



# การประเมินการรักษา โดย RECIST Criteria

นพ.ยุทธพันธ์ วรรณโสภา  
พญ.จันทิมา เอื้อตรงจิตต์

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

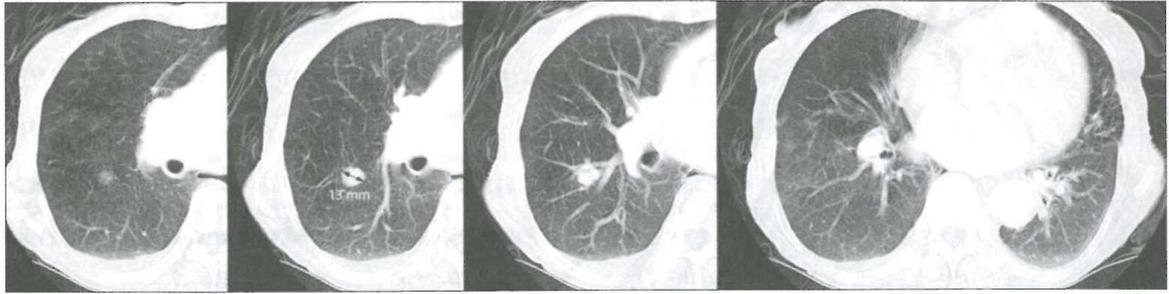
ในการรักษาโรคต่างๆ มักจะมีวิธีติดตามผลการรักษาว่า แนวทางรักษาที่ให้ไปนั้นได้ผลการรักษาที่ดีหรือไม่ อย่างไร ไม่เว้นแม้กระทั่งในการรักษาโรคมะเร็ง ฉะนั้นเพื่อให้เป็นระบบมาตรฐานสากล ทางองค์การอนามัยโลก (World Health Organization - WHO) จึงให้คำจำกัดความผลการรักษาโรคมะเร็งตีพิมพ์ในหนังสือ Handbook ในปี ค.ศ. 1979 และในปี ค.ศ. 1981 โดย Miler และคณะ ซึ่งใช้กันแพร่หลายทั่วไป<sup>[1, 2]</sup>

โดยเป็นการศึกษาผลของการรักษาโรคมะเร็งต่อยาทดลองต่างๆ ซึ่งอาศัยขนาดของก้อนที่วัดจากผลลัพธ์ของเส้นผ่านศูนย์กลางสองด้านคูณกันประเมินเทียบกับค่าของการเริ่มต้นรักษา (baseline data) แต่ต่อมาพบว่าเกิดปัญหาในการใช้เกณฑ์ตาม WHO ได้แก่ 1. ความแตกต่างกัน และการปรับเปลี่ยนการวัดขนาดในแต่ละกลุ่มศึกษาวิจัย 2. ความหลากหลายของจำนวนก้อนเนื้องอกที่ใช้ในการติดตามผลการรักษา 3. คำนิยามในการประเมินผลการรักษา 4. เครื่องมือที่ใช้ในการตรวจมีความทันสมัยมากขึ้นกว่าแต่ก่อนมาก เช่น เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือเครื่อง MRI ดังนั้นในช่วงกลางทศวรรษที่ 90 คณะทำงานสากล จึงรวมตัวกันสร้างระบบประเมินการรักษา เรียกว่า Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST ขึ้นมาและตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2000<sup>[2]</sup> โดยมีประเด็นสำคัญคือ การจำแนกก้อนเนื้องอกที่สำคัญด้วยขนาด จำนวนก้อนที่ใช้ในการ

ติดตามการวัดขนาดของก้อนโดยใช้เส้นผ่านศูนย์กลางเพียงด้านเดียว<sup>[3]</sup> ซึ่งได้ใช้กันเป็นที่แพร่หลาย อย่างไรก็ตามได้มีการพัฒนาเทคโนโลยีการตรวจทางรังสีให้ดีขึ้นเรื่อยๆ เช่น การตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิดมัลติสไลด์ หรือเครื่อง PET/CT ส่งผลให้เห็นข้อจำกัดของเกณฑ์ประเมิน RECIST จึงได้เกิดการปรับปรุงเกณฑ์การประเมินใหม่เป็น RECIST 1.1 และเริ่มใช้เมื่อเดือนมกราคม 2009 เป็นต้นมา<sup>[4]</sup>

## เกณฑ์พิจารณาตาม RECIST criteria version 1.1

เมื่อรับผู้ป่วยเข้ารับการรักษาก็จะประเมินผลการรักษา โดยใช้ระบบประเมินตาม RECIST criteria version 1.1 ตามลำดับขั้นตอนดังนี้



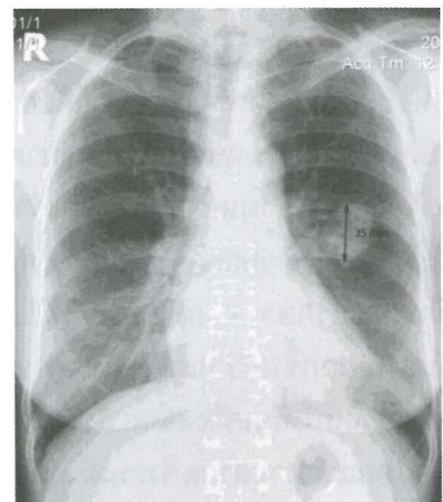
ภาพที่ 1 CT lung images พบ lobulated nodule ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางตามยาวเท่ากับ 13 มม. ที่ปอดกลีบล่างขวา สามารถเข้าได้กับ measurable lesion เนื่องจาก nodule นี้ขนาดมากกว่า 10 มม. และเห็นต่อเนื่องจากภาพสองภาพที่ติดกัน

## 1. การตรวจที่ใช้

- การตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) เป็นวิธีที่ดีที่สุด ในการติดตามผลการรักษา เนื่องจากมีความแม่นยำสูง มีใช้กันอย่างแพร่หลาย โดยกำหนดให้ใช้การวัดขนาดพยาธิสภาพ จากภาพเอกซเรย์ในแนวตัดขวาง (axial plan) ที่มีช่วงห่างของแต่ละภาพไม่เกิน 5 มม.
- การตรวจด้วย MRI ก็สามารถนำมาใช้ในการประเมินผลการรักษาได้ ยกเว้นการประเมินพยาธิสภาพของปอด
- ภาพรังสีทรวงอก นิยมใช้ในการพิจารณาเบื้องต้นเพื่อหา measurable lesion หรือกรณีที่มีข้อจำกัดในการตรวจด้วย CT หรือเป็นพยาธิสภาพในปอดที่มีเนื้อปอดหุ้มโดยรอบ ก็อาจใช้ในการประเมินผลได้
- Ultrasonography, endoscopy และ laparoscopy ไม่นิยมใช้เป็นตัวประเมินผล แต่ใช้ประเมินการตอบสนอง complete pathological response
- การวัดขนาดจากพยาธิสภาพที่เห็นจากการตรวจร่างกายสามารถใช้ได้เมื่อก่อนมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 10 มม. โดยใช้ caliper และให้บันทึกภาพถ่ายสีโดยมีไม้บรรทัดกำกับ

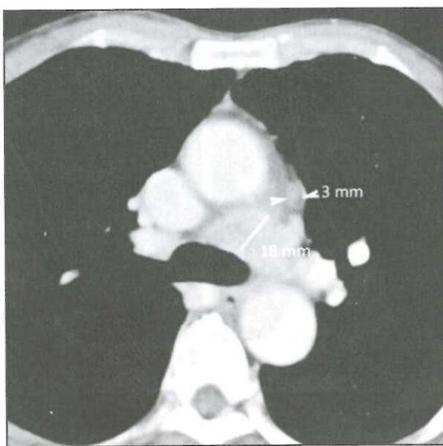
## 2. การประเมินพยาธิสภาพเป็นพื้นฐานการวัดขนาดของพยาธิสภาพ และการกำหนด target lesion

Measurable lesion หมายถึง ก้อนที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุด (longest diameter) ซึ่งวัดในแนวระนาบ โดยมีขนาดมากกว่า 10 มม. ขึ้นไป เมื่อตรวจพบจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่มีความหนาของสไลด์ไม่เกิน 5 มม. สองภาพที่ติดกัน หรือก้อนที่สามารถวัดได้โดยตรงขนาดตั้งแต่ 10 มม. ขึ้นไป (ภาพที่ 1) หรือก้อนที่วัดจากภาพรังสีทรวงอกขนาดมากกว่า 20 มม. (ภาพที่ 2)

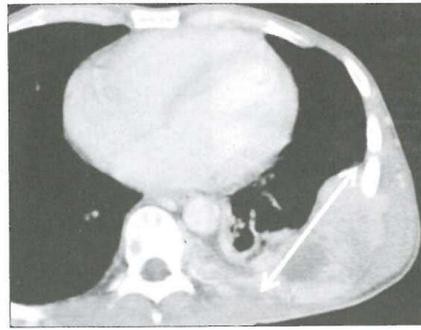


ภาพที่ 2 ภาพรังสีทรวงอกพบก้อนขนาด 3.5 ซม. เห็นขอบเขตของก้อนชัดเจน และวัดเส้นผ่านศูนย์กลางตามยาวได้ง่าย สามารถพิจารณาเข้าเป็น measurable lesion ได้ตามเกณฑ์

- Malignant lymph node ที่มีขนาดความกว้างด้าน short axis ตั้งแต่ 15 มม. ขึ้นไปเมื่อประเมินด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ภาพมีความหนาของสไลด์ไม่เกิน 5 มม. (ภาพที่ 3)
- พยาธิสภาพของกระดูกที่มีการทำลาย (lytic bone lesion) หรือร่วมกับมีการสร้างกระดูก (mixed lytic - blastic lesion) ที่มีส่วนของก้อนเนื้อร่วมด้วย ซึ่งสามารถวัดประเมินได้ด้วยการตรวจ CT หรือ MR โดยที่สามารถใช้ติดตามประเมินการรักษาเมื่อก้อนเนื้อมีความมากกว่า 10 มม. ขึ้นไป (ตามข้อกำหนดข้างต้น) (ภาพที่ 4)
- ก้อนเนื้อชนิด cystic lesion ที่เป็นการลุกลามของมะเร็ง สามารถใช้เป็นตัวติดตามวัดขนาดในการประเมินผลการรักษาได้ โดยกำหนดขนาดเช่นเดียวกับก้อนเนื้อชนิด solid lesion แต่ถ้ามี non-cystic lesion ร่วมด้วย ให้เลือก solid lesion เป็น target ก้อน



ภาพที่ 3 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงการวัดต่อมน้ำเหลืองพบว่าต่อมน้ำเหลืองบริเวณ subaortic area (station 5) มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางตามขวาง (short axis) เท่ากับ 18 มม. จัดเป็น pathological node และสามารถเป็น measurable lesion ได้เนื่องจากต่อมน้ำเหลืองนี้มีขนาดโตกว่า 15 มม. ในขณะที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ paraaortic area (station 6) มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางตามขวางเพียง 3 มม. จึงไม่จัดว่าเป็น measurable lesion

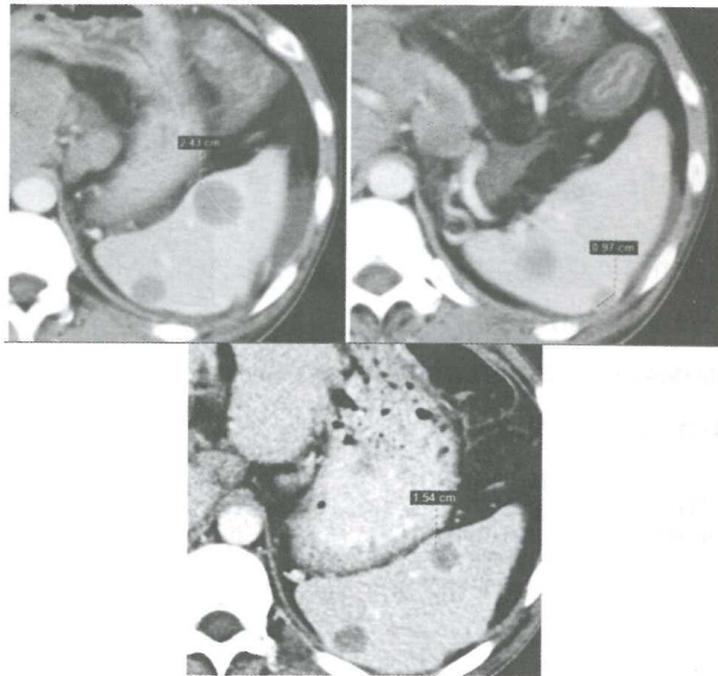


ภาพที่ 4 Chest wall lesion or bone lesion กรณีที่มีการทำลายของกระดูกร่วมกับมีเนื้อก้อนเนื้อออกเช่นนี้ สามารถวัดความยาวของก้อน(ดังภาพ) และจัดเป็น measurable lesion ได้

Non-measurable lesion หมายถึง พยาธิสภาพที่อื่น ๆ ที่นอกเหนือจาก measurable lesion ซึ่งประกอบด้วย

- ก้อนขนาดเล็กกว่า 10 มม. หรือต่อมน้ำเหลืองที่มีขนาดความกว้าง short axis ตั้งแต่ 10 มม. แต่ไม่เกิน 15 มม.
- Truly non-measurable ได้แก่
  - o Leptomeningeal disease
  - o Ascites
  - o Pleural or pericardial effusion
  - o Inflammatory breast disease
  - o Lymphangitic disease at skin or lung
  - o Abdominal mass or organomegaly ซึ่งไม่สามารถประเมินวัดได้จากการตรวจทางรังสี
- Blastic bone lesion
- พยาธิสภาพในส่วนที่เคยได้รับการรักษามาก่อน เช่นผ่านการฉายรังสี ยกเว้นมีหลักฐานว่าก้อนมี progression

Target lesion : เมื่อมี measurable lesions มากกว่า 1 แห่ง ให้ทำการวัดขนาดของ lesions ทั้งหมด และเลือกก้อนที่ดีที่สุดเพื่อใช้ในการติดตามเปรียบเทียบผลการรักษาเรียกว่า target lesion (ภาพที่ 5)



ภาพที่ 5 แสดง CT scan of the upper abdomen ในผู้ป่วยรายนี้พบมี hypodensity nodules ขนาดเล็กอยู่ 4 อันในม้าม (ภาพด้านบน) เมื่อพิจารณาเลือก nodule ที่จะใช้ในการติดตามการรักษา ควรเลือกใช้ก้อนที่ขอบเขตชัดและมีขนาดเข้าได้ตาม Criteria of RECIST version 1.1 ดังที่แสดงในภาพด้านบนซ้าย และติดตามผลการรักษา โดยดูขนาดตามภาพด้านล่าง ทั้งนี้ควรวัดในแนว longest diameter เดิม

โดยสามารถเลือกมาจากแต่ละอวัยวะได้มากที่สุด 2 ตำแหน่ง และจำนวนรวมของก้อนเนื้องอกจากทุกๆ อวัยวะที่เลือกมา จะต้องไม่เกิน 5 ตำแหน่ง โดย target lesions ทั้งหมดนี้จะถูกบันทึกขนาดลงในตาราง เพื่อให้เป็นค่า baseline ก่อนให้การรักษาและระหว่างติดตามการรักษา

หน่วยวัดใช้ระบบเมตริก ผลรวมความยาวของทุกพยาธิสภาพที่เป็น target lesion จะถูกบันทึกไว้เพื่อใช้ประเมินการรักษาเปรียบเทียบกัน

Non-target lesion หมายถึง พยาธิสภาพทั้งหมดที่ไม่ใช่ target lesion รวมถึง pathological lymph nodes (ภาพที่ 6) และ non-measurable lesion เหล่านี้ให้บันทึกไว้ใน baseline data โดยกำหนดให้เป็น present, absent หรือ unequivocal progression ในการจดบันทึกโดยไม่ลงขนาด



ภาพที่ 6 แสดง CT chest ภาพ A พบต่อมน้ำเหลือง prevascular node (3a) ขนาดความยาวของเส้นผ่านศูนย์กลางด้านสั้น (short axis diameter) คือ 10.1 มม. จัดเป็น pathologic node แต่ไม่จัดเป็น target lesion ภาพ B แสดง CT chest หลังติดตามต่อไปอีก 6 เดือนพบว่าต่อมน้ำเหลืองนี้โตขึ้น วัดขนาด short axis ได้ 20.0 มม. จัดว่ามี progressive disease และสามารถใช้อัตราการโตของต่อมน้ำเหลืองนี้เป็น target lesion ในการรักษาครั้งใหม่ได้

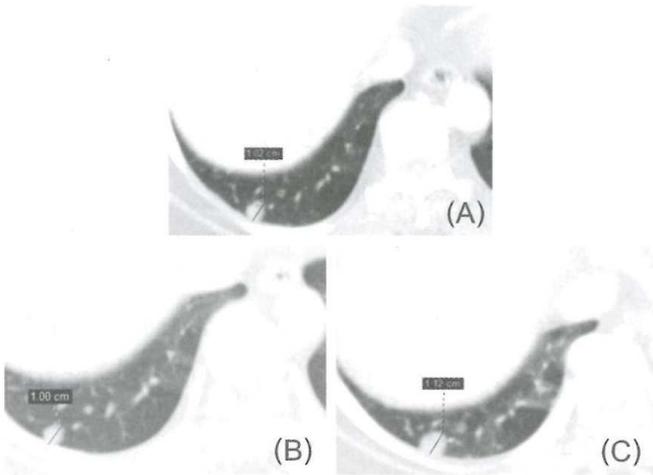
### 3. การประเมินผลการรักษา response criteria

Complete Response (CR): หมายถึง ทุกพยาธิสภาพหายไปหมด และต่อมน้ำเหลืองต้องมีขนาดของ short axis ไม่เกิน 10 มม.

Partial Response (PR): หมายถึง ผลรวมขนาดของทุกพยาธิสภาพลดลงจาก baseline ก่อนรักษา อย่างน้อยร้อยละ 30

Progressive Disease (PD): หมายถึง ผลรวมขนาดของทุกพยาธิสภาพเพิ่มขึ้นจาก baseline ก่อนรักษา อย่างน้อยร้อยละ 20 โดยที่ผลรวมขนาดของก้อนต้องมีการเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 5 มม. ด้วย หรือกรณีมีพยาธิสภาพใหม่

Stable Disease (SD): ผลรวมขนาดของทุกพยาธิสภาพลดลงไม่ถึงกับเกณฑ์ของการวินิจฉัยว่าเป็น PR หรือผลรวมขนาดของทุกพยาธิสภาพเพิ่มขึ้นไม่ถึงเกณฑ์ของการวินิจฉัยว่าเป็น PD (ภาพที่ 7)



ภาพที่ 7 แสดงเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) ในการติดตามประเมินผลการรักษา ภาพ A ตรวจพบก้อนเนื้ออกบริเวณ RLL โดยก้อนมีขนาด 10.2 มม. ภายหลังจากให้ยาเคมีบำบัดครบ 4 รอบ ตรวจ CT พบก้อนมีขนาดเล็กลงเล็กน้อย โดยวัดขนาดได้ 10.0 มม. (ภาพ B) ซึ่งถือว่ามีขนาดลดลงเพียงร้อยละ 2 จัดเป็น stable disease และเมื่อติดตามต่อมาก็พบว่าก้อนมีขนาดโตขึ้นเล็กน้อยวัดได้ 11.2 มม. (ภาพ C) คำนวณได้เป็นร้อยละ 12 และขนาดก้อนโตโดยรวมไม่ถึง 5 มม. จึงยังคงจัดเป็นกลุ่ม stable disease

สำหรับกลุ่ม target lesion มีเกณฑ์การพิจารณาดังนี้

- ต่อมน้ำเหลือง จะติดตามเส้นผ่านศูนย์กลางด้านสั้น (short axis) เสมอ และบันทึกต่อเนื่องถึงแม้ว่าขนาดจะลดลงต่ำกว่า 10 มม. ดังนั้น ผลรวมของพยาธิสภาพอาจพบว่าไม่เท่ากับศูนย์ถึงแม้จะมีการตอบสนองแบบ complete response (เนื่องจากขนาดต่อมน้ำเหลืองปกติถือเอาที่เส้นผ่านศูนย์กลางด้านสั้นน้อยกว่า 10 มม.)
- Target lesion เล็กมากจนไม่สามารถวัดได้ หรือจางมากบนภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ซึ่งบางครั้งอาจรายงานผลเป็น too small to measure ซึ่งพยาธิสภาพนั้นจะถูก default value ไว้เป็น 5 มม.
- พยาธิสภาพที่แยกออกจากกัน หรือรวมตัวกัน ให้วัดก้อนตามความยาว แล้วรวมกัน ก่อนเปรียบเทียบกับก้อนเดิมกรณีก้อนแยกตัวออกจากกัน หรือวัดด้านที่ยาวที่สุดกรณีที่มีการรวมกัน
- พยาธิสภาพบางอย่างเมื่อให้การรักษาไปแล้วอาจพบมีการเกิดเป็น cavity ขึ้นมาในรอยโรคได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งปอด ซึ่งการเกิด cavity นั้นมักเกิดจากการมี central necrosis ซึ่งถือว่าการตอบสนองที่ดีต่อการรักษา ฉะนั้นจึงมีบางรายงานที่ได้นำเสนอวิธีการวัดรอยโรคที่เป็น cavitory lesion ขึ้นมา<sup>[5]</sup> เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ใกล้เคียงกับปริมาตรของรอยโรคที่เหลืออยู่ให้มากที่สุด อันจะมีผลต่อการพิจารณาการตอบสนองต่อการรักษาและการพิจารณาให้การรักษาต่อไป โดยวิธีการวัดรอยโรคที่มี cavity นั้นจะวัดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดของรอยโรคและลบด้วยขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดของ cavity โดยที่เส้นผ่านศูนย์กลางทั้งคู่ต้องอยู่ในระนาบเดียวกัน (ภาพที่ 8)

## Evaluation of non-target lesions:

1. Complete response (CR) : หมายถึงทุกพยาธิสภาพของ non-target lesion หายหมด และค่าระดับ tumor marker กลับเป็นปกติ ต่อม่น้ำเหลืองกลับสู่ขนาดของ non-pathological size คือน้อยกว่า 10 มม. ของเส้นผ่านศูนย์กลางด้าน short axis

2. Non CR / Non PD : หมายถึงยังคงเห็นพยาธิสภาพของ non-target หรือระดับค่า tumor marker สูงกว่าปกติ

3. Progressive disease (PD) : Unequivocal progression of existing non-target lesions.

ถ้าผู้ป่วยมี measurable disease ทุกพยาธิสภาพของ non-target disease ต้องแยกลง ถึงแม้ว่า target lesion จะตอบสนองแบบ SD หรือ PR

กรณีที่ไม่สามารถระบุ target lesion และมีเพียง non-measurable disease ก็พิจารณาโดยรวมว่ามีการตอบสนองอย่างไร ถ้าพบว่าการเพิ่มของ non-measurable disease มากก็จัดเป็น PD ได้ ตัวอย่างเช่น จาก localized lymphangitic disease เพิ่มขึ้นเป็น diffuse wide spreading ก็เข้าได้กับ progression disease



ภาพที่ 8 แสดงวิธีการวัด cavitary lesion โดยวิธีที่ต่างจาก RECIST criteria โดยจะวัดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดของรอยโรค (ความยาวของเส้นสีดำ) และลบด้วยขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดของ cavity (ความยาวของเส้นสีขาว) โดยที่เส้นผ่านศูนย์กลางทั้งคู่ต้องอยู่ในระนาบเดียวกัน

พยาธิสภาพที่เกิดขึ้นใหม่ New lesions จะถือว่าเป็น progressive disease เมื่อใช้การตรวจด้วยเทคนิคเดิมหรือเปลี่ยนเทคนิคใหม่และพบพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นใหม่ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มี partial หรือ complete response แต่หากมีข้อสงสัยไม่มั่นใจว่ารอยโรคที่เกิดขึ้นใหม่นั้นเป็นรอยโรคที่เป็นพยาธิสภาพหรือไม่ เช่น รอยโรคใหม่มีขนาดเล็ก ก็สามารถให้การรักษาต่อและติดตามเพื่อประเมินใหม่ว่ามีพยาธิสภาพเกิดขึ้นจริง ซึ่งเมื่อพิสูจน์ได้แล้วว่ารอยโรคที่เกิดขึ้นมาใหม่นั้นมีพยาธิสภาพจริง ก็ให้พิจารณาเป็น progression of disease โดยนับวันตั้งแต่เริ่มพบรอยโรคนั้นครั้งแรก

พยาธิสภาพที่พบขณะติดตามการรักษาซึ่งตรวจไม่พบในตอนต้นเนื่องจากตรวจไม่ครอบคลุมรอยโรคโดยเทคนิค ก็ให้พิจารณาว่าเป็น new lesion และมี disease progression.

ในกรณีที่มีการติดตามผลการประเมินด้วย FDG-PET เพิ่มเติมกับการตรวจประเมินด้วย CT ให้พิจารณาดังนี้

- Negative FDG-PET เมื่อเริ่มแรก (baseline) และพบ positive FDG-PET ในการติดตามผล ถือว่าเป็น progressive disease (PD)
- ถ้าเริ่มแรกไม่มีการตรวจด้วย FDG-PET เป็น baseline และการติดตามการรักษามีการตรวจประเมินตรวจด้วย FDG-PET เพิ่มเติมให้พิจารณาดังนี้
  - o Positive FDG-PET ที่พบร่วมกับรอยโรคใหม่จากการตรวจ CT ให้พิจารณาว่าเป็น PD
  - o Positive FDG-PET ที่ไม่มีรอยโรคใหม่จากการตรวจ CT ให้ทำการตรวจติดตามต่อด้วย CT เมื่อพบว่ามีรอยโรคเกิดขึ้น

ใหม่จริง ให้พิจารณาเป็น PD และให้นับตั้งแต่วันที่ positive FDG-PET

- o Positive FDG-PET ในการติดตามการรักษาในบริเวณที่เคยมีรอยโรคมาก่อน และไม่เปลี่ยนแปลงจากการตรวจ CT ให้ถือว่าไม่มี PD

### Time point Response

ตารางที่ 1 (Table 1) สรุปการประเมินผลการตอบสนองของโรค เมื่อพิจารณา measurable disease ที่ baseline

เมื่อผู้ป่วยมีเฉพาะ non-measurable disease ให้พิจารณาดังตารางที่ 2 (Table 2)

Table 1 Time point response : Patients with target (+/- non-target) disease

Target lesion	Non-target lesion	New lesions	Overall response <sup>a</sup>
CR	CR	No	CR
CR	Non- CR/ Non-PD	No	PR
CR	NE	No	PR
PR	Non-PD / or not all evaluated	No	PR
SD	Non-PD / or not all evaluated	No	SD
Not all evaluated	Non-PD	No	NE
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD

CR = Complete Response  
 PR = Partial Response  
 SD = Stable Disease  
 PD = Progressive Disease  
 NE = Inevaluable

Table 2 Time point response: Patients with non-target disease

Non-target lesions	New lesions	Overall response
CR	No	CR
Non-CR/ non- PD	No	Non-CR/ non- PD*
Not all evaluated	No	NE
Unequivocal PD	Yes or No	PD
Any	Yes	PD

CR = Complete Response  
 PD = Progressive Disease  
 NE = Inevaluable

\* Non-CR / non-PD หมายถึง Stable Disease

## References:

- [1] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47:207-14.
- [2] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. 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 ;92:205-16.
- [3] James K, Eisenhauer E, Christian M, Terenziani M, Vena D, Muldal A, et al. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. *J Natl Cancer Inst*. 1999 ;91:523-8.
- [4] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. ;45:228-47.
- [5] Crabb SJ, Patsios D, Sauerbrei E, Ellis PM, Arnold A, Goss G, et al. Tumor cavitation: impact on objective response evaluation in trials of angiogenesis inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 ;27:404-10.