

(上接第 22 版)

肿瘤临床试验需迈上一个新台阶

▲ 中山大学肿瘤医院内科 徐瑞华 袁中玉



徐瑞华 教授

过去 40 多年来，投入了大量的人力和物力来开展肿瘤研究，取得了一些令人兴奋的结果，但与投入相比，这些结果不尽人意。很多新药或方案经大规模临床试验验证后进入临床应用，确实给一些患者带来获益，但其中存在不可否认的缺陷：对患者总生存（OS）的延长有限、研究进展缓慢、研究费用昂贵。造成临床试验出现缺陷的原因之一就是我们使用的干预手段只对某一肿瘤的某一亚型有效，而对另外一些亚型疗效甚微，使总体疗效被掩盖，得出显著性结果需要的样本量也大大增加。应

该来说，今天这种没有选择性的大样本的临床研究必须要进行“改革”。

分子靶向药物问世给肿瘤治疗带来一个崭新时代，以特定癌症驱动因子为目标的靶向治疗显著延长患者生存期。随着对癌症驱动因子的了解进一步深入，我们将有能力设计可取得更佳结果的临床试验。根据可靠的生物标志物鉴别可能受益的人群，使得临床试验的设计更为精准，研究结果更具临床意义。此外，基因组技术已取得长足的进步，根据基因组指导肿瘤治疗，不仅提高了研究的敏感性和特异性，也降低了研究成本、缩短了研究时间。

基于目前现状和机遇，近日 Ellis 等代表 ASCO 发表了一篇文章，呼吁科学界改进临床试验设计，为更有意义的临床试验结果而努力，提出了“提高临床研究获益的预期值”的目标。ASCO 癌

症研究委员会召集了四个特定疾病（胰腺癌、乳腺癌、肺癌及结肠癌）的专家工作组，每个工作组都包括临床研究者、患者的代理人、生物统计学家、FDA 肿瘤学家和企业肿瘤学家。工作组的职责就是讨论肿瘤临床试验中相关问题。在反复讨论和广泛征求意见的基础上，形成了 ASCO 肿瘤临床试验建议（J Clin Oncol. 2014 年 3 月 17 日在线版）。

不难发现，肿瘤临床试验已经悄然地进入一个新时期，由大规模、获益少的临床试验转向较小而精确的临床试验（smaller and smarter trials），临床研究者、受试患者、试验资助者都要提高对于治疗新方案获益的期望和要求，不仅仅是为了获得审批机构的新药上市批准或医疗保

险的准入，主要是以提高患者获益最大化为宗旨。

对于设计更为特异的小而精确的临床试验，在今天多数情况下还是处在欠理想状态，比如没有证实的生物标志物用于临床试验患者的选择，缺乏有效的特定患者筛选工具，对特异靶点认

知上的不足。但是随着对肿瘤生物学认识的不断深入，通过临床研究者、审查机构、受试患者、试验资助者的共同努力，

肿瘤临床试验必将为我们的患者提供更多有临床意义的结果。



ASCO 肿瘤临床试验建议主要内容：

☆强调选择合适的患者群体是临床试验的关键。提出基于生物标志物的临床试验，即根据已被证实的生物标志物选择特定的患者。

☆强调定义患者受益的主要终点是临床试验的另一个关键。临床试验的设计应以提供有临床意义的结果为主要终点。有临床意义的结果指 OS 显著延长和（或）生活质量显著改善。OS 仍然被认为是具有临床意义结果的主要衡量标准。建议使用时间范围和风险比（HR）来描述具有临床意义的结果：中位 OS 至少改善 20% 以上（2.5~6 个月），HR 至少在 0.8 以下被定义为具有临床意义的结果。

☆提议试验资助者在获取患者知情同意的情况下，建立一个完善的生物标本库，以便研究者在任何时候都可以提出科学问题，从而进一步发现和验证生物标志物。这不仅有利于我们充分了解药物的靶点，而且也有利于为选择适当患者提供诊断工具。

CA125 筛查男性消化系统肿瘤的价值极小

不建议常规体检进行 CA125 检测

▲ 本报记者 袁佳

日前，第二军医大学附属长海医院消化内科李兆申、诸炯、柏愚等开展的一项前瞻性研究显示，男性患者糖类抗原 125（CA125）升高对浆膜腔积液的诊断价值，远高于对消化系统恶性肿瘤的诊断价值。（Tumour Biol. 2014 年 3 月 27 日在线版）

研究者说



柏愚 副教授

该项研究回答了一个在临床很常见但一直无明确答案的问题，即男性患者检出 CA125 升高到底有何临床意义？该研究结果表明，男

性患者通过常规检测 CA125 以筛查消化系统恶性肿瘤的价值极小，因此不建议在常规体检中检测 CA125。当男性患者 CA125 水平明显升高时，需警惕其存在浆膜腔积液的可能，进而明确积液的来源及性质；对有浆膜腔积液的男性患者，CA125 水平也无法预测患者是否患有恶性肿瘤。该研究结果为临床医生诊治 CA125 升高的男性患者提供了可靠依据，可减少不必要的医疗资源浪费。

自 Bast 等于 1981 年发现 CA125 以来，CA125 已成为协助卵巢癌诊断、判断复发及预后的重要肿瘤标志物。由于特异性低，CA125 在卵巢癌筛查、早期诊断中的价值尚存争议，而造成其低特异性的原因之一是腹膜、胸膜、心包膜等正常上皮细胞也可产生 CA125，对诊断造成干扰。过去数十年的研究已证实，CA125 在肺癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌、胰腺癌及肝癌等肿瘤中均有不同程度升高，因此 CA125 被广泛应用于临床。

随着我国经济的发展，越来越多的人重视自身健康，定期进行体检，而 CA125 也常被列为一项常规检查指标，一旦发现异常，医生就会利用各项实验室检查、CT、MRI 等影像学检查，甚至是胃镜或者结肠镜等有创检查来

排除恶性肿瘤。这样不仅会加重医疗负担、增加医疗开支，而且会给患者及其家属带来精神上的压力。

过去的绝大部分 CA125 研究与妇科疾病相关，研究对象常为女性，很少单独针对男性患者进行研究。该研究旨在评价 CA125 在男性消化系统疾病中的诊断价值，了解其是否可预测消化系统恶性肿瘤。

研究纳入 2013 年 4 月至 7 月于第二军医大学长海医院消化内科住院的男性患者，并剔除 <18 岁、>85 岁、急重症、在此期间多次入院、诊断不明确的患者。汇总患者的年龄、症状、最终诊断，检测浆膜腔积液情况、血清 CA125 水平，评估 CA125 诊断恶性消化系统肿瘤的敏感性、特异性、阴性预测值、阳性预测值、阴性

似然比与阳性似然比。

结果显示，120 例男性患者均罹患消化系统疾病，平均年龄 57.6 岁，以 51~70 岁患者居多（55.8%），就诊时主要症状包括腹痛、黄疸、腹胀、发热、腹泻等。120 例患者均明确最终诊断，73 例为良性疾病，47 例为恶性肿瘤；良性疾病中各类疾病分布较均匀，有胆管炎、胰腺炎、消化道息肉、慢性肝病、炎症性肠病、消化性溃疡、功能性消化不良、贲门失迟缓症、食管平滑肌瘤、细菌性肝脓肿；恶性肿瘤有胰腺癌、肝癌、胃癌、结肠癌、食管癌、胆管癌、壶腹癌、弥漫性恶性间皮瘤。37 例有浆膜腔积液，83 例无浆膜腔积液。良性疾病患者的 CA125 中位值为 27.1 U/ml，恶性肿瘤患者为 13.0 U/ml；有浆膜腔积液患者的 CA125 中位值为

142.7 U/ml，无浆膜腔积液患者为 11.9 U/ml；合并浆膜腔积液的恶性肿瘤患者 CA125 中位值为 149.85 U/ml，合并浆膜腔积液的良性疾病患者 CA125 中位值为 142.7 U/ml，两者比较差异无统计学意义。CA125 对消化系统恶性肿瘤诊断的敏感性、特异性、阳性预测值、阳性似然比分别是 47%、75%、55%、1.9，而对浆膜腔积液的敏感性、特异性、阳性预测值、阳性似然比分别是 92%、93%、85%、12.7。

研究表明，在罹患消化系统疾病但无浆膜腔积液的男性患者中，CA125 中位水平在良性消化系统疾病中高于恶性消化系统肿瘤，CA125 对消化系统恶性肿瘤诊断的敏感性、特异性、阳性预测值和阳性似然比均明显低于其对浆膜腔积液的诊断。