

人表皮生长因子受体 2 阳性晚期胃癌分子靶向治疗的中国专家共识

中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会 中国抗癌协会胃癌专业委员会
中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会

【主题词】 胃肿瘤； 人表皮生长因子受体 2； 靶向治疗； 曲妥珠单抗； 专家共识

【Subject words】 Stomach neoplasms； Human epidermal growth factor receptor-2； Targeted therapy； Trastuzumab；

Expert consensus

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤。2004—2008 年，我国胃癌的年龄标化发病率无显著变化，但因人口结构老龄化加剧，胃癌的实际发病率稳中趋升，每年新发病例数仍位居世界前列^[1,4]。晚期胃癌患者预后不佳，胃癌死亡率列我国恶性肿瘤相关死亡第 3 位，总体 5 年生存率为 30% ~ 57.1%^[5]。目前，我国胃癌早期筛查机制尚不完善，早期胃癌诊断率徘徊在 10% 左右，远低于韩国和日本^[6-7]。手术切除是根治胃癌的唯一手段，而对诊断时即为无法切除的进展期或转移性胃癌，以及术后复发患者，即使采用细胞毒药物联合方案化疗，中位生存时间也仅延长至 11 个月左右^[8]。分子靶向治疗的兴起为晚期胃癌治疗提供了新的选择。随机对照临床研究已证实，抗人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 单克隆抗体曲妥珠单抗联合化疗在 HER-2 过表达晚期胃癌中的疗效显著优于单纯化疗^[9]。基于这一重要进展，提出此项共识，主要阐述 HER-2 阳性晚期胃癌接受曲妥珠单抗治疗的相关问题，包括 HER-2 检测、曲妥珠单抗治疗流程及相关注意事项、不良反应等。

一、HER-2 在胃癌中的表达及其临床意义

HER-2/erbB-2 属 HER/erbB 家族，同家族成员还包括 EGFR/erbB-1、HER-3/erbB-3 及 HER-4/erbB-4，基因定位于染色体 17q21.1，编码相对分子质量为 185 000 的 I 型跨膜生长因子受体酪氨酸激酶^[10]。在 HER/erbB 家族受体活化过程中，其胞外段与配体结合后，诱导受体二聚体形成，激活胞内酪氨酸激酶，活化以 Ras/Raf/MEK/Erk 及 PI3K/Akt 为主的下游信号通路，参与细胞增殖、凋亡调控等生物学功能。HER-2 胞外段的空间位置，在静息状态下即表现为类似配体结合后的活化状态，使其成为主要二聚体分子^[11]，且缺乏高亲和力的天然配体。肿瘤中过表达 HER-2 可与自身，或在配体缺失的情况下与家族其他成员，形成二聚体或异二聚体，导致肿瘤细胞内信号通路异常活化^[12]。

免疫组织化学染色 (Immunohistochemistry, IHC) 和原位杂交技术 (in situ hybridization, ISH) 均可用于 HER-2 表达状态的检测。在乳腺癌中，通过 IHC 联合荧光原位杂交技术 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 已形成较为成熟的检测流程及评价标准。检测胃癌 HER-2 表达的相关研究，开始多沿袭乳腺癌的评价体系，但由于无统一标准，不同研究报告中，HER-2 过表达或阳性扩增率差异较大。荟萃分析结果显示，近期文献报道的 HER-2 阳性率的范围为 11.9% ~ 23.7%^[13]。基于胃癌与乳腺癌间的生物学差异、胃癌的高度异质性以及 HER-2 蛋白在胃癌细胞底侧膜和侧膜染色的特征，Hofmann 等^[14]改良制定出了针对胃癌的新评分标准。依据该标准，Bang 等^[9]检测了 3803 例胃癌患者，HER-2 阳性 (IHC +++ 或 FISH 阳性) 率为 22.1%。HER-2 在肠型胃癌及食管胃结合部癌中表达水平较高。武鸿美等^[15]回顾性分析了 860 例胃癌标本，HER-2 IHC ++ 者仅占 9.0%。龙晓雨等^[16]使用 IHC、FISH 及双色银染原位杂交 (dual chromogen visualization with silver in situ hybridization, DSISH) 方法，回顾性分析 80 例胃癌标本的 HER-2 状态，HER-2 DSISH 扩增阳性率为 18.75% (15/80)。

HER-2 在胃癌组织中表达的研究已历 20 余年，由于不同研究使用的评价标准各不相同，HER-2 在胃癌预后判断中的价值尚无一致结论。数项采用 Hofmann 评分标准的回顾性研究结果均显示，HER-2 过表达与胃癌患者预后无明显相关性^[17-19]。亚组分析显示，HER-2 过表达对肠型胃癌或分期较晚 (III/IV 期) 者的无复发生存时间或总生存时间具有提示作用^[17-19]。同时，两项分别纳入 42 项研究 (12 749 例) 和 49 项研究 (11 337 例) 的系统回顾分析结果提示，HER-2 过表达状态可能与胃癌患者的不良预后有关^[20-21]。因此，HER-2 过表达作为胃癌预后判断标志物的价值，尚需在统一评价标准的前提下，开展大样本研究加以明确。

二、抗 HER-2 治疗的临床研究及证据

目前，以 HER-2 为靶点的分子靶向药物主要包括抗 HER-2 单克隆抗体 (曲妥珠单抗、帕妥珠单抗)、小分子酪氨酸激酶抑制剂 (拉帕替尼) 以及药物偶联抗 HER-2 单克隆抗体 (曲妥珠单抗-DM1)，其中以曲妥珠单抗的临床证据最为

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.04.017

通信作者: 张俊, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科 200025, Email: jun_zj@yahoo.com

充分^[22]。

1. 曲妥珠单抗:在几项小样本 II 期临床研究中,曲妥珠单抗分别联合顺铂、顺铂加多西他赛、顺铂加氟尿嘧啶(5-Fu)一线治疗 HER-2 过表达转移性胃癌患者客观有效率为 32% ~ 80%,曲妥珠单抗的用法均为每 3 周重复(起始剂量为 8 mg/kg,维持剂量为 6 mg/kg)^[23-25]。2010 年 8 月,曲妥珠单抗一线治疗无法切除的局部晚期、复发和(或)转移性 HER-2 阳性胃癌或胃食管结合部癌患者的国际多中心随机对照 III 期临床研究(ToGA 研究)结果正式发表^[9]。该研究基于 3803 例胃癌标本,从中筛选出 594 例 HER-2 阳性胃或胃食管结合部癌患者,随机接受曲妥珠单抗联合标准化疗或单纯标准化疗。其中曲妥珠单抗的起始剂量为 8 mg/kg,维持剂量为 6 mg/kg,每 3 周重复;标准化疗方案:顺铂(80 mg/m²,静脉滴注,第 1 天)加 5-Fu(800 mg/m²,静脉滴注,第 1~5 天)或卡培他滨(1000 mg/m²,口服,2 次/d,第 1~14 天),每 3 周重复,最多 6 个周期。该研究结果证实,曲妥珠单抗联合标准化疗方案,能显著提高 HER-2 过表达胃癌患者的治疗反应率(47% 和 35%,*P* = 0.0017),延长总生存时间(13.8 个月和 11.1 个月,*P* = 0.0046;*HR* = 0.74,95% *CI* 为 0.60 ~ 0.91)和无进展生存时间(6.7 个月和 5.5 个月,*P* = 0.0002;*HR* = 0.71,95% *CI* 为 0.59 ~ 0.85)。亚组分析结果显示,在 HER-2 高表达(IHC ++ 且 FISH 阳性或 IHC +++)组,曲妥珠单抗联合化疗组的中位生存时间为 16.0 个月,单纯化疗组则为 11.8 个月,两组相比 *HR* = 0.65(95% *CI* 为 0.51 ~ 0.83)。生活质量评估结果显示,患者对曲妥珠单抗治疗有良好依从性。曲妥珠单抗联合化疗组与单纯化疗组总体生活质量评分在接受药物治疗后均有所提高,并在前 13 周化疗过程中保持稳定,且功能评分(认知功能、情绪状态、躯体功能和角色功能等)在治疗期间均保持稳定。胃癌疾病特异性症状评分包括吞咽困难、反流和纳差等,两组在首次治疗后均获改善,疼痛评分及镇痛药物应用方面无差异^[26]。

在中国,一项评价曲妥珠单抗联合奥沙利铂或卡培他滨一线治疗无法手术的局部进展期或复发转移性 HER-2 阳性胃癌的 II 期临床研究(MO25578)正在进行。51 例患者的入组工作已全部完成,将在 2013 年公布结果。

基于 ToGA 研究及其他 II 期临床试验结果,2010 年 2 月,欧盟药品管理局批准曲妥珠单抗用于联合氟尿嘧啶类(5-Fu 或卡培他滨)加顺铂一线治疗 HER-2 阳性转移性胃或胃食

管结合部癌。该适应证相继于 2010 年 10 月和 2011 年 3 月在美国和日本获批。中国共有 15 个临床研究中心参与了 ToGA 临床研究,筛选入组了 85 例患者,其中试验组 36 例,对照组 49 例。治疗结果与研究总体人群报告基本一致。目前,曲妥珠单抗用于类似适应证的申请已递交至中国国家食品药品监督管理局。

2011 年,卫生部公布的《胃癌临床诊疗规范》推荐,HER-2 阳性胃癌患者可考虑在化疗的基础上,联合使用分子靶向治疗药物曲妥珠单抗。

2. 拉帕替尼:拉帕替尼是一种受体酪氨酸激酶抑制剂,抑制 EGFR/erbB-1 和 HER-2 的表达。一项 II 期临床研究评价了拉帕替尼单药一线治疗 44 例晚期胃癌的疗效,5 例获部分缓解,10 例为疾病稳定,中位治疗失败时间为 1.9 个月,中位生存时间为 4.8 个月^[27]。另一项 II 期临床研究评价了拉帕替尼联合卡培他滨一线治疗 67 例晚期胃癌的疗效,客观缓解率为 22.4%,中位无进展生存时间为 5 个月^[28]。目前有 2 项拉帕替尼用于 HER-2 阳性晚期胃癌一线和二线治疗的 III 期临床研究正在进行中。

三、胃癌组织 HER-2 表达状态评价

对拟接受曲妥珠单抗治疗的胃癌患者,治疗前必须检测肿瘤 HER-2 表达状态。胃癌组织 HER-2 检测及判定,应在具备标准 HER-2 检测条件,并具有良好内、外部质量控制的病理实验室,由具备资质的实验室技术人员及病理医师进行。胃癌组织 HER-2 检测步骤、评价标准、病理报告及相关注意事项参照《胃癌 HER2 检测指南》进行^[29]。

(一) 胃癌组织 HER-2 表达检测方法

HER-2 检测方法主要有 IHC 和 ISH,后者包括 FISH 和 DSISH。相关检测需选用由中国国家食品药品监督管理局批准的试剂盒。

(二) 胃癌组织 HER-2 表达状态评价

1. IHC 及结果判断:胃癌细胞存在较高的异质性,其 HER-2 表达多见于底侧膜或侧膜,呈“U”型特征性表达,与乳腺癌不同,因此乳腺癌 HER-2 评分标准不适用于胃癌。经调整的胃癌组织 HER-2 IHC 检测结果判读标准见表 1。

2. ISH 及结果判读:当 HER-2 IHC 检测结果为 ++ 时,需行 ISH 检测明确 HER-2 基因扩增情况,以辅助判断肿瘤 HER-2 状态。通过混合探针杂交 HER-2 基因和 17 号染色体着丝粒(CEP17),FISH 使用 100 倍物镜、DSISH 使用 40 ~ 60

表 1 胃癌组织 HER-2 免疫组织化学检测结果判读和评分标准

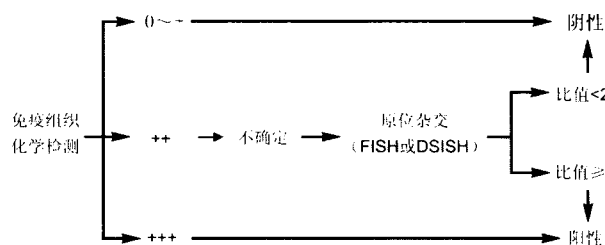
标本类型		评分	HER-2 状态
手术标本	活检标本*		
无反应或 <10% 肿瘤细胞膜染色	任何肿瘤细胞无染色	0	阴性
≥10% 肿瘤细胞微弱或隐约可见膜染色; 仅部分细胞膜染色	肿瘤细胞团微弱或隐约可见膜染色	+	阴性
≥10% 肿瘤细胞弱至中度的基底侧膜、侧膜或完全性膜染色	肿瘤细胞团有弱到中度的基底侧膜、侧膜或完全性膜染色(至少有 5 个成簇的肿瘤细胞着色)	++	不确定
≥10% 肿瘤细胞基底侧膜、侧膜或完全性膜强染色	肿瘤细胞的基底侧膜、侧膜或完全性膜强染色(至少有 5 个成簇的肿瘤细胞着色)	+++	阳性

注:HER-2:人表皮生长因子受体 2;*不考虑着色肿瘤细胞百分比

倍物镜观察,选择扩增程度最高的区域,连续计数至少 20 个肿瘤细胞核内 HER-2 和 CEP17 信号数,通过其比值判断 HER-2 基因扩增情况。HER-2 信号总数/CEP17 信号总数 < 1.8 为阴性;在 1.8~2.2 之间时,再计数 20 个细胞或由另一位医师计数, < 2.0 为阴性, ≥ 2.0 为阳性; > 2.2 为阳性。

(三) 胃癌组织 HER-2 检测流程

目前,胃癌组织 HER-2 检测流程应参考《胃癌 HER2 检测指南》^[29] 的推荐。检测方法应首选 IHC,当 IHC 结果为 ++ 时,则进行 ISH 检测;IHC 结果为 0 或 +++ 时均不需要再行 ISH 检测;对 IHC 结果为 + 的患者,部分专家建议也应行 ISH 检测,特别是肠型胃癌和胃食管结合部癌(图 1)。



注: FISH: 荧光原位杂交技术; DSISH: 双色银染原位杂交

图 1 胃癌组织 HER-2 检测流程

(四) 其他需要注意的问题

1. 建议在所有晚期胃癌患者中开展 HER-2 的 IHC 检测。

2. 对胃镜活检标本,应避免变性坏死部位。多点活检有助于提高检测的准确性,数量不必只限于 6~8 块。

3. 就目前文献报告的数据而言,中国胃癌患者 HER-2 阳性表达率不高。基因表达受转录因子、甲基化、基因突变、翻译及翻译后修饰等多种因素影响,阳性结果的判断还涉及检测方法、检测标本、结果判断标准等多种因素。采用 IHC 技术检测 HER-2 蛋白表达,受标本保存、蛋白变性、抗原修复、读片者判断等因素影响,一定程度地影响了检出率。ISH 作为一种基因检测手段,无论 HER-2 最后是否以蛋白形式表达,均可被检测。从这个角度来讲,ISH 检测似能补充更有价值的信息,但相对较高的检测费用影响了常规应用。就诊断标准而言,HER-2 阳性的判断在胃癌中界定的范围与乳腺癌不同^[14,29,30]。目前可知的信息是,HER-2 表达率越高,从曲妥珠单抗治疗的获益越明显。

从目前已有的数据可知,HER-2 在肠型胃癌及胃食管结合部癌中表达水平较高。故对肠型胃癌和胃食管结合部癌,尤应重视 HER-2 检测,对其中的 IHC + 者,结合患者的疾病特征,可考虑行 ISH 检测。IHC + 且 ISH 阳性患者与抗 HER-2 治疗疗效的关系,值得进一步探索。

4. 胃腔中的胃酸或消化酶等可能降解膜蛋白,影响 HER-2 检测结果的准确判断。建议胃癌手术标本在离体后应尽早使用 4% 中性缓冲甲醛液固定,以确保 HER-2 检测结果的可靠性。现有初步研究结果表明,胃癌原发灶、转移淋巴结、远处转移灶三者 HER-2 表达状态基本一致^[31,32]。必

要时,可通过检测转移淋巴结、转移灶准确判断 HER-2 的表达情况。

四、曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性晚期胃癌的中国专家建议

(一) 曲妥珠单抗的禁忌

1. 禁忌:禁用于已知对曲妥珠单抗过敏或者对任何该药物其他组分过敏的患者。

2. 不推荐使用:随机对照临床研究结果已显示,曲妥珠单抗可不同程度增加患者心脏相关不良事件的发生率,其风险在联合蒽环类药物时尤为明显,主要表现为心功能不全和充血性心力衰竭。ToGA 研究中,心脏相关不良事件在两组间未见明显差异(6%和6%),但与单纯化疗组相比,联合使用曲妥珠单抗增加了心功能不全[左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)较治疗前绝对值下降 $\geq 10\%$ 且 LVEF < 50%]的发生率(5%和1%)。因此,合并以下心血管疾病的患者不推荐使用曲妥珠单抗:有充血性心力衰竭病史、治疗前 LVEF < 50%、透壁性心肌梗死病史、需要药物治疗的心绞痛、有临床意义的瓣膜疾病、高危未控制的心律失常、未控制的高血压(收缩压 > 180 mm Hg 或舒张压 > 110 mm Hg)。

3. 慎用:曲妥珠单抗使用过程中,因输注反应或曲妥珠单抗相关肺毒性,可导致患者发生呼吸困难。对存在严重肺部原发疾病或肿瘤广泛侵犯而导致静息时呼吸困难者,在曲妥珠单抗使用前须充分评估患者的获益与风险。

(二) 曲妥珠单抗给药前的筛查和准备

无法切除的进展期、转移或复发胃癌患者,在拟行曲妥珠单抗联合顺铂加氟尿嘧啶类标准化疗方案前,须对患者进行筛查及全面评估,以确保患者可耐受化疗和曲妥珠单抗治疗,并可能从治疗中获益。筛查的主要内容包括病史、全身状况、基线肿瘤状态、心功能及 HER-2 表达状态(图 2)。

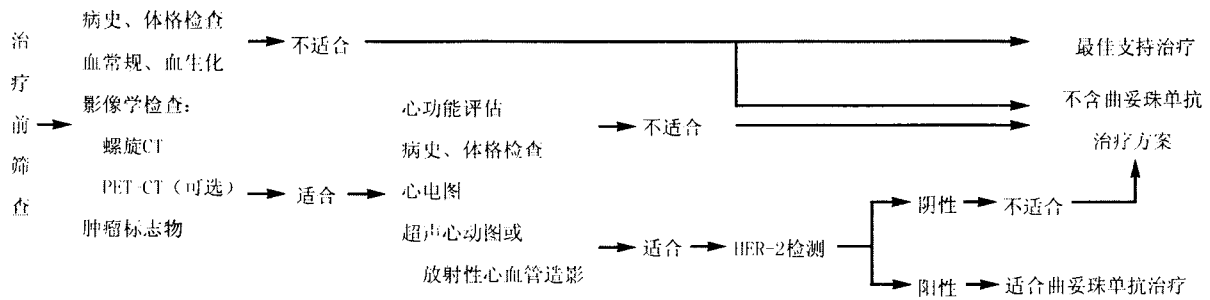
(三) 曲妥珠单抗治疗胃癌的用药方法与流程

1. 用药方法:曲妥珠单抗应联合顺铂加氟尿嘧啶类标准化疗方案治疗无法切除的进展期、转移或复发胃癌,曲妥珠单抗负荷剂量为 8 mg/kg(静脉滴注,90 min),维持剂量为 6 mg/kg(静脉滴注,30~90 min),每 3 周重复。

2. 治疗流程:每周期用药开始前需常规进行病史、体格检查、血常规及血生化评估。每 3 个月行超声心动图或放射性心血管造影检测,以 LVEF 为心功能评估主要指标。当 LVEF 较治疗前绝对值下降 $\geq 16\%$ 或低于正常范围且较治疗前绝对值下降 $\geq 10\%$ 时,应推迟曲妥珠单抗治疗 4 周,并每 4 周复查 LVEF。若在推迟治疗 4~8 周内 LVEF 恢复至正常范围,或较治疗前绝对值下降 $\leq 15\%$ 时,可重新开始曲妥珠单抗治疗。当累计推迟超过 8 周或中断治疗 3 次以上时,应终止曲妥珠单抗治疗。

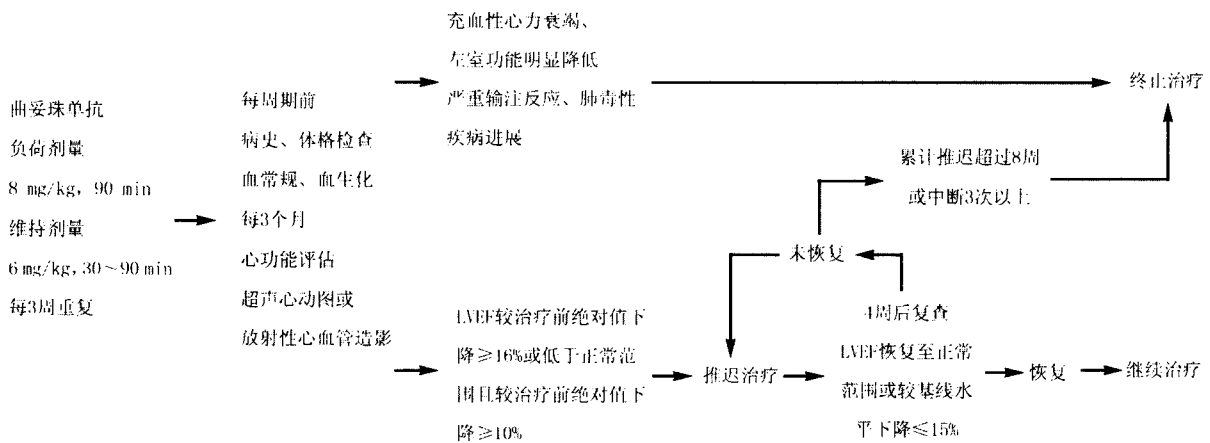
患者在治疗过程中任何时间发生下列情况,应终止曲妥珠单抗治疗:充血性心力衰竭、左室功能明显降低、严重输注反应、肺毒性及疾病进展(图 3)。

3. 治疗中断或延迟的处理:当治疗过程中出现曲妥珠



注：HER-2：人表皮生长因子受体 2

图 2 胃癌患者拟行曲妥珠单抗治疗前的筛查流程



注：LVEF：左室射血分数

图 3 曲妥珠单抗治疗胃癌建议流程

单抗治疗延迟或中断时，若未超过计划治疗时间 1 周，可直接使用维持剂量（6 mg/kg），无需等到下一治疗周期开始，后续治疗不受影响。若超过 1 周，应重新导入负荷剂量（8 mg/kg），后续治疗给予维持剂量（6 mg/kg）。

（四）曲妥珠单抗相关主要不良反应及其处理

1. 心脏毒性：曲妥珠单抗治疗过程中需密切监测心功能变化，治疗前、治疗过程中每 3 个月及治疗结束时评估 LVEF 水平。当发生导致治疗中断的心功能不全时，应每 4 周检测 LVEF 直至治疗重新开始或终止。当发生症状性心功能不全或充血性心力衰竭时，除中断曲妥珠单抗治疗外，还应对患者进行相应的抗心力衰竭治疗以改善心功能。治疗结束后 2 年内，应至少每 6 个月进行心功能评估。如果 LVEF 较治疗前绝对值下降 $\geq 16\%$ 或 LVEF 低于该检测中心正常范围并且较治疗前绝对值下降 $\geq 10\%$ ，需中断曲妥珠单抗治疗。如果 LVEF 持续下降超过 8 周，或因 LVEF 降低而中断曲妥珠单抗治疗 3 次以上，需终止曲妥珠单抗治疗。

2. 输注反应：曲妥珠单抗输注反应可表现为发热、寒战，偶尔会有恶心、呕吐、疼痛（某些病例在肿瘤部位）、头疼、晕眩、呼吸困难、低血压、皮疹和衰弱等。当发生轻至中度输注反应时，应降低输注速率；当发生呼吸困难或临床明显低血压时，应中断输注，并予以对症处理，包括肾上腺素、皮质类固醇激素、苯海拉明、支气管扩张剂和氧气的使用；当发生

严重和危及生命的输注反应时，包括严重过敏反应、血管性水肿、间质性肺炎或急性呼吸窘迫综合征，应立即中断输注，予以对症处理，并永久终止曲妥珠单抗的使用。

3. 肺毒性：曲妥珠单抗相关肺部症状以呼吸困难最为常见，部分可为输注反应症状的一部分。曲妥珠单抗相关肺毒性包括间质性肺疾病、急性呼吸窘迫综合征、肺炎、非感染性肺炎、胸腔积液、呼吸窘迫、急性肺水肿和肺功能不全等。可导致肺部症状的输注反应包括支气管痉挛、低氧血症、呼吸困难、肺浸润、胸腔积液、非心源性肺水肿和急性呼吸窘迫综合征。

当治疗过程中出现肺毒性时，建议终止曲妥珠单抗治疗。对于具有原发性肺部疾病或肿瘤广泛肺转移在静息期即存在呼吸困难的患者，应全面评估患者接受曲妥珠单抗治疗的获益及风险。

（五）晚期胃癌的二线治疗

部分临床研究结果已显示，晚期胃癌患者能从二线治疗中获益^[33]。AIO 研究比较了伊立替康（初始剂量 250 mg/m²，维持剂量 350 mg/m²，每 3 周重复）与最佳支持治疗在一线治疗进展后的晚期胃癌患者中的疗效，共入组 40 例患者，随机接受伊立替康（21 例）或最佳支持治疗（19 例）。结果显示，伊立替康能延长患者总生存时间（4.0 个月和 2.4 个月）^[34]。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

鉴于在一线治疗中的证据及晚期胃癌二线治疗的获益,美国国立综合癌症网(NCCN)胃癌指南也推荐曲妥珠单抗联合化疗用于胃癌的二线治疗。目前,可尝试将曲妥珠单抗用于HER-2 过表达且既往未接受过抗HER-2 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,中国晚期胃癌患者的预后极差,曲妥珠单抗 ToGA 研究的成功,让我们看到了晚期胃癌个体化治疗的希望。明确胃癌分子分型,有望为患者制定更加个体化的治疗策略,改善胃癌患者的预后。

(沈琳 张俊 整理)

专家组成员 沈琳(北京肿瘤医院消化肿瘤内科)、秦叔逵(解放军第八一医院肿瘤内科)、季加孚(北京肿瘤医院胃肠外科)、徐建明(解放军第三〇七医院消化肿瘤内科)、徐瑞华(中山大学肿瘤医院肿瘤内科)、张俊(上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科)、步宏(四川大学华西医院病理科)、刘艳辉(广东省人民医院病理科)

参 考 文 献

- [1] Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol*, 2009, 472:467-477.
- [2] Zhao P, Dai M, Chen W, et al. Cancer trends in China. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40:281-285.
- [3] 张思维,陈万青,雷正龙,等. 中国肿瘤登记处 2004 年恶性肿瘤发病资料分析. *中国肿瘤*, 2008, 17:909-912.
- [4] 郑荣寿,张思维,吴良有,等. 中国肿瘤登记地区 2008 年恶性肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤*, 2012, 21:1-12.
- [5] Li ZX, Kaminishi M. A comparison of gastric cancer between Japan and China. *Gastric Cancer*, 2009, 12:52-53.
- [6] Wu AW, Ji JF, Yang H, et al. Long-term outcome of a large series of gastric cancer patients in China. *Chin J Cancer Res*, 2010, 22:167-175.
- [7] 王喜,吴春晓,郑莹,等. 上海市区胃癌发病的时间趋势和特点分析. *中华流行病学杂志*, 2007, 28:875-880.
- [8] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*, 2008, 358:36-46.
- [9] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. 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.
- [10] Roskoski R Jr. The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 319:1-11.
- [11] Landgraf R. HER2 therapy. HER2 (ERBB2): functional diversity from structurally conserved building blocks. *Breast Cancer Res*, 2007, 9:202.
- [12] Korkaya H, Paulson A, Iovino F, et al. HER2 regulates the mammary stem/progenitor cell population driving tumorigenesis and invasion. *Oncogene*, 2008, 27:6120-6130.
- [13] 周尘飞,张俊,朱正纲. 靶向抑制 Her2 在胃癌治疗中的应用. *世界华人消化杂志*, 2010, 18:3648-3655.
- [14] Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*, 2008, 52:797-805.
- [15] 武鸿美,刘艳辉,林锋,等. 中国胃癌患者 HER2 蛋白表达与临床病理学参数及预后的关系. *中华病理学杂志*, 2011, 40:296-299.
- [16] 龙晓雨,步宏,魏兵,等. 双色银染原位杂交与荧光原位杂交检测胃癌患者 HER2 基因状态. *中华病理学杂志*, 2011, 40:300-303.
- [17] Yan B, Yau EX, Bte Omar SS, et al. A study of HER2 gene amplification and protein expression in gastric cancer. *J Clin Pathol*, 2010, 63:839-842.
- [18] Kim KC, Koh YW, Chang HM, et al. 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.
- [19] Kunz PL, Mojtahed A, Fisher GA, et al. HER2 expression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in a US population: clinicopathologic analysis with proposed approach to HER2 assessment. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2012, 20:13-24.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Lordick F. Trastuzumab: a new treatment option for HER2-positive metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer. *Future Oncol*, 2011, 7:187-199.
- [23] Egamberdiev DM, Djuraev MD, Tuydjanova K, et al. Our experience in the use of trastuzumab in patients with advanced stomach cancer. *ESMO*, 2010; abstr 2783.
- [24] Grávalos C, Gómez-Martin C, Rivera F, et al. Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clin Transl Oncol*, 2011, 13:179-184.
- [25] Grávalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol*, 2008, 19:1523-1529.
- [26] Satoh T, Leon J, Lopez R, et al. Quality of life results from a phase III trial of trastuzumab plus chemotherapy in first-line HER2-positive advanced gastric and GE junction cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium*, 2010; abstr 7.
- [27] Iqbal S, Goldman B, Fenoglio-Preiser CM, et al. 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.
- [28] Pishvaian M, Sakaeva D, Hsieh RK, et al. A global, multicenter phase II trial of lapatinib plus capecitabine in gastric cancer. *J Clin Oncol*, 2011, 29; abstr 88.
- [29] 《胃癌 HER2 检测指南》编写组. 胃癌 HER2 检测指南. *中华病理学杂志*, 2011, 40:553-557.
- [30] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2007, 25:118-145.
- [31] Fassan M, Ludwig K, Pizzi M, et al. Human epithelial growth factor receptor 2 (HER2) status in primary and metastatic esophagogastric junction adenocarcinomas. *Hum Pathol*, 2012, 43:1206-1212.
- [32] Bozzetti C, Negri FV, Lagrasta CA, et al. Comparison of HER2 status in primary and paired metastatic sites of gastric carcinoma. *Br J Cancer*, 2011, 104:1372-1376.
- [33] Takiuchi H. Second-line chemotherapy for gastric cancer: a new issue lies ahead in global trials. *Gastric Cancer*, 2011, 14:206-211.
- [34] Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*, 2011, 47:2306-2314.

(收稿日期:2012-08-15)

作者: [中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会](#), [中国抗癌协会胃癌专业委员会](#), [中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会](#)

作者单位:

刊名: [中华肿瘤杂志](#) 

英文刊名: [Chinese Journal of Oncology](#)

年, 卷(期): 2013, 35(4)

参考文献(34条)

1. [Brenner H;Rothenbacher D;Arndt V Epidemiology of stomach cancer](#) 2009
2. [Zhao P;Dai M;Chen W Cancer trends in China](#) 2010
3. [张思维;陈万青;雷正龙 中国肿瘤登记处2004年恶性肿瘤发病资料分析](#) 2008
4. [郑荣寿;张思维;吴良有 中国肿瘤登记地区2008年恶性肿瘤发病和死亡分析](#) 2012
5. [Li ZX;Kaminishi M A comparison of gastric cancer between Japan and China](#) 2009
6. [Wu AW;Ji JF;Yang H Long-term outcome of a large series of gastric cancer patients in China](#) 2010
7. [王喜;吴春晓;郑莹 上海市区胃癌发病的时间趋势和特点分析](#) 2007
8. [Cunningham D;Starling N;Rao S Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer](#) 2008
9. [Bang YJ;Van Cutsem E;Feyereislova A 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](#) 2010
10. [Roskoski R Jr The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer](#) 2004
11. [Landgraf R HER2 therapy. HER2 \(ERBB2\): functional diversity from structurally conserved building blocks](#) 2007
12. [Korkaya H;Paulson A;Iovino F HER2 regulates the mammary stem/progenitor cell population driving tumorigenesis and invasion](#) 2008
13. [周尘飞;张俊;朱正纲 靶向抑制Her2在胃癌治疗中的应用](#) 2010
14. [Hofmann M;Stoss O;Shi D Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study](#) 2008
15. [武鸿美;刘艳辉;林锋 中国胃癌患者HER2蛋白表达与临床病理学参数及预后的关系](#) 201
16. [龙晓雨;步宏;魏兵 双色银染原位杂交与荧光原位杂交检测胃癌患者HER2基因状态](#) 2011
17. [Yan B;Yau EX;Bte Omar SS A study of HER2 gene amplification and protein expression in gastric cancer](#) 2010
18. [Kim KC;Koh YW;Chang HM Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays](#) 2011
19. [Kunz PL;Mojtahed A;Fisher GA HER2 expression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in a US population: clinicopathologic analysis with proposed approach to HER2 assessment](#) 2012
20. [Jørgensen JT;Hersom M HER2 as a prognostic marker in gastric cancer: a systematic analysis of data from the literature](#) 2012
21. [Chua TC;Merrett ND Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes: a systematic review](#) 2012
22. [Lordick F Trastuzumab: a new treatment option for HER2-positive metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer](#) 2011
23. [Egamberdiev DM;Djuraev MD;Tuydjanova K Our experience in the use of trastuzumab in patients with advanced stomach cancer](#) 2010
24. [Grávalos C;Gómez-Martín C;Rivera F Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer](#) 2011

25. Gravalos C; Jimeno A HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target 2008
26. Satoh T; Leon J; Lopez R Quality of life results from a phase III trial of trastuzumab plus chemotherapy in first-line HER2-positive advanced gastric and GE junction cancer 2010
27. Iqbal S; Goldman B; Fenoglio-Preiser CM Southwest Oncology Group study S0413: a phase II trial of lapatinib (GW572016) as first-line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer 2011
28. Pishvaian M; Sakaeva D; Hsieh RK A global, multicenter phase II trial of lapatinib plus capecitabine in gastric cancer 2011
29. <胃癌HER2检测指南>编写组 胃癌HER2检测指南 2011
30. Wolff AC; Hammond ME; Schwartz JN American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer 2007
31. Fassan M; Ludwig K; Pizzi M Human epithelial growth factor receptor 2 (HER2) status in primary and metastatic esophagogastric junction adenocarcinomas 2012
32. Bozzetti C; Negri FV; Lagrasta CA Comparison of HER2 status in primary and paired metastatic sites of gastric carcinoma 2011
33. Takiuchi H Second-line chemotherapy for gastric cancer: a new issue lies ahead in global trials 2011
34. Thuss-Patience PC; Kretzschmar A; Bichev D Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) 2011

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhzl201304017.aspx