

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.001

· 专家论坛 ·

## 实体肿瘤靶向药物疗效评价标准的现状和展望

董坚(昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院 肿瘤内科,昆明 650118)



**董坚** 肿瘤学教授,博士生导师。云南省中青年学术技术带头人,云南省突出贡献中青年专家,昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院副院长。云南省医学会肿瘤学分会主任委员,云南省抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会副主任委员,中华医学会肿瘤学分会全国委员,中国细胞生物学会全国委员,中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传专业学组副组长,云南省肿瘤诊疗质量控制中心专家委员会副主任委员,云南省医师协会肿瘤转化医学医师分会副主任委员,云南省细胞治疗技术转化医学重点实验室负责人。*Cancer Gen Ther, Eur J Med Res, Chin Bull, J Bio-Med Sci* 等杂志特约审稿人,《中国肿瘤生物治疗杂志》、《昆明医学院学报》和《西部医学》编委。主要从事肿瘤靶向和化学药物治疗,注重肿瘤生物治疗及干细胞技术临床转化研究。迄今已发表学术论文 119 篇,主持国家“863”一级子课题 1 项、国家自然科学基金 3 项、省级科技条件平台项目 1 项、省应用基础重点项目 2 项。获科研成果奖 7 项,其中省自然科学一等奖 1 项。获发明专利 4 项。E-mail: dongjian18@yahoo.com

**[摘要]** 近几年抗肿瘤靶向药物的研究取得了突破性的进展,基于基因水平的肿瘤分子诊断技术的发展及特异性靶向药物的应用,推动了癌症治疗进入精准医学新时代。传统的肿瘤治疗评价体系如 WHO 或 RECIST 标准不能准确地对靶向药物治疗进行疗效评价,无法准确地反映患者的生存获益,因此,探索并建立适用于肿瘤靶向药物的疗效评价标准迫在眉睫。本文将回顾抗肿瘤药物疗效评价标准发展历史,介绍针对各类肿瘤的不同靶向药物疗效评价标准的发展及演化历程,并重点介绍结合免疫指标评价的新标准,对该新标准的具体定义、指导原则和临床应用进行详细阐述。有理由相信,随着肿瘤靶向药物疗效评价体系的不断完善,会给个体化肿瘤治疗带来新的进展。

**[关键词]** 实体肿瘤;分子靶向药物;肿瘤免疫治疗;疗效评价标准

**[中图分类号]** R730.54; R979.1; R730.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2015)04-0413-07

## The efficacy evaluation criteria for targeted therapeutics in solid tumors: Current status and prospective

Dong jian ( Department of Internal Medicine-Oncology, Tumor Hospital of Yunnan Province & the 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, Yunnan, China )

**[Abstract]** In recent years, the breakthroughs of targeting agents for tumor therapies and personalized molecular diagnosis have prompted cancer treatment into the era of precision medicine. However, established assessment for solid tumors treatment such as the WHO or RECIST evaluation criteria could not reflex precisely the efficacy of the targeted therapeutics and the survival benefits they provided to patients. Therefore, it is extremely urgent to explore and establish a new response assessment criteria for targeted tumor therapeutics. This article reviewed the history of the efficacy assessment criteria for anti-tumor drugs and current opinions on the subject. I also introduced the evolution and development of evaluation criteria for various targeted therapeutics toward different tumors, and focused on the new criteria for evaluating immuno-related therapeutics. Finally, I discussed in detail the proposed evaluation criteria, its definition, guiding principle and clinical application. It is conceivable that the continuous improvements in evaluating targeted therapeutics for solid tumors

**[基金项目]** 国家高技术研究发展计划(863计划)资助项目(No. 2012AA02A204);国家自然科学基金(地区基金)资助项目(No. 81160245);云南省科学技术联合专项基金资助项目(No. 2011FB160)。Project supported by the National Program for High Technology Research and Development of China (863 Program) (No. 2012AA02A204), the National Natural Science Foundation of China (No. 81160245), and the Science and Technology Planning Project of Yunnan Province, China (No. 2011FB160)

**[优先发表]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20150728.1129.002.html>

will bring transformation to personalized cancer treatment.

[ **Key words** ] solid tumor; molecular target agent; tumor immunotherapy; response evaluation criteria

[ Chin J Cancer Biother, 2015, 22(4): 413-419 ]

靶向治疗药物是随着人类对恶性肿瘤发生、发展认识的深入而研发出的一类干预肿瘤细胞生长、代谢的具有生物学活性的制剂,与细胞毒类的化学药物不同,其本身无直接杀伤肿瘤细胞的效果,而是通过生物调节干预达到控制和诱导肿瘤细胞灭亡,具有高能效选择性杀伤肿瘤细胞,而对正常组织损伤小的特点。自第一个肿瘤靶向药物问世以来,它在延长肿瘤患者生存期、提高患者生活质量上显现出较好的效果。然而,由于生物调节干预的时间与空间的要求,使得现行的疗效评价体系不能客观地评价患者可能从靶向治疗中的获益。20年来,无论是对已经上市的还是处于临床研究中的靶向治疗药物,就其确切的疗效评价一直是全球医者和药物研发者关注和争论的焦点。本文根据该领域研究和进展的情况,对在经典和传统的WHO标准、RECIST标准基础上发展出的有一定靶向药物针对性的mRECIST标准、Choi标准、mChoi标准、SACT标准,以及免疫相关疗效评价标准irRC标准及irRECIST标准进行梳理和归纳总结,以期对关注者有帮助。

## 1 实体肿瘤传统疗效评价标准的发展概况

传统治疗手段(细胞毒性药物或其他操作)在实体肿瘤的治疗中扮演着重要的角色,实体肿瘤的疗效评价标准是临床治疗方案是否有效的判定依据,这些疗效评价标准为不同的干预性临床试验创造了可比条件。美国国家卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)早在上世纪60年代就组织专家制定了实体肿瘤临床试验的标准与规范,并提出以观察肿瘤的大小来作为治疗有无缓解疗效的依据。至上世纪70年代,随着影像学诊断技术的进步,许多研究者发现,将原有标准的测量方法应用于肿瘤疗效评估已经落后,因此,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于1979年召开了第二次国际性会议,针对癌症治疗疗效,归纳出全球一致性的评估规则:即WHO标准<sup>[1]</sup>。该标准以治疗前后肿瘤的双径乘积进行比较,其疗效分为四个等级,分别分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD),其中CR+PR为有效率(response rate, RR)。由于WHO标准在对于实体肿瘤相关治疗的疗效评价方面相对简单、客观、易行,

在上世纪末至本世纪初被各国普遍采用。

然而,随着螺旋CT、MRI以及PET/CT等新的评价方法的出现,WHO标准已跟不上时代的发展,同时,WHO标准对有些病灶疗效的评价模糊,特别是对一些肿瘤数目相对较多且直径较小的肿瘤病灶难以准确评价<sup>[2]</sup>。1999年,James等<sup>[3]</sup>结合Gurland及Johnson两人的研究<sup>[4]</sup>提出了以肿瘤最长径的长度代替面积来代表肿瘤大小的一维测量法(单径测量法),该研究团队认为,肿瘤长轴的直径与肿瘤细胞数量的变化关系比肿瘤双径乘积与肿瘤细胞数量的变化关系更为密切,而同时期及随后的一些研究也显示一维测量法方法对疗效判断更确切。在此基础上,2000年,美国和加拿大国立癌症研究所(NCI)、欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)提出了以单径测量的实体瘤疗效反应评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)<sup>[5]</sup>。RECIST标准保留了WHO标准中对肿瘤疗效的描述,以尽可能使以前的评定结果和新的判定标准的结果相对应。相比于WHO标准,RECIST标准对实体肿瘤疗效评估更实用,疗效评价更为全面、客观、准确,现已成为国际公认的实体瘤疗效评价标准。

RECIST标准一直持续使用至2009年,RECIST标准出现了1.1版,较前1.0版本的主要不同是:(1)减少每例患者和每个器官靶病灶数目的测量(分别将测量靶病灶数目由10个缩减到5个和由5个缩减到2个);(2)病理性淋巴结的测量(将测量靶淋巴结的长径改为短径,短径 $\geq 15$  mm被认为是转移性的);(3)澄清了小肿瘤负荷的PD(绝对增大需达5 mm)<sup>[6]</sup>。

## 2 实体肿瘤靶向药物疗效评价的特殊性

目前的实体肿瘤治疗,不管是处于临床试验研究阶段或是已经进行临床应用,RECIST标准扮演着无可代替的角色。但是,随着国内外对于肿瘤发生发展的分子机制的研究进展,恶性肿瘤的药物疗法已经发生了新变革,针对肿瘤不同分子靶点的靶向药物越来越广泛地应用于临床。与传统的化疗药物通过细胞毒作用抑制肿瘤细胞增殖不同,肿瘤的靶向药物是在细胞分子水平上,针对已经明确的致癌位点,设计主要针对肿瘤细胞内某一个蛋白质分子、一个核苷酸片段或者一个基因产物的抑制剂进行治

疗。与传统的化疗药物相比,分子靶向类药物可以高选择性地杀伤肿瘤细胞,对正常组织损伤减少,具有高效、低毒的特点。

传统治疗手段(手术、放化疗)强调的是杀灭肿瘤细胞,对其疗效评价主要是通过观察肿瘤退缩情况以判定肿瘤治疗的疗效。而肿瘤靶向药物是通过干扰肿瘤细胞分子的表达或血管生长,从而诱导肿瘤细胞逐渐凋亡、甚至向正常细胞行为方向改变而达到治疗效果,肿瘤细胞本身是否短时间内死亡并非首要问题。临床观察发现,许多靶向药物作用于肿瘤细胞后,影像学上可表现为坏死、密度降低而不会引起肿瘤大小的变化,而其他诸如抗血管生成的靶向药物,影像学上可表现为肿瘤的空洞化,肿瘤大小也没有改变。因此,照搬既往的肿瘤疗效评价标准并将其用于肿瘤靶向药物疗效评价往往导致对靶向药物疗效的低估。另外,有些极端的表现,譬如应用靶向药物后引起肿瘤内出血,其在影像学上的甚至表现为肿瘤体积的增大,如采用 RECIST 标准进行疗效评价可能反而误认为疾病进展,造成靶向药

物疗效的误判。因此,一味采用 RECIST 标准对于实体瘤依据影像学测量大小的疗效评判方法来评价靶向药物的疗效会导致疗效误判。

此外,将 RECIST 标准应用到靶向药物疗效评价中的一个重要缺陷在于:RECIST 标准本身无法准确地反映患者在生存方面的获益情况。传统治疗手段多采用高强度的治疗来争取肿瘤的退缩,治疗过程中常常伴随严重的不良反应,患者的生活质量严重下降。而接受靶向药物进行治疗后,大部分患者可在无严重毒副反应的基础上保持其疾病的长期稳定,获得长期带瘤生存,显著延长生存期并改善其生活质量。相比于传统治疗手段,应用靶向药物患者的实际生存获益显著增高。因此,通过单纯测量肿瘤大小的方法来评价分子靶向治疗的效果显然是不全面的。

与传统细胞毒性药物疗效相比,目前临床常用肿瘤靶向药物疗效的显现形式和其检测方法上有其明显的特点,见表 1。

表 1 传统细胞毒性药物与分子靶向药物疗效的比较

传统细胞毒性药物	分子靶向药物
(1) 客观有效率,尤其完全缓解率相对较高	客观有效率,尤其完全缓解率相对较低
(2) 疾病稳定率在不同患者之间存在差异	疾病稳定率相对较高
(3) 客观疗效显著,伴随严重不良反应	客观疗效及不良反应存在个体差异
(4) 显效相对较快	显效相对缓慢
(5) 影像学能满足疗效评估要求	影像学不能完全满足疗效评估
(6) 出现毒副作用概率大,严重者导致多器官功能障碍	毒副作用出现频率及严重程度相对较低
(7) 肿瘤退缩,患者生存时间有延长	可在未获得肿瘤客观缓解及无明显毒性反应的情况下延长总生存期,或延缓疾病进展时间

### 3 靶向药物疗效评价标准的发展概况

由于靶向药物在肿瘤疗效评价方面的特殊性,国内外研究者开始探索专门针对肿瘤靶向药物疗效评价标准,以期更为准确地评价各类肿瘤靶向药物疗效。近年来针对靶向药物治疗的各种标准纷纷出台,包括 mRECIST 标准、Choi 标准、mChoi 标准、SACT 标准等,此外还有免疫相关疗效评价标准,如 irRC 标准及 irRECIST 标准的推出。

#### 3.1 mRECIST 标准

在索拉菲尼治疗原发性肝癌的靶向治疗过程中,研究者发现,使用索拉菲尼后,患者的肿瘤出现

坏死,但是并不一定合并肿瘤的缩小,在患者肿瘤大小没有改变的情况下,患者的生存获得了改善。因此,2008 年,美国肝脏病研究协会(American Association for The study of Liver Diseases, AASLD)颁布了针对靶向治疗药物治疗肝癌的改良 RECIST 标准(modified RECIST, mRECIST)<sup>[7]</sup>。该标准提出在肝癌疗效评价时,采用增强扫描动态 CT 或 MRI 要避免坏死或液化区,测量其残存肿瘤,以显示造影剂摄取的病变范围或区域,即以动脉期强化的存活肿瘤(viable tumor)的变化来评估疗效,这一重大改进,对原发性肝癌这种较为特殊的肿瘤,提出了更为客观和真实的评价方法。新的 mRECIST 标准制定之

后,人们发现,该标准评价索拉菲尼治疗及动脉栓塞治疗原发性肝癌的疗效更加准确、更加科学,从远期疗效的观察上也提示,mRECIST标准能对生存期进行客观评判,能很好地预测预后。

2012年,欧洲 Edeline 等<sup>[8]</sup>回顾性比较 mRECIST 和 RECIST 评价晚期原发性肝癌患者接受索拉菲尼的疗效,结果显示大多数 RECIST 标准认定为 SD 的患者,在使用 mRECIST 标准重新评价后其预后截然不同,因此认为,对于原发性肝癌患者,应该用 mRECIST 标准评价治疗效果,尤其是在患者接受抗血管生成药物的疗效评价。同年,韩国 Shim 等<sup>[9]</sup>通过使用化疗栓塞治疗手段,对比 WHO、RECIST、EASL 及 mRECIST 标准对于原发性肝癌疗效的评价结果,研究结果提示,相较于传统的评价标准,mRECIST 标准在对患者的生存方面的预测结果令人满意。因此,目前在原发性肝癌的靶向药物疗效评价尤其是新药临床试验研究中,mRECIST 标准逐渐取代 RECIST 标准。自 2012 年以来,AASLD 和 EASL-EORTC 指南均推荐 mRECIST 用于评估原发性肝癌患者治疗效果。

### 3.2 Choi 标准

2007年,美国 MD Anderson 的影像学专家 Choi 等<sup>[10]</sup>分别用 CT 或 PET/CT 作为影像学评价疗效的工具,研究了用 RECIST 标准评价靶向药物治疗胃肠间质瘤的疗效一致性,提出了靶向药物治疗胃肠间质瘤的 Choi 疗效判断标准。该标准的疗效分为:完全缓解(CR):所有病灶消失,没有新病灶;部分缓解(PR):CT 显示目标病灶大小减少 $\geq 10\%$ ,或肿瘤 CT 值(HU)减少 $\geq 15\%$ ,没有新病灶;疾病稳定(SD):没有达到 CR,PR 或 PD 标准,没有因肿瘤进展引起的症状加重;疾病进展(PD):CT 显示目标病灶大小增加 $\geq 10\%$ 和肿瘤 CT 值(HU)不能满足 PR 标准,出现新病灶,瘤内出现新的结节,或瘤内存在的结节增大。由于该标准在一定程度上解决了 RECIST 疗效评价不准的问题,当时在胃肠间质瘤研究领域达成初步共识。随后,该标准在靶向药物特别是有关胃肠间质瘤的研究中获得越来越多应用。

虽然 Choi 标准在研究之初是为了评估胃肠间质瘤靶向药物疗效而发展起来的,但用 Choi 标准重新评估之前公布的索拉菲尼治疗肾细胞癌的临床试验数据表明,那些有效的患者也能得到生存期获益,由于索拉菲尼治疗伴随着广泛坏死,Choi 标准在索拉菲尼治疗期间确定转移性肾癌的 PD 可能更为有用。此外,2014年,Ronot 等<sup>[11]</sup>比较 RECIST、mRECIST 和 Choi 标准在索拉菲尼治疗晚期原发性肝癌

疗效评估中的作用,研究结果提示,Choi 标准认定为完全或部分缓解患者的 OS 优于疾病稳定和进展的患者。相似的情况也在肾癌治疗中发现,主要体现在生存期的差异,如在舒尼替尼治疗转移性肾癌的患者中,也发现了 Choi 疗效评价标准有益于早期识别可以从舒尼替尼的治疗中获益的患者,比 RECIST 标准对无进展生存(progression-free survival, PFS)和总生存(overall survival, OS)具有更好的预测价值<sup>[12]</sup>。

### 3.3 mChoi 标准

随着研究的深入,Choi 标准的基础上演化出了 mChoi 标准,mChoi 标准和 Choi 标准的主要不同是:PR 的评价需要满足最大径缩小 10% 且 CT 值下降 15%,即大小和功能的变化都要满足标准(而不是其中一项满足标准)才能判定为 PR。

2010年,Nathan 等<sup>[13]</sup>通过计算靶病变的大小和密度变化来比较 Choi 标准和 mChoi 标准,在这项研究中的 20 例患者中,根据 RECIST、Choi 和 mChoi 标准,达到 PR 者分别是 5、19 和 13 例,由于 mChoi 标准在 PR 的评价方面比 Choi 标准调高了分界点,研究结果也证实 mChoi 标准较 Choi 标准在 PR 评价方面更加准确。随后,2014年,Thian 等<sup>[14]</sup>结合在早期随访影像中肿瘤大小和密度衰减的同步变化,对应用舒尼替尼治疗转移性肾细胞癌患者的不同临床结果分别进行 mChoi、RECIST 1.1 版本及 Choi 三种标准进行比较,结果提示:与 RECIST 及 Choi 标准比较,mChoi 标准对舒尼替尼治疗转移性肾细胞癌患者进行疗效评价,其结果具有更好的相关性。

### 3.4 SACT 标准

在应用酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗转移性肾癌的过程中发现,应用 TKI 后肿瘤大小减少 $\geq 10\%$ 或 $\geq 15\%$ 不一定伴随着 PFS 的延长,而上述 Choi 标准及 mChoi 标准均不能准确对 TKI 的疗效进行准确评价,所以 SACT(size and attenuation on contrast-enhanced CT)标准被引入。与 Choi 标准和 mChoi 标准比较,SACT 标准评价疗效使用的是肿瘤密度绝对值的变化,而不是百分率的变化,因此,对 TKI 的疗效评价可能更有益。因为在低基线值的病变,早期达到 15% 的肿瘤密度的减小,并可能因此导致病变测量不准确。

2010年,Smith 等<sup>[15]</sup>根据肿瘤的大小和门静脉期 CT 增强图像上 HU 值的变化,提出了肾癌多靶点药物疗效评价的 SACT 标准。对于 SACT 标准,其有利的反应被定义为肿瘤大小减少 $\geq 20\%$ 或密度平均

减少  $\geq 40$  HU,至少有一个为非肺内靶病变;如果患者一半非肺内靶病变的肿瘤大小减少  $\geq 10\%$  和密度平均减少  $\geq 20$  HU,也被认为是有利的反应。而患者肿瘤大小增加  $\geq 20\%$  或发现新发病灶定义为不利的反应;在无增强的均匀低密度病变内发生新的增强或从中央坏死明显转变为肿瘤中心实体部分接近完全强化的情况下,也认为是不利的反应。但是,SACT 标准也存在一定的局限性:(1)SACT 标准没有考虑治疗转移性肿瘤的具体形态或结构的改变(如肿瘤的坏死);(2)SACT 标准的衰减测量涉及转移灶的三维立体评估,这需要应用专业的图像分析软件辅助完成。因此,应用该标准进行靶向药物疗效评价非常费时且需要耗费大量的人力,因此并不一定适合在临床大量推广使用。

### 3.5 NRC 标准

2011年,韩国 Lee 等<sup>[16]</sup>提出在使用了吉非替尼及厄洛替尼等靶向药物治疗非小细胞肺癌患者时,结合断层 CT 扫描技术采用 NRC 标准(new response criteria)能够准确反应目标病灶及其以外的新发病变形态特征,该评价标准较传统的 RESIST 标准对于病情评估更为准确,且可准确地对患者总生存时间进行判定。NSCLC 多靶点药物疗效评价的 NRC 标准包括:完全缓解(NRC-CR),部分缓解(NRC-PR),疾病稳定(NRC-SD),疾病进展(NRC-PD)。

### 3.6 irRC 标准

肿瘤免疫治疗对比细胞毒药物,最特殊之处在于免疫治疗作用有个免疫激活过程,需要一定时间才能够建立起免疫应答,进而转化成长期的临床效应,此为免疫治疗的延迟效应(delayed effect)。鉴于现有 WHO 或 RECIST 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,2009年,Wolchok 等<sup>[17]</sup>在 WHO 标准的基础上,提出免疫相关疗效评价标准(immune related response criteria, irRC),该标准的疗效与 RECIST 标准同样分为四级,包括 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%。irRC 标准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。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,irRC 标准认为他们同样属于临床获益人群。

2009年,由 Wolchok 等<sup>[17]</sup>开展的一项由 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 标准进行了疗效评价,并全面探讨了 irRC 标准的临床意义和可行性,同时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。2012年,irRC 标准被用于 ipilimumab 治疗非小细胞肺癌 II 期临床试验的反应率评估以及研究终点的评价<sup>[18]</sup>。2014年 ASCO 年会上报道的 I 期 KEYNOTE-001 研究<sup>[19]</sup>,对于 194 例复治的 NSCLC 患者接受 pembrolizumab 治疗且 PD-L1 阳性的初治 NSCLC 患者,pembrolizumab 作为一线治疗按照 RECIST 标准评估,ORR 可达到 26%、PFS 为 27 周,而按照 irRC 标准评估,ORR 可达 47%、PFS 为 37 周。2014年,Nishino 等<sup>[20]</sup>提出假设,认为 irRC 标准也能够像 RECIST 1.1 标准那样应用在减少目标病灶后(减少每例患者和每个器官靶病灶数目),其疗效评价同样有效。该研究在 ipilimumab 治疗黑素瘤的两个 II 期临床试验共计 90 例患者中评估在单个器官内的 2 个目标病灶及全身 5 个目标病灶使用 irRC 标准进行疗效评价,研究结果证实在减少目标病灶的情况下,irRC 标准对靶向药物疗效评价同样适用。该研究进一步验证了 irRC 标准的合理性和可行性,研究结果认为,irRC 标准能对肿瘤免疫治疗效果做出更加准确和客观的评价。

但是,随着 irRC 标准的逐渐被认知和推广,研究者也同样发现其在某些类型肿瘤靶向治疗疗效评价方面的局限性,例如,irRC 标准对于神经肿瘤靶向疗效的评价存在一定的偏差<sup>[21]</sup>。因此,irRC 标准尚不能全面概括所有的肿瘤临床疗效类型,对于 irSD 的定义仍需要进一步完善。

### 3.7 irRECIST 标准

针对上述各种肿瘤的靶向药物疗效的评价,这些新标准的提出者都提到 RECIST 标准在分子靶向时代已凸现其不足,因此才有各种各样的修订标准出台,但是,对每种肿瘤都定义各自的疗效评价标准显然也是不适宜的。2014年的 ESMO 大会上,靶向药物疗效评价的 irRECIST 标准<sup>[22]</sup>被首次提出,该标准认为,之前的 irRC 标准在某些方面的表述仍可能存在一定的歧义或模棱两可,而 irRECIST 标准是

基于 WHO 标准、irRC 标准、Nishino 等<sup>[23]</sup>的研究以及 2013 年以前所有靶向药物评价方面的最新进展修订而成,是针对实体肿瘤分子靶向药物疗效评价的一个综合的改良标准。目前最新的版本是 irRECIST1.0,推荐在各类实体肿瘤进行靶向治疗时应用该标准进行疗效评估。irRECIST 标准与 irRC 标准的主要差异是提出 3 个新的疗效定义:(1)irNN,基线水平无目标病灶被证实,且随访时该例患者不适用与 irCR 或 irPD 评价;(2)irNE,适用于某些数据不充分的患者;(3)irND,在辅助治疗中无新发病灶被检查出。目前应用 irRECIST 标准进行疗效评价的相关临床试验有 9 个注册项目,其中 4 个处于试验研究阶段,其余 5 个项目还处于患者招募阶段。

#### 4 靶向药物生存获益的评价指标

目前,对于晚期肿瘤治疗的总体目标是提高生活质量、延长患者寿命。相比于传统治疗手段,晚期癌症患者接受靶向治疗后,大部分患者可在无严重毒副作用基础上保持其疾病的长期稳定,长期带瘤生存,生存期显著延长,生活质量得以改善。因此,目前普遍认为,应用靶向药物患者的实际生存获益明显优于传统治疗手段。目前,可用于靶向药物应用后患者生存获益的评价标准主要为生活质量评价以及患者临床受益两方面。

##### 4.1 生活质量(quality of life, QOL)评价

生活质量,是一个建立在一定的文化体系之上的,以健康概念为基础,包括躯体技能状态、精神心理活动、社会功能、健康感觉以及疾病相应的自觉症状等的多维概念<sup>[24]</sup>。

在靶向药物出现之前,传统治疗手段都因合并严重的毒副作用而对患者的生活质量产生极大的影响,部分患者因为无法耐受毒副作用而拒绝治疗。而随着靶向药物在临床上的推广应用,晚期癌症患者的生活质量获得了很大的提高。这类患者得以长期带病生存,保持良好的生活质量。随着“以人为本”的治疗理念的推广,QOL 评价被广泛应用于临床治疗决策、治疗效果评价、疾病严重程度评定、肿瘤靶向药物效应评价等方面,已成为肿瘤治疗研究终点之一<sup>[25]</sup>。

##### 4.2 临床受益反应(clinical benefit response, CBR)

对于一些 CT 等影像学往往难以精确分辨和客观测量肿瘤大小,而且症状缓解和体力状况改善的疗效预示价值明显优于客观肿瘤消退, CBR 已取代肿瘤大小成为主要的肿瘤疗效评价指标<sup>[26-27]</sup>。 CBR 包括: Karnofsky 体力状况(Karnofsky performance

status, KPS)评分,疼痛以及体质量指标。

KPS 评分为 CBR 主要指标,每周 1 次,分为阳性改善、阴性改善和稳定三级。若体力状况异常(KPS 评分 50~70 分)患者治疗后较基线改善 $\geq 20$ 分,并维持 $\geq 4$ 周定为阳性改善。疼痛包括疼痛程度和止痛药使用量,为 CBR 另一主要指标,治疗前稳定期疼痛定为基线,分为阳性改善、阴性改善和稳定三级。若疼痛改善和麻醉药使用减少较基线改善 $\geq 50\%$ ,并维持 $\geq 4$ 周定为阳性改善。体质量是构成 CBR 的次要指标。排除水肿或体腔积液后,若患者体质量较基线增加 $\geq 7\%$ ,并维持 $\geq 4$ 周定为阳性改善,其他结果定为非阳性改善。以上三种指标中至少有 1 项阳性改善,且维持 $\geq 4$ 周,而无阴性改善指标时才定为 CBR 整体改善(overall clinical benefit response);两项主要指标均为“稳定”,只有补评的体质量指标为阳性改善时才定为 CBR 整体改善;3 项中只要有 1 项为阴性改善定为 CBR 阴性改善。

#### 5 展望

靶向治疗的最终目标是只杀伤肿瘤细胞而对正常细胞、组织无影响,这是肿瘤治疗的最高境界。肿瘤的发生与基因突变的关系已是共识,通过基因测序的方法找到癌症患者基因突变的靶标,再辅以有针对性的靶向药物进行“精确打击”,然后通过疗效监控标志物精准跟踪治疗效果,以便随时调整治疗方案,这就是现在典型的精准医疗治疗肿瘤的全过程。靶向治疗药物是精准治疗的发展方向,目前,处于临床 I、II、III 期研究的靶向药物近千种。同传统化疗药物一样,不同靶向药物的疗效需要客观的评价标准对其进行疗效的判定,而要达到个体化的治疗需要大量的临床试验数据为支撑的循证医学证据。目前的循证医学数据提示:肿瘤靶向治疗药物的评价将会在 RECIST 标准基础上,结合个体免疫指标、患者生活质量、不同疾病分期的治疗目的等进行综合判定,以望最大程度地符合个体化和精准医疗的要求。增强机体免疫细胞识别杀伤肿瘤的靶向治疗药物 PD1/PDL1、CTLA4 在血液系统肿瘤治疗方面的优秀表现,使我们有理由相信肿瘤患者免疫状态评价体系的建立是刻不容缓的医学发展速度的要求。靶向治疗药物的临床疗效评价是从事此领域研究的学者们必须面对的一个新课题,科学评价体系的建立对于肿瘤靶向治疗的发展和临床应用具有重要的意义。

#### [参考文献]

- [1] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of

- cancer treatment [ J ]. *Cancer*, 1981, 47( 1 ): 207-214.
- [ 2 ] Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, et al. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen [ J ]. *Cancer*, 1993, 71( 9 ): 2782-2790.
- [ 3 ] James K, Eisenhauer E, Christian M, et al. Measuring response in solid tumors: Unidimensional versus bidimensional measurement [ J ]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91( 6 ): 523-528.
- [ 4 ] Gurland J, Johnson RO. Case for using only maximum diameter in measuring tumors [ J ]. *Cancer Chemother Rep*, 1966, 50( 3 ): 119-124.
- [ 5 ] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada [ J ]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92( 3 ): 205-216.
- [ 6 ] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline ( version 1.1 ) [ J ]. *Eur J Cancer*, 2009, 45( 2 ): 228-247.
- [ 7 ] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST ( mRECIST ) assessment for hepatocellular carcinoma [ J ]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30( 1 ): 52-60.
- [ 8 ] Edeline J, Boucher E, Rolland Y, et al. Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors ( RECIST ) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma [ J ]. *Cancer*, 2012, 118( 1 ): 147-156.
- [ 9 ] Shim JH, Lee HC, Kim SO, et al. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models [ J ]. *Radiology*, 2012, 262( 2 ): 708-718.
- [ 10 ] Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: Proposal of new computed tomography response criteria [ J ]. *J Clin Oncol*, 2007, 25( 13 ): 1753-1759.
- [ 11 ] Ronot M, Bouattour M, Wassermann J, et al. Alternative response criteria ( Choi, European association for the study of the liver, and modified response evaluation criteria in solid tumors [ RECIST ] ) Versus RECIST 1.1 in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib [ J ]. *Oncologist*, 2014, 19( 4 ): 394-402.
- [ 12 ] van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, et al. Choi response criteria for early prediction of clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib [ J ]. *Br J Cancer*, 2010, 102( 5 ): 803-809.
- [ 13 ] Nathan PD, Vinayan A, Stott D, et al. CT response assessment combining reduction in both size and arterial phase density correlates with time to progression in metastatic renal cancer patients treated with targeted therapies [ J ]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9( 1 ): 15-19.
- [ 14 ] Thian Y, Gutzeit A, Koh DM, et al. Revised Choi imaging criteria correlate with clinical outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib [ J ]. *Radiology*, 2014, 273( 2 ): 452-461.
- [ 15 ] Smith AD, Lieber ML, Shah SN. Assessing tumor response and detecting recurrence in metastatic renal cell carcinoma on targeted therapy: Importance of size and attenuation on contrast-enhanced CT [ J ]. *Am J Roentgenol*, 2010, 194( 1 ): 157-165.
- [ 16 ] Lee HY, Lee KS, Ahn MJ, et al. New CT response criteria in non-small cell lung cancer: Proposal and application in EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy [ J ]. *Lung Cancer*, 2011, 73( 1 ): 63-69.
- [ 17 ] 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.
- [ 18 ] Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage III B/IV non-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study [ J ]. *J Clin Oncol*, 2012, 30( 17 ): 2046-2054.
- [ 19 ] Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab ( anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538 ) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer [ J ]. *J Clin Oncol*, 2015, 33( 18 ): 2004-2012.
- [ 20 ] Nishino M, Gargano M, Suda M, et al. Optimizing immune-related tumor response assessment: Does reducing the number of lesions impact response assessment in melanoma patients treated with ipilimumab? [ J ]. *J Immunother Cancer*, 2014, 2: 17.
- [ 21 ] Okada H, Pollack IF. Do we need novel radiologic response criteria for brain tumor immunotherapy? [ J ]. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11( 5 ): 619-622.
- [ 22 ] Bohnsack O, Ludajic K. Adaptation of the immune-related response criteria: irRECIST [ J ]. *ESMO*, 2014 Abstract 4958.
- [ 23 ] Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: Immune-related response criteria using unidimensional measurements [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19( 14 ): 3936-3943.
- [ 24 ] The World Health Organization. Study protocol for the World Health Organization project to develop a quality of life assessment instrument ( WHOQOL ) [ J ]. *Qual Life Res*, 1993, 2( 2 ): 153-159.
- [ 25 ] Yellen SB, Cella DF. Someone to live for: Social well-being, parenthood status, and decision-making in oncology [ J ]. *J Clin Oncol*, 1995, 13( 5 ): 1255-1264.
- [ 26 ] Okada S. Evaluation of therapeutic effect of chemotherapy with reference to clinical benefit response [ J ]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2000, 27( 5 ): 696-701.
- [ 27 ] Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial [ J ]. *J Clin Oncol*, 1997, 15( 6 ): 2403-2413.

[ 收稿日期 ] 2015 - 07 - 10

[ 修回日期 ] 2015 - 07 - 15

[ 本文编辑 ] 黄静怡