基因组学研究等。

在开展关键性临床试验前，应全面评估前期临床试验数据的充分性，以患者临床获益为最终目的来设计确证性临床试验。同时由于药物研发时间较长，而临床实践变化较快，建议在开展关键性临床试验前充分考虑开展时的临床实践情况，并预见试验开展过程中可能发生的临床实践变化，以利于充分验证入组患者当前的临床获益。建议在试验开展前与监管机构进行充分的沟通交流。

（一）人群和对照的选择

通常基于探索性临床试验选择合适的人群进行确证性临床试验。同时应根据影响预后的主要因素对入组人群进行分层：如肿瘤 FIGO 分期、分子分型、组织病理类型、手术情况、术后辅助治疗情况、既往治疗线数、既往治疗疗效、既往用药情况、远处转移情况、ECOG 体力状态评分等。如果存在具有预测作用的生物标志物，通常建议在筛选期内由中心实验室完成该生物标志物的检测，检测方法应在前期经

过充分的验证。

在开展确证性随机对照研究时，对照组需选择各线人群的标准治疗，无标准治疗时以研究者选择的治疗为准，若选择安慰剂对照，也应同时联合最佳支持治疗（Best support care, BSC）以保障患者的利益。由于临床实践一直在变化，对于开展确证性临床试验后子宫内膜癌前线可能获批的药物，申请人应考虑目标人群的变化，或者在临床试验过程中应及时调整研究方案，建议在方案设计时同时收集相关数据，或者作为分层因素，以便于上市申请时可基于变化后的临床实践进行疗效评价。

（二）试验设计

随机对照试验（Randomized Controlled Trial, RCT）是确证药物疗效最为可靠的方法。研究设计可以根据药物的疗效及研究目的采用优效或者非劣效设计。通常情况下，新药研发中仅接受优效设计，只有当新药作用机制明确且疗效确切，与标准治疗相比具有非常明确的安全性优势（如降低心脏毒性）或者在治疗依从性方面有更好的优势（如静脉滴注改皮下注射）时，才可以接受非劣效设计。选择非劣效假设时，申请人需要与监管部门沟通并确定非劣效界值。当为安慰剂联合 BSC 作为对照或试验设计为加载设计（Add on）时，则仅接受优效设计。

单臂试验（single arm trial, SAT）由于自身固有的缺陷，使得对研究结果的评估存在较大的产生偏倚的风险，仅在特定情况下才可以用作附条件批准的关键研究，具体适用情形建议参考《单臂试验设计用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》^[20]。

需注意，现有较多的治疗相关的基因或生物标志物分型，由于子宫内膜癌中分子分型较明确，且与预后相关，如计划开展生物标志物

相关的子宫内膜癌的患者进行关键性试验时，需要充分的分析并说明与已知的常见的分子分型的相关性。由于分子分型的不同可能存在不同的标准治疗，因此需关注对照组应选择该分型的最佳治疗。

（三）试验终点

1、主要终点

OS 是反映抗肿瘤药物临床获益的金标准，通常作为 RCT 的主要终点之一。

对于后线晚期子宫内膜癌患者，目前的研究显示中位 OS 有限，PFS 较短，同时 ORR 低，总体预后较差，因此在 RCT 中 OS 是目前接受的注册研究的主要终点，通常 HR 应低于 0.8 且具有临床意义。但是对于一线晚期子宫内膜癌患者，随着治疗手段的丰富，OS 不断延长，并且受后续治疗的影响增加，从而增加了研发的时间以及评价的难度，因此采用 OS 作为主要终点存在一定挑战。如果已证实 PFS 与 OS 有很好的相关性，在此基础上，通常可以接受 PFS 作为替代终点。目前 PFS 可作为替代终点，被接受作为一线晚期子宫内膜癌确证性研究的主要终点，但 PFS 的改善应具有临床意义，同时仍需要观察到 OS 的获益趋势。对于一线后维持治疗的确证性研究，可选择 PFS 作为主要终点。同时鼓励申请人探索新的替代终点，分析与生存时间的相关性，并与监管部门进行沟通。

PFS 通常采用常规的 RECIST 标准评估疾病进展或死亡，由于影像学评估具有一定的主观性，总体原则建议参考《抗肿瘤药临床试验影像评估程序标准技术指导原则》^[21]。

如果试验药物治疗显示出了突破性的 ORR 和持久的 DOR，可以考虑以 SAT 作为关键注册临床试验，此时应选择独立评审委员会（Independent review committee, IRC）评价的经确认的 ORR 作为

主要研究终点并结合 DOR、PFS 和 1 年 OS 率等综合评价其临床获益，具体可参考《单臂临床试验设计用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》^[20]。此时需注意应纳入经过充分治疗后发生疾病进展并且无有效治疗手段的人群，因为此类患者能真正反映药物的有效性，而未经充分治疗的患者会在有效性上产生一定的偏倚。采用单臂临床试验附条件批准的注册策略，需随时关注中国的临床实践的变化以及附条件批准的政策的变化。

2、次要终点

肿瘤的治疗虽然是以生存期延长为主要的临床获益，但是肿瘤患者生活质量的改善也被认为是直接的临床获益。因此评价药物治疗有效性，除了基于肿瘤测量的评价指标（ORR、DCR、DOR、PFS 等）和生存期（OS），还包括基于患者临床症状、体征评估的临床受益，如患者社会活动参与能力、生存能力、心理状态、疼痛症状或止痛药使用等变化。可以通过癌症生活质量量表进行评估，包括欧洲癌症研究与治疗组织生活质量问卷 30（EORTC QLQ-C30）、子宫内膜癌特异性生活质量评估量表（EORTC QLQ-EN24）、子宫内膜癌癌症治疗功能评估（FACT-En）指数等，主要用于盲态对照研究，也是开放的随机对照研究重要的疗效评估依据。

EORTC QLQ-C30 是由欧洲癌症研究与治疗组织开发的面向所有癌症患者的核心生命质量测定量表。该量表对子宫内膜癌患者的针对性不强，因此建议在研究中联合使用针对子宫内膜癌患者的评估量表，如 EORTC QLQ-EN24，旨在补充通用的 EORTC QLQ-C30 问卷，以更具体地评估子宫内膜癌患者在治疗过程中的生活质量，包括淋巴水肿、泌尿系统症状、胃肠道症状、身体形象、性功能和阴道功能，可以更全面地评估研究治疗对子宫内膜癌患者生活质量改善的程度，推荐使

用。FACT-En 是一项专门为子宫内膜癌患者开发的、经过验证的 43 个问题的调查问卷，用于评估子宫内膜癌患者的生活质量。该调查包括 5 个幸福感分量表：身体、社交、情感、功能和子宫内膜癌特定分量表。也可根据研究目的，选择其他经验证的针对子宫内膜癌的生活质量量表进行评估。

（四）安全性评估

对于临床试验中出现的任何临床不良事件和实验室检查结果的异常均需详细记录，包括发生和结束日期、严重程度、转归、合并用药及对研究治疗采取的措施。可参照美国卫生及公共服务部、国立卫生研究院、国家癌症研究所颁布的常见不良事件评价标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）中相关内容进行严重程度分级评价，并采用 MedDRA 术语进行编码和分类。通过用药与不良事件发生的时间关联性等因素来评估单个不良事件与药物的相关性。

除应进行常规安全性项目的观察外，还应结合试验药物作用机制、给药途径、体内代谢情况、非临床安全性信息和同类药物已知安全性信息和潜在风险等，设置特殊针对性安全性观察项目。对于生物制品，应采用经过验证的方法评估药物的免疫原性反应，并分析免疫原性对药物药代动力学、药效学、疗效和安全性的影响，具体可参考《药物免疫原性研究技术指导原则》^[22]。

建议根据临床试验风险情况，制定详细的风险管理措施并严格执行，可考虑建立独立的数据监查委员会（Independent Data Monitoring Committee, IDMC）以审查临床试验期间报告的安全性事件。

五、小结

子宫内膜癌是抗肿瘤药物的研发热点，伴随着新药研发，有关治疗的证据链日益丰富，药物临床试验的设计和终点选择趋于复杂。在现阶段，延长生存时间和提高生活质量仍是晚期肿瘤治疗的核心目标，临床试验的终点选择均以能够客观、高效反映肿瘤治疗的临床获益为原则。科学的进步必将推动抗肿瘤药物的研发，鼓励申请人、临床专家与监管机构积极沟通，并且探索创新的试验设计和研究终点。本指导原则将基于子宫内膜癌的临床实践适时进行更新。

参考文献

- [1] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(1):12-49.
- [2] 国家卫生健康委发布《子宫内膜癌诊疗指南》（2022年版）
<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s2911/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74.shtml>
- [3] Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/ GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020; 38(33): 3841-3850.
- [4] 国家药监局药审中心发布《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》
<https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdzyzIdCODE=5b0845c0f79c3a986a4582b85316cda1>
- [5] 国家药监局药审中心发布《抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原

则》

<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=24d174aa6995cf17e7aa12d6aa0317aa>

[6] 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则（试行）》的通告（2020年第61号）

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b8a33e6df753b13e091b83b8d5a412f8>

[7] Bokhman J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1): 10-17.

[8] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013; 497(7447): 67-73.

[9] Kommos S, Mcconechy M K, Kommos F, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol.* 2018; 29(5): 1180-1188.

[10] Stelloo E, Nout R A, Osse E M, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(16): 4215-4224.

[11] 中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会，中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组，中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会遗传专委

会。结直肠癌及其他相关实体瘤微卫星不稳定性检测中国专家共识。
实用肿瘤杂志。2019; 34 (5): 381-389。

[12] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会, 中华医学会病理学分会, 国家病理质控中心。子宫内膜癌分子检测中国专家共识(2021年版)。
中国癌症杂志。2021; 31 (11): 1126-1144。

[13] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会。子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021年版)。中国癌症杂志。2021; 31 (6): 501-512。

[14] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 中国临床肿瘤学会(CSCO)。子宫内膜癌诊疗指南2024。北京: 人民卫生出版社, 2024。

[15] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients with Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020; 38 (1): 1-10.

[16] Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab in Patients with Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2022; 386 (5): 437-448.

[17] 国家药监局药审中心关于发布《生物标志物在抗肿瘤药物临床研发中应用的技术指导原则》的通告(2021年第53号)
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321ca4648e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4>.

[18] 国家药监局器审中心发布《与抗肿瘤药物同步研发的原研伴随

诊断试剂临床试验注册审查指导原则》（2022 年第 28 号）

<https://www.cmde.org.cn//f1fg/zdyz/zdyzwbk/20220711100756101.html>

[19] 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》的通告（2020 年第 55 号）

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e486210418ae46e01cebe7f05067f86c>.

[20] 国家药监局药审中心关于公开征求《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》意见的通知

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/81bf3b56b627d7037ac849d0061e583c>

[21] 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药临床试验影像评估程序标准技术指导原则》的通告（2021 年第 1 号）

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e20187d0e62e5c0c610e571a81d4d60>.

[22] 国家药监局药审中心关于发布《药物免疫原性研究技术指导原则》的通告（2021 年第 25 号）

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a0908879d6c54c7318f0881611b51122>.