

Her-2/neu 蛋白抑制剂在胃癌化疗中的应用

田晓云,孙国平

(安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科,安徽 合肥 230022)

摘要:胃癌在世界范围内死亡率居于第二位,但其治疗尤其是进展期胃癌治疗,迄今尚无有效的标准方案。Her-2/neu 蛋白是原癌基因 Her-2/neu 编码的一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白。在胃癌的发生、发展和侵袭性转移性上发挥着重要作用。约 5.6%~30% 的胃癌存在 Her-2/neu 蛋白过度表达。Her-2/neu 蛋白过度表达与胃癌患者生存期相关,可作为预后因素。各种体内体外的临床前期试验表明抗 Her-2/neu 治疗的有效性,多种设计不同的临床试验也证实了抗 Her-2/neu 蛋白治疗在胃癌化疗中的潜力。

关键词:Her-2/neu;胃癌;Her-2/neu 抑制剂;赫赛汀

HER2/neu protein inhibitors in gastric cancer chemotherapy

TIAN Xiao-yun, SUN Guo-ping

(The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract: Gastric cancer is the second leading cause of cancer mortality in the world and its management, especially in advanced stages, has evolved relatively little. In particular, no targeted modality has so far been incorporated to its treatment armamentarium. HER2/neu proto-oncogene HER2/neu protein is encoded in a kind of tyrosine kinase activity transmembrane glycoprotein. In the gastric cancer occurrence, development and invasive metastatic play an important role. About 5.6% to 30% of the HER2/neu protein overexpression in gastric cancer exists. Overexpression of HER2/neu protein in patients relative to gastric cancer-related survival, can be used as prognostic factor. A variety of pre-clinical in vivo and in vitro tests showed the efficacy of anti-HER2/neu, and a variety of different clinical trials also confirm the potential of anti-HER2/neu protein in gastric cancer chemotherapy.

Key words: HER2/neu; gastric cancer; HER2; prognostic factor; trastuzumab

胃癌在世界范围内属于死亡率比较高的肿瘤。根据 2000 年国际癌症研究中心 (IARC) 报道胃癌在世界范围内发病率下降为第四位,但其死亡率仍保持第二位。我国属于胃癌高发区,2000 年死亡率位居第三位。由于起病隐匿,初期症状不典型,胃癌确诊时多为中晚期。对于晚期胃癌的化疗,总体疗效较差。随着靶向药物在各种实体瘤中的喜人进展,胃癌的靶向治疗越来越被人关注,ToGA 临床验证数据的公布更让人们把目光投向 Her-2/neu^[1]。

1 Her-2/neu 的基因结构与表达调控

Her-2/neu 又称 neu, C-erbB-2 或 P185。20 世纪 80 年代 Her-2/neu 原癌基因由三个研究小组分别独立发现^[2], Neu 基因首先作为一种转化基因从胎鼠神经母细胞瘤中被克隆并确认^[3]; C-erbB-2 和 Her-2 人类基因是因其与逆转录病毒 V-erbB-2 相似而被发现^[4,5];之后 Coussens L 及 Schechte AL 等对 Neu, Her-2, C-erbB-2 进行测序及染色体定位分析,证明他

们是同一基因^[5,6]。人类该基因定位于染色体 17q21,其编码产物为 185kD 的跨膜糖蛋白 p185,由 1255 个氨基酸组成,720~987 位属于酪氨酸激酶区。Her-2/neu 蛋白是具有酪氨酸蛋白激酶活性跨膜糖蛋白,是 EGFR 家族成员之一。Her-2/neu 蛋白由胞外的配体结合区、单链跨膜区及胞内的蛋白酪氨酸激酶区三部分组成,由于目前尚未发现能与 Her-2/neu 蛋白直接结合的配体,其主要通过与家族中其他成员包括 EGFR (HER1/erbB1), HER3/erbB3, HER4/erbB4 形成异二聚体而与各自的配体结合。Her-2/neu 蛋白常为异二聚体首选伴侣,且活性常强于其它异二聚体。当与配体结合后,主要通过引起受体二聚化及胞浆内酪氨酸激酶区的自身磷酸化,激活酪氨酸激酶的活性。Her-2/neu 蛋白介导的信号转导途径主要有 Ras/Raf/分裂素活化蛋白激酶 (MAPK) 途径,磷脂酰肌醇-3 羟基激酶 (PI3K)/Akt 途径,信号转导及转录激活 (STAT) 途径和 PLC 通路等。

2 Her-2/neu 蛋白在胃癌中的表达情况及影响因素

Her-2/neu 蛋白通常只在胎儿时期表达,成年以后只在极少数组织内低水平表达。然而在多种人类肿瘤中却过度表

通讯作者:孙国平,男,教授,博士生导师,研究方向:肿瘤药理学和治疗学, E-mail: sunguoping@ahmu.edu.cn

[21] 阿迪拉·阿扎提,布艾加尔·哈斯木,马依彤. 踝臂脉搏波传导速度的临床应用价值[J]. 新疆医科大学学报, 2008, 31(9): 1159-61.

[22] Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study[J]. Hypertension, 2002, 39(1): 10-5.

[23] Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome[J]. Circ J, 2005, 69(7): 815-22.

[24] Matsuoka O, Otsuka K, Murakami S, et al. Arterial stiffness inde-

pendently predicts cardiovascular events in an elderly community-longitudinal investigation for the longevity and aging in hokkaido County (LILAC) study[J]. Biomed Pharmacother, 2005, 59(Suppl 1): S40-4.

[25] 王宏宇, 胡大一. 血管病变·心肌梗死·心力衰竭[M]. 北京: 北京艺术与科学电子出版社, 2004: 72-4.

[26] 胡大一, 向小平, 张仁汉, 等. 心血管疾病诊断新进展[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 45-58.

(收稿日期: 2009-12-01)

达,如乳腺癌、卵巢癌、肺腺癌、原发性肾细胞癌、子宫内膜癌等,并提示预后不良。在胃癌细胞上 Her-2/neu 蛋白主要定位在细胞膜上,少量表达在细胞质中。在胃癌中,常见 Her-2/neu 基因扩增和 RNA 及蛋白质的过度表达,但在所有非胃癌组织中均检测不到,表明 Her-2/neu 蛋白在胃癌的发生、发展和侵袭性转移性上发挥着重要作用。目前对于 Her-2/neu 蛋白在胃癌中过度表达情况争议较大,总结近期文献,胃癌中 Her-2/neu 蛋白表达率 5.6%~30%^[7-11]。

文献报道胃癌中 Her-2/neu 蛋白表达水平差异较大,究其原因可能与检测方法,病理类型,不同病理分期的比例,样本量的大小,评价标准等有关。胃腺癌表达率普遍高于其它类型胃癌^[10]。可用于 Her-2/neu 检测的方法可大体分为两类,一类为检测蛋白表达的免疫组织化学(IHC)法及酶联免疫吸附测定(ELISA)等;一类为检测基因扩增的荧光原位杂交(FISH),显色原位杂交(CISH),聚合酶链反应(PCR)等。其中 ELISA 法敏感性高,操作简便,但只适用于检测血清或新鲜组织中 Her-2/neu 总蛋白,不适用于石蜡包埋组织,临床上用途较局限。FISH 法有安全、快速、灵敏度高等特点,可以定性、定位、相对定量分析 Her-2/neu 基因扩增量,结果可靠;但此法技术复杂,价格昂贵,不适合普查。IHC 是目前检测 Her-2/neu 蛋白水平最常用的方法。价格适中,操作简便。并可以用于冷冻和石蜡切片。但其稳定性差,操作过程中易受各种因素影响,同时敏感性不及 FISH。故 NCCN 对于乳癌明确指出,Her-2/neu 检测应该使用 IHC 和(或)FISH。当 IHC 结果为++时,必须用 FISH 确认。M. Kim 等比较 IHC 与 FISH 检测胃癌中 Her-2/neu 蛋白表达及扩增情况时,两者的差异性及一致性,结果表明,在 248 例病历中共有 56 (22.6%)被 IHC 检测出 Her-2/neu 蛋白,有 15 例(26.8%)被 FISH 检测有 Her-2/neu 基因的扩增。在 192 个被 IHC 诊断为阴性的病例中有 4 例被 FISH 诊断为有 Her-2/neu 基因扩增,两者一致性有统计学意义^[12]。但也有不同观点,Dong IlPark 等一项研究表明,11 例 IHC 强阳性病历中,只有 5 例(45.5%)被 FISH 证实为基因扩增,这种差异性说明在胃癌中 Her-2/neu 基因扩增并不是 Her-2/neu 蛋白表达的主要因素,Her-2/neu 蛋白表达可能还受其它基因的调控^[10]。CISH 作为一种核酸原位分子杂交技术方法,对于常规甲醛固定的石蜡组织切片中 Her-2/neu 原癌基因的检测也同样适用。S Di Palma 等分别适用 CISH 法、FISH 及 IHC 这三种方法检测 161 例乳腺癌患者的 Her-2/neu 改变情况,结果表明,CISH 与 FISH 在检测一致率上达到 100%,与 IHC 一致率为 93.8%^[13]。由于 CISH 对于设备及操作人员的要求较 FISH 低,所以相对于 FISH 更易普及,有望取代 FISH 成为 Her-2/neu 常规检查方法。

3 Her-2/neu 蛋白过表达与胃癌预后

目前比较公认的胃癌预后因素有:年龄,肿瘤分化程度,淋巴结转移的数目,临床分期,肿瘤的位置,表皮生长因子等。关于 Her-2/neu 蛋白过表达是否为胃癌的预后因素,观点尚未完全统一。IlPark 等用 IHC 检测 182 例胃癌发现 Her-2/neu 蛋白过度表达率为 15.9%。肿瘤有 Her-2/neu 基因扩增者生存期较短,五年生存率(21.4%对 63.0%, $P < 0.05$)。经多因素分析发现年龄,临床分期,Her-2/neu 基因的扩增均为胃癌独立预后因素^[10]。H Yokoyama 等从胃癌肝脏转移灶中分离

的胃癌细胞株体外培养测得 Her-2/neu 蛋白含量较一般胃癌高^[14],提示 Her-2/neu 与胃癌的转移有关。Kazuya Kuraoka 等证实,与 Her-2/neu 同源的基因的过度表达提示肿瘤具有较强的侵袭性和转移性,并提示预后不佳^[15]。

4 Her-2/neu 抑制剂在胃癌化疗中的应用

4.1 赫赛汀 (Herceptin, trastuzumab) 赫赛汀 (Herceptin),又名曲妥珠单抗(trastuzumab)是一种针对 Her-2/neu 原癌基因产物的人源化单克隆抗体,能特异的作用于 Her-2/neu 受体过度表达的肿瘤细胞。Herceptin 是通过基因工程方法将非特异性的人 IgG 的稳定区与鼠的抗 Her-2/neu 蛋白 IgG 的抗原决定簇嵌合在一起获得的,使其不仅对 Her-2/neu 受体有高度亲和力,同时还解决了鼠源性抗体应用于人体的免疫源性问题,能减少人抗鼠抗体(human antimouse antibody, HAMA)的产生,从而避免被网状内皮系统清除,是第一个也是唯一被批准用于治疗 Her-2/neu 蛋白表达阳性转移性乳腺癌和早期乳腺癌的人源化单克隆抗体药物,能选择性作用于 Her-2/neu 蛋白表达阳性的肿瘤细胞。

其主要作用机制有:Herceptin 可抑制 Her-2/neu 蛋白与 EGFR 家族的其它成员发生交联形成异质二聚体,减少 Akt 的磷酸化水平^[16],是否介导 Her-2/neu 受体的内存,还存在争议^[16],阻止 Ras/Raf/分裂素活化蛋白激酶(MAPK),磷脂酰肌醇-3 羟基激酶(PI3K)/Akt 通路^[17,18],进而减弱细胞生长信号的传递,抑制肿瘤进一步生长;同时它还刺激机体免疫系统,通过其 IgG1 Fc 段与人类免疫细胞相互作用而发挥抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity ADCC)^[19],补体依赖性细胞毒作用(complement-dependent cytotoxicity CDC)使循环中的自然杀伤细胞和巨噬细胞对肿瘤的识别能力增强,增加肿瘤细胞对常规化疗药物的敏感性。其还可以通过诱导 P27 kipi 并进入细胞核内抑制 cdk2,中止细胞周期;减少血管内皮生长因子的产生。

安全性方面,Herceptin 由于其化学本质为单克隆抗体,故很少出现化疗药物的典型毒性反应。首次输注时常出现的副作用包括发热、寒战、呕吐、头痛等,这些症状常于 1~2 h 内消失,继续治疗发生率显著减少。Herceptin 治疗过程中最严重的不良反应是心脏功能障碍,但其发生率较低 4.3%^[20]。

对于胃癌,也开始相同的尝试。有体外实验表明,曲妥单抗可以降低 Her-2/neu 蛋白的表达,明显降低 Her-2/neu 蛋白过表达人胃癌细胞系 NCI-N87 的增殖活性,抑制 NCI-N87 裸鼠肿瘤模型的生长,并提高了胃癌腹膜转移小鼠的生存率^[21]。在最近召开的 2009 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上公布的一项名为 ToGA 的临床研究也取得了让人振奋的成绩。ToGA (Trastuzumab with Chemotherapy in HER2-Positive Advanced Gastric Cancer)是一个随机对照、开放性国际多中心 III 期临床试验,针对 Her-2/neu 阳性的进展期胃癌,OS 为其主要研究终点^[1]。其入组方案为赫赛汀联合标准化疗方案(希罗达或静脉注射 5-FU 加顺铂)作为一线 Her-2/neu 阳性胃癌治疗与相同标准化疗方案。与接受不含赫赛汀的化疗方案相比,赫赛汀降低了 Her-2/neu 阳性进展期和不宜手术的胃癌病人的死亡风险 26%,赫赛汀联合标准化疗方案(希罗达或者 5-FU 加顺铂)使病人的平均寿命延长 2.7 个月,直至 13.8 个月。联合赫赛汀后,化疗药物的缓解率从 34.5%增加到 47.3%,同时亚组分析表明高水平 Her-2/neu 阳性胃癌症

患者可得到更大益处,他们的寿命延长到 16 个月,死亡风险平均降低 35%。在安全性方面,两组总体不良反应发生谱相似,赫赛汀联合标准化疗方案一组未出现预期外的不良事件。ToGA 研究中 Her-2/neu 阳性率为 22.1%,与乳腺癌或者阳性率相似,其意义不亚于赫赛汀在乳癌中治疗意义。赫赛汀是第一个对胃癌显示出总生存优势(os)的靶向生物制剂,加上其安全性和耐受性较好,在改善患者生存同时有助于提高其生存质量,无疑加重了自身的分量。

4.2 拉帕替尼(Lapatinib) 拉帕替尼(Lapatinib)是第一个双向的对 ErbB1 和 ErbB2 均有效的酪氨酸激酶抑制剂,其作用机制为抑制细胞内的 EGFR 和 Her-2/neu 的 ATP 位点,阻止肿瘤细胞磷酸化和激活;通过与 EGFR 和 Her-2/neu 的同质和异质二聚体结合来阻断下游的 MAPK 和 PI3K/AKT 通路,下调 survivin(细胞凋亡抑制蛋白的一种),促进抑癌因子 FOXO3A 的表达,引起肿瘤细胞的凋亡。体内外试验也证明了它对多种实体肿瘤有明显的抑制作用。拉帕替尼与卡培他滨联合治疗乳腺癌的有效性及安全性的三期临床试验(EGF100151)表明,4 个月后拉帕替尼与卡培他滨联合治疗组与单用卡培他滨的肿瘤进展时间分别为 27.1 和 18.6 周^[22]。基于入选患者 Her-2/neu 过度表达,为晚期或转移的乳腺癌患者,蒽环类抗生素、紫杉烷类及曲妥单抗无效的患者,FDA 已于 2007 年 3 月 13 日批准其与抗癌药物卡培他滨(Capcitabine)联合用于治疗晚期 Her-2/neu 阳型乳癌患者。

安全性方面:最常见的不良事件为轻中度胃肠道反应(腹泻、恶心和呕吐)或皮肤症状(皮疹和手足综合征),在拉帕替尼治疗前及治疗期间,还应注意评估患者的左室射血分数(LVEF)。

在胃癌治疗上,Labonte MJ 等的一项体外试验表明拉帕替尼联合伊利替康及 5-Fu 对胃癌细胞株具有潜在有效性^[23,24]。一项 II 期单因素临床研究对于初治的转移性胃癌病人,但其反应率只为 5%^[25]。2008 年 ASCO GICS 报道:一项对于晚期胃癌患者一线治疗的二期临床研究表明,接受拉帕替尼单药治疗者的疾病控制率为 32%,中位生存期为 5 个月,且具有良好的安全性和耐受性。2009 年 ASCO GICS 报道,拉帕替尼作用于 16 种胃/食道肿瘤细胞系后,其敏感度与 Her-2/neu 基因扩增明确相关,同时具有细胞周期阻滞及生长抑制作用。同时一项针对拉帕替尼联合化疗药物的 III 期临床正在全世界范围内展开,期待其结果。

4.3 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂

4.3.1 吉非替尼(ZD1839) 商品名为 Iressa,是 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,属苯胺喹唑啉类化合物。是一种抗受体分子,它通过竞争细胞表面的表皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR-TK)催化区域 Mg-ATP 结合位点,阻断 EGFR 生成信号传递至细胞内抑制 EGFR 与配体结合后受体发生磷酸化,抑制与其他受体分子形成各种同源或异源二聚体从而引起下游一系列信号通路如 PI3K/AKT 和 RAS/RAF/MAPK 激酶通路等活化的下调,从而阻碍肿瘤的生长、转移和血管生成,并可诱导肿瘤细胞的凋亡。虽然其非 Her-2/neu 直接抑制剂,但有研究报道三个来源于胃癌肝转移的有 Her-2/neu 过表达的细胞系,对吉非替尼有高度的敏感性,甚至比曲妥单抗敏感性还要高,而相反 Her-2/neu 表达低的细胞系未表现出明显的敏感性^[13]。对其机制进一步研究中发现,在这些细胞系中,Akt

是磷酸化的,而吉非替尼可以有效的抑制 Akt 磷酸化,从而引发凋亡和抗肿瘤作用。因此推断出吉非替尼通过抑制 Her-2/neu 激活的 PI3K/Akt 途径而达到抗肿瘤作用,吉非替尼和曲妥单抗可能会成为 Her-2/neu 高表达的胃癌肝转移患者化疗中的另一种选择^[27]。

4.3.2 西妥昔单抗(Cetuximab, C225) 商品名为爱必妥,是第一个获准上市的特异性针对表皮生长因子受体(EGFR)的重组人鼠嵌合型 IgG1 单克隆抗体,可竞争性抑制与 EGFR 结合的各种同源或异源二聚体,从而阻断下游信号传导通路,促进细胞凋亡。DIPA PATEL 等检测西妥昔单抗对同时表达 EGFR 与 Her-2/neu 人胃癌细胞株的抑制作用。结果显示,在 NCI-N87 细胞株中,西妥昔单抗可以直接抑制 EGFR-EGFR 同源二聚体,以及 EGFR-Her-2/neu 异源二聚体,但对 Her-2/neu-Her-2/neu 同源二聚体无抑制作用。西妥昔单抗还可以抑制在 CAL27, NCI-H226 和 NCI-N87 细胞株中,EGFR 介导的 EGFR 和 Her-2/neu 磷酸化水平,其下游的 AKT, MAPK 及 STAT-3 在以上细胞株中也同样被抑制。结果显示西妥昔单抗可能在肿瘤高表达 EGFR 与 Her-2/neu 的细胞株中有治疗价值^[27]。在一项西妥昔单抗联合 FOLFIRI 的 II 期临床试验表明,在入组的 38 例不能手术的晚期为或胃食管连接处(GEJ)腺癌患者,对 34 例进行了疗效评价,结果表明,完全缓解率 CR 为 11.8%,部分缓解率 PR 为 32.4%,有效应答率为 44.1%,TTP 为 8 个月。安全性方面,中性粒细胞减少为最严重不良反应,还有痤疮样皮疹,3/4 级发生率为 21.1%。综合其疗效性及毒副作用认为,西妥昔单抗联合 FOLFIRI 对于晚期胃癌或 GEJ 腺癌一线治疗,疗效确切,毒副作用属可接受范围,但该试验未进行 Her-2/neu 的检测^[28]。

5 前景与展望

Her-2/neu 作为肿瘤细胞的原癌基因,由于其蛋白表达在多种人类肿瘤中都存在一定的阳性率,已不在为乳癌所特有的肿瘤标志物。有研究表明 Her-2/neu 蛋白在血清中阳性率与其在组织中表达具有一致性,同时其与肿瘤的转移及预后存在一定相关性,使其有望成为一种判断肿瘤预后的标志物^[29]。对于 Her-2/neu 的研究,除了对其抑制剂研究外,其分子水平,肿瘤细胞免疫,也都开始相关的尝试,并取得一定的成果。同时 Her-2/neu 并非独立存在,其与其它因子存在一定的协同及抑制作用。协同作用的有:COX-2, P53, Topoisomerase IIa 等。Her-2/neu 与环氧化酶 COX-2 共表达于多种肿瘤中,而 COX-2 在促进肿瘤发生发展中起到重要作用,它可以参与前癌基因的活化,促进肿瘤血管生成,抑制机体的免疫反应,刺激细胞的增值,抑制细胞凋亡,促进肿瘤的浸润和转移。很多文献分析胃癌组织标本中 Her-2/neu 与 COX-2 存在一定相关性。有研究发现,抑制 Her-2/neu 分子的表达,可以影响 COX-2 高表达的细胞株 SGC-7901 的生长及侵袭^[30]。但其调控机制尚未完全阐明,因果关系也未完全明了。所以,进一步明确 COX-2 与 Her-2/neu 之间的调控关系对于胃癌治疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] E. Van Cutsem, Y. Kang, H. Chung, et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor re-

- ceptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC) [J]. Journal of Clinical Oncology (Meeting Abstracts), 2009, 27: LBA4509.
- [2] Singleton TP, Strickler JG. Clinical and pathologic significance of the C-erbB-2 (Her-2/neu) oncogene [J]. Pathol Annu, 1992, 27: 165 - 190.
 - [3] Shih C, Padhy LC, Murray M, et al. Transforming genes of carcinomas and neuroblastomas as introduced into mouse fibroblasts [J]. Nature, 1981, 290: 261 - 4.
 - [4] Semba K, Kamata N, Toyoshima K, et al. A V-erbB-related protooncogene, c-erbB-2, is distinct from the c-erbB-1/epidermal growth factor-receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma [J]. Proc Natl Acad USA, 1985, 82: 6497 - 501.
 - [5] Coussens L, Yang-Feng TL, Liao Tc, et al. Tyrosine Kinase receptor with extensive homology to EGF receptor share chromosomal location with neu oncogene [J]. Science, 1985, 230: 1132 - 9.
 - [6] Schechter AI, Hung M-C, Vaidyanathan L, et al. The neu gene: an erbB-homologous gene distinct from and unlinked to the gene encoding the EGF receptor [J]. Science, 1985, 229: 976 - 8.
 - [7] A. Marx, L. Tharun, J. Muth, et al. HER-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer [J]. Human Pathology, 2009, 40 (6): 769 - 77.
 - [8] M. Kim, E. Jung, H. Lee, et al. Evaluation of HER-2 gene status in gastric carcinoma using immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization, and real-time quantitative polymerase chain reaction [J]. Human Pathology, 2009, 38 (9): 1386 - 93.
 - [9] Fernando K Cirne-Lima, Aline de Souza Rosa, Jane M U Kulczynski, et al. Immunohistochemical expression of HER-2/NEU-CERBB-2 in patients with adenocarcinoma of the stomach [J]. Rev. Col. Bras. Cir. 2009, 36 (2): 131 - 4.
 - [10] Dong Il Park, Jung Won Yun, Jung Ho Park, et al. HER-2/neu Amplification Is an Independent Prognostic Factor in Gastric Cancer [J]. Dig Dis Sci, 2006, (51): 1371 - 9.
 - [11] Junichi Matsubara, Yasuhide Yamada, Yoshinori Hirashima et al. Impact of Insulin-Like Growth Factor Type 1 Receptor, Epidermal Growth Factor Receptor, and HER2 Expression Outcomes of Patients with Gastric Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14 (10): 3029 - 2.
 - [12] Kwang-Kyu Kim, Jung Joon Lee, Young Yan, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 activates AKT and ERK-1/2 via the transactivation of ErbB2 in human breast and gastric cancer cells. Carcinogenesis, 2008, (4): 704 - 2.
 - [13] S Di Palma, N Collins, C Faulkes, et al. Chromogenic in situ hybridization (CISH) should be an accepted method in the routine diagnostic evaluation of HER2 status in breast cancer [J]. J Clin Pathol, 2007, (60): 1067 - 8.
 - [14] H Yokoyama, Y Ikehara, Y Kodera, et al. Molecular basis for sensitivity and acquired resistance to gefitinib in HER2-overexpressing human gastric cancer cell lines derived from liver metastasis [J]. British Journal of Cancer, 2006, 95 (11): 1504 - 13.
 - [15] Kazuya Kuraoka, Shunji Matsumura, Yoichi Hamai, et al. A single nucleotide polymorphism in the transmembrane domain coding region of HER-2 is associated with development and malignant phenotype of gastric cancer [J]. Int. J. Cancer, 2003, 107 (4): 593 - 6.
 - [16] Karianne E. Longva, Nina Marie Pedersen, Camilla Hasle, et al. Herceptin-induced inhibition of ErbB2 signaling involves reduced phosphorylation of Akt but not endocytic down-regulation of ErbB2 [J]. Int. J. Cancer, 2005, 116 (3): 359 - 67.
 - [17] Ben Ho Park, Nancy E. Davidson et al. PI3 Kinase Activation and Response to Trastuzumab Therapy: What's new with Herceptin Resistance? [J]. Cancer Cell, 2009, 12 (4): 297 - 9.
 - [18] 隋文君, 李红智, 郑 易, 等. Herceptin 下调 HER2 表达后对 PI3K/Akt 通路蛋白表达的影响 [J]. 温州医学院学报, 2008, 38 (3): 200 - 2.
 - [19] Koji Kono, Akihiro Takahashi, Fumiko Ichihara, et al. Impaired Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity Mediated by Herceptin in Patients with Gastric Cancer [J]. Cancer Research, 2002, 62: 5813 - 7.
 - [20] Thomas M. Suter, Marion Procter, Dirk J. van Veldhuisen et al. Trastuzumab-Associated Cardiac Adverse Effects in the Herceptin Adjuvant Trial [J]. J Clin Oncol 2007, 25 (25): 3859 - 65.
 - [21] Matsui Y, Inomata M, Tojigamori M, et al. Suppression of tumor growth in human gastric cancer with HER2 overexpression by an anti-HER2 antibody in a murine model [J]. Int J Oncol, 2005, 27 (3): 681 - 5.
 - [22] Charles E. Geyer, John Forster, Deborah Lindquist, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER-2 positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 355 (26): 2733 - 43.
 - [23] Labonte MJ, Manegold PC, Wilson PM, et al. The dual EGFR/HER-2 tyrosine kinase inhibitor lapatinib sensitizes colon and gastric cancer cells to the irinotecan active metabolite SN-38 [J]. Int J Cancer. 2009, 125 (12): 2957 - 69.
 - [24] M. J. Labonte, P. M. Wilson, W. Fazzone, et al. Evaluation of the dual tyrosine kinase inhibitor lapatinib in combination with 5-fluorouracil and SN-38 in colon and gastric cell line models [J]. Journal of Clinical Oncology (Meeting Abstracts), 2008, 26: 14643.
 - [25] Iqbal S, Goldman B, Lenz HJ, et al. S0413: a phase II study of GW572016 (lapatinib) as first line therapy in patients (pts) with advanced or metastatic gastric cancer [J]. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2007, 25: 4621.
 - [26] Yokoyama H, Ikehara Y, Kodera Y, et al. Molecular basis for sensitivity and acquired resistance to gefitinib in HER2-overexpressing human gastric cancer cell lines derived from liver metastasis [J]. Br J Cancer, 2006, 95 (11): 1504 - 13.
 - [27] Dipa Patel, Rajiv Bassi, Andrea Hooper, et al. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab inhibits EGFR/HER-2 heterodimerization and activation [J]. International Journal of Oncology, 2009, 34 (1): 25 - 32.
 - [28] Pinto C, Di Fabio F, Siena S, et al. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study) [J]. Ann Oncol 2007, 18 (3): 510 - 7.
 - [29] Koji Kono, Hiroshi Naganuma, Takayoshi Sekikawa et al. Serum Level of HER-2/neu in Patients with Gastric Cancer; Correlation with HER-2/neu Overexpression in Gastric Carcinoma Tissue [J]. Tumor Biol 2000, 21 (3): 139 - 44.
 - [30] 鲍 炜, 付海京, 贾林涛, 等. HER2 基因沉默抑制人胃癌细胞 SGC-7901 的生长和侵袭 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志. 2007, 14 (4): 328 - 2.

(收稿日期: 2009 - 10 - 15)