

药物临床前啮齿动物致癌性试验原发性肿瘤合并统计分析指南和方法简介

项 玉, 汪春娅[#], 李 玲, 雷亚萍, 李一昊, 田爱军, 张浩琳, 关昕睿, 李佳霖, 陈 勇, 李言川*, 吕建军*

湖北天勤鑫圣生物科技有限公司, 湖北 武汉 430207

摘 要: 啮齿动物致癌性试验原发性肿瘤合并统计分析指南是在美国食品药品监督管理局(FDA)的要求下, 由国际上多个毒性病理学会、美国食品药品监督管理局(FDA)、国际通用毒性病理术语及诊断标准(INHAND)和临床前数据交换标准(SEND)专家组建的工作组共同制定, 主要目的是帮助药理学或毒理学审评人员和生物统计学家对药物临床前啮齿动物致癌性试验肿瘤数据进行统计分析, 对专题病理学家和同行评议病理学家解释肿瘤数据也有帮助。简要介绍肿瘤合并进行统计分析的理论依据, 更高层次肿瘤分类以支持肿瘤合并统计分析, 以及肿瘤合并分析方法和典型案例, 以期为我国药物临床前安全性评价机构进行啮齿动物致癌性试验原发性肿瘤合并统计分析提供参考。

关键词: 啮齿动物; 致癌性试验; 统计分析; 原发性肿瘤; 合并

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)10-3034-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.10.030

Brief introduction of guide and methods for combining primary tumors for statistical analysis in preclinical rodent carcinogenicity studies

XIANG Yu, WANG Chunya, LI Ling, LEI Yaping, LI Yihao, TIAN Aijun, ZHANG Haolin, GUAN Xinrui, LI Jialin, CHEN Yong, LI Yanchuan, LYU Jianjun

Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd., Wuhan 430207, China

Abstract: Guide for combining primary tumors for statistical analysis in rodent carcinogenicity studies was in accordance with the requirements of the U.S. Food and Drug Administration (FDA). It was jointly developed by a working group composed of experts from several international societies of toxicologic pathology, the FDA, the International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND), and Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND), with a primary goal of assisting pharmacology/toxicology reviewers and biostatisticians in statistical analysis of tumor data of preclinical rodent carcinogenicity study. The guide will also be useful to study pathologists and peer-review pathologists in interpreting the tumor data. This paper briefly introduced theoretical basis for combining tumors for statistical analysis, a higher-level hierarchy of tumor types to support combinations for statistical analysis, as well as methods for tumor combination for analysis and typical examples, so as to provide some references for combining primary tumors for statistical analysis in rodent carcinogenicity studies in facilities for preclinical safety evaluation of drugs in China.

Key words: rodent; carcinogenicity study; statistical analysis; primary tumor; combination

啮齿动物致癌性试验在药物临床前安全性评价中占据重要地位, 其目的是通过观察啮齿动物(主要是大鼠和小鼠)给予受试物后的反应, 评估其潜在的致癌性, 从而为这些候选药物对人类健康的

风险评估提供证据支持。啮齿动物致癌性试验通常持续时间长, 肿瘤数据量大, 对肿瘤发生率及其致癌性统计分析的要求较高^[1], 尤其是在处理形态学特征相似的良性肿瘤和恶性肿瘤时, 相同的细胞来

收稿日期: 2025-03-11

基金项目: 基于 AI 的创新药物研发服务平台项目

作者简介: 项 玉, 硕士, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: xiangyu@topgenebio.com

[#]共同第一作者: 汪春娅, 本科, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: wangchunya@topgenebio.com

*通信作者: 李言川, 硕士, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: liyanchuan@topgenebio.com

吕建军, 博士, 主任药师, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: lvjianjun@topgenebio.com

源或相同类型以及肿瘤进展性等特征增加了肿瘤数据合并分析的必要性^[2]。此外,针对全身性肿瘤(如啮齿动物常见的淋巴瘤和白血病等),专题病理学家和统计学家需要建立更高层次的分析框架,以便综合分析受试物对整体系统的影响。因此,啮齿动物致癌性试验肿瘤合并进行统计分析的原则和标准对于致癌性评价至关重要^[3]。2024 年,美国食品药品监督管理局(FDA)为了帮助非临床数据交换标准(SEND)数据的使用人员,要求 SEND 受控术语(CT)核心团队提供指导,并推荐 SEND 中肿瘤 CT 代码列表中的哪些肿瘤可常规合并用于致癌性试验中肿瘤性数据的统计分析。SEND CT 核心团队组建了一个工作组,由来自美国毒性病理学会(STP)、英国毒性病理学会(BSTP)和欧洲毒性病理学会(ESTP)的兽医病理学专家,FDA 的生物统计学家和临床前审评专家,国际通用毒性病理术语及诊断标准(INHAND)专家,美国毒性病理学会科学和监管委员会(SRPC)代表和 SEND 专家,共同发表了《啮齿动物致癌性试验原发性肿瘤合并统计分析指南》指导性文章^[4],目的是帮助药理学或毒理学审评人员和生物统计学家对药物临床前啮齿动物致癌性试验的肿瘤数据进行统计分析,对专题病理学家和同行评议病理学家解释肿瘤数据也有帮助。本文简要介绍肿瘤合并进行统计分析的理论依据,更高层次肿瘤分类以支持肿瘤合并统计分析,以及肿瘤合并分析方法和典型案例,以期为我国药物临床前安全性评价机构进行啮齿动物致癌性试验统计分析中原发性肿瘤合并提供参考。

1 肿瘤合并进行统计分析的理论依据

啮齿动物致癌性试验肿瘤合并进行统计分析的理论依据主要包括某些肿瘤的发生和进展具有连续性、对良性肿瘤向恶性肿瘤进展判断困难、良性肿瘤和恶性肿瘤诊断主观性较强、某些肿瘤的来源或类型相同、全身性肿瘤需要合并进行统计分析、肿瘤合并可以提升统计分析效能以及致癌性试验肿瘤数据统计分析方法的选择和要求。因此,啮齿动物致癌性试验合理的肿瘤合并统计分析不仅有助于提高啮齿动物致癌性试验肿瘤数据统计分析结果的显著性,还能更好地反映给予受试物后不同类型肿瘤对啮齿动物的整体影响,并有助于提示受试物是否具有潜在的致癌性。

1.1 某些肿瘤的发生和进展具有连续性

很多研究表明,某些肿瘤的发生和进展存在从

增生性病变到良性肿瘤,再到恶性肿瘤的连续性过程^[5],例如,大鼠的食管和前胃首先发生鳞状细胞增生,而后可进展为鳞状细胞乳头状瘤,最终可进展到鳞状细胞癌^[6-8]。大鼠乳腺的良性肿瘤可进展为恶性肿瘤^[9]。啮齿动物诱发性甲状腺滤泡细胞增生到甲状腺滤泡细胞癌也是一个连续的过程,甲状腺滤泡细胞增生和甲状腺滤泡细胞腺瘤没有明确的区分标准^[10]。因此,将相同细胞来源的良性肿瘤与恶性肿瘤合并进行统计分析,可以反映受试物对某些肿瘤发生和进展的全面影响,而不仅是良性肿瘤或恶性肿瘤的发生。

1.2 良性肿瘤向恶性肿瘤进展判断困难

在啮齿动物致癌性试验中,判断某些肿瘤是否存在由良性肿瘤向恶性肿瘤的进展有时较困难。出于对试验设计、动物数量、受试物及所需时间和费用成本等因素的考虑,通常无法在啮齿动物致癌性试验中进行多个时间点的解剖、取材、制片和诊断,亦无法对良性肿瘤组织进行连续切片、免疫组化或特殊染色甚至电镜检查等方法来判断良性肿瘤是否存在向恶性肿瘤进展的组织病理学特征。

1.3 良性肿瘤和恶性肿瘤诊断主观性较强

药物临床前安全性评价机构专题病理学家用于界定良性肿瘤和恶性肿瘤的诊断标准主观性较强,有些肿瘤尚未完全达成一致,尤其是啮齿动物软组织肿瘤。尽管近年来 INHAND 项目已陆续发表了大鼠和小鼠^[10-24]、犬^[25]、非人灵长类^[26]、小型猪^[27]、兔^[28]等实验动物的增生性病变和非增生性病变的标准化术语和诊断标准的系列文章,但是,由于我国尚未建立毒性病理学家资质认证制度,不同药物临床前安全性评价机构专题病理学家的经验和诊断水平参差不齐,造成药物临床前安全性评价机构间啮齿动物致癌性试验良性肿瘤和恶性肿瘤的诊断标准和鉴别诊断标准差异较大。例如,小鼠肝细胞癌可以出现在肝细胞腺瘤内,根据 INHAND 诊断标准,这种病变应诊断为肝细胞癌,但一些经验不足专题病理学家可能会诊断为腺瘤中的癌^[23],甚至可能给出肝细胞癌或肝细胞腺瘤 2 种诊断结果,一个为恶性肿瘤,一个为良性肿瘤,这必然会影响到致癌性试验肿瘤数据的统计分析。因此,标准化术语和诊断标准对致癌性试验肿瘤的诊断和肿瘤数据的统计分析至关重要。

1.4 某些肿瘤的来源或类型相同

相同细胞类型或来源的肿瘤在生物学行为上

可能具有相似性,这为其合并进行统计分析提供了理论依据。例如,大鼠前胃的鳞状细胞肿瘤和食管的鳞状细胞肿瘤尽管发生在不同的部位,但二者均来源于鳞状细胞,具有相似的细胞学特征和致癌机制^[19]。因此,将大鼠前胃的鳞状细胞肿瘤和食管的鳞状细胞肿瘤合并进行统计分析有助于更准确地评估受试物的整体致癌性。

1.5 全身性肿瘤需要合并进行统计学分析

啮齿动物一些全身性肿瘤,例如淋巴瘤、白血病、血管肿瘤、组织细胞肉瘤等,其发生并不限于某一器官,而是可能影响整个生物体的多个器官或系统。合并这些全身性肿瘤进行统计分析,不仅能提高致癌性试验全身性肿瘤统计分析的效能,还能更好地体现受试物对多个器官系统的整体致癌效应。

1.6 肿瘤合并可提升统计分析效能

肿瘤数据的合并可以有效增加啮齿动物致癌性试验肿瘤数据的统计显著性。特别是某些发生率较低的肿瘤,通过合并相同类型或相同细胞来源的肿瘤,可以提高小样本中统计分析结果的显著性,减少假阴性结果。单独统计分析每个器官发生率较低的肿瘤可能由于样本量不足而没有显著性,而通过合并相同类型或相同细胞来源的肿瘤进行统计分析,能够显著提高致癌性试验的统计分析效能^[5]。

1.7 致癌性试验肿瘤数据统计分析方法的选择和要求

通常情况下,考虑到生存时间对肿瘤发生率的影响,如果专题病理学家能够一致性地将啮齿动物致癌性试验的肿瘤分为致死性、偶发性和不致死性,可以进行 Peto 分时检验,对这 3 类肿瘤分别采用患病率法、死亡率法和发生率法进行肿瘤数据分析。如果专题病理学家不能将肿瘤分为致死性或偶发性,可以使用 Poly-3 或 Poly-K 检验进行统计分析。Peto 分时检验是最直接地能够调整生存率对肿瘤发生影响的检验方法,而 Poly-3 检验或 Poly-K 检验只是为终末期前死亡的动物分配风险权重的一种调整生存率影响的方法^[1]。因此,如果条件允许,啮齿动物致癌性试验原发性肿瘤数据则有必要采用 Peto 分时检验。但一个致癌性试验中最好不要采用 2 种统计分析方法,因为这将会增加假阳性结果的可能,并在很大程度上使统计结果的解释复杂化^[1,29]。

2 更高层次肿瘤分类以支持肿瘤合并统计分析

《啮齿动物致癌性试验原发性肿瘤合并统计分析指南》中更高层次肿瘤分类以支持肿瘤合并统计分析以表格形式列出^[4]。表格的列是标题,标题后

附有每列内容的简要说明。SEND 的肿瘤代码是针对每个肿瘤列出而不适用于可能的合并。F 和 G 列中深灰色突出显示的单元格表示相关的肿瘤合并。一些肿瘤术语在 INHAND 中没有列出,但在 SEND 中列出,反之亦然,这将在单元格中注明。全身性肿瘤,包括但不限于淋巴瘤、血管肿瘤和软组织肿瘤(如纤维瘤或脂肪瘤),将不会在每个可能发生的器官中列出。SEND 的肿瘤命名规定在提交值中包含“良性”或“恶性”,而 INHAND 肿瘤命名规定如果肿瘤术语未明确表明良恶性,则包括“良性”或“恶性”。部位被定义为某一特定组织内的区域、位置或区带。

3 肿瘤合并分析方法和典型案例

《啮齿动物致癌性试验原发性肿瘤合并统计分析指南》规定了 3 种肿瘤合并分析方法,包括标准合并分析、全身性肿瘤的合并分析和同一器官系统不同脏器肿瘤的合并分析。每种肿瘤合并分析均需雌雄动物分开进行。下文简要介绍了每种分析方法的具体步骤,并以典型案例进行说明,有助于专题病理学家、审评人员或统计学家更好地进行啮齿动物致癌性试验原发性肿瘤数据的合并和统计分析。

3.1 标准合并分析

首先,按照肿瘤的发生部位分析每种肿瘤的类型和发生率。其次,进行肿瘤的合并,包括 3 种情况:(1)良性肿瘤的合并:按部位合并和分析相同细胞来源的良性肿瘤;(2)恶性肿瘤的合并:按部位合并和分析相同细胞来源的恶性肿瘤;(3)良性与恶性肿瘤的合并:按部位合并和分析相同细胞来源的良性和恶性肿瘤,考察其整体效应。

以大鼠致癌性试验肺脏肿瘤的发生率为例,列表说明了肿瘤标准合并分析方法和详细步骤(表 1)。第 1 步:分析肺脏每种肿瘤(如细支气管肺泡腺瘤、细支气管肺泡癌、恶性鳞状细胞癌等)的发生率;第 2 步:合并分析相同细胞来源的良性肿瘤的发生率;第 3 步:合并分析相同细胞来源的恶性肿瘤的发生率;第 4 步:合并分析相同细胞来源的良性肿瘤与恶性肿瘤,分析其整体发生率。这个案例中,将鳞状细胞肿瘤与肺脏其他上皮性肿瘤进行合并分析,主要是基于专题病理学家的专业判断。虽然肺脏鳞状细胞肿瘤的来源细胞尚未确定,但很可能来自发生鳞状上皮化生的肺泡上皮和/或克拉细胞^[30]。目前认为,肺脏神经内分泌肿瘤来源于神经内分泌细胞,与肺脏鳞状细胞肿瘤的来源细胞不同。因此,将神经内分泌肿瘤单独进行合并分析比较合理。

表 1 大鼠致癌性试验肺脏肿瘤的标准合并分析步骤

Table 1 Standard combination and analysis steps of lung tumor in rat carcinogenicity study

步骤	肿瘤名称	50 只雄性大鼠中发生肿瘤动物数			
		对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
第 1 步：单独分析每个肿瘤的发生率	良性细支气管肺泡腺瘤	1	4	2	1
	恶性细支气管肺泡癌	0	1	0	2
	良性非角化型上皮瘤	0	0	0	1
	恶性鳞状细胞癌	1	2	0	4
	良性鳞状细胞乳头状瘤	0	1	0	0
	良性神经内分泌肿瘤	1	0	0	0
	恶性神经内分泌肿瘤	0	1	0	4
第 2 步：合并分析良性上皮性肿瘤的发生率	良性细支气管肺泡腺瘤	1	4	2	1
	良性鳞状细胞乳头状瘤	0	1	0	0
	良性非角化型上皮瘤	0	0	0	1
	全部良性上皮性肿瘤	1	5	2	2
第 3 步：合并分析恶性上皮性肿瘤的发生率	恶性细支气管肺泡癌	0	1	0	2
	恶性鳞状细胞癌	1	2	0	4
	全部恶性上皮性肿瘤	1	3	0	6
第 4 步：合并分析良性和恶性上皮性肿瘤的发生率	良性细支气管肺泡腺瘤/良性鳞状细胞乳头状瘤/良性非角化型上皮瘤	1	5	2	2
	恶性细支气管肺泡癌/恶性鳞状细胞癌	1	3	0	6
	全部良性和恶性上皮性肿瘤	2	8	2	8
合并分析良性和恶性神经内分泌肿瘤的发生率	良性神经内分泌肿瘤	1	0	0	0
	恶性神经内分泌肿瘤	0	1	0	4
	全部良性和恶性神经内分泌肿瘤	1	1	0	4

粗体显示的肿瘤为应该进行合并的肿瘤。
The bold will distinguish those tumors that should be combined.

3.2 全身性肿瘤的合并分析

全身性肿瘤例如血管肿瘤和一些间叶性肿瘤，应基于《啮齿动物致癌性试验原发性肿瘤合并统计分析指南》推荐的合并分析方法进行分析。首先，按照上述标准合并分析方法分析每种全身性肿瘤的发生率。其次，按照合适的脏器分析相同细胞类型的全身性肿瘤，其发生率应该以每只动物为基础进行确定（即在任何脏器观察到肿瘤的动物数量，而不是肿瘤的总数），包括 3 种情况：（1）良性肿瘤的合并：合并发生相同细胞类型良性肿瘤的动物数量；（2）恶性肿瘤的合并：合并发生相同细胞类型的恶性肿瘤的动物数量；（3）良性肿瘤与恶性肿瘤的合并：合并发生相同细胞类型的良性肿瘤和恶性肿瘤的动物数量。最后，需要进行脏器特异性和全身性分析，来帮

助判断统计分析结果是否具有显著性。

以大鼠致癌性试验的血管肿瘤发生率为例，列表说明了全身性肿瘤合并分析步骤（表 2）。如果血管肿瘤按脏器进行诊断和记录，则需要以下所有 4 步；如果血管肿瘤按动物进行诊断和记录，则需要第 3 步和第 4 步。第 1 步：按脏器（如肝脏、肠系膜淋巴结、脾脏等）分别分析血管瘤与血管肉瘤的发生率；第 2 步：按脏器合并分析血管瘤与血管肉瘤的发生率；第 3 步：按动物分别合并分析发生血管瘤或血管肉瘤的动物数量；第 4 步：按动物合并分析发生血管瘤和血管肉瘤的动物数量，有助于考察血管肿瘤发生的整体趋势。

3.3 同一器官系统的不同脏器肿瘤的合并分析

对于不同细胞来源的肿瘤（如肺脏的鳞状细胞

表 2 大鼠致癌性试验血管肿瘤合并分析步骤

Table 2 Combination and analysis steps of vascular tumor in rat carcinogenicity study

步骤	肿瘤名称	50 只雄性大鼠中发生肿瘤动物数			
		对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
第 1 步：按脏器单独分析良性和恶性血管肿瘤的发生率	肝脏—良性血管瘤	0	1	1	1
	肝脏—恶性血管肉瘤	2	1	1	2
	肠系膜淋巴结—良性血管瘤	1	0	0	1
	肠系膜淋巴结—恶性血管肉瘤	3	4	3	7
	皮肤/皮下组织—良性血管瘤	1	1	2	2
	皮肤/皮下组织—恶性血管肉瘤	1	0	1	2
	脾脏—良性血管瘤	0	1	0	0
	脾脏—恶性血管肉瘤	1	0	1	2
第 2 步：合并分析单个脏器的良性和恶性血管肿瘤的发生率	肝脏—良性血管瘤	0	1	1	1
	肝脏—恶性血管肉瘤	2	1	1	2
	肝脏—良性血管瘤/恶性血管肉瘤	2	2	2	3
	肠系膜淋巴结—良性血管瘤	1	0	0	1
	肠系膜淋巴结—恶性血管肉瘤	3	4	3	7
	肠系膜淋巴结—良性血管瘤/恶性血管肉瘤	4	4	3	8
	皮肤/皮下组织—良性血管瘤	1	1	2	2
	皮肤/皮下组织—恶性血管肉瘤	1	0	1	2
	皮肤/皮下组织—良性血管瘤/恶性血管肉瘤	2	1	2 ^a	3 ^a
	脾脏—良性血管瘤	0	1	0	0
	脾脏—恶性血管肉瘤	1	0	1	2
	脾脏—良性血管瘤/恶性血管肉瘤	1	1	1	2
第 3 步：按动物分别合并分析良性或恶性血管肿瘤的动物数量	全身（动物）—良性血管瘤	2	2 ^b	3	4
	全身（动物）—恶性血管肉瘤	4 ^b	5	5 ^b	9 ^b
第 4 步：按动物合并分析良性和恶性血管肿瘤的动物数量	全身（动物）—良性血管瘤	2	2	3	4
	全身（动物）—恶性血管肉瘤	4	5	5 ^c	9 ^c
	全身（动物）—良性血管瘤/恶性血管肉瘤	6	7	7 ^c	12 ^c

a-当合并脏器时，肿瘤的脏器总数可能不会精确相加，因为某一组中的一些动物可能在 1 个脏器内诊断超过 1 个原发肿瘤（例如，在中剂量组和高剂量组的同一动物中，皮肤/皮下组织的不同部位同时诊断良性肿瘤和恶性肿瘤）；b-当合并脏器时，全身（动物）的肿瘤总数可能不会精确相加，因为一些动物可能在多个脏器诊断原发性肿瘤；c-由于一些动物可能在多个脏器有良性和/或恶性原发性肿瘤，因此全身（动物）的单独和合并肿瘤总数可能不能精确相加，即使在一只动物的不同脏器中可能存在多个相同细胞类型的肿瘤（如血管肿瘤），每只动物血管肿瘤合并时只计算 1 次；粗体显示的肿瘤为应该进行合并的肿瘤。

a-Organ totals for a tumor may not add up precisely when combining individual sites, as some animals in a group may have more than one primary tumor diagnosed within an organ (e.g., skin/subcutis with both a benign tumor and malignant tumor at separate locations within the tissue but in the same animal, in the mid- and high-dose groups). b-Whole body (animal) totals may not add up precisely when combining individual sites, as some animals may have a primary tumor diagnosed for more than one location. c-Whole body (animal) individual and combined tumor totals may not add up precisely as some animals may have a benign and/or a malignant primary tumor designated in more than one location. The vascular tumor combination is counted once per animal even if there may be multiple tumors of the same cell type (i.e., vascular tumors) in different organs of an animal. The bold will distinguish those tumors that should be combined.

肿瘤和神经内分泌肿瘤)，通常应单独进行分析，以确保统计分析结果的生物学意义。在少数情况下，需要对同一器官系统的不同脏器发生的相同细胞类型或相同细胞来源的肿瘤进行合并。当有证据表明同一器官系统的不同脏器发生的肿瘤存在相关性时，药物临床前安全性评价机构的专题病理学家可以根据具体情况具体分析进行合并，但需要在总结报告中说明理由。

以雌性生殖系统子宫和子宫颈上皮性肿瘤的发生率为例，列表说明了同一器官系统的不同脏器肿瘤合并分析步骤（表 3）。第 1 步：按脏器（如子宫、子宫颈）分别分析每种上皮性肿瘤的发生率；第 2 步：按脏器（如子宫、子宫颈）分别合并分析相同细胞类型的所有良性和恶性肿瘤的发生率；第 3 步：按脏

表 3 子宫/子宫颈肿瘤合并和分析步骤
Table 3 Combination and analysis steps of uterine/cervical tumor

步骤	肿瘤名称	50 只雌性大鼠中发生肿瘤动物数			
		对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
第 1 步：单独分析每个肿瘤的发生率	子宫—良性子宫内膜腺瘤	0	1	1	1
	子宫—恶性子宫内膜腺瘤	2	1	1	5
	子宫—恶性腺鳞癌	0	0	0	2
	子宫颈—恶性腺鳞癌	0	0	0	2
	子宫颈—恶性鳞状细胞癌	0	1	0	0
	子宫颈—良性鳞状细胞乳头状瘤	0	1	0	1
第 2 步：分别合并分析子宫或子宫颈所有相同细胞类型的良性和恶性肿瘤的发生率	子宫—良性子宫内膜腺瘤	0	1	1	1
	子宫—恶性子宫内膜腺瘤	2	1	1	5
	子宫—良性子宫内膜腺瘤/恶性子宫	2	2	2	6
	内膜腺瘤				
	子宫颈—恶性鳞状细胞癌	0	1	0	0
	子宫颈—良性鳞状细胞乳头状瘤	0	1	0	1
第 3 步：分别合并分析子宫或子宫颈所有相同细胞来源良性和恶性上皮性肿瘤的发生率	子宫颈—良性鳞状细胞乳头状瘤/恶	0	2	0	1
	性鳞状细胞癌				
	子宫—恶性子宫内膜腺瘤	2	1	1	5
	子宫—恶性腺鳞癌	0	0	0	2
	子宫—恶性子宫内膜腺瘤/恶性腺鳞	2	1	1	7
	癌（子宫全部恶性上皮性肿瘤）				
第 4 步：合并分析子宫和子宫颈所有相同细胞类型的恶性肿瘤的发生率	子宫颈—恶性鳞状细胞癌	0	1	0	0
	子宫颈—恶性腺鳞癌	0	0	0	2
	子宫颈—恶性鳞状细胞癌/恶性腺鳞	0	1	0	2
	癌（子宫颈全部恶性上皮性肿瘤）				
	子宫—恶性腺鳞癌	0	0	0	2
	子宫颈—恶性腺鳞癌	0	0	0	2
第 5 步：合并分析子宫和子宫颈所有相同细胞来源的良性和恶性肿瘤的发生率	子宫/子宫颈—恶性腺鳞癌	0	0	0	4
	子宫—良性子宫内膜腺瘤	0	1	1	1
	子宫颈—良性鳞状细胞乳头状瘤	0	1	0	1
	子宫/子宫颈—良性子宫内膜腺瘤/良	0	2	1	2
	性鳞状细胞乳头状瘤				
	子宫—恶性子宫内膜腺瘤	2	1	1	5
	子宫—恶性腺鳞癌	0	0	0	2
	子宫颈—恶性鳞状细胞癌	0	1	0	0
	子宫颈—恶性腺鳞癌	0	0	0	2
	子宫/子宫颈—恶性子宫内膜腺瘤/恶	2	2	1	9
	性腺鳞癌/恶性鳞状细胞癌				
	子宫/子宫颈—恶性子宫内膜腺瘤/恶	2	4	2	11
	性腺鳞癌/恶性鳞状细胞癌/良性子				
	宫内膜腺瘤/良性鳞状上皮乳头状瘤				

粗体显示的肿瘤为应该进行合并的肿瘤。
The bold will distinguish those tumors that should be combined.

器（如子宫、子宫颈）分别合并分析相同细胞来源的所有良性和恶性上皮性肿瘤的发生率；第 4 步：合并分析子宫与子宫颈相同细胞类型的所有良性和恶性肿瘤的发生率；第 5 步：合并分析子宫与子宫颈相同细胞来源的所有良性和恶性肿瘤的发生率。通过对同一器官系统内不同脏器的相同细胞类型或相同细胞来源的肿瘤数据合并后进行统计分析，有助于分析雌性生殖系统肿瘤发生的整体趋势。

4 结语和展望

本文简要介绍了《啮齿动物致癌性试验原发性肿瘤合并统计分析指南》，重点是 3 种肿瘤合并分析方法的步骤，每种方法均以典型案例进行了详细说明。值得注意的是，啮齿动物致癌性试验原发性肿瘤的合并需要根据相同细胞来源的不同肿瘤（分别按照良性肿瘤、恶性肿瘤及良、恶性肿瘤进行合并）、全身性肿瘤（分别按照部位、动物对良性肿瘤、恶性肿瘤及良、恶性肿瘤进行合并）、以及同一器官系统的不同脏器发生的肿瘤（分别按照相同细胞类型或相同细胞来源的良性肿瘤、恶性肿瘤及良、恶性肿瘤进行合并）采用不同的合并分析方法进行合并，然后进行肿瘤数据的统计分析，不仅能提高统计分析的效能，还能更好地体现受试物对多个器官系统的整体致癌效应。《啮齿动物致癌性试验原发性肿瘤合并统计分析指南》还强调，药物临床前安全性评价机构的专题病理学家可以根据具体情况具体分析，选用合适的方法进行啮齿动物致癌性试验原发性肿瘤的合并，但需要在总结报告中说明理由。随着计算机技术、大数据、人工智能大模型和算法的快速进步和不断迭代，相信在不久的将来，啮齿动物致癌性试验肿瘤数据的处理和分析将不再局限于传统的统计分析方法。通过机器学习和深度学习构建人工智能辅助病理诊断模型和算法，药物临床前机构的研究人员可以采用综合的证据权重（WoE）法更准确地识别受试物潜在的致癌性，甚至可以根据受试物的多维度特征（如靶点生物学、药理学特征、遗传毒性和免疫调节等）进行更精确的分类、合并及统计^[31-34]。目前，INHAND、SEND 和药物临床前啮齿动物致癌性试验肿瘤合并的基本原则和标准等标准已在我国一些药物安全性评价机构和合同研究组织（CRO）得到了应用，但药物临床前啮齿动物致癌性试验肿瘤数据合并分析方法和步骤尚未统一。因此，我国药物监管部门、制药企业和安全性评价机构和 CRO 应加强沟通和合作，共同推动和不断提高我国药物临床前啮齿动物致癌性试验肿瘤合并分析和步骤的标准化和一致性，为我国创新药物研发助力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨兆红, 叶润泽, 霍桂桃, 等. 啮齿类动物致癌性试验统计学方法的使用现状 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(2): 444-449.

- Yang Z H, Ye R Z, Huo G T, et al. Current status of application of statistical methods for rodent carcinogenicity studies [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(2): 444-449.
- [2] 钱庄, 张亚群, 李言川, 等. 药物非临床啮齿动物致癌性试验肿瘤合并的基本原则和标准概述 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(12): 1803-1809.
- Qian Z, Zhang Y Q, Li Y C, et al. Overview of rationale and criteria for combining evaluation of preclinical rodent carcinogenicity studies [J]. Chin J Pharm, 2022, 53(12): 1803-1809.
- [3] Hsu C H, Stedeford T. *Cancer Risk Assessment: Chemical Carcinogenesis, Hazard Evaluation, and Risk Quantification* [M]. New York: John Wiley & Sons, 2010: 699-715.
- [4] Keenan C, Al-Haddawi M, Bienvenu J, et al. Guide for combining primary tumors for statistical analysis in rodent carcinogenicity studies [J]. Toxicol Pathol, 2024, 52(1): 13-20.
- [5] McConnell E E, Solleveld H A, Swenberg J A, et al. Guidelines for combining neoplasms for evaluation of rodent carcinogenesis studies [J]. J Natl Cancer Inst, 1986, 76(2): 283-289.
- [6] Fukushima S, Ishihara Y, Nishio O, et al. Carcinogenicities of quinoline derivatives in F344 rats [J]. Cancer Lett, 1981, 14: 115-123.
- [7] Mulay A S, Firminger H L. Precancerous and cancerous lesions of the forestomach and dermal-subcutaneous tumors in rats fed *p*-dimethylaminobenzene-I-azo-I-naphthalene [J]. J Natl Cancer Inst, 1952, 13: 57-71.
- [8] Napalkov N P, Pozharisski K M. Morphogenesis of experimental tumors of the esophagus [J]. J Natl Cancer Inst, 1969, 42: 927-940.
- [9] Suttie A W. *Boorman's Pathology of the Rat: Reference and Atlas* [M]. 2nd Ed. San Diego: Academic Press, Inc, 2015: 767-788.
- [10] Brändli-Baiocco A, Balme E, Bruder M, et al. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse endocrine system [J]. Toxicol Pathol, 2018, 31 (3 Suppl): 1S-95S.
- [11] Berridge B R, Mowat V, Nagai H, et al. Non-proliferative and proliferative lesions of the cardiovascular system of the rat and mouse [J]. J Toxicol Pathol, 2016, 29(3 Suppl): 1S-47S.
- [12] Bradley A E, Bolon B, Butt M T, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse central and peripheral nervous systems: new and revised INHAND terms [J]. Toxicol Pathol, 2020, 48(7):827-844.

- [13] Creasy D, Bube A, de Rijk E, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse male reproductive system [J]. *Toxicol Pathol*, 2012, 40(6 Suppl): 40S-121S.
- [14] Dixon D, Alison R, Bach U, et al. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse female reproductive system [J]. *J Toxicol Pathol*, 2014, 27(3-4 Suppl): 1S-107S.
- [15] Frazier K S, Seely J C, Hard G C, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse urinary system [J]. *Toxicol Pathol*, 2012, 40(suppl 4):14S-86S.
- [16] Greaves P, Chouinard L, Ernst H, et al. Proliferative and non-proliferative lesions of the rat and mouse soft tissue, skeletal muscle and mesothelium [J]. *J Toxicol Pathol*, 2013, 26(3 Suppl): 1S-26S.
- [17] Kaumann W, Bolon B, Bradley A, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse central and peripheral nervous systems [J]. *Toxicol Pathol*, 2012, 40(4 Suppl): 87S-157S.
- [18] Mecklenburg L, Kusewitt D, Kolly C, et al. Proliferative and non-proliferative lesions of the rat and mouse integument [J]. *J Toxicol Pathol*, 2013, 26(3 Suppl): 27S-57S.
- [19] Nolte T, Brander-Weber P, Dangler C, et al. Nonproliferative and proliferative lesions of the gastrointestinal tract, pancreas and salivary glands of the rat and mouse [J]. *Toxicol Pathol*, 2016, 29(1 Suppl): 1S-125S.
- [20] Ramos M F, Baker J, Atzpodi E A, et al. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse special sense organs (ocular [eye and glands], olfactory and otic) [J]. *J Toxicol Pathol*, 2018, 31(3 Suppl): 97S-214S.
- [21] Renne R, Brix A, Harkema J, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the respiratory tract of the rat and mouse [J]. *Toxicol Pathol*, 2009, 37(suppl 7): 5S-73S.
- [22] Rudmann D, Cardiff R, Chouinard L, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse mammary, Zymbal's, preputial, and clitoral glands [J]. *Toxicol Pathol*, 2012, 40(suppl 6):7S-39S.
- [23] Thoolen B, Maronpot R R, Harada T, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system [J]. *Toxicol Pathol*, 2010, 38 (7): 5S-81S.
- [24] Willard-Mack C L, Elmore S A, Hall W C, et al. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse hemolymphoid system [J]. *Toxicol Pathol*, 2019, 47(6):665-783.
- [25] Woicke J, Al-Haddawi M M, Dienvenu J G, et al. International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND): Nonproliferative and proliferative lesions of the dog [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 49(1): 5-109.
- [26] Colman K, Adnrews R N, Atkins H, et al. International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND): Non-proliferative and proliferative lesions of the non-human primate (*M. fascicularis*) [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 34(3 Suppl): 1S-182S.
- [27] Skydsgaard M, Dincer Z, Haschek W M, et al. International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND): Nonproliferative and proliferative lesions of the minipig [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 49 (1): 1102-1128.
- [28] Bradley A E, Wancket L M, Rinke M, et al. International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND): Nonproliferative and proliferative lesions of the rabbit [J]. *J Toxicol Pathol*, 2021, 34(3 Suppl): 183S-292S.
- [29] 吕建军, 王三龙, 杨艳伟, 等. 临床前啮齿类动物致癌性实验常用统计方法简介 [J]. *药物分析杂志*, 2014, 34(7): 1139-1142.
- Lyu J J, Wang S L, Yang Y W, et al. Brief introduction to statistical methods used in preclinical rodent carcinogenicity studies [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2014, 34(7): 1139-1142.
- [30] Schwartz L W, Hahn F F, Keenan K P, et al. Proliferative lesions of the rat respiratory tract, R-1. In: *Guides for Toxicologic Pathology (STP/ARP/AFIP)* [M]. Washington, DC: STP/ARP/AFIP, 1994: 1-24.
- [31] Wang X Y, Zhao J, Marostica E, et al. A pathology foundation model for cancer diagnosis and prognosis prediction [J]. *Nature*, 2024, 634(8035): 970-978.
- [32] Maurya S, Tiwari S, Mothukuri, et al. A review on recent developments in cancer detection using machine learning and deep learning models [J]. *Biomed Signal Proc Control*, 2023, 80: 104398.
- [33] 平轶芳, 闫红, 卞修武. 人工智能病理在肿瘤精准医疗时代的应用与挑战 [J]. *生命科学*, 2022, 34(8): 929-940.
- Ping Y F, Yan H, Bian X W. Artificial intelligence pathology in the age of oncology precision medicine: Applications and challenges [J]. *Chin Bull Life Sci*, 2022, 34(8): 929-940.
- [34] ICH S1B (R1): Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals [EB/OL]. (2022-08-04) [2025-02.26]. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/2/0>.