

从 ESCAPE 研究探讨胰腺炎 临床试验开展的要点

虞先濬 施思

复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科, 上海 200032

通信作者: 虞先濬, Email: yuxianjun@fudanpci.org

【摘要】 临床试验是临床研究的重要组成部分。通过临床试验的实施可以获得高级别循证医学证据, 指导临床实践。胰腺炎由于疾病的特殊性和复杂性, 其临床试验的开展远少于胰腺肿瘤。ESCAPE 研究是荷兰胰腺炎研究组发起的一项针对疼痛性慢性胰腺炎患者最佳干预措施的前瞻性、多中心随机对照临床试验, 其最新研究结果于 2020 年发表在《The Journal of the American Medical Association》。ESCAPE 研究的试验设计、具体实施和结果分析均可作为业内典范。笔者介绍最新 ESCAPE 研究结果, 对开展胰腺炎临床试验的要点和问题进行总结, 旨在促进我国胰腺炎临床试验的普及和规范化开展, 提高胰腺领域的国际学术影响力。

【关键词】 胰腺炎; 临床试验; 多中心研究; 外科治疗; 内镜干预

基金项目: 上海市教育委员会科研创新计划自然科学基金重大项目(2019-01-07-00-07-E00057)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20200301-00135

Key points of clinical trials of pancreatitis: enlightenment from ESCAPE study

Yu Xianjun, Shi Si

Department of Pancreatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Yu Xianjun, Email: yuxianjun@fudan-pci.org

【Abstract】 The clinical trial is a crucial part of the clinical study. High level medical evidence, getting from the clinical trial, can guide the clinical practice. Compared with pancreatic cancer, the number of clinical trials of pancreatitis is still less as it is a special and complicated disease. The ESCAPE study, initiated by the Dutch pancreatitis research group, was a prospective, multicenter, randomized clinical trial to find the best approach for patients with painful chronic pancreatitis. The results of ESCAPE study were published on *the Journal of the American Medical Association* in 2020. ESCAPE study is a paradigm for clinical trial of pancreatitis from trial design, study implementation and result analysis. This paper not only focuses on the latest results of ESCAPE study, but also summarizes the key points and problems of clinical trials of pancreatitis. It is extremely urgent to launch clinical trials of pancreatitis widely and canonically, which is helpful to increase the influence of China in the field of pancreas.

【Key words】 Pancreatitis; Clinical trial; Multi-center study; Surgical treatment; Endoscopic intervention

Fund program: Scientific Innovation Project of Shanghai Education Committee (2019-01-07-00-07-E00057)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20200301-00135

临床试验作为临床研究的重要组成部分, 是获得高级别循证医学证据的重要手段^[1-2]。大规模、前瞻性随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)的研究结果可能给疾病的诊断和治疗带来新策略, 并改变临床实践^[3-4]。我国临床试验的逐步开展和兴起, 表明国内临床医学水平的提高。同时, 对广大临床医师而言, 临床试验已成为工作的重要组成部分。如何更好地组织和开展规范化临床试验, 让研究结果得到广泛认可, 仍是一个亟待解决的问题。

炎症和肿瘤是胰腺疾病的两大类型^[5]。与胰腺肿瘤临床试验的广泛开展比较, 胰腺炎由于疾病的特殊性和复杂性, 临床试验报道相对较少。尤其在国内外, 胰腺炎相关临床试验开展更少。2014—2020 年, 荷兰胰腺炎研究组在《The New England Journal of Medicine》《The Lancet》和《The Journal of the American Medical Association》等顶级期刊上发表多项前瞻性、多中心临床试验研究结果, 为胰腺炎的治疗决策提供大量依据^[6-8]。笔者介绍 2020 年发表在《The Journal of the American Medical Association》的最新 ESCAPE 研究结果, 对开展胰腺炎临床试验的要点和问题进行总结, 旨在促进我国胰腺炎临床试验的普及和规范化开展, 提高胰腺领域的国际学术影响力。

1 ESCAPE 研究显示早期手术可让疼痛性慢性胰腺炎患者获益

对于疼痛性慢性胰腺炎患者, 通常在内科和内

镜治疗失败后才考虑手术治疗。相关研究结果显示:30%~75%的慢性胰腺炎患者在疾病终末期才选择手术干预^[9-10]。但也有研究结果显示:早期手术可能缓解慢性胰腺炎疾病进展,达到更好的疼痛控制和保留胰腺功能^[11-12]。荷兰胰腺炎研究组发起一项非盲、多中心 RCT,简称 ESCAPE 研究^[8]。从 2011 年 4 月至 2016 年 9 月,荷兰 30 家医院的 88 例慢性胰腺炎患者参与该研究。患者被随机分为早期手术治疗组(在 6 周内施行胰腺引流手术)和内镜优先治疗组(施行内科治疗,行内窥镜检查并碎石,必要时再手术治疗)。ESCAPE 研究的主要研究终点为 Izbicki 疼痛评分。入组患者平均年龄为 52 岁,女性占 24%,最终 85 例患者完成临床试验。在 18 个月的随访期中,早期手术治疗组患者 Izbicki 疼痛评分与内镜优先治疗组比较,差异有统计学意义(37 分比 49 分, $P=0.02$)。随访结束时,早期手术治疗组患者疼痛完全或部分缓解比例与内镜优先治疗组比较,差异无统计学意义(58%比 39%, $P=0.10$);而早期手术治疗组的干预总次数与内镜优先治疗组比较,差异有统计学意义(1 次比 3 次, $P<0.001$);两组并发症发生率、病死率、住院次数、胰腺功能和生命质量比较,差异均无统计学意义。ESCAPE 研究结果显示:慢性胰腺炎患者早期手术,可有效控制疼痛,缓解病情进展,改善预后。

2 胰腺炎临床试验开展前的准备工作

一项临床试验的开展,通常需耗费大量的人力物力^[13-14]。因此,合理、谨慎地确定试验具体方案十分重要。作为项目发起人,创新性和可行性是需要重点考虑的 2 个方面,而文献回顾必不可少。通过广泛搜索、阅读文献可了解领域内的研究现状和进展,对试验方案的设计有重要参考作用^[15-16]。荷兰胰腺炎研究组在既往文章中介绍了研究的准备工作。如 ISRCTN09186711 研究发起前,研究组曾使用 PubMed、Embase 和 Cochrane 数据库对 1980—2010 年所有相关文献进行搜索,发现仅有回顾性研究和少量小样本临床试验报道,由此确认了相关大样本、前瞻性 RCT 的必要性^[7]。

在确定试验选题之后,试验方案的尽快撰写和定稿十分关键。方案的制订主要由试验发起者牵头,并由参与研究的专家内部讨论决定。经过多轮讨论确定最终方案后,再发往各参与中心,作为试验研究开展的指导和参考^[17]。试验结束后,试验方案通常会作为论文附件。但近年来,更多的研究者倾

向于将具体的研究方案在项目正式开展前即发表在 Scientific Citation Index (SCI) 期刊上。这主要基于以下考虑:(1)研究方案作为论文投稿,需经历同行审议过程,相比于参与试验的共同研究者,非参与者更容易找到问题,表达观点,对试验研究的部分细节提出意见,进而改进、完善方案。(2)使研究得到广泛关注,并具有先发性 and 一定排他性。(3)相比正式发表论文的附件,这种通过论文形式刊登的试验研究方案更加详细,便于他人了解和发起差异化研究,并可作为参考文献引用。目前,包括《Trials》《British Medical Journal of Open》《The Public Library of Science One》在内的综合性期刊或部分专业期刊,均支持发表临床研究方案。ESCAPE 研究的研究方案在试验开展前就公开发表在《British Medical Journal Gastroenterology》杂志^[18]。

3 胰腺炎临床试验的具体开展和质量控制

临床试验方案经过医院医学伦理委员会审查批准后,理论上即可进行患者入组。但需注意的是,临床试验的登记注册已成为常规操作。登记注册是规范临床试验开展,推进信息公开透明,保护受试者权益和安全的重要机制^[19-20]。对于前瞻性、干预性临床试验,如果没有首先在规定网站注册,会被多数主流杂志拒绝接收发表。目前国际上大部分国家都有自己的临床试验注册数据库,包括北美临床试验注册中心(ClinicalTrials.gov)和英国国立研究注册库(nrr.nhs.uk)等,国内也有中国临床试验注册中心(chictr.org.cn)^[21]。本文阐述的 ESCAPE 研究在英国国际标准 RCT 号注册库(isrctn.org)注册。

患者正式入组后,有效的质量控制是临床试验成功的关键。ESCAPE 研究的试验方法为减少研究偏差,患者入组有严格标准,并且由专家小组确认后才可获得入组资格。完成随机化后,两组患者所有治疗措施均由 7 个预先设定的慢性胰腺炎多学科专家小组讨论后实施。这种共同参与模式,有利于相互监督,减少偏移。同时,无论是早期手术治疗组还是内镜优先治疗组患者,均由相关领域经验丰富的专家实施治疗。施行外科治疗的医师要求为 ≥ 25 例慢性胰腺炎患者实施过手术,施行内镜干预要求内镜医师进行过 ≥ 50 次针对慢性胰腺炎的内镜操作。此举可避免医师间因经验差距导致的患者治疗结果差异。

实施 RCT 前,需考虑如何实现随机化。正确、合理的随机化是 RCT 质量控制的关键^[22]。目前,

随机化方法很多,包括使用数字随机表和专业软件等。多数研究,若存在部分因素对研究结果有重大影响,还需进行分层随机化。ESCAPE 研究中,基于患者胰头直径(≥ 4 cm 和 < 4 cm)进行了分层随机化。

4 胰腺炎临床试验的随访与结果分析

对于一项临床试验,获得随访数据,并进行结果分析是除论文撰写外的最后一步。数据随访的频率及具体信息,是为最终分析主要和次要研究终点服务^[23]。ESCAPE 研究随访的 18 个月内,每 2 周通过在线或书面填写问卷向患者收集数据。而实验室检查和其他相应的结果是在基线检查及随访的第 6、12、18 个月随访时间点于门诊收集。所有数据的收集工作由指定的研究护士完成。虽然 ESCAPE 研究是一项非盲研究,但在结果判定和评估中,仍尽可能实施盲法,其影像学和安全性评估,均由不明分组和治疗情况的人员完成;在主要研究终点的探索上,一位不知道分组情况的统计学专家完成最终数据分析。目前,越来越多的统计学专业人员参与临床试验研究,这可以保证研究设计的合理性和结果的可信度。

5 结语

目前,国内外胰腺领域的各种研究协作组越来越多,除荷兰胰腺炎研究组外,包括国际胰腺外科研究组(ISGPS)和欧洲胰腺癌研究组(ESPAC)等组织因其对胰腺疾病诊断与治疗的贡献而声名远播。胰腺领域的多数临床指南规范都是基于上述研究协作组开展的临床试验结果制订。多中心协作,已从既往的院际多学科诊断与治疗逐步发展到多中心数据共享和试验研究。多中心协作在胰腺疾病临床试验开展中的重要性逐步凸显。目前,国内多个胰腺学术组织已牵头开展大样本、前瞻性 RCT,这对提高我国胰腺领域的国际学术影响力意义重大。但其中胰腺炎相关的 RCT 仍然较少。笔者认为:学习国际先进学术组织开展临床试验的经验十分必要,而进一步加强国内胰腺炎临床试验的普及和规范化仍然任重道远。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- Babbar J. Clinical trial design and recommendations: collectively, we can take them [J]. *Clin Exp Med*, 2018, 18 (2): 291-295. DOI:10.1007/s10238-017-0476-z.
- Ellimootil C, Vijan S, Flanagan RC. A primer on clinical trial design [J]. *Urol Oncol*, 2015, 33 (3): 116-121. DOI:10.1016/j.urolonc.2014.12.014.
- Schultz A, Saville BR, Marsh JA, et al. An introduction to clinical trial design [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2019, 32: 30-35. DOI:10.1016/j.prrv.2019.06.002.
- Vincent JL, Sakr Y. Clinical trial design for unmet clinical needs: a spotlight on sepsis [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12 (9): 893-900. DOI:10.1080/17512433.2019.1643235.
- Brand RE. Decade in review-pancreatic diseases: advances in understanding and care of pancreatic diseases [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11 (11): 650-652. DOI:10.1038/nrgastro.2014.159.
- Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (21): 1983-1993. DOI:10.1056/NEJMoa1404393.
- van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10115): 51-58. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32404-2.
- Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, et al. Effect of early surgery vs endoscopy-first approach on pain in patients with chronic pancreatitis: the ESCAPE randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 323 (3): 237-247. DOI:10.1001/jama.2019.20967.
- Agarwal S, Sharma S, Gunjan D, et al. Natural course of chronic pancreatitis and predictors of its progression [J]. *Pancreatol*, 2020. DOI:10.1016/j.pan.2020.02.004.
- Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141 (5): 1690-1695. DOI:10.1053/j.gastro.2011.07.049.
- Ahmed Ali U, Nieuwenhuijs VB, van Eijck CH, et al. Clinical outcome in relation to timing of surgery in chronic pancreatitis: a nomogram to predict pain relief [J]. *Arch Surg*, 2012, 147 (10): 925-932. DOI:10.1001/archsurg.2012.1094.
- Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, et al. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (3): CD007884. DOI:10.1002/14651858.CD007884.pub3.
- Speich B, von Niederhäusern B, Blum CA, et al. Retrospective assessment of resource use and costs in two investigator-initiated randomized trials exemplified a comprehensive cost item list [J]. *J Clin Epidemiol*, 2018, 96: 73-83. DOI:10.1016/j.jclinepi.2017.12.022.
- Harrer S, Shah P, Antony B, et al. Artificial intelligence for clinical trial design [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40 (8): 577-591. DOI:10.1016/j.tips.2019.05.005.
- Varse F, Janani L, Moradi Y, et al. Challenges in the design, conduct, analysis, and reporting in randomized clinical trial studies: a systematic review [J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2019, 33: 37. DOI:10.34171/mjiri.33.37.
- Berry DA. Emerging innovations in clinical trial design [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 99 (1): 82-91. DOI:10.1002/cpt.285.
- Müller P, Xu Y, Thall PF. Clinical trial design as a decision problem [J]. *Appl Stoch Models Bus Ind*, 2017, 33 (3): 296-301. DOI:10.1002/asmb.2222.
- Ahmed Ali U, Issa Y, Bruno MJ, et al. Early surgery versus optimal current step-up practice for chronic pancreatitis (ESCAPE): design and rationale of a randomized trial [J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 49. DOI:10.1186/1471-230X-13-49.
- Jorski A, Scott J, Heavener T, et al. Reporting guideline and clinical trial registration requirements in gastroenterology and hepatology

gy journals[J]. Int J Evid Based Healthc, 2018, 16(2): 119-127. DOI:10.1097/XEB.000000000000135.

[20] Zhang X, Tian R, Yang Z, et al. Quality assessment of clinical trial registration with traditional Chinese medicine in WHO registries[J]. BMJ Open, 2019, 9(2): e025218. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025218.

[21] Liu X, Li Y, Yu X, et al. Assessment of registration quality of trials sponsored by China[J]. J Evid Based Med, 2009, 2(1): 8-18. DOI:10.1111/j.1756-5391.2009.01007.x.

[22] Michael NL. Clinical trial design: the nobility of randomization [J]. Sci Transl Med, 2017, 9(419): eaaq0810. DOI:10.1126/scitranslmed.aaq0810.

[23] Sampalis JS, Watson J, Boukas S, et al. Navigating the clinical trial pathway: conception, design, execution, and results dissemination[J]. Surgery, 2017, 161(3): 576-583. DOI:10.1016/j.surg.2016.06.061.

(收稿日期: 2020-03-01)

本文引用格式

虞先潜, 施思. 从 ESCAPE 研究探讨胰腺炎临床试验开展的要点[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(4): 384-387. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20200301-00135.

Yu Xianjun, Shi Si. Key points of clinical trials of pancreatitis: enlightenment from ESCAPE study[J]. Chin J Dig Surg, 2020, 19(4): 384-387. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20200301-00135.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

容易混淆的词语

箭头后为正确用字:

疤痕→瘕痕
报导→报道
成份→成分
发烧→发热
烦躁→烦燥
幅射→辐射
腹泄→腹泻
海棉→海绵
横隔→横膈
机理→机制
机能→功能
肌肝→肌酐
连结→连接
硫基→巯基
痿道→痿管
偶联→耦联
其它→其他
石腊→石蜡
食道→食管
书藉→书籍
水份→水分
淤血→瘀血
愈后→预后
松驰→松弛

探察→探查
图象→图像
惟一→唯一
无须→无需
形像→形象
血象→血常规
指证→指征
细胞浆→细胞质
纵膈→纵隔
阿霉素→阿霉素
饱和度→饱和度
地卡因→丁卡因
肝昏迷→肝性脑病
环胞素→环孢素
记数法→计数法
抗菌素→抗生素
克隆病→克罗恩病
排它性→排他性
适应症→适应证
禁忌症→禁忌证
苔盼蓝→锥虫蓝
提肛肌→肛提肌
同功酶→同工酶

退性性→退行性
转酞酶→转肽酶
综合症→综合征
总胆管→胆总管
1%饿酸→1%饿酸
5-羟色氨→5-羟色胺
阿斯匹林→阿司匹林
枸橼酸钠→枸橼酸钠
何杰金病→霍奇金病
化验检查→实验室检查
基因片断→基因片段
甲氨喋呤→甲氨蝶呤
雷帕霉素→西罗莫司
丝裂酶素→丝裂霉素
尿生殖隔→尿生殖膈
异性蛋白→异种蛋白
秩和检验→秩和检验
节段性肠炎→局限性肠炎
考马斯亮兰→考马斯亮蓝
免疫印记法→免疫印迹法
应急性溃疡→应激性溃疡
直肠阴道膈→直肠阴道隔
毛细血管嵌压→毛细血管楔压