

肿瘤临床试验 (第 3 版)

(美) 格林 (Green, S.)



人民军医出版社

肿瘤临床试验

Clinical Trials in Oncology

(第3版)

原著 Stephanie Green Angela Smith
Jacqueline Benedetti John Crowley

翻 译 马向涛



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

Chapman & Hall/CRC
Interdisciplinary Statistics Series

Clinical Trials in Oncology

Third Edition

Stephanie Green
Jacqueline Benedetti

Angela Smith
John Crowley



CRC Press
Taylor & Francis Group
Boca Raton London New York

CRC Press is an imprint of the
Taylor & Francis Group, an **informa** business
A CHAPMAN & HALL BOOK

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤临床试验/(美)格林(Green,S.)等原著;马向涛编译. —3版.
—北京:人民军医出版社,2016.3
ISBN 978-7-5091-8819-4

I. ①肿… II. ①格… ②马… III. ①肿瘤—临床药学—药效试验 IV. ①R979.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 273634 号

策划编辑:秦速励 文字编辑:侯永微 责任审读:赵 民
出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店
通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036
质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283
邮购电话:(010)51927252
策划编辑电话:(010)51927286
网址:www.pmmp.com.cn

印、装:北京天宇星印刷厂
开本:850mm×1168mm 1/32
印张:9.25 字数:229 千字
版、印次:2016 年 3 月第 3 版第 1 次印刷
印数:0001—2000
定价:49.00 元

版权所有 侵权必究
购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

Clinical Trials in Oncology 3st Edition / by Stephanie Green, Angela Smith, Jacqueline Benedetti, John Crowley / ISBN: 978-1-4398-1448-2

Copyright © 2012 by CRC Press.

Authorized translation from English language edition published by CRC Press, part of Taylor & Francis Group LLC; All rights reserved; 本书原版由 Taylor & Francis 出版集团旗下, CRC 出版公司出版, 并经其授权翻译出版。版权所有, 侵权必究。

.People's Military Medical Press is authorized to publish and distribute exclusively the Chinese (Simplified Characters) language edition. This edition is authorized for sale throughout Mainland of China. No part of the publication may be reproduced or distributed by any means, or stored in a database or retrieval system, without the prior written permission of the publisher. 本书中文简体翻译版授权由人民军医出版社独家出版并在中国大陆地区销售。未经出版者书面许可, 不得以任何方式复制或发行本书的任何部分。

Copies of this book sold without a Taylor & Francis sticker on the cover are unauthorized and illegal. 本书封面贴有 Taylor & Francis 公司防伪标签, 无标签者不得销售。

著作权合同登记号: 图字 军-2016-007 号

主编简介



马向涛,男,2002年毕业于北京大学医学部,外科学博士,研究员,副主任医师,长期从事外科临床和基础研究,致力于细胞转导通路异常与肿瘤发生、发展、凋亡、恶性潜能及治疗反应等方面的研究。近年来已有 100 余篇论文在 30 余种国内外期刊上发表。参与编写《结肠与直肠外科学》《卫生专业技术资格考试指南-外科学专业》等多部著作。目前担任北京市海淀区医疗资源统筹服务中心主任,负责信息化建设、卫生统计与医疗资源共享。



内容提要

本书为美国著名肿瘤试验专家、统计学专家和临床专家联合编写,通过大量翔实的案例诠释了肿瘤临床试验的基本问题,其内容涵盖了统计学基本概念、临床试验设计与具体实施方法、试验数据管理与质量控制、试验报告与结果分析。本书专业、严谨,角度独特,翻译精准,适合肿瘤专业研究人员、医师、医学生阅读参考。



译者前言

随着人类社会的不断发展,世界人口的平均寿命显著延长,同时各种环境污染和不良的生活方式也在困扰着现代人类,以致肿瘤呈现高发趋势。肿瘤细胞在接受某种指令启动后持续生长,这种异常的生物学行为摆脱了机体正常调控。如果不能及时采取正确的干预手段,肿瘤将吞噬人们的健康。

根据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)报道,全世界 2012 年共新增 1400 万名肿瘤患者,并且共有 820 万人死亡。其中,中国新增 307 万名肿瘤患者并有约 220 万人死亡,分别占全球总量的 21.9%和 26.8%。预计到 2035 年,全球肿瘤病例将增至 2400 万,而同期因肿瘤死亡的人数也将升至 1300 万。

肿瘤历史可追溯至侏罗纪时代,科学家曾经在恐龙化石中发现了肿瘤的证据。世界上最早的医学文献《埃德温·史密斯纸草文稿》由埃及人印和阆所著,他生活在公元前 2625 年前后,在其作品中肿瘤首次作为一种独立的疾病展现在世人面前。《埃德温·史密斯纸草文稿》对于乳房肿物的描述非常接近现代医学中乳腺癌的临床表现,尽管书中每一个病例都附有简明扼要的治疗方案,但是对于这个病例,其结论却是告诫人们,治疗可能带来致命

性后果。

作为古希腊杰出的医学家与哲学家，希波克拉底从液体与容积理论中获得灵感，提出了一套完整的疾病体液学说：人体主要由四种被称为“体液”的液体构成，包括血液、黑胆汁、黄胆汁与黏液。每种体液都有其独特的颜色（红、黑、黄与白）、黏性和本质特征。在正常人体中，这四种体液处于理想的平衡状态。某种体液过量会打破体内的平衡而致病，其中黑胆汁是致癌元凶。希波克拉底在治疗一位女性患者时发现，除了表现为乳头血性溢液，该患者乳房还可以触及质地坚硬的肿物，且病灶周围的血管呈蔓状生长，于是他形象地将这种疾病比喻为“张牙舞爪的螃蟹”。公元前 400 年左右，希腊语单词“καρκίνος”（拉丁语形式为“karkinos”）作为癌症的代名词首次出现在医学文献中，它在希腊语中是“螃蟹”的意思。

盖伦是另一位著名的古希腊医学家及哲学家，他继承并发扬了希波克拉底的医学理论。盖伦提出的黑胆汁致癌理论基于以下几点：肿瘤组织中血液颜色发黑；癌变器官温度偏低；肿瘤血管颜色较深且血流丰富。盖伦注意到绝经后女性更容易罹患乳腺癌，他错误地认为月经可以排出体内多余的黑胆汁，于是更加坚定了黑胆汁致癌论。他用“onkos”来描述所有类型的肿瘤，而“onkos”在希腊语中表示一种质量或负载，或者是一种广义上的负担。这也是现代意义上的肿瘤学“oncology”的来源。盖伦指出，由于黑胆汁无处不在，就像其他液体一样四处弥散，虽然可以把病灶切除，但是黑胆汁还会流回原处。盖伦的医学哲学理论迎合了当时罗马帝国统治者的基督教神学思想，甚至某些学者称其为中世纪医学教皇，他对西方医学界的影响长达 1500 年。

在漫长的岁月里，医学研究不断发展进步，新疗法被用于临

床实践,但是由于缺乏系统知识,临床试验经常存在各种隐患。《肿瘤临床试验》(第3版)的著者由4位专家组成,分别是斯蒂芬妮·格林、安吉拉·史密斯、杰奎琳·贝内迪特和约翰·克劳利,他们在临床试验研究领域积累了丰富的经验。本书通过大量翔实的案例诠释了临床试验的基本问题,其内容涵盖了统计学概念、临床试验设计、数据管理与质量控制等环节。虽然涉及许多统计学理论,但是作者尽量通过简洁的语言进行阐述。本书作者强调,只有临床医师与统计学家密切协作才能提升临床试验质量。虽然本书的重点是肿瘤学临床试验,但是其基本原理也可以用于其他医学研究。

本书在翻译过程中,得到了天津医科大学李雪女士的大力协助。此外,译者感谢父母与妻子对于此项工作的支持,在那些忙碌的日子里错过了与他们相处的时光,在此一并向他们致以衷心的感谢并深表歉意!

马向涛



目 录

第 1 章 引言	(1)
一、临床试验简史	(1)
二、美国西南肿瘤协作组(SWOG)	(7)
三、写作初衷	(9)
第 2 章 统计学概念	(10)
一、简介	(10)
二、单臂 II 期临床试验——预估	(18)
三、III 期随机化临床试验——假设检验	(23)
四、比例风险模型	(39)
五、计算样本量大小	(41)
六、结语	(42)
第 3 章 临床试验设计	(44)
一、研究目的	(45)
二、入选标准	(45)
三、治疗组	(46)
四、随机分配治疗方案	(48)
五、终点	(52)
六、检测差异或预估值精度与其他假设	(58)
七、独立数据监查委员会	(59)
八、伦理思考	(66)

九、结语	(71)
第4章 I期和I/II期临床试验	(73)
一、I期临床试验	(73)
二、I/II期临床试验设计	(88)
第5章 II期临床试验	(94)
一、单臂II期临床试验设计	(94)
二、多臂II期临床试验设计	(100)
三、其他II期临床试验设计	(106)
四、随机化与单臂试验设计的优缺点	(108)
五、结语	(112)
第6章 III期临床试验	(114)
一、随机化	(115)
二、其他设计要素	(120)
三、等效性或非劣效性试验	(125)
四、靶向药物设计	(129)
五、多臂试验	(134)
六、中期分析	(149)
七、II/III期临床试验	(164)
八、结语	(167)
第7章 数据管理与质量控制	(169)
一、引言:为何担心	(169)
二、方案开发	(175)
三、数据采集	(181)
四、数据提交	(188)
五、数据评估	(191)
六、发布	(196)
七、质量保证审计	(197)
八、培训	(198)
九、数据库管理	(198)

十、结语	(200)
第 8 章 结果报告	(202)
一、报告时间	(203)
二、所需信息	(205)
三、分析	(207)
四、结语	(217)
第 9 章 隐患	(218)
一、简介	(218)
二、历史对照	(218)
三、竞争风险	(227)
四、通过结局分析结果	(234)
五、子集分析	(244)
六、替代终点	(249)
第 10 章 探索性分析	(252)
一、介绍	(252)
二、研究背景与表示法	(253)
三、鉴定预后因子	(255)
四、确定预后分组	(262)
五、微阵列数据分析	(268)
六、荟萃分析	(270)
七、结语	(277)
第 11 章 概要与结论	(278)

第 1 章

引 言

试验是探索真相的重要手段,依靠推测、假设与想象得出的结论不过是纸上谈兵。

——马克·吐温

统计学是一门与众不同的学科,它通过整理分析以及描述等手段,可以预测研究对象的本质。而统计学家则擅长运用复杂的数学工具来解决热点问题。尽管我们在过去多年的工作中已经建立起行之有效的研究方法,然而令人心生不平的是,统计学家不必亲临现场,只需要通过数据分析就可以质疑甚至否定原有的结论。

——奥斯汀·布拉德福特·希尔爵士(1937 年)

一、临床试验简史

临床试验的历史并不久远,这个领域在 18 世纪 50 年代以前可以说是一片空白。从希波克拉底时代开始,体液理论一直被奉为西方医学的金科玉律,这种现象到了 17 世纪才有所改变;而这一切要归功于希腊名医盖伦(生于公元 130 年)。他认为“体液理论可以诠释所有医学问题,而这种权威学说直至 16 世纪依然为人们尊崇。其中涉及肿瘤发生与治疗的理论对于后世影响更加深远”(De Moulin, 1989)。根据体液学说,人体由 4 种被称为“体

液”的液体组成,分别是血液(blood)、黏液(phlegm)、黄胆汁(yellow bile)与黑胆汁(black bile)。机体在患病状态时,某种体液过量会打破体内的平衡;而治疗原则就是恢复体液间的平衡状态。该学说还认为体内黑胆汁瘀滞是致癌元凶;因此在治疗方法上应该在保持饮食清淡的基础上进行强力导泻,对于进展期肿瘤可以外敷药物或者手术放血排出体内的黑胆汁。由于受到当时医学发展的局限,治疗以延长患者生命为首要目标。此外,受到宗教影响的人们笃信,医学守护圣徒葛斯默与达弥盎会在医生束手无策时创造奇迹。直到欧洲文艺复兴时期,医学界才开始质疑体液学说的真实性。各路学者就致癌因素提出了不同理论,其中涉及化学与物理因素,然后他们根据病因设计相应治疗方案。令人遗憾的是,由于这些治疗方案均建立在错误的理论基础上,因此也无从谈及疗效。例如,曾经有学者认为酸性环境是致癌因素,于是就用砷制剂来中和所谓的酸性体液;采用调整饮食结构的方法试图消除肿瘤转移导致的淋巴结肿大;通过放血与休克疗法去除体内异常的电流。而这些治疗方法在正式用于临床之前从未经过临床试验。随着科学技术稳步发展,从19世纪开始,数据统计方法逐渐受到重视。

1806年,法国科学家迪维拉尔(Duvillard)在巴黎应用简单的统计学分析方法证实,天花病毒疫苗可以降低人群病死率(De Moulin,1989,引自Duvillard,1806)。这些早期统计学方法应用的确在揭示疾病流行病学特征方面起到了重要作用,但它们在评价治疗效果时却捉襟见肘。尽管患者随访已经由零散上升为常态工作,同时关于疾病理论的研究也在逐步深入,但是当时主流临床研究的关键数据却来源于缺乏规范治疗的病例报告。此类研究会对临床工作产生负面影响,例如18世纪时,两位来自爱丁堡的外科医生(互为师生关系)在报道乳腺癌患者术后疗效时得出了截然不同的结论:其中一位医生报道,经他治疗的60例患者中仅治愈4例,而另外一位医生则声称在88例患者中治愈了76

例(De Moulin, 1989, 引自 Monro, 1781 与 Wolff, 1907)。因此, 此类研究所获得的结果对于临床工作没有任何指导意义。

如果治疗方案没有对患者健康造成损害, 那么也许就不会引起医学界的重视。进入 20 世纪以后, 人们对于疾病发生发展机制有了更多的了解, 可是具有确定疗效的手段依然有限。“从疾病诊断标准来说, 20 世纪初编撰的厚重教科书与现代教材基本相同, 由于缺乏有效治疗手段, 疾病最终转归都以失败告终。”(Gordon, 1993) 尽管如此, 还是有少数治疗方案(金属汞制剂治疗梅毒、洋地黄治疗心脏疾病以及碘剂治疗甲状腺肿)在临床上起到了积极作用, 尤其是麻醉学与无菌术的进步为外科手术奠定了坚实基础, 从此引领西方医学进入飞速发展的“黄金时代”。曾有学者将医生所扮演的角色比喻为神职人员, 认为他们聪明睿智且值得信赖, 始终与患者保持良好的医患关系(Silverman, 1992)。当然, 这些与患者情深谊厚的医生不会支持临床试验。早在 1866 年, 克劳德·伯纳德(Claude Bernard)就已经基本阐明了比较研究的原则——“……而那时医学界对于临床研究还停留在天马行空与主观臆测阶段”(Boissel, 1989, 引自 Bernard, 1866)。尽管试验研究在其他学科领域得到了迅猛发展, 但是相比之下临床研究却乏善可陈。

从 20 世纪中叶开始, 生物学研究进展为疾病治疗提供了更多选择, 可是人们依然为许多模棱两可的问题所困惑。例如, 肺结核曾经是人类的头号公敌, 而特效药链霉素却供不应求。1946—1948 年, 世界上第一次将随机临床试验用于肺结核疗效研究。回顾此前一个世纪的探索历程, 人们终于意识到对照组缺失的设计对于研究结果带来的危害。奥斯汀·布拉德福特·希尔爵士对于疗效判定提出了自身观点: 他认为当链霉素供应只能满足 50 例患者的需求时, 验证肺结核治疗方案是否有效的最佳方法就是进行严格的临床试验(Hill, 1990)。菲利普·达西·哈特医生是一位来自英国的结核病治疗专家, 他曾经这样评价当时的治疗乱象: “肺结核的

自然病程迁延不愈且难以预测,因此个别患者在接受某种新药治疗后病情发生好转并不能说明其具有普遍意义。而人们在研制化学合成药物治疗结核的历史中饱经挫折……”哈特指出,时下流行的某一权威方案已经被误用长达 15 年,是个标准的“负面典型”。他坚持认为,如果临床试验中缺少足够的对照组将不可能取得可靠的结果(Gail,1996,引自 Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee of the Medical Research Council,1948)。

抗结核临床试验证实,链霉素治疗辅以卧床休息所取得的效果要优于单纯卧床治疗,而作为临床试验中首次亮相的链霉素方案在 2 年内就取得了明确疗效。相比之下,在缺乏对照组观测的基础上,曾经的权威方案历经 15 年观测却毫无建树。

链霉素治疗肺结核这项临床试验被“视为引领医学发展迈向新纪元的里程碑”,而学术界公认希尔爵士“是将随机对照研究方法引入并植根于现代临床医学的先驱”(Silverman 和 Chalmers, 1991)。他对于事业的不懈追求为规范临床研究奠定了坚实基础,尤其是 20 世纪 60 年代发生的反应停(沙利度胺)事件震惊了全世界,而这场悲剧再次证明,缺乏对照组研究对于患者健康具有潜在危害。

尽管临床试验起步较晚,但是美国医学界后来居上,戈登·祖布罗德(Gordon Zubrod)博士在美国国家癌症研究所(NCI)的资助下开展了首个在肿瘤领域进行的对照试验。祖布罗德深受链霉素临床试验的启发,他与同事在研究青霉素治疗肺炎的工作中不断推陈出新,并将这些新方法介绍给那些早期从事肿瘤临床试验的学者们(Zubrod,1982)。当祖布罗德加入 NCI 的时候,研究所正在开展一项针对儿童急性白血病的研究。该项目最初包括 2 个临床协作组,分别是急性白血病 A 组与 B 组;B 组(以后成为癌症与白血病协作 B 组,Cancer and Leukemia Group B,以下简称 CALGB,最近并入肿瘤临床试验联盟,Alliance for Clinical Trials in Oncology,以下简称 ACTION)研究结果有幸成为该项