

## 恶性淋巴瘤疗效评价的修订标准

Bruce D. Cheson, Beate Pfistner, Malik E. Juweid, Randy D. Gascoyne, Lena Specht, Sandra J. Horning, Bertrand Coiffier, Richard I. Fisher, Anton Hagenbeek, Emanuele Zucca, Steven T. Rosen, Sigrid Stroobants, T. Andrew Lister, Richard T. Hoppe, Martin Dreyling, Kensei Tobinai, Julie M. Vose, Joseph M. Connors, Massimo Federico, and Volker Diehl

From the Division of Hematology/Oncology, Georgetown University Hospital, Washington, DC; University of Cologne, Cologne; Department of Nuclear Medicine, University of Iowa, Iowa City, IA; Department of Pathology, British Columbia Cancer Agency and the University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; Department of Oncology and Hematology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Denmark; Division of Oncology and Department of Radiation Oncology, Stanford University, Stanford, CA; Department of Hematology, Hospices Civils de Lyon and Université Claude Bernard, Lyon, France; James P. Wilmot Cancer Center, University of Rochester, Rochester, NY; Academic Medical Center, Department of Hematology, Amsterdam, the Netherlands; Lymphoma Unit, Department of Medical Oncology, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland; Lurie Cancer Center, Northwestern University, Chicago, IL; Department of Nuclear Medicine, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium; Cancer Research UK Medical Oncology Unit, St Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom; Department of Medicine III, University of Munich, Hospital Grosshadern, Munich, Germany; Hematology and Stem Cell Transplantation Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; Section of Hematology/Oncology, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE; and Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy.

Submitted September 18, 2006; accepted December 20, 2006; published online ahead of print at www.jco.org on January 22, 2007.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Address reprint requests to Bruce D. Cheson, MD, Georgetown University Hospital, 3800 Reservoir Rd NW, Washington, DC 20007; e-mail: bdc4@georgetown.edu.

© 2007 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/07/2505-579/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2403

### 摘要

#### 目的

有必要制定规范的疗效标准以用于各个临床试验的解释和对照，以及管理机构对治疗新药的审批。

#### 方法

国际工作组疗效标准（Cheson et al, J Clin Oncol 17:1244, 1999）一直被广泛采用，但由于其明显的局限性以及<sup>18</sup>F]脱氧葡萄糖正电子发射断层成像（PET）、免疫组化（IHC）与流式细胞学技术的推广应用，需要重新评估该标准。因此，开展国际性协调议案以进行建议的更新。

#### 结果

新指南将PET、IHC和流式细胞学技术纳入非霍奇金与霍奇金淋巴瘤的疗效评估。同时规范了终点的定义。

#### 结论

希望这些指南得到各研究组、制药和生物技术公司的广泛采纳，并有助于管理机构对新药和更有效治疗方法的审批，由此改善淋巴瘤患者的预后。

J Clin Oncol 25:579-586. © 2007 by American Society of Clinical Oncology

### 引言

规范的疗效标准为临床试验提供了统一的终点，这使得各研究间具有可比性，有助于明确更有效的治疗方法和管理机构对新药的审批。在1999年以前，各个研究组和肿瘤中心应用的恶性淋巴瘤疗效标准不尽相同，其中涉及到正常淋巴结大小、评价的频率和时间点、采取回顾性还是前瞻性评价方法、用以判定疾病进展的病灶增长比例以及其他诸多因素<sup>[1]</sup>。在正常淋巴结大小的定义方面，这种差异相对微小，即使如此，对缓解率的影响也很明显<sup>[2]</sup>。

在1999年，一个由专门从事非霍奇金淋巴瘤（NHL）患者评估和治疗的临床医生、放射学家和病理学家组成的国际工作组（IWG）制定了淋巴瘤疗效评价和预后评估指南<sup>[1]</sup>。其建议很快得到临床医生和管理机构的广泛认可，并用于大量新药审批程序。但是，基于这一指南的评估极易受到不同观察者之间以及同一观察者多次观

察时所产生的差异的影响，而且某些推荐的检查技术（如镓扫描）已不再应用。某些建议易于被误解，特别是在完全缓解/不确定的检查应用方面（CRu），而且指南不包括结外病灶的评价标准。随着正电子发射断层成像（PET）扫描和免疫组化技术的广泛应用，有必要对先前疗效标准进行重新评估。由于霍奇金淋巴瘤研究组已采用上述IWG标准，新建议也应将这部分患者同时考虑在内。因此，德国淋巴瘤高端网络发起一项国际性协调议案以制定各研究组公认的建议<sup>[3]</sup>。各小组委员会分别负责疗效标准、临床试验终点、影像学、临床特征和病理/生物学，本文将对这些建议加以阐述。

### IWG标准的修订

#### PET

PET利用<sup>18</sup>F]脱氧葡萄糖（FDG）进行功能显像，已经成为淋巴瘤分期、治疗后再次分期以及评价疗效的有效手段<sup>[4-24,25]</sup>。PET超

越CT或MRI等常规显像技术的优势在于，能够识别治疗后常见的残余病灶是可增殖的肿瘤、坏死还是纤维化。这一信息可能具有重要的临床意义。Juweid等<sup>[20]</sup>对54例既往接受以蒽环类为基础的方案治疗的弥漫大B细胞NHL患者进行回顾性研究，评价了将PET纳入IWG标准中的作用。结合PET后，完全缓解（CR）患者例数增加，CRu类别被消除，CR和部分缓解（PR）患者在无进展生存期（PFS）上的差异更易识别。这些发现为将PET纳入修订后标准提供了依据。

然而，PET检查仍然存在许多需考虑的问题。PET标准的操作和读图方法最近才确立<sup>[29]</sup>。不同的报告医师和检测设备之间均存在差异性。PET也可因反应性胸腺增生、感染、炎症、结节病或褐色脂肪而呈现假阳性结果。在应用造血生长因子治疗后，常常出现骨髓弥漫性摄取增加<sup>[19,29,33,34]</sup>。设备分辨率、操作技术和不同组织学亚型对FDG亲和力的差异也可导致PET假阴性结果<sup>[10,29,32]</sup>。最近已报道了关于PET扫描分析应注意的其他问题<sup>[29]</sup>。

**应用PET或PET/CT的建议** 目前关于应用PET扫描的建议涉及不同淋巴瘤亚型对FDG的亲合力以及临床试验的相关终点（表1）。

1. 对于典型的FDG高亲和性、可能治愈的淋巴瘤[如弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL），霍奇金淋巴瘤]患者，强烈推荐在治疗前给予PET检查以更准确的评价病变范围；然而，受医疗费用和设备普及所限，以上推荐并非强制性的。对于不可治愈的、典型的FDG高亲和性的惰性侵袭性组织学类型（如滤泡性淋巴瘤和套细胞淋巴瘤）以及大多数FDG亲和性不定的淋巴瘤，临床试验的主要终点通常包括PFS、无事件生存期和总生存期。除非缓解率是试验的主要终点之一，否则不推荐在治疗前进行PET检查。

2. 已有多项研究证明，在多药化疗1~4疗程后，通过PET检查可预测疗效<sup>[5-7,21,24,35,36]</sup>；然而，目前还没有资料证明根据PET信息作出的治疗调整能够提高疗效。在确凿证据发表前，应仅限于在临床试验中评估PET。

3. 对于DLBCL和霍奇金淋巴瘤，由于需达完全缓解以期治愈，因此PET作为治疗后的评价是必须的。然而，对于其他不可治愈的类型，只有当治疗前PET阳性或缓解率是临床研究的主要终点时，才推荐进行PET检查。

4. 目前尚无充分资料推荐PET扫描作为重新分期后的监测手段。

**治疗后PET扫描的时间** 淋巴瘤患者单独化疗后的炎症反应可持续2周，放疗或放化疗后则可持续2~3个月或更长。为最大限度的降低这些可能因素对结果分析的影响，PET扫描应在治疗结束至少3周后进行，6~8周更佳<sup>[29]</sup>。

**PET扫描阳性的定义** 目前认为通过肉眼评估足以判断PET扫描结果是否为阳性，不必借助于标准摄取值<sup>[29]</sup>。国际淋巴瘤影像小组的指南共识对PET扫描分析进行了更详尽的描述<sup>[29]</sup>。简言之，PET阳性被定义为，在不参照特定的标准摄取截断值的情况下，某部位出现异于其正常解剖或生理学特性的高于背景组织的局灶或弥漫性FDG摄取<sup>[29]</sup>。必须排除其他原因引起的假阳性。这些例外情况包括中等或较大肿块出现强度低于或等于纵隔血池的轻度弥漫性FDG摄取增加、肝或脾1.5 cm肿瘤结节的FDG摄取低于肝/脾周围组织以及治疗后几周内骨髓弥漫性FDG摄取增加等。肺部结节病灶大小的特定标准也已确立<sup>[29]</sup>。

## 骨髓评价

骨髓检查常用于再分期时的疗效评价。鉴于缺乏统一标准，故对于确定骨髓是否侵犯可能存在困难。常用的确定疗效的方法依赖于骨髓活检的形态学评估以及在能够获得足够标本情况下的切片活检，而辅助手段如免疫组化、流式细胞学与多聚酶链反应方法在很大程度上被忽略或未充分利用。而且，这些辅助方法不能直接对比，在检测有临床意义的隐匿病灶时，均缺乏敏感性和特异性。因此，目前推荐这些辅助方法的使用及结果分析主要依赖于经验。

关于骨髓反应的建议认为，应将骨髓组织学正常但流

表1. 在淋巴瘤临床试验中推荐的PET（PET/CT）扫描时间

组织类型	治疗前	治疗中	疗效评估	治疗后监测
<b>典型的FDG高亲和性</b>				
DLBCL	是*	临床试验	是	否
HL	是*	临床试验	是	否
滤泡性NHL	否†	临床试验	否†	否
MCL	否†	临床试验	否†	否
<b>FDG亲和性不定</b>				
其他侵袭性NHLs	否†	临床试验	否‡	否
其他惰性NHLs	否†	临床试验	否‡	否

缩写：PET，正电子发射断层成像；CT，计算机断层成像；FDG，<sup>[18F]</sup>脱氧葡萄糖；DLBCL，弥漫大B细胞淋巴瘤；HL，霍奇金淋巴瘤；NHL，非霍奇金淋巴瘤；MCL，套细胞淋巴瘤；ORR，总有效率；CR，完全缓解。

\* 推荐但非治疗前必需。

† 仅当ORR/CR是主要研究终点时推荐。

‡ 仅当治疗前PET阳性时推荐。

## 修订的疗效标准

式细胞学检测到小部分 (<2%) 单克隆B细胞群的情况视为正常, 这是因为尚无确切的临床研究证实这种情况的预后较差。免疫组化在初诊和治疗后重新分期时的骨髓评价中发挥显著作用。当应用抗体检测到CD20和CD3表达的细胞时, 通常意味着形态学正常的骨髓有隐匿病灶。亚组特异性抗体CD5、细胞周期蛋白D1、CD23、CD10、DBA44、 $\kappa$ 与 $\lambda$ 轻链的应用使得检测的敏感性随之提高。这种方法特别适用于较少见的骨髓病变隐匿的淋巴瘤亚型, 包括脾边缘区B细胞淋巴瘤和多数DLBCL亚型(如血管内大B细胞淋巴瘤和HIV相关性DLBCL)。评价惰性B细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病的难度更大, 这是由于这些疾病往往混有反应性T细胞, 因而对骨髓中的反应性淋巴细胞聚集和部分缓解的结节性病灶很难鉴别。众所周知 $\kappa$ 与 $\lambda$ 轻链染色可以检测石蜡切块中细胞膜表面免疫球蛋白, 与此同理, CD5和CD23抗体免疫组化有助于解决上述问题。相似地, 细胞周期蛋白D1和CD10抗体分别用于识别套细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤的骨髓微细侵犯。将来Bcl-6抗体可能提高对滤泡性淋巴瘤骨髓侵犯的检测水平; 然而目前因技术问题而未能广泛应用。事实上, 在评价骨髓标本时, 许多常用的免疫组化试剂很难得出一致结论, 这主要归因于固定方法及脱钙技术的细微影响。

应谨慎分析治疗后残留病灶的活检结果。尽管理论上, 已广泛应用的商品制剂CD20抗体(L26)能够识别CD20细胞的胞质抗原表达, 而西妥昔单抗识别胞膜抗原, 但是美罗华在检测B细胞残余病灶时仍可能产生假阴性结果。在这种情况下利用另一种全B细胞抗体CD79a可谓明智之举, 特别在评价治疗后的标本时强烈推荐。对美罗华治疗数月后的CD20流式细胞数据分析也需谨慎, 这是因为此时细胞表面抗原可能已被阻断。为排除脱钙的影响, 切片宜采取免疫组化分析, 这可能有助于治疗后骨髓侵犯的评价。

综上, 分子遗传学分析对明确疗效的作用难以定论。各实验室在检测技术及敏感性方面存在天壤之别, 以致未能达成共识。形态学正常的淋巴瘤仍可能存在残留克隆疾病[如, 治疗后的胃粘膜相关性淋巴瘤(MALT)]。总体资料显示, 分子克隆的消失可能滞后于疾病形态学证据的消失。反之亦然, 这些发现意味着在活检形态学正常的淋巴瘤中, 仍可持续存在残留病灶或能再增殖的淋巴瘤干细胞。需解决这种差别后才能将分子检测列为常规方法, 特别当检测结果影响到治疗决策时。

应将灵敏先进的诊断方法, 如流式细胞学检测和/或分子遗传学分析纳入临床试验, 以明确其相关性和潜在的指导治疗作用。然而, 在医疗常规中我们并不推荐在没有形态学和免疫组化证据的情况下, 单靠流式细胞学和/或分子遗传分析来判定存在微小残留(<2%门内细胞)的B细胞克隆, 并借此作出临床决策。我们积极鼓励研究者收集所有的临床相关资料, 最终目的在于为上述检查常规应用于恶性淋巴瘤的疗效标准评价提供支持。

## CR

CR定义需符合下列标准(表2):

1. 在治疗前出现的所有可测量临床病灶和疾病相关症状完全消失。

2a. 典型的FDG高亲和性的淋巴瘤: 治疗前未行PET扫描或PET扫描阳性者, 治疗后任何大小残留病灶的PET为阴性。

2b. FDG亲和性不定/未知的淋巴瘤: 治疗前未行PET扫描, 或PET扫描阴性者, 治疗后CT显示所有淋巴结或结节样病灶须已缩至正常大小(对于治疗前>1.5 cm的结节, 其最大横径 $\leq$ 1.5 cm)。治疗前最长轴在1.1至1.5 cm, 且最短轴大于1.0 cm的结节, 治疗后其最短轴须 $\leq$ 1.0 cm。

3. 治疗前体检或CT发现脾和/或肝肿大者, 治疗后应体检不能触及, 影像学检查显示正常大小, 且淋巴瘤相关结节消失。然而, 判断脾脏侵犯并非始终可靠, 因为正常大小的脾脏仍可能包含淋巴瘤, 而增大的脾脏可能是解剖学、血容量、应用造血生长因子或淋巴瘤之外的其他原因造成的。

4. 如果治疗前骨髓侵犯, 重复骨髓活检时必须已消除。确诊的活检标本必须够大(单侧空心针活检组织>20 mm)。如果标本的形态学结果不确定, 其免疫组化检查应呈阴性。对于免疫组化结果阴性, 但流式细胞学显示少量克隆性淋巴细胞的标本, 在有资料证实其预后有明显不同之前, 可视为CR。

## CRu

上述CR定义和以下PR定义排除了CRu这一范畴。

## PR

PR定义需符合下列标准:

1. 6个最大淋巴结或结节状肿块的最大垂直径乘积之和(SPD)至少缩小50%。这些淋巴结或肿块应根据如下标准选择: 至少有2个可以准确测量的垂直径线; 尽可能选择不同的淋巴结区域; 只要病变侵犯纵隔和腹膜后淋巴结, 即应将这些区域包括在内。

2. 其他淋巴结、肝或脾应无增大。

3. 肝脾淋巴结的SPD, 或单个淋巴结的最大横径须缩小 $\geq$ 50%。

4. 除肝脾淋巴结外, 其他器官通常可评价且未见可测量病灶。

5. 如果治疗前骨髓标本阳性, 则确定PR时不涉及骨髓评价。但是对于阳性标本应明确细胞类型(例如大细胞淋巴瘤或小B细胞淋巴瘤)。符合上述CR标准但骨髓形态学显示持续侵犯的患者, 应视为PR。

如果治疗前有骨髓侵犯且临床达到CR, 但治疗后未行骨髓评价, 应视为PR。

6. 无新病灶。

7. 典型的FDG高亲和性的淋巴瘤: 治疗前未行PET扫

表2. 临床试验中的疗效定义

疗效	定义	结节性肿块	肝脾	骨髓
CR	所有的病灶证据均消失	a) 治疗前FDG高亲和性或PET阳性；PET阴性的任何大小淋巴结 b) FDG亲和性不定或PET阴性；CT显示病灶缩至正常大小	不能触及， 结节消失	重复活检结果阴性； 如果形态学不能确诊， 需要免疫组化结果 阴性
PR	可测量病灶缩小， 没有新病灶	6个最大病灶SPD缩小 $\geq 50\%$ ；其他结节大小未增加 a) 治疗前FDG高亲和性或PET阳性； 原受累部位有1或多个PET阳性病灶 b) FDG亲和性不定或PET阴性；CT显示病灶缩小	结节SPD（或单个 结节最大横径） 缩小 $\geq 50\%$ ； 肝脾没有增大	如果治疗前阳性， 则不作为疗效判断 标准；细胞类型应该 明确
SD	未达CR/PR或PD	a) 治疗前FDG高亲和性或PET阳性；治疗后原病灶 仍为PET阳性；CT或PET显示没有新病灶； b) FDG亲和性不定或PET阴性；CT显示原病灶 大小没有改变		
疾病复发 或PD	任何新增加的病灶或原病灶 直径增大 $\geq 50\%$	出现任何径线 $>1.5$ cm的新病灶；多个病灶SPD增大 $\geq 50\%$ 或治疗前短径 $>1$ cm的单病灶的最大径增大 $\geq 50\%$ 治疗前FDG高亲和性或PET阳性病灶在治疗后PET阳性	任何病灶SPD 增大 $>50\%$	新发或复发

缩写：CR，完全缓解；FDG， $[^{18}\text{F}]$ 脱氧葡萄糖；PET，正电子发射断层成像；CT，计算机断层摄影术；PR，部分缓解；SPD，最大垂直径乘积之和；SD，疾病稳定；PD，疾病进展。

描或PET扫描阳性者，治疗后至少有一个先前侵犯部位的PET阳性。

8. FDG亲和性不定/未知的淋巴瘤：治疗前未行PET扫描或PET扫描阴性者，应通过CT来评价。

对于滤泡性淋巴瘤或套细胞淋巴瘤患者，只有在CT显示一个或最多两个残留病灶缩小超过50%的情况下需进行PET扫描；超过两个残余病灶者PET不太可能为阴性，应视为PR。

### 疾病稳定

疾病稳定（SD）定义为：

1. 患者未达CR或PR，但不符合疾病进展标准[见疾病复发（CR后）/疾病进展（PR，SD后）]。

2. 典型的FDG高亲和性的淋巴瘤：先前病灶治疗后PET为阳性，且治疗后CT或PET未见新病灶。

3. FDG亲和性不定/未知的淋巴瘤：如果治疗前未行PET扫描，或治疗前PET阴性，治疗后CT扫描须显示先前病灶大小无改变。

### 疾病复发（CR后）/疾病进展（PR，SD后）

异常淋巴结是指长径超过1.5 cm的任何淋巴结。若长径为1.1~1.5 cm，只有在短径超过1.0 cm时视为异常。淋巴结 $\leq 1.0$  cm $\times$ 1.0 cm不作为代表疾病复发或进展的异常表现。

1. 在治疗中或治疗结束时出现任何径线超过1.5 cm的新病灶，即使其他病灶缩小。对于FDG摄取增高的先前未受累部位，只有在其他特性能够证实的情况下考虑为复发或进展。先前未侵犯肺部的淋巴瘤，CT发现的新发肺结节多为良性。因此，治疗决策不应单凭PET检查而必须有组织学证据。

2. 任何先前侵犯淋巴结的SPD、单个受累结节或其他

病灶（如肝或脾结节）的大小增加至少50%。对于短径小于1.0 cm的单个淋巴结，确定进展须短径增加 $\geq 50\%$ 且大小达到1.5 cm $\times$ 1.5 cm或长径超过1.5 cm。

3. 任何先前受累的短径超过1.0 cm的单个淋巴结，其最长径增加至少50%。

4. 典型的FDG高亲和性淋巴瘤或治疗前PET阳性病灶在治疗后PET为阳性，除非病灶太小以致于目前的PET系统未能测及（CT显示长径 $<1.5$  cm）。

可测量的结外病变的评价方法与淋巴结病变相同。推荐认为脾脏受累属于淋巴结病变。对于只能评价的病灶（如胸水及骨病灶），其结果仅记录为有或无，除非影像学或体格检查为阳性，但组织学为阴性。

在临床试验中，当绝大多数患者无法进行PET检查，或PET检查不必要或不适宜时（如MALT淋巴瘤患者的试验），可以仅通过CT扫描采用以上标准进行疗效评价。但残留病灶不应归入CRu，应考虑为PR。

### 原发CNS淋巴瘤

完全采用国际原发中枢神经系统淋巴瘤评价工作小组的推荐方法<sup>[37]</sup>。

### 原发胃淋巴瘤

原发胃淋巴瘤特别是MALT淋巴瘤患者的评价较困难，干扰因素在于长期临床缓解者可出现一过性的组织学和分子学复发，同时组织学缓解后可持续存在单克隆B细胞<sup>[38,39]</sup>。尽管问题重复出现，反复活检仍然是基本的随诊程序。

尚缺乏组织学缓解定义的统一标准，因此难以解释治疗后胃活检中残留淋巴浸润情况。更早期的评价系统一直



未被普遍采用<sup>[40,41]</sup>。Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte 推荐的组织学分级系统可能比先前系统更先进，但需进一步证实<sup>[42,43]</sup>。

### 随访评价

患者治疗结束后的随访方式根据治疗采取临床试验还是临床实际，或治疗目的为根治性还是姑息性而异。准确的临床判断、仔细的病史询问及体格检查是治疗后监测患者的最重要环节。随访附加的检查应包括血常规（CBC）、含有乳酸脱氢酶（LDH）和其他血液指标的血生化以及有临床征象部位的相关影像学检查。在超过80%的情况下，患者或医师毋需影像学检查即可确定复发，因此CT扫描不作为常规监测手段<sup>[44-47]</sup>。目前亦尚无充足证据推荐PET检查作为常规手段<sup>[48]</sup>。

在临床试验中，有必要统一再评估方式以确保各研究中的主要终点即无事件生存期、无病生存期以及PFS具有可比性。举个明显的例子，即使至事件发生的实际时间一致，同一方案每2个月再评估1次与每年1次将得到不同的结果。已有建议指出，对于临床试验患者，在治疗结束的前2年至少每3个月评估1次，在接下来的3年里每6个月1次，此后每年1次，至少5年<sup>[1]</sup>。过了这段时间后弥漫大细胞NHL或霍奇金淋巴瘤很少复发。但是，滤泡性与其他惰性组织学类型继续存在复发风险。随访问隔可因治疗的特殊性、治疗时间、方案或药物特性而不同。最近，美国NCCN发表了霍奇金淋巴瘤与NHL的随诊方案<sup>[49,50]</sup>：霍奇金淋巴瘤患者在初次CR后的前1~2年内每2~4个月进行1次病史回顾和体格检查，在接下来的3~5年里每3~6个月1次，5年后每年监测1次远期效应。对于滤泡性或其他惰性组织学淋巴瘤患者，推荐在CR后的第1年内每3个月随访复查1次，然后每3~6个月1次。指南对弥漫大B细胞NHL的推荐随访为每3个月1次直至24个月，然后每6个月1次直至36个月。

对于接受观察等待（watch and wait）治疗方式的滤泡性或低度恶性的NHL患者，应监测疾病相关症状或器官受累体征的进展。此类患者的随诊频率尚未达成共识，随访问隔应在试验方案中详细说明。另外，影像学检查应根据病变部位和可触及病灶特点进行个体化选择。

### 研究终点

临床试验的主要终点应体现组织学、临床情况（如初治或挽救治疗）以及研究目的（表3）。采用的终点必须统一定义，希望本文对这些定义的统一使用有所帮助。

以肿瘤大小为基础的终点在很大程度上受疗效标准的影响。通常单组试验和随机试验都能够准确评价总缓解率和完全缓解率。可是，缓解率并不一定影响淋巴瘤患者的整体临床获益或转归等其他结果，其重要性不及其他终点。除非在新药II期试验中用于明确生物学活性。如果将完全缓解的持续时间作为临床获益的指标之一，也可进行评价。

### 总生存期

总生存期虽然常常不是用于淋巴瘤临床试验的最佳指标，但相对而言是定义最明确的终点。总生存期是指从进入临床试验（III期研究从随机分组算起）起直至任何原因导致死亡的时间。生存期及其他时间因变量（PFS，无事件生存期）应该通过随机试验来验证，因为历史对照数据不可靠且易产生偏倚。生存期应在意向性治疗群体中衡量，包括所有的甚至不符合入选标准的病例。整个方案的分析包括所有接受随机分组治疗的患者。治疗结果分析包括所有接受特殊治疗的病例。由于容易产生很大程度的偏倚，应谨慎解释这两类分析。

### PFS

PFS指从进入研究起直至淋巴瘤进展或任何原因导致死亡的时间。PFS常常被认为是淋巴瘤临床试验的首选终点，特别是那些无法治愈的组织学亚型的相关试验（如滤泡性、其他低度恶性或套细胞淋巴瘤）。PFS反映了肿瘤的生长情况，因此较总生存期能更早地判断疗效。而且，PFS不受后续治疗的影响。然而，如果研究将无效但未进展作为考虑改换其他治疗的指征，在进展分析时应在这一个时间点上除去这类患者。PFS延长在研究中是直接还是间接代表临床获益，取决于治疗的疗效和风险获益比的程度。PFS与生存期不同，后者通常不能体现疾病进展的确切时间。PFS可以定义首次发现新病灶或旧病灶增大的时间，或放射学评价后立即预定就诊的时间。当资料不足时，可将检查的时间点规定为足以明确疾病进展的最近日期或预期外的重新抗淋巴瘤治疗的起始时间。

### 无事件生存期

无事件生存期（至治疗失败的时间）是指从进入研究起直至任何治疗失败的时间，包括疾病进展或任何原因停止治疗（如疾病进展、毒性反应、患者意愿、未明确进展但开始新的治疗或死亡）。该复合终点通常不被管理机构提倡，因为它混杂了有效率、毒性和患者退出这些因素。但是，它可能在评价一些毒性较大的治疗时有用。

### 至进展时间

至进展时间（TTP）是指从进入研究起直至明确淋巴瘤疾病进展或因淋巴瘤死亡的时间。在TTP统计中，将其他原因导致死亡的病例在死亡时或更早期评价时去除，意即从研究中删减一个随机病例。TTP的实用价值不及PFS，除非研究中大多数死亡病例是由于毒性和/或延长随访时间等非淋巴瘤因素导致的。

### 无病生存期

无病生存期是指从获得无病状态或达CR起直至复发或因淋巴瘤或治疗的急性毒性导致死亡的时间。这一定义可因随访期间发生的与淋巴瘤无关的死亡而复杂化，而且这

表3. 疗效终点

终点	患者	定义	计时起点
<b>主要终点</b>			
总生存期	全部	至任何原因引起的死亡时间	进入研究时
无进展生存期	全部	至疾病进展或任何原因引起的死亡时间	进入研究时
<b>次要终点</b>			
无事件生存期	全部	至治疗失败或任何原因引起的死亡时间	进入研究时
至进展时间	全部	至疾病进展或淋巴瘤引起的死亡时间	进入研究时
无病生存期	CR患者	至疾病复发或淋巴瘤或急性治疗毒性引起的死亡时间	明确疗效时
疗效持续时间	CR或PR患者	至疾病复发或进展时间	明确疗效时
淋巴瘤特异性生存期	全部	至淋巴瘤引起的死亡时间	进入研究时
至下次治疗时间	全部	至新治疗阶段的时间	初始治疗结束时

缩写: CR, 完全缓解; PR, 部分缓解。

些死亡应视作统计事件还是在发生时即予以去除仍存在争议。虽然淋巴瘤相关的死亡通常能够明确, 但仍可能存在死因上的偏倚。

### 疗效持续时间

疗效持续时间是指从达到治疗有效(即CR或PR)标准起直至首次明确复发或进展的时间。

### 淋巴瘤特异性生存期

淋巴瘤特异性生存期(如疾病特异性生存期, 病因特异性生存期)是指从进入研究起直至因淋巴瘤死亡的时间。这个终点可能容易产生偏倚, 因为确切死因并非总能轻易确认。为了最大限度的减少偏倚, 事件应记录为因淋巴瘤或药物毒性导致的死亡。死因不明的病例应归入治疗相关死亡。

### 至下次治疗时间

至下次治疗时间对于某些淋巴瘤试验可能很重要, 是指从初始治疗结束起直至下次治疗开始的时间。

### 临床获益

对于患者和进行药物审批的管理机构而言, 临床获益是最重要的终点之一。临床获益可体现为生活质量改善、患者症状减轻、输液需求、感染频数或其他参数。至淋巴瘤相关症状的再次出现或进展的时间也可用于该终点。

我们希望这些修订的指南能增强各研究间的可比性,

同时有利于研发能够提高淋巴瘤患者疗效的新药。

## AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

The authors indicated no potential conflicts of interest.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Conception and design:** Bruce D. Cheson, Beate Pfistner, Volker Diehl

**Administrative support:** Beate Pfistner, Volker Diehl

**Collection and assembly of data:** Bruce D. Cheson, Malik E. Juweid, Randy D. Gascoyne, Sandra J. Horning

**Data analysis and interpretation:** Bruce D. Cheson, Malik E. Juweid, Randy D. Gascoyne, Lena Specht, Sandra J. Horning, Bertrand Coiffier, Richard I. Fisher, Anton Hagenbeek, Sigrid Stroobants, T. Andrew Lister, Martin Dreyling, Joseph M. Connors, Massimo Federico, Volker Diehl

**Manuscript writing:** Bruce D. Cheson, Beate Pfistner, Malik E. Juweid, Randy D. Gascoyne, Lena Specht, Sandra J. Horning, Bertrand Coiffier, Richard I. Fisher, Anton Hagenbeek, Emanuele Zucca, Steven T. Rosen, Sigrid Stroobants, T. Andrew Lister, Richard T. Hoppe, Martin Dreyling, Kensei Tobinai, Julie M. Vose, Joseph M. Connors, Massimo Federico, Volker Diehl

**Final approval of manuscript:** Bruce D. Cheson, Beate Pfistner, Malik E. Juweid, Randy D. Gascoyne, Lena Specht, Sandra J. Horning, Bertrand Coiffier, Richard I. Fisher, Anton Hagenbeek, Emanuele Zucca, Steven T. Rosen, Sigrid Stroobants, T. Andrew Lister, Richard T. Hoppe, Martin Dreyling, Kensei Tobinai, Julie M. Vose, Joseph M. Connors, Massimo Federico, Volker Diehl

## 参考文献

1. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 17:1244-1253, 1999
2. Grillo-López AJ, Cheson BD, Horning SJ, et al: Response criteria for NHL: Importance of "normal" lymph node size and correlations with response rates. *Ann Oncol* 11:399-408, 2000
3. Pfistner B, Diehl V, Cheson B: International

harmonization of trial parameters in malignant lymphoma. *Eur J Haematol Suppl* July:53-54, 2005

4. Bangerter M, Moog F, Buchmann I, et al: Whole-body 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 9:1117-1122, 1998

5. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al: Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([<sup>18</sup>F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: Is [<sup>18</sup>F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 19:414-419, 2001

6. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al: Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* 102:53-59, 2003

7. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al: Early restaging positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 13:1356-1363, 2002

8. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al:

Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 86:266-273, 2001

9. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al: Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 94:429-433, 1999

10. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, et al: Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 12:825-830, 2001

11. Jerusalem G, Warland V, Najjar F, et al: Whole-body 18F-FDG PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Commun* 20:13-20, 1999

12. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, et al: The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol* 10:1141-1143, 1999

13. Wehrauch MR, Re D, Scheidhauer K, et al: Thoracic positron emission tomography using <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood* 98:2930-2934, 2001

14. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, et al: Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 115:793-800, 2001

15. Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, et al: Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer* 94:879-888, 2002

16. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, et al: Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 90:620-625, 2004

17. Munker R, Glass J, Griffith LK, et al: Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 15:1699-1704, 2004

18. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, et al: FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 16:1514-1523, 2005

19. Juweid M, Cheson BD: Positron emission tomography (PET) in post-therapy assessment of cancer. *N Engl J Med* 354:496-507, 2006

20. Juweid M, Wiseman GA, Vose JM, et al: Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop criteria (IWC) and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET). *J Clin Oncol* 23:4652-4661, 2005

21. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al: [<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: An early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 106:1376-1381, 2005

22. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al: Positron

emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 91:482-489, 2006

23. Querellou S, Valette F, Bodet-Milin C, et al: FDG-PET/CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 15:759-767, 2006

24. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, et al: Predictive value of positron emission tomography performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 91:475-481, 2006

25. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al: FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 107:52-59, 2006

26. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, et al: 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma: A bicenter trial. *Cancer* 91:889-899, 2001

27. Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, et al: Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: Effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* 25:721-728, 1998

28. Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, et al: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 112:262-268, 2002

29. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al: Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus recommendations of the Imaging Subcommittee of the International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 10.1200/JCO.2006.08.2305

30. Hoffmann M, Kletter K, Diemling M, et al: Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Ann Oncol* 10:1185-1189, 1999

31. Elstrom R, Guan L, Baker G, et al: Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 101:3875-3876, 2003

32. Karam M, Novak L, Cyriac J, et al: Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer* 107:175-183, 2006

33. Lewis PJ, Salama A: Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis. *J Nucl Med* 35:1647-1649, 1994

34. Castellucci P, Nanni C, Farsad M, et al: Potential pitfalls of <sup>18</sup>F-FDG PET in a large series of patients treated for malignant lymphoma: Prevalence and scan interpretation. *Nucl Med Commun* 26:689-694, 2005

35. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, et al: PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 43:1018-1027, 2002

36. Zinzani PL, Tani M, Fanti S, et al: Early positron emission tomography (PET) restaging: A predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann*

*Oncol* 17:1296-1300, 2006

37. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al: Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 23:5034-5043, 2005

38. Bertoni F, Conconi A, Capella C, et al: Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: Early analysis of the LY03 cooperative trial. *Blood* 99:2541-2544, 2002

39. Thiede C, Wundisch T, Alpen B, et al: Long-term persistence of monoclonal B cells after cure of *Helicobacter pylori* infection and complete histologic remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 19:1600-1609, 2001

40. Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, et al: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 342:575-577, 1993

41. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al: Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 89:1350-1355, 1997

42. Copie-Bergman C, Gaulard P, Lavergne-Slove A, et al: Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Gut* 52:1656, 2003

43. Copie-Bergman C, Capella C, Motta T, et al: Validation of the GELA scoring system for evaluating gastric biopsies from patients with MALT lymphoma following eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Oncol* 16:v94, 2005 (suppl 5; abstr 194)

44. Weeks JC, Yeap BY, Canellos GP, et al: Value of follow-up procedures in patients with large-cell lymphoma who achieve a complete remission. *J Clin Oncol* 9:1196-1203, 1991

45. Oh YK, Ha CS, Samuels BI, et al: Stages I-III follicular lymphoma: Role of CT of the abdomen and pelvis in follow-up studies. *Radiology* 210:483-486, 1999

46. Foltz LM, Song KW, Connors JM: Who actually detects relapse in Hodgkin lymphoma: Patient or physician. *Blood* 104 (part 1):853a-854a, 2004 (abstr 3124)

47. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, et al: Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: A retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Ann Oncol* 17:909-913, 2006

48. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al: Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 14:123-130, 2003

49. Hoppe RT, Advani RH, Bierman PJ, et al: Hodgkin disease/lymphoma: Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Comp Cancer Net* 4:210-230, 2006

50. Zelenetz AD, Advani RH, Buadi F, et al: Non-Hodgkin's lymphoma: Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Comp Cancer Net* 4:258-310, 2006

51. Kimby E, Björkholm M, Gahrton G, et al: Chlorambucil/prednisone vs. CHOP in symptomatic low-grade non-Hodgkin's lymphomas: A randomized trial from the Lymphoma Group of Central Sweden. *Ann Oncol* 5:67-71, 1994 (suppl 2)

## Acknowledgment

We thank our other colleagues who provided input into these guidelines: Lauren Abrey, Ralph Meyer, Otto S. Hoekstra, Gregory Wiseman, Markus Dietlein, Sven Reske, Ali Guermazi, Markus Schwaiger, Mary Gospodarowicz, Michael Pfreundschuh and the German High-Grade Lymphoma Study Group, Myriam Mendila, David Schenkein, Nancy Valente, Daphne de Jong, the EORTC Lymphoma Group, and the Nordic Lymphoma Study Group, Josée Zijlstra, Michinori Ogura, and the JCOG Lymphoma Study Group, A.J. Ferreri, and C. Copie-Bergmann.