

# 肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

## 分子影像引导HER2阳性肿瘤诊疗新进展

郭晓轶, 周妮娜, 刘特立, 徐晓霞, 夏雷, 朱华, 杨志

引用本文:

郭晓轶, 周妮娜, 刘特立, 等. 分子影像引导HER2阳性肿瘤诊疗新进展[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(06): 551-555.

GUO Xiaoyi, ZHOU Ni'na, LIU Teli, et al. Progress of Molecular Imaging in Diagnosis of HER2 Positive Tumors[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(06): 551-555.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0796>

## 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

### 靶向HER2阳性肿瘤的PET/CT分子显像临床研究进展

Progress in PET/CT Molecular Imaging Targeting HER2-positive Tumour

肿瘤防治研究. 2019, 46(4): 376-381 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1016>

### 不同激素状态的HER2阳性晚期乳腺癌复发转移特征及生存分析

Recurrent and Metastatic Characteristics and Prognosis of Advanced HER2-positive Breast Cancer Patients with Different HR Status

肿瘤防治研究. 2019, 46(1): 37-44 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0962>

### 568例HER2不确定乳腺癌原位杂交结果分析

*In Situ* Hybridization Status of 568 Cases of HER2 Equivocal Breast Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(07): 605-609 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0482>

### 荧光原位杂交检测乳腺癌HER2(++)扩增状态及其与临床病理的相关性

HER2 (++) Amplification in Breast Cancer Detected by Fluorescence in Situ Hybridization and Its Correlation with Clinicopathological Features

肿瘤防治研究. 2018, 45(9): 652-655 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0179>

### TOP II $\alpha$ 、TP53和HER2在胃癌中的表达及其临床意义

Expression of TOP II  $\alpha$ , TP53 and HER2 in Gastric Adenocarcinoma and Their Clinical Significance

肿瘤防治研究. 2018, 45(9): 656-659 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0019>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0796

• 综述 •

# 分子影像引导HER2阳性肿瘤诊疗新进展

郭晓轶, 周妮娜, 刘特立, 徐晓霞, 夏雷, 朱华, 杨志

**Progress of Molecular Imaging in Diagnosis of HER2 Positive Tumors**

GUO Xiaoyi, ZHOU Ni'na, LIU Teli, XU Xiaoxia, XIA Lei, ZHU Hua, YANG Zhi

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education),  
Department of Nuclear Medicine, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing  
100142, ChinaCorresponding Author: ZHU Hua, E-mail: zhuhuananjing@163.com; YANG Zhi, E-mail:  
pekyz@163.com

**Abstract:** HER2 is not only a predictor of targeted therapy but also a definite prognostic factor. HER2-positive tumors are high-malignant, strong aggressive, with early metastasis and recurrence and poor prognosis. Therefore, accurate evaluation of HER2 status in cancer patients is the key to improve the efficacy, and it is crucial to clarify the HER2 status *in vivo*. However, HER2 status is highly heterogeneous during targeted therapy. The classical methods such as immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridization (FISH) cannot monitor the expression of HER2 *in vivo*, real time or dynamically and cannot accurately locate. It is difficult to meet the requirements of early diagnosis, treatment and precise treatment of malignant tumors with high HER2 expression. With the rapid development of molecular imaging, molecular probes could evaluate the effect of tumor immunotherapy quickly, accurately, noninvasively and effectively, and the probes play a critical role in solving the problem of tumor heterogeneity. Based on the existing HER2 molecular probes, this review analyzes the progress of molecular imaging-guided targeted therapy.

**Key words:** Immunotherapy; HER2; Tumor; Molecular imaging

**摘要:** HER2既是靶向治疗的预测因子, 又是明确的疗效预后因子, HER2阳性肿瘤恶性度高、侵袭性强, 转移和复发早、患者预后差。因此, 对肿瘤患者HER2状态的准确评估是提高疗效的关键, 明确在体HER2状态至关重要。然而HER2状态在恶性肿瘤的靶向治疗中表现出高度异质性, IHC/FISH等经典方法均无法实现在体、实时、动态监测HER2表达状态, 并且无法精确定位, 难以达到HER2高表达肿瘤早期诊疗和精准治疗的要求。随着分子影像学的飞速发展, 快速、精准、无创、有效评价肿瘤免疫治疗药物效果的分子探针出现, 将能够成为解决肿瘤异质性问题的关键。本综述以目前已有的HER2分子探针为起点, 对分子影像引导肿瘤靶向治疗发展趋势进行分析。

**关键词:** 免疫治疗; HER2; 肿瘤; 分子探针

中图分类号: R730.4

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## 0 引言

酪氨酸激酶受体erbB-2是由原癌基因ERBB2基因编码的一种蛋白, 常被称为人表皮生长因子

2 (HER2), 是人表皮生长因子 (HER/EGFR/ERBB) 家族成员之一<sup>[1]</sup>。HER2扩增或过表达与肿瘤高侵袭性, 易复发, 死亡率增加密切相关。研究显示, 在乳腺癌 (20%~30%)<sup>[2]</sup>、胃癌 (7%~34%)<sup>[3-4]</sup>、卵巢癌、肺癌和前列腺癌中均存在不同程度的HER2过表达, HER2过表达往往预示患者预后差。HER2过表达的患者能够从HER2靶向治疗中获益。HER2的表达水平对肿瘤靶向治疗具有指导作用<sup>[4]</sup>。目前, IHC/FISH等传统的HER2检测方法为局部有创检测, 无法实现全身评估、疗效监测, 也无法解决肿瘤异质性的问题。分子影像诊断以人全身为研究对象, 将肿瘤影像诊断提高到肿瘤细胞特异性表达的分子水平, 通

收稿日期: 2018-06-14; 修回日期: 2018-12-11

**基金项目:** 国家重点研发计划数字诊疗装备 (2016YFC0100402); 国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”专项, “胃癌靶向治疗新技术研究”项目 (2017YFC1308903); 北京市科技新星与领军人才培养 (Z171100001117020)

**作者单位:** 100142 北京, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, 核医学科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室

**通信作者:** 朱华, E-mail: zhuhuananjing@163.com; 杨志, E-mail: pekyz@163.com

**作者简介:** 郭晓轶 (1992-), 女, 硕士在读, 主要从事HER2靶向PET探针的开发及其在胃癌的临床前研究

过生物靶向探针，在组织水平、细胞和亚细胞水平反映活体状态下分子水平变化，对其生物学行为在影像学方面进行定性和定量研究<sup>[5]</sup>。通过核素标记免疫治疗药物分子并利用分子影像诊断方式进行实时、在体的检测，能够为患者筛选、疗效监测、治疗方案优化、预后评估提供新方法。本综述以目前已有的HER2分子探针为基点，对分子影像引导肿瘤靶向治疗发展趋势进行分析。

### 1 HER2靶向药物的应用

分子靶向治疗以肿瘤细胞的特性改变，即以已知与肿瘤恶性行为密切相关的异常分子和基因为作用靶点，可以选择性杀伤肿瘤细胞，在发挥更强的抗肿瘤活性的同时，减少对正常细胞的毒副作用，具体机制见图1。目前HER2分子靶向药物主要分为两大类：（1）单克隆抗体：曲妥珠单抗，帕妥珠单抗；曲妥珠单抗-美坦新偶联物（T-DM1）；（2）酪氨酸激酶抑制剂：拉帕替尼、阿法替尼、来那替尼。

HER2分子靶向药物在临床应用的过程中，我们需要考虑的问题：如何筛选HER2分子靶向治疗可能有效的患者、如何监测患者对分子靶向药物的响应、如何与传统治疗方法配合以提高疗效、如何解决分子靶向药物的耐药性问题等。

ToGA的临床三期研究结果显示，HER2过表达晚期胃癌患者抗HER2 靶向治疗客观有效率仅为47.3%。即使初始有效，也最终出现恶性肿瘤复发及耐药。此外，Trastuzumab单抗自身具有较强的心脏毒副作用，每10例接受Trastuzumab单抗治疗的乳腺癌患者中就有1例会发生心脏毒性<sup>[4,6]</sup>。另一方面，单克隆抗体在恶性肿瘤的靶向治疗中表现出高度异质性。如胃癌中，仅组织学HER2表达阳性的胃癌患者可以从Trastuzumab抗HER2的靶向治疗中获益<sup>[7]</sup>。因此，实现靶向药物在肿瘤治

疗中的个体化治疗、精准治疗将成为肿瘤诊疗最值得关注的问题。临床检测HER2表达是通过免疫组织化学（IHC）和荧光原位杂交（FISH）等传统方法，但IHC/FISH方法测定结果仅为病理切片的HER2表达水平，不能提供机体整体与远处转移时HER2表达信息<sup>[8]</sup>，且无法实现在体、实时、动态监测HER2表达状态；除此之外，HER2在恶性肿瘤中表现出高度异质性，IHC/FISH方法仅能检测出10%~24%原发肿瘤和转移灶之间HER2表达水平不一致<sup>[9]</sup>。我们迫切需要新的检测方法解决这些问题。

### 2 临床转化的靶向HER2分子探针

核医学分子示踪技术利用放射性分子探针可以特异性的无创检测和评估肿瘤患者的全身病灶的HER2表达信息，早期获得患者肿瘤组织对单抗的响应情况，为HER2高表达肿瘤治疗过程中患者筛选、监测疗效、耐药性和复发转移提前预警，为HER2生物学行为密切相关的信号转导通路提供可视化研究方法。

目前靶向HER2的配体包括单克隆抗体、Fab、Affibody等。制备分子探针需要选择物理半衰期与HER2配体生物半衰期相匹配的放射性核素，得到最佳成像时间。单克隆抗体选择长物理半衰期核素如<sup>89</sup>Zr（ $T_{1/2}=78\text{ h}$ ）和<sup>111</sup>In（ $T_{1/2}=67\text{ h}$ ）进行标记，可以与单抗的生物半衰期（ $T_{1/2}$ 约72 h）相匹配。Fab和Affibody可以选择短半衰期核素如<sup>68</sup>Ga或<sup>18</sup>F（<sup>68</sup>Ga， $T_{1/2}=68\text{ min}$ ；<sup>18</sup>F， $T_{1/2}=110\text{ min}$ ）标记。中等半衰期核素如<sup>64</sup>Cu（ $T_{1/2}=12.7\text{ h}$ ）也可用于对单克隆抗体进行标记。常规正电子核素（如<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>18</sup>F）的半衰期太短，不支持抗体成像。

目前许多PET和SPECT分子探针已进入临床（临床期或已进入临床I期、II期试验）检测HER2阳性乳腺癌原发灶及转移灶，见表1，本文

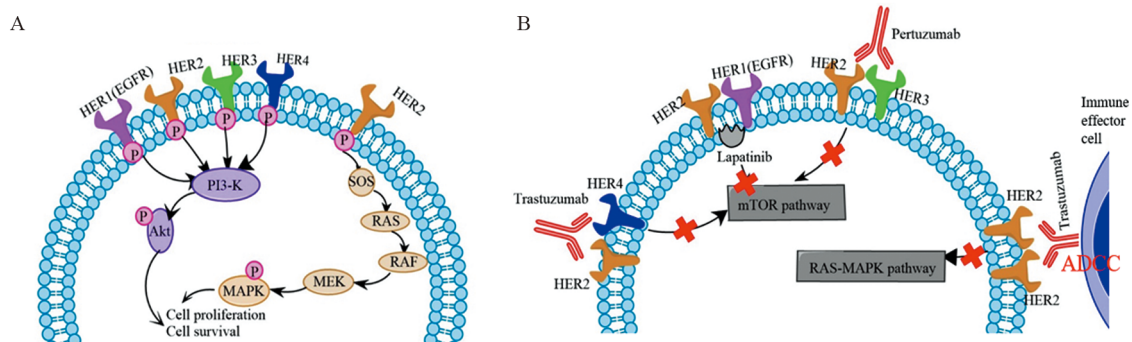


图1 HER2介导的信号转导通路(A)和HER2靶向药物的抗肿瘤作用机制(B)

Figure1 HER2-mediated signal-transduction pathways(A) and antitumor mechanism of HER2 targeted drugs(B)



表 1 已进入临床转化阶段的HER2分子探针

Table1 HER2 molecular probe in clinical research

Radiotracer	Description of trial	Principal research officer or project approval number	Sponsor	Status
<sup>111</sup> In-MxDTPA-trastuzumab	HER2+BC	Wong, et al, 2010 <sup>[10]</sup>	City of Hope Medical Center	Completed
	HER2+MBC	Perik, et al, 2006 <sup>[11]</sup>	University Medical Center Groningen	Completed
	HER2+MBC	Gaykema, et al, 2014 <sup>[12]</sup>	University Medical Center Groningen	Completed
<sup>89</sup> Zr-DFO-trastuzumab	HER2+BC	NCT01832051 <sup>[13-14]</sup>	University Medical Center Groningen	Completed
	HER2+MBC	NCT02286843 <sup>[15]</sup>	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	Recruiting
	HER2+Esophagogastric Cancer	NCT02023996 <sup>[16]</sup>	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	Recruiting
<sup>64</sup> Cu-DOTA-trastuzumab	HER2+MBC	NCT00605397 <sup>[17]</sup>	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	Completed
<sup>64</sup> Cu-NOTA-trastuzumab	HER2+Gastric Cancer	2018KT02 <sup>[18]</sup>	Beijing Cancer Hospital	Recruiting
<sup>68</sup> Ga-F(ab') <sub>2</sub> -trastuzumab	HER2+BC	NCT00613847 <sup>[19]</sup>	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	Completed
<sup>111</sup> In-ABY-025	HER2+BC	NCT01216033 <sup>[20]</sup>	Biomedical Radiation Sciences	Completed
<sup>68</sup> Ga-ABY-025	HER2+BC	NCT01858116 <sup>[21]</sup>	Biomedical Radiation Sciences	Completed
<sup>68</sup> Ga-HER2-Nanobody	HER2+BC	EudraCT 012-001135-31 <sup>[22]</sup>	Vrije Universiteit Brussels	Completed

Notes: BC: breast cancer; MBC: metastatic breast cancer

主要介绍以曲妥珠单抗、Fab、Affibody为标记前体的分子探针。这些分子探针可更准确的诊断和指导HER2靶向治疗。

2.1 Trastuzumab为标记前体的核素靶向分子探针

2.1.1 <sup>111</sup>In-MxDTPA-trastuzumab 2001年, Behr教授用单光子核素铟-111标记曲妥珠单抗, 成功检测到肝转移灶, 这是首次用核素标记曲妥珠单抗, 具有里程碑意义<sup>[23]</sup>。2006年, Perik实验团队用<sup>111</sup>In-MxDTPA-trastuzumab分子探针评估曲妥珠单抗治疗相关的心脏毒性和分子探针在肿瘤中的摄取。这项研究的结果显示在<sup>111</sup>In-MxDTPA-trastuzumab分子探针筛选HER2阳性患者是可行的, 且筛选的患者可以从曲妥珠单抗治疗中获益<sup>[11]</sup>。Gaykema实验团队研究曲妥珠单抗的治疗是否影响肿瘤对<sup>111</sup>In-trastuzumab的摄取。研究表明, 曲妥珠单抗治疗使肿瘤对<sup>111</sup>In-trastuzumab的摄取降低20%, <sup>111</sup>In-trastuzumab可以用于曲妥珠单抗靶向治疗过程中的显像<sup>[12]</sup>。

Wong实验团队评估<sup>111</sup>In-MxDTPA-trastuzumab分子探针在HER2阳性患者的体内生物分布、药代动力学、免疫原性和肿瘤摄取情况<sup>[10]</sup>。在此研究中, 注射<sup>111</sup>In-MxDTPA-trastuzumab的8例患者耐受良好, 未出现不良反应。7例已知阳性患者中, 3例肿瘤位置有高摄取。继续观测2月, 患者未出现免疫反应, 说明该分子探针的安全性。

2.1.2 <sup>89</sup>Zr-DFO-trastuzumab <sup>89</sup>Zr是一种富有魅力的核素, <sup>89</sup>Zr的物理半衰期是78 h与单抗的生物半衰期72 h相匹配。<sup>89</sup>Zr与<sup>111</sup>In相比, 具有更高的空间分辨率和更好的信噪比, 而且PET相比SPECT而言, 能够定量分析。2009年, 格罗宁根大学医学中心Dijkers教授及其实验团队首次实现对曲妥

珠单抗进行<sup>89</sup>Zr放射性标记及动物成像研究。在此研究中发现<sup>89</sup>Zr-DFO-trastuzumab分子探针有较好的肿瘤放射性摄取和较高的T/NT值, 且生物分布与<sup>111</sup>In-MxDTPA-trastuzumab相一致<sup>[13]</sup>。在Dijkers及其实验团队的后续临床转化研究中, 招募40名HER2阳性乳腺癌患者进行<sup>89</sup>Zr-DFO-trastuzumab显像研究。在此研究中显示评估最佳时间是4~5天。<sup>89</sup>Zr-DFO-trastuzumab分子探针能检测出大部分阳性病灶, 不仅能检测出HER2阳性的原发灶, 也能检测出HER2阳性的转移灶, 而且能检测出<sup>18</sup>F-FDG未发现的脑转移灶<sup>[14]</sup>。

斯隆-凯特林纪念癌症中心MSKCC的Ulaner教授及其实验团队研究<sup>89</sup>Zr-DFO-trastuzumab分子探针是否可以检测出HER2阴性原发肿瘤的HER2阳性转移灶。该临床试验招募了9例HER2阴性患者, 所有患者病理证实HER2阴性。在此研究中, 5例患者检测出转移灶有高摄取, 病理活检发现2例患者病理证实HER2阳性, 3例患者病理证实HER2阴性。本研究的重要发现是<sup>89</sup>Zr-DFO-trastuzumab分子探针可以检测出HER2阴性患者的HER2阳性转移灶。虽然只是小样本, 这些结果可以为HER2肿瘤异质性提供了一种解释假设: 为什么少数HER2阴性患者可以从HER2靶向治疗中获益<sup>[15]</sup>。目前该中心O'Donoghue教授及其实验团队正在招募HER2阳性食管胃交界肿瘤患者进行<sup>89</sup>Zr-DFO-trastuzumab的临床研究<sup>[16]</sup>。

2.1.3 <sup>64</sup>Cu-DOTA-trastuzumab <sup>64</sup>Cu (T<sub>1/2</sub>=12 h) 是中等半衰期核素。MSKCC的Tamura教授及其实验团队首次发起<sup>64</sup>Cu-DOTA-trastuzumab临床研究, 研究该分子探针在人体内的安全性、生物分布、辐射吸收剂量和HER2阳性肿瘤的显像。此

项研究招募6例原发性或转移性HER2阳性乳腺癌患者,注射130 MBq  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-trastuzumab后,分别于注射后1、24、48 h采集图像。收集血液、尿液和非靶组织等样本来评估此分子探针的生物分布、辐射吸收剂量。该研究显示,注射后48 h是图像最佳采集时间。该研究的重要发现是 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-trastuzumab整个过程中的辐射吸收剂量与PET经典显像剂 $^{18}\text{F}$ -FDG的辐射吸收剂量相近。在6例患者中,2例患者检测出脑转移灶。3例患者检测出原发病灶,且检出区域与CT相同<sup>[17]</sup>。

基于Tamura教授及其实验团队 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-trastuzumab能成功检测出HER2阳性原发性乳腺癌患者的脑转移灶的发现,国立癌症中心医院Kurihara教授及其实验团队进行更深入 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-trastuzumab对检出HER2阳性患者脑转移灶的研究。此项研究招募5例确诊为HER2阳性乳腺癌的脑转移患者,进行 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-trastuzumab显像研究。5例患者脑转移灶中均可见阳性摄取。该研究进一步证实曲妥珠单抗可能通过血脑屏障,可以检测到HER2阳性转移灶<sup>[24]</sup>。这些研究证实, $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-trastuzumab可以无创探测患者的原发灶和转移灶。

目前,北京大学肿瘤医院核医学科正在进行 $^{64}\text{Cu}$ -NOTA-trastuzumab检测HER2阳性胃癌患者原发病灶及转移灶的临床研究,患者正在招募中<sup>[18]</sup>。

## 2.2 Trastuzumab以外的核素靶向分子探针

### 2.2.1 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-F(ab')<sub>2</sub>-trastuzumab Fab抗体

仅含Fab分子, Fab段由完整的轻链(恒定区CL和可变区VLCL)和重链Fd段(第一恒定区CH1和可变区VH)通过一个二硫键连接形成异二聚体,整个分子大小约占总抗体的三分之一,仅含有一个抗原结合位点,可以保存与抗原结合的功能。Beylertg及其实验团队开展 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-F(ab')<sub>2</sub>-trastuzumab分子探针评估HER2表达水平的临床前研究,评估 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-F(ab')<sub>2</sub>-trastuzumab毒性,药代动力学,生物分布和辐射吸收剂量。该研究纳入15例乳腺癌患者,其中7例HER2阴性患者,8例HER2阳性患者。在HER2阳性组,7例接受曲妥珠单抗治疗和1例未经曲妥珠单抗治疗。4/8阳性患者显像中发现已知原发灶和转移灶<sup>[19]</sup>。

### 2.2.2 $^{68}\text{Ga}$ -HER2 Affibody

2010年, Baum教授及其实验团队开展了 $^{68}\text{Ga}$ -ABY-002和 $^{111}\text{In}$ -ABY-002在HER2阳性肿瘤患者中的显像研究。该研究招募了3例患者,进行 $^{18}\text{F}$ -FDG与 $^{68}\text{Ga}$ -ABY-002和 $^{111}\text{In}$ -ABY-002的对比显像研究, $^{68}\text{Ga}$ -ABY-002和 $^{111}\text{In}$ -ABY-002检测到9例病灶, $^{18}\text{F}$ -FDG检测到11例病

灶。该研究表明, $^{68}\text{Ga}$ -ABY-002和 $^{111}\text{In}$ -ABY-002具有检测HER2阳性病灶的潜能;且ABY-002代谢较快,可以在注射后2 h获得高品质的PET/SPECT图像。但仍需要进一步研究优化此类Affibody分子探针的剂量、时间、敏感度和特异性等<sup>[25]</sup>。2014年, Sørensen及其实验团队重新设计的了靶向HER2的Affibody小分子ABY-025并开展了 $^{111}\text{In}$ -ABY-025生物分布、安全性、辐射吸收剂量和肿瘤靶向性评估。ABY-025与ABY-002相比,提高了肿瘤与背景比值,从而检出更多的转移病灶(最重要的是肝转移灶)<sup>[20]</sup>。2014年, Sørensen及其实验团队开展了 $^{68}\text{Ga}$ -ABY-025在HER2阳性肿瘤患者中的显像研究。研究表明 $^{68}\text{Ga}$ -ABY-025可以定量测定HER2阳性乳腺癌转移患者的HER2表达水平<sup>[21]</sup>。

### 2.2.3 $^{68}\text{Ga}$ -HER2-Nanobody 纳米抗体(Nanobodies)

来源于抗体的重链特定结构,是最小能与抗原结合的抗体片段。Keyaerts及其实验团队的初步评估了 $^{68}\text{Ga}$ -HER2-Nanobody分子探针的安全性、生物分布和辐射吸收剂量。此项研究中招募了20例原发性或转移性乳腺癌患者。所有患者注射 $^{68}\text{Ga}$ -HER2-Nanobody后未出现不良反应。1 h仅10%放射性剂量滞留在血液中;其辐射剂量与其他常规使用的PET示踪剂相当;在肾脏、肝脏和肠中摄取量较高,但在其他器官中的背景水平很低,能清楚显示HER2阳性乳腺癌的原发灶或转移灶,可在II期临床试验中进一步评估<sup>[22]</sup>。

## 3 总结

近年来,肿瘤免疫治疗已成为继肿瘤传统治疗方法后的又一种重要的肿瘤治疗方法。但是,并不是所有的患者都对肿瘤免疫治疗有响应。核医学分子探针进行全身显像并指导肿瘤治疗。HER2靶向分子探针有望高敏感度、特异性、无创检测HER2阳性肿瘤的原发灶及转移灶的HER2表达情况,为HER2阳性肿瘤患者靶向治疗提供指导。

### 参考文献:

- [1] Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Eu J Cancer*, 2001, 37 Suppl 4: S3-8.
- [2] Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 receptor in breast cancer: pathophysiology, clinical use, and new advances in therapy[J]. *Chemother Res Pract*, 2012, 2012: 743193.
- [3] Ruschoff J, Hanna W, Bilous M, *et al*. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach[J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(5): 637-50.

- [4] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-97.
- [5] Weissleder R, Pittet MJ. Imaging in the era of molecular oncology[J]. *Nature*, 2008, 452(7187): 580-9.
- [6] Sanford M. Trastuzumab: a review of its use in HER2-positive advanced gastric cancer[J]. *Drugs*, 2013, 73(14): 1605-15.
- [7] Okines AF, Cunningham D. Trastuzumab in gastric cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(11): 1949-59.
- [8] Krop IE, Beeram M, Modi S, *et al.* Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16): 2698-704.
- [9] Chao WR, Lee MY, Ruan A, *et al.* Assessment of HER2 status using immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridization (FISH) techniques in mucinous epithelial ovarian cancer: a comprehensive comparison between ToGA biopsy method and ToGA surgical specimen method[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142135.
- [10] Wong JY, Raubitschek A, Yamauchi D, *et al.* A pretherapy biodistribution and dosimetry study of indium-111-radiolabeled trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2010, 25(4): 387-94.
- [11] Perik PJ, Lub-De Hooge MN, Gietema JA, *et al.* Indium-111-labeled trastuzumab scintigraphy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(15): 2276-82.
- [12] Gaykema SB, de Jong JR, Perik PJ, *et al.* (111)In-trastuzumab scintigraphy in HER2-positive metastatic breast cancer patients remains feasible during trastuzumab treatment[J]. *Mol Imaging*, 2014, 13(5).
- [13] Dijkers EC, Kosterink JG, Rademaker AP, *et al.* Development and characterization of clinical-grade 89Zr-trastuzumab for HER2/neu immunoPET imaging[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(6): 974-81.
- [14] Dijkers EC, Oude Munnink TH, Kosterink JG, *et al.* Biodistribution of 89Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(5): 586-92.
- [15] Ulaner GA, Hyman DM, Ross DS, *et al.* Detection of HER2-positive metastases in patients with her2-negative primary breast cancer using 89Zr-trastuzumab PET/CT[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(10): 1523-28.
- [16] O'Donoghue JA, Lewis JS, Pandit-Taskar N, *et al.* Pharmacokinetics, biodistribution, and radiation dosimetry for (89)Zr-trastuzumab in patients with esophagogastric cancer[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(1): 161-6.
- [17] Tamura K, Kurihara H, Yonemori K, *et al.* 64Cu-DOTA-trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer[J]. *J Nuc Med*, 2013, 54(11): 1869-75.
- [18] Guo X, Zhu H, Zhou N, *et al.* Noninvasive detection of HER2 expression in gastric cancer by (64)Cu-NOTA-Trastuzumab in PDX mouse model and in patients[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(11): 5174-82.
- [19] Beylertgil V, Morris PG, Smith-Jones PM, *et al.* Pilot study of 68Ga-DOTA-F(ab')<sub>2</sub>-trastuzumab in patients with breast cancer[J]. *Nucl Med Commun*, 2013, 34(12): 1157-65.
- [20] Sörensen J, Sandberg D, Sandström M, *et al.* First-in-human molecular imaging of HER2 expression in breast cancer metastases using the 111In-ABY-025 affibody molecule[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(5): 730-5.
- [21] Sörensen J, Velikyan I, Sandberg D, *et al.* Measuring HER2-receptor expression in metastatic breast cancer using [68Ga]ABY-025 affibody PET/CT[J]. *Theranostics*, 2016, 6(2): 262-71.
- [22] Keyaerts M, Xavier C, Heemskerk J, *et al.* Phase I study of 68Ga-HER2-nanobody for PET/CT assessment of HER2 expression in breast carcinoma[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(1): 27-33.
- [23] Behr TM, Béhé M, Wörmann B. Trastuzumab and breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(13): 995-6.
- [24] Kurihara H, Hamada A, Yoshida M, *et al.* (64)Cu-DOTA-trastuzumab PET imaging and HER2 specificity of brain metastases in HER2-positive breast cancer patients[J]. *EJNMMI Res*, 2015, 5: 8.
- [25] Baum RP, Prasad V, Müller D, *et al.* Molecular imaging of HER2-expressing malignant tumors in breast cancer patients using synthetic 111In- or 68Ga-labeled affibody molecules[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(6): 892-7.

[编辑: 周永红; 校对: 尤婷婷]

作者贡献:

郭晓轶: 文章的主要撰写

周妮娜: 对文中第二部分的撰写提供建议和指导

刘特立、徐晓霞、夏雷: 对文章的修改提供建议和指导

朱华、杨志: 对文章的写作和修改提供建议和指导