从方法学的角度读一读小苏打局部治疗肝肿瘤SCI文章

作者：陶立元 赵一鸣 来源：临床流行病学和循证医学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/statistics/1934.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

从方法学的角度读一读小苏打局部治疗肝肿瘤SCI文章。近日，发表在eLife(2016年的SCI影响因子IF是8.303)上的一篇小苏打用于肝癌介入治疗的研究，得到了媒体的广泛报告。在媒体大量报道的同时，有学者提出应该谨慎看待本文的研究结果，并指出了文章的缺陷与不足，也许是人红是非多吧。当然媒体的报道的确也有夸张的地方(尤其是标题)，但媒体毕竟是媒体，不能要求他们对各类医疗技术的理解入木三分，但还请谨言慎行。

今天小编就跟大家一起来学习一下本文的优点，当然是从《临床流行病学》的角度来学习。

文章的标题是“ A nonrandomized cohort and a randomized study of local control oflarge hepatocarcinoma by targeting intratumoral lactic acidosis ”。从标题我们可以看出这是针对体积较大肝癌局部控制的研究，且全文由两个独立的研究组成，第一个是队列研究，第二个是随机对照研究。

队列研究中分为cTACE组(经动脉化疗栓塞)和TILA-TACE组(就是用小苏打的TACE)，是一个回顾性性研究。cTACE组是2010-2012年的患者共27人，TILA-TACE组是2012-2013年的患者共30人，研究对象的入选和排除标准是一样的。作者将两组的基线情况列入了下表，尽管没有进行两组间的统计学推断，但作者也表达了cTACE组患者的多病灶更多一些，即cTACE组患者的基线条件差一些。

Table 1. Clinical and tumor characteristics of patients treated with cTACE and TILA-TACE in the nonrandomized study.

	Patients	
Variables	TILA-TACE	cTACE
Patient number	30	27
Median age, years	57 (Range 32-81)	54 (Range 37-81)
Gender (M/F)	27/3 (90.0%/10.0%)	27/0 (100%/0%)
Aetiology		
HBV	24 (80.0%)	25 (92.6%)
HCV	0 (0%)	0 (0%)
Non B-non C	6 (20.0%)	2 (7.4%)
Cirrhosis (radiology)	30 (100%)	27 (100%)
Bilirubin, μM	16.9 ± 9.4	22.5 ± 11.6
Albumin, g/L	39.0 ± 6.9	37.4 ± 5.3
AST, U/L	74.9 ± 102.3	83.5 ± 54.1
ALT, U/L	54.1 ± 80.4	67.3 ± 43.5
AFP, >400 ng/mL	9 (30.0%)	15 (55.6%)
Child-Pugh class, A/B	27/3 (90.0%/10.0%)	25/2 (92.6%/7.4%)
The size of largest tumor (cm)	9.2 (range 5.0–13.6)	10.3 (range 5.0–14.6)
Tumor >10 cm	14 (46.7%)	15 (55.6%)
Tumor 5–10 cm	16 (53.3%)	12 (44.4%)
Multifocal tumors in 1 lobe	8 (26.7%)	12 (44.4%)
Multifocal tumors in 2 lobes	8 (26.7%)	12 (44.4%)
BCLC stage		
B	19 (63.3%)	18 (66.7%)
C	11 (36.7%)	9 (33.3%)
Macrovascular invasion	5 (16.7%)	4 (14.8%)
The right branch of portal vein	4 (13.3%)	2 (7.4%)
Hepatic vein	–	1 (3.7%)
The right branch of portal + hepatic vein	1 (3.3%)	1 (3.7%)
Extra-hepatic metastasis	8 (26.7%)	8 (29.6%)
Lung	1 (3.3%)	6 (22.2%)
Lung + bone	1 (3.3%)	0 (0%)
Soft tissue	–	0 (0%)
Lymph nodes	5 (12.2%)	0 (0%)
Bone	1 (2.0%)	1 (3.7%)
Bone+lymph node	–	1 (3.7%)

临床流行病学与循证医学

HBV, hepatitis B virus;

文章的主要终点指标是存活肿瘤残留(viable tumor residue，VTR)，该指标是通过MRI进行**人工判读的，文中交代了是由两名放射科大夫共同评阅**的。在对VTR的计算上作者采用了**几何均数(geometric mean)**，几何均数不同于我们常规使用的算术均数。几何均数是将n个个体数值相乘求积，再对乘积开n次方，适用于经过对数转换后成对称分布的指标，也就是变化较大的数据。而我们常规使用的算术均数呢，是求n个数的和，再用和除以n后得到。所以几何均数和算术均数还是差别很多吧!本文中使用几何均数可能是由于其肿瘤最大径从5cm-14.6cm不等，且介入后各自的坏死情况差异较大，作者在统计学处理部分介绍了其对数据进行了对数转换。回顾性队列研究结果显示，TILA-TACE组的VTR明显小于cTACE组(7.1% VS 45.1%)，即小苏打的介入能够明显加速肿瘤组织的坏死。同时

文章也考虑了病人的基
线资料可能会影响肿瘤组织的坏死，故作者采
用了**一般线性模型对**结果进行了校正。其主要结局如下图：

Table 2. Geometric means of viable tumor residues after treatment of cTACE or TILA-TACE in the nonrandomized cohort of 57 patients.

	Geometric mean (95% CI)		
	cTACE (n=27)	TILA-TACE (n=30)	p value
Crude VTR	45.1% (30.3%–67.0%)	7.1% (4.4%–11.5%)	<0.0001
Multivariable adjusted VTR*	45.6% (28.9%–72.0%)	7.1% (4.6%–10.9%)	<0.0001

VTR: viable tumor residues;
cTACE: transarterial chemoembolization;

临床流行病学和循证医学

随机对照研究中作者选择了20例研究对象，随机分组进入cTACE和TILA-TACE组各10例。在第一次介入治疗后，cTACE和TILA-TACE组的VTR分别是25.4%和4.6%，也说明小苏打组的肿瘤坏死明显优于未使用小苏打的TACE组。同样作者对这一结果进行了**多因素的校正**。结果详见下表：

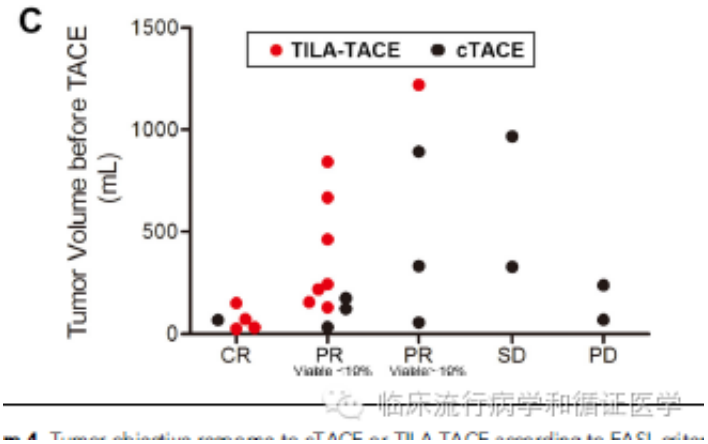
Table 4. Geometric means of viable tumor residues after treatment of cTACE or TILA-TACE in the RCT.

	Geometric mean (95% CI)		
	cTACE (n=10)	TILA-TACE (n=10)	p value
Crude VTR	25.4% (10.1%–64.0%)	4.6 (1.8%–11.4%)	0.008
Multivariable adjusted VTR*	28.1% (13.9%–56.8%)	4.1 (2.0%–8.4%)	0.0009

VTR: viable tumor residues;
cTACE: transarterial chemoembolization;

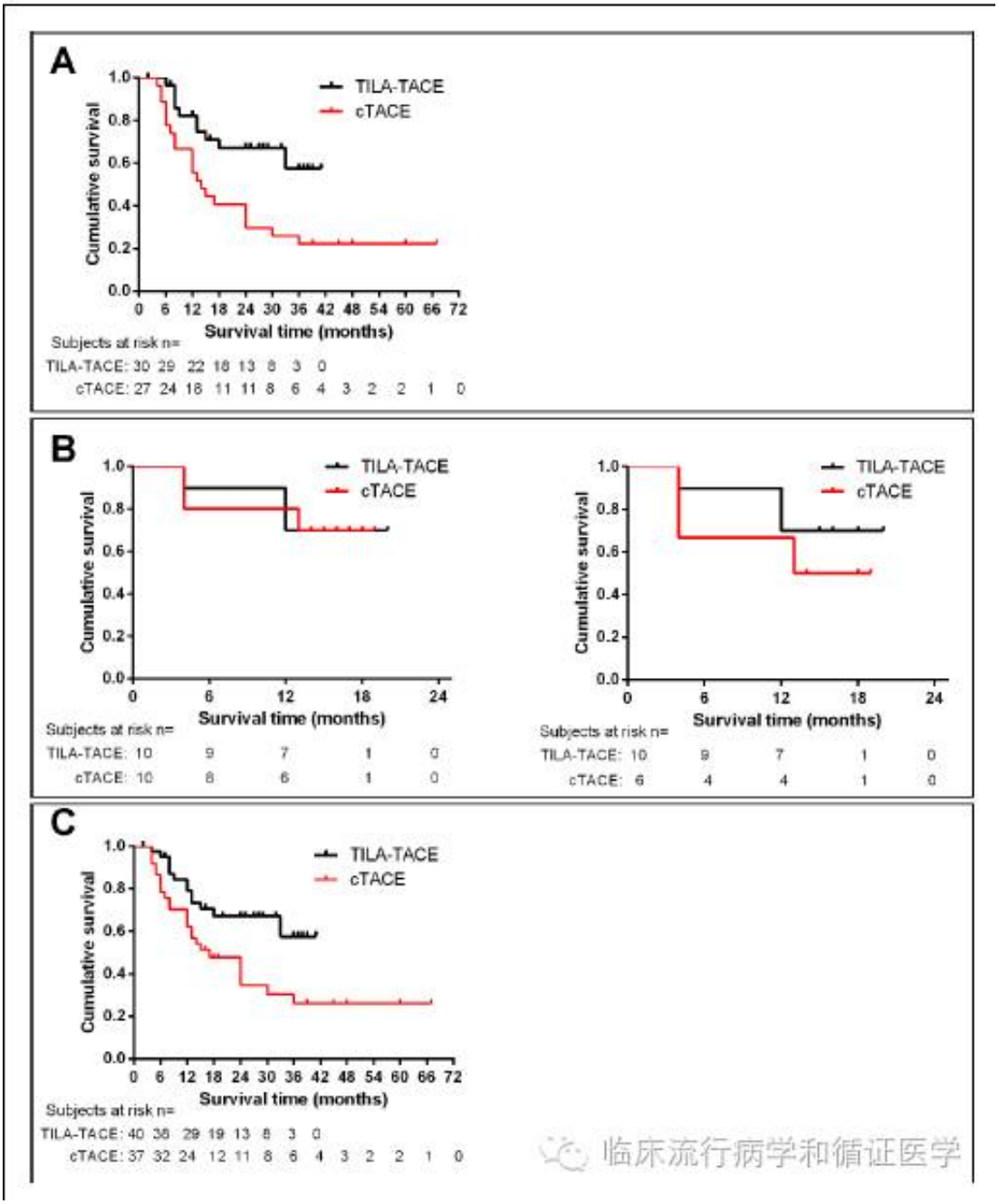
临床流行病学和循证医学

除此之外，作者还
采用了CR、PR、SD和PD等指标对
肿瘤的坏死情况进行了比较，发现TILA还是疗效更明显。结果如下：



临床流行病学和循证医学

最后作者**以总体生存率为指标，进行了生存分析**，其结果大部分情况下TILA-TACE的OS要优于cTACE组，差异有统计学意义。但是由于RCT研究中cTACE组有4名病人最后也要求进行了TILA的治疗，两组OS的差异不明显，详见下图B中左侧部分。



通读全文下来，各种研究设计和统计学方法的应用可圈可点。具体有以下几点：

1、文章明确交代了伦理审批情况，并且有提供其RCT的注册信息。可能有人会说这是在中国注册，这没关系的，WTO认可的注册点中就有中国的注册点。

2、作者在回顾性队列研究的统计分析上，也做的比较合理，考虑数据的差异较大采用几何均数进行描述，对数据进行了对数变换并做了GLM的多因素校正。

3、在RCT开展前进行了样本量的估算，并采用之前队列研究的数据为依据进行计算，样本量估算过程报告明确，且有相应的附件提供便于核对。

4、在材料与方法部分，对研究设计、终点指标、评价标准、统计分析、患者治疗以及不良事件

上均有详细明确的介绍，便于读者阅读。

5、针对RCT中出现的4例沾染，文章同时报道了ITT分析和PP集的分析结果，便于读者阅读和比较。

另外，作者也注意到了一个小细节就是“ 双侧 α =0.05为统计学意义的判断界值 ”。

总之本文还是一篇不错的临床研究SCI论文，至少文章写作中对各个研究过程均有较为详细的表述，让读者很容易去阅读与体会研究过程。当然文章的价值并没有部分媒体报道的那么宏大，文章也肯定不是完美的(人无完人嘛)，但是至少是个漂亮的工作，后续的更大样本的研究可能会进一步探索小苏打在介入中对于实体瘤的治疗效果。

更多 统计方法 请访问 https://www.iikx.com/news/statistics/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发