

# Her-2蛋白在胃癌中的表达及其临床意义

陈娟, 李东石, 余英豪, 王烈, 欧阳学农, 谢飞来, 熊喜生

陈娟, 福建医科大学福总临床医学院病理科 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科 福建省福州市 350025

李东石, 中国人民解放军南京军区福州总医院放疗科 福建省福州市 350025

余英豪, 谢飞来, 熊喜生, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科 福建省福州市 350025

王烈, 中国人民解放军南京军区福州总医院普外科 福建省福州市 350025

欧阳学农, 中国人民解放军南京军区福州总医院肿瘤科 福建省福州市 350025

作者贡献分布: 此课题由陈娟与余英豪设计; 技术操作由李东石、王烈、欧阳学农、谢飞来及熊喜生完成; 数据分析由陈娟完成; 本论文写作由陈娟与余英豪完成。

通讯作者: 余英豪, 主任医师, 教授, 350025, 福建省福州市西二环北路156号, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科。  
yuyinghao0808@126.com

电话: 0591-83717703

收稿日期: 2010-01-11 修回日期: 2010-03-30

接受日期: 2010-04-07 在线出版日期: 2010-05-08

## Clinical significance of Her-2 protein expression in gastric cancer

Juan Chen, Dong-Shi Li, Ying-Hao Yu, Lie Wang, Xue-Nong Ouyang, Fei-Lai Xie, Xi-Sheng Xiong

Juan Chen, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Dong-Shi Li, Department of Radiology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Ying-Hao Yu, Xie-Fei Lai, Xi-Sheng Xiong, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Lie Wang, Department of General Surgery, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Xue-Nong Ouyang, Department of Oncology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Correspondence to: Professor Ying-Hao Yu, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, 156 North Xihuan Road, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. yuyinghao0808@126.com

Received: 2010-01-11 Revised: 2010-03-30

Accepted: 2010-04-07 Published online: 2010-05-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the correlation between Her-2 protein expression and clinicopathological characteristics of gastric carcinoma.

**METHODS:** Her-2 protein expression was ex-

amined by immunohistochemistry (EliVision™ plus) in 778 gastric adenocarcinoma specimens.

**RESULTS:** The positive rate of Her-2 protein overexpression (+++) was 11.35% (68/576). Her-2 protein overexpression was associated with tumor histotype, differentiation, TNM stage, and distant metastasis (all  $P < 0.05$ ), but not with sex, age, tumor site, and lymph node metastasis (all  $P > 0.05$ ). Multivariate analysis demonstrated that tumor histotype, differentiation, TNM stage, and distant metastasis were significant predictors of Her-2 protein overexpression in gastric carcinoma (all  $P > 0.05$ ). Moderate Her-2 protein expression (++) was detected in 5.68% of gastric carcinoma specimens.

**CONCLUSION:** Detection of Her-2 protein expression may be used to assess the malignant biological behavior and prognosis of gastric cancer. Gastric cancer patients exhibiting Her-2 protein overexpression might constitute potential candidates for new adjuvant therapies that involve the use of humanized monoclonal antibodies.

**Key Words:** Gastric cancer; Her-2; Immunohistochemistry; Clinicopathological characteristic; Targeted therapy

Chen J, Li DS, Yu YH, Wang L, Ouyang XN, Xie FL, Xiong XS. Clinical significance of Her-2 protein expression in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(13): 1375-1379

## 摘要

**目的:** 评价Her-2过表达与胃癌患者临床病理参数间的相关性及其临床意义。

**方法:** 采用EliVision™ plus免疫组织化学染色方法检测778例胃腺癌标本中Her-2蛋白的表达。

**结果:** Her-2阳性率(+++)为11.35%, Her-2阳性与性别、年龄、肿瘤部位、浸润深度及淋巴结转移无相关性(均 $P > 0.05$ ), 而与组织类型、分化程度、TNM分期及远处转移相关。

## ■背景资料

胃癌在全世界肿瘤死因中占第2位, 在发展中国家胃癌的发病率约为60%。中国是胃癌发病率最高的国家之一。大部分胃癌患者在诊断时已为晚期, 手术切除生存率很低, 化疗效果不明显。由于目前国内尚无靶向治疗与胃癌的标准治疗联合应用的研究报道, 寻找胃癌特定分子靶点, 为有效治疗提供分子基础是临床的迫切需求。

## ■同行评议者

喻荣彬, 副教授, 南京医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系

## ■ 研发前沿

关于表皮生长因子受体2(Her-2)基因与肿瘤关系,大量研究集中在乳腺癌上。而目前有关Her-2蛋白及Her-2基因与胃癌关系的大宗病例研究较少,结果也不尽一致,且国内外尚无胃癌Herceptin靶向治疗的统一标准。

( $P<0.05$ )。经多因素分析,组织类型、分化程度、TNM分期及远处转移均会影响Her-2的表达( $P<0.05$ )。Her-2(++)表达率为5.68%。

**结论:** Her-2检测可以作为评估胃癌恶性生物学行为及预后的指标,并为靶向治疗提供了理论依据。

**关键词:** 胃癌; 表皮生长因子受体-2; 免疫组织化学; 临床病理参数; 靶向治疗

陈娟, 李东石, 余英豪, 王烈, 欧阳学农, 谢飞来, 熊喜生. Her-2蛋白在胃癌中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2010; 18(13): 1375-1379

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1375.asp>

## 0 引言

胃癌是世界上导致死亡的第二大肿瘤,大部分患者在诊断时已发展到了晚期,化疗效果不明显,在胃癌中发现表皮生长因子受体2(Her-2)基因的高表达为我们治疗胃癌提供了一个靶向治疗的靶点,但有关该基因与胃癌关系的研究较少。国内未见关于Her-2研究的大宗病例报道,其他研究报道的评分标准亦较混乱,无一例按最新修订的Hercep Test评分标准。国内关于Her-2与临床病理参数间的关系等研究结果报道不一<sup>[1,2]</sup>,有必要进行大宗病例的标准化研究。本研究采取大宗病例,应用免疫组织化学的方法检测Her-2在胃癌组织中的表达情况,分析其与临床病理参数的关系及其临床应用的价值,为胃癌的诊断、治疗及预后判断提供参考依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2006-01/2009-08在中国人民解放军南京军区福州总医院手术切除的胃癌组织标本1107例,选择资料完整的胃腺癌病例778例进行研究,组织标本经甲醛固定,石蜡包埋,3  $\mu$ m厚连续切片,分别进行HE和免疫组织化学染色;所有病例术前均未行放化疗。患者中男579例,女199例,年龄27-85(平均58.2)岁。胃癌TNM分期采用AJCC标准(2002)。组织分型采用Lauren分型标准,分为肠型、弥漫型、混合型。试剂均购自福州迈新生物技术开发公司,一抗为鼠抗人单克隆抗体CerbB-2(产品编号MAB-0198)。试剂盒选用EliVision<sup>TM</sup> plus试剂盒(产品编号KIF-9903-A、B)。石蜡切片机(LEICA RM2245);显微镜(OLYMPUS BX51);电热恒温干燥箱(上海-恒科技有限公司)。

## 1.2 方法

**1.2.1 采用EliVision<sup>TM</sup> plus免疫组织化学染色方法:** 石蜡切片脱蜡、水化, PBS冲洗3 $\times$ 3 min; 高温高压抗原修复; 加3%过氧化氢溶液, 室温下孵育10 min, 以阻断内源性过氧化物酶; PBS冲洗3 $\times$ 3 min; 加第一抗体, 室温下孵育60 min; PBS冲洗3 $\times$ 5 min; 加聚合物增强剂(试剂A), 室温下孵育20 min; PBS冲洗3 $\times$ 3 min; 加酶标抗鼠聚合物(试剂B), 室温下孵育30 min; PBS冲洗3 $\times$ 3 min; 加新配制的DAB显色液, 显微镜下观察3-10 min, 阳性显色为棕色; 自来水冲洗, 苏木素复染, 0.1%盐酸分化, 自来水冲洗, PBS冲洗返蓝; 梯度酒精脱水干燥, 中性树脂封片。

**1.2.2 Her-2过表达的分析方法:** 采用Hercep Test进行IHC检测分析并根据修订的评分系统<sup>[3]</sup>进行评分。此评分系统中, IHC3+为Her-2阳性, IHC+及IHC-为Her-2阴性。Her-2阳性染色呈棕黄色颗粒, 位于细胞膜。无着色/少于10%肿瘤细胞有细胞膜着色(0/阴性); 大于10%的肿瘤细胞呈现微弱、不完整的细胞膜着色(1+/阴性); 大于10%的肿瘤细胞呈现弱至中度完整的细胞膜着色(2+/不确定); 大于10%的肿瘤细胞呈现强的、完整的细胞膜着色(3+/阳性)。

**统计学处理** 采用SPSS16.0软件进行 $\chi^2$ 检验或确切概率法分析。通过多因素分析, 对各个因素之间的关系进行分析。

## 2 结果

**2.1 Her-2蛋白在胃癌中的表达** Her-2阳性反应信号位于包膜, 其表达呈明显的异质性。778例胃癌组织中Her-2阳性(IHC3+)表达率为11.35%(图1, 2), 但这些病例中, 正常胃黏膜未见Her-2的高表达(图3)。Her-2(++)表达率为5.68%(44/775)。Her-2阳性(IHC3+)与临床病理参数的关系见表1。

**2.2 Her-2蛋白表达与胃癌临床病理参数间的关系** Her-2阳性表达率为11.35%, 与性别、年龄、肿瘤部位、浸润深度及淋巴结转移无相关性( $P>0.05$ ), 而与组织类型、分化程度、TNM分期及远处转移相关( $P<0.05$ )。经多因素分析, 组织类型、分化程度、TNM分期及远处转移均会影响Her-2的表达( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

Her-2基因是癌基因, 定位于人染色体17q21上, 编码具有酪氨酸激酶活性的细胞膜糖蛋白, 属于酪氨酸激酶I型受体家族, 参与细胞的分裂、生长、繁殖的调控, 与细胞运动、细胞生

存能力的增强及癌细胞转移有关. 在正常情况下处于非激活状态, 当Her-2受到某些致癌因素的作用后, 其结构或表达失控而被激活, 转而具有肿瘤转化活性, 可促使细胞发生恶性转化<sup>[4]</sup>. Her-2的高表达已在多种肿瘤中发现, 如结直肠癌、膀胱癌、卵巢癌. 研究表明, 30%以上的人类肿瘤组织中伴有Her-2基因过度表达, 尤其是乳腺癌. 其过表达与乳腺癌分化程度、临床分期呈正相关, 且表达越高, 预后越差<sup>[5]</sup>, 一些文献报道胃癌Her-2蛋白的过表达率为9%-38%<sup>[6,7]</sup>, 本研究该基因的阳性表达率为11.35%, 与以往研究一致.

Tanner等<sup>[8]</sup>发现胃食管连接部(GEJ)胃癌比胃部胃癌Her-2的阳性表达率高(24% vs 12%). 而我们的研究发现, Her-2的阳性表达与肿瘤的部位无关, 这与国内的一些研究一致<sup>[9]</sup>. 我们的研究发现肠型胃癌比弥漫型和混合型胃癌的表达率高(肠型22.1%、弥漫型3.5%、混合型7.9%), 这与文献<sup>[7]</sup>一致. 而混合型与弥漫型Her-2的表达率无差别. 有些报道认为Her-2/neu基因激活可能与肠型胃癌特定细胞亚群的生长发育相关<sup>[8,10]</sup>. 但Her-2在肠型胃癌中的选择性表达机制是复杂的. 不是所有的肠型胃癌中Her-2都会高表达, 组织分型(肠型)不是Her-2高表达的唯一相关因素<sup>[7]</sup>. 在胃癌中, Her-2基因的扩增与钙粘蛋白基因的突变呈反相关关系<sup>[11]</sup>. 最近研究发现, 钙粘蛋白基因突变是弥漫型胃癌的遗传标志<sup>[12]</sup>. 也许, Her-2基因的扩增和高表达与肠型胃癌的预后有关, 而与弥漫型胃癌的预后无关, 这有待于进一步研究. 本研究显示Her-2表达与胃癌浸润深度及淋巴结转移均无明显关系, 但与胃癌分化程度明显相关, 高、中分化的癌阳性率明显高于低、未分化的癌( $P<0.05$ ). 提示Her-2与胃高分化腺癌的发生有密切关系, 其机制我们将在以后的研究中进一步探讨.

针对乳腺癌Her-2/neu过表达的单克隆抗体Herceptin已进入临床应用, 并显示了良好的疗效. 在胃癌中Her-2/neu的高表达是否可以为胃癌治疗提供了一个新的靶点? Herceptin可否作为治疗胃癌新的靶向药物? 这已引起国内外学者的关注, 但国内Herceptin在胃癌上的应用经验尚不多. Park等<sup>[7]</sup>报道Herceptin对有Her-2基因扩增的胃癌细胞具有抑制生长的作用. Rebischung等<sup>[13]</sup>研究发现Herceptin联合作用于Topo II的化疗药对Her-2基因过度表达的转移性胃癌有效. Fujimoto-Ouchi等<sup>[14]</sup>报道Herceptin对有Her-2过

表 1 Her-2表达与胃癌患者临床病理参数的关系

临床病理参数	n	Her-2阳性n(%)	P值
性别			
男	576	68(11.8)	0.501
女	199	20(10.1)	
年龄(岁)			
<60	363	34(9.4)	0.101
≥60	412	54(13.1)	
肿瘤部位			
胃食管连接部胃癌 <sup>1</sup>	324	40(12.3)	0.461
胃部胃癌	451	48(10.6)	
浸润深度			
Tis	2	0(0.0)	0.170
T1	51	5(9.8)	
T2	314	46(14.6)	
T3	385	36(9.4)	
T4	23	1(4.3)	
Lauren分型			
肠型	285	63(22.1)	<0.001
弥漫型	313	11(3.5)	
混合型	177	14(7.9)	
分化程度			
高、中分化	461	77(16.7)	<0.001
低、未分化	314	11(3.5)	
TNM分期			
0+ I + II	351	50(14.2)	0.021
III + IV	424	38(9.0)	
淋巴结转移			
N <sub>0</sub>	215	27(12.6)	0.220
N <sub>1</sub>	322	42(13.0)	
N <sub>2</sub>	168	15(8.9)	
N <sub>3</sub>	70	4(5.7)	
远处转移			
无	89	17(19.1)	0.014
有	686	71(10.3)	

<sup>1</sup>发生于胃食管连接部近端5 cm和远端5 cm之间的病变.

表达的胃癌细胞肿瘤模型具有抑制生长及抗体介导的细胞毒作用.

对于老年胃癌患者, Herceptin治疗具有其独特的优势. Inui等<sup>[15]</sup>报道了1例Her-2过表达的88岁老年胃癌并肝转移患者. 他们利用Herceptin联合质子束治疗, 观察到明显而持续的抗肿瘤效用, 患者生存期达到了3年多. 靶向治疗特异性地抑制癌细胞的异常传导通路而对正常细胞作用极小, 这对于不能耐受常规抗肿瘤药物治疗的老年患者尤其重要.

Trastuzumab(Herceptin)不仅对胃癌具有治疗作用并且可以降低Her-2的表达. 研究发现,

#### 应用要点

本研究应用免疫组织化学方法检测Her-2在胃癌组织中的表达情况, 分析与临床病理参数的关系及其临床应用的价值, 拟为胃癌的诊断、个体化治疗及预后判断提供参考依据.



### ■同行评价

本文实用性强, 通过较大的样本量研究Her-2蛋白在胃癌病理组织中的表达及其临床意义, 得出了一些有价值的结果。

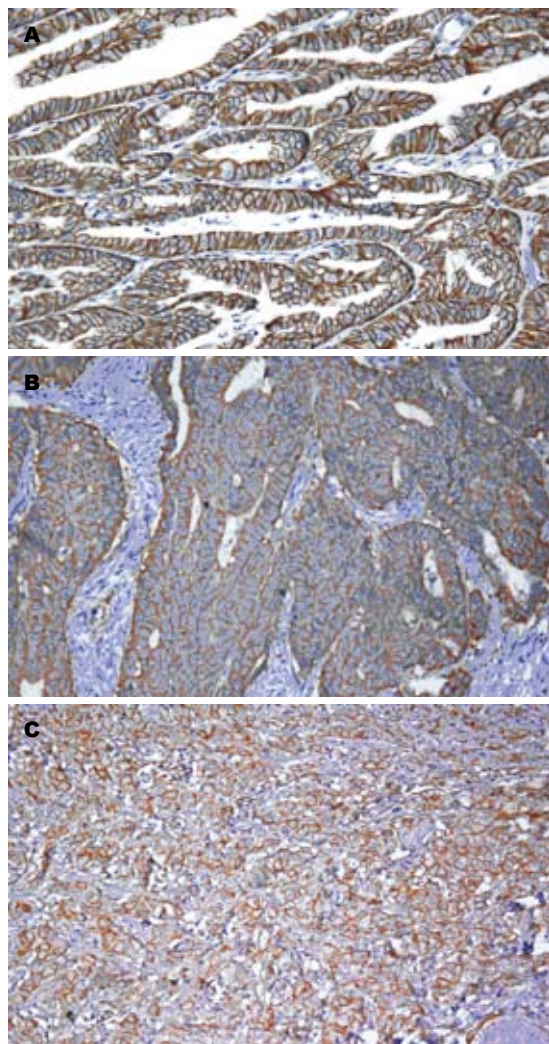


图1 胃癌组织病理学(CerbB-2 × 200). 完整的癌细胞膜着色. A: 高分化腺癌; B: 中分化腺癌; C: 低分化腺癌.

在体外, Trastuzumab能够显著抑制Her-2高表达的人胃癌细胞系NCI-N87细胞的增殖; 在体内, Trastuzumab能够显著抑制NCI-N87细胞系裸鼠移植瘤的生长, 并使Her-2表达降低<sup>[16]</sup>, 其抑制肿瘤细胞生长的作用可能是通过降低P27(KIP1)的表达和抑制Her-2的磷酸化实现的<sup>[17]</sup>.

因此, Her-2可作为胃癌诊断和治疗的指标, Yu等<sup>[18]</sup>研究发现Her-2过表达与年龄(>60岁), 肿瘤部位及分化程度相关, 并且与预后密切相关, 他们认为可以将Her-2作为胃癌进展的阳性指标. Roukos等<sup>[19]</sup>认为, Her-2应该作为进展期胃癌的一个诊断指标. 他们发现Trastuzumab联合化疗能够提高胃癌患者的总生存率, 这可作为Her-2阳性表达疾病的一个新的标准化治疗方案. 以上研究已充分证明Herceptin在Her-2阳性胃癌治疗中的指导作用, 因此, 测定Her-2蛋白的表达为胃癌的靶向治疗提供了理论依据.

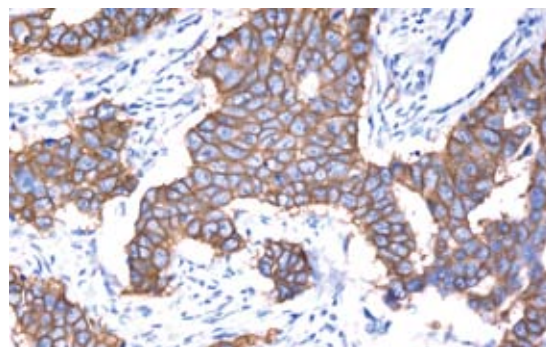


图2 胃癌组织病理学(CerbB-2 × 400). 中低分化腺癌, 完整的癌细胞膜着色.

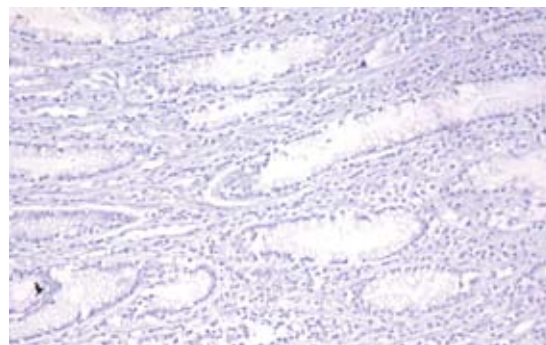


图3 胃癌正常黏膜组织病理学(CerbB-2 × 200). CerbB-2阴性.

Her-2是重要的生物预后因子. 研究发现, Her-2表达阳性的乳腺癌或胃癌患者预后显著比Her-2表达阴性患者差<sup>[20]</sup>. Allgayer等<sup>[21]</sup>发现Her-2高表达的胃癌患者, 其无病生存期及总生存期较Her-2低表达患者短, 他们认为Her-2是一新的预测胃癌总生存期的独立参数. 最新研究发现Her-2过表达与胃癌患者的预后密切相关<sup>[22,23]</sup>. 因此, 对Her-2检测有助于判断预后, Her-2可以作为胃癌患者的预后指标.

可见, Her-2基因在胃癌组织中的表达为胃癌的治疗提供了新思路. 因此, 如果对Her-2基因在胃癌发病中的作用机制及其产物P185蛋白的表达状况能得出肯定的结果, 那么Herceptin在胃癌中的使用将会得到进一步深入. 本研究测定胃癌组织中Her-2蛋白的表达, 将有助于临床判断患者预后, 并为Herceptin等分子靶向治疗药物在胃癌的应用提供了理论依据.

Her-2(++)的免疫组织化学染色情况不确定, 其阳性判断缺乏充足的理论支持. Her-2(++)与胃癌的关系、与基因扩增的关系、Herceptin治疗效果及其临床价值的研究未见报道. 因此, 我们将在后续的研究中对Her-2(++)的病例进行探讨, 以期Her-2(++)的病例在靶向治疗中受益.

近几年来, 国内外对Her-2的研究逐渐增多, 但还没有一个统一的结果可以为Herceptin的靶向治疗提供肯定的理论支持. 我们下一步将收集更多的病例进行进一步研究, 并对Her-2蛋白的高表达与基因扩增的关系及Her-2阳性表达(++)与基因扩增的关系进行研究; 研究Her-2在胃癌中的作用机制及其与预后的关系, 为靶向治疗提供理论依据.

#### 4 参考文献

- 汪必成, 刘志苏. 胃癌中Her-2表达对肿瘤细胞周期影响及与癌浸润转移的关系. 武汉大学学报(医学版) 2006; 27: 181-183
- 刘震宇. Her-2在胃癌组织中的表达及意义. 山东医药 2009; 49: 82-83
- Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, Ochiai A, Rüschoff J, Henkel T. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008; 52: 797-805
- 罗荣城, 韩焕兴. 肿瘤生物治疗学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 857-859
- Bernhard H, Neudorfer J, Gebhard K, Conrad H, Hermann C, Nährig J, Fend F, Weber W, Busch DH, Peschel C. Adoptive transfer of autologous, HER2-specific, cytotoxic T lymphocytes for the treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57: 271-280
- Meza-Junco J, Au HJ, Sawyer MB. Trastuzumab for gastric cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9: 1543-1551
- 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
- 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
- 陈斌, 罗荣城, 崔斐, 钱新宇. 胃癌HER-2/neu基因表达与预后的相关性. 南方医科大学学报 2006; 26: 344-347
- HER-2研究全国协作组. 胃癌中HER-2/neu基因扩增和蛋白表达的多中心研究. 中华消化杂志 2006; 26: 657-660
- Berx G, Becker KF, Höfler H, van Roy F. Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene. *Hum Mutat* 1998; 12: 226-237
- Pedrazzani C, Corso G, Marrelli D, Roviello F. E-cadherin and hereditary diffuse gastric cancer. *Surgery* 2007; 142: 645-657
- Rebischung C, Barnoud R, Stéfani L, Faucheron JL, Mousseau M. The effectiveness of trastuzumab (Herceptin) combined with chemotherapy for gastric carcinoma with overexpression of the c-erbB-2 protein. *Gastric Cancer* 2005; 8: 249-252
- Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Yasuno H, Moriya Y, Mori K, Tanaka Y. Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 795-805
- Inui T, Asakawa A, Morita Y, Mizuno S, Natori T, Kawaguchi A, Murakami M, Hishikawa Y, Inui A. HER-2 overexpression and targeted treatment by trastuzumab in a very old patient with gastric cancer. *J Intern Med* 2006; 260: 484-487
- Matsui Y, Inomata M, Tojigamori M, Sonoda K, Shiraishi N, Kitano S. Suppression of tumor growth in human gastric cancer with HER2 overexpression by an anti-HER2 antibody in a murine model. *Int J Oncol* 2005; 27: 681-685
- Kim SY, Kim HP, Kim YJ, Oh do Y, Im SA, Lee D, Jong HS, Kim TY, Bang YJ. Trastuzumab inhibits the growth of human gastric cancer cell lines with HER2 amplification synergistically with cisplatin. *Int J Oncol* 2008; 32: 89-95
- Yu GZ, Chen Y, Wang JJ. Overexpression of Grb2/HER2 signaling in Chinese gastric cancer: their relationship with clinicopathological parameters and prognostic significance. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1331-1339
- Roukos DH. Targeting gastric cancer with trastuzumab: new clinical practice and innovative developments to overcome resistance. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 14-17
- Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008; 19: 1523-1529
- Allgayer H, Babic R, Gruetzner KU, Tarabichi A, Schildberg FW, Heiss MM. c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2201-2209
- Zhang XL, Yang YS, Xu DP, Qu JH, Guo MZ, Gong Y, Huang J. Comparative study on overexpression of HER2/neu and HER3 in gastric cancer. *World J Surg* 2009; 33: 2112-2118
- Jørgensen JT. Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer. *Oncology* 2010; 78: 26-33

编辑 李军亮 电编 何基才