

晚期结直肠癌临床研究终点:无进展生存期,总生存期或其他

廖方欣^{1,2} 综述,夏良平^{1,2} 审校

(1. 华南肿瘤学国家重点实验室,中山大学肿瘤防治中心,广东 广州 510060;

2. 肿瘤医学协同创新中心,广东 广州 510060)

摘要:总生存期(overall survival, OS)是转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)临床试验的主要研究终点,被认为是“金标准”。因为 mCRC 患者的 OS 较十年前有明显延长,OS 作为临床试验的主要研究终点和评价疗效都受到挑战。在 1999 年前的单纯化疗时代,无进展生存期(progression-free survival, PFS)被认为是 OS 的可靠替代终点,由于有效后线治疗的增加,PFS 对 OS 的影响越来越小,其替代性降低;在含靶向药物方案中,尤其是抗血管生成药物治疗中,PFS 和 OS 的相关性也下降。疾病控制时间(duration of disease control, DDC)和治疗策略失败时间(time to failure of strategy, TFS)等新的研究终点逐步显示替代 OS 的可能性。文章对以上内容进行综述,希望对临床试验的设计和解读提供参考。

关键词:总生存期;无进展生存期;结直肠肿瘤;临床研究终点

中图分类号:R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2016)05-0339-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2016.05.B001

Endpoint in Advanced Colorectal Cancer Clinical Trials :Progression-Free Survival, Overall Survival or Other Indicators

LIAO Fang-xin^{1,2}, XIA Liang-ping^{1,2}

(1. State Key Laboratory of Oncology in South China, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China; 2. Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China)

Abstract: Overall survival(OS), the primary endpoint of clinical trials in metastatic colorectal cancer(mCRC), has been regarded as the “gold standard”. Serving as standard primary endpoint and efficacy evaluation of single line, the role of OS is challenged by the remarkable extension of OS in mCRC patients during the last decade. In the era of chemotherapy alone before 1999, progression-free survival(PFS) was considered as a reliable surrogate of OS. With the accumulation of effective subsequent treatment, the less impact of PFS on OS result in decreased PFS for OS alternative. The correlation between PFS and OS also decreased in the regimens combined with target agents, especially with antiangiogenesis agents. The new studies on duration of disease control (DDC) and time to failure of strategy (TFS) reveal their potential alternation to OS. This review conducts the availability of these surrogates for the reference in clinical trials’ design and interpretation.

Subject words: overall survival; progression-free survival; colorectal neoplasms; clinical trials endpoint

主要研究终点的选择是肿瘤临床试验设计最棘手的问题之一。总生存期(overall survival, OS)历来是大多数肿瘤Ⅲ期临床实验的主要终点,因为它既反映了“延长病人的生存”这一晚期肿瘤治疗的最终目标,又能准确反映疾病发展进程,容易观察而且不

存在主观偏倚^[1,2]。无进展生存(progression-free survival, PFS)能够准确反映一线治疗给患者带来的生存获益,并且在1999年之前,PFS还被认为是转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)研究中OS的替代指标。然而,因近十年来mCRC的治疗手段多样化,二线、三线治疗仍能取得很好的疗效,尤其在联合靶向药物后,生存期有了显著延长^[3],不仅OS作为研究终点受到挑战,PFS作为OS的替代指标的地位也受到了挑战!

基金项目:国家自然科学基金(81572409, 81272641);广东省自然科学基金(2015A030313010);广州市科技计划项目(1563000305)

通讯作者:夏良平,副主任,主任医师,博士生导师,博士;中山大学肿瘤防治中心综合科,广东省广州市东风东路651号(510060);E-mail: xialiangping@163.com

收稿日期:2015-05-11; **修回日期:**2015-07-31

1 OS 作为临床研究终点的挑战

虽然 OS 仍然是临床试验主要研究终点的金标准,但越来越多的结直肠癌研究表明 OS 作为主要的研究终点受到了挑战。随着药物的研发, mCRC 患者的 OS 有了显著的提高,从自然进程的 6 个月,到 5-Fu 时代的 12 个月^[4],奥沙利铂和伊立替康应用后延长到 20 个月^[5],在联合 bevacizumab 和 cetuximab 使用后的 24 个月^[3,6],再到 K-RAS 和全 RAS 的精准医疗阶段, OS 已经延长到 30 多个月^[7]。除了新药的应用,新的治疗观念的建立也是 mCRC 患者 OS 显著提高的关键因素之一。例如,不仅部分肠癌肝转移是可以治愈的,现在还认为部分肺转移的患者也是可以治愈的^[8]。肠癌肝转移手术切除的原则也有了显著改变,不再强调转移病灶的大小和数目,而是只要保证术后有足够的肝功能就具备手术指征^[9,10],这种观点的改变使得更多的患者进入到可以治愈的行列。再加上转化研究的进展,又提高了初始不可切除的肝/肺转移患者变为可以切除患者的转化率。

Broglio 等^[11]认为 OS 作为研究终点评价某个单一治疗手段的疗效也存在一定的局限性。例如,当一个临床试验设计含有安慰剂组时,安慰剂组的患者也有可能允许接受后线治疗并从中获益,如果此时我们使用 OS 来评价便会降低两组间的差异,即便是研究中真的存在 OS 获益时^[3]。20 世纪 90 年代末在研究伊立替康和奥沙利铂联合与不联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙时就出现这种现象, Saltz 等^[12]研究的伊立替康组中, PFS 作为主要研究终点,结果显示研究组的 OS (14.8 个月 vs 12.6 个月, $P=0.04$) 和 PFS (7.0 个月 vs 4.3 个月, $P=0.004$) 均有显著提高,这一结果使得伊立替康获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准。而 de Gramont 等^[13]在奥沙利铂组研究中,同样将 PFS 作为主要研究终点,与对照组相比,只有 PFS 获益 (9.0 个月 vs 6.2 个月, $P=0.0003$) 而无 OS 获益 (16.2 个月 vs 14.7 个月, $P=0.12$), 因此奥沙利铂在当时未能被 FDA 批准。究其原因是因为第 1 个临床试验不允许对照组患者交叉到伊立替康组,患者从后线治疗中获益对生存产生影响,而第 2 个临床试验则是允许两组病人交叉。在其后的比较奥沙利铂联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙和伊立替康联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙两个方案疗效

时发现^[14],含奥沙利铂组中位 PFS 为 8.7 个月,反应率为 45%,中位 OS 为 19.5 个月,均明显优于伊立替康组 (分别为 6.9 个月, 31% 和 15 个月)。可见以 OS 作为研究终点来判断药物是否有效明显受到后线治疗的影响。目前已经确立了 mCRC 患者的一线、二线、三线方案,并且接受二线治疗的人数也在不断增加,这些都使得后线治疗的价值和作用不容忽视。所以,临床试验中 PFS 获益而 OS 没有统计学意义并不意味着 OS 没有获益,特别是对中位疾病进展后生存期 (post-progression survival, PPS) 长的患者;当 PPS 较短时 OS 作为研究终点是合理的,但是当 PPS 很长甚至超过 12 个月这就值得商榷了^[3]。

因此, Broglio 等^[11]认为现在的 mCRC 患者若仍然以 OS 为研究终点,不仅研究结论会有一定偏差,而且整个试验需要更长时间来完成,样本量和经费成本也会减慢新药的上市,这些都使得寻找作为主要研究终点 OS 的替代指标成为必要^[15]。

2 PFS 能否代替 OS 作为研究终点

美国 FDA 指出,一个可接受的替代研究终点应该可以合理预测临床获益,当然这种获益要排除生存或不可逆转的发病率的影响^[16]。生物标记定义工作组 (the Biomarker Definitions Working Group) 定义代理终点为生物标志物旨在替代临床终点,并基于流行病学、治疗学、病理生理的或其他科学证据,用于预测临床获益与否 (或获益较少或有害),且同时必须在临床试验层次和患者层次分析验证^[17]。

2.1 化疗时代 PFS 有可能替代 OS

Tang 分析了 39 个随机对照研究,发现 PFS、疾病进展时间 (time to progression, TTP)、肿瘤反应率 (response rate, RR) 与 OS 的秩相关系数分别为 0.74、0.52、0.39。线性回归分析表明 PFS 和 OS 之间有较强风险比关系 ($r=0.54\pm 0.10$)。因此,在这些研究终点中 PFS 是大家关注的一个重点^[18-21]。而 RR 一直被证明是一个不可靠的替代指标^[22]。早在 2007 年, Buyse 等^[23]分析了 1999 年之前的 10 个关于 mCRC 的研究发现了 PFS 和 OS 有显著的相关性,认为 PFS 是可以替代 OS 的研究终点^[23]。Yothers^[19]不仅同意 Buyse 等人的研究结果,还认为 PFS 本身就是一个比 OS 更适合的研究终点。在晚期结直肠

肠癌研究中,Grothey 等^[24]也提出了类似的观点,并且认为 PFS 和患者自觉肿瘤控制率都可以作为研究终点。

过去因有效的治疗方案少,一线进展后生存很短,PFS 和 OS 间的相关性是比较容易理解,但在当前临床实践和试验中,mCRC 患者中位 OS 已经超过 2 年,一线、二线及后线都有多种有效治疗选择,尽管这种相关性仍然存在,但密切程度有所减弱。Shi 等^[3]指出在大部分的研究中,超过 50%的患者接受了含与不含靶向药物的后续治疗,这可能延长 PPS,进而削弱了传统的研究终点 OS 的优势;使用靶向药物患者中位 PPS 为 9.9 个月,在未使用靶向药物患者中为 9.7 个月,均超过一线的 8.3 个月的中位 PFS。说明 PPS 超过了一线的 PFS,所以,在靶向时代及更多有效的后线治疗时代,PFS 预测 OS 的准确度降低^[11]。因此,在新的研究时代,只有当风险比(HR)更小或更长的 PFS 获益时,PFS 作为 OS 的替代指标才更为可靠。

2.2 在靶向时代 PFS 替代 OS 成为研究终点的挑战

Giessen 等^[25]分析了 2000 年 1 月至 2012 年 1 月共 50 个一线晚期结直肠癌的研究共 22 736 例患者的资料,他们分析化疗与化疗联合靶向药物分别对 PFS 和 OS 的影响,及 PFS 与 OS 之间的关系。研究结果表明:不同治疗方案与 PFS、OS 有密切关系,PFS 与 OS 之间均密切相关($R_{TE}=0.87$, $R_{EP}=0.86$;其中 TE=treatment effects;EP=endpoints);并且这种相关性在单纯化疗组($R_{TE}=0.93$, $R_{EP}=0.81$)比含靶向药物治疗组($R_{TE}=0.47$, $R_{EP}=0.52$)更高。亚组分析时发现在使用含贝伐单抗组中 PFS 及 OS 受治疗影响较大,PFS 与 OS 的关联性相对弱些($R_{TE}=0.84$; $R_{EP}=0.45$),而爱必妥治疗组的关系则相反(治疗对 PFS 及 OS 的影响 $R_{TE}=0.28$;PFS 与 OS 的相关性 $R_{EP}=0.96$)。可能原因是:第一,早期可能还不是十分明确 RAS 基因的状态与爱必妥的疗效;第二,爱必妥与 5-Fu 的使用方式(口服或静脉输注)有配伍上的不足;第三,对于相关研究的进展后治疗的报道较少,这些对总生存也是有影响的。同时需要注意的是他们采用的是 Meta 分析,数据已经过整合;并不能通过 Meta 分析来评价治疗疗效^[26];另外各种各样的疾病和评估疾病进展时间的定义不同;而且只有少数后续报道后线治疗或局部姑息手术治疗,这些都对 OS 有重

要决定作用。

Petrelli 等^[27]分析了 34 个随机研究,包含单纯使用化疗及加或不加用靶向药。分析了 OS、PFS 和 PPS,并评估 OS 和 PFS 或 PPS 之间的相关性,结果显示:中位 PPS 和 PFS 分别是 10.75 和 8.4 个月;在包含所有临床试验的分析中,PPS 与 OS 的相关性很强($r=0.88$),PFS 与 OS 之间也有相关性($r=0.64$)。含靶向治疗组中,PPS 与 OS 的相关系数 $r=0.88$,OS 和 PFS 之间的相关系数 $r=0.59$;在单纯化疗组中 PPS 和 OS、PFS 和 OS 之间的相关系数分别是 0.89 和 0.48,两组差异有显著统计学意义($P<0.0001$)。结果说明 PPS 和 PFS 都与 OS 密切关系,而且 PPS 与 OS 之间的相关性较 PFS 与 OS 的相关性更为紧密,尤其是 2005 年以后这种相关性更为显著。以 2005 年为界,PPS 和 OS 相关系数分别是 $r=0.75$ 和 $r=0.90$,而 PFS 与 OS 的相关性基本保持不变($r=0.54$ 和 $r=0.61$)。这也说明晚期一线结直肠癌对照组中单纯使用化疗的研究中 PFS 的延长相比于 PPS 对总生存期的延长的影响更为密切。在靶向治疗组中 PPS 与 OS 的相关系数 $r=0.88$,提示 PPS 的延长对 OS 的延长起主要作用,所以,尽管在靶向时代 PFS 与 OS 的相关性下降,但 PFS 仍然是一个好的 OS 的代理终点。

3 新的潜在替代 OS 的指标

Chibaudel 等^[26]比较疾病控制时间(duration of disease control,DDC)和治疗策略失败时间(time to failure of strategy,TFS)与 OS 的关系,看 DDC 和 TFS 是否可以替代 OS 作为研究终点。他分析了以奥沙利铂或伊立替康为基础的一线化疗方案的 3 个随机对照的临床试验,共 1042 例 mCRC 患者。DDC 是指每个有效化疗方案的 PFS 之和,它具备两个特点,一是只包括有效方案时间,因为若给予的方案是无效时,从给予治疗到第 1 次评估的这段时间是不计算在 DDC 中的;第二是它排除了疾病进展到下一个化疗方案实施的这段时间,所以 DDC 充分反映了治疗有效时间。TFS 是指从治疗策略制定开始到出现以下事件为止的时间,这些事件包括死亡、在实施计划内方案过程中出现的疾病进展、患者要求增加新的治疗用药(可能不在计划之列的药物)、在部分或

彻底停止治疗期间出现的疾病进展,并且在一个月未接受进一步治疗的。结果显示 DDC 和 OS 之间、TFS 和 OS 之间、PFS 和 OS 之间的相关系数分别是 $r=0.62$ 、 $r=0.59$ 和 $r=0.45$, DDC 和 TFS 两者与 OS 的相关性大致相同,但以 PFS 与 OS 的相关性最低,所以 PFS 并非最优研究终点。相对于 PFS 来说,DDC 和 TFS 的优越性可部分归因于进展后与死亡之间的时间更短,从各自的定义来看,DDC 和 TFS 比 PFS 时间长;若以这两个指标作为研究终点,其样本量比以 OS 为终点时可以减少 50%,初步显示 DDC 和 TPS 两者都是潜在可接受的新终点,但是对于化疗联合靶向治疗的数据及不同治疗策略的数据仍需要进一步分析。

还有一个值得我们关注的指标是疾病进展时间 (TTP), PFS 与 TTP 的不同之处在于 PFS 结束的时间点不仅因为疾病进展,还包括由于任何原因导致的死亡,而 TTP 只是因肿瘤进展,但两者都不受后续治疗影响^[20,21]。Johnson 等^[28]基于一项 Meta 分析发现在晚期结直肠癌和非小细胞肺癌中 TTP 有可能作为替代终点。同样, Saad 等^[29]指出最近许多晚期乳腺癌的临床试验将 PFS 和 TTP 作为 OS 替代终点,但是需要注意的是 PFS 和 TTP 在部分晚期乳腺癌研究中相互替换,似乎并没有使用统一的定义,分析结果时难免出现了混乱。在 mCRC 研究中, Ciani 等^[30]的 Meta 分析指出 PFS 和 TTP 被视为可接受的 OS 替代终点,然而,这种良好的关系仅适用于以 5-Fu+亚叶酸钙方案,并不能直接应用在其他类型治疗。所以我们在设计研究终点时不仅需要考虑预期的效果,也要分析不同的方案设计及其相应的治疗方案等研究因素。

4 总 结

OS 仍然是 mCRC 临床试验的主要研究终点的金标准,但它受到后线治疗的影响,并且研究周期长、成本高,会延缓新药上市;同时 OS 作为评价单一方案的疗效时存在缺陷,所以寻求新的可替代指标很有必要。PFS 的优点在于它能反映肿瘤的生长,可以于生存获益证实前被评价,不受后续治疗的影响;在单纯化疗时代 PFS 和 OS 有显著相关性,是很好的替代指标,但在 PPS 延长和靶向时代,这种相

关性下降了。DDC、TPS 和 TTP 也显示了替代 OS 的可能性,它们都比 PFS 长,又比以 OS 为研究终点时需要的样本量小,但这些新指标仍需进一步验证。而且,研究终点的选择与临床试验期别及目的相关,Ⅱ期多以 PFS 或 ORR 为研究终点,而Ⅲ期多以 OS 为主要研究终点,尽管本文所引用的数据大多来源于 Meta 分析,但在探讨 OS 的替代指标价值时要充分考虑该因素。

参考文献:

- [1] Foster NR, Qi Y, Shi Q, et al. Tumor response and progression-free survival as potential surrogate endpoints for overall survival in extensive stage small-cell lung cancer: findings on the basis of North Central Cancer Treatment Group trials[J]. *Cancer*, 2011, 117(6): 1262–1271.
- [2] Chang SJ, Chen WC. Reasons of the generation of bias of overall survival and progression free survival[J]. *Medical Recapitulate*, 2013, 19(11): 1970–1972. [常树建, 陈卫昌. 总生存期及无进展生存期偏倚产生的原因[J]. 医学综述, 2013, 19(11): 1970–1972].
- [3] Shi Q, de Gramont A, Grothey A, et al. Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(1): 22–28.
- [4] Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project [J]. *J Clin Oncol*, 1992, 10(6): 896–903.
- [5] Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(2): 229–237.
- [6] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(23): 2335–2342.
- [7] Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1065–1075.
- [8] Warwick R, Page R. Resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33

- (Suppl 2):S59–S63.
- [9] Malik HZ,Hamady ZZ,Adair R,et al. Prognostic influence of multiple hepatic metastases from colorectal cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*,2007,33(4):468–473.
 - [10] Marti J,Modolo MM,Fuster J,et al. Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: a single-center analysis[J]. *World J Gastroenterol*,2009,15(21):2587–2594.
 - [11] Broglio KR,Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival [J]. *J Natl Cancer Inst*,2009,101(23):1642–1649.
 - [12] Saltz LB,Cox JV,Blanke C,et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group [J]. *N Engl J Med*,2000,343(13):905–914.
 - [13] de Gramont A,Figer A,Seymour M,et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*,2000,18(16):2938–2947.
 - [14] Goldberg RM,Sargent DJ,Morton RF,et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin,irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*,2004,22(1):23–30.
 - [15] Lebowitz D,Kay A,Berg W,et al. Progression-free survival: gaining on overall survival as a gold standard and accelerating drug development [J]. *Cancer J*,2009,15(5):386–394.
 - [16] Johnson JR,Williams G,Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs[J]. *J Clin Oncol*,2003,21(7):1404–1411.
 - [17] Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework [J]. *Clin Pharmacol Ther*,2001,69(3):89–95.
 - [18] Prentice RL.Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria[J]. *Stat Med*,1989,8(4):431–440.
 - [19] Yothers G. Toward progression-free survival as a primary end point in advanced colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*,2007,25(33):5153–5154.
 - [20] Piedbois P,Miller CJ. Surrogate endpoints for overall survival in advanced colorectal cancer: a clinician's perspective[J]. *Stat Methods Med Res*,2008,17(5):519–527.
 - [21] Prentice RL. Surrogate and mediating endpoints: current status and future directions [J]. *J Natl Cancer Inst*,2009,101(4):216–217.
 - [22] 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):4562–4568.
 - [23] 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):5218–5224.
 - [24] Grothey A,Hedrick EE,Mass RD,et al. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107 [J]. *J Clin Oncol*,2008,26(2):183–189.
 - [25] Giessen C,Laubender RP,Ankerst DP,et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials[J]. *Clin Cancer Res*,2013,19(1):225–235.
 - [26] Chibaudel B,Bonnetain F,Shi Q,et al. Alternative end points to evaluate a therapeutic strategy in advanced colorectal cancer: evaluation of progression-free survival, duration of disease control, and time to failure of strategy— an Aide et Recherche en Cancerologie Digestive Group Study[J]. *J Clin Oncol*,2011,29(31):4199–4204.
 - [27] Petrelli F,Barni S. Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*,2013,24(1):186–192.
 - [28] Johnson KR,Ringland C,Stokes BJ,et al. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*,2006,7(9):741–746.
 - [29] Saad ED,Buyse M. Overall survival: patient outcome, therapeutic objective, clinical trial end point, or public health measure?[J]. *J Clin Oncol*,2012,30(15):1750–1754.
 - [30] Ciani O,Buyse M,Garside R,et al. Meta-analyses of randomized controlled trials show suboptimal validity of surrogate outcomes for overall survival in advanced colorectal cancer[J]. *J Clin Epidemiol*,2015,68(7):833–842.