

2012 CTCY

中国癌症基金会
《中国肿瘤临床年鉴》编辑委员会 编



中国协和医科大学出版社

中国肿瘤临床年鉴

R73
1097/2012

中国肿瘤医院

2012 CTCY

中国癌症基金会
《中国肿瘤临床年鉴》编辑委员会 编



中医学院 0629005

中国协和医科大学出版社

中国肿瘤临床年鉴

图书在版编目 (CIP) 数据

中国肿瘤临床年鉴. 2012 / 中国癌症基金会《中国肿瘤临床年鉴》编辑委员会编.
—北京: 中国协和医科大学出版社, 2013. 8

ISBN 978-7-81136-905-2

I. ①中… II. ①中… III. ①肿瘤学—中国—2012—年鉴 IV. ①R73-54

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 164877 号

2012 中国肿瘤临床年鉴

编 者: 中国癌症基金会《中国肿瘤临床年鉴》编辑部
责任编辑: 张立峰 韩 鹏

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: 北京佳艺恒彩印刷有限公司

开 本: 787×1092 1/16 开
印 张: 42.5
彩 图: 13
字 数: 900 千字
版 次: 2013 年 8 月第 1 版 2013 年 8 月第 1 次印刷
印 数: 1—2000
定 价: 200.00 元

ISBN 978-7-81136-905-2/R·905

(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)

本卷 《中国肿瘤临床年鉴》 作者名录 (以文章先后为序)

孙刘杨刘李李李周韩徐秦张董蔡范高徐陈张沈马王穆李侯林刘邹袁杨袁	燕威武鹏丹妹芝惠智逵龙梅力辉敏玲汶询华平杰花生炜生颖农楠新范	龚刘吕宋冯张于程陈邢李周冉李刘胡王耿崔白郑郭刘熊梅余赵孙高陈	守扬海媛云楠英颖怡元雄余红霞贵英红力莉萍东军瑞露喜洪平斌静红	良扬海媛云楠英颖怡元雄余红霞贵英红力莉萍东军瑞露喜洪平斌静红	龚方Carter Van Waes姚嘉远端菁琦军华慧洋谦华岩静俐禹平冬卉杰霞超青有生雨刚	平生芳瑞凯珩祺菁琦军华慧洋谦华岩静俐禹平冬卉杰霞超青有生雨刚	李易贺秦董张陈季陈邱杨杨张赵徐石陈宋李李邵崔周祁管张李贺武林	戈庆燕莹莉钷孚飞林晟波英辉赫芳凤艳青一敏微明鑫静思维琳彤莉萍	王陈韩唐李李唐季李尹杨卢王陈马乔曹李王徐刘岳朴刘李郑赫张杨张	志成红乐杰晶章鑫进玥良春瑶峰飞林清青雁河斌娟奎硕梅寿捷力萍峰	吴张张张王梁陆沈龚高张朱韩高马于康李郭应张曲郑杨黄曾王徐林	慧玲玲香武娟舜琳雷记弓丽东虹莉露妮凌平真寒莹刚艳彬梅宁明华	嘉嘉春淑洪素新春长宏为晓露乐董明育红宗东红建
---------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	------------------------

中国癌症基金会

《中国肿瘤临床年鉴》编辑委员会

名誉主编 吴孟超 孙 燕
主 编 赵 平
副主编 储大同 秦叔逵 游伟程 马 军 浦跃朴

编委会委员 (以姓氏拼音为序)

柏 和	辽宁省肿瘤医院肿瘤研究所
蔡三军	复旦大学附属肿瘤医院外科
储大同	中国医学科学院肿瘤医院内科
郝希山	天津医科大学附属肿瘤医院
蒋国梁	复旦大学附属肿瘤医院
李 进	复旦大学附属肿瘤医院内科
李佩文	北京中日友好医院肿瘤科
李苏宜	东南大学附属中大医院肿瘤科
李晔雄	中国医学科学院肿瘤医院放疗科
梁 军	青岛大学医学院附属医院肿瘤科
林洪生	中国中医科学院广安门医院肿瘤科
刘基巍	大连医科大学第一附属医院肿瘤科
陆 舜	上海交通大学附属胸科医院
罗荣城	南方医科大学南方医院肿瘤中心
马 军	哈尔滨血液病肿瘤研究所
马保根	河南省肿瘤医院肿瘤研究所
莫树锦	香港中文大学威尔士亲王医院
穆兰花	中国医学科学院整形外科医院
浦跃朴	东南大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系
乔友林	中国医学科学院肿瘤研究所流行病教研室
秦叔逵	解放军第八一医院全军肿瘤中心
商子周	陕西省肿瘤医院肿瘤研究所

邵永孚	中国医学科学院肿瘤医院腹部外科
孙世良	重庆市肿瘤医院肿瘤研究所
唐平章	中国医学科学院肿瘤医院头颈外科
王 臻	第四军医大学西京医院骨肿瘤科
王宝成	解放军济南军区总医院肿瘤科
王健民	第二军医大学长海医院全军血液中心
王杰军	第二军医大学长征医院肿瘤科
吴怀申	澳门仁伯爵医院外科
吴令英	中国医学科学院肿瘤医院妇科
徐兵河	中国医学科学院肿瘤医院内科
许光普	中山大学附属肿瘤医院外科
杨尔成	四川省肿瘤医院
杨甲梅	上海东方肝胆外科医院
杨宇飞	中国中医科学院西苑医院肿瘤科
叶玉坤	解放军第八一医院全军肿瘤中心
游伟程	北京大学肿瘤医院
于 丁	湖北省肿瘤医院化疗科
余传定	浙江省肿瘤医院
于金明	山东省肿瘤医院
曾益新	中山大学附属肿瘤医院
张国庆	新疆医科大学附属肿瘤医院
赵 平	中国医学科学院肿瘤医院

本卷特约编委（以姓氏拼音为序）

董 梅	龚守良	何小慧	李 斌	李建生	刘端祺
王 燕	王贵齐	杨 林	张 频	张 伟	张 英

《中国肿瘤临床年鉴》编辑部

张立峰 高翠巧

前 言

本卷是《中国肿瘤临床年鉴》创刊以来的第20卷。20年来，每一卷《年鉴》都凝聚了作者们和编辑人员的辛勤劳动和心血，也寄托了广大读者的希望。

本《年鉴》自1993年问世以来，前5卷是由新疆科技出版社出版；1998年~2005年，改在中国铁道出版社出版；从2006年至今，由中国协和医科大学出版社出版。

《中国肿瘤临床年鉴》是由中国癌症基金会主办的肿瘤专业年鉴。《年鉴》旨在反映前一年中国肿瘤临床学术的主要成就；介绍在中国开展的最新技术；《年鉴》还是一个信息平台，报告中国肿瘤学界当年的大事。20岁的《中国肿瘤临床年鉴》已经在学术界产生了一定影响，得到中国肿瘤工作者的认可，受到广大读者的欢迎。

2012年是不平凡的一年。中国医改取得了举世瞩目的伟大成果；13亿国民获得了程度不同的医疗保障；开创了全民医保的新时代。不断深化的公立医院改革使公立医院的服务体系进一步完善。自2012年起，包括儿童白血病、乳腺癌、宫颈癌、肺癌、食管癌、胃癌、结肠癌、直肠癌在内的20种疾病全部纳入大病保障范畴，报销比例不低于90%。此项政策将切实缓解百姓“因病致贫、因病返贫”的问题。2012年，中国肿瘤诊治的能力继续提高，肿瘤防控的经费继续增加，中国肿瘤界医务工作者以更加旺盛的精力将中国肿瘤临床水平推向一个新高度。

2012年的《年鉴》力图把肿瘤临床最新的学术成就介绍给读者，让读者对中国肿瘤诊治有更加清晰的了解。希望让临床肿瘤工作者了解

我国的水平以及自己的定位，鞭策临床肿瘤工作者继续努力改进临床的诊治，让病人获得更好的治疗效果。

《年鉴》是我国肿瘤学界成就结晶的记录，我们期望更多的肿瘤界学者把你们成功的经验介绍给读者。也希望更多的肿瘤专家关心这本《年鉴》，共同努力把《年鉴》办得更好。

《中国肿瘤临床年鉴》主编



2013年5月26日

目 录

❖ 癌症国际会议上的中国声音 ❖

埃克替尼治疗使 NSCLC 患者总生存获益——ICOGEN 研究最终数据公布 … 孙 燕 (1)

❖ 基础研究 ❖

电离辐射致癌效应及其机制 龚守良 (5)
肿瘤生物治疗研究进展 龚平生 李 戈 王志成等 (23)
肿瘤干细胞靶向治疗进展 王志成 龚守良 方 芳 (31)
肿瘤分子靶向治疗靶点: 抗凋亡因子 survivin 方 芳 龚守良 王志成 (44)
p53 基因的肿瘤治疗及其基因突变位点的沉默 刘 扬 王志成 易贺庆等 (57)
抑癌基因 TP53 及新家族成员 TP63 和 TP73 陈 中 张嘉玲 杨歆萍等 (64)

❖ 临床研究 ❖

聚乙二醇重组人粒细胞集落刺激因子注射液 I 期临床药代动力学和药效学研究
..... 韩晓红 张春玲 刘 鹏等 (70)
榄香烯乳注射液对化疗引起的易栓状态干预作用观察 董 莹 李 杰 (80)

❖ 肿瘤介入治疗 ❖

支气管镜在中央型气道狭窄病变介入治疗中的应用 王洪武 (86)
经气管镜电圈套器联合 CO₂ 冷冻及氩等离子体凝固等治疗气道内息肉样病变
..... 王洪武 李冬妹 张 楠等 (92)
硬质气管镜在危重气道狭窄疾病中的应用 王洪武 (97)
恶性阻塞性全肺不张气管镜疗效分析 王洪武 张 楠 李冬妹等 (102)

❖ 癌痛治疗 ❖

解读卫生部《癌症疼痛诊疗规范 (2011 年版)》 于世英 (107)
癌症疼痛 从治疗到管理 刘端祺 陈 钊 (110)

❖ 头颈肿瘤 ❖

头颈肿瘤治疗的成就及进展 唐平章 (113)

❖ 肺部肿瘤 ❖

- 2012 非小细胞肺癌治疗新进展 陆 舜 (115)
- 靶向治疗时代非小细胞肺癌的化疗与对策 韩宝惠 (119)
- 小细胞肺癌的治疗困境与挑战 程 颖 柳菁菁 (122)

❖ 消化系统肿瘤 ❖

- 胃癌新辅助化疗的现状与展望 季加孚 季 鑫 (127)
- 胃癌个体化药物治疗问题与进展 沈 琳 (132)
- SOD2 和 GSTP1 基因多态性在中国人胃癌中的临床意义
..... 徐 智 陈 怡 张 琦等 (136)
- 转移性结直肠癌内科治疗进展 李 进 (147)
- 晚期胰腺癌药物治疗的现状和展望 龚新雷 秦叔逵 (153)

❖ 血液肿瘤 ❖

- 2012 年恶性淋巴瘤治疗新看点及药物进展 石远凯 邢锴元 (168)
- 2012 年急性髓细胞白血病诊断及治疗最新进展 马 军 (177)
- 急性髓细胞白血病微小残留病检测及其临床意义 邱 林 (183)
- 2012 年有关自体造血干细胞移植治疗恶性肿瘤的新信息
..... 尹 玥 高春记 张伯龙 (186)
- 结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的治疗进展 李晔雄 (206)
- 感染 HBV 的 DLBCL 患者临床特征与预后分析 黄燕华 杨 晟 石远凯等 (218)
- 含胸腺肽增强免疫的自体 CIK 细胞输注联合小剂量 IL-2 方案治疗老年人
B 细胞性慢性淋巴细胞白血病的临床研究 杨 波 卢学春 朱宏丽等 (227)

❖ 妇科肿瘤 ❖

- 子宫颈癌筛查及早诊早治方案的绩效和卫生经济学评价
..... 赵方辉 陈俊峰 高晓虹等 (237)
- cobas 4800 高危型人乳头瘤病毒检测技术介绍 于露露 陈 汶 (245)
- cobas 4800 高危型人乳头瘤病毒检测技术在子宫颈癌前病变筛查和细胞学转诊
中的应用 陈 汶 于露露 王 红等 (249)
- L1 壳蛋白和 p16INK4a 蛋白在子宫颈病变中的表达及意义
..... 宋 艳 李 青 李 凌等 (257)

醋酸染色肉眼观察 (VIA) 在子宫颈癌筛查分流中的应用价值

..... 崔晓莉 康乐妮 张 询等 (262)

醋酸染色肉眼观察法筛查子宫颈病变的效果及其误判的影响因素

..... 郭董平 康乐妮 赵方辉等 (268)

❖ 乳腺肿瘤 ❖

HER-2 阳性乳腺癌治疗 2012 年度盘点 徐兵河 (273)

乳腺癌脑转移的表观遗传学研究进展 应明真 王雅杰 (276)

泌乳素诱导蛋白表达下调对乳腺癌 MDA-MB-453 细胞迁移、黏附和侵袭的影响

..... 郑振东 谢晓冬 (282)

乳腺疾病诊断流程的优化 邵志敏 刘哲斌 (289)

血管化淋巴结移植治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿的历史及最新进展 ... 张 寒 穆兰花 (297)

❖ 泌尿系统肿瘤 ❖

2012 年肾癌治疗进展综述 郭 军 (301)

❖ 肿瘤中医治疗 ❖

抗肿瘤鲜药金龙胶囊临床应用综述 黄 卉 崔向微 岳贵娟等 (305)

现代研究手段在鲜药研究中的应用 黄 卉 崔向微 岳贵娟等 (310)

现代鲜药在肿瘤临床中的应用及其机制探讨 刘 瑞 李 杰 (317)

肺癌平膏及其拆方对 DC 刺激 LPAK 抗肿瘤活性的影响 周雍明 朴炳奎 郑红刚等 (323)

中医药参与治疗 262 例晚期非小细胞肺癌临床疗效回顾 刘 硕 杨宗艳 林洪生 (328)

中医药联合放疗对肿瘤的抑制作用 李 戈 龚守良 刘 扬等 (334)

龙葵鲜果治疗肿瘤的药理学基础与临床疗效观察 梅全喜 张锦超 管 静等 (343)

❖ 肿瘤流行病学 ❖

中国 2009 年恶性肿瘤发病和死亡资料分析 陈万青 张思维 郑荣寿等 (351)

中国恶性肿瘤的城乡发病差异分析 王 宁 袁延楠 郑荣寿等 (365)

中国恶性肿瘤性别发病差异分析 贺宇彤 郑荣寿 孙喜斌等 (374)

❖ 肿瘤临床路径与指南 ❖

甲状腺良性肿瘤临床路径 (县级医院 2012 年版) (381)

颅骨良性肿瘤临床路径 (县级医院 2012 年版) (387)

颅前窝底脑膜瘤临床路径 (县级医院 2012 年版) (393)

非侵袭性胸腺瘤临床路径（县级医院 2012 年版）	(401)
食管平滑肌瘤临床路径（县级医院 2012 年版）	(405)
肺良性肿瘤临床路径（县级医院 2012 年版）	(410)
肾癌临床路径（县级医院 2012 年版）	(415)
2012 年肿瘤学国内外指南一览	(420)

❖ 肿瘤相关政策 ❖

卫生部办公厅关于印发《城市癌症早诊早治项目管理办法（试行）》的通知	(427)
卫生部办公厅关于印发原发性肝癌诊疗质量控制指标（试行）的通知	(431)
卫生部办公厅发布《三级肿瘤医院评审标准（2011 年版）实施细则》	(432)
卫生部办公厅关于印发卫生部第一批癌痛规范化治疗示范病房和培育单位名单 的通知	(432)
肺癌、胃癌等 20 种疾病纳入农村大病保障	(437)

❖ 肿瘤科研新动态 ❖

2012 年 CSCO 年会创新性研究精粹	(438)
一、ICOGEN 研究的扩大样本研究再次证实 ——埃克替尼二、三线治疗有效且安全	孙 燕 (438)
二、国人晚期转移性肾细胞癌舒尼替尼一线治疗疗效和安全性 获上市后研究证实	秦叔逵 (439)
三、进展期黑色素瘤一线治疗Ⅱ期临床研究——恩度联合达卡巴嗪显示 生存获益	郭 军 (440)
四、二三线以上治疗失败晚期非鳞非小细胞肺癌Ⅱ期临床研究 ——甲磺酸阿帕替尼治疗可延长无进展生存	张 力 (441)
五、晚期大肠癌初治患者Ⅱ期临床试验 S-1 联合 LV 修订方案获证	徐建明 (442)
六、阿法替尼是不错的一线治疗选择	杨志新 (442)
肿瘤转化研究的新一轮热潮	高 静 沈 琳 (443)
黄晓军课题组在造血干细胞移植研究方面取得系列重要成果	(445)
中国医学科学院肿瘤医院：揭示食管鳞状细胞癌的易感基因	(446)
阿司匹林或可靶向治疗结直肠癌	(448)
复旦大学遗传学研究所发现乙肝癌变关键风险基因	(449)
ASCO 2012 研究精选——消化道肿瘤	(450)
年轻乳腺癌生殖问题相关建议：GnRHa 保护卵巢功能	(451)
我国 9 家医院共同开展卵巢癌新型标志物研究	(456)

全球每年 1/6 新发癌症与感染有关	(456)
中国常见肿瘤营养状况与临床结局相关性研究项目在武汉正式启动	(458)
第二代肿瘤靶向智能磁共振造影剂研制成功	(459)
2011 ~ 2012 年度中国肿瘤放疗十大进展	(459)
中国攻克 PET 数字化难题 可更早发现肿瘤	(460)
中国科学家开发的肿瘤化学-光热治新手段获进展	(461)

❖ 热点与争鸣 ❖

肿瘤科医生的终极目的和追求	刘端祺 (463)
关注“优逝”，责无旁贷——纪念 10 月 8 日“临终关怀和姑息治疗日”	刘端祺 (466)
请帮助癌症患者平静地离去	张 雨 武亚莉 杨 萍 (467)

❖ 大事记、工作总结 ❖

中国癌症基金会 2012 年大事记	(472)
中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所 2012 年大事记	(474)
全国肿瘤防治研究办公室 2012 年度工作总结	(476)
中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会 (CSCO) 2012 年工作总结	(480)
2012 年度淮河流域癌症早诊早治项目工作报告	全国肿瘤防治研究办公室 (486)
中国肿瘤随访登记工作报告 2012	全国肿瘤防治研究办公室 (494)

❖ 肿瘤会议纪要、信息 ❖

中国癌症基金会六届六次理事会在北京召开	(507)
中国癌症基金会六届七次理事会在江西九江召开	(508)
立足现状 携手奋进 点燃未来之光——国家癌症中心第二届学术年会召开	(509)
第六届中国肿瘤内科大会暨第一届中国肿瘤医师大会召开	(510)
第七届中国肿瘤学术大会暨第十一届海峡两岸肿瘤学术会议成功举办	(514)
CSCO2012：推广国家规范 促进临床研究	(518)
孙燕院士寄语 CSCO：纵横十五年 点燃学术之光	(525)
第六届中国老年肿瘤学大会在北京举行	(527)
第三届中国女医师临床肿瘤学大会	(529)
2012 年中国慢性病防控论坛在京举行	(534)
城市癌症早诊早治项目启动会召开	(534)
2012 年度淮河流域癌症综合防治工作会议在北京召开	(535)
中国癌症防治行动计划编写工作在京启动	(536)

2012 年全国肿瘤分子标志学术大会与国际肿瘤转化医学论坛举办	(537)
第一届肿瘤分子病理检测标准化应用及质量控制研讨会举办	(538)
第四届肿瘤实验室检测研究新进展学习班在北京举办	(539)
第六届全国抗肿瘤药 GCP 培训班暨机构研讨会成功举办	(540)
肿瘤细胞靶向治疗技术高峰论坛在京举行	(541)
第四届姑息治疗与肿瘤心理学习班在河北举办	(542)
第二届上海国际骨髓瘤和淋巴瘤研讨会	(543)
第十次全国子宫颈癌协作组工作会议暨 HPV 疫苗与子宫颈癌防治研讨会在京召开	(547)
宫颈癌防治网络初步建立	(548)
第一届乳腺癌个体化治疗大会圆满结束	(548)
第七届上海国际乳腺癌论坛在沪举行	(550)
第三届全国鲜药学术研讨会纪要	(551)
国际肿瘤护理高峰论坛在天津举行	(559)
中国抗癌协会纳米肿瘤学专业委员会成立大会在津召开	(560)
北京大学医学部放射肿瘤学系成立	(561)
北京大学肿瘤系统生物学北京市重点实验室获认定	(561)
2012 年世界癌症日在成都启动	(562)
2012 年世界癌症日圆满落幕	(563)
第十八届全国肿瘤防治宣传周启动仪式在京举行	(565)
第十八届全国肿瘤防治宣传周圆满落幕	(567)
你我双手 共托希望——2012 年第十四届北京希望马拉松活动在京启动	(570)
你我双手 共托希望——2012 年第十四届北京希望马拉松在京举行	(573)
中国癌症基金会鄂温克族自治旗乳腺癌筛查项目首期筛查活动举行	(575)
2012 年乳腺癌关注月系列活动“健康与美丽同在——乳腺健康科普大课堂” 在京举行	(577)
2012 年乳腺癌关注月系列活动“乳腺癌康复者环湖健康行活动”在北京 玉渊潭举行	(577)
“健康与美丽同在”乳腺健康科普大课堂走进交通运输部水运科学研究院	(579)
2012 年抗癌京剧演唱会在北京长安大戏院举行	(579)
一针一线亲手缝 千份爱心传真情——记“为临床一线肿瘤医务工作者赠送爱心” 大型公益活动	(580)
卫生部党组书记张茅同志参加“志愿服务在医院”四周年总结活动	(582)
带上爱飞翔——记北京抗癌乐园成立十周年暨抗癌明星五整生日大会	(583)

食管癌规范化治疗关键技术的研究及应用推广 (2012 年中华医学科技奖一等奖 项目介绍)	(586)
肿瘤血管生成机制及其在抗血管生成治疗中的应用——中国抗癌协会推荐 科技奖项目荣获国家科技进步一等奖	(587)
“国家自然科学基金”项目获得资助情况	(588)
高校获 2012 年度国家科学技术进步奖通用项目目录	(589)
央视网肿瘤频道正式开通——我院为首批学术支持单位	(592)
纪念我国临床肿瘤学奠基人吴恒兴教授诞辰 100 周年	(592)
最新版中国癌症地图 揭秘最易患癌的省份	(593)
北京癌症发病率呈上升趋势 男性肺癌发病居榜首	(596)
书讯 (2011 ~ 2012 年)	(600)

❖ 国际交流 ❖

陈竺部长会见英国癌症研究院院长	(611)
陈竺部长会见美国癌症研究协会代表团	(611)
世界卫生组织国际癌症研究所所长 Christopher Wild 博士来访	(612)
中英肺癌与食管癌研究论坛在京召开	(613)
北京大学基础医学院病原生物学系主办病毒性肝炎与肝癌国际学术研讨会	(613)
北京大学肿瘤医院举办 2012 年北京黑色素瘤国际研讨会	(614)
中国抗癌协会代表团赴加拿大参加第 22 届世界抗癌大会	(615)

附录

作者简介	(617)
《中国肿瘤临床年鉴》编辑委员会 2013 年卷征稿函	(635)
中国癌症基金会鲜药学术委员会介绍	(639)

过程中,研究者和患者和独立第三方的CRO(合同研究组织)监查员均不知每例患者所服用的药物;此外,盲态审核、IREC独立疗效评价和数据锁定会也都是在盲态下完成。

由此可见,ICOGEN研究是一项严格按照国际多中心、大规模临床试验的惯例设计和实施管理的注册Ⅲ期临床试验。

二、ICOGEN研究的主要终点指标

ICOGEN研究采用PFS作为主要终点指标。OS作为肿瘤患者临床获益的金标准在FDA的常规审批(Regular Approval)中被经常采用,特别是在以安慰剂作为对照的临床试验中,如厄洛替尼的BR21研究和吉非替尼的ISEL研究,研究的前提是这些患者除了试验性的治疗药物外无其他可选择的治疗,即试验药物之后没有其他可选择的有效治疗会影响患者的OS。

PFS近年来也常常被用作替代性的主要终点指标,在加快审批(Accelerated Approval)和常规审批中均被采用。由于近年来患者的治疗手段日益增多,再加上在国内患者的治疗常常并不是非常严格地按照“指南”进行,因此即使是二线或三线后的患者在试验性治疗药物之后,研究者还会选择包括不同化疗方案在内的其他治疗手段,这样患者的OS会常常因为试验性研究药物结束后是否选用其他治疗而受到严重影响。基于这个考虑,美国FDA在2007年5月颁发的《抗肿瘤药物临床试验终点指标指南》(Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics)中明确指出,PFS和OS均可以作为新药临床试验评价的主要终点指标。最近的一些大规模临床研究,如吉非替尼的IPASS研究和厄洛替尼的OPTIMAL研究均采用PFS作为主要终点

指标。当然,在这个FDA的指南中明确要求,当以PFS作为主要终点指标时,一定要以影像学为基础严格按照实体瘤疗效评价标准(RECIST)进行疗效评估,同时还要以随机对照、双盲、多中心的试验设计和盲态的独立疗效评价等作为前提。本次公布的ICOGEN研究的试验设计就是严格按照该《指南》的要求来进行的,以PFS为主要终点指标,OS为次要终点指标。

三、关于非劣效性试验阳性对照药的选择、临界值的确定及样本含量的估算

ICOGEN试验设计为非劣效性试验。非劣效性试验设计有两个主要的因素,一是对照药的选择,另一个是非劣效界值的确定。

(一) 对照药选择

ICOGEN研究选择吉非替尼作为对照是基于以下两个方面的考虑:

(1) 作为非劣效的对照应该需要有足够多的信息,特别是在主要终点指标PFS方面。在设计ICOGEN研究时,厄洛替尼在中国人或亚裔患者中PFS的Meta分析数据尚缺乏,而吉非替尼已在亚太地区患者中(主要是日本和韩国人)有大量的临床研究数据,根据已发表的Meta分析文章,可以清楚地了解到吉非替尼在亚裔人群二、三线肺癌患者中的中位PFS约为4.2个月,该数据对ICOGEN研究的试验设计至关重要。

(2) 吉非替尼在我国的适应证为二、三线用于局部晚期或转移的非小细胞肺癌(NSCLC),而厄洛替尼那时的适应证为经过2个或2个以上化疗方案失败的局部晚期或转移NSCLC的三线治疗。ICOGEN研究患者的入选标准为至少经过一个以铂类为基础方案化疗失败的局部晚期或转移

NSCLC 患者。

因此，基于上述两个原因，ICOGEN 研究选择吉非替尼为阳性对照。

（二）非劣效界值的确定

参照非劣效试验临床研究国际惯例，即一般以不低于阳性对照药的 80%~90% 为标准，通常选择 85%，即 0.85，换算成风险比（HR）约为 1.15。当然更详细的推算基于比较复杂的统计学原理，如吉非替尼的 INTEREST 研究最终选择的非劣效界值为 1.154。

根据 Park K 等在 2006 年《当代医学研究趋势》上发表的一篇有关吉非替尼疗效和安全性的综述，在亚裔晚期 NSCLC 患者中的中位 PFS 约为 4.2 个月，ICOGEN 研究选择 87.5% 为非劣效的临界值，即埃克替尼的中位 PFS 应不低于吉非替尼的 87.5%（3.675 个月），经过统计学转换为 $HR = 1.14$ 。然后以 $\alpha = 0.05$ （单侧检验）， $\beta = 0.2$ ，把握度 = 80%，估算的变异系数（ $CV = SD/X$ ）为 0.5，失访率为 10%~15%，采用两均数间比值的非劣效分析方法（Power Analysis of a Non-Inferiority Test of The Ratio of Two Means），应用 PASS 软件，估算的样本量为 180 对，即共 360 例。考虑到 PFS 的变异系数有可能会比预估的要大，最后确定 ICOGEN 研究的样本量为 200 对，即共 400 例。

综上所述，ICOGEN 的样本量估算是经过科学严谨的统计学计算和参照循证医学的依据进行的。当然 ICOGEN 研究的样本量与通常的非劣效研究的样本量有一定的差距，这是由于在 I 期和 II 期临床试验中，埃克替尼表现出的疗效良好，客观缓解率（ORR）接近 35%，中位 PFS 超过 6 个月。因此在进行样本量估算对各统计学参数的选择时，我们可以较小的样本量进行非劣效的统计学检验假设。当然，如果

选择更大的样本量，ICOGEN 研究也可以设计为一个等效的临床试验。

ICOGEN 研究的统计学设计包括对照组的选择、非劣效界值的确定、样本含量的估算和分层随机因素的选定，在 2011 年 ASCO 年会及第 14 届世界肺癌大会（WCLC）会议期间，与 ASCO 和 WCLC 的两位点评专家 Rebecca S Heist 博士和 Primo N Lara 博士进行过交流，并得到了他们的认可。

在 2011 年 ASCO 年会上，ICOGEN 研究的 OS 终点事件约为 60%，尚未达到方案规定终点事件数 80%。直到 2011 年 11 月，ICOGEN 研究的死亡终点事件数达到 82%，最终 OS 数据成熟，整个研究数据的收集工作结束。经本研究的独立第三方统计分析单位的统计分析后，将最终 OS 结果递交 2012 年的 ASCO 大会，并被大会接受。

四、埃克替尼再次在 ASCO 大会上受到国际肿瘤专家的关注和认可

在 2012 年 ASCO 年会上公布的 ICOGEN 研究的最终 OS 结果显示，对于一线或二线化疗失败的晚期 NSCLC 患者，埃克替尼治疗的中位 OS 为 13.3 个月，对照组为 13.9 个月，long Rank 检验 $P = 0.5724$ ，差异无显著性意义，非劣效检验假设成立，即埃克替尼治疗的总体 OS 不劣于吉非替尼。进一步的分析结果显示，在埃克替尼与对照组间，EGFR 基因突变的比例和患者服用埃克替尼或吉非替尼疾病进展（PD）后接受进一步抗肿瘤治疗比例不同，EGFR 基因敏感突变比例为埃克替尼 42.6%（29/68）vs 吉非替尼 59.1%（39/66），对照组高于埃克替尼组；PD 后接受后续抗肿瘤治疗的患者比例为埃克替尼 28.1%（56/199）vs 吉非替尼 35.7%