

## • 专家论坛 •

## 晚期乳腺癌目标病灶的认定及评估

宋三泰

晚期乳腺癌指的是,无法手术切除的局部晚期乳腺癌、术前已有远处转移( $M_1$ )的Ⅳ期乳腺癌以及术后复发转移乳腺癌。但是很多学者把术后复发转移患者也称之为Ⅳ期病例,甚至在我们参加过的很多国际多中心的一线解救临床研究的纳入标准中,也称之为Ⅳ期病例,其实这并不妥。

一位乳腺癌患者,一辈子只能有一种临床分期,不能手术前一种分期,手术后一种分期。所谓Ⅳ期,只应当是术前就有远处转移( $M_1$ )的病例。而术前任何期别的患者,都有可能在术后出现局部复发或远处转移。一旦复发转移,他们都应归为晚期或进展期(advanced)病例。不能再套用 TNM 分期中,“远处转移属  $M_1$  (Ⅳ期)”的规定,因为此时哪还有 T 及 N 的分期。当然我们也能见到有的医师,把术后出现在胸壁的 2 cm 复发结节称为  $T_2$  患者,那就更是风马牛不相干的事了。如果这个 2 cm 的结节出现在同侧腋窝,或者背部皮下,难道就称之为  $N_1$  或  $M_1$  不成。所以一旦手术之后就不再存在 TNM 的关系,就不再有 TNM 的分期了。

在晚期乳腺癌的解救治疗中,过去都采用 WHO 的标准评价治疗效果;目前在新药临床试验中,都要求应用实体瘤疗效评价标准(RECIST 标准)。但是很多医师并没有深入学习,却认为两者大同小异,只是单、双径测量评价的区别而已,其实它们的差别远不在此。RECIST 标准是针对过去 WHO 标准中诸多不足制定的。首先要求目标病灶必须要足够大,是可测量的病灶,即常规检测手段测得 $\geq 2$  cm,螺旋 CT 检查 $\geq 1$  cm 的病灶。而不足此尺寸的病灶,以及像胸腹水、心包积液、肺及皮肤淋巴管炎等确实难以计量的病灶,都属不可测量的病灶,都不能作为目标病灶进入临床研究。

所以,RECIST 标准只适用于新药的临床研究,并不适用临床的常规治疗。因为 RECIST 的入组标准,并不能覆盖所有的晚期病例。它是有挑选的,凡不符合“可测量病灶”标准的,都被拒之门外;而常规的临床治疗将要面对所有病例,是不能推诿拒治的。其次,不管患者身上有多少个可测量病灶,RECIST 标准明确规定,每个器官最多 5 个,全身最多 10 个可测量病灶成为研究评价的目标病灶。超过此数的可测量病灶,及所有的不可测量病灶都归为非目标病灶,只对疗效评价起有辅佐作用。

在治疗前将所有目标病灶的最长径(LD)加在一起,称之为基线总和 LD。以此为参照,在治疗过程中,不论不同目标病灶之间是否存在好坏参差和疗效分离的现象,只要目标病灶 LD 之和缩小 $\geq 30\%$ ,即为部分缓解(PR);增大 $\geq 20\%$ 为病情进展(PD);在 PR 及 PD 之间为稳定(SD);如果包括非目标病灶在内的所有病灶全部消失,则为完全缓解(CR)。

经常有医师在讲述患者使用某个药物疗效会说:“开始很好是 PR,甚至 CR,但后

来疗效不好,是 PD。”那么这药究竟是什么疗效呢,如果评为 PR、CR,那位医师肯定不服;如果评为 PD,那么我们要问,有谁见过永远不变坏的药物。如果没有的话,难道所有的抗乳腺癌药物疗效都只是变坏的 PD 吗,这显然是不合适的。

所以一种药物,在一个患者身上只有一种疗效,那就是达到最佳等级的疗效。而最好的疗效能够维持多长时间,是反映药物效果的另一个侧面。为了防止由于过短时间的疗效给人以假象,所以规定达到最好疗效后,至少要有 1 个月后的确认检查。如仍保持原有等级的疗效,那才认为其是“经过确认的”CR、PR 或 SD。如果 1 个月后疗效进一步好转,那么对更好的疗效,也还再需要 1 个月的确认。只有经过确认的疗效,才是大家认可的疗效。所以,不管在日常的病程记录、治疗小结或者总结论文中,都应当注明我们所列出的疗效是否经过确认。

而上面提到的那位医师诉述药物疗效情况,不是叫“CR、PR 变成了 PD”,而是“CR、PR 的疗效已经达到了病变进展时间(TTP, time to progression)”。其实不光是 CR、PR,即使 SD,甚至 PD,都有 TTP 的。TTP 也是一个疗效评价的指标,特别对解救性内分泌治疗而言,TTP 的长短是最主要的疗效指标,要比 CR、PR 重要得多,无怪乎三种第三代芳香化酶抑制剂的一线解救治疗,都是以 TTP 作为它们的主要研究终点。但它们当时用的都是 WHO 的评价标准。在 RECIST 标准中,它的评价方法是以最好疗效时的 LD 总和为参照,如果增大 $\geq 20\%$ 即为恶化进展。那么,从治疗开始,至此为止的这段时间即为该药的 TTP。

除了对 CR、PR、SD 要有 1 个月后的确认之外,有时对 PD 的判断也不要过早地肯定。例如,虽然病灶已经增大 20%,但是增大的实际数目并不大,那么也可以再继续治疗 1 个月后再来评价。如果得到确认,追认上次发现进展的日期为“首次进展时间”。但一般而言,PD 是不强调确认的,到了 TTP 就应及早停止原有治疗,制定下一线的解救治疗策略及方案。

一个较大的肿瘤病灶,在退缩的时候可能会有分裂现象。千万不要认为“一个变多个”是进展恶化了,而应当将多病灶的 LD 之和与基线 LD 进行比较。因为多个病灶的最长 LD 的方向,不一定与原病灶一致,所以相加的总和可能会超过基线总和,但只要总面积没有过分扩大,就可以再继续治疗及观察。

乳腺癌骨转移应当是内分泌治疗的重要适应证。但是 RECIST 标准已将骨转移列为不可测量的病灶,因此除了特别说明之外,它不能成为研究评价的目标病灶。而骨转移本身就难有 CR 的可能,即使治疗后出现钙化修复也并不像过去的 WHO 标准,将它评为 PR。RECIST 标准对骨转移最好的疗效等级就是 SD,只要不出现 PD,就算 SD。所以,我们对骨转移的 PD,要掌握得很清楚。

骨转移患者在全身性药物治疗中,如果出现新的溶骨性病灶,出现新的骨以外转移病灶,现有溶骨性病灶还在扩大,现有成骨性转移病灶转化为溶骨性病灶,都算是 PD,不应再继续原有的治疗方案。

但是在骨转移的治疗过程中,如果出现长骨的病理性骨折,或者椎体的压缩性骨折,甚至有脊髓压迫,或者高钙血症,或有不能缓解的骨转移疼痛,都不能看作骨转移药物治疗失败的表现,因为这些只是骨转移诱发的相关事件,而原有的治疗还可继续进行。为此在 2008 年 NCCN 指南中明确指出,骨转移在采用全身药物治疗的同时,还需要长期合并应用二膦酸盐,预防这些相关事件的发生。

其实在骨转移诊断方面还存在误区。我们不能通过骨扫描诊断骨转移,骨扫描只是个初筛手段,应按照骨扫描见到的放射性异常浓聚部位,去拍摄 X 光片或 CT 扫描。只有见到溶骨性病灶,才是活动的骨转移;如果仅见成骨病灶,那可能已处于钙化修复期。所以,X 光片及 CT 无疑是观察骨转移钙化修复的最佳手段。有文献认为核磁检查诊断骨转移较敏感,但它对于溶骨转移或成骨转移的鉴别比较困难;对骨质钙化的反应也较迟钝,不便于疗效的评价。核磁检查的重要用途,是在椎体转移时藉此了解有无脊髓压迫。如已有脊髓压迫,应立即急诊放疗,以免在药物治疗过程中出现脊髓压迫所致的截瘫等并发症。

在临床上对乳腺癌的治疗,不管是辅助治疗还是解救治疗,几乎每位患者都在一次次地抽血检测乳腺癌的肿瘤标记物。很多患者认为这是“从血里看有没有癌细胞”,所以每次看到结果,都是锱铢必较,问个没完。其实也有很多患者记忆犹新,即使手术前肿瘤在身,可也没见到肿瘤标记物的升高,所以他们对反复检测标记物的意义也产生了疑问。

我们不能否认,确有些患者在发现转移病灶前,先有肿瘤标记物的陡然升高。但是标记物的升高,并不能作为我们开始解救治疗,或者改用下一线解救方案的指征。RECIST 标准明确规定,不能单独应用肿瘤标记物判断疗效。但如果治疗前标记物水平就有异常升高的话,那么临床评价 CR 时,所有的标记物都必须恢复到正常水平。除此之外,肿瘤标记物在诊断分期、制定方案、评价疗效方面,并没有更多的特殊作用。所以定期认真筛查复发转移病灶,比频频抽血检查标记物要重要得多。

RECIST 标准特别强调,螺旋 CT 及核磁检查是目前最好的可重复的随诊方法。如果肺部病灶在胸片中与周围组织对比明显,亦可用胸片评价疗效。至于 B 超,虽比较简单便宜,但仅用于可扪及的表浅淋巴结或皮下结节的随诊检查,当然也可用于确认临床查体已经完全消失的浅表病灶。

目前,很多医师认为正电子发射型断层扫描仪(PET-CT)是当今最高级的检查。因为价格昂贵,有的医师在解救治疗前用此进行一次全身检查,作为基线数据。然后连做六个周期解救化疗,等化疗结束,再重复 PET-CT 进行疗效评价。其间什么检查都没做。患者也为此提出异议,但是据医师说:“治疗中任何检查都无法与治疗前的 PET-CT 进行对比分析”。

这种做法非常值得商榷。第一,解救治疗的基本原则是“效不更方,无效必改”。医师怎么可以在治疗前就主观制订 6 个周期的方案,要是第 1 周期化疗后,目标病灶就已经早期进展,那后面 5 个周期化疗还有什么治疗意义呢,这种不结合实际的治疗策略是万万使不得的。第二,医师对 PET-CT 的优势及强项并不清楚,所以出现了使用不当的现象。

PET-CT 的优势在于,它有 PET 及 CT 两部分功能。通过 PET 的分子影像技术,观察活体的生物学变化。如果某些部位有特定核素的摄取增高表明存在有恶性病灶;同时再具有 CT 的定位功能,告诉我们代谢增高的恶性病灶的具体部位。它的疗效体现是特定核素的摄取减低,而不是病灶的大小变化。因此 PET-CT 反映的信息,是无法通过现行的 RECIST 标准,或者过去的 WHO 标准来评价疗效的。

我们应用 PET-CT 的适应证,一是肿瘤标记物有不明原因的明显升高,用此寻找隐藏在深处的复发转移病灶;二是病变十分广泛的患者,在解救治疗前不再通过撒大网的

方法,一个器官一个器官地进行检查,可以通过 PET-CT 来扫描身上究竟有多少复发转移病灶。如果明确有足以应用 RECIST 标准评价的目标病灶,那就再针对这些部位做普通螺旋 CT 扫描,将这些需要评估的病灶,都一一记录在螺旋 CT 图像上,作为基线数据,以备日后的定期随诊评估。

那么是否可用 PET-CT 中的 CT 片作为基线检查的资料呢?这是不可以的。因为 PET-CT 中的 CT 是定位 CT,片子质量远不如普通的诊断 CT 好。PET-CT 做的是全身扫描,范围广,时间长,因此它的放射剂量,它所要求的管电压、管电流,都会比普通的诊断 CT 低。在长时间的扫描中,也不可能要求患者憋气拍摄。所以它的影像会随呼吸的移动有不同层面的融合,比较模糊,不如普通 CT 那样清晰锐利,无法满足日后对比评估疗效的用途。

如果患者经济能力较好,当然也可以在治疗中定期加做 PET-CT 检查。根据目标病灶对特定核素摄取的高低,来判断当前的疗效或预测将来的可能趋势。但是这种评估的策略及标准,可能具有更多的研究意义,而没有太多的实践经验。即使这样做了,RECIST 标准所要求的螺旋 CT 的基线结果及以后的定期检查也是不可免去的。

在解救治疗中,隔多长时间复查为好?很多国际临床试验要求每隔 2~3 个周期化疗,或每 2~3 个月内内分泌治疗后复查。不少医师也认为过早检查,怕看不到疗效。但我们自己的经验,可以在内分泌治疗 1 个月后,或在化疗 1 个周期后就进行复查。如果是对治疗有效的患者,不论化疗还是内分泌治疗,甚至骨转移患者都可以看到有效证据或趋势。通过及早检查,我们就有机会捕捉到药物起效的时间;如果 1 个月(周期)时,已经出现 PR 或 CR 的征象,那么你再治疗观察 1 个月(周期),就可“确认”这种治疗效果。如果按常规 3 个月(周期)后复查,那等到“确认”疗效,就需要 4 个月(周期)时间了。因此及早检查,就可以及早评价疗效,对这种药物或方案有一个更全面的认识。

更主要的是,1 个月(周期)就出现早期进展的患者,如果不及时检查,非要等到 3 个月(周期)后再来复查,才能发现病变恶化的话,那不就等于后 2 个月(周期)都在盲目治疗,患者一直都处在既耽误治疗时机、又消耗体力、又浪费金钱的尴尬境遇吗。

如果要每周期(月)评价疗效的话,虽然 CT 是推荐的检查方法,但为了减轻患者的经济负担,我们可以交叉应用价格低廉的胸片或 B 超检查。但一旦查得病变好转或恶化,应当立即加用 CT 复核,并进行正式记录。如果只是 SD,那就可以省去这次 CT 的重复检查。

对于晚期乳腺癌患者来讲,能做好目标病灶的认定及评估,是完成科学合理解救治疗的前提,也是我们进行个体化规范治疗的基础。希望大家在临床工作中,多思考,勤实践,结合患者情况想得更细致,做得更周全。

【关键词】晚期乳腺癌;目标病灶;评估

【中图分类号】R737.9 【文献标识码】A

(收稿日期:2009-03-04)

(本文编辑:范林军)

宋三泰. 晚期乳腺癌目标病灶的认定及评估 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2009, 3 (4): 371-374.