

免疫相关疗效评价标准在中医药治疗 晚期非小细胞肺癌的临床应用

姜海伟 胡 晴 和单凤 高 畅 鄢艳红 葛林通

摘要 **目的** 评价免疫相关疗效评价标准(immune-related response criteria, irRC)在中医药治疗晚期非小细胞肺癌疗效中的适用性。**方法** 选择 97 例 III a-IV 期非小细胞肺癌患者,以中医药综合治疗为主,采用实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)、实体瘤的中医肿瘤疗效评定标准(草案,以下简称中医标准)及 irRC 3 种方法评价其临床疗效。分析比较 irRC 与 RECIST 及中医标准的对应性与一致性,评价 irRC 在中医药治疗晚期非小细胞肺癌疗效评价应用上的客观性。**结果** irRC 与 RECIST 对应率为 59.79%, *Kappa* 值为 0.379,经 *U* 检验 $P < 0.01$,两者有一定的对应性,但一致性不理想。irRC 与中医标准对应率为 83.51%, *Kappa* 值为 0.751,经 *U* 检验 $P < 0.01$,两者有良好的对应性及一致性。**结论** 以 irRC 评价中医药治疗晚期非小细胞肺癌疗效与中医标准具有良好的一致性,其结果能客观地反映中医药治疗晚期非小细胞肺癌的疗效特点和优势。

关键词 疗效评价;免疫相关疗效评价标准;中医药治疗;非小细胞肺癌

Clinical Application of Immune-related Response Criteria in Evaluating Chinese Medical Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer JIANG Hai-wei, HU Qing, HE Dan-feng, GAO Chang, YAN Yan-hong, and GE Lin-tong Center for Biotherapy, Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan (430033)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the applicability of immune-related response criteria (irRC) in treating non-small cell lung cancer (NSCLC) by Chinese medicine (CM). **Methods** Totally 97 stage III a-IV NSCLC patients were predominantly treated with comprehensive CM. Curative effects were evaluated by three methods such as Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), Oncologic Curative Effect Evaluation Criteria of Chinese Medicine in Solid Tumor (draft, abbreviated as CM criteria), and irRC. The correspondency and consistency between irRC, RECIST and CM criteria were analyzed and compared. The objectivity of irRC in evaluating curative effect of Chinese medical treatment for NSCLC was assessed. **Results** The correspondency rate of irRC to RECIST was 59.79% with *Kappa* value of 0.379 (*U* test, $P < 0.01$). The two criteria had certain correspondence, but with an unsatisfactory consistency. The correspondency rate of irRC to CM criteria rate was 83.51% with *Kappa* value of 0.751 (*U* test, $P < 0.01$). The two criteria had good correspondence and consistency. **Conclusions** CM criteria had good consistency with CM criteria in evaluating curative effect for Chinese medical treatment of advanced NSCLC. Its results could objectively reflect features and advantages of CM for treating advanced NSCLC.

KEYWORDS curative effect evaluation; Immune-Related Response Criteria; Chinese medical treatment; non-small cell lung cancer

由于 WHO 实体瘤标准及实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors,

RECIST) 均未能全面、客观反映中医药治疗恶性肿瘤的疗效。多数中医肿瘤专家主张以瘤体大小、症状体征、生活质量、生存时间为内容的综合评价标准^[1,2],但所需观察的时间较长、观察指标较多,在一定程度上影响其临床应用的推广。*Clinical Cancer Research* 推荐了《针对实体瘤免疫治疗疗效评价指南:免疫相关疗效评价标准》——irRC (Immune-

作者单位:湖北省第三人民医院生物治疗中心(武汉 430033)

通讯作者:姜海伟, Tel: 15377665885, E-mail: 2000jhw @

163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.09.1074

related Response Criteria) 疗效标准作为实体瘤的免疫治疗的临床疗效标准^[3]。鉴于中医治疗同免疫治疗均以改善临床症状、提高生活质量、稳定瘤体、延长生存期作用的“带瘤生存”为主要特点,本研究将 irRC 疗效标准应用于中医药治疗中晚期非小细胞肺癌,并将该标准与 RECIST 及实体瘤的中医肿瘤疗效评定标准(草案,以下简称中医标准)^[4]进行了一致性分析,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照《原发性肺癌诊疗规范(2011 年版)》^[5]肺癌的诊断及 TMN 分期标准。中医辨证分型标准参照《中医内科学》^[6]肺癌分型进行辨证,主要分为痰阻肺络、痰湿蕴肺、阴虚毒热及气阴两虚等证型。

2 纳入标准 (1)符合原发性肺癌诊断标准,均经病理(手术、纤维支气管镜,肺穿刺、转移淋巴结活检等)证实为肺部原发恶性肿瘤,并为 III a-IV 期患者,且符合上述中医辨证分型标准;(2)年龄 18 ~ 80 岁;(3)知情同意行中医治疗,自愿接受中医治疗时间超过 2 个月者;(4)患者及其家属愿意配合随访者。

3 排除标准 (1)并发其他脏器严重功能衰竭者;(2)卡氏评分^[4] < 20 分者;(3)治疗期间合并其他方式治疗的患者。

4 一般资料 选取 2009 年 12 月—2013 年 6 月湖北省第三人民医院(湖北省中山医院)生物治疗中心、肿瘤科及中医科门诊及住院患者 97 例,其中男性 56 例,女性 41 例,年龄 34 ~ 78 岁,平均(59.45 ± 13.34)岁;病程 0.5 ~ 56 个月,平均(8.65 ± 6.37)个月;病理类型:鳞癌 30 例,腺癌 60 例,其他类型 7 例。分期:III a 期 23 例,III b 期 26 例,IV 期 48 例。

5 治疗方法 以中医药综合治疗为主,采用辨病与辨证相结合的方法治疗,给予中药汤剂内服,或口服中成药华蟾素片(0.3 g/片,安徽华润金蟾药业,批号:101101,每次 3 ~ 4 片,每日 3 ~ 4 次)、参芪扶正丸(30 g/瓶,辽源誉隆亚东药业,批号:090401,每次 10 g,每日 3 次)、复方斑蝥胶囊(0.25 g/粒,贵州益佰制药,批号:090910,每次 3 粒,每日 2 次)及复方苦参注射液(2 mL/支,山西振东制药,批号:20091001,每次 12 mL 静脉滴注,每日 1 次)、康艾注射液(10 mL/支,长白山制药,批号:091020,每日 40 ~ 60 mL 静脉滴注,每日 1 ~ 2 次)、艾迪注射液

(10 mL/支,贵州益佰制药,批号:20100401,每次 50 ~ 100 mL 静脉滴注,每日 1 次)以扶正抗癌治疗。治疗后随访时间超过 1 年。

6 观察指标及方法 观察指标包括:原发肿瘤及转移瘤体变化(通过 CT 或 MR 等影像学测值,其中基线病灶及总负荷病灶均以肿瘤最长径为测量值),肺癌症状分级(主要症状包括:咳嗽、咯血、胸痛、发热、气短、乏力;分级分别从 0 度 ~ IV 度),体力状况(按卡氏评分分级标准),生存期。通过以上指标对患者同时进行 RECIST 标准、实体瘤的中医肿瘤疗效评定标准和 irRC 标准的评价。

7 评价标准

7.1 RECIST 标准 参照文献[7]。对于可测量目标病灶:完全缓解(complete response, CR):所有目标病灶消失;部分缓解(partial response, PR):基线病灶长径总和缩小 > 30%;疾病稳定(stable disease, SD):基线病灶长径总和缩小但未达 PR 或有增加但未达疾病进展(progressive disease, PD);PD:基线病灶长径总和增加 > 20% 或出现新病灶。对于非目标病灶的评价:CR:所有非目标病灶消失和肿瘤标志物水平正常。PD:出现 1 个或多个新病灶或(和)存在非目标病灶进展。SD:1 个或多个非目标病灶和(或)肿瘤标志物高于正常持续存在。

7.2 实体瘤的中医肿瘤疗效评定标准(草案) 参照文献[4]。III a ~ IV 期(晚期)疗效评定标准:总疗效评定标准(100%) = 瘤体变化(30%) + 临床症状(15%) + 体力状况(15%) + 生存期(40%)。显效:75 ~ 100 分;有效:50 ~ 74 分;稳定:25 ~ 49 分;无效:< 25 分。其中瘤体变化按照 WHO 通用标准,依实际所得分数 × 0.3, CR:100 分;PR:80 分;微效(minor response, MR)50 分;稳定(no change, NC):30 分;PD:0 分。实体瘤疗效评价达 CR 者 × 系数 1.2(即 CR 者本项实得分数为 120)。临床症状:采用肺癌症状分级法,再以此分 × 0.15 即为实际得分。根据主要症状表现,治疗后较治疗前下降 2 个级别者为显效(100 分),下降 1 个级别者为有效(50 分);无变化者为稳定(25 分);症状进一步发展为无效(0 分)。每个症状的得分合计后 × 1/6 即折算为百分制得分,再以此分 × 0.15 即为实际得分。体力状况:按卡氏评分分级标准,依实际所得分数 × 0.15,显效:体力状况较用药前提高 20 分者(100 分);有效:体力状况较用药前提高 10 分者(50 分);稳定:体力状况较用药前无明显变化者

(25 分);无效:体力状况较用药前下降者(0 分)。生存期:生存期 >12 个月(1 年以上)记 40 分,依实际所得分数 $\times 0.4$,从开始治疗日开始计算,每生存 1 个月得 10/3 分,余下类推,最后总得分以四舍五入计算。

7.3 irRC 参照文献[8]。**irCR**(完全缓解):在间隔不少于 4 周的两次连续的观察点均证实所有病灶消失;**irPR**(部分缓解):在至少间隔 4 周的两次连续的观察点均证实总肿瘤负荷较基线肿瘤负荷下降 50% 及以上;**irSD**(稳定):在两次连续的观察点证实总肿瘤负荷较基线肿瘤负荷下降不足 50%,或增加不足 25%;**irPD**(进展):在至少间隔 4 周的两次连续观察点的任一时间检测到总肿瘤负荷较基线肿瘤负荷增加至少 25%。

8 统计学方法 采用 SPSS 11.0 统计软件包进行资料的统计分析。一致性检验采用 *Kappa* 检验方法对两种评定结果进行一致性检验,计算 *Kappa* 值。*Kappa* 值 >0.75 提示一致程度相当满意;*Kappa* 值 <0.40 表明一致程度不理想。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 三种标准疗效评价结果 **RECIST**:CR 为 1 例,PR 为 13 例,SD 为 48 例,PD 为 35 例;中医标准总疗效评价:显效为 7 例,有效为 28 例,稳定为 41 例,无效为 21 例;**irRC**:**irCR** 为 4 例,**irPR** 为 27 例,**irSD** 为 50 例,**irPD** 为 16 例。

2 irRC 与 RECIST 评价结果对应性比较(表 1) **irRC** 与 **RECIST** 对应率为 59.79% (58/97), *Kappa* 值为 0.379,经 *U* 检验 $P < 0.01$,两者有一定的对应性,但一致性不理想。

表 1 irRC 疗效与 RECIST 评价结果对应性比较 (例)

评价标准		RECIST 标准				例数
		CR	PR	SD	PD	
irRC	irCR	1	2	0	1	4
	irPR	0	10	13	4	27
	irSD	0	1	33	16	50
	irPD	0	0	2	14	16
例数		1	13	48	35	97

3 irRC 与中医疗效标准评价结果对应性比较(表 2) **irRC** 与中医标准对应率为 83.51% (81/97), *Kappa* 值为 0.751,经 *U* 检验 $P < 0.01$,两者具有良好的对应性及一致性。

表 2 irRC 疗效与 RECIST 评价结果对应性比较 (例)

评价标准		中医标准				例数
		CR	PR	SD	PD	
irRC	irCR	4	0	0	0	4
	irPR	3	22	2	0	27
	irSD	0	6	39	5	50
	irPD	0	0	0	16	16
例数		7	28	41	21	97

讨 论

中医治疗恶性肿瘤的优势是以控制肿瘤发展,延长带瘤生存时间为目的,在一定程度上能提高晚期肿瘤患者的生活质量。**WHO** 或 **RECIST** 对中医治疗肿瘤疗效评价时往往不能令人满意,但在临床治疗中患者确实明显受益(患者的生活质量明显提高,生存时间明显延长)。建立中医肿瘤学的疗效评价体系已逐步引起中医肿瘤学家们的重视。多数中医肿瘤专家主张综合评价标准,其中临床实践操作性最强的为中医标准。研究表明,与 **RECIST** 比较,中医标准在中医药治疗晚期非小细胞肺癌疗效评价应用中更具客观性和全面性,适用于中医药治疗恶性肿瘤的疗效评价^[8]。但也存在一定的缺点,该标准所需观察的时间长(特别是生存时间),观察指标繁多,在一定程度上影响其临床应用,很难与国际标准接轨。

Wolchok JD 教授等撰写的论文——《针对实体瘤免疫治疗疗效评价指南:免疫相关疗效评价标准》指出,**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。在此新规定下,即使有新病变出现,只要总肿瘤负荷并无增加 25% 以上,也可不认定为疾病进展。而 **RECIST** 中,一旦出现一个新的病灶即被认为是 **PD**。该中心通过对 487 例晚期黑色素瘤患者临床试验采用 **WTO** 标准及 **irRC** 的对比评定,在 **WHO** 标准下 9.7% **PD** 患者在应用易普利姆玛(**ipilimumab**)时可观察到明显的抗肿瘤效应,提示对于那些早期总肿瘤负荷增加或出现新发病灶的肿瘤患者而言,继续免疫治疗可产生明显的临床效果^[3]。

irRC 与中医标准比较,其观察指标相对较少,观察时间较短,临床操作较简单,易行。该标准一经刊载,就将该标准应用于中医治疗恶性肿瘤的疗效评价进行了尝试,并设计了本研究课题。鉴于中医草案标准创立者周岱翰教授等^[4]以晚期非小细胞肺癌为切入点,本研究同样采用晚期非小细胞肺癌患者为观察对象。结果表明:**irRC** 与 **RECIST** 比较两者在中医药

治疗恶性肿瘤疗效评价结果具有一定的对应性,但一致性不理想。irRC 与中医标准比较两者具有良好的对应性及一致性。

irRC 与 RICIST 最大的区别在于对 SD 及 PD 的界定上,提出了肿瘤总负荷的概念,将很大一部分 RICIST 认定为 PD,纳入了 SD 中,提高了“稳定”在恶性肿瘤治疗中的重要性。irRC 与中医标准两者具有良好的对应性及一致性,其原因在于中医治疗及免疫治疗有着相同的特殊性,这些特殊性主要包括:(1)低水平的客观有效率:与抗肿瘤化疗药物的作用机制不同,中医治疗及肿瘤免疫细胞治疗是诱导机体产生特异性抗肿瘤免疫应答,或通过改变固有免疫过程产生有效的杀伤性抗肿瘤应答,使得肿瘤免疫治疗的疗效与化疗药物相比出现客观缓解的比例较低。近年来有肿瘤免疫治疗专家使用“微效”或“混合疗效”来评价那些按照传统 WHO 或 RECIST 评价体系未达到客观有效的标准,但患者确实获益的临床病例^[10];(2)疗效的延迟效应:化疗药物效应发挥迅速,在临床上给予 1~2 周期化疗药物后看到的临床疗效可以直接预测完成全部化疗方案后的治疗效果。而肿瘤的中医治疗及免疫细胞治疗的效果出现的时间相比化疗一般较晚,而且有时可观察到已评定为 PD 患者在继续接受中医或免疫治疗后出现疾病的改善,这种情况被称为肿瘤治疗的延迟效应^[11];(3)具有特殊 SD(无变化)的临床意义:在化疗、放疗等常规治疗中,SD 泛指肿瘤负荷增加或减少但并未分别达到 PD 或 PR 的情况。在传统 WHO 或 RECIST 中,SD 通常持续时间短暂而不能看到药物真正的抗肿瘤效应,因此并不符合客观有效的标准。但在中医治疗和肿瘤免疫治疗过程中,越来越多的临床资料显示,多数患者“带瘤生存”时间明显延长,在应用靶向药物、抗体药物、免疫细胞治疗时患者达到 SD 可作为临床治疗有效的潜在观察终点^[12]。

在中医标准中除瘤体大小外,占很大比例分值的是临床症状、生活质量、生存时间。研究表明这些指标相互之间有一定相关性,肿瘤体积与肿瘤阳性淋巴结比值对患者的生存期有重要的预测作用^[13]。但鉴于对肿瘤“进展”的认识不同,导致 RECIST 与中医评价标准一致性不理想。而中医标准与 irRC 有良好的对应性及一致性。但患者生存期与肿瘤“总负荷”是否成正相关,是该研究提供的下一步研究方向。

参 考 文 献

- [1] 梅晓雷. 中医药治疗恶性肿瘤疗效评价研究[J]. 中医学报, 2013, 28(185): 1438-1439.
- [2] 李丛煌, 花金宝, 林洪生, 等. 中医治疗恶性肿瘤疗效评价研究的现状及思考[J]. 北京中医药, 2010, 29(3): 187-189.
- [3] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immunotherapy activity in solid tumors: immune-related response criteria[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(23): 7412-7420.
- [4] 周岱翰主编. 临床中医肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1-3, 22-45, 617, 620-622.
- [5] 支修益, 吴一龙, 马胜林, 等. 原发性肺癌诊疗规范(2011年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(12): 677-689.
- [6] 周仲瑛主编. 中医内科学[M]. 第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 446-461.
- [7] 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.
- [8] 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): 351-354.
- [9] 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.
- [10] Ribas A, Chmielowski B, Glaspy JA. Do we need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(23): 7116-7118.
- [11] Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: Clinical and immunological evidence from three patient cases[J]. Cancer Immunol Immunother, 2009, 58(8): 1297-1306.
- [12] Dougan M, Dranoff G. Immune therapy for cancer[J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 83-117.
- [13] Poritz LS, Sehgal R, Hartnett K, et al. Tumor volume and percent positive lymph nodes as a predictor of 5-year survival in colorectal cancer[J]. Surgery, 2011, 150(4): 649-655.

(收稿:2014-04-24 修回:2015-06-26)