

人类表皮生长因子受体2基因检测下的胃癌个体化靶向治疗进展

段连香, 赵爱光, 郑 坚

段连香, 上海中医药大学龙华临床医学院 上海市 200032

段连香, 赵爱光, 郑坚, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科 上海市 200032

段连香, 在读硕士, 主要从事中西医结合消化系统肿瘤的研究。

上海市中医药事业发展三年行动计划基金资助项目,
No. ZY3-CCCX-3-2003

作者贡献分布: 本文综述由段连香完成; 赵爱光与郑坚审校。

通讯作者: 郑坚, 教授, 主任医师, 研究生导师, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科。
zzf725@sina.com
电话: 021-64385700

收稿日期: 2015-12-08

修回日期: 2016-01-27

接受日期: 2016-01-31

在线出版日期: 2016-03-08

Individualized molecular targeted therapy for gastric cancer based on human epidermal growth factor receptor 2 gene detection

Lian-Xiang Duan, Ai-Guang Zhao, Jian Zheng

Lian-Xiang Duan, Longhua Clinical Medicine College, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Lian-Xiang Duan, Ai-Guang Zhao, Jian Zheng, Department of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: Three-year Action Plan to Promote Shanghai Traditional Chinese Medicine, No. ZY3-CCCX-3-2003

Correspondence to: Jian Zheng, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. zzf725@sina.com

Received: 2015-12-08

Revised: 2016-01-27

Accepted: 2016-01-31

Published online: 2016-03-08

Abstract

Compared with traditional chemotherapy drugs, molecular targeted drugs have the advantages of high specificity and fewer side effects. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) has been a focus of research in recent years, although the relationship between HER2 and prognosis of gastric cancer remains controversial. With the advent of trastuzumab, lapatinib, pertuzumab and other anti-HER2 drugs, many clinical studies have achieved good results; however, there are still some patients with unsatisfactory results due to the occurrence of drug resistance. Finding solutions to overcome drug resistance can increase the efficacy, and individualized molecular targeted therapy can better benefit gastric cancer patients.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Human epidermal growth factor receptor 2; Individualized; Resistance; Targeted therapy

Duan LX, Zhao AG, Zheng J. Individualized molecular targeted therapy for gastric cancer

■背景资料

TOGA试验中有超过一半的人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)过表达患者未获得临床受益, 目前临床上尚无明确的个体化治疗策略。研究其中的耐药机制, 寻找克服耐药增加疗效的方案将给患者带来生存的希望。希望更多的目光投入其中以拓展靶向治疗的新领域。

■同行评议者

徐建明, 主任医师, 军事医学科学院附属医院(解放军307医院); 张钰, 副研究员, 中国医学科学院肿瘤医院(肿瘤研究所)分子肿瘤学国家重点实验室

■ 研发前沿

胃癌患者靶向治疗获益明显, 部分患者因耐药效果不尽如人意, 如何筛选适宜的抗HER2药物迫在眉睫。

based on human epidermal growth factor receptor 2 gene detection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(7): 1031-1039 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1031.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1031>

摘要

相对传统化疗药物, 分子靶向药物具有特异性强、不良反应小的优点, 人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是近年来研究的热点, 虽然HER2与胃癌预后的关系仍存在争议, 但随着曲妥珠单抗、拉帕替尼、帕妥珠单抗等抗HER2药物的相继问世, 越来越多的临床研究取得了较好的成果; 然而仍有部分患者因耐药的发生效果不尽如人意, 探索其中机制并寻找克服耐药增加疗效的方案, 才能使胃癌患者从个体化分子靶向治疗中得到最大程度的获益。

© 2016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体2; 个体化; 耐药性; 靶向治疗

核心提示: 抗人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2)抗体联合化疗已被2012年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network)指南推荐为标准治疗方案, 然而部分患者因为耐药并未获得临床获益, 曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、拉帕替尼、T-DM1等靶向药物联合不同化疗方案, 及其之间的联合应用, 可通过阻断不同靶点的信号转导通路克服耐药, 实现胃癌的个体化靶向治疗。

段连香, 赵爱光, 郑坚. 人类表皮生长因子受体2基因检测下的胃癌个体化靶向治疗进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(7): 1031-1039 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1031.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1031>

0 引言

胃癌是最常见的严重危害人类健康的消化系统肿瘤之一, 在世界范围内发病率居第4位, 死亡率居于第3位^[1,2], 约有2/3的患者初治时已是进展期, 即使是行根治术后大多数也会出现局部复发和/或远处转移^[3]。化疗是最有效的手段之一, 但预后仍不容乐观, 5年生存率约占20%^[4]。随着胃癌分子生物学、分子病

理学研究的不断深入, 特别是继TOGA研究后, 肿瘤的治疗进入一个全新的时代, 以人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)为靶点的新型靶向治疗手段日益成为HER2阳性胃癌个体化治疗的主要研究方向。

1 HER2基因

1.1 HER2作用机制 HER2基因为原癌基因, 是酪氨酸激酶受体家族的重要成员, 对细胞增殖、胚胎发育、组织分化产生重要影响。正常情况下HER2基因处于非激活状态, 受到某些内源或外源性因素的激活后可促进细胞分化和抑制凋亡^[5]。HER2是人表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族成员中唯一没有直接配体的受体^[6], 其通过与家族中的其他成员形成同源或异源二聚体而发挥作用^[7]。其中异源二聚体具有更高的信号活性和信号转导能力, 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(mitogen-activated protein kinases, MAPK)通路和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(phosphatidylinositol-3-kinases/protein-serine-threonine kinase, PI3K/AKT)通路^[8], 影响肿瘤细胞的生长、增殖、分化和黏附等生物活动, 最终导致肿瘤的复发和转移。

1.2 HER2检测方法 HER2广泛表达于乳腺、胃肠、肾脏和心脏等多种组织器官中^[9], 有报道每年胃癌新发病例存在HER2基因扩增或蛋白过表达比例约为6.0%-53.4%^[10-13]。这与全球多中心III期随机临床研究TOGA^[14]报道的22.1%阳性率存在巨大偏差, 考虑HER2的阳性表达可能与地域有一定的相关性。

筛选出HER2阳性的胃癌患者是治疗的关键, 而目前检测技术主要有免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)法、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)技术。相比与IHC法, FISH技术能排除非癌细胞等物质的干扰, 更直接、准确地判断HER2基因是否存在扩增, 是目前胃癌HER2基因检测的金标准^[15]。Rüschoff等^[16]参照乳腺癌HER2的检测标准, 制订了用于胃、食管结合部HER2检测的指南, 从标本、材料的选择、到操作步骤、评判标准及质控等各个方面进行规范, 以确保结果的可重复性。

HER2检测是抗HER2靶向治疗的前提, 但是胃癌异质性较高, 不同检测方法、不同试剂等因素都可能导致检测结果的误差, 使HER2阳性的判定缺乏一个统一和公认的标准, 这也是HER2在胃癌的应用研究中一个较为重要的问题。

1.3 HER2阳性表达与临床、病理参数的相关性 一项Meta分析^[17]显示, HER2的过表达与胃癌的肿瘤的分化程度、淋巴结转移、Bormann分型、Lauren分型等有关, 而与肿瘤的大小、浸润的层次及肿瘤的分期无关。大量临床试验均证实HER2过表达和/或基因扩增主要与胃癌的原发部位和组织学类型有密切相关性^[14,18]。然而也有报道HER2蛋白的表达与患者的性别、年龄、肿瘤的大小、部位、分化程度等均无相关性^[19]。王双双等^[20]应用IHC及FISH法检测了208例内镜活检胃癌组织中HER2蛋白的表达, 结果显示HER2蛋白过表达与患者性别、年龄均无关($P>0.05$), 而与发生部位($P=0.011$)及Lauren分型($P=0.029$)密切相关。此外也有研究表明HER2的表达与发病年龄有关, 年龄<45岁者HER2阳性表达率为3%, 基因扩增率为5%^[21]。

相对于年龄、性别等相关因素与HER2阳性表达关系的备受争议, 肿瘤的部位, 分型等因素意见则具有高度一致性, 胃食管结合部癌和近端胃癌明显高于远端胃癌^[22], 肠型胃癌HER2阳性率明显高于弥漫型和混合型胃癌^[23-25]。

2 HER2的表达与预后

HER2阳性是乳腺癌患者独立的预后不良因素, HER2在胃癌、乳腺癌、食管癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤存在不同程度的蛋白过表达和/或基因扩增^[26]。然而在胃癌患者其预后指导意义仍存在争议。

Kim等^[27]应用IHC的方法分析了1414例胃癌肿瘤组织中HER2表达与胃癌预后的关系, 结果显示HER2阳性胃癌患者的预后较HER2阴性者差($P=0.014$)。胡晓莉等^[28]对108例术后复发晚期胃癌患者进行HER2表达的检测, 结果显示HER2阴性患者的肿瘤进展时间(time to progression, TTP)较阳性患者有所延长, 差异有统计学意义($P=0.003$), 表明HER2可能是胃癌预后不良的标志之一。

然而也有研究表明HER2与胃癌患者的预后并无关联^[29]。一项对726例胃癌根治术后患者进行的回顾性分析得出HER2阳性不是胃癌预后的独立因素, 只有肿瘤分期是生存期的独立危险因素($P<0.001$)^[30]。

虽然现阶段HER2阳性表达情况与胃癌预后的相关性并无统一论, 但大多数临床研究仍倾向于认为HER2阳性是胃癌预后的高危因素。Chen等^[31]通过荟萃分析得出HER2对胃癌患者的总生存期(overall survival, OS)有显著的预测能力, 可用于评估胃癌患者的预后。HER2是影响胃癌复发转移治疗的关键靶点, 目前HER2基因检测为筛出HER2阳性/过表达患者, HER2与预后的关系为靶向药物的研发与应用提供了依据。

3 抗HER2药物的临床应用

3.1 曲妥珠单抗 曲妥珠单抗(Trastuzumab)通过与HER2结合阻止同源二聚体的形成, 从而抑制下游MAPK和PI3K途径, 最终抑制肿瘤细胞的生长。TOGA研究^[14]是第一个在分子检测基础上进行的胃癌靶向治疗III期临床试验, 结果显示曲妥珠单抗组的中位生存时间(median survival time, MST)明显高于对照组(13.8 mo vs 11.1 mo, $P=0.0048$), 证实了曲妥珠单抗联合卡培他滨/氟尿嘧啶+顺铂能改善晚期胃癌患者的预后, 在3/4级不良反应方面无统计学差异。

一项II期临床研究NeoHx^[32]通过曲妥珠单抗联合卡培他滨+奥沙利铂治疗进展期HER2阳性胃癌患者, 结果显示术前接受曲妥珠单抗联合化疗的患者临床缓解率较高, 且耐受性较好。

Kim等^[33]筛选了年龄>75岁的HER2过度表达的进展期胃癌患者, 采用低剂量卡培他滨加曲妥珠单抗治疗, 结果显示MST为9.3 mo, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为80%, 且没有出现与治疗相关的死亡或明显不良反应。与此同时, 曲妥珠单抗联合S-1/顺铂可延长HER2阳性的晚期胃癌患者的OS, 且耐受良好, 可联合作为晚期胃癌的一线治疗^[34]。

基于大量临床试验结果, 曲妥珠单抗是唯一取得II、III期临床疗效的抗HER2靶向药物, 其联合化疗被2012年NCCN指南推荐为HER2过表达晚期胃癌患者的标准治疗方案。

■ 相关报道

尽管目前不同靶点靶向药物的联合在基础研究中已得到广泛运用, 实验室水平获益的报道也层出不穷, 但需严格控制各种靶向药物的禁忌证, 防止临床应用中治疗过度及治疗不及等情况的出现, 所以NCCN指南, ASCO会议等以及各大临床研究每年都会有所更新。

■ 创新盘点

详细介绍了HER2在胃癌检测中的常见问题, 强调了抗HER2耐药的机制及现有临床对策, 并对近年来的新进展做了全面的阐释。

3.2 帕妥珠单抗 曲妥珠单抗虽已取得良好的II、III期临床疗效, 但仍有超过一半的HER2过表达患者未获得临床受益, 对于曲妥珠单抗耐药的患者, 帕妥珠单抗(Pertuzumab)作为互补药物进入公众的视线。帕妥珠单抗作用机制有别于曲妥珠单抗, 通过结合HER2阻止其与其他HER家族受体形成异源二聚化的单克隆抗体。在乳腺癌体外研究^[35]中, 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗已被证实能减少HER2/EGFR和HER2/HER3异源二聚体形成, 体外诱导肿瘤细胞凋亡。

Yamashita-Kashima等^[36]在HER2阳性患者NCI-N87胃癌细胞移植瘤小鼠模型中, 证实了帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗可抑制肿瘤细胞的生长, 并增加抗血管生成活性作用, 从而给HER2阳性的胃癌患者带来临床受益。

帕妥珠单抗已取得体外实验的成功, Tabernero等^[37]报道了一项随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验, 旨在评价帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+化疗治疗HER2阳性转移性胃癌或食管结合部癌的安全性及疗效, 研究结果值得期待。

3.3 拉帕替尼 拉帕替尼(Lapatinib)是口服小分子双重酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI), 能够同时抑制HER2和EGFR相关的下游信号传导而发挥抗肿瘤作用^[38]。葛兰素史克公司对其进行了两项多中心随机对照试验(NCT00486954/TyTAN、NCT00680901/LOGIC), 然而两项研究均未达到主要研究终点。

2013年ASCO会议报道了一项多中心、随机、对照、双盲的III期临床试验LOGIC研究^[39], 用以评价拉帕替尼联合奥沙利铂、卡培他滨一线治疗晚期HER2阳性胃、食管或食管结合部腺癌患者的疗效, 与单纯化疗相比, 拉帕替尼与化疗联合并没有带来统计学意义的OS获益($P = 0.35$), 但次要终点无进展生存期(progression free survival, PFS)和缓解持续时间则得到了改善; 亚组分析显示, 在年龄<60岁以及亚洲的患者中观察到OS显著获益。对此, 需要进一步研究明确拉帕替尼可能带来生存获益的特殊人群。

另一项亚洲的TyTAN实验^[40]研究HER2阳性晚期胃癌患者的二线治疗, 虽然总体结果OS仍为阴性($P = 0.2088$), 但在亚组分析中, HER2

强表达IHC+++组的OS分别是14 mo和7.6 mo($P = 0.0176$)。

EXPAND研究、REAL3研究和LOGIC研究均未能达到主要研究终点, 提示EGFR在晚期胃癌中并不是主要驱动基因。因此, 相比单靶点抑制剂, 拉帕替尼的HER2、EGFR双靶点抑制作用并不会带来更多的优势, 其临床效果仍需更加有针对性临床病例观察。

3.4 T-DM1 T-DM1是一种HER2抗体-药物偶联物, 是将曲妥珠单抗与一种小分子抗微管抑制物DM1耦联的新型聚合抑制剂, 具有抗HER2活性和靶向胞内递送作用, 可特异性的将DM1释放到HER2过表达的肿瘤细胞内, 干扰有丝分裂和促进细胞凋亡。

Yamashita-Kashima等^[41]通过培养NCI-N87细胞EGF发现, 相比单独的抑制剂, T-DM1和帕妥珠单抗联合应用能够显著抑制胱天蛋白酶3/7增殖的活性。通过联合抑制EGFR或HER3及其下游因子AKT磷酸化, 显著增强抗体依赖性细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxic, ADCC), 增加在HER2阳性胃癌AKT信号抑制和ADCC显著抗肿瘤活性。

T-DM1已在HER2阳性乳腺癌中取得良好的临床效果, 成为乳腺癌第4个批准上市的抗HER2药物^[42]。一项探索T-DM1与标准紫杉类化疗方案在HER2阳性胃癌二线治疗中的疗效及安全性的研究(NCT01641939)正在进行中^[43], 相对于曲妥珠单抗的临床获益, T-DM1的临床效果目前仍在探索中, 结果值得期待。

4 抗HER2治疗的耐药机制

TOGA研究中应用曲妥珠单抗近半数患者无效, 拉帕替尼的两项III期临床研究的失败, 都提示着胃癌HER2抑制剂可能存在耐药, 对耐药机制的探索也在逐步深入。目前研究较多的耐药机制包括PI3K/AKT/mTOR途径中磷酸酶和张力蛋白同系物(gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, *PTEN*)基因缺失、HER2受体截短形式(p95HER2)的缺乏、活化其他酪氨酸激酶受体, 包括胰岛素样生长因子1受体(insulinlike growth factor type 1 receptor, IGF-1R)的表达等^[44,45]。

多项研究证实HER3/PI3K/AKT信号传导

途径不仅参与了肿瘤的发生、进展与转移等过程, 而且在多种肿瘤靶向治疗耐药过程中起着重要作用^[46]. 避开PI3K/AKT/mTOR途径的组成性活化药物已被证实能逆转PTEN丢失引起的曲妥珠单抗的耐药性^[47,48], HER2过表达肿瘤靶向治疗中HER3水平的升高将增加靶向治疗耐药性^[49].

Zhang等^[50]分析应用HER2抑制剂的48例患者基因与预后的关系, 发现其中47.9%患者出现编码磷酸酶和张力蛋白同系物PTEN基因缺失, 缺失者PFS显著缩短(4.9 mo vs 7.3 mo, $P = 0.047$). Zaitzu等^[51]研究也证实HER2阳性的胃癌患者出现PTEN缺失者预后较差($P = 0.0050$). 由此, PTEN缺失可能是胃癌患者抗HER2治疗耐药的预测因素, 及早检测PTEN基因从而筛查出抗HER2靶向治疗的适宜人群, 为个体化治疗打下基础.

有研究^[52]表明肿瘤细胞对曲妥珠单抗的耐药由于p95HER2片段的存在, p95HER2较一般HER2具有更大的激酶活性, 截短型HER2阳性患者的预后较差, 曲妥珠单抗无法结合并抑制截短型HER2, 而拉帕替尼可抑制其磷酸化, 成为替代治疗的选择.

抑制IGF-1R表达可以阻止/抑制酪氨酸激酶活动, IGF-1R抑制剂NVP-AEW541可显著增加肿瘤细胞对曲妥珠单抗的敏感性^[53]. Zhang等^[54]研究发现MET、HER3、IGF-1R和胰岛素样生长因子受体信号通路的激活是HER2阳性胃癌对拉帕替尼耐药的潜在机制, 在治疗HER2阳性的胃癌患者中推荐联合使用这些途径的活化. Lee等^[55]通过集成磷酸化蛋白质组学数据, 蛋白质网络和信号通路调制对细胞增殖的影响, 发现MET依赖PI3K/AKT和MAPK/ERK信号通路的活化.

目前抗HER2治疗的研究尚不透彻, 对其耐药机制的研究仅局限在旁路受体活化, 如HER3和MET; 下游信号通路失控, 如PTEN缺失; 通路的再活化, PI3K通路活化等. 刺激HER2下游途径的异常活化是恢复信号传导的基本机制^[56].

5 抗HER2耐药的个体化对策

5.1 继续抗HER2单抗治疗: 联合其他化疗方案 曲妥珠单抗除可通过抗增殖效应抑制肿瘤生长外, 还可以通过调节细胞周期、降低

DNA修复活性及HER2介导的抗血管作用发挥抗肿瘤效应. 一项Meta分析^[57]显示: 一线接受含曲妥珠单抗治疗后发生疾病进展的HER2阳性转移性乳腺癌, 与停用曲妥珠单抗相比, 继续使用曲妥珠单抗能显著提高客观缓解率OR = 1.62($P = 0.02$). 虽然肿瘤细胞对曲妥珠单抗产生一定的耐受, 但保留了其化疗敏化机制, 对其治疗耐药的患者继续应用该药仍然可能有效. 由此在使用曲妥珠单抗后未取得明显临床获益者, 可依据体力状况选用氟尿嘧啶类联合铂类、紫杉醇类、伊立替康等化疗药物.

5.2 换用其他抗HER2药物: 单抗、TKI或耦合剂 对于EGFR、IGF1R等信号传导通路激活的胃癌患者, 应用EGFR、HER2双靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKI)-拉帕替尼可以通过抑制EGFR通路逆转耐药, 从而继续发挥抗肿瘤效应^[38].

帕妥珠单抗可妨碍HER2与其他HER家族(HER1、HER3、HER4)的二聚体化, 从而阻断信号传导, 对于曲妥珠单抗耐药的患者可运用抑制异源二聚体形成的帕妥珠单抗, 以获得更好的抗肿瘤作用^[35]. T-DM1已在HER2阳性乳腺癌中取得良好的临床效果, 在晚期胃癌患者的联合治疗中尚缺乏大样本临床研究.

5.3 靶向药物的联合应用 在TOGA研究明确了曲妥珠单抗在胃癌患者靶向治疗中的地位之后, 靶向药物的联合应用应运而生, 旨在多靶点抑制肿瘤的复发转移. Wainberg等^[58]对在HER2阳性细胞中联合使用曲妥单抗和拉帕替尼的效果进行了评价, 结果二者联合在抑制细胞生长上具有高度协同作用, 该组合也诱导AKT和ERK的激活, 明显降低G0-G1细胞周期的阻滞, 并增加了细胞凋亡率. 体内研究表明, 拉帕替尼和曲妥单抗联合使用具有比单药更强的疗效.

帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗在Her-2阳性患者NCI-N87胃癌细胞移植瘤小鼠模型中, 已被证实可抑制肿瘤细胞的生长^[39]. Kang等^[59]对进展期胃癌进行了一项帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗的IIa期研究, 以第43天帕妥珠单抗血清浓度峰值作为安全性指标, 以检验其药代动力学和安全性. 结果显示帕妥珠单抗(850 mg, q3w)联合曲妥珠单抗和化疗耐受良

应用要点

本文对于研究HER2靶向治疗有详尽以及最新的总结, 对于今后的研究有一定的指导意义. 对于临床医生来说, 确诊的胃癌患者应积极进行HER2检测, 以指导选择最佳的治疗方案.

同行评价

本文从HER2基因的作用机制和检测方法, HER2的表达与胃癌预后的关系, HER2靶向药物的临床应用, 抗HER2治疗的耐药机制和抗HER2耐药的个体化对策等5个方面介绍HER2个体化靶向治疗的研究进展, 对临床及相关的基础研究有一定的指导意义。

好, 43 d检测血清浓度62.7 μg/L, 客观缓解率达86%。

随着靶向研究的深入, 势必有更多抗HER2靶向药物的诞生, 多靶点联合药物的研发, 靶向药物的联合应用, 都可能带来更加可观的临床受益。

6 结论

随着临床实践及靶向研究的深入, 多种分子靶向药物的出现为胃癌患者的治疗效果带来了新的希望, 然而, 到目前为止, 曲妥珠单抗是第一, 也是惟一被胃癌靶向治疗III期临床试验证实具有确切疗效的HER2靶向药物。由于HER2检测率较低, 胃癌细胞的异质性, 不同细胞基因家族的差异性表达, 且目前研究只是片面的分析某种信号转导通路, 而忽视了其相互间的作用, 导致靶向药物个体化治疗的局限性。探索其中机制并寻找克服耐药的方法, 筛选出靶向治疗真正敏感的患者, 才能实现胃癌的规范化、个体化靶向治疗。

7 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Negri E, La Vecchia C, Lunet N. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980-2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1330-1344 [PMID: 24650579 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.01.029]
- 3 Dickson JL, Cunningham D. Systemic treatment of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 255-263 [PMID: 15195888]
- 4 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781]
- 5 Pei B, Cun YL. Effect of Her-2 overexpression on the prognosis of gastric cancer and its clinical application. *Journal of Modern Oncology* 2015; 23: 566-568 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2015.04.40]
- 6 Ramsauer VP, Carraway CA, Salas PJ, Carraway KL. Muc4/sialomucin complex, the intramembrane ErbB2 ligand, translocates ErbB2 to the apical surface in polarized epithelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 30142-30147 [PMID: 12748185]
- 7 Ou SH. Second-generation irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase

- inhibitors (TKIs): a better mousetrap? A review of the clinical evidence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 83: 407-421 [PMID: 22257651 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.11.010]
- 8 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]
- 9 Shan L, Ying J, Lu N. HER2 expression and relevant clinicopathological features in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in a Chinese population. *Diagn Pathol* 2013; 8: 76 [PMID: 23656792 DOI: 10.1186/1746-1596-8-76]
- 10 Bang YJ. Advances in the management of HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction cancer. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 637-648 [PMID: 22751336 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182557307]
- 11 王士娜, 马静, 杨立宇, 王星, 吴璠, 宦大为, 王翠芳. HER2/neu和Akt2在胃癌中的表达及意义. *中国医科大学学报* 2013; 42: 131-134
- 12 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. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1083-1088 [PMID: 23321006 DOI: 10.5754/hge121022]
- 13 Abrahão-Machado LF, Jácome AA, Wohnrath DR, dos Santos JS, Carneseca EC, Fregnani JH, Scapulatempo-Neto C. HER2 in gastric cancer: comparative analysis of three different antibodies using whole-tissue sections and tissue microarrays. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6438-6446 [PMID: 24151362 DOI: 10.3748/wjg.v19.i38.6438]
- 14 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]
- 15 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 [PMID: 16077916]
- 16 Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, van de Vijver M, Viale G. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol* 2012; 25: 637-650 [PMID: 22222640 DOI: 10.1038/modpathol.2011.198]
- 17 Liang JW, Zhang JJ, Zhang T, Zheng ZC. Clinicopathological and prognostic significance of HER2 overexpression in gastric cancer: a meta-analysis of the literature. *Tumour Biol* 2014; 35: 4849-4858 [PMID: 24449506 DOI: 10.1007/

- s13277-014-1636-3]
- 18 Pazo Cid RA, Antón A. Advanced HER2-positive gastric cancer: current and future targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85: 350-362 [PMID: 23021388 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.08.008]
 - 19 Zhou F, Li N, Jiang W, Hua Z, Xia L, Wei Q, Wang L. Prognosis significance of HER-2/neu overexpression/amplification in Chinese patients with curatively resected gastric cancer after the ToGA clinical trial. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 274 [PMID: 23249720 DOI: 10.1186/1477-7819-10-274]
 - 20 王双双, 李惠, 王剑蓉. 208例内镜活检胃癌组织中HER-2蛋白的表达及意义. *临床与实验病理学杂志* 2015; 31: 445-447
 - 21 Moelans CB, Milne AN, Morsink FH, Offerhaus GJ, van Diest PJ. Low frequency of HER2 amplification and overexpression in early onset gastric cancer. *Cell Oncol (Dordr)* 2011; 34: 89-95 [PMID: 21394646 DOI: 10.1007/s13402-011-0021-0]
 - 22 Huang D, Lu N, Fan Q, Sheng W, Bu H, Jin X, Li G, Liu Y, Li X, Sun W, Zhang H, Li X, Zhou Z, Yan M, Wang X, Sha W, Ji J, Cheng X, Zhou Z, Xu J, Du X. HER2 status in gastric and gastroesophageal junction cancer assessed by local and central laboratories: Chinese results of the HER-EAGLE study. *PLoS One* 2013; 8: e80290 [PMID: 24244671 DOI: 10.1371/journal.pone.0080290]
 - 23 Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, Steinmetz K, Kelsen DP, Jäger E, Altmannsberger HM, Robinson E, Tafel 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]
 - 24 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]
 - 25 Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes--a systematic review. *Int J Cancer* 2012; 130: 2845-2856 [PMID: 21780108 DOI: 10.1002/ijc.26292]
 - 26 Roa I, de Toro G, Schalper K, de Aretxabala X, Churi C, Javle M. Overexpression of the HER2/neu Gene: A New Therapeutic Possibility for Patients With Advanced Gallbladder Cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2014; 7: 42-48 [PMID: 24799970]
 - 27 Kim KC, Koh YW, Chang HM, Kim TH, Yook JH, Kim BS, Jang SJ, Park YS. Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2833-2840 [PMID: 21468783 DOI: 10.1245/s10434-011-1695-2]
 - 28 胡晓莉, 王建红, 李春笋, 陈冬梅, 何向锋, 苏小琴, 季进锋. Her-2/neu与术后复发晚期胃癌临床病理及预后的相关性研究. *肿瘤学杂志* 2015; 21: 730-733
 - 29 Aizawa M, Nagatsuma AK, Kitada K, Kuwata T, Fujii S, Kinoshita T, Ochiai A. Evaluation of HER2-based biology in 1,006 cases of gastric cancer in a Japanese population. *Gastric Cancer* 2014; 17: 34-42 [PMID: 23430266 DOI: 10.1007/s10120-013-0239-9]
 - 30 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]
 - 31 Chen C, Yang JM, Hu TT, Xu TJ, Yan G, Hu SL, Wei W, Xu WP. Prognostic role of human epidermal growth factor receptor in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res* 2013; 44: 380-389 [PMID: 23871709 DOI: 10.1016/j.arcmed.2013.07.001]
 - 32 Rivera F, Jiménez P, Alfonso PG, Lopez C, Gallego J, Limon ML, Alsina M, Lopez-Gomez L, Galán M, Falco E, Manzano JL, González E, Serrano R, Parra EF, Jorge M. NeoHx study: Perioperative treatment with trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin (XELOX-T) in patients with HER2 resectable stomach or esophagogastric junction (EGJ) adenocarcinoma-R0 resection, pCR, and toxicity analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4098
 - 33 Kim YS, Sym SJ, Baek MY, Park I, Hong J, Ahn HK, Park J, Cho EK, Lee WK, Chung M, Kim HS, Lee JH, Shin DB. Low-dose capecitabine plus trastuzumab as first-line treatment in patients 75 years of age or older with HER2-positive advanced gastric cancer: a pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015 Oct 19. [Epub ahead of print] [PMID: 26482716]
 - 34 Chua C, Tan IB, Yamada Y, Rha SY, Yong WP, Ong WS, Tham CK, Ng M, Tai DW, Iwasa S, Lim HY, Choo SP. Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 and cisplatin in the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor HER2-positive advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 397-408 [PMID: 26099969 DOI: 10.1007/s00280-015-2811-y]
 - 35 Matsuoka T, Yashiro M. Recent advances in the HER2 targeted therapy of gastric cancer. *World J Clin Cases* 2015; 3: 42-51 [PMID: 25610849 DOI: 10.12998/wjcc.v3.i1.42]
 - 36 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]
 - 37 Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Yu R, Eng-Wong J, Kang YK. Pertuzumab (P) with trastuzumab (T) and chemotherapy (CTX) in patients (pts) with HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer:

- An international phase III study (JACOB). *J Clin Oncol* 2013; 31: TPS4150
- 38 Oshima Y, Tanaka H, Murakami H, Ito Y, Furuya T, Kondo E, Kodera Y, Nakanishi H. Lapatinib sensitivities of two novel trastuzumab-resistant HER2 gene-amplified gastric cancer cell lines. *Gastric Cancer* 2014; 17: 450-462 [PMID: 23948998 DOI: 10.1007/s10120-013-0290-6]
- 39 Hecht JR, Bang YJ, Qin S, Chung HC, Xu JM, Park JO, Jeziorski K, Shparyk Y, Hoff PM, Sobrero AF, Salman P, Li J, Protsenko S, Buyse ME, Afenjar K, Kaneko T, Kemner A, Santillana S, Press MF, Slamon DJ. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): The TRIO-013/LOGiC Trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: LBA4001
- 40 Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, Tsuji A, Omuro Y, Li J, Wang JW, Miwa H, Qin SK, Chung IJ, Yeh KH, Feng JF, Mukaiyama A, Kobayashi M, Ohtsu A, Bang YJ. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2039-2049 [PMID: 24868024 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.6136]
- 41 Yamashita-Kashima Y, Shu S, Harada N, Fujimoto-Ouchi K. Enhanced antitumor activity of trastuzumab emtansine (T-DM1) in combination with pertuzumab in a HER2-positive gastric cancer model. *Oncol Rep* 2013; 30: 1087-1093 [PMID: 23783223 DOI: 10.3892/or.2013.2547]
- 42 Ballantyne A, Dhillon S. Trastuzumab emtansine: first global approval. *Drugs* 2013; 73: 755-765 [PMID: 23620199 DOI: 10.1007/s40265-013-0050-2]
- 43 Roche HL. A study of trastuzumab emtansine versus taxane in patients with advanced gastric cancer. *Clin Trial* 2012; 10: 5
- 44 Rose JS, Bekaii-Saab TS. New developments in the treatment of metastatic gastric cancer: focus on trastuzumab. *Onco Targets Ther* 2011; 4: 21-26 [PMID: 21552412 DOI: 10.2147/OTT.S10188]
- 45 Okines AF, Cunningham D. Trastuzumab: a novel standard option for patients with HER-2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 301-318 [PMID: 22973416 DOI: 10.1177/1756283X12450246]
- 46 Carrión-Salip D, Panosa C, Menendez JA, Puig T, Oliveras G, Pandiella A, De Llorens R, Massagué A. Androgen-independent prostate cancer cells circumvent EGFR inhibition by overexpression of alternative HER receptors and ligands. *Int J Oncol* 2012; 41: 1128-1138 [PMID: 22684500 DOI: 10.3892/ijo.2012.1509]
- 47 Andre F, Campone M, O'Regan R, Manlius C, Massacesi C, Sahmoud T, Mukhopadhyay P, Soria JC, Naughton M, Hurvitz SA. Phase I study of everolimus plus weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5110-5115 [PMID: 20975068 DOI: 10.1200/JCO.2009.27.8549]
- 48 Morrow PK, Wulf GM, Ensor J, Booser DJ, Moore JA, Flores PR, Xiong Y, Zhang S, Krop IE, Winer EP, Kindelberger DW, Coviello J, Sahin AA, Nuñez R, Hortobagyi GN, Yu D, Esteva FJ. Phase I/II study of trastuzumab in combination with everolimus (RAD001) in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who progressed on trastuzumab-based therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3126-3132 [PMID: 21730275 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2321]
- 49 Göstring L, Malm M, Höiden-Guthenberg I, Frejd FY, Ståhl S, Löfblom J, Gedda L. Cellular effects of HER3-specific affibody molecules. *PLoS One* 2012; 7: e40023 [PMID: 22768204 DOI: 10.1371/journal.pone.0040023]
- 50 Zhang X, Park JS, Park KH, Kim KH, Jung M, Chung HC, Rha SY, Kim HS. PTEN deficiency as a predictive biomarker of resistance to HER2-targeted therapy in advanced gastric cancer. *Oncology* 2015; 88: 76-85 [PMID: 25300346 DOI: 10.1159/000366426]
- 51 Zaitzu Y, Oki E, Ando K, Ida S, Kimura Y, Saeki H, Morita M, Hirahashi M, Oda Y, Maehara Y. Loss of heterozygosity of PTEN (encoding phosphate and tensin homolog) associated with elevated HER2 expression is an adverse prognostic indicator in gastric cancer. *Oncology* 2015; 88: 189-194 [PMID: 25472613 DOI: 10.1159/000368984]
- 52 de Mello RA, de Vasconcelos A, Ribeiro RA, Pousa I, Afonso N, Pereira D, Rodrigues H. Insight into p95HER2 in breast cancer: molecular mechanisms and targeted therapies. *Recent Pat DNA Gene Seq* 2012; 6: 56-63 [PMID: 22239685]
- 53 Browne BC, Crown J, Venkatesan N, Duffy MJ, Clynes M, Slamon D, O'Donovan N. Inhibition of IGF1R activity enhances response to trastuzumab in HER-2-positive breast cancer cells. *Ann Oncol* 2011; 22: 68-73 [PMID: 20647220 DOI: 10.1093/annonc/mdq349]
- 54 Zhang Z, Wang J, Ji D, Wang C, Liu R, Wu Z, Liu L, Zhu D, Chang J, Geng R, Xiong L, Fang Q, Li J. Functional genetic approach identifies MET, HER3, IGF1R, INSR pathways as determinants of lapatinib unresponsiveness in HER2-positive gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 4559-4573 [PMID: 24973425 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3396]
- 55 Lee YY, Kim HP, Kang MJ, Cho BK, Han SW, Kim TY, Yi EC. Phosphoproteomic analysis identifies activated MET-axis PI3K/AKT and MAPK/ERK in lapatinib-resistant cancer cell line. *Exp Mol Med* 2013; 45: e64 [PMID: 24263233 DOI: 10.1038/emmm.2013.115]
- 56 Shimoyama S. Unraveling trastuzumab and lapatinib inefficiency in gastric cancer: Future steps (Review). *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 175-181 [PMID: 24649329]
- 57 汪颖, 姚和瑞, 苏逢锡. 转移性乳腺癌曲妥珠单抗一线治疗后进展继续使用曲妥珠单抗的Meta分析. *中华肿瘤防治杂志* 2011; 18: 1321-1324
- 58 Wainberg ZA, Anghel A, Desai AJ, Ayala R, Luo T, Safran B, Fejzo MS, Hecht JR, Slamon DJ, Finn RS. Lapatinib, a dual EGFR and HER2 kinase inhibitor, selectively inhibits HER2-amplified

human gastric cancer cells and is synergistic with trastuzumab in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1509-1519 [PMID: 20179222 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1112]

- 59 Kang YK, Rha SY, Tassone P, Barriuso J, Yu R, Szado T, Garg A, Bang YJ. A phase IIa dose-

finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 660-666 [PMID: 24960402 DOI: 10.1038/bjc.2014.356]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*ln*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.