

HER2在胃癌靶向治疗中的作用及意义

毛必静, 张志敏, 陈川, 王东, 王阁

毛必静, 张志敏, 陈川, 王阁, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院野战外科研究所大坪医院放疗中心 重庆市 400042

王东, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院野战外科研究所大坪医院肿瘤中心 重庆市 400042

毛必静, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤的研究.

作者贡献分布: 本文综述由毛必静完成; 张志敏、陈川及王东完善相关文献查阅; 王阁审核.

通讯作者: 王阁, 教授, 主任医师, 400042, 重庆市渝中区大坪长江支路10号, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院野战外科研究所大坪医院放疗中心. wangge70@hotmail.com

电话: 023-68757171

收稿日期: 2013-09-23 修回日期: 2013-11-10

接受日期: 2013-11-19 在线出版日期: 2014-01-08

Significance and role of HER2 in targeted therapy of gastric cancer

Bi-Jing Mao, Zhi-Min Zhang, Chuan Chen, Dong Wang, Ge Wang

Bi-Jing Mao, Zhi-Min Zhang, Chuan Chen, Ge Wang, Department of Radiotherapy, Research Institute of Surgery & Daping Hospital, the Third Affiliated Hospital of the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Dong Wang, Department of Oncology, Research Institute of Surgery & Daping Hospital, the Third Affiliated Hospital of the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Correspondence to: Ge Wang, Professor, Chief Physician, Department of Radiotherapy, Research Institute of Surgery & Daping Hospital, the Third Affiliated Hospital of the Third Military Medical University, 10 Daping Changjiang Zhilu, Yuzhong District, Chongqing 400042, China. wangge70@hotmail.com

Received: 2013-09-23 Revised: 2013-11-10

Accepted: 2013-11-19 Published online: 2014-01-08

Abstract

With the development of tumor molecular biology, the mechanisms responsible for metastasis and the proliferation and growth of tumor cells have become unmasking, which makes cancer treatment enter into a new era. HER2 is over-expressed or mutated in many kinds of tumors and have been associated with many malignant tumors, typically including advanced gastric and gastroesophageal junction cancer. The ToGA study is a milestone in the treatment of gastric cancer, which established the position of trastuzumab in the treatment of HER2-positive

gastric cancer. In this review, we discuss the biological characteristics of HER2 and its role in the treatment of gastric cancer, the application prospects of trastuzumab in the treatment of gastric cancer, and the Chinese experts' consensus statement on targeted therapies for advanced gastric cancer. We also summarize the latest advances in basic and clinical research of HER2 positive gastric cancer. All in all, HER2 has nothing to do with the prognosis of gastric cancer. The combination of target-therapies may become a promising weapon for treatment of gastric cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Gastric carcinoma; Human epidermal growth factor receptor 2; Trastuzumab; Targeted therapy; Pathogenesis

Mao BJ, Zhang ZM, Chen C, Wang D, Wang G. Significance and role of HER2 in targeted therapy of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(1): 31-38 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/31.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i1.31>

摘要

随着肿瘤分子生物学的发展, 肿瘤细胞增殖和转移过程中信号通路作用机制研究的不断深入, 使肿瘤治疗进入全新的时代. 表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)过表达和/或突变与许多肿瘤相关, 其中典型的就晚期胃癌及胃食管交界癌. ToGA研究是胃癌治疗的一个里程碑, 他确立了曲妥珠单抗在胃癌HER2阳性患者的治疗地位. 本文总结HER2的生物学特性及在胃癌组织和血清中的表达和意义; 归纳曲妥珠单抗在HER2阳性胃癌的应用前景及晚期胃癌靶向治疗的中国专家共识; 概述关于HER2阳性胃癌最新的基础和临床研究状况. 总之, HER2与胃癌的预后无关, 各靶向治疗的有效联合很可能成为今后治疗的方向.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 人类表皮生长因子受2; 曲妥珠单抗;

■背景资料

随着胃癌的分子生物学的发展、分子病理学研究的深入发展, 胃癌的靶向治疗、化疗联合靶向治疗以及各靶向的有效联合治疗已逐渐成为今后主要的发展方向.

■同行评议者

俞继卫, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属第三人民医院普外科(胃肠外科)

■研发前沿

研究的热点转为发现新的胃癌预后靶标;以及曲妥珠单抗耐药的机制和如何解决其耐药的问题。同时,对于治疗后疾病进展是否仍继续使用分子靶向药以及术前予曲妥珠单抗化疗是否获益也亟待解决。

靶向治疗;发病机制

核心提示: 本文提出表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2)不能作为胃癌预后的因子,今后研究的热点将转为发现新的胃癌预后靶标以及曲妥珠单抗耐药的机制和如何解决其耐药的问题。同时指出胃癌未来的靶向治疗方向更倾向于多元化。

毛必静, 张志敏, 陈川, 王东, 王阔. HER2在胃癌靶向治疗中的作用及意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(1): 31-38 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/31.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i1.31>

0 引言

胃癌是世界上癌症相关性死亡的第2大因素,极大地危害人类的健康。全球胃癌的致死率位居所有肿瘤致死率的第2位^[1]。对于早期胃癌,手术切除是主要治疗手段;但大多数患者在确诊时分期偏晚,则失去了手术机会,生存率极低。但随着对肿瘤发生机制的不断研究以及对肿瘤的信号转导通路研究的不断深入,肿瘤的治疗进入了一个崭新的靶向治疗时代。表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)胃癌中高表达,与胃癌的发生发展关系密切,可能成为胃癌预后不良的一个标志物,同时也为胃癌的治疗提供一个新靶点,使部分进展期患者有了新的希望;临床上希望通过该基因的检测,能从分子靶向治疗中有所获益,这对于实现胃癌个体化治疗具有良好的应用前景。现就HER2和一些重大的基础及临床试验在HER2阳性胃癌中的应用前景进行综述,以便更好地指导晚期胃癌未来的治疗方向。

1 HER2的生物学特性、在胃癌中的表达及预后关系

HER2是表皮生长因子受体家族的成员,表皮生长因子及其受体分别于1962年与1978年被发现^[2],该家族由4个不同受体组成:HER1(表皮生长因子或ErbB-1)、HER2(ErbB-2或HER-2/neu)、HER3(ErbB-3)和HER4(ErbB-4)。他们都具有相同的结构,有一个胞外配体结合域,一个螺旋型的跨膜部分和一个胞内酪氨酸激酶域。当配体和受体相互作用后会导致二聚体和异二聚体的形成,可以激活其下游的两个主要信号转导途径:丝裂原活化蛋白激酶和磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶途径^[3]。前者主要参与细胞

的有丝分裂,后者主要影响细胞的存活和凋亡。HER2是表皮生长因子受体家族的成员之一,定位于人染色体17q21,编码一种相对分子质量为185的跨膜糖蛋白,早期研究表明^[4-6],HER2在多种组织中都有表达,如:乳腺、胃肠、肾脏和心脏。他在这些组织中的主要作用就是促进细胞的增殖和抑制凋亡,在正常情况下处于非激活状态,当受到体内某些因素作用后被激活,具有肿瘤转化活性^[7-10],最终导致肿瘤的复发和转移。

HER2在很多种肿瘤中都有表达,例如:乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌和非小细胞肺癌^[11,12]。而HER2在胃癌中表达具有其自身特异性。在1986年,Sakai等^[13]就首次报道了HER2在胃癌患者中有高表达;后又有文献报道,胃癌存在HER2基因扩增或过表达的比例为7%-34%^[14-16]。并且,HER2的表达与胃癌组织学类型及原发部位也有密切关系,肠型胃癌的HER2阳性表达率明显高于弥漫型胃癌;而且,原发于胃食管连接部的胃癌,其HER2的阳性表达率比原发于胃部的胃癌高。寸英丽等^[17]研究发现,HER2在胃癌组织中的表达最高,其次为癌周围组织。以上大多数研究均关注于HER2在胃癌组织中的表达,而未对HER2在血清中的表达做相关研究。其实,早在2007年,Kushlinskii等^[18]就得出结论,HER2在乳腺癌组织中的表达与血清中的表达具有相关性。Narita等^[19]对日本的胃癌患者其HER2在血清中的表达做了相关研究,研究共纳入105例胃癌患者,于手术前采集血清,结果显示:血清中HER2表达较高的见于分期较早的胃癌,这一结果与之前在乳腺癌中的研究结果相反,表明在胃癌中,T分期能影响HER2的血清学表达,而N分期则对其未产生影响。研究还指出,在入组的患者中,HER2的组织表达阳性率为6.7%,且所有HER2阳性的肿瘤组织均为高分化;血清HER2水平在高分化肿瘤中明显升高,与HER2在组织中的表达具有一致性。这一研究虽然表明了HER2在组织中与血清中表达的关系,但为了进一步评价其可能的临床意义,进行一些更大规模的临床实验是必不可少的。

HER2在胃癌的研究如火如荼,其根本原因是关注HER2的状态与患者预后的关系。很多的研究致力于评估HER2状态与胃癌患者的预后关系^[20-30]。一些研究表明HER2阳性与预后不良有关;而一些研究则表明HER2状态与预后没有关系。Park等^[28]研究入组了182例胃癌术后患

者, 结果显示, HER2状态为过表达和扩增者的患者, 其5年生存率明显低于阴性者。而复旦大学上海癌症中心的研究者们对中国胃癌患者的HER2状态做了一个回顾性的分析以及与预后的评价研究^[31]。该研究是一个涉及上海、北京、广东和四川的多中心研究, 实验共纳入726例患者, HER2阳性率为13%(91/726), 且无论其运用的检测方法[免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)或荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)和双色银染原位杂交(dual chromogen visualization with silver *in situ* hybridization, DSISH)], 在4个不同地区, HER2的检测状态没有统计学上得差异。同时, IHC和FISH检测以及FISH和DSISH检测的一致性较高。研究表明, 与之前研究结果^[14,32,33]相似, HER2阳性多见于肠型、高-中分化、胃食管连接部胃癌以及男性; 与年龄、淋巴结转移情况、病理分期没有统计学上的差异。HER2阳性患者与阴性患者3年生存期无统计学差异。结果表明, HER2不是胃癌的一个预后指标, 其过表达并不影响预后。Barros-Silva等^[34]也报道了HER2基因扩增与性别、年龄、淋巴结转移、临床分期和手术类型无明显关联。另外, 关于HER2状态对于放化疗是否有影响也进行了一些临床实验。在SWOG9008临床实验中^[35], 通过FISH检测, HER2基因扩增率为10.9%, 研究显示, HER2基因扩增的患者不能从放化疗中得到生存获益, 反之, HER2基因无扩增或无过表达的患者能从放化疗中获益。MAGIC^[36]临床实验研究表明, 对于术前行ECF方案化疗是否获益, HER2不是一个临床有用的生物指标; 同时, 他也不是早期胃食管连接部胃癌的预测指标。可见, 目前HER2过度表达或扩增能否作为独立的预后判断因素仍有争议。这一争议存在的原因可能在于检查方法及客观标准的不一致。在ToGA试验中, 研究者评价了用IHC和FISH检测胃癌组织中HER2的状态。HER2阳性定义为IHC3⁺或者FISH阳性^[21], 值得注意的是HER2的表达不同主要是在原发肿瘤的部位和组织类型^[37]。基于此结果, 美国和日本曲妥珠单抗被授予运用于HER2阳性的胃癌的标准是IHC3⁺或者FISH阳性; 在欧洲则是IHC3⁺或者IHC2⁺和FISH阳性^[38]。在中国, 其专家共识指出: 对拟接受曲妥珠单抗治疗的胃癌患者, 必须进行HER2表达状态的检查。当IHC结果为2(+)时, 需行FISH检测明确HER2基因扩增情况, 以辅助判断HER2状态。即首选IHC进行检

测, 当IHC结果为2(+)时, 再予FISH检测; 当IHC结果为0或3(+)时均不需要再行FISH检测。

2 靶向药物-曲妥珠单抗对胃癌的治疗

曲妥珠单抗(trastuzumab, herceptin, 赫赛汀)是1998年美国FDA批准上市的第一种重组DNA衍生的人源化mAb(单克隆抗体), 通过与HER2受体特异性结合影响生长信号的传递, 他还可以下调血管内皮生长因子和其他血管生长因子活性, 其抗肿瘤机制主要为两方面: (1)通过阻断信号通路直接抑制肿瘤细胞增殖, 并激活肿瘤细胞凋亡信号; (2)通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC效应)杀灭肿瘤细胞^[39]。ToGA为一项前瞻性的III期临床实验研究^[15], 他是第一个证明靶向治疗能延长晚期胃癌患者生存期的国际多中心随机对照III期临床研究。其目的是评价曲妥珠单抗联合标准的氟尿嘧啶或希罗达+顺铂一线治疗HER2阳性晚期胃癌的疗效, 其主要的观测终点是总生存期, 次要终点是无进展生存期、进展时间、有效率和生活质量。该临床实验共纳入3803例晚期胃癌患者, 从中筛选594例随机接受共计6个周期的曲妥珠单抗(首剂8 mg/kg, 维持剂量6 mg/kg, 3 wk/1次), 联合标准化疗方案(卡培他滨加顺铂或静脉注射氟尿嘧啶+顺铂)或标准化疗。与单纯化疗组相比, 曲妥珠单抗联合化疗降低了HER2阳性晚期胃癌患者26%的死亡风险, 总生存期延长了2.7 mo, 客观有效率从35%提高到47%($P = 0.0017$)。在2009年和2010年ASCO GI^[40,41]会议上, 分别报告了曲妥珠单抗联合化疗治疗晚期胃癌患者其疗效及生活质量评估的结果。ToGA研究的意义在于第1次证实曲妥珠单抗联合化疗可改善HER2阳性晚期胃癌患者的生存, 使患者的生存时间达到13.5 mo, 因通常晚期胃癌的平均生存时间仅10-12 mo; 同时使客观有效率提高了12%, 故该研究是胃癌治疗的一项里程碑, 其确立了曲妥珠单抗在胃癌中的治疗地位, 使其成为HER2阳性患者的重要治疗药物。中国也参与了此项国际多中心研究, 沈琳等我国研究学者针对中国患者人群进行了亚组分析。结果显示与ToGA研究总分析结果一致; 但与日本亚组数据比较其中位生存时间有较大差异, 分析其原因为患者的疾病特征和后续治疗的不同。

针对HER2阳性晚期胃癌分子靶向治疗, 中国专家也提出了共识: 曲妥珠单抗用于晚期胃癌二线治疗尚无明确的临床依据, 但鉴于在一

■相关报道

西班牙和德国正进行曲妥珠单抗作为HER2阳性胃癌术前化疗的临床实验; 日本对治疗后是否继续使用曲妥珠单抗的研究也在进行。目前评估帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗治疗HER2阳性转移性胃癌或胃食管连接部癌的研究也在进行中。

■创新盘点

HER2不能作为胃癌预后的因子,但仍是胃癌靶向治疗的一个靶点。同时该综述将目前最新的基础研究与临床研究进行分析、讨论及总结,提出未来胃癌的靶向治疗更倾向于多元化。

线治疗中的证据及晚期胃癌二线治疗的获益,且NCCN胃癌指南也推荐了该方案用于胃癌二线的治疗。目前,可尝试将曲妥珠单抗用于HER2过表达且既往未接受过抗HER2分子靶向治疗的晚期胃癌患者的二线治疗,但需与患者充分沟通,并获取知情同意。

目前,尽管在晚期胃癌的治疗方面取得了一些进展,但仍然面临一些挑战:一方面,对于治疗后疾病进展是否仍继续使用分子靶向药物尚无定论。近年来一些研究已在乳腺癌和结直肠癌中得到证实继续使用分子靶向药物能够获益^[42-47]。这些研究结果对于胃癌治疗后疾病进展能继续使用曲妥珠单抗可能是一个曙光。目前日本对这方面的研究已经在进行之中^[48,49]。另一方面,术前予以曲妥珠单抗化疗是否获益尚未明确。对于结直肠癌肝转移患者,很多临床研究已表明在术前化疗对比单纯手术或术后化疗能获益^[50]。Cunningham等^[51]报道对比单纯手术,术前给予表柔比星+顺铂+氟尿嘧啶化疗能减少胃癌肿瘤大小、降期以及改善无疾病生存期和总生存。一些个案报道表明术前化疗给予曲妥珠单抗对胃癌患者有所获益^[52,53]。现有报道,西班牙和德国正进行评价曲妥珠单抗作为HER2阳性胃癌术前化疗^[54]的临床实验。

3 新药及其应用前景

基于人们对HER2在胃癌中的意义的认识 and 了解,一些其他的抗HER2的分子靶向药物也陆续问世,其中包括拉帕替尼^[55,56]和帕妥珠单抗。拉帕替尼是一种口服的小分子表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂,其进入细胞内部可同时阻断EGFR和HER2两个靶点,通过蛋白激酶和丝裂原活化蛋白激酶旁途径诱导胃癌细胞在G₁期停滞。可见拉帕替尼理论上应有更好的疗效,但其II期临床试验数据并不十分理想。2011年发表在*Annals of Oncology*上的^[57]评估拉帕替尼作为一线单药治疗47例晚期和转移性胃癌患者的疗效一文,其主要目的是评价其反应率,其次为生存时间、毒性反应。研究结果显示:只有4例患者(占9%)有确定的部分反应,1例患者(占2%)有未确定的部分反应,10例患者(占23%)病情稳定,平均治疗失败时间为1.9 mo,总体生存期较短(4.8 mo)。在2013年ASCO年会中,徐农教授口头评价了拉帕替尼联合XELOX方案(卡培他滨、奥沙利铂)在HER2阳性的不可切除局部晚期或转移性胃癌、食管及胃连接部腺癌中的作用,

指出拉帕替尼与化疗联合没有带来有统计学意义的OS获益,同时拉帕替尼组的腹泻和皮肤毒性反而更高。总之,拉帕替尼的作用似乎不敌赫赛汀。发表在*Molecular Cancer Therapeutics*上的一篇来自美国学者的研究^[58]表明,HER2基因扩增的胃癌细胞对拉帕替尼耐药的原因可能与肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)/MET调节有密切关系;同时,有学者指出也可能与拉帕替尼在不同患者中的代谢和生物利用度存在差别有关;以及与HER2的二次突变、下游KRAS突变和PTEN的丢失有关。然而,在今年的*Gastric Cancer*上日本的研究学者发表了一项关于拉帕替尼针对曲妥珠单抗耐药的HER2阳性胃癌的基础研究^[59],结果表明对曲妥珠单抗抵抗的胃癌细胞对拉帕替尼仍有敏感性,拉帕替尼对这类胃癌细胞具有抗肿瘤作用,其机制为拉帕替尼可使细胞周期停滞在G₁期;并通过PI3K/Akt和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的阻断来诱导肿瘤细胞的凋亡。该研究结果为拉帕替尼对HER2阳性的曲妥珠单抗耐药的胃癌患者带来了临床治疗的希望。上述的这些研究表明,拉帕替尼对于HER2阳性的胃癌患者的治疗仍然是存在争议的,但值得注意的是,拉帕替尼在亚洲人群和年龄<60岁的患者中可能获益;而且对HER2高表达和白介素-8(interleukin-8, IL-8)低表达的患者使用拉帕替尼,其缓解率和生存可能获益。因此,对于拉帕替尼能否更多的带来生存获益,这一点还是值得进一步研究的。

帕妥珠单抗(Pertuzumab, 也被称作2C4)是第一个被称作“HER二聚化抑制剂”的单克隆抗体。他通过结合HER2,阻滞HER2与其他HER受体的杂二聚,从而减缓了肿瘤的生长。因其与曲妥珠单抗的不同点是其抑制配体诱导的二聚体化而不依赖HER2表达水平,提示可能受益的人群更广。目前虽尚无帕妥珠单抗治疗胃癌的临床报道,但在基础研究中,帕妥珠单抗已开始崭露头角。发表在*Clinical Cancer Research*上的关于帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗能增强对HER2阳性的胃癌异种移植模型抗癌疗效^[60]一文,其可能的机制是通过抑制细胞生长、促进肿瘤细胞凋亡和ADCC效应从而增强对HER2过表达的胃癌的细胞的抗肿瘤效应。目前一项双盲、安慰剂对照随机III期临床研究JACOB正在进行,目的在评估帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗治疗HER2阳性转移性胃癌或胃食管连

接部癌的有效性和安全性. 其主要终点为总生存, 次要终点为无疾病进展期、目标应答率、应答持续时间、临床获益率、安全性、药物代谢动力学特征以及患者报告的结局. 期待帕妥珠单抗用于胃癌治疗将可能给胃癌患者带来更多的新希望.

4 结论

胃癌是位居全世界第4位的常见恶性肿瘤, 在肿瘤相关死因中位居第2位. 据报道约60%的胃癌位于亚洲, 而中国就占了42%. 尽管ToGA临床实验确立了曲妥珠单抗在胃癌中的治疗地位, 给胃癌患者带来了一线希望, 但不可否认的HER2在胃癌中的过表达仅为20%左右, 并且即使HER2表达阳性, 大部分患者在应用曲妥珠单抗后也会出现耐药. 同时从1991年开始HER2是否作为胃癌预后因子一直存在争议, 2009年至今, 包括美国、欧洲和亚洲的(共5869例患者)11项研究表明HER2的状态与胃癌预后无关, HER2仅仅只与临床的一些参数有密切关系, 如: 肿瘤浸润深度、复发、远处转移等. 因此, 研究的热点转为发现其他新的胃癌预后因子和靶标; 以及曲妥珠单抗耐药的机制和如何解决胃癌曲妥珠单抗耐药的问题. 研究表明, KRAS、黏蛋白-2、PIK3CA、波形蛋白、胰岛素样生长因子1受体、长链非编码RNA HOTAIR、微卫星不稳定性幽门螺杆菌的状态均与胃癌患者生存预后以及治疗是否有效相关. 肿瘤的信号通路并不是单一、简单的上下游通路; 他是一个相互交错且纷繁复杂的网络系统. 因此, 对于曲妥珠单抗耐药的原因可能与胃癌异质性有关; 也可能由于曲妥珠单抗的长期作用, HER2受体出现敏感性降低、断裂、减少, 甚至另辟蹊径, 从其他的信号通路走行. 可见, 今后胃癌的靶向治疗更倾向于多元化. GRANITE-1研究表明依维莫司用于胃癌的二线和三线治疗延长了PFS, 但没有提高总的生存时间. 热休克蛋白90抑制剂与曲妥珠单抗联合作为二线治疗, 用于一线曲妥珠单抗治疗后进展的二期临床研究正在进行中. MET抑制剂与HER2靶向药物联合可能会在临床上带来获益. 总之, HER2虽然不能作为胃癌预后的因子, 但是他仍然是胃癌靶向治疗的一个靶标. 同时, 鉴于胃癌的异质性, 我们应更加关注中国人群的特殊性; 各种分子靶向药物的有效联合很有可能成为今后胃癌分子靶向治疗的方向.

5 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 2 Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 361-370 [PMID: 15122207 DOI: 10.1038/nrc1360]
- 3 Shepard HM, Brdlik CM, Schreiber H. Signal integration: a framework for understanding the efficacy of therapeutics targeting the human EGFR family. *J Clin Invest* 2008; 118: 3574-3581 [PMID: 18982164 DOI: 10.1172/JCI36049]
- 4 Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, Chen E, Gray A, McGrath J, Seeburg PH, Libermann TA, Schlessinger J, Francke U. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985; 230: 1132-1139 [PMID: 2999974 DOI: 10.1126/science.2999974]
- 5 Olayioye MA. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: intracellular signaling pathways of ErbB2/HER-2 and family members. *Breast Cancer Res* 2001; 3: 385-389 [PMID: 11737890 DOI: 10.1186/bcr327]
- 6 Yamamoto T, Ikawa S, Akiyama T, Semba K, Nomura N, Miyajima N, Saito T, Toyoshima K. Similarity of protein encoded by the human c-erb-B-2 gene to epidermal growth factor receptor. *Nature* 1986; 319: 230-234 [PMID: 3003577 DOI: 10.1038/319230a0]
- 7 Sirica AE. Role of ErbB family receptor tyrosine kinases in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7033-7058 [PMID: 19084911 DOI: 10.3748/wjg.14.7033]
- 8 Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The role of overexpressed HER2 in transformation. *Ann Oncol* 2001; 12 Suppl 1: S9-13 [PMID: 11521729 DOI: 10.1093/annonc/12.suppl_1.S9]
- 9 Ménard S, Pupa SM, Campiglio M, Tagliabue E. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. *Oncogene* 2003; 22: 6570-6578 [PMID: 14528282 DOI: 10.1038/sj.onc.1206779]
- 10 Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol* 2001; 12 Suppl 1: S3-S8 [PMID: 11521719 DOI: 10.1093/annonc/12.suppl_1.S3]
- 11 Tai W, Mahato R, Cheng K. The role of HER2 in cancer therapy and targeted drug delivery. *J Control Release* 2010; 146: 264-275 [PMID: 20385184 DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.04.009]
- 12 Yoshino I, Goedegebuure PS, Peoples GE, Parikh AS, DiMaio JM, Lysterly HK, Gazdar AF, Eberlein TJ. HER2/neu-derived peptides are shared antigens among human non-small cell lung cancer and ovarian cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 3387-3390 [PMID: 7912166]
- 13 Sakai K, Mori S, Kawamoto T, Taniguchi S, Kobori O, Morioka Y, Kuroki T, Kano K. Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 1047-1052 [PMID: 3464796]
- 14 Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, Gabbert HE, Müller W. HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value - conclu-

■应用要点

本综述系统阐述了针对HER2阳性的晚期胃癌的基本理论、重大临床实验; 以及最新的基础及大型临床研究, 提出了胃癌靶向治疗未来的方向.

同行评价

本文全面、系统地对HER2阳性晚期胃癌的靶向治疗进行了阐述,提出了一些重大、较新的临床研究报道;并指出了今后研究的热点、亟待解决的一些问题;提出未来的胃癌靶向治疗方向。

- sions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol* 2010; 32: 57-65 [PMID: 20208134 DOI: 10.3233/CLO-2009-0497]
- 15 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. 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. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
- 16 Matsubara J, Yamada Y, Hirashima Y, Takahari D, Okita NT, Kato K, Hamaguchi T, Shirao K, Shimada Y, Shimoda T. Impact of insulin-like growth factor type 1 receptor, epidermal growth factor receptor, and HER2 expressions on outcomes of patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3022-3029 [PMID: 18483367 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1898]
- 17 寸英丽, 查勇. 胃癌组织中HER2蛋白的表达变化及意义. *山东医药* 2011; 51: 72-73
- 18 Kushlinskii NE, Shirokii VP, Gershtein ES, Yermilova VD, Chemeris GY, Letyagin VP. Soluble fragment of HER2/neu receptor in the serum of patients with breast cancer with different levels of this protein expression in the tumor. *Bull Exp Biol Med* 2007; 143: 449-451 [PMID: 18214297 DOI: 10.1007/s10517-007-0153-4]
- 19 Narita T, Seshimo A, Suzuki M, Murata J, Kameoka S. Status of Tissue Expression and Serum Levels of HER2 in Gastric Cancer Patients in Japan. *Hepato-gastroenterology* 2013 Jan 16. [Epub ahead of print] [PMID: 23321006 DOI: 10.5754/hge121022]
- 20 Dang HZ, Yu Y, Jiao SC. Prognosis of HER2 over-expressing gastric cancer patients with liver metastasis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2402-2407 [PMID: 22654433 DOI: 10.3748/wjg.v18.i19.2402]
- 21 Gómez-Martin C, Garralda E, Echarri MJ, Ballesteros A, Arcediano A, Rodríguez-Peralto JL, Hidalgo M, López-Ríos F. HER2/neu testing for anti-HER2-based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer. *J Clin Pathol* 2012; 65: 751-757 [PMID: 22569536 DOI: 10.1136/jclinpath-2012-200774.]
- 22 Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, Steinmetz K, Kelsen DP, Jäger E, Altmannsberger HM, Robinson E, Tafe LJ, Tang LH, Shah MA, Al-Batran SE. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Ann Oncol* 2012; 23: 2656-2662 [PMID: 22689179 DOI: 10.1093/annonc/mds104.]
- 23 Jørgensen JT, Hersom M. HER2 as a prognostic marker in gastric cancer - a systematic analysis of data from the literature. *J Cancer* 2012; 3: 137-144 [PMID: 22481979 DOI: 10.7150/jca.4090]
- 24 Kataoka Y, Okabe H, Yoshizawa A, Minamiguchi S, Yoshimura K, Haga H, Sakai Y. HER2 expression and its clinicopathological features in resectable gastric cancer. *Gastric Cancer* 2013; 16: 84-93 [PMID: 22410801 DOI: 10.1007/s10120-012-0150-9]
- 25 Kim JW, Im SA, Kim M, Cha Y, Lee KH, Keam B, Kim MA, Han SW, Oh DY, Kim TY, Kim WH, Bang YJ. The prognostic significance of HER2 positivity for advanced gastric cancer patients undergoing first-line modified FOLFOX-6 regimen. *Anticancer Res* 2012; 32: 1547-1553 [PMID: 22493400]
- 26 Phillips BE, Tubbs RR, Rice TW, Rybicki LA, Plesec T, Rodriguez CP, Videtic GM, Saxton JP, Ives DI, Adelstein DJ. Clinicopathologic features and treatment outcomes of patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Dis Esophagus* 2013; 26: 299-304 [PMID: 22676551 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2012.01369.x.]
- 27 Shitara K, Yatabe Y, Matsuo K, Sugano M, Kondo C, Takahari D, Ura T, Tajika M, Ito S, Muro K. Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment. *Gastric Cancer* 2013; 16: 261-267 [PMID: 22797858 DOI: 10.1007/s10120-012-0179-9.]
- 28 Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Yoo CH, Son BH, Cho EY, Chae SW, Kim EJ, Sohn JH, Ryu SH, Sepulveda AR. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1371-1379 [PMID: 16868827 DOI: 10.1007/s10620-005-9057-1]
- 29 Tanner M, Hollmén M, Junttila TT, Kapanen AI, Tammola S, Soini Y, Helin H, Salo J, Joensuu H, Sihvo E, Elenius K, Isola J. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005; 16: 273-278 [PMID: 15668283 DOI: 10.1093/annonc/mdi064]
- 30 Terashima M, Kitada K, Ochiai A, Ichikawa W, Kurahashi I, Sakuramoto S, Katai H, Sano T, Imamura H, Sasako M. Impact of expression of human epidermal growth factor receptors EGFR and ERBB2 on survival in stage II/III gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5992-6000 [PMID: 22977193 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1318]
- 31 Sheng WQ, Huang D, Ying JM, Lu N, Wu HM, Liu YH, Liu JP, Bu H, Zhou XY, Du X. HER2 status in gastric cancers: a retrospective analysis from four Chinese representative clinical centers and assessment of its prognostic significance. *Ann Oncol* 2013; 24: 2360-2364 [PMID: 23788757 DOI: 10.1093/annonc/mdt232.]
- 32 Yan B, Yau EX, Bte Omar SS, Ong CW, Pang B, Yeoh KG, Salto-Tellez M. A study of HER2 gene amplification and protein expression in gastric cancer. *J Clin Pathol* 2010; 63: 839-842 [PMID: 20696687 DOI: 10.1136/jcp.2010.076570]
- 33 Lee KE, Lee HJ, Kim YH, Yu HJ, Yang HK, Kim WH, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 173-179 [PMID: 12810831 DOI: 10.1093/jjco/hyg039]
- 34 Barros-Silva JD, Leitão D, Afonso L, Vieira J, Dinis-Ribeiro M, Fragoso M, Bento MJ, Santos L, Ferreira P, Rêgo S, Brandão C, Carneiro F, Lopes C, Schmitt F, Teixeira MR. Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. *Br J Cancer* 2009; 100: 487-493 [PMID: 19156142 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604885]
- 35 Gordon MA, Gundacker HM, Benedetti J, Macdonald JS, Baranda JC, Levin WJ, Blanke CD, Elatre W, Weng P, Zhou JY, Lenz HJ, Press MF. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas

- of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 1754-1761 [PMID: 23524864 DOI: 10.1093/annonc/mdt106]
- 36 Okines AF, Thompson LC, Cunningham D, Wotherspoon A, Reis-Filho JS, Langley RE, Waddell TS, Noor D, Eltahir Z, Wong R, Stenning S. Effect of HER2 on prognosis and benefit from peri-operative chemotherapy in early oesophago-gastric adenocarcinoma in the MAGIC trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 1253-1261 [PMID: 23233651 DOI: 10.1093/annonc/mds622]
 - 37 Bang YJ, Chung HC, Xu JM, Lordick F, Sawaki A, Lipatov O, Al-Sakaff N, See CG, Rueschoff J, Van Cutsem E. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): relationship to human epidermal growth factor receptor 2(HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: Meeting Abstract 4556
 - 38 Albarello L, Pecciarini L, Doglioni C. HER2 testing in gastric cancer. *Adv Anat Pathol* 2011; 18: 53-59 [PMID: 21169738 DOI: 10.1097/PAP.0b013e3182026d72]
 - 39 Cuello M, Ettenberg SA, Clark AS, Keane MM, Posner RH, Nau MM, Dennis PA, Lipkowitz S. Down-regulation of the erbB-2 receptor by trastuzumab (herceptin) enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in breast and ovarian cancer cell lines that overexpress erbB-2. *Cancer Res* 2001; 61: 4892-4900 [PMID: 11406568]
 - 40 Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Hill J, Lehle M, Feyereislova A, Bang Y. Efficacy results from the ToGA trial: A phase study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2(HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2009; 27(18 Suppl): LBA4509
 - 41 Chung HC, Bang Y, Van Cutsem E, Kang Y, Hamamoto Y, Moiseyenko V, Gotovkin E, Urspruch A, Ducournau P. (Q)-TWiST analysis of trastuzumab plus fluoropyrimidine/cisplatin (T-XP/FP) versus XP/FP alone as first-line therapy for advanced HER2-positive gastric cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2010; 28 (15 Suppl): 4048
 - 42 Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Viéitez JM, Bouché O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduña V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, André T, Kubicka S. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29-37 [PMID: 23168366 DOI: 10.1016/s1470-2045(12)70477-1]
 - 43 Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, Ellis C, Casey M, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1124-1130 [PMID: 20124187 DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4437]
 - 44 Fountzilas G, Razis E, Tsavdaridis D, Karina M, Labropoulos S, Christodoulou C, Mavroudis D, Gogas H, Georgoulas V, Skarlos D. Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the hellenic cooperative oncology group. *Clin Breast Cancer* 2003; 4: 120-125 [PMID: 12864940 DOI: 10.3816/CBC.2003.n.017]
 - 45 Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Yamamoto K, Shirane M, Yamashita Y, Mori K. Preclinical study of prolonged administration of trastuzumab as combination therapy after disease progression during trastuzumab monotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66: 269-276 [PMID: 19904537 DOI: 10.1007/s00280-009-1160-0]
 - 46 Huober J, Baumann M, Rochlitz C, Aebi S, Güth U, von Moos R, Müller A, von Rohr L, Widmer I, Thürlimann B. Trastuzumab treatment beyond progression in advanced breast cancer: patterns of care in six Swiss breast cancer centers. *Oncology* 2011; 81: 160-166 [PMID: 22041972 DOI: 10.1159/000333396]
 - 47 von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, Maartense E, Zielinski C, Kaufmann M, Bauer W, Baumann KH, Clemens MR, Duerr R, Uleer C, Andersson M, Stein RC, Nekljudova V, Loibl S. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1999-2006 [PMID: 19289619 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6618]
 - 48 Komatsu Y. Phase II study of trastuzumab with irinotecan in HER2-positive metastatic or advanced gastric cancer patients previously treated with trastuzumab and failed (UMIN000007636). Available from: URL: <http://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=browse&type=summary&recptno=R000009008&language=E>
 - 49 Makiyama A. Randomized phase II study comparing trastuzumab plus weekly paclitaxel with weekly paclitaxel alone for patients with HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to trastuzumab combined with fluoropyrimidine and platinum(UMIN000009297). Available from: URL: <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=browse&type=summary&recptno=R000010909&language=E>
 - 50 Pawlik TM, Cosgrove D. The role of peri-operative chemotherapy for resectable colorectal liver metastasis: what does the evidence support? *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 410-415 [PMID: 21253876 DOI: 10.1007/s11605-011-1423-z]
 - 51 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992 DOI: 10.1056/NEJMoa055531]
 - 52 Sbitti Y, Essaidi I, Debbagh A, Kadiri H, Oukabli M, Moussaid Y, Slimani K, Fetohi M, Elkaoui H, Albouzidi A, Mahi M, Ali AA, Ichou M, Errihani H. Is there any advantage to combined trastuzumab and chemotherapy in perioperative setting her 2neu positive localized gastric adenocarcinoma? *World J Surg Oncol* 2011; 9: 112 [PMID: 21955806 DOI: 10.1186/1477-7819-9-112]
 - 53 Wang J, Saukel GW, Garberoglio CA, Srikureja W, Hsueh CT. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab-

- containing regimen in gastric cancer: a case report. *J Hematol Oncol* 2010; 3: 31 [PMID: 20828403 DOI: 10.1186/1756-8722-3-31]
- 54 Boku N. HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer* 2013 Apr 7. [Epub ahead of print] [PMID: 23563986 DOI: 10.1007/s10120-013-0252-z]
- 55 Bang YJ, Xu R, Satoh T, Yeh K, Katsura K, Yoshida P, et al. A randomized, open-label, phase III study of lapatinib in combination with weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2 amplified advanced gastric cancer (AGC) in Asian population: Tytan study. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2012; 31 suppl 11
- 56 GlaxoSmithKline. Lapatinib in combination with weekly paclitaxel in patients with ErbB2 amplified advanced gastric cancer. Available from: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00486954>.
- 57 Iqbal S, Goldman B, Fenoglio-Preiser CM, Lenz HJ, Zhang W, Danenberg KD, Shibata SI, Blanke CD. Southwest Oncology Group study S0413: a phase II trial of lapatinib (GW572016) as first-line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 2610-2615 [PMID: 21415234 DOI: 10.1093/annonc/mdr021]
- 58 Chen CT, Kim H, Liska D, Gao S, Christensen JG, Weiser MR. MET activation mediates resistance to lapatinib inhibition of HER2-amplified gastric cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 660-669 [PMID: 22238368 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0754]
- 59 Oshima Y, Tanaka H, Murakami H, Ito Y, Furuya T, Kondo E, Koderia Y, Nakanishi H. Lapatinib sensitivities of two novel trastuzumab-resistant HER2 gene-amplified gastric cancer cell lines. *Gastric Cancer* 2013 Aug 15. [Epub ahead of print] [PMID: 23948998 DOI: 10.1007/s10120-013-0290-6]
- 60 Yamashita-Kashima Y, Iijima S, Yoroze K, Furugaki K, Kurasawa M, Ohta M, Fujimoto-Ouchi K. Pertuzumab in combination with trastuzumab shows significantly enhanced antitumor activity in HER2-positive human gastric cancer xenograft models. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 5060-5070 [PMID: 21700765 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2927]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.775

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界华人消化杂志》总被引频次3871次, 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第5位、第7位、第5位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第65位、第238位、第138位; 其他指标: 即年指标0.081, 他引率0.82, 引用刊数526种, 扩散因子13.59, 权威因子1260.02, 被引半衰期4.3, 来源文献量642, 文献选出率0.93, 地区分布数29, 机构分布数302, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技核心期刊”(《世界华人消化杂志》编辑部)。



Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

