

## • 临床研究 •

# 局限期小细胞肺癌一线治疗后早期肿瘤退缩与预后的相关性研究\*

谢晓慧, 李鑫, 李川, 张纱纱, 陈娟, 罗兴波, 姚文秀<sup>△</sup>

610500 成都, 成都医学院 临床医学院(谢晓慧、陈娟、罗兴波); 610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 肿瘤内科(李鑫、李川、张纱纱、姚文秀)

**[摘要]** 目的: 探索局限期小细胞肺癌患者一线治疗后早期肿瘤退缩情况与预后的相关性。方法: 回顾性分析 2013 年 1 月至 2017 年 6 月在我院接受一线治疗的局限期小细胞肺癌患者, 分析其治疗前 1 个月内及初次疗效评价时的临床资料和影像学资料, 根据 RECIST 1.1 靶病灶测量原则, 由一名临床医师和一名影像科医师共同测量患者基线及初次疗效评价时的靶病灶直径, 计算靶病灶直径之和及初次疗效评价时靶病灶的退缩情况, 采用 Youden's 指数进行计算早期肿瘤退缩情况(early tumor shrinkage, ETS)的最佳临界值。采用 Kaplan-Meier 分析、Log-rank 检验和 Cox 比例风险回归模型来评估 ETS 和临床因素对预后的影响。结果: 在纳入分析的 94 例患者中, 共观察到 71 例患者出现 ETS(75.53%)。根据 Youden's 指数计算出 ETS 的最佳临界值为 38%, ETS 与患者的总生存期(overall survival, OS)存在相关性, ETS $\geq$ 38% 组的患者 OS 显著长于 ETS $<$ 38% 组(45.63 个月 vs 15.87 个月,  $P=0.003$ ), 差异有统计学意义。结论: 局限期小细胞肺癌一线治疗后 ETS 的最佳临界值为 38%, ETS $\geq$ 38% 的患者有更长的 OS, 但该结果还需要在更大样本量的前瞻性试验中进行验证。

**[关键词]** 早期肿瘤退缩; 局限期小细胞肺癌; 预后; 总生存期

**[中图分类号]** R730.7; R734.2 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.11.004

**引文格式:** Xie XH, Li X, Li C, et al. Correlation between survival and early tumor shrinkage in limited-stage small-cell lung cancer patients after first-line therapy[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(11): 1013-1018. [谢晓慧, 李鑫, 李川, 等. 局限期小细胞肺癌一线治疗后早期肿瘤退缩与预后的相关性研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(11): 1013-1018.]

## Correlation between Survival and Early Tumor Shrinkage in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer Patients after First-Line Therapy

Xie Xiaohui, Li Xin, Li Chuan, Zhang Shasha, Chen Juan, Luo Xingbo, Yao Wenxiu

School of Clinical Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan, China (Xie Xiaohui, Chen Juan, Luo Xingbo); Department of Medical Oncology, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Li Xin, Li Chuan, Zhang Shasha, Yao Wenxiu)

**Corresponding author:** Yao Wenxiu, E-mail: ywxhlx@sina.com

This study was supported by grants from Wu Jieping Medical Foundation (No. 320675018536).

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the correlation between early tumor shrinkage (ETS) and survival in limited stage-small cell lung cancer (LS-SCLC) after first-line therapy. **Methods:** We performed a retrospective study over 94 LS-SCLC patients who received first-line treatment from January 2013 to June 2017. The sum of the longest diameters of target lesions 1 month before treatment and ETS at the time of initial efficacy evaluation were measured according to RECIST 1.1 by a clinician and an imaging physician. The Youden's index was used to determine the optimal cutoff value of ETS. Kaplan-Meier analysis, log-rank test and Cox proportional hazards regression models were used to assess the impact of ETS and clinical factors on prognosis. **Results:** ETS was observed in 75.53%

(71/94) of all patients. According to the Youden's index, the optimal cutoff value was 38% for ETS. ETS was correlated with overall survival (OS). OS in the ETS  $\geq$  38% group was

**[收稿日期]** 2020-11-13 **[修回日期]** 2021-06-18

**[基金项目]** \* 吴阶平基金项目(编号:320675018536)

**[通讯作者]** <sup>△</sup>姚文秀, E-mail: ywxhlx@sina.com

significantly longer than that in the ETS < 38% group (45.63 months vs 15.87 months,  $P=0.003$ ). **Conclusion:** The optimal cutoff value for ETS is 38% in LS-SCLC patients after first-line treatment, and ETS  $\geq$  38% is a predictor of better clinical outcomes. Further validation in prospective trials with larger sample size is needed.

[**Key words**] Early tumor shrinkage; Limited-stage small-cell lung cancer; Over survival

据统计,2018 年全球有 1 810 万人被确诊为癌症,960 万人死于癌症<sup>[1]</sup>,其中肺癌仍然居于癌症发病率和死亡率的第一位。小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC)约占肺癌的 15%~20%,是一种高度恶性的神经内分泌肿瘤,侵袭性强,在初次诊断时仅约 1/3 的患者处于局限期<sup>[2-3]</sup>。美国退伍军人医院肺癌研究组将局限期小细胞肺癌(limited stage-small cell lung cancer,LS-SCLC)定义为可以安全地给予根治性放疗剂量,除外由于多发肺结节太广泛的 T3~T4 或肿瘤/淋巴结体积太大无法包含在一个可以耐受的放疗计划中。SCLC 对放化疗敏感,肿瘤退缩快、退缩幅度大,客观缓解率(objective response rate,ORR)高,约为 60%~70%<sup>[4]</sup>。但 LS-SCLC 增殖速度快,易复发和转移,患者的中位总生存期约为 20 个月,5 年生存率低于 15%<sup>[5]</sup>。所以,寻找一个有效的早期疗效预测指标十分重要。Piessevaux 等<sup>[6]</sup>在 2009 年首次提出了早期肿瘤退缩(early tumor shrinkage,ETS)这个概念,他们的研究认为接受西妥昔单抗联合或不联合化疗的转移性结直肠癌患者第 6 周的肿瘤退缩情况与患者的预后相关。自 ETS 提出以来,研究者们对 ETS 在结直肠癌、胃癌、乳腺癌、非小细胞肺癌等病种中进行了不断地探索<sup>[7-10]</sup>。目前,ETS 定义为治疗开始后第一次疗效评估时(通常是第 6~8 周)靶病灶最长直径之和与基线靶病灶直径之和的相对变化百分比<sup>[7]</sup>。但是由于病种及治疗方式的不同,许多研究对 ETS 的定义有所不同。在转移性结直肠癌的研究中,有的研究认为在治疗后第 8 周靶病灶至少缩小 20%,有的研究认为至少缩小 30%,有的研究认为在治疗后第 6 周至少缩小 20%。总体而言,肿瘤缩小达到 ETS 与结直肠癌、胃癌、非小细胞肺癌患者良好的生存结局相关<sup>[7-10]</sup>。ETS 情况与肿瘤对一线治疗的敏感性相关,可反映肿瘤的生物行为,从而为后续治疗提供一定的临床指导价值。但是在 LS-SCLC 患者中,目前尚缺乏对 ETS 的定义及 ETS 与生存结局的相关性研究的探索。基于 ETS 在其他病种中取得的阳性预测价值,本研究将探索 LS-SCLC 患者初次疗效评价时肿瘤退缩的最佳临界值,并探索该最佳临界值与 LS-SCLC 患者临床结局的相关性,希望

可以为临床决策和治疗策略的制定提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2013 年 1 月 1 日至 2017 年 6 月 30 日我院诊治的 LS-SCLC 患者资料。患者入组标准如下:1)均经细胞或组织学明确为 SCLC;2)初始分期包括支气管镜活检,胸腹部 CT,颅脑 MRI 或 CT,骨扫描,根据 AJCC 第八版分期为局限期;3)治疗方式:接受 2 周期及以上的依托泊苷或伊立替康联合铂类化疗,联合或未联合胸部放疗及预防性脑照射(prophylactic cranial irradiation,PCI);4)至少有一个可测量的靶病灶;5)在初始治疗后 6~10 周进行了第 1 次影像学复查;6)患者无其他严重基础疾病,体力状况 ECOG 评分 0~2 分。

### 1.2 影像学资料处理

靶病灶的测量在 CT 进行,由一名影像科医生与一名临床医生共同测量肺部病灶及阳性淋巴结大小,本研究将淋巴结短径大于 1 cm 定义为阳性淋巴结,根据 RECIST 1.1,靶病灶总和不超过 5 个。在初次接受化疗或放疗前一个月内的靶病灶直径(本研究中定义为:原发肿瘤最长径+阳性淋巴结的短径之和)之和为基线值;在初次治疗开始后的 6~10 周进行第一次复查,计算初次复查时的靶病灶直径之和与基线靶病灶直径之和的相对变化百分比。

### 1.3 观察指标

研究者对每位入组患者进行电话随访或短信随访,观察指标为患者的 OS。OS 定义为从诊断日期至患者死亡或未次随访时间(以月为单位)。

### 1.4 统计分析

采用 SPSS 23.0 软件对所得数据进行统计学处理,使用双向 Fisher 精确检验或卡方检验分析了二分变量组之间的差异。在连续性变量中,采用独立样本  $t$  检验进行统计。采用 Kaplan-Meier 法计算总生存期,以 Logrank 检验比较组间生存差异。基于 Pearson 相关分析及 Spearman 相关分析评价 ETS 情况与生存结局的相关性。进行 ECOG 评分、吸烟状态、年龄( $\geq 60$  岁 vs < 60 岁)、性别、初始肿瘤直径、是否达到 75% 的化疗剂量、是否行 PCI、肿瘤的 T 分

期、N 分期、是否行胸部放疗、ETS 与非 ETS 等行单因素 Cox 回归模型进行预后分析。ECOG 评分、初始肿瘤直径、是否行胸部放疗、是否行 PCI、ETS 与非 ETS 等行多因素分析 Cox 回归模型对总生存期进行多变量分析。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者临床特征

根据纳入排除标准,本研究共纳入 94 名患者。患者的中位年龄为 56 岁(范围:40 岁~78 岁),男性占比 65.96%,女性占比 34.04%。其中 13 名在整体治疗期间均未接受胸部放疗;剩余 81 名中有 12 名在初次疗效评估前开始行胸部放疗。其中未达到 ETS 组的患者中,有 2 名患者接受胸部放疗,剂量:2Gy/f × f, qd, 中位生物有效剂量(biological effective dose, BED)剂量分别为 24 Gy、60 Gy。达到 ETS 组的患者中,有 10 名患者接受胸部放疗。1 例患者在治疗开始时接受了 4Gy/f × 3f, qd, 后患者更改放疗方案为 1.5Gy/f × 14f, bid; 1 例患者在治疗开始时接受了 3Gy/f × 3f, qd, 后患者更改放疗方案为 2Gy/f × 15f; 其中 3 名患者在治疗开始后接受 1.5Gy/f, bid, 其余 5 名患者分别接受 2Gy/f, qd、1.8Gy/f, qd、2.6Gy/f, qd。BED 剂量为 42.1 Gy。共有 27 名患者接受 PCI, PCI 开始时间均于初次疗效评估之后。71 位患者达到 ETS, 另外 23 位患者未达到 ETS。通过组间比较, 两组间患者的年龄、性别、吸烟情况、初始肿瘤直径、化疗周期及方案、是否放疗、放疗开始时间与疗效评估时间的关系差异无统计学意义(表 1)。

### 2.2 入组患者 ETS 情况

94 名患者的基线资料和初次复查时靶病灶直径之和与基线直径之和的相对变化百分比的情况见表 1 和图 1。总体范围为 -95.69% 至 +2.84%, ETS 平均值为 -47.93% (95% CI: 43.77% ~ 52.08%)。通过 ROC 曲线和 Youden's 指数计算出 ETS 的 cut off 值。ROC 曲线下面积 = 0.633。根据 Youden's 指数(一种用于总体诊断有效性的常用量度, 计算公式为(灵敏度 + 特异度 - 1)), 选择 Youden's 指数 = 最大值所对应的 ETS 值为 cut off 值, 本研究约登指数 = 0.246, 这时的灵敏度 = 0.865, 特异度 = 0.619, 这时所对应的 ETS 值为 37.95%, 因此将本研究中 ETS 的临界值定义为 38%。

计算出初次复查时靶病灶直径之和与基线直径

之和的相对变化百分比预测 OS 的最佳临界值为 38%, 因此, 我们定义退缩程度达到 38% 则判定为 ETS, 并进一步进行 ETS 组 (ETS ≥ 38%) 与非 ETS 组 (ETS < 38%) 的组间比较(表 1)。

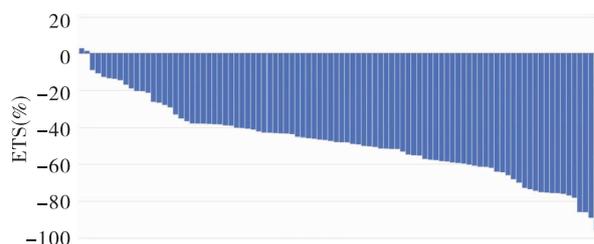


图 1 患者早期肿瘤退缩情况

Figure 1. Shrinkage of Tumors from an Early Age

### 2.3 不同肿瘤退缩情况与患者总生存期的相关性

入组患者的中位 OS 为 37.17 月 (95% CI: 22.57 月 ~ 51.77 月)。图 2 显示了 ETS < 38% 和 ETS ≥ 38% 组患者的生存曲线, 两组生存时间有统计学差异。ETS ≥ 38% 组的中位 OS 为 45.63 个月, 显著长于 ETS < 38% 组的 15.87 个月 [ETS ≥ 38% : 45.63 个月 (95% CI: 15.47 个月 ~ 75.80 个月), ETS < 38% : 15.87 个月 (95% CI: 8.63 个月 ~ 23.09 个月)]; Logrank:  $\chi^2 = 8.837, P = 0.003$ 。

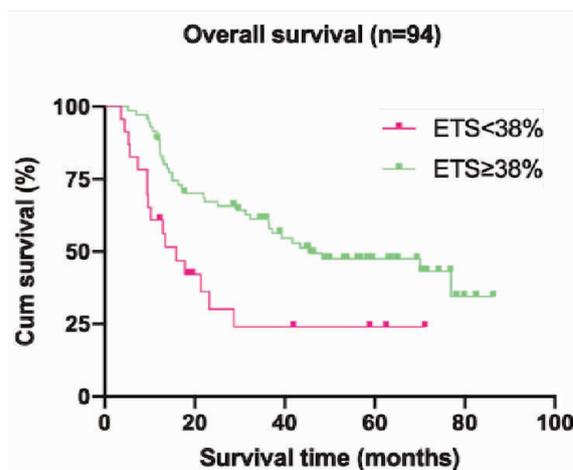


图 2 早期肿瘤退缩与生存期的相关性

Figure 2. Correlation between Overall Survival and Early Tumor Shrinkage

### 2.4 ETS 情况与 OS 的相关性

Spearman 相关性分析显示 ETS 与 OS 存在有统计学意义的相关性 (Spearman 相关系数 = 0.332,  $P = 0.001$ ) (图 3)。

### 2.5 潜在预后因素的 Cox 回归分析

ECOG 评分、吸烟状态、年龄 ( $\geq 60$  岁 vs  $< 60$

岁)、性别、初始肿瘤直径、是否达到 75% 的化疗剂量、是否行 PCI、肿瘤的 T 分期、N 分期、是否行胸部放疗、是否达到 ETS 等进行 Cox 回归模型预后分析,结果显示胸部放疗与是否达到 ETS 为影响 LS-SCLC 患者总生存的独立因素 ( $P < 0.05$ , 表 2)。将单因素分析中有统计学意义的因素及 ECOG 评分、是否行 PCI、肿瘤初始直径纳入多因素预后分析,结果显示,胸部放疗与是否达到 ETS 为影响 LS-SCLC 患者 OS 的独立因素 ( $P < 0.05$ , 表 3)。

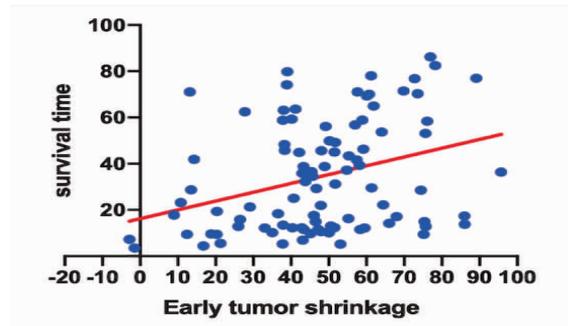


图 3 两组患者的生存曲线  
Figure 3. Overall Survival of Patients in Two Groups

表 1 患者临床特征

Table 1. Clinical Features of Patients

Characteristic	ETS ≤ 38% (n = 23)	ETS > 38% (n = 71)	t/ $\chi^2$	P
Age (a)	54.87 (41 - 76)	56.23 (40 - 78)	0.663	0.509
Sex [n (%)]			2.053	0.152
Male	18 (78.26%)	44 (61.97%)		
Female	5 (21.74%)	27 (38.03%)		
Tobacco use [n (%)]			0.005	0.941
Never-smoker	9 (39.13%)	28 (29.43%)		
Current or former smoker	14 (60.87%)	43 (60.56%)		
ECOG Performance Status [n (%)]			0.008	0.045
0	15 (65.22%)	60 (84.51%)		
1	8 (34.78%)	11 (15.49%)		
Thoracic radiotherapy [n (%)]			1.598	0.206
Yes	18 (78.26%)	63 (88.73%)		
No	5 (21.74%)	8 (11.27%)		
PCI [n (%)]			0.044	0.835
Yes	7 (30.43%)	20 (28.17%)		
No	16 (69.57%)	51 (71.83%)		
Median initial diameter of target lesions	168.26 (36 - 337)	170.52 (51 - 360)	0.141	0.888
Chemotherapy plan			0.001	0.980
Etoposide with platinum	22 (95.7%)	68 (95.8%)		
Irinotecan with platinum	1 (4.3%)	3 (4.2%)		
Chemotherapy cycle			0.052	0.820
≥4	3 (13.0%)	8 (11.3%)		
≤4	20 (87.0%)	63 (88.7%)		
Stage			1.074	0.584
I	1 (4.3%)	1 (1.4%)		
II	3 (13.0%)	6 (8.5%)		
III	19 (82.6%)	64 (90.1)		
Radiotherapy time			0.487	0.725
Before efficacy evaluation	2 (11.1%)	10 (16.1%)		
After efficacy evaluation	16 (88.9%)	52 (83.9%)		

ETS: Early tumor shrinkage; PS: Performance status; PCI: Prophylactic cranial irradiation.

表 2 COX 单因素回归分析

Table 2. Univariate Cox Regression Analysis

Factor	$\chi^2$	P
ETS	8.837	0.003
<38%		
≥38%		
Thoracic radiotherapy	4.753	0.029
PCI	2.526	0.112
Stage	1.703	0.192
T	0.446	0.504
N	0.898	0.343
75% of expected chemotherapy dose	0.736	0.391
Tobacco use	0.338	0.596
Age ≥ 60 years	0.297	0.586
Sex	1.190	0.275
Median initial diameter of target lesions	1.293	0.256
ECOG PS (0,1)	0.002	0.996

Abbreviations as indicated in Table 1.

表 3 COX 多因素回归分析

Table 3. Multivariate Cox Regression Analysis

Characteristic of patient	$\beta$	SE	$\chi^2$	HR (95% CI)	P
Early tumor shrinkage	-0.969	0.311	9.732	0.380 (0.207 - 0.698)	0.002
Thoracic radiotherapy	-0.888	0.359	6.105	0.411 (0.203 - 0.832)	0.013

### 3 讨论

SCLC 对放化疗敏感,客观缓解率高,缓解率可达到约 60% ~ 70%,初次疗效评估时肿瘤退缩的情况可反映患者对初始放化疗的敏感程度。但是 SCLC 恶性程度高,具有快速生长、侵袭性强和易发生早期转移等特点,因此 SCLC 患者的 5 年生存率低,仅有 6.3%<sup>[11]</sup>。目前免疫治疗已在小细胞肺癌中取得了突破性的进展,但是免疫治疗与 LS-SCLC 的治疗方式和治疗时间的结合仍在探索中。因此,在治疗早期,找到对总生存期有效的预测指标,对后续的临床诊疗决策十分重要。

我们的研究表明,不同患者的 ETS 情况存在明显的异质性,有 71 例患者肿瘤退缩达到了 ETS,另外 23 例患者没有达到 ETS。达到 ETS 与未达到 ETS 两组患者在年龄、性别、吸烟情况、初始肿瘤直径没有明显的相关性。这与目前的相关临床研究相吻合,如 Siker 等<sup>[12]</sup>、Woodford 等<sup>[13]</sup>认为肿瘤的消退情况与初始肿瘤体积没有明显的联系。两组在化疗周期及方案、是否放疗、放疗开始时间与疗效评估时间关系之间无明显差异。本研究中存在同期放疗患者,而本文研究主要指标为是否达到 ETS 与

预后的相关性,在进行初次疗效评估前,理论上放疗可能会影响患者肿瘤退缩情况,但并未有相关文献对其对早期肿瘤退缩情况的影响及影响力度进行详细报道,而在本文中,通过对是否达到 ETS 的两组患者在评估前是否进行放疗进行卡方检验,结果显示差异无统计学意义。但本研究纳入病例数有限,且组间例数相差较大,还需要进一步扩大研究数据证实。通过 K-M 分析及 COX 多因素回归分析得出,是否达到 ETS 与预后存在相关性。在次要研究指标中,进行胸部放疗可改善患者预后。我们的研究认为 ETS 情况与患者的 OS 存在相关性,本研究根据 Youden's 指数确定了 LS-SCLC 一线治疗后 ETS 的最佳临界值为 38%,ETS ≥ 38% 组患者的中位 OS 明显长于 ETS < 38% 组,差异有统计学意义。因此,我们将初次复查时肿瘤退缩达到 38% 定义为 ETS。ETS 组可反映肿瘤对一线治疗的敏感性,并且在某种程度上与所用抗肿瘤治疗方案的疗效有关。未达到 ETS 组的患者可以通过未来的前瞻性探索,适当变更全身治疗方案,如联合免疫治疗,或者尽早联合胸部放疗,提高肿瘤的反应率。另一方面,初始敏感性也可以从更广义的角度反映肿瘤生物学,初次疗效评价时的肿瘤退缩情况与后续治疗

方案的疗效也有相关性。Wainberg 等<sup>[14]</sup>的研究结果提示,一线治疗可以使肿瘤对二线治疗敏感,并为后续的治疗创造有利的前提条件。在 FIRE-3 研究中也发现了 PFS 和 PFS2nd 的相关性<sup>[15]</sup>。因此,可以认为肿瘤生物学及对一线治疗的敏感性对于接受二线或后线治疗的患者的结局起着重要作用。

本研究的局限性在于,ETS 是在初次疗效评价时基于影像学靶病灶大小变化的疗效评价指标,不足以完全反应肿瘤对治疗的动力学过程,如肿瘤反应与时间的结合<sup>[16]</sup>,肿瘤退缩的模式,同心收缩和非同心收缩<sup>[17]</sup>,基于影像学的形态反应<sup>[18]</sup>等因素都与患者的预后相关。迄今为止,我们暂时缺乏前瞻性研究来判断 ETS 能否作为 LS-SCLC 患者预后的疗效替代指标。免疫时代的来临,SCLC 患者的生活质量和生存时间获得了极大的改善,但更精准的疗效的预测指标仍在探索,未来的研究可能更需要结合更多的因素来探索 ETS 作为早期疗效指标的意义。

**作者声明:**本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

**学术不端:**本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:**经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

**利益冲突:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**文章版权:**本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

#### [参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018,68(6):394-424.
- [2] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, *et al.* Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart[J]. *J Thorac Oncol*, 2015,10(9):1240-1242.
- [3] Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018,7(1):69-79.
- [4] Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: Where do we go from here? [J]. *Cancer*, 2015,121(5):664-672.
- [5] Neal JW, Gubens MA, Wakelee HA. Current management of small cell lung cancer[J]. *Clin Chest Med*, 2011,32(4):853-863.
- [6] Piessevaux H, Buyse M, Roock WD, *et al.* Radiological tumor size decrease at week 6 is a potent predictor of outcome in chemorefractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab (BOND trial) [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(8):1375-1382.
- [7] Kogawa T, Doi A, Shimokawa M, *et al.* Early skin toxicity predicts better outcomes, and early tumor shrinkage predicts better response after cetuximab treatment in advanced colorectal cancer [J]. *Target Oncol*, 2015, 10(1):125-133.
- [8] 朱柠,陈佳琦,杨梦园,等.早期肿瘤退缩和肿瘤反应深度与曲妥单抗联合化疗一线治疗人表皮生长因子受体2阳性晚期胃癌患者疗效及预后的关系[J]. *中华肿瘤杂志*,2020,42(10):869-875.
- [9] Che YQ, Zhang Y, Ou KP, *et al.* Depth of response and early tumor shrinkage for predicting clinical outcomes in her2-positive metastatic breast cancer treated with trastuzumab [J]. *Cancer Manag Res*, 2020,12:8527-8534.
- [10] Kawachi H, Fujimoto D, Morimoto T, *et al.* Early depth of tumor shrinkage and treatment outcomes in non-small cell lung cancer treated using Nivolumab[J]. *Invest New Drugs*, 2019,37(6):1257-1265.
- [11] Hankey BF, Ries LA, Edwards BK. The Surveillance, epidemiology, and end results program: A national resource [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,1999,8(12):1117-1121.
- [12] Siker ML, Tomé WA, Mehta MP. Tumor volume changes on serial imaging with megavoltage CT for non-small-cell lung cancer during intensity-modulated radiotherapy: How reliable, consistent, and meaningful is the effect? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006,66(1):135-141.
- [13] Woodford C, Yartsev S, Dar AR, *et al.* Adaptive radiotherapy planning on decreasing gross tumor volumes as seen on megavoltage computed tomography images[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007,69(4):1316-1322.
- [14] Wainberg ZA, Drakaki A. The importance of optimal drug sequencing in metastatic colorectal cancer: Biological rationales for the observed survival benefit conferred by first-line treatment with EGFR inhibitors [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015,15(8):1205-1220.
- [15] Modest DP, Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, *et al.* Relation of early tumor shrinkage (ETS) observed in first-line treatment to efficacy parameters of subsequent treatment in FIRE-3 (AIOKRK0306) [J]. *Int J Cancer*, 2017,140(8):1918-1925
- [16] Nakayama G, Fujii T, Murotani K, *et al.* Modified two-dimensional response as surrogate marker of overall survival in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer Sci*, 2016,107(10):1492-1498.
- [17] Fukada I, Araki K, Kobayashi K, *et al.* Pattern of tumor shrinkage during neoadjuvant chemotherapy is associated with prognosis in low-grade luminal early breast cancer[J]. *Radiology*, 2018, 286(1):49-57.
- [18] Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, *et al.* Optimal morphologic response to preoperative chemotherapy: An alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2012,30(36):4566-4572.