

- SPECT. *Respiration*, 2006, 73(5): 634-641.
- 9 Kahn D, Menda Y, Kernstine K, et al. The utility of ^{99m}Tc-depreotide compared with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and surgical staging in patients with suspected non-small cell lung cancer. *Chest*, 2004, 125 (2): 494-501.
 - 10 Van Den Bossche B, Van Belle S, De Winter F, et al. Early prediction of endocrine therapy effect in advanced breast cancer patients using ^{99m}Tc-depreotide scintigraphy. *J Nucl Med*, 2006, 47 (1): 6-13.
 - 11 Burgasser G, Hurlt I, Hauff W, et al. Orbital scintigraphy with the somatostatin receptor tracer ^{99m}Tc-P829 in patients with Graves' disease. *J Nucl Med*, 2003, 44(10): 1547-1555.
 - 12 Cholewinski W, Kowalczyk JR, Stefaniak B, et al. Diagnosis and staging of children's lymphoma using the technetium-labelled somatostatin analogue, ^{99m}Tc-depreotide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(6): 820-824.
 - 13 Valsamaki P, Gotzamani-Psarrakou A, Tsiouris S, et al. Tc-99m depreotide imaging of I-131-negative recurrent metastatic papillary thyroid carcinoma. *Int J Cancer*, 2006, 119(4): 968-970.
 - 14 Blankenberg FG, Mari C, Strauss HW. Development of radiocontrast agents for vascular imaging: progress to date. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2002, 2(6): 357-365.

(收稿日期: 2006-11-20)

乳腺癌的雌激素受体显像

孟召伟 董峰 谭建

【摘要】 雌激素对乳腺癌的作用是通过与雌激素受体(ER)的结合来实现的, 已发现 ER 有两个亚型。¹⁸F-16 α -氟雌二醇(¹⁸F-FES)核素受体显像可显示出乳腺癌病灶有生物活性的 ER, 若乳腺癌原发灶或转移灶对 ¹⁸F-FES 标准化摄取值(SUV)高, 则内分泌治疗的有效预测值升高; 若在他莫西芬治疗前和治疗后 7~10 d 分别行 ¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET 和 ¹⁸F-FES PET 双核素显像, 对于有效组治疗后 ¹⁸F-FES PET 的 SUV 下降, ¹⁸F-FDG PET 的 SUV 升高。

【关键词】 乳腺肿瘤; 受体, 雌激素; 雌二醇; 氟脱氧葡萄糖 F18

【中图分类号】 R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)03-0157-03

Estrogen receptor imaging in breast cancer

MENG Zhao-wei, DONG Feng, TAN Jian

(Department of Nuclear Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

【Abstract】 Estrogen plays an important role in breast cancer by binding with estrogen receptor (ER). There are two ER subtypes (α and β). ¹⁸F-16 α -¹⁸F-fluoroestradiol (¹⁸F-FES) imaging can detect biologically active ER in breast cancer. This nuclear imaging technique can show the effectiveness of antiestrogen treatment and has deep implications on prognosis of breast cancer. Quantitative ¹⁸F-FES uptake and antiestrogen treatment response are significantly associated; baseline ¹⁸F-FES imaging demonstrated that tumors in the patients who responded to tamoxifen had a higher mean standard uptake value for ¹⁸F-FES than the nonresponders. After tamoxifen treatment, the mean tumor ¹⁸F-fluoroestradiol uptake decreased consistently with binding of tamoxifen and its bioactive metabolites to ERs. While in the metabolic flare responders, the tumor ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake increased 7 to 10 days after tamoxifen treatment.

【Key words】 Breast neoplasms; Receptors, estrogen; Estradiol; Fluorodeoxyglucose F18

乳腺癌是女性最常见的肿瘤, 全世界每年约有 135 万妇女发病, 40~50 万患者死于该肿瘤。雌激素雌二醇在乳腺癌发生、进展中起到重要的作用, 很多大规模临床观察发现绝经后雌二醇的替代治疗

会增加乳腺癌的发生率^[1,2]。雌二醇是通过与雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 结合而发挥作用的, 乳腺癌患者 ER 若呈阳性, 则可行内分泌治疗 (如他莫西芬)。评价乳腺癌对内分泌治疗以及化、放疗等反应程度对患者的预后具有重要意义。常规免疫组化病理活检存在着一定的局限性, 其反映的是所取病

灶部位 ER 的免疫活性,并不一定能表现出该部位 ER 的生物学活性,更不能完全代表全身其他病灶 ER 的生物学活性。 ^{18}F -氟雌二醇(^{18}F -fluoroestradiol, ^{18}F -FES) PET 却可以无创伤、灵敏、准确地对原发灶和转移灶同时进行显像,反映的是病灶有功能的 ER (即 ER 的生物活性),同时 ^{18}F -FES PET 还可以对受体水平的进行定量分析。因此,该方法对内分泌治疗等有重要的指导意义。

1 ER 的分型和在乳腺癌中的表达

20 世纪 60 年代, Jensen 和 Jacobsen 提出了 ER 概念。已发现 ER 有两种亚型: $\text{ER}\alpha$ 和 $\text{ER}\beta$, 在对不同种系和组织的 $\text{ER}\beta$ 研究中还发现了很多变异体^[9]。

在乳腺癌的癌变发展过程中, $\text{ER}\alpha$ 与 $\text{ER}\beta$ 的表达比例会发生改变。Bardin 等^[10]研究显示,在 mRNA 和蛋白质水平上, $\text{ER}\beta$ 阳性细胞在正常乳腺组织中的比例 > 增殖型良性乳腺肿瘤 > 非典型增生型良性乳腺肿瘤 > 原位癌。此外,对卵巢癌、前列腺癌、结肠癌的研究也有同样的发现,即 $\text{ER}\beta$ 在上述几种肿瘤中表达降低, $\text{ER}\alpha$ mRNA/ $\text{ER}\beta$ 的 mRNA 比值升高。

2 乳腺癌 ER 的核医学显像

肿瘤核医学显像最常用的示踪剂是 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG), 其反映的是病灶葡萄糖代谢情况,可用于乳腺癌分期、判断病灶恶性程度以及治疗效果的评价。目前,对乳腺癌靶向性和个体化的治疗对影像学提出了更高的要求,如治疗靶位的定量、探查治疗抵抗因子是否存在、测量对治疗的反应程度等。

乳腺癌组织 ER 的测量:对于原发灶比较适合取病理做组织学检查;对于疾病晚期多发的转移灶,则需要选择受体水平的核素显像。核素受体显像可以对受体表达以及病灶代谢水平等进行评价,能更灵敏和准确地体现出治疗后的反应程度^[9]。目前报道最多、最成熟的方法是针对 ER 的核素显像。

2.1 ^{18}F -FES 受体显像

雌二醇通过与 ER 结合而发挥作用,而 ^{18}F -FES 是雌二醇的环戊烷多氢菲结构 D 环 16 位的氢被 ^{18}F 所替代而形成,是雌二醇的类似物,具有与雌二醇相当的生物活性(见图 1)。

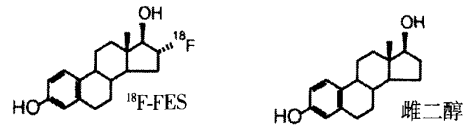


图 1 ^{18}F -FES 和 17β 雌二醇的分子结构

Kiesewetter 在 1984 年最早合成 ^{18}F -FES, Mintun 于 1988 年将其用于乳腺癌受体显像,随后许多临床报道肯定了受体显像剂 ^{18}F -FES 的临床意义。

已有研究发现,若乳腺癌原发灶或转移灶对 ^{18}F -FES 摄取很高,则预示内分泌治疗会有效。Linden 等^[6]对 47 例接受他莫西芬治疗的乳腺癌患者根据 ^{18}F -FES PET 的标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)进行分组,32 例患者 SUV 大于 1.5,其中 11 例患者使用他莫西芬治疗有效,治疗有效预测值为 34%(11/32);15 例 SUV 小于 1.5,他莫西芬治疗均无效;若没有进行 ^{18}F -FES PET 的 SUV 分组,则治疗有效预测值仅为 23%(11/47)。

Mankoff 等^[7]在一篇关于 ^{18}F -FES 剂量学的报道中显示,肝脏接受的吸收剂量为 0.13mGy/MBq,胆囊和膀胱分别为 0.10 mGy/MBq 和 0.05 mGy/MBq,这些数据表明,临床所用示踪剂 ^{18}F -FES 的剂量对患者的辐射损伤很小,没有明显毒副作用。因此,该显像方法可以在乳腺癌治疗前后以及随访时进行,通过对整个病程的 ER 状态的追踪,达到指导个体化治疗和评价预后的目的。

2.2 乳腺癌的 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FES 双核素显像

雌激素拮抗剂会特异性地与 ER 结合,与治疗前 ^{18}F -FES PET 比较,用雌激素拮抗剂治疗后的再次显像会发现乳腺癌原发灶或转移灶对 ^{18}F -FES 的摄取显著下降, SUV 降低。对此, ^{18}F -FES 与 ^{18}F -FDG 的双核素 PET 联合应用具有更为显著的临床意义。

Mortimer 等^[8]对 40 例 ER 阳性的乳腺癌患者在使用他莫西芬治疗前和治疗后 7~10 d 分别行 ^{18}F -FDG PET 和 ^{18}F -FES PET 检查。对于显效组(21 例),治疗后 ^{18}F -FDG PET 的 SUV 升高(治疗后比治疗前升高 1.3 ± 1.4 , SUV 变化率为 $28.4\pm 23.3\%$),是因为早期他莫西芬有轻度雌激素样作用促进代谢(出现代谢反跳); ^{18}F -FES PET 的 SUV 下降(治疗后比治疗前下降 2.5 ± 1.8 , SUV 变化率为 $-54.8\pm 14.2\%$),是因为他莫西芬占据在 ER 上,使 ^{18}F -FES 与 ER 结合减少。对于他莫

西芬治疗无效组(19例),治疗后 ^{18}F -FDG PET的SUV没有升高,反而下降,治疗后比治疗前下降 3.2 ± 11.6 ,SUV变化率为 $(-10.2\pm 16.2)\%$,与他莫西芬治疗有效组相比有显著差异; ^{18}F -FES PET的SUV有轻度下降,治疗后比治疗前下降 0.5 ± 0.6 ,SUV变化率为 $(-19.4\pm 17.3)\%$,与他莫西芬治疗有效组相比有显著差异。他莫西芬治疗无效组的这些显著差异正说明这些患者缺少有功能的ER,因此,他莫西芬这类药物没有明显的治疗效果, ^{18}F -FDG和 ^{18}F -FES双核素显像可以做出明确的判断。

此外,代谢反跳(尤其是有骨转移的患者)在临床可表现为疼痛症状一过性加重,血清肿瘤标志物、碱性磷酸酶、血钙等一过性升高。亚临床代谢反跳更常见,但由于没有明显症状,临床上不易判断,而应用正电子双核素显像却能很灵敏地将其探测出来。研究表明,显效组预后较好,总有效率可达75%~90%,基础 ^{18}F -FES的SUV高于2.0者治疗有效的阳性和阴性预测值分别为79%和88%,治疗后 ^{18}F -FDG的SUV升高10%以上者治疗有效的阳性和阴性预测值分别为91%和94%。

2.3 与乳腺癌ER显像相关的研究

^{18}F -FES核素显像反映出有生物学活性的ER受体是其主要特点和优势,但当今分子生物学已明确ER有不同亚型,若能鉴别其各自所具有的有独特作用,则对临床的意义更大,这其中首要的难点是示踪剂的开发。Yoo等^[9]合成了 ^{18}F 标记的ER β 选择性配体2,3-bis(4-hydroxyphenyl)pentanenitrile,将其命名为 ^{18}F -FEDPN,并成功地完成了动物实验;此外,还有针对ER α 核素显像示踪剂研制的报道^[10],但这些研究距离进入临床应用还需要时间。

3 结语

目前,在临床实践中可将病理免疫组织化学检查与治疗前后 ^{18}F -FES核素显像结合起来,对乳腺癌进行个体化的综合评价。另外,通过其他角度反映ER功能的核素显像也有了新的进展,Aliaga等^[11]建立了ER阳性的乳腺癌动物模型,并对鼠的不同乳腺癌细胞株进行筛选,依照 ^{18}F -FES PET和病灶

切除后测定放射性计数的方法对ER进行定量分析,结果发现MC7-L1和MC4-C2乳腺癌细胞株源的荷瘤鼠模型比较理想,应用该模型可以研究乳腺癌对不同药物治疗的反应情况和疗效。

参 考 文 献

- Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2003, 362(9382): 419-427.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogens plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. *J Am Med Assoc*, 2003, 289(24): 3243-3253.
- Weihua Z, Andersson S, Cheng G, et al. Update on estrogen signaling. *FEBS Letters*, 2003, 546(1): 17-24.
- Bardin A, Boulle N, Lazennec G, et al. Loss of ER β expression as a common step in estrogen-dependent tumor progression. *Endocr Relat Cancer*, 2004, 11(3): 537-551.
- Eubank WB, Mankoff DA. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med*, 2005, 35(2): 84-99.
- Linden HM, Stekhova SA, Link JM, et al. Quantitative fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2793-2799.
- Mankoff DA, Peterson LM, Tewson TJ, et al. [^{18}F]-fluoroestradiol radiation dosimetry in human PET studies. *J Nucl Med*, 2001, 42(4): 679-684.
- Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Metabolic flare: Indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 2001, 19(11): 2797-2803.
- Yoo J, Dence CS, Sharp TL, et al. Synthesis of an estrogen receptor beta-selective radioligand: 5-[^{18}F]-fluoro-(2R,3S)-2,3-bis(4-hydroxyphenyl)pentanenitrile and comparison of in vivo distribution with 16 α -[^{18}F]-fluoro-17 β -estradiol. *J Med Chem*, 2005, 48(20): 6366-6378.
- Vijaykumar D, Al-Qahtani MH, Welch MJ, et al. Synthesis and biological evaluation of a fluorine-18 labeled estrogen receptor-alpha selective ligand: [^{18}F] propyl pyrazole triol. *Nucl Med Biol*, 2003, 30(4): 397-404.
- Aliaga A, Rousseau JA, Ouellette R, et al. Breast cancer models to study the expression of estrogen receptors with small animal PET imaging. *Nucl Med Biol*, 2004, 31(6): 761-770.

(收稿日期: 2006-09-28)