

# 应用影像学方法评价乳腺癌新辅助化疗疗效

郭慧敏 赵晋华

**【摘要】**新辅助化疗治疗乳腺癌已经成为一种趋势,针对新辅助化疗的一系列研究正在开展。早期评价乳腺癌治疗疗效能避免对新辅助化疗无效者的过度治疗,支持有效者继续治疗。多种影像学评价方法相继应用于新辅助化疗的疗效评价。

**【关键词】**乳腺肿瘤;体层摄影术, X线计算机;超声检查;磁共振成像;体层摄影术,发射型计算机

## Imaging evaluation of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy

GUO Hui-min, ZHAO Jin-hua

(Department of Nuclear Medicine, the First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China)

**【Abstract】** Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer has become a trend. A series of studies for it has been carrying out. Patients receiving ineffective treatment could be switched to alternative therapies and responding patients could receive more aggressive chemotherapy. Imaging modalities were of use in detecting the efficacy of neoadjuvant therapy. In this paper, a brief overview about imaging methods be performed.

**【Key words】** Breast neoplasms; Tomography, X-ray computed; Ultrasonography; Magnetic resonance imaging; Tomography, emission-computed

乳腺癌新辅助化疗是指对乳腺癌患者实施局部治疗前进行的全身性、系统性的细胞毒性药物治疗。有文献称其为术前化疗、首次化疗或诱导化疗。新辅助化疗的意义在于:①降低肿瘤细胞的活性,缩小肿瘤体积,有利于肿瘤切除及减少术中瘤细胞的医源性播散;②肿瘤血供未被手术或放疗干扰,药物易于渗入;③有利于观察化疗效果,为术后化疗筛选方案<sup>[1]</sup>。新辅助化疗具有降低分期、利于选择合适手术时机、争取保乳治疗等优势,所以及早评估治疗疗效至关重要。

## 1 治疗反应评估

目前,对乳腺癌治疗疗效的评估主要有临床和病理学两种评估标准。临床上主要依靠触诊和影像学方法测量肿瘤的体积变化,不能够早期监测治疗反应;病理学是评估化疗疗效的金标准,能够根据肿瘤组织细胞结构和侵袭性变化准确评估治疗效果,但作为一种有创性检查,一些特殊部位的肿瘤只能在新辅助化疗结束、手术后进行,而不能被用

来及时调整治疗方案。

大约 20%的乳腺癌患者能够通过新辅助化疗实现病理学意义上的完全反应,所以在治疗期间应用有效的方法监测治疗反应很有意义。由于缺乏组织标本,最常把肿瘤体积的变化作为治疗有效的替代疗效指标。实体瘤反应评估标准(RECIST)将靶病灶的最大长径的总和与基线状态比较,完全反应是指所有靶病灶全部消失,部分反应是指所有靶病灶的最大长径总和减少 30%以上,恶化是指观察期间与最小值相比,最大长径的总和增加 20%,而既不能满足部分反应又不能满足恶化的病变则定义为无变化<sup>[2]</sup>。

## 2 解剖学评价方法

### 2.1 乳腺钼靶检查

在诸多检查方法中,乳腺钼靶检查仍是惟一的乳腺癌普查方法,是发现早期乳腺癌,尤其是发现临床上不明显乳腺癌的最简便有效的首选方法。乳腺钼靶检查通过观察肿瘤体积大小和结节性浑浊、微钙化、结构扭曲和密度不对称等变化来评估治疗反应。国外的一项研究对 15 例局部进展乳腺癌患者用新辅助化疗 2 或 4 疗程后行乳腺钼靶显像,该

研究入选的患者治疗前乳腺钼靶显像都只有一种病变,肿瘤直径 $\geq 2$  cm,组织病理全为侵袭性癌,结果:新辅助化疗后出现体积缩小、病变类型增多<sup>[1]</sup>。限制乳腺钼靶检查用于治疗疗效评估的主要原因有:①高腺体密度会影响他对病灶范围作出正确的判断;②微钙化灶的持续存在,易被误认为恶性病灶;③很难识别出肿瘤的多发病灶与肿瘤的多中心性<sup>[1]</sup>。因此,不建议用乳腺钼靶检查来评价肿瘤的治疗。

## 2.2 超声

超声通过观察乳腺癌新辅助化疗后二维超声声像图及血流频谱的变化和腋窝淋巴结受累程度,评估新辅助化疗疗效。血管增生是肿瘤发生的共同特性,血管密度能反映肿瘤的临床行为,故病灶内血流信号的减少或消失,对疗效判断及预后具有重要参考意义,化疗后肿瘤原发灶面积明显缩小,血流丰富程度降低或消失,血流最大流速、阻力指数降低。Huber等<sup>[14]</sup>研究显示,术前计算机辅助半定量彩色多普勒与术后病理评估乳腺癌反应的一致性极佳( $K=0.870$ )。乳腺癌患者中,腋窝阳性淋巴结的数目与预后高度相关,Kuerer等<sup>[15]</sup>证实,在治疗前腋窝淋巴结阳性、经新辅助化疗后淋巴结阴性者的5年无病生存率为87%,明显高于治疗后淋巴结仍阳性者(51%)。以上研究表明,超声不仅能够引导病灶的定位穿刺活检,而且可以通过观察新辅助化疗前后原发灶及腋窝淋巴结的体积、形态、边界、内部回声及血流情况的变化,对化疗后保乳手术的施行亦有重要指导意义,但其精确度不够高,临床应用受到限制。

## 2.3 MRI

近年来,带高分辨率及彩图的MRI已成为评价乳腺癌新辅助化疗的一种新工具。它在检查乳腺浸润性肿瘤时具有很高的敏感性,有报道认为其灵敏度达94%~98%。已有较多学者对动态增强在新辅助化疗中的评价作用做了许多有益的探索<sup>[6]</sup>。对患者进行动态对比增强MRI,2程化疗后肿瘤体积缩小65%以上、早期强化率降低,提示有病理反应<sup>[7]</sup>。表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值与细胞密度成呈相关,升高提示肿瘤对治疗有效,测量其值可作为判断疗效的手段。磁共振弥散加权显像(diffusion-weighted imaging, DWI)通过检测组织中水分子的扩散来观察分析组织结构

及内部特征,可准确分辨病灶边界。国内一项研究发现,ADC值和DWI信号强度在反应组和进展组间的统计学差异均无显著性意义,但反应组治疗后ADC值升高,进展组则降低<sup>[8]</sup>。功能性MRI可以提供肿瘤的生理及生化代谢信息,有望在新辅助化疗治疗早期评价疗效,协助临床制定有效的治疗方案。汪晓红等<sup>[9]</sup>同时探讨了<sup>1</sup>H-磁共振波谱、DWI和首次通过灌注显像早期监测乳腺癌新辅助化疗疗效的价值,发现DWI探查乳腺癌疗效的准确率为89.5%;<sup>1</sup>H-磁共振波谱为89.5%;19例患者中11例行首次通过灌注显像追踪随访,显示病变的灵敏度较高,为90.9%,但受扫描范围及图像空间分辨率较差的制约,尚不能单独应用于乳腺疾病诊断和治疗监测。Pickles等<sup>[10]</sup>研究发现,在治疗前和治疗早期,有反应者的MRI动力学参数转移常数、速度常数显著减低,而无反应者的胞外空间值明显增高。但其空间分辨率相对较差,解剖图像质量远不如增强扫描,故难以显示小病灶。张晓鹏等<sup>[11]</sup>对45例乳腺癌患者行动态对比增强MRI,评价新辅助化疗后残存乳腺癌的病理学反应,表明动态对比增强MRI检出残存浸润癌的灵敏度高,但特异度不足,仅为42.8%,假阳性率较高,能力尚不明确。Rieber等<sup>[12]</sup>研究认为,增强MRI对化疗后残存病变存在明显的低估,诊断价值有限。Warren等<sup>[13]</sup>在新辅助化疗后MRI表现与病理结果的对照研究中发现,残存肿瘤的体积与病理反应没有明显相关性。另外一项研究也得出同样的结果,Rajan等<sup>[14]</sup>对化疗后乳腺癌的病理组织学研究发现,肿瘤范围是否缩小并不能完全代表肿瘤的病理反应性,乳腺癌化疗后肿瘤细胞密度的减少与体积的变化相结合才是真实反映肿瘤萎缩情况的方法。MRI是当前被认为能查出乳腺癌的多发病灶与肿瘤多中心性表现的一种很有价值的检查手段<sup>[15]</sup>,MRI的优越性在于能确定恶性病灶及可能存在的远处病灶的确切范围,进而决定是实施乳房根治术还是保乳治疗。

众所周知,肿瘤代谢改变早于体积改变,主要基于测量肿瘤体积改变来评估治疗反应的传统显像方式不能在肿瘤早期代谢改变时准确评估化疗疗效,而且对乳腺癌最常见的骨骼和肝脏转移灶的变化也很难评估。核医学显像可以在不影响人体内环境平衡的生理条件下研究和早期诊断肿瘤的生物

改变,用于检测肿瘤代谢、低氧组织、血流灌注、受体、细胞增殖等,具有敏感性高、分辨率好等特点。

### 3 核医学评价方法

#### 3.1 SPECT

##### 3.1.1 $^{99m}\text{Tc}$ -甲氧基异丁基异腈( $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI)显像

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI是乳腺肿瘤阳性显像剂,乳腺肿瘤对 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI的早期摄取不仅与肿瘤的新生血管数、肿瘤细胞的线粒体活力有关,还取决于肿瘤的恶性程度和肿瘤内的癌细胞密度,可反映乳腺肿瘤细胞活性和增殖程度。国内的一项研究报告,有治疗反应组与无反应组之间比较,目测法发现新辅助化疗有效率分别为75%和9%, $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI显像评价化疗疗效的灵敏度、特异度和准确性分别为84%、80%和83%,其灵敏性、准确度均明显高于临床触诊<sup>[16]</sup>。Dunnwald等<sup>[17]</sup>对62例晚期乳腺癌患者在新辅助化疗前和化疗后2个月分别行 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI显像,并对化疗时间大于3个月者另加一次显像,发现有治疗反应者在显像剂注入10 min内显示摄取,可能与肿瘤血流有关;研究结果显示,最后一次显像示 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI高摄取者无病生存期和总生存期都明显较低。这些研究表明, $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI显像可以用于预测治疗反应和评估患者的生存期,但还需要进一步的临床研究证实。

##### 3.1.2 $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin显像

$^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin是一类亲脂性化合物,它的摄取机制尚未完全清楚,普遍认为其吸收机制与 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI相似,摄取量取决于血流和细胞的代谢状态,因为随着细胞代谢活性增加和新生血管的增多,其摄取量也相应的增加。由多药耐药基因编码的P-糖蛋白能影响 $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin这类阳离子显像剂或亲脂性化合物的积聚,可能是P-糖蛋白和多药耐药相关蛋白的酶作用底物。多药耐药相关蛋白的表达可能使某些亲脂性化疗药物在肿瘤细胞内的含量持续下降而失去对肿瘤细胞的杀伤作用,使细胞产生耐药性,导致化疗失败,使其他类似的多种化疗药物在临床上的应用受到影响,所以说耐药性肿瘤细胞中 $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin的摄取是低的。目前的研究正在于探索 $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin摄取量和清除指数在评价化疗反应领域的应用。Takeuchi等<sup>[18]</sup>研究发现,对化疗有反应者 $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin的摄

取量显著高于无反应者,其中13例摄取较高的患者中有10例化疗效果相当好,而12例摄取低的患者中有11例几乎没有显著的化疗效果; $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin对乳腺癌化疗效果的总预测率达84%,但在监测乳腺黏液癌时易出现假阴性。由于受到病例数的限制,其对化疗效果和预后预测的实际价值还不是很明确。

#### 3.2 PET

##### 3.2.1 $^{15}\text{O}$ -water灌注显像

通过观察肿瘤局部糖代谢率的高低和化疗前后血流的改变,能判断肿瘤是否对化疗耐药和患者的预后。Dunnwald等<sup>[19]</sup>对乳腺癌进行 $^{15}\text{O}$ -water PET灌注显像,并且与通过 $^{18}\text{F}$ -氟脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose,  $^{18}\text{F}$ -FDG)显像下的葡萄糖代谢相比较:31例患者在新辅助化疗前行 $^{15}\text{O}$ -water灌注显像和 $^{18}\text{F}$ -FDG PET,肿瘤部位高血流灌注和高葡萄糖代谢者对治疗反应明显较差。另外一项研究的重大发现是,治疗2个月后肿瘤血流灌注不减低患者的无病存活率和总存活率较低。这项研究主要的发现是血流灌注变化与结果的相关性,甚至比代谢变化与结果的相关性更有意义,同时也提供了代谢与血流的相关关系<sup>[20]</sup>。根据肿瘤血流灌注变化推测治疗反应是当前研究的热点之一,但如何定义肿瘤血流灌注变化的阈值来准确判断治疗反应,还需要进一步的研究来验证。

##### 3.2.2 $^{18}\text{F}$ -氟胸苷( $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine, $^{18}\text{F}$ -FLT)显像

肿瘤细胞增殖显像的变化是监测治疗反应的新方法。 $^{18}\text{F}$ -FLT PET主要反映核酸代谢,它被细胞摄取并由胸腺嘧啶酶磷酸化而滞留在细胞内,参与DNA合成,是应用最广泛的肿瘤增殖细胞示踪剂。Smyczek-Gargya等<sup>[21]</sup>最早报道了 $^{18}\text{F}$ -FLT PET对乳腺癌的诊断价值: $^{18}\text{F}$ -FLT在原发性乳腺癌和转移性乳腺癌患者中的摄取水平显著增高,但远比 $^{18}\text{F}$ -FDG低。在较大的原发性肿瘤和腋窝淋巴结转移部位, $^{18}\text{F}$ -FLT摄取显著增高<sup>[22]</sup>。Pio等<sup>[23]</sup>对8例患者在治疗前行2次 $^{18}\text{F}$ -FLT PET,9处肿瘤病灶两次显像均提示 $^{18}\text{F}$ -FLT摄取,而且具有很高的重复测量性,绝大部分患者在示踪剂注入10 min内 $^{18}\text{F}$ -FLT摄取即达到最大值;6例在化疗1周后出现显著 $^{18}\text{F}$ -FLT摄取减低,后来出现部分或完全临床反应;原发性和转移性乳腺癌在1疗程后 $^{18}\text{F}$ -FLT摄取改变与总反应高度相关,据此可以得出,

第1疗程后2周用 $^{18}\text{F}$ -FLT PET评估乳腺癌患者化疗的远期疗效有很大的价值,但 $^{18}\text{F}$ -FLT PET在监测乳腺癌治疗反应的应用价值还需要大样本临床试验验证。 $^{18}\text{F}$ -FLT应用的潜在价值是能够早期鉴别治疗反应,特别是在评估新生物靶向治疗中。

### 3.2.3 $^{18}\text{F}$ -FDG

绝大多数恶性肿瘤细胞具有高代谢特点,葡萄糖为组织细胞能量的主要来源之一,恶性肿瘤细胞的异常增殖需要对葡萄糖的过度利用。 $^{18}\text{F}$ -FDG是葡萄糖的类似物,能反映体内葡萄糖利用状况,是临床最常用的显像剂。恶性肿瘤细胞中的葡萄糖转运mRNA表达增高,导致葡萄糖转运蛋白增加。因此,肿瘤细胞内可积聚大量 $^{18}\text{F}$ -FDG,经PET可显示肿瘤的部位、形态、体积、数量及肿瘤内的放射性分布。使用 $^{18}\text{F}$ -FDG PET来评估治疗反应的原理是基于肿瘤部位葡萄糖利用的早期变化, $^{18}\text{F}$ -FDG摄取变化和治疗效果密切相关<sup>[24-25]</sup>。Wahl等<sup>[24]</sup>报道了11例术前联合使用细胞毒性药物和激素治疗的晚期乳腺癌患者肿瘤部位 $^{18}\text{F}$ -FDG代谢变化:化疗后,8例 $^{18}\text{F}$ -FDG摄取减低的患者达到部分或完全反应,3例 $^{18}\text{F}$ -FDG摄取没有显著降低者无反应。最近研究表明,完全反应者在1或2程化疗后 $^{18}\text{F}$ -FDG标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)比无反应者降低得更明显<sup>[26-28]</sup>。以1程化疗后SUV较基线水平降低大于55%为标准,可正确鉴别出22例患者中所有反应者,其中1程化疗后的准确率是88%,2程化疗后是91%<sup>[26]</sup>。对64例乳腺癌患者分别于1程、2程、3程化疗后行 $^{18}\text{F}$ -FDG PET,结果表明:根据肿瘤部位摄取 $^{18}\text{F}$ -FDG的相对变化监测治疗反应优于肿瘤体积变化,若SUV降低40%表明有病理反应,则1程化疗后的准确率是77%,2程化疗后的准确度是87%<sup>[28]</sup>。上述研究表明,病理反应与1程或2程化疗后 $^{18}\text{F}$ -FDG摄取水平正相关,但没有界定区分反应者和不反应者的理想SUV。

上述研究对如何制定治疗有反应的代谢率尚无统一标准,在这些PET相关研究中应用的病理反应标准差别很大,反应率从16.3%到55.6%<sup>[26-28]</sup>。关于PET的最佳时机,也就是应该在1程、2程还是3程新辅助化疗后行PET也没有统一的标准。用于评估治疗反应和反映肿瘤代谢相对变化的SUV也各不相同。所以,目前将上述研究应用于

临床尚有一定的困难。

有研究发现,治疗前 $^{18}\text{F}$ -FDG PET示低肿瘤代谢活性的患者不会实现病理反应。一些小样本研究证实,若化疗前肿瘤部位 $^{18}\text{F}$ -FDG低摄取,则此处的 $^{18}\text{F}$ -FDG摄取变化不易监测<sup>[27-29]</sup>。

虽然 $^{18}\text{F}$ -FDG PET评估新辅助化疗疗效的临床资料有限,但与传统显像方式相比,PET在显示全身代谢方面有很大的优势。随着PET-CT的显像能力不断提高,越来越倾向于使用这种显像设备。临床证据不断显示, $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT是乳腺癌和其他类型肿瘤评估治疗反应的最准确方式,能同时提供CT显示的解剖信息和PET呈现的代谢活性。

## 4 总结与展望

PET用于评估新辅助化疗有以下几个优点:首先,治疗前显像能鉴别出代谢低的肿瘤患者,而这些患者更适于手术治疗或内分泌治疗;其次,PET代谢显像能较好的为患者进行理想分层,1程化疗后PET反应较差者能够尽早改变治疗方案或改为其他治疗,完全或部分临床反应的患者将继续治疗。但也存在一些问题:如何更加恰当地选择 $^{18}\text{F}$ -FDG PET的频率,尚需大量病例的多中心试验进一步系统研究;很难界定化疗方案临床意义上的反应,治疗反应评估标准也不统一;监测治疗反应的 $^{18}\text{F}$ -FDG SUV也不统一,如何定义患者改变治疗方案的转折点和第1程化疗后SUV下降程度来支持继续治疗,尚需临床进一步的研究;另外,关于PET监测内分泌治疗和生物靶向治疗的研究有待深入开展。核医学显像可以早期评价乳腺癌新辅助化疗的疗效,对乳腺癌个性化化疗、减少无效患者的不必要化疗而争取手术时间很有意义。集解剖、代谢显像功能于一身的PET-CT已经成为乳腺癌新辅助治疗反应评估的新方向。

## 参 考 文 献

- [1] 左文述,徐忠法,刘奇.现代乳腺肿瘤学.2版.济南:山东科学技术出版社,2006:425.
- [2] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 205-216.
- [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(8): 1371-1379.
- [ 4 ] Huber S, Medl M, Helbich T, et al. Locally advanced breast carcinoma: computer assisted semiquantitative analysis of color Doppler ultrasonography in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemotherapy (work in progress). *J Ultrasound Med*, 2000, 19(9): 601-607.
- [ 5 ] Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg*, 1998, 176(6): 502-509.
- [ 6 ] Londero V, Bazzocchi M, Ded 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(8): 1371-1379.
- [ 7 ] Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, et al. Invasive ductal breast carcinoma response to neoadjuvant chemotherapy: noninvasive monitoring with functional MR Imaging pilot Study. *Radiology*, 2003, 228(1): 63-69.
- [ 8 ] 顾雅佳,冯晓源,邱龙华,等. DWI对局部进展期乳腺癌新辅助化疗疗效评价的初步研究. *放射学实践*, 2007, 22(12): 1249-1255.
- [ 9 ] 汪晓红,彭卫军,沈坤炜,等. fMRI监测乳腺癌新辅助化疗疗效的应用. *放射学实践*, 2007, 22(11): 1135-1138.
- [ 10 ] Pickles MD, Lowry M, Manton DJ, et al. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 91(1): 1-10.
- [ 11 ] 张晓鹏,李洁,孙应实,等. 动态增强磁共振成像对乳腺癌新辅助化疗后病理反应性的术前评价. *中国医学科学院学报*, 2008, 30(1): 98-103.
- [ 12 ] Rieber A, Zeitler H, Rosenthal H, et al. MRI in breast cancer: influence of chemotherapy on sensitivity. *Br J Radiol*, 1997, 70(833): 452-458.
- [ 13 ] Warren RM, Bobrow LG, Earl HM, et al. Can breast MRI help in the management of women with breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy?. *Br J Cancer*, 2004, 90(7): 1349-1360.
- [ 14 ] Rajan R, Poniecka A, Smith TL, et al. Change in tumor cellularity of breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy as a variable in the pathologic assessment of response. *Cancer*, 2004, 100(7): 1365-1373.
- [ 15 ] Martincich L, Montemurro F, De Rosa G, et al. Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 83(1): 67-76.
- [ 16 ] 朱汇庆,林祥通,陈忠清,等. 乳腺肿瘤摄取  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI与预后因子的关系. *中华核医学杂志*, 2002, 22(1): 19-21.
- [ 17 ] Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, et al. Residual tumor uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma predicts survival. *Cancer*, 2005, 103(4): 680-688.
- [ 18 ] Takeuchi N, Fukumoto M, Nishioka A, et al. Scintigraphic prediction of response to chemotherapy in patients with breast cancer: Technetium 99m-tetrofosmin and thallium-201 dual single photon emission computed tomography. *Int J Oncol*, 2002, 20(1): 53-58.
- [ 19 ] Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, et al. Tumor metabolism and blood flow changes by positron emission tomography: relation to survival in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26(27): 4449-4457.
- [ 20 ] Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. Changes in blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Nucl Med*, 2003, 44(11): 1806-1814.
- [ 21 ] Smyczek-Gargya B, Fersis N, Dittmann H, et al. PET with [ $^{18}\text{F}$ ] fluorothymidine for imaging of primary breast cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(5): 720-724.
- [ 22 ] Been LB, Elsinga PH, de Vries J, et al. Positron emission tomography in patients with breast cancer using [ $^{18}\text{F}$ -3'-deoxy-3'-fluoro-L-thymidine ( $^{18}\text{F}$ -FLT)-a pilot study. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32(1): 39-43.
- [ 23 ] Pio BS, Park CK, Pietras R, et al. Usefulness of 3'-[F-18]fluoro-3'-deoxythymidine with positron emission tomography in predicting breast cancer response to therapy. *Mol Imaging Biol*, 2006, 8(1): 36-42.
- [ 24 ] Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, et al. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol*, 1993, 11(11): 2101-2111.
- [ 25 ] Weber WA. Positron emission tomography as an imaging biomarker. *J Clin Oncol*, 2006, 24(20): 3282-3292.
- [ 26 ] Schelling M, Avril N, Nahrig J, et al. Positron emission tomography using [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2000, 18(8): 1689-1695.
- [ 27 ] Rousseau C, Devillers A, Sagan C, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*, 2006, 24(34): 5366-5372.
- [ 28 ] McDermott GM, Welch A, Staff RT, et al. Monitoring primary breast cancer throughout chemotherapy using FDG-PET. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 102(1): 75-84.
- [ 29 ] Doot RK, Dunnwald LK, Schubert EK, et al. Dynamic and static approaches to quantifying  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake for measuring cancer response to therapy, including the effect of granulocyte CSF. *J Nucl Med*, 2007, 48(6): 920-925.