

^{18}F -FDG PET-CT 与乳腺癌新辅助化疗疗效中的关联性分析

张立清 张喜平

摘要 目的 本研究旨在探讨 ^{18}F -FDG PET-CT 与乳腺癌新辅助化疗疗效的关联性。方法 2014 年 1 月~2015 年 12 月,收集笔者医院收治的行新辅助化疗的乳腺癌患者 98 例。前瞻性分析 ^{18}F -FDG PET-CT 与乳腺癌新辅助化疗疗效的关联性。结果 与病理无效组相比,病理有效组患者 SUV_{max0} 显著增加(9.54 ± 3.11 vs 6.12 ± 3.21 , $P=0.015$); SUV_{max1} 变化率显著增加($53\% \pm 17\%$ vs $29\% \pm 11\%$, $P=0.000$); SUV_{max2} 变化率显著增加($61\% \pm 21\%$ vs $34\% \pm 12\%$, $P=0.000$)。与未 pCR 组相比,pCR 组患者 SUV_{max0} 显著增加(10.54 ± 4.11 vs 5.87 ± 2.21 , $P=0.000$); SUV_{max1} 变化率显著增加($57\% \pm 17\%$ vs $28\% \pm 10\%$, $P=0.000$); SUV_{max2} 变化率显著增加($64\% \pm 23\%$ vs $33\% \pm 11\%$, $P=0.000$)。结论 ^{18}F -FDG PET-CT 可作为评价乳腺癌新辅助化疗效果的一种影像学方式,值得临床进一步推广。

关键词 ^{18}F -FDG PET-CT 乳腺癌 新辅助化疗 疗效

中图分类号 R6 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.01.022

Association Between ^{18}F -FDG PET-CT and Curative Effect of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. Zhang Liqing, Zhang Xiping. Department of General Surgery, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia 010050 China

Abstract Objective To investigate the association between ^{18}F -FDG PET-CT and curative effect of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Methods** From Jan, 2014 to Dec, 2015, 98 patients with breast cancer admitted to our hospital were studied. The association between ^{18}F -FDG PET-CT and curative effect of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer was studied prospectively. **Results** When compared with pathological ineffective group, patients in pathological effective group got a significantly higher level of SUV_{max0} (9.54 ± 3.11 vs 6.12 ± 3.21 , $P=0.015$), a significant increase in SUV_{max1} change rate ($53\% \pm 17\%$ vs $29\% \pm 11\%$, $P=0.000$), and a significant increase in SUV_{max2} change rate ($61\% \pm 21\%$ vs $34\% \pm 12\%$, $P=0.000$). When compared with others, patients of pathology completely response got a significantly higher level of SUV_{max0} (10.54 ± 4.11 vs 5.87 ± 2.21 , $P=0.000$), a significant increase in SUV_{max1} change rate ($57\% \pm 17\%$ vs $28\% \pm 10\%$, $P=0.000$), and a significant increase in SUV_{max2} change rate ($64\% \pm 23\%$ vs $33\% \pm 11\%$, $P=0.000$). **Conclusion** ^{18}F -FDG PET-CT can be used as an imaging method to evaluate the effect of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer and is worthy worlde spreading.

Key words ^{18}F -FDG PET-CT; Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Curative effect

乳腺癌的发生率呈逐年增长趋势,严重危害了患者的生活质量和生存时间^[1,2]。新辅助化疗是乳腺癌综合治疗方法,适用于各期乳腺癌患者^[3-6]。一方面,新辅助化疗可以为早中期乳腺癌患者增加保乳机会,另一方面可以降低晚期乳腺癌患者分期,为患者提供手术切除机会^[7,8]。研究显示,新辅助化疗显著改善了患者临床预后,其治疗有效率达 80.3%,然而尚有部分患者对新辅助化疗敏感度较差^[9]。研究表明, ^{18}F -FDG PET-CT 在乳腺癌患者化疗过程不

同时期的标准摄取值(standard uptake value, SUV)变化率与患者临床结局紧密相关^[10,11]。因此 ^{18}F -FDG PET-CT 现象中的最大标准摄取值(SUV_{max})变化率可能是预测新辅助化疗在乳腺癌患者中疗效的可靠指标。本研究旨在探讨 ^{18}F -FDG PET-CT 在预测腺癌新辅助化疗疗效中的临床应用价值。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2014 年 1 月~2015 年 12 月笔者医院收治的乳腺癌患者 98 例。(1)纳入标准:①病理结果示乳腺癌;②患者年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 65 岁;③女性。(2)排除标准:①原发性脏器功能不全;②凝血功能障碍;③原发性骨髓抑制;④转诊患者;⑤不同意参与本研究;⑥低白细胞血症;⑦观察期间失访;⑧

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金资助项目(2013MS1198)

作者单位:010050 呼和浩特,内蒙古医科大学附属医院

通讯作者:张喜平,教授,主任医师,电子信箱:zhangxpdoc@163.com

贫血;⑤5年内其他恶性肿瘤病史。(3)脱落与终止事件:①因严重化疗不良反应不适合继续化疗;②治疗期间发生与化疗无关的新病情变化,需要终止化疗。研究期间共收集符合纳入标准的乳腺癌患者124例,其中2例合并原发性脏器功能不全,1例合并凝血功能障碍,1例合并骨髓抑制,12例为外院治疗后转入笔者医院继续治疗,3例不同意参与本研究,1例合并低蛋白血症,2例治疗期间转院,1例合并贫血,1例合并3年前胃癌既往史,最终共纳入100例。另外,1例患者行第1疗程新辅助化疗后发生骨髓抑制,皮肤黏膜出血倾向,导致无法按时完成下一阶段的化疗,1例治疗期间并发严重肺炎,转入笔者医院ICU治疗,这2例患者作脱落处理。最终共纳入98例患者。所有患者均知情同意并签署知情同意书,本研究通过笔者医院伦理委员会批准。本研究中 ≥ 50 岁的患者45例, < 50 岁的53例,患者平均年龄为 50.43 ± 13.43 岁;临床分期: T_1 12例, T_2 23例, T_3 44例, T_4 29例;病理类型:浸润性导管癌77例,浸润性小叶癌12例,导管内癌4例,黏液癌5例。

2. 治疗方案:根据乳腺癌患者的肿瘤分期、病理类型和分子分型等对乳腺癌患者采取新辅助化疗进行治疗。主要化疗方案:(1)TEC:紫杉醇类、表阿霉素和环磷酰胺。(2)TCH:多西他赛、卡铂和曲妥珠单抗。(3)CTF:环磷酰胺、紫杉醇和5-FU。其中TEC方案49例,TCH方案33例,CTF方案16例。所有患者均进行4~6个疗程的新辅助化疗,每两个疗程对患者进行1次全身评估(血常规、血生化、乳腺B超和胸片)。

3. 数据收集:入院完善相关检验检查后,化疗前对所有患者行粗针穿刺活检,明确病理诊断和表面分子标志物。化疗前、第1和第2疗程结束后分别进行 ^{18}F -FDG PET-CT显像,分别得出3次显像的 $\text{SUV}_{\text{max}0}$ 、 $\text{SUV}_{\text{max}1}$ 和 $\text{SUV}_{\text{max}2}$,并计算出 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}1}$ ($\text{SUV}_{\text{max}0} - \text{SUV}_{\text{max}1}$)和 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}2}$ ($\text{SUV}_{\text{max}0} - \text{SUV}_{\text{max}2}$)。基础临床数据包括年龄、肿瘤分期、病理类型和病程等。主要观察指标为 $\text{SUV}_{\text{max}0}$ 、 $\text{SUV}_{\text{max}1}$ 变化率($\Delta\text{SUV}_{\text{max}1}/\text{SUV}_{\text{max}0}$)、 $\text{SUV}_{\text{max}2}$ 变化率($\Delta\text{SUV}_{\text{max}2}/\text{SUV}_{\text{max}0}$)、Miller & Payne病理疗效分级和病理完全缓解。Miller & Payne病理疗效分级:(1)1级:肿瘤细胞化疗前后无明显变化。(2)2级:化疗后肿瘤细胞减少 $< 30\%$ 。(3)3级:化疗后肿瘤细胞减少 $30\% \sim 90\%$ 之间。(4)4级:化疗后肿瘤细胞减少 $> 90\%$,但仍有少许浸润存在。(5)5级: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。将1级和2级定义为化疗后病理无效,3、4和5级定义为病理有效。病理完全缓解(pathologic complete response, pCR):手术切除肿瘤标本原发灶和腋窝淋巴结中均没有癌组织残留。

4. 统计学方法:本研究所有数据分析均采用SPSS 22.0完成,所有计数资料均符合正态分布,使用 t 检验进行统计分析并以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. Miller & Payne病理疗效分级与SUV之间的关联性分析:与病理无效组相比,病理有效组患者 $\text{SUV}_{\text{max}0}$ 显著增加(9.54 ± 3.11 vs 6.12 ± 3.21 , $P = 0.015$); $\text{SUV}_{\text{max}1}$ 变化率显著增加($53\% \pm 17\%$ vs $29\% \pm 11\%$, $P = 0.000$); $\text{SUV}_{\text{max}2}$ 变化率显著增加($61\% \pm 21\%$ vs $34\% \pm 12\%$, $P = 0.000$,表1)。

表1 Miller & Payne病理疗效分级与SUV之间的关联性

组别	<i>n</i>	$\text{SUV}_{\text{max}0}$	$\text{SUV}_{\text{max}1}$ 变化率	$\text{SUV}_{\text{max}2}$ 变化率
病理无效	23	6.12 ± 3.21	$29\% \pm 11\%$	$34\% \pm 12\%$
病理有效	75	9.54 ± 3.11	$53\% \pm 17\%$	$61\% \pm 21\%$
<i>t</i>		-4.323	-5.321	-6.433
<i>P</i>		0.015	0.000	0.000

2. pCR与SUV之间的关联性:与未pCR组相比,pCR组患者 $\text{SUV}_{\text{max}0}$ 显著增加(10.54 ± 4.11 vs 5.87 ± 2.21 , $P = 0.000$); $\text{SUV}_{\text{max}1}$ 变化率显著增加($57\% \pm 17\%$ vs $28\% \pm 10\%$, $P = 0.000$); $\text{SUV}_{\text{max}2}$ 变化率显著增加($64\% \pm 23\%$ vs $33\% \pm 11\%$, $P = 0.000$,表2)。

表2 pCR与SUV之间的关联性

组别	<i>n</i>	$\text{SUV}_{\text{max}0}$	$\text{SUV}_{\text{max}1}$ 变化率	$\text{SUV}_{\text{max}2}$ 变化率
pCR	21	10.54 ± 4.11	$57\% \pm 17\%$	$64\% \pm 23\%$
未pCR	77	5.87 ± 2.21	$28\% \pm 10\%$	$33\% \pm 11\%$
<i>t</i>		5.323	5.621	6.433
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

讨 论

与乳腺B超和钼靶X线等传统检查方法比较,PET-CT是一种功能状态现象,具有超高的敏感度,大大提高了微小病灶的检出能力和确诊率,PET-CT使肿瘤的早期发现成为了可能,因此可做到早治疗,改善患者临床预后的目的。 ^{18}F -FDG是PET-CT常见的葡萄糖显像剂,可以帮助医师更为清晰的辨别病灶,因此被广泛使用于临床。 ^{18}F -FDG PET-CT现象

中的 SUV 被发现与患者临床预后紧密相关。因此笔者设计了本实验进一步探讨¹⁸F - FDG PET - CT 现象中的 SUV 与新辅助化疗疗效的关联性分析。结果显示 SUV_{max0}、SUV_{max1} 变化率和 SUV_{max2} 变化率与 Miller & Payne 病理疗效分级和 pCR 紧密相关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Miller & Payne 病理疗效分级是针对乳腺癌患者化疗前后癌细胞数目变化的一个分级,总分为 5 级,级数越高表明化疗疗效越好。本研究中随着 Miller & Payne 病理疗效分级的增高,SUV_{max1} 变化率和 SUV_{max2} 变化率显著增大。表明 SUV_{max1} 变化率和 SUV_{max2} 变化率越高,患者对新辅助化疗的敏感度越大。对于 SUV_{max1} 变化率和 SUV_{max2} 变化率小的患者,应辅以其他治疗。pCR 同样是评价患者化疗前后疗效的一个指标,本研究 pCR 患者 SUV_{max1} 变化率和 SUV_{max2} 变化率明显高于未 pCR 患者。

为探讨¹⁸F - FDG PET - CT 在预测乳腺癌患者临床疗效中的价值,国内外研究者近几年做了大量研究。Jo 等^[11]研究纳入了 508 例女性乳腺癌患者,结果显示与病情无进展的患者相比,病情进展的患者 SUV 值更高(9.5 ± 3.5 vs 6.6 ± 4.2 , $P = 0.000$)。Groheux 等^[12]研究同样显示与未 pCR 患者相比,pCR 患者 SUV_{max} 变化率显著增高(72% vs 42%, $P = 0.000$)。Pahk 等研究则显示在预测乳腺癌患者临床疗效中,¹⁸F - FDG PET - CT 优于 MRI^[13]。上述研究结果与本研究结果类似,均表明了 SUV、SUV_{max} 值与乳腺癌患者临床疗效明显正相关,但本研究同时观察了¹⁸F - FDG PET - CT 与 Miller & Payne 病理疗效分级和 pCR 的关联性,观察指标相对更多,因此具有一定的临床意义。但是本研究未比较¹⁸F - FDG PET - CT 与 MRI 在预测乳腺癌患者新辅助化疗疗效中的价值,这是本研究的不足之处。¹⁸F - FDG PET - CT 可作为评价乳腺癌新辅助化疗效果的一种影像学方式,值得进一步推广。

参考文献

- 1 Vettuparambil A, Rajan G, Chirukandath R, *et al.* Epidemiology, pathological characteristics and estrogen and progesterone receptor status of operated cases of female breast cancer; a retrospective review of 266 cases from Kerala[J]. Indian J Surg Oncol,2015,6(4):352 - 355
- 2 Rahman M, Ahsan A, Begum F, *et al.* Epidemiology, risk factors

- and tumor profiles of breast cancer in Bangladeshi underprivileged women[J]. Gulf J Oncolog,2015,1(17):34 - 42
- 3 Hasegawa Y, Tanino H, Horiguchi J, *et al.* Randomized controlled trial of zoledronic acid plus chemotherapy versus chemotherapy alone as neoadjuvant treatment of HER2 - negative primary breast cancer (JONIE Study) [J]. PLoS One,2015,10(12):143 - 149
- 4 Ishiba T, Nakagawa T, Sato T, *et al.* Efficiency of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography to predict prognosis in breast cancer patients received neoadjuvant chemotherapy[J]. Springerplus,2015,4(8):17 - 21
- 5 Kim JY, Park HS, Kim S, *et al.* Prognostic Nomogram for Prediction of Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy in Cytologically Proven Node - Positive Breast Cancer[J]. Medicine (Baltimore),2015,94(43):1720 - 1728
- 6 Niikura N, Tomotaki A, Miyata H, *et al.* Changes in tumor expression of HER2 and hormone receptors status after neoadjuvant chemotherapy in 21 755 patients from the Japanese breast cancer registry [J]. Ann Oncol,2016,27(3):480 - 487
- 7 Liu J, Mao K, Jiang S, *et al.* The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node - positive, stage II - III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB[J]. Oncotarget,2015, 4(3):120 - 128
- 8 Yao L, Zhang J, Liu Y, *et al.* Association between HER2 status and response to neoadjuvant anthracycline followed by paclitaxel plus carboplatin chemotherapy without trastuzumab in breast cancer[J]. Chin J Cancer Res,2015,27(6):553 - 561
- 9 Nwaogu IY, Fayanju OM, Jeffe DB, *et al.* Predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer: The impact of chemotherapeutic regimen[J]. Mol Clin Oncol,2015,3(5):1117 - 1122
- 10 Shin S, Pak K, Park do Y, *et al.* Tumor Heterogeneity Assessed by 18F - FDG PET/CT Is Not Significantly Associated with Nodal Metastasis in Breast Cancer Patients[J]. Oncol Res Treat,2016,39(1 - 2):61 - 66
- 11 Jo JE, Kim JY, Lee SH, *et al.* Preoperative 18F - FDG PET/CT predicts disease - free survival in patients with primary invasive ductal breast cancer[J]. Acta Radiol,2015,56(12):1463 - 1470
- 12 Groheux D, Biard L, Giacchetti S, *et al.* 18F - FDG PET/CT for the Early Evaluation of Response to Neoadjuvant Treatment in Triple - Negative Breast Cancer: Influence of the Chemotherapy Regimen[J]. J Nucl Med,2016,57(4):536 - 543
- 13 Pahk K, Kim S, Choe JG. Early prediction of pathological complete response in luminal B type neoadjuvant chemotherapy - treated breast cancer patients: comparison between interim 18F - FDG PET/CT and MRI[J]. Nucl Med Commun,2015,36(9):887 - 891

(收稿日期:2016 - 06 - 06)

(修回日期:2016 - 06 - 14)