

• 国外医学报道 •

连续¹⁸F-FDG PET 在监测局部进展期 乳腺癌全身治疗中的应用

首次诊断为乳腺癌的患者中约 5%~10% 为局部进展期乳腺癌。目前越来越多的患者接受术前新辅助化疗。虽然行新辅助化疗患者的无瘤生存、总生存率、肿瘤局部控制率与传统的手术加术后辅助化疗相似,但其能够缩小肿瘤,可使更多患者接受保乳手术。组织病理学反应可作为评价新辅助化疗反应的标准。组织病理学反应标准是基于残留肿瘤和肿瘤组织内退缩变化的范围而制定。获得完全病理缓解或最小残留病灶的患者较无反应患者的无瘤生存和总生存率高。临床上约 70% 的患者表现出对新辅助化疗有反应,但只有约 20% 能够达到完全病理缓解。因此,只有早期预测治疗效果的方法能够有助于个体化治疗,避免可能的无效化疗。正电子发射断层成像技术(PET)常用¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(FDG)作为示踪显像剂,它能使肿瘤组织糖代谢可视化。因 FDG-PET 对原发性和复发性乳腺癌等不同类型的肿瘤的诊断有较高的准确度,已经被用于鉴定原发肿瘤、区域淋巴结和远处转移灶。有研究表明,在全身治疗的早期肿瘤以及肿瘤缩小过程中肿瘤代谢也发生变化,因此通过连续 FDG-PET 成像定量检测肿瘤糖代谢可为了解乳腺癌治疗反应提供灵敏的检测方法。Jörg 等在 2009 年 2 月第 4 期《J Clin Oncol》上发表题为“Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [¹⁸F] fluorodeoxyglucose”的论著。作者通过多中心前瞻性研究,评价了连续 FDG-PET 对乳腺癌新辅助化疗监测的价值。对于通过治疗前 FDG 吸收的基线水平或第 1 次和第 2 次周期治疗后 FDG 吸收水平来预测治疗反应的设想,作者进行了验证。此外,该研究评价了化疗初期 FDG 吸收的相对变化。将化疗结束后组织病理学反应作为参考,并与 FDG-PET 进行比较。作者认为 FDG-PET 能有助于对乳腺癌患者的个体化分层治疗。本文对其研究结果介绍如下。

该研究选取首次诊断时肿瘤≥3 cm 或局部进展期的非炎性乳腺癌患者入组行前瞻性 FDG-PET 监测研究。这些患者同时加入了另一项前瞻、随机、多中心术前化疗比较试验(ET/CMF 试验)。有三家德国的研究中心参与了 PET 研究。在这些中心,173 例患者入组 ET/CMF 实验,其中 104 例加入了 FDG-PET 研究。所有患者均被告知 ET/CMF 试验以及选择入组 FDG-PET 研究的细节,并签署知情同意书。研究协议书经当地审查委员会批准。研究中采用的化疗方案为 ET/CMF 试验中比较的方案:ET 标准剂量方案与 ET 密集序贯方案。ET 标准剂量方案为:表柔比星(90 mg/m²) + 紫杉醇(175 mg/m²),每 3 周用药,共 4 个周期。ET 密集序贯方案为:表柔比星(150 mg/m²),每 2 周用药,共 3 个周期,之后序贯紫杉醇(250 mg/m²),每 2 周用药,共 3 个周期,同时辅助使用重组人粒细胞集落刺激因子(filgrastim)。化疗完成后,所有患者进行保乳或全乳切除术。

乳腺 FDG-PET 检查在化疗前和第 1、2 个周期化疗后进行。只有在基线时能清晰可

见肿瘤组织的患者接受连续 FDG-PET 检查。患者禁食 6 h 后注射 280~420 MBq ^{18}F -FDG。基线 PET 的平均血糖水平为 (97.9 ± 11.3) mg/dl, 第 1 周期化疗后为 (105.2 ± 14.1) mg/dl, 第 2 周期化疗后为 (105.9 ± 15.5) mg/dl。当吸收 45 min 后, 患者双手置两侧俯卧于扫描台上, 扫描器的凹口保证了避免压迫乳房。注射示踪剂 45~60 min 后, 以二维模式发射扫描乳房, 获得每一床位的扫描层数, 之后通过锗-68 棒源透射扫描。研究过程中不提供连续 FDG-PET 特定解释, 避免根据 FDG-PET 变更治疗方案而导致偏差。同时化疗完毕后, FDG-PET 分析者不知道解剖或病理检查结果。

组织病理学反应评估参照 Honkoop 等先前的定义。将手术标本制成 0.5 cm 厚的切片, 评估肿瘤存在。代表性的样本取自所有肉眼可见的肿瘤、手术切缘以及明显的纤维化或瘢痕区域。所有切片显微镜下分析肿瘤残留。选择部分切片行细胞角蛋白抗体免疫组织化学染色, 以分辨、检验肿瘤残留。病理完全缓解(pCR)需要增加肉眼提示和手术范围外的样本进行判定。此外, 瘤床需通过肿瘤退缩表现来确定, 这些表现有坏死、出现巨噬细胞或显著纤维化。没有残留肿瘤浸润的标本归为 pCR; 仅有几个微小、分散的残留浸润灶(≤ 2 mm)归为微小残留(MRD); 肉眼残留肿瘤或肉眼观察有广泛的残留肿瘤浸润为显著残留(GRD)。根据该研究目的, pCR 和 MRD 定义为有组织病理学反应, GRD 为无组织病理学反应。

在代谢反应的评估中, 首先, 作者通过原发乳腺癌吸收 FDG 的水平[由标准摄取值(SUV)表示]评价代谢反应。代谢反应独立于基线 FDG-PET 以及第 1、2 个周期化疗后 FDG-PET, 并与病理组织学反应相比较。第二, 作者通过比较分析肿瘤 FDG 吸收(即 SUV)在基线 PET 与第 1、2 个周期化疗后的相对变化, 从而预测组织病理学治疗反应。

该文统计学方法的选取: 使用 Mann-Whitney 检验比较 SUV 和组织学反应, 达 5.0% 水平为有统计学意义。为确定预测组织病理学反应的最佳阈值, 通过增加截断值进行 ROC 分析, 并使用 Youden 指数重新核算。使用 Fisher 确切检验分析代谢和病理组织学反应相关性。使用 Spearman 等级相关系数描述定量参数相关性。所有定量参数由中位值和极差或平均值 \pm 标准差表示。

该研究结果中 50 例患者行保乳手术, 54 例行乳房切除术。组织病理学检查显示: pCR 12 例(12%), MRD 5 例(5%)。因此, 104 例中有 17 例(16%)判定为有组织病理学反应, 87 例(84%)判定为无反应。初次化疗和手术平均间隔时间为 (95.3 ± 22.6) d, 化疗最后周期和手术间隔时间为 (29.1 ± 18.7) d。104 例患者共行 272 人次 FDG-PET 扫描。所有患者在化疗前 (7.9 ± 6.0) d 行 FDG-PET 检查, 87 例患者第 1 个化疗周期后 (15.0 ± 5.2) d 行 FDG-PET 检查, 81 例患者第 2 个化疗周期后 (15.3 ± 4.8) d 行检查。在感兴趣区(ROI)内计算的 SUV 的最大和平均活动值, 二者与基线值和第 1、2 个周期化疗密切相关, SUV 最大活动值因此被用于后续的分析。

该研究首先通过 FDG 吸收水平预测治疗反应。FDG 吸收: 组织病理学有反应者($n=17$)的平均基线 SUV 是 7.4 ± 3.6 , 无反应者($n=87$)为 5.5 ± 3.7 , 二者比较差异有统计学意义($P=0.02$)。值得注意的是, 24 例基线 SUV 小于 3.0 的乳腺癌无组织病理学反应。对于基线 SUV 大于 3.0 的肿瘤, 组织病理学有反应和无反应者的 SUV 则差异无统计学意义($P=0.50$)。第 1、2 个周期化疗后 FDG 的吸收水平(即 SUV)与病理组织学反应明显相关。在进一步分析中, 只将基线 SUV 大于 3.0 的患者包括在内: 第 1 个周期化疗后

组织病理学反应者($n=15$)的平均 SUV 是 3.2 ± 1.7 ,无反应者($n=54$)为 4.2 ± 2.1 ,二者差异有统计学意义($P=0.03$);第 2 个周期化疗后,组织病理学反应者($n=13$)的平均 SUV 为 2.2 ± 0.9 ,无反应者($n=51$)为 3.3 ± 1.8 ,二者差异有统计学意义($P=0.02$)。作者对不同 SUV 阈值进行评估,确定其预测组织病理学反应的能力。第 1 个周期化疗后, SUV 阈值 3.5 时,对 15 例有组织病理学反应患者能正确预测 11 例,灵敏度为 73%,特异性 59%, $P=0.03$ 。无反应者阴性值预测值为 89%。第 2 个周期化疗后, SUV 阈值为 2.5 时,其预测组织病理学反应的灵敏度为 77%,特异度为 59%, $P=0.02$ 。相应的无反应者阴性预测值为 91%。

该研究对 FDG 吸收的相对变化进行分析后发现:第 1 个周期化疗后,病理组织学有反应者($n=15$) SUV 下降(50.5 ± 18.4)%,无反应者($n=72$)下降(28.4 ± 26.0)%,二者差异有统计学意义($P<0.01$)。作者后来在分析中排除了基线 PET 下 SUV 小于 3.0 的患者($n=24$),因为这些肿瘤由于周围正常乳腺组织的活动,不太可能实现 SUV 大幅度相对下降。第 1 个周期化疗后组织病理学有反应者($n=15$) SUV 从基线值下降(51.0 ± 18)%,无反应者($n=54$)下降(37.0 ± 21)%,二者比较差异有统计学意义($P=0.01$)。第 2 个周期后,组织病理学有反应者($n=13$)从基线值下降(63.0 ± 19.0)%,无反应者($n=51$)下降(48.0 ± 19.0)%,二者比较差异有统计学意义($P=0.01$)。

作者随即对 FDG 吸收的相对变化预测治疗反应进行分析:第 1 个周期化疗后 87 例患者基线 PET 大于 3.0 者为 69 例,这部分患者包括 15 例组织有病理学反应者和 54 例无反应者。相对于基线值, SUV 下降大于或等于定义的阈值者归为有反应者。将 SUV 下降 45.0%作为阈值,第 1 个周期化疗后 15 例组织病理学反应者中 11 例被正确归类(灵敏度为 73%,特异度为 63%),无反应者阴性预测值为 90%。第 2 个周期化疗后有 81 例行 FDG-PET 检查,其中 64 例 SUV 基线 PET 大于 3.0。这些患者中,13 例有组织病理学反应,51 例无反应。第 2 个周期化疗后,用 SUV 相对下降 55.0%预测组织病理学反应,灵敏度为 69%,特异度为 63%,无反应者阴性预测值为 89%。

FDG-PET 鉴定结果显示,治疗前肿瘤代谢活动较低的患者无组织病理学反应。104 例乳腺癌患者中,24 例(23%)的基线 SUV 小于 3.0,这些患者无一对化疗有反应。该研究结果与近期的小样本研究结果一致。有趣的是,作者发现 SUV 小于 3.0 的肿瘤分化好且雌、孕激素受体阳性。然而,就治疗反应而言,有无反应与临床病理参数如临床分期、肿瘤大小、组织亚型、核分级以及雌、孕激素受体状况无关。此外,作者发现第 1、2 个周期化疗后肿瘤的 FDG 摄取值与之后的组织病理学反应相关。使用 FDG-PET 指导治疗分层,高的阴性预测值对无病理组织学反应者是可取的,避免了中断对那些可能对全程治疗尚有反应的患者的治疗。在第 1、2 个周期化疗后,无病理组织学反应者的阴性预测值分别是 89%(SUV 阈值为 3.5)和 91%(SUV 阈值为 2.5)。然而,对于来源于化疗期间单一 FDG-PET 的 SUV 阈值,在治疗反应预测中尚无明显优势。

相反,作者发现 FDG 吸收的相对变化更有临床实用价值。第 1 个周期化疗后,组织病理学有反应者下降(50.5 ± 18.0)%,无反应者下降(37.0 ± 21.0)%,二者差异有统计学意义($P=0.01$)。此外,作者观察到第 2 个周期后有反应者从基线值下降(63.0 ± 19.0)%,无反应者下降(48.0 ± 19.0)%($P=0.01$)。这些发现与先前有关 FDG-PET 成像为乳腺癌和其他肿瘤治疗反应提供重要信息的报道一致。在化疗过程中形态学变化之前,肿瘤早期表现为

糖代谢迅速下降。在第 1 个周期化疗后 SUV 相对下降小于截止值 45.0% 时, FDG-PET 对无反应者的阴性预测值为 90.0%。类似报道使用的 SUV 下降截止值为 40.0%, 其阴性预测值为 85.0%。有趣的是, FDG 吸收的变化在其他肿瘤并不如在乳腺癌中那么重要, 如淋巴瘤或胃肠间质瘤。

该研究扩展了之前的试验, 是第一次前瞻性多中心研究。Wahl 等发现 11 例局部进展期乳腺癌患者有 8 例对治疗有反应, 其 FDG 吸收也迅速下降。另一项研究显示: 在接受 8 周期新辅助化疗的 30 例乳腺癌患者中, 完全缓解的肿瘤第 1 个周期后 FDG 吸收下降显著, 在 1 个周期化疗后, FDG-PET 预测 pCR 的灵敏度 90%, 特异度为 74%。另一项对 22 例乳腺癌患者的试验有同样发现: 在第 1、2 个周期新辅助化疗后预测组织病理学反应的准确度分别为 88% 和 91%。

与先前报道相比, 参考代谢反应来定义治疗反应是关键。在该研究中, 有病理反应定义为微小残留或病理缓解(pCR)。然而, 不同研究的治疗反应标准不同, 病理组织学反应率从 16.3%~55.6% 不等, 限制了 FDG-PET 结果间的直接比较。组织病理学反应标准有不同的局限性。尽管有完全病理缓解, 随访 5 年仍有 13%~25% 的全身复发率。此外, 完全病理缓解率也相对较低, 在 3%~27% 之间。这可能由于部分归为组织病理学无反应或许会对治疗有反应, 但目前的标准并没有顾及。对化疗的反应是连续动态变化的, 而不是简单地二分法。制定与肿瘤反应和患者预后相关标准, 以指导后续的治疗, 这一点很重要。治疗引发的肿瘤糖代谢的变化可能会担当这一角色。

作者发现在化疗早期, 肿瘤代谢活动(由 SUV 表示)明显下降, 下降越明显越能获得组织病理学反应。前瞻性验证的代谢反应标准会成为未来研究中的新参数。代谢反应或许可以提供补充的信息, 可能更适用于定量评估连续的反应等级。FDG-PET 的主要优点是在治疗早期提供活体检测, 从而能及时变更治疗方案。代谢信息与患者生存相关, 显然与后期的组织病理学信息截然不同。在卵巢癌中, 第 1 个周期化疗后代谢有反应者中位总生存率为 38.3 个月, 无反应者为 23.1 个月。另外, 代谢反应在确定治疗反应中优于组织病理标准。类似结果在肺癌、食管癌、胃癌中也有发现。在转移性乳腺癌中, 代谢有反应者总生存率高(19.2 个月比 8.8 个月)。同样, FDG 吸收下降与乳腺癌骨转移进展时间相关。

尽管该研究确定肿瘤糖代谢早期下降和治疗反应紧密相关, 但作者也指出研究的一些局限。虽然该研究样本量是迄今为止最大的, 但数量仍有限。该研究目的不是比较两种化疗方案, 而是研究化疗早期代谢变化及其对组织病理学反应的预测。因此, 特定剂量方案(ET 标准剂量与 ET 密集序贯)不会影响 FDG-PET 的预测能力。然而, 两个治疗组开始化疗第 1、2 个周期后行 FDG-PET 的间隔时间不同, 是否存在影响尚不明确。关于定义代谢反应的最佳阈值也存有疑问。至关重要的是 FDG-PET 监测治疗如何应用于不同的临床试验中。最近, 早期使用 FDG-PET 指导食管、胃结合部腺癌分层治疗 II 期试验已得出结果。该实验所有患者中, 第 1 个周期化疗后肿瘤 FDG 吸收下降小于 35.0%, 归为代谢无反应, 此类患者直接行手术治疗; 代谢有反应者则完成 12 周化疗后手术。早期终止化疗没有对临床结果有负性影响。未来的实验需要证明乳腺癌患者能否从 FDG-PET 指导的治疗方式中获益。另外, 其他针对肿瘤细胞增殖, 雌、孕激素受体表达或血流 PET 示踪剂也会为治疗反应提供相关信息。

最后,作者指出,在治疗前肿瘤代谢活动基础上能够使用 FDG-PET 指导局部进展期乳腺癌患者的全身治疗。该研究结果表明,这一方法可应用于临床。FDG-PET 尤其有助于判定代谢活跃的肿瘤,可能使新辅助化疗患者获益。这一假设需要另外的前瞻性研究来鉴定。第 1、2 个周期化疗后代谢活动的变化是预测反应的重要因子。在化疗早期, SUV 下降越明显,越易获得组织病理学反应。FDG-PET 可能因此有助于乳腺癌患者的个体化分层治疗。

(唐振宁 摘译 范林军 审校)

(收稿日期:2009-06-23)

(本文编辑:明佳)

唐振宁 摘译. 连续¹⁸F-FDG PET 在监测局部进展期乳腺癌全身治疗中的应用[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2009, 3(4):450—454.