

# 化疗药物抗非小细胞肺癌临床试验终点指标的研究

欧阳舒婷\*, 莫霞, 刘磊, 程国华<sup>#</sup>(暨南大学药学院, 广州 510632)

中图分类号 R956;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)08-1076-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.08.23

**摘要** 目的:探讨化疗药物抗非小细胞肺癌临床试验中各替代指标与总生存期(OS)的相关性。方法:采用文献分析方法,对化疗药物抗非小细胞肺癌临床试验的各替代指标与OS的结果进行比较,评价各替代终点与OS的相关性。结果:目前主要以OS(46.4%)和客观缓解率(ORR)(31.9%)作为主要终点,其中Ⅱ期研究主要是ORR(59.4%),Ⅲ期研究则以OS(77.4%)为主。无进展生存期(PFS)与OS的结果中度一致,显著相关;疾病进展时间(TTP)与OS相关,研究结果中度一致,但TTP更易得到阳性结果;无病生存期(DFS)与OS不相关;ORR与OS相关,但结果一致性较差。结论:该类研究的主要终点指标以OS和ORR为主,支持新药上市的终点指标仍是OS;PFS与OS关联性较好,是较好的替代终点。

**关键词** 非小细胞肺癌;疗效评价;终点指标;替代指标;一致性

## Study on Endpoint Indicators for Clinical Trials of Chemotherapeutic Drugs against Non-small Cell Lung Cancer

OUYANG Shu-ting, MO Xia, LIU Lei, CHEN Guo-hua (School of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To analyze the correlation between alternative indicators and overall survival (OS) period in clinical trials of chemotherapeutic drugs against non-small cell lung cancer (NSCLC). METHODS: A literature analysis method was employed to compare the OS in clinical trials of chemotherapeutic drugs against NSCLC and evaluate the correlation of each alternative endpoints with OS. RESULTS: OS (46.4%) and objective response rate (ORR, 31.9%) were used as the primary endpoints. Phase II studies mainly studied ORR (59.4%), while OS (77.4%) in phase III. Progression-free survival (PFS) and OS were consistent moderately and correlative significantly; time to progression (TTP) and OS were consistent moderately, but positive TTP was more likely to get; disease-free survival (DFS) was not correlated with OS; ORR was correlated with OS, showing poor consistency. CONCLUSIONS: The primary endpoint indicators of these studies are mainly OS and ORR, and OS is still the endpoint indicator that support the launch of new drugs; PFS is correlated with OS fairly, which is the better alternative endpoint.

**KEYWORDS** Non-small cell lung cancer; Efficacy evaluation; Endpoint indicators; Alternative indicators; Consistency

恶性肿瘤严重威胁人类生命。作为恶性肿瘤之一的肺癌,其高发率和高死亡率促进了近年来抗肺癌相关临床试验的发展,尤其是发病率占肺癌80%的非小细胞肺癌的相关临床研究。而在一项临床试验中,终点指标的选择是非常重要的。终点指标是支持新药获批上市的依据。干预措施作用于研究对象所呈现出的终点,或者研究对象因干预措施引起的反应,通常是以一些指标加以反映,这些指标称为终点指标<sup>[1]</sup>,临床终点应该能够完全反映干预措施的全部作用。在抗肿瘤药物临床试验中,可选择的终点指标多而复杂,如总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)、疾病进展时间(TTP)、无病生存期(DFS)、治疗失败时间(TTF)、客观缓解率(ORR)、生活质量(QOL)及其他终点等<sup>[2-4]</sup>。

在抗肿瘤药物临床研究中,OS是目前抗肿瘤药物临床试验疗效评价最真实、直接的临床终点,也是抗肿瘤药物疗效评价国际肿瘤界认定的金标准<sup>[5]</sup>,当有条件进行OS分析时,其一般是首选终点。但当进行OS分析时,研究观察时间更长,且

容易受到交叉治疗与后续治疗的影响,常常无法取得或者难以取得OS值,因此也可以根据项目的具体情况选择与OS相关的、能够预测药物疗效的替代指标。目前的替代指标主要有PFS、TTP、DFS、TTF、ORR等,这些替代指标的使用对于研究时间的缩短具有很大的优势。但是,因为不能直接证实研究对象的直接获益,并且存在不同的定义,容易引起偏倚,目前也尚无相关数据证实这些替代指标与金标准OS的相关性。因此,替代指标的使用存在着很多问题与争议。笔者采用文献回顾性研究,通过对近10年来化疗药物抗非小细胞肺癌临床研究的相关文献进行分析,探讨各替代终点指标与金标准OS的相关性,验证各替代指标反映临床获益的程度,为今后化疗药物抗非小细胞肺癌临床研究终点指标的选择提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献来源

2004—2013年公开发表在中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊(VIP)、中国生物医学文献(CBM)、PubMed、Medline-Plus、ProQuest等数据库的化疗药物抗非小细胞肺癌临床研究的相关文献。中文主题词为“非小细胞肺癌”及“临床试验或临床研究”,英文主题词为“NSCLC or Non-Small Cell Lung

\* 硕士。研究方向:药物临床研究管理。电话:020-81292051。  
E-mail: ouy0830@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:药物临床研究管理。  
E-mail: ghcheng661203@126.com

Cancer”及“clinical trial”。

### 1.2 文献纳入标准

(1)研究类型:随机对照试验;(2)研究对象:非小细胞肺癌患者;(3)干预措施:化疗药物;(4)研究目的:评价化疗药物的疗效;(5)终点指标:采用OS作为终点,同时采用至少一种其他指标与OS共同进行疗效评价。

### 1.3 文献剔除标准

(1)采取历史对照的文献;(2)回顾性研究;(3)研究对象除非小细胞肺癌患者外,还有其他瘤种;(4)干预措施除化疗药物外还有其他治疗手段;(5)重复文献。

### 1.4 研究内容

(1)目前相关研究中主要终点指标的选择情况分析;(2)各替代指标与OS的相关性分析。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行统计。对各终点指标与OS相关性分析采用Kappa检验与 $\chi^2$ 检验;主要终点对研究时间的影响采用 $t$ 检验进行分析。

在Kappa检验中, $K \leq 0.40$ ,表明一致性差; $0.40 < K \leq 0.60$ ,表明中度一致; $0.60 < K \leq 0.80$ ,表明有较高的一致性; $K > 0.80$ ,表明有极好的一致性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 研究结果

本研究纳入241篇文献,其中英文文献186篇,中文文献55篇。

### 2.1 主要终点指标的选择

纳入的241篇文献中,103篇研究未明确指出主要终点指标,另外138篇研究中分别采用的主要终点指标详见表1。

表1 主要终点指标选择情况[例(%)]

Tab 1 The selection of primary endpoint indicators [case (%)]

主要终点指标	试验分期			合计 (n=138)
	Ⅱ期(n=64)	Ⅲ期(n=62)	不确定(n=12)	
OS	10(15.6)	48(77.4)	6(50.0)	64(46.4)
PFS	11(17.2)	8(12.9)	3(25.0)	22(15.9)
TTP	2(3.1)	1(1.6)	1(8.3)	4(2.9)
DFS	1(1.6)	0(0)	0(0)	1(0.7)
TTF	2(3.1)	1(1.6)	0(0)	3(2.2)
ORR	38(59.4)	4(6.5)	2(16.7)	44(31.9)

由表1可见,目前主要采用OS(46.4%)和ORR(31.9%)作为主要终点指标,其中Ⅱ期研究主要选择ORR(59.4%)作为主要终点指标,其次是PFS(17.2%)与OS(15.6%);而Ⅲ期研究主要选择OS(77.4%)为主要终点指标,其次为PFS(12.9%)。可见,目前选择支持新药上市的疗效指标主要还是OS。

### 2.2 各替代指标与OS的相关性分析

2.2.1 PFS与OS的相关性分析 113项研究同时采用了OS与PFS作为终点指标,其中109项研究给出了结果,详见表2。

①一致性检验:Kappa值为 $K=0.523$ ,即以PFS作为终点指标得到的结果与OS的结果中度一致。②关联性分析:采用Pearson  $\chi^2$ 检验得到这两个终点的结果差异有统计学意义( $\chi^2=31.15, P<0.05$ ),OS与PFS显著相关。③差异性分析:对结果不一致的数据采用连续性校正 $\chi^2$ 检验进行差异性分析,得到两终点指标的总体结果相同( $\chi^2=2.72, P=0.099$ )。

2.2.2 TTP与OS的相关性分析 103项研究同时采用了OS与TTP作为终点指标,其中93项研究给出了结果,详见表3。

表2 同一批研究分别以OS和PFS作为终点指标的结果

Tab 2 Results of the same batches of studies using OS and PFS as endpoint indicators

OS	PFS		合计
	+	-	
+	15	5	20
-	13	76	89
合计	28	81	109

注:“+”指在研究中的结果是 $P < 0.05$ ,试验组与对照组差异有统计学意义;“-”指在研究中的结果是 $P \geq 0.05$ ,试验组与对照组差异无统计学意义

Note: “+” means results in the study  $P < 0.05$ , there was statistical significance between control group and trial group; “-” means results in the study  $P \geq 0.05$ , there was no statistical significance between control group and trial group

表3 同一批研究分别以OS和TTP作为终点指标的结果

Tab 3 Results of the same batches of studies using OS and TTP as endpoint indicators

OS	TTP		合计
	+	-	
+	11	2	13
-	10	70	80
合计	21	72	93

注:“+”指在研究中的结果是 $P < 0.05$ ,试验组与对照组差异有统计学意义;“-”指在研究中的结果是 $P \geq 0.05$ ,试验组与对照组差异无统计学意义

Note: “+” means results in the study  $P < 0.05$ , there was statistical significance between control group and trial group; “-” means result in the study  $P \geq 0.05$ , there was no statistical significance between control group and trial group

①一致性检验:Kappa值为 $K=0.573$ ,即以TTP为终点指标得到的结果与OS的结果中度一致。②相关性分析:采用 $\chi^2$ 检验得到这两个终点的结果差异有统计学意义( $\chi^2=4.08, P=0.043$ ),OS与TTP存在相关性。③差异性分析:对结果不一致的数据采用 $\chi^2$ 检验进行差异性分析,得到两终点指标的总体结果有差异( $\chi^2=4.08, P=0.043$ ),并且TTP作终点指标时更易得到阳性结果。

2.2.3 DFS与OS的相关性分析 11项研究同时采用了OS与DFS作为终点指标,其中10项研究给出了结果,详见表4。

表4 同一批研究分别以OS和DFS作为终点指标的结果

Tab 4 Results of the same batches of studies using OS and DFS as endpoint indicators

OS	DFS		合计
	+	-	
+	2	0	2
-	2	6	8
合计	4	6	10

注:“+”指在研究中的结果是 $P < 0.05$ ,试验组与对照组差异有统计学意义;“-”指在研究中的结果是 $P \geq 0.05$ ,试验组与对照组差异无统计学意义

Note: “+” means results in the study  $P < 0.05$ , there was statistical significance between control group and trial group; “-” means result in the study  $P \geq 0.05$ , there was no statistical significance between control group and trial group

相关性分析:采用 $\chi^2$ 检验进行分析,无法证实两终点相关

( $P=0.133$ )。

2.2.4 ORR与OS的相关性分析 205项研究同时采用了OS与ORR作为终点指标,其中177项研究给出了结果,详见表5。

表5 同一批研究分别以OS和ORR为终点指标的结果

Tab 5 Results of the same batches of studies using OS and ORR as endpoint indicators

OS	ORR		合计
	+	-	
+	12	11	23
-	23	131	154
合计	35	142	177

注:“+”指在研究中的结果是 $P<0.05$ ,试验组与对照组差异有统计学意义;“-”指在研究中的结果是 $P\geq 0.05$ ,试验组与对照组差异无统计学意义

Note: “+” means results in the study  $P<0.05$ , there was statistical significance between control group and trial group; “-” means result in the study  $P\geq 0.05$ , there was no statistical significance between control group and trial group

①一致性检验:Kappa值为 $K=0.304$ ,即以ORR作为终点指标得到的结果与OS的结果一致性较差。②相关性分析:采用 $\chi^2$ 检验得到两终点的结果差异有统计学意义( $\chi^2=15.22, P<0.05$ ),OS与ORR存在相关性。③差异性分析:对结果不一致的数据采用 $\chi^2$ 检验进行差异性分析,得到两终点指标的总体结果相同( $\chi^2=3.559, P=0.059$ )。

### 2.3 研究结论

1)纳入的241篇文献中,138篇研究对所采用主要终点指标进行了介绍。该类研究目前主要以OS(46.4%)和ORR(31.9%)作为主要终点指标,其中II期研究主要是ORR(59.4%),III期研究则以OS(77.4%)为主,支持新药上市的终点指标仍是OS。2)在化疗药物抗非小细胞肺癌临床试验中,PFS与OS的结果中度一致,显著相关。PFS与OS关联性较好,是较好的替代终点;TTP与OS相关,结果中度一致,但TTP更易得到阳性结果;DFS与OS不相关;ORR与OS相关,但结果一致性较差。

### 3 讨论

抗肿瘤药物临床试验的终点指标多而复杂,我国2012年出台的《抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则》<sup>[2]</sup>及FDA颁布的《FDA抗肿瘤化药和生物制剂临床研究终点指标指导原则》<sup>[4]</sup>对化疗药物试验设计中终点指标的选择作了指导,原则中均指出OS、PFS、TTP、DFS、ORR等指标在研究中可作为终点指标,根据方案的设计而选择。OS可以直接反映患者的临床获益,易于观察,是一个客观的时间点;但是需要较长的随访时间,同时容易受交叉治疗和后续治疗及其他因素的干扰。而其他替代终点,包括PFS、TTP、ORR等指标,相对OS而言,随访较短,不易受到其他非干预因素影响,当难以采用OS作疗效评价时,也可以选择这些指标作为替代终点。但是,由于这些替代终点结果的获得需要借助于影像学诊断手段,并非准确测量,其结果受诊断标准、诊断技术与访视窗设定的影响非常大,并且相关技术指导原则中并没有PFS、TTP、DFS、ORR与OS相关性的数据。因此,目前替代终点的使用存在一些争议,PFS、TTP、ORR等指标被质疑不能替代OS作为主要终点。

目前,已有研究在验证PFS是否可以替代OS,其中有关于晚期大肠癌的研究证实PFS可以替代OS<sup>[6-9]</sup>,但也有关于在所

有转移性肿瘤类型所进行的随机化研究中,得出的结论是PFS并不是OS的合理替代指标<sup>[10]</sup>。在许多抗癌药物的III期临床研究中也表现了PFS获益并不伴随着OS获益,其中的原因有后续的治疗影响、混杂与癌症无关的死亡、PFS获益太小而影响了OS等原因<sup>[11]</sup>。在抗非小细胞肺癌中,尚未验证PFS等指标是否能替代OS作为主要终点。

本研究希望通过分析化疗药物抗非小细胞肺癌临床试验中各替代指标与OS的相关性,来验证PFS、TTP、DFS和ORR等终点是否可以替代OS。结果显示,PFS与OS的结果中度一致,显著相关;TTP与OS相关,结果中度一致,但TTP更易得到阳性结果;DFS与OS不相关;ORR与OS相关,但结果一致性较差。从研究结果得知,PFS与OS的相关性较好,并且根据相关的技术指导原则<sup>[2-4]</sup>,PFS与OS比较可以一定程度地缩短研究时间,PFS在化疗药物抗非小细胞肺癌的临床研究中是较好的替代终点。

### 参考文献

- [1] 赖世隆. 中西医结合临床科研方法学[M]. 北京:科学出版社,2003:50-52,170-174.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则[S]. 2012-05-15.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 抗肿瘤药物临床试验技术指导原则[S]. 2012-05-15.
- [4] FDA. FDA抗肿瘤化药和生物制剂临床研究终点指标技术指导原则[S].2005-04.
- [5] Edward BG. Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a focus on metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*,2012,77(3):475.
- [6] Sargent DJ, Hayes DF. Assessing the measure of a new drug: is survival the only thing that matters? [J]. *J Clin Oncol*,2008,26(12):1922.
- [7] Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, et al. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2007,25(29):4562.
- [8] Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*,2007,25(33):5218.
- [9] Hurvitz SA. Evolving options for the treatment of metastatic breast cancer: progression-free survival as an endpoint[J]. *Cancer Treat Rev*,2011,37(7):495.
- [10] Wilkerson J, Fojo T. Progression-free survival is simply a measure of a drug's effect while administered and is not a surrogate for overall survival[J]. *Cancer J*,2009,15(5):379.
- [11] Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy[J]. *Cancer J*,2009,15(5):395.

(收稿日期:2014-09-18 修回日期:2014-10-29)

(编辑:余庆华)