

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.04.019

· 综述 ·

ErbB 信号通路及其靶向治疗在胆囊癌中的研究进展

ErbB signaling pathway and its targeted therapy in gallbladder cancer

周勇^{1,2}综述;谭晶²审阅(1. 昆明医科大学第三附属医院 云南省肿瘤医院;2. 昆明医科大学附属延安医院 昆明市延安医院,云南昆明 650000)

[摘要] 胆囊癌是一类具有高度恶性、女性高发、高致死性等特点的肿瘤,传统的化疗和放疗对晚期患者疗效欠佳。随着对 ErbB 信号通路的深入研究,其在胆囊癌靶向治疗方面表现出了良好的应用前景。ErbB 信号通路是目前胆囊癌分子机制研究中的热点,特别是 EGFR/ ErbB1 在胆囊腺癌高表达,而 HER2/ErbB2 在胆囊癌前病变中高表达,均与不良预后相关,是胆囊癌最具前景的治疗靶标;ErbB 信号通路靶基因的异常激活能增强胆囊癌细胞增殖和侵袭力,是胆囊癌的关键性驱动基因。靶向治疗药物干预 ErbB 信号通路分子可以提高疾病控制率,延长晚期胆囊癌的生存期(PFS 和 OS)。本文就 ErbB 信号通路在胆囊癌中发生发展中的作用及其靶向治疗药物的新进展做一综述。

[关键词] ErbB 信号通路;晚期胆囊癌;腺癌;癌前病变;靶向治疗

[中图分类号] R735.8; R730.54

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)04-0447-06

胆囊癌是胆道癌最常见的类型,在世界范围内,尽管发病率低,但其恶性程度高、致死率高,尤其女性高发。我国近年发病率呈上升趋势^[1]。由于本病早期临床表现不典型且无特异性影像学检查,导致胆囊癌早诊困难,确诊时多已是中晚期,已失去手术治愈的机会。对于该类患者行胆囊癌根治术或者扩大根治术后复发率高达 90%^[2]。目前晚期胆囊癌仍无标准化疗方案,2016 年美国国立综合癌症网络肝胆肿瘤临床实践指南(V2 版)建议,不能手术或晚期胆囊癌术后的患者可以选择吉西他滨联合顺铂化疗、基于氟尿嘧啶或吉西他滨的放化疗,但疗效不理想,5 年生存率低于 10%^[3]。Horgan 等^[4]针对 1960 年到 2010 年发表的有关胆囊癌手术后辅助放疗的 META 分析结果显示,辅助治疗并没有显著改善患者的预后,另外,近年有报道称胆囊癌对化疗药物吉西他滨、铂类等产生了耐药^[5-6]。晚期胆囊癌尚缺乏有效的治疗方案,而靶向治疗在肺癌、乳腺癌等实体瘤中取得较好的疗效,高致死性的胆囊癌亟需一个有效的治疗方案,近年胆囊癌信号通路的研究得到重点关注。

目前对胆囊癌相关信号通路的研究主要集中在 ErbB、Angiogenesis、Hedgehog、Notch、PI3K/AKT/mTOR、MAPK/ERK、Wnt 等,其中 ErbB 信号通路研究较多。抗 EGFR 联合化疗对比单纯化疗可以延长患者的生存时间,但没有显现出显著的优势;抗 HER2 的相关研究显示出较好的治疗应用前景。另外,PD-1 治疗实体瘤(含胆囊癌)的临床实验也在招募中。同时,细胞免疫治疗(如 CIK 细胞)也在尝试中^[7]。

1 ErbB 信号通路概述

ErbB 家族包括四个酪氨酸激酶受体,分别是 HER1(ErbB1, EGFR)、HER2(ErbB2, NEU)、HER3(ErbB3)及 HER4(ErbB4),当与其配体(如 EGF、TGF、AR 等)结合后,激活下游相关基因(如 Akt、MAPK 等),从而调控细胞增殖、分化、迁徙和凋亡等活动。ErbB 在正常组织中参与一些生理活动,其突变与多种癌发生相关,低表达将导致多发性硬化和阿尔茨海默病等神经退行性变^[8];高表达又与多种实体瘤相关,如非小细胞肺癌^[9]、乳腺癌^[10]、胃癌^[11]等。对胆囊癌全外显子测序结果发现^[12],在 36.8%(21/57)的样本中检测出 ErbB 信号通路及其下游基因发生突变,并且 ErbB 突变的患者预后极差;同时,该研究也评估了野生型和突变型 ErbB 蛋白在胆囊癌细胞中的作用,证实了该家族蛋白能促进胆囊癌细胞增殖和侵袭,提示其在胆囊癌的发病机理中发挥着重要作用。深入研究此信号通路有望为胆囊癌的发病机理以及靶向治疗策略提供佐证。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81360322)。Project supported by the National Nature Science Foundation of China(No. 81360322)

[作者简介] 周勇(1988 -),男,硕士生,主要研究肝胆肿瘤靶向治疗,E-mail:843126481@qq.com

[通信作者] 谭晶(TAN Jing, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肝胆疾病外科治疗及研究,E-mail:kmtjing@sina.com

2 EGFR(ErbB1)在胆囊癌中的作用

2.1 EGFR 在胆囊腺癌组织中高表达

在组织水平,表皮生长因子受体 *EGFR* 基因在胆囊癌中突变率约为 3.8%,扩增率为 9.0% ~ 12.5%,*EGFR* 过表达跨度较大,约发生在 12.4% ~ 81.3%的胆囊癌病例中(表1)。免疫组化检测胆囊癌变多阶段的 *EGFR* 及其配体表表皮生长因子(*EGF*)的表达量结果显示 *EGFR* 和 *EGF* 与胆囊癌变多阶段息息相关,并且随癌变阶段发展表达量增加^[13];中国台湾的胆道癌患者的 *EGFR* 突变与生存时间分析的研究结果显示,*EGFR* 突变的患者生存时间显著短于未突变患者^[14],*EGFR* 突变可能是胆道癌不良预后的一个预测指标。*EGFR* 过表达与腺癌分化程度成反比^[15],与远处转移、淋巴转移和临床分期密切相关^[16]。另外,值得关注的是,在了一项研究中^[17],其所入组的标本约 86.0%为胆囊腺癌,*EGFR* 过表达高达 74.0%,而 *HER2* 表达量仅为 4.0%;同样的,在 Kaufman 等^[15]的研究中,50 例胆囊腺癌,*EGFR* 阳性率竟高达 88.0%,过表达也达到 68.0%;Kaufman 等^[18]在胆囊腺癌中也得到类似的结果,*EGFR* 表达率远远高于 *HER2*,而 *HER2* 表达强阳性的患者 *EGFR* 表达为阴性。这些研究结果提示,*EGFR* 与胆囊腺癌存在密切联系,其在胆囊癌组织中过表达差异过大,可能与各研究人员对免疫组化结果评价的差异有关,同时,上述各研究涉及到多个国家和地区,胆囊癌的地域差异性也可能引起 *EGFR* 的表达差异。上述实验均在胆道癌这个大群体里研究,胆囊腺癌 *EGFR* 作用的具体机制有待进一步阐明。

2.2 EGFR 在胆囊癌中的作用机制

目前 *EGFR* 在非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌等实体瘤内的机制研究较成熟,主要是通过 *MAPK*、*PI3K/AKT/mTOR*、*JNK* 等途径促进肿瘤的增殖、侵袭和转移等活动^[19],但在胆囊癌里的研究较少。在胆囊癌细胞里,第一代抗 *EGFR* 酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼可以通过 *Bax* 的活性形式 *p18Bax* 诱导胆囊腺癌细胞系 *HAG-1* 凋亡,这可能是其抗 *EGFR* 信号通路的作用机制^[20]。QIN 等^[21]在 *HAG-1* 细胞系里研究发现,吉非替尼能明显抑制 *EGFR* 及其下游基因 *Erk* 和 *AKT* 的活性,*v-src-HAG-1* 和 *c-H-ras-HAG-1* 与 *HAG-1* 对比的研究中发现,*v-src-HAG-1* 和 *c-H-ras-HAG-1* 对吉非替尼产生的耐药分别为 *HAG-1* 组的 30 倍和 200 倍,并且在被转染了 *src* 和 *ras* 的 *HAG-1* 细胞系中,吉非替尼阻滞细胞于

G0/G1 的作用完全失效,这就提示,过表达的 *EGFR* 可能通过活化其下游的 *Erk* 和 *AKT* 发挥促癌作用,被激活 *src* 和 *ras* 的胆囊癌患者可对吉非替尼产生耐药。也有研究表明吉非替尼联合吉西他滨、索拉非尼联合吉西他滨可以增加胆管癌细胞系 *TFK1* 对吉西他滨的敏感性^[22],这对化疗耐药或者效果不理想的胆管癌的临床试验提供新的思路,但是其在胆囊癌中疗效如何有待考证。另外,中草药羽扇豆醇在胆囊癌中的研究也有报道,其可能通过下调 *MMP-9/EGFR* 诱导胆管癌细胞 *GBC-SD* 的凋亡,抑制其转移和迁徙^[23]另外,*MIG-6* 基因可以负性调节 *EGF*,而生殖细胞 *MIG-6* 基因缺陷小鼠易发生胆管癌、胆囊癌等^[35],所以 *EGF* 也可能与胆囊癌发病机制有关。

针对胆囊癌 *EGFR* 下游相关分子 *Bax*、*AKT*、*Erk*、*Ras*、*Src* 等研究提示,*EGFR* 信号通路可能是通过 *PI3K/AKT/mTOR*、*Ras/Raf/MEK/MAPK* 等通路对胆囊癌形成正、负反馈环调节。

2.3 胆囊癌中抗 EGFR 相关的临床试验

在了一项胆囊癌占 28/72 胆道癌的研究^[16]中发现,*EGFR* 阴性表达的患者术后接受基于氟尿嘧啶的辅助治疗生存期明显长于单纯手术组,而 *EGFR* 阳性表达的患者接受术后辅助治疗后与单纯手术组生存时间无差别,该实验提示,*EGFR* 阳性表达患者,术后给予基于氟尿嘧啶的辅助治疗对生存时间无益,如果加入抗 *EGFR* 的辅助治疗是否会延长该类患者的生存时间?近年有多项抗 *EGFR* 治疗晚期胆道癌的临床试验研究(表2),主要集中在单克隆抗体帕尼单抗、西妥昔单抗和酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼、吉非替尼单药、多药联合或者联合化疗。

抗 *EGFR* 联合化疗未发现疗效明显优于单纯化疗组,两组之间未显现出疗效差别^[36-37],但 LEE 等在胆管癌亚组中研究发现,化疗联合厄洛替尼对比单纯化疗结果显示中位无进展生存期(*mPFS*)为 5.9 月(95% *CI* 4.7 ~ 7.1) *vs* 3.0 个月(95% *CI* 1.1 ~ 4.9),*HR*(0.73, 95% *CI* 0.5 ~ 1.00; *P* = 0.049),提示厄洛替尼联合化疗对胆管癌疾病稳定优于单纯化疗。也有个案报道,抗 *EGFR* 联合化疗的治疗可以延长即使已经发生全身多处转移的患者的生存时间^[38],此外,Mody 等^[39]用厄洛替尼联合吉西他滨治疗非 *EGFR* 突变型的个案报道取得满意的反应性。

几项针对此问题的研究中,绝大多数研究显示干预 *EGFR* 可以延长患者生存时间、稳定疾病、甚至使肿瘤降期达到手术治疗^[37, 41],特别是在 *K-ras* 野生型胆道肿瘤中突显出较好的效果^[36, 40],并且,联

合化疗可以提高疾病反应率。抗 EGFR 在治疗中晚期胆道癌中的作用是肯定的,3~4 级不良事件也都在耐受范围内,但与传统化疗相比,并没有显现出明显的优势。上述研究结果均针对胆道癌这个大群体例分析,胆囊癌所占比例小,约 9.7%~38.1%,这

些结果并不能确切说明抗 EGFR 在胆囊癌患者中的作用。和 EGFR 在胆道癌中表达情况的研究一样,目前仍没有针对胆囊癌及胆管腺癌的临床试验研究,所以应该加入亚组研究,同时也应该考虑诸如 K-ras 是否突变的生物学特点。

表 1 胆囊癌 ErbB 信号通路基因改变及临床意义

信号通路分子	改变情况	意义
EGFR(ErbB1)	突变:3.9% ^[12] ,3.8% ^[24]	预后差 ^[12]
	扩增:9.0% ^[25] ,12.5% ^[24]	EGFR 的过表达与扩增高度一致 ^[25]
	过表达:12.4% ^[25] ,11.0% ^[26] ,16.0% ^[27] ,18.8% ^[24] ,38.5% ^[22,28] ,28.2% ^[2]	酪氨酸激酶受体在胆囊癌里表达率比肝内外胆管癌均高 ^[24]
	胆管腺癌亚组:74.0% ^[17] ,68.0% ^[15] ,81.3% ^[18]	EGFR 过表达与腺癌分化程度成反比 ^[15]
HER2 (NEU /ErbB2)	突变:9.8% ^[12] 3.8% ^[24] ,5.0% ^[28]	HER2 与扩增高度一致 ^[27]
	扩增:10.0% ^[25] 20.9% ^[27] ,10.0% ^[22] ,92.0% ^[29]	瘤内异质性与 HER2 过表达相关 ^[29]
	过表达:4.0% ^[17] 15.7% ^[25] ,62.0% ^[26] ,31.2% ^[27] ,10.0% ^[22] ,9.8% ^[30] ,23.5% ^[28] ,6.3% ^[18] ,16.6% ^[29] ,13.0% ^[31] ,30.0% ^[32]	与胆囊癌发生相关 ^[33]
	0-0-17.0%-91.7%-90.0%-33.0% ^[33] *, 0-40.0%-0-25.0% ^[34] **	
HER3(ErbB3)	突变:11.8% ^[12]	预后差 ^[12]
HER4(ErbB4)	突变:3.9% ^[12]	预后差 ^[12]

*:依次为正常上皮、腺瘤、肠化生、原位癌、癌; **:依次为良性病变、腺瘤、原位癌、癌

表 2 干预 EGFR 治疗胆道癌的临床试验

方 案	阶段	靶点	特定人群	入组 人数	胆囊癌/胆道癌	RR	mPFS(月)	mOS(月)
GEMOX + 帕尼单抗 ^[40]	II	EGFR	K-RAS 野生型	31	9.7%(3/31)	45%	10.6(95% CI 5.0-24.0)	20.3(95% CI 9.0-25.0)
GEMOX + 西妥昔 单抗 ^[36]	II	EGFR	K-RAS 野生型	45 vs	26.7%(12/45) vs	27% vs	5.3(95% CI 3.3-7.2) vs	9.9(95% CI 5.4-14.3) vs
				44	36.4%(16/44)	18%	4.4(95% CI 2.6-6.2)	10.2(95% CI 6.4-13.9)
GEMOX + 西妥昔单抗 与 GEMOX ^[41]	II	EGFR	-	30	10.0%(3/30)	63%	8.8(95% CI 5.1-12.5)	15.2(95% CI 9.9-20.5)
GEMOX + 西妥昔单抗 与 GEMOX ^[42]	II	EGFR	-	76 vs	14.5%(11/76) vs	24% vs	6.1(95% CI 5.1-7.6) vs	11.0(95% CI 9.1-13.7) vs
				71	15.5%(11/71)	24%	5.5(95% CI 3.7-6.6)	12.4(95% CI 8.6-16.0)
厄洛替尼 ^[41]	II	EGFR	-	42	38.1%(16/42)	8%	2.6(95% CI 2.0-4.0)	7.5(95% CI 5.0-12.0)
厄洛替尼 + 贝伐单抗 ^[43]	II	EGFR + VEGFR	-	49*	20.4%(10/49)*	12%	4.4(95% CI 3.0-7.8)	9.9(95% CI 7.2-13.6)
GEMOX + 厄洛替尼 与 GEMOX ^[37]	III	EGFR	-	135 vs	26.0%(35/135) vs	30% vs	5.8(95% CI 4.6-7.0) vs	9.5(5% CI 7.6-11.4) vs
				133	35.3%(47/133)	16%	4.2(95% CI 2.7-5.7)	9.595% CI 7.5-11.5)

注:GEMOX:吉西他滨+奥沙利铂;RR:反应率;mPFS:中位无进展生存期;mOS:中位生存期;* :被排除的3例患者信息作者未具体描述,故此比例可能有误差

3 HER2 与胆囊癌

3.1 HER2 在胆囊癌前病变组织中高表达

HER2 在胆囊癌组织水平的突变率为 3.8% ~ 9.8%, 扩增率 10.0% ~ 92.0%, 过表达约在 4.0% ~ 16.0% 胆囊癌病例中报道(表 1)。早期研究提示胆囊癌样本中 HER2 的免疫组织化学和荧光标记原位杂交技术阳性具有显著的一致性^[25, 27]。在 HER2 IHC 评分 2 ~ 3⁺ 的标本中检测到有 92% 的 HER2 基因扩增^[29]。近期一个关于胆囊癌变多阶段的研究^[33]显示, HER2 在胆囊肠上皮化生、原位癌中高表达, 而在癌中低表达, 在正常上皮及腺瘤中不表达, 依次为 91.7%、90.0%、33.0% 和 0.0%, 在另外一项癌变多阶段的研究^[34]中显现出同样的规律。胆囊癌随年龄增加发病率增加, 研究^[34]还发现, HER2 不仅在腺瘤中高表达, 而且 HER2 阳性表达的患者年龄显著小于阴性腺瘤的患者, 说明 ErbB2 可能是胆囊癌的早期事件。因此, HER2 可能是与胆囊癌的发生相关, 这可能会给胆囊癌的早诊提供研究思路以及指导胆囊癌癌变阶段治疗研究。

3.2 HER2 在胆囊癌中的作用

HER2 在肺癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、膀胱癌、宫颈癌等研究较多, 提示作用机制集中在 MAPK、PI3K/AKT/mTOR、JAK/STAT、PKC、phospholipase C γ 等^[44-46]。在胆囊癌中, 胆汁酸可以上调胆道上皮细胞中 HER2 的表达, 从而诱导其向癌前病变发展^[47], 血小板衍生因子在胆囊癌中与 HER2 密切相关^[48]。在胆囊癌转移至肝的细胞系 SNU-2670 和转移至颈部淋巴结细胞系 SNU-2770 的研究^[49]中发现, 两株细胞均过表达 HER2, 并且有 HER2 基因扩增, Dacomitinib 和阿法替尼可阻滞 SNU-2670 在细胞周期 G1 期, 并促进 SNU-2770 的凋亡; 在 SNU-2670 移植瘤小鼠模型中, 曲妥珠单抗联合吉西他滨可以促进肿瘤细胞凋亡。高表达 *ErbB2* 的 *BK5. ErbB2* 转基因小鼠模型容易发生胆囊癌^[50], 对该小鼠给予 EGFR 和 ErbB2 共同的阻滞剂 GW2974, 与单纯抗 EGFR 的吉非替尼对比发现, 胆囊癌的发生率分别为 8% 和 18%^[51], 说明同时抗 EGFR 和 ErbB2 的策略可能是治疗胆囊癌的有效方案; 另外, 观察 COX-2 抑制剂 CS-706 在 *BK5. ErbB2* 转基因小鼠中作用, 结果显示磷酸化的 Akt 和 COX-2 降低, 单独阻滞 COX-2 或者联合其他靶向药物可能是胆囊癌的治疗策略^[52]。在 *BK5. ErbB2* 转基因小鼠研究还发现 ErbB2 的配体 Muc4 表达上调, 同时 ErbB2 也高表达, 推测 Muc4 可能通过 ErbB2 信号通路调

节肿瘤细胞的生长^[50]。薊罂粟油可引发小鼠胆囊结石进而发展为胆囊癌, 可能是通过上调胆囊细胞的 ErbB2 和 COX-2 从而引起下游信号通路相应的改变, 促进肿瘤细胞增殖^[53]。所以, HER2 在胆囊癌中的作用机制主要通过其下游基因 AKT、Muc4、COX-2 等调节肿瘤细胞的活动。

3.3 抗 HER2 治疗胆囊癌

9 例胆囊癌接受抗 HER2 的治疗(包括曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、拉帕替尼, 具体用药情况不详), 其中, 有 8 例发生了 HER2 基因扩增或者过表达, 经治疗后, 3 例患者疾病稳定, 4 例有部分反应, 1 例有完全反应, 有效持续时间从 8 到 168 周不等(中位时间为 40 周), 截止统计时, 有 3 名患者仍在接受抗 HER2 治疗。一位胆囊癌复发并皮肤和腹膜转移的 HER2 阳性的患者, 在曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联合紫杉醇治疗的个案报道, 患者缓解时间超过 1 年^[54], 提示抗 HER2 治疗晚期胆囊癌有一定疗效。

HER-2 在胆囊癌治疗中的研究相比 EGFR 较少, 主要集中在胃癌和乳腺癌等实体瘤中, 但目前报道的一些临床相关研究显示出较好的研究前景。HER2 抑制剂联合化疗可能为晚期胆囊癌患者治疗提供新思路^[55]。HER3 和 HER4 在胆囊癌中的研究很少, 主要集中在乳腺癌、非小细胞肺癌等肿瘤。

近年关于胆囊癌的分子发病机制研究取得一定的进步, 随着相关信号通路的深入研究, 如 ErbB、angiogenesis、Hedgehog、PI3K / AKT / mTOR, Notch, MAPK / ERK 等相关途径的治疗策略也在试验阶段, 特别是针对 ErbB 信号通路的抗 EGFR、抗 HER2 的单药或者联合用药, 显现出较好的研究前景。虽然目前干预 ErbB 信号通路相关分子在晚期胆管癌或者胆囊癌里并没有得到结论性的疗效, 但 EGFR 在胆囊腺癌中高表达和 HER2 在癌前病变中高表达的研究显现出一定的前景, 但还需要从 ErbB 的作用机制角度进行深入研究, 进而指导临床实验, 探索出实际行之有效的治疗策略。EGFR 通路相关基因可能是晚期胆囊癌靶向治疗的关键靶点, 而 HER2 可能是胆囊癌早诊的重要基因, 这将是胆囊癌研究的主要方向。

[参 考 文 献]

- [1] BRIDGEWATER J A, GOODMAN K A, KALYAN A, et al. Biliary tract cancer: epidemiology, radiotherapy, and molecular profiling[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2016, 35: e194-203 DOI: 10.14694/edbk_160831.
- [2] PAIS-COSTA S R, FARAH J F, ARTIGIANI-NETO R, et al. Evaluation of P53, E-cadherin, Cox-2, and EGFR protein immuno-

- expression on prognostic of resected gallbladder carcinoma[J]. *Arq Bras Cir Dig*, 2014, 27(2): 126-132.
- [3] MISRA S, CHATURVEDI A, MISRA N C, et al. Carcinoma of the gallbladder[J]. *Lancet Oncol*, 2003, 4(3): 167-176.
- [4] HORGAN A M, AMIR E, WALTER T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16): 1934-1940 DOI: 10.1200/jco.2011.40.5381.
- [5] BIZAMA C, GARCIA P, ESPINOZA J A, et al. Targeting specific molecular pathways holds promise for advanced gallbladder cancer therapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(3): 222-234 DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.01.003.
- [6] FRATTO M E, SANTINI D, VINCENZI B, et al. Targeting EGFR in bilio-pancreatic and liver carcinoma[J]. *Front Biosci*, 2011, 3(1): 16-22.
- [7] 李玉,韩娇玲,张震,等. CD3 和 CD28 单克隆抗体联合作用对 CIK 细胞及其亚群增殖及功能的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(2): 255-260. DOI: 10.3872 /j. issn. 1007-385X. 2016. 02. 017.
- [8] BUBLIL E M, YARDEN Y The EGF receptor family: spearheading a merger of signaling and therapeutics[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19(2): 124-134. DOI: 10.1016/j.ceb.2007.02.008.
- [9] BARLESI F, MAZIERES J, MERLIO J P, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) [J]. *Lancet*, 2016, 387(10026): 1415-1426. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)00004-0.
- [10] PARK J W, LIU M C, YEE D, et al. Adaptive randomization of neratinib in early breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(1): 11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1513750.
- [11] OKINES A F, CUNNINGHAM D Trastuzumab in gastric cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(11): 1949-1959. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.05.003.
- [12] LI M, ZHANG Z, LI X, et al. Whole-exome and targeted gene sequencing of gallbladder carcinoma identifies recurrent mutations in the ErbB pathway[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(8): 872-876. DOI: 10.1038/ng.3030.
- [13] ZHOU Y M, LI Y M, CAO N, et al. Significance of expression of epidermal growth factor(EGF) and its receptor(EGFR) in chronic cholecystitis and gallbladder carcinoma[J]. *Ai Zheng*, 2003, 22(3): 262-265.
- [14] CHANG Y T, CHANG M C, HUANG K W, et al. Clinicopathological and prognostic significances of EGFR, KRAS and BRAF mutations in biliary tract carcinomas in Taiwan[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(5): 1119-1125. DOI: 10.1111/jgh.12505.
- [15] KUMAR N, KHAN M A, KUMAR N, et al. Epidermal growth factor receptor expression in carcinoma gallbladder: A prospective study in Indian scenario[J]. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12(2): 959-962. DOI: 10.4103/0973-1482.179063.
- [16] OGO Y, NIO Y, YANO S, et al. Immunohistochemical expression of HER-1 and HER-2 in extrahepatic biliary carcinoma[J]. *Anti-cancer Res*, 2006, 26(1b): 763-770.
- [17] DOVAL D C, AZAM S, SINHA R, et al. Expression of epidermal growth factor receptor, p53, Bcl2, vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2, cyclin D1, human epidermal receptor-2 and Ki-67: association with clinicopathological profiles and outcomes in gallbladder carcinoma[J]. *J Carcinog*, 2014, 13: 10. DOI: 10.4103/1477-3163.139450.
- [18] KAUFMAN M, MEHROTRA B, LIMAYE S, et al. EGFR expression in gallbladder carcinoma in North America[J]. *Int J Med Sci*, 2008, 5(5): 285-291.
- [19] SUBRAMANIAM D, HE A R, HWANG J, et al. Irreversible multitargeted ErbB family inhibitors for therapy of lung and breast cancer[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2015, 14(9): 775-793.
- [20] ARIYAMA H, QIN B, BABA E, et al. Gefitinib, a selective EGFR tyrosine kinase inhibitor, induces apoptosis through activation of Bax in human gallbladder adenocarcinoma cells[J]. *J Cell Biochem*, 2006, 97(4): 724-734. DOI: 10.1002/jcb.20678.
- [21] QIN B, ARIYAMA H, BABA E, et al. Activated Src and Ras induce gefitinib resistance by activation of signaling pathways downstream of epidermal growth factor receptor in human gallbladder adenocarcinoma cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, 58(5): 577-584. DOI: 10.1007/s00280-006-0219-4.
- [22] PIGNOCHINO Y, SAROTTO I, PERALDO-NEIA C, et al. Targeting EGFR/HER2 pathways enhances the antiproliferative effect of gemcitabine in biliary tract and gallbladder carcinomas[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 631. DOI: 10.1186/1471-2407-10-631.
- [23] LIU Y, BI T, SHEN G, et al. Lupeol induces apoptosis and inhibits invasion in gallbladder carcinoma GBC-SD cells by suppression of EGFR/MMP-9 signaling pathway[J]. *Cytotechnology*, 2016, 68(1): 123-133. DOI: 10.1007/s10616-014-9763-7.
- [24] SIMBOLO M, FASSAN M, RUZZENENTE A, et al. Multigene mutational profiling of cholangiocarcinomas identifies actionable molecular subgroups[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(9): 2839-2852. DOI: 10.18632/oncotarget.1943.
- [25] NAKAZAWA K, DOBASHI Y, SUZUKI S, et al. Amplification and overexpression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and c-met in biliary tract cancers[J]. *J Pathol*, 2005, 206(3): 356-365. DOI: 10.1002/path.1779.
- [26] MOON W S, PARK H S, LEE H, et al. Co-expression of cox-2, C-met and beta-catenin in cells forming invasive front of gallbladder cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2005, 37(3): 171-176. DOI: 10.4143/crt.2005.37.3.171.
- [27] KAWAMOTO T, KRISHNAMURTHY S, TARCO E, et al. HER receptor family: novel candidate for targeted therapy for gallbladder and extrahepatic bile duct cancer[J]. *Gastrointest Cancer Res*, 2007, 1(6): 221-227.
- [28] HARDER J, WAIZ O, OTTO F, et al. EGFR and HER2 expression in advanced biliary tract cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(36): 4511-4517.
- [29] YOSHIDA H, SHIMADA K, KOSUGE T, et al. A significant subgroup of resectable gallbladder cancer patients has an HER2 positive status[J]. *Virchows Arch*, 2016, 468(4): 431-439. DOI: 10.1007/s00428-015-1898-1.
- [30] YAN M, SCHWAEDELERLE M, ARGUELLO D, et al. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2015, 34(1): 157-164. DOI: 10.1007/s10555-015-9552-6.
- [31] PUHALLA H, WRBA F, KANDIOLER D, et al. Expression of p21(Waf1/Cip1), p57(Kip2) and HER2/neu in patients with

- gallbladder cancer[J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(3b): 1679-1684.
- [32] KALEKOU H, MILIARAS D. Immunohistochemical study of microvessel density, CD44 (standard form), p53 protein and c-erbB2 in gallbladder carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19(7): 812-818. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03357.x.
- [33] TOLEDO C, MATUS C E, BARRAZA X, et al. Expression of HER2 and bradykinin B(1) receptors in precursor lesions of gallbladder carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(11): 1208-1215. DOI: 10.3748/wjg.v18.i11.1208.
- [34] CHAUBE A, TEWARI M, GARBYAL R S, et al. Preliminary study of p53 and c-erbB-2 expression in gallbladder cancer in Indian patients manuscript id: 8962091628764582[J]. *BMC Cancer*, 2006, 6: 126. DOI: 10.1186/1471-2407-6-126.
- [35] ZHANG Y W, STAAL B, SU Y, et al. Evidence that MIG-6 is a tumor-suppressor gene[J]. *Oncogene*, 2007, 26(2): 269-276. DOI: 10.1038/sj.onc.1209790.
- [36] LEONE F, MARINO D, CEREDA S, et al. Panitumumab in combination with gemcitabine and oxaliplatin does not prolong survival in wild-type KRAS advanced biliary tract cancer: A randomized phase 2 trial (Vecti-BIL study)[J]. *Cancer*, 2016, 122(4): 574-581. DOI: 10.1002/encr.29778.
- [37] LEE J, PARK S H, CHANG H M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): 181-188. DOI: 10.1016/s1470-2045(11)70301-1.
- [38] BATRA S, DOVAL D C, BATRA U, et al. Gallbladder cancer with tumor thrombus in the superior vena cava[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010, 9(3): 325-328.
- [39] MODY K, STRAUSS E, LINCER R, et al. Complete response in gallbladder cancer to erlotinib plus gemcitabine does not require mutation of the epidermal growth factor receptor gene: a case report[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 570. DOI: 10.1186/1471-2407-10-570.
- [40] HEZEL A F, NOEL M S, ALLEN J N, et al. Phase II study of gemcitabine, oxaliplatin in combination with panitumumab in KRAS wild-type unresectable or metastatic biliary tract and gallbladder cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(3): 430-436. DOI: 10.1038/bjc.2014.343.
- [41] GRUENBERGER B, SCHUELLER J, HEUBRANDTNER U, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(12): 1142-1148. DOI: 10.1016/s1470-2045(10)70247-3.
- [42] MALKA D, CERVERA P, FOULON S, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8): 819-828. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70212-8.
- [43] LUBNER S J, MAHONEY M R, KOLESAR J L, et al. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II Consortium study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(21): 3491-3497. DOI: 10.1200/jco.2010.28.4075.
- [44] HSIA T C, YU C C, HSIAO Y T, et al. Cantharidin impairs cell migration and invasion of human lung cancer NCI-H460 cells via UPA and MAPK signaling pathways[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(11): 5989-5997. DOI: 10.21873/anticancer.11187.
- [45] RUMMAN M, JUNG K H, FANG Z, et al. HS-173, a novel PI3K inhibitor suppresses EMT and metastasis in pancreatic cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47): 78029-78047. DOI: 10.18632/oncotarget.12871.
- [46] WU C S, WEI K L, CHOU J L, et al. Aberrant JAK/STAT signaling suppresses TFF1 and TFF2 through epigenetic silencing of GATA6 in gastric cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1467. DOI: 10.3390/ijms17091467.
- [47] KITAMURA T, SRIVASTAVA J, DIGIOVANNI J, et al. Bile acid accelerates erbB2-induced pro-tumorigenic activities in biliary tract cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(6): 459-472. DOI: 10.1002/mc.22118.
- [48] MISHRA K, BEHARI A, KAPOOR V K, et al. Platelet derived growth factor-B and human epidermal growth factor receptor-2 polymorphisms in gall bladder cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(14): 5647-5654.
- [49] NAM A R, KIM J W, CHA Y, et al. Therapeutic implication of HER2 in advanced biliary tract cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(36): 58007-58021. DOI: 10.18632/oncotarget.11157.
- [50] MIYAHARA N, SHODA J, KAWAMOTO T, et al. Interaction of Muc4 and ErbB2 in a transgenic mouse model of gallbladder carcinoma: potential pathobiological implications[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(5): 1796-1802. DOI: 10.3892/or.2014.3443.
- [51] KIGUCHI K, RUFFINO L, KAWAMOTO T, et al. Chemopreventive and therapeutic efficacy of orally active tyrosine kinase inhibitors in a transgenic mouse model of gallbladder carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(15): 5572-5580. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-04-2603.
- [52] KIGUCHI K, RUFFINO L, KAWAMOTO T, et al. Therapeutic effect of CS-706, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, on gallbladder carcinoma in BK5. ErbB-2 mice[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(6): 1709-1717. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-07-0015.
- [53] MISHRA V, ANSARI K M, KHANNA R, et al. Role of ErbB2 mediated AKT and MAPK pathway in gall bladder cell proliferation induced by argemone oil and butter yellow. Argemone oil and butter yellow induced gall bladder cell proliferation[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2012, 28(3): 149-159. DOI: 10.1007/s10565-011-9207-5.
- [54] JAVLE M, CHURI C, KANG H C, et al. HER2/neu-directed therapy for biliary tract cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 58. DOI: 10.1186/s13045-015-0155-z.
- [55] CZINK E, HEINING C, WEBER T F, et al. Durable remission under dual HER2 blockade with Trastuzumab and Pertuzumab in a patient with metastatic gallbladder cancer[J]. *Z Gastroenterol*, 2016, 54(5): 426-430. DOI: 10.1055/s-0042-103498.
- [收稿日期] 2017-01-07 [修回日期] 2017-03-21
[本文编辑] 韩丹