·专家论坛·

正电子发射断层显像在乳腺癌诊治中的应用

Application of positron emission tomography in diagnosis and treatment of breast cancer

黎海涛,陈 霖,林 云 (第三军医大学西南医院放射科,重庆 400038)

[关键词] 乳腺癌;PET/CT;临床治疗
[中图分类号] R817 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2011)03-0229-02

乳腺癌是常见的恶性肿瘤之一,在过去 25 年中,其发病率增高了 10% ~15%。但随着临床诊断技术和治疗水平的提高,死亡率呈现下降趋势[1]。乳腺成像技术在临床上的广泛应用对乳腺癌的早期诊断与治疗起着重要作用,尤其是功能影像学技术的开展,可在早期甚至是亚临床期及时发现肿瘤。本文讨论正电子发射断层显像技术(position emission tomography, PET)在乳腺癌的诊治中的运用,以供临床参考。

1 乳腺癌的常规影像诊断方法

除特殊情况外,如致密型乳腺、结构特别扭曲的乳腺或曾做活检产生的严重疤痕,乳腺常规成像技术在乳腺癌的筛查中具有较高的准确性。增强磁共振(MRI)可提供关于原发乳腺癌大小、范围的详细信息并在多发或多中心起源肿瘤的评估中具有很高的诊断价值。但是,常规影像学技术无法确切观察腋窝淋巴结是否受累或是否存在远处转移,明显影响了患者治疗方式的选择。特别是伴随着检测转移肿瘤沉积灶的免疫组化和分子技术应用的推广,前哨淋巴结清扫现已成为早期乳腺癌的标准治疗方式[2]。

2 PET 在乳腺癌诊断中的作用

近十年来,2-deoxy-2-[^{18}F]Fluoro-D-Glucose ([^{18}F]FDG)的正电子发射断层显像作为检测恶性肿瘤的先进影像技术在临床得到广泛应用。2003 年美国批准将 [^{18}F]FDG-PET 显像用于乳腺癌诊断。与同时批准的用于其他恶性肿瘤的诊断要求不同,批准文书明确指出 PET 将用于乳腺癌三个主要领域的诊断:淋巴结侵犯的初次分级,检测局部复发或远处转移/复发以及治疗效果评估。

对于小型非侵袭性原发肿瘤,[^{18}F]FDG-PET 在早期腋窝区淋巴结分级的检测或成骨细胞转移瘤的观察价值有限。但其在原发性侵袭性肿瘤的检测和分级中则具有优势,而且在评估肿瘤复发上也比常规影像学技术具有更好的效果,这将影响约 54% 患者治疗方法的选择[1]。目前,[^{18}F]FDG-PET 临床研究多集中在手术困难的原发性肿瘤患者术前接受初次化疗效果的观察上[3]。有作者报道乳腺癌诊断的准确性和敏感性可达 90% 以上,其他系列研究提示肿瘤摄取率差异很大,最大标准摄取值(SUVmax)小于 2.5,在多达 15% 的病例中出现了更低的放射性摄取[4]。这表明[^{18}F]FDG-PET 作为乳腺病灶鉴别诊断的可靠技术尚有待探索。由于部分容积效应的影响可能导致[^{18}F]FDG-PET 的敏感性下降,但[^{18}F]FDG-PET 在确定晚期乳腺癌患者的局部淋巴结侵犯分级上却很有价值,可检测到常规影像技术难以观察到的腋窝外淋巴结或远处转移灶。II 级和 III 级乳腺癌的主要治疗手段是全身治疗,为减少由于治疗引起的副作用,应尽早发现经治疗无效的患者,而目前的常规影像学方法无法在化疗结束前准确判断治疗效果。[^{18}F]FDG-PET 可检测到肿瘤形态变化之前发生的代谢变化,在早期预测肿瘤对治疗的反应。PET 在乳腺癌的应用中最有价值的是治疗效果的监测。这其中仅用 [^{18}F]FDG 单一种示踪剂是不够的,在采用[^{15}O]Water 对局部晚期乳腺癌患者进行肿瘤血流情况的检查研究中发现,抗药肿瘤出现血流增快。雌激素受体表达是乳腺癌生物学行为和内分泌治疗(如 tamoxifen 和 aromatase 抑制剂)效果的重要指征。在小鼠使用 [^{18}F]Fluoropaclitaxel 来评估 paclitaxel 治疗的抗药性,结果提示有体内分布定量化的潜力,并可评价其药物反应[5]。研究结果促进了用于 PET 的雌激素受体显像剂的开发,其中 [^{18}F] 16α-17β-fluoroestradiol 最为成功且具有临床应用前景。原始数据和定量分析表明 PET 还可提供肿瘤药物反应的早期信息,以便为更加个性化的患者治疗提供诊断依据[6]。

3 PET 在乳腺癌临床分级中的诊断价值

腋窝淋巴结转移的明确诊断对于 T1-T2 肿瘤的预后和确定辅助治疗非常重要。前哨淋巴结活检在腋窝淋巴分级中的应用一定程度上降低了腋窝手术的应用率[7]。局部晚期乳腺癌是指肿瘤体积较大(T3 或以上)或腋窝淋巴结晚期(N2)而无远处转移征象的乳腺癌。局部晚期乳腺癌的治疗常规采用起始化疗,也称新辅助化疗,随后进行确定性手术,术后化疗和放疗。由于乳腺癌的临床和生物学异质性,局部晚期乳腺癌的准确预后具有较高难度。乳腺癌切除术后的五年局部复发率可高达 10%,后期扩散的危险性相对较高[8]。有作者回顾性分析 60 名患者得到的敏感性为 70%,其中 20 名患者组织学证

[作者简介] 黎海涛(1953 -),男,湖南省浏阳市人,教授,主任医师,博士,主要从事颅脑损伤和分子影像学方面的研究。E-mail: liihaitao@yahoo.com.cn

[收稿日期] 2011-01-22 [修回日期] 2011-02-28

实淋巴结侵犯[6]。目前[18F]FDG-PET 诊断淋巴结侵犯和微小转移仍有一定困难,不能取代在局部晚期乳腺癌患者中采用介入性淋巴结活检的淋巴结显像以明确腋窝淋巴结侵犯的存在。但[18F]FDG-PET 的特异性高达 98%,这对需要进行腋窝淋巴结切除术患者的观察具有一定价值。对于远处转移的观察[18F]FDG-PET 优于结构影像学已得到很好的证实,虽有研究提示 PET 对于晚期恶性乳腺癌的分期在证实转移性病变的诊断和观察率方面的报告仅介于 8% 到 25% 之间。[18F]FDG-PET-CT 的临床应用可通过 CT 图像观察解剖结构,显著提高 PET 的总体分辨率。有作者发现[18F]FDG-PET-CT 可使 42% 病例的初始分级发生改变,与常规影像学手段相比,在对远处转移灶的观察方面具有更高的敏感性和特异性[6]。乳腺癌具有转移至全身绝大多数部位的可能性,其中最常见的区域是骨骼,其次为肺和肝脏。转移性乳腺癌手术选择机会较少,治疗方案选择包括一种或多种方式(化疗、放疗和激素治疗)。转移的早期发现具有非常重要的意义[1]。单凭临床体征、肿瘤标记物水平和体格检查判断复发的可能是困难的,结构影像技术(如 CT 或 MRI 图像)也难以定性。许多研究发现与常规影像学技术相比,[18F]FDG-PET 具有明显优势,敏感性可从 21% 提高至 40%[9]。

4 治疗反应的评估

近年来,[18F]FDG- PET 应用于早期评估治疗反应和随访系统性姑息治疗反应方面的报道逐渐增多。乳腺癌治疗反应的常规评估方法包括检测肿瘤形态学改变、体格检查、乳腺摄片、超声和 MRI。这些技术有赖于肿瘤大小和结构,重复性有限且无法早期分辨纤维疤痕组织与肿瘤组织。由于治疗效果和肿瘤转归具有延迟性,这些技术的准确性也相对有限。临床上为明显减小肿瘤大小需要进行几轮治疗,当前的解剖成像技术无法在疗程的初期即准确地预估治疗反应。由于肿瘤代谢的改变发生于形态改变之前,采用功能成像技术进行监测有重要意义,[18F]FDG-PET 可在治疗过程中较早地发现肿瘤对治疗所起的变化。当前采用[18F]FDG-PET 监控治疗可能对恶性淋巴瘤的疾病治疗较有影响。多个研究表明,化疗后存在代谢活性残余肿瘤的患者,与化疗后不存在代谢活性残余的患者相比预后明显更差。但是,对于大多数实体瘤,[18F]FDG 摄取率的降低并不像恶性淋巴瘤那样迅速,因此采用肿瘤摄取率的定量分析评估治疗效果更具临床意义。目前有关研究报道采用不同 PET 示踪剂监测激素治疗,如[18F]Estradiol 和其他放射标记的雌激素及孕激素,[18F]Fluoro-tamoxifen 或[18F]FDG。采用 tamoxifen 治疗后出现的[18F]FDG 代谢增高可能预示着受体阳性乳腺癌患者的抗雌激素治疗的反应性。这一增高现象并未在化疗后出现[10]。虽然关于化疗后的术前评估,或局部及远处转移治疗反应评估的研究仍然很少,但关于[18F]FDG-PET 用于局部晚期乳腺癌患者初始化疗反应早期评估的经验已有报道。局部晚期乳腺癌化疗反应的早期预测高达 20% 的乳腺癌患者表现为无远处转移的局部晚期乳腺癌,为在手术前降低肿瘤分级并消除远处转移灶,常使用初始化疗。但是大量患者的肿瘤对初始化疗并无反应。因此,治疗反应的早期评估可极大地改善这些患者的治疗。对于患者有效的治疗可得到延续,而无效治疗计划可得到及时修正,因而可减少或避免无效治疗带来的副作用。

5 结语

目前[18F]FDG-PET-CT 已成功用于乳腺癌患者的临床分期、再分期、对治疗反应的评估等,获得了大量有关[18F]FDG-PET-CT 对乳腺癌早期临床观察和治疗反应重要临床数据。更多的前瞻性研究尚待进行,这些研究包括[18F]FDG-PET-CT 的临床使用常规并确定它的预后价值。今后放射性示踪剂的开发应更加适应肿瘤的生物学特性,它将更加有助于制定治疗方案和进行个性化治疗。新设备和新型放射性示踪剂的研发和应用将为 PET-CT 在乳腺癌患者临床治疗中的位置提供更加广阔的空间。

[参考文献]

[1] Grahek D, Monutravers F, Kerrou K, et al. [18F]FDG in recurrent breast cancer: diagnostic performances, clinical impact and relevance of induced changes in management[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004,31(2):179 - 188.

[2] Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2002,20 (17):3628 - 3636.

[3] Rousseau C, Devillers A, Sagan C, et al. Monitoring early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography[J]. J Clin Oncol, 2006,24(34):5366 - 5372.

[4] Patz EF Jr, Lowe VJ, Hoffman JM, et al. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 flu-orodeoxyglucose PET scanning[J]. Radiology, 1993,188 (2):487 - 490.

[5] Hsueh WA, Kesner AL, Gangloff A, et al. Predicting chemotherapy response to paclitaxel with 18F-Fluropaclitaxel and PET[J]. J Nucl Med, 2006,47(12):1995 - 1999.

[6] Sundarajan L, Linden HM, Link JM, et al. 18F-fluoroestradiol[J]. Semin Nucl Med, 2007,37 (6):470 - 476.

[7] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2005,23 (30): 7703 - 7720.

[8] Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, et al. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomog-raphy in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group [J]. J Clin Oncol, 2004,22(2):277 - 285.

[9] Dose J, Bleckmann C, Bachmann S, et al. Comparison of fluorodeoxyglucose positron emis-sion tomography and "conventional diagno stic procedures" for the detection of distant metastases in breast cancer patients [J]. Nucl Med Common, 2002,23(9):857 - 864.

[10] Biersack HJ, Bender H, Palmedo H. FDG-PET in monitoring therapy of breast cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004,31(Suppl 1): S112 - S117.

(编辑:郭光金)