

· 专 论 Special comment ·

不可手术切除的肝细胞癌的疗效评价标准 ——改良 RECIST 标准更可靠

姚雪松, 李 槐

【摘要】 目前,临床上对于不可手术切除的肝细胞癌的治疗多采用介入疗法,近几年兴起的分子靶向药物索拉非尼在治疗中也占有一席之地。介入治疗和分子靶向药物治疗的作用机制均为导致肿瘤坏死,但病灶总体积往往保持不变甚至增大,采用传统的实体瘤的疗效评估标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST)已不能满足准确、全面评估其疗效的需求,常出现低估疗效或假阳性进展的结果。改良 RECIST 标准以“存活肿瘤”对靶病灶进行疗效评价,能更准确、全面地评价肿瘤内部的变化。对于介入治疗和靶向药物等治疗,改良 RECIST 标准的评估结果更可靠。

【关键词】 肝细胞癌; 实体瘤评估标准; 疗效评价

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-03-0177-03

Therapeutic evaluation criterion of inoperable hepatocellular carcinomas: modified RECIST as a more reliable standard YAO Xue-song, LI Huai. Department of Diagnostic Radiology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: LI Huai, E-mail: lihuai1956@hotmail.com

【Abstract】 Nowadays, interventional therapy is the most popular treatment for inoperable hepatocellular carcinomas. For recent years, Sorafenib, used as a molecular targeting drug, has been employed in the clinical practice, and at present it has already occupied a certain tiny space in the treatment of hepatocellular carcinomas. The anti-tumor mechanism of both interventional therapy and molecular targeting drugs is to cause tumor necrosis. Nevertheless, after the treatment the total volume of the lesions usually remains the same as that before the treatment, or even becomes enlarged. Therefore, traditional response evaluation criterion in solid tumor (RECIST) can't accurately and comprehensively assess the therapeutic efficacy, as RECIST frequently underestimates the clinical efficacy or even makes a false judgment of positive progress. Modified RECIST evaluates the lesion's response based on the index of "viable tumor". Therefore, modified RECIST can assess the changes within the tumor more precisely and more comprehensively. Thus, the more reliable judgment for the therapeutic results of interventional therapy and targeting drug can be obtained. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 177-179)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; evaluation criterion for solid tumor; curative assessment

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种常见的恶性肿瘤,由于起病隐匿,进展迅速,大多数患者在确诊时已达中晚期,往往失去了手术的机会。对于不能手术切除的 HCC,介入治疗和靶向药物治疗在临床上的应用日益广泛,疗效确切。近年来,随着对疗效的逐步认识,传统的实体瘤疗效的评估标准(response evaluation criteria in solid tumor,

RECIST)受到质疑。

1 不可手术切除的 HCC 的治疗及疗效评估分析

目前,肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 是治疗不能手术切除 HCC 患者的主要方法。而对于晚期 HCC 患者,全身化疗缓解率较低,生存获益不明显。索拉非尼是目前临床上普遍认可的对 HCC 有治疗作用的分子靶向药物,2008 年被 NCCN 指南列为晚期 HCC 患者的一线治疗药物。我国食品药品监督管理局(SFDA)也已批准将索拉非尼用于治疗不能手术切除和有

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.03.001

作者单位:100021 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院
影像诊断科

通信作者:李 槐 E-mail: lihuai1956@hotmail.com

远处转移的 HCC 患者。Llovet 等^[1]的研究显示,索拉非尼可显著延长晚期 HCC 患者的生存期,是目前唯一批准用于治疗不可切除 HCC 的药物。

TACE 治疗 HCC 的主要机制是应用不同的栓塞剂阻断瘤体供血动脉,使肿瘤细胞缺血坏死^[2]。索拉非尼则通过作用于血管内皮生长因子受体(VEGFR-2、VEGFR-3)和血小板源性生长因子受体(PDGFR)的血管形成通路和 RAS/RAF/MEK/ERK(肿瘤增殖)通路而达到抗肿瘤的效果。无论是 TACE 还是索拉非尼,其作用机制均为导致肿瘤液化、坏死,减轻肿瘤负荷,病灶总体积在治疗后往往保持不变甚至增大。针对这一治疗后改变,传统 RECIST 标准对此类患者的评价明显具有局限性。

Spira 等^[3]对 25 例不可切除的 HCC 患者给予索拉非尼治疗,比较传统 RECIST 标准与改良 RECIST 标准的评估效果。结果显示,应用传统 RECIST 标准评价,完全缓解(CR)为 4%,疾病稳定(SD)为 72%,疾病进展(PD)为 24%;而应用改良 RECIST 标准评价,则分别为 4%、36%和 16%,部分缓解(PR)为 44%,两种评价系统的结果差异很大。由于没有考虑肿瘤坏死的情况,传统 RECIST 标准丢失了所有的 PR 患者,而评价为 PD 的患者中有 20%为“假阳性”进展,7%的 SD 患者实际上是 PD,可见传统 RECIST 标准并不能正确评价索拉非尼的疗效。一方面体现在传统 RECIST 标准丢失了所有的 PR 数据,客观缓解率(CR+PR)仅为 4%,而改良 RECIST 标准显示的客观缓解率为 48%,传统 RECIST 标准明显低估了索拉非尼的疗效;另一方面,传统 RECIST 标准评价有 20%的“假阳性”PD,部分被评价为 SD 的患者实际上为 PD,这些结果对患者进一步的治疗计划造成了错误的导向,或因此终止治疗,或因此继续治疗,以致使这部分患者没有得到进一步的治疗获益。

2 传统 RECIST 标准的局限性

20 世纪 60 年代,美国国立卫生研究院(NIH)癌症研究组根据大量临床试验经验制订了一系列临床试验标准,大大促进了临床肿瘤各学科的发展,这些标准中最重要的一项就是实体瘤疗效评价标准。之后,随着影像诊断技术的进步,原有的实体瘤疗效评价标准已跟不上时代发展的步伐。世界卫生组织(WHO)因此再次召开国际性会议,于 1979 年发表了新修订的评价标准,即 WHO 实体瘤疗效评价标准。然而,WHO 标准也有不少缺陷,主要表

现在对有些病灶的定义模糊以及测量方法的不惟一性带来的误差,随着 CT、MRI 等先进影像诊断技术在临床中的普及,采用三维测量手段进行疗效评价的标准尚未确立,以上问题显得更加突出。为了简化测量步骤,提高准确性,James 等^[4]在 1999 年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,该法简单且疗效判断更确切,EORCT、美国 NCI 和加拿大 NCI 在 WHO 标准的基础上进行了必要的修改和补充,并于 2000 年正式发表了 RECIST 标准(即传统 RECIST 标准)。实体瘤评价标准对于新药临床试验、治疗方法的评价曾起了重要作用,在比较不同治疗方法的疗效、优选治疗方法、判断患者的生存获益等方面发挥了重要作用。然而,任何一个评价标准都有一定的针对性和局限性。

随着药物作用机制以及治疗方法的改变,传统 RECIST 标准已不能客观、全面反映治疗的效果。传统 RECIST 标准设立的初衷是对细胞毒药物的疗效(肿瘤缩小)进行评价,因而主要基于测量靶病灶最大直径的总和,并没有考虑肿瘤的内在变化。而目前在肿瘤治疗中,应用越来越多的分子靶向治疗或介入治疗的主要作用是引起肿瘤坏死,肿瘤体积变化不大,甚至有增大,但肿瘤内部并无存活瘤细胞,或很少存活细胞,例如肿瘤内出现空洞或坏死,而肿瘤总体积不变,患者却得到很大的生存获益,实现长期带瘤生存的目标。

近年来,带瘤生存的概念已逐渐被临床医师和患者所接受,人们可以像对待高血压、糖尿病等慢性疾病一样,通过提高机体的抗病能力和合理的药物治疗,尽可能地减少疾病负荷,使病情得到有效控制,患者与肿瘤可以达到长期“和平共处”。靶向治疗主要是针对肿瘤细胞内一些特有的生物学标志或信号转导通道中重要的蛋白质或酶,阻断肿瘤发展过程中的关键受体并纠正其异常的病理生理过程,对肿瘤细胞起到调节和稳定的作用。靶向治疗药物的问世改变了传统的肿瘤治疗理念,通过有效的分子靶向治疗使某些肿瘤患者可以获得长期的带瘤生存^[5]。然而,近几年的研究发现,传统 RECIST 标准在评价靶向治疗或介入治疗的疗效时往往出现低估或假阳性进展(肿瘤坏死或液化后肿瘤体积反而增大)的情况,致使患者提前中断治疗,影响了患者的生存获益和预后。

有鉴于此,欧洲肝脏研究协会(EASL)专家组在 2000 年建议以影像增强扫描中显示的“存活肿瘤

(viable tumor)”区域的变化来评估肿瘤疗效。所谓“存活肿瘤”,即动态 CT 或 MRI 动脉期显示对比剂摄取的病变范围或区域。美国肝脏病研究协会(AASLD)同样认可这一观点,并于 2008 年发表了肝癌临床试验研究终点指南,建议在临床试验中采用以“存活肿瘤”对靶病灶进行疗效评价,即改良 RECIST 标准(表 1)。

表 1 传统与改良 RECIST 标准比较

疗效评估	传统RECIST标准	改良RECIST标准
CR	所有目标病灶消失	所有目标病灶动脉期增强显影均消失
PR	基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$	目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和缩小 $\geq 30\%$
SD	缩小未达PR或增加未达PD	缩小未达PR或增加未达PD
PD	病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶	目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶

CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展

3 改良 RECIST 标准的优势

改良 RECIST 标准的目标病灶应符合 2 个条件:①在传统 RECIST 标准下可准确、重复测量;②CT 或 MRI 增强扫描应能见到该病灶内的“存活肿瘤”区域强化。动脉期强化的病灶可选择作为改良 RECIST 标准的目标病灶。

改良 RECIST 标准将“存活肿瘤”作为靶病灶治疗后的评估重点,并以动脉期增强程度及范围评判治疗前后的变化。以“存活肿瘤”的变化判断疗效可以排除坏死肿瘤对疗效评估的干扰,能更准确、全面地评价肿瘤内部的变化,并可识别传统 RECIST 标准下的“假进展”患者。动脉期的强化可明确区分存活肿瘤和坏死肿瘤,显示坏死肿瘤细胞内的变化,获得肿瘤负荷以及功能信息,用于正确评价治疗前后的肿瘤变化。Lim 和 Han^[6]的研究表明,动脉期显示肿瘤负荷减轻的患者无复发生存时间更长,动脉期强化状态与患者生存获益一致。

此外,改良 RECIST 标准能更准确地反映患者的预后。对 SHARP 研究的回顾性分析显示,根据改良 RECIST 标准评价为客观缓解(OR)患者的总生存时间(OS)比未获得 OR 患者显著延长($P =$

0.013)^[7]。并且在传统 RECIST 标准评价为 SD 的患者中,OS 也具有显著性差异,具体取决于改良 RECIST 标准评价的肿瘤缓解情况。与传统 RECIST 标准相比,改良 RECIST 标准能更客观、准确、全面地评价患者的真实疗效与预后。

客观而有效的疗效评估标准有助于评价患者是否能从抗肿瘤治疗中获益,以确定治疗或临床研究是否继续进行。由于传统 RECIST 标准在制订时并没有考虑肿瘤坏死的情况,因此不能准确地评价靶向治疗、介入治疗的疗效。改良 RECIST 标准以“存活肿瘤”作为评估对象,从而能更客观、真实和全面地评估疗效,更准确地反映患者的生存获益与预后。随着实体肿瘤进入靶向治疗、微创治疗时代,改良 RECIST 标准也将得到更加广泛的应用。

[参考文献]

- [1] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359: 378 - 390.
- [2] 敖劲,张跃伟.原发性肝癌介入治疗的药代动力学研究现状[J].介入放射学杂志,2011,20:749-752.
- [3] Spira D, Fenchel M, Lauer UM, et al. Comparison of different tumor response criteria in patients with hepatocellular carcinoma after systemic therapy with the multikinase inhibitor sorafenib [J]. Acad Radiol, 2011, 18: 89 - 96.
- [4] James K, Eisenhauer E, Christian M, et al. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement[J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91: 523 - 528.
- [5] 石远凯,孙燕.肿瘤内科治疗的历史和发展方向[J].中国肿瘤,2008,17:767-774.
- [6] Lim HK, Han JK. Hepatocellular carcinoma: evaluation of therapeutic response to interventional procedures [J]. Abdom Imaging, 2002, 27: 168 - 179.
- [7] 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: 147 - 156.

(收稿日期:2012-01-04)

(本文编辑:侯虹鲁)