

Title	乳癌とHER2/ErbB2
Sub Title	
Author	菊池, 潔(Kikuchi, Kiyoshi) 上田, 政和(Ueda, Masakazu)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2009
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.85, No.2 (2009. 4) ,p.137- 142
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	綜説
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20090400-0137

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

綜 説

乳癌と HER2/ErbB2

山王病院外科¹⁾, 慶應義塾大学医学部外科学教室²⁾

菊池 潔¹⁾, 上田 政和²⁾

Key Words : HER2/ErbB2, 乳癌, trastuzumab, 分子標的治療

はじめに

乳癌の治療において近年目覚ましい発展を及ぼしてきたものに HER2/ErbB2 の発見があげられる。分子生物学的アプローチにより癌関連遺伝子産物である HER2/ErbB2 が発見され、過剰発現が乳癌の予後因子として重要な位置づけをされるようになった。さらにこれに対する標的治療としてモノクローナル抗体である trastuzumab が臨床応用されるようになり、最近では乳癌治療の大きな柱として位置づけられるようになってきた。また、これらの増殖因子受容体の研究により、細胞外からの刺激が細胞内のさまざまなシグナル伝達系を活性化させ、そのことが、癌細胞の発生・増殖に深く関与していることが徐々に解明されてきた。乳癌におけるこれらの働きについて、またそのメカニズムを応用した治療薬についても概説してみたい。

HER2/ErbB2 の構造

癌遺伝子である *c-erbB-1* はトリ赤芽球症ウィルスの *v-erbB* に相同する遺伝子として 1984 年に発見された¹⁾。これは上皮増殖因子 (EGF : epidermal growth factor) の受容体 EGFR/HER1 (human epidermal growth factor receptor 1) を code する遺伝子と同一であることが示された。次いで発見されたのが HER2/ErbB2 である^{2,3,4)}。さらに HER3/ErbB3, HER4/ErbB4 が相次いで同定された^{5,6)}。これらは HER/ErbB ファミリーと呼ばれ、相同性を有している。それぞれの相同性は図 1 に示す。これらに共通していることは、細胞外ドメイン、膜貫通部、細胞内ドメインから構成されており、細胞外ドメインにリガンドが結合すると細胞内ドメインの

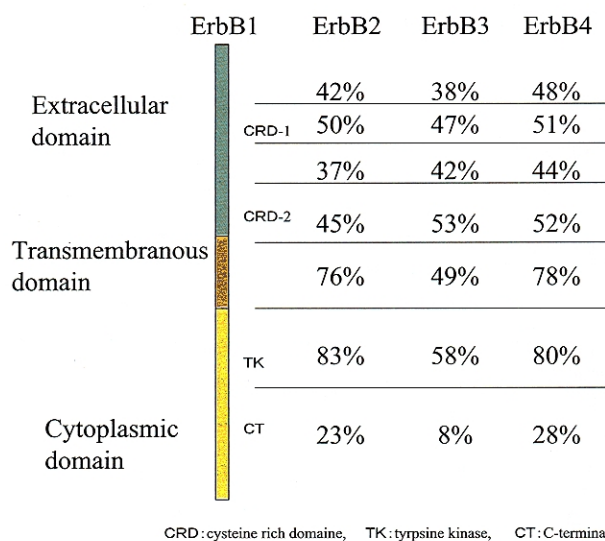


図 1 HER/ErbB ファミリーの相同性

チロシンキナーゼが活性化され細胞内に増殖分化のシグナルを伝達する。HER2/ErbB2 は通常単量体として細胞膜に存在するが、他の EGFR, HER3/ErbB3, HER4/ErbB4 としばしば異種 2 量体を形成し、これらの受容体に対するリガンドが結合することにより、強い形質導入活性を示す⁷⁾。HER/ErbB ファミリーのリガンドは特に EGFR において多く存在する。EGF, TGF- α , amphiregulin, heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF), betacellulin, epiregulin である。HER2/ErbB2 はリガンドが見つかっていない。HER3/ErbB3, HER4/ErbB4 は多くの neuregulin もしくは neu differentiation factors (NDFs) がリガンドとしてあげられる^{7,8,9)}。2 対量体を形成する場合同種 2 量体は 4 通り、異種 2 量体は 6 通りが考えられるが、リガンド結合を受けた分子は、同種 2 量体を形成するよりは

異種2量体を作りやすい。特に重要な点はHER2/ErbB2は他の受容体と異種2量体を作ることによりHER2/ErbB2特有のリガンドなしにシグナル伝達系を活性化することである。しかもHER2/ErbB2を含む異種2量体は、含まない異種2量体より強い活性を有する。各種癌においてHER2/ErbB2の過剰発現は細胞内伝達系を活性化させている。また、HER2/ErbB2の膜貫通部において1アミノ酸の点突然変異が起きた場合には、リガンドのないHER2/ErbB2が同種2量体を形成し、常にシグナルを出し続けている場合もある。このようにHER2/ErbB2は悪性化、増殖に中心的働きを有している¹⁰⁾。

HER2/ErbB2のシグナル伝達系

2量体を形成することによりHER/ErbBファミリーは細胞内のチロシンキナーゼを活性化し、リン酸化がおこることにより細胞内の伝達機構の活性化がおこる。これらのシグナル伝達系にはmitogen-activated protein kinase (MAPK), phosphatidylinositol 3'-kinase (PI3K), c-src, shc, Grb-2, PLC γ , GAPなどの蛋白が関与している(図2)。MAPKは核内の転写因子を活性化し、多くの細胞の増殖・分化に関する遺伝子発現を亢進することが解っている。また、PI3Kは110kd (p110)の触媒ユニットと85kd (p85)の調節サブユニットからなっている。HER2/ErbB2はp85の結合部位を持っていないが、HER3/ErbB3との異種2量体を通してPI3Kを活性化すると考えられている¹¹⁾。PI3Kの機能としては細胞生存、細胞分泌、小胞輸送、分化、細胞骨格調節、細胞増殖が上げられる。最近では、PI3Kはbcl-2ファミリーの調節に関与しているとの報告もある¹²⁾。PI3KはAktを活性化させBad蛋白をリン酸化させアポトーシスを阻害する。これらのことからPI3Kは細胞の癌化に深く関与していると考えられている。上記のような下流のシグナル伝達系に様々な変化を細胞内と細胞間に与えることにより細胞の成長、分化、増殖、遊走、接着、血管新生、アポトーシスを制御している。

HER2/ErbB2の分解

一般的に受容体についたリガンドはエンドサイトーシスされ、ユビキチン化を介してエンドゾームで受容体と分離される。細胞膜に戻るか、ライソソームにリガンドとともに移送されそこで分解される¹³⁾。HER1/ErbB1

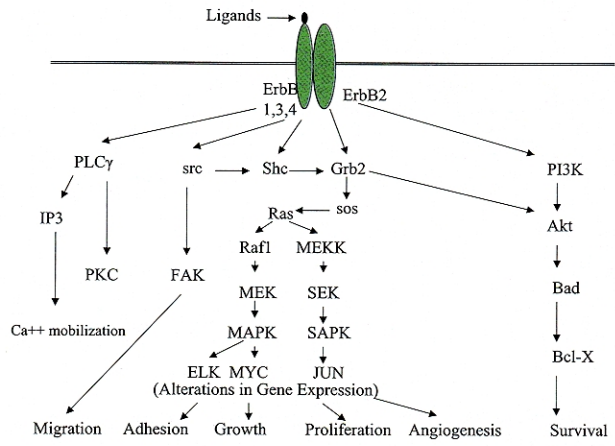


図2 HER/ErbBファミリーのシグナル伝達系

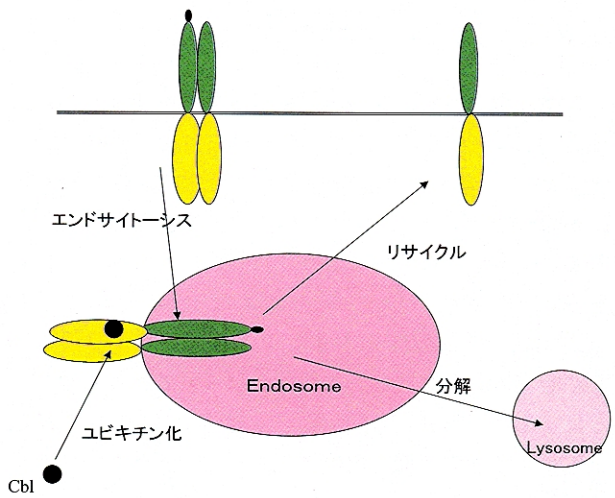


図3 HER2/ErbB2の分解

の同種2量体はライソゾームに行き分解される。ところが、HER1/ErbB1とHER2/ErbB2の異種2量体の場合はリガンドとの結合が非常に強固であり高頻度で細胞膜にリサイクルされる¹⁴⁾(図3)。エンドサイトーシス活性を抑えて分解を遅らせることは、より長く刺激を出し続けることになり、細胞増殖を高めたり悪性度を高めることになる。従ってtrastuzumabのような抗体療法はHER2/ErbB2のリサイクルを抑えHER2/ErbB2のライソゾームでの分解をうながすことになる。HER2/ErbB2を減少させることにより他のHER/ErbBファミリーとの2量体をつくることをできなくさせ、他のファミリーの同種2量体や、HER2/ErbB2抜き異種2量体を造らせることによりシグナルを出させなくする効果がある。つまり悪性化を減少させることにつながる。

乳癌における HER2/ErbB2 の臨床的意義

HER2/ErbB2 遺伝子の過剰発現は乳癌症例の約 20~30%にみられ、予後不良であることが知られている。我々も 10 年以上経過した症例で検討したが、過剰発現した症例は有意に予後不良であった¹⁵⁾。また、予想試験においても同様の結果が得られた¹⁶⁾。他の多くの研究でリンパ節転移と HER2/ErbB2 陽性との相関が認められている。また、血清中の HER2/ErbB2 蛋白量の測定ができるようになったが、乳癌の進行度と蛋白量の相関が報告されており、再発例では治療効果の判定にも有用であることが示されている¹⁷⁾。

1) HER2/ErbB2 と内分泌療法

HER2/ErbB2 の過剰発現症例で内分泌療法にあまり反応せず、治療抵抗性であるとの報告が多い。その理由として HER2/ErbB2 の過剰発現とエストロゲン受容体 (ER : estrogen receptor) との関係では、逆相関を示す報告が多く、ホルモン療法の効果を減弱させる要因の一つである。また、HER2/ErbB2 と ER との cross-talk が内分泌療法の治療抵抗性に関与していることが最近わかってきた (図 4)。抗エストロゲン剤である Tamoxifen (TAM) の重要な作用であるアポトーシス誘導が、HER2/ErbB2 のシグナル伝達系で発現するアポトーシス抑制因子である Bcl-2, Bcl-XL によって阻害される¹⁸⁾。さらに、HER2/ErbB2 遺伝子のプロモーター領域にはエストロゲン反応エレメント配列があり、エストロゲンは HER2/ErbB2 の転写を抑制できる¹⁹⁾。エストロゲンが

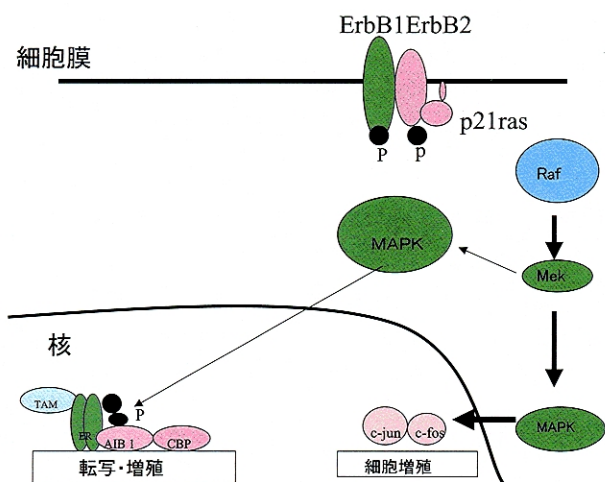


図 4 HER2/ErbB2 と ER の cross-talk

HER2/ErbB2 を減少させ抗エストロゲン剤によりこの作用が部分的に逆転する²⁰⁾。また、HER2/ErbB2 のシグナル伝達系で活性化される MAPK は ER のリン酸化を刺激し転写・増殖を増加させることが示されている。Tamoxifen は抗エストロゲン剤であるが、弱いエストロゲン作用 (アゴニスト作用) を持つことが知られているが、このような場面では tamoxifen が示すアゴニスト作用はアンタゴニスト作用に勝っており、むしろ乳癌細胞の増殖に働く。Tamoxifen と trastuzumab を併用した臨床試験では、併用療法が単剤療法より抑制効果が高いことが明らかとなっている (図 5)。また、HER2/ErbB2 陽性症例では、TAM より aromatase 阻害薬 (AI) の方がよい成績が得られている²¹⁾。このことは HER2/ErbB2 の伝達系メディエーターが ER を活性化し、TAM はそのアゴニストとして作用してしまう。しかしながら AI 剤はエストロゲンを枯渇させてしまうため、ER は DNA に結合できず単量体のままで存在することになる。このようなことから AI 剤のほうが有効なのであろう。

2) HER2/ErbB2 と化学療法

一般的にはリンパ節転移は予後を反映することが知られている。その中でもリンパ節転移陰性例でも約 30%は再発すると言われている。HER2/ErbB2 陽性症例はリンパ節転移陰性例でも予後不良であることが示されている。これらの症例に対し何らかの補助療法が必要になってくる。術後の補助療法として欧米では CMF 療法が標準治療であったが、HER2/ErbB2 陽性例では HER2/ErbB2 陰性例に比し治療抵抗性が高

	tamoxifen	
	アンタゴニスト作用	アゴニスト作用
ER陽性、HER2陰性腫瘍	↑	↑
ER陽性、HER2陽性腫瘍	↑	↑
tamoxifen+trastuzumab	↑	↑

図 5 HER2/ErbB2 と ER における Tamoxifen の反応性

いことがいわれている²²⁾。CALGB study では HER2/ErbB2 陽性例に高容量の CAF 療法は低容量 CAF に比べ有意に有用であったが、HER2/ErbB2 陰性例ではその有意性は認められなかった²³⁾。その他の多くの Anthracyclin 系薬剤を加えた study でも HER2/ErbB2 陽性例で感受性が高いことが明らかとなった。これは、HER2/ErbB2 の検索が治療法を決定する際に重要な要因と考えられる。Taxan 系に関しては、術後 AC 投与後 paclitaxel を追加する CALGB 9344 研究において HER2/ErbB2 陽性例で無病率の改善が示唆されたが、種々の study でその関係もまちまちの報告があり、anthracyclin のような効果を予測できるものではなかった。

3) HER2/ErbB2 と抗体療法

抗 HER2/ErbB2 モノクローナル抗体が HER2/ErbB2 陽性乳癌細胞の成長を抑えることが認められたことから細胞外ドメインを認識する多くの抗体が検討されてきた。その中でもっとも強力な作用を有したものが 4D5 というマウス由来の抗体であった。マウス由来部分を極力減らしたキメラ型モノクローナル抗体が trastuzumab (Herceptin) である²⁴⁾。この抗体が抗腫瘍効果をあらわすメカニズムにはいくつかある。細胞表面にある HER2/ErbB2 過剰発現を減少させたり²⁵⁾、TNF の効果に対する感受性を上げたり²⁶⁾、E-cadherin や integrin を正常レベルまで回復したりする²⁷⁾。さらに Vascular endothelial growth factor (VEGF) の生成を押さえ血管新生を阻害し、thrombospondin-1 を活性化する^{28, 29)}。また、多数の大規模試験では化学療法との併用で再発率の減少を導き出している^{30, 31)}。ただし anthracyclin 系薬剤との併用は心毒性（心不全、心拍出量の低下等）のために使用が困難な状況にある。術後補助療法のみならず術前の補助療法においても有用であることが示されている³²⁾。Taxan 系薬剤のほか vinorelbine, gemcitabine, 白金製剤, capecitabine 等との併用が検討されている。臨床前試験では併用療法における使用方法として順次投与より同時投与のほうが有効性が高いようである。2007 年の St.Gallen Consensus Conference では HER2/ErbB2 陽性症例には、どのカテゴリーでも trastuzumab の併用が推奨されている³³⁾。内分泌療法との併用効果であるが先に述べたように、HER2/ErbB2 と ER とのクロストークの存在もあり、trastuzumab による内分泌療法への感受性の復活は十分期待できると思われる。現在 TAM, AI 剤との併用の試験が行われている。

4) そのほかの治療法

HER2/ErbB2 陽性乳癌に対しての新しい取り組みとしては、HER/ErbB ファミリーの tyrosine kinase をターゲットとした取り組みが行われている。いわゆる tyrosine kinase 阻害薬である。Gefitinib, erlotinib は HER1/ErbB1 に対するものであり、lapatinib, PKI-166, PD168393 は HER1/ErbB1 と HER2/ErbB2 の両方の tyrosin kinase を阻害する。また、PD12878, CI-1033 は HER/ErbB family すべての kinase 活性を阻害する。このなかでもっとも臨床的に進んでいるのが lapatinib である。抗体のように高分子ではなく低分子であるために経口投与が可能である。そのため脳転移に対する治療効果も期待される。Lapatinib は *Raf*, *Akt*, *Erk* のリン酸化を抑制する。Trastuzumab との併用では相乗効果が認められた³⁴⁾。また、trastuzumab が無効例にも有効例がみられた。最近の phase III trial で capecitabine 単独と capecitabine+lapatinib 併用を調べているが、併用例で TTP の改善がみられた (4.4M vs 8.4M)³⁵⁾。これらの結果からも有効な治療薬として期待されている。日本ではそろそろ認可されるとのことである。その他 HER2/ErbB2 をターゲットとした治療は 17-Allylaminogeldanamycin これは HSP90 の阻害薬であるが HER2/ErbB2 の degradation にも関与しているといわれ、治療薬としての期待がもたれている³⁶⁾。

おわりに

HER2/ErbB2 の過剰発現は我々にきわめて重要なターゲット療法を導いてくれた。trastuzumab の抗体療法、シグナル伝達系のメカニズムの解明やそれによる lapatinib のような kinase inhibitor の開発、これら分子標的薬はより有効な乳癌治療法へと導いてくれる。しかしながら、メカニズムの解明は未だ十分ではない。さらに今まで行われてきた内分泌療法、化学療法とどのように組み合わせればより有効なのかは、まだまだ不明な点が多い。また、個々の腫瘍の特性がわかれば、個別治療もさらに進むと思われる。小生が乳癌、胃癌における *c-erbB-2* 癌遺伝子増幅と臨床特性との関係の研究を始めたのがちょうど 20 年前であったが、その後のこの分野の発展には驚くばかりである。しかしメカニズムの解明やそれに伴う新薬の開発スピードは年々非常に速くなってきているので今後のさらなる発展に期待したい。

文 献

- 1) Downward J, Yarden Y, Mayes E, Scrace G, Totty N, Stockwell P, Ullrich A, Schlessinger J, Waterfield MD : Close similarity of epidermal growth factor receptor and *v-erb-B* oncogene protein sequences. *Nature* 307, 521-527, 1984
- 2) Coussens L, Yang Feng TI, Liao YC, Chen E, Gray A, McGrath J, Seeburg PH, Libermann TA, Schlessinger J, Francke U, Levinson A, Ullrich A : Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 230, 1132-1139, 1985
- 3) King CR, Kraus MH, Aaronson SA : Amplification of a novel *v-erbB*-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 229, 974-976, 1985
- 4) Yamamoto T, Ikawa S, Akiyama T, Semba K, Nomura N, Miyajima N, Saito T, Toyoshima K : Similarity of protein encoded by the human *c-erb-B-2* gene to epidermal growth factor receptor. *Nature* 319, 230-234, 1986
- 5) Kraus MH, Issing M, Popescu NC, Aaronson SA : Isolation and characterization of ERBB3, a third member of the ERBB/epidermal growth factor receptor family : evidence for overexpression in a subset of human mammary tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci* 86, 9193-9197, 1989
- 6) Plowman GD, Whitney GS, Neubauer MG, Green JM, McDonald VI, Todaro GJ, Shoyab M : Molecular cloning and expression of an additional epidermal growth factor receptor-related gene. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 87, 4905-4909, 1990
- 7) Carraway KL III, Cantley LC : A new acquaintance for erbB3 and erbB4 : A role for receptor heterodimerization in growth signaling. *Cell* 78, 5-8, 1994
- 8) Karunagaran D, Tzahar E, Beerli RR, et al : ErbB-2 is a common auxiliary subunit of NDF and EGF receptors : Implications for breast cancer. *EMBO J* 15, 254-264, 1996
- 9) Lewis GD, Lofgren JA, McMurtrey AE, et al : Growth regulation of human breast and ovarian tumor cells by heregulin : Evidence for the requirement of ErbB2 as a critical component in mediating heregulin responsiveness. *Cancer Res* 56, 1457-1465, 1996
- 10) Bargmann CI, Hung MC, Weinberg RA : The neu oncogene encodes an epidermal growth factor receptor-related protein. *Nature* 319, 226-230, 1986
- 11) Carraway KL, Soltoff SP, Diamonti AJ, et al : Heregulin stimulates mitogenesis and phosphatidylinositol 3-kinase in mouse fibroblasts transfected with erbB2/neu and erbB3. *J Biol Chem* 270, 7111-7116, 1995
- 12) Datta SR, Dudek H, Tao X, et al : Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery. *Cell* 91, 231-241, 1997
- 13) Wells A, Welsh JB, Lazar CS, Wiley HS, Gill GN, Rosenfeld MG : Ligand-Induced transformation by a noninternalizing epidermal growth factor receptor. *Science* 247, 962-964, 1990
- 14) Lenferink AEG, Pinkas-Kramarski R, van de Poll MLM, van Vugt MJH, Klapper LN, Tzahar E, Waterman H, Sela M, van Zoelen EJJ, Yarden Y : Differential endocytic routing of homo- and heterodimeric ErbB tyrosine kinases confers signaling superiority to receptor heterodimers. *EMBO J* 15 : 17 (12) : 3385-97, 1998
- 15) 菊池 潔, 上田政和, 藤崎真人, 渡邊昌彦, 露木晃, 藤城保男, 北島政樹 : 癌の臨床特性からみた集学的治療の問題点—がん遺伝子・産物の異常を中心とした—日外会誌, 93 : 948-951, 1992
- 16) Kikuchi K, Ueda M, Tsuyuki A, Murai S, Fujishiro Y, Kitajima M, Significance of c-erbB-2 and int-2 gene amplification in human breast cancer for prognostic factor : Retrospective and prospective study. 85th American Association for Cancer Research (mini symposium), *Proc Am Ass Cancer Res* 35, (abstr) 228, 1994
- 17) Carney WP : Circulating oncoproteins HER2/neu, EGFR and CAIX (MN) as novel cancer biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn* 7, 309-319, 2007
- 18) Pietras RJ, Arboleda J, Reese DM, Wongvipat N, Pegram MD, Ramos L, Gorman CM, Parker MG, Sliwkowski MX, Slamon DJ : HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene* 10, 2435-2446, 1995
- 19) Dati C, Antoniotti S, Taverna D, et al : Inhibition of c-erbB-2 oncogene expression by estrogens in human breast cancer cells. *Oncogene* 5, 1001-1006, 1990
- 20) Read LD, Keith D Jr., Slamon DJ, et al : Hormonal modulation of HER2/neu proto-oncogene messenger ribonucleic acid and p 185 protein expression in human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 50, 3947-3954, 1990
- 21) Ellis M, Coop A, Singh B, et al : Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1 and/or ErbB-2 positive, oestrogen receptor-positive primary breast cancer : evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 19, 3808-3816, 2001
- 22) Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, et al : Prognostic importance of *c-erbB-2* expression in breast cancer. *J Clin Oncol* 10, 1049-1056, 1992
- 23) Muss HD, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, et al : *c-erbB-2* expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 330, 1260-1266, 1994
- 24) Carter P, Presta L, Gorman CM, Ridgway JB, Henner D, Wong WL, Rowland AM, Kotts C, Carver ME, Shepard HM : Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad*

- Sci USA*, 89, 4285-4289, 1992
- 25) Austin CD, De Maziere AM, Pisacane PI, et al : Endocytosis and sorting of ErbB2 and the site of action of cancer therapeutics trastuzumab and geldanamycin. *Mol Biol Cell* 15, 5268-5282, 2004
 - 26) Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, Fendly BM, Shepard HM, Ullric A : p185HER 2 monoclonal antibody has antiproliferative effects *in vitro* and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Mol Cell Biol* 9, 1165-1172, 1989
 - 27) D'Souza B, Berdichevsky F, Kypianou N, Taylor papadimitriou J : Collagen-induced Morphogenesis and expression of the α 2-integrin subunit is inhibited in *c-erbB2*-transfected human mammary epithelial cells. *Oncogene* 8, 1797-1806, 1993
 - 28) Petit AM, Rak J, Hung MC, et al : Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells *in vitro* and *in vivo* : angiogenic implication therapy of solid tumors. *Am L Pathol* 151, 1523-1530, 1997
 - 29) Wen XF, Yang G, Mao W, Thornton A, Liu J, Bast RC, Jr., Le XF : HER2 signaling modulates the equilibrium between pro- and antiangiogenic factors via distinct pathways : implications for HER2-targeted antibody therapy. *Oncogene* 25, 6986-6996, 2006
 - 30) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al : Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353, 1659-1672, 2005
 - 31) Romond EH, Perez EA, Bryant J : Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353, 1673-1684, 2005
 - 32) Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al : Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy : results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23, 3676-3685, 2005
 - 33) Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, et al : Progress and promise : highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 18, 1133-1144, 2007
 - 34) Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, et al : Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res* 66, 1630-1639, 2006
 - 35) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al : Lapatinib plus capecitabine for HER2-Positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355, 2733-2746, 2006
 - 36) Smith-Jones PM, Solit DB, Akhurst T, Afroze F, Rosen N, Larson SM : Imaging the pharmacodynamics of HER2 degradation in response to HSP90 inhibitors. *Nat Biotechnol* 22, 701-706, 2004