

## · 综述 ·

# 曲妥珠单克隆抗体耐药分子机制及其疗效预测标志物的研究进展

杜丰 徐兵河

HER-2 在 20% ~ 30% 的乳腺癌中过度表达<sup>[1]</sup>, 并且与肿瘤多种恶性生物学行为直接相关。HER-2 阳性乳腺癌具有独特基因表达谱, 同其他类型乳腺癌相比, 具有分化差、淋巴结转移率高、易复发及远处转移的特点, 总体预后很差。单药曲妥珠单克隆抗体一线治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的客观有效率为 19% ~ 26%, 与化疗联合后有效率可提高至 50%, OS 达到 25.1 个月<sup>[2]</sup>, 显著改善了此型患者预后。然而, 仍有近 50% 的患者对曲妥珠单克隆抗体天然耐药, 即使是初始使用有效的晚期患者, 大部分也无法长期持续获益, 最终出现对曲妥珠单克隆抗体继发耐药<sup>[3]</sup>。因此, 明确曲妥珠单克隆抗体耐药机制、寻找预测曲妥珠单克隆抗体疗效的生物标志物对于提高患者疗效以及避免不必要经济付出都有极其重要的意义。本文将围绕曲妥珠单克隆抗体的耐药机制及其疗效标志物展开, 回顾已有的研究结果并介绍近期的最新进展。

## 1 细胞膜蛋白的异常表达

### 1.1 HER-2 蛋白脱落

HER-2 蛋白在结构上分为胞外和胞内两部分, 胞外区域常从细胞膜脱落, 遗留部分即为相对分子质量为 95 000 的截断 HER-2 蛋白 p95HER-2。p95HER-2 缺少与曲妥珠单克隆抗体连接的胞外区域, 故曲妥珠单克隆抗体难以对 p95HER-2 表达水平高的 HER-2 阳性乳腺癌起效。20% ~ 30% HER-2 阳性乳腺癌高表达 p95HER-2, 这类患者的 5 年乳腺癌相关生存率显著下降<sup>[4]</sup>。已有研究证实 p95HER-2 与曲妥珠单克隆抗体疗效存在关联。Scaltriti 等<sup>[5]</sup>发现 p95HER-2 阳性的乳腺癌

患者与对照组相比, 使用含曲妥珠单克隆抗体治疗方案治疗后有效率显著降低(11% 比 51.4%)。Sperinde 等<sup>[6]</sup>定量研究 p95HER-2 水平与曲妥珠单克隆抗体临床疗效的关系, 发现 p95HER-2 高表达者治疗后无进展生存(progression-free survival, PFS)时间和 OS 明显短于正常表达者。

### 1.2 HER 家族受体表达

HER-2 属于人类表皮生长因子受体家族成员, 同家族的受体还有 HER-1、HER-3、HER-4。HER-2 没有明确的配体, 当其处于过表达状态时, 能够依靠自身相互聚合或和其他受体结合形成大量的同源/异源二聚体, 激活下游磷脂酰肌醇 3-激酶-丝氨酸苏氨酸激酶(phosphatidylinositol 3-kinase/AKT, PI3K-AKT)通路和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路发生生物学效应<sup>[7]</sup>。因此, HER-2 自身磷酸化水平及与其形成异源二聚体的 HER-1、HER-3、HER-4、胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)的表达水平均与曲妥珠单克隆抗体疗效有关。Fronge 等<sup>[8]</sup>证实肿瘤组织中磷酸化 HER-2 表达与更短的无复发生存时间及 OS 有关。HER-2 同源二聚体水平与患者对曲妥珠单克隆抗体的敏感性以及治疗后的长期生存率有关<sup>[9-10]</sup>。Lee-Hoeflich 等<sup>[11]</sup>发现: HER-3 在 HER-2 阳性乳腺癌细胞中有重要的维持细胞增殖作用; 帕妥珠单克隆抗体通过减少 HER-2/HER-3 异源二聚体的形成而抑制 HER-3 信号通路, 能够使 HER-2 耐药的肿瘤组织迅速缩小。EGFR 抑制剂可削弱 HER-2 驱动的生长信号<sup>[12]</sup>。曲妥珠单克隆抗体耐药的肿瘤组织中可检测到磷酸化 EGFR 和 EGFR/HER-2 异源二聚体表达增高<sup>[13]</sup>。拉帕替尼(lapatinib)用于曲妥珠单克隆抗体耐药并伴有 EGFR 过表达的患者, 仍可见肿瘤缩小<sup>[14]</sup>。

### 1.3 IGF-1R 表达

曲妥珠单克隆抗体可诱导细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)抑制剂 p27kip1 生成,控制细胞周期停滞于 G<sub>1</sub> 相<sup>[15]</sup>,而 IGF-1R 通路激活可减少 p27kip1 生成,从而抵消曲妥珠单克隆抗体的抗癌作用;另外,IGF-1R 还可与 HER-2、HER-3 等形成异源二聚体,激活 HER-2 下游信号。因此,IGF-1R 表达可能影响曲妥珠单克隆抗体的疗效。体外研究发现,降低 IGF-1R 表达可增强细胞系对曲妥珠单克隆抗体的敏感性<sup>[16]</sup>。破坏 IGF-1R 与 HER-2、HER-3 形成的异源二聚体,可逆转肿瘤细胞对曲妥珠单克隆抗体的耐药性<sup>[17-18]</sup>。临床研究发现,IGF-1R 阳性的乳腺癌患者接受曲妥珠单克隆抗体联合长春瑞滨新辅助治疗后,pCR 显著低于 IGF-1R 阴性组<sup>[19]</sup>。

## 2 PI3K-AKT 信号通路异常激活

### 2.1 PTEN 缺失

PI3K-AKT 通路是 HER-2 下游信号通路之一。该通路的异常激活常引起曲妥珠单克隆抗体耐药。PTEN 蛋白缺失是主要机制之一。正常情况下,PTEN 通过去磷酸化磷脂酰肌醇三磷酸(phosphatidylinositol-3, 4, 5-trisphosphate, PIP3),下调 PI3K 活性,抑制 PI3K-AKT 信号通路。PTEN 缺失的细胞失去了抑制 PI3K-AKT 通路的功能,更容易对曲妥珠单克隆抗体耐药。PTEN 缺失发生率为 35% 左右,且有研究证实 PTEN 缺失的乳腺癌细胞对曲妥珠单克隆抗体不敏感<sup>[20-21]</sup>。PTEN 缺失的乳腺癌患者与 PTEN 正常表达的患者相比,抗 HER-2 治疗有效率显著下降<sup>[21]</sup>。Nagata 等<sup>[20]</sup>利用 RNA 干扰技术筛选曲妥珠单克隆抗体耐药基因,发现 PTEN 表达可调节细胞系对曲妥珠单克隆抗体的敏感性。已有文献报道,PTEN 缺失引起的耐药可被哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂逆转<sup>[22]</sup>。

### 2.2 PIK3CA 突变

PIK3CA 突变最常见的位点为外显子 9 上的 E545K 和外显子 20 上的 H1047R。这类突变可增加 PI3K 蛋白催化单位 p110 $\alpha$  合成,引起 PI3K 通路异常激活<sup>[23]</sup>。在体外实验中,PI3K 抑制剂 BEZ235 可逆转 PIK3CA 突变引起的调蛋白

(heregulin, HRG) 过表达,并协同拉帕替尼抑制肿瘤生长<sup>[24]</sup>。PIK3CA 突变率为 25% 左右,携带 PIK3CA 突变的乳腺癌患者预后更差<sup>[24]</sup>。其中 H1047R 位点突变引起耐药的机制为促进 HER-3、HER-4 配体 HRG 生成,激活 PI3K-AKT 通路<sup>[25]</sup>。PTEN 缺失或 PIK3CA 突变造成的曲妥珠单克隆抗体耐药可以被拉帕替尼逆转<sup>[25]</sup>。

## 3 microRNAs(miRNAs) 表达异常

miRNAs 是广泛存在于真核生物中的一组短小、不编码蛋白质的 RNA 家族,它们是由 19~25 个核苷酸组成的单链 RNA,通过碱基互补配对的方式识别靶 mRNA,根据互补的不同程度降解或阻遏靶 mRNA 翻译,从而调控蛋白质表达。迄今发现 miRNAs 可调控 1/3 人类基因,并广泛参与细胞增殖、凋亡、药物代谢、肿瘤发展等多种生理病理过程。既往研究发现 miRNAs 可影响肿瘤细胞系对多种抗肿瘤药物的敏感性,如顺铂<sup>[26]</sup>、他莫昔芬<sup>[27]</sup>、氟维司群<sup>[28]</sup>,但 miRNAs 对曲妥珠单克隆抗体疗效是否有影响、哪些 miRNAs 特异性最强、这些 miRNAs 通过何种机制产生影响等一系列问题均无定论。2011 年 Gong 等<sup>[29]</sup>发现 miRNA-21 在曲妥珠单克隆抗体耐药细胞系中表达升高,同时伴有 PTEN 蛋白表达下调,抑制 miRNA-21 活性或限制其与 PTEN 基因结合,可恢复耐药细胞对曲妥珠单克隆抗体的敏感性,提示 miRNA-21 通过调控 PTEN 基因表达,从而影响细胞系对曲妥珠单克隆抗体的敏感性。2012 年 Jung 等<sup>[30]</sup>选择 29 例患者接受紫杉醇+曲妥珠单克隆抗体(PH)序贯氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺(FEC)方案新辅助化疗 4 个周期,其中 pCR 18 例,未达到 pCR 11 例,进一步对比治疗前后患者血清中 miRNA-210、miRNA-21、miRNA-29a、miRNA-126 表达水平,发现治疗前血清中 miRNA-210 水平在非 pCR 组中显著高于 pCR 组( $P = 0.0359$ ),进一步研究发现 miRNA-210 水平在耐药细胞系中也显著高于敏感细胞系,提示治疗前血清中 miRNA-210 水平可预测曲妥珠单克隆抗体的疗效,但具体机制尚未明确。2013 年美国临床肿瘤学会会议报道:miRNA-630 在抗 HER-2 药物耐药的细胞株中表达显著下降,而 miRNA-630 类似物可使细胞株对曲妥珠单克隆抗体敏感性升高,miRNA-630 抑制剂又可使细胞株对曲妥珠单

克隆抗体敏感性显著下降<sup>[31]</sup>。这些结果提示 miRNA-630 表达下降可能与曲妥珠单抗克隆抗体耐药有关。最新研究发现 miRNA-630 可抑制肿瘤细胞系中 IGF-1R mRNA 和蛋白表达<sup>[32]</sup>, 这可能是其影响曲妥珠单抗克隆抗体敏感性的机制之一。

#### 4 转录因子 Y 盒结合蛋白 1 (Y-box binding protein-1, YB-1)

2010 年 Dhillon 等<sup>[33]</sup>发现曲妥珠单抗克隆抗体耐药细胞株中 YB-1 及 P90 核糖体 S6 激酶 (p90 ribosomal S6 kinase, RSK) 水平持续升高。将 YB-1 基因转导至敏感细胞系中可令其转变成耐药细胞系。进一步研究证实, YB-1 导致耐药作用是通过增加细胞系中 CD44<sup>+</sup> 细胞, 也就是肿瘤起始细胞 (tumor-initiating cells, TIC) 数量达到的<sup>[33]</sup>。2012 年研究者发现了 YB-1 引起曲妥珠单抗克隆抗体耐药的另一机制。研究者对比敏感细胞系与耐药细胞系间基因表达及蛋白表达的差异, 筛选出与获得性耐药有关的丝裂原活化蛋白激酶调节蛋白 (mitogen-activated protein kinase-interacting kinase, MNK) 家族成员<sup>[34]</sup>。MNK-1 在耐药细胞系中持续表达升高, 上调或下调 MNK-1 表达可显著影响细胞系对曲妥珠单抗克隆抗体的敏感性, 使用药物 BI-D1870 抑制 MNK-1 激酶 RSK 活性可逆转曲妥珠单抗克隆抗体耐药<sup>[34]</sup>。

#### 5 上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 参与曲妥珠单抗克隆抗体耐药过程

SLUG/SNAIL2 是 Snail 蛋白家族的一员, 能够参与 EMT 过程。2012 年研究者发现: SLUG/SNAIL2 阳性的 Basal/HER-2(+) 细胞对曲妥珠单抗克隆抗体耐药, 反之 SLUG/SNAIL2 阴性的 luminal/HER-2(+) 细胞对曲妥珠单抗克隆抗体敏感; 将 SLUG/SNAIL2 敲除后的 Basal/HER-2(+) 细胞注射入小鼠体内, 成瘤后的细胞恢复了曲妥珠单抗克隆抗体敏感性; SLUG 和 SNAIL2 都是调节 EMT 的重要转录因子, 在调节 EMT 的过程中可影响细胞对曲妥珠单抗克隆抗体的敏感性<sup>[35]</sup>。近期研究发现, 经 EMT 处理后的 HER-2 阳性细胞, 除表达 EMT 标志物外, 还出现 CD44(+)/CD24(-) 表型增多、HER-2 表达降低、 $\beta 1$  整合素 ( $\beta 1$ -integrin) 水平升高等变化<sup>[36]</sup>。就此作者提出曲妥珠单抗克隆抗体耐药的另一机制可能是在持续用药

过程中, HER-2 阳性细胞在 EMT 作用下, 出现细胞表型改变和 HER-2 蛋白表达下降, 导致对曲妥珠单抗克隆抗体耐药<sup>[36]</sup>。

#### 6 其他可能机制

黏膜相关糖蛋白 (MUC-4) 过度表达可阻断曲妥珠单抗克隆抗体与 HER-2 结合, 抑制其发挥抗肿瘤作用<sup>[34]</sup>; 肿瘤坏死因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 可诱导产生 HER 家族配体, 增强 EGFR、HER-2、HER-3 的磷酸化水平, 引起获得性耐药<sup>[37]</sup>。获得性耐药还可能同肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) 表达升高有关, 它可以激活 EGFR-HER-2 异源二聚体产生, 并减少 HER-2 降解<sup>[38]</sup>。依维莫司可选择性抑制细胞内 mTOR 活性, 从而抑制乳腺癌细胞的生长, 已有研究发现 mTOR 抑制剂用于多重耐药的 HER-2 阳性乳腺癌仍可有效<sup>[39]</sup>。

#### 7 结语

综上所述, 曲妥珠单抗克隆抗体耐药由多种机制共同参与。其中, 细胞膜蛋白表达、胞内信号通路异常激活起着重要的作用。基因表达调控因子如转录因子 YB-1、miRNAs 的作用正在受到越来越多的关注。最新研究支持 EMT 作用下的细胞转化与曲妥珠单抗克隆抗体耐药存在相关性。研究结果提示生物标志物如 p95HER-2、磷酸化 HER-2 二聚体、IGF-1R 以及特定 miRNAs 的表达与曲妥珠单抗克隆抗体疗效相关。目前临床上也涌现出一批针对曲妥珠单抗克隆抗体耐药的 HER-2 阳性乳腺癌的新型药物, 如新型抗体药物共轭物 trastuzumab emtansine (T-DM1)<sup>[40-43]</sup>、帕妥珠单抗克隆抗体<sup>[44-45]</sup>等。相信经过更多临床数据的验证, 未来可发现能准确预测曲妥珠单抗克隆抗体耐药的生物标志物, 从而更好的指导临床实践。

【关键词】 乳腺肿瘤; 抗药性, 肿瘤; 抗体, 单克隆; 受体, 表皮生长因子; 微 RNAs

【中图法分类号】 R737.9; R730.53 【文献标志码】 A

#### 参 考 文 献

- [1] Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy [J]. Stem Cells, 1998, 16(6): 413-428.
- [2] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 [J]. N Engl J Med, 2001, 344(11): 783-792.



- [3] Wong H, Leung R, Kwong A, et al. Integrating molecular mechanisms and clinical evidence in the management of trastuzumab resistant or refractory HER-2 + metastatic breast cancer [J]. *Oncologist*, 2011, 16(11): 1535-1546.
- [4] Sáez R, Molina MA, Ramsey EE, et al. p95HER-2 predicts worse outcome in patients with HER-2-positive breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(2): 424-431.
- [5] Scaltriti M, Rojo F, Ocaña A, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(8): 628-638.
- [6] Sperinde J, Jin X, Banerjee J, et al. Quantitation of p95HER2 in paraffin sections by using a p95-specific antibody and correlation with outcome in a cohort of trastuzumab-treated breast cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(16): 4226-4235.
- [7] Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(5): 341-354.
- [8] Frogne T, Laenkholm AV, Lyng MB, et al. Determination of HER2 phosphorylation at tyrosine 1221/1222 improves prediction of poor survival for breast cancer patients with hormone receptor-positive tumors [J]. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(1): R11.
- [9] Desmedt C, Sperinde J, Piette F, et al. Quantitation of HER2 expression or HER2:HER2 dimers and differential survival in a cohort of metastatic breast cancer patients carefully selected for trastuzumab treatment primarily by FISH [J]. *Diagn Mol Pathol*, 2009, 18(1): 22-29.
- [10] Toi M, Sperinde J, Huang W, et al. Differential survival following trastuzumab treatment based on quantitative HER2 expression and HER2 homodimers in a clinic-based cohort of patients with metastatic breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 56.
- [11] Lee-Hoeflich ST, Crocker L, Yao E, et al. A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: implications for targeted therapy[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(14): 5878-5887.
- [12] Moasser MM, Basso A, Averbuch SD, et al. The tyrosine kinase inhibitor ZD1839 ("Iressa") inhibits HER2-driven signaling and suppresses the growth of HER2-overexpressing tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(19): 7184-7188.
- [13] Ritter CA, Perez-Torres M, Rinehart C, et al. Human breast cancer cells selected for resistance to trastuzumab in vivo overexpress epidermal growth factor receptor and ErbB ligands and remain dependent on the ErbB receptor network[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(16): 4909-4919.
- [14] Scaltriti M, Chandarlapaty S, Prudkin L, et al. Clinical benefit of lapatinib-based therapy in patients with HER2-positive breast tumors co-expressing the truncated p95HER2 receptor [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(9): 2688-2695.
- [15] Lu Y, Zi X, Pollak M. Molecular mechanisms underlying IGF-I-induced attenuation of the growth-inhibitory activity of trastuzumab (Herceptin) on SKBR3 breast cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2004, 108(3): 334-341.
- [16] Browne BC, Crown J, Venkatesan N, et al. Inhibition of IGF1R activity enhances response to trastuzumab in HER-2-positive breast cancer cells[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(1): 68-73.
- [17] Nahta R, Yuan LX, Zhang B, et al. Insulin-like growth factor-I receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23): 11118-11128.
- [18] Huang X, Gao L, Wang S, et al. Heterotrimerization of the growth factor receptors erbB2, erbB3, and insulin-like growth factor-I receptor in breast cancer cells resistant to herceptin[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(3): 1204-1214.
- [19] Harris LN, You F, Schnitt SJ, et al. Predictors of resistance to preoperative trastuzumab and vinorelbine for HER2-positive early breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(4): 1198-1207.
- [20] Nagata Y, Lan KH, Zhou X, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients[J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(2): 117-127.
- [21] Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2007, 12(4): 395-402.
- [22] Lu CH, Wyszomierski SL, Tseng LM, et al. Preclinical testing of clinically applicable strategies for overcoming trastuzumab resistance caused by PTEN deficiency[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(19): 5883-5888.
- [23] Chakrabarty A, Rexer BN, Wang SE, et al. H1047R phosphatidylinositol 3-kinase mutant enhances HER2-mediated transformation by heregulin production and activation of HER3 [J]. *Oncogene*, 2010, 29(37): 5193-5203.
- [24] Lai YL, Mau BL, Cheng WH, et al. PIK3CA exon 20 mutation is independently associated with a poor prognosis in breast cancer patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(4): 1064-1069.
- [25] O'Brien NA, Browne BC, Chow L, et al. Activated phosphoinositide 3-kinase/AKT signaling confers resistance to trastuzumab but not lapatinib[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(6): 1489-1502.
- [26] Galluzzi L, Morselli E, Vitale I, et al. miR-181a and miR-630 regulate cisplatin-induced cancer cell death[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(5): 1793-1803.
- [27] Miller TE, Ghoshal K, Ramaswamy B, et al. MicroRNA-221/222 confers tamoxifen resistance in breast cancer by targeting p27Kip1[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(44): 29897-29903.
- [28] Rao X, Di Leva G, Li M, et al. MicroRNA-221/222 confers breast cancer fulvestrant resistance by regulating multiple signaling pathways[J]. *Oncogene*, 2011, 30(9): 1082-1097.
- [29] Gong C, Yao Y, Wang Y, et al. Up-regulation of miR-21 mediates resistance to trastuzumab therapy for breast cancer

- [J]. J Biol Chem, 2011, 286(21): 19 127-19 137.
- [30] Jung EJ, Santarpia L, Kim J, et al. Plasma microRNA 210 levels correlate with sensitivity to trastuzumab and tumor presence in breast cancer patients [J]. Cancer, 2012, 118(10): 2603-2614.
- [31] Corcoran C, Rani S, Breslin S, et al. The potential of miR-630, an IGF1R regulator, as a predictive biomarker for HER2-targeted drugs [EB/OL]. [2014-03-20]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/114759-132>.
- [32] Farhana L, Dawson MI, Murshed F, et al. Upregulation of miR-150 \* and miR-630 induces apoptosis in pancreatic cancer cells by targeting IGF-1R[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e61 015.
- [33] Dhillon J, Astanehe A, Lee C, et al. The expression of activated Y-box binding protein-1 serine 102 mediates trastuzumab resistance in breast cancer cells by increasing CD44+ cells[J]. Oncogene, 2010, 29(47): 6294-6300.
- [34] Astanehe A, Finkbeiner MR, Krzywinski M, et al. MKNK1 is a YB-1 target gene responsible for imparting trastuzumab resistance and can be blocked by RSK inhibition [J]. Oncogene, 2012, 31(41): 4434-4446.
- [35] Oliveras-Ferreras C, Corominas-Faja B, Cufi S, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) confers primary resistance to trastuzumab (Herceptin) [J]. Cell Cycle, 2012, 11(21): 4020-4032.
- [36] Lesniak D, Sabri S, Xu Y, et al. Spontaneous epithelial-mesenchymal transition and resistance to HER-2-targeted therapies in HER-2-positive luminal breast cancer [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71987.
- [37] Nagy P, Friedlander E, Tanner M, et al. Decreased accessibility and lack of activation of ErbB2 in JIMT-1, a herceptin-resistant, MUC4-expressing breast cancer cell line [J]. Cancer Res, 2005, 65(2): 473-482.
- [38] Wang SE, Xiang B, Guix M, et al. Transforming growth factor beta engages TACE and ErbB3 to activate phosphatidylinositol-3 kinase/Akt in ErbB2-overexpressing breast cancer and desensitizes cells to trastuzumab [J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(18): 5605-5620.
- [39] Valabrega G, Montemurro F, Sarotto I, et al. TGF alpha expression impairs Trastuzumab-induced HER2 downregulation [J]. Oncogene, 2005, 24(18): 3002-3010.
- [40] 边莉, 郭芸菲, 张会强, 等. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂用于多重靶向治疗耐药的 HER-2 阳性晚期乳腺癌一例 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2013, 7(5): 386-388.
- [41] 武海东. 曲妥珠单抗克隆抗体 emtansine 治疗晚期人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌有优越性 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2012, 6(6): 715-716.
- [42] Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): 689-699.
- [43] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 367(19): 1783-1791.
- [44] Jhaveri K, Esteva FJ. Pertuzumab in the treatment of HER2+ breast cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(4): 591-598.
- [45] Miller KD, Diéras V, Harbeck N, et al. Phase IIa trial of trastuzumab emtansine with pertuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive, locally advanced, or metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(14): 1437-1444.
- (收稿日期: 2014-04-22)  
(本文编辑: 罗承丽)

杜丰, 徐兵河. 曲妥珠单抗克隆抗体耐药分子机制及其疗效预测标志物的研究进展 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2014, 8(3): 194-198.