

· 专家述评 ·



杨志，北京大学肿瘤医院及北京大学未来技术学院研究员、博士研究生导师。现任北京大学肿瘤医院核医学科主任，国家原子能机构核技术（放射性药物研发与临床转化中心）主任，国家药品监督管理局放射性药品研究与评价重点实验室主任，中国核学会常务理事及副秘书长，北京市核医学质量控制和改进中心主任。《Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals》亚洲地区副主编，《Europa Journal of Nuclear Medicine and Molecular》编委，《肿瘤影像学》副主编，《中华核医学与分子影像杂志》副总编。主要从事肿瘤放射性药物的研发、评价及临床转化研究，新型多模态分子探针研发及肿瘤靶向药物诊疗工作等。迄今为止在SCI收录期刊上发表研究论文200余篇，获得国家发明专利19项。

靶向核素探针指导乳腺癌临床诊疗研究进展

裴一飞^{1, 2}，白静雯¹，朱华²，杨志²

1. 福建省乳腺癌精准诊治重点实验室，厦门大学医学院，福建 厦门 361111；
2. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科，消化系肿瘤整合防治全国重点实验室，国家药品监督管理局放射性药物研究与评价重点实验室，恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室，北京 100142

[摘要] 乳腺癌作为异质性很高的恶性肿瘤，以正电子发射断层成像（positron emission tomography, PET）和单光子发射计算机断层成像（single-photon emission computed tomography, SPECT）为基础的分子功能成像能为乳腺癌的精准诊断提供重要依据。临床最常用的显像剂¹⁸F-FDG对于乳腺癌的显像存在一定局限性，因此对于新型核素探针的研发如火如荼，包括原位肿瘤成像和远处转移病灶的成像。本文综述了放射性标记探针在乳腺癌诊断和治疗中的最新进展，重点关注靶向肿瘤细胞表面特异性靶点和新近发现的肿瘤微环境靶点，并分类描述了其在临床应用中的实际效果。

[关键词] 乳腺癌；核医学；正电子发射断层成像；单光子发射计算机断层成像

中图分类号：R737.9；R445.6 文献标志码：A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2024.04.001

Progress of targeted nuclide probes in guiding clinical diagnosis and treatment of breast cancer PEI Yifei^{1, 2}, BAI Jingwen¹, ZHU Hua², YANG Zhi² (1. Fujian Key Laboratory of Precision Diagnosis and Treatment in Breast Cancer, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361111, Fujian Province, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Peking University Cancer Hospital & Institute, State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Radiopharmaceuticals (National Medical Products Administration), Beijing Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Beijing 100142, China)

Correspondence to: YANG Zhi E-mail: pekyz@163.com

[Abstract] Breast cancer is a highly heterogeneous malignancy, and molecular functional imaging techniques such as positron emission tomography (PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT) play a critical role in its accurate diagnosis. While imaging provides a crucial foundation for precise breast cancer diagnosis, the most used imaging agent, ¹⁸F-FDG, presents certain limitations in this context. Consequently, there has been an increased focus on the research and development of novel

基金项目：首都卫生发展科研专项（2022-2Z-2154，2022-2Z-2155）

通信作者：杨志 E-mail: pekyz@163.com

radiolabeled probes for both *in situ* imaging of primary tumors and the detection of distant metastases. This paper reviewed the recent advancements in radiolabeled probes for breast cancer diagnosis and treatment, with an emphasis on novel targets that exploit specific surface markers on tumor cells and elements of the tumor microenvironment and categorized their practical applications in clinical settings.

[**Key words**] Breast cancer; Nuclear medicine; Positron emission tomography; Single photon emission computed tomography

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤和仅次于肺癌的第二大死亡原因, 严重威胁女性健康。早期发现肿瘤, 精准分级分期, 及时评估药物疗效, 监测复发转移有利于降低肿瘤死亡率。分子影像技术如正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET) /计算机断层成像 (computed tomography, CT), 能够在活体状态下精准揭示组织、细胞及亚细胞层面的特定分子动态变化, 为肿瘤生物学行为的定性和定量研究提供科学的方法, 对肿瘤早期精准诊断及精准

定位具有重要价值。但是目前临床最常用的显像剂 ^{18}F -FDG在乳腺癌诊断方面存在一定的局限性^[1]: ^{18}F -FDG是通过肿瘤细胞的糖代谢来反映细胞增殖情况, 部分乳腺癌类型具有低增殖活性, 或发现早期肿瘤体积较小, 导致其对 ^{18}F -FDG摄取较低^[2-4]。另外也有多项研究^[5-6]表明, ^{18}F -FDG检测腋窝淋巴结转移的灵敏度和特异度较低。近年来, 科学家持续致力于研发能够直接针对肿瘤特异性靶点的核素成像技术, 旨在提高乳腺癌等疾病的诊断精度 (图1)。

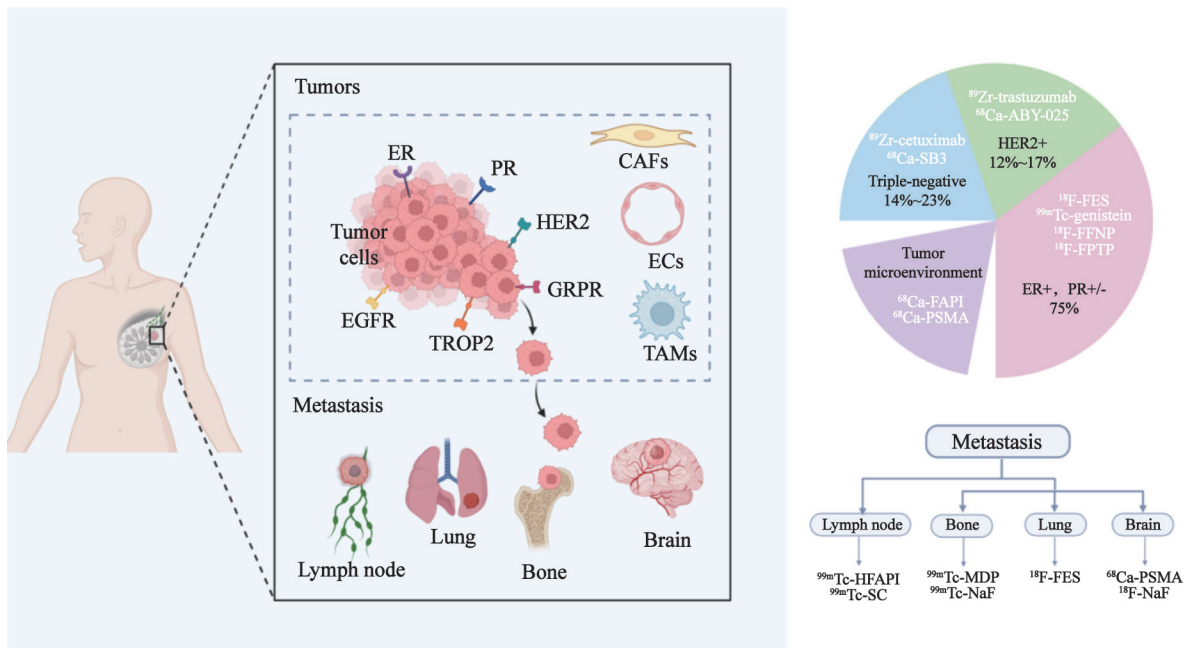


图1 特异性靶向乳腺癌的核素探针

1 乳腺癌细胞表面靶点

不同分子分型的乳腺癌在病理学特征、患者预后和治疗方式方面有着巨大差异, 因此根据乳腺癌的分子分型对乳腺癌精准分类, 有利于疾病的早期诊断并预测肿瘤生物学行为, 为治疗决策提供依据^[7-8]。而雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人表皮生

长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 和Ki-67增殖指数是决定乳腺癌分子分型的主要因素。免疫组织化学染色作为临床评定受体表达水平的金标准, 虽然准确度较高, 但是具有滞后性等缺点。核素探针可以在体实时评估靶点表达水平, 当肿瘤受体表达水平发生变化时, 可及时为治疗方案的调整提供依据。

1.1 靶向ER的核素探针

雌激素在乳腺组织生长、分化中起到重要作用。ER在正常组织中表达较低，但在乳腺癌组织中表达升高。研究^[9]表明，75%的乳腺癌患者ER阳性。因此近年来，靶向ER的核素探针成为乳腺癌早期诊断研究的热点。

16 α -18F-17 β -雌二醇 (¹⁸F-fluoroestradiol, ¹⁸F-FES) 是一种氟标记的雌二醇类似物，也是目前应用最广泛的ER靶向核素探针。2020年一项meta分析^[10]结果提示，¹⁸F-FES对ER阳性乳腺癌的诊断特异度为98%；2022年一项涉及200例患者的前瞻性研究^[11]显示其灵敏度为95%，并且证明了¹⁸F-FES与病灶ER表达水平的强相关性。基于其优秀的诊断性能，美国和欧洲食品药品监督管理局批准¹⁸F-FES（商品名Cerianna）用于乳腺癌临床PET，通过无创、动态地观察ER表达，协助临床医师作出治疗决策。

此外研究人员仍在不断探索更优的ER靶向核素探针。2018年一项针对ER阳性乳腺癌患者的II期临床试验^[12]显示，4-氟和11 β -甲氧基取代的¹⁸F-FES (¹⁸F-4FMFES) 相较于¹⁸F-FES具有更低的非特异性信号和更高的肿瘤/背景比，可以提高诊断置信度，降低假阴性诊断率。含有17 α -乙炔雌二醇和聚乙二醇的¹⁸F-FETE相较于¹⁸F-FES具有更高的稳定性和产率^[13]。此外，可以特异性靶向ER β 的探针¹⁸F-FHNP也被开发出来，但其肿瘤摄取低于¹⁸F-FES^[14]。同时，靶向ER的单光子发射计算机断层成像（single-photon emission computed tomography, SPECT）探针也被开发出来，如^{99m}Tc-genistein^[15]。目前这些探针仍有不足之处，因其主要经由肝胆系统代谢，肝脏及肠道摄取较高，同时迅速的血液清除导致其肿瘤部位标准摄取值（standard uptake value, SUV）较低。此外，由于ER是部分乳腺癌治疗药物的直接作用靶点，因此正在使用如他莫昔芬、氟维司群等药物的患者需要停药8~28周以获得更好的成像效果，这将限制ER靶向探针在这些正在使用药物的患者中的应用。

1.2 靶向PR的核素探针

PR与ER一样是在乳腺癌组织中常规检测的

指标，并且其受到一个雌激素相关基因的调控，其表达水平与ER表达水平高度相关。通常PR阴性乳腺癌具有强侵袭性和较差的预后。同时，PR的表达水平也可以预测内分泌治疗的效果。

¹⁸F-FFNP是目前临床应用最广泛的靶向PR的核素探针。2021年的一项针对43例患有晚期ER阳性乳腺癌的绝经后女性患者的II期临床试验结果^[16]显示，仅在28例从内分泌治疗中获得临床获益的受试者中发现了肿瘤¹⁸F-FFNP摄取的增加（SUV变化值均 $\geq 7\%$ ），15例没有临床获益的受试者中，肿瘤¹⁸F-FFNP摄取量没有增加（SUV变化值均 $< 7\%$ ），以上变化与基于临床受益分析的Kaplan-Meier总生存期（overall survival, OS）曲线是一致的，这说明其摄取的变化可以高度预测ER阳性乳腺癌患者对内分泌治疗的敏感性。另一项临床前研究^[17]表明，¹⁸F-FFNP等靶向PR的分子探针可以成为一种非侵入性方法，用于早期识别由激活*ESR1*突变导致的内分泌治疗效果降低。

近年来，各种针对PR的放射性分子探针相继被开发，如¹⁸F-FPTP^[18]、¹⁸F-FENP。尽管如此，只有少数放射性示踪剂在临床试验中进行了测试，并且效果不佳，原因之一是这些探针均具有较高的亲脂性和代谢特性，所以在肝脏、脂肪组织、骨骼等处摄取较高，而在肿瘤组织中摄取较低。

1.3 靶向HER2的核素探针

HER2是表皮生长因子家族的一种受体，在调节肿瘤细胞生长、增殖、分化等方面起重要作用。HER2在15%~20%的乳腺癌患者中呈高表达，并且HER2高表达是乳腺癌患者预后不良的重要指标。过去的20年中，HER2靶向治疗的发展提高了HER2阳性乳腺癌患者的生存率，也有很多靶向分子探针被研发出来，用于评估乳腺癌患者HER2的表达情况。

曲妥珠单抗（trastuzumab）是临床上最常用的HER2抗体。临床试验^[19]已经表明，⁸⁹Zr-trastuzumab可以用于评估乳腺癌患者的HER2表达水平，并且预测患者对于抗HER2治疗的反应。同样，⁶⁴Cu-NOTA-trastuzumab也可以有效

地靶向表达HER2的肿瘤,用于选择适合进行抗HER2治疗的患者^[20-21]。但是因为抗体相对较长的生物半衰期,而选择这些长半衰期核素会使患者受到较高辐射剂量的照射,为了解决这个问题,研究者们^[22]开发了一些靶向HER2的小分子如ABY-025,并使用短半衰期核素⁶⁸Ga和¹¹¹In对其进行标记,有63例乳腺癌患者先后入组了该项临床试验,并证明了该探针的摄取与HER2表达水平的相关性。并且在某些患者中,该探针可以识别¹⁸F-FDG无法识别的肿瘤病灶^[23]。在随后的一项II期临床试验^[24]中,研究者们发现⁶⁸Ga-

ABY-025可以作为辅助检查,预测抗HER2治疗有效所需的HER2表达水平。而且在2024年的一项前瞻性研究^[25]中,¹⁸F-NOTA-HER2-BCH比¹⁸F-FDG检测到更多的原发性病变、淋巴结、骨和肝转移病灶。这一结果提示,靶向HER2的核素探针不仅可以用来判断抗HER2治疗的反应,在HER2高表达患者中也可以作为¹⁸F-FDG的替代检查手段。

其他靶向HER2的核素探针也在临床试验中展现出优越的靶向性(表1)。

表1 靶向HER2的核素探针

探针名称	成像方式	临床阶段	临床试验编号	参考文献
[¹¹¹ In] In-trastuzumab	SPECT	早期一阶段	NCT01445054	[26]
[⁸⁹ Zr] Zr-trastuzumab	PET	早期一阶段	NCT02065609	[19]
[⁶⁴ Cu] Cu-DOTA-trastuzumab	PET	早期一阶段	NCT01093612	[20-21]
[⁸⁹ Zr] Zr-pertuzumab	PET	第一阶段	NCT03109977	[27]
[⁶⁸ Ga] Ga-HER2-Nanobody	PET	第一阶段	—	[28]
[⁶⁸ Ga] Ga-ABY-025	PET	第二阶段	NCT01858116	[22-24]
⁶⁸ Ga-NOTA-Mal-Cys-MZHer (2:342)	PET	初步临床	—	[29]
¹⁸ F-RL-I-5F7	PET	临床前	—	[30]
¹⁸ F-RL-I-2Rs15d	PET	临床前	—	[30]
¹⁸ F-GE-226	PET	临床前	—	[31]
¹⁸ F-NOTA-HER2-BCH	PET	第二阶段	NCT04547309	[25, 32]
¹³¹ I-SGMIB-2Rs15	SPECT	临床前	—	[33]
¹⁷⁷ Lu-2Rs15d	SPECT	临床前	—	[34]
Z _{HER2:342} -SR-HP1 ¹⁷⁷ Lu-HP2	SPECT	临床前	—	[35]
^{99m} Tc-ZHER2:41071	SPECT	临床前	—	[36]

1.4 靶向其他乳腺癌细胞特异性靶点的核素探针

三阴性乳腺癌是一种特殊类型乳腺癌,约占全部乳腺癌的20%。与其他类型乳腺癌相比,其恶性程度高,侵袭性强,易复发及远处转移,患者预后较差。正因为其细胞表面ER、PR、HER2表达均为阴性,目前临床上尚缺乏有效的靶向治疗方法。但是其细胞表面也可高表达一些肿瘤特异性靶点,如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、滋养层细胞

表面抗原2(trophoblast cell surface antigen 2, TROP2)、胃泌素释放肽受体(gastrin-releasing peptide receptor, GRPR)等。

1.4.1 EGFR

EGFR与HER2同属表皮生长因子家族,在细胞增殖分化等方面发挥重要作用。EGFR在乳腺癌,尤其是50%以上的三阴性乳腺癌中高表达,并且其表达水平与患者预后相关。西妥昔单抗可以特异性靶向EGFR,已有临床前研究^[37]表明

^{89}Zr -cetuximab可以成功地识别三阴性乳腺癌。通过靶向EGFR来识别三阴性乳腺癌的探针还有 ^{89}Zr -DFO-amivantamab^[38]等。

1.4.2 TROP2

TROP2是TROP家族成员之一，在人体正常乳腺组织中不表达或低表达，但在50%的ER阳性、74%的HER2阳性和93%的三阴性乳腺癌患者肿瘤样本中呈现高表达^[39]。有研究团队^[40]将TROP2单克隆抗体NY003进行 $^{89}\text{Zr}/^{177}\text{Lu}$ 标记后，在三阴性乳腺癌模型进行显像和生物分布研究，发现 ^{89}Zr -DFO-NY003/ ^{177}Lu -DTPA-NY003在三阴性乳腺癌中特异性蓄积。

1.4.3 GRPR

GRPR是G蛋白偶联受体家族的一员，在30%~40%的乳腺癌中高表达^[41-42]。蛙皮素（bombesin, BBN）是一种胃泌素释放肽类似物，经各种放射性核素标记后，已广泛用于GRPR成像的分子探针的开发。如 ^{64}Cu -NOTA-8-Aoc-BBN（7-14）NH₂、 ^{64}Cu -DOTA-[Lys3]、 ^{68}Ga -SB3等。2016年一项临床试验^[43]显示，50%的乳腺癌患者有 ^{68}Ga -SB3的较高摄取。另外，可以同时靶向BBN和整联蛋白的异源二聚体RGD-BBN被开发出来，研究者^[44]分别使用 ^{18}F 、 ^{64}Cu 和 ^{68}Ga 这3种核素对其进行标记，3种探针均可以识别乳腺肿瘤。后续研究者^[45]入组了22例乳腺癌患者，证明了 ^{68}Ga -RGD-BBN在鉴别原发性乳腺癌、腋窝淋巴结转移和远处转移方面的重要价值。另一项研究^[46]将BBN和整联蛋白双靶向探针 ^{18}F -Galacto-RGD在16例乳腺癌患者中进行测试，该探针可以识别出所有的浸润性乳腺癌，在一定程度上也可识别远处转移的肿瘤。

2 靶向肿瘤微环境的探针

肿瘤微环境由免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞及其他细胞因子构成，是肿瘤的重要组成部分，可以调控肿瘤的生长增殖和转移。靶向肿瘤微环境特异性靶点，在肿瘤诊断及治疗领域同样具有广阔的应用前景。

2.1 肿瘤相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts, CAF）

CAF占肿瘤体积的70%，是乳腺癌肿瘤微环

境中最丰富的细胞类型。目前研究最为广泛的CAF相关抗原为成纤维细胞激活蛋白（fibroblast activation protein, FAP），其在乳腺癌组织中表达显著升高。近年来靶向FAP的核素探针不断被开发并优化，其中部分探针在乳腺癌显像方面显示出巨大潜力。在转移性乳腺癌患者中， ^{68}Ga -FAPI-02不仅在原发性肿瘤中有效积累，而且在淋巴结和骨转移灶中也有效积累^[47]。在针对转移性乳腺癌患者的临床研究中， ^{68}Ga -FAPI-04也可以高特异性聚集在转移灶内^[48]。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -iFAP也在人体内显示出对乳腺癌病灶的靶向性^[49]。

2.2 肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophage, TAM）

TAM通过促血管生成行为、抑制抗肿瘤免疫反应而在促进肿瘤生长中发挥重要作用。目前已知的几种TAM特异性靶点包括巨噬细胞甘露醇受体CD206和巨噬细胞清除受体CD204和CD163。特异性靶向CD206的核素探针 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tilmanocept已经被美国FDA批准用于包含乳腺癌在内的恶性肿瘤前哨淋巴结显像^[50]。特异性靶向巨噬细胞甘露醇受体的纳米抗体 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled α -MMR Nb也可以有效地靶向乳腺癌的TAM^[51]。

2.3 血管内皮细胞（vascular endothelial cell, VEC）

VEC在正常人体中增殖很慢，但是肿瘤血管生成依赖于VEC大量增殖。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）是最主要的促进VEC增殖的生长因子之一。贝伐珠单抗（bevacizumab）是一种重组人源化抗VEGF的单克隆抗体。 ^{89}Zr -bevacizumab在26例原发性乳腺癌患者中显示出96.1%的肿瘤高摄取，并且肿瘤摄取与VEGF蛋白水平高度相关^[52]。

2.4 前列腺特异性膜抗原（prostate specific membrane antigen, PSMA）

PSMA在包括乳腺癌在内的多种实体瘤血管中高表达，因此也可以作为抗肿瘤血管生成药物的作用靶点。继 ^{68}Ga -PSMA被证明可以应用于转移性乳腺癌的再分期后^[53]，在另一项涉及19例乳腺癌患者的研究^[54]中， ^{68}Ga -PSMA-11的PET分析发现了81个肿瘤病变中的84%。

3 其他类型核素探针

3.1 腋窝前哨淋巴结的显像

腋窝淋巴结状态对于评估乳腺癌患者预后及指导后续治疗起着重要作用,漏诊可能会导致患者肿瘤复发,但是盲目的清扫可能引起患者上肢淋巴结水肿,疼痛及麻木。因此如何准确地评估淋巴结病变的转移情况始终都是乳腺癌临床研究中的一个热点课题。

3.1.1 核素探针辅助识别转移性淋巴结

一种新型SPECT探针 ^{99m}Tc -HFAPI,在腋窝淋巴结转移状态的评估中显示出了巨大的潜力。该研究入组了10例乳腺癌患者,在注射核素探针后1 h对患者进行SPECT,并通过术后病理学检查验证显像结果。术后病理学检查证实,其中8例患者共有16枚腋窝淋巴结发生转移,而16枚转移性淋巴结均在 ^{99m}Tc -HFAPI SPECT图像上有明显的浓聚^[55]。

3.1.2 核素探针引导前哨淋巴结活检

除术前识别转移性淋巴结外,核素探针也被用于术中引导前哨淋巴结活检。临床上常用的淋巴结核素示踪剂有 ^{99m}Tc 硫胶体(^{99m}Tc -SC)、 ^{99m}Tc -DX、 ^{99m}Tc -HSA及 ^{99m}Tc -MIBI等,术前对即将手术的患者注射这些示踪剂后进行平面成像,并在术中用 γ 探测器进行检测。在2017年开展的一项临床研究^[56]中,30例乳腺癌患者行 ^{99m}Tc -Rituximab引导下前哨淋巴结活检,结果表明核素引导术中淋巴结活检成功率高、假阴性低,具有较高的临床应用价值。另一项入组246例患者的临床研究^[57]结果显示, ^{99m}Tc -SC示踪的乳腺癌内乳区前哨淋巴结活检成功率为75.2% (185/246),腋窝前哨淋巴结活检成功率为100.0% (246/246),这一结果显著优于亚甲蓝。也有研究^[58]表明 ^{99m}Tc -Rituximab和 ^{99m}Tc -SC的特异度无明显差异。

3.2 骨转移病灶的显像

骨骼是乳腺癌最常见的远处转移部位,60%~75%的转移性乳腺癌患者发生骨转移,常见转移部位遍布全身,如胸椎、腰椎及骨盆等。骨转移可能会继发病理性骨折、脊髓压迫、运动障碍及高钙血症等症状,往往与患者预后差相关,

因此准确且有效地评估乳腺癌患者的骨转移病灶十分必要。

锝亚甲基二膦酸盐(^{99m}Tc -MDP)全身骨显像是现阶段诊断恶性肿瘤骨转移的一种检查方法。 ^{99m}Tc -MDP经血液循环到达骨表面后,通过化学吸附方式与骨骼中的羟基磷灰石晶体表面结合,并且聚集程度随血流灌注量、代谢活跃程度增加,从而监测乳腺癌骨转移灶和骨破坏情况。研究^[59]表明, ^{99m}Tc -MDP全身骨显像较CT或磁共振成像可更早地发现乳腺癌骨转移病变,并且全身骨显像及其半定量指标T/NT(T为病灶区的平均放射性计数,NT为非转移灶内的平均放射性计数)对绝经期乳腺癌骨转移具有很高的诊断价值。 ^{18}F -NaF是近些年兴起的靶向成骨细胞活性的骨特异性放射性药物,因其较高的亲骨特性和同时获得解剖及代谢信息的优势,逐渐被研究者们推崇。而且2018年一项入组了290例乳腺癌患者的Ⅲ期临床试验^[60]结果表明, ^{18}F -NaF对乳腺癌骨转移灶的诊断特异度高于 ^{99m}Tc -MDP。此外,在ER阳性乳腺癌中, ^{18}F -FES对乳腺癌骨转移灶诊断效能高于CT,并且骨转移灶的摄取高于其他部位的肿瘤转移病灶^[61]。

3.3 肺转移病灶的显像

肺是血液循环的必经之路,是常见的血运转移部位,及时检测肺部转移病灶有助于精准分期,从而改善癌症患者的管理和预后。但是传统的 ^{18}F -FDG PET受到容积效应和呼吸运动的影响,对肺小结节的检测灵敏度较低。2024年的1例病例报告^[62]显示, ^{18}F -FES可以无创功能性诊断乳腺癌迟发性肺转移,这提示了有靶探针在检测乳腺癌肺转移方面的巨大潜力。另外,靶向CD146的核素探针 ^{64}Cu -NOTA-YY146在乳腺癌小鼠模型中可以成功地识别肺转移肿瘤病灶^[63]。

3.4 脑转移病灶的显像

发生脑转移的乳腺癌患者往往预后较差,因此脑转移病灶的显像至关重要,然而因为血脑屏障的存在,很多核素探针无法穿透血脑屏障,到达肿瘤部位。近年来,随着研究的不断深入,许多小分子探针在识别脑转移病灶方面展现出巨大潜力, ^{68}Ga -PSMA-11^[64]、

^{18}F -FES^[65]、 ^{18}F -NaF^[66]均成功地在乳腺癌患者体内识别出脑转移病灶。并且 ^{68}Ga -DOTA-SA.FAPi PET/CT对于乳腺癌脑转移病灶显像的准确度高于 ^{18}F -FDG。

4 总结与展望

乳腺癌的精准诊断是其诊疗发展的必然趋势，分子探针技术在其中将起到关键作用。在过去的几十年里，靶向核素探针在乳腺癌诊断和治疗领域发挥的作用已经被大量研究和临床试验证实。乳腺癌是一种异质性很强的肿瘤，在体无创地检测特异性受体的表达水平，可以帮助医师预测肿瘤生物学行为，并且为患者选择最有可能获益的治疗方式。同时也可以通过靶向核素探针，识别远处转移病灶，帮助乳腺癌患者精准分期。在这篇述评中，我们重点介绍了目前开发和评估的针对不同分子靶点的各种放射性标记示踪剂，包括针对乳腺癌细胞特异性受体和肿瘤微环境的特异性核素探针。

然而，目前发展较为成熟的核素探针如 ^{18}F -FES、 ^{18}F -FFNP、 ^{68}Ga -ABY-025，都只能针对某一种类型的乳腺癌，仍然没有一种探针可以对所有类型乳腺癌显像。设计出更多新颖且功能强大、可应用于临床实践的分子探针对于乳腺癌精准诊断及靶向治疗药物的研发具有积极意义。

[参 考 文 献]

- [1] HARRY V N, SEMPLE S I, PARKIN D E, et al. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy [J] . *Lancet Oncol*, 2010, 11(1): 92–102.
- [2] GROHEUX D. FDG-PET/CT for primary staging and detection of recurrence of breast cancer [J] . *Semin Nucl Med*, 2022, 52(5): 508–519.
- [3] IQBAL R, MAMMATAS L H, ARAS T, et al. Diagnostic performance of ^{18}F -FDG PET in staging grade 1–2, estrogen receptor positive breast cancer [J] . *Diagnostics*, 2021, 11(11): 1954.
- [4] HOGAN M P, GOLDMAN D A, DASHEVSKY B, et al. Comparison of ^{18}F -FDG PET/CT for systemic staging of newly diagnosed invasive lobular carcinoma versus invasive ductal carcinoma [J] . *J Nucl Med*, 2015, 56(11): 1674–1680.
- [5] COOPER K L, HARNAN S, MENG Y, et al. Positron emission tomography (PET) for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J] . *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(3): 187–198.
- [6] VERONESI U, CICCO C D, GALIMBERTI V E, et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases [J] . *Ann Oncol*, 2007, 18(3): 473–478.
- [7] REN X Y, SONG Y, ZHANG Y N, et al. Prognostic significance of different molecular typing methods and immune status based on RNA sequencing in HR-positive and HER2-negative early-stage breast cancer [J] . *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 548.
- [8] WANG G S, ZHU H, BI S J. Pathological features and prognosis of different molecular subtypes of breast cancer [J] . *Mol Med Rep*, 2012, 6(4): 779–782.
- [9] PEROU C M, SØRLIE T, EISEN M B, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J] . *Nature*, 2000, 406(6797): 747–752.
- [10] KURLAND B F, WIGGINS J R, COCHE A, et al. Whole-body characterization of estrogen receptor status in metastatic breast cancer with $^{16}\alpha$ - ^{18}F -fluoro- $^{17}\beta$ -estradiol positron emission tomography: meta-analysis and recommendations for integration into clinical applications [J] . *Oncologist*, 2020, 25(10): 835–844.
- [11] VAN GEEL J J L, BOERS J, ELIAS S G, et al. Clinical validity of $^{16}\alpha$ - ^{18}F fluoro- $^{17}\beta$ -estradiol positron emission tomography/computed tomography to assess estrogen receptor status in newly diagnosed metastatic breast cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2022, 40(31): 3642–3652.
- [12] PAQUETTE M, LAVALLÉE É, PHOENIX S, et al. Improved estrogen receptor assessment by PET using the novel radiotracer ^{18}F -4FMFES in estrogen receptor-positive breast cancer patients: an ongoing phase II clinical trial [J] . *J Nucl Med*, 2018, 59(2): 197–203.
- [13] XU D, ZHUANG R Q, YOU L Y, et al. ^{18}F -labeled estradiol derivative for targeting estrogen receptor-expressing breast cancer [J] . *Nucl Med Biol*, 2018, 59: 48–55.
- [14] ANTUNES I F, VAN WAARDE A, DIERCKX R A J O, et al. Synthesis and evaluation of the estrogen receptor β -selective radioligand 2- ^{18}F -fluoro-6-(6-hydroxynaphthalen-2-yl) Pyridin-3-ol: Comparison with 16 α - ^{18}F -fluoro-17 β -estradiol [J] . *J Nucl Med*, 2017, 58(4): 554–559.
- [15] RAMDHANI D, LISTIANI N, SRIYANI M E, et al. Estrogen receptor targeting with genistein radiolabeled Technetium-99m as radiotracer of breast cancer: Its optimization, characterization, and predicting stability constants by DFT calculation [J] . *Heliyon*, 2023, 9(2): e13169.
- [16] DEHDASHTI F, WU N Y, MA C X, et al. Association of PET-based estradiol-challenge test for breast cancer progesterone receptors with response to endocrine therapy [J] . *Nat Commun*, 2021, 12(1): 733.
- [17] KUMAR M, SALEM K, JEFFERY J J, et al. Longitudinal molecular imaging of progesterone receptor reveals early differential response to endocrine therapy in breast cancer with an activating *ESR1* mutation [J] . *J Nucl Med*, 2021, 62(4): 500–506.

- [18] LEE J H, ZHOU H B, DENCE C S, et al. Development of [^{18}F] fluorine-substituted Tanaproget as a progesterone receptor imaging agent for positron emission tomography [J] . *Bioconjug Chem*, 2010, 21(6): 1096–1104.
- [19] ULANER G A, HYMAN D M, ROSS D S, et al. Detection of HER2-positive metastases in patients with HER2-negative primary breast cancer using ^{89}Zr -trastuzumab PET/CT [J] . *J Nucl Med*, 2016, 57(10): 1523–1528.
- [20] WOO S K, JANG S J, SEO M J, et al. Development of ^{64}Cu -NOTA-trastuzumab for HER2 targeting: a radiopharmaceutical with improved pharmacokinetics for human studies [J] . *J Nucl Med*, 2019, 60(1): 26–33.
- [21] LEE I, LIM I, BYUN B H, et al. A preliminary clinical trial to evaluate ^{64}Cu -NOTA-Trastuzumab as a positron emission tomography imaging agent in patients with breast cancer [J] . *EJNMMI Res*, 2021, 11(1): 8.
- [22] SÖRENSEN J, VELIKYAN I, SANDBERG D, et al. Measuring HER2-receptor expression in metastatic breast cancer using [^{68}Ga] ABY-025 affibody PET/CT [J] . *Theranostics*, 2016, 6(2): 262–271.
- [23] SÖRENSEN J, SANDBERG D, SANDSTRÖM M, et al. First-in-human molecular imaging of HER2 expression in breast cancer metastases using the ^{111}In -ABY-025 affibody molecule [J] . *J Nucl Med*, 2014, 55(5): 730–735.
- [24] ALHUSEINALKHUDHUR A, LINDMAN H, LISS P, et al. Human epidermal growth factor receptor 2-targeting [^{68}Ga] Ga-ABY-025 PET/CT predicts early metabolic response in metastatic breast cancer [J] . *J Nucl Med*, 2023, 64(9): 1364–1370.
- [25] GUO X Y, ZHOU N N, LIU J Y, et al. Comparison of an affibody-based molecular probe and ^{18}F -FDG for detecting HER2-positive breast cancer at PET/CT [J] . *Radiology*, 2024, 311(3): e232209.
- [26] MILENIC D E, WONG K J, BAIDOO K E, et al. Targeting HER2: a report on the *in vitro* and *in vivo* pre-clinical data supporting trastuzumab as a radioimmunoconjugate for clinical trials [J] . *MAbs*, 2010, 2(5): 550–564.
- [27] ULANER G A, CARRASQUILLO J A, RIEDL C C, et al. Identification of HER2-positive metastases in patients with HER2-negative primary breast cancer by using HER2-targeted ^{89}Zr -pertuzumab PET/CT [J] . *Radiology*, 2020, 296(2): 370–378.
- [28] KEYAERTS M, XAVIER C, HEEMSKERK J, et al. Phase I study of ^{68}Ga -HER2-nanobody for PET/CT assessment of HER2 expression in breast carcinoma [J] . *J Nucl Med*, 2016, 57(1): 27–33.
- [29] XU Y P, WANG L Z, PAN D H, et al. PET imaging of a ^{68}Ga labeled modified HER2 affibody in breast cancers: from xenografts to patients [J] . *Br J Radiol*, 2019, 92(1104): 20190425.
- [30] ZHOU Z Y, VAIDYANATHAN G, MCDUGALD D, et al. Fluorine-18 labeling of the HER2-targeting single-domain antibody 2Rs15d using a residualizing label and preclinical evaluation [J] . *Mol Imaging Biol*, 2017, 19(6): 867–877.
- [31] KENNY L M, GILBERT F J, GOPALAKRISHNAN G, et al. The HERPET study: imaging HER2 expression in breast cancer with the novel PET tracer [^{18}F] GE-226, a first-in-patient study [J] . *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 3069.
- [32] LIU J Y, GUO X Y, WEN L, et al. Comparison of renal clearance of [^{18}F] AIF-RESCA-HER2-BCH and [^{18}F] AIF-NOTA-HER2-BCH in mice and breast cancer patients [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(9): 2775–2786.
- [33] D' HUYVETTER M, VOS J D, XAVIER C, et al. ^{131}I -labeled anti-HER2 camelid sdAb as a theranostic tool in cancer treatment [J] . *Clin Cancer Res*, 2017, 23(21): 6616–6628.
- [34] D'HUYVETTER M, VINCKE C, XAVIER C, et al. Targeted radionuclide therapy with a ^{177}Lu -labeled anti-HER2 nanobody [J] . *Theranostics*, 2014, 4(7): 708–720.
- [35] TANO H, OROUJENI M, VOROBYEVA A, et al. Comparative evaluation of novel ^{177}Lu -labeled PNA probes for affibody-mediated PNA-based pretargeting [J] . *Cancers*, 2021, 13(3): 500.
- [36] CHERNOV V, RYBINA A, ZELCHAN R, et al. Phase I trial of [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] Tc-maSSS-PEG₂-RM26, a bombesin analogue antagonistic to gastrin-releasing peptide receptors (GRPRs), for SPECT imaging of GRPR expression in malignant tumors [J] . *Cancers*, 2023, 15(6): 1631.
- [37] MCKNIGHT B N, KIM S, BOERNER J L, et al. Cetuximab PET delineated changes in cellular distribution of EGFR upon dasatinib treatment in triple negative breast cancer [J] . *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 37.
- [38] CAVALIERE A, SUN S X, LEE S, et al. Development of [^{89}Zr] ZrDFO-amivantamab bispecific to EGFR and c-MET for PET imaging of triple-negative breast cancer [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(2): 383–394.
- [39] ASLAN M, HSU E C, GARCIA-MARQUES F J, et al. Oncogene-mediated metabolic gene signature predicts breast cancer outcome [J] . *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1): 141.
- [40] WU Y T, LI T, ZHANG X Z, et al. Preclinical evaluation of the theranostic potential of $^{89}\text{Zr}/^{177}\text{Lu}$ -labeled anti-TROP-2 antibody in triple-negative breast cancer model [J] . *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2024, 9(1): 5.
- [41] BEER M, MONTANI M, GERHARDT J, et al. Profiling gastrin-releasing peptide receptor in prostate tissues: clinical implications and molecular correlates [J] . *Prostate*, 2012, 72(3): 318–325.
- [42] GIACCHETTI S, GAUVILLÉ C, CRÉMOUX P D, et al. Characterization, in some human breast cancer cell lines, of gastrin-releasing peptide-like receptors which are absent in normal breast epithelial cells [J] . *Int J Cancer*, 1990, 46(2): 293–298.
- [43] MAINA T, BERGSMA H, KULKARNI H R, et al. Preclinical and first clinical experience with the gastrin-releasing peptide receptor-antagonist [^{68}Ga] SB3 and PET/CT [J] . *Eur J*

- Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(5): 964–973.
- [44] LIU Z F, YAN Y J, LIU S L, et al. ^{18}F , ^{64}Cu , and ^{68}Ga labeled RGD–bombesin heterodimeric peptides for PET imaging of breast cancer [J] . *Bioconj Chem*, 2009, 20(5): 1016–1025.
- [45] ZHANG J J, MAO F, NIU G, et al. ^{68}Ga –BBN–RGD PET/CT for GRPR and integrin $\alpha_v\beta_3$ imaging in patients with breast cancer [J] . *Theranostics*, 2018, 8(4): 1121–1130.
- [46] BEER A J, NIEMEYER M, CARLSEN J, et al. Patterns of alphavbeta3 expression in primary and metastatic human breast cancer as shown by ^{18}F –Galacto–RGD PET [J] . *J Nucl Med*, 2008, 49(2): 255–259.
- [47] LOKTEV A, LINDNER T, MIER W, et al. A tumor–imaging method targeting cancer–associated fibroblasts [J] . *J Nucl Med*, 2018, 59(9): 1423–1429.
- [48] ALÇIN G, ARSLAN E, AKSOY T, et al. ^{68}Ga –FAPI–04 PET/CT in selected breast cancer patients with low fdg affinity : a head–to–head comparative study [J] . *Clin Nucl Med*, 2023, 48(9): e420–e430.
- [49] CORIA–DOMÍNGUEZ L, VALLEJO–ARMENTA P, LUNA–GUTIÉRREZ M, et al. [$^{99\text{mTc}}$] Tc–iFAP radioligand for SPECT/CT imaging of the tumor microenvironment: kinetics, radiation dosimetry, and imaging in patients [J] . *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(5):
- [50] VIDAL–SICART S, RIOJA M E, PRIETO A, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer with $^{99\text{mTc}}$ –Tilmanocept: a multicenter study on real–life use of a novel tracer [J] . *J Nucl Med*, 2021, 62(5): 620–627.
- [51] MOVAHEDI K, SCHOONOOGHE S, LAOUI D, et al. Nanobody–based targeting of the macrophage mannose receptor for effective in vivo imaging of tumor–associated macrophages [J] . *Cancer Res*, 2012, 72(16): 4165–4177.
- [52] GAYKEMA S B, SCHRÖDER C P, VITFELL–RASMUSSEN J, et al. ^{89}Zr –trastuzumab and ^{89}Zr –bevacizumab PET to evaluate the effect of the HSP90 inhibitor NVP–AUY922 in metastatic breast cancer patients [J] . *Clin Cancer Res*, 2014, 20(15): 3945–3954.
- [53] SATHEKGE M, MODISELLE M, VORSTER M, et al. ^{68}Ga –PSMA imaging of metastatic breast cancer [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(9): 1482–1483.
- [54] SATHEKGE M, LENGANA T, MODISELLE M, et al. ^{68}Ga –PSMA–HBED–CC PET imaging in breast carcinoma patients [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(4): 689–694.
- [55] 刘 瑶. $^{99\text{mTc}}$ –HFAPISPECT/CT在乳腺癌及其腋窝淋巴结转移诊断中的临床价值 [D] . 长春: 吉林大学, 2023.
- [56] 张 颖. $^{99\text{mTc}}$ –Rituximab引导乳腺癌前哨淋巴结活检的初步应用分析 [D] . 福州: 福建医科大学, 2018.
- [57] 孙邦旭, 杜 江, 林 晶, 等. 乳腺癌内乳前哨淋巴结 $^{99\text{mTc}}$ 硫胶体联合亚甲蓝示踪活检术246例临床分析 [J] . *实用癌症杂志*, 2020, 35(8): 1347–1350.
- [58] ZHANG J J, ZHANG W C, AN C X, et al. Comparative research on $^{99\text{mTc}}$ –Rituximab and $^{99\text{mTc}}$ –sulfur colloid in sentinel lymph node imaging of breast cancer [J] . *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 956.
- [59] 崔 微. $^{99\text{mTc}}$ –MDP全身骨显像联合骨密度及骨代谢标志物在诊断及预测绝经期乳腺癌骨转移的研究应用 [D] . 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2023.
- [60] BÉNARD F, HARSINI S, WILSON D, et al. Intra–individual comparison of ^{18}F –sodium fluoride PET–CT and $^{99\text{mTc}}$ bone scintigraphy with SPECT in patients with prostate cancer or breast cancer at high risk for skeletal metastases (MITNEC–A1): a multicentre, phase 3 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2022, 23(12): 1499–1507.
- [61] NIENHUIS H H, VAN KRUCHTEN M, ELIAS S G, et al. ^{18}F –fluoroestradiol tumor uptake is heterogeneous and influenced by site of metastasis in breast cancer patients [J] . *J Nucl Med*, 2018, 59(8): 1212–1218.
- [62] 姚 儒, 郝志鑫, 屈 洋, 等. 新型 ^{18}F –FES PET/CT无创功能性诊断乳腺癌迟发性肺转移致霍纳综合征一例 [J] . *协和和医学杂志*, 2024, 15(3): 702–707.
- [63] LI C C, KANG L, FAN K, et al. ImmunoPET of CD146 in orthotopic and metastatic breast cancer models [J] . *Bioconj Chem*, 2021, 32(7): 1306–1314.
- [64] ARSLAN E, ERGÜL N, KARAGÖZ Y, et al. Recurrent brain metastasis of triple negative breast cancer with high uptake in ^{68}Ga –PSMA–11 PET/CT [J] . *Clin Nucl Med*, 2021, 46(2): e106–e108.
- [65] LEE Y, YOO I R, HA S. ^{18}F –FES PET/CT for characterization of brain and leptomeningeal metastasis in double primary cancer patient [J] . *Clin Nucl Med*, 2022, 47(8): e554–e556.
- [66] USMANI S, AHMED N, MUZAFFAR S, et al. Incidental brain metastasis of breast cancer detected on ^{18}F –Sodium Fluoride (NaF) PET–CT [J] . *J Pak Med Assoc*, 2020, 70(10): 1867–1868.

(收稿日期: 2024–07–12 修回日期: 2024–07–30)