

临床肿瘤学进展

ADVANCES IN CLINICAL ONCOLOGY

孙 燕	赵 平	主 编
吴孟超	汤钊猷	副 主 编
程书钧	储大同	

中国协和医科大学出版社

临床肿瘤学进展

孙 燕 赵 平 主 编

吴孟超 汤钊猷 副主编
程书钧 储大同

中国协和医科大学出版社

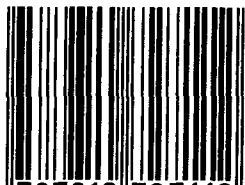
图书在版编目 (CIP) 数据

临床肿瘤学进展 / 孙燕, 赵平主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2005.9
ISBN 7-81072-711-7

I. 临… II. ①孙…②赵… III. ①肿瘤学-进展: IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 089085 号

ISBN 7-81072-711-7



9 787810 727112 >

临床肿瘤学进展

主 编: 孙 燕 赵 平

责任编辑: 陈永生 李春风

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 北京丽源印刷厂

开 本: 787×1092 毫米 1/16 开

印 张: 76.75

字 数: 1800 千字

版 次: 2005 年 9 月第一版 2006 年 3 月第二次印刷

印 数: 2001—4000

定 价: 180.00 元

ISBN 7-81072-711-7/R·704

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

孙 燕 赵 平 主 编

吴孟超 汤钊猷 副主编
程书钧 储大同

编者名单(以姓氏笔画为序)

万文徽	马 军	方福德	王国清	王宝玺	王金万	王笑民	王绿化
王颖杰	邓国仁	冯久贤	冯飞跃	左亚刚	石远凯	乔 菊	乔友林
江泽飞	刘丽影	孙 燕	汤钊猷	余子豪	吴一龙	吴令英	吴孟超
吴爱如	吴铁成	宋三泰	寿建忠	张保宁	张德超	李 宁	李 凌
李 槐	李长岭	李玉升	李龙芸	李志刚	杨建良	沈 铿	沈 峰
沈镇宙	邱辉忠	邵永孚	陈书长	陈赛娟	周立强	周纯武	周清华
欧阳汉	罗世祺	罗德红	范振符	郁仁存	郎景和	郑 容	姚开泰
姚红新	柯 杨	赵 平	赵心明	赵方辉	郝玉芝	唐平章	唐武军
徐兵河	徐咏梅	殷蔚伯	秦叔逵	秦 燕	郭尧君	高 举	章文华
章静波	黄曼妮	储大同	游伟程	程 敏	程书钧	廖世兵	廖美琳
管考鹏	蔡樨伯	潘凯枫	潘凌亚	潘秦镜	魏文强		

前言

根据 WHO 的报告 2000 年全球癌症死亡已经超过 700 万大关，占全部死亡人数的 12%，在发展中国家占 9%，在发达国家占 21%，中国为 19%。如果这一趋向得不到改善，预期到 2020 年每年新发生的病人将达 1500 万，在发展中国家癌症总数将增加 73%，发达国家为 29%。这在很大程度上是老年人口增加的结果。我国目前疾病的特点是发达国家和发展中国家的疾病并存，进入新世纪以来，癌症已经占居民死亡原因的首位，接近发达国家水平，在北京和上海分别为 24% 和 26%，这意味着在这两大城市中，每 4 位死亡的人中就有一位是由于癌症。况且专家预测，由于我国目前环境污染和吸烟问题仍然严重，在 2025 年前癌症总的发病率不大可能下降，所以它将是每人必须面对的多发病、常见病。近 50 年来，我国癌症的发病率一直处于上升趋势，只是肿瘤谱有所变化：原来高发的胃癌、宫颈癌、阴茎癌、食管癌和鼻咽癌等有不同程度的下降；而肺癌、乳癌、结肠癌和前列腺癌等发病率有明显上升。尤其是大城市和沿海发达地区有较大幅度增加，这主要是与生活方式和饮食结构等有关。因之，如何开展肿瘤的预防和治疗成为大家十分关注的课题。

进入 21 世纪以来，循证医学、诊疗规范化和个体化已经成了医学领域内公认的趋势。在临床肿瘤领域内尤其如此，因为临床肿瘤学是一门不断发展，十分活跃的研究领域。以致于我们象每日观看晚间新闻一样，需要关心中外报刊有关肿瘤学的信息。很多同道都觉得一天不读书便会落后。同时，我们正处在各种文化相互交流、融合、碰撞的时代，所以信息膨胀数量十分巨大。医生必须吸取各种营养提高自己的认识水平，从而能够为病人提供更新、更好的服务。据统计，每年发表的医学论文 100 ~ 200 万篇，在中文期刊发表约 10 万篇。在浩瀚的信息海洋中，如何查找有用的资料会给大家带来一定困扰。学会在大量的文献资料中寻找有价值的参考资源，关系到本学科的成长。由于肿瘤学知识的信息量越来越大，很难通过个人的力量迅速全面地掌握有关的最新进展情况。因此，迫切需要一类“进展型”读物将目前肿瘤学领域内的一些最新资料介绍给大

家,以便专业医师能够在短期内对本学科的动态发展有比较全面的了解。本书就是为了满足这方面的需求而撰写的。我们的宗旨是:快速介绍临床肿瘤学的进展、成果、新文献和信息。我们能为大家在这方面提供服务也是一种责任。各位作者工作都很忙,愿意参与本书的撰稿,就是出于这一责任感,目的是选出高质量的学术资料供大家参阅。

我们强调战胜肿瘤是一综合工程,需要多方面的努力。在治疗方面,学术界最大的共识是通过规范性综合治疗可以提高很多常见肿瘤的治愈率。就像不同兵器一样,手术、放射治疗、内科治疗、中西医结合临床应用的指征和目的是不同的,只有很好地结合才能达到提高治愈率和改善病人生活质量的目的。医生应当根据病人的机体状况,肿瘤的病理类型、侵犯范围和发展趋向,合理、有计划地安排现有的治疗手段。这就是人们讨论的规范化和标准化。虽然,在很大领域内肿瘤治疗还存在争论,但多数国家对常见肿瘤的治疗已经有了一定的规范。而且随着循证医学的发展,对常见肿瘤的诊治规范必然得到愈来愈多地共识。

肿瘤的内科治疗无疑是当前最活跃的研究领域之一。近年来,肿瘤生物治疗的进展随着分子生物学技术的提高和对发病机制从细胞、分子水平的进一步认识已经进入了一个全新的时代。这些领域包括具有靶向性的表皮生长因子受体(EGFR)阻断剂,针对某些特定细胞标志物的单克隆抗体,针对某些癌基因和癌细胞的遗传学标志的药物,抗肿瘤血管生成的药物,抗肿瘤疫苗,基因治疗等等。它们的共同特点是:具有非细胞毒性和靶向性;具调节作用和细胞稳定(cytostatic)性作用;不良反应的类别和临床表现与现在常用的细胞毒类(cytotoxic)药物有很大不同;有的可以明显提高肿瘤细胞的对药物的敏感性,与常规治疗(化疗、放疗)合用有更好的效果等等。

我深知一册进展书肯定不能满足读者的需求,所以我希望本书能继续编辑下去,只有这样才能真正给读者带来实惠;另一方面我十分盼望能得到同道们的反馈,提出宝贵意见使本书编得更好更符合大家的需要。当然,我们最大的希望是由于知识的更新给各位的临床实践带来真正的裨益,从而为广大病人造福。



2005年7月

目 录

第一章 概论

第一节 循证医学和临床研究规范	(1)
第二节 肿瘤综合治疗的原则和进展	(19)
第三节 肿瘤分子靶向治疗的现状及进展	(39)
第四节 放射治疗新进展	(47)
第五节 肿瘤的影像学诊断进展	(61)
第六节 肿瘤干细胞	(84)
第七节 肿瘤标志临床应用研究进展	(96)
第八节 肿瘤“组学”研究进展	(136)
第九节 中西医结合防治肿瘤研究进展	(166)

第二章 胸部肿瘤

第一节 非小细胞肺癌的非手术多学科治疗	(183)
第二节 局部晚期非小细胞肺癌外科治疗进展	(193)
第三节 肺癌化疗进展	(256)
第四节 肺癌的放射治疗进展	(274)
第五节 肺癌侵袭转移的基因调控与逆转研究进展	(287)
第六节 肺癌早诊及筛查方法技术研究进展	(386)
第七节 肺癌靶向治疗基础与临床研究进展	(466)
第八节 食管癌的放射治疗进展	(526)
第九节 食管癌的外科治疗进展	(537)
第十节 食管癌的流行病学研究进展	(563)
第十一节 乳腺癌的新辅助治疗	(572)
第十二节 乳腺癌的外科治疗	(580)
第十三节 乳腺癌的内分泌治疗进展	(597)
第十四节 乳腺癌化疗的基本原则和新策略	(602)

第三章 腹部肿瘤

第一节 肝癌的外科治疗	(613)
第二节 小肝癌研究回顾与进展	(641)
第三节 肝癌的介入治疗	(656)

第四节	肝外胆管癌研究进展	(669)
第五节	胰腺癌早诊策略的研究	(693)
第六节	胃肠间质瘤的治疗进展	(697)
第七节	胃癌易感基因分子流行病学研究进展	(723)
第八节	胃癌内科治疗新进展	(735)
第九节	大肠癌的内科治疗进展	(756)
第十节	直肠癌外科治疗的回顾和进展	(774)
第十一节	结肠癌临床研究进展	(790)

第四章 血液、淋巴系统肿瘤

第一节	白血病靶向治疗研究	(815)
第二节	砷剂在白血病及恶性血液病治疗中的应用	(831)
第三节	高剂量化放疗联合自体造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤	(846)
第四节	骨髓增生异常综合征治疗进展	(863)
第五节	多发骨髓瘤诊治进展	(882)
第六节	恶性淋巴瘤研究进展	(901)

第五章 生殖、泌尿系统肿瘤

第一节	外阴肿瘤	(919)
第二节	阴道恶性肿瘤	(930)
第三节	子宫颈癌防治研究进展	(940)
第四节	宫颈癌治疗进展	(952)
第五节	子宫肉瘤	(963)
第六节	卵巢上皮癌的治疗进展	(969)
第七节	肾癌的治疗进展	(990)
第八节	膀胱癌的治疗进展	(997)
第九节	前列腺癌的治疗进展	(1005)

第六章 其他部位肿瘤

第一节	头颈部肿瘤治疗进展	(1019)
第二节	骨转移瘤的诊断治疗进展	(1037)
第三节	骨肉瘤诊断与治疗的进展	(1062)
第四节	颅内肿瘤诊断和治疗进展	(1076)
	概述	(1076)
	神经上皮性肿瘤	(1087)
	脑膜瘤	(1098)
	垂体腺瘤	(1108)
	听神经瘤	(1119)
	儿童颅内肿瘤	(1128)
	颅内生殖细胞肿瘤	(1148)
第五节	神经母细胞瘤	(1156)
第六节	HPV 感染致癌机制与治疗型疫苗研究进展	(1176)
附录	肿瘤生物信息数据库	(1192)

第一章 概 论

第一节 循证医学和临床研究规范

吴一龙 孙 燕

广东省人民医院肿瘤中心 广东省肺癌研究所

中国医学科学院 协和医科大学 肿瘤医院 国家新药（抗肿瘤）临床研究中心

循证医学（evidence-based medicine, EBM）又称求证医学、实证医学，是近 10 多年来发展起来的一门新兴临床学科。它对临床医学进行了一种全新的诠释，因此被誉为是 21 世纪的临床医学。临床研究指导原则（good clinical practice, GCP）是国际国内制定的指导临床研究的指南。从循证医学的角度看，临床研究是获取最佳证据的重要途径，它的整个过程，体现着循证医学的精华。

一、循证医学的概念

1996 年 Sackett 将循证医学定义为“自觉的、准确的、公正的根据现有最好的证据来决定对每一个病人的治疗选择”。作者也认为，“病人的处理、治疗指南和医疗政策的制定，在重视结合个人的临床经验基础上，更应利用现有最好的临床研究的证据”。这种将个人临床经验和外部经科学研究得到的最好证据相结合应用于患者的临床决策过程，就是循证医学的本质和精华所在。

循证医学和传统的临床医学的区别在于，循证医学是一种理性的医学，而传统临床医学则是一种经验的医学。经验医学的特点是，临床实践中医师多根据个人及高年资医师的经验、或基础理论或动物试验的结果来处理病人。问题在于，经验、基础研究或动物试验结果的可靠性如何？1980 年代以来，许多人体的大样本随机对照研究（randomized clinical trial, RCT）结果发现，一些理论上应该有效或经验认为有效的治疗方法，实际上是无效或害大于利，而另一些似乎无效的治疗方法却被证实利大于害，应该推广。更常见的是，许多动物试验结果在人体上应用却得出完全相反的结果。这些残酷的临床事实迫使人们思考这样的一个问题，什么样的证据才是最好的证据？循证医学认

为,大样本随机对照研究即 RCT 和所有同质性相关随机对照研究的系统评估(systematic reviews, SR)所得出的结果,是证明某种疗法有效性和安全性的最可靠证据,是所谓的金标准,也即是可临床应用的最好证据。在没有金标准的情况下,其他非随机对照试验的临床研究及其系统评估也可作为参考依据,但可靠性降低。

从这个意义上讲,循证医学的关键在于证据,实际上也就是一种寻求和应用最好证据的医学。寻找证据包括证据查询(已有该方面的可靠结论,通过文献检索即可获得)和新证据探索(目前尚无该方面的研究,或虽有某些研究但研究结果尚无定论,需通过进一步研究以获得新证据)。应用证据是将寻找到的最新最佳证据指导临床实践,并验证这些证据的可靠性,是新证据探索的基础。

二、循证医学的主要研究方法

循证医学是建立在现代临床流行病学基础上的临床医学,要完成对科学性证据的寻求并将其应用于指导临床实践,离不开临床流行病学的基本理论与方法。一个最佳的研究证据,并不由医师的个人临床经验或个人的感觉来确定,而是由客观可靠的数据和标准以及具体的分析评价方法来确定。循证医学的主要研究方法,主要有随机对照研究(RCT)、系统评估(systematic review, SR)和临床指引(clinical guideline)。

(一) 随机对照研究

随机对照研究按随机对照的原则把研究对象分到研究组和对照组,然后分别接受相应的处理(治疗),在一致的条件及环境里同步地进行研究和观察处理效应,按客观标准对结果进行评价,最后依据专业知识对试验结果进行统计分析和评价并得出结论。RCT 的最大特点在于通过随机的方法,使已知的和未知的可能影响结论可靠性的因素在各组间的分布上大致相等,使潜在的各种混杂偏倚因素干扰减小到最低限度。随机对照研究的另一大特点是试验的同步性和一致性。研究组和对照组是在同一时期内比较,不是历史性对照,而且试验研究的条件 and 环境都保持一致,这样增加了试验的可比性,排除了干扰因素。

目前医学界肯定的临床随机对照研究是大规模的多中心临床试验,是指由多个医疗中心参加的大样本(一般为几百乃至千例以上)临床试验。大规模的多中心临床研究包括了新药临床试验和为评估某种治疗措施对患者生存率及重要临床事件的影响而进行的大样本随机临床研究。在临床实践中尤以后者为重要。

大样本随机临床研究的观察终点是重要的临床事件如死亡率、并发症发生率、生存率和生存质量等。它的特点是规模大、随机。规模大指的是随机入选的病例要数百数千甚至数万例,常常需要多家医院甚至上十、上千家医院的参与。大规模就要求设计简明、指标少而精,过于复杂的指标或表格自然会制约数量。在大样本随机临床研究中,随机比盲法还重要,随机设计是关系到试验好坏的最关键环节,一般是采用计算机生成法产生随机号码,而且是中心随机以保证入选病例能公正地被随机分配到各组中。

这里着重强调的是病人的依从性问题。由于治疗方案的副作用和治疗时间的跨度,甚至由于经济的承受能力等原因,临床实践中让病人百分之百的遵从所设计的方案完成治疗疗程几乎是不可能的。病人要么在治疗中途退出治疗方案,要么自己增加或减少某些干预措施,这些情况称为病人对研究的非依从性(noncompliance)。非依从性增加了资料分析的复杂性,甚至严重地影响对结果的判断。在资料分析中提出对非依从性处

理的一个办法是去除这些病例，这一做法的最大问题是增加了资料的偏倚 (bias)，因为这些病人有可能就是研究方案中有别于依从性好的又同预后密切相关的病例，在分析中去除这些病例自然地会影响到结果的判断，这是结果判断中“质”的问题。因此，1990年代提出了对非依从性病例的“意向处理”(intention-to treat, ITT)原则，其中心思想是不论依从性的水平如何，所有进入随机研究方案的病例均必须包括在结果资料的分析中，尽管这同样会影响到结果分析，但这是结果判断中“量”的问题，可通过增加样本量的方法来解决这一偏倚。其大概估算是这样的，5%的非依从率，需增加25%的样本量；10%的非依从率，需增加样本量50%；如果非依从性率达到15%，则样本量要增加一倍以上。ITT另一个意思是，当患者对治疗的实施率达不到100%时，结果的统计分析仍按患者入组时的组别分析，也即按治疗意向分析，而不管在实际过程中患者究竟是接受何种治疗。举例来说，有一个比较新疗法和标准疗法孰优孰劣，未能采用双盲法的临床试验，部分受试者在被随机地分配到新法组后可能要求采用标准疗法。如果不理会这种要求，将违反自愿原则。倘若将这种患者转到对照组或将其试验结果剔除不计都将破坏随机化原则并引入选择性偏性。为解决这一问题，ITT确定，分到新法组的受试者如要求采用标准疗法应预同意，但在最后比较两组疗效时，应将原先分到新法组而后来转到标准疗法组的受试者仍旧放回到新法组去统计分析。ITT的做法可缓解随机分组与知情同意的矛盾，虽然这会导致新法组检出差异的功效降低，但更符合临床实际情况。

观察的项目和终点(end points)也是临床随机对照试验的重要内容。目前一般认为对药物的人体效应应当作全面的观察。国际上公认的指标有：

不良反应：包括药物对各个脏器的影响。目前常用的为美国国立肿瘤研究所(NCI)和欧洲癌症研究组织(EORTC)制定的标准。

肿瘤体积的改变：分为可测量病变和不可测量的病变。按国际抗癌联盟(UICC)和世界卫生组织(WHO)的标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)四级。

RECIST是在1999年James等提出的以肿瘤最长径代表面积的一维测量方法，2000年经EORTC和NCI修订发表，并得到FDA的支持，目前正在世界各地试行。WHO和RECEIST的比较见表1-1-1。

表 1-1-1 WHO (1979) 和 RECIST (2000) 实体瘤近期疗效评价标准的比较

	WHO	RECIST
测量方法：	肿瘤两个最大垂直径肿瘤面积	肿瘤最长径的总和肿瘤长度
疗效定义：		
CR (完全缓解)	肿瘤完全消失	可见的肿瘤完全消失
PR (部分缓解)	肿瘤缩小超过 50%	肿瘤缩小超过 30%
SD/NC (稳定)	肿瘤缩小不足 50%或增多未超过 25%	非 PR/PD
PD (进展)	肿瘤增大超过 25%或出现新病灶	肿瘤增大超过 20%或出现新病灶

规定以上疗效改变需经 4 周后确定。另外,一些重要指标包括缓解期(药物控制肿瘤的时限)和生存时间(病人生存的时间),计算的方法如表 1-1-2。需特别强调的是,按循证医学的观点,在肿瘤治疗的大规模多中心临床随机对照试验中近期疗效实为中间指标而不是终点指标。肿瘤疗效的终点指标以生存期为准。

此外,肿瘤患者治疗后的生活质量(quality of life, QOL)的重要性也被高度重视,被列为终点指标之一。欧美发达国家已有了适当的指标体系。我国也开始了这方面的研究。

表 1-1-2 药物疗效的时限和病人的生存时间

指 标	可计算的病人	计算方法
缓解期	达到 CR、PR 的病人	从首次记录 CR 或 PR 的时间到证实病变进展
治疗到进展的时间(TTP)	达到 CR、PR 的病人	由治疗开始到证实病变进展
无病(或无复发)生存	达到 CR 的病人	从病变消失到证实复发
生存率	所有病人	从治疗开始到死亡

(二) 系统评估

所谓系统评估,指的是全面收集所有相关 RCT 并进行科学的定量合成,从而得出综合可靠结论的过程。系统评估的科学性,体现在可用一些系统的方法来尽可能地减少单个研究所可能存在的偏倚和随机误差。系统评估可用于鉴别、判别和提炼假说,认识和避免以前工作的陷阱,估计样本量,描述主要的副作用和确定进一步的研究方向。系统评估最常用的方法是 Meta 分析(Meta analysis)法。

Meta 分析,又称汇总分析或荟萃分析,是汇总多个研究结果而进行总体效应评价的一种分析方法。Meta 分析是对传统综述的一种改进,通过回顾性和观察性地对多个研究结果效应合并,从而变相地增大了样本含量,增大了检验效能,在现有资料基础上产生新知识的综合,从而解决研究结果的矛盾、改善效应估计值,对某一问题的综合研究提供系统的可接受的客观方法。由于进行大样本 RCT 存在费时费钱等缺点,以大样本 RCT 不易得,多数情况下是小样本量的 RCT。有人建议进行较小样本量的 RCT,然后进行 Meta 分析以得出具有足够检验效能的结论,其效果类似于大样本多中心临床试验,也能得出较全面、真实的综合性结论。但这一点仍有争议。由于 Meta 分析是循证医学最常见的方法,有人认为 Meta 分析就是循证医学,这是错误的。

(三) 临床指引

临床指引(clinical guideline)是使用系统方法建立起来的对某一特定临床问题处理过程的描述,其作用是帮助医患双方正确选择诊断和治疗决策,以让病人能得到最适当的医疗照顾。

临床指引的制定有三种方法,即基于专家意见(expert opinion)、基于一致性方法(consensus methods)和基于证据方法(evidence-based methods)。

基于专家意见的临床指引,是针对某一临床问题征求这一领域的专家的意见,然后

根据专家们的建议制定出相应的指引以规范临床行为。专家的意见之所以能作为临床指引,在于专家有丰富的临床经验,对医学进展甚至对未发表的研究结果的了解,对科学依据的合理解释,在决策过程中能够用他们的经验和知识来综合各方面的意见,而一旦形成指引,专家的权威和号召力,使得病人和下级医师更容易按指引执行诊治计划从而增加了指引的可行性和有效性。但从系统方法的角度看,基于专家意见的临床指引,仍是一种非结构化的、非正式的指引。其缺陷主要表现在于专家的意见往往是经验性的而非分析性的、主观色彩比较浓的。例如,对同一临床问题,即使是已有了明确证据的,专家的观点仍可能存在着不一致;专家的偏好往往在潜意识上左右着对科学杂志上发表的文献的结果的选择。因此,基于专家的意见的临床指引,就可能是没有“自觉的、准确的、公正的根据现有最好的证据来决定对每一个病人的治疗选择”。现在临床上常常使用的专家组会诊形式和每一所医院制定的单病种诊治常规,基本上是属于这一类型的,因此有它在临床决策上的局限性。

基于一致性方法与基于专家的方法相似,但有若干的技术改进。代表不同观点的专家被邀请参加专题会议,讨论对某一临床问题的临床行为,最终取得一致性意见,形成对所讨论问题医疗处理的推荐意见供临床医师参照执行。因此,基于一致性方法所产生的推荐意见是一种正式的、结构性的指引。当一项实验室研究已取得明显的证据在向临床实践过渡的阶段,特别是当研究结论用于临床尚嫌较为薄弱或出现矛盾时,这种方法显得特别有用。美国国立健康研究所一致性发展项目(the National Institutes of Health Consensus Development Program)在这方面作了大量的工作。

建立一个基于证据的临床指引(evidence-based clinical practice guidelines, EB-CPGs)是一个耗时、费力的过程。它的核心是系统评估。正如上文所提的,系统评估是一门正式的、明确的方法学,用来寻找、汇总、选择、综合、分析、解释和报告某一问题的研究结论。基于证据的临床指引就是汇总众多相关的系统评估结论,形成对某一个特定病的临床诊治规范,用于指导阶段性的临床行为。当然,按目前的现状,一个囊括某一疾病从预防、诊断、治疗、预后到随访各方面的临床指引,不可能都有系统性评估作为指引的依据,因此,基于一致性的方法也被常常地结合到一个大的指引之中。不管怎么说,一个好的临床指引,应该体现出正确性、可靠性、可重复性,临床上的可操作性、灵活性,应体现出多学科、公开、求证、文件化的特点。临床指引的另一个重要特点是它的时效性,因为新的有效证据在不断的出现,临床医师应随时根据新的证据做出对病人最有利的诊断和治疗选择。

三、证据的可信度

循证医学的基石来自于临床研究的证据,但要从海量的临床文献中发现最佳的证据也不是一件容易的事情,因为临床医师不可能也没必要阅读所有的相关文献。怎样才能最高效地获得最佳证据呢?Cook等提出了根据证据可靠性进行分级的评价法(表1-1-3)。而所谓的可靠性,主要根据研究方法和生物统计学的应用程度来衡量。

必须注意,分级并非是说那些5级水平的文献就不应阅读,而是可靠性差,多数难以推广,但有时也有极大的临床意义,仍值得关注,如新药的少见不良反应的个案报告等。

表 1-1-3 评价临床研究结论可靠性的 5 个级别

可靠性分级	证 据 来 源	评 价
Level I	对严格设计和实施的多项前瞻性 RCT 的综合分析结果 (如 Meta 分析), 或得到明确结论的大样本 RCT	可靠性最高, 可作为金标准
Level II	对严格设计和实施的前瞻性 RCT (但样本量较少) 的分析结果	有较高的可靠性, 建议采用
Level III	设计良好的前瞻性研究, 如非随机的、单组对照的、前后队列、时间序列或配对病例对照系列	有一定的可靠性, 可以采用
Level IV	设计良好的研究 (非前瞻性、非随机性), 如比较和相关描述和病例研究	可靠性较差, 仅供参考
Level V	个案报道和临床总结 (非前瞻性、非随机对比研究)	可靠性最差, 仅供参考

不同的研究机构的证据可靠性的评估有不同的标准, 但其基本要点均是以研究方法和统计学的基本原则来确定的。在根据证据的 5 个级别进行证据的分级后, 仍必需根据自己的专业知识、统计学知识和流行病学知识等对证据的实用性、科学性、可靠性和有效性进行评价。

必须强调的是, 不同的临床问题, 其 I 级水平的证据标准有所不同, 表 1-1-4 列举了不同临床问题目前认为的最佳证据标准, 当然也包括了研究的可行性在内。例如, 在病因学的研究中, 随机对照研究的论证强度是非常高的, 但它的可行性却是非常差的, 因此, 这一临床问题的最佳证据标准应为队列研究所产生的结果。

表 1-1-4 不同临床问题的最佳证据标准

	病例对照研究	队列研究	随机对照研究	系统评价
病因研究	佳	最佳		最佳
诊断研究	佳	佳	佳	最佳
治疗研究		一般	最佳	最佳
预后研究	一般	最佳	最佳	最佳
不良作用研究	最佳	最佳	佳	最佳
筛查研究			佳	最佳

四、证据的检索

(一) 基本思路

寻找符合循证医学证据的基本思路可以按照上文所提的证据级别进行, 即在寻找证据时, 首先应寻找可靠的系统评价, 因为它综合了所有相关的原始研究, 提供了医学决策最全面、最可靠的证据。如果无相关的系统评价, 应寻找相关的可靠的原始科学研究。例如, 关于干预措施的效果, 应寻找高质量的大样本随机对照试验。预后研究则除了大样本随机对照试验外, 还应寻找高质量的队列研究。

假如未发现上述类型的研究, 搜寻范围应扩大到目前正在进行的科学研究。人们近

来对临床试验的重视,出现了临床试验注册数据库。注册的临床试验不仅是已完成并发表的研究,还包括已启动但尚未完成和发表的研究。正在进行的研究说明相关问题是一个带有普遍性的重要问题。因此,决策者应随时关注这些研究的动向,并随时根据其结果制定相关决策。

检索证据的前提是提出问题。虽然提出问题似乎并不是一个复杂的过程,但这一过程非常重要也不容易。一个理想的临床问题应包括患者或人群、干预措施或暴露因素、结局和对比四要素,然后围绕该问题寻找相关的证据以得出最接近四要素的答案。

从检索策略的角度看,证据的检索实际上就是一系列同义词和关联词的串联性组合。用 MEDLINE 的检索语言,就是把关于一种研究设计(或一类临床问题)的所有可能的同义词和关联词,用“或”连接起来进行检索。例如,临床试验的同义词有:随机临床试验(研究)、随机对照试验(研究)、对照试验(研究)、前瞻对照试验(研究)等,关联词包括:试验、研究、随机分组、盲法、双盲、安慰剂等。

检索策略大致可以分为以下几类:①检索一类研究的策略,如系统评价、临床试验和临床指南等;②检索一类临床问题的策略,如病因、诊断、疗效、转归、经济学评估和卫生需求等;③专门用于检索《Cochrane 临床试验注册目录》和《Cochrane 其他系统评价文献库》等循证医学特别相关的文献库的检索策略。

不同检索策略的灵敏性(sensitivity)和特异性(specificity)各不相同。灵敏性高的检索策略,漏检率低但假阳性率也高;特异性高的检索策略,漏检率高却假阳性率低。灵敏性低特异性也低的检索策略属于低质量的检索策略。因此,证据检索的基本思路,应先用灵敏性高的策略,在此基础上,再采用特异性高的策略。

得到检索结果后还应对其真实性(validity)、可靠性(reliability)和实用性(applicability)进行评价,评价结果为最好证据则可进行应用。如评价结果不理想,则选择第二个数据库进行再检索。通常数据库的选择顺序为 Medline、Cochrane 图书馆、循证医学评价、指南数据库。检索者可根据不同需要对选择顺序进行调整,如需原始资料进行二次研究的应首选 Medline, Embase, CBM 等;需要对在研项目进行追踪的可选择 NRR 数据库;而需要二级研究证据解决临床问题的则应首先选择 Cochrane 图书馆、循证医学评价、指南数据库等。

(二) Clinical Queries (临床提问)

PubMed 在 McMaster 大学研究工作基础上设计了一个为临床医师服务的临床检索界面 Clinical Queries,包括了治疗、诊断、病因和预后 4 个临床领域的检索策略,用户可以根据自己的实际需要,选用不同灵敏度的检索策略。Clinical Queries 位于主页右侧,鼠标点击 Clinical Queries 即可显示该模式的检索提问框。

应用此模式检索可快速了解涉及临床问题的一个大概情况。该模式列有 therapy (治疗)、diagnosis (诊断)、etiology (病因)和 prognosis (预后)4 种与临床问题关系最密切的类目。检索时,只需在检索框内输入检索词,然后鼠标选择 therapy、diagnosis、etiology、prognosis 这一排选择按钮的其中之一,再用鼠标点击另一列的 sensitivity (敏感性)或 specificity (特异性)。选 sensitivity,可扩大检索范围,提高查全率;选 specificity,可缩小检索范围,提高查准率。

Clinical Queries 是一个非常有用也极为方便的检索高级别可信度循证医学证据的工

具,它包括了临床问题种类、系统评价和医学遗传学三大项,由于检索策略基本确定,它的可变部分只在检索词,因此特别适合工作繁忙的临床医生。

五、临床试验规范

进入 21 世纪,循证医学、诊疗规范化和个体化已经成为临床学术界公认的趋向。新世纪的临床医学需要脱离几千年经验医学的模式发展为循证医学。可靠的临床试验和从中得出的证据将使我们愈来愈明白在一定情况下何种治疗更好,从而使疗效进一步提高。医师的任务是向病人提供最好的服务,什么是最好就需要拿出数据,这就把科学严谨的临床试验提到更高的地位,在肿瘤临床中就更为重要。临床试验规范 (Good Clinical Practice, GCP) 的核心只有两条:一是安全性,二是科学性。1990 年美国医学杂志 (JAMA) 在发表大肠癌术后氟尿嘧啶 + 左旋咪唑辅助治疗的结果时,发表一个评述:“由于有了这一结果,以后的临床试验不再允许应用空白对照”。为了病人的利益,人们必须不断提高临床试验的水平,一旦有了可靠的阳性结果,即不能再应用空白对照。当前,临床肿瘤学正处于一个重大变革时期,由于临床研究发展很快,多数新药均需要和标准治疗方法对比。目前国际上正在树立一种新的概念:“参加临床试验能得到最新、最好的治疗”。

(一) 抗肿瘤药物临床试验的几个阶段

表 1-1-5 列举了国际和我国抗肿瘤药物临床试验的几个阶段,从中可看出临床试验规范历史发展的脉搏。

表 1-1-5 国际和我国抗肿瘤药物临床试验的几个阶段

20 世纪 40~50 年代

国际:大量寻找和研制新药,但无科学方法错误估价例子不少

我国:开始研制抗肿瘤新药如更生霉素(放线菌素 D,当时叫放线菌素 K)由于方法不正确出现很多无效的抗肿瘤药典型代表为神农丸

20 世纪 60~70 年代

国际:开始重视试验方法并大量筛选抗肿瘤新药,合成了氟尿嘧啶和环磷酰胺等有效的

我国:提出以客观改变为依据的科学临床试验方法,并研制 N-甲酰溶肉瘤素,消卡芥和三尖杉酯碱等。由于历史原因“新药”大量涌现,典型代表为“文化大革命”的“八匹马”

20 世纪 80 年代

国际:方法逐渐统一,有效新药迅速增多,GCP 在很多国家成为法规

我国:大量仿制国际上有效新药.1985 年我国实施药品法,制定相应的新药临床试验方法和成立药品审评委员会,开始 GCP 培训实施

20 世纪 90 年代

国际:国际一体化 (ICH),希望尽量减少重复

我国:1998 年我国颁发《药品临床试验管理规范》(试行),1999 年修订后正式颁布成为法规

21 世纪

国际:大规模多中心临床试验

我国:国家药品监督管理局制定和修订《药品临床试验研究规范》,强调与国际接轨,参加国际多中心研究

二、值得注意的“历史经验”

不正确的试验方法和不科学的指标必然会导致错误的结论。由于我国大力推行法规,很多错误已经成为历史。以下我们作为“前车之鉴”举出几个例子供大家参考:

(一) 以病人主观症状作为判断疗效的依据

民间发展的很多抗肿瘤药物大多是因为病人认为“有效”而引起注意的。但这只提供了一定线索,必须经过实验研究和临床试验加以肯定,在临床试用中要求观察客观疗效和提高生存率。大家比较熟悉的例子是20世纪50年代后期的神农丸治疗食管癌。在1959年第一届全国肿瘤学术会议汇编中有两篇报告:第一篇来自大连,51例食管癌神农丸治疗有效率83.3%;第二篇来自天津,88例有效率为6.8%。原因是前者以病人的食欲好转为依据,后者以食管造影为指标。神农丸的成分中马前子具有改善病人食欲的疗效,但不具抗肿瘤效果。半个世纪前人们已经认识到病人的主观感受往往可重复性较差,有时是和某些偶然性因素相关,是不能作为单一的疗效判断依据的。

国外也有类似的例子。20世纪70年代末,国外曾将苦杏仁苷(维生素B₁₇,即laetrile, amygdalin)作为有效的抗癌药并风行多年。当时有27个国家批准此药在临床合法使用,很多医师热衷于用来治疗晚期病人。由于此药未被美国FDA允许注册,不少病人只好到墨西哥求治,有很多病人和医师要求允许此药在美国上市。美国国会即要求FDA开展临床试验,美国NCI在1978年出面组织4家大的肿瘤研究单位开展多中心临床试验,178例的结果证明此药并无疗效。在应用苦杏仁苷治疗3个月时90%的病人病情进展,到8个月时80%病人死亡。结论为“苦杏仁苷是今日美国一个严重缺少安全性和有效保证的有损健康的假药”。

(二) 不注意排除既往治疗的影响

这方面最突出的例子也发生在40年前,1958年中国医学科学院开院不久,一位鼻咽癌病人在经过40Gy的放射治疗后局部反应很重回到旅大接受神农丸治疗。病人食欲很快好转,放射反应减轻,肿瘤缩小。因之被认为是“大医院治疗无效的病人经神农丸治疗明显好转”,在全国成为一大新闻。主治此病人的医师被选为1959年全国群英会代表。但后来再找不到这样有效的病人,这位“名医”只好弄虚做假。大家知道,有效治疗如放射、化学治疗和生物治疗显效需要一定剂量和时间。所以一般我们要求至少间隔1~2个月才能进行新药试验。

(三) 一开始即和其他治疗并用

1950年代日本学者在试用抗生素类药物溶肉瘤霉素(sarcomycin)时,一开始就与放射治疗并用,并主要以病人的主观症状作为判定指标,因之认为相当有效。但很快证明此药只有对症作用,并无客观疗效。一般说来单用无效,但具有提高其他治疗效果的药物称为“增敏剂”,如正在临床研究的马蔺子甲素。增敏剂的临床试验需要特殊设计安排,必须有严格的对比资料。由于缺乏对肿瘤发生发展的必要知识,对手术治疗、放射治疗和现有的化学药物的效果了解不足,以及缺乏对照与统计学处理,得出错误结论的例子就不胜枚举了。

(四) 不进行Ⅰ期临床试验即进行Ⅱ期试验

这是临床试验不规范时常见的错误。在科学实验中浮躁、急于求成往往得到相反的结果。我国在“史无前例”的年代里曾推出8种抗肿瘤药物企图尽快得出成果,例如有