

Dedicated Breast PET

采用Elmammo进行的乳腺癌术前 化学治疗的效果判定 ~参加ESMO 2017~



菅田 伸介 先生

广岛大学医院 乳腺外科
菅田 伸介

1. 参加ESMO 2017

2017年9月8日至12日的5天期间,在马德里(西班牙)召开了欧洲肿瘤内科学会大会(ESMO 2017)(Fig.1)。来自全世界131个国家约24,000人参加了此次会议。此次会议是在癌症临床领域仅次于美国临床肿瘤学会年会(ASCO)的世界第二大规模的学术集会,发表的演讲题目有1,736个,内容涉及从基础到诊断、治疗、姑息治疗、存活等多个方面,其中有很多关于近年来讨论较多的“免疫检查点抑制剂”的报告内容。广岛大学医院就作为乳腺癌影像诊断的乳腺专用PET设备Elmammo(岛津制作所)进行了相关的报告。今年以“术前化学治疗的效果判定”为主题,进行介绍。

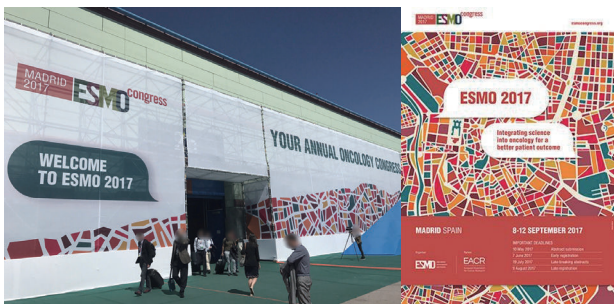


Fig.1 ESMO 2017 会场的场景(左)与学会海报(右)。

2. Elmammo 的临床导入

近年来,乳腺癌发病率急剧上升,已成为女性罹患癌症数第1位(缺文献索引)。在追求提高诊断精度的过程中,为克服全身PET设备空间分辨率低的局限性,开发了乳腺专用PET设备。当初,从被称为双平板型的Positron Emission Mammography(PEM)开始,现在还开发了Elmammo这样的环型乳腺专用PET设备。环型乳腺专用PET的优势是,由于不需要像双平板型那样压迫乳房,因此不会伴

有疼痛便可以得到3D影像信息。另外,通过进行吸收校正、散射校正等可进行Standardized Uptake Value(SUV)的计算。日本广岛县中电医院PET·检验中心引入了Elmammo,我们科室以向该医院委托检查的形式,自2016年起已将乳腺专用PET引入到乳腺癌临床治疗中,并开展临床研究。

3. 术前化学治疗的效果判定

现已明确通过术前化学治疗能够获得病理完全缓解(pCR)的乳腺癌预示着良好的预后,尤其是三阴性乳腺癌与HER2阳性乳腺癌,其倾向性更显著¹⁾。在通过临床检查进行治疗效果判定时,一般会进行影像检查,根据RECIST进行评价。在乳腺癌诊疗指南2015年版中(缺文献索引)记述道“术前化学治疗的效果判定中,与视诊、触诊相比,建议通过影像诊断进行评价。但是,选择哪种影像采集设备,如何进行合适的评价,还尚未得出结论。”研究表明通过造影CT和造影MRI进行的评价,比通过触诊、乳腺X线摄影、超声波检测进行的评价更准确^{2、3)},在RECIST指南version 1.1中,确定MRI为最好的影像采集设备。但也有研究称,即使是造影MRI,在化疗结束后判定完全缓解的过程也是不够充分的,需要结合穿刺活检等的组织学评价⁴⁾。

据研究,FDG-PET检查是以葡萄糖代谢为指标的分子成像法,不使用病变的大小和血流进行评价,能够预测治疗效果评价。在全身PET检查中,因其空间分辨率低,导致微小残存病变的诊断较困难,而能够检出1cm以下乳腺癌的乳腺专用PET检查则可期待解决该课题。

4. 本院的经验

(1) Elmammo 对残存肿瘤的检出能力

对 45 例实施了术前化学治疗的乳腺癌病例 (47 个肿瘤), 在术前化学治疗结束后拍摄全身 PET/CT 影像及乳腺专用 PET 影像, 随后进行手术。将病理学的治疗效果分类为肿瘤完全消失 (ypT0)、残存乳腺管内病变 (ypTis) 和残存浸润性癌 (ypT \geq 1)。患者年龄取中间值: 54 岁 (32 ~ 74 岁), 雌激素受体阳性: 30 个肿瘤、HER2 阳性: 20 个肿瘤, SUVmax 中间值为全身 PET/CT: 1.0 (IQR 0.9 ~ 1.4), 乳腺专用 PET: 1.9 (IQR 1.5 ~ 2.7)。病理学的治疗效果为, ypT0: 12 个肿瘤、ypTis: 5 个肿瘤、ypT \geq 1: 30 个肿瘤。

结果显示, 乳腺专用 PET 较全身 PET/CT 能够以更高的灵敏度与正确诊断率检出残存肿瘤。对不同病理学的治疗效果解析后发现, 与浸润性癌 (ypT \geq 1) 的检出率相比, 对包含乳腺管内病变在内的残存肿瘤 (ypT \geq is) 的诊断精度更高 (Table 1)。这是由于, ypTis 的 5 个肿瘤之中采用全身 PET/CT 能够检出的只有 1 个肿瘤, 而采用乳腺专用 PET 能够检出全部 5 个肿瘤。

作为预测病理学治疗效果的参数, 对全身 PET/CT 的 SUVmax 值、乳腺专用 PET 的 SUVmax 值、乳腺专用 PET 的 TNR (Tumor-to- Normal tissue Ratio) 进行解析, 乳腺专用 PET 比全身 PET/CT 更能够反映治疗效果, 最值得期待的参数为乳腺专用 PET 的 TNR (Fig.2)。代表性的影像如图 Fig.3 所示。

(2) 术前化学治疗前后采用乳腺专用 PET 对 pCR 的预测能力

为了评价 pCR 预测最适合的时间点, 对术前化学治疗前和结束后, 拍摄全身 PET/CT 与乳腺专用 PET 的 35 例为对象进行解析, 并定义 pCR 为肿瘤完全消失 (ypT0)。

分别查看全身 PET/CT 与乳腺专用 PET 在治疗前 SUVmax 值、治疗后 SUVmax 值和 SUVmax 减少率 (Δ SUVmax), 乳腺专用 PET 的治疗后 SUVmax 值及 Δ SUVmax 与 pCR 具有相关性 (Table 2)。根据 AUC (Area Under the Curve) 对 pCR 预测能力进行比较, 结果表明乳腺专用 PET 的所有参数均比全身 PET 好, ; 采用乳腺专用 PET 时 Δ SUVmax 能够最好地预测 pCR (AUC: 治疗前 SUVmax 0.543、治疗后 SUVmax 0.725、 Δ SUVmax 0.752)。

Table 1 基于不同病理学治疗效果的全身 PET/CT 与乳腺专用 PET 的诊断精度

	病理学的治疗效果 (ypT \geq is) 的预测		
	灵敏度 (%)	特异性 (%)	正确诊断率 (%)
全身 PET/CT	54.3	83.3	61.7
乳腺专用 PET	77.1	83.3	78.7
	病理学的治疗效果 (ypT \geq 1) 的预测		
	灵敏度 (%)	特异性 (%)	正确诊断率 (%)
全身 PET/CT	60.0	82.4	68.1
乳腺专用 PET	73.3	58.8	68.1

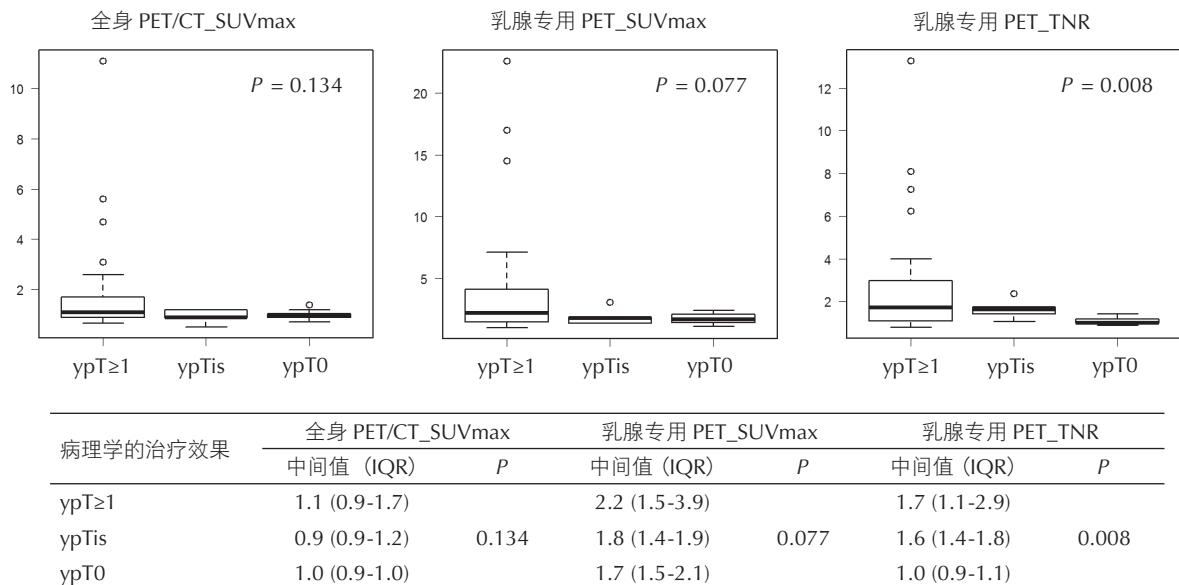


Fig.2 基于病理学治疗效果进行全身 PET/CT 与乳腺专用 PET 的各参数比较。乳腺专用 PET 的 TNR 是在治疗效果预测方面时最值得期待的参数 (Welch 检验)。

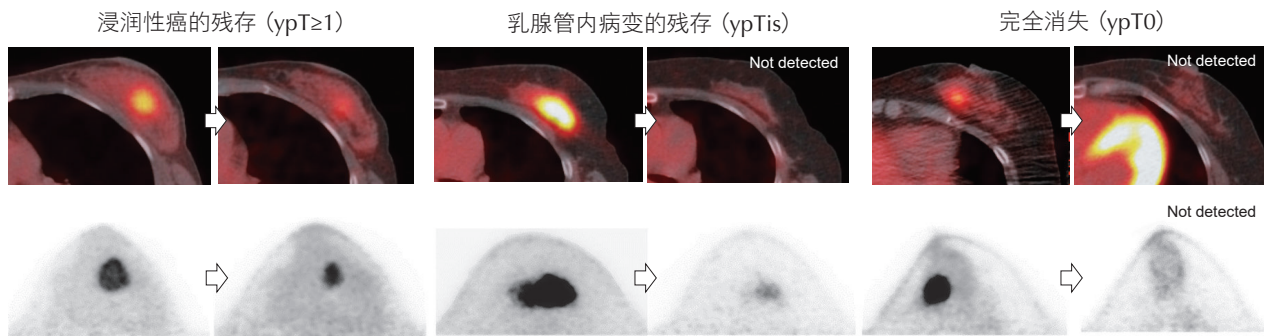


Fig.3 病理学治疗效果的术前化学治疗前后的全身PET/CT与乳腺专用PET的典型影像。

Table 2 基于全身PET/CT及乳腺专用PET的各参数的pCR预测能力

参数	pCR	non-pCR	P	AUC (95%CI)
全身PET/CT				
治疗前SUVmax	7.88 (1.7-33.8)	6.22 (1.3-13.2)	0.304	0.477 (0.232-0.653)
治疗后SUVmax	0.97 (0.52-1.1)	1.54 (0-14)	0.062	0.694 (0.453-0.843)
Δ SUVmax	82.23 (41.1-97.7)	76.34 (37.3-100)	0.275	0.549 (0.341-0.741)
乳腺专用PET				
治疗前SUVmax	21.73 (9.2-60.5)	16.28 (6.5-29.9)	0.153	0.543 (0.321-0.732)
治疗后SUVmax	2.06 (1.1-2.1)	3.86 (1-17)	0.032	0.725 (0.498-0.892)
Δ SUVmax	88.56 (77.2-96.5)	72.55 (43.1-95.0)	0.040	0.752 (0.486-0.907)

由全身PET/CT与乳腺专用PET的 Δ SUVmax值的ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲线计算出的pCR预测的截断值分别为78.2%和76.6% (Fig.4)。利用该截断值的pCR预测的诊断精度，全身PET/CT的灵敏度为72.7%、特异性为54.2%、正确诊断率为56.8%，而乳腺专用PET相应的数值则分别为57.1%、86.7%和77.3% (Table 3)。

(3) 小结

由于乳腺专用PET具有检出乳腺管内病变残存的性能，因此可考虑作为术前治疗效果判定的依据，应用于ypT0的预测。虽然还有pCR的定义为ypT0的情况，以及包括残存乳腺管内病变ypT0/is的情况，但据研究定义为ypT0的情况更加反映预后⁵⁾，因此在这点上可以说乳腺专用PET要优于全身PET/CT。在检查的时间点方面，虽然术前化学治疗后比治疗前更加适合效果判定，但我们认为治疗前后的减少率是更有效的信息。但在PET检查中，尝试在术前化学治疗2个疗程后进行早期治疗效果的判定⁶⁾，最适合的检查时间点还仍不明确。另外，虽然现在SUVmax值作为FDG-PET的客观参数被频繁使用，但结果表明在治疗效果判定方面TNR也是值得期待的。

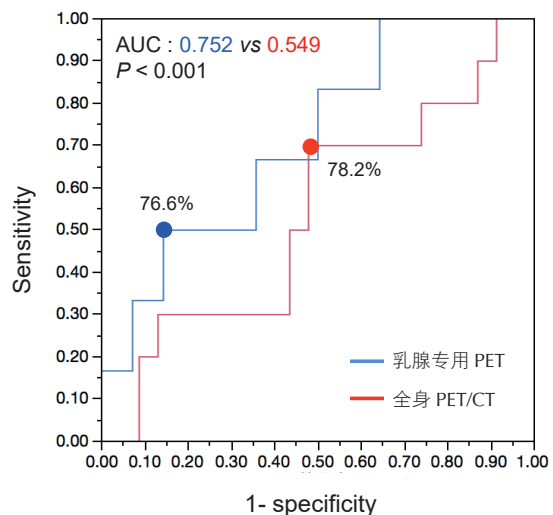


Fig.4 乳腺癌术前化学治疗后预测pCR的 Δ SUVmax的ROC曲线。乳腺专用PET与全身PET/CT相比AUC更高，适合于pCR预测。

Table 3 基于全身PET/CT及乳腺专用PET的 Δ SUVmax的pCR预测能力

	全身PET/CT	乳腺专用PET
灵敏度 (%)	72.7 (57.8-82.3)	57.1 (31.4-81.4)
特异性 (%)	54.2 (43.2-65.7)	86.7 (51.5-98.1)
正确诊断率 (%)	56.8 (44.3-68.2)	77.3 (49.7-94.9)

5. 结语

在ESMO 2017，以“术前化学治疗的效果判定”为主题，对乳腺专用PET的性能与全身PET/CT进行了比较。今后，有必要对检查最适时间点和SUV以外的参数进行评价，并不仅仅是全身PET/CT还要与其他的影像采集设备进行比较，研究讨论乳腺专用PET的应用方法。我们认为发挥各种各样的影像采集设备的优点，会得到对乳腺癌更加良好的诊疗。

参考文献

- 1) Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and longterm clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*.2014;384:164-172.
- 2) Tozaki M, Kobayashi T, Uno S, et al. Breast-Conserving Surgery After Chemotherapy: Value of MDCT for Determining Tumor Distribution and Shrinkage Pattern. *American Journal of Roentgenology*. 2006;186:431-439.
- 3) Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, et al. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol*.2004;14:1371-1379.
- 4) Nakamura S, Ishiyama M, Tsunoda-Shimizu H. Magnetic resonance mammography has limited ability to estimate pathological complete remission after primary chemotherapy or radiofrequency ablation therapy. *Breast Cancer*. 2007;14:123-130.
- 5) von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30:1796-1804.
- 6) Rousseau C, Devillers A, Sagan C, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2006;24:5366-5372.