

晚期结直肠癌疗效评价标准的研究进展

郭晓静, 曹妮达, 顾纭, 朱莹杰, 郑坚

郭晓静, 曹妮达, 顾纭, 朱莹杰, 郑坚, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科 上海市 200032

作者贡献分布: 本文综述由郭晓静与曹妮达完成; 顾纭与朱莹杰修改; 郑坚审校。

通讯作者: 郑坚, 教授, 主任医师, 研究生导师, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科。zzf725@sina.com

电话: 021-64385700

收稿日期: 2014-07-07 修回日期: 2014-08-18

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

Therapeutic evaluation criteria for advanced colorectal cancer: Recent progress

Xiao-Jing Guo, Ni-Da Cao, Ying Gu, Ying-Jie Zhu, Jian Zheng

Xiao-Jing Guo, Ni-Da Cao, Ying Gu, Ying-Jie Zhu, Jian Zheng, Department of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Jian Zheng, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. zzf725@sina.com
Received: 2014-07-07 Revised: 2014-08-18
Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

Abstract

Evaluation criteria like overall survival (OS), progression-free survival (PFS), the response evaluation criteria in solid tumors, quality of life and adverse reactions have been widely used in clinical studies of advanced colorectal cancer. However, these criteria have different significance, and with the development of molecular targeted drugs and new therapies, the drawbacks of these criteria have been revealed. Therefore, searching for new evaluation criteria which can reflect the curative effect in the earlier stage is becoming inevitable.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Evaluation criteria; Molecular targeted drugs

Guo XJ, Cao ND, Gu Y, Zhu YJ, Zheng J. Therapeutic evaluation criteria for advanced colorectal cancer:

Recent progress. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(28): 4281-4287 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4281.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4281>

摘要

在晚期结直肠癌的疗效评价中, 总生存期(overall survival)、无进展生存期(progression free survival)及基于实体瘤的疗效评价、生活质量及药物不良反应等疗效评价标准在临床中已得到了广泛的运用, 但是在临床使用中其各自的疗效评定价值及意义却各不相同。同时, 随着分子靶向药物及新的治疗方法的开展, 现有疗效评价标准的缺点也不断的显露出来。因此, 探索能够早期有效反映药物及治疗方法有效性的疗效评定指标成为必然。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠癌; 疗效评价; 分子靶向药物

核心提示: 目前临床所采用的疗效评定标准存在一定的局限性, 新的疗效评价指标可以早期预测治疗效果, 但尚需要进一步的验证。制定药物疗效生存质量及不良反应相结合的个体化疗效评定标准成为临床研究的趋势。

郭晓静, 曹妮达, 顾纭, 朱莹杰, 郑坚: 晚期结直肠癌疗效评价标准的研究进展。世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4281-4287 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4281.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4281>

0 引言

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布数据显示结直肠癌占据男性恶性肿瘤发病率的第3位, 女性为第2位^[1]。中国结直肠癌的发病率一直呈上升趋势^[2]。2010年结直肠癌占据我国城市恶性肿瘤发病率及死亡率的第4位, 农村发病率的第6位, 死亡率的第5位。化疗为晚期结直肠癌的主要治疗方式之一, 随着分子靶向药物的研发及应用, 晚期结直肠癌患者的总生存期得到了改善^[3,4]。然而, 现有的疗效评定标准局

■背景资料

晚期结直肠癌的发病率较高, 目前临床所采用的疗效评定标准不能满足日益发展的临床研究的需要, 因此, 探索新的疗效评价标准成为必然。

■同行评议者

顾国利, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普通外科

■研发前沿

通过对近几年晚期结直肠癌临床研究中相关疗效评定标准进行汇总,尤其是分子靶向药物的相关临床研究进行分析,探讨目前临床上所使用的晚期结直肠癌疗效评定标准的利弊,并对最新发现的疗效评定标准的价值进行讨论。

限了新药物及治疗方法的临床应用推广,因此,制定更为完善、高效的疗效评价标准成为临床研究发展的必需。目前,临床上常采用远期疗效、近期疗效、生存质量、不良反应等作为评估晚期结直肠癌治疗效果的标准。

1 远期疗效评价标准

1.1 总生存期 总生存期(overall survival, OS)是指研究对象从某种起始事件进入观察直到任何原因的死亡之间的时间长度。OS是最可靠的肿瘤终点指标,即“金标准”。生存期的改善是精确并容易观察的^[5]。在过去10年的大型III期临床试验中,所有药物的有效性均与OS密切相关^[6]。然而,对于晚期结直肠癌而言,临床多方案的交叉应用限制了观察单一治疗方案改善OS的效果,尤其是在评估一线治疗方面^[7],故而出现了新的研究终点指标。

1.2 基于肿瘤评价的终点指标

1.2.1 无进展生存期(progression free survival, PFS)、进展时间(time to progression, TTP)及进展后生存期(post progression survival, PPS): 2007年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已将PFS及TTP作为药物批准中主要的终点指标^[8]。PFS是指研究对象从某种起始事件进入观察直到客观的肿瘤进展或死亡。TTP是指研究对象从某种起始事件进入观察直到客观的肿瘤进展, TTP不包括死亡。一些临床试验已将TTP作为疗效评定指标^[9,10]。但是,如何精确定义肿瘤进展十分重要。因此,应详细逐条记录临床试验中的观察周期及复查周期等^[5]。在临床试验中PFS的提高与生存期的延长息息相关^[11,12]。一项Meta分析结果表明PFS在III期临床试验中可以作为替代终点^[13,14]。PPS^[15]为OS与TTP的差值,一些临床试验探讨并证明了PPS在评估药物治疗效果尤其是疾病进展后疗效的价值及重要性^[16,17]。

Petrelli等^[7]对34项III期临床随机试验结果进行分析,探讨了PPS及PFS与OS的相关性,显示PPS与OS的相关性高于PFS。但是, PFS的延长与OS的延长密切相关,提示PFS为OS一个合适的替代指标。

2 基于实体瘤评价的近期疗效标准探索

2.1 实体瘤评价标准发展历程 自1981年WHO^[18]颁布实体瘤疗效评定标准,提出进展(progressive disease, PD)、稳定(stable disease, SD)、部分

缓解(partial response, PR)及完全缓解(complete response, CR)后,实体瘤治疗的疗效评定更为具体。但是,该标准仍存在局限,如:没有对可测量及目标病灶进行统一规定;对于肿瘤数目多、直径小的病灶难以准确评估疗效等缺点^[19]。因而,在2000年美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)和加拿大国立癌症研究所(National Cancer Institute of Canada, NCIC),欧洲癌症研究和治疗组织(European Organization for Research on Treatment of Cancer, EORTC)提出了实体瘤疗效反应评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST1.0)^[20],将双径测量方法(最长径及其垂直径的乘积)改为单径测量法(最长径之和),明确定义了可测量、不可测量病灶、靶病灶及肿瘤负荷。然而,对转移性淋巴结肿大却未阐述明确的判定及评估方法^[21]。因此,2009年欧洲癌症组织(European Cancer Organisation, ECCO)发布了RECIST1.1实体瘤评价标准^[22],其减少了肿瘤负荷的观察,讨论了非靶病灶的观察方法,转移性淋巴结的评定标准并肯定了PET-CT的应用价值。

2.2 RECIST标准在临床试验研究中的应用状况及问题

2.2.1 基于RECIST标准的联合评定指标: 客观应答率(objective response rate, ORR)是指瘤体缩小达到预计值并能持续到预计的最低时限要求的患者比例。应答期通常是指从最初应答开始直至证实出现肿瘤进展这段时间。在无对照研究中, ORR是药物抗肿瘤活性中一个比较直接的指标。FDA定义 $ORR = CR + PR = RR$,评价时需要遵循一个公认的标准,比如RECIST指南等^[5]。

临床获益率定义为 $CR + PR + SD \geq 6 \text{ mo}$ 。该指标和客观应答率的差别在于前者包括了SD。疾病控制率(disease control rate, DCR)定义为 $CR + PR + SD \geq 6 \text{ wk}$ 。和临床获益率具有的相同的意义,区别在于观察稳定时间的不同。

2.2.2 多项疗效评定指标的联合应用: 目前,大量临床试验均采用多项疗效评定指标进行观察^[23-25]。Glimelius等^[26]以PFS为首要观察指标, ORR为第二观察目标对比了伊立替康联合亚叶酸钙, 氟尿嘧啶与亚叶酸钙联合氟尿嘧啶治疗晚期结直肠癌的效果。发现一些出现肿瘤缩小但达不到PR标准,并维持4 mo以上的患者在症状及生存期延长方面亦有所改善。同时,两组中约90%的患者DCR都维持在4 mo以上,但在PFS上两组却有明显差异,提示RECIST疗效评定标准并不能

完全解释临床试验结果. 随着分子靶向药物的不断研发和临床应用, 现有的RECIST评价标准的局限性也不断涌现, 如PD与PR之间的跨度较大, 观察周期较长, 且引起临床试验阴性结果的发生率增高等. 因此, 探索纳入病例数更少, 观察时间更短, 较PFS更精确的新的疗效评定标准, 不仅能够更快地完成临床试验^[27], 更有利于分子靶向药物的临床应用推广.

3 新的疗效评定指标的探索及研究

3.1 早期肿瘤缩小(early tumor shrink, ETS) Korn等^[28]和Rubinstein等^[29]提出在临床试验设计时应动态观察肿瘤大小变化, 早期肿瘤的细小改变对PFS及OS亦有影响. De Roock等^[30]通过临床试验证明*K-ras*基因野生型的转移性结直肠癌患者6 wk时出现肿瘤缩小(>9.66%)者可获得更长的中位OS. Modest等^[31]对德国AIO KRK 0104试验结果做了进一步的分析, 得出*K-ras*基因野生型晚期结直肠癌患者治疗后6 wk ETS≥20%是评价西妥昔单抗治疗效果的一项重要指标.

有学者^[32]对Bond试验结果进行了分析, 发现329例采用西妥昔单抗治疗转移性结直肠癌患者中, 治疗6 wk后获得肿瘤缩小的患者中位TTP及PFS明显延长. 并将ETS定义为与基线相比, 治疗6 wk后靶病灶最长直径总和缩小10%. 并且发现ETS较皮疹能够更早地预测西妥昔单抗的治疗效果. Piessevaux等^[33]分析了CRYSTAL^[34](Cetuximab Combined With Irinotecan in First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer)及OPUS^[35](cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer)试验结果得出治疗8 wk后肿瘤缩小≥20%的*K-ras*基因野生型转移性结直肠癌患者使用西妥昔单抗后获得了较长的中位OS及PFS.

Suzuki等^[36]对NORDIC VI试验数据进行分析, 将506例转移性结直肠癌患者治疗8 wk的影像学结果进行分层, 分别对比了早期肿瘤的不同变化与RECIST1.0评价标准的差异. 发现出现新病灶及非靶病灶明确进展者与靶病灶增加>20%者相比预后更差. 同时, 通过对456例获得PFS患者评估结果进行分析, 得出早期肿瘤缩小>10%但不及30%虽然达不到PR, 但对PFS及OS是一个积极的预后因子. 然而, 该试验只得出了ETS的范围, 并没有明确ETS的标准, 这也是ETS在临床使用中面临的一个重要问题.

3.2 肿瘤缓解深度(deepness of response, DpR or

DoR) Mansmann等^[37]将肿瘤缓解深度定义为肿瘤缩小达到最大程度时, 与基线相比肿瘤缩小的百分比. 如果肿瘤负荷增加, DpR定义为0%或负值, 如果还未出现进展, 则不定义DpR. 该项指标在CRYSTAL及OPUS试验中得到验证: 与单独化疗相比, *K-ras*基因野生型患者西妥昔单抗联合化疗DpR增加. Cremolini等^[38]在临床试验中发现贝伐珠单抗联合化疗的DpR也与OS及PPS获益有关. 但是由于其不能够与肿瘤进展时间相联系, 且个体出现DpR的时间可能不同, 进展后更换治疗方法后有可能获取与基线相比更大程度的肿瘤缩小等. 因此, 该指标在临床中的应用有待进一步验证.

3.3 肿瘤生长时间(time to tumor growth, TTG) Claret等^[39]在一项对比贝伐单抗联合化疗与单纯化疗作为治疗转移性结直肠癌患者一线治疗的III期临床研究中, 采用多变量模型来评估疾病进展因素及肿瘤变化, 发现在西方国家组TTG为预测OS的最佳评定指标, 且和贝伐单抗的疗效息息相关, 而在中国组却没有变化. 然而, 有学者对这一结论表示质疑, Maitland等^[27]认为TTG是以肿瘤生长曲线变化为基准, 而不是确定PD出现时间. 如果肿瘤持续生长, TTG就会非常短, 因此, TTG将药物疗效从良好的预后结果中分离了出来, 可作为结直肠癌疗效评定的一个独立因素. Mansmann等^[40]认为TTG并不适用于所有的患者, 要证实TTG的确切临床价值, 他的预测力和信度必须得到统计学及临床医学的证实, 更多精心的临床试验设计是必须的.

3.4 个体化疗效评定标准有待进一步研究 目前, 多项临床试验中均发现ETS、DpR与患者的OS及PFS延长相关. 但是, 由于缺乏统一的判定标准, 因此, 尚不能在临床使用中推广. 但是, 他们的发现也为一些阴性结果的试验研究提供了新的角度进行疗效判定, 尤其是在评价分子靶向药物疗效方面. Nishino等^[41]通过对评价肿瘤客观反应的文献进行汇总分析, 发现不同部位的肿瘤以及不同分子靶向药物的使用可以采用不同的客观疗效评价标准, 尤其是对于疾病进展后药物使用疗效评价的确立. Camidge等^[42]在I期临床试验中发现部分患者使用克里唑替尼(crizotinib), 虽达到RESIST标准中疾病进展, 但能够继续服药的时间波动在22-447 d, 证明部分人群依旧能够潜在获益. 因此提出了制定“个体化”肿瘤疗效评估方法. 这将会对新型靶向治疗、放疗及分子生物治疗疗效的评估和预测提供便利.

■ 相关报道

尽管目前临床研究多采用反应评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)评价标准及总生存期(overall survival)、PFS(progression-free survival)、PPS(post-progression survival)等疗效评定指标, 但其并不能完全解释试验结果, 尤其是随着分子靶向药物的开发及应用. 因此, 对ETS(early tumor shrink, ETS)、DpR(deepness of response, DpR)等新的疗效评定指标的研究不断出现.

■创新盘点

目前临床研究中,晚期结直肠癌的疗效评价标准多采用远期疗效及近期疗效,但对于具体疗效评定指标的利弊及适用试验类型的报道较少,且随着分子靶向药物的不断研究,对于新的疗效评定指标的价值及适用性的探讨十分必要。

4 基于症状的疗效评价指标

4.1 患者报告结局(patient-reported outcomes, PRO) PRO是指任何直接来自患者的关于疾病和治疗的报告。通常包含:临床获益反应(包括患者的疼痛强度、镇痛药物消耗量、KPS评分和体质量变化)、生存质量、对治疗和护理的满意度、对治疗方法的依从性、其他任何从患者处获得的信息^[8]。目前一些国外研究以此为观察指标评估患者的治疗效果。如:Young等^[43]将生活质量及相关的PRO做为观察指标对182例盆腔MT患者进行观察,发现手术治疗能够明显改善患者生活质量及相关PRO。Rees等^[44]将PRO作为观察目标评价了肝转移灶切除术对结直肠癌肝转移患者身体的影响是微小且短暂的。另外,Glaser等^[45]通过研究发现,采用PRO结果对英国癌症患者确诊后1-5年内的肿瘤幸存者进行生活质量评估的方法是可行的。

4.2 生存质量 生存质量指在医学领域中生存质量指患者对其因疾病及治疗所造成的身心功能和社会功能损害等的一种主观体验,是一个包括身体机能、心理功能、社会功能及与疾病或治疗相关症状等的多维概念^[8]。我国目前多用体能状态计分KPS评价生存质量,但KPS并不具备评价患者心理、社会等功能的能力,并且KPS评分的以主观性判定为主,可能造成治疗结果的偏倚。因此,应采用专用的生存质量量表予以评定^[46]。目前临床常用结直肠癌量表有FACT-C(V4.0)量表及EORTC量表。Pullmer等^[47]通过系统分析发现FACT生活量表较EORTC量表相比效度更高。杨峥等^[48]通过临床试验得出:FACT-C(V4.0)量表具有较好的信度、效度及反应度,可作为我国大肠癌患者生命质量的测评工具。

4.3 不良反应 目前的安全性评价中运用较多的是美国国立癌症中心的NCI-CTC标准以及WHO抗癌药物不良反应分级标准。NCI-CTC标准在临床使用中已由1.0版更新至4.0版,对抗肿瘤药物毒性的评定与治疗效果评估起到了重要的作用,如Tomková等^[49]在西妥昔单抗所致皮肤不良反应的研究中,采用CTCAE v4.0进行评价,结果发现最常见的皮肤不良反应是痤疮样皮疹,并且依据CTCAE v4.0的5级评价标准制定出相应的预措施,从而改善了相关症状,提高了患者的生活质量。而由草酸铂引起的神经不良反应常按照草酸铂Levi专用感觉神经毒性分级标准评定^[50]。同时,化疗药物不良反应的发生率及反应程度的评估为化疗药物使用剂量的调整及安全性评

估提供了参考^[51]。

随着分子靶向药物,尤其是表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)抑制剂及血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂在临床上的广泛应用,此类药物的不良反应评价及处理也越来越受重视。皮肤毒性为EGFR抑制剂最常见的不良反应,2007年《The Oncologist》杂志刊登了对于EGFR抑制剂皮肤毒性分级以及皮肤毒性处理指南以不断满足临床治疗及研究的需要^[52]。

5 结论

综上所述,晚期结直肠癌的疗效评价中,以OS为主的远期疗效及基于RECIST实体瘤评价标准的近期疗效评价标准已在临床研究中广泛应用。但随着分子靶向药物及新的治疗方法的出现,其局限性也不断出现。新的疗效评价指标ETS及DpR经临床试验论证可以早期预测治疗效果,但目前尚缺乏统一的判定标准,因此,仍需进一步的临床验证及研究。基于临床症状的疗效评估及不良反应评估与患者的生存质量及生存期密切相关,在临床应用中也得到了广泛的认可,但随着新的药物的不断开发和研究,其评价标准及评价内容仍需进一步完善。同时,制定包含药物疗效与患者生存质量及不良反应相结合的个体化疗效评定标准将成为临床药物研究及疗效评定的趋势。

6 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 2 吴菲, 林国桢, 张晋昕. 我国恶性肿瘤发病现状及趋势. *中国肿瘤* 2012; 21: 81-85
- 3 陈万青, 张思维, 曾红梅, 郑荣寿, 邹小农, 赵平, 吴良有, 李光琳, 赫捷. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡. *中国肿瘤* 2014; 23: 1-10
- 4 Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, Wong L, Fehrenbacher L, Abubakr Y, Saif MW, Schwartzberg L, Hedrick E. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3523-3529 [PMID: 18640933 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4138]
- 5 US Department of Health and Human Services (2007). Guidance for industry: Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics; May 2007. Rockville, MD. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance-Compliance/RegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>. Accessed 03 March 2011

- 6 Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209-1214 [PMID: 15051767]
- 7 Petrelli F, Barni S. Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 186-192 [PMID: 22898038 DOI: 10.1093/annonc/mds289]
- 8 徐燕. 胃癌的疗效评价标准. 国际肿瘤学杂志 2008; 35: 549-552
- 9 Raval M, Bande D, Pillai AK, Blaszkowsky LS, Ganguli S, Beg MS, Kalva SP. Yttrium-90 radioembolization of hepatic metastases from colorectal cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 120 [PMID: 25120951 DOI: 10.3389/fonc.2014.00120]
- 10 Lindskog EB, Derwinger K, Gustavsson B, Falk P, Wettergren Y. Thymidine phosphorylase expression is associated with time to progression in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Clin Pathol* 2014; 14: 25 [PMID: 24936150 DOI: 10.1186/1472-6890-14-25]
- 11 Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4562-4568 [PMID: 17876010]
- 12 Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL, Elfring GL, Pignon JP, Piedbois P. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5218-5224 [PMID: 18024867]
- 13 Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, Stintzing S, Modest DP, Mansmann U, Heinemann V. Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 225-235 [PMID: 23149819 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1515]
- 14 Sidhu R, Rong A, Dahlberg S. Evaluation of progression-free survival as a surrogate endpoint for survival in chemotherapy and targeted agent metastatic colorectal cancer trials. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 969-976 [PMID: 23303214 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2502]
- 15 Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1642-1649 [PMID: 19903805 DOI: 10.1093/jnci/djp369]
- 16 Bowater RJ, Bridge LJ, Lilford RJ. The relationship between progression-free and post-progression survival in treating four types of metastatic cancer. *Cancer Lett* 2008; 262: 48-53 [PMID: 18171603 DOI: 10.1016/j.canlet.2007.11.032]
- 17 Grothey A, Flick ED, Cohn AL, Bekaii-Saab TS, Bendell JC, Kozloff M, Roach N, Mun Y, Fish S, Hurwitz H. Bevacizumab exposure beyond first disease progression in patients with metastatic colorectal cancer: analyses of the ARIES observational cohort study. *Pharmacoevidiol Drug Saf* 2014; 23: 726-734 [PMID: 24830357 DOI: 10.1002/pds.3633]
- 18 Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214 [PMID: 7459811]
- 19 谭莉萍, 岑洪, 胡晓桦. 实体瘤评价标准的历史、现状及存在的问题. 医学综述 2009; 15: 1492-1494
- 20 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216 [PMID: 10655437]
- 21 张贺龙. 实体瘤疗效评价标准及演变. 现代肿瘤医学 2010; 18: 839-841
- 22 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247 [PMID: 19097774 DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026]
- 23 Iwamoto S, Hazama S, Kato T, Miyake Y, Fukunaga M, Matsuda C, Bando H, Sakamoto J, Oba K, Mishima H. Multicenter phase II study of second-line cetuximab plus folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI) in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: the FLIER study. *Anticancer Res* 2014; 34: 1967-1973 [PMID: 24692733]
- 24 Saiura A, Yamamoto J, Hasegawa K, Oba M, Takayama T, Miyagawa S, Ijichi M, Teruya M, Yoshimi F, Kawasaki S, Koyama H, Makuuchi M, Kokudo N. A combination of oral uracil-tegafur plus leucovorin (UFT + LV) is a safe regimen for adjuvant chemotherapy after hepatectomy in patients with colorectal cancer: safety report of the UFT/LV study. *Drug Discov Ther* 2014; 8: 48-56 [PMID: 24647158]
- 25 Nakayama G, Tanaka C, Uehara K, Mashita N, Hayashi N, Kobayashi D, Kanda M, Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, Koike M, Nomoto S, Fujiwara M, Ando Y, Kadera Y. The impact of dose/time modification in irinotecan- and oxaliplatin-based chemotherapies on outcomes in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 847-855 [PMID: 24577566 DOI: 10.1007/s00280-014-2416-x]
- 26 Glimelius B, Sørbye H, Balteskard L, Byström P, Pfeiffer P, Tveit K, Heikkilä R, Keldsen N, Albertsson M, Starkhammar H, Garmo H, Berglund A. A randomized phase III multicenter trial comparing irinotecan in combination with the Nordic bolus 5-FU and folinic acid schedule or the bolus/infused de Gramont schedule (Lv5FU2) in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 909-914 [PMID: 18209013 DOI: 10.1093/annonc/mdm588]
- 27 Maitland ML, Schwartz LH, Ratain MJ. Time to tumor growth: a model end point and new metric system for oncology clinical trials. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2070-2072 [PMID: 23650409 DOI: 10.1200/JCO.2013.49.3635]
- 28 Korn EL, Arbuck SG, Pluda JM, Simon R, Kaplan RS, Christian MC. Clinical trial designs for cytostatic agents: are new approaches needed? *J Clin Oncol* 2001; 19: 265-272 [PMID: 11134222]
- 29 Rubinstein LV, Korn EL, Freidlin B, Hunsberger S, Ivy SP, Smith MA. Design issues of randomized phase II trials and a proposal for phase II screen-

应用要点

随着分子靶向药物的不断研发及应用, 探索纳入病例数更少, 观察时间更短, 较PFS更精确的新的疗效评定标准, 将能够更快地完成临床试验, 利于新开发药物及治疗方法的临床应用推广。

■同行评价

本文分析了晚期结直肠癌疗效评定指标的临床应用情况,对新的疗效指标进行探讨与总结,对临床研究具有一定的参考价值。

- 30 De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, Biesmans B, Van Laethem JL, Peeters M, Humblet Y, Van Cutsem E, Tejpar S. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008; 19: 508-515 [PMID: 17998284]
- 31 Modest DP, Laubender RP, Stintzing S, Giessen C, Schulz C, Haas M, Mansmann U, Heinemann V. Early tumor shrinkage in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line treatment with cetuximab combined with either CAPIRI or CAPOX: an analysis of the German AIO KRK 0104 trial. *Acta Oncol* 2013; 52: 956-962 [PMID: 23244709 DOI: 10.3109/0284186X.2012.752580]
- 32 Piessevaux H, Buyse M, De Roock W, Prenen H, Schlichting M, Van Cutsem E, Tejpar S. Radiological tumor size decrease at week 6 is a potent predictor of outcome in chemorefractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab (BOND trial). *Ann Oncol* 2009; 20: 1375-1382 [PMID: 19465422 DOI: 10.1093/annonc/mdp011]
- 33 Piessevaux H, Buyse M, Schlichting M, Van Cutsem E, Bokemeyer C, Heeger S, Tejpar S. Use of early tumor shrinkage to predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3764-3775 [PMID: 24043732 DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8532]
- 34 Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zubel A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011-2019 [PMID: 21502544 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5091]
- 35 Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, Celik I, Schlichting M, Koralewski P. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22: 1535-1546 [PMID: 21228335 DOI: 10.1093/annonc/mdq632]
- 36 Suzuki C, Blomqvist L, Sundin A, Jacobsson H, Byström P, Berglund Å, Nygren P, Glimelius B. The initial change in tumor size predicts response and survival in patients with metastatic colorectal cancer treated with combination chemotherapy. *Ann Oncol* 2012; 23: 948-954 [PMID: 21832285 DOI: 10.1093/annonc/mdr350]
- 37 Mansmann UR, Sartorius U, Laubender RP, Giessen CA, Esser R, Heinemann V. Quantitative analysis of the impact of deepness of response on post-progression survival time following first-line treatment in patients with mCRC. *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl): abstract 3630
- 38 Cremolini C, Loupakis F, Lonardi S, Trenta P, Antoniotti C, Masi G, Tomasello G, Ronzoni M, Ciuffreda L, Zaniboni A, Carlomagno C, Boni C, Negri F, Barone C, Vitello S, Giuntini N, Bonetti A, D'Amico M, Boni L, Falcone A. Early tumor shrinkage (ETS) and deepness of response (DoR) to predict progression-free, postprogression, and overall survival: Results from the phase III TRIBE trial. *J Clin Oncol* 2014; 32 suppl 3: abstract 521
- 39 Claret L, Gupta M, Han K, Joshi A, Sarapa N, He J, Powell B, Bruno R. Evaluation of tumor-size response metrics to predict overall survival in Western and Chinese patients with first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2110-2114 [PMID: 23650411 DOI: 10.1200/JCO.2012.45.0973]
- 40 Mansmann UR, Laubender RP. Methodologic diligence is needed to define and validate tumor-size response metrics to predict overall survival in first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4373-4374 [PMID: 24166531 DOI: 10.1200/JCO.2013.51.2954]
- 41 Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, O'Regan K, Hatabu H, Shapiro G, Ramaiya NH. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: 737-745 [PMID: 22451534 DOI: 10.2214/AJR.11.7483]
- 42 Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, Shaw AT, Iafrate AJ, Maki RG, Solomon BJ, Ou SI, Salgia R, Wilner KD, Costa DB, Shapiro G, LoRusso P, Stephenson P, Tang Y, Ruffner K, Clark JW. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib(PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2011; 29 suppl: abstract 2501
- 43 Young JM, Badgery-Parker T, Masys LM, King M, Koh C, Lynch AC, Heriot AG, Solomon MJ. Quality of life and other patient-reported outcomes following exenteration for pelvic malignancy. *Br J Surg* 2014; 101: 277-287 [PMID: 24420909 DOI: 10.1002/bjs.9392]
- 44 Rees JR, Blazeby JM, Fayers P, Friend EA, Welsh FK, John TG, Rees M. Patient-reported outcomes after hepatic resection of colorectal cancer metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1364-1370 [PMID: 22430276 DOI: 10.1200/JCO.2011.38.6177]
- 45 Glaser AW, Fraser LK, Corner J, Feltbower R, Morris EJ, Hartwell G, Richards M, Wagland R. Patient-reported outcomes of cancer survivors in England 1-5 years after diagnosis: a cross-sectional survey. *BMJ Open* 2013; 3: pii: e002317 [PMID: 23578682 DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002317]
- 46 游捷, 施志明. 肺癌国际生存质量量表与体能状态评定指标及中医症状量表的关系. *中国中西医结合杂志* 2005; 25: 595-599
- 47 Pullmer R, Linden W, Rnic K, Vodermaier A. Measuring symptoms in gastrointestinal cancer: a systematic review of assessment instruments. *Support Care Cancer* 2014 May 28. [Epub ahead of print] [PMID: 24865875]
- 48 杨峥, 卢云波, 李云峰, 万崇华, 罗家洪, 孟琼, 张晓馨. 大肠癌患者生命质量测定量表FACT-C(V4.0)中文版应用评价. *中国组织工程研究与临床康复* 2007; 11: 8753-8756
- 49 Tomková H, Kohoutek M, Zábajová M, Pospíšková M, Ostrázková L, Gharibay M. Cetuximab-induced cutaneous toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 692-696 [PMID: 19925598 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03490.x]
- 50 Lévi F, Misset JL, Brienza S, Adam R, Metzger G, Itzakhi M, Caussanel JP, Kunstlinger F, Lecouturier S, Descorps-Declère A. A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and

- oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer. *Cancer* 1992; 69: 893-900 [PMID: 1735081]
- 51 Sasaki Y, Hamaguchi T, Arai T, Goto A, Ura T, Muro K, Yamada Y, Shirao K, Shimada Y. Phase I study of combination therapy with irinotecan, leucovorin, and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for advanced colorectal cancer in Japanese patients. *Anticancer Res* 2014; 34: 2029-2034 [PMID: 24692743]
- 52 Lynch TJ, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007; 12: 610-621 [PMID: 17522250]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第 3 套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t=4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm}\times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.