

· 学术探讨 ·

从恶性肿瘤疗效评价的再认识谈完善中医肿瘤疗效评价标准的紧迫性

王树堂¹, 周岱翰^{2,3}

1. 广州中医药大学第一附属医院肿瘤中心, 广东 广州 510406; 2. 广州中医药大学肿瘤研究所, 广东 广州 510405; 3. 深圳市中医肿瘤医学中心, 广东 深圳 518034

【摘要】 随着医学模式的转变, 肿瘤临床疗效评价的观念逐渐发生改变, 传统的以瘤体大小变化为核心的疗效评价标准不断受到挑战, 新检查手段及新疗法的临床应用对实体瘤临床疗效评价标准直接产生了影响, 亟须建立全面的、准确的、规范的恶性实体瘤综合疗效评价体系。直接反映患者主观感受的症状群的评价越来越得到重视, 丰富和完善了肿瘤疗效评价体系中的“软指标”评价。从整体观念出发, 实施个体化的辨证论治, 注重改善患者的各类临床症状是中医治疗的传统特色与优势, 建立反映中医药疗效特色以及以免疫治疗、分子靶向治疗为代表的新兴治疗手段疗效特点的综合性价评价体系具有现实意义, 也是未来发展的趋势。

【关键词】 恶性肿瘤; 疗效评价标准; 中医肿瘤学; 带瘤生存

中图分类号: R273; R735

文献标志码: A

DOI: 10.19811/j.cnki.ISSN2096-6628.2023.05.001

Discussion on the Urgency of Improving the Efficacy Evaluation Criteria for Oncology of Traditional Chinese Medicine Based on the Re-recognition of the Current Clinical Efficacy Evaluation of Malignant Tumors

WANG Shu-tang¹, ZHOU Dai-han^{2,3}

1. Tumor Center of the First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510406 Guangdong, China; 2. Institute of Oncology, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 3. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Oncology Center, Shenzhen 518034 Guangdong, China

Abstract: With the transformation of medical mode, the criteria of evaluating the clinical efficacy of malignant tumors are gradually changing. The current efficacy evaluation criteria focused on the changes of tumor size are constantly being challenged. The clinical application of new examination methods and new therapies has a direct impact on the efficacy evaluation of solid tumors. It is urgent to establish a comprehensive, accurate and standardized efficacy evaluation system for malignant solid tumors. The evaluation of syndromes that directly reflects the subjective feeling of the patient has drawn increasing attention, and will enrich and improve the “soft indexes” evaluation in the malignant tumor efficacy evaluation system. Traditional Chinese medicine therapy has the characteristics and advantages of adhering to the concept of holism, implementing individualized syndrome differentiation and treatment, and focusing on improving various clinical symptoms of cancer patients. Therefore, establishing a comprehensive efficacy evaluation system that reflects the efficacy of traditional Chinese medicine and the efficacy of novel therapies such as immunotherapy and molecular targeted therapy has urgent practical significance and is also a trend for future development.

Keywords: malignant tumor; efficacy evaluation criteria; oncology of traditional Chinese medicine; survival with tumors

收稿日期: 2023-04-25

作者简介: 王树堂(1972—), 男, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合防治肿瘤。Email: wshutang@163.com。

通信作者: 周岱翰, 第三届中国国医大师, 研究方向: 中医药防治肿瘤。Email: gdtcm@139.com。

基金项目: 广州中医药大学深圳医院(深圳市中医肿瘤医学中心)三名工程医学团队项目。

现代肿瘤学对于实体肿瘤的疗效评价长期是以肿瘤大小变化作为疗效判断的基本依据。随着生理-心理-社会医学模式的转变,肿瘤临床疗效评价的观念也随之发生了变化。新检查手段及新技术、新疗法的临床应用对恶性肿瘤疗效评价标准也提出了挑战。患者主观感受是最直接,也是最真实的临床疗效体现,然而以症状群变化等反映患者主观感受的“软指标”在通行的肿瘤评价标准中却难以体现。肿瘤临床中出现了多种临床疗效评价指标并存的局面,单一的临床评价标准显然已经不能适应临床疗效指标多元化的现实。中医肿瘤学从天人合一、以人为本的思想出发,对于中晚期恶性肿瘤中医药治疗实施整体观念指导下的个体化的辨证论治,以实现长期带瘤生存为主要目标,注重改善患者的各类临床症状,这是中医治疗的传统特色与优势。转变观念,与时俱进,创新研究手段,建立一个综合的、反映中医治癌疗效特点的恶性肿瘤临床疗效评价标准体系是肿瘤临床中一个亟待解决的重大难题。

1 现行的实体瘤疗效评价标准仍然局限于肿瘤本身的评价

自1979年WHO提出实体瘤疗效评价标准以后,WHO实体瘤疗效评价标准在肿瘤学临床和科研中得到长期而广泛地应用,在过去相当长的一段时间里,WHO标准是国际公认的恶性肿瘤疗效评价的标准^[1]。来自欧洲癌症研究治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)、美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)和加拿大NCI等国际著名专家工作组于2000年推出了新的“实体瘤疗效评价标准”(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)^[2],该标准在WHO标准的基础上,简化了评估肿瘤缓解的方法,首次提出使用一维的方法,以单径测量法取代双径测量法,指定了需纳入统计的最小肿瘤的大小,取消单个病灶增大作为疾病进展的判定标准,对疾病进展和治疗有效的界定范围提出了新的标准。同时,新的标准在纳入统计肿瘤的数量作出了明确规定。RECIST标准发表后逐渐取代WHO标准已成为国际上公认的实体瘤疗效评价的新标准。2009年,RECIST工作组在纳入评估的肿瘤病灶数量,淋巴结测量,肿

瘤进展定义等方面做了改进,更新了RECIST指南标准,即RECIST标准1.1版的新标准。尽管基于实体瘤本身变化的疗效评价(如RECIST标准体系)无论在临床试验,还是在临床实践中都具有重要地位和作用,但随着医学模式逐渐转变,生物-心理-社会医学模式逐渐成为共识,临床疗效评价的观念也相应发生改变。该实体瘤评价标准仅限于肿瘤本身的评价使得其已经不能全面、准确反映真实的临床疗效。

2 新检查手段及新疗法对疗效评价的影响

随着医学技术,特别是影像技术的发展,新的抗肿瘤疗法的不断涌现,传统的WHO与RECIST疗效评估标准不断地受到挑战,实体瘤的疗效评价自身也需要不断地修订和完善。近年来,免疫治疗和分子靶向药物治疗等新的治疗手段兴起并广泛地应用于肿瘤临床。临床中,疗效延迟效应、假性进展等新现象、有活力的肿瘤区域概念、可控制的慢性病的治癌观等等,这些新现象和新趋势使得肿瘤疗效评价的观念也出现相应变化,并促进了新的疗效评价标准的提出,如mRECIST、CHOI标准、PERCIST标准、irRC标准等^[3-10]。

随着PET/CT以及PET/MR等新技术的广泛应用,基于传统影像学的疗效评价标准也受到挑战。有研究通过对比PET-CT研究发现,mRECIST在判断HCC治疗后的肿瘤疗效时并没有真正反映出了肿瘤的活性,因此,相继出现了基于代谢显像的评价标准。1999年EORTC首次公布了基于¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluoro-deoxyglucose, ¹⁸F-FDG)PET的分子影像评价肿瘤治疗疗效标准。EORTC标准通过测定标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)的变化将疾病分为完全代谢缓解(complete metabolic response, CMR)、部分代谢缓解(partial metabolic response, PMR)、代谢稳定(stable metabolic disease, SMD)和代谢进展(progressive metabolic disease, PMD)。在EORTC标准基础上,Wahl于2009年又提出了PERCIST标准,即PET评估标准1.0草案(PET Response Criteria in Solid Tumors, PERCIST)。其他基于代谢显像的评价标准还有PET实体瘤残留灶评价标准(PET Residual Disease in Solid Tumor, PREDIST)和骨转移灶疗效MD Anderson评价标准(MDA

criteria)等。对于¹⁸F-FDG-PET等新的影像学检查也可以作为检测病灶评价疗效的依据。但该标准未对如何确定纳入统计的单个器官中两个肿瘤病灶等做出明确规定。韩国Jung Han Kim等推测可通过测量单个最大肿瘤大小评估肿瘤缓解情况,并开展研究以比较mRECIST 1.1与RECIST 1.1版标准, mRECIST 1.1标准纳入的肿瘤病灶显著少于RECIST 1.1标准,但两个标准对于评价肿瘤缓解有着较好的一致性。

随着新的抗肿瘤治疗手段的应用,诸如动脉化疗栓塞术、肿瘤消融术等局部治疗,以及分子靶向药物治疗、免疫治疗后,临床经常会出现肿瘤内部存在坏死等情况,单纯直接以肿瘤大小的变化为依据的RECIST标准并不能准确反映临床疗效,因而, RECIST标准临床应用受到挑战。2007年,美国M.D.Anderson癌症中心影像学专家Choi等提出CHOI标准,并应用于胃肠间质瘤疗效评价中。为了纠正RECIST标准引起的偏差,欧洲肝病学会(European Association For The Study Of The Liver, EASL)提出利用增强对比的放射学影像估计有活力的肿瘤区域作为评估肿瘤疗效的最佳方法,而将存在的肿瘤坏死部分排除在外。有活力的肿瘤被定义为在增强CT或者MRI检查中动脉期造影剂的摄取。EASL小组的定义的有活力的肿瘤概念后来被美国肝病研究协会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)采纳。2009年, AASLD制定了修订的RECIST标准,即mRECIST标准。该标准以CT和MRI动态增强扫描中动脉期可强化病灶作为有效评估的病灶,评价诸如动脉栓塞化疗治疗HCC、索拉非尼靶向药物治疗HCC等方面更加准确,更加科学,从远期疗效的观察上也看出, mRECIST标准与生存期相关,能很好地预测预后。尽管如此, mRECIST标准适用范围不如RECIST标准广泛。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。该标准将疗效三分为有效(favorable response)、稳定(indeterminate response)和无效(unfavorable response)。

分子靶向药物和免疫治疗越来越广泛地应用于在肿瘤临床中。与传统肿瘤治疗如化疗等直接作用于肿瘤细胞本身不同,肿瘤免疫治疗一方面可以直接杀伤肿瘤细胞,而更为重要的是通过作用于免疫系统,增强机体的免疫应答,从而控制肿瘤,并最终延长患者的生存期。对于临床出现长期稳定(stable disease, SD)的患者可以预示获得客观缓解,对于患者也是一种临床受益,理应可作为临床治疗有效(如TTP时间延长)的潜在观察终点。因此,按照既往唯瘤体变化观点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导致最终不能确切地认识和评价其治疗效果,甚至得出治疗无效的结论。有研究发现,以免疫检查点抑制剂PD-1/PD-L1抗体为代表的免疫药物治疗存在着疗效的延迟效应和假性进展现象,与传统化疗相比,肿瘤免疫药物治疗疗效的出现时间相比于化疗一般较晚,肿瘤评价可以最初评定为SD或MR(mixed response),甚至疾病进展(progressive disease, PD),在继续接受免疫治疗一段时间后才出现疾病的改善。因此,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免疫治疗有时并不恰当。分子靶向药物治疗在某种程度上也存在着类似的疗效特点。基于肿瘤免疫治疗不同于传统治疗的特点,有学者提出建立肿瘤免疫治疗评价体系-免疫治疗相关反应疗效评价标准(immune-related response criteria, irRC)。2005年开始了两个国际多中心的免疫反应检测质控研究,这些研究为完善免疫反应检测的技术体系和质控标准,并最终建立用于肿瘤免疫治疗的评价指标奠定了基础。国际免疫治疗协会相关专家Wolchok等于2009年在《Clinical Cancer Research》杂志上正式提出了新的免疫相关疗效标准,即irRC。在一项由487例晚期黑素瘤患者参与的CTLA-4特异性单抗(ipilimumab)多中心II期临床试验中,应用irRC进行了疗效评价,以全面探讨的临床意义和可行性,研究表明,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。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;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;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, irRCSD 认为他们同样属于临床获益人群。

目前, 肿瘤标记物并不作为批准抗肿瘤药物的主要终点指标。某些肿瘤标记物的改善是否可以预测临床获益或作为临床获益的替代指标仍然有待证实。虽然目前肿瘤标记物仍未单独作为上市许可的依据, 美国食品药品监督管理局(FDA) 有时会承认它们作为复合终点指标一个方面。例如, 卵巢癌患者通常在无法测量的肿瘤进展期间表现出临床恶化。在难控制的卵巢癌随机盲法对照试验中, FDA 已经接受包括 CA-125 在内的复合终点指标。当伴随 CA-125 上升的某个特定临床事件(如体力状况明显下降, 或出现肠梗阻)的出现应考虑患者病情进展。

无论是各类 RECIST 标准, 还是其他新提出的标准, 其始终仍主要局限于病灶的解剖形态学变化。随着新的有效的治疗手段不断在临床广泛应用, 如何准确反映其临床疗效特点, 并纳入统一的疗效评价体系是临床亟待解决的问题。

3 生活质量的评价是患者临床疗效评价的重要方面

如果说瘤体变化是硬指标的话, 以患者生活质量为代表的指标可以称为软指标。生活质量的引入丰富和完善了恶性肿瘤患者的疗效评价, 注重提高患者的生活质量也是中医药治疗的特色与优势^[11-12]。

3.1 基于症状为主的评价直接反映了患者主观的感受, 是最直接的疗效评价指标

症状改善是患者最直接的临床获益。肿瘤患者无疑是症状的最佳来源, 随着医学模式及医疗观念的转变, 患者对疾病的直接感受, 对疗效的评价, 成为临床决策和药物安全性评价的重要指标。

肿瘤相关症状积分是既往较常采用的疗效评价指标, 但往往只是单个独立症状的简单相加, 未能从整体角度反映患者的各类症状的相关性与不同症状群特点。一般可分为主症和次要症状并赋予不同的权重。在一定条件下采用症状进展时间和症状出现时间作为合理的终点疗效指标可能也是合适的。不同的患者、不同的肿瘤以及不同肿瘤阶段都有不同症状。首先区别肿瘤相关症状/

体征和药物毒性有时非常困难; 再者, 采用哪些症状, 如何客观界定症状严重程度, 以及症状的评价如何减少偏倚; 此外, 肿瘤进展和出现肿瘤症状的时间通常是不一致的, 患者症状的严重程度可能相差很大, 有些肿瘤患者可能几乎没有明显的肿瘤相关症状。近年来, 症状群概念的提出一定程度上应对了此类的问题。自 Dodd、Barsevick 等^[13-15]相继发表关于肿瘤患者症状群的研究报告以来, 肿瘤相关症状群的管理在概念、识别、研究方法等方面形成了较广泛的共识, 其相关研究也成为肿瘤疗效评价领域中一个热点研究方向。

基于患者报告的临结局(patient-reported outcomes, PRO)研究的出现, 使得患者真正有机会参与到医疗过程中来, 也为临床疗效评价及药物管理提供了珍贵资料。PRO 量表是直接来自于患者的、对于健康状况各个方面的测量报告, 一般被设计为集中在一些特别的症状(如疼痛程度)或一个广泛的身体、情绪和活动观察。目前, PRO 量表在国际上已应用于包括疗效评价在内的临床试验中, 并广泛应用于卫生政策的制定、卫生资源效益的评价等方面。

迄今美国 FDA 已批准一些抗肿瘤药采用患者症状进行评价和/或认为能反映症状改善的体征(如体重增加、减少渗出)作为有效性的主要证据。肿瘤症状进展时间也是美国 FDA 给申请人建议的一个终点指标, 该指标是一个与进展时间类似的终点指标, 但它将直接观察临床获益而不是作为一个潜在的替代指标。

3.2 生存质量量表一定程度上补充了患者心理-社会方面的临床评价

对于生存质量的评价目前普遍采用的是标准化的量表测定方法。各类健康相关生活质量(Health-Related Quality of Life, HRQL)量表是临床应用最广泛的衡量患者生存质量的工具。生存质量测定的内容与对其概念的理解有关, 并受测量方式(如访问、信访或问卷)和研究目的等多种因素的影响。不同人群由于居住环境、民族风俗、文化传统、宗教信仰、生活方式等差别, 使用的量表的评价内容有所不同。早在 1985 年美国 FDA 即将生存质量评价列入新药审批中。应用广泛的量表一般是个多维量表, 除了身体问题外, 还包括社会因素等其它内容。目前已报道的生存质量

测定量表有数百种,常用而且具有代表性的量表包括有:体力状况评分量表(KPS评分和ZPS评分)、癌症患者生命质量测定量表(EORTC QLQ-C30)、世界卫生组织与健康有关生命质量测定量表(WHOQOL-100和WHOQOL-BREF量表)、FACT量表系列等^[6]。

关注患者的最直接感受,将症状和生活质量等指标引入肿瘤疗效评价体系中已经越来越受到重视。然而,将症状和体征改善或QOL评价用作为常规的主要终点指标来批准抗肿瘤药上市均存在诸多问题,如何将这类主观因素居多的软指标引入客观的恶性肿瘤疗效评价体系中仍然是一个难题。

4 中医治癌价值的再认识及中医肿瘤疗效准确评价问题

中医药治疗晚期癌症一个重要的疗效特点是“带瘤生存”,中医药疗效往往稳定率高、有效率低,注重患者的主观感受,是通过稳定瘤体、改善症状来达到“带瘤生存”的目的^[17-18]。不同于与化疗等现代肿瘤治疗手段追求近期出现CR或PR等肿瘤大小变化,患者受益于中医药治疗的往往是症状的改善、生活质量的提高、肿瘤较长期的稳定以及生存时间的延长等。这种“带瘤生存”的疗效特点与观念,与世界卫生组织关于肿瘤是一类可控制的慢性病这一概念相一致。在临床实际中,中医药维持瘤体较长期稳定或缓慢进展的“带瘤生存”现象,与免疫药物及靶向药物的部分疗效特点在一定程度上比较类似,都可以给患者带来临床受益,具有现实的临床意义。因此,传统的单纯以肿瘤大小变化为疗效判断依据的评价标准并不能完全反映中医的疗效特点,中医肿瘤学发展亟须建立符合其疗效特点、反映其治疗优势的客观有效的评价标准。

带瘤生存阶段是肿瘤患者一个特殊的阶段。在这一阶段一方面要稳定瘤体,另一方面主要通过改善症状为主来达到较长期的带瘤生存的目的。既往疗效评价标准与其执拗于消灭人体的肿瘤而忽视得肿瘤的人这一偏执的治疗目标和抗癌理念有关。中医肿瘤学从以人为本、天人合一以及“三因制宜”的整体观念出发,既宏观、全面地看待患肿瘤的人,强调“人”“瘤”俱治,另一

方面中医治癌又具有鲜明的个体化治疗特点,不仅注重肿瘤本身,尤其重视患肿瘤的人的主观感受。因而,基于症状评价的这些最直接反映患者临床受益的“软指标”往往更能体现中医药的疗效特点。患者自身的主观受益是最直接、最敏感,也是具有现实意义的受益,也是中医传统最注重的疗效,然而这种主观受益的临床疗效长期以来并没有得到充分认可和科学地评价。症状群指标是肿瘤相关症状管理方面的最新进展,症状群管理从横向维度来说应该包括多种症状群的集合,包括肿瘤相关症状和非相关症状,也包括治疗相关症状等;从纵向维度来说,应该是一个动态评估的过程。症状群与中医证候群有区别又有类似,在一定程度上能够反映中医治病关注患者主观感受、注重改善临床症状这一重要的疗效特点,可望成为中医肿瘤学疗效评价研究的一个重要工具。

目前中医药治疗肿瘤尚未形成公认、统一的疗效评价标准。既往套用以WHO或RECIST为代表的实体瘤疗效评价标准来评价中医药治疗肿瘤常常不能准确地反映中医药的疗效。周岱翰、林丽珠等^[19-22]较早提出将生存质量应用于中医肿瘤疗效评价中,起草制定了《实体瘤的中医肿瘤疗效评定标准(草案)》(以下简称“中医肿瘤标准”),该标准对反映临床疗效各指标赋予不同的权重,从瘤体变化(40%)、临床症状(15%)、体力状况(15%)和生存期(30%)四方面综合评价,率先建立了一种实体瘤的综合疗效评价标准体系。该标准从宏观上探讨了中医药的疗效评定标准,较现代实体瘤疗效评价标准更加注重生存质量及临床症状。中医肿瘤标准应用于包括国家“十·五”科技攻关项目肺癌多中心临床研究课题在内的多项研究中,提示该标准与RECIST标准相比更能反映中医药治疗提高生存质量、稳定瘤体、延长生存期的疗效特点和优势,在临床应用中更具客观性和全面性。但各评价指标中缺乏微观指标,且疗效标准各要素的权重分配更多的是基于经验,同时存在卡氏评分代替生活质量评分、缺乏广泛认可的单病种症状分级量化标准等问题。林丽珠等^[13-24]采用国际通行的RECIST标准对中医肿瘤标准进行了优化,通过85例晚期非小细胞肺癌患者治疗疗效评价进行比较,结果表明,优化

《草案》标准评价中医药治疗晚期NSCLC疗效,其结果能较好地反映中医疗效特点和优势,较之RECIST标准更为客观和全面。研究表明该标准是一个能一定程度上较好反映中医治癌疗效特点与优势的实体瘤疗效评价标准。同时,该标准也是率先尝试纳入临床各项主要“软指标”“硬指标”疗效评价指标而建立的一个综合的评价标准。当然,该标准中诸如各因素的权重系数等,仍然需要更多数据,尤其是大数据的支撑,值得进一步研究。随着症状群等新的现代主观疗效评价方式的应用,使中医的疗效评价不再局限于传统单一、模糊的主观评价,而是从单一症状的简单评价走向单一症状的多维评价、多重症状的评价及整体生活质量等的评价,使中医的疗效评价更加科学规范、更有利于准确反映中医药疗效。自1999年中华中医药学会贵州会议拟定该“实体瘤的中医肿瘤疗效评定(草案)”迄今已经20余年,在当前中医药发展面临新发展机遇的大背景下,该标准更亟需进一步研究完善。

5 再议建立综合性的能反映中医肿瘤疗效特点的实体瘤疗效评价标准

虽然不断有新的评价标准提出,实体瘤疗效评价标准本身也在不断地修订与完善,但现行标准中疗效评价指标仍然十分单一。尽管反映患者直接临床受益的指标如生存期、生活质量、机体功能以及肿瘤相关症状等的改善并非总能被瘤体反应指标如ORR及TTP等预测或与之相关,但在药物审批中,尤其是在加快批准中这类直接反映瘤体变化的指标仍然是最常用的替代终点指标。事实上,肿瘤本身的变化并不是直接反映患者的临床获益,临床上瘤体反应率的提高有时并不一定为患者带来相应生存质量和/或生存时间的获益。相反,临床实践中有时瘤体的缩小甚至是以牺牲患者的生存质量和/或生存时间为代价的,以致于临床中不时出现“瘤存人亡”“化疗不息,生命不止”等现象。患者身体功能和临床症状的改善是更为直接的临床受益证据,往往也并非都是通过肿瘤客观应答来反映。肿瘤疗效评价研究中,生存时间和基于患者主观感受的量化评价标准的评价显得尤为重要。随着肿瘤治疗从单纯的“生物学”模式朝向“生物-心理-社会学”模式的转变,传统指标如肿瘤缓解率、治疗相关毒性等

已不能全面评价肿瘤患者的医疗结局,注重患者主观感受为主的生活质量评价,已逐渐成为疗效评价研究的热点。

现代肿瘤学对于恶性肿瘤的疗效评价采用是多个单一指标联合评价的模式,临床往往存在不同指标间不一致,甚至相互矛盾的现象,缺乏公认的、综合的疗效评价标准。肿瘤的发生是一个长期、多因素、多步骤过程,随着肿瘤治疗手段的多样化,肿瘤治疗模式转变为多学科综合治疗模式、个体化治疗模式。实体瘤疗效评价标准也从以单一的瘤体大小变化指标为主要依据,转变为以生存时间和生存质量指标并重为主包括肿瘤治疗反应在内的多种指标联合评价。肿瘤疗效评价需要更加全面,评价标准也逐渐呈综合化趋势。一个理想的疗效判断标准一般应至少由两部分组成,一是所谓的硬指标(客观指标),如总生存期(overall survival, OS)、肿瘤进展时间(time to progression, TTP)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)等,主要由专业人员来评判;二是所谓的软指标(主观指标),包括症状群、生活质量(quality of life, QOL)等,主要应由患者及其家属来评判。因此,全面的肿瘤疗效评价应该主要包括以下几个方面:①总生存期(OS);②基于肿瘤测量的指标,常用如肿瘤客观反应率(Objective Response Rate, ORR)或总缓解率(Overall Response Rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、临床获益率(clinical benefit rate, CBR),以及疾病无进展生存期(PFS)、肿瘤进展时间(TTP)等;③主要基于患者主观感受评价的指标,如症状群评价、各类生存质量量表、体力状况以及直接来自患者的自评结果(PRO);④某些肿瘤标记物等。分子微观指标更加注重与药物作用机理的直接相关性,不同疾病不同药物其分子疗效评价指标不同,体现了目前肿瘤治疗学的个体化趋势。因此,寻求客观、准确的分子微观指标目前也是现代肿瘤学疗效评价的研究方向之一。充分利用现代统计学等手段通过大数据研究科学、客观地赋予疗效标准各要素的权重分配有助于逐步建立客观有效的、全面的疗效评价体系。因此,综合而全面地评价包括中医药在内的各类肿瘤治疗手段的疗效,制定能够反映中医药疗效特点与优势的疗效评价标准,亟需建立完善肿瘤综合疗效评价体系,这也成为

当前肿瘤学领域一个重要的研究方向和趋势。

参考文献:

[1] PAINE C H. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment[M]. WHO, 1979.

[2] DUFFAUD F, THERASSE P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. Bull Cancer, 2000, 87(12): 881-886.

[3] EISENHAUER E A, 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] YOUNG H, BAUM R, CREMERIUS U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: Review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group[J]. Eur J Cancer, 1999, 35(13): 1773-1782.

[5] WAHL R L, JACENE H, KASAMON Y, et al. From RESCIT to PERCIST: Evaluation considerations for PET response criteria in solid tumors [J]. J Nucl Med, 2009, 50: 122S-150S.

[6] COSTELLOE C M, CHUANG H H, MADEWELL J E, et al. Cancer response criteria and bone metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST[J]. J Cancer, 2010, 1: 80-92.

[7] MAFFIONE A M, FERRETTI A, CHONDROGIANNIS S, et al. Proposal of a new 18F-FDG PET/CT predictor of response in rectal cancer treated by neoadjuvant chemoradiation therapy and comparison with PERCIST criteria[J]. Clin Nucl Med, 2013, 38(10): 795-797.

[8] ZIAI D, WAGNER T, BADAoui A E, et al. Therapy response evaluation with FDG- PET/CT in small cell lung cancer: A prognostic and comparison study of the PERCIST and EORTC criteria[J]. Cancer Imaging, 2013, 13(1): 73-80.

[9] WOLCHOK J D, 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.

[10] 任秀宝, 于津浦. 肿瘤免疫治疗疗效评价的新标准[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2011, 18(4): 351-353.

[11] 林丽珠, 蓝韶清. 生存质量的评价在中医药治疗恶性肿瘤领域中的应用[J]. 广州中医药大学学报, 1999, 16(2): 158-160.

[12] 林丽珠. 生存质量在中医肿瘤学综合疗效评价中的作用[J]. 中国肿瘤, 2001, 10(2): 80-82.

[13] DODD M J, MIASKOWSKI C, PAUL S M. Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer[J]. Oncol Nurs Forum, 2001, 28(3): 465-470.

[14] BARSEVICK A M, KIM H J, MCGUIRE D B, et al. Symptom clusters: concept analysis and clinical implications for cancer nursing[J]. Can Nur, 2005, 28(4): 270-282.

[15] MIASKOWSKI C, BARSEVICK A, BERGER A, et al. Advancing Symptom Science Through Symptom Cluster Research: Expert Panel Proceedings and Recommendations[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(4): 1-9.

[16] 万崇华. 常用生命质量测定量表简介[J]. 中国行为医学科学, 2000, 9(1): 73-75.

[17] 陈志峰, 李成柱, 刘少翔, 等. 中医药治疗原发性非小细胞肺癌疗效的Meta分析[J]. 中医杂志, 1999, 40(5): 287-289, 5.

[18] 王树堂. “带瘤生存”为癌症治疗带来新观念: 周岱翰教授诠释中医肿瘤学[J]. 新中医, 2009, 41(7): 107-108.

[19] 林丽珠, 蓝韶清, 周岱翰. 试谈中医治疗恶性肿瘤(实体瘤)的疗效标准[J]. 新中医, 2001, 33(8): 5-6.

[20] 周岱翰. 临床中医肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.

[21] 周岱翰, 林丽珠, 陶志广. 中医肿瘤疗效评价系统在晚期非小细胞肺癌中的应用[J]. 中国肿瘤, 2005, 14(10): 654-657.

[22] 周岱翰. 中医肿瘤学[M]. 广东: 广东高等教育出版社, 2019.

[23] 薛暖珠, 林丽珠. 中医肿瘤疗效评价标准在晚期非小细胞肺癌的应用[J]. 广州中医药大学学报, 2009, 26(2): 108-112.

[24] 黄莹. 优化的《实体瘤的中医肿瘤疗效评定(草案)》在晚期 NSCLC 中的应用[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.

(上接第11页)

[16] 胡继红. 论析“左升右降”[J]. 中医杂志, 2011, 52(17): 1526-1527.

[17] 张英美, 王亚丽, 常人瑞, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抑郁症的研究进展[J]. 江苏中医药, 2022, 54(10): 79-82.

[18] 孙萍. 柴胡龙骨牡蛎汤辅助治疗抑郁障碍的效果评价[J]. 世界复合医学, 2020, 6(8): 136-138.

[19] 康娜, 贾玫, 王晓星, 等. 加味逍遥颗粒治疗肿瘤相关性抑郁62例临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(7): 726-728.

[20] 刘中良, 周文超, 陈虹, 等. 养肺消积解郁方治疗晚期非小细

胞肺癌并发抑郁的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(1): 80-83, 10001.

[21] 曾慧梅, 方泽南, 占志, 等. 基于调脾胃辨治抑郁障碍[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(7): 1682-1687.

[22] 戴国梁, 杨欣怡, 陈闪闪, 等. 基于脑内海马区 SIRT1 表达的变化研究交泰丸对 CUMS 抑郁模型小鼠的影响[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(24): 6511-6519.

[23] 胡锐, 冯康, 杨瑞瑞, 等. 正交试验设计孔圣枕中丹抗小鼠抑郁作用的拆方研究[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(5): 19-21.