

靶向时代药物疗效评价的思考

吴一龙

(广东省人民医院肿瘤中心、广东省医学科学院、广东省肺癌研究所, 广州 510080)

[关键词] 实体瘤疗效评价标准; 靶向药物; 循证医学

[中图分类号] R730

[文献标识码] A

DOI:10.3969/j.issn.1671-5144.2013.01.001

Drug Response Effect Evaluation in Targeted Era // WU Yi-long

Key words: response evaluation criteria in solid tumors (RECIST); target agents; evidence-based medicine

Author's address: Cancer Center, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou 510080, China

RECIST的全称是 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, 中文称为实体瘤疗效评价标准。在目前的癌症治疗中, 不管是临床试验还是临床实践, 在实体瘤的疗效评价中, RECIST 扮演着无可代替的作用。但是, 随着肿瘤分子生物学的进展, 基于特定基因改变的分子靶向治疗, 将传统化疗细胞毒药物对癌细胞的杀灭变为靶向癌细胞信号系统的细胞稳定, 这就给药物的疗效评价带来新的挑战。本文将回顾抗肿瘤药物疗效评价的历史、目前的争论和未来可能的发展方向。

1 历史回顾

对实体肿瘤的疗效评价, 最先起源于世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的行动。1979 年, WHO 制定了基于影像学变化的实体瘤疗效评价标准, 首次提出了疗效判定的四个等级: 完全缓解(complete response, CR), 部分缓解(partial response, PR), 疾病稳定(stable disease,

SD), 疾病进展(progressive disease, PD)^[1]。当然, 最先的标准肯定是最不完善的, 于是, 2000 年由欧洲肿瘤研究和治疗组织(the European Organization for Research and Treatment in Oncology)、美国国立癌症研究所(the National Cancer Institute of the United States)和加拿大国立癌症研究所(the National Cancer Institute of Canada)联手对 WHO 标准进行修订, 保留了疗效的四个等级和影像学评价的原则, 细化了各个标准的含义, 从而推出了 RECIST 1.0 标准, 2009 年修订为大家目前使用的 RECIST 1.1 版本^[2-3]。无可否认, 在以细胞毒化疗药物为主的时代, RECIST 扮演着极为重要的角色, 几乎是现代所有癌症临床试验的疗效判断标准, 也是美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)用于药物临床研究中评价药物疗效的一个重要指标, 甚至可以说是金科玉律, 稍一违反, 便是格杀勿论。试举一例, 标准规定, 如果肿瘤直径比原来增加超过 20%, 便判断为疾病进展, 是研究药物无效或失效的标准。

2 争 议

随着时代的进步, 恶性肿瘤的治疗也在不断地进步, 尤其是治疗手段的不断推陈出新, 让人眼花缭乱, 这当然也影响到肿瘤疗效评价的问题。其中重要的是, 过去对晚期肿瘤的疗效评判标准, 是建立在单一的细胞毒药物对肿瘤细胞杀灭基础上的, 肿瘤的体积和生存预后紧密相关, 因此, 肿瘤的大小就显得极为重要。但今天的靶向药物, 多数的作用体现在干扰癌细胞的信号通路从而抑制肿瘤细胞的生长, 肿瘤细胞是否死亡并非重要, 对整个肿瘤而言, 其表现可能就是一个肿瘤大小的稳定、无变化。这样, 依据影像学测量大小的疗效评判方法, 对这种稳定肿瘤细胞为主的药物, 就显得力有不逮了。临床观察发现, 许多靶向药物作用于

[作者简介] 吴一龙(1956-), 男, 广东汕头人, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为肺癌的多学科综合治疗及临床循证医学理论。E-mail: syyilwu@live.cn

肿瘤细胞后,影像学上表现为坏死、密度变淡而没有肿瘤大小的变化,而抗血管生成的药物,影像学上又可表现为肿瘤的空洞化,肿瘤直径也没有改变,这些情况往往导致对疗效评价的低估。另外,有些极端的表现譬如肿瘤内出血,其影像学甚至表现为肿瘤体积的增大,用 RECIST 评价,可能误为疾病进展。

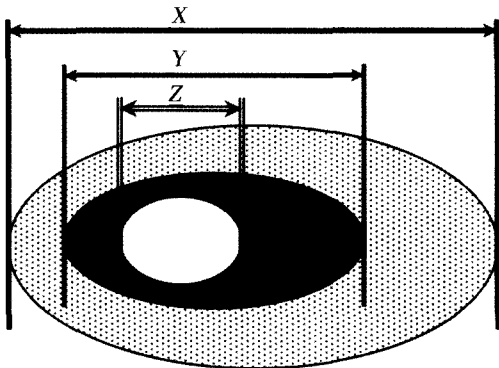
美国 MD Anderson 的影像学专家 Choi 等分别用 CT 或 PET/CT 作为影像学评价疗效的工具,研究了用 RECIST 评价靶向药物治疗胃肠间质瘤的疗效一致性,提出了靶向药物治疗胃肠间质瘤的 CHOI 疗效判断标准,见表 1^[4]。

表 1 CHOI 疗效判断标准

疗效	定义
完全缓解(CR)	所有病灶消失; 没有新病灶。
部分缓解(PR)	CT 显示病变大小减少 $\geq 10\%$,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 显示病变大小增加 $\geq 10\%$ 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。

CHOI 标准目前在靶向药物特别是有关胃肠间质瘤的研究中有越来越多应用的趋向,但尚未

得到官方的确认,因此其推广受到较大的限制。
Lee 等则针对抗血管生成治疗后出现的肿瘤内空腔现象,提出了修改的 RECIST 测量方法,见图 1^[5]。



X: 肿瘤总长径(RECIST 测量方法),包括磨砂玻璃样改变、实性组分(Y)和空腔组分(Z); Lee 氏测量法:肿瘤长径为 CT 纵隔窗下的实体组分(Y),如果出现空腔,肿瘤最长径为 Y-Z。

图 1 磨砂玻璃样改变和瘤内空腔的测量方法

2010 年,美国的 Smith 等根据肿瘤的大小和门静脉期 CT 增强图像上 HU 值的变化,提出了肾透明细胞癌多靶点药物疗效评价的 SACT (size and attenuation on contrast-enhanced CT) 标准,之后进一步修改为 MASS(morphology, attenuation, size, and structure)标准。该标准一改 RECIST 的疗效四分法,将疗效三分为有效(favorable response)、稳定(indeterminate response) 和 无效(unfavorable response),见表 2^[6]。

表 2 MASS 疗效三分法

疗效	标准
有效(favorable response)	没有出现新病变,同时具有下列任一点: (1)肿瘤直径 $\geq 20\%$; (2)一个或多个主要实性增强病变伴明显的中央坏死或明显的密度降低 ^b (≥ 40 HU)。
稳定(indeterminate response)	不能满足有效或无效的标准。
无效(unfavorable response)	具有下列任一点: (1)在没有明显的坏死情况下肿瘤直径增加 $\geq 20\%$; (2)新的转移灶,明显的中央填充 ^c ,或以前的均质低密度非增强肿块出现新的增强。

a: 肿瘤直径指的是根据 RECIST 标准靶病灶最长径的总和,脑转移病灶不包括在 MASS 标准中; b: 明显的中央坏死定义为经过治疗后一个主要的实性增强肿块 50%以上的中央区域变为水样密度(坏死);明显密度降低定义为在感兴趣区域影像学上一个肿块全部或接近全部的 CT 值减少 ≥ 40 HU,治疗前 CT 显示薄壁的肺病变和明显的囊性或坏死病变不列入这种评价; c: 明显的中央填充定义为从明显的中央坏死变为瘤内中央区完全或接近完全的增强。

尽管上述新标准的提出者都提到 RECIST 标准仍是目前的药物包括靶向药物疗效评价的金标准,无可否认的是,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,但每个肿瘤都来定义各自的疗效评价标准显然也是不适宜的。因而,需要结合目前影像学方面的进展,制定出适合绝大部分实体瘤的疗效评价标准。

3 症状的重要性

在 RECIST 标准及随后的各种修订标准中,大部分没有涉及到患者的主观症状。但在 CHOI 标准中首次有了症状评价,SD 的标准之一是症状没有恶化。目前大家公认,晚期肿瘤治疗的总体目标,为提高生存质量、延长患者寿命。生存质量的一个重要标准,就是症状的控制是否有效。由此带出来的一个问题是:如果是没有症状的晚期肿瘤,治疗的介入时机如何界定?要回答这一问题,必须回答靶向药物在有症状和无症状、肿瘤负荷大或小之间是否存在疗效或生存期的不同,但这一方面的数据、证据极为贫乏。2012 年 Yang 等建立的非小细胞肺癌靶向药物耐药模型,将肺癌相关症状的变化列为模型判断标准之一^[7]。他们将肺癌相关的 5 大症状咳嗽、血痰、胸痛、气促、发热和转移病变引起的相关症状量化为无症状、治疗前后症状稳定和原有症状恶化或出现新症状 3 个等级,只有症状变化的,才会影响到生存期,这提示症状的变化应考虑到新的疗效判断标准中,问题是,症状属于主观感觉,如何做到量化和可重复性是一大难点,将目前评价肿瘤患者生活质量的“患者自我报到系统”引入标准中,应是可行的方法,但仍需做许多工作才能最后确定其可行性。

4 结 语

分子靶向时代新靶向药物的出现,挑战了目前的 RECIST 疗效评价系统,如何将影像学包括增强 CT、增强 MRI 或 PET/CT 功能影像学的发现和

症状评分结合到新的疗效评价系统中以建立一个广适性的疗效评定标准,应是实现个体化肿瘤学的近期重要工作之一。

[参 考 文 献]

- [1] Miller A, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment [J]. *Cancer*, 1981, 47(1):207-214.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Smith AD, Shah SN, Rini BI, et al. Morphology, attenuation, size, and structure (MASS) criteria: Assessing response and predicting clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma on antiangiogenic targeted therapy[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194(6):1470-1478.
- [7] Yang JJ, Chen HJ, Yan HH, et al. Clinical modes of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2013, 79(1):33-39.

[收稿日期] 2013-02-13

《循证医学》杂志开通 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统的通知

为了进一步提高办刊质量和水平,方便作者投稿和跟踪审稿进度,让编委和审稿人规范且更轻松地完成审稿工作,《循证医学》杂志于 2011 年 2 月 1 日起采用汤森路透集团的 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

汤森路透是全球领先的专业信息和在线工作流平台提供商,是科学引文索引(SCI)的出版者。ScholarOne Manuscripts 是汤森路透集团的旗舰产品,是世界领先的在线投审稿系统。在这个系统中作者可以方便地在线投稿、随时在线查询审稿进度、方便获得审稿意见反馈;流畅规范的审稿流程管理和 Web of Science 智能信息支持,能提高审稿速度和质量。历经 10 多年的创新和升级, ScholarOne

Manuscripts 代表着全球科技期刊在线投审稿的最佳实践。目前 ScholarOne Manuscripts 在全球拥有 1 300 多万用户,被全球 3 000 多种期刊和图书采用。

本刊基于 ScholarOne Manuscripts 的投审稿系统现已正式开通,从 2011 年 2 月 1 日开始,请作者直接登录 <http://mc03.manuscriptcentral.com/jebm> 注册账号提交稿件,或登录本刊网站 <http://www.jebm.cn>,按网站提示操作。

如有不明之处,请联系《循证医学》编辑部,电话:020-83844620,020-83827812-51482, E-mail: zyyzzz@163.net。

循证医学编辑部