

正電子掃描(PET掃描)在術前乳癌分期的實踐與應用

編者的話

本期旨在補充《香港乳癌資料庫第十三號報告》，內容涉及正電子掃描(PET掃描)在術前乳癌分期的應用。我們的研究表明，在過去的15年中，這種新技術在術前乳癌分期中的使用有所增加。由於其敏感度高，它更常用於臨床上較大或期數較高的腫瘤上。雖然香港未有訂立正電子掃描的指引，但基於研究的結果與專家組的臨床做法一致，我們的專家組提出了乳癌在術前使用正電子掃描的簡單指引。

前言

乳癌分期是一個關鍵的診斷過程，目的是判斷癌症生長和轉移的程度。通過準確的術前分期，醫生可以為患者提供更合適的治療選擇。現今，利用成像程序進行分期，已經從傳統的方法，例如結合胸部X光和腹部超聲波、電腦斷層掃描(CT掃描)、骨骼掃描和磁力共振(MRI)，發展到更先進的混合分子成像技術，例如正電子掃描(PET掃描)。

技術

PET掃描是一種非侵入性的成像技術，它利用定性和定量代謝信息提供關於器官功能的影像。過程涉及將少量放射性藥物(所謂的「放射性示踪劑」)靜脈注射到體內，根據生物動力學原理，示踪劑在生理和生物化學上會被靶器官或組織吸收。¹⁸F-FDG是一種葡萄糖類似物，是惡性細胞中葡萄糖利用異常的生物標記，亦稱為Warburg糖酵解的病理生化過程，它是最常用於腫瘤檢測(包括乳癌)的放射性示踪劑。¹ ¹⁸F-FDG被磷酸化並被困在細胞內，與己糖激酶活性的淨平衡率有關，這構成了PET成像的基礎，來作為衡量細胞生長和侵襲性的指標。與解剖成像一起，PET掃描提供了一種與CT或MRI(PET/CT或PET/MR)「混合」或融合成像技術，以提供並存代謝信息，以及用CT(PET/CT)作影像的衰減校正。

輻射暴露

雙模態PET/CT使用兩種形式的電離輻射：伽馬射線和X射線。患者的輻射暴露以有效劑量(單位為mSv)來衡量。PET掃描單獨使用的有效劑量是溫和的，與電療相比，它幾乎微不足道。劑量取決於所注射的放射性示踪劑的活性，對於使用370-400 MBq ¹⁸F-FDG(根據體重調整)的成年人來說，無論掃描全身還是身體的一部分，PET的有效劑量通常都是7-8 mSv。^{2,3} CT掃描的有效劑量因CT方案而異，通常低劑量非顯影全身造影CT的有效劑量約為7 mSv。^{2,3}在大多數國際PET/CT中心，在腫瘤學PET掃描分期，CT顯影通常是不需要的。但是，如果選擇全身CT掃描，單獨使用高分辨率的顯影CT掃描的有效劑量可高達30-40 mSv。³無論如何，作為一個參考，大部分國際輻射規則和標準都普遍認為低劑量輻射診斷程序(<100 mSv)是安全的。

使用PET掃描的國際和本地指引

雖然香港未有訂立PET掃描的指引，但美國的國家綜合癌症網絡(NCCN)和歐洲腫瘤內科學會(ESMO)建議，PET掃描應在標準分期研究或在常規方法產生可疑或不確定的結果時使用。NCCN更進一步指出，PET掃描可能有助於識別有淋巴結病變或轉移性的腫瘤。

研究目的

在過去十年間，PET掃描愈來愈多用於乳癌分期。PET掃描能夠顯示異常的代謝活動，因此在檢測腋下淋巴結和全身性轉移方面更為敏感。⁴然而，成本、輻射暴露和可能的假陽性結果可能令醫生在使用上有保留，特別是在如香港等沒有使用PET掃描指引的地方。因此，我們有必要確定PET掃描在乳癌分期中的角色。本研究旨在調查PET掃描的使用模式以及它在術前的乳癌分期中對診斷和治療的影響。我們還將嘗試建議在術前使用PET的指引。

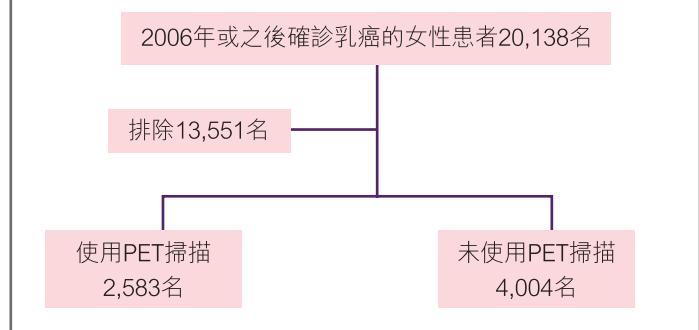
研究方法

我們從「香港乳癌資料庫」(HKBCR)擷取了在2006年或之後被確診乳癌的女性患者的記錄。香港乳癌資料庫由香港乳癌基金會於2007年創立，迄今已發展為本港最全面及最有代表性的乳癌資料庫及監察系統。香港乳癌基金會是本港首間專注乳健教育、患者支援、研究及倡議的非牟利慈善組織，致力減低乳癌在本地的威脅。

在20,138名患者中，排除了11,376名癌症分期不詳的患者；1,803名未接受任何輔助治療的患者；372名雙側乳癌患者後，本研究共包括6,587名患者。這些患者被進一步分為兩組：在術前評估中有使用或未使用PET掃描(圖1)。

我們比較術前進行和未進行PET掃描的患者的特徵，在特定組別中計算樣本量、百分比、敏感度和特異性，並分析PET掃描的準確性。

圖1：招募流程圖



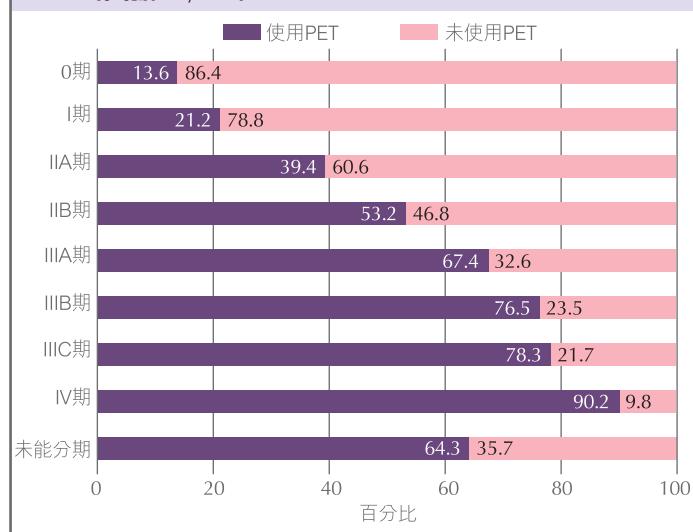
為了擬議在術前使用PET掃描的指引，我們向HKBCR編輯組成員發送了一份簡短的調查問卷。該小組由22名在乳癌診療方面具有豐富經驗和興趣的成員組成，包括外科醫生、腫瘤科醫生、病理學家、放射科醫生和科學家。該調查諮詢這些專家會否在不同的臨床情況下向患者推薦PET掃描。

結果和討論

A. PET掃描的使用模式

圖2顯示了在不同病理癌症期數下，在術前接受和沒有接受PET掃描患者的分佈。大多數患者患有較低期數的乳癌。其中PET掃描較常用於III期(71.4%)和IV期(90.2%)的患者，較少涉及早期癌症，例如0期(13.6%)和I期癌症(21.2%)。總體而言，PET掃描在患者中的平均使用率為40%。這反映了一種趨勢，即醫生較傾向在高期數的乳癌中使用PET掃描，因為PET掃描的敏感度與不同腫瘤特徵有關，尤其是腫瘤大小，這在確定乳癌分期方面起著重要作用。⁵這也符合主要國際指引的一般建議，即PET掃描在懷疑有淋巴結或轉移性疾病時可能更有用。

圖2：按癌症期數分析患者使用PET掃描的情況
(人數=6,587)

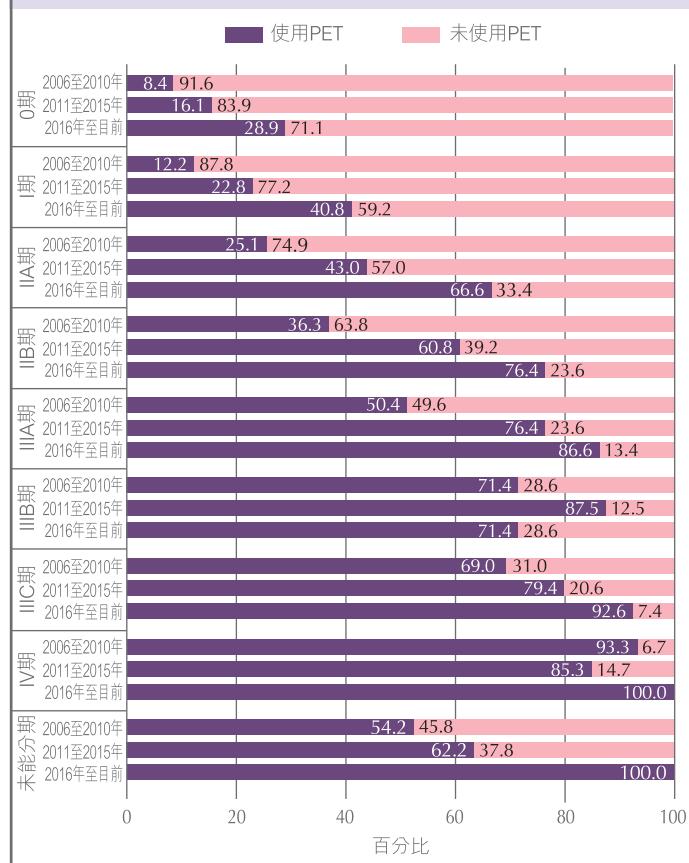


為了查考過去十多年的使用趨勢，我們將結果進一步按時間分為三個群組（圖3），發現PET掃描的總體使用率由2006至2010年的25.7%增加到2016年至目前的61.0%。與我們之前的研究結果一致，曾接受PET掃描多屬晚期乳癌患者，由T3約70%到T4的90%不等（T：腫瘤的大小與入侵程度），這數字在三個群組中亦有增加的趨勢。大約70%有淋巴結轉移的患者在術前進行了PET掃描。值得注意的是，術前使用PET掃描的低癌症期數患者的比例也在增加（見圖3）。

這一趨勢很大程度上反映了香港PET設施的供應增加。在過去的20年裡，越來越多的PET掃描設備在公營和私營醫療機構建立，所以要取得PET服務亦相對較易。

儘管如此，在診斷晚期乳癌中普遍使用PET掃描的做法與之前的研究一致。⁶其使用模式也與NCCN和ESMO的主要國際指引中的建議基本一致，當中建議PET成像可在標準分期研究或常規方法產生可疑或不確定的結果時；或懷疑有淋巴結或全身性轉移時使用。在使用或未使用PET掃描的患者的腫瘤特徵結果顯示，PET掃描會較多用於較大尺寸的腫瘤以及可能涉及淋巴結和轉移的腫瘤（見表1）。

圖3：按癌症期數分析在三個群組中患者使用PET掃描的情況(人數=6,587)



我們亦嘗試查考PET掃描在除了腫瘤大小和乳癌期數外，其他腫瘤特徵中的使用情況。以往有研究已經證明，乳腺管癌的FDG攝取顯著高於乳小葉癌，FDG攝取亦與Ki-67免疫染色評估的增殖活性相關。⁷然而，我們無法證明與其他預後標記的顯著相關性。從我們的數據來看，我們無法證明PET掃描在分子亞型——管腔(HR+ HER2-)、HER2陽性(HER2+)或三陰性(TNBC)之間的使用率有任何差異，儘管我們曾預計HER2+和TNBC亞型具有更高的敏感度。

表1：使用和沒有使用PET掃描的患者的腫瘤特徵

	使用PET掃描		沒有使用PET掃描	
	人數	%	人數	%
亞型				
管腔	1,582	37.6	2,631	62.4
HER2陽性	539	41.8	749	58.2
三陰性	286	44.6	355	55.4
資料不詳	122	46.6	140	53.4
臨床腫瘤大小(中位數)				
	2.30厘米		1.80厘米	
臨床淋巴結分期				
N0	228	15.9	1,206	84.1
N1	143	69.1	64	30.9
N2或以上	41	69.5	18	30.5
資料不詳	2,117	45.0	2,587	55.0
臨床遠端轉移				
M0	433	24.9	1,305	75.1
M1	20	95.2	1	4.8
資料不詳	2,076	44.7	2,569	55.3

B. 根據臨床和病理分期分類，使用PET掃描和沒有使用PET掃描患者的淋巴結病變

在一組記錄有手術前的臨床分期和手術後的病理分期的患者中，讓我們嘗試了解使用和未使用PET成像對於乳癌分期的影響。為了查考使用PET掃描進行臨床分期的敏感度和特異性，我們研究了兩組患者的臨床和病理淋巴結病變情況。雖然接受PET掃描的患者的敏感度(70.3%)遠高於沒有接受PET掃描的患者(30.4%)，但沒有接受PET掃描的患者的特異性在數值上略高(99.3%與PET組的91.3%)。如此高的敏感度表明PET掃描更有可能發現淋巴結和遠處轉移，從而為確定治療方案和患者康復提供更準確的乳癌分期。⁸值得注意的是，敏感度和特異性可能受多種因素影響例如乳房感染、脂肪壞死和哺乳情況。⁹

此外，如果術前診斷為陽性淋巴結轉移，術前採用PET掃描可避免不必要的前哨淋巴結切片檢查(SNB)。雖然淋巴結檢測的假陽性結果可能導致不必要的腋下淋巴切除手術(AD)，但陽性腋下PET掃描可能會提高SNB的準確性並降低假陰性SNB的風險。由於PET掃描可以更準確地審查轉移情況，故它可以降低進行不必要的SNB的機會。¹⁰雖然隨後的輔助治療將由最終的病理分期決定，但術前檢測淋巴結轉移，可讓外科醫生在手術中避免不必要的SNB。除了腋下淋巴結手術外，在原發性乳癌手術前確定區域淋巴結病變(即腋下和/或鎖骨上區域)也有助於決定(前置)輔助治療等方向。術後病理信息可以為某些乳癌亞型提供更真實的預後信息，從而影響術後的輔助治療。

關於PET掃描在不同分子亞型中臨床分期的敏感度和特異性(表1)，我們通過基於某些腫瘤亞型的分組來探索PET掃描的準確性、及其與腫瘤大小和分子亞型(表2)和腫瘤大小(表3)之間的關係。PET掃描總體上提高了敏感度，尤其是在HER2+或TNBC腫瘤中，但特異性略低。

表2：按分子亞型分析使用和未使用PET掃描的患者術前分期的敏感度和特異性

	敏感度 (%)		特異性 (%)	
	使用PET	沒有使用PET	使用PET	沒有使用PET
管腔	67.4	28.3	95.0	99.1
HER2陽性	74.1	37.5	92.9	99.4
三陰性	76.7	41.7	80.0	100.0

表3：不同分子亞型患者的臨床腫瘤大小

	真陽性 (中位數±標準差)		假陽性 (中位數±標準差)		假陰性 (中位數±標準差)		真陰性 (中位數±標準差)	
	使用 PET	沒有使用 PET	使用 PET	沒有使用 PET	使用 PET	沒有使用 PET	使用 PET	沒有使用 PET
管腔	2.50± 1.63	2.10± 0.94	3.35± 1.49	2.50± 6.20	2.00± 1.10	1.90± 0.84	2.10± 1.43	1.50± 0.96
HER2 陽性	2.63± 1.61	2.80± 1.52	3.50#	1.50#	2.50± 1.21	2.05± 0.87	2.50± 0.96	1.90± 1.02
三陰性	2.25± 2.95	1.95± 1.47	4.05± 1.90	—	3.00± 0.78	1.85± 0.45	1.70± 1.20	1.90± 0.77

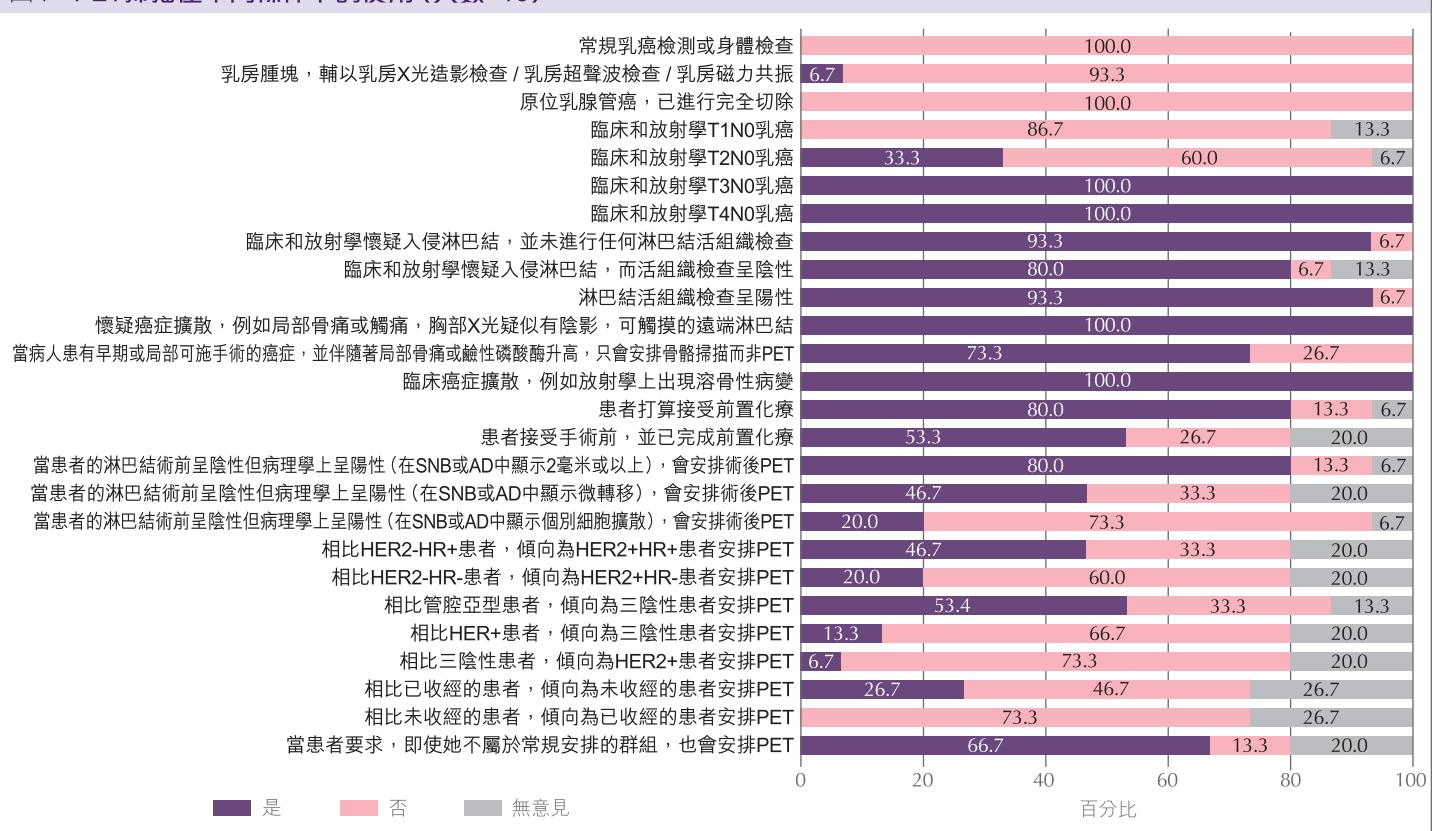
備註：#該組別中僅有一宗個案

表3顯示了使用和沒有使用PET掃描的臨床分期的真陽性(TP)、假陽性(FP)、假陰性(FN)和真陰性(TN)組的腫瘤大小。我們發現在PET組之間這些亞型的腫瘤大小相似，表明我們觀察到PET掃描在分子亞型的準確性與腫瘤大小無關。

C. HKBCR小組對使用PET掃描的建議

鑑於之前討論過關於PET掃描的使用模式，我們進行了一項簡短的調查，以進一步了解臨床上的實踐。該調查通過26個項目，就香港醫療機構使用PET掃描的情況進行了解。專家們被問及是

圖4：PET掃描在不同條件下的使用(人數=15)



否建議有乳房疾病的患者在不同條件下進行PET掃描，包括腫瘤分期、淋巴結狀態、分子亞型、徵狀和治療計劃。在22名成員中，我們共收到15份答覆。

圖4展示調查所顯示的PET掃描使用模式與資料庫的歷史數據分析所得的相似。PET掃描不被建議用於乳癌篩查或0-I期癌症上。當涉及淋巴結病變；檢測較大的腫瘤（即T3和T4乳癌）；和轉移性疾病時，PET掃描被強烈推薦使用。值得注意的是，如果患者要求進行PET掃描，即使PET掃描不慣常用於該組患者，大部分醫生亦樂意為他們安排（詳見圖5）。

圖5：臨床實踐簡短調查的總結

- A. 大部分回覆者不會使用PET作乳癌篩查和檢查臨床良性乳房病變
- B. 大部分回覆者不會使用PET為臨床或病理學期數0期和I期患者作初步評估
- C. 大部分回覆者傾向為腫瘤屬於T3或以上的患者安排PET
- D. 大部分回覆者傾向為懷疑或確定腋下淋巴結有轉移的患者安排PET，個別細胞擴散患者除外
- E. 大部分回覆者傾向為懷疑癌症擴散的患者安排PET
- F. 如患者出現個別骨骼症狀而沒有其他轉移跡象，同位素骨骼掃描是一個選擇
- G. 大部分回覆者傾向於前置化療前安排PET，很多回覆者會考慮在前置化療後但在手術前進行PET作為療效評估
- H. 分子亞型和患者的收經狀態似乎都不影響PET的使用
- I. 如患者希望使用PET作為癌症分期的一部分，大部分回覆者會尊重患者的選擇

根據這項簡短調查的結果，以及上述對資料庫數據反映的做法的分析，HKBCR小組提出了一些使用PET掃描的指引。鑑於PET有較高的輻射暴露和成本，以及乳房X光造影和超聲波檢查這優秀的替代方案，我們不建議將PET掃描用於乳房篩查，臨床良性或早期乳癌。然而，對於腫瘤較大、疑似或確診淋巴結轉移或轉移性疾病的晚期乳癌，應考慮進行PET掃描。在前置化療也推薦使用（詳見圖6）。

圖6：擬議針對使用PET的本地指引

- 1. 它不宜用於
 - a. 乳癌篩查
 - b. 檢查臨床良性乳房病變
 - c. T0及T1乳癌
- 2. 它可考慮用於
 - a. T3或以上乳癌
 - b. 懷疑或確定淋巴結陽性的癌症
 - c. 懹疑或確定癌症遠端擴散
 - d. 前置化療

研究限制

雖然HKBCR收集了關於香港乳癌最全面和最具代表性的數據，但目前研究只包括了小部分患者，而且並不是所有的參加者都有完整的乳癌分期信息資料。此外，進行PET掃描的原因以及它如何影響最終的臨床分期亦未有收集，因此結果可能容易出現偏差。但另一方面，基於時期的分析顯示出多年來一致的模

式，並且我們的數據與問卷調查中的實踐一致，我們相信我們的數據反映了臨床上真實的實踐。未來的研究有必要將PET掃描的結果與其他乳房掃描方式進行比較，包括乳房X光造影、超聲波檢查、MRI和活組織檢查。而亦應研究進行PET掃描對臨床分期的影響。

總結

PET是一種相對較新和具有高敏感度的技術，它可能發現淋巴結和遠處部位的隱匿性轉移。然而，它較昂貴，並且有輻射暴露，因此只有在有指徵時才應該被使用。我們的數據顯示，在過去15年間，術前分期的使用有增加的趨勢。它更常用於臨牀上較大或期數較高的腫瘤上。它似乎具有高敏感度和合理的特異性。然而，我們的數據沒有顯示其在不同分子亞型的使用有任何明顯差異。在本港專家組進行的關於PET使用的簡短調查表明，他們的做法與我們在資料庫的調查結果一致。HKBCR小組亦提出了關於在術前針對乳癌使用PET掃描的簡單指引。

參考資料 References

1. Buck A, Reske S. Cellular origin and molecular mechanisms of 18F-FDG uptake: Is there a contribution of the endothelium? *Journal of Nuclear Medicine*. 2004;45(3):461-463.
2. IAEA. Radiation protection of patients during PET/CT scanning. Updated 2017-07-27. <https://www.iaea.org/resources/rpop/health-professionals/nuclear-medicine/pet-ct/patients>
3. Huang B, Law MW-M, Khong P-L. Whole-body PET/CT scanning: Estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology*. 2009;251(1):166-174. doi:10.1148/radiol.2511081300
4. Yang S, Cho N, Moon W. The role of PET/CT for evaluating breast cancer. *Korean Journal of Radiology*. 2007;8(5):429-437. doi:10.3348/kjr.2007.8.5.429
5. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2006;98(3):267-274. doi:10.1007/s10549-006-9159-2
6. Avril N, Rosé C, Schelling M, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: Use and limitations. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(20):3495-3502. doi:10.1200/JCO.2000.18.20.3495
7. Buck A, Schirrmeister H, Kühn T, et al. FDG uptake in breast cancer: Correlation with biological and clinical prognostic parameters. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2002;29(10):1317-1323. doi:10.1007/s00259-002-0880-8
8. Riegger C, Hermann JN, Hecktor J, et al. Whole-body FDG PET/CT is more accurate than conventional imaging for staging primary breast cancer patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012;39(5):852-863. doi:10.1007/s00259-012-2077-0
9. Adejolu M, Huo L, Rohren E, Santiago L, Yang W. False-positive lesions mimicking breast cancer on FDG PET and PET/CT. *American Journal of Roentgenology*. 2012;198(3):W304-W314. doi:10.2214/AJR.11.7130
10. Kim J, Chang E, Kim S, et al. Selective sentinel node plus additional non-sentinel node biopsy based on an FDG-PET/CT scan in early breast cancer patients: Single institutional experience. *World Journal of Surgery*. 2009;33(5):943-949. doi:10.1007/s00268-009-9955-z

鳴謝

謹此向審閱和編輯本公告的張淑儀醫生、邱振中醫生、李沛基醫生和熊維嘉醫生，以及香港乳癌資料庫督導委員會成員致謝。

引用本文任何部分時，請註明出處為香港乳癌資料庫。

引用時請註明：

香港乳癌資料庫第十二期簡報：正電子掃描（PET掃描）在術前乳癌分期的實踐與應用，香港乳癌基金會2021年9月出版。

網上查閱：https://www.hkbcf.org/zh/our_research/main/424/
訂閱或取消訂閱：hkbcf@hkbcf.org

香港乳癌基金會有限公司

地址：香港北角木星街9號永昇中心22樓
電話：(852) 2525 6033 傳真：(852) 2525 6233