

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.07.001

· 专家论坛 ·

实体肿瘤免疫相关疗效评价标准的研究进展

白日兰, 崔久嵬(吉林大学 第一医院 肿瘤中心, 吉林 长春 130021)

[摘要] 近几年,免疫检查点抑制剂疗法飞速发展并取得突破性进展,成为多种晚期肿瘤的首选疗法。但由于其激活抗肿瘤免疫系统的独特作用模式,多种非常规缓解模式相继出现,如延迟反应和假性进展等,给传统疗效评价标准带来挑战,进而促使人们不断探索应对免疫治疗特殊反应的评价指南。本文主要对实体肿瘤多种免疫治疗相关疗效评价标准的探索进程、研究进展及各指南间异同进行系列阐述,并对其目前的挑战和未来发展趋势进行展望。

[关键词] 实体肿瘤;肿瘤免疫治疗;假性进展;疗效评价标准

[中图分类号] R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)07-0663-06

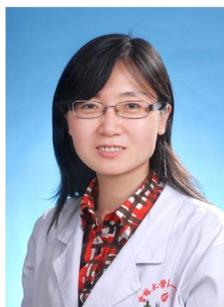
Advanced research of immune-related response evaluation criteria in solid tumors

BAI Rilan, CUI Jiuwei(Cancer Center, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China)

[Abstract] In recent years, therapy of immune checkpoint inhibitors have developed rapidly and made breakthrough, becoming the first-line treatment for many types of advanced cancer. However, due to its particular mode in activating the anti-tumor immune system, a variety of unconventional response patterns have emerged, such as delayed response and pseudoprogression, which have challenged the traditional response evaluation criteria and encouraged people to continuously explore new criteria for evaluating the unconventional response patterns under immunotherapy. This article mainly reviews the process of exploration, advanced research, as well as similarities and differences among various immune-related efficacy evaluation criteria, and finally prospects the current challenges and future trends.

[Key words] solid tumor; tumor immunotherapy; pseudoprogression; response evaluation criteria

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(7): 663-668. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.07.001]



崔久嵬 教授、主任医师、博士生导师,现任吉林大学第一医院肿瘤中心肿瘤科主任,兼任中国抗癌协会青年理事会副理事长、中国研究型医院生物治疗委员会副主任委员、中国医药质量管理协会细胞治疗质量控制与研究专业委员会常委、中华医学生物免疫学会常务理事、中国研究型医院学会生物治疗学专业委员会肺癌生物治疗学学组组长、中

国抗癌协会营养与支持委员会肿瘤免疫营养学组组长、中国临床肿瘤学会(CSCO)理事、中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会委员、中国医药生物技术协会医药生物技术临床应用专业委员会委员等。主持和参加国家科技部重大慢性疾病项目1项,国家自然科学基金重点项目1项,国家自然科学基金项目4项,国家卫生部临床重点项目3项,教育部科学技术研究重大项目1项等,在*Blood*、*Leukemia*、*Mol Cell Proteomics*、*Clin Cancer Res*等国际期刊上发表SCI论文80余篇,主编学术专著4部、主译学术专著2部。

传统肿瘤治疗(如手术、放化疗)通常可直接杀灭肿瘤组织,故其疗效评价主要以影像学上肿块大

小变化为判定标准。近几年,随着人们对肿瘤免疫学研究的逐步深入,肿瘤疫苗、特异性单克隆抗体及活化的效应细胞等免疫疗法取得了突破性进展^[1,2],尤其是针对免疫检查点的抑制剂,已成为多种晚期肿瘤的首选疗法^[3,4]。而免疫治疗的作用机制决定了其疗效表现为特殊缓解模式:免疫治疗时肿瘤特异

[基金项目] 国家重点研发项目(No.2016YFC1303804);国家自然科学基金资助项目(No.81672275);吉林省科技厅重点实验室建设项目(No.20170622011JC);吉林省发展和改革委员会专项(No.2017C022);国家卫生计生委专项(No.ZX-07-C2016004)。Project supported by the National Key Research and Development Program of China(No.2016YFC1303800), the National Natural Science Foundation of China(No.81672275), the Key Laboratory Construction Project of Department of Science and Technology of Jilin Province(No.20170622011JC), the Special Project of Development and Reform Commission in Jilin Province(No.2017C022), and the Special Project of the National Health and Family Planning Commission of China(No.ZX-07-C2016004)

[作者简介] 白日兰(1993-),女,研究生,主要从事肿瘤综合治疗的基础和临床研究工作,E-mail:bairilan@foxmail.com

[通信作者] 崔久嵬(CUI Jiuwei, corresponding author),主要从事肿瘤发病机制及免疫治疗研究,E-mail:cuijw@jlu.edu.cn

性T细胞需诱导、活化、增殖后浸润至肿瘤组织,最后激活机体抗肿瘤免疫应答。这个过程中炎症细胞的浸润和肿瘤组织的坏死水肿在影像学上表现均可表现为肿块的一时性增大,因此人们逐渐发现部分患者出现一些特殊临床表现^[5-7],如假性进展(pseudoprogression, PsPD)^[6,8-9]、延迟反应(delayed response)^[7]和疾病超进展(hyper-progressive disease, HPD)^[10]等,对临床疗效评价和用药选择造成困扰。传统的WHO实体肿瘤评价标准已不能准确评价肿瘤免疫治疗中患者疗效反应和生存获益情况,促使人们不断探索应对免疫治疗特殊临床反应的评价指南,免疫相关疗效评价标准相继涌现^[11-13]。

1 免疫相关疗效标准(irRC标准)

WOLCHOK等^[14]进行的一项伊匹单抗(ipilimumab)治疗晚期黑色素瘤的II期临床试验中揭示了1例特殊病例,该患者接受治疗3个月皮肤肿块明显增大,又继续治疗1个月后肿块逐渐缩小,而两年后该患者达到完全缓解(complete response, CR)。在此基础上,WOLCHOK等^[14]人全面检验了免疫相关评价标准的可行性,并证实在出现新发病灶、总肿瘤负荷增大但未达到进展标准的情况下继续治疗,可出现肿瘤负荷缓慢持续下降、患者最终临床获益的病例。于是,2009年,WOLCHOK等^[14]在WHO标准的基础上正式提出了免疫相关疗效标准(immune-related response criteria, irRC),对新提出标准的概念、指导原则及临床应用进行了详细阐述。但其与WHO标准有很大不同:irRC标准在疗效评价时首次引入肿瘤负荷的概念,创新性地提出对可测量的新病灶进行重新规定($\geq 5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$)并将其计算入总肿瘤负荷中与原基线进行对比^[15]。对于新发病灶,irRC标准认为只要总肿瘤负荷增加不超过25%,就不将其评定为疾病进展(progressive disease, PD);其中临床状态稳定的患者建议继续治疗,并在至少4周后进行再次评估,连续2次观察到肿瘤负荷增加 $\geq 25\%$ 时才可评定为PD。由此可见,irRC标准作为首个免疫相关疗效评价标准,在新病灶和PD的定义和划分上都做出了新规定,随后的临床试验也证实了其独特的优越性。

KIM等^[16]通过比较irRC标准和传统RECIST1.1标准在免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者中的疗效,揭示了免疫治疗的非常规缓解模式。研究显示,RECIST1.1标准评为PD、但irRC评估评为非PD的2名患者(4.9%)在继续治疗后肿瘤消退。HODI等^[17]进行的Ib期Keynote-001研究,欲比较irRC标准和RECIST1.1标准评价疗效差异,对327例患者进行了超

过28周的随访,结果显示7.3%(24/327)发生了PsPD(4.6%早期PsPD和2.7%延迟PsPD)。不仅如此,该试验还评估了3组患者(RECIST1.1标准和irRC标准均判定PD, RECIST1.1标准判定PD而irRC标准判定非PD, 两标准均判定非PD)2年生存率分别为17.3%、37.5%和77.6%;而中位总生存期(overall survival, OS)分别为8.4个月、22.5个月、未达到。上述试验均表明传统RECIST标准低估了免疫治疗的疗效获益,忽视了初期评定为PD患者的后续治疗信息,而修订后的irRC标准能做出较准确的评价,一定程度上避免了过早停药造成部分患者失去治疗机会的情况。

2 实体肿瘤免疫相关疗效评价标准(irRECIST标准)

然而,尽管irRC标准取得一些可观的成效,但双径测量法的确存在很大弊端。2013年NISHINO等^[15]通过对单径和双径测量进行了对比分析,结果显示单径测量离散程度低,可重复率较高,并且与肿瘤细胞数目变化更为密切。而双径测量法在一定程度上会夸大肿瘤的实际变化程度,尤其当病灶变化很小时,可能会误将患者归类为PD^[18-19]。基于此,irRC标准自提出后没有获得一致广泛应用,促进了新指南的更新进程。在irRC标准和NISHINO研究^[15]的基础上,2014年欧洲内科肿瘤年会(European Society for Medical Oncology, ESMO)上研究者首次提出了实体肿瘤免疫相关疗效评价标准(immune-related response evaluation criteria in solid tumors, irRECIST)^[20]。该标准继续延用了RECIST1.1标准的单径测量法和irRC标准中将可测量新病灶计算入原肿瘤负荷中的概念;对于非靶病灶和新病灶,在判定PD时都具有参考价值;对于初次评定的PD,需在至少4周后进行再次评估等。

虽然此后使用irRECIST标准的临床试验在不断进行,但仍始终无法获得令人满意的结果。随着免疫检查点抑制剂的飞速发展,免疫疗效评价再次遭遇挑战:疗效评价时是否需要测量所有新发病灶,首次疗效评价时间点和最佳反应时间(best overall response, iBOR)如何确立,以及出现新病灶后再次评价的具体原则和方法等,促使新的更符合临床实践的免疫相关疗效评价标准的诞生。

3 实体肿瘤免疫疗效评价标准(iRECIST标准)

2017年初,RECIST工作组正式提出实体肿瘤免疫疗效评价标准(immune response evaluation criteria in solid tumors, iRECIST)^[21],欲为正在进行免疫治疗的临床试验提供一个共识指南和标准

化的数据管理和采集分析指南。

首先,该标准提出了全新的疗效评价专业术语,即标识反应类型时写有前缀“i”(免疫),如免疫完全缓解(iCR)、免疫部分缓解(immune partial response, iPR)、免疫疾病稳定(immune stable disease, iSD)等。iRECIST标准最突出的改变在于引入两个关键概念:待证实的疾病进展(unconfirmed progressive disease, iUPD)和已证实的疾病进展(confirmed progressive disease, iCPD)。将之前RECIST1.1标准评定的PD暂视为iUPD,依据患者的肿瘤类型、疾病分期和临床情况综合判断是否继续治疗,在4~6周进行再次评价以确认iCPD。值得注意的是,在此评价模式下,iUPD之后可再次出现iSD、iPR或iCR,即只要iCPD未得到证实,就要循环持续评价并记录未证实的原因。

iRECIST标准在评价疗效时需要综合靶病灶、非靶病灶和新病灶三方面变化。其中新病灶的规定有所不同:可测量的新病灶可被评为靶病灶(最多5个可测量病灶,最多2个器官),但不会将其加入到原始总肿瘤负荷基线上;其他可测量和不可测量的新病灶称为新非靶病灶。总体上在首次评定iUPD后进行确认的条件有两个:原iUPD病灶进一步恶化或未iUPD病灶出现符合RECIST1.1标准的进展。对于靶病灶,当符合RECIST1.1标准PD时可将其评定为iUPD,再次评价时靶病灶增加 ≥ 5 mm则可确认iCPD,即原iUPD病灶进一步恶化;再次评价时非靶病灶或新病灶出现明确进展(RECIST1.1标准),或又出现其他新病灶则也可确认iCPD,即未iUPD病灶出现符合RECIST1.1标准的进展。对非靶病灶的评价方式类似靶病灶。而对于新病灶,首次评价时只要出现就可评定iUPD。再次评价时,新病灶大小的增加(新靶病灶总和增加 ≥ 5 mm或新非靶病灶的任何增加)或出现其他新病灶即可确认iCPD。

iRECIST标准评价疗效的结果可分为三类:确认iCPD,靶病灶或非靶病灶的增加、新靶病灶总长径增加 ≥ 5 mm、新非靶病灶增加或者出现其他新病灶;确认iCR, iPR或iSD,当再次评价时肿瘤与基线比发生缩小并达到相应标准,此时需将肿瘤总负荷基线重新设定为缩小后的结果;仍为iUPD,肿瘤大小或范围基本没有变化或未达到上述两种标准。此外, iRECIST标准明确了iBOR,即综合整个治疗过程中出现的应答效果进行确立,只要iCPD未证实,就以最佳疗效应答作为iBOR,一旦出现iCPD,则以此作为iBOR。iRECIST标准创新性提出的一种循环反复评价模式,一定程度上可捕获免疫治疗时代下非典型缓解类型(如PsPD和延迟反应)的出现。近期的一项临床研究

证实了这一点:TAZDAIT等^[22]在免疫抑制剂治疗晚期NSCLC的临床试验中比较了三种评估标准(RECIST1.1标准、irRECIST标准及iRECIST标准)的疗效反应,显示13%(20/160)的患者存在特殊缓解模式,包括5% PsPD和8%混合缓解(mixed responses);以irRECIST标准和iRECIST标准对RECIST1.1标准评估为PD的120例患者再次进行了评估,发现RECIST1.1标准低估了11%实际治疗有效的患者,而irRECIST标准和iRECIST标准可较准确捕捉非常规缓解模式,且两者一致性较高,仅3.8%的差异。

iRECIST标准与先前传统标准的主要区别在于对新病灶的评估、PD的确认以及临床状态的考虑。首先,对于新病灶的出现,RECIST1.1标准直接定义为PD,不需要测量;而iRECIST标准初步定为iUPD,并将其划分为可测量或不可测量新病灶,可测量新病灶可被评为靶病灶,但不会将其加入到原始总肿瘤负荷基线上,再次评估时只要满足条件即可定义iCPD。其次,iRECIST标准提出需结合患者临床状态进行综合考量,临床稳定者可继续治疗。最后,该标准对PD确认的时间做出规定:4~6周,确保患者进行补救治疗的时机;而对于某些PsPD发生率较高的肿瘤免疫治疗,例如用伊匹单抗治疗黑色素瘤,或者已无补救措施的病例,例如鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1基因(BRAF)野生型黑色素瘤,再次评价时间可以适当延长;对于再次评估为iCPD的患者,只要条件允许,无论患者是否继续治疗都建议持续跟踪评价。

iRECIST标准的提出是现代免疫治疗时代下的一个飞跃,其创新性提出iUPD概念,对iUPD的后续评价方法以及iBOR的确立进行了充分阐述,并提出了在试验中进行早期(即4~6周而不是治疗开始后8~12周)肿瘤评价以实现早发现 and 早治疗的可能性,为正在进行的临床试验公布了共识指南和标准化的数据管理及采集分析体系。当然,iRECIST标准延伸出的问题也不容忽视,比如很多患者由于疾病进展而被剔除研究,使包括HPD在内的许多临床问题的研究因缺乏足够数据而搁置;实践中对于PsPD和HPD的处理,需要医生结合患者实际临床状态进行慎重评估决策。此外,量化RECIST1.1标准和iRECIST标准之间评价结果的差异,也为将来更改修订iRECIST标准、解决更多临床问题提供宝贵建议。

4 实体肿瘤免疫修饰疗效评价标准(imRECIST)

2018年,HODI等^[23]人经过一系列研究提出了实体肿瘤免疫修饰疗效评价标准(immune-modified response evaluation criteria in solid tu-

mors, imRECIST), 该标准一方面延用了RECIST1.1标准和irRC标准的部分规定, 另一方面又提出了自己独特的评价模式。

imRECIST标准延用了将可测量的新病灶计算入总肿瘤负荷的概念以及更为科学的单径测量法。与传统评价标准相比, 其最大区别在于评定PD时只计算基线可测量病灶, 否定了非靶病灶和新病灶在定义PD时的价值, 这一点与irRECIST标准和iRECIST标准明显不同。其实早在2016年, MAZIERES等^[24]人就在II期POPLAR临床试验中对RECIST1.1标准和imRECIST标准进行了对比, 该实验对144名PD患者

继续进行了阿特殊单抗(atezolizumab)治疗, 结果显示, 相比于RECIST1.1标准, imRECIST标准评估患者的中位无进展生存(progression free survival, PFS)增加1.5个月, 客观缓解率(objective response rate, ORR)增加2%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)增加13%, 而对PD的判定减少16%。该研究奠定了imRECIST标准逐步被提出的基础, 为更多肿瘤患者带来临床效益。

表1中详细对比了RECIST1.1标准、irRECIST标准、imRECIST标准及iRECIST标准的主要差异。

表1 RECIST1.1标准、irRECIST标准、imRECIST标准及iRECIST标准的比较

项目	RECIST1.1标准	irRECIST标准	iRECIST标准	imRECIST标准
PD定义	SLD较基线或最低值增加≥20%(至少5mm); 非靶病灶进展; 出现新发病灶	SLD较基线或最低值增加≥20%; 非靶病灶明确进展; 出现新发病灶	SLD较基线或最低值增加≥20%; 非靶病灶明确进展; 出现新病灶	SLD较基线或最低值增加≥20%; 只计算基线可测量病灶, 新病灶或非靶病灶不定义PD
新病灶	新病灶出现即可定义PD	可测量的新病灶加入总肿瘤负荷(SLD); 新病灶即可定义irPD	新病灶不加入总肿瘤负荷(SLD)中; 新病灶即可定义iUPD	可测量的新病灶加入总肿瘤负荷(SLD); 新病灶不用于定义PD;
PD确认	不需要	需要, ≥4周; 首次评定的irPD继续恶化; 新发现的明确进展; 出现另外的新发病灶	需要, ≥4周; 靶或非靶病灶大小增加; 新病灶增加≥5mm; 新的非靶病灶进展; 出现另外的新发病灶	需要, ≥4周; 若评价为非PD, 则更新为非PD

5 疾病进展后的继续治疗(TBP)

在多种免疫相关疗效评价标准产生的基础上, 被传统标准评定为PD的患者已不再轻易终止治疗。对于免疫检查点抑制剂单药治疗的患者在未出现疾病快速进展、研究者判断患者存在临床获益、患者疾病稳定且药物耐受性良好以及签署知情同意书的前提下可继续当前治疗。多项临床研究都证实疾病进展后继续治疗(treatment beyond progression, TBP)可获得临床效益。2016年ASCO大会上的一项研究对121例使用单克隆抗体治疗后进展的晚期NSCLC进行了后续治疗, 结果显示8.3%(10/121)的患者肿瘤缩小超过35%(35%~100%, 中位58%), 其中最佳治疗反应为: 4例PR, 2例SD, 4例PD; 10例中至少5例患者反应持续时间超过6个月, 3例患者长达1年; 中位反应持续时间还未达到(95%CI: 1.3个月~未达到)。2017年ASCO大会上报告了OAK研究^[25]: 阿特殊单抗治疗晚期NSCLC的TBP的结果, 显示168例患者中, 7%

出现靶病灶退缩、49%患者靶病灶稳定, 进展后中位OS为12.7个月(95%CI: 9.0~14.9); 此外继续治疗的安全风险与化疗相比并没有增加, 患者耐受性良好, 获益与风险比增加。

虽然几项研究已取得可观的获益, 但目前仍不清楚接受TBP后的肿瘤缩小是TBP本身的作用还是免疫治疗的后续效应; 后续治疗的风险(例如免疫相关副反应)应被充分评估, 从而平衡获益与风险; 此外, 需进一步明确对TBP获益的人群特征及生物标志物等, 需更多的随机临床试验以证实。

6 展望

目前, 针对肿瘤免疫中出现的非常规缓解模式, 提出了多种免疫相关疗效评价标准, 但必须强调该模式发生率较低的事实。例如多项研究显示, PsPD发生率仅为7%~10%; 2016年研究者^[10]第一次报道HPD的总体发生率为9.2%(12/131), 65岁以上老年患者发生率较高, 为19.4%(7/36)。可见大部分患者的临

床疗效反应类型仍然符合传统权威的RECIST1.1标准,因此,实践工作中仍将RECIST1.1标准作为实体肿瘤疗效评价的主要标准,新提出的免疫疗效评价标准仅作为次要指南;在研究中应不断探索、收集数据并反复验证。

非常规缓解模式的出现增加了疗效评价的复杂性,给临床医生带来巨大困扰。近几年的研究显示,新型肿瘤治疗疗效预测标志物[如外周血中乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、外周血中循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)^[26]及白介素(interleukin, IL)-8^[27]]可辅助捕获PsPD、HPD等,在评价过程中动态监测这些标志物的变化有助于对更多患者的治疗反应进行准确评价。尽管如此,临床实践中仍存在许多挑战:首先,无论是正在进行的临床试验还是常规临床实践,目前都无法保证应用统一的标准,一定程度上限制了疗效评价标准的研究进程;其次,传统治疗手段通常是在治疗结束时即开始疗效评价,而免疫治疗疗效评价不仅需要更多的评价指标,还需要更长的观察随访时间;最后,可用于早期预测免疫疗效、识别独特缓解模式的生物标志物虽取得一定成效但仍不成熟,需要更多随机试验的不断探索。

经过不断探索,多种肿瘤免疫治疗相关疗效评价标准相继出现。虽然目前临床试验中仍没有形成可遵循的统一的共识标准,但探索更新的过程将会促使免疫相关疗效评估标准趋于完善统一,更适用于临床实践,为肿瘤免疫治疗的研究和可受益人群提供更多帮助。

[参考文献]

- [1] FARKONA S, DIAMANDIS E P, BLASUTIG I M. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer?[J]. *BMC Med*, 2016, 14: 73. DOI: 10.1186/s12916-016-0623-5.
- [2] WHITESIDE T L, DEMARIA S, RODRIGUEZ-RUIZ M E, et al. Emerging opportunities and challenges in cancer immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8): 1845-1855. DOI: 10.1007/s10555-015-9562-4.
- [3] HUI R, GARON E B, GOLDMAN J W, et al. Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4): 874-881. DOI: 10.1093/annonc/mdx008.
- [4] CARLINO M S, LONG G V. Ipilimumab combined with nivolumab: a standard of care for the treatment of advanced melanoma?[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(16): 3992-3998[2018-03-23]. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/22/16/3992.long>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2944.
- [5] TARHINI A A. Tremelimumab: a review of development to date in solid tumors[J]. *Immunotherapy*, 2013, 5(3): 215-229. DOI: 10.2217/imt.13.9.
- [6] HOOS A, PARMIANI G, HEGE K, et al. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics[J]. *J Immunother*, 2007, 30(1): 1-15. DOI: 10.1097/01.cji.0000211341.88835.ae
- [7] DI GIACOMO A M, 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/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(8): 1297-1306[2018-03-23]. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00262-008-0642-y>. DOI: 10.1007/s00262-008-0642-y.
- [8] NISHINO M, GARGANO M, SUDA M, et al. Optimizing immune-related tumor response assessment: does reducing the number of lesions impact response assessment in melanoma patients treated with ipilimumab?[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2014, 2: 17[2018-03-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Optimizing+immune-related+tumor+response+assessment%3A+does+reducing+the+number+of+lesions+impact+response+assessment+in+melanoma+patients+treated+with+ipilimumab%3F>. DOI: 10.1186/2051-1426-2-17.
- [9] CHIOU V L, BUROTTO M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors[J/OL]. *J Clin Oncology*, 2015, 33(31): 3541-3543[2018-03-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4622096/>. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6870.
- [10] CHAMPIAT S, DERCLE L, AMMARI S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1920-1928[2018-03-23]. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/23/8/1920.long>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
- [11] 徐秀宝, 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. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.04.02.
- [12] 张斌, 陈虎. 肿瘤免疫细胞治疗的质量管理和疗效评价[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(1): 8-15. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.01.002.
- [13] 董坚. 实体肿瘤靶向药物疗效评价标准的现状和展望[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(4): 413-419. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.001.
- [14] 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/OL]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23): 7412-7420[2018-03-23]. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/15/23/7412.long>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624.
- [15] NISHINO M, JAGANNATHAN J P, KRAJEWSKI K M, et al. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST[J]. *American J Roentgenol*, 2012, 198(4): 737-745. DOI: 10.2214/AJR.11.7483.
- [16] KIM H K, HEO M H, LEE H S, et al. Comparison of RECIST to immune-related response criteria in patients with non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors[J/OL]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(3): 591-598[2018-03-23]. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-017-3396-4>. DOI: 10.1007/s00280-017-3396-4.
- [17] HODI FS, HWU WJ, KEFFORD R, et al. Evaluation of immune-related response criteria and recist v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2016, 34

- (13): 1510-1517[2018-03-23].<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5070547/>. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0391.
- [18] NISHINO M, GIOBBIE-HURDER A, GARGANO M, et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(14): 3936-3943[2018-03-23]. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/19/14/3936.long>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0895.
- [19] OXNARD G R, ZHAO B, SIMA C S, et al. Variability of lung tumor measurements on repeat computed tomography scans taken within 15 minutes[J/OL]. *J Clin Oncology*, 2011, 29(23): 3114-3119 [2018-03-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3157977/>. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7071.
- [20] BOHNSACK O, HOOS A, LUDAJIC K. Adaptation of the immune related response criteria: irrecist[J]. *Annals of Oncology*, 2014, 25 (Suppl 4): iv369-iv372. DOI: 10.1093/annonc/mdu342.23.
- [21] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143-e152[2018-03-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5648544/>. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
- [22] TAZDAIT M, MEZQUITA L, LAHMAR J, et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2017, 88: 38-47[2018-03-23]. [http://www.ejca.com/article/S0959-8049\(17\)31357-6/fulltext](http://www.ejca.com/article/S0959-8049(17)31357-6/fulltext). DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.017.
- [23] HODI F S, BALLINGER M, LYONS B, et al. Immune-modified response evaluation criteria in solid tumors (imRECIST): refining guidelines to assess the clinical benefit of cancer immunotherapy[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9): 850-858[2018-03-23]. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.75.1644?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.1644.
- [24] MAZIERES J, FEHRENBACHER L, RITTMEYER A, et al. Non-classical response measured by immune-modified RECIST and post-progression treatment effects of atezolizumab in 2L / 3L NSCLC: Results from the randomized phase II study POPLAR[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 15): 9032. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15suppl.9032.
- [25] RITTMEYER A, BARLESI F, WATERKAMP D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J/OL]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 255-265 [2018-03-23]. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32517-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32517-X/fulltext). DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
- [26] IJIMA Y, HIROTSU Y, AMEMIYA K, et al. Very early response of circulating tumour-derived DNA in plasma predicts efficacy of nivolumab treatment in patients with non-small cell lung cancer[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2017, 86: 349-357[2018-04-01]. [http://www.ejca.com/article/S0959-8049\(17\)31275-3/fulltext](http://www.ejca.com/article/S0959-8049(17)31275-3/fulltext). DOI: 10.1016/j.ejca.2017.09.004.
- [27] SANMAMED M F, PEREZ-GRACIA J L, SCHALPER K A, et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1988-1995. DOI: 10.1093/annonc/mdx190.

[收稿日期] 2018-05-17

[修回日期] 2018-06-11

[本文编辑] 韩丹, 阮芳铭