

^{18}F -FES PET 显像: 临床应用现状及潜力

张敬勉 张召奇(译) 赵新明(审校)

河北医科大学第四医院核医学科 & PET/CT 中心, 石家庄 050011

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2016, 57(8): 1269-1275

^{18}F -Fluoroestradiol PET: current status and potential future clinical applications

Geraldine J. Liao¹, Amy S. Clark², Erin K. Schubert³, David A. Mankoff³

¹Department of Radiology, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania; ²Division of Hematology Oncology, Department of Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania; ³Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

Corresponding author: David A. Mankoff, Email: david.mankoff@uphs.upenn.edu

【摘要】 乳腺癌雌激素受体(ER)阳性表达提示预后良好,是内分泌治疗有效的必要指标。ER 表达一般是通过体外肿瘤活组织检测评估。然而,最近的研究能够应用 ^{18}F -氟雌二醇(^{18}F -FES) PET 显像进行体内 ER 表达的评估。临床研究已经证实应用 ^{18}F -FES PET 显像可在体内定量评估 ER 阳性表达,并且已开展将其作为活体内评估内分泌治疗效果方法的探索。该文概述了 ^{18}F -FES 的生物学和药代动力学特性,以及 ^{18}F -FES PET 显像在乳腺癌和其他疾病研究中的现有经验,并探讨了 ^{18}F -FES PET 显像潜在及未来的临床应用价值。

【关键词】 雌激素受体;正电子发射计算机断层显像;乳腺癌; ^{18}F -FES

DOI:10.2967/jnumed.116.175596

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,高居美国女性癌症死亡的第 2 位,2015 年新发乳腺癌患者约有 231 840 例^[1]。大约 75% 的新发乳腺癌患者伴有雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性表达,提示预后良好^[2]。乳腺癌 ER 表达通常是通过病理组织进行活组织检查(简称活检),在体外利用定量或半定量免疫组织化学(简称免疫组化)分析的方法进行评估^[3]。肿瘤的 ER 表达状态,可以预测 ER 靶向治疗(又称内分泌治疗或激素治疗)的效果^[4]。尽管体外检测 ER 阴性提示内分泌治疗反应低、预后不良,但免疫组化显示 ER 阳性也并不能保证内分泌治疗有效^[5]。然而,对于复发、转移的乳腺癌患者,确定其 ER 阳性表达非常重要,这些患者如果对内分泌治疗有效,则可以避免化疗的毒性和不良反应^[6]。

对于晚期或伴有转移且 ER 阳性的患者,PET 和 PET/CT 显像使所有转移灶 ER 的表达状况不通过多部位病灶活检来评估成为可能。 ^{18}F -脱氧葡萄糖(flurodeoxyglucose, FDG)显像可探测葡萄糖高代谢活性,在肿瘤学领域具有广泛的应用^[7]。对于乳腺癌, ^{18}F -FDG PET/CT 显像主要被推荐用于常规影像学方法分期不明确或有争议时的晚期或转移患者^[8]。

随后研制的包括 ^{18}F -氟雌二醇(fluroestradiol, FES)在内的其他放射性显像剂,可以更好地显示肿瘤的生物学特性。 ^{18}F -FES 可靶向结合 ER,通过活体显像显示肿瘤组织 ER 表达状态。通过与 ^{18}F -FDG PET 或其他显像方法结合, ^{18}F -FES PET 显像可评估 ER 表达的异质性,具有识别 ER 表达缺失或无功能的潜力。 ^{18}F -FES PET 显像在许多乳腺癌临床研究中被认为是一种可以体内量化 ER 表达、预测内分泌疗效及评估 ER 阻断效能的一种很有应用前景的方法(补充材料表 1;补充

材料见 <http://jnm.snmjournals.org>)。本文提供了 ^{18}F -FES 的生物学和药理学基础知识,回顾了 ^{18}F -FES 显像的现有临床应用经验,并总结了其潜在的应用价值。

一、 ^{18}F -FES 的结构、合成、药代动力学和安全性

早期研发的 ER 靶向放射性显像剂主要是碘和溴标记的类固醇和非类固醇化合物^[9]。PET 显像剂在不断发展, ^{18}F 可以多位点标记雌激素类似物、能够在靶组织中摄取及非靶组织中清除、半衰期相对长、可进行 ER 类似物多步合成等,这些特点极大地促进了 ^{18}F 标记化合物的发展^[10-11]。

1984 年,Kiesewetter 等^[10]发现在众多 ^{18}F 标记的雌激素中, ^{18}F -FES 表现出最高的选择性摄取和靶/本底比值。新的化合物,如 ^{18}F 标记的甲氧基降孕三烯炔二醇(moxestrol)和 4-氟-11 β -甲氧基-16 α - ^{18}F -FES,呈现出与病灶 ER 明显的结合,前者还可显示病变的代谢减低^[12-13]。然而,与 ^{18}F -FES 相比, ^{18}F -moxestrol 在人体病变中摄取欠佳,出现这种情况的原因可能是该化合物与人体血浆中性激素结合蛋白(sex-hormone-binding globulin, SHBG;一种主要的雌二醇转运体血浆蛋白)适度结合有关^[12]。虽然有研究表明人体病变组织会摄取 4-氟-11 β -甲氧基-16 α - ^{18}F -FES,但肿瘤摄取还需进一步的对比研究。到目前为止, ^{18}F -FES 仍然是 ER 显像中应用最广泛的 PET 显像剂。

^{18}F -FES 通过肝脏高摄取和代谢,早期血液清除快,注射后 10~15 min 即可达到稳定的血液活度^[11]。注射后 20 min,没有进行代谢的 ^{18}F -FES 仅占总活度的 20%;注射后 120 min,降为 10%。与雌二醇一样,未代谢的 ^{18}F -FES 在血液中主要以蛋白结合物的形式存在。与白蛋白相比,SHBG 与 ^{18}F -FES 具有较强的结合能力,但由于血液中白蛋白浓度较高,导致 ^{18}F -

FES 与 SHBG、白蛋白的结合大概 1:1 分布^[14]。¹⁸F-FES 的非 SHBG 结合代谢产物包括葡萄糖苷酸和硫酸结合物^[11], 这些物质被分泌到胆汁, 经过肝肠循环再吸收后通过肾脏排泄。总肝活度清除率与总膀胱活度增加率相当, 提示¹⁸F-FES 代谢产物通过肾脏清除的速度和由肝脏释放入血的速度一致^[11]。当使用最大推荐剂量 2.22×10^8 Bq 时, 有效剂量当量为 0.002 mSv/MBq, 此时人体关键器官为肝脏, 其有效剂量当量为 0.13 mSv/MBq^[15]。已发表的人类研究中尚未发现¹⁸F-FES 有任何毒性或不良反应。总体来说, 这些特性使得¹⁸F-FES 成为一个理想的 ER PET 显像剂。

在加拿大、欧洲和亚洲,¹⁸F-FES 作为一种试验性显像剂已进行了临床研究。尽管目前¹⁸F-FES 在美国仍属于研究药物, 但一些美国学术中心机构获得的临床药物试验批准项目仍支持¹⁸F-FES PET 和¹⁸F-FES PET/CT 的研究。美国国家癌症研究所也获得 1 项由华盛顿大学批准的研究性新药审批项目(79005), 这个项目支持在国家癌症研究所的临床试验网络实施多中心实验研究^[16]。美国和欧洲已经开始寻求基于已发表的¹⁸F-FES 显像研究论文和多中心前瞻性实验数据基础上的¹⁸F-FES 的规范应用。

二、肿瘤摄取¹⁸F-FES 与 ER 表达的关系

多项体外研究已证实肿瘤摄取¹⁸F-FES 与 ER 表达有关(补充材料表 2)。1988 年, Mintun 等^[17]通过放射配体结合的方式, 证实了原发乳腺肿瘤体外检测的 ER 浓度与¹⁸F-FES 摄取有关。随后的研究确定了¹⁸F-FES 摄取和免疫组化检测肿瘤 ER 结果的相关性。Peterson 等^[18]以 1.1 为最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max}) 界值判断肿瘤 ER 阳性和阴性, 结果显示¹⁸F-FES 摄取和免疫组化指标间相关系数为 0.73, 这一结果与体外放射配体结合分析和免疫组化分析研究结果一致^[19]。

Peterson 等^[18]还研究了免疫组化检测和¹⁸F-FES 摄取定量方法之间的关系, 发现由于血液清除率不同以及¹⁸F-FES 代谢产物的出现, 免疫组化与简便的标准摄取值(standardized uptake value, SUV) 测量法相比并无优势。早期乳腺癌中¹⁸F-FES 摄取和免疫组化检测的 ER 表达的关系已被证实, 但与以往研究相比灵敏度偏低^[20]。

其他影响肿瘤¹⁸F-FES 摄取的因素也进行了评估。以往分析认为, 绝经前妇女体内较高的雌激素水平可能会导致¹⁸F-FES 假阴性结果^[21]。然而, Peterson 等^[22]随后证实以血清雌二醇水平 30 ng/L 为界(常用于提示绝经状态), ¹⁸F-FES 平均摄取值没有明显差异。在该研究中 F-FES 摄取与血浆 SHBG 水平呈负相关, 而与睾酮水平、患者年龄或显像时疾病分期无关。这种差异表明, 虽然一定量的¹⁸F-FES 与 SHBG 结合可能使 F-FES 免于被代谢掉, 但与蛋白质结合的¹⁸F-FES 可能不会与组织 ER 结合, 进而导致¹⁸F-FES 摄取减低。因此, 应考虑检测患者 SHBG 水平, 尤其是在某些临床情况下, 比如患者产后, 此时血清 SHBG 水平可能超出正常范围。这项研究还揭示未标记的 FES 仅在注射较低比活度¹⁸F-FES 的情况下影响¹⁸F-FES 的摄取, 而¹⁸F-FES 比活度在 11.1 GBq/mol 以上时, 未标记的 FES 不会明显阻断组织 ER; 然而, 当注射剂量大于 0.2 nmol/kg 时, 少数人(0~10%) 会出现对¹⁸F-FES 摄取的不良反应, 所以注射剂量应该低于该数值^[22]。

三、¹⁸F-FES 基线摄取值可作为内分泌治疗有效的预测因子

对于 ER 阳性的乳腺癌患者, 内分泌治疗是一种有效的治疗方法, 与化疗相比, 其不良反应小, 复发率低^[6]。由于活检的取样误差和病变的异质性, 利用体外免疫组化检测患者 ER 表达, 仅有 50%~60% 患者可被正确预测治疗反应^[5]。相反, ¹⁸F-FES PET 显像可以评估所有肿瘤病灶的 ER 表达, 并能提供患者整体的 ER 表达图像。

已有研究证实了内分泌治疗效果与治疗前¹⁸F-FES 基线摄取的关系(补充材料表 3)。Dehdashti 等^[23]和 Mortimer 等^[24]均研究了 ER 阳性患者进行他莫昔芬治疗前¹⁸F-FES 基线摄取值。¹⁸F-FES 基线摄取以 SUV 2.0 为阈值, 其对疗效的阳性预测值为 79%~87%, 阴性预测值为 88%~100%。

基线¹⁸F-FES PET 显像也用于评价芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs) 和氟维司群治疗患者的疗效。在 1 项对治疗前广泛转移的乳腺癌患者的研究中, Linden 等^[25]以¹⁸F-FES 基线摄取值 1.5 为界, 低于此阈值时, 患者治疗无效(补充材料图 1)。Dehdashti 等^[26]研究显示当 SUV 阈值为 2.0 时, 对疗效的阴性预测值为 81%。这 2 项研究均表明阳性预测值较差(仅为 34%~50%), 这一结果与复发或以前进行过治疗的患者对内分泌治疗的客观有效率降低一致^[27]。

总之, 这些研究证实了¹⁸F-FES PET 显像在预测乳腺癌内分泌治疗效果中的应用价值。4 项评估他莫昔芬、AIs 和氟维司群治疗效果的研究数据表明^[23-26], 159 例治疗前¹⁸F-FES PET 显像的患者中, 只有 1 例基线¹⁸F-FES 显像 SUV 低于 1.5 的患者对内分泌治疗显示病情稳定(补充材料图 2)^[26]。

van Kruchten 等^[28]以 SUV 1.5 为阈值, 研究了基线¹⁸F-FES PET 显像与口服小剂量雌二醇挽救治疗效果的关系。研究结果显示, 长期进行抗雌激素治疗可能会导致雌激素的敏感性升高, 而雌激素暴露可诱发细胞凋亡而并非使其生长^[29]。在这种情况下, ER 表达对诱导细胞凋亡是必需的, 而 ER 表达可被¹⁸F-FES PET 显像检测到。以 SUV 1.5 为阈值, 评价¹⁸F-FES PET 显像对小剂量雌二醇治疗效果的阳性预测值为 60%, 阴性预测值为 80%^[28]。

另一种预测疗效的方法是¹⁸F-FDG PET 显像, 其已被确立为肿瘤(如淋巴瘤)的预后评估方法^[30]。在乳腺癌中, 偶尔会看到具有 ER 激动剂特性的治疗药物使临床症状加重, 该现象可以预测治疗效果^[31]。有研究证实, ¹⁸F-FDG PET 显像也可通过探测患者病灶代谢增加提示内分泌治疗有效^[23-24]。¹⁸F-FDG PET 可显示早期他莫昔芬治疗后暂时的激动活性。对比他莫昔芬治疗前和治疗后 7~10 d 的¹⁸F-FDG PET 显像发现, ¹⁸F-FDG 代谢增加的患者随后治疗有效, 而治疗无效的患者治疗前后¹⁸F-FDG 摄取没有明显变化。由雌二醇诱导的代谢闪耀也可以预测 AIs 和氟维司群的治疗效果以及生存期^[26]。

治疗前¹⁸F-FES PET 显像和早期¹⁸F-FDG PET 显像评价内分泌治疗效果的争议在于哪种方法更适用于临床。这 2 种显像剂对内分泌治疗均有较高的阴性预测值, 但与¹⁸F-FES PET 治疗前显像相比, ¹⁸F-FDG PET 显像对内分泌疗效评估具有更高的阳性预测值^[23-24]。也有学者认为在转移性乳腺

癌中¹⁸F-FDG 应用更广泛。然而,¹⁸F-FDG PET 需要 2 次 PET 扫描并暴露于具有 ER 激动剂特性的治疗中。相比之下,单次基线¹⁸F-FES PET 显像能够在治疗之前预测各种内分泌治疗的效果,使 ER 表达阴性的患者避免可能不获益的内分泌治疗。此外,越来越多的内分泌和其他靶向治疗联合的策略增加了病灶 ER 表达状况测定和联合治疗适宜患者选择的需求。联合应用 2 种显像方法时,应首先用¹⁸F-FES 显像来确定肿瘤患者的靶病灶肿瘤细胞是否表达 ER,然后应用¹⁸F-FDG PET 显像或另一种标准方法来评估疗效(补充材料图 3)^[32]。

四、¹⁸F-FES PET 显像评估全身肿瘤负荷和异质性的能力

¹⁸F-FES PET 显像的主要优势之一,是能够无创地同时评估全身多个肿瘤病变的 ER 表达状态。¹⁸F-FDG 和¹⁸F-FES 摄取不一致,可确定患者病变的异质性(补充材料图 4)^[16,25,33-34]。

¹⁸F-FES 摄取与体外 ER 表达和对激素治疗反应相关性的研究已表明¹⁸F-FES PET 显像可显示转移病灶(补充材料表 4)^[17,21,33]。在多发转移乳腺癌患者中,¹⁸F-FES 摄取与体外 ER 表达一致^[33]。体外 ER 表达检测结果和¹⁸F-FES 摄取不一致(如 ER 阳性但¹⁸F-FES 阴性)的患者对激素治疗反应差,这表明¹⁸F-FES PET 显像可以确定体外测定 ER 阳性但有功能性激素治疗抵抗的肿瘤病灶^[16,33-34]。

Kurland 等^[35]研究了这些不一致及¹⁸F-FES 摄取和活检 ER 阳性一致的患者。虽然¹⁸F-FES 摄取及¹⁸F-FES/¹⁸F-FDG 摄取的比值对某个患者来说总体上是一致的,在所有病灶中最初至少有 1 个具有 ER 阳性表达,但是这些值在患者之间变化很大。91 例患者中有 34 例已经接受过 1 次或多次抗雌激素治疗,其¹⁸F-FES SUV 均值低于 1.0,这表明对于具有低或非功能性 ER 表达的肿瘤亚型患者,是否实施内分泌治疗较难选择。

还有少数患者在各个病变部位的¹⁸F-FES 摄取高度不一致(如¹⁸F-FES 阳性和¹⁸F-FES 阴性病灶),可能反映在一些病变中 ER 表达缺失。在另一项评估患者病变¹⁸F-FES 摄取一致性的研究中,只有在内分泌治疗过的患者中才能观察到不一致的¹⁸F-FES 摄取^[36]。

肿瘤 ER 状态和¹⁸F-FES 摄取的潜在差异对于复发或转移性乳腺癌患者非常重要。一些研究表明,虽然原发性肿瘤 ER 可能是阳性,但其转移灶可能不再表达 ER 或表达非功能性 ERs^[16,33-34]。临床上不可能对所有病灶部位活检确定 ER 的表达,也不可能让患者反复活检来评估肿瘤 ER 变化,而¹⁸F-FES PET 显像可以监测疾病进展时或整个治疗过程中的 ER 表达状态。

五、¹⁸F-FES PET 显像在评估体内药效动力学中的应用

一些研究者应用¹⁸F-FES PET 显像对内分泌标准治疗体内药效学进行了研究^[23-24,37-38],并验证了新的试验性 ER 拮抗剂的作用(补充材料表 5)^[39-40]。McGuire 等^[41]应用¹⁸F-FES PET 显像探测内分泌治疗前后¹⁸F-FES 摄取的变化,结果表明,与基线¹⁸F-FES PET 显像相比,应用他莫昔芬 7~10 d 后转移灶对¹⁸F-FES 的摄取下降,为受体介导的¹⁸F-FES 肿瘤摄取提供了依据。Mortimer 等^[24]的研究结果显示接受他莫昔芬治疗的患者同样出现了¹⁸F-FES 摄取减低,并表明治疗有效的患者初始治疗后¹⁸F-FES 摄取下降程度明显高于治疗

无效的患者,SUV 分别下降(54.8±14.2)%和(19.4±17.3)%($P=0.0003$)。

Linden 等^[37]对接受他莫昔芬、AIs 以及氟维司群治疗的患者的¹⁸F-FES 摄取改变进行了评价。正如预期的那样,与 AIs 治疗相比,他莫昔芬(一种选择性 ER 调节剂)和氟维司群(一种选择性 ER 下调剂)均使¹⁸F-FES 摄取程度大幅下降,因为 AIs 只降低了循环中的雌激素数量,并未直接作用于 ER。van Kruchten 等^[38]同样应用¹⁸F-FES PET 显像来研究氟维司群对¹⁸F-FES 摄取的影响,结果显示 38% 的患者出现¹⁸F-FES 摄取下降(SUV 中位数下降<75%),并与患者无进展生存期降低明显相关;同时,初始治疗前后¹⁸F-FES SUV 中位数变化范围很大(-99%~60%),有临床疗效的患者的下降幅度明显大于疾病进展的患者(SUV 中位数变化:-88%与-58%)。不论是临床疗效还是¹⁸F-FES 摄取程度的改变,均与氟维司群的血药水平不相关,表明¹⁸F-FES PET 显像是在受体水平对氟维司群疗效进行评价。

Heidari 等^[42]的 1 项临床前研究结果表明,提高荷瘤小鼠的氟维司群的剂量将导致¹⁸F-FES 摄取和免疫分析中 ER 表达的下降,而这些改变与¹⁸F-FDG 摄取不相关。这些研究结果表明,在检测到肿瘤的代谢和生长改变之前,已发生 ER 的改变。与 500 mg 的氟维司群相比,更高剂量(750 mg)的氟维司群的不良反应增加很小^[43],因此,¹⁸F-FES PET 显像可用于早期 ER 阻断的监测,以指导个体化 ER 拮抗药物剂量。然而,需要进一步检测这种方法的准确性及影响力。

这些方法同样被应用于新的试验性内分泌治疗,不但可确定有效的 ER 阻断,还可确定其完全 ER 下调的理想剂量。Wang 等^[39]研究了新的 ER α 拮抗药物 ARN-810,并应用¹⁸F-FES PET 显像验证了该药物的 ER 靶向性。随后,Dickler 等^[40]对 ARN-810,也被称为 GDC-0810,进行了 I 期临床研究,并应用¹⁸F-FES PET 显像对药效动力学进行了评估,结果显示 90% 患者的雌激素与 ER 的结合被抑制高达 90% 以上。

六、¹⁸F-FES 显像在非乳腺肿瘤中的应用

1. 子宫内膜癌和子宫肌瘤。Tsuchida 等^[44]首先证实了¹⁸F-FES 摄取与子宫内膜体外免疫组化检测 ER 表达的相关性。一系列的研究表明,在子宫内膜增生和子宫内膜癌中,¹⁸F-FES 摄取及¹⁸F-FDG/¹⁸F-FES 摄取比值均有明显不同。同样的结果也出现在低级别与高级别的子宫内膜癌中^[45-46]。与子宫内膜增生相比,低级别的子宫内膜癌具有更低的¹⁸F-FES 摄取和更高的¹⁸F-FDG 摄取,因此,具有更高的¹⁸F-FDG/¹⁸F-FES 摄取比值;而高级别的子宫内膜癌同低级别的子宫内膜癌相比,具有更高的¹⁸F-FDG/¹⁸F-FES 摄取比值。

基于¹⁸F-FES 摄取以及¹⁸F-FDG/¹⁸F-FES 摄取比值,¹⁸F-FES PET 显像也具有区分良性子宫平滑肌瘤和恶性子宫肉瘤的潜在价值^[47-48]。MRI 和¹⁸F-FDG PET 显像对子宫肉瘤与平滑肌瘤的鉴别均比较困难^[49-50]。与子宫内膜病变相似,更低的¹⁸F-FES 摄取和更高的¹⁸F-FDG/¹⁸F-FES 摄取比值与肉瘤密切相关^[47-48]。考虑到 2 种疾病间治疗与预后的不同,¹⁸F-FES PET 显像在子宫肿块危险度分层方面具有潜在价值。

2. 上皮性卵巢癌。高达 70% 的上皮性卵巢癌治疗前有 ER 表达^[51]。¹⁸F-FES PET 显像可定位原发癌与转移灶^[52-53]。

van Kruchten 等^[53]对 15 例可疑卵巢癌患者进行了¹⁸F-FES PET 显像,结果表明¹⁸F-FES 摄取与免疫组化检测的 ER 表达具有良好相关性,以 SUV 1.8 作为诊断阈值,灵敏度为 79%、特异性为 100%。

与乳腺癌类似,¹⁸F-FES 显像具有评估和监测卵巢癌异质性的潜能。从上皮性卵巢癌内分泌治疗的 II 期临床试验结果看,¹⁸F-FES PET 显像在鉴别哪些患者可能从内分泌治疗中获益起着重要的作用^[54-56]。虽然临床应用前景广阔,但这些研究结果有限,需要进一步研究。

3. 其他应用。¹⁸F-FES PET 显像显示在正常脑组织和脑膜瘤中均有 ER 表达^[57-58]。他莫昔芬与脑膜瘤进展的关系以及他莫昔芬治疗难治性脑膜瘤应用方面的研究较少^[59-60]。有研究者将 ER 的结合域作为潜在的报告基因以及¹⁸F-FES PET 作为确认基因成功转染和细胞治疗的一个分子显像技术进行研究^[61-62]。不同的转染技术均已获得可喜的成果,表明¹⁸F-FES PET 显像在基础和转化研究中亦有一定的应用价值。

七、潜在的临床应用

¹⁸F-FES PET 显像可在乳腺癌中定量检测局部的 ER 表达,并初步用于其他肿瘤。与标本检测 ER 表达一样,¹⁸F-FES PET 显像的主要价值在于鉴定哪些患者无 ER 表达,这些 ER 阴性表达的患者对内分泌治疗无效。研究结果也表明¹⁸F-FES 可作为一个药代动力学标志物应用于内分泌治疗,尤其是评估 ER 拮抗剂的阻断程度。¹⁸F-FES PET 显像现在以及将来潜在的临床应用如下。

1. 乳腺癌的探测和分期。由于¹⁸F-FES 通过肝脏代谢,会影响对肝转移灶的观察,另外大量的¹⁸F-FES 进入肝肠循环,使腹部显像复杂化,因此¹⁸F-FES 显像不可能取代¹⁸F-FDG 显像而成为乳腺癌分期的主要手段^[11]。

然而,由于¹⁸F-FES 与 ER 表达的乳腺肿瘤组织具有高度特异性,因此¹⁸F-FES 是一个在乳腺癌放射性核素显像中除¹⁸F-FDG 外更好的替代物。在乳腺癌原发灶诊断和分期方面,可能超越¹⁸F-FDG 和^{99m}Tc^m-甲氧基异丁基异腈(methoxyisobutylisonitrile, MIBI)^[63-64]。¹⁸F-FES PET 显像能区分和探测¹⁸F-FDG 显像难以发现的病灶,如浸润性小叶癌(¹⁸F-FDG 摄取较低),还可有助于由于炎性反应、创伤及其他已知非肿瘤性因素产生的¹⁸F-FDG 假阳性的鉴别^[7,21,34,65]。¹⁸F-FES 摄取可避免有创的活检,尤其在转移灶诊断方面,具有较好的效价比^[66]。最后,对有易感因素特殊类型的乳腺癌患者,可前瞻性地确定 ER 表达这一高风险因素,进而从¹⁸F-FES PET 显像中获益。

2. 预测内分泌治疗的效果。随着人们对精准医学和个体化医疗越来越重视,¹⁸F-FES PET 显像可提高诊断水平,指导治疗方案^[65],¹⁸F-FES PET 显像可为个体化治疗提供帮助。¹⁸F-FES PET 显像的独特优点是可以对整个肿瘤体积进行受体状态的评估。

临床上,对所有病灶均进行活检不切实际,因此 ER PET 显像对转移性乳腺癌的诊断具有较大价值。临床医师选择进行内分泌治疗时通常根据原发肿瘤的 ER 状态,而不是转移灶的 ER 状态。同时,研究表明在经过几个疗程的内分泌治疗后,30% 的患者将有 1 处或多处病灶失去 ER 表

达^[16,28,36,38]。考虑到这些问题,需要将¹⁸F-FES PET 显像尽快应用于临床,检测局部病灶的 ER 表达,成为除活检评估 ER 表达外的重要临床实践拓展。

对于 ER 表达阳性的乳腺癌患者,治疗决策的趋势是可增加¹⁸F-FES PET 显像的应用来指导治疗选择。一种趋势是在内分泌治疗中联合依维莫司或帕布昔利布,对多靶点乳腺癌通路进行阻断^[8]。另外,联合其他靶向通路的药物治疗(如内皮生长因子受体)将在未来成为可能^[67]。联合治疗的应用中很难鉴别是哪一种药物起了治疗作用,因此,针对联合治疗中每个靶点的生物标志物需求在增加。对患者进行一系列内分泌治疗和其他靶向药物联合治疗时,基于以影像为基础的针对 ER 表达预测和疗效评价的生物标志物会很有价值和较好的成本效益。

3. ¹⁸F-FES PET 显像临床推广应用的障碍。尽管¹⁸F-FES PET 显像具有广阔发展前景,但其广泛临床应用依然存在许多困难。首先,和¹⁸F-FDG PET 一样,应进行前瞻性研究对¹⁸F-FES PET 显像在不同临床方面的作用进行验证;此外,¹⁸F-FES 在疗效预测和方案选择中的作用尚需进一步深入研究;最后,这些研究数据需提交到相应管理部门,获得批准其在临床中的应用,而不是像现在这样仅用来研究。一个小的回顾性研究和一个单中心前瞻性研究的结果都很重要,均可对¹⁸F-FES PET 显像应用于临床提供更大的支持。特别是在费用较高、大多数单位应用受限的情况下,需要进行大量的研究来阐明这种检查方式的益处。

八、结论

¹⁸F-FES PET 显像是安全的,对乳腺癌患者体内 ER 表达评估具有潜在的临床价值,其与传统的体外免疫组化检测 ER 表达具有良好的相关性,在预测内分泌治疗效果方面已显示出临床应用前景。¹⁸F-FES PET 在评价其他类型肿瘤 ER 表达方面的研究较少,如子宫和卵巢上皮起源的肿瘤。与体外检测方法相比,¹⁸F-FES PET 显像的最大优势是可以评估全身肿瘤 ER 表达情况和疾病的异质性,可对不同内分泌治疗的体内药效动力学变化提供一系列信息。本文所引用的各项研究均表明¹⁸F-FES PET 显像具有广阔的临床应用前景,最重要的是可以对内分泌治疗效果进行预测,从而指导个体化治疗。虽然其广泛临床应用尚存在一定困难,但现在有 8 项关于¹⁸F-FES PET 显像对乳腺癌的开放性临床试验研究。这些试验和将来的一些研究将进一步阐明¹⁸F-FES PET 显像在药物发展、病情评估、治疗方案制定等方面的价值。

志谢 Jonathan Allis 提供了有帮助的建议

参 考 文 献

- [1] DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015; convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:31-42.
- [2] Blamey RW, Hommark-Stenstam B, Ball G, et al. ONCOPOOL: a European database for 16,944 cases of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2010;46:56-71.
- [3] Barnes DM, Harris WH, Smith P, Millis RR, Rubens RD. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clin-

- ical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer*. 1996;74:1445-1451.
- [4] Davies C, Godwin J, Gray R, et al.; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen; patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011; 378:771-784.
- [5] DeSombre ER, Thorpe SM, Rose C, et al. Prognostic usefulness of estrogen receptor immunocytochemical assays for human breast cancer. *Cancer Res*. 1986;46:4256s-4264s.
- [6] Forbes JF, Gradishar WJ, Ravdin PM. Choosing between endocrine therapy and chemotherapy: or is there a role for combination therapy? *Breast Cancer Res Treat*. 2002;75(suppl 1):S37-S44.
- [7] Bos R, van Der Hoeven JJ, van Der Wall E, et al. Biologic correlates of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2002;20:379-387.
- [8] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer, version 1.2016. National Comprehensive Cancer Network website. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed May 12, 2016.
- [9] McElvany KD, Carlson KE, Welch MJ, Senderoff SG, Katzenellenbogen JA. *In vivo* comparison of 16 alpha-[⁷⁷Br] bromoestradiol-17 beta and 16 alpha-[¹²⁵I] iodoestradiol-17 beta. *J Nucl Med*. 1982;23: 420-424.
- [10] Kiesewetter DO, Kilbourn MR, Landvatter SW, Heiman DF, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Preparation of four fluorine-18-labeled estrogens and their selective uptakes in target tissues of immature rats. *J Nucl Med*. 1984;25:1212-1221.
- [11] Mankoff DA, Tewson TJ, Eary JF. Analysis of blood clearance and labeled metabolites for the estrogen receptor tracer [F-18]-16 alpha-fluoroestradiol (FES). *Nucl Med Biol*. 1997;24:341-348.
- [12] Jonson SD, Bonasera TA, Dehdashti F, Cristel ME, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Comparative breast tumor imaging and comparative *in vitro* metabolism of 16alpha-[¹⁸F]fluoroestradiol-17beta and 16beta-[¹⁸F]fluoromoxestrol in isolated hepatocytes. *Nucl Med Biol*. 1999;26:123-130.
- [13] Bénard F, Ahmed N, Beaugard JM, et al. [¹⁸F] fluorinated estradiol derivatives for oestrogen receptor imaging: impact of substituents, formulation and specific activity on the biodistribution in breast tumour-bearing mice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35:1473-1479.
- [14] Tewson TJ, Mankoff DA, Peterson LM, Woo I, Petra P. Interactions of 16alpha-[¹⁸F]-fluoroestradiol (FES) with sex steroid binding protein (SBP). *Nucl Med Biol*. 1999;26:905-913.
- [15] Mankoff DA, Peterson LM, Tewson TJ, et al. [¹⁸F]fluoroestradiol radiation dosimetry in human PET studies. *J Nucl Med*. 2001;42: 679-684.
- [16] Peterson LM, Kurland BF, Schubert EK, et al. A phase 2 study of 16alpha-[¹⁸F]-fluoro-17beta-estradiol positron emission tomography (FES-PET) as a marker of hormone sensitivity in metastatic breast cancer (MBC). *Mol Imaging Biol*. 2014;16:431-440.
- [17] Mintun MA, Welch MJ, Siegel BA, et al. Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors. *Radiology*. 1988;169:45-48.
- [18] Peterson LM, Mankoff DA, Lawton T, et al. Quantitative imaging of estrogen receptor expression in breast cancer with PET and ¹⁸F-fluoroestradiol. *J Nucl Med*. 2008;49:367-374.
- [19] Lehr HA, Mankoff DA, Corwin D, Santeusano G, Gown AM. Application of Photoshop-based image analysis to quantification of hormone receptor expression in breast cancer. *J Histochem Cytochem*. 1997;45:1559-1565.
- [20] 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 Nucl Med*. 2013;54:1697-1702.
- [21] Dehdashti F, Mortimer JE, Siegel BA, et al. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG-PET and *in vitro* receptor assays. *J Nucl Med*. 1995;36:1766-1774.
- [22] Peterson LM, Kurland BF, Link JM, et al. Factors influencing the uptake of ¹⁸F-fluoroestradiol in patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Nucl Med Biol*. 2011;38:969-978.
- [23] Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of "metabolic flare" to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *Eur J Nucl Med*. 1999;26:51-56.
- [24] Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:2797-2803.
- [25] Linden HM, Stekhova SA, Link JM, et al. Quantitative fluoroestradiol positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2793-2799.
- [26] Dehdashti F, Mortimer JE, Trinkaus K, et al. PET-based estradiol challenge as a predictive biomarker of response to endocrine therapy in women with estrogen-receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;113:509-517.
- [27] Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol*. 2002;20:3396-3403.
- [28] van Kruchten M, Claudemans AW, de Vries EF, Schroder CP, de Vries EG, Hospers GA. Positron emission tomography of tumour [¹⁸F] fluoroestradiol uptake in patients with acquired hormone-resistant metastatic breast cancer prior to oestradiol therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:1674-1681.
- [29] Song RX, Mor G, Naftolin F, et al. Effect of long-term estrogen deprivation on apoptotic responses of breast cancer cells to 17beta-estradiol. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1714-1723.
- [30] Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer*. 2006;107:2678-2687.
- [31] Plotkin D, Lechner JJ, Jung WE, Rosen PJ. Tamoxifen flare in advanced breast cancer. *JAMA*. 1978;240:2644-2646.
- [32] Mankoff DA, Edmonds CE, Farwell MD, Pryma DA. Development of companion diagnostics. *Semin Nucl Med*. 2016;46:47-56.
- [33] Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Katzenellenbogen JA, Fracasso P, Welch MJ. Positron emission tomography with 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose and 16alpha-[¹⁸F] fluoro-17beta-estradiol in breast cancer: correlation with estrogen receptor status and response to systemic therapy. *Clin Cancer Res*. 1996;2:933-939.
- [34] Tonkin K, Joy A, Basi S, et al. The potential of using discordance of estrogen PET (FES-PET) and glucose PET (FDG-PET) scans and pathologic characteristics including HER2 and Ki67 to predict

- for hormone insensitivity in women with metastatic breast cancer [abstract]. *Cancer Res.* 2010;70:PD05-04.
- [35] Kurland BF, Peterson LM, Lee JH, et al. Between-patient and within-patient (site-to-site) variability in estrogen receptor binding, measured *in vivo* by ^{18}F -fluoroestradiol PET. *J Nucl Med.* 2011;52:1541-1549.
- [36] Yang Z, Sun Y, Zhang Y, et al. Can fluorine-18 fluoroestradiol positron emission tomography-computed tomography demonstrate the heterogeneity of breast cancer *in vivo*? *Clin Breast Cancer.* 2013;13:359-363.
- [37] Linden HM, Kurland BF, Peterson LM, et al. Fluoroestradiol positron emission tomography reveals differences in pharmacodynamics of aromatase inhibitors, tamoxifen, and fulvestrant in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17:4799-4805.
- [38] van Kruchten M, de Vries EG, Glaudemans AW, et al. Measuring residual estrogen receptor availability during fulvestrant therapy in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Discov.* 2015;5:72-81.
- [39] Wang Y, Ulaner G, Manning HC, et al. Validation of target engagement using ^{18}F -fluoroestradiol PET in patients undergoing therapy with selective estrogen receptor degrader, ARN-810 (GDC-0810) [abstract]. *J Nucl Med.* 2015;56(suppl 3):565.
- [40] Dickler M, Bardia A, Mayer I, et al. A first-in-human phase I study to evaluate the oral selective estrogen receptor degrader GDC-0810 (ARN-810) in postmenopausal women with ER+ HER2-, advanced/metastatic breast cancer [abstract]. *Cancer Res.* 2015;75(15 suppl):CT231.
- [41] McGuire AH, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Positron tomographic assessment of 16 alpha- ^{18}F fluoro-17 beta-estradiol uptake in metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med.* 1991;32:1526-1531.
- [42] Heidari P, Deng F, Esfahani SA, et al. Pharmacodynamic imaging guides dosing of a selective estrogen receptor degrader. *Clin Cancer Res.* 2015;21:1340-1347.
- [43] Young OE, Renshaw L, Macaskill EJ, et al. Effects of fulvestrant 750 mg in premenopausal women with oestrogen-receptor-positive primary breast cancer. *Eur J Cancer.* 2008;44:391-399.
- [44] Tsuchida T, Okazawa H, Mori T, et al. *In vivo* imaging of estrogen receptor concentration in the endometrium and myometrium using FES PET: influence of menstrual cycle and endogenous estrogen level. *Nucl Med Biol.* 2007;34:205-210.
- [45] Tsujikawa T, Yoshida Y, Kudo T, et al. Functional images reflect aggressiveness of endometrial carcinoma: estrogen receptor expression combined with ^{18}F -FDG PET. *J Nucl Med.* 2009;50:1598-1604.
- [46] Tsujikawa T, Yoshida Y, Kiyono Y, et al. Functional oestrogen receptor alpha imaging in endometrial carcinoma using 16alpha- ^{18}F fluoro-17beta-estradiol PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:37-45.
- [47] Yoshida Y, Kiyono Y, Tsujikawa T, Kurokawa T, Okazawa H, Kotsuji F. Additional value of 16alpha- ^{18}F fluoro-17beta-estradiol PET for differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma in patients with positive or equivocal findings on ^{18}F fluoro-deoxyglucose PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1824-1831.
- [48] Zhao Z, Yoshida Y, Kurokawa T, Kiyono Y, Mori T, Okazawa H. ^{18}F -FES and ^{18}F -FDG PET for differential diagnosis and quantitative evaluation of mesenchymal uterine tumors: correlation with immunohistochemical analysis. *J Nucl Med.* 2013;54:499-506.
- [49] Schwartz LB, Zawin M, Carcangiu ML, Lange R, McCarthy S. Does pelvic magnetic resonance imaging differentiate among the histologic subtypes of uterine leiomyomata? *Fertil Steril.* 1998;70:580-587.
- [50] Kitajima K, Murakami K, Kaji Y, Sugimura K. Spectrum of FDG PET/CT findings of uterine tumors. *AJR.* 2010;195:737-743.
- [51] Sieh W, Kobel M, Longacre TA, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an ovarian tumor tissue analysis consortium study. *Lancet Oncol.* 2013;14:853-862.
- [52] Yoshida Y, Kurokawa T, Tsujikawa T, Okazawa H, Kotsuji F. Positron emission tomography in ovarian cancer: ^{18}F -deoxy-glucose and 16alpha- ^{18}F -fluoro-17beta-estradiol PET. *J Ovarian Res.* 2009;2:7-2215-2-7.
- [53] van Kruchten M, de Vries EF, Arts HJ, et al. Assessment of estrogen receptor expression in epithelial ovarian cancer patients using 16alpha- ^{18}F -fluoro-17beta-estradiol PET/CT. *J Nucl Med.* 2015;56:50-55.
- [54] Papadimitriou CA, Markaki S, Siapkaras J, et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer: long-term results of a phase II study. *Oncology.* 2004;66:112-117.
- [55] Hasan J, Ton N, Mullamitha S, et al. Phase II trial of tamoxifen and goserelin in recurrent epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2005;93:647-651.
- [56] Argenta PA, Thomas SG, Judson PL, et al. A phase II study of fulvestrant in the treatment of multiply-recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;113:205-209.
- [57] Moresco RM, Casati R, Lucignani G, et al. Systemic and cerebral kinetics of 16alpha- ^{18}F fluoro-17 beta-estradiol: a ligand for the *in vivo* assessment of estrogen receptor binding parameters. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1995;15:301-311.
- [58] Moresco RM, Scheithauer BW, Lucignani G, et al. Oestrogen receptors in meningiomas: a correlative PET and immunohistochemical study. *Nucl Med Commun.* 1997;18:606-615.
- [59] Goodwin JW, Crowley J, Eyre HJ, Stafford B, Jaekle KA, Townsend JJ. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a southwest oncology group study. *J Neurooncol.* 1993;15:75-77.
- [60] Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Association of tamoxifen with meningioma: a population-based study in Sweden. *Eur J Cancer Prev.* 2016;25:29-33.
- [61] Takamatsu S, Furukawa T, Mori T, Yonekura Y, Fujibayashi Y. Noninvasive imaging of transplanted living functional cells transfected with a reporter estrogen receptor gene. *Nucl Med Biol.* 2005;32:821-829.
- [62] Lohith TG, Furukawa T, Mori T, Kobayashi M, Fujibayashi Y. Basic evaluation of FES-hERL PET tracer-reporter gene system for *in vivo* monitoring of adenoviral-mediated gene therapy. *Mol Imaging Biol.* 2008;10:245-252.
- [63] Brem RF, Rechtman LR. Nuclear medicine imaging of the breast: a novel, physiologic approach to breast cancer detection and diagnosis. *Radiol Clin North Am.* 2010;48:1055-1074.
- [64] Mankoff DA, Dunnwald LK, Kinahan P. Are we ready for dedicated breast imaging approaches? *J Nucl Med.* 2003;44:594-595.
- [65] van Kruchten M, Glaudemans AW, de Vries EF, et al. PET imaging of estrogen receptors as a diagnostic tool for breast cancer patients presenting with a clinical dilemma. *J Nucl Med.* 2012;53:182-190.

[66] Koleva-Kolarova RG, Greuter MJ, van Kruchten M, et al. The value of PET/CT with FES or FDG tracers in metastatic breast cancer: a computer simulation study in ER-positive patients. *Br J Cancer*. 2015;112:1617-1625.

[67] Johnston SR. Enhancing endocrine therapy for hormone receptor-positive advanced breast cancer: cotargeting signaling pathways. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107:djv212.

(收稿日期:2019-06-23)

《中华核医学与分子影像杂志》第十届编辑委员会成员名单

顾问:田嘉禾 匡安仁 张永学 王 铁 李 方 何志礼(中国香港)

阎紫宸(中国台湾) Andrew Mark Scott(澳大利亚)

名誉总编辑:黄 钢

总 编 辑:李亚明

(以下按姓名笔画为序)

副总编辑:丁 虹 王 辉 石洪成 田 捷 包建东 安 锐 李 林 李思进 李晓峰(美国)

何作祥 汪 静 徐白莹

编辑委员:丁 虹 于丽娟 马庆杰 马 超 王 凡 王云华 王全师 王 茜 王俊杰

王振光 王 峰 王雪梅 王跃涛 王 维 王 辉 韦智晓 方 纬 左长京

左传涛 石怡珍 石洪成 田 捷 田 蓉 付占立 包建东 冯彦林 兰晓莉

吕中伟 朱小华 朱 宝 朱 虹 朱朝晖 刘兴党 刘建军 刘海峰 刘 爽(美国)

安建平 安 锐 杜 进 李小东 李凤岐 李亚明 李 林 李思进 李剑明

李前伟 李晓峰(美国) 李 娟 李 彪 杨小丰 杨卫东 杨 志 杨 辰

杨国仁 杨 敏 杨敏福 吴 华 吴湖炳 何作祥 辛 军 汪 静 宋少莉

张 宏 张国旭 张晓丽 张祥松 张锦明 张遵城 陈小元(美国) 陈文新

陈 跃 武志芳 林岩松 林承赫 郁春景 罗亚平 罗全勇 金 刚 郑海荣

赵长久 赵 军 赵晋华 赵新明 洪光威(中国台湾) 姚稚明 秦永德

袁耿彪 耿建华 倪以成(比利时) 倪建明 徐白莹 徐 浩 徐慧琴 高永举

黄 蕊 章 斌 梁英魁 彭方予(美国) 韩星敏 谢文晖 楼 岑 管一晖

谭丽玲 缪蔚冰 樊 卫 霍 力 Hiroshi Toyama(日本)

通讯编委:丁重阳 王任飞 王艳丽 王雪鹃 王淑侠 王瑞民 尹雅芙 史继云 边艳珠

朱高红 刘 刚 刘举珍 刘海燕 刘 斌 关 锋 阮 翹 孙 龙 孙洪赞

苏新辉 李天女 李现军 李素平 李雪娜 李蓓蕾 杨吉刚 杨吉琴 杨爱民

肖国有 时高峰 何玉林 余 飞 汪世存 张卫方 张 建 张春银 张联合

陆克义 陈素芸 陈虞梅 陈 璟 林志春 欧晓红 郑玉民 孟召伟 赵春雷

赵艳萍 赵德善 段 东 段 阳 徐文贵 徐俊玲 高再荣 唐 军 黄青清

黄盛才 梁战华 程木华 程敬亮 程登峰 颜建华

常务编委:马庆杰 王 凡 王全师 王 茜 王雪梅 王跃涛 方 纬 左长京 石怡珍

兰晓莉 吕中伟 刘建军 李 彪 杨 志 吴 华 张 宏 张锦明 林岩松

罗全勇 郑海荣 赵长久 赵 军 赵晋华 姚稚明 徐 浩 徐慧琴 韩星敏

管一晖 霍 力

审稿专家:马云川 王荣福 王 蓓 卢光明 刘增礼 关晏星 李坤成 吴翼伟 陈 萍

周绿漪 邰发宝 侯桂华 袁卫红 蒋宁一 谭 建