

# 对分子靶向治疗疗效评估的思考

- 摘要
- 实体瘤疗效评价指标
- 分子靶向治疗疗效评价的思考

# 摘要

- 建立统一的肿瘤疗效评价指标和标准，有助于比较评价不同方案的治疗结果，优选疗效及获益机会的治疗方法。
- 分子靶向治疗的作用机制及临床疗效获益表现具有不同于细胞毒类药物化疗的某些特点，机械照搬细胞毒类药物化疗的疗效评价标准，用于比对分析可能初小结论性偏差，而自定评价标准又可能获得变相的虚假分析结论。
- 分子靶向治疗疗效评价的终点指标仍选择以生存期评价为主的客观指标。
- 完善分子靶向治疗疗效评价指标的研究重点应该放在选择和完善更好的中间指标，尤其是完善包括生活质量，不良反应等指标的综合性量化分析。

- 评估抗癌治疗效果的主要目的在于评价患者接受抗癌是否获益，临床医师决策患者是否继续治疗或决定临床研究是否值得继续进行。
- 评价细胞毒类化疗药临床疗效，主要是依据目前公认的 R E C I S T 或 W H O 实体瘤治疗疗效评价指标或标准。
- 对用于化疗药疗效评价的指标用于分子靶向治疗疗效评价，仍有争议。

# 实体瘤疗效评价指标

## 终点指标（endpoint criteria）：

用于评价临床试验治疗的结果指标（outcome measurement）.是临床试验研究终点时所应用的测量指标或标准。

（由于肿瘤治疗获得两种极端结果需要观察相当长时间，因此需要选择除痊愈与死亡两种极端之外的中间指标判断疗效。）

**中间指标：**包括客观有效率、疾病进展时间、生活质量、不良反应等。

（中间指标是由研究者评估，因此观察者在分析中的主观性作用，也可能使结果发生偏倚。）

肿瘤疗效评价的理想重点指标——

肿瘤完全缓解及长期无疾病生存

中间指标——

除完全缓解率和无疾病生存期外的其他指标

# 问题

- 目前分子靶向治疗获得理想的结果机会有限，而获得长期无疾病生存率需要很长的随访时间，不宜于及时临床疗效及临床试验研究结果。
- 如何选择合适的中间指标，如何避免中间指标评价的主观因素干预引起的偏倚？



- 主要终点指标（primary endpoint）：是那些最重要和主要的，对病人影响最大，病人最关心、最希望避免的临床事件，如死亡、肿瘤复发、重要器官损害等。（随着医学模式的转变，综合评价主观感受、功能状态、生存质量的指标也越来越多地应用）
- 次要终点（secondary endpoint）：即次要结果指标，指那些较重要，可用来支持重要结果指标的数据，能反映干预所引起主要结果指标的变化，并在一定条件下可替代主要结果指标，包括生物学指标、体征等。

# 现状

- 采用生存率等远期疗效为结果的临床试验，不仅费用高，而且试验周期长。
- 随着医疗技术的进步，有效药物的广泛使用，受试者的预后大大改善，尤其是阳性药物和干预措施间的对照，促使随机对照临床试验的终点指标应随着发生变化。

中间指标，即次要指标“替代”的主要指标——  
—替代指标（surrogate measurement）  
或综合数个主要指标和/或次要指标——联合  
终点（复合终点）

# 2000年RECIST颁布的实体瘤疗效评价标准

- 实体瘤化疗药物治疗的临床及临床试验疗效评价，主要是依据RECIST 或WHO疗效评价指标或标准。
- 2000年RECIST颁布的实体瘤疗效评价标准，虽然对肿瘤大小测量的方法完全不同，但仍保留了1979年WHO标准对肿瘤疗效的描述，完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、疾病稳定（SD）、疾病进展（PD）。

- 以客观缓解率（Objective response, OR）为主的疗效评价指标是肿瘤临床或研究决策的替代终点指标。
- 白血病、恶性淋巴瘤、生殖细胞瘤（肿瘤的客观缓解率与患者的生存期呈明显正相关）-----非常适用
- 绝大多数恶性实体肿瘤（尤其接受分子靶向治疗的客观缓解率不一定与生存期明显）-----需要终点指标评价疗效

## 终点评价指标:包括

总生存期(overall survival, OS),  
无疾病生存期 (disease free survival,DFS) ,  
无复发生存期 (relapse-free survival,RFS) ,  
疾病进展时间 (Time to progression,TTP) ,  
生活质量 (Quality of life) 指数,  
毒性反应 (toxicity grading) 等指标。

- 其中总生存期、无疾病生存期等指标是主要终点指标，又称硬终点指标；
- 疾病进展时间、生活质量 和毒性反应等为次要终点指标，又称软终点指标。

# 分子靶向治疗疗效评价的思考



- 分子靶向治疗药物用于临床时间不长，除个别药物已开始试验用于辅助治疗，大多还限于晚期癌患者的治疗。
- 对于晚期癌症患者来说，治疗的主要期望目标：
  - 1) 延长生存，或延缓疾病进展。
  - 2) 改善生活质量，缓解疾病所致的系列症状，在有限的生存期间避免或减少疾病所致的痛苦和折磨。

# 晚期癌症患者分子靶向治疗的实用标准

- 晚期癌症患者接受分子靶向药物治疗时的评价治疗的重点：不是肿瘤是否缩小，而是-----是否在延长生存时间和生活质量
- 因此延长生存、延缓疾病进展时间、改善或保持生活质量-----评价晚期癌症患者接受分子靶向治疗疗效的实用标准。

# 目前应用于临床的大多数分子靶向药物治疗后的临床疗效及评价特点：

- 1) 客观有效率相对较低，尤其是完全缓解率较低
- 2) 疾病稳定率相对较高
- 3) 客观疗效及不良反应个体差异明显
- 4) 显效较缓慢，评价客观有效率一般需要在用药1~3个月后
- 5) 常规测量肿瘤大小的检测方法不能满足客观疗效评估，PET-CT的功能和结构显像都优于单纯的CT或MRI扫描评价
- 6) 毒性反应的发生频率及严重程度都明显低于细胞毒类药物化疗，几乎无骨髓功能抑制等严重毒性反应
- 7) 可能在未获得肿瘤客观缓解及无明显毒性反应的情况下延长总生存期，或延缓疾病进展时间。

# 提示

分子靶向治疗临床疗效的这些特点提示：

仅用以肿瘤体积缩小与否为主的客观有效率作为评价疗效的指标，无法真实反映分子靶向治疗是否获益。

- 终点指标选择生存期—最可靠指标最重要
- 生存与否及生存时间—作为评价晚期癌症患者接受分子靶向治疗疗效的首选指标
- 有限生存期间的生活质量—其次

- 分子靶向治疗的不良反应虽然较轻，但由于用于临床的时间不长，对长期用药的认识还不充分，对大出血等某些罕见的严重不良反应还缺乏预测方法。
- 分子靶向治疗费用昂贵，在评价疗效及获益度时，还应该考虑分子靶向治疗药物对患者、家庭及社会造成的经济影响。

# 总结

- 评价分子靶向治疗是否实际获益的理想方法，是在评价延长生存、缓解症状及改善生活质量等累积获益的量化评估值的基础上，减去治疗所致毒性反应及费用等付出代价的量化评估值，最后准确综合计算出总体获益值。

谢谢!!!