

Progresses in molecular imaging for early diagnosis and molecular typing of breast cancer

FENG Yuan, LAN Xiaoli, ZHANG Yongxue*

(Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China)

[Abstract] The treatment plan for breast cancer depends on its molecular typing, while clinical classification of breast cancer is mainly through tissue biopsy. Nowadays, molecular imaging and multimodality imaging technologies had become able to display the progression of breast cancer at molecular and cellular level. The progresses of molecular imaging for early diagnosis and molecular typing of breast cancer were reviewed in this article.

[Keywords] breast neoplasms; molecular imaging; tomography, X-ray computed; positron-emission tomography

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2022.07.028

分子影像学用于早期诊断乳腺癌及其分子分型进展

冯 源, 兰晓莉, 张永学*

(华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科 分子影像湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430022)

[摘要] 乳腺癌治疗方案主要取决于其分子分型, 目前临床主要通过组织活检进行分型。分子影像学和多模态影像技术现已可于分子和细胞水平显示乳腺癌疾病进程。本文就分子影像学用于早期诊断乳腺癌及其分子分型进展进行综述。

[关键词] 乳腺肿瘤; 分子成像; 体层摄影术, X 线计算机; 正电子发射断层显像

[中图分类号] R737.9; R445 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2022)07-1086-04

乳腺癌是全球女性癌症相关死亡的主要原因之一, 发病率逐年升高, 且呈年轻化趋势^[1-2]。乳腺癌具有高度异质性^[3], 早期诊断、分子分型及精准治疗十分重要。分子影像学可利用分子探针可视化乳腺癌的生物学过程, 在诊断、分型、治疗决策及疗效评估等方面发挥重要作用。本文就分子影像学用于早期诊断乳腺癌及其分子分型进展进行综述。

1 乳腺癌分子分型

根据雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子-2(human epidermal growth factor receptor-2,

HER-2)及 Ki-67 指数, 乳腺癌可分为 4 型: ①Luminal A 型, ER(+)和/或 PR \geq 20%、HER-2(-)、Ki-67 低表达; ②Luminal B 型, HER-2(+), ER(+), PR(+), 或 HER-2(-)、ER(+), PR $<$ 20%、Ki-67 \geq 20%; ③HER-2 高表达型, HER-2(+), ER(-), PR(-); ④三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC), ER(-), PR(-), HER-2(-)。各分子亚型乳腺癌临床表现具有明显差异, 并影响临床制定治疗方案及其预后^[4]。

目前主要通过手术病理或活检对乳腺癌进行分子分型, 但单一区域检测结果不能反映整个乳腺癌病灶

[基金项目] 国家自然科学基金(81771863)。

[第一作者] 冯源(1999—), 男, 湖北枣阳人, 在读本科。研究方向: 核医学分子影像学。E-mail: f_yuan0505@163.com

[通信作者] 张永学, 华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科 分子影像湖北省重点实验室, 430022。E-mail: zhyx1229@163.com

[收稿日期] 2021-04-10 [修回日期] 2022-04-03

特征,且原发灶与转移灶分子表达亦可能有所不同,导致分型结果不准确^[5],影响疗效及预后。

2 分子影像学用于乳腺癌

传统影像学诊断方法主要包括超声、CT 及 MRI 等,其优势在于解剖分辨率较高,有助于观察机体细微形态学改变,但评估疾病所致分子信息变化具有一定局限性。随着分子影像学及多模态成像技术的发展,超声、MRI、核医学分子影像及光学分子影像等可从细胞和分子水平反映疾病病理生理改变,有助于观察病变组织细胞受体密度和功能变化、基因表达、生化代谢及细胞信号转导等。分子影像学技术可于肿瘤形态学改变前显示基因或蛋白水平异常,在早期诊断肿瘤及分子分型方面具有独特优势^[5]。

2.1 核医学 核医学分子影像学技术为新兴技术,目前已有超过 45 种适用于乳腺癌的示踪剂用于临床或正在测试中^[6];葡萄糖代谢显像和 ER 显像等已成功用于临床诊断及指导治疗乳腺癌。

2.1.1 ¹⁸F-FDG ¹⁸F-FDG PET/CT 可检测高代谢乳腺肿瘤,已广泛用于初步诊断乳腺癌、分期及评估疗效等。最大标准摄取值(maximum standard uptake value, SUV_{max})可用于评估乳腺癌患者预后,通常情况下,该值越低,表示肿瘤分化程度越好、血管生成程度越低^[7],患者预后越好。

乳腺癌组织学亚型可影响其摄取¹⁸F-FDG 水平。原位癌少见¹⁸F-FDG 摄取;浸润性乳腺癌中,浸润性导管癌¹⁸F-FDG 摄取水平常高于浸润性小叶癌;且肿瘤增殖指数(Ki-67)与摄取¹⁸F-FDG 水平呈正相关^[8]。TNBC 在所有乳腺癌中约占 15%~20%,具有侵袭性高、发病年龄低、预后差及患者生存率低等特点^[9]。ER 及 PR 均为阴性的乳腺癌 SUV 较高,而 TNBC ¹⁸F-FDG 摄取程度常较高^[8]。一项纳入 232 例 TNBC 患者的回顾性研究^[10]结果显示,¹⁸F-FDG PET/CT 可用于 TNBC 分期。

2.1.2 ⁶⁴Cu-DOTA 曲妥珠单抗(trastuzumab) 乳腺癌进展过程中,其 HER-2 表达可能发生变化,目前临床多通过活检或手术等侵入性方式加以评估。多项研究^[11-13]表明,⁶⁴Cu-DOTA-曲妥珠单抗 PET/CT 可无创检出 HER-2 阳性乳腺癌病灶。

SASADA 等^[12]对 38 例乳腺癌患者注射⁶⁴Cu-DOTA-曲妥珠单抗,并于 48 h 后行 PET/CT 检查,其诊断 HER-2 特异性乳腺癌原发病灶的敏感度、特异度和准确率分别为 83.3%、88.2% 和 85.7%。MORTIMER 等^[13]对 11 例 HER-2 阳性、7 例 HER-2

阴性转移性乳腺癌患者注射⁶⁴Cu-DOTA-曲妥珠单抗,分别于注射后第 21~25 小时和第 47~49 小时行 PET/CT 扫描,记录放射性浓聚病灶的 SUV_{max},发现⁶⁴Cu-DOTA-曲妥珠单抗摄取水平与 HER-2 表达密切相关。

以⁶⁴Cu-DOTA-曲妥珠单抗 PET 显像检测乳腺癌 HER-2 表达水平有望成为诊断乳腺癌及其转移灶和进行分子分型的常规非侵入性检查方法,可在某些情况下代替肿瘤组织活检而评估 HER-2 表达水平,即“分子影像虚拟活检”。

2.1.3 ¹⁸F-氟雌二醇(fluoroestradiol, FES) 以往通常以肿瘤组织活检免疫组织化学检查结果评估 ER 表达水平。近年来,研究^[14]证明¹⁸F-FES PET 显像可定量评估 ER 表达水平,有助于观察其异质性,并确定丧失 ER 表达或功能的位点,为临床内分泌治疗提供依据。

YANG 等^[15]回顾性分析 46 例接受¹⁸F-FES PET/CT 的浸润性乳腺癌患者,发现¹⁸F-FES 摄取程度与 ER 表达相关。MAMMATAS 等^[16]对 10 例 ER 阳性的转移性乳腺癌患者行¹⁸F-FES PET 检查,结果同样显示¹⁸F-FES 摄取程度与 ER 表达水平具有较高相关性。

2.1.4 ¹⁸F-二氢睾酮(flurodihydrotestosterone, FDHT) 雄激素受体(androgen receptor, AR)是转移性乳腺癌的潜在靶点^[17-18]。¹⁸F-FDHT PET 常用于观察前列腺癌 AR 表达水平,近来亦逐渐用于评估乳腺癌 AR 表达。VENEMA 等^[19]对 13 例 ER 阳性的转移性乳腺癌患者行¹⁸F-FES 和¹⁸F-FDHT PET 检查,结果显示二者摄取程度均与 AR 及 ER 表达水平相关。

2.1.5 ⁶⁸Ga-前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA) PSMA 是前列腺细胞高表达 II 型跨膜蛋白,为诊断前列腺癌复发的重要依据。研究^[20]表明 PSMA 亦可于原发性乳腺癌及其远处转移肿瘤的相关脉管系统中表达。

SATHEKGE 等^[20]报道 1 例 33 岁的转移性乳腺癌患者,⁶⁸Ga-PSMA 和¹⁸F-FDG PET/CT 检查结果显示二者评估乳腺癌病变的一致性较高。KUMAR 等^[21]以⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 观察 1 例 64 岁男性乳腺癌患者,其前列腺、右侧乳腺及右侧腋窝淋巴结表达 PSMA,后经组织学检查确诊前列腺癌及乳腺浸润性导管癌。

2.1.6 ⁶⁸Ga-胃泌素释放肽(gastrin releasing peptide, GRP) GRP 主要调节胃泌素释放和胃肠道功能,近年有学者^[22-23]发现其在肿瘤增殖过程中亦有一定作用。目前⁶⁸Ga 标记的 GRP 受体拮抗剂(gastrin-releasing peptide receptor antagonist, ⁶⁸Ga-RM2)已用于乳腺癌分

子显像^[22,24]。

STOYKOW 等^[25]对 15 例原发性乳腺癌患者共 18 个乳腺病灶行⁶⁸Ga-RM2 PET/CT 检查,发现 72.22% (13/18)病灶⁶⁸Ga-RM2 摄取显著增加;进一步行 PR、ER、HER-2/neu 和 MIB-1 增殖指数(MIB-1 proliferation index)多变量分析,结果显示仅 ER 表达可用于预测⁶⁸Ga-RM2 摄取水平。MORGAT 等^[26]对 10 个乳腺癌原发病灶、4 个转移性淋巴结行⁶⁸Ga-RM2 和¹⁸F-FDG 显像,发现 ER 阳性及 Ki-67 低表达肿瘤的⁶⁸Ga-RM2 摄取程度均高于¹⁸F-FDG,提示 GRP 受体在 ER 阳性乳腺癌及其转移性淋巴结中呈过表达。

2.2 功能 MRI MR 分子影像技术可利用特异性分子探针于细胞和分子水平显示生物体内生理及病理过程,为研究疾病发生发展及临床治疗等提供更加精准的生物学和影像学信息。

近年来,¹H-MR 波谱(MR spectroscopy, MRS)和弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)逐渐用于乳腺癌 MR 分子成像;¹H-MRS 总胆碱峰可作为恶性肿瘤的生物标志物,而 DWI 限制性弥散率与肿瘤侵袭性相关^[27]。¹H-MRS 可无创识别并监测 TNBC 代谢异常,有助于阐明其潜在进展机制。研究^[28-29]表明, TNBC 患者磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PtdCho)代谢发生改变,而胆碱激酶上调是胆碱含量增加的主要原因。

2.3 超声分子影像 随着新型分子靶向超声造影剂(ultrasound contrast agent, UCA)的出现,于分子水平诊断疾病并监测病理逐渐成为可能,尤以微泡(microbubbles, MB)最为常用,可识别并附着于炎症或血管内皮细胞表达分子^[30]。

WILLMANN 等^[31]将分子靶向造影剂用于癌症试验研究,对 21 例局灶性乳腺病变患者经静脉注射激酶插入域受体(kinase insert domain receptor, KDR)靶向造影微泡(MB_{KDR})0.03~0.08 ml/kg,并于注射后 5~29 min 行超声分子成像检查,结果显示 93% 超声分子成像结果与病理相符。通过引入新的分子靶向造影剂,未来超声分子影像技术在乳腺肿瘤领域的应用范围有望得到进一步拓宽。

2.4 光学分子影像(optical molecular imaging, OMI) OMI 通过将荧光材料与特异性靶向载体结合,可于活体内标记靶向目标,并用于临床外科手术^[32]。目前吖啶菁绿(indocyanine green, ICG) OMI 已用于乳腺癌患者前哨淋巴结活检^[33]。

ZHANG 等^[34]对 30 例拟接受手术治疗的乳腺癌

患者(10 例已接受、20 例未接受术前化疗)经静脉注射亚甲蓝(1 mg/kg),再以亚甲蓝特异性红外荧光成像系统对乳腺组织进行成像,并通过对比荧光识别肿瘤,结果表明亚甲蓝荧光成像可用于检测乳腺癌保乳手术的切除边缘,但还需更多临床研究加以验证。

3 小结与展望

分子影像学可从细胞和分子水平层面反映疾病进展,有助于诊断乳腺癌及进行分子分型;不同模式的分子成像技术各有其优、缺点,多模态显像有助于互补及融合。通过研发显像探针及探索新技术等,未来将进一步拓宽分子影像学用于乳腺癌的发展前景,为精准诊疗带来更大帮助。

[参考文献]

- [1] JAFARI S H, SAADATPOUR Z, SALMANINEJAD A, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(7):5200-5213.
- [2] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 [J]. Eur J Cancer, 2018, 103:356-387.
- [3] 郭玉萍,裴书芳,刘娟娟,等.不同分子亚型非特殊型浸润性乳腺癌超声特征[J].中国医学影像技术,2019,35(1):82-85.
- [4] GOLDHIRSCH A, WOOD W C, COATES A S, et al. Strategies for subtypes: Dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [J]. Ann Oncol, 2011, 22(8):1736-1747.
- [5] 卢光明,江泽飞,蔡惠明,等.肿瘤分子影像学:进展及挑战[J].国际医学放射学杂志,2021,44(1):1-5.
- [6] van ES S C, VENEMA C M, GLAUDEMANS A W, et al. Translation of new molecular imaging approaches to the clinical setting: Bridging the gap to implementation [J]. J Nucl Med, 2016, 57(Suppl 1):96S-104S.
- [7] KARAN B, POURBAGHER A, TORUN N. Diffusion-weighted imaging and (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in breast cancer: Correlation of the apparent diffusion coefficient and maximum standardized uptake values with prognostic factors[J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 43(6):1434-1444.
- [8] GROHEUX D, MANKOFF D, ESPIÉ M, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in the early prediction of pathological response in aggressive subtypes of breast cancer: Review of the literature and recommendations for use in clinical trials[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(5):983-993.
- [9] GARRIDO-CASTRO A C, LIN N U, POLYAK K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer:

- Improving patient selection for treatment [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(2):176-198.
- [10] ULANER G A, CASTILLO R, GOLDMAN D A, et al. ^{18}F -FDG-PET/CT for systemic staging of newly diagnosed triple-negative breast cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(11):1937-1944.
- [11] SASADA S, KURIHARA H, KINOSHITA T, et al. Visualization of HER2-specific breast cancer intratumoral heterogeneity using ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab PET [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(12):2146-2147.
- [12] SASADA S, KURIHARA H, KINOSHITA T, et al. ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab PET imaging for HER2-specific primary lesions of breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (8): 2028-2029.
- [13] MORTIMER J E, BADING J R, PARK J M, et al. Tumor uptake of ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab in patients with metastatic breast cancer [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(1):38-43.
- [14] LIAO G J, CLARK A S, SCHUBERT E K, et al. ^{18}F -fluoroestradiol PET: Current status and potential future clinical applications [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(8):1269-1275.
- [15] YANG Z, SUN Y, XU X, et al. The assessment of estrogen receptor status and its intratumoral heterogeneity in patients with breast cancer by using ^{18}F -fluoroestradiol PET/CT [J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(6):421-427.
- [16] MAMMATAS L H, VENEMA C M, SCHRÖDER C P, et al. Visual and quantitative evaluation of ^{18}F FES and ^{18}F FDHT PET in patients with metastatic breast cancer: An interobserver variability study [J]. *EJNMMI Res*, 2020, 10(1):40.
- [17] BOERS J, VENEMA C M, de VRIES E F J, et al. Serial ^{18}F -FDHT-PET to predict bicalutamide efficacy in patients with androgen receptor positive metastatic breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 144:151-161.
- [18] KATZENELLENBOGEN J A. PET imaging agents (FES, FFNP, and FDHT) for estrogen, androgen, and progesterone receptors to improve management of breast and prostate cancers by functional imaging [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8):2020.
- [19] VENEMA C M, MAMMATAS L H, SCHRÖDER C P, et al. Androgen and estrogen receptor imaging in metastatic breast cancer patients as a surrogate for tissue biopsies [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(12):1906-1912.
- [20] 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.
- [21] KUMAR R, MITTAL B R, BHATTACHARYA A, et al. Synchronous detection of male breast cancer and prostatic cancer in a patient with suspected prostatic carcinoma on ^{68}Ga -PSMA PET/CT imaging [J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(6):431-432.
- [22] MICHALSKI K, KEMNA L, ASBERGER J, et al. Gastrin-releasing peptide receptor antagonist [^{68}Ga]RM2 PET/CT for staging of pre-treated, metastasized breast cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(23):6106.
- [23] TU Y, TAO J, WANG F, et al. A novel peptide targeting gastrin releasing peptide receptor for pancreatic neoplasm detection [J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(9):2682-2693.
- [24] MINAMIMOTO R, HANCOCK S, SCHNEIDER B, et al. Pilot comparison of ^{68}Ga -RM2 PET and ^{68}Ga -PSMA-11 PET in patients with biochemically recurrent prostate cancer [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(4):557-562.
- [25] STOYKOW C, ERBES T, MAECKE H R, et al. Gastrin-releasing peptide receptor imaging in breast cancer using the receptor antagonist ^{68}Ga -RM2 and PET [J]. *Theranostics*, 2016, 6(10):1641-1650.
- [26] MORGAT C, SCHOLLHAMMER R, MACGROGAN G, et al. Comparison of the binding of the gastrin-releasing peptide receptor (GRP-R) antagonist ^{68}Ga -RM2 and ^{18}F -FDG in breast cancer samples [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1):e0210905.
- [27] SARDANELLI F, CARBONARO L A, MONTEMEZZI S, et al. Clinical breast MR using MRS or DWI: Who is the winner? [J]. *Front Oncol*, 2016, 6:217.
- [28] IORIO E, CARAMUJO M J, CECCHETTI S, et al. Key players in choline metabolic reprogramming in triple-negative breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2016, 6:205.
- [29] DRISIS S, FLAMEN P, IGNATIADIS M, et al. Total choline quantification measured by 1H MR spectroscopy as early predictor of response after neoadjuvant treatment for locally advanced breast cancer: The impact of immunohistochemical status [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 48(4):982-993.
- [30] KÖSE G, DARGUZYTE M, KIESSLING F. Molecular ultrasound imaging [J]. *Nanomaterials*, 2020, 10(10):1935.
- [31] WILLMANN J K, BONOMO L, TESTA A C, et al. Ultrasound molecular imaging with BR55 in patients with breast and ovarian lesions: First-in-human results [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(19):2133-2140.
- [32] 杨晓峰. 光学分子影像学在肿瘤外科应用的前景 [J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(6):357-361.
- [33] QIU S Q, ZHANG G J, JANSEN L, et al. Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 123:83-94.
- [34] ZHANG C, JIANG D, HUANG B, et al. Methylene blue-based near-infrared fluorescence imaging for breast cancer visualization in resected human tissues [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18:1533033819894331.