

肿瘤化疗新的疗效评价标准

中国医学科学院肿瘤医院

冯奉仪

实体瘤的疗效评价标准

(**RECIST**)

背景

1979年WHO标准 (双径测量) 存在如下问题:

- 没有区分可评价和可测量病灶
- 没有明确规定最小病灶的大小及病灶的数量
- 没有明确PD是涉及单病灶还是全部肿瘤 (可测量肿瘤病灶的总和)
- CT、MRI等新的诊断病变范围的影像学方法广泛应用
- 多年来造成各研究组之间疗效评价存在差异难以比较导致不正确的结论

背景

- 1994年起EORTC、美国NCI和加拿大NCI在回顾WHO标准基础上，进行了多次的讨论交流。
- 1998年取得一致意见：RECIST采用单径测量代替双径测量，但保留WHO标准中的CR、PR、SD、PD。
- 1999年在ASCO和JNCI上发表

抗癌药物疗效评价目的

- II期结果决定是否值得进一步研究
- III期的最终研究目标(end point)应包括：
 - TTD (time to death、到死亡时间)
 - TTP (time to progression、到进展时间)
 - ST (survival time、生存时间)
 - PFS (progression-free survival、无进展生存)
 - QOL (quality of life、生存质量)
- 疗效是决定病人继续治疗和研究项目是否继续进行的依据

肿瘤病灶基线

- 可测量病灶(至少有1个): 直径 $\geq 20\text{mm}$ 或螺旋CT $\geq 10\text{mm}$ 。
- 不可测量病灶: 所有直径 $< 20\text{mm}$ 或螺旋CT $< 10\text{mm}$ 病灶、骨病灶、脑膜病变、腹水、胸水、心包积液、炎症乳癌、皮肤或肺的癌性淋巴管炎、影像学不能确诊和随诊的腹部肿块和囊性病灶。

肿瘤病灶基线估价

- 可测量的目标病灶：应代表所有累及器官，每个脏器最多5个，全部病灶最多10个。
- 所有目标病灶长度的总和作为有效缓解的基线。
- 非目标病灶：存在或消失

测量方法

- 可扪及的LN、皮肤结节 (有标尺的彩照)。
- 胸X片：清晰明确病灶
- CT或MRI：胸腹盆腔用 $\leq 10\text{mm}$ ，螺旋CT用5mm层面连续扫描
- 超声检查：仅用于测量表浅病灶或确认临床查体表浅病灶的消失。
- 内窥镜和腹腔镜：用于证实病理CR。
- 肿瘤标志物：CR需全部恢复正常。
- 细胞学和病理组织学：可鉴别CR或PR，残存的良恶性病变，任何渗出液定性。

缓解标准

- 目标病灶

CR: 所有目标病灶消失

PR: 基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$

PD: 基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现
新病灶

SD: 缩小未达PR或增加未到PD

- 非目标病灶

CR: 所有病灶消失和肿瘤标志物正常

SD: 1个或多个病灶和/或标志物异常

PD: 1个多个新病灶或/和非目标病灶进展

确认

- 肿瘤评价频率：每2周期(6~8周)
- 在首次评价CR、PR者至少4周后复核
- SD者疗后6~8周至少有1次SD
- 缓解期：从首次评价CR、PR到首次复发或进展的时间
- 稳定期：从治疗开始到进展的时间
- 独立专家委员会

总疗效评价

目标病灶	非目标病灶	新病灶	总疗效
CR	CR	无	CR
CR	未达CR/SD	无	PR
PR	无PD	无	PR
SD	无PD	无	SD
PD	任何	有/无	PD
任何	PD	有/无	PD
任何	任何	有	PD

WHO与RECIST疗效评价标准比较

疗效

WHO

RECIST

(两个最大垂直径乘积变化) (最长径总和变化)

CR

全部病灶消失维持4周

全部病灶消失维持4周

PR

缩小 $\geq 50\%$ 维持4周

缩小 $\geq 30\%$ 维持4周

SD

非PR/PD

非PR/PD

PD

增加 $\geq 25\%$

增加 $\geq 20\%$

病灶增加前非CR/PR/SD

病灶增加前非CR/PR/SD

Relationship between change in diameter, product, and volume

	Diameter, $2r$	Product, $(2r)^2$	Volume, $4/3\pi r^3$
RR	Decrease	Decrease	Decrease
	30%	50%	65%
	50%	75%	87%
PD	Increase	Increase	Increase
	12%	25%	40%
	20%	44%	73%
	25%	56%	95%
	30%	69%	120%

Comparison of RECIST and WHO criteria in the same patients recruited in 14 different trials

Tumor site/type	Criteria	No. Of patients evaluated	Response				PD rate
			CR	PR	SD	PD RR	
Breast	WHO	48	4	22		54%	
	RECIST	48	4	22		54%	
Breast	WHO	172	4	36		23%	
	RECIST	172	4	40		26%	
Brain	WHO	31	12	10		71%	
	RECIST	31	12	10		71%	
Melanoma	WHO	190	9	37		24%	
	RECIST	190	9	34		23%	

Comparison of RECIST and WHO criteria in the same patients recruited in 14 different trials

Tumor site/type	Criteria	No. Of patients evaluated	Response				PD rate
			CR	PR	SD	PD RR	
Breast	WHO	531	50	102		29%	
	RECIST	531	50	108		30%	
Colon	WHO	1096	12	137		14%	
	RECIST	1096	12	133		13%	
Lung	WHO	1197	60	317		32%	
	RECIST	1197	60	318		32%	
Ovary	WHO	554	24	108		24%	
	RECIST	554	24	105		23%	

Comparison of RECIST and WHO criteria in the same patients recruited in 14 different trials

Tumor site/type	Criteria	No. Of patients evaluated	Response					
			CR	PR	SD	PD	RR	PD rate
Lung	WHO	24	0	4	16	4	17%	17%
	RECIST	24	0	4	19	1	17%	4%
Colon	WHO	31	1	6	15	9	23%	29%
	RECIST	31	1	5	16	9	21%	29%
Sarcoma	WHO	28	1	4	13	10	18%	36%
	RECIST	28	1	5	17	5	21%	18%
Ovary	WHO	45	0	7	19	19	16%	42%
	RESIST	45	0	6	21	18	13%	40%

Comparison of RECIST and WHO criteria in the same patients recruited in 14 different trials

Tumor site/type	Criteria	No. Of patients		Response				
		evaluated	CR	PR	SD	PD	RR	PD rate
Breast	WHO	306	18	114	117	57	43%	19%
	RECIST	306	18	108	124	56	41%	18%
Breast	WHO	360	10	73	135	142	23%	39%
	RECIST	361	10	70	139	142	22%	39%
Total(all studies where tumor response was evaluated)	WHO	4613	205	977				25.6%
	RECIST	4614	205	968				25.4%
Total(all studies where PD as well as CR+PR were evaluated)	WHO	794			315	241		30.3%
	RECIST	795			336	231		29%

Proportions of patients with PD by different assessment methods

	No. Of patients	%
Total No. PD	234	100
PD by appearance of new lesions	118	50
PD by increase in pre-existing measurable disease	116	50
Same date of PD by WHO And RECIST criteria	215	91.9
Different date of PD	19	8.1
Earlier PD with WHO	17	7.3
Earlier PD with RECIST	2	0.9

NHL疗效评价标准

背景

- 借用实体瘤的疗效评价标准
- 各NHL研究组有各自的疗效评价标准
- 各研究组间无法具有可比性
- 1987年Dixon提出NHL要用临床,实验室,影像学研究统一疗效评价标准
- 1998年取得共识, NHL疗效评价标准包括疗后CT扫描正常LN长径可达1.5cm, 并提出了CR/CR_U(unconfirmed/uncertain)的概念

诊断,分期,重新分期

- 完整LN活检
- 双侧髂骨多部位活检有助于正确的骨髓评估
- 正常LN标准为 $\leq 1.5\text{cm}$
- 采用 CR_U (可能CR)表示腹部或纵隔肿块缩小 $>50\%$ 并稳定 >2 月,同时无其它可测量病变可评价为CR

NHL疗效评价标准

疗效	物理检查	淋巴结	淋巴结肿块	骨髓
CR	正常	正常	正常	正常
CR _U	正常	正常	正常	不确定
	正常	正常	缩小>75%	正常或不确定
PR	正常	正常	正常	阳性
	正常	缩小≥50%	缩小≥50%	无关
	肝/脾缩小	缩小≥50%	缩小≥50%	无关
Relapse	肝/脾增大	新病变或	新病变或	再发
/PD	新病变	增大	增大	

End point

- EFS: 无事件生存(event-free survival)
- TTF: 到治疗失败时间(time to treatment failure)
- PFS: 无进展生存(progression-free survival)
- TTP: 到进展时间(time to progression)
- OS: 总生存(overall survival)
- RR: 有效率(response rate)
- RD: 有效期(response duration)
- DFS: 无病生存(disease-free survival)
- TTT: 到下次治疗时间(time to next treatment)
- CSD: 疾病相关死亡(cause-specific death)

临床试验end points

目的	疗效范畴	定义	测量点
OS	所有病人	任何原因死亡	进入试验
EFS	CR/CR _U /PR	失败或任何原因死亡	进入试验
PFS	所有病人	疾病进展或NHL相关死亡	进入试验
DFS	CR/CR _U	到复发时间	首次复发时间
TTP	CR/CR _U /PR/SD	到进展时间	首次进展时间
RD	CR/CR _U /PR	到复发或进展时间	首次复发时间
TTT	所有病人	当需要新的治疗时间	进入试验
CSD	所有病人	与NHL相关死亡	死亡

HD的评估和分期

背景

Ann Arbor分期存在问题：

- 没有包括病变的大小
- 没有包括LN部位的多少
- CT、MRI广泛应用
- 1989年英国Costwolds会议上对Ann Arbor进行修正补充

修正的Ann Arbor分期

- X**：单个LN或数个融合LN最大直径 $\geq 10\text{cm}$ ，腹部巨大肿块是指单个LN或数个融合LN最大直径在CT、MRI、淋巴造影、B超 $\geq 10\text{cm}$ ，纵隔巨大肿块是在后前位X片上T5/6水平上 \geq 胸腔内径 $1/3$ 。
- E**：局限的结外病变是由有病变LN直接有限的播散至横膈同侧邻近的LN外组织。

修正Ann Arbor分期

- 确立CT扫描在测量胸内及腹内病变与淋巴造影有同样作用
- 临床上对肝/脾侵犯重新定义
- 巨块是预后不良的因素
- 放/化疗后残存的影像学异常并不总意味着有活动肿瘤，提出了CR_U的概念

临床分期

- LN侵犯：活检病理，X线、CT、淋巴造影
- 脾侵犯：与影像学不一致的肋下扪及或与影像学增大一致的扪及(除外囊性病变及血管病变)
- 肝侵犯：至少二个成像技术证实既不是囊性病变也不是血管病变
- 肺侵犯：缺乏其它可能尤其是感染的病变
- 骨侵犯：有X线改变或其它影像学(同位素、CT、MRI)支持的疼痛史或AKP增高
- CNS侵犯：脊髓X片、CT和/或MRI支持发现脑脊髓膜异常沉积物
- 其它部位侵犯：只在此部位相邻或近端LN已知肿瘤侵犯(E)

病理分期

决定于特殊部位如：骨(O)、骨髓(M)、
肺(L)、肝(H)、胸膜(P)、皮肤(D)等的组
织病理学证实

HD疗效评价标准

- CR: 没有临床上影像学或其它HD的症据
- CR_U: 缓解情况不清楚, 处于健康状况无临床上HD症据, 但存在影像学异常
- PR: 所有可测量病变最大垂直径乘积缩小 $\geq 50\%$, 无法评价病变有改善, B症状缓解
- PD: 至少有一个可测量病变增大 $\geq 25\%$ 或出现新病灶, 无法解释的B症状重新出现

*Thank
You*

