

乳腺癌分子显像研究进展

胡鸿 唐刚华 聂大红

【摘要】 随着我国女性乳腺癌发病率和病死率的上升,乳腺癌的早期诊断及其疗效评估显得非常重要。常规影像学检查,包括乳腺X射线摄影、超声、CT、MRI等,在乳腺癌的诊断和疗效监测方面发挥了非常重要的作用,但也表现出较大的局限性。分子影像学技术,特别是磁共振分子显像和PET分子显像,在乳腺癌的早期诊断和治疗指导方面发挥了独特的作用,可大幅度提高影像学诊断的准确率。笔者就目前乳腺癌磁共振分子影像学 and PET分子影像学诊断的新进展进行综述。

【关键词】 乳腺肿瘤;磁共振成像;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X线计算机

Progress on molecular imaging of breast cancer Hu Hong*, Tang Ganghua, Nie Dahong.
*Department of Radiology, People's Hospital of Dongan County in Hunan Province, Dongan 425900, China

Corresponding author: Nie Dahong, Email: niedahong@126.com

【Abstract】 As the incidence and the mortality rate of female breast cancer in our country is increasing in recent years, early diagnosis and therapeutic assessment of breast cancer are particularly important. Conventional imaging examinations including mammography, ultrasound, CT, and MRI, etc. have an important role in the early diagnosis and treatment evaluating of breast cancer management, however, they possess some limitations. Molecular imaging techniques, especially magnetic resonance molecular imaging and PET molecular imaging, enables the depiction of tumor morphology, as well as the assessment of functional and metabolic processes involved in cancer development at different levels, which can significantly improve imaging diagnosis accuracy. This review summarise the potential role and new progress of magnetic resonance molecular imaging and PET molecular imaging of emerging functional and metabolic processes as well as hormone receptors and growth factor receptors for diagnosis, predicting and monitoring treatment response in breast cancer patients.

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

乳腺癌是起源于乳腺上皮组织的恶性肿瘤。美国癌症协会最新数据显示,乳腺癌发病率占女性恶性肿瘤的第一位^[1]。乳腺癌患者的5年生存率与肿瘤分期和进展有着直接的关系,早期乳腺癌患者的5年生存率约为98.3%,中期乳腺癌患者约为83.5%,伴有远处转移者则仅为23.3%^[2]。我国女性乳腺癌的发病率及病死率也呈逐年上升趋势,居女

性癌症死因的第六位^[3]。术前对乳腺癌进行精确的影像学分期和评估,是乳腺癌微创手术及综合治疗科学决策的重要前提之一。目前,乳腺癌的影像学筛查主要依赖于钼靶检查和超声检查^[2,4],但其所提供的信息有限。CT功能显像、MRI和核医学影像的快速发展,特别是近年来乳腺癌的磁共振分子影像学 and 核医学分子影像学诊断有了突破性的发展,为乳腺癌的诊断和疗效评估提供了不可缺少的重要临床资料。本文就目前乳腺癌磁共振分子影像学 and PET分子影像学诊断的新进展进行综述。

1 磁共振分子显像

常规MRI对检出病变的灵敏度较高,但其属

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.019

基金项目:国家自然科学基金(81371584);广州市科技计划对外合作项目(2011J5200025);广东省科技计划项目(2013B021800264)

作者单位:425900,湖南省东安县人民医院放射科(胡鸿);510080 广州,中山大学附属第一医院核医学科(唐刚华),放疗科(聂大红)

通信作者:聂大红(Email: niedahong@126.com)

于结构解剖影像学技术, 特异度与 X 射线和超声并无明显差别。磁共振分子影像技术主要包括动态增强 MRI (dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)、弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI)^[5]、磁共振波谱成像 (magnetic resonance spectroscopic imaging, MRSI) 和多参数 MRI^[6], 这些技术可进一步提高乳腺癌诊断的准确率。间接磁共振淋巴成像是无创检测乳腺癌淋巴转移新的分子影像学方法, 但其仍处于实验阶段^[3]。²³Na-MRI、³¹P-MRSI 和超极化 MRI 也是很有前景的分子影像学技术, 但目前在乳腺癌显像方面的研究报道较少^[6]。

1.1 DCE-MRI

DCE-MRI 反映的是组织毛细血管水平的血流灌注情况, 是最常用的磁共振灌注成像方法, 对评估乳腺病变非常有价值。DCE-MRI 对于内生性乳腺癌诊断的总体灵敏度约为 94%~99%, 特异度则相对较低, 约为 37%~86%^[5], 是目前最成熟、最重要的乳腺 MRI 检查方法。扫描序列可选择三维容积超快速多期动态序列或三维快速扰相梯度回波序列等, 后处理技术可进行病灶和正常组织强化率的定量分析、绘制时间-信号强度曲线、数字减影及最大强度投影等。

DCE-MRI 能够通过测量组织血管的灌注参数改变来反映肿瘤新生血管的多少及微血管表面通透性的高低。应用早期强化率、时间-信号强化曲线及形态学特征等指标可对乳腺良恶性病变进行综合评价及鉴别; 灌注参数可用于预测及评价肿瘤预后; DCE-MRI 还可对组织器官灌注进行定量分析, 但由于很难获取精确的动脉输入函数等原因, 其定量的精确性还有待提高, 故临床应用较局限^[5]。高分辨、高磁场和超高磁场 DCE-MRI 的应用, 可进一步提高 DCE-MRI 的灵敏度和特异度^[6]。Pinker 等^[7]用双侧高分辨高磁场 (7 T) DCE-MRI 对乳腺癌患者进行显像, 其灵敏度、特异度和准确率分别为 100%、90% 和 96.6%。

DCE-MRI 的临床应用价值已得到多方验证, 但仍存在一些问题。例如: 对微小病灶及钙化不敏感; 良恶性肿瘤间有时较难鉴别; 月经周期变化可造成假阳性结果; 在早期乳腺癌诊断以及良恶性淋巴结区分方面, 其准确率及特异度有待提高。

1.2 DWI

DWI 是目前唯一能够观察活体水分子微观扩

散运动的功能影像学技术, 其信号强度取决于扩散能力, 通常通过对被测量组织的表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 值进行量化分析, 推测病变的性质^[2-3, 6]。ADC 值越大, 表明水分子的扩散运动越强。DWI 是一种非侵袭性的成像手段, 对组织的细微结构有很高的灵敏度, 并且能够在细胞水平上进行显像^[8]。

作为形态学测量的一种补充, DWI 可提高 MRI 的特异度, DWI 辅助 MRI 诊断乳腺癌的总体特异度 >90%, 有助于肿块良恶性的鉴别^[2]。乳腺癌多为细胞增殖较快的实性肿块, 水在细胞外空间的扩散明显受限, 因此 DWI 常表现为病变区信号值的增加及 ADC 值的降低。DWI 对于检出乳腺癌局部病灶或转移是灵敏的, 但其对病变形态的显示能力较差^[3]。不同的扩散敏感因子 (b 值) 可影响 ADC 值的测定。研究表明, 乳腺癌 ADC 值与病理类型、组织分级相关^[9]。不同类型的乳腺癌因病理基础不同, 其 ADC 值变化存在一定差异。b 值对于恶性肿瘤的 ADC 值有较大的指导意义, 通过排除低 b 值, ADC 值表现为双指数, 这就说明微灌注对于扩散信号有影响^[2]。DWI 在新辅助化疗早期通过观察 ADC 值的变化, 可预测及评估乳腺癌治疗的疗效^[3]。在新型靶向治疗早期术后评估方面, DWI 起到了越来越重要的作用, 弥补了早期诊断的不足。DWI 也可用于肿瘤受体和肿瘤分级标志物的无创伤性显像^[6]。虽然 ADC 值测量有助于乳腺病变良恶性和部分病理类型乳腺癌的鉴别诊断, 但良恶性乳腺病变的 ADC 值范围有重叠。

1.3 MRSI

MRSI 是基于磁共振现象和化学位移原理的一种无创性功能成像技术, 是目前唯一能够定量监测活体组织内化学物质的分子影像学方法^[3-4]。现国内外 MRSI 多采用单体素技术, 因其较多体素技术获得的谱线质量及稳定性更加可靠, 准确的空间定位技术是 MRSI 成功的重要前提。氢质子磁共振波谱分析 (proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS) 是目前应用最方便、最广泛、最常用的乳腺 MRSI 技术, 该技术可检测到胆碱、肌酸、乳酸等代谢物质, 根据不同代谢产物波峰的不同鉴别乳腺肿瘤的良恶性, 灵敏度达 66%, 特异度达 92%^[4]。

¹H-MRS 检测乳腺癌的主要依据是瘤体内检测到明显的胆碱复合物, 对不含高浓度胆碱的癌, 其

检测灵敏度受到限制。乳腺癌细胞中磷酸胆碱含量的增加主要是由于胆碱激酶活性以及磷脂酶 C 活性增加所介导的细胞膜磷酸卵磷脂分解代谢增加所致。乳腺癌 MRSI 在化学位移为 3.2 处可检测到明显的胆碱峰, 绝大多数正常乳腺实质 MRSI 在化学位移为 3.2 处无胆碱峰, 少数正常乳腺实质(尤其是泌乳期乳腺)可在化学位移为 3.2 处探测到胆碱峰。¹H-MRS 可用于乳腺癌的诊断, 评价、预测新辅助化疗疗效^[3]。Baltzer 和 Dietzel^[10]采用 ¹H-MRSI 对乳腺癌良恶性的鉴别诊断进行了评估, 其灵敏度和特异度分别为 73% 和 88%。¹H-MRSI 对乳腺癌诊断的特异度较高, 但对早期乳腺癌和小乳腺癌检测的灵敏度较低。¹H-MRSI 与 DCE-MRI 结合可进一步提高乳腺癌良恶性鉴别诊断的准确率^[6]。

1.4 多参数 MRI

DCE-MRI 与其他功能 MRI 参数结合可提高疾病诊断准确率。DCE-MRI、DWI 和 ¹H-MRSI 的结合被定义为多参数 MRI^[6,11]。DCE-MRI 可提供血管生成和血管完整性的信息, DWI 可评估细胞密度和扩散能力, 而 ¹H-MRSI 可为有关细胞膜翻转和代谢物浓度检测提供资料。乳腺多参数 MRI 可同时无创伤性地获得多种影像标志物, 在乳腺癌诊断、分级和治疗应答评估方面具有巨大潜力^[6]。

为解决 DCE-MRI 和 DWI 独特资料结合的题目, Pinker 等^[12]研制了 ADC 阈值适应指定乳腺影像报告和数据系统分类阅读计划, 与 DCE-MRI 相比, 乳腺影像报告和数据系统阅读计划不会提高乳腺癌检测的灵敏度, 但可显著提高特异度。另有研究者采用 DCE-MRI、DWI 和 ¹H-MRSI 结合的多参数 MRI 对乳腺癌显像得到了类似的结果, 多参数 MRI 优于 DCE-MRI, 可提高诊断的特异度和准确率^[6]。

2 PET 分子显像

乳腺癌单光子 γ 显像主要包括 ^{99m}Tc^m-sestamibi 显像和乳腺癌特异性 γ 显像。前者对于微小乳腺癌的灵敏度和分辨率较低^[6]; 后者可显著提高灵敏度, 分辨率也大有改善, 但仍会出现一定的假阳性结果^[13]。PET 的应用可进一步提高乳腺癌诊断的灵敏度、特异度、分辨率和准确率。乳腺癌 PET 显像主要包括代谢 PET 显像、多参数 PET 显像和特

异示踪剂 PET 显像。

2.1 代谢 PET 显像

乳腺癌代谢 PET 显像主要包括 ¹⁸F-FDG PET (或 PET/CT)、正电子发射乳腺显像(positron emission mammography, PEM)和 ¹⁸F-氟代脱氧-L-胸腺嘧啶脱氧核苷(¹⁸F-fluorodeoxy-L-thymidine, ¹⁸F-FLT) PET^[14]。FDG 是一种应用最广、最常用的肿瘤葡萄糖代谢显像剂。¹⁸F-FDG PET 是一种采用葡萄糖类似物 FDG 对恶性肿瘤进行葡萄糖代谢显像的先进分子影像学技术, 但其具有低的空间分辨率和有限的解剖定位性能的缺陷。¹⁸F-FDG PET/CT 是一种利用同机 PET/CT 双模式扫描仪对恶性肿瘤进行双模式显像的分子影像学技术, 既可反映肿瘤葡萄糖代谢, 也可反映病变组织的解剖形态结构, 能显著提高 PET 诊断的灵敏度和准确率。¹⁸F-FDG PET/CT 可显示乳腺癌, 区分生理性和病理性 FDG 浓聚, 对于局部转移性或复发性乳腺癌的诊断和分期, 以及评估局部转移性和复发性乳腺癌治疗效果具有非常重要的价值, 在评价腋窝淋巴结及远处转移、监测化疗反应和估计预后等方面也起到了重要作用^[6,14]。¹⁸F-FDG PET/CT 鉴别诊断乳腺癌的灵敏度和特异度分别为 88% 和 80%。但是, 并不推荐将 ¹⁸F-FDG PET/CT 用于已知或可疑性原发性乳腺癌的局部分级^[6], 其在检测乳腺癌小病灶中的价值也有限。为了克服 ¹⁸F-FDG PET/CT 的局限性, 比 PET 分辨率更高的专一性 PEM 技术研制成功^[6,13], 并初步用于乳腺癌 ¹⁸F-FDG PEM 的诊断和分级, 其灵敏度和特异度分别可达 91% 和 86%^[6]。最近, 研究者比较研究了乳腺癌 ¹⁸F-FDG PET(或 PET/CT)和 ¹⁸F-FDG PEM, 其结果表明, ¹⁸F-FDG PEM 具有更高的灵敏度, 并可探测小于 1 cm 的乳腺癌病灶^[6,13]。但由于 ¹⁸F-FDG 为非特异性代谢显像剂, 某些良性肿块和炎症也有摄取, 因而 ¹⁸F-FDG PEM 的灵敏度和特异度也有待进一步改善。

¹⁸F-FLT 是一种涉及反映胸腺嘧啶激酶活性、肿瘤细胞增殖和 DNA 合成的核酸代谢显像剂, ¹⁸F-FLT PET 在荷乳腺癌治疗动物模型和抗肿瘤治疗患者显像方面显示了较大价值。经化疗后的乳腺癌患者 PET 显像表明, ¹⁸F-FLT PET 的灵敏度和特异度分别为 85% 和 80%^[14]。

此外, 氨基酸代谢和胆碱代谢 PET 也可用于乳腺癌显像, 但其临床报道较少^[15]。

2.2 多参数 PET 显像

多参数 PET-MRI 为最常见的多参数 PET 显像。近几年来, 乳腺多参数 MRI 和 PET 显像已发展成为可提供形态和功能资料的有前景的影像学技术, 但多参数 PET-MRI 用于乳腺癌显像的临床报道并不多。最近, 研究者用 DCE-MRI、DWI、¹H-MRSI 和 ¹⁸F-FDG PET 对乳腺癌多参数 PET/MRI 进行了实用性评估, 结果表明当结合数组 MRI 和 PET 资料时, 可提高多参数 PET/MRI 鉴别区分良恶性乳腺癌的性能, 此外, 也可减少不必要的乳腺癌活检次数^[6,11]。

2.3 特异显像剂 PET 显像

用于乳腺癌的特异显像剂 PET 显像主要包括: 细胞凋亡显像、乏氧显像、激素受体显像和生长因子受体显像。

2.3.1 细胞凋亡显像

靶向磷脂酰丝氨酸的 SPECT 显像剂 ⁹⁹Tc^m-Annexin V 已用于乳腺癌显像, 显示了较好的临床应用前景^[11]。目前, 也有数种细胞凋亡 PET 显像剂已用于临床研究, 在抗肿瘤治疗监测方面具有较好的应用前景^[6], 但尚未发现乳腺癌患者细胞凋亡 PET 显像的临床报道。

2.3.2 乏氧显像

¹⁸F-甲氧甲基硝基咪唑乙醇(¹⁸F-fluoromisonidazole, ¹⁸F-MISO)是一种最常用的肿瘤乏氧 PET 显像剂, 已用于多种恶性肿瘤诊断和抗肿瘤治疗疗效监测, 在抗乳腺癌治疗疗效评估方面显示了较好的临床价值^[6,11]。经内分泌治疗的雌激素受体阳性乳腺癌 ¹⁸F-MISO PET 显像表明, 阳性乳腺癌 ¹⁸F-MISO 摄取与临床结果具有较好的正相关性, ¹⁸F-MISO PET 可望成为乳腺癌治疗疗效监测的有效方法^[17]。

2.3.3 激素受体显像

乳腺癌激素受体显像包括雌激素受体(oestrogen receptor, ER)显像、雄激素受体(androgen receptor, AR)显像和孕酮受体显像, 其中最常用的为 ER 显像^[14]。约 70%的乳腺癌 ER 过度表达, ER 是内分泌治疗的一种靶点。¹⁶α-[¹⁸F]-氟-¹⁷β-雌二醇(¹⁶α-[¹⁸F]-fluoro-¹⁷β-estradiol, ¹⁸F-FES)是一种常用的靶向 ER 的 PET 显像剂, 研究表明乳腺癌 ¹⁸F-FES PET 显像的灵敏度和特异度可达 84%和 98%^[18]。另有研究表明, ¹⁸F-FES PET 探测乳腺癌病灶的灵敏度和特异度分别为 85%和 75%, 原发性乳腺癌

病灶大小与 ¹⁸F-FES 摄取高度相关, ¹⁸F-FES PET 非常有助于预测和鉴别转移性乳腺癌^[19]。AR 是前列腺癌的主要靶点, 70%乳腺癌患者也具有 AR 表达, 因而 AR 也被认为是乳腺癌治疗的潜在靶点。¹⁸F-氟代二氢睾酮是常用的 AR PET 显像剂, 已用于转移性前列腺癌患者显像, 大多数转移性病灶出现氟代二氢睾酮高摄取。但是, 至今尚无乳腺癌患者 ¹⁸F-氟代二氢睾酮 PET 的研究报道^[14]。孕酮受体虽不是乳腺癌抗内分泌治疗的直接靶标, 却是抗雌激素治疗应答的预测指标。²¹-¹⁸F-氟-¹⁶α, ¹⁷β-[[[(R)-1''-α-咪喃基亚甲基]二氧基]-19-去甲孕甾-4-烯-3, 20-二酮是至今报道最好的靶向孕酮受体的特异性 PET 显像剂^[14], 在原发性乳腺癌患者 PET 显像方面显示了较好的应用前景, 但在乳腺癌治疗监测方面尚无文献报道。

2.3.4 生长因子受体显像

人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)基因增殖导致 20%~25%的原发性乳腺癌出现 HER2 蛋白的过度表达。HER2 蛋白是具有酪氨酸激酶活性的细胞表面受体 HER 家族成员, 涉及控制细胞生长和增殖的信号传递, 是抗乳腺癌治疗的重要靶标^[14]。抗 HER2 单抗 trastuzumab 特异性靶向 HER2 在细胞外的结合位点, 通过放射性标记的 trastuzumab 已用于 SPECT 和 PET 显像。具有 HER2 表达的转移性乳腺癌患者 SPECT 显像表明, 乳腺癌可特异性摄取 ¹¹¹In-trastuzumab。转移性乳腺癌患者 ⁸⁹Zr-trastuzumab PET 显像表明, ⁸⁹Zr-trastuzumab 可用于转移性乳腺癌的检测, 也可用于抗乳腺癌治疗的评估^[20-21]。⁶⁴Cu-DOTA-trastuzumab(其中, DOTA 为 1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸)PET 显像表明, ⁶⁴Cu-DOTA-trastuzumab 也可用于转移性乳腺癌的检测, 但尚无两者直接比较的研究报道^[22]。另外, ⁶⁸Ga-trastuzumab 的临床前研究也有文献报道^[23]。

3 小结

乳腺癌已居我国女性癌症发病的首位, 其病死率的上升、年轻患者的增加使得乳腺疾病筛查的必要性和重要性日趋增加。乳腺钼靶及超声作为良好的初筛手段, 适用于不同年龄段人群及不同类型腺体。但乳腺钼靶摄影对致密型腺体内的病变诊断不灵敏, 超声对微小钙化及小病灶容易漏诊。MRI、

代谢 PET 或 PET/CT、多参数 PET 显像虽对肿瘤的早期发现、远处转移及临床分期具有独特的优越性,但缺乏特异性。特异显像剂 PET 显像在乳腺癌诊断和治疗评估方面发挥了独特的作用,肿瘤微环境如血管内皮生长因子、转化生长因子 β 和 pH 显像^[24]是很有前景的分子影像学技术,但它们也各具优缺点^[6,13]。¹⁸F-FES 在所有特异显像剂 PET 显像中最有应用前景,但随着临床研究的深入,也显示出一定的缺陷^[25]。研究新型特异性乳腺癌 PET 显像剂和其他分子影像学新方法迫在眉睫。

参 考 文 献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. *Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 11-30.
- [2] 陈武飞, 刘海泉, 滑炎卿. 乳腺癌影像学诊断研究进展[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(11): 123-125.
- [3] 刘芳, 唐光才. 乳腺癌影像诊断的研究现状[J]. *国际医学放射学杂志*, 2013, 36(6): 533-537.
- [4] 李丽艳, 周顺科, 孙划. 乳腺癌影像学诊断新进展[J]. *中国临床研究*, 2013, 26(7): 724-725.
- [5] Thomassin-Naggara I, De Bazelaire C, Chopier J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the breast: advantages and pitfalls[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(3): 435-443.
- [6] Magometschnigg HF, Helbich T, Brader P, et al. Molecular imaging for the characterization of breast tumors[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2014, 14(6): 711-722.
- [7] Pinker K, Bogner W, Baltzer P, et al. Clinical application of bilateral high temporal and spatial resolution dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast at 7 T[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(4): 913-920.
- [8] Bains LJ, Zweifel M, Thoeny HC. Therapy response with diffusion MRI: an update[J]. *Cancer Imaging*, 2012, 12(2): 395-402.
- [9] 邓丹琼, 涂蓉, 尤小光, 等. 磁共振扩散加权成像 ADC 值与乳腺癌病理组织分级的相关性研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2013, 32(10): 1428-1431.
- [10] Baltzer PA, Dietzel M. Breast lesions: diagnosis by using proton MR spectroscopy at 1.5 and 3.0 T—systematic review and meta-analysis[J]. *Radiology*, 2013, 267(3): 735-746.
- [11] Pinker K, Helbich TH, Magometschnigg H, et al. Molekulare Brustbildgebung. Ein Update[J]. *Radiologe*, 2014, 54(3): 241-253.
- [12] Pinker K, Bickel H, Helbich TH, et al. Combined contrast-enhanced magnetic resonance and diffusion-weighted imaging reading adapted to the “Breast Imaging Reporting and Data System” for multiparametric 3-T imaging of breast lesions[J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(7): 1791-1802.
- [13] Fowler AM. A molecular approach to breast imaging[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(2): 177-180.
- [14] Bensch F, Kruchten M, Lamberts L, et al. Molecular imaging for monitoring treatment response in breast cancer patients[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 717(1-3): 2-11.
- [15] Kenny LM, Al-Nahhas A, Aboagye EO. Novel PET biomarkers for breast cancer imaging[J]. *Nucl Med Commun*, 2011, 32(5): 333-335.
- [16] 黄婷婷, 王红亮, 唐刚华. 细胞凋亡小分子 PET 显像剂的研究进展[J]. *同位素*, 2011, 24(4): 240-245.
- [17] Cheng J, Lei L, Xu J, et al. ¹⁸F-fluoromisonidazole PET/CT: a potential tool for predicting primary endocrine therapy resistance in breast cancer[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(3): 333-340.
- [18] van Kruchten M, de Vries EG, Brown M, et al. PET imaging of oestrogen receptors in patients with breast cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(11): e465-e475.
- [19] Gemignani ML, Patil S, Seshan VE, et al. Feasibility and predictability of perioperative PET and estrogen receptor ligand in patients with invasive breast cancer[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(10): 1697-1702.
- [20] Gaykema SB, Brouwers AH, Hovenga S, et al. Zirconium-89-trastuzumab positron emission tomography as a tool to solve a clinical dilemma in a patient with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(6): e74-e75.
- [21] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19): 1783-1791.
- [22] Tamura K, Kurihara H, Yonemori K, et al. ⁶⁴Cu-DOTA-trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(11): 1869-1875.
- [23] Smith-Jones PM, Solit DB, Akhurst T, et al. Imaging the pharmacodynamics of HER2 degradation in response to Hsp90 inhibitors[J]. *Nat Biotechnol*, 2004, 22(6): 701-706.
- [24] 胡鸿, 唐刚华, 胡孔珍. 肿瘤酸性 pH 分子显像研究进展[J]. *同位素*, 2014, 27(3): 179-187.
- [25] 董佳佳, 章斌. 多种影像学方法评价乳腺癌新辅助化疗疗效的价值比较[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2014, 38(6): 427-432.

(收稿日期: 2014-10-28)