

乳腺癌诊断剂 PET 分子探针的研究进展

韩 潇

长江职业学院, 湖北 武汉 430064

摘 要: 乳腺癌已成为危及女性生命健康最常见的恶性肿瘤之一, 若能实现对其进行早期诊断并积极干预, 会极大提高患者的生存率。近几十年来, 核素功能成像特别是 PET 成像显著提高了对乳腺癌各种生物学过程的认识能力, 为从分子及细胞水平准确地诊断乳腺癌提供了可能。目前已有多种乳腺癌 PET 分子探针被开发, 对代谢类、细胞增殖类、雌激素 α 受体类、雌激素 β 受体类、孕激素受体类、表皮生长因子类、胃泌素释放肽类、乏氧类、氨基转运类 PET 分子探针的研究进展进行综述。

关键词: 乳腺癌; 早期诊断; 分子探针; PET

中图分类号: R981 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)10 - 2036 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.049

Research progress on PET molecular probes for detection of breast cancer

HAN Xiao

Changjiang Polytechnic, Wuhan 430064, China

Abstract: Breast cancer has become a sever disease that threatens to women's health. Early diagnosis and positive intervention of breast cancer will greatly increase the survival rate of patients. In recent decades, radionuclide functional imaging, especially PET imaging, has significantly improved the understanding of various biological processes in breast cancer, and has made the accurate diagnosis of breast cancer at the molecular and cellular levels possible. Research advances ofn PET molecular probes of metabolic, cell proliferation, estrogen receptor α , estrogen receptor β , progesterone receptor, epidermal growth factor, gastrin-releasing peptide receptor, hypoxia, amino transport are reviewed in this paper.

Key words: breast cancer; early detection; molecular probe; PET

随着人民生活水平的提高, 乳腺癌已成为危及女性生命健康的最常见的恶性肿瘤之一, 是 35~55 岁女性的头号杀手, 并更趋于年轻化^[1]。乳腺癌俨然已成为严重危害全世界每一位女性健康的流行性疾病, 给各国的医疗保障、家庭和个人造成了极大的经济和精神负担。但若能做到及时诊断和正确的干预治疗, 乳腺癌患者的生存率可以显著性提高, 其中乳腺原位癌的 5 年生存率为 100%, I 期为 84%~100%, II 期为 76~87%, III 期则仅为 38%~77%。由于多数乳腺癌患者早期无任何临床症状, 除了临床体格检查之外, 不进行影像学筛查, 待发

现时多已属中晚期。分子影像学检查尤其是正电子发射计算机断层显像 (PET) 受体显像, 是以分子探针探测病变组织特异性靶点分布为基础, 根据靶点的分布特征进行肿瘤诊断, 指导临床治疗、监测疗效, 能发现临床隐匿性乳腺癌病灶, 在乳腺癌的早期检出和诊断方面发挥着重要作用。事实上, 目前已经有数十种乳腺癌的 PET 分子探针被报道, 主要有代谢类、细胞增殖类、雌激素 α 受体类、雌激素 β 受体类、孕激素受体类、表皮生长因子类、胃泌素释放肽类、乏氧类、氨基转运类。其中代谢类显像剂 ^{18}F -FDG 是临床最常用的显影剂, 而其他

收稿日期: 2017-07-04

基金项目: 湖北省教育厅科学研究计划指导性项目 (B2017578)

作者简介: 韩 潇 (1984—), 讲师, 主要从事药物研发工作。Tel: (027)87290211 E-mail: lama_fly002@163.com

类的显像剂还多处于研究阶段，还未广泛的在国内应用。

1 代谢类

¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖 (¹⁸F-FDG, 结构见图 1) 是葡萄糖结构类似物，能够自由通过毛细血管壁进入组织间液，被细胞膜上的葡萄糖转运蛋白转运至细胞内，接着被己糖酶磷酸化，代谢成 FDG-6-磷酸盐，此磷酸盐不能进一步代谢从而滞留在细胞内；另外乳腺癌与正常的组织相比，其癌细胞的增殖速度加快，葡萄糖有氧代谢和无氧酵解也快于正常细胞，因此 ¹⁸F-FDG 在癌细胞内的积聚也增加，乳腺癌的 ¹⁸F-FDG PET 探针正是利用这种功能代谢差异来实现的。大部分的恶性乳腺肿瘤都表现出了对 ¹⁸F-FDG 高摄取，临床研究也表明了 ¹⁸F-FDG PET 探针对原发性乳腺癌的诊断有较高的灵敏度。但是，在治疗后大约有 25% 的 ¹⁸F-FDG 摄取将会浓聚在肉芽组织或纤维组织中^[2]，得到摄取 ¹⁸F-FDG 的残留肿瘤组织常常会与治疗后的一些相关改变相混淆^[3]；另外有 60%~70% 乳腺癌患者是荷尔蒙依赖型，而 ¹⁸F-FDG 是属于葡萄糖代谢显像，仅能够反映出组织细胞的葡萄糖代谢情况，却无法提供体内雌激素受体的表达水平和分布情况，缺乏特异性。因此开发出对乳腺癌具有特异性的 ¹⁸F-FDG 衍生物也成为了 PET 探针研究的一个方向。2015 年，Prante 等^[4] 基于 85% 原发性乳腺癌患者的癌细胞中均过表达神经肽 YY₁ 受体的特点，将 ¹⁸F-FDG 进行了修饰使其具有特异性，即将 ¹⁸F-FDG 上 C-2 位羟基转化成叠氮后通过点击化学与多肽拼接得到了 ¹⁸F 标记的糖基化多肽 (¹⁸F-FDG-NPY)，其结构见图 1。但是，由于拼接的多肽相对分子质量较大，使得该 ¹⁸F 标记的糖基化多肽的体内生物分布不佳，不适宜显像。

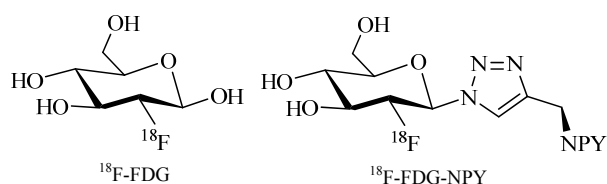


图 1 ¹⁸F-FDG 和 ¹⁸F-FDG-NPY 的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of ¹⁸F-FDG and ¹⁸F-FDG-NPY

2 细胞增殖类

细胞增殖增加是肿瘤包括乳腺癌表达的标志，评估细胞增殖状态对于肿瘤的监测至关重要。目前，细胞增殖类探针最有前景的是 ¹⁸F 标记的 ¹⁸F-胸腺

嘧啶 (¹⁸F-FLT, 结构见图 2)^[5]。尽管 ¹⁸F-FLT 在肿瘤的摄取率低于 ¹⁸F-FDG，但是 ¹⁸F-FLT 不会在炎症中浓聚，而 ¹⁸F-FDG 在炎症中浓聚正是造成 ¹⁸F-FDG 假阳性结果的重要因素。然而，¹⁸F-FLT 在肝脏等高增殖的组织内会生理性浓聚，这使其临床应用受到了一定的限制。

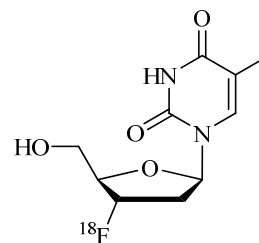


图 2 ¹⁸F-胸腺嘧啶的化学结构

Fig. 2 Chemical structure of ¹⁸F-FLT

3 雌激素 α 受体类

引起乳腺癌的诱因有许多，如基因突变、紫外辐射、接触致癌物质以及病毒感染等因素，但是有约 70% 乳腺癌患者是与雌激素受体信号通路的异常相关即雌激素依赖性乳腺癌^[6]。这主要是因为一方面雌激素在机体内能够促进正常细胞的增殖，一旦过度表达则会增加 DNA 复制的错误风险，从而使得 DNA 突变被累积；另一方面，一些雌激素的代谢产物具有一定的遗传毒性，对 DNA 产生损伤，也会引起 DNA 的突变，长时间的积累就可能造成乳腺细胞的突变而形成肿瘤。因此，目前应用 ¹⁸F 标记的雌激素受体 PET 探针已成为乳腺癌早期诊断的研究热点。雌激素受体显像剂是雌激素受体的配体尤其是内源性雌二醇 (E₂)，通过适当的结构修饰，再标记放射性核素 (其中 ¹⁸F 标记最多) 后所得的化合物。雌激素受体具有 α 和 β 两种亚型^[7]，因此在临床上根据配体与雌激素受体结合的选择性，又将雌激素受体探针分为 ERα 和 ERβ 受体探针。在功能上，ERα 和 ERβ 起着不同的作用，其中 ERα 主要是促进细胞的增殖，与乳腺癌有些密切的关系，因此研究 ERα 探针要多于 ERβ。目前研究的 ERα 探针主要是用 ¹⁸F 标记 E₂，较为成功的是 16α-¹⁸F-17β-雌二醇 (¹⁸F-FES)。¹⁸F-FES 是 E₂ 的类似物，结合特异性与 E₂ 类似，其对 ERα (K_i=3.4 nmol/L)^[8] 的亲和力甚至略高于 E₂ (K_i=3.6 nmol/L)。当 ¹⁸F-FES 注入体内后，具有生物活性，运输至 ER 阳性细胞，特异性的与雌激素受体结合，能够通过 PET 显像动态、定量、无创地反映出体内 ERα 的表达水平和分布情况。

E_2 对 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 没有选择性, 在其 16α 位引入 ^{18}F 标记后的 ^{18}F -FES 对 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 的选择性仍然较低 ($\alpha/\beta=2.5$), 这使得在受体显像的特异性上受限。因此在过去的 20 多年里, 研究者们不断地对 ^{18}F -FES 进行结构改造。改造的靶位主要是在 C- 16α 、C- 11β 、C- 7α 、C- 17α 及 A 环上的 2 位或 4 位, 由此得到了一系列的 ^{18}F -FES 衍生物^[9]。如 1997 年, Stalford 等^[10]将 ^{18}F -FES 的 C- 16α 位 ^{18}F 转化成 β 位合成了 16β - ^{18}F -FES, 但是随后的生物活性测试表明其与 ER 亲和力降低为原来的 $1/4$ ^[11]; 另一个被广泛研究的 ^{18}F -FES 衍生物是 $4F$ -M(^{18}F)FES, 它是在 ^{18}F -FES 的 A 环 C-4 位引入 F 和 C- 11β 位引入甲氧基^[12-13]。该衍生物表现出了良好的生物分布, 在动物实验中有较好的子宫/背景比, 但是其对 ER 的亲

和力却降低了为原来的 $1/4$ ^[14]。此外, 16β - ^{18}F -FMOX 也曾被预测可能成为与 ^{18}F -FES 同样有效的 PET 探针, 但是在随后的初步人体实验中发现, 其未能成功显示乳腺癌患者的病灶^[15]。总之, 一般对 ^{18}F -FES 进行修饰常常会降低与 ER 的亲和力, 探针的靶向性被降低; 此外, 这些 ^{18}F -FES 类似物与 ^{18}F -FES 一样, 对 ER 阴性的乳腺癌患者不能显像。

除了 ^{18}F -FES 类似物外, Katzenellenbogen 等^[16]还设计了 ^{18}F 标记的吡唑三醇探针 ^{18}F -PPT, 该显像剂对 $ER\alpha$ 具有较高的亲和力和选择性, 但是在动物体内的分布不理想, 也缺乏靶组织的特异性。因此迄今为止, ^{18}F -FES 仍是最佳放射性核素标记的雌激素受体探针。常见 ^{18}F 标记的 $ER\alpha$ 受体探针的结构见图 3。

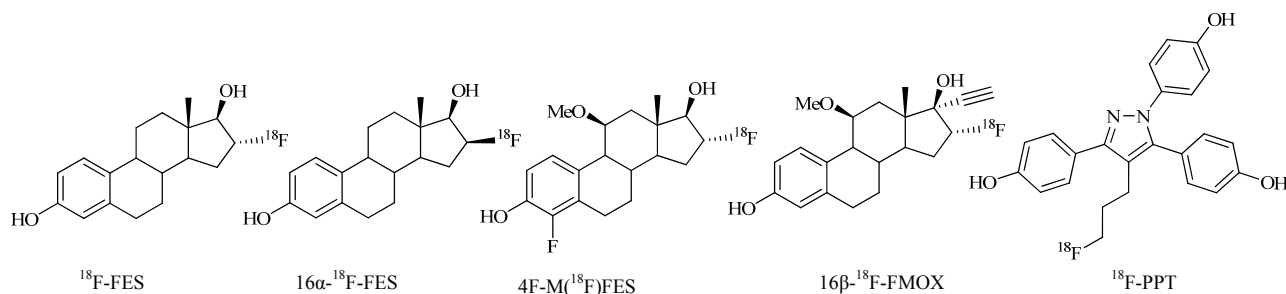


图 3 常见 ^{18}F 标记的 $ER\alpha$ 受体探针的结构

Fig. 3 Structure of common $ER\alpha$ receptor probes marked by ^{18}F

4 雌激素 β 受体类

相对 $ER\alpha$ 而言, $ER\beta$ 为不活跃的 ER 亚型, 其研究进展也较少一些。但是乳腺癌患者癌细胞内的 $ER\beta$ 水平与疾病进展仍相关, 因此对乳腺癌的早期诊断也可以通过对其 $ER\beta$ 进行 PET 显像。

针对 $ER\beta$ 的探针主要分为两类: 一类是利用已知的 $ER\beta$ 高选择性的配体二芳基丙酮 (DPN) 进行结构修饰, 引入氟乙基, 合成了 ^{18}F 标记的二芳基戊酮 (^{18}F -FEDPN), 通过 PET 显像表明 ^{18}F -FEDPN 在动物子宫和卵巢有摄取, 但是对 $ER\beta$ 的特异性摄取水平较弱^[19]; 随后 Moon 等^[18]合成了含甲基、羟基和卤素等取代基的 DPN 类似物, 具有较高的 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 选择性, 但是其对 $ER\beta$ ($K_i=50.8$ nmol/L) 的亲和力不高, 尚难以运用到 PET 显像。

另一类是环芬尼及其衍生物 (^{18}F -FCF、 ^{18}F -FECF), 这些 PET 探针有较好的受体结合率, 但在动物实验中, 在目标组织部位没有形成有效的摄取, 显像结果不佳^[19]。此外, Lee 等^[20]利用具有

$ER\beta$ 选择性的甾体雌激素 8β -乙烯雌二醇作为前体, 将其标记上 ^{18}F , 合成了 ^{18}F - 8β -FEE。但其生物分布也不理想, 未观察到 $ER\beta$ 介导的摄取。在所有靶组织中, $ER\beta$ 的丰度绝对值要远比 $ER\alpha$ 低, 需要对体内的实验模型进行改进, 因此针对 $ER\beta$ 的探针研究相对比较少, 目前也未得到能运用与临床的 PET 探针。常见 ^{18}F 标记的 $ER\beta$ 受体探针的结构见图 4。

5 孕激素受体类

大约 70% 乳腺癌患者为雌激素依赖性乳腺癌, 其 ER 表达为阳性, 而在这部分患者中约有 50% 患者的孕激素呈高表达。因此, 目前有多种针对孕激素受体的 PET 分子探针也被开发, 其中 ^{18}F 标记的孕酮衍生物 ^{18}F -FFNP, 能够特异性的与孕激素受体相结合并展现出较佳的显像效果, 是一个具有极大发展前期的孕激素受体探针^[21]。因此, 可以将 ^{18}F -FFNP 与 ER 探针 FES 相结合进一步提高诊断的准确率。 ^{18}F -FFNP 的化学结构见图 5。

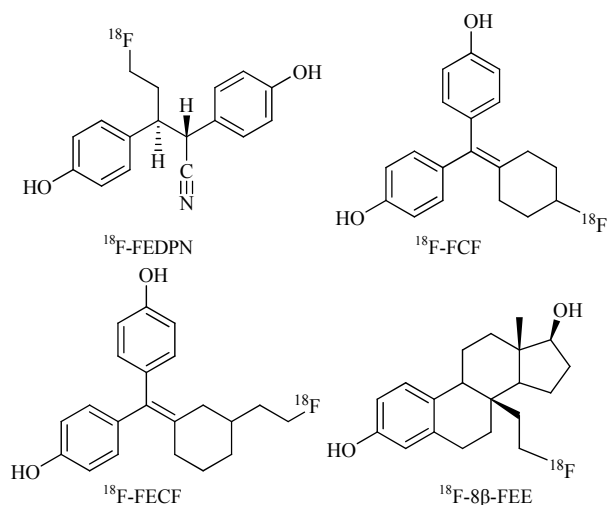


图4 常见的 ^{18}F 标记的 ERβ 受体探针的结构

Fig. 4 Structure of common ERβ receptor probes marked by ^{18}F

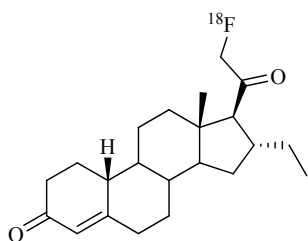


图5 ^{18}F -FFNP 的化学结构

Fig. 5 Chemical structure of ^{18}F -FFNP

6 表皮生长因子类

在肿瘤细胞的生长和分化中人表皮生长因子受体 (HER2) 起着重要的作用, 大约有 20% 乳腺癌患者的 HER2 过表达。因此, 监测 HER2 的表达水平对乳腺癌肿瘤的分型以及疗效评估具有重要意义。

目前, ^{64}Cu -曲妥单抗、 ^{64}Cu -DOTA-ZHER2:477、 ^{89}Zr -曲妥单抗以及 ^{68}Ga -ABY-002 的 PET 探针已用于乳腺癌的监测^[22]。但是, 由于肝、肾摄取率高, 使大部分探针在乳腺癌监测中作用受限, 而 ^{89}Zr -曲妥单抗却有较高的图像质量、分辨率和灵敏度, 这一结果表明了 ^{89}Zr -曲妥单抗有着良好的临床应用前景。

7 胃泌素释放肽类

胃泌素释放肽受体在多种肿瘤细胞中呈现高表达, 而在正常组织中低表达或不表达。将蛙皮素 (BBN) 用核素 ^{68}Ga 进行标记后能够用于 GRPR 高表达乳腺癌的诊断, 而进一步将 BBN 与整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的识别肽 RGD 进行偶联后得到的 ^{68}Ga -RGD-BBN 是一双靶点的乳腺癌 PET 探针, 能够灵敏的用于对整合素 $\alpha_v\beta_3$ 或胃泌素释放肽受体任何一个高表达肿瘤的检测^[23], 这类探针具有临床应用价值。 ^{68}Ga -RGD-BBN 的化学结构见图 6。

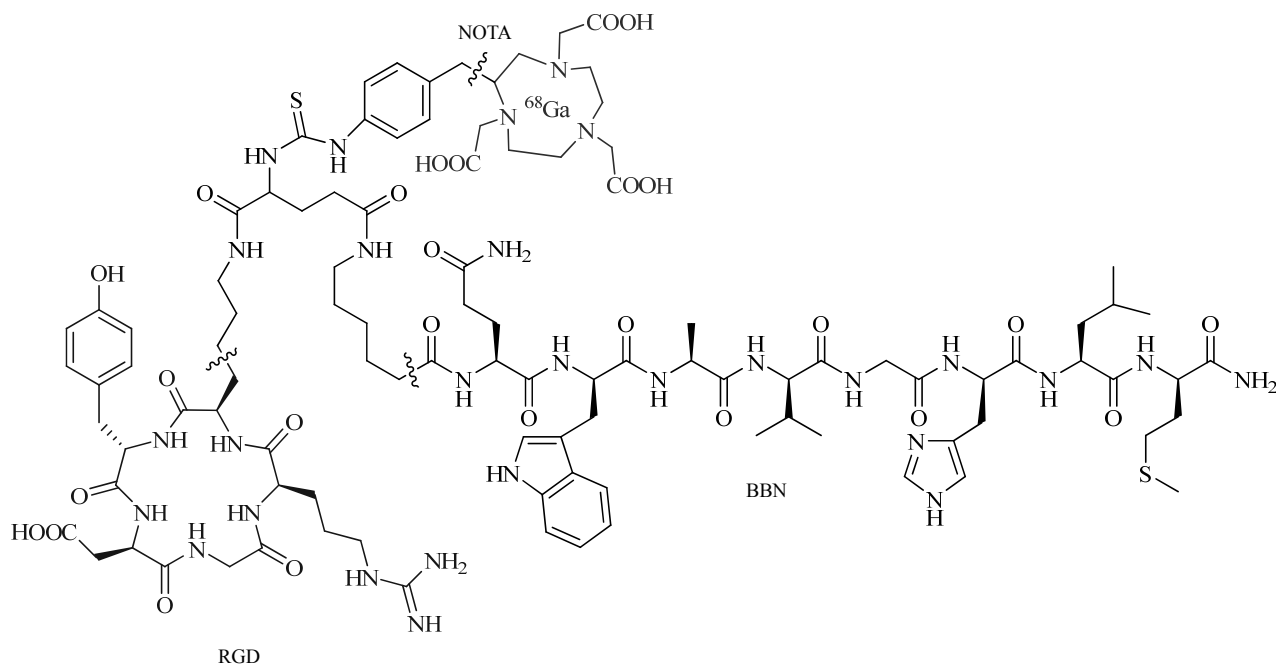


图6 ^{68}Ga -RGD-BBN 的化学结构

Fig. 6 Chemical structure of ^{68}Ga -RGD-BBN

8 乏氧类

实体瘤的细胞及新生血管经常出现缺氧，低氧会引起 ER 阳性乳腺癌患者降低抗激素类药物的治疗效果。因此，ER 阳性乳腺癌患者可以采用乏氧探针进行诊断。目前，临床应用最广泛的乏氧探针是 ^{18}F 标记的 ^{18}F -氟米索硝唑 (^{18}F -FMISO, 结构见图 7) [24]。尽管 ^{18}F -FMISO 能够用于 ER 阳性患者的诊断，但是其肿瘤与本底之间的比值使得显像时的对比度有限，制约了其在临床上的应用。

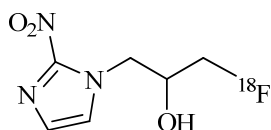


图 7 ^{18}F -FMISO 的化学结构

Fig. 7 Chemical structure of ^{18}F -FMISO

9 氨基转运类

肿瘤细胞的快速增殖增加了其对营养物质的摄取、细胞分裂速度，因此在增殖过程中也会增加对氨基酸的需求。针对氨基酸的转运增加，一些氨基酸转运的探针也被开发。其中 *L*-甲基- ^{11}C -甲硫氨酸 (^{11}C -MET, 结构见图 8) 是最具有应用前景的显像剂 [25]。 ^{11}C -MET 与乳腺癌的分级有着相关性，但是其在胰腺、骨髓、肝脏中也有摄取，此外其半衰期较短，这些对其在临床上的应用造成了一定的限制。

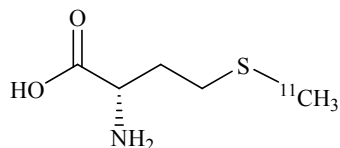


图 8 ^{11}C -MET 的化学结构

Fig. 8 Chemical structure of ^{11}C -MET

10 结语

近几十年来，开发乳腺癌分子探针的研究被陆续报道，然而，至今该领域进展缓慢。究其原因，根本点在于乳腺癌的发病机制高度复杂，但是目前开发的乳腺癌分子探针主要对上市的 ^{18}F -FDG 与 ^{18}F -FES 这两类药物的结构优化，其他骨架作为乳腺癌分子探针很少被研究。

以 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FES 为代表的 PET 受体探针给乳腺癌的早期诊断带来了重大的突破。然而这两个显像药物都不是临床上理想的乳腺癌显像剂。 ^{18}F -FDG 仅仅从组织细胞的葡萄糖代谢方面反映细

胞的增殖，并没有涵盖肿瘤代谢的所有方面，缺乏特异性；虽然 ^{18}F -FES 能与乳腺癌细胞表面的雌激素受体特异性结合，显示肿瘤中相关受体的密度和分布情况，进行肿瘤诊断、分期和疗效判断，但由于 ^{18}F -FES 的合成成本高、影响因素多、易产生副产物导致合成成功率及产率不高，无法满足临床需求。因此，开发出新型的乳腺癌分子探针仍然是医疗界迫切的需要，同时也是当今学术界和制药界的研究热点。

本研究对用于乳腺癌诊断的 PET 探针研究进行了综述，这些 PET 分子探针针对不同的作用靶点，能够对乳腺癌进行精准的诊断，同时也能够对乳腺癌治疗方案的选择提供参考。PET 探针经过十几年的发展已取得了重大的进步，能够为乳腺癌的诊断以及治疗方案的选择提供更多的信息，提高了乳腺癌患者的生存率。尽管目前已有数十种 PET 探针在临床上进行了研究，但是 ^{18}F -FDG 仍然是应用最广泛的显像剂，但仍然有较多的问题有待解决。在未来的 PET 探针中，其靶向性将有显著地提高、非靶组织的摄取率将明显地降低、图像质量将更高。同时，在分子影像领域中探针的开发将不仅为乳腺癌，也会为其他肿瘤的诊断提供更多的信息。

参考文献

- [1] Breen N, Gentleman J F, Schiller J S. Update on mammography trends: comparisons of rates in 2000, 2005, and 2008 [J]. *Cancer*, 2011, 117(10): 2209-2218.
- [2] Mac Manus M P, Hicks R J, Matthews J P, *et al*. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(7): 1285-1292.
- [3] Kostakoglu L, Goldsmith S J. ^{18}F -FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung, and colorectal carcinoma [J]. *J Nucl Med*, 2003, 44(2): 224-239.
- [4] Hofmann S, Maschauer S, Kuwert T, *et al*. Synthesis and *in vitro* and *in vivo* evaluation of an ^{18}F -labeled neuropeptide Y analogue for imaging of breast cancer by PET [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(4): 1121-1130.
- [5] Kenny L M, Al-Nahhas A, Aboagye E O. Novel PET biomarkers for breast cancer imaging [J]. *Nucl Med Commun*, 2011, 32(5): 333-335.
- [6] Weinberg O K, Marquez-Garban D C, Pietras R J. New approaches to reverse resistance to hormonal therapy in human breast cancer [J]. *Drug Resist Updat*, 2005, 8(4):

- 219-233.
- [7] Zoubina E V, Smith P G. Expression of estrogen receptors alpha and beta by sympathetic ganglion neurons projecting to the proximal urethra of female rats [J]. *J Urol*, 2003, 169(1): 382-385.
- [8] Seimbille Y, Rousseau J, Bénard F, *et al.* ^{18}F -labeled difluoroestradiols: preparation and preclinical evaluation as estrogen receptor-binding radiopharmaceuticals [J]. *Steroids*, 2002, 67(9): 765-775.
- [9] Ahmed N, Garcia G, Ali H, *et al.* ^{18}F -labelling of A-ring substituted 16α -fluoro-estradiols as potential radiopharmaceuticals for PET imaging [J]. *Steroids*, 2009, 74(1): 42-50.
- [10] Stalford A C, Maggs J L, Gilchrist T L, *et al.* The metabolism of 16 -fluoroestradiols in vivo: chemical strategies for restricting the oxidative biotransformations of an estrogen-receptor imaging agent [J]. *Steroids*, 1997, 62(12): 750-761.
- [11] Katzenellenbogen J A. Steroids labeled with ^{18}F for imaging tumors by positron emission tomography [J]. *J Fluorine Chem*, 2001, 109(1): 49-54.
- [12] Ahmed N, Langlois R., Rodrigue S, *et al.* Automated synthesis of 11β -methoxy- $4,16\alpha$ -[16α - ^{18}F] difluoroestradiol ($4\text{F-M}^{18}\text{F-FES}$) for estrogen receptor imaging by positron emission tomography [J]. *Nucl Med Biol*, 2007, 34(4): 459-464.
- [13] Beauregard J M, Croteau E, Ahmed N, *et al.* Effective specific activities determined by scintillation proximity counting for production runs of ^{18}F -FES and $4\text{F-M}^{18}\text{F-FES}$ [J]. *Nucl Med Biol*, 2007, 34(3): 325-329.
- [14] Bénard F, Ahmed N, Beauregard J M, *et al.* ^{18}F -Fluorinated estradiol derivatives for oestrogen receptor imaging: impact of substituents, formulation and specific activity on the biodistribution in breast tumour-bearing mice [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(8): 1473-1479.
- [15] Jonson S D, Bonasera T A, Dehdashti F, *et al.* Comparative breast tumor imaging and comparative *in vitro* metabolism of 16α - ^{18}F -fluoroestradiol- 17β and 16β - ^{18}F - fluoromoxestrol in isolated hepatocytes [J]. *Nucl Med Biol*, 1999, 26(1): 123-130.
- [16] Vijaykumar D, Al-Qahtani M H, Welch M J, *et al.* Synthesis and biological evaluation of a fluorine-18 labeled estrogen receptor- α selective ligand: ^{18}F propyl pyrazole triol [J]. *Nucl Med Biol*, 2003, 30(4): 397-404.
- [17] Yoo J, Dence C S, Sharp T L, *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 16α - ^{18}F -fluoro- 17β -estradiol [J]. *J Med Chem*, 2005, 48(20): 6366-6378.
- [18] Moon B S, Carlson K E, Katzenellenbogen J A, *et al.* Synthesis and evaluation of aryl-substituted diarylpropionitriles, selective ligands for estrogen receptor β , as positron-emission tomographic imaging agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(9): 3479-3488.
- [19] Seo J W, Chi D Y, Dence C S, *et al.* Synthesis and biodistribution of fluorine-18-labeled fluorocyclofenils for imaging the estrogen receptor [J]. *Nucl Med Biol*, 2007, 34(4): 383-390.
- [20] Lee J H, Peters O, Lehmann L, *et al.* Synthesis and biological evaluation of two agents for imaging estrogen receptor β by positron emission tomography: challenges in PET imaging of a low abundance target [J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(8): 1105-1116.
- [21] Dehdashti F, Laforest R, Gao F, *et al.* Assessment of progesterone receptors in breast carcinoma by PET with 21 - ^{18}F -fluoro- $16\alpha,17\alpha$ -[(R)-(1'- α -furylmethylidene)dioxy]- 19 -norpregn-4-ene-3,20-dione [J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(3): 363-370.
- [22] Capala J, Bouchelouche K. Molecular imaging of HER2-positive breast cancer: a step toward an individualized 'image and treat' strategy [J]. *Curr Opin Oncol*, 2010, 22(10): 559-566.
- [23] 刘慧云, 刘妍, 贾兵, 等. 双靶点分子探针 ^{68}Ga -RGD-BBN用于乳腺癌的microPET显像 [J]. *生物物理学报*, 2011, 27(4): 335-344.
- [24] Kenny L M, Al-Nahhas A, Aboagye E O. Novel PET biomarkers for breast cancer imaging [J]. *Nucl Med Commun*, 2011, 32(5): 333-335.
- [25] Lindholm P, Lapela M, Någren K, *et al.* Preliminary study of carbon-11 methionine PET in the evaluation of early response to therapy in advanced breast cancer [J]. *Nucl Med Commun*, 2009, 30(1): 30-36.