・临床研究・

⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT 显像对乳腺癌新辅助 化疗后病理完全缓解的预测价值及与¹⁸F-FDG PET/CT 的对比研究

陈珍英¹ 傅芳萌² 郑山¹ 黄超¹ 缪蔚冰¹ ¹福建医科大学附属第一医院核医学科,福州 350005;²福建医科大学附属协和医院乳 腺外科,福州 350001 陈珍英和傅芳萌对本文有同等贡献 通信作者:缪蔚冰, Email: miaoweibing@126.com

【摘要】 目的 探讨⁹⁹ Tc^m-联肼尼克酰胺-3 聚乙二醇-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体 (3PRGD,)显像对乳腺癌患者新辅助化疗(NAC)病理完全缓解(pCR)的预测价值,并将其与¹⁸F-FDG 显像比较。方法 前瞻性纳入 2017 年 10 月至 2019 年 10 月间在福建医科大学附属第一医院和福建 医科大学附属协和医院确诊并拟行术前 NAC 的Ⅱ、Ⅲ期乳腺癌患者 41 例[年龄:(61.5±7.8)岁],在 患者 NAC 治疗前、第1周期化疗后和第4周期化疗后分别同步进行⁹⁹Tc^m-3PRGD,和¹⁸F-FDG 显像, 计算肿瘤/本底比值(T/B;99Tcm-3PRGD,)和SUVmar(18F-FDG)。以化疗前显像为基线,分别计算化 疗第1周期和第4周期后显像 T/B 和 SUV_{max}的变化值(ΔT/B₁、ΔT/B₂和 ΔSUV_{max1}、ΔSUV_{max2})。NAC 治疗结束后行常规手术治疗,以手术病理结果为判断是否达 pCR 的"金标准"。通过 ROC 曲线分析 获得 AUC.分析治疗前后乳腺癌原发灶及腋窝淋巴结(ALN)转移灶摄取值变化对 pCR 的预测价值:不 同 AUC 的比较采用 Delong 检验。结果 41 例患者中有 13 例(31.7%)达到 pCR。乳腺癌原发灶 ΔT/ B₁和 ΔT/B₂ 预测 pCR 的 AUC 分别为 0.827(P=0.001)和 0.687(P=0.057), ΔSUV_{max1}和 ΔSUV_{max2}预 测 pCR 的 AUC 分别为 0.859(P<0.001)和 0.713(P=0.030);2 种显像在化疗早期摄取变化 ΔT/B₁和 ΔSUV_{max1}的 AUC 差异无统计学意义(z=0.33, P=0.740)。ALN 转移灶 ΔT/B₁ 和 ΔT/B, 预测 pCR 的 AUC 分别为 0.859(P=0.002)和 0.778(P=0.014), ΔSUV_{max1}和 ΔSUV_{max2}预测 pCR 的 AUC 分别为 0.572(P=0.523)和0.802(P=0.007);化疗早期9°Tc^m-3PRGD,摄取变化(ΔT/B₁)的 AUC 高于¹⁸F-FDG 摄取变化(ΔSUV_{mat})的 AUC (z=2.10, P=0.035)。结论 乳腺癌患者在 NAC 后,乳腺癌原发灶 和 ALN 转移灶对⁹⁹Te^m-3PRGD, 摄取的早期变化可用于预测 pCR,其中 ALN 转移灶⁹⁹Te^m-3PRGD, 显 像的早期变化对 pCR 的预测效能可能较¹⁸F-FDG 显像更高。

【关键词】 乳腺肿瘤;肿瘤辅助疗法;治疗结果;预测;精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸;得;体层摄影术,发射型计算机,单光子;氟脱氧葡萄糖 F18

基金项目:国家自然科学基金(81971651);福建省自然科学基金(2019J01454);福建医科大学启 航基金(2017XQ1099)

临床试验注册:美国国立卫生研究院,NCT02742168

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210906-00314

Prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ imaging in comparison to ¹⁸F-FDG imaging

Chen Zhenying¹, Fu Fangmeng², Zheng Shan¹, Huang Chao¹, Miao Weibing¹

¹Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China; ²Department of Breast Surgery, Xiehe Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China Chen Zhenying and Fu Fangmeng are contributed equally to the article

Corresponding author: Miao Weibing, Email: miaoweibing@126.com

[Abstract] Objective To evaluate the value of ${}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -hydrazinonicotinamide-(poly-(ethylene glycol))₄-E((poly-(ethylene glycol))₄-c((Arg-Gly-Asp)fK))₂(3PRGD₂) imaging on predicting pathological complete response (pCR) outcomes to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with breast cancer and to compare it with ¹⁸F-FDG imaging. **Methods** From October 2017 to October 2019, 41 patients (age: (61.5±7.8) years) who were diagnosed with stage II and III breast cancer and planned to receive preoperative NAC in the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University and Xiehe Affiliated Hospital of Fujian Medical University were prospectively enrolled. All patients underwent both ⁹⁹Tc^m-3PRGD, and ¹⁸F-FDG imaging before NAC (baseline), and after the first and the fourth NAC cycle. The tumor/background ratio (T/B; ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂) and SUV_{mun}(¹⁸F-FDG) in breast tumors and axillary lymph node (ALN) metastases were separately calculated. The relative T/B changes ($\Delta T/B_1$, $\Delta T/B_2$) and SUV_{max} changes $(\Delta SUV_{max1}, \Delta SUV_{max2})$ after the first and the fourth NAC cycle compared to baseline were obtained. Patients underwent surgery after NAC and the pathology was used as the gold standard to determine whether patient achieved pCR. The predictive performance of $\Delta T/B$ and ΔSUV_{max} regarding the identification of pCR or non-pCR was evaluated by using ROC analysis and the AUCs were compared by Delong test. Results Of 41 patients, 13 (31.7%) were achieved pCR after NAC. For breast tumors, the AUCs of $\Delta T/B_1$, $\Delta T/B_2$, ΔSUV_{max1} and ΔSUV_{max2} were 0.827 (P=0.001), 0.687 (P=0.057), 0.859 (P<0.001) and 0.713 (P=0.001) 0.030) respectively, and the AUCs of $\Delta T/B_1$ and ΔSUV_{max1} had no significant difference (z = 0.33, P = 0.740). For ALN metastases, the AUCs of $\Delta T/B_1$, $\Delta T/B_2$, ΔSUV_{max1} and ΔSUV_{max2} were 0.859 (P =(0.002), (0.778) (P=0.014), (0.572) (P=0.523) and (0.802) (P=0.007) respectively, and the AUC of $\Delta T/2$ B_1 was significantly higher than that of ΔSUV_{max1} (z = 2.10, P = 0.035). Conclusion The early relative changes of breast tumors and ALN metastases in ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ imaging during NAC can offer predictive information for pCR to NAC in patients with breast cancer, and early relative changes of ALN metastases in ⁹⁹Tc^m-3PRGD, imaging may have a higher predictive value for pCR than ¹⁸F-FDG imaging.

[Key words] Breast neoplasms; Neoadjuvant therapy; Treatment outcome; Forecasting; Arginine-

glycine-aspartic acid; Technetium; Tomography, emission-computed, single-photon; Fluorodeoxyglucose F18 Fund program: National Natural Science Foundation of China (81971651); Natural Science Foundation of Fujian Province (2019J01454); Startup Fund for Scientific Research of Fujian Medical University (2017X01099)

Trail Registration: National Institutes of Health, NCT02742168 DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210906-00314

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC) 是中晚期乳腺癌患者重要的治疗方法,部分患者在 化疗后可进行保乳手术,甚至可切除治疗前认为无 法手术切除的肿瘤^[1]。研究表明,乳腺癌原发灶和 转移的腋窝淋巴结(axillary lymph nodes, ALN)对 NAC 的病理应答是影响肿瘤预后的重要因素,其中 病理完全缓解(pathological complete response, pCR),即NAC 后手术病理示乳腺癌原发灶无浸润 性癌且区域淋巴结是阴性的患者有较好的预 后^[24]。因此,准确预测和评估患者对 NAC 的病理 反应可帮助避免无效治疗和减少不必要的药物化学 毒性。¹⁸ F-FDG PET/CT 显像用于评价乳腺癌 NAC 的病理反应有一定临床价值,但不同研究结果差异 较大[5-6]。99Tcm-联肼尼克酰胺-3 聚乙二醇-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体[hydrazinonicotinamide-(poly-(ethylene glycol))₄-E ((poly-(ethylene glycol))₄-c((Arg-Gly-Asp)fK))₂, 3PRGD₂]是一种靶 向肿瘤整合素 $\alpha_{\alpha}\beta_{\alpha}$ 的探针,近年来被广泛用于肺癌及 乳腺癌等的显像研究^[7-8]。笔者前期研究发现,⁹⁹Tc^m-3PRGD, SPECT 显像对乳腺癌原发病灶、转移 ALN, 甚至远处转移灶的诊断效能较高^[9]。本文将进一 步探讨该方法预测中晚期乳腺癌患者原发灶及 ALN 转移灶 NAC 疗效的价值,并与¹⁸F-FDG PET/ CT 显像进行比较。

资料与方法

1.研究对象。本研究为前瞻性研究,经医院伦 理委员会批准(闽医大附一伦理医研[2018]213 号)并在美国国立卫生研究院的 Clinical Trails.gov 上 注册(NCT 02742168)。所有参与者都签署知情同 意书。纳入标准:首次诊断为局部中晚期(Ⅱ、Ⅲ期) 并拟行术前 NAC 的乳腺癌患者,在接受化疗前(基 线)、第1和第4周期化疗后分别进行⁹⁹Tc^m-3PRGD, SPECT 和¹⁸F-FDG PET/CT 显像(同期显像不超过1周)。 排除标准:年龄小于18岁;孕期、哺乳期;病理结果 无法获取者:乳腺癌原发病灶在首次 SPECT 或 PET/CT 显像未见明显异常显像剂摄取者;首次显 像提示有远处转移灶者:治疗期间退出研究者。乳 腺癌原发灶诊断依据:治疗前细针穿刺活组织检查 的组织病理结果:肿瘤T分期通过超声、钼靶或MRI 进行评估;ALN 分期以超声和可疑淋巴结的穿刺病 理结果作为参考标准:是否存在远处转移综合超声、 颅脑 MRI、CT 和(或)骨显像、¹⁸F-FDG PET/CT 进行 判断。

选择 2017 年 10 月至 2019 年 10 月期间满足上 述纳入标准的乳腺癌患者 44 例,其中 3 例因 NAC 期间放弃治疗而被排除。最终纳入患者 41 例,年龄 25~65(61.5±7.8)岁。

2.组织病理分型和治疗方案。乳腺癌原发灶穿

刺病理行免疫组织化学(immunohistochemical, IHC)染色确定组织学亚型。当肿瘤细胞核染色阳性 细胞数>10%时,认为雌激素受体(estrogen receptor, ER)或孕激素受体(progesterone receptor, PR)为阳 性。人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)在肿瘤细胞膜上的表达情 况分为0、+1、+2或+3,当评分为+3或+2且荧光原 位杂交阳性则为 HER2 阳性。根据 IHC 结果将肿 瘤分为3组:HER2 阳性组(HER2 阳性,ER 和 PR 阳性或阴性);ER 阳性且 HER2 阴性组;三阴组 (ER,PR 和 HER2 均阴性)。

所有患者均接受 8 个周期的 NAC 治疗,前4 个 周期:表柔比星[每日1次,剂量为按体表面积(下同) 90 mg/m²]+环磷酰胺(每日1次,剂量为 600 mg/m²), 每个周期间隔 14 d;后4 个周期:紫杉醇(每日1次, 剂量为 175 mg/m²),每个周期间隔 21 d。HER2 阳性 患者同时加入曲妥珠单克隆抗体(简称单抗)治疗。

3.药物制备。3PRGD₂ 试剂盒由北京大学医学 同位素研究中心提供,放化纯>99.9%,标记率> 99%。⁹⁹Tc^m标记 3PRGD₂ 的制备过程参考文献[9-10]。¹⁸F-FDG 购自南京江原安迪科正电子研究发展 有限公司福州分公司。

4.检查方法。(1)⁹⁹Tc^m-3PRGD₂显像。按体质 量静脉注射⁹⁹Tc^m-3PRGD₂(11.1 MBq/kg)60 min 后, 采用 Infinia Hawkeye4 双探头 SPECT 仪(美国 GE 公 司)配低能高分辨率准直器(Infinia Hawkeye4,美国 GE 公司)开始行全身平面显像。患者取仰卧位,将 双上臂放于身体两侧,采集范围是颅顶到双足,矩阵 1 025×256,速度 10 cm/min;而后行胸部断层显像, 双上臂环抱于头部,范围从双侧锁骨上区至双侧肋下 缘,矩阵 128×128,放大倍数 1.0,30 s/帧,共 6 min;随 后行同机 CT 扫描。首次显像患者均进行全身平面 采集+胸部断层显像,第 2 次及第 3 次显像只行胸部 断层显像。

(2)¹⁸F-FDG 显像。检查前患者禁食 6 h,血糖<
8.3 mmol/L。按体质量注射¹⁸F-FDG(3.7 MBq/kg),
安静休息 60 min 后行 PET/CT[Biograph MCT(64),
德国 Siemens 公司]显像。扫描范围颅底至股骨中段,采用低剂量 CT 扫描,随后进行 PET 扫描(每个床位 2 min,6~7 个床位)。

5.图像分析。采用双盲法,由3位有经验的核 医学医师分别进行图像分析,任何不一致的意见经 过协商达成共识。首先采用视觉分析法评估,阳性 病灶为乳腺或 ALN 存在放射性摄取高于周围本底 组织(周围胸大肌)且相应位置 CT 上有明确的病灶; 利用半定量法测量阳性病灶的摄取值。(1)⁹⁹Tc^m-3PRGD₂显像。观察图像有无⁹⁹Tc^m-3PRGD₂摄取异 常增高灶,在断层显像的图像上勾画 ROI,得到乳腺 癌原发灶及 ALN 的最大放射性计数。为避免正常 乳腺组织对⁹⁹Tc^m-3PRGD₂的非特异性摄取^[9],乳腺 癌原发灶采用主动脉弓血池作为背景组织;而 ALN 则以对侧正常腋窝区域为背景组织,分别计算肿瘤/ 本底比值(tumor/background, T/B)。如果 NAC 治 疗期间存在肿瘤明显缓解而没有明显显像剂摄取的 病灶,则测量与治疗前 SPECT 显像相同 ROI 的放射 性计数。计算基线、第 1 周期和第 4 周期化疗后的 T/B(T/B₀、T/B₁和 T/B₂),2 次化疗与基线间 T/B 变化值计算如下: Δ T/B₁=(T/B₀-T/B₁)/(T/B₀)× 100%; Δ T/B₂=(T/B₀-T/B₂)/(T/B₀)×100%。

(2)¹⁸F-FDG 显像。在乳腺癌原发灶及 ALN 摄 取增高灶勾画感兴趣体积(volume of interest, VOI) 得到 SUV_{max},计算基线、第1周期和第4周期化疗后 的 SUV_{max}(SUV_{max0},SUV_{max1}和 SUV_{max2}),2次化疗与 基线间 SUV_{max}的变化值计算如下: Δ SUV_{max1} = (SUV_{max0} - SUV_{max1})/SUV_{max0} × 100%; Δ SUV_{max2} = (SUV_{max0}-SUV_{max2})/SUV_{max0}×100%。

6.手术及病理。NAC 治疗 8 个周期后所有患者 行常规手术治疗,包括 ALN 清扫术(ALN dissection, ALND)。pCR 定义为手术后病理提示乳腺癌原发 灶无浸润性癌且区域淋巴结阴性;反之为非 pCR。

7.统计学处理。采用 IBM SPSS 24.0 软件进行 统计学分析,符合正态分布的计量资料以 \bar{x} ±s 表示。 采用两独立样本 t 检验、Fisher 确切概率法和二元 logistic 回归分析组间差异。采用 ROC 曲线分析评 估⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT 显像和¹⁸F-FDG PET/CT 显 像对 pCR 与非 pCR 的预测价值,不同 AUC 的比较 采用 Delong 检验。P<0.05 表示差异有统计学意义。

结 果

1.患者一般情况。NAC 治疗后有 35 例患者行 全乳房切除术,6 例患者行保留乳头的乳房切除术。 41 例患者中 13 例(31.7%)为 pCR,28 例(68.3%)为 非 pCR。17 例 HER2 阳性组中有 9 例为 pCR,18 例 ER 阳性且 HER2 阴性组中有 3 例为 pCR,6 例三阴 性组中有 1 例为 pCR。典型病例图像见图 1、2。

单因素分析表明,肿瘤大小(P=0.004)及 HER2 阳性状态(P=0.014)与 pCR 有关(表1)。 Logistic二元回归分析表明,肿瘤大小[比值比(odds



图1 右侧乳腺癌伴右侧腋窝淋巴结(ALN)转移的乳腺癌患者[女,56岁;人表皮生长因子受体2(HER2)阳性] ⁹⁹Tc^m-联肼尼克酰胺-3聚 乙二醇-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体(⁹⁹Tc^m-3PRGD₂) SPECT 和¹⁸F-FDG PET/CT 显像图。A,B.新辅助化疗(NAC)后右侧乳腺癌 原发灶⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ 和¹⁸F-FDG 摄取较治疗前明显下降;C,D. NAC 后右侧转移 ALN ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ 和¹⁸F-FDG 摄取较治疗前明显下降。 NAC 后手术病理示乳腺癌原发灶和右侧 ALN 均阴性[即病理完全缓解(pCR)]



图 2 左侧乳腺癌伴左侧 ALN 转移的乳腺癌患者[女,39岁;雌激素受体(ER)阳性且 HER2 阴性]⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT 和¹⁸F-FDG PET/ CT 显像图。A,B. NAC 后,乳腺癌原发灶⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ 和¹⁸F-FDG 摄取较治疗前轻度下降;C. NAC 前后左侧 ALN ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ 摄取不 高;D. NAC 前左侧 ALN ¹⁸F-FDG 摄取轻度增高,NAC 后淋巴结稍变小、¹⁸F-FDG 摄取降低。NAC 后手术病理示乳腺癌原发灶和左侧 ALN 均阳性[即病理未达完全缓解(非 pCR)]

ratio, *OR*) = 2.810,95% *CI*:1.237~6.388,*P*=0.014] 和 HER2 阳性状态(*OR* = 0.130,95% *CI*:0.023~ 0.722,*P*=0.020)是 pCR 的重要影响因素。

2.治疗前显像结果。41 例乳腺癌患者的 41 个 乳腺癌原发灶在⁹⁹ Tc^m-3PRGD₂ SPECT 显像和¹⁸ F-FDG PET/CT 显像均见异常显像剂摄取,2 种显像 对原发灶检出率均为 100% (41/41), 肿瘤大小为 1.75~5.98(3.35±1.24) cm。5 例患者治疗前⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT 显像 ALN 转移为阴性, 4 例患者治 疗前¹⁸F-FDG PET/CT 显像为阴性, 1 例患者 SPECT 显像为假阴性而¹⁸F-FDG PET/CT 为真阳性(图 2)。 2种显像对ALN转移患者检出的准确性分别为90.2%

组别	例数	年龄	Ki-67	肿瘤大小	T分期(例)				淋巴结分期(例)			TNM 分期(例)				HER2 状态(例)		
		(岁; <i>x±s</i>)	$(\%; \bar{x} \pm s)$	$(\operatorname{cm}; \bar{x} \pm s)$	T1	T2	Т3	T4	NO	N1	N2	N3	Ι	П	Ш	IV	阳性	阴性
pCR	13	46.4±8.3	53.08 ± 20.57	2.68 ± 0.74	6	7	0	0	1	5	7	0	0	6	7	0	9	4
非 pCR	28	43.8±7.6	48.75 ± 20.98	4.18 ± 1.67	7	13	6	2	0	11	17	0	0	10	18	0	8	20
检验值		1.00^{a}	0.62 ^a	3.09 ^a	-			-			0.41 ^b				6.05 ^b			
<i>P</i> 值		0.323	0.540	0.004	0.204			0.438			0.524				0.014			

表1 不同组乳腺癌患者的临床资料比较

注: * 为t值, b 为 X^{2} 值,-为Fisher确切概率法,仅有P值;HER2为人表皮生长因子受体2,Ki-67为细胞增殖核抗原,pCR为病理完全缓解

(37/41)和92.7%(38/41)。最后纳入乳腺癌原发 灶分析的患者有41例,纳入淋巴结分析的患者为 36例[⁹⁹Tc^m-3PRGD₂组;大小为1.10~3.50(2.28± 0.65) cm]和37例[¹⁸F-FDG组;大小为0.80~3.50 (2.24±0.69) cm]。

3.根据乳腺癌原发灶摄取⁹⁹ Tc^m-3PRGD₂及¹⁸ F-FDG 预测治疗反应。NAC 治疗前后,乳腺癌原发灶摄 取⁹⁹ Tc^m-3PRGD₂ 的 Δ T/B₁ 和 Δ T/B₂ 分别为(18.25± 10.23)%和(61.14±25.30)%,二者在 pCR 组均明显 高于非 pCR 组(*t* = 3.85, *P* < 0.001 和 *t* = 2.11, *P* = 0.041;表 2)。ROC 曲线分析(图 3)示,乳腺癌原发 灶 Δ T/B₁ 预测 pCR 的 AUC 为 0.827(*P*=0.001),其 临界值为 19.51%;而 Δ T/B₂ 预测 pCR 的 AUC 仅为 0.687(*P*=0.057)。

乳腺癌原发灶摄取¹⁸ F-FDG的 ΔSUV_{max1}和 ΔSUV_{max2}分别为(41.34±17.86)%和(67.42±18.56)%, 其中 ΔSUV_{max1}在 pCR 组高于非 pCR 组(t=4.32,P<0.001), 而 2 组间的 ΔSUV_{max2}差异没有统计学意义 (t=2.00,P=0.052; 表 2)。乳腺癌原发灶 ΔSUV_{max1} 预测 pCR 的 AUC 为 0.859(P<0.001), 其临界值为 40.89%; ΔSUV_{max2}预测 pCR 的 AUC 为 0.713(P= 0.030), 其临界值为 70.30%(图 3)。

4.根据 ALN 摄取⁹⁹Tc^m-3PRGD₂及¹⁸F-FDG 预测 治疗反应。NAC 治疗前后,转移 ALN 摄取⁹⁹Tc^m-3PRGD₂的 ΔT/B₁和 ΔT/B₂分别为(24.39±13.12)%和 (51.77±21.99)%,二者在 pCR 组均高于非 pCR 组 (t= 3.63, P = 0.001和 t = 2.35, P = 0.025; 表 2)。 ALN 转移灶 ΔT/B₁预测 pCR 的 AUC 为 0.859(P= 0.002),其临界值为 31.43%; 而 ΔT/B₂ 预测 pCR 的 AUC 为 0.778(P=0.014),其临界值为 61.59%(图 3)。

转移 ALN 摄取¹⁸F-FDG 的 ΔSUV_{max1}和 ΔSUV_{max2} 分别为(40.33±23.10)%和(67.32±18.43)%,其中 ΔSUV_{max1}在 pCR 组与非 pCR 组间差异没有统计学 意义(t=1.05, P=0.299),而 ΔSUV_{max2}在 pCR 组高 于非 pCR 组(t=3.02, P=0.005;表 2)。 ΔSUV_{max1}预 测 pCR 的 AUC 为 0.572(P=0.523); ΔSUV_{max2}预测 pCR的AUC为0.802(P=0.007),其临界值为81.30%(图3)。

5.2种显像早期摄取值的变化对治疗疗效预测的比较。⁹⁹Te^m-3PRGD₂显像 Δ T/B₁的 AUC(0.827) 和¹⁸F-FDG 显像 Δ SUV_{max1}的 AUC(0.859)相近(*z* = 0.33,*P*=0.740);而 ALN 转移灶⁹⁹Te^m-3PRGD₂显像 Δ T/B₁的 AUC(0.859)大于¹⁸F-FDG 显像 Δ SUV_{max1}的 AUC(0.572;*z*=2.10,*P*=0.035)。

6.2种显像早期摄取值的变化在不同乳腺癌亚 型中的差异(表 3)。在 HER2 阳性患者中, pCR 组 乳腺癌原发灶和 ALN 转移灶的 ΔT/B₁ 均高于非 pCR 组(t=2.23, P=0.042 和t=3.90, P=0.002)。在 ER 阳性且 HER2 阴性患者中, pCR 组乳腺癌原发灶 和 ALN 转移灶的 ΔSUV_{max1}均高于非 pCR 组(t=3.54, P=0.003 和t=2.23, P=0.042), 且 pCR 组乳腺原发 灶的 ΔT/B₁ 也高于非 pCR 组(t=2.58, P=0.020)。

讨 论

整合素 $\alpha_{\nu}\beta_{3}$ 在肿瘤的血管生成、侵袭和转移中 发挥重要作用,乳腺癌肿瘤细胞表面高表达整合素 $\alpha_{\nu}\beta_{3}^{[11]}$ 。研究表明,⁹⁹ Tc^m-3PRGD₂ 显像可在体内 无创性检测乳腺癌整合素 $\alpha_{\nu}\beta_{3}$ 受体的表达,对乳腺 癌具有较好的诊断效能^[9,12]。NAC 是中晚期乳腺 癌患者综合治疗的重要手段^[1],既往¹⁸F-FDG PET/ CT 对 NAC 疗效的预测价值大多限于乳腺癌原发灶 代谢变化^[5-6]。ALN 转移是乳腺癌患者的重要预后 因素^[13],研究表明患者 NAC 治疗后获得 pCR,其总 生存率可得到显著改善^[24]。本研究以 pCR 作为参 考标准,达到 pCR 的患者比例为 31.7%(13/41),与 既往研究结果相近^[5-6]。

本研究分析了 NAC 后乳腺癌原发灶和 ALN 转移灶对⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ 摄取的变化,并探讨其对疗效的预测价值。研究结果表明,pCR 组化疗后乳腺癌 原发灶和 ALN 转移灶摄取⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ 的变化值 均高于非 pCR 组,提示 NAC 后乳腺癌原发灶及转 移淋巴结对⁹⁹Tc^m-3PRGD₂摄取的明显降低预示着患

表 2 不同组的乳腺癌原发灶及腋窝淋巴结转移灶⁹⁹Te^m-3PRGD, 和¹⁸F-FDG 摄取变化值的比较(%; x±s)

			乳腺癌	原发灶	t		腋窝淋巴结转移灶						
组别	⁹⁹ Tc ^m -3PRGD ₂				¹⁸ F-FDG			⁹⁹ Tc ^m -3PR	GD ₂	¹⁸ F-FDG			
	例数	$\Delta T/B_1$	$\Delta T/B_2$	例数	$\Delta {\rm SUV}_{max1}$	$\Delta \mathrm{SUV}_{\mathrm{max2}}$	例数	$\Delta T / B_1$	$\Delta T/B_2$	例数	ΔSUV_{max1}	$\Delta {\rm SUV}_{max2}$	
pCR 组	13	26.04 ± 8.39	72.87 ± 19.15	13	56.08 ± 16.37	75.64 ± 12.58	9	36.12 ± 7.85	65.70 ± 7.25	9	47.35±31.10	81.83 ± 16.01	
非 pCR 组	28	14.64 ± 9.00	55.69 ± 26.24	28	34.50 ± 14.16	63.60 ± 19.81	27	20.32 ± 12.15	46.95 ± 23.39	28	37.99 ± 19.95	62.48 ± 16.80	
<i>t</i> 值		3.85	2.11		4.32	2.00		3.63	2.35		1.05	3.02	
<i>P</i> 值		< 0.001	0.041		< 0.001	0.052		0.001	0.025		0.299	0.005	

注:3PRGD₂为联肼尼克酰胺-3聚乙二醇-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体,pCR为病理完全缓解,T/B为肿瘤/本底比值;1为治疗前 与第1个周期治疗后相应参数的变化值.2为治疗前与第4个周期治疗后相应参数的变化值



图 3 41 例乳腺癌患者新辅助化疗(NAC)前后乳腺癌原发灶(A,B)和腋窝淋巴结转移灶(C,D)对⁹⁹Tc^m-联肼尼克酰胺-3 聚乙二醇-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体(⁹⁹Tc^m-3PRGD₂;A,C)和¹⁸F-FDG(B,D)的摄取变化值预测病理完全缓解(pCR)的 ROC 曲线。T/B 为肿瘤/本底比值;1 为治疗前与第 1 个周期治疗后相应参数的变化值,2 为治疗前与第 4 个周期治疗后相应参数的变化值

表 3	不同组的各亚型乳腺癌原发灶及腋窝淋巴结转移灶 ⁹⁹ Tc ^m -3PRGD	, 和 ¹⁸ F-FDG 摄取早期变化值的比较(%; x±	s)
-----	---	--	----

			乳腺癌	原发炸	ŧ		腋窝淋巴结转移灶								
组别	HER2 阳性				ER 阳性且 HER2 阴性			HER2 阳	性	ER 阳性且 HER2 阴性					
	例数	$\Delta T/B_1$	ΔSUV_{max1}	例数	$\Delta T/B_1$	ΔSUV_{max1}	例数	$\Delta T/B_1$	ΔSUV_{max1}	例数	$\Delta T / B_1$	$\Delta {\rm SUV}_{max1}$			
pCR 组	9	27.73 ± 9.92	51.31±9.46	3	25.81±7.38	44.07±20.65	6	36.80 ± 9.57	55.27 ± 28.86	3	27.47 ± 8.88	56.03±11.61			
非 pCR 组	8	16.70±10.51	39.10±14.87	15	14.38 ± 6.95	16.38 ± 10.69	8	17.82 ± 8.60	44.01 ± 14.21	$13(14)^{a}$	19.32 ± 9.32	34.46 ± 15.67			
<i>t</i> 值		2.23	2.05		2.58	3.54		3.90	0.97		1.38	2.23			
<i>P</i> 值		0.042	0.059		0.020	0.003		0.002	0.353		0.187	0.042			

注: ^aΔT/B₁ 为 13 例, ΔSUV_{max1}为 14 例; ER 为雌激素受体, HER2 为人表皮生长因子受体 2

者预后更好。此外,本研究发现治疗早期(第1个 周期治疗后)乳腺癌原发灶和 ALN 转移灶的⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ 摄取变化值($\Delta T/B_1$)对 pCR 的预测效能均 较高。整合素 $\alpha_v \beta_3$ 在肿瘤细胞中广泛表达,对肿瘤 转移具有重要作用^[14],有研究报道整合素 α_v 基因 被敲除后,肿瘤细胞的迁移和转移能力都会受到显著 抑制^[15]。NAC 治疗后肿瘤细胞发生坏死和(或)凋亡 引起整合素 α_xβ₃ 表达水平下降^[16],因此通过⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ 显像可在 NAC 早期预测治疗后的 pCR 状 态。监测 ALN 转移灶早期⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ 摄取的变 化可能有助于预测 pCR。

已有较多研究探讨¹⁸ F-FDG PET/CT 显像对 NAC 后 pCR 的预测价值^[5-6,17-18],但由于病理分型、 显像时间点、病例数及对病理缓解的定义不同,研究 结果差异较大,目前尚无一致的结论。本研究中, ALN 转移灶对¹⁸F-FDG 摄取的早期变化(ΔSUV_{mart}) 在 pCR 组与非 pCR 组间差异无统计学意义,且 ALN 转移灶治疗早期 ΔSUV_{mat}对 NAC 后 pCR 的预测效 能(AUC)仅有 0.572。这与 García 等^[19]的研究结果 相似,即化疗后早期¹⁸F-FDG(治疗2个周期后)代 谢变化与 NAC 后 pCR 的状态无相关性,故早期¹⁸F-FDG PET/CT 显像不能预测 NAC 后淋巴结病理缓 解状态。与¹⁸F-FDG 相比,⁹⁹Tc^m-3PRGD, 是单光子 显像剂,价格低廉、药物配制条件简单且所需显像设 备为 SPECT/CT, 易于在基层医院推广。但是 SPECT/CT 的分辨率有限,有可能导致一些体积较 小的转移淋巴结漏诊[9]。本研究中纳入基线评估 的 ALN 转移灶是在 CT 上可见且伴明确异常放射性 摄取增高的病灶。

本研究发现 NAC 过程中乳腺癌原发灶摄取⁹⁹Tc^m-3PRGD, 和¹⁸F-FDG 的早期变化对 pCR 的预测效果 相当;但 ALN 转移灶⁹⁹Tc^m-3PRGD, 摄取值变化(ΔT/ B,)预测 pCR 的 AUC (0.859)大于¹⁸F-FDG 摄取值变化 (ΔSUV_{max1}) 的AUC (0.572;z=2.10, P=0.035)。肿瘤 微血管是影响乳腺癌预后的重要因素^[20],与¹⁸F-FDG 相比,精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)受体显像还能提供与抗血管生成治疗和抗整 合素 $\alpha_{\alpha}\beta_{\alpha}$ 治疗相关的生物学信息数据。虽然本研 究中所用的化疗药物并不是靶向肿瘤血管生成,但 化疗药物的血管生成抑制作用或减轻患者的肿瘤负 担仍然可以导致肿瘤血管生成的显著下降。目前, 针对乳腺癌抗血管生成的靶向治疗药物已用于部分 临床研究^[21]。RGD 肽可用于监测恶性肿瘤对抗血 管生成治疗的反应[22]。有研究表明,在评价肿瘤治 疗的抗血管生成或抗整合素 α, β, 疗效方面,¹⁸F-半 乳糖(galactose)-RGD 优于¹⁸F-FDG^[23]。基于整合 素 $\alpha_{\alpha}\beta_{\alpha}$ 的显像研究还发现,¹⁸ F-AlF-1,4,7-三氮杂 环壬烷-1,4,7-三乙酸-3 聚乙二醇-RGD 环肽二聚 体^{{18}F-AlF-1, 4, 7-triazacyclononane-1, 4, 7-triacetic acid-E[(polyethyene glycol) $_3$ -cRGAyK] $_2$, 18 F-AlF-NOTA-PRGD, 预测乳腺癌对阿帕替尼抗血管生成 治疗有更好的反应[24]。因此,兼有诊断和监测药物 反应功能的 RGD 类探针是选择有可能从靶向治疗 中获益的乳腺癌患者的有效手段[25]。

本研究还发现, HER2 阳性组的 pCR 率(9/17) 高于 HER2 阴性组(4/24),这可能与既往研究所发 现的曲妥珠单抗可增加乳腺肿瘤对化疗的敏感性有 关^[26]。此外, HER2 阳性患者 pCR 组的 ΔT/B₁ 高于 非 pCR 组,且 HER2 阳性状态是 pCR 的重要影响因 素。临床病理学研究发现,乳腺肿瘤标本中 HER2 的表达与微血管密度显著相关^[27],因此,联合曲妥 珠单抗的 NAC 可能对肿瘤的血管生成抑制会更强。 本研究中 ER 阳性且 HER2 阴性组化疗后早期乳腺 癌原发灶和 ALN 转移灶¹⁸F-FDG 摄取值变化在 pCR 组均高于非 pCR 组, 而在 HER2 阳性组中二者的差 异没有统计学意义,这提示¹⁸F-FDG PET/CT 预测 ER 阳性且 HER2 阴性型患者的病理反应可能比 HER2 阳性患者更准确,该结论有待后续大样本研 究进一步验证。

综上所述,乳腺癌患者在 NAC 后乳腺癌原发灶 和 ALN 转移灶对⁹⁹Te^m-3PRGD₂ 摄取的早期变化可 用于预测 pCR,其中 ALN 转移灶⁹⁹Te^m-3PRGD₂ 显像 的早期变化对 pCR 的预测效能可能较¹⁸F-FDG 显像 更高。但⁹⁹Te^m-3PRGD₂ 显像是否会成为预测 HER2 阳性患者病理反应的一种有前途的功能显像,还需 要更多更大规模的前瞻性研究进一步探索。 利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 感谢北京大学医学同位素研究中心提供 3PRGD₂ 试剂盒 作者贡献声明 陈珍英、傅芳萌:实验操作、论文撰写;郑山、黄超:数 据整理、统计分析;缪蔚冰:研究指导、论文修改

参考文献

- De Iuliis F, Salerno G, Corvino R, et al. Anthracycline-free neoadjuvant chemotherapy ensures higher rates of pathologic complete response in breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2017, 17(1): 34-40. DOI:10.1016/j.clbc.2016.06.010.
- [2] Zhu J, Li J, Fan Z, et al. Association of higher axillary pathologic complete response rate with breast pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy [J]. Ann Transl Med, 2020, 8 (16): 992. DOI:10.21037/atm-20-5172.
- [3] Carrara G, Evangelista AF, Scapulatempo-Neto C, et al. Analysis of RPL37A, MTSS1, and HTRA1 expression as potential markers for pathologic complete response and survival[J]. Breast Cancer, 2021, 28(2): 307-320. DOI:10.1007/s12282-020-01159-z.
- [4] Stafford A, Williams A, Edmiston K, et al. Axillary response in patients undergoing neoadjuvant endocrine treatment for node-positive breast cancer: systematic literature review and NCDB analysis
 [J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(12): 4669-4677. DOI:10.1245/s10434-020-08905-9.
- [5] Koolen BB, Pengel KE, Wesseling J, et al. FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy may predict response in ER-positive/ HER2-negative and triple negative, but not in HER2-positive

- [6] Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Riedinger JM, et al. Changes in ¹⁸F-FDG tumor metabolism after a first course of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: influence of tumor subtypes [J]. Ann Oncol, 2012, 23 (10): 2572-2577. DOI: 10. 1093/annonc/ mds071.
- [7]杨吉琴,李艳梅,王凤魁,等.多骨型骨纤维异常增殖症⁹⁹Tc^m-MDP平面显像与SPECT/CT显像的图像特征[J].中华核医学 与分子影像杂志,2019,39(7):400-402.DOI:10.3760/cma.j. issn.2095-2848.2019.07.004.

Yang JQ, Li YM, Wang FK, et al. Characteristics of ⁹⁹Tc^m-MDP planar and SPECT/CT imaging in polyostotic bone fibrous dysplasia [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(7): 400-402. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.07.004.

[8] 刘海燕,李万婷,秦丽军,等.⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/CT 显像半 定量参数与乳腺癌临床病理特征的关系[J].中华核医学与分 子影像杂志, 2018, 38(12): 786-789. DOI:10.3760/cma.j.issn. 2095-2848.2018.12.003.

Liu HY, Li WT, Qin LJ, et al. Relationship between the semiquantitative index of ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/ CT imaging and clinical pathological features of breast cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(12): 786-789. DOI:10.3760/cma.j.issn. 2095-2848.2018.12.003.

- $[\,9\,]$ Chen Z, Fu F, Li F, et al. Comparison of $[\,^{99}\text{Tc}^m\,]\,3PRGD_2$ imaging and $[\,^{18}\,F\,]\,FDG$ PET/CT in breast cancer and expression of integrin $\alpha_{\nu}\beta_3$ in breast cancer vascular endothelial cells[J]. Mol Imaging Biol, 2018, 20(5): 846-856. DOI: 10.1007/s11307-018-1178-y.
- [10] Zheng S, Chen Z, Huang C, et al. [⁹⁹Tc^m] 3PRGD₂ for integrin receptor imaging of esophageal cancer: a comparative study with [¹⁸F]FDG PET/CT[J]. Ann Nucl Med, 2019, 33(2): 135-143. DOI:10.1007/s12149-018-1315-3.
- [11] Seguin J, Nicolazzi C, Mignet N, et al. Vascular density and endothelial cell expression of integrin alpha v beta 3 and E-selectin in murine tumours [J]. Tumour Biol, 2012, 33 (5): 1709-1717. DOI:10.1007/s13277-012-0428-x.
- [12] Chen Q, Ma Q, Chen M, et al. An exploratory study on ⁹⁹Tc^m-RGD-BBN peptide scintimammography in the assessment of breast malignant lesions compared to ⁹⁹Tc^m-3P4-RGD2 [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0123401. DOI:10.1371/journal.pone.0123401.
- [13] Mougalian SS, Hernandez M, Lei X, et al. Ten-year outcomes of patients with breast cancer with cytologically confirmed axillary lymph node metastases and pathologic complete response after primary systemic chemotherapy[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(4): 508-516. DOI:10.1001/jamaoncol.2015.4935.
- [14] Wolfenson H, Iskratsch T, Sheetz MP. Early events in cell spreading as a model for quantitative analysis of biomechanical events
 [J]. Biophys J, 2014, 107 (11): 2508-2514. DOI: 10.1016/j. bpj.2014.10.041.
- [15] van den Hoogen C, van der Horst G, Cheung H, et al. Integrin α_v expression is required for the acquisition of a metastatic stem/progenitor cell phenotype in human prostate cancer[J]. Am J Pathol, 2011, 179(5): 2559-2568. DOI:10.1016/j.ajpath.2011.07.011.

- [16] Wu JG, Song SL, Zhou X, et al. Biometabolic distribution of ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ and its potential value in monitoring chemotherapeutic effects[J]. Mol Imaging, 2015, 14(12): 11-12. DOI:10.2310/ 7290.2015.00029.
- [17] Wu S, Wang Y, Li J, et al. Subtype-guided ¹⁸F-FDG PET/CT in tailoring axillary surgery among patients with node-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a feasibility study [J]. Oncologist, 2020, 25(4): e626-e633. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0583.
- [18] Connolly RM, Leal JP, Solnes L, et al. TBCRC026: phase II trial correlating standardized uptake value with pathologic complete response to pertuzumab and trastuzumab in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2019, 37 (9): 714-722. DOI: 10.1200/JCO.2018.78. 7986.
- [19] García Vicente AM, Soriano Castrejón Á, León Martín A, et al. Early and delayed prediction of axillary lymph node neoadjuvant response by ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with locally advanced breast cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(7): 1309-1318. DOI:10.1007/s00259-013-2657-7.
- [20] Haskó J, Fazakas C, Molnár K, et al. Response of the neurovascular unit to brain metastatic breast cancer cells [J]. Acta Neuropathol Commun, 2019, 7(1): 133. DOI:10.1186/s40478-019-0788-1.
- [21] Sun X, Ma T, Liu H, et al. Longitudinal monitoring of tumor antiangiogenic therapy with near-infrared fluorophore-labeled agents targeted to integrin $\alpha_{\nu}\beta_3$ and vascular endothelial growth factor[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(7): 1428-1439. DOI:10. 1007/s00259-014-2702-1
- [22] Shi J, Jin Z, Liu X, et al. PET imaging of neovascularization with ⁶⁸Ga-3PRGD₂ for assessing tumor early response to Endostar antiangiogenic therapy[J]. Mol Pharm, 2014, 11(11): 3915-3922. DOI:10.1021/mp5003202.
- $[\,23\,]$ Beer AJ, Lorenzen S, Metz S, et al. Comparison of integrin $\alpha_V\beta_3$ expression and glucose metabolism in primary and metastatic lesions in cancer patients: a PET study using ^{18}F -galacto-RGD and ^{18}F -FDG[J]. J Nucl Med, 2008, 49(1): 22-29. DOI: 10.2967/ jnumed.107.045864.
- [24] Li L, Ma L, Shang D, et al. Pretreatment PET/CT imaging of angiogenesis based on ¹⁸F-RGD tracer uptake may predict antiangiogenic response[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(4): 940-947. DOI:10.1007/s00259-018-4143-8.
- [25] Salvatore B, Caprio MG, Hill BS, et al. Recent advances in nuclear imaging of receptor expression to guide targeted therapies in breast cancer[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(10): 1614. DOI: 10.3390/cancers11101614.
- [26] 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]. J Clin Oncol, 2012, 30(15): 1796-1804. DOI:10.1200/JCO.2011.38. 8595.
- [27] Vameşu S. Angiogenesis and c-erbB-2 (HER2/neu) overexpression status in primary breast cancer patients: an analysis of 158 needle core biopsies[J]. Rom J Morphol Embryol, 2007, 48(2): 121-129.

(收稿日期:2021-09-06)