

积极推动我国腹膜后肉瘤临床研究开展的思考

李成鹏, 郝纯毅

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所软组织与腹膜后肿瘤中心,
恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

关键词: 腹膜后肉瘤; 软组织肉瘤; 临床研究

中图分类号: R735.4; R730.262 文献标志码: A 文章编号: 1007-9610(2022)06-0495-05

DOI: 10.16139/j.1007-9610.2022.06.03

软组织肉瘤是一类异质性很强的肿瘤,起源自腹膜后间隙者约占所有部位软组织肉瘤的 10%^[1]。腹膜后肉瘤的病理类型以脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、未分化多形性肉瘤为多见。外科手术切除目前仍是腹膜后肉瘤主要的治疗手段和唯一可能治愈的方法,但手术切除后较高的局部复发率和较差的远期预后一直困扰着外科医师。与其他肿瘤相比,腹膜后肉瘤发病率低,单中心病例数往往较少,学术界长期缺乏大样本和证据级别较高的临床报道。1998 年, Lewis 等^[2]报道纪念斯隆-凯特琳癌症中心 500 例腹膜后肉瘤的回顾性研究,确定了完整切除在腹膜后肉瘤外科治疗中的重要性。2009 年,两项扩大切除改善腹膜后肉瘤远期预后的大样本研究报道后^[3-4],欧美多家肉瘤中心对于腹膜后肉瘤手术方式、扩大切除范围等学术争议日渐热烈,催生了跨大西洋腹膜后肉瘤工作组 (Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group, TARPSWG) 的成立。自 2013 年成立后,该工作组报道大量腹膜后肉瘤多中心临床研究,并制定多部专家共识,为推动腹膜后肉瘤的临床研究开展作出重要贡献。

与欧美国家相比,我国目前对腹膜后肉瘤规范化治疗的认识仍不足,相关腹膜后肉瘤临床研究的开展尚处于起步阶段。本文重点从目前外科临床研究发展史、国内外腹膜后肉瘤临床研究的历史和现状出发,拟对目前我国开展腹膜后肉瘤临床研究等热点问题进行讨论。

外科临床研究的开展与局限性

腹膜后肉瘤的治疗以外科为主,所以腹膜后肉瘤临床研究也以手术相关研究为主。外科发展历史

上,绝大多数技术创新都始于个案报道及其后的病例系列研究,外科医师在学术会议上向同行介绍经验或在杂志上发表研究是推广新技术的主要方式。历史上众多新的术式之所以被认可,关键在于其明显可见的疗效。如髌/膝关节置换术可使病人下肢功能改善,冠状动脉旁路移植术改善心肌缺血症状等。但由于外科学不断进步,技术的“天花板”已若隐若现。与前辈们的成就相比,目前外科领域的创新大多只带来较小和并不明显的进步,也给如今外科医师开展研究提出更高的要求。

现代临床研究起源于 1747 年英国皇家海军外科医师 James Lind 的坏血病试验,该研究不仅确认了坏血病的治疗方法,也是历史上第一次尝试用系统的对照试验方法检验药物疗效^[5]。1948 年, Bradford Hill 团队在英国皇家医学会杂志发表链霉素治疗肺结核的随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT),是医学史上第一个随机双盲对照试验,确立了随机分组和分配隐藏两个 RCT 的基本原则,是当代临床研究的里程碑^[6]。过去的 70 余年, RCT 重塑了医学知识和临床实践。RCT 对无关变量的控制、极其标准化的结果生成形式和专业化人员的持续观察,在产生科学证据方面拥有巨大优势。RCT 目前已成为验证新药疗法的“金标准”。

药物相关研究具有预先计划的研究方案、比较明确的研究假设和纳入、排除标准,并能严格操作执行。除可能因不良反应导致药物剂量、周期调整外,病人治疗过程相对变量较少,比较标准化。虽然外科领域近年来涌现了不少手术相关 RCT,但外科学很多特点本身与 RCT 所需的标准化背道而驰。每个病人的一般状况、疾病特点、麻醉和围术期管理很难完全一致,而病人在围术期也需接受外科医师以外其他的团队成员(麻醉医师、护士和其他医

护人员)的支持和治疗,个人经验和技术水平不可避免存在差异,不同研究机构的差异也增加了标准化的难度。

除上述特点外,外科研究开展的难点还包含以下几个方面。

首先,外科手术是侵袭性和有损伤的操作,使实施 RCT 的难度增大,选择安慰剂或假手术绝大多数情况下并不符合伦理要求,对手术医师也无法设盲^[7]。

其次,外科手术大多数情况下依赖于外科医师个人经验、技术水平,甚至直觉和自信心。大多数外科医师依靠师徒传授的方式,经过漫长的培训和反复的个人试错,不断累积经验而成长。术者的特征,如手术技巧、决策、偏好和经验都会导致外科干预的差异,可能作为混杂因素导致研究的客观性受到影响。

第三,对于新的术式和不熟练的手术,手术医师的学习曲线效应和本身技能水平的差异会进一步增加混杂因素。如将手术医师未充分掌握的新术式与熟练掌握的传统手术比较,会对新术式的评价产生不可避免的偏倚。

第四,外科医师的心理因素对手术本身也有很大影响。如不少腔镜手术开展早期历史阶段,很多外科医师从一开始以怀疑者、甚至反对者的角度看待新技术,逐步体会到腔镜手术优势后又转变为其忠实拥趸。面对新技术时,很多外科医师可能因其不确定性对创新更保守。但一旦掌握新技术,又经常会对其价值深信不疑甚至高估^[8]。

综上,外科临床研究往往比药物临床研究更具挑战性。参考药物研究开发的临床研究方法学恐难以满足外科临床研究的实际需要。规范的方法学不仅能在研究设计阶段保证其科学性,而且在研究实践阶段将偏倚控制在最低限度,从而获得高质量的研究证据,为临床实践逐步完善提供决策支持。2009年,由牛津大学发起,包含外科医师、流行病学家、统计学家和学术编辑等组成的 IDEAL 协作网 (Idea, Development, Exploration, Assessment, and Long-term follow up, IDEAL Collaboration) 在 *Lancet* 发表针对外科手术、有创性医疗器械和其他复杂治疗干预措施等创新研究的“IDEAL 框架与建议”^[9]。该文件在 2019 年进行了更新,从研究方法学的角度,对目前国内外科临床研究领域具有较大的指引作用,在腹膜后肉瘤这一少见复杂病种领域,可能更能体现其优势,值得关注。

腹膜后肉瘤研究面临的困境和难题

腹膜后肉瘤由于发病率较低,单中心很难短期内积累较多的病例数,早期临床研究的报道绝大多数为时间跨度较大的回顾性研究。欧洲和美国学者对扩大切除(特别是联合未受累的周围脏器切除)是否可改善腹膜后肉瘤远期生存率,曾存在较大争议^[10]。分别支持各自论点的研究往往都是研究时间跨度十几年甚至二十几年的回顾性研究。较长的研究时间意味着年均手术量较少,单中心的研究也纳入了不同手术团队的病例,难以保证手术水平和操作理念的一致。即便是同一手术团队,较长的研究周期也存在着同一术者在不同学习曲线阶段外科技术和围术期处理水平的差异,上述差异引起的偏倚难以克服。以其他瘤种为例,胃癌 D2 淋巴结清扫术早在很多回顾性研究已证明其生存优势,但 2004 年荷兰 Dutch 研究联合胰腺脾脏切除导致的死亡率较高,生存获益有限,导致欧美学者作出 D2 淋巴结清扫术并不提高远期生存的结论^[11]。然而峰回路转,2010 年 Dutch 研究的 15 年随访结果推翻了原结论,其长期随访的结果显示对比 D1 淋巴结清扫, D2 淋巴结清扫的局部复发率和相关死亡率更低^[12]。基于此,2011 年欧美指南又同时将 D2 淋巴结清扫术推荐为进展期胃癌的标准术式。这不禁让人想到,像胃癌这类相对手术较规范的病种开展临床研究中都难以避免的偏倚现象,更可能出现在腹膜后肉瘤领域,导致临床研究的结果并不能真实反映客观实际。开展研究的外科团队在研究早期往往可能因手术例数的不足和学习曲线的原因,导致病人预后受到一定的影响。此外,对于高分化脂肪肉瘤这一类复发时间较晚的亚型,更多的病例数和更长的生存随访时间才能对其预后作出准确的评估。

理论上,药物研究的多中心研究可在较短的时间内收集较多的受试者,参与的人群覆盖面较广,可避免单一研究机构和受试者人种单一导致的局限性。但如前所述,对于外科手术,多中心研究实施的困难较多,不同中心的差异带来的偏倚对于研究结论的客观真实性也存在很多影响。以 Tseng 等^[13] 2018 年发表在 *Eur J Surg Oncol (EJSO)* 上的关于初治腹膜后肉瘤实施胰十二指肠切除术的多中心病例研究为例。该研究总计有 13 个肉瘤中心提供 2 068 例腹膜后肉瘤病人的数据,但其中 3 个中心

总计 619 例无 1 例联合实施胰十二指肠切除术。笔者团队的研究结论,对于腹膜后肉瘤甚至既往认为侵袭性不强的脂肪肉瘤,胰腺受累的概率并不低,侧面证实上述中心的手术适应证存在巨大的差异^[14]。

目前发表的大部分腹膜后肉瘤相关临床研究均为回顾性研究或基于公共数据库(如 SEER 数据库)的病例研究。*Lancet Oncology* 2020 年发表关于术前新辅助放疗的 EORTC-62092 研究是腹膜后肉瘤领域第一个多中心 RCT^[15],距离 Bradford Hill 世界上首个 RCT 已逾 70 余年。客观地说, TARPSWG 成立后组织和发表了大量腹膜后肉瘤的多中心临床研究,为推动腹膜后肉瘤的临床研究作出重要贡献^[16]。虽然 TARPSWG 制定了腹膜后肉瘤多部相关专家共识,但参与其中的不同腹膜后肉瘤中心的临床水平、治疗理念都远未达到同质化,甚至不同国家的卫生体制、医疗法律、保险制度等均可能对各中心的医疗实践造成影响。若要开展像药物研究那样的标准化大样本前瞻性多中心临床研究,仍步履维艰。

我国腹膜后肉瘤临床研究未来需关注的问题

软组织肉瘤的治疗困难之处首先在于其纷繁复杂的病理类型。世界卫生组织的软组织肉瘤分类包括 50 多种病理类型,每一种病理类型均可视为一个独立病种,而由于腹膜后肉瘤总体发病率较低,故每一类肉瘤均难以形成较多病例数的研究人群进行临床研究。传统认为放疗或化疗对多数腹膜后肉瘤无明确获益,扩大切除后虽能改善远期预后,但仍存在较高的局部复发率,手术本身的并发症发生率和死亡率也远高于常规腹部肿瘤手术。累及腹主动脉、脊柱等重要器官或结构的腹膜后肉瘤也难以实施扩大切除,腹膜后肉瘤外科治疗已逐渐进入瓶颈,除手术相关临床研究外,更应加强药物治疗相关研究的开展。对于腹膜后肉瘤的临床研究,今后应关注以下几个方面。

一、加强腹膜后肉瘤的分子分型和生物学行为的研究

传统的肿瘤分型首先以器官部位为基础,组织学来源为主要分类方式,而肿瘤的亚分类则包括组织分级或分子标志物等。近 20 年来,随着基因测序技术的发展,对于肿瘤本身 DNA、RNA、蛋白质和表观遗传等特征研究的深入,不断加深肿瘤学医师对肿瘤异质性的理解,也拓展肿瘤分类的方法,肿

瘤的分型也从依赖病理组织学或少数标志物检测进入分子分型时代。临床上很多常见实体瘤如肺癌、乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、卵巢癌和胰腺癌等的分子分型已开始用于药物治疗方案的制定过程。肿瘤的分子分型是实现肿瘤精准治疗的基础。但由于发病率较低,单中心难以短期积累较多腹膜后肉瘤病例。基础研究受限导致腹膜后肉瘤生物学机制研究较前述常见实体瘤更匮乏。腹膜后肉瘤分子分型和生物学行为方面研究的突破是提高疗效的必要前提。

二、重视腹膜后肉瘤研究中肿瘤异质性的影响
腹膜后肉瘤的异质性包含两方面。

首先是腹膜后肉瘤本身的异质性。如前所述,腹膜后肉瘤涵盖的病理类型较多,但由于整体发病率低,目前很多临床研究中纳入研究的病理类型不作区分。以腹膜后间隙最常见的两类肿瘤——脂肪肉瘤和平滑肌肉瘤为例,腹膜后脂肪肉瘤复发的主要模式为局部复发,而腹膜后平滑肌肉瘤则主要为远处转移。从肿瘤学角度,复发模式不同的肿瘤不应采用同样的治疗策略,临床研究中也应该区别对待。即便是腹膜后脂肪肉瘤中具有相似分子起源的高分化脂肪肉瘤和去分化脂肪肉瘤两种不同亚型,其对药物治疗的反应也存在相当的差异,提示对腹膜后肉瘤的异质性应有充分的认识。

其次,不同起源部位的肉瘤存在异质性。即使同一肉瘤,发生在腹膜后区域和肢体躯干部位也应区别对待,因其肿瘤生物学行为、复发模式甚至可能的分子机制均存在差异。很多研究显示,肢体软组织肉瘤术后辅助化疗的生存获益,却在腹膜后肉瘤上复制。目前大部分肉瘤药物研究,并未特意区分不同原发部位。综上所述,今后对腹膜后肉瘤的异质性应提高认识。

三、重视新型药物的应用和分子诊断学指引下的精准治疗

肿瘤学发展史提示,大部分肿瘤疗效的提高并非源自外科水平的进步,而是由于新型药物的诞生和综合治疗手段的提高。分子诊断学指引下的“同病异治”在很多瘤种如非小细胞肺癌中的成功应用已有目共睹,而“异病同治”的曙光也开始显现。基于不同肿瘤类型中同一分子事件的诊断和治疗已在临床肿瘤学实践中得到验证和发展,程序性细胞死亡蛋白配体 1(programmed death ligand 1, PD-L1)表达、错配修复蛋白缺失(deficiency of mismatch repair, dMMR)/微卫星高度不稳定(high-level mi-

crossatellite instability, MSI-H)或神经营养因子受体酪氨酸激酶(neurotrophin receptor kinase, NTRK)融合基因状态已开始跨越病理组织学类型指导肿瘤的治疗。加之目前的靶向及免疫治疗的进步,随着基础研究的深入,可能为部分腹膜后肉瘤病人的治疗带来新突破。但值得注意的是,既往认识充分的分子靶点和基因突变类型,未必带来治疗获益,探索新的分子靶向和生物标志物非常重要。以腹膜后脂肪肉瘤为例,超过90%的病人均存在CDK4的扩增,而既往基于体外试验结果进一步设计的CDK4/6抑制剂在脂肪肉瘤中的药物研究疗效却未达预期,反而合并发生率较高的血液学毒性。这提示对脂肪肉瘤这类发病机制复杂和充满很多未知数的肉瘤,依赖抑制单一靶点的药物恐难以取得突破性进展^[7]。此外,MDM2-TP53抑制剂等新型药物在去分化脂肪肉瘤的体外试验和早期临床研究中显示了一定效果,提示该类药物对于具有MDM2基因扩增的去分化脂肪肉瘤可能存在应用价值,需进一步大样本研究探索其疗效^[8]。选择性核输出抑制剂selinexor在晚期或转移去分化脂肪肉瘤的RCT也显示了潜在的应用前景。值得注意的是,与既往很多研究相比,该临床研究中大部分病人原发病灶位于腹膜后,故其研究结论对腹膜后脂肪肉瘤后续药物研究更有意义^[9]。未来需依赖分子生物学的进步,并以基因和其他生物标志物检测来指引新型药物的应用,重视细胞毒药物、靶向药物和免疫检查点抑制剂的联合应用,以期最大限度提高腹膜后肉瘤的药物治疗效果。

综上,腹膜后肉瘤临床研究的开展在我国尚处于起步阶段,在研究设计上需加强研究方法学的学习,提高研究方案设计的科学性,关注基础科研的进展,在肿瘤分子分型、生物学行为方面进行探索。并在分子诊断学指引下,有序开展药物治疗,特别是分子靶向药物、免疫检查点抑制剂等新型药物相关研究。我国人口多,腹膜后肉瘤病人基数大,有利于开展罕见疾病研究,但目前专业从事腹膜后肉瘤的临床科研工作的医师和团队却屈指可数,大量病人并未在专门的腹膜后肉瘤中心接受规范的治疗,限制了临床和科研的进步。笔者建议应重视我国腹膜后肉瘤规范化诊疗体系的学科建设以及相关专家共识、指南的制定和推广,建立腹膜后肉瘤临床医疗准入制度,推进全国性腹膜后肉瘤注册系统和数据库建设,有序推进腹膜后肉瘤大样本多中心临床研究,最终提高我国腹膜后肉瘤临床诊治和科研

水平,为全球腹膜后肉瘤临床和科研的进步作出中国学者的贡献。

[参考文献]

- [1] Gamboa AC, Gronchi A, Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: an update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine [J]. CA Cancer J Clin,2020,70(3):200-229.
- [2] Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, et al. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution[J]. Ann Surg,1998,228(3): 355-365.
- [3] Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients [J]. J Clin Oncol,2009,27(1):24-30.
- [4] Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control[J]. J Clin Oncol, 2009,27(1):31-37.
- [5] Milne I. Who was James Lind, and what exactly did he achieve[J]. J R Soc Med,2012,105(12):503-508.
- [6] Raistrick H, Scadding JG, Tytler WH, et al. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis[J]. Br Med J,1948, 2(4582):769-782.
- [7] Ergina PL, Cook JA, Blazeby JM, et al. Challenges in evaluating surgical innovation[J]. Lancet,2009,374(9695): 1097-1104.
- [8] Barkun JS, Aronson JK, Feldman LS, et al. Evaluation and stages of surgical innovations[J]. Lancet,2009,374 (9695):1089-1096.
- [9] The Lancet. Surgical research: the reality and the IDEAL [J]. Lancet,2009,374(9695):1037.
- [10] Strauss DC. Patterns of recurrence in retroperitoneal liposarcomas: reflecting surgical approach or tumor biology?[J]. Ann Surg Oncol,2014,21(7):2113-2116.
- [11] Hartgritk HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? final results of the randomized Dutch Gastric Cancer group trial[J]. J Clin Oncol,2004,22(11):2069-2077.
- [12] Songun I, Putter H, Kranenbarg EMK, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial[J]. Lancet Oncol,2010,11(5):439-449.
- [13] Tseng WW, Tsao-Wei DD, Callegaro D, et al. Pancreaticoduodenectomy in the surgical management of primary

- retroperitoneal sarcoma[J]. Eur J Surg Oncol,2018,44(6): 810-815.
- [14] Wang Z, Wu J, Lv A, et al. Infiltration characteristics and influencing factors of retroperitoneal liposarcoma: novel evidence for extended surgery and a tumor grading system[J]. Biosci Trends,2018,12(2):185-192.
- [15] Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery *versus* surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol,2020,21(10):1366-1377.
- [16] van Houdt WJ, Raut CP, Bonvalot S, et al. New research strategies in retroperitoneal sarcoma. The case of TARPSWG, STRASS and RESAR: making progress through collaboration[J]. Curr Opin Oncol,2019,31(4): 310-316.
- [17] Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma[J]. J Clin Oncol,2013,31(16):2024-2028.
- [18] Bill KL, Garnett J, Meaux I, et al. SAR405838: a novel and potent inhibitor of the MDM2:p53 axis for the treatment of dedifferentiated liposarcoma[J]. Clin Cancer Res, 2016,22(5):1150-1160.
- [19] Gounder MM, Razak AA, Somaiah N, et al. Selinexor in advanced, metastatic dedifferentiated liposarcoma: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Clin Oncol,2022,40(22):2479-2490.

(收稿日期:2022-09-26)

(本文编辑:许华芳)

· 简讯 ·

《诊断学理论与实践》征稿、征订启事

经国家有关部门批准,由上海交通大学医学院附属瑞金医院编辑出版的《诊断学理论与实践》杂志已于 2002 年向国内外公开发行人,2004 年起被评定为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),并被国家科技部中国科技论文与引文数据库(CSTPC)收入。

本刊的办刊宗旨是:提高读者的诊断理论水平、诊断技能和拓宽诊断循证思路,提高综合分析能力,为疾病的诊断、鉴别诊断、病情观察和预后判断提供依据。

本刊所刊内容包括病史采集、体检方法和有关疾病在放射、超声、核医学、检验、内镜和病理检查中的表现特征和诊断要点等。所设栏目包括述评、专家论坛、论著、研究报告、病例分析、经验介绍、技术方法、综述和讲座等。在反映临床诊断的基础理论、基本方法和基本技能的同时,充分反映现

代诊断学的新理论、新知识、新方法和新技术。

本刊为双月刊,大 16 开,88 页,采用全铜版纸,每期定价 18 元,全年 108 元。国内统一连续出版物号:CN 31-1876/R,国际标准连续出版物号:ISSN 1671-2870,邮发代号:4-687。

欢迎各位读者向当地邮政局或直接向《诊断学理论与实践》杂志编辑部订阅!

本刊编辑部地址:上海市瑞金二路 197 号瑞金医院科教大厦 14F,邮政编码:200025

电话:021-64370045-611425,021-64374749

传真:021-64374749

E-mail:diagnrj@163.com

(本刊编辑部)