

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.04.02

· 标准与规范 ·

## 肿瘤免疫治疗疗效评价的新标准

任秀宝, 于津浦(天津医科大学附属肿瘤医院 肿瘤研究所 暨 教育部乳腺癌防治重点实验室, 天津 300060)

[摘要] 目的: 肿瘤免疫治疗近年来发展迅猛, 已被越来越多的临床医生所认可, 并广泛应用于多种恶性肿瘤的治疗。与传统的化疗不同, 免疫治疗发生严重毒性反应的概率更低, 患者耐受性更好, 尤其对患者生活质量的改善作用更明显。但遗憾的是, 目前临床上采用传统的肿瘤治疗评价体系对肿瘤免疫治疗疗效评价时往往不能令人满意, 导致部分进入Ⅲ期临床试验的免疫治疗项目最后以失败告终。鉴于现有 WHO 或 RECIST(response evaluation criteria in solid tumor)标准很难对肿瘤免疫治疗的临床疗效进行准确的解读和确切的评价, 因此在 2009 年第 23 期的 *Clinical Cancer Research* 上专门刊载了由纽约 Memorial Sloan-Kettering 癌症中心 Wolchok 教授等撰写的论文——《针对实体瘤免疫治疗疗效评价指南: 免疫相关疗效评价标准》, 深入探讨了肿瘤免疫治疗疗效评价新标准的意义和应用前景。本文以该论文为主, 结合其他相关文献, 对“肿瘤免疫疗效评价的新标准”这一肿瘤学界的热点问题作一介绍。

[关键词] 肿瘤; 免疫治疗; 疗效评价; 免疫相关反应标准

[中图分类号] R730.5; R730.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)04-0351-04

## New criteria for evaluating efficiency of cancer immunotherapy

REN Xiu-bao, YU Jin-pu (Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Treatment of Ministry of Education & Institute of Oncology, Affiliated Tumor Hospital of Tianjin University, Tianjin 300060, China)

[Abstract] Cancer immunotherapy has been widely accepted in clinic and has been applied for treatment of multiple malignancies in recent years. Different from chemotherapy, most patients can well tolerate immunotherapy and benefit from the improvement of life quality after immunotherapy; furthermore, immunotherapy shows lower risk of severe toxic side effects. Regrettably, disappointing results always occur when the conventional response evaluation criteria are used to assess the clinical efficiency of cancer immunotherapy, which might be responsible for the failure of quite a number of phase III clinical trials of cancer immunotherapy. Since it is very difficult to use the existing WHO and RECIST criteria for accurate elucidation and evaluation of the clinical responses to cancer immunotherapy, Dr. Wolchok of New York Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and his colleagues published a paper in *Clinical Cancer Research* in 2009, entitled “Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria”, in which a novel response evaluation criterion system was proposed for cancer immunotherapy, and the clinical application of this system was discussed thoroughly. This paper briefly introduces the hot issue in oncology—“new evaluation criteria for efficiency of cancer immunotherapy”.

[Key words] neoplasms; immunotherapy; efficacy evaluation; immune-related response criteria

[Chin J Cancer Biother, 2011, 18(4): 351-354]

WHO 标准和 RECIST(response evaluation criteria in solid tumor)标准均是以瘤体大小变化来衡量疗效, 根据病灶缩减的百分比将临床疗效分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、无变化(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD), 这也是目前肿瘤治疗疗效评判的金标准。但值得注意的是, 不论是 WHO 的实体瘤评价标准还是经过改良的 RECIST 评价体系均存在明显的缺陷: (1) 以影像学资料作为评价疗

效的唯一标准, 以局部的疗效来判定疾病的整体治疗效果; (2) 仅以瘤体缩小持续 4 周以上来评价, 反

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30872986/H1611)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30872986/H1611)

[作者简介] 任秀宝(1966-), 男, 天津市人, 博士, 主任医师/教授, 主要从事肿瘤生物治疗的临床和基础研究。E-mail: rwziyi@yahoo.com

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20110714.1100.009.html>

映的是近期的疗效;(3)以单一的客观标准来反映复杂的人体病变,忽视了人的主观感受以及生存时间。按照传统的疗效评价体系来评价肿瘤免疫治疗的疗效,往往会由于没有明显的瘤体改变而得出治疗无效的结论,因此影响了对肿瘤免疫治疗疗效的准确解读和客观评价。随着近年来对机体免疫系统认识的不断深入和生物技术的迅速发展,肿瘤免疫治疗在临床上的应用越来越广,相比常规化疗和放射治疗,免疫治疗的临床疗效出现较慢,且多表现为生活质量的提高和生存期的延长。因此,继续使用传统的 WHO 标准和 RECIST 标准已经不能适应肿瘤免疫治疗这一新兴的肿瘤治疗方法,亟待提出更合理的、更可行的肿瘤免疫治疗疗效评价新标准<sup>[1]</sup>。

## 1 肿瘤免疫治疗疗效的特点

在 2004 - 2005 年,200 多名肿瘤学专家、免疫学家和相关领域的专家通过一系列研讨会就开展肿瘤免疫治疗的经验进行了充分的交流和讨论,发现与传统化疗相比,生物治疗发挥明显效应通常需要较长的时间<sup>[2]</sup>。同时,对于那些按照传统 WHO 或 RECIST 标准鉴定为已发生 PD 的患者在治疗过程中终止生物治疗并不恰当,对那些临床非典型 PD 患者建议仍继续进行生物治疗。此外,对于临床出现长期 SD 的患者可以预示获得客观缓解。

### 1.1 低水平的客观有效率

与抗肿瘤化疗药物的作用机制不同,肿瘤免疫治疗是通过将肿瘤疫苗、免疫调节性细胞因子、特异性单克隆抗体,以及多种活化效应细胞输入肿瘤患者体内,以诱导机体产生特异性抗肿瘤免疫应答,或通过改变固有免疫过程产生有效的杀伤性抗肿瘤应答。正是由于上述的区别,使得肿瘤免疫治疗的疗效与化疗药物相比出现客观缓解的比例较低。近年来有肿瘤免疫治疗专家习惯使用微效(minor response)或混合疗效(mixed response)来评价那些按照传统 WHO 或 RECIST 评价体系未达到客观有效的标准但患者确实获益的临床病例<sup>[3]</sup>。

### 1.2 疗效的延迟效应

化疗药物效应发挥迅速,在临床上给予1~2轮化疗药物后看到的临床疗效可以直接预测完成全部化疗方案后的治疗效果。因此在首次化疗给药几周后出现明显的客观效应,如原位病灶的缩小和渗出液的减少,提示患者在该治疗方案结束时将会收到较好的客观疗效。相反,如果在早期化疗后出现肿瘤增大或新病变则意味着疾病进展,说明治疗失败,理

论上必须停止现有化疗方案并更换新的治疗方案。肿瘤免疫治疗疗效的出现时间相比于化疗一般较晚,而且有时可观察到已评定为 PD 的患者在继续接受免疫治疗后出现疾病的改善<sup>[4-6]</sup>,这种情况被称为肿瘤免疫治疗的延迟效应。

### 1.3 SD 的临床意义

在化疗等常规治疗中,SD 泛指肿瘤负荷增加或减少但并未分别达到 PD 或 PR 的情况。在传统 WHO 或 RECIST 标准中,SD 通常持续时间短暂而不能看到药物真正的抗肿瘤效应,因此并不符合客观有效的标准。但在肿瘤免疫治疗中,越来越多的临床资料显示,在应用靶向药物或抗体药物时患者达到 SD 可作为临床治疗有效(如 TTP 时间延长)的潜在观察终点。正是基于上述研究报道,WHO 和 RECIST 标准对治疗有效的观察终点的解释在近几年做了相应的修改,将使用上述药物后获得的长期 SD 看作是药物起效的表现<sup>[7-8]</sup>。

## 2 新的免疫治疗疗效评价标准(immune-related response criteria, irRC)的内容和特点

学者们针对肿瘤免疫治疗的特点,对现有 WHO 标准进行了相应修改并升级为免疫治疗疗效评价标准。Wolchok 教授对该新标准的具体定义、指导原则和临床应用进行了详细阐述,并在一项由 487 例晚期黑素瘤患者参与的 CTLA-4 特异性单抗(ipilimumab)临床试验中,应用 irRC 进行了疗效评价,以全面探讨 irRC 的临床意义和可行性<sup>[1]</sup>。

### 2.1 irRC 的评价参数

对于 irRC 而言,可测量的新发病灶被计入总肿瘤负荷并与基线肿瘤负荷进行比较,这一点与传统的 WHO 标准完全不同。此外,对肿瘤直径的测量从原先的每个器官 5 个可测量病灶增加到每个内脏器官 10 个病灶或 5 个皮肤病灶,将所有测量结果相加以获得患者总肿瘤负荷并进行比较。irRC 与传统 WHO 标准的区别详见表 1。

### 2.2 irRC 的效应评价

irRC 中的疗效评定是根据观察点比较总肿瘤负荷与基线肿瘤负荷增加或减少的程度,并通过间隔不少于 4 周的两个连续观察点进行重复确认来划分。具体分为以下四类:irCR——所有病变均完全消失;irPR——在连续的检测中,与基线肿瘤负荷相比降低大于或等于 50%;irSD——并不符合 irCR 和 irPR 的标准,并未出现 irPD;irPD——与基线肿瘤负荷相比增加大于或等于 25%。

表 1 irRC 与传统 WHO 标准的比较

项 目	WHO 标准	irRC
新发现可测量病灶 (如 $\geq 5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$ )	永远代表疾病进展(PD)	需要纳入总肿瘤负荷再评价是否是疾病进展
新发现不可测量病灶 (如 $\leq 5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$ )	永远代表疾病进展(PD)	不定义为疾病进展
CR	在间隔不少于 4 周的两次连续的观察点均证实所有病灶消失	在间隔不少于 4 周的两次连续的观察点均证实所有病灶消失
PR	在至少间隔 4 周的两次连续的观察点均证实所有可测量的病灶直径较基线下降 50% 及以上, 未见新发病灶或其他病变进展	在至少间隔 4 周的两次连续的观察点均证实总肿瘤负荷较基线肿瘤负荷下降 50% 及以上
SD	在两次连续的观察点检测到病灶直径较基线下降不足 50%, 或肿瘤直径增大不足 25%, 未见新发病灶或其他病变进展	在两次连续的观察点证实总肿瘤负荷较基线肿瘤负荷下降不足 50%, 或增加不足 25%
PD	在任一观察点检测到病灶直径较基线增加至少 25%, 和(或)出现新发病灶, 和(或)出现其他病变进展	在至少间隔 4 周的两次连续观察点的任一时间检测到总肿瘤负荷较基线肿瘤负荷增加至少 25%

### 2.3 irRC 的创新之处

irRC 的创新之处在于将可测量的新发病灶计入总肿瘤负荷中, 并且将其与基线肿瘤负荷进行比较。在此新规定下, 即使有新病变出现, 只要总肿瘤负荷并没有增加 25% 以上, 也可不认定为疾病进展。与化疗不同, 肿瘤免疫治疗后的短期肿瘤负荷增加不一定是由于肿瘤生长所导致的, 也可能是因为暂时的免疫细胞浸润, 而这种情况往往发生在出现明显的抗肿瘤效应之前。此外, 新病变的出现也可能来源于那些原先无法用影像学检测发现的微小肿瘤灶中大量 T 淋巴细胞浸润所导致的局部炎症反应。

根据 WHO 或 RECIST 标准, 在肿瘤治疗过程中一旦发生 PD 应立即停止治疗。而对于肿瘤免疫治疗而言, 如果肿瘤患者在初次评价时已达 irPD, 在病情没有急剧恶化的情况下仍需继续治疗并进行二次评价, 因为肿瘤很有可能在 irPD 确定后 4 周内开始缩小, 只有连续两次评价肿瘤负荷均有增加, 并且大于 25% 才被认定为 irPD。而对于那些肿瘤负荷下降缓慢, 虽然超过 25% 但不足 50% 的 irSD 患者, ir-

RC 认为他们同样属于临床获益人群。

## 3 irRC 在肿瘤免疫治疗研究中应用的实例

### 3.1 实例的研究目的

在一项应用 ipilimumab 治疗晚期黑素瘤的多中心 II 期临床试验中, 利用 irRC 对疗效进行了评价。CTLA-4 可以和共刺激分子 B7 结合从而抑制 T 细胞活化, 因此设计者推测阻断 CTLA-4 通路可以进一步提高肿瘤患者的免疫反应, 增加抗肿瘤效应 T 细胞的数量。该研究共对 487 名晚期黑素瘤患者应用 ipilimumab 进行 3 项多中心 II 期临床研究, 3 项研究的代号分别是 CAI84-008、CAI84-022 和 CAI84-007, 研究旨在评价单用 ipilimumab 在晚期黑素瘤患者中的治疗效果和患者耐受性<sup>[9]</sup>。

### 3.2 实例的治疗方案

首先对黑素瘤患者进行诱导治疗( ipilimumab 10 mg/kg, 3 周一疗程, 共进行 4 个疗程), 之后对符合条件的患者进行维持治疗( ipilimumab 10 mg/kg, 12 周一疗程, 从第 24 周开始)。评价指标包括总生存率( overall survival, OS)、1 年生存率和患者耐

受性等。首次评价在 12 周时进行。研究数据显示, 约 60% 的患者在第 22~24 周达到了 PR 或 CR。对在第 12 周之前已发生 PD 但并没有病情急剧恶化的患者, 继续 ipilimumab 治疗, 并检测机体抗肿瘤效果; 而对于在 12 周时发生 PD 且药物不能耐受的患者, 终止 ipilimumab 治疗。

### 3.3 实验的研究结果

Ⅱ期临床试验中大约 30% 的患者经 ipilimumab 治疗后的第 12 周时出现 CR、PR 或 SD。在研究中还发现, 一些患者在出现 SD 之后的较长时间内肿瘤负荷缓慢稳定地下降, 并不断进步至 PR 甚至 CR。更有甚者, 根据传统的 WHO 标准, 一些在第 12 周时出现 PD 的患者在未加用其他药物的情况下, 均出现了明显的抗肿瘤效应或 SD。所以, ipilimumab 发挥疗效通常在诱导期用药之后, 有些患者甚至出现在 PD 之后。因此, 研究人员通过汇总所有Ⅱ期临床试验数据, 总结出应用 ipilimumab 后的 4 种抗肿瘤反应类型: (1) 现有可测量病灶中出现抗肿瘤效应, 未见新病变; (2) SD, 部分患者可在随后出现缓慢而稳定的肿瘤负荷减低; (3) 在总的肿瘤负荷增加时出现抗肿瘤效应; (4) 在出现新病灶期间或以后有总肿瘤负荷的降低。其中前两种抗肿瘤反应类型已包括在传统 WHO 标准中, 而后两种则是在肿瘤免疫治疗的 irRC 新标准中出现的。

上述试验结果表明, 在 WHO 标准下 9.7% PD 患者在应用 ipilimumab 时可观察到明显的抗肿瘤效应, 提示对于那些早期总肿瘤负荷增加或出现新发病灶的肿瘤患者而言, 继续免疫治疗可产生明显的临床效果。这一结论明显不同于以前采用传统 WHO 标准的分析结果, 却与肿瘤免疫治疗的临床经验非常吻合, 这可能是由于传统 WHO 标准忽视了疾病进展肿瘤患者中某些数据, 低估了发生 PD 后再出现客观有效反应的可能性。这种情况在疗效快速的细胞毒性药物等常规化疗中很少见, 但在反应相对滞缓的肿瘤免疫治疗中却并不鲜见。该项多中心Ⅱ期临床试验的结果验证了在肿瘤免疫治疗中应用 irRC 的合理性和可行性。

## 4 小 结

总之, 对于像 ipilimumab 这样能够诱导肿瘤消退的免疫治疗药物, irRC 能够对临床免疫治疗的抗

肿瘤效应作出更加准确和客观的评价, 并且可以解释为什么经 WHO 标准认定为 PD 的患者能够长期生存。对于那些不能引起肿瘤明显缩小的肿瘤免疫治疗方案, irRC 能够帮助评价其早期疗效, 这与传统标准相比有一定的进步。但值得一提的是, irRC 标准尚不能全面概括所有的临床疗效类型, 对于 irSD 的定义以及其他免疫治疗有效的标志等仍需要进一步完善和开展更深入的研究。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Wolchok JD, Hoos A, O' Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15( 23 ): 7412-7420.
- [ 2 ] Hoos A, Parmiani G, Hege K, et al. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics [ J ]. *J Immunother*, 2007, 30( 1 ): 1-15.
- [ 3 ] Ribas A, Chmielowski B, Glaspy JA. Do we need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy [ J ]? *Clin Cancer Res*, 2009, 15( 23 ): 7116-7118.
- [ 4 ] van Baren N, Bonnet MC, Dréno B, et al. Tumoral and immunologic response after vaccination of melanoma patients with an ALVAC virus encoding MAGE antigens recognized by T cells [ J ]. *J Clin Oncol*, 2005, 23( 35 ): 9008-9021.
- [ 5 ] Kruit WH, van Ojik HH, Brichard VG, et al. Phase I/II study of subcutaneous and intradermal immunization with a recombinant MAGE-3 protein in patients with detectable metastatic melanoma [ J ]. *Int J Cancer*, 2005, 117( 4 ): 596-604.
- [ 6 ] Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: Clinical and immunological evidence from three patient cases [ J ]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58( 8 ): 1297-1306.
- [ 7 ] Ratain MJ, Eckhardt SG. Phase II studies of modern drugs directed against new targets: If you are fazed, too, then resist RECIST [ J ]. *J Clin Oncol*, 2004, 22( 22 ): 4442-4445.
- [ 8 ] Dougan M, Dranoff G. Immune therapy for cancer [ J ]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 83-117.
- [ 9 ] O' Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: A multicenter single-arm phase II study [ J ]. *Ann Oncol*, 2010, 21( 8 ): 1712-1717.

[ 收稿日期 ] 2011-05-22

[ 修回日期 ] 2011-06-10

[ 本文编辑 ] 王莹