

# HER-2 在结直肠癌中的研究进展

陈 思 高 锋

**摘 要** 人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2, 又称为 ERBB2) 是一种致癌驱动因子, 也是乳腺癌和胃癌等恶性肿瘤公认的治疗靶点。近年来研究发现, HER-2 在部分结直肠癌患者中扩增或者过表达, 这为结直肠癌的靶向治疗提供了新的思路。此外, 临床试验结果表明, 部分晚期结直肠癌患者接受靶向 HER-2 的单抗联合治疗可获得显著的生存获益。因此, 有必要对 HER-2 分子在结直肠癌疾病中的价值进行重新评估。本文综述 HER-2 在结直肠癌患者中的检测方法、临床病理特征以及靶向治疗等方面的研究进展, 以期对结直肠癌的临床治疗提供理论依据。

**关键词** 人表皮生长因子受体 2 结直肠癌 检测方法 靶点治疗

**中图分类号** R735 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.08.006

根据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)报道, 2020 年结直肠癌已经成为世界第三大常见癌症以及第二大癌症相关死因<sup>[1]</sup>。近年来, 我国结直肠癌总体发生率与病死率也呈现明显上升趋势, 结直肠癌新发病例数近 38 万例, 位于男性第 5 位和女性第 4 位, 死亡病例数近 19 万例, 男、女性病死率均位于第 5 位<sup>[2]</sup>。目前, 针对结直肠癌的治疗靶点的研究相对滞后, 缺乏特异的靶向药物。虽然西妥昔单抗(Cetuximab)和帕尼单抗(Panitumumab)等针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的单克隆抗体可以改善结直肠癌患者的预后, 但仍有一部分患者会产生获得性耐药<sup>[3]</sup>。据报道, 1%~6% 的结直肠癌患者出现人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)扩增或者过表达, 且在大鼠肉瘤病毒癌基因(ratsarcoma viral oncogene, RAS)/鼠类肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体 B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, BRAF)野生型结直肠癌患者中, HER-2 扩增率进一步提高<sup>[4,5]</sup>。

作为人表皮生长因子受体家族(human epidermal growth factor receptor, HER 家族)成员之一, HER-2 下游信号通路的替代激活可使患者对 EGFR 靶向治疗产生耐药<sup>[6,7]</sup>。HERACLES 和 MyPathway 等一系列临床试验对临床晚期和转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者进行了靶向 HER-2 的

疗效观察, 结果表明, HER-2 扩增的 mCRC 患者可从 HER-2 靶向联合治疗中获益, 提示 HER-2 是结直肠癌治疗的潜在靶点<sup>[8,9]</sup>。但是有关评估 HER-2 在结直肠癌中临床应用价值的报道相对较少, 且存在争议。本文就 HER-2 在结直肠癌发生、发展中的分子机制, 以及在检测、预后和靶点治疗等方面的研究进展进行综述, 以期为后续研究提供参考依据和理论基础。

## 一、HER-2 在结直肠癌中的分子生物学

HER-2 是由位于 17q12 染色体上原癌基因 HER-2(ERBB2)编码的一种 185kDa 的跨膜酪氨酸激酶受体, 由胞外区、跨膜区以及含有酪氨酸激酶活性的胞内区组成。作为表皮生长因子受体家族成员之一, HER-2 没有已知的配体, 它可以与自身或者与 HER 家族其他成员, 包括 HER-1(EGFR/ERBB1)、HER-3(ERBB3)和 HER-4(ERBB4), 形成同源或者异源二聚体。当 HER-2 过表达和扩增时, 二聚体位于细胞质内酪氨酸残基发生自磷酸化, 启动下游丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI<sub>3</sub>K)/雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)以及 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导和转录活化因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)等信号通路, 抑制细胞凋亡并且促进细胞增殖和肿瘤发生, 此外 HER-2 体细胞激活突变也可通过多种机制增强激酶活性。

HER-2 的致癌性激活可由基因扩增或突变引起, 其中基因扩增为主要表现形式。在临床诊疗中, HER-2 基因扩增或 HER-2 蛋白过表达统称为

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82073199)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院检验科

通信作者:高峰, 研究员, 博士生导师, 电子邮箱:gao3507@126.

com

HER-2 阳性。有研究表明,32% 的 HER-2 阳性结直肠癌患者具有常规免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 或荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 无法检测到的点突变 (碱基替换、插入和缺失)<sup>[10]</sup>。值得关注是,在西妥昔单抗耐药以及临床无反应的 KRAS 野生型患者中 HER-2 阳性率较高,HER-2 的致癌性激活可能是结直肠癌患者 EGFR 靶向治疗天然耐药或获得性耐药机制之一,上调的 HER-2 可使 MAPK 等信号通路级联,导致肿瘤进展<sup>[11]</sup>。因此,HER-2 作为研究热点有望成为结直肠癌临床新的生物学标志物及治疗靶点。

## 二、常用的 HER-2 检测方法

目前临床 HER-2 的常规检测方法是免疫组织化学 (immunohistochemical, IHC) 与荧光原位杂交技术 (fluorescence in situ hybridization, FISH),前者主要用于 HER-2 蛋白过表达的筛检,而后者则用来进一步明确 HER-2 基因扩增状况<sup>[12]</sup>。临床可采用 IHC 对结直肠癌患者进行 HER-2 过表达筛查,以降低检测成本。一项 Meta 分析表明,结直肠癌 HER-2 IHC 敏感度和特异性分别为 71% 和 96%<sup>[13]</sup>。FISH 采用荧光标记的 HER2 DNA 探针与样品杂交,将 17 号染色体着丝粒计数探针 (chromosome 17 centromere, CEP17) 作为参照,通过相对定量的方式反映 HER-2 基因是否存在扩增,该方法的特异性高,是 HER-2 检测的金标准。因此,临床对于患者 HER-2 状态的判定不能只参照 IHC 结果,还需借助于 FISH 检测结果进行联合判断。

除了 IHC 和 FISH,HER-2 的扩增情况也可以通过二代测序 (next generation sequencing, NGS) 检测。近年来,一项国际合作研究采用 IHC、FISH 以及 NGS 联合检测,发现 FISH 与 NGS 检测结果有很强的相关性 ( $r=0.90, P=0.0001$ ),研究证实, IHC/FISH 结果和 NGS 测得的拷贝数变异在 mCRC 患者中一致<sup>[14]</sup>。然而 NGS 花费昂贵、技术要求高,但作为高通量检测手段,它的优势在于捕获包括 HER-2 激活突变在内的更广泛的基因组异常,并且能够对基因拷贝数变异进行定量,该方法特异性较高。

IHC、FISH 都需要获取肿瘤组织进行分析,而液体活检技术是基于体液样本的非侵入性检测,其优势在于:样本采集的微创性质以及具有实时、动态监测的能力。循环肿瘤细胞 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 是肿瘤来源的血浆循环核酸。近年来,一项二期临床试验显示帕妥珠单抗 (Pertuzumab) 联合曲

妥珠单抗 (Trastuzumab) 在组织或 ctDNA 中 HER-2 扩增的 mCRC 患者中显示出类似的疗效,客观缓解率分别为 30% 和 28%,表明 HER-2 相关的 ctDNA 基因分型检测可以识别受益于 HER-2 双重阻断的 mCRC 患者<sup>[15]</sup>。此外,抗 EGFR 治疗可导致患者 HER-2 状态的改变,而液体活检是预测治疗耐药性的重要手段,因此动态监测血液 HER-2 的变异情况可能对结直肠癌患者临床治疗方案的调整具有指导意义。该方法的敏感度较差,15% 的样本缺乏可检测到的 ctDNA,但液体活检在监测结直肠癌患者治疗过程中肿瘤基因组改变的潜在作用不容忽视,尤其液体活检与其他高敏感度的方法共同结合可提高 HER-2 检测的敏感度。

除了 IHC、FISH、NGS 以及液态活检,其他技术也可用于检测 HER-2 状态,包括微阵列基因表达谱、单核苷酸多态性芯片等。但这些检测方法技术要求高,根据美国临床肿瘤学会指南,目前没有足够的证据支持结直肠癌患者进行常规基因组检测。由于结直肠癌 HER-2 阳性的定义标准尚未标准化,目前仍然缺乏各种检测方法敏感度及特异性的相关研究数据,对于结直肠癌患者 HER-2 状态的检测仍以 IHC 以及 FISH 为主,液态活检有望用于结直肠癌患者术后疗效监测或者耐药性监测。

## 三、HER-2 阳性结直肠癌的诊断标准

与乳腺癌和胃癌不同,结直肠癌 HER-2 阳性的诊断标准尚未完全确立,且 HER-2 阳性的判定受到多种因素的影响,例如检测方法、抗体克隆选择、染色平台等。有关 HER-2 阳性结直肠癌的早期研究借鉴了乳腺癌或胃癌 HER-2 阳性评分标准。2016 年,HERACLES 临床试验专门为结直肠癌设计优化了 HER-2 评分系统 (HERACLES 标准),将结直肠癌 HER-2 阳性定义为, IHC 3+ 细胞 > 50%; IHC 3+ > 10% 且 HER-2 扩增的细胞数 (HER-2/CEP17  $\geq 2$ ) > 10%; 或者 IHC 2+ 且 HER-2 扩增的细胞数 (HER-2/CEP17  $\geq 2$ ) > 50%<sup>[16]</sup>。该标准同时考虑 IHC 膜反应性模式、染色强度和免疫反应性细胞百分比,并通过基因拷贝数 (FISH) 和拷贝数变异 (NGS) 分析进行验证,充分考虑了 HER-2 在 mCRC 细胞中的异质表达,被大多数研究者采纳。此外, Mypathway 和 TRIUMPH (526PD) 等临床试验对于结直肠癌的 HER-2 IHC 2+ 组织标本后续 FISH 检测结果的临界值选定存在争议。总之,结直肠癌 HER-2 阳性诊断标准仍然需要大规模的临床试验

进一步摸索优化,使结直肠癌患者的HER-2靶向治疗受益最大化。

#### 四、HER-2与结直肠癌病理特征和预后的关系

有文献报道,HER-2阳性与结直肠原发肿瘤的位置有关,尤其多见于结直肠远端肿瘤(脾曲、降结肠以及直肠)<sup>[17]</sup>。Liu等<sup>[18]</sup>借用胃癌HER-2阳性标准判定结直肠癌患者HER-2状态,发现结直肠癌患者的HER-2状态与原发肿瘤位置之间没有相关性( $P=0.108$ ),然而根据HERACLES标准,HER-2阳性与左半结肠原发肿瘤位置( $P=0.037$ )以及TNM分期( $P=0.022$ )存在相关性。由于结直肠癌肿瘤原发位置异质性、TNM分期与肿瘤分化程度、治疗方案的确立以及预后有关,提示HER-2检测在结直肠癌患者临床应用中具有较大潜能。

关于HER-2在结直肠癌恶性进展和转移中作用的研究较少,且存在争议。Sartore-Bianchi等<sup>[8]</sup>对KRAS外显子2野生型mCRC患者的原发肿瘤和远端转移灶的配对样本进行HER-2评估,显示HER-2表达评分完全一致。而Shan等<sup>[19]</sup>收集了98例结直肠癌患者临床病理特征,其中7例(10.1%)患者淋巴结转移与原发肿瘤的HER-2表达不一致( $\kappa=0.48, P<0.05$ );6例(27.3%)患者肝转移与原发肿瘤HER-2表达存在差异( $\kappa=0.32, P>0.05$ )。此外Sartore-Bianchi等<sup>[11]</sup>还研究发现,HER-2阳性患者肿瘤负荷增高( $P=0.011$ ),并且更易发生肺转移( $P=0.014$ )。临床通常关注原发病灶中的HER-2状态,而忽略转移部位HER-2状态的评估,HER-2在结直肠癌恶性进展和转移中作用的评估仍然需要更完善的临床研究数据支撑。

早期临床研究显示,HER-2过表达是结直肠癌患者预后不良指标之一,但近年来研究对这一结论存在异议。Jeong等<sup>[7]</sup>对142例接受西妥昔单抗治疗的RAS和BRAF野生型mCRC患者进行随访,发现HER-2扩增可预测患者治疗后出现较短的无进展生存期(progression free survival, PFS)。相反,Richman等<sup>[20]</sup>对3项临床试验(QUASAR、FOCUS和PICOLO)登记的3256例结直肠癌患者的HER-2阳性情况进行整体评估,其中KRAS/BRAF野生型患者IV期和II/III期的HER-2过表达发生率分别为5.2%和2.1%,而KRAS/BRAF突变患者IV期和II/III期的HER-2过表达发生率分别为1.0%和0.2%,研究表明,HER-2过表达与KRAS/BRAF野生型以及TNM分期存在显著相关性,但HER-2表达与总生

存期(overall survival, OS)或PFS无关。Khelwatty等<sup>[21]</sup>在144例西妥昔单抗治疗的RAS野生型mCRC患者中发现,HER-2膜表达是较短PFS的独立预测生物学标志物( $P<0.05$ ),细胞质HER-2表达却是较长PFS的独立预测生物学标志物( $P<0.05$ )。HER-2在结直肠癌患者中的预后意义仍不确定。

以上研究表明,结直肠癌患者HER-2扩增或表达与患者年龄、性别无关,与肿瘤原发位置、肿瘤负荷、TNM分期、肿瘤淋巴结转移以及远端转移可能存在一定的联系。此外由于结直肠癌患者阳性率较低,且受HER-2检测方法、评分标准以及临床试验对象差异等的影响,目前针对HER-2与结直肠癌病理特征和预后的关系尚不明确,需要更大规模、设计更严谨的临床随机对照数据来支持和验证。

#### 五、结直肠癌患者HER-2靶向治疗

HER-2的靶向药物已广泛应用于临床,如曲妥珠单抗已被批准用于乳腺癌和胃癌的治疗。曲妥珠单抗的主要作用机制为:结合HER-2胞外区,从而抑制HER-2致癌性激活介导的PI<sub>3</sub>K/Akt信号通路的激活,并且诱发抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用。与其他化疗药物比较,曲妥珠单抗异源性低、特异性好、不良反应较小。而帕妥珠单抗可有效抑制HER-2与其他HER家族成员形成异二聚体。曲妥珠单抗-美坦新偶联物(T-DM1)可将微管抑制剂美坦新精准靶向HER-2阳性癌细胞,从而达到杀伤肿瘤的目的。除此之外还有其他针对HER-2的靶向药物,如拉帕替尼(Lapatinib)、来那替尼(Neratinib)等种类繁多的HER-2靶向药物,但目前临床上还没有有效的标志物可以预判选择最佳的HER-2靶向药物、组合方式、用药顺序以及持续时间。

与乳腺癌不同,曲妥珠单抗单一疗法治疗HER-2扩增的mCRC患者的效果不理想,可能原因是曲妥珠单抗导致EGFR和HER-3延迟激活,进而引发内源性耐药。因此,对于HER-2阳性mCRC患者,需要针对HER-2和EGFR/HER-3进行双重阻断。在HERACLES临床试验中,针对KRAS第2外显子野生型且对常规化疗药物以及EGFR靶向药物耐药的mCRC患者,研究者采用了拉帕替尼和曲妥珠单抗联合治疗,研究发现患者客观缓解率为35%,临床获益率为70%,中位PFS为5个月,安全性良好<sup>[8]</sup>。与之类似,MyPathway II期试验探索帕妥珠单抗和曲妥珠单抗联合治疗57例HER-2阳性mCRC患者,截至2017年8月1日,1例患者完全缓解,17例患者部

分缓解<sup>[9]</sup>。目前针对 HER-2 点突变的结直肠癌患者进行靶向治疗的研究较少。Wang 等<sup>[22]</sup>报道了首例同时存在 HER-2 扩增和 HER-2 S310F 突变的 mCRC 患者,发现该患者对于曲妥珠单抗和拉帕替尼联合治疗的反应可持续 10 个月之久。

由于前期 HERACLES 以及 MyPathway 等 HER-2 靶向药物联合治疗临床试验结果较为理想,目前正在开展多项有关结直肠癌 HER-2 靶向治疗临床试验包括抗体偶联药物(DS-8201、A166、ZW25 和 ZW49),嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor-T cell, CAR-T)疗法以及新型酪氨酸激酶抑制剂(tucatinib, sapitinib, neratinib)等。初步研究结果表明,难治性 HER-2 阳性 mCRC 患者对于 DS-8201 具有一定客观反应<sup>[23]</sup>。此外 HER-2 CAR-T 在 3 种不同的患者来源异种移植模型中显示出有效预防结直肠癌进展的迹象,证明 HER-2 CAR-T 是治疗 mCRC 的新兴免疫疗法<sup>[24]</sup>。

尽管以上临床试验存在样本量小以及缺乏标准化的结直肠癌 HER-2 阳性标准等局限,但都支持难治性结直肠癌患者可从 HER-2 靶向治疗中获益这一结论,而结直肠癌患者 HER-2 靶向药物精准用药仍需开展进一步探索。

## 六、展 望

结直肠癌发生、发展是一个多基因参与的病理过程,从基因水平出发,寻找肿瘤诊断标志物和治疗靶点对于结直肠癌的预防、诊断与治疗具有重大的临床意义。HER-2 是乳腺癌治疗的传统靶点,近年来也开始在结直肠癌中显示出新价值。尽管 HER-2 在结直肠癌中的预后作用尚不明确,但一系列基础研究以及临床试验为 HER-2 激活参与 EGFR 靶向治疗提供了证据。随着 HERACLES 和 MyPathway 等大型临床试验研究结果的公布,目前针对临床晚期和 mCRC 患者的 HER-2 靶向治疗将会得到更大的提升。鉴于 HER-2 靶向治疗的疗效、成本和不良反应,临床应用的主要挑战是选择最适合结直肠癌患者的 HER-2 靶向药物组合,并确定最佳药物治疗持续时间。但是针对携带 HER-2 基因突变结直肠癌患者,HER-2 靶向治疗是否有效,还需要进一步探索。除此之外,对于 HER-2 低表达结直肠癌患者是否能够从 HER-2 靶向治疗中获益,也需要进一步的研究。随着结直肠癌患者 HER-2 相关的靶向治疗、免疫治疗研究的不断深入,该领域可能会出现更加安全、有效的 HER-2 靶向疗法。

## 参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- Sun D, Li H, Cao M, *et al.* Cancer burden in China: trends, risk factors and prevention[J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(4): 879-895
- Modest D, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 109: 70-83
- Sawada K, Nakamura Y, Yamanaka T, *et al.* Prognostic and predictive value of HER2 amplification in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(3): 198-205
- Martinelli E, Troiani T, Sforza V, *et al.* Sequential HER2 blockade as effective therapy in chemorefractory, HER2 gene-amplified, RAS wild-type, metastatic colorectal cancer: learning from a clinical case [J]. *ESMO Open*, 2018, 3(1): e000299
- Pietrantonio F, Vernieri C, Siravegna G, *et al.* Heterogeneity of acquired resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2017, 23(10): 2414
- Jeong JH, Kim J, Hong YS, *et al.* HER2 amplification and cetuximab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer harboring wild-type RAS and BRAF [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2017, 16(3): e147-e152
- Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, *et al.* Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 738-746
- Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(4): 518-530
- Ross JS, Fakhri M, Ali SM, *et al.* Targeting HER2 in colorectal cancer: the landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3 [J]. *Cancer*, 2018, 124(7): 1358-1373
- Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, *et al.* HER2 positivity predicts unresponsiveness to EGFR-targeted treatment in metastatic colorectal cancer [J]. *The Oncologist*, 2019, 24(10): 1395-1402
- Chen Y, Liu L, Ni R, *et al.* Advances in HER2 testing [J]. *Adv Clin Chem*, 2019, 91: 123-162
- Pyo JS, Kang G, Park K. Clinicopathological significance and diagnostic accuracy of HER2 immunohistochemistry in colorectal cancer: a Meta-analysis [J]. *Int J Biol Markers*, 2016, 31(4): e389-e394
- Fujii S, Magliocco AM, Kim J, *et al.* International harmonization of provisional diagnostic criteria for ERBB2-amplified metastatic colorectal cancer allowing for screening by next-generation sequencing panel [J]. *JCO Precis Oncol*, 2020, 4: 6-19

(下转第 31 页)

- scription of p73 and Noxa to induce apoptosis [J]. *J Biological Chemistry*, 2005, 280(7): 5945 – 5959
- 14 Lau LM, Nugent JK, Zhao X, *et al.* HDM2 antagonist nutlin – 3 disrupts p73 – HDM2 binding and enhances p73 function [J]. *Oncogene*, 2008, 27(7): 997 – 1003
  - 15 Bertin – Ciftci J, Barré B, Le Pen J, *et al.* pRb/E2F – 1 – mediated caspase – dependent induction of Noxa amplifies the apoptotic effects of the Bcl – 2/Bcl – xL inhibitor ABT – 737 [J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(5): 755 – 764
  - 16 “Hershko T, Korotayev K, Polager S, *et al.* E2F1 modulates p38 MAPK phosphorylation via transcriptional regulation of ASK1 and Wip1 [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(42): 31309 – 31316
  - 17 Alves NL, Derks I, Berk E, *et al.* The Noxa/Mcl – 1 axis regulates susceptibility to apoptosis under glucose limitation in dividing T cells [J]. *Immunity*, 2006, 24(6): 703 – 716
  - 18 Rath S, Das L, Kokate SB, *et al.* Regulation of Noxa – mediated apoptosis in *Helicobacter pylori* – infected gastric epithelial cells [J]. *FASEB J*, 2015, 29(3): 796 – 806
  - 19 Sun H, Wang P, Zhang Q, *et al.* MicroRNA21 expression is associated with the clinical features of patients with gastric carcinoma and affects the proliferation, invasion and migration of gastric cancer cells by regulating Noxa [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3): 270 – 273
  - 20 张新元, 连仲山, 陈金宏. Noxa 表达水平与胃癌患者临床特征及预后的关系 [J]. *中国临床研究*, 2016, 29(8): 1095 – 1098
  - 21 Conti A, Majorini MT, Elliott R, *et al.* Oncogenic KRAS sensitizes premalignant, but not malignant cells, to Noxa – dependent apoptosis through the activation of the MEK/ERK pathway [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13): 10994 – 11008
  - 22 Kosmidou V, Vlasi M, Anagiotos K, *et al.* Noxa upregulation and 5 – gene apoptotic biomarker panel in colorectal cancer [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(1): e13353
  - 23 Conti A, Majorini MT, Elliott R, *et al.* Oncogenic KRAS sensitizes premalignant, but not malignant cells, to Noxa – dependent apoptosis through the activation of the MEK/ERK pathway [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13): 10994 – 11008
  - 24 De Bruijn MT, Raats DA, Hoogwater FJ, *et al.* Oncogenic KRAS sensitises colorectal tumour cells to chemotherapy by p53 – dependent induction of Noxa [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(8): 1254 – 1264
  - 25 Jun SK, Satoshi O, Junko K, *et al.* Expression of Bim, Noxa, and Puma in nonsmall cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(1): 286
  - 26 Yan J, Zhong N, Liu G, *et al.* Usp9x – and Noxa – mediated Mcl – 1 downregulation contributes to pemetrexed – induced apoptosis in human non – small – cell lung cancer cells [J]. *Cell Death & Disease*, 2014, 5(7): e1316
  - 27 Hauck P, Chao BH, Litz J, *et al.* Alterations in the Noxa/Mcl – 1 axis determine sensitivity of small cell lung cancer to the BH3 mimetic ABT – 737 [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2009, 8(4): 883 – 892
  - 28 Busche S, John K, Wandrer F, *et al.* BH3 – only protein expression determines hepatocellular carcinoma response to sorafenib – based treatment [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(8): 736 – 738
  - 29 朱卫东, 郭凌川. Noxa 基因表达与肝细胞癌的关系 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017, 33(2): 139 – 148
  - 30 Karbon G, Haschka MD, Hackl H, *et al.* The BH3 – only protein NOXA serves as an independent predictor of breast cancer patient survival and defines susceptibility to microtubule targeting agents [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(12): 1151 – 1153

(收稿日期: 2022 – 09 – 05)

(修回日期: 2022 – 09 – 22)

(上接第 26 页)

- 15 Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, *et al.* Circulating tumor DNA – guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2 – amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27(11): 1899 – 1903
- 16 Valtorta E, Martino C, Sartore – Bianchi A, *et al.* Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study [J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(11): 1481 – 1491
- 17 Salem ME, Weinberg BA, Xiu J, *et al.* Comparative molecular analyses of left – sided colon, right – sided colon, and rectal cancers [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 86356 – 86368
- 18 Liu F, Ren C, Jin Y, *et al.* Assessment of two different HER2 scoring systems and clinical relevance for colorectal cancer [J]. *Virchows Arch*, 2020, 476(3): 391 – 398
- 19 Shan L, Lv Y, Bai B, *et al.* Variability in HER2 expression between primary colorectal cancer and corresponding metastases [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(11): 2275 – 2281
- 20 Richman SD, Southward K, Chambers P, *et al.* HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials [J]. *J Pathol*, 2016, 238(4): 562 – 570
- 21 Khelwatty SA, Puvanenthiran S, Essapen S, *et al.* HER2 expression is predictive of survival in cetuximab treated patients with wild type metastatic colorectal Cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 368
- 22 Wang C, Fakhri M. Response to trastuzumab and lapatinib in a metastatic colorectal cancer harboring HER2 amplification and HER2 S310F mutation [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(6): 670 – 674
- 23 Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, *et al.* Trastuzumab deruxtecan (DS – 8201) in patients with HER2 – expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY – CRC01): a multicentre, open – label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 779 – 789
- 24 Xu J, Meng Q, Sun H, *et al.* HER2 – specific chimeric antigen receptor – T cells for targeted therapy of metastatic colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(12): 1109

(收稿日期: 2022 – 05 – 17)

(修回日期: 2022 – 07 – 14)