

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

靶向HER2阳性肿瘤的PET/CT分子显像临床研究进展

周妮娜, 朱华, 杨志

引用本文:

周妮娜, 朱华, 杨志. 靶向HER2阳性肿瘤的PET/CT分子显像临床研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(04): 376-381.

ZHOU Ni' na, ZHU Hua, YANG Zhi. Progress in PET/CT Molecular Imaging Targeting HER2-positive Tumour[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(04): 376-381.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1016>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

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>

分子影像引导HER2阳性肿瘤诊疗新进展

Progress of Molecular Imaging in Diagnosis of HER2 Positive Tumors
肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 551-555 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0796>

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 α 、TP53和HER2在胃腺癌中的表达及其临床意义

Expression of TOP II α , 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>

全脑照射联合靶向药物对HER2阳性乳腺癌脑转移患者生存的影响

Effects of Whole-brain Radiotherapy Combined with Targeted Therapy on Improving Survival of HER2-positive Breast Cancer Patients with Brain Metastases
肿瘤防治研究. 2018, 45(11): 917-922 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0324>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1016

• 综述 •

靶向HER2阳性肿瘤的PET/CT分子显像临床研究进展

周妮娜, 朱华, 杨志

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

ZHOU Ni'na, 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, China

Corresponding Author: YANG Zhi, E-mail: pekyz@163.com

Abstract: Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) is expressed in various tumors. Trastuzumab can significantly improve the overall survival time of HER2-positive breast cancer and gastric cancer patients. At present, the detection methods of HER2 overexpression are mainly IHC and FISH. However, this invasive examination can not be used as a routine examination. PET/CT molecular imaging targeting HER2 is expected to monitor the HER2 expression in whole-body lesions in real time and non-invasively. At present, PET/CT molecular imaging targeting HER2 mainly includes nuclide-labeled antibody imaging, nuclide-labeled affibody/antibody fragment/nanoantibody imaging. It can be used to monitor the expression and the heterogeneity of HER2, screen positive metastatic foci in patients with primary HER2-negative breast cancer and predict the curative effect. Long half-life nuclide (^{64}Cu , ^{89}Zr) labeled intact antibody can directly assess the situation of HER2 binding to trastuzumab, but its blood pharmacokinetics and blood clearance are slow, and long-time imaging is needed. In addition, the long half-life nuclides lead to higher radiation dose. Short half-life nuclide (^{68}Ga) labeled affibody /antibody fragment/nanoantibody imaging, due to its small molecular weight, fast biological distribution and short-time imaging (1-4h) after the injection of drugs, can increase the convenience of the patients and be repeatedly imaged. As the binding site is different from antibody, affibody can be used for the imaging in target therapy. Also, the radiation caused by short half-life nuclide is significantly lower than that by long half-life nuclides, and may be more suitable for clinical application.

Key words: HER2; PET/CT; Molecular imaging; Targeting

摘要: 人类表皮生长因子受体2 (HER2) 在多种肿瘤组织中均有不同程度表达, 曲妥珠单抗, 可明显提高HER2阳性乳腺癌、胃癌的总生存时间。目前对HER2过表达的检测方法主要是免疫组织化学染色和荧光原位杂交法, 但这种有创性的检查不能作为肿瘤疗效评价的常规检查而多次进行。靶向HER2的PET/CT分子显像, 有望实时、无创监测全身病灶的HER2表达情况。目前靶向HER2的PET/CT分子显像主要包括核素标记抗体显像、核素标记亲和体显像、核素标记抗体片段及纳米抗体显像。靶向HER2的PET/CT显像可用于监测全身病灶的HER2表达情况, 监测HER2表达的异质性, 可用于原发性乳腺癌HER2阴性患者阳性转移灶的筛选, 同时也可用于靶向治疗的疗效预测。长半衰期核素铜、锆 (^{64}Cu 、 ^{89}Zr) 标记完整抗体可直接评估HER2结合Trastuzumab的情况, 但其血液药代动力学较慢, 血液清除率较慢, 需较长时间点的显像, 辐射剂量较高。短半衰期核素 (^{68}Ga) 标记亲和体显像、抗体片段及纳米抗体显像, 由于其分子量小, 生物分布快, 注射药物后可短时间内显像 (1~4 h), 增加了患者的便利性, 可重复显像, 亲和体由于与抗体结合位点不同, 可用于靶向治疗显像, 另外其辐射剂量较低, 可能更适于临床应用。

收稿日期: 2018-07-24; 修回日期: 2018-10-29

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: 杨志, E-mail: pekyz@163.com

作者简介: 周妮娜 (1982-), 女, 博士在读, 主治医师, 主要从事PET/CT肿瘤影像的诊断、腹膜后与软组织肿瘤的PET/CT诊断及肿瘤免疫显像研究

关键词: HER2; PET/CT; 分子显像; 靶向

中图分类号: R817-3; R730.40

文献标识码: A

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



0 引言

人类表皮生长因子受体2 (HER2) 是由定位于染色体17q21的c-erbB-2基因编码的一种有酪氨酸激酶活性的跨膜受体样蛋白, 为表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 家族成员之一, 在多种肿瘤组织中均有不同程度的表达^[1]。靶向治疗药物曲妥珠单抗 (赫赛汀, Herceptin), 是人工合成的单克隆抗体, 与HER2的胞外结构域结合后, 选择性地阻断HER2相关信号通路。1998年, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准曲妥珠单抗用于转移性乳腺癌的临床治疗, 该药在化疗后单独应用或与化疗药物联用已成为早期及转移性乳腺癌临床治疗的一线用药方案。2010年, 欧盟和美国又相继批准曲妥珠单抗用于HER2阳性晚期转移性胃癌的临床治疗。该药明显提高HER2阳性乳腺癌、胃癌的总生存时间^[2-4]。

准确及时评估肿瘤原发灶及转移灶HER2表达情况是靶向治疗的关键。目前对HER2过表达的检测一般采用取活检标本进行病理学检查, 检查方法主要是免疫组织化学染色 (immunohistochemistry, IHC) 和荧光原位杂交法 (fluorescence in situ hybridization, FISH), HER2阳性定义为HER2 IHC2+/FISH阳性, 或IHC3+。但是这种有创性的检

查不能作为肿瘤疗效评价的常规检查而多次进行, 另外HER2过表达存在空间和时间的异质性^[5-6], 即原发灶内部、原发灶与转移灶、转移灶间均有可能出现HER2表达的异质性, 病灶治疗过程中HER2表达也可能出现变化, 例如一些HER2阴性的乳癌患者亦能从抗HER2治疗中获益^[7-8]。而原发灶与转移灶HER2表达的异质性、病灶治疗过程中HER2表达变化情况, 常常因为位置深在或难以通过反复活检获得。

靶向HER2的PET/CT分子显像, 有望实时、无创的监测全身病灶的HER2表达情况。目前靶向HER2的PET/CT分子显像主要包括核素标记抗体显像、核素标记亲和体显像、核素标记抗体片段及纳米抗体显像。

1 核素标记完整单克隆抗体靶向肿瘤HER2显像 (表1)

1.1 ⁸⁹Zr-Trastuzumab与⁸⁹Zr-Pertuzumab PET/CT显像

曲妥珠单抗与HER2受体胞外结构域的IV区结合, 通过以下机制抑制肿瘤细胞的增殖、生长和存活: (1) 下调HER2的总水平; (2) 阻断HER2胞外区的裂解; (3) 抑制HER2同源二聚化, 从而抑制PI3K细胞内信号转导; (4) 减少血

表1 核素标记完整的单克隆抗体显像

Table1 Complete radionuclide-labeled monoclonal antibody imaging

Probe	Dose MBq	Patient population	Main result	Researcher
⁸⁹ Zr-Trastuzumab	37	HER2-positive metastatic breast cancer(n=14)	①Best scan time was 4-5 day; ②50mg antibody coinjection improved image contrast; ③Brain metastases can be clearly displayed.	2010 Dijkers ^[11]
⁶⁴ Cu-DOTA-Trastuzumab	130	HER2-positive primary and metastatic breast cancer (n=6)	①Best scan time was 48h; ②Radiation dose was lower than FDG and ⁸⁹ Zr-Trastuzumab; ③Brain metastases can be seen.	2013 Tamura ^[17]
⁶⁴ Cu-DOTA-Trastuzumab	450	HER2-positive metastatic breast cancer(n=8)	①45mg antibody preinjection reduced 75% liver uptake; ②There was no correlation between SUV _{max} of two imaging agents (FDG and ⁶⁴ Cu).	2014 Mortimer ^[18]
⁸⁹ Zr-Trastuzumab	185	HER2-negative primary breast cancer(n=9)	⁸⁹ Zr-trastuzumab can be used for screening HER2-positive metastases.	2016 Ulaner ^[13]
⁸⁹ Zr-Trastuzumab	65	HER2-positive primary (n=6) and metastasis(n=6) breast cancer	①It can be used for metastasis detection; ②The liver was a dose limiting organ.	2016 Laforest ^[12]
⁸⁹ Zr-Trastuzumab	184	Metastatic HER2-positive EGA (n=10)	①The first report evaluating ⁸⁹ Zr-trastuzumab in HER2-positive EGA; ②The safety, pharmacokinetics, biodistribution, and dosimetry of ⁸⁹ Zr-trastuzumab was evaluated.	2018 O'Dnoghue ^[14]
⁸⁹ Zr-Pertuzumab	74	HER2-positive metastatic breast cancer(n=6)	①Imaging can assess the heterogeneity of lesions; ②Target therapy didn't affect imaging completely.	2017 Ulaner ^[16]
⁶⁴ Cu-DOTA-Trastuzumab	464	Metastasis breast cancer (11 HER2+7 HER2-)	①SUVmax in HER2-positive group was higher than that in HER2-negative group; ②The interpatient variability was greater in HER2-positive group than that in HER2-negative group.	2018 Mortimer ^[19]

管生成；（5）诱导抗体依赖性细胞毒性或裂解通过免疫细胞募集的抗体结合细胞^[9-10]。

由于完整抗体的血液药代动力学较慢，需要半衰期相对长的核素标记，⁸⁹Zr核素具有相对长的半衰期（78.4 h），并能提供较高的PET空间分辨率，可用于标记完整抗体进行显像。2010年Dijkers等^[11]首次应用⁸⁹Zr-Trastuzumab进行了14例HER2阳性转移性乳腺癌患者的PET/CT显像研究，其中7例为治疗中患者，7例为未接受治疗的患者，结果发现CT或MRI检出的大部分病灶在PET上显影，并且脑转移灶显影，提示血脑屏障的破坏，患者无注射药物相关的不良反应，估算的辐射剂量同两次腹部CT扫描相仿（18 mSv）。未接受过治疗的共注射50 mg抗体、接受治疗的10 mg抗体图像对比度好，脑转移可清晰显示。2016年Laforest等^[12]的研究提示注射⁸⁹Zr-Trastuzumab后5±1天图像对比好，药物在肝、肾、心肌中滞留时间较长，肝脏为剂量限制性器官（1.54 mSv/MBq）。2016年Ulaner等^[13]应用⁸⁹Zr-Trastuzumab对乳腺癌原发灶为HER2阴性的患者进行HER2阳性转移灶的探测，9例患者中5例出现阳性显像结果，经活检证实，其中2例为真阳性，接受靶向治疗，因此研究者认为⁸⁹Zr-trastuzumab有助于HER2阴性乳腺癌阳性转移灶筛查。

2018年O'Donoghue等^[14]首次应用⁸⁹Zr-Trastuzumab进行了HER2阳性食管胃结合部癌患者的显像，报道药物安全性、药代动力学、生物分布、辐射剂量，2例注射药物时出现轻微寒冷，余无不良反应，T_{1/2β}（消除半衰期）为111 h，5~8天显影最佳，吸收剂量较高的脏器分别为肝脏、心脏壁、肾脏、肺、脾，有效剂量为0.48 mSv/MBq。肿瘤显像：2例未显影，1例可能因为病灶HER2表达为弱阳性（IHC2+、FISH HER2/CEP17 3.4）；1例胃癌术后患者，其原发灶和肺转移灶经病理学证实均为HER2阳性表达，肺转移灶未显影可能因为病灶较小（1.1×1.1 cm），腹膜后淋巴结（1.9×1.3 cm）未显影，但是该淋巴结并未进行活检病理学检查。

Pertuzumab（帕妥珠单抗）是另外一种人源化单克隆抗体，结合位点（Ⅱ区）不同于Trastuzumab（Ⅳ区）^[15]，对于正在接受Trastuzumab或T-DM1治疗的患者，病灶HER2的检测可能较核素标记Trastuzumab更为敏感。2017年Ulaner等^[16]进行了⁸⁹Zr-Pertuzumab在HER2阳性转移性乳腺癌患者的显像，研究表明该药物无毒性反应，血池、肝脏、肾脏、脾脏显影，膀胱内无聚集，2

例患者小肠显影，血池、脾脏随时间延长浓聚降低，肝肾持续显影，肝脏、肾脏、心室壁接受的辐射剂量较高，平均有效剂量0.54 mSv/MBq，与Trastuzumab相当（0.48），Pertuzumab在实质脏器（肝脏、肾脏、脾脏、肺）的浓聚略高于Trastuzumab；两例患者同时具有阳性原发灶和阴性原发灶，均发现脑转移阳性显像，一例脑转移经活检证实为真阳性，一例患者活检证实原发灶、肝转移灶为阴性，胸壁转移灶为阳性，显像时仅胸壁病灶为阳性，提示显像可以评估病灶的异质性。

⁸⁹Zr-Trastuzumab与⁸⁹Zr-Pertuzumab PET/CT显像时间为注射药物后4~8天^[11-14,16]，为了降低肝脏的本底摄取，提高显像的敏感度，未接受靶向治疗的患者显像前需要50 mg抗体的预注射或共注射，治疗中的患者需要10 mg抗体的预注射或共注射^[11-14,16]，平均辐射剂量为0.47~0.54 mSv/MBq^[11-12,16]，显像可用于初治及治疗中患者HER2状态的检测^[11-12,14,16]。

1.2 ⁶⁴Cu-Trastuzumab PET/CT显像

⁶⁴Cu-半衰期为12.8 h，亦用于标记抗体显像。2013年Tamura等^[17]应用⁶⁴Cu-DOTA-Trastuzumab进行HER2阳性乳腺癌患者显像，研究表明显像剂安全，无不良反应，显像结果提示CT、MRI发现的大部分病灶均显像；药物辐射的有效剂量为0.036 mSv/MBq，内照射剂量为4.5 mSv，低于常规FDG（7.0~14 mSv）显像和⁸⁹Zr-trastuzumab（18 mSv）显像的辐射剂量，脑转移可清晰显示。2014年Mortimer等^[18]研究发现50 mg抗体的预注射可降低75%肝脏摄取，对病灶摄取无明显影响，对CT已知病灶检出率的敏感度为1天77%、2天89%，FDG 93%，同一病灶的FDG和⁶⁴Cu-Trastuzumab摄取值无相关性，同一患者及不同患者间病灶摄取差异大，提示了HER2表达的异质性，药物辐射在安全范围，其有效剂量为12 mSv。

2018年Mortimer等^[19]比较了11例HER2阳性与7例阴性乳腺癌患者的⁶⁴Cu-DOTA-Trastuzumab PET/CT显像结果，发现HER2阳性组中位SUV_{max}高于阴性组，两组间有重叠，HER2阳性组患者内、患者间变异程度高于阴性组，FDG摄取与⁶⁴Cu-DOTA-Trastuzumab摄取无相关性。

⁶⁴Cu-Trastuzumab的显像时间为注射药物后1~2天^[17-19]，50 mg抗体预注射可降低肝脏本底^[18-19]，有效剂量为0.036 mSv/MBq^[17]，可用于初治治疗中患者的显像。

2 核素标记亲和体(Affibody)显像 (表2)

亲和体是一种中等大小的肽，相对分子质量小（6.5 kDa），生物分布快，ABY-025可与HER2胞外Ⅲ区结合^[20-21]，不同于Trastuzumab和Pertuzumab（Ⅳ和Ⅱ区），可用于靶向治疗中的患者显像。

2016年Sandström等^[22]对8例转移性乳腺癌患者进行显像，吸收剂量最高者分别为肾和肝脏，以注射100 MBq为例，分别为40 mGy和15 mGy，低于科研最高限量50 mGy，200 MBq有效剂量为5.6 mSv，低于常规的FDG（7 mSv）。2016年Sörensen等^[23]对12例原发灶为阳性及4例阴性的转移性乳腺癌患者进行了⁶⁸Ga-ABY-025 PET/CT显像研究，对比了高剂量和低剂量冷抗共注射对显像的影响，并对其中12例患者的16处病灶进行了活检。研究发现4 h高剂量冷抗共注射显像最佳；阳性灶摄取值是阴性灶的5倍之多，可重复性好，识别出病灶HER2表达的反转及混合性，3例患者因此改变治疗策略。FDG SUVmax阳性与阴性病灶无差异，⁶⁸Ga-ABY-025 HER2阳性与HER2阴性病灶的SUV在各个时间点、两种剂量均有差异。HER2阳性灶SUV值随时间延长而升高，HER2阴性灶SUV值无明显变化。HER2评分（0~3+）与SUV有很好的相关性，部分患者转移灶的SUV值变异很大，一些病灶明显高于或低于阈值，说明同时存在HER2阳性与阴性灶（2例患者通过活检证实）。

3 核素标记抗体片断及纳米抗体显像 (表3)

⁶⁸Ga半衰期为68分钟。⁶⁸Ga-DOTA-F(ab')₂-trastuzumab（30 KD）与抗体相比，在血液中滞留时间相对较短，可于较短时间内进行显像。2013年Beylertgil等^[24]对7例HER2阴性及8例HER2

阳性乳腺癌进行⁶⁸Ga-DOTA-F(ab')₂-Trastuzumab显像，结果显示无注射药物不良反应，药物的生物半衰期约为（3.6±0.9）h，检查中肾脏受到的辐射剂量最高，为0.383 cGy/37MBq。8例阳性患者中有4例病灶显影，4例未显影。未显影的原因：

（1）可能是患者接受靶向治疗，体内抗体竞争显像剂的结合；（2）可能是未进行冷抗体的注射。该作者提出优化显像条件，需纳入未接受靶向治疗的患者，并增加冷抗体的注射量。

纳米抗体（Nanobody）是具有完整功能的最小的抗原结合片段（15 KD），相比于常规抗体，纳米抗体的优势有：（1）相对分子质量小，可穿透血脑屏障；（2）原核或真核系统中高表达；（3）特异性强，亲和力高；（4）对人的免疫原性弱^[25]。Keyaerts于2016年^[26]报道了⁶⁸Ga-HER2-Nanobody用于乳腺癌患者显像的安全性、生物分布、辐射剂量及靶向肿瘤显像能力。20例患者被分成三组，接受不同的剂量冷抗体注射。结果显示显像剂安全，无药物注射相关不良反应，生物半衰期约1 h，可早期显像（60~90 min），因为肝脏本底持续下降，90 min显像可能更好一些。显像剂通过肾脏清除，估算的辐射剂量为0.04 mSv/MBq，平均有效剂量为4.6 mSv。原发灶的SUV值范围为0.7~11.8，可能提示肿瘤的异质性。2例原发灶为阴性的转移灶出现高摄取，可能是因为原发灶与转移灶HER2表达的不一致。¹⁸F为目前生产使用最为广泛的正电子核素，亦可用于相关抗体的标记，Xaviera等^[27]进行了¹⁸F-FB-anti-HER2 Nanobody在HER2阳性肿瘤移植鼠的体内显像研究，结果表明该探针具有较高的肿瘤特异性摄取，通过肾脏快速清除，具有较高的临床应用潜能。

表2 核素标记亲和体(affibody)显像

Table2 Radionuclide-labeled affibody imaging

Probe	DoseMBq	Patients	Main results	Researcher
⁶⁸ Ga-ABY-025	212±46	Metastatic breast cancer (n=16, 12 HER2+, 4 HER2-)	①Uptake was five times higher in HER2-positive than that in HER2-negative lesions with no overlap; ② [Ga]ABY-025 PET correctly identified conversion and mixed expression of HER2	2016 Sörensen ^[23]
⁶⁸ Ga-ABY-025	215±58	Metastatic breast cancer (n=8)	Cold antibody coinjection can reduce liver uptake.	2016 Sandström ^[22]

表3 核素标记抗体片断及纳米抗体显像

Table3 Radionuclide-labeled antibody fragments and nanobody imaging

Probe	Dose MBq	Patients	Main results	Researcher
⁶⁸ Ga-DOTA-F(ab') ₂ -Trastuzumab	236	Breast cancer (7 HER2-negative and 8 HER2-positive)	①T1/2 was 3.6±0.9h; ②Tumor targeting was seen in 4/8 patients with HER2-positive disease.	2013 Beylertgil ^[24]
⁶⁸ Ga-HER2-Nanobody	107	Breast cancer (n=20, IHC2+, 3+)	①Estimated biologic half-life was 1 h; ②Early imaging (60-90 minutes); ③SUV values suggested tumor heterogeneity.	2016 Keyaerts ^[26]

4 ¹⁸F-FDG PET/CT与HER2表达

HER2阳性与阴性肿瘤的FDG摄取是否具有差异,各研究结果尚无明确一致结论^[28-30]。Chen等^[28]回顾性分析了64例胃癌患者术前FDG PET/CT,发现当排除了印戒细胞癌后,HER2阴性组(IHC0, IHC1+) SUV_{max}高于阳性组(IHC2+, IHC3+),以SUV_{max}=6.2为界值,预测HER2表达的准确性为64.4%。Kim等^[29]分析了109例进展期胃癌术前的FDG PET,结果发现HER2阴性组(IHC0, +) 低于HER2阳性组(IHC2+, 3+) (3.9±2.1 vs. 6.3±3.7, P=0.02)。以SUV_{max}3.5为界值,敏感度76.9%和特异性60.2%。Celli等^[30]选择31例活检或手术证实的HER2阳性和65例HER2阴性的胃癌/胃食管结合部癌,对年龄和性别进行匹配后,发现阳性组(IHC3+ 或 IHC2+, FISH阳性)与阴性组的FDG SUV_{max}无差异(9.7 vs. 8.4, P=0.6)。一些研究同时进行了FDG显像与HER2显像^[18-19],结果表明FDG摄取与HER2显像剂摄取均无相关性。由于FDG主要反映病灶的葡萄糖代谢情况,其代谢高低更多的受肿瘤组织病理类型、分化程度的影响,不能直接反应肿瘤HER2表达的情况。新型分子探针直接靶向HER2受体显像,能更加准确的反映肿瘤HER2表达情况。

5 靶向HER2的PET/CT分子显像用于疗效预测

2016年Gebhart等^[31]进行了一项前瞻性的临床试验,应用⁸⁹Zr-Trastuzumab PET/CT和FDG PET/CT对HER2-阳性转移性乳腺癌患者接受T-DM1治疗进行疗效预测。结果发现:56例患者中,29%为HER2-PET/CT阴性,46%的患者体内病灶表现为异质性。以RECIST1.1为标准,HER2-PET/CT的NPV/PPV(阴性预测值/阳性预测值)为88%/72%,早期FDG PET/CT为83%/96%。联合HER2-PET/CT和FDG-PET/CT能够准确的预测形态学反应(PPV and NPV:100%),并能有效地将治疗失败时间(time-to-treatment failure, TTF)值不同的两组患者区别开。治疗前HER2靶向显像与FDG早期代谢反应相结合,可以显示肿瘤异质性,并用于筛选接受T-DM1治疗获益的患者。

6 总结与展望

长半衰期核素标记完整抗体的优点:直接评估HER2结合Trastuzumab的情况,可以有效的预测治疗效果用于患者筛选;用于不易活检病灶HER2状态的评估(如脑转移),可以评价同一病灶内

部、同一患者不同病灶的HER2表达异质性;另外,因其无创性,检查可以反复进行,用于治疗中的疗效评价。缺点是完整抗体的血液药代动力学较慢,需要半衰期相对长的核素标记,血液清除率较慢,血池及肝脏背景高,为了获得较好的图像对比度,需要较长时间点的显像,以及注射冷抗体降低肝脏的非特异摄取,患者的配合度较差,另外长半衰期的核素导致较高的辐射剂量。

短半衰期核素标记亲和体显像、抗体片段及纳米抗体显像优点:由于其相对分子质量小,生物分布快,注射药物后短时间内显像(1~4 h),增加患者的便利性,可重复显像,亲合体由于与抗体结合位点不同,可用于靶向治疗中患者的显像,另外辐射剂量明显低于长半衰期核素标记的完整抗体。缺点:亲和体、抗体片段及纳米抗体制备要求高,国内外相关临床研究较少。

既往研究的不足之处在于病例样本较少,且多数为乳腺癌方面的研究,胃癌HER2表达方面的研究较少。另外¹⁸F标记相关抗体研究较少。¹⁸F为目前生产使用最为广泛的正电子核素,亦可用于相关抗体的标记,已有临床前研究表明¹⁸F标记纳米抗体有较高的肿瘤摄取特异性,并且肾脏清除快,具有很好的临床应用前景。目前短半衰期核素以⁶⁸Ga为主,主要因为标记过程简单,应用锗-镓发生器获得核素方便,¹⁸F需要加速器获得,且标记过程相对复杂,随着标记技术的进步,¹⁸F标记相关抗体有望更多的应用于临床研究。

综上,靶向HER2的PET/CT分子显像,可实时、无创的监测全身病灶的HER2表达情况,有助于更好的理解HER2表达的异质性,用于原发性肿瘤HER2阴性患者阳性转移灶的筛选,用于不易活检病灶HER2状态的评估,同时也可用于预测疗效,以选择适合靶向治疗的患者。短半衰期核素标记亲和体、抗体片段及纳米抗体显像因其较短的显像时间点及较低的辐射剂量,可能更适于临床应用。

参考文献:

- [1] Ménard S, Casalini P, Campiglio M, *et al.* HER2 overexpression in various tumor types, focussing on its relationship to the development of invasive breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(Suppl 1): S15-9.
- [2] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, *et al.* Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(8): 809-20.
- [3] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16): 1659-72.

- [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] Lower EE, Glass E, Blau R, *et al.* HER-2/neu expression in primary and metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113(2): 301-6.
- [6] Zidan J, Dashkovsky I, Stayerman C, *et al.* Comparison of HER-2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease[J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(5): 552-6.
- [7] Aurili G, Disalvatore D, Pruneri G, *et al.* A meta-analysis of estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(2): 277-89.
- [8] Pogue-Geile KL, Kim C, Jeong JH, *et al.* Predicting degree of benefit from adjuvant trastuzumab in NSABP trial B-31[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(23): 1782-8.
- [9] Nahta R. Molecular mechanisms of trastuzumab-based treatment in HER2-overexpressing breast cancer[J]. *ISRN Oncol*, 2012, 2012: 428062.
- [10] Baselga J, Albanell J, Molina MA, *et al.* Mechanism of action of trastuzumab and scientific update[J]. *Semin Oncol*, 2001, 28(5 Suppl 16): 4-11.
- [11] Dijkers EC, Oude Munnink TH, Kosterink JG, *et al.* Biodistribution of ⁸⁹Zrtrastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(5): 586-92.
- [12] Laforest R, Lapi SE, Oyama R, *et al.* [⁸⁹Zr]Trastuzumab: evaluation of radiation dosimetry, safety, and optimal imaging parameters in women with HER2-positive breast cancer[J]. *Mol Imaging Biol*, 2016, 18(6): 952-9.
- [13] 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): 1523-8.
- [14] O'Donoghue JA, Lewis JS, Pandit-Taskar N, *et al.* Pharmacokinetics, Biodistribution, and Radiation Dosimetry for ⁸⁹Zr-Trastuzumab in Patients with Esophagogastric Cancer[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(1): 161-6.
- [15] Scheuer W, Friess T, Burtscher H, *et al.* Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(24): 9330-6.
- [16] Ulaner GA, Lyashchenko SK, Riedl C, *et al.* First-in-human HER2-targeted imaging using ⁸⁹Zr-pertuzumab PET/CT: Dosimetry and clinical application in patients with breast cancer[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(6): 900-6.
- [17] Tamura K, Kurihara H, Yonemori K, *et al.* ⁶⁴Cu-DOTA-trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(11): 1869-75.
- [18] Mortimer JE, Bading JR, Colcher DM, *et al.* Functional imaging of human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer using ⁶⁴Cu-DOTA-trastuzumab PET[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(1): 23-9.
- [19] Mortimer JE, Bading JR, Park JM, *et al.* Tumor Uptake of ⁶⁴Cu-DOTA-Trastuzumab in Patients with Metastatic Breast Cancer[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(1): 38-43.
- [20] Tolmachev V, Wällberg H, Sandström M, *et al.* Optimal specific radioactivity of anti-HER2 Affibody molecules enables discrimination between xenografts with high and low HER2 expression levels[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(3): 531-9.
- [21] Sandberg D, Tolmachev V, Velikyan I, *et al.* Intra-image referencing for simplified assessment of HER2-expression in breast cancer metastases using the Affibody molecule ABY-025 with PET and SPECT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(8): 1337-46.
- [22] Sandström M, Lindskog K, Velikyan I, *et al.* Biodistribution and radiation dosimetry of the anti-HER2 affibody molecule 68Ga-ABY-025 in breast cancer patients[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(6): 867-71.
- [23] 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.
- [24] Beylertgil V, Morris PG, Smith-Jones PM, *et al.* Pilot study of ⁶⁸Ga-DOTA-F(ab₀)₂-trastuzumab in patients with breast cancer[J]. *Nucl Med Commun*, 2013, 34(12): 1157-65.
- [25] Chakravarty R, Goel S, Cai W. Nanobody: the "magic bullet" for molecular imaging?[J]. *Theranostics*, 2014, 4(4): 386-98.
- [26] Keyaerts M, Xavier C, Heemskerck 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.
- [27] Xaviera C, Blykersa A, Vaneycken I, *et al.* ¹⁸F-nanobody for PET imaging of HER2 overexpressing tumors[J]. *Nucl Med Biol*, 2016, 43(4): 247-52.
- [28] Chen R, Zhou X, Liu J, *et al.* Relationship Between ¹⁸F-FDG PET/CT Findings and HER2 Expression in Gastric Cancer[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(7): 1040-4.
- [29] Kim JS, Young Park S. ¹⁸F-FDG PET/CT of advanced gastric carcinoma and association of HER2 expression with standardized uptake value[J]. *Asia Oceania J Nucl Med Biol*, 2014, 2(1): 12-8.
- [30] Celli R, Colunga M, Patel N, *et al.* Metabolic Signature on ¹⁸F-FDG PET/CT, HER2 Status, and Survival in Gastric Adenocarcinomas[J]. *J Nucl Med Technol*, 2016, 44(4): 234-8.
- [31] Gebhart G, Lamberts LE, Wimana Z, *et al.* Molecular imaging as a tool to investigate heterogeneity of advanced HER2-positive breast cancer and to predict patient outcome under trastuzumab emtansine (T-DM1): the ZEPHIR trial[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 619-24.

[编辑: 黄园玲; 校对: 刘红武]

作者贡献:

周妮娜: 文章撰写

朱 华: 文章修改

杨 志: 确定文章的研究方向、指导文章的写作