

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.10.015

¹⁸F-FDG PET/CT 预测乳腺癌新辅助化疗病理反应的价值

冯彦林¹, 鲁胜男¹, 杨 劼², 冼伟均¹

Valuation of ¹⁸F-FDG PET/CT in Predicting Pathological Reaction of Neoadjuvant Chemotherapy with Breast Cancer

Feng Yanlin¹, Lu Shengnan¹, Yang Jie², Xian Weijun¹

1. Department of Nuclear Medicine, The First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, China,

2. Department of Chest Surgery

Abstract: Objective To evaluate the value of early application ¹⁸F- flurodeoxyglucose(FDG) PET/CT in breast cancer to neoadjuvant chemotherapy;and compare the efficiency on predicting the outcome of neoadjuvant chemotherapy between the changes of maximum standard uptake value(SUV_{max}) and target organization/non-target organization(T/NT),so as to select suitable index and the specific values to evaluate the therapeutic effect. **Methods** In a prospective trial,¹⁸F-FDG PET-CT scans were performed in 22 women with primary breast cancer before neoadjuvant chemotherapy and after the first and second cycle of neoadjuvant chemotherapy, and the changes of SUV_{max} and T/NT were calculated. **Results** The responder group had a greater decline in SUV_{max} and T/NT than the non-responder group($P<0.05$)at the first cycle, under the ROC curves, the best prediction effect of $\Delta\text{SUV}_{\text{max}1}\%$ was 36.3%(sensitivity 83.3%,specificity 80.0%),the best prediction effect of $\Delta\text{T}/\text{NT}_1\%$ was 42.8%(sensitivity 83.3%,specificity 86.7%),the best prediction effect of $\Delta\text{SUV}_{\text{max}2}\%$ was 57.7.3%(sensitivity 83.3%,specificity 93.3%),the best prediction effect of $\Delta\text{T}/\text{NT}_2\%$ was 53.4%(sensitivity 83.3%,specificity 73.3%),respectively. **Conclusion** ¹⁸F-FDG PET-CT could be feasible to predict the pathological response of primary breast cancer after neoadjuvant chemotherapy at the first cycle,to support the effective patient to continue treatment,T/NT is no better than SUV_{max} on the neoadjuvant chemotherapy efficacy evaluation in our research.

Key words:Breast cancer;Neoadjuvant chemotherapy;Positron-emission tomography

摘 要:目的 评价早期应用¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT 显像预测新辅助化疗疗效的价值;比较最大标准摄取值(maximum standard uptake value, SUV_{max})和靶组织/非靶组织(target organization/non-target organization, T/NT)评估新辅助化疗疗效方面的效能,选择评价疗效的合适指标及具体数值。 **方法** 前瞻性研究初治乳腺癌患者 22 例,在新辅助化疗前、第一疗程结束后及第二疗程结束后行¹⁸F-FDG PET-CT 显像并计算其 SUV_{max} 和 T/NT 的变化率。 **结果** 新辅助化疗有效组在第一疗程结束后 SUV_{max} 和 T/NT 比值下降率与无效组比较差异有统计学意义(P 值均 <0.05),根据受试者工作曲线(ROC 曲线)分别得到第一疗程结束后的 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}1}\%$ 最佳预测疗效值为 36.3%(敏感度为 83.3%,特异性为 80.0%), $\Delta\text{T}/\text{N}_1\%$ 最佳预测疗效值为 42.8%(敏感度为 83.3%,特异性为 86.7%);第二疗程结束后 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}2}\%$ 最佳预测疗效值为 57.7%(敏感度为 83.3%,特异性为 93.3%), $\Delta\text{T}/\text{N}_2\%$ 最佳预测疗效值为 53.4%(敏感度为 83.3%,特异性为 73.3%)。 **结论** 第一疗程结束后¹⁸F-FDG PET-CT 显像预测新辅助化疗疗效具有较好的可行性,支持有效者继续治疗;SUV_{max} 在评价新辅助化疗疗效方面优于 T/NT。

关键词:乳腺癌;新辅助化疗;正电子发射计算机断层显像

中图分类号:R737.9;R814.42 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2012)10-1224-04

0 引言

新辅助化疗在乳腺癌患者治疗中得到较广泛应用,但部分患者对此化疗并不敏感,因此,早期预测、评价新辅助化疗疗效对乳腺癌患者的后续治疗有着重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

自 2010 年 7 月—2011 年 5 月在我院收治确诊的初治女性乳腺导管癌患者 22 例,所有患者在新辅助化疗前行乳腺肿物粗针穿刺活检,年龄 29~70 岁,中位年龄 48 岁,局部病灶直径大小范围为 1.1~5.1 cm,新辅助化疗结束后行手术治疗,手术标本行病理检查。

所有患者根据肿瘤的临床分期、雌、孕激素受体以及原癌基因人类表皮生长因子受体 2(HER-2)等

收稿日期:2011-12-16;修回日期:2012-05-09
作者单位:1.528000 广东佛山,佛山市第一人民医院核医学科,2. 胸外科
作者简介:冯彦林(1965-),男,博士,教授,主要从事肿瘤核医学和 PET/CT 诊断工作

情况采用不同的化疗方案。其中 3 例患者采用 CEF(环磷酰胺、表阿霉素和氟脲苷)方案,18 例患者采用 TEC 方案(紫杉醇类、表阿霉素和环磷酰胺),1 例患者采用卡铂+紫杉醇方案;所有患者根据具体情况行 3~5 疗程新辅助化疗后行手术治疗。22 例患者 TNM 分期:Ⅰ期 3 例、Ⅱ期 12 例、Ⅲ期 7 例,其中 3 例Ⅰ期的患者根据 2010 年 NCCN 指南因 HER-2 阳性亦进行新辅助化疗。

1.2 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像

1.2.1 扫描方法 采用 Philips 公司 GEMINI 型 PET-CT 显像仪,CT 为 MX8000 两排螺旋 CT,¹⁸F-FDG 由中国原子能科学研究院广州医用同位素服务中心提供,放化纯度>95%。所有受检者均禁食 6 h 以上,注射¹⁸F-FDG 前测定血糖,血糖水平均在正常范围,肘静脉注射 5.18MBq/kg ¹⁸F-FDG,平静休息 60 min 后行 PET/CT 显像。CT 扫描参数:120 kV,130 mAs,螺距 1.0,层厚 6.5 mm。PET 成像采用 3D 采集模式,3 分钟/床位,数据经 Ramla 3D 方法获得衰减校正图像。

1.2.2 扫描完成情况 16 例患者完成化疗前、第 1 疗程结束后和第 2 疗程结束后 3 次显像,有 2 例患者完成化疗前和第 1 疗程结束后 2 次显像,4 例患者行化疗前和第 2 疗程结束后 2 次显像。

1.2.3 图像分析及 SUV_{max}、T/NT 的计算 PET-CT 图像由两位以上有丰富临床经验的核医学科医师在不知患者临床资料的情况下共同阅片。

SUV_{max}通过沿病灶边缘勾画感兴趣区(region of interest,ROD)后由工作站自动计算得出。

$\Delta\text{SUV}_{\text{max1}}\% = (\text{新辅助化疗前病灶的 } \text{SUV}_{\text{max}} - \text{第 1 疗程结束后病灶的 } \text{SUV}_{\text{max}}) / \text{新辅助化疗前病灶的 } \text{SUV}_{\text{max}}$

$\Delta\text{SUV}_{\text{max2}}\% = (\text{新辅助化疗前病灶的 } \text{SUV}_{\text{max}} - \text{第 2 疗程结束后病灶的 } \text{SUV}_{\text{max}}) / \text{新辅助化疗前病灶的 } \text{SUV}_{\text{max}}$

T/NT 由同一操作者勾画靶组织,自动获得放射性计数,与邻近正常肌肉组织的放射性计数比较计算出摄取比值。

$\frac{\Delta T}{NT_1}\% = \frac{\text{新辅助化疗前病灶的 } T/NT - \text{第 1 疗程结束后病灶的 } T/NT}{\text{新辅助化疗前病灶的 } T/NT}$

$\frac{\Delta T}{NT_2}\% = \frac{\text{新辅助化疗前病灶的 } T/NT - \text{第 2 疗程结束后病灶的 } T/NT}{\text{新辅助化疗前病灶的 } T/NT}$

表 1 新辅助化疗后 $\Delta\text{SUV}_{\text{max1}}\%$ 、 $\Delta\text{SUV}_{\text{max2}}\%$ 、 $\Delta T/N_1\%$ 、 $\Delta T/N_2\%$ 与新辅助化疗疗效的关系

Table 1 The $\Delta\text{SUV}_{\text{max1}}\%$ 、 $\Delta\text{SUV}_{\text{max2}}\%$ 、 $\Delta T/N_1\%$ and $\Delta T/N_2\%$ after neoadjuvant chemotherapy in responder group and non-responder group

Groups	$\Delta\text{SUV}_{\text{max1}}\%$	$\Delta\text{SUV}_{\text{max2}}\%$	$\Delta T/N_1\%$	$\Delta T/N_2\%$
Responder	(50.3 ± 13.3)%(n = 7)	(68.7 ± 13.5)%(n = 9)	(49.9 ± 7.0)%(n = 7)	(61.6 ± 18.8)%(n = 9)
Non-responder	(22.6 ± 23.0)%(n = 16)	(31.0 ± 28.3)%(n = 17)	(24.1 ± 19.1)%(n = 16)	(27.0 ± 26.8)%(n = 17)
t	2.941	3.748	3.432	4.681
P	0.008	0.0001	0.003	0.000

Note:SUV_{max}:maximum standard uptake value;T/NT target organization/non-target organization

1.3 疗效评价标准

将化疗前、后切片进行对比,根据肿瘤细胞消退情况,将病理学反应性分为 5 级^[1]:G 1:肿瘤细胞化疗前后无明显变化;G 2:化疗后肿瘤细胞减少<30%;G 3:化疗后肿瘤细胞减少在 30%~90%之间;G 4:化疗后肿瘤细胞减少在 90%以上,但仍有少许浸润灶存在;G 5:化疗后无浸润性导管癌残留,即肿瘤完全消失或仅原位癌残留。G 1+G 2 归为无病理反应组,认为化疗无效;而将 G 3+G 4+G 5 组归为有病理反应组,认为化疗有效。

1.4 统计学方法

计量资料采用均数±标准差表示,各组数据间均数比较采用 t 检验,P<0.05 表示差异有统计学意义,统计学软件为 SPSS 17.0。

2 结果

2.1 新辅助化疗前后不同评价指标的结果分析

22 例患者共检出 28 个病灶,全部病灶均在新辅助化疗前、后行病理检查比对,根据病理反应分级:10 个病灶对化疗有效,18 个病灶对化疗无效。新辅助化疗前,有效组和无效组的 SUV_{max} 分别为 8.86 ± 4.64、6.78 ± 4.57(t = 1.146,P = 0.262),差异无统计学意义;而 T/NT 分别为 10.81 ± 5.31、8.17 ± 4.84(t = 1.334,P = 0.194),两者差异无统计学意义。新辅助化疗后,有效组和无效组两者之间 SUV_{max} 及 T/NT 值下降率,见表 1。

新辅助化疗过程中,有反应组的患者 $\Delta\text{SUV}_{\text{max1}}\%$ 、 $\Delta\text{SUV}_{\text{max2}}\%$ 、 $\Delta T/N_1\%$ 和 $\Delta T/N_2\%$ 下降程度与无反应组比较差异有统计学意义(P 均<0.05)。

2.2 不同评价指标的诊断效能

利用 ROC 曲线对 $\Delta\text{SUV}_{\text{max1}}\%$ 、 $\Delta\text{SUV}_{\text{max2}}\%$ 、 $\Delta T/N_1\%$ 和 $\Delta T/N_2\%$ 分别进行分析,比较它们 ROC 曲线下的面积,评价各自的诊断效能并获取最佳预测值。

$\Delta\text{SUV}_{\text{max1}}\%$ 、 $\Delta\text{SUV}_{\text{max2}}\%$ 、 $\Delta T/N_1\%$ 和 $\Delta T/N_2\%$ 曲线下面积分别为 0.900、0.878、0.889 和 0.844。 $\Delta\text{SUV}_{\text{max1}}\%$ 最佳预测疗效值为 36.3%,敏感度为 83.3%,特异性为 80.0%; $\Delta T/N_1\%$ 最佳预测疗效值为 42.8%,敏感度为 83.3%,特异性为 86.7%。而 $\Delta\text{SUV}_{\text{max2}}\%$ 最佳预测疗效值为 57.7%,敏感度为 83.3%,特异性为 93.3%; $\Delta T/N_2\%$ 最佳预测疗效值为 53.4%,敏感度为 83.3%,特异性为 73.3%,见图 1。

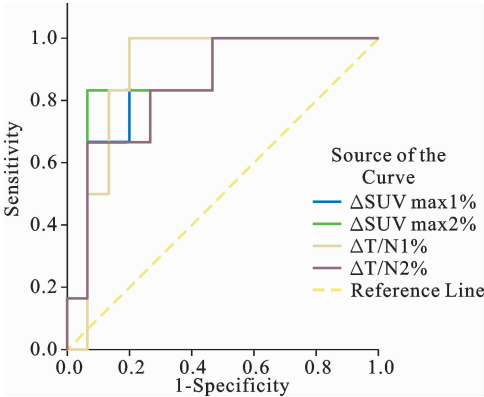


图 1 $\Delta\text{SUV}_{\max 1}$ 、 $\Delta\text{SUV}_{\max 2}$ 、 $\Delta\text{T}/\text{NT}_1$ 和 $\Delta\text{T}/\text{NT}_2$ 评价新辅助化疗疗效的 ROC 曲线

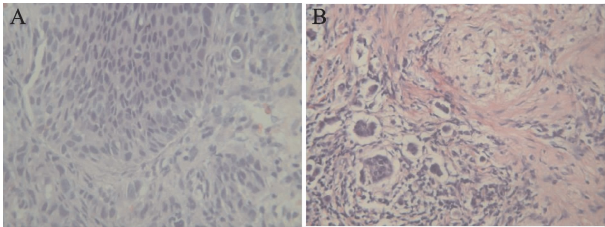
Figure 1 The ROC curves in evaluation of the efficiency on prediction the outcome of neoadjuvant chemotherapy among $\Delta\text{SUV}_{\max 1}$, $\Delta\text{SUV}_{\max 2}$, $\Delta\text{T}/\text{NT}_1$ and $\Delta\text{T}/\text{NT}_2$

3 讨论

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一，在我国的发病率约占全身各种恶性肿瘤的 7%~10%，并以逐年上升的趋势发展。许多研究证实新辅助化疗对于乳腺癌的后续治疗有重要价值：能早期降低或减少体内转移灶；使肿瘤体积缩小，降低临床分期，以增加手术切除或保乳手术机会，提高生活质量；术前血管完整，避免手术后因瘤血管床改变而降低进入瘤组织内药物浓度，从而提高化疗的效

果；获得可靠的体内药敏结果，为术后辅助化疗提供依据；如果能达到完全病理缓解，则患者的无病生存率与总生存率均可明显增高；所以，近年来新辅助化疗已越来越多地应用于早期可切除的乳腺癌治疗中。¹⁸F-FDG PET/CT 显像能使肿瘤组织细胞内的糖代谢可视化，连续 FDG 显像定量检测肿瘤细胞的糖代谢可为评估乳腺癌治疗反应提供灵敏的检测方法。

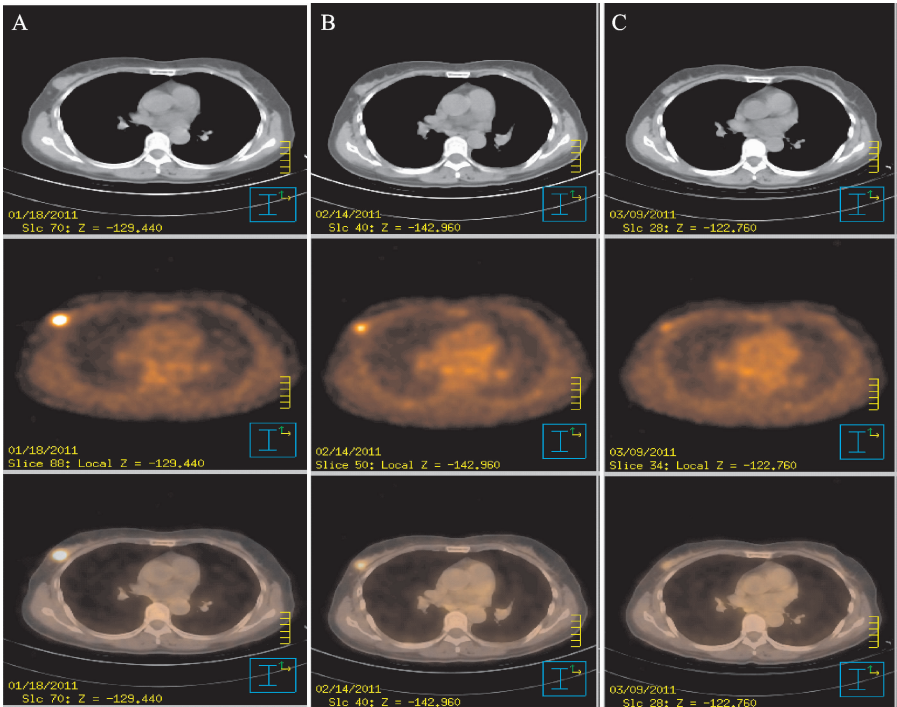
本研究中，我们发现新辅助化疗早期即出现 SUV_{\max} 明显下降的病灶，在化疗结束后手术标本病理检查发现肿瘤细胞出现明显减少、凋亡，见图 2、3；而另一部分早期 SUV_{\max} 下降不明显者在化疗结束后病理标本显示患者未从新辅助化疗中获益。Wahl 等^[2]曾应用¹⁸F-FDG PET/CT 对 11 例术前联合使用细胞



A: breast cancer before neoadjuvant chemotherapy; B: breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. The tumor cells were significantly decreased after neoadjuvant chemotherapy

图 3 乳腺癌新辅助化疗前、后的病理组织学改变 (HE × 200)

Figure 3 The histopathological changes of breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (HE × 200)



A: the SUV_{\max} of breast cancer before neoadjuvant chemotherapy was 7.1; B: the SUV_{\max} of breast cancer after the first cycle of neoadjuvant chemotherapy was 4.5; C: the SUV_{\max} of breast cancer after the second cycle of neoadjuvant chemotherapy was 2.5

图 2 乳腺癌新辅助化疗前后 PET/CT 显像的变化

Figure 2 The PET/CT imagings of breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy

毒性药物和激素治疗的晚期乳腺癌患者进行连续定量分析监测肿瘤部位¹⁸F-FDG 的代谢变化,得到相似的结论:¹⁸F-FDG 摄取迅速、显著减低的患者最后达到部分或完全反应,而治疗无效的患者¹⁸F-FDG 摄取没有明显改变。

新辅助化疗过程中进行¹⁸F-FDG PET/CT 代谢显像,手术后根据病理反应分级进行评估发现,在新辅助化疗第一疗程结束后行¹⁸F-FDG PET/CT 显像所得出的 SUV_{max}变化率有助于预测病理反应,以 ΔSUV_{max} 1 %下降 36.3 %为诊断标准时,能较准确评价 82.6 % (19/23)的病灶,灵敏度为 83.3 %,特异性为 80.0 %。McDermott 等^[3]对 64 例乳腺癌患者在新辅助化疗过程中进行¹⁸F-FDG PET/CT 扫描,发现若以 SUV 下降 40 %表明病理反应,则¹⁸F-FDG PET/CT 在第一疗程化疗后的准确率是 77 %,而第二疗程的准确率为 87 %;Schwarz-Dose 等^[4]在一项前瞻性多中心的试验中,对 104 例患者在新辅助化疗期间进行了 PET/CT 显像来预测病理反应,发现病理有反应者 SUV 值在第一疗程结束后即出现明显下降,以一疗程后 SUV 下降 45 %为标准,可以正确评价 15 例有病理反应者中 11 例患者,阴性预测值为 90 %,第二疗程 SUV 下降 55 %为标准能得到类似的结果。

另外,我们发现 T/NT 在评价疗效方面较 SUV_{max}值没有明显的优势,这可能是由于¹⁸F-FDG 在不同时间、不同生理状态下的同一正常组织中摄取水平会存在较大的差异,也就是说计算中 NT 值会存在较大的波动,而直接影响到计算结果的可靠性^[5]。

本研究发现在新辅助化疗第一疗程结束后可预测病理反应,其灵敏度与第二疗程结束后的灵敏度相当,提示 PET/CT 在早期预测新辅助化疗病理反应具有可行性,使乳腺癌患者新辅助化疗过程中能真正实现个体化治疗,为新辅助化疗无效者及时手术避免无效化疗提供依据。但本研究存在几个问题需要进一步的完善:一是本研究的病例数较为有限,需要更多数据积累;二是本研究所选的病例为浸润性导管癌患者,选择上存在一定的偏倚。

参考文献:

[1] Ogston KN,Miller ID,Payne S,et al. A new histological grading system to assess response of chemotherapy:prognostic significance and survival[J]. Breast,2003,12(5):320-7.

[2] Wahl RL,Zasadny K,Helvie M,et al. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography initial evaluation[J]. J Clin Oncol,1993,11(11):2101-11.

[3] McDermott GM,Welch A,Staff RT,et al. Monitoring primary breast cancer throughout chemotherapy using FDG-PET[J]. Breast Cancer Res Treat,2007,102(1):75-84.

[4] Schwarz-Dose J,Untch M,Tiling R,et al. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18F] fluorodeoxyglucose [J]. J Clin Oncol,2009,27(4):535-41.

[5] Liu PA,Huang G. Absolute quantification analysis of FDG/PET[J]. Shanghai Di Er Yi Ke Da Xue Xue Bao,2005,25(12):1296-9. [刘平安,黄钢. FDG/PET 的绝对定量分析[J]. 上海第二医科大学学报,2005,25(12):1296-9.]

[编辑:刘红武;校对:黄园玲]