

William Small, Jr.
Tim R. Williams
Eric D. Donnelly

放射肿瘤学 疑难病例治疗实践

**RADIATION
ONCOLOGY**
Difficult Cases and
Practical Management

威廉·斯莫尔
主 编 [美] 蒂姆·R.威廉姆斯
埃里克·D.唐纳利
主 译 周菊英 何 侠

天津出版传媒集团
天津科技翻译出版有限公司

Radiation Oncology

Difficult Cases and Practical Management

放射肿瘤学 疑难病例治疗实践

威廉·斯莫尔

主编 [美] 蒂姆·R.威廉姆斯

埃里克·D.唐纳利

主译 周菊英 何 侠

译者 秦颂兵 徐晓婷 王利利 赵 奇

天津出版传媒集团



天津科技翻译出版有限公司

著作权合同登记号:图字:02-2014-394

图书在版编目(CIP)数据

放射肿瘤学疑难病例治疗实践 / (美) 威廉·斯莫尔
(William Small, Jr.), (美) 蒂姆·R. 威廉姆斯
(Tim R. Williams), (美) 埃里克·D. 唐纳利
(Eric D. Donnelly) 主编; 周菊英, 何侠主译. — 天津:
天津科技翻译出版有限公司, 2017. 12

书名原文: Radiation Oncology: Difficult Cases
and Practical Management

ISBN 978-7-5433-3783-1

I. ①放… II. ①威… ②蒂… ③埃… ④周… ⑤何
… III. ①肿瘤-放射治疗学 IV. ①R730.55

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 290748 号

Radiation Oncology: Difficult Cases and Practical Management (9781936287376)

Copyright © 2013 Demos Medical Publishing, LLC. All Rights Reserved. The original English language work has been published by Demos Medical Publishing, LLC. New York, USA. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without prior permission from the publisher.

中文简体字版权属天津科技翻译出版有限公司。

授权单位: Demos Medical Publishing, LLC

出版: 天津科技翻译出版有限公司

出版人: 刘庆

地址: 天津市南开区白堤路 244 号

邮政编码: 300192

电话: (022) 87894896

传真: (022) 87895650

网址: www.tsttpc.com

印刷: 高教社(天津)印务有限公司

发行: 全国新华书店

版本记录: 787 × 1092 16 开本 13.5 印张 2 页彩插 200 千字

2017 年 12 月第 1 版 2017 年 12 月第 1 次印刷

定价: 58.00 元

(如发现印装问题, 可与出版社调换)

编者名单

Matthew C. Abramowitz, MD

Assistant Professor of Radiation Oncology
Sylvester Comprehensive Cancer Center
University of Miami
Miami, FL

Paul D. Aridgides, MD

Department of Radiation Oncology
State University of New York
Syracuse, NY

Igor J. Barani, MD

Assistant Professor in Residence
Department of Radiation Oncology
University of California San Francisco
San Francisco, CA

William Blackstock, MD

Chair and Professor
Department of Radiation Oncology
Comprehensive Cancer Center
Wake Forest Baptist Medical Center
Winston-Salem, NC

Jeffrey A. Bogart, MD

Professor and Chair
Department of Radiation Oncology
State University of New York
Syracuse, NY

Kristin A. Bradley, MD

Associate Professor
Department of Human Oncology
University of Wisconsin School of Medicine and
Public Health
Madison, WI

Thomas Carlson, MD

Wenatchee Valley Medical Center
Wenatchee, WA

Kimberly Creach, MD

Mercy Clinic
Springfield, MO

Laura A. Dawson, MD, FRCPC

Professor
Department of Radiation Oncology
Princess Margaret Hospital
University of Toronto
Toronto, Ontario
Canada

Jennifer F. De Los Santos, MD

Associate Professor
Department of Radiation Oncology
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, AL

Thomas J. Dilling, MD

Moffitt Cancer Center
Tampa, FL

Jacob Estes, MD

Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Gynecologic Oncology
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, AL

Elizabeth Falkenberg, MD

Center for Cancer Care
Huntsville, AL

Steven J. Frank, MD

Associate Professor
Department of Radiation Oncology
The University of Texas MD Anderson
Cancer Center
Houston, TX

David K. Gaffney, MD, PhD

Vice-Chair and Professor of Radiation Oncology
University of Utah School of Medicine
Huntsman Cancer Hospital
Salt Lake City, UT

Yolanda I. Garces, MD

Assistant Professor of Radiation Oncology
Mayo Clinic
Rochester, MN

Adam S. Garden, MD

Professor
Department of Radiation Oncology
The University of Texas MD Anderson
Cancer Center
Houston, TX

Karyn A. Goodman, MD

Department of Radiation Oncology
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center
New York, NY

Christopher L. Hallemeier, MD

Department of Radiation Oncology
Mayo Clinic
Rochester, MN

Eleanor E. R. Harris, MD

Professor and Chair
Department of Radiation Oncology
Leo Jenkins Cancer Center
Brody School of Medicine
East Carolina University
Greenville, NC

Joseph M. Herman, MD

Associate Professor
Department of Radiation Oncology
Johns Hopkins Hospital
Baltimore, MD

Andrew J. Hope, MD, FRCPC

Assistant Professor
Department of Radiation Oncology
Princess Margaret Hospital
University of Toronto
Toronto, Ontario
Canada

Kenneth Hu, MD

Department of Radiation Oncology
Beth Israel Medical Center
New York, NY

Jessica Hunn, MD

Gynecologic Oncology Fellow
Division of Gynecologic Oncology
University of Chicago
Chicago, IL

Christian Hyde, MD

Cancer Treatment Centers of America
Southeastern Regional Medical Center
Newnan, GA

Salma K. Jabbour, MD

Assistant Professor of Radiation Oncology
Cancer Institute of New Jersey
New Brunswick, NJ

Sameer Keole, MD

Department of Radiation Oncology
Mayo Clinic
Phoenix, AZ

Deepak Khuntia, MD

Dorothy E. Schneider Cancer Center
San Mateo, CA

Christopher R. King, PhD, MD

Associate Professor
Department of Radiation Oncology
UCLA School of Medicine
Los Angeles, CA

Brian Robert Knab, MD

Medical Director
Elliot Regional Cancer Center at Londonderry
Londonderry, NH

Andrew B. Lassman, MD

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, NY

Andrew K. Lee, MD, MPH

Associate Professor
Department of Radiation Oncology
The University of Texas MD Anderson
Cancer Center
Houston, TX

Nancy Y. Lee, MD

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, NY

Stanley L. Liauw, MD

Associate Professor of Radiation and
Cellular Oncology
University of Chicago Medicine
Chicago, IL

Stephen T. Lutz, MD

Blanchard Valley Regional Health Center
Findlay, OH

Ronald C. McGarry, MD, PhD

Clinical Associate Professor and Vice Chairman
Department of Radiation Medicine
University of Kentucky
Lexington, KY

Minesh P. Mehta, MD

Professor of Radiation Oncology
Northwestern University, Feinberg School of
Medicine
Chicago, IL

Loren Mell, MD

Associate Professor
Department of Radiation Oncology
University of California San Diego
Moore Cancer Center
La Jolla, CA

Najeeb Mohideen, MD

Radiation Oncology Associates
Northwest Community Hospital
Arlington Heights, IL

Alan T. Monroe, MD

Penrose Cancer Center
Colorado Springs, CO

Paul L. Nguyen, MD

Assistant Professor of Radiation Oncology
Director of Prostate Brachytherapy
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center
Harvard Medical School
Boston, MA

Michael A. Nichols, MD, PhD

Coastal Carolina Radiation Oncology
Wilmington, NC

Kenneth Olivier, MD

Mayo Clinic
Rochester, MN

Brian O'Sullivan, MB, BCh, BAO, FRCPC

Professor
Department of Radiation Oncology
Princess Margaret Hospital
University of Toronto
Toronto, Ontario
Canada

Catherine C. Park, MD

Associate Professor
Department of Radiation Oncology
Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center
San Francisco, CA

James Piephoff, MD

Director of Radiation Oncology
Saint Anthony's Hospital
Alton, IL

Alan Pollack, MD, PhD

Professor and Chair of Radiation Oncology
Sylvester Comprehensive Cancer Center
University of Miami
Miami, FL

Shyam S. Rao, MD, PhD

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, NY

William F. Regine, MD

Chair, Department of Radiation Oncology
University of Maryland Medical Center
Baltimore, MD

Stephen K. Ronson, MD

St. Joseph Hospital
Baltimore, MD

Devin D. Schellenberg, MD, FRCPC

Clinical Assistant Professor
Department of Radiation Oncology and
Developmental Radiotherapeutics
British Columbia Cancer Agency
Surrey, British Columbia, Canada

Steven E. Schild, MD

Mayo Clinic
Scottsdale, AZ

Haider A. Shirazi, MD

Evergreen Park, IL

Ori Shokek, MD

York Cancer Center
York, PA

**William Small, Jr., MD, FACRO, FACR,
FASTRO**

Professor and Vice Chairman
Department of Radiation Oncology
Associate Medical Director
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, IL

Richard G. Stock, MD

Radiation Oncology Associates
New York, NY

Gray B. Swor, MD

21st Century Oncology
Sarasota, FL

Robert K. Takamiya, MD

Seattle Prostate Institute at Swedish
Medical Center
Seattle, WA

Wade Thorstad, MD

Associate Professor
Department of Radiation Oncology
Washington University School of Medicine
Siteman Cancer Center
St. Louis, MO

Andrew Vassil, MD

Department of Radiation Oncology
Strongsville Family Health Center
Strongsville, OH

Gregory Videtic, MD, CM, FRCPC

Cleveland Clinic
Cleveland, OH

**John N. Waldron, MSc,
MD, FRCPC**

Assistant Professor
Department of Radiation Oncology
Princess Margaret Hospital
University of Toronto
Toronto, Ontario
Canada

Tim R. Williams, MD, FACR, FASTRO

Medical Director
Department of Radiation Oncology
Lynn Cancer Institute
Boca Raton Regional Hospital
Boca Raton, FL

Julia S. Wong, MD

Assistant Professor
Department of Radiation Oncology
Harvard Medical School
Dana Farber Cancer Institute
Boston, MA

Catheryn Yashar, MD

Associate Professor
Department of Radiation Oncology
University of California San Diego
Moores Cancer Center
La Jolla, CA

Michael J. Zelefsky, MD

Professor of Radiation Oncology
Vice-Chair Clinical Research
Chief, Brachytherapy Service
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center;
Professor of Radiation Oncology
Weill-Cornell Medical School
New York, NY

W. Ken Zhen, MD

Professor of Radiation Oncology
University of Nebraska Medical Center
Omaha, NE

译者前言

“循证医学”日益被推荐为一种理性发展的、持续的、有效的方法,但是到目前为止,还没有统一的标准来规范医生制订某种疾病的治疗方案需要多少依据;来自医学文献中可用的数据和信息还远远不能满足临床制订最适合治疗方案的需要;评估治疗方案的复杂性也远非病例资料中提供的有限的肿瘤相关参数能够解决。医生如何使用数据来指导治疗方案的制订?应该如何使用并整合来自医学文献中的可用信息?医生在临床实践中最需要的是什么样的信息?……这些问题都亟待解答。该书以疑难病例讨论的形式,立足于循证医学证据,从整体的高度,从不同的专业方向,引发思考和讨论,为临床医生引入新的思维和判断方式,有利于临床医生更好地处理临床问题。

本书集很多人的努力共同合作完成,有学术型医生,也有放射肿瘤专业的社区医生,他们就同一个典型病例分享了他们的专科知识和诊治经验,阐述了他们各自看问题的角度和观点,从而引导我们依据循证医学证据从宏观和整体来看待一个个体化的临床问题,协助我们得出关于某个临床问题最为合适的判断,并帮助我们建立得出这种判断的思维方式。这种疑难病例讨论的形式摒弃了传统教科书单向灌输知识的方式,从不同专业层次和方向上展现和分析临床常见的热点问题,引发讨论和思考,并最终得出指向性的临床决策,有理有据,是一本临床放疗医生不可多得的参考书。



前 言

随着新技术的不断出现和治疗方法研究成果的分享,癌症患者的治疗得以持续推进。然而,就像在临床实践中经常注意到的,患者的治疗方法的确定往往并无一级证据可循,他们需要的是更加个性化的治疗。在这种背景下,我们必须超越书本知识来践行医学艺术。治疗决策的确定需要综合治疗法则的意见共识、专家的意见以及从已有的有限数据中外推获得的结果。本书的目的就是分析临床常见的疑难杂症——类似于每年美国放射肿瘤学会(ASTRO)会议中备受欢迎的疑难病例讨论环节。我们从不同的角度来分析这些临床疑难病例。这些不同的观点来自于本书的三位编者,一位学术型医生,一位社区医生,在本书的编辑过程中,至少还有一位住院医生。

我们请该领域的专家编写一些常见的临床病例,这些案例没法在随机试验中获得明确的循证依据,但这些临床病例对其他患者治疗决策的确定有指导作用。通过对当前数据的回顾,利用潜在数据做出治疗决策。这些病例涉及肿瘤放射治疗的主要领域:乳腺、胃肠道、妇科、泌尿生殖系统、头颈部、胸部和中枢神经系统。每一部分有一位主要的负责人,他将提供该领域疾病的治疗方案。除了专家的意见,每一个病例都会由另一位学术型医生和一位放射肿瘤专业的社区医生共同审阅。我们希望对这些病例的讨论能发人深省,并得以延伸,而不是仅仅停留在这本书中。

本书汇集了很多人的努力而完成,没有他们就没有这本书。我们要感谢所有的作者,让我们分享他们的宝贵经验和专科知识;还要感谢我们的患者,让我们在医学道路上一路前行。

目 录

第 1 章 引言	1
第 2 章 乳腺肿瘤	11
病例 1 II B 期乳腺癌根治术后放射治疗	12
病例 2 II~III A 期乳腺癌新辅助化疗后放疗的适应证	22
病例 3 老年早期乳腺癌患者的治疗	29
第 3 章 胃肠道肿瘤	37
病例 1 胰腺癌	38
病例 2 直肠癌	49
病例 3 肛管癌	58
第 4 章 妇科肿瘤	69
病例 1 不能手术的子宫内膜癌的治疗	70
病例 2 III C 期子宫内膜癌的治疗	81
病例 3 中-高危子宫内膜癌的盆腔放疗	91
第 5 章 泌尿生殖系统肿瘤	99
病例 1 内分泌治疗联合高剂量放射治疗在中危前列腺癌治疗中的应用	100
病例 2 前列腺癌根治术后生化失败患者放疗和内分泌治疗的决策点	108
病例 3 高危前列腺癌患者的治疗选择	118
第 6 章 头颈部肿瘤	129
病例 1 局部晚期喉癌治疗中喉的保留	130

病例 2 舌癌淋巴结复发的治疗	137
病例 3 原发灶不明的颈部转移癌治疗	145
第 7 章 胸部肿瘤	153
病例 1 高危局限期小细胞肺癌	154
病例 2 早期非小细胞肺癌切除术后复发	162
病例 3 辅助放疗对Ⅲ期肺癌的作用	170
第 8 章 中枢神经系统肿瘤	179
病例 1 间变性少突神经胶质瘤	180
病例 2 新诊断为胶质母细胞瘤的老年患者	187
病例 3 低级别胶质瘤	196
索引	205

第 1 章

■ 引 言 ■

Tim R. Williams

“循证医学”时代的临床判断

并非所有重要的东西都计算得清楚,也并非所有计算得清楚的东西都重要。

——阿尔伯特·爱因斯坦

从根本上讲,在健康管理体系中,医生的职责就是解决临床问题。直到现在,医生的判断在每位患者最佳治疗方案的决策中是最权威的。然而药物的使用具有随意性,临床实践中不同的地区使用方法有很大差异^[1]。“循证医学”越来越多地被认为是一种理性发展的、持续的、有效的方法。一位博学的医生将大量的医学知识综合运用到患者的治疗计划中,其价值无可争辩。然而,在另外一个层面上,利益相关者从不同方面解释了“循证医学”。现在,衡量医生制订某种疾病的治疗方案需要多少依据还没有一个普遍接受的标准。有研究表明,目前只有20%的临床实践能够基于循证医学^[2]。其他利益相关者都往往认为,医生基于不完善的、不明确的、不成熟的医学研究来制订治疗方案。本章将回顾“证据”的含义,并讨论它在决策过程中的价值。

临床病例

在美国,每年超过100万人接受放射治疗,放射治疗由大约5000位已获得职业许可证的放射肿瘤学家实施。通常情况下,支持肿瘤科医生做出判断的“证据”往往不全面、不成熟,甚至是不存在的,所有肿瘤放疗执业医师都要熟悉以下几种情况:

患者,女性,64岁,转移性小细胞肺癌,脑部有三个转移灶,大小分别为2.0cm、1.8cm、

1.5cm。经过化疗,取得“很好的部分缓解”。患者化疗耐受性较好,仅存在明显的疲劳,目前正在恢复。基于她出现全身进展,肿瘤科医生建议其进行二线方案全身化疗。她听从了医生的建议,但病情没有得到控制,患者出现双侧纵隔淋巴结肿大及孤立的肾上腺转移。患者的Karnofsky行为状态(KPS)评分差不多是100分,她想在全国各地旅行一个月去参加她孙子的成年礼。她应该接受全脑放疗,还是立体定向放射治疗,或两者兼而有之?

患者,男性,83岁,PSA增高为7.9,直肠指检(DRE)阴性。超声引导活检3/12阳性,Gleason评分3+3=6。患者没有其他疾病,仅仅每天服用一次阿司匹林和他汀类药物。无法获得其家族史,他的父母死于第二次世界大战。患者表示他的治疗将一切遵照医生的建议进行。是否应对其进行治疗?

患者,男性,78岁,有转移性肾细胞癌史,正在服用索坦,发现其两侧肺部各有一个增大的肿瘤结节,两侧均经活检病理证实,大小分别为2.8cm和2.3cm。患者的病情不稳定。该患者是一位退休的行政人员,KPS评分为100分。他“要求医生积极治疗他的疾病”,因为他认为“自己会战斗到底”。患者肺部的病变应该用体部立体定向放射治疗(SBRT)吗?

上述病例都不是假想的病例,每一例患者都是真实的病例,都曾在我的诊室进行过评估。给患者一个最合适的治疗意见需要远不止

医学文献中那些数据和信息。实际上,评估每个患者所涉及的不仅仅是肿瘤参数,而是相当复杂的,需要整体分析,对患者的资料进行全面的回顾。用“判断”这个术语可以最好地描述治疗计划的这种评估和认知的形成过程。来自于亲密的医患关系的这种判断已受到当今社会的高度评价。它不应该从属于间接利益相关者,如保险公司、医院管理层、过失行为的律师、政府机构或者与其相关的第三方。

但医生如何使用数据来建立这种判断?建立这种判断应该如何使用可获得的医学文献中的信息?什么工具是医生所需要的?

证据的等级

在临床医疗中判断是否适合应用干预措施是以证据为依据的。为了根据医疗信息的结构和统计合理性对证据的相对适用性进行分级,在这方面已经付出了很多努力。然而人们对“证据等级”这一概念有一些误解,至少在相对重要性方面^[3]。虽然荟萃分析和随机对照试验(RCT)常常被称为医学数据的“金标准”,但它们并非没有局限性,其他类型的临床试验也能够提供许多有益的指导。甚至病例报告和专家意见,只要会考虑,也有助于肿瘤学家做出治疗决策。例如,医生面对复杂难治的病例通常会联系知名专家或者以前的导师来寻求帮助。

随机对照试验

必须承认,随机对照试验可以让人对某个特定治疗充满信心。随机对照试验的主要优点是,它能有效地消除选择性偏倚。多年以来,大型协作组织,如美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)和美国乳腺与胃肠外科辅助治疗研究组(NSABP),已成功地组织和施行了数项随机对照试验。许多合理的临床问题已经通过使用随机对照临床研究而顺利解决,乳腺癌根治性切除术放疗的价值和立体定向

放射外科治疗单发脑转移瘤的价值就是两个示例^[4,5]。这一类型的试验的可信度非常引人注目,以至于人们可能会被诱导而得出这样的结论:随机对照试验是唯一可靠的证据类型,而其他“不太严谨”的研究方法是不可靠的,用处不大,或者是不合逻辑的。一些人认为,在确定各种替代治疗方法的相对优点时,只有前瞻性、随机、双盲临床试验是可以接受的,这是不言而喻的。只有在可以得到“I级RCT”数据的情况下,某个特定治疗方案才能加以调整,这种抽象的概念只存在于非临床专业的学者、统计学家、保险经理人和政府机构人员。前文提到的三个病例,没有前瞻性、随机试验可以提供指导。随机对照试验有其局限性,其中包括适当性、普遍性和成本。

适当性

一些治疗方法具有显著疗效,通过随机临床试验来验证的想法是不恰当的。在这种情况下,公认的获益来源于简单直接的医疗原则,这时再用RCT验证它的益处是毫无意义的。应用胰岛素治疗糖尿病就是这种显著效果的典型示例。其他示例包括输血治疗失血性休克或者采取脓肿引流缓解疼痛^[6]。在肿瘤治疗中,联合顺铂、长春碱和博来霉素治疗转移性睾丸癌和放射治疗声带癌是治疗效果非常好的示例,其临床效果可消除选择性偏倚。

此外,一项随机试验可能因伦理上的原因而不合适。例如,设计在人体上进行评估化疗引起肝损伤的剂量-效应关系的随机试验是不合适的。另外,在放射肿瘤研究中对局限性前列腺癌患者开展以锥体体积计算剂量的调强治疗对比钴-60治疗机进行80cm源皮距(SSD)单点剂量计算的前后对穿照射(20世纪70年代常见的治疗)评估副作用研究也是不符合伦理的。

这一点说明了在放射肿瘤学中什么是开展随机对照试验的最大限制,即当一个随机临床试验的终点在遥远的未来,技术革新的步伐

已经领先于试验本身,那么当试验结束的时候,所评估的试验方法通常被认为是过时的,也就是说这种随机对照试验的作用值得质疑。调强治疗的技术革新,彻底改变了肿瘤放射治疗的过程,其基于健全的医学和物理学理论,快速融入临床实践中,远远早于评价调强放疗与较为原始的计划算法的治疗的随机对照试验。

普遍性

从定义上来看,进行随机对照试验的条件是要严格控制的。这些参与试验的人群必须同质无差异,治疗时间要经过严格的设计及控制,并最大限度减少可能影响试验结果的相关因素^[7]。而在临床实践中,患者则具有明显的异质性,他们通常有一种或多种并发疾病,并且往往在个人、社会支持和经济条件等方面受到限制。

肿瘤学中,关于普遍性最重要的问题是年龄。大多数随机对照试验有年龄限制,一般控制在75岁以下。一个非常现实的问题就是,这些成功的随机对照试验结果能否外推至年龄更大的患者。另一个问题是并发疾病的存在,它可能会降低患者耐受治疗方案的能力,而该方案在随机对照试验中被证明是非常有效的。其他影响因素包括性别、种族、社会经济地位,以及治疗相关的因素,包括剂量、时间安排以及治疗持续时间^[8]。

费用

随机对照试验是昂贵的,每例患者的随机对照试验平均费用估计为10 000~15 000美元,完成一项试验的平均费用大约是500万美元^[3,18-19]。在放射肿瘤学领域,进行随机对照试验来获得一级数据,不用说,如果没有财政上的支持几乎是不可能的,哪怕这些试验只涉及少数临床情况。即使有这个可能,技术发展的速度和完成试验所需的时间也会削弱试验结果的价值。

观察性研究

其他研究,比如单臂“二期”研究、病例对照研究、病例分析、历史对照研究及其他,通常被认为不如随机对照试验。虽然随机对照试验与观察性试验相比选择性偏倚出现得少,但认为某个治疗方案较传统治疗具有更显著的获益可能仅仅是基于观察性研究得出的结论^[9]。当某一治疗方案预期获益很小的时候,观察性试验会变得更加富有争议。尚无标准化的术语来描述不同类型的观察研究。以下是一些观察性研究的类型。

历史对照研究

基于正在进行治疗的疾病的历史和对目前治疗技术局限性的认识,某种新的治疗方案可能带来的获益被普遍接受,这种情况下采用历史对照研究是最适合的。相比随机对照试验,历史对照研究更易行且运行成本较低。在肿瘤学领域,成功地运用历史对照研究支持新疗法的例子是伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病(CML)^[10]。根据已知的伊马替尼的药理学,以及慢性粒细胞白血病的自然病史,如果不违反伦理,前瞻性随机研究并非必要。依据历史对照研究,伊马替尼被确认为是慢性粒细胞白血病的标准治疗用药。

历史对照研究的主要缺陷是对照组的选择性偏倚。研究设计可能会允许有不同患者或病程更晚的患者进入对照组。支持性疗法在既往病例组中可能不是最先进的,从而降低了比较的质量。这些试验的研究者必须非常谨慎,以确保这一病例组的自然病史能准确地代表目前所研究疾病的已被认可和接受的自然病史。明确定义选择标准至关重要,但这些限制不应该用来降低历史对照研究的潜在价值。

1990年,艾滋病研究者发表了一篇开创性的文章,阐述了历史对照研究的基本原则,在遵循这些基本原则的情况下,历史对照研究可以用来验证某些艾滋病疗法的价值^[11]。他们

报道了五项判断标准：

1. 必须没有合适的对照组。
2. 必须有充足的证据证实未接受治疗的患者普遍预后不良。
3. 新疗法对患者的潜在获益必须超过其副作用。
4. 必须能合理预期新疗法的潜在获益非常明确,而且非常巨大。
5. 新疗法的科学原理必须能被广泛接受,确实能产生积极效果。

肿瘤学领域有很多种疾病情况,而且很多种治疗性干预相当符合以上标准,这就使历史对照研究有可能在医生的决策过程中占有合适的地位。

病例对照研究

在病例对照研究中,要对具有某种疾病或病变的一组病例进行回顾性分析,并与不具有此类疾病的类似“对照组”进行对照。病例对照研究是流行病学的支柱。因此,并不把研究对象随机分入这一组或另一组,而是在其特定的群体中被“观察”,从这个意义上讲他们是“被观察者”。

病例对照研究的主要优点是其相对廉价,操作简单,可以进行多风险因素分析,而且可快速提供结果。在某些情况下,这种研究可以解答其他类型调查研究不能解答的问题。

病例对照研究的缺点是其容易产生回忆偏倚、混杂变量,并且可能会与选择不当的对照组做对比。

病例对照研究在肿瘤学领域占有一定的地位,通常能给主治医生提供有价值的观点和信息。在显示吸烟与肺癌间的关系中它已经被使用了许多年^[12,13]。

病例分析

病例分析,也称为回顾性分析或历史性分析,指的是一段时期之后对一种治疗技术的事

后评价。通常,病例分析来自单一机构,有时反映一位研究者长期的研究经验。病例分析常用于肿瘤放射治疗,尤其是在前列腺癌的治疗中。病例分析被认为逊色于随机对照试验,因为其缺乏对照组,容易出现选择性偏倚,并且可能包括更多的异质患者群体以及采用不同技术治疗的患者。回顾性分析的优点是可以显著降低成本且简单易行。在某些临床情况下,病例分析可能是收集某些特定治疗的临床效果信息的唯一可行之路。一项精心设计、方法得当的回顾性分析可以得到非常有说服力的证据,从而支持治疗策略的制订。

对放射肿瘤学的重要性

放射肿瘤科医生必须对于具有特定临床状况的特定患者做出什么是最适当的治疗决策。他们都是通过评估现有数据做出决策的。最直接的数据来自随机对照试验,但大多数情况下,随机对照试验无法获得那些具有特定临床状况患者的数据。如果这些数据可以获取,这些结果也不可能完全适用于特定的临床状况。另外,除了随机对照试验,还可利用历史对照研究和(或)病例分析。临床医生评估这些数据时必须关注其局限性,比如临床试验是否受到选择偏倚的影响,人群构成是否与患者的临床状况相符合。医生自己的专业经验也是必不可少的,而且必须加以考虑。收集信息,做出判断并给予合适的治疗是主治医生的责任。

肿瘤学中有缺陷的决策过程示例

两个重要的示例说明了在肿瘤治疗决策过程中存在的缺陷,它们是高剂量化疗治疗晚期乳腺癌后过快过早地接受自体干细胞移植解救治疗,以及绝经后妇女激素替代治疗价值的假设。

高剂量化疗联合自体骨髓移植 (HDC-ABMT)

1990年,William Peters报道了一项2期临床研究的初步分析,这项研究中有10个或者10个以上阳性淋巴结的乳腺癌患者接受高剂量化疗后行自体干细胞移植解救治疗,其3年生存率为40%,此结果优于行常规化疗的历史对照组患者^[14]。

依据这项研究,HDC-ABMT迅速被广泛接受,成为高风险人群最适合的选择。但是,对这项研究以及其他初步的2期临床研究也引起了人们的关注。人们关注的是,这些接受HDC-ABMT的患者已经对此前的化疗方案有了较好的反应,并且知道其较无反应者有较好的预后。1992年的一篇回顾性报道提出了有关严重并发症和副作用的问题,并指出这种治疗效果通常只持续几个月^[15]。当时可获得的那些文献存在的问题是选择性偏倚、随访时间短、样本量小、HDC-ABMT前期情况有偏倚以及倾向于阳性结果的发表偏倚。但是HDC-ABMT这种技术仍值得关注,而且一致认为要开展HDC-ABMT RCT是必不可少的,但通常要求一致同意之后方可进行,也就是说,HDC-ABMT是临床肿瘤学的一个重要且有价值的进步。

第一篇随机对照试验的报道发表于1995年,来自南非的一个研究人员,文章短小但有事实依据^[16]。1996年,美国国家综合癌症网络对可获得的证据进行考量并得出结论,HDC-ABMT不得视为高危乳腺癌患者的一线治疗方法,需要做进一步的研究。在他们的报道中,HDC-ABMT仍是“有争议的……在临床试验范围之外”^[17]。

随后的一些研究要么模棱两可要么明确否定,但有一项例外。1997年,William Peters的一篇文章报道,在转移性患者中HDC-ABMT与仅做临床观察相比可有生存获益,但是它没有用标准治疗方案作为历史对照组^[18]。其他三项

临床研究得出了明确的阴性结果^[19-21]。第四项研究得出了显著阳性结论,发现其作者不道德地伪造了试验结果,这是严重的学术不端行为,之后,其研究结果已被否认。遗憾的是,该作者就是1995年发表的最初随机试验的作者,人们曾对他的研究给予了极大的热情^[22]。HDC-ABMT是否有效这一问题终于在2000年被裁定,在争论了大约10年后,研究结论由Edward Stadtmauer和他的同事^[23]发表在《新英格兰医学杂志》上。

评估HDC-ABMT医学文献演变的历史具有启发意义,依据病例对照试验最初被认为是有效的治疗方式,后来依据前瞻性对照随机试验被证明是无效的。显然,开展高剂量全身化疗伴发骨髓损害的治疗以及随后进行的干细胞移植解救这类具有潜在高风险的治疗,必须要有确凿的、令人信服的证据证明其疗效优于标准治疗。然而,许多富有思想、聪明、善良的肿瘤学家,在未得到这些数据之前就接受了这种治疗技术。1989年,一项对肿瘤专家的调查显示,79%的人认为HDC-ABMT应该常规应用于高危患者^[24]。在临床肿瘤医生中,对乳腺癌的治疗共识是,一个合乎逻辑的治疗方法必须以对其生物学行为认识、专家的整体临床经验以及在HDC-ABMT之前其他一些不断改进的积极治疗策略为基础。因此,如果确实需要随机试验,我们在接受它为主流的治疗方案时应该关注同时进行的一些随机试验的信息和获益^[25]。基本上医生在获得数据之前存在“接受偏倚”,这会影响他们的判断。

然而,在医学和科学范畴之外,还有其他社会因素会影响评价过程。医生、保险公司和政府机构均受到来自政治和法律的壓力。乳腺癌的治疗得到了众多倡导团体的支持。例如,乳腺癌组织的全国联盟(NABCO),该团体有超过400个支持者和宣传组织,乳腺癌的治疗得到公众和媒体的广泛关注。许多地方和政府媒体“揭露”保险行业努力否认HDC-ABMT属于