

# 胃癌分子靶向治疗的现状与进展

吕伟, 陈凇

**背景资料**  
我国胃癌的年死亡率在各种恶性肿瘤中占首位, 大部分胃癌患者就诊时已进入进展期, 而进展期胃癌手术疗效仍不理想。随着胃癌分子生物学研究的不断深入, 针对肿瘤细胞生长、凋亡、细胞周期、侵袭浸润以及血管生成等分子生物靶点提出的分子靶向治疗成为胃癌综合治疗的重点和热点。

吕伟, 陈凇, 中国人民解放军总医院普通外科 北京市 100853  
通讯作者: 陈凇, 100853, 北京市复兴路28号, 中国人民解放军总医院普通外科. chenlinbj@vip.sina.com  
电话: 010-66937846  
收稿日期: 2007-04-12 修回日期: 2007-09-27

## Current status and recent developments in molecular targeted therapy against gastric cancer

Wei Lv, Lin Chen

Wei Lv, Lin Chen, Department of General Surgery, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China  
Correspondence to: Professor Lin Chen, Department of General Surgery, General Hospital of Chinese PLA, 28 Fuxing Road, Beijing 100853, China. chenlinbj@vip.sina.com  
Received: 2007-04-12 Revised: 2007-09-27

## Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the most common malignancies of the digestive system and is a major cause of cancer death in China. Recent improvements in both surgical techniques and adjuvant/neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy or both have increased the survival rate of patients with early-stage disease. However, most patients with GC have advanced disease at diagnosis. Thus, despite recent advances, these patients still do poorly. Understanding the molecular pathways that characterize cell growth, cell cycle, apoptosis, angiogenesis and invasion has enabled us to use new approaches to treat this disease in clinical situations. These therapeutic strategies include epidermal growth factor receptor inhibitors, angiogenesis inhibitors, cell cycle inhibitors, apoptosis promoters and matrix metalloproteinase inhibitors. This review presents a brief introduction to the current status and advancement of molecular targeted therapies in the treatment of GC.

**Key Words:** Gastric cancer; Molecular targeted therapy

Lv W, Chen L. Current status and recent developments

in the molecular targeted therapy against gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007; 15(25): 2672-2678

## 摘要

胃癌是对人类健康危害极大的常见恶性肿瘤, 大部分患者就诊时已进入进展期。我国胃癌的年死亡率在各种恶性肿瘤中占首位。随着外科手术技术的提高、传统放化疗技术的进步以及新辅助疗法的实施, 早期胃癌术后5 a生存率可达95%以上; 而进展期胃癌疗效仍不理想, 术后5 a生存率仅有30%-40%。随着胃癌分子生物学研究的不断深入, 针对肿瘤细胞生长、凋亡、细胞周期、侵袭浸润以及血管生成等分子生物靶点提出的分子靶向治疗成为胃癌综合治疗的重点和热点。这些策略主要包括: 表皮生长因子受体靶向治疗, 细胞周期抑制剂, 细胞凋亡促进剂, 血管生成抑制剂, 基质金属蛋白酶抑制剂等。本文收集国内外近期文献就胃癌分子靶向治疗的现状与进展进行综述。

**关键词:** 胃癌; 分子靶向治疗

吕伟, 陈凇. 胃癌分子靶向治疗的现状与进展. 世界华人消化杂志 2007;15(25):2672-2678  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2672.asp>

## 0 引言

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤, 但因缺乏特异性的初筛指标以及早期患者症状不明显, 大多数患者在就诊时已经处于进展期。传统手术根治及放化疗对进展期胃癌的疗效仍不理想, 局部复发和远处转移是影响术后5 a生存率的主要原因。世界范围内, 每年胃癌死亡人数占肿瘤死亡人数的第2位<sup>[1]</sup>。我国胃癌每10万人口的年死亡率为25.21, 在各种恶性肿瘤中占首位。随着对胃癌发生、发展和转移过程中分子生物学机制研究的不断深入, 表皮生长因子受体抑制剂(EGFR inhibitors), 细胞周期抑制剂(cell cycle inhibitors), 细胞凋亡促进剂(apoptosis promoters), 基质金属蛋白酶抑制剂(matrix

metalloproteinase inhibitors), 抗血管生成因子(angiogenesis inhibitors)等多种特异的分子生物靶向治疗手段在胃癌综合治疗中取得了较大进展.

## 1 表皮生长因子受体靶向治疗

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种多功能糖蛋白的跨膜受体, 是酪氨酸激酶生长因子受体家族的一个成员, 与特异性配体如表皮生长因子(EGF)、转化生长因子 $\alpha$ (TGF $\alpha$ )、双向调节蛋白(AR)、 $\beta$ -细胞素(BTC)等结合, 通过相应酪氨酸激酶的自身磷酸化作用激活受体. 从而激发细胞内的多条信号转导通路如MAPK、PI3K、c-Src等促进肿瘤细胞分裂、迁徙以及促进肿瘤新生血管形成<sup>[2-4]</sup>. EGFR在相当一部分肿瘤中都有不同程度的激活表达, 如胃癌、结直肠癌、头颈鳞癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌和脑胶质母细胞瘤等<sup>[5-8]</sup>. 因此, 选择其特定部位作为靶点, 通过干扰EGFR信号传导, 来达到抑制肿瘤的增殖、浸润和远处转移的目的, 为胃癌分子靶向治疗提供了新的思路<sup>[9-10]</sup>.

1.1 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor) 代表药物有吉非替尼(gefitinib, 易瑞沙)、埃罗替尼(erlotinib, 特罗凯)、拉帕替尼(lapatinib)等. 吉非替尼是第一个被FDA批准的强有力的EGFR酪氨酸激酶抑制剂, 2005年在我国上市. Doi *et al*<sup>[11]</sup>采用吉非替尼每天250 mg或500 mg *po*治疗75例进展期胃癌患者, 28 d后报告12例患者病情稳定(SD), 1例部分缓解(PR), 肿瘤平均进展时间(median time to progression, mTTP)1.2 mo, 平均总生存时间(median overall survival, mOS)3.5 mo. 另一项使用吉非替尼每天250 mg *po*治疗贲门癌和食管癌的II期临床研究报告: 患者中位缓解期(mean duration)4.6 mo, 临床总有效率达30%<sup>[12]</sup>. Rojo *et al*<sup>[13]</sup>进一步对胃癌病理组织动态观察研究发现, 使用吉非替尼后EGFR的磷酸化状态显著下降, 通过检测增殖性核抗原Ki-67的表达发现细胞增殖受到明显抑制.

1.2 抗EGFR单抗(Anti-EGFR monoclonal antibodies) 代表药物如西妥昔单抗(cetuximab, erbitux)、EMD72 000单抗等. 西妥昔单抗是IgG1嵌合mAb, 对EGFR具有高度的亲和力和特异性, 能阻止EGFR与其天然配体结合, 打

断细胞自泌性无限增殖的恶性循环, 抑制肿瘤细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 2006年在我国上市. Suntharalingam *et al*<sup>[14]</sup>于2006年在ASCO年会上报告采用西妥昔单抗治疗胃癌和食管癌的I期临床研究. 37例患者入组, 第1周400 mg/m<sup>2</sup>, 以后250 mg/m<sup>2</sup>·wk, 连用5 wk, 联合紫杉醇50 mg/m<sup>2</sup>·wk, 卡铂(AUC为6)连续6 wk, 同时给予50.4 Gy放疗. 30例完成临床试验, 其中67%的患者达到临床完全缓解(clinical complete response). 43%的患者达到病理完全缓解(pathologic complete response), 主要副作用包括脱水、食管炎、皮疹. 这个试验的初步结果显示化疗联合抗EGFR靶向治疗对胃癌和食管癌有良好的抗肿瘤活性.

1.3 抗HER-2单抗(Anti-HER-2 monoclonal antibodies) 代表药物为曲妥珠单抗(trastuzumab, herceptin), 帕妥珠单抗(pertuzumab, Omnitarg). EGFR与同属于erbB家族成员的HER-2能形成异二聚体, 被HER-2激酶激活磷酸化可启动信号转导增强细胞恶性转化和促进肿瘤进展. 曲妥珠单抗是1998年美国FDA批准上市的第一种重组DNA衍生的人源化mAb, 通过与HER2受体特异性结合影响生长信号的传递, 他还可以下调血管内皮生长因子和其他血管生长因子活性. 2002年进入我国市场, 商品名为“赫赛汀”. 帕妥珠单抗为第二代重组人源化单克隆抗HER-2抗体, 与HER-2受体胞外II结合域结合阻止与其他HER-2受体之间的二聚化<sup>[15]</sup>. 有学者运用显色原位杂交技术(chromogenic in situ hybridization)检测131例胃癌组织标本和100例贲门癌组织标本, 结果16例(12.2%)胃癌标本和24例(24%)贲门癌标本HER-2/neu过度表达<sup>[16]</sup>. 另一项研究报告HER-2/neu过度表达的胃癌患者5 a生存率明显低于对照组(21.4% vs 63.0%;  $P<0.05$ )<sup>[17]</sup>. Matsui *et al*<sup>[18]</sup>通过体内、体外试验证明, 抗HER-2 mAb能有效抑制HER-2阳性胃癌细胞裸鼠荷瘤模型的肿瘤生长. 因此采用抗HER-2的mAb封闭HER-2信号通路可能是一个有效治疗HER-2阳性胃癌的新途径.

## 2 细胞周期抑制剂

细胞周期蛋白依赖激酶(cyclin-dependent kinase, CDKs)是调控细胞周期的一个蛋白家族, 其主要成员CDK1-CDK7与相应的调节亚基(细胞周期蛋白cyclin)结合组成的复合物是细胞周期的主要调节者, 在细胞分裂增殖的调控中处于核心

**相关报道**  
近年来随着分子生物学及其他基础学科的发展, 肿瘤分子靶向治疗的新靶点不断被报道, 为胃癌分子靶向治疗提供了广阔的前景.

**创新盘点**  
本文收集国内外近期文献就胃癌分子靶向治疗的现状、治疗策略的运用以及胃癌分子靶向治疗的研发趋势等多个方面作了较为系统的总结。

地位。研究表明,大多数人类肿瘤的发生、发展与CDKs/cyclins的过度表达或内源性抑制因子表达下降以及pRb基因的突变有关<sup>[19-21]</sup>。有效地抑制CDKs的催化活性可以对恶性肿瘤的增殖起到积极的治疗作用,目前对CDKs小分子抑制剂的筛选与研究也是胃癌靶向治疗的研究热点。

Flavopiridol及其衍生物是一类发展较快,最早进入临床并取得一定疗效的CDKs小分子抑制剂。Flavopiridol是一种半合成黄酮类化合物,通过干扰CDK2的ATP结构域来抑制几乎所有CDKs激酶活性(主要包括CDK1、CDK2、CDK4、CDK6),进而减少cyclin D1 mRNA转录导致细胞停滞在G1期并抑制G1期至S期的转化,从而达到抑制细胞增殖的目的<sup>[22-23]</sup>。此外,Flavopiridol在极低浓度下可抑制VEGF的生成,降低VEGF mRNA稳定性,下调VEGF蛋白水平从而发挥抗血管生成作用<sup>[24]</sup>。Thomas *et al*<sup>[25]</sup>在一项I期临床研究中采用flavopiridol 40 mg/m<sup>2</sup>·d,持续滴注3 d,每2周重复治疗方案治疗晚期肿瘤患者38例,其中有远处转移的进展期胃癌患者1例得到了CR,无病生存时间超过48 mo,主要副反应包括腹泻、体位性低血压,个别患者出现癌性疼痛加重。此外, Motwani *et al*<sup>[26]</sup>报道Flavopiridol还可以加强多西紫杉醇对胃癌MKN-74细胞系荷瘤模型肿瘤生长的抑制作用。目前临床主要采用Flavopiridol联合标准化疗方案的方法来提高疗效<sup>[27]</sup>。

### 3 细胞凋亡促进剂

NF- $\kappa$ B是在B细胞免疫球蛋白的 $\kappa$ 轻链上被发现的,是一种作用广泛的转录因子,属于NF- $\kappa$ B/Rel蛋白家族成员,参与细胞的生长、黏附、炎症反应和分化。进一步研究发现,在人类多种恶性肿瘤中, NF- $\kappa$ B发挥促存活(prosurvival)和抗凋亡作用(anti-apoptotic)<sup>[28-29]</sup>。此外,作为幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染导致胃癌的一个重要因素, NF- $\kappa$ B活化可能在这过程中起到了桥梁作用<sup>[30-32]</sup>。临床研究也发现NF- $\kappa$ B的表达与胃癌的恶性程度呈正相关而与预后呈负相关<sup>[33]</sup>。典型的NF- $\kappa$ B是由P65和P50 2个亚基组成,在胞质中通过与其抑制蛋白-I $\kappa$ B家族紧密结合,以无活性的形式存在。NF- $\kappa$ B激活受抑制蛋白I $\kappa$ B的调控,外界信号可以通过 $\kappa$ B激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK)复合物活化I $\kappa$ B而激活NF- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B进入核内与靶基因 $\kappa$ B部位结合,调控特定基因转

录<sup>[34]</sup>。硼替佐米(Bortezomib, Velcade)是一种蛋白酶体抑制剂,能特异性抑制哺乳动物细胞内26S蛋白酶体的类胰凝乳蛋白酶(chymotrypsin-like)活性,从而阻碍泛素-蛋白酶体通路对I $\kappa$ B的降解,进而抑制NF- $\kappa$ B信号传导通路的活化,最终达到促进细胞凋亡的作用。多项研究表明硼替佐米对多种恶性肿瘤有明显的促凋亡作用<sup>[35-37]</sup>。在一项多中心的II期临床研究中<sup>[38]</sup>,采用了硼替佐米联合伊立替康治疗晚期胃癌的研究方案。共37例晚期胃腺癌患者入组,初治的晚期胃腺癌患者,采用硼替佐米1.3 mg/m<sup>2</sup>第1, 4, 8, 11天静脉推注,伊立替康125 mg/m<sup>2</sup>第1, 8天静脉推注,3 wk重复;复治患者,给予硼替佐米单药治疗,1.3 mg/m<sup>2</sup>第1, 4, 8, 11天静脉推注,3 wk重复。结果:在29例可评价疗效的患者中,联合组有效率为33%,单药组有效率为9%。联合组中位无进展生存时间(median progression-free survival)为1.8 mo,单药组为1.4 mo,联合组中位生存时间(median survival time)为4.8 mo,单药组为5.4 mo,副反应主要包括胃肠道反应、贫血、血小板减少等。目前试验入组仍在进行,最终的结果还有待于进一步观察。

### 4 基质金属蛋白酶抑制剂

MMPs是锌离子依赖的内分泌蛋白酶,主要由体内单核细胞、组织中的巨噬细胞和相关的组织细胞等多种细胞分泌。目前已发现的MMPs家族成员已达20多种,许多生理及病理过程,如炎症、组织纤维化、新血管形成和肿瘤的侵袭转移等都与MMPs的表达及活化有关。MMPs主要通过降解细胞外基质、调节细胞间黏附以及促进新血管的形成来影响肿瘤的侵袭与转移<sup>[39]</sup>。MMP-2, MMP-7, MMP-9以及MMP-14在胃癌组织中都呈现过表达<sup>[40-42]</sup>,其中MMP-2和MMP-9与胃癌细胞的浸润转移、血管生成及预后密切相关<sup>[43]</sup>。天然的MMPs抑制剂称“组织MMPs抑制剂”或TIMPs,虽然已有相当多的临床前研究,但还未成为治疗药物。目前的研究集中于研制低分子量的合成MMPs抑制剂,其中马立马司他(Marimastat, BB2516)是新一代人工合成的MMPI,也是最早进入II期临床试验的口服基质金属蛋白酶抑制剂。

Marimastat是一类异羟酸衍生物,其结构类似于间质组织胶原酶降解的胶原分子起始段,能可逆的结合MMP含锌离子的活性区,从而抑制其活性。Kimata *et al*<sup>[44]</sup>采用胃癌TMK-1细胞

系建立裸鼠腹膜荷瘤模型, 予以马立马司他(18 mg/kg·d)联合丝裂霉素(2 mg/kg)ip以及单独使用丝裂霉素(2 mg/kg)ip进行治疗试验. 结果显示: 联合用药组的腹膜播散明显降低, 生存期明显延长. 在一项随机双盲安慰剂对照的临床研究中<sup>[45]</sup>, 369例无法手术的胃腺癌患者入组, 部分患者接受过5-氟尿嘧啶化疗. 所有患者随机分成实验组(予以马立马司他10 mg po 2次/d)和安慰剂组. 结果安慰剂组中位生存时间为138 d, 实验组为160 d, 2 a生存率分别为3%和9%. 其中123例先前接受过化疗患者的安慰剂组和实验组的2 a生存率分别升至5%和18%. 治疗结果显示马立马司他能够明显延长胃癌患者的生存时间, 对接受过化疗的患者效果更加显著.

## 5 血管生成抑制剂

肿瘤生长具有明确的血管依赖性, 肿瘤通过新生血管从宿主获取营养成分, 又经过血管向宿主输送肿瘤细胞, 增强肿瘤灶的远处转移能力<sup>[46]</sup>. 因此抗血管生成也是胃癌分子靶向治疗的研究热点<sup>[47]</sup>. 这类药物最大优点之一是不会产生肿瘤耐药, 在联合化疗中十分有利. 目前有多种血管生成抑制剂正在临床试用.

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前所知作用最强的促血管内皮生成的细胞因子<sup>[48]</sup>. 多项研究表明VEGF在进展期胃癌组织中的表达明显增高, 与肿瘤的浸润转移及预后密切相关<sup>[49-50]</sup>. 以VEGF为靶点的治疗策略包括: 人源化的抗VEGF的mAb, 如贝伐单抗; 嵌合性抗血管内皮生长因子受体(VEGFR)胞外区的mAb, 如IMC-1C11; 针对VEGFR的酪氨酸激酶抑制剂, 如SU5416, SU6668和ZD6474.

贝伐单抗(Bevacizumab, 商品名: 阿瓦斯丁, Avastin)是一种重组的人源化mAb, 包含93%的人类IgG和7%的鼠源结构, 主要通过VEGF特异性结合来阻断VEGFR受体活化, 从而抑制肿瘤区域新生血管形成. 最近一项多中心II期临床研究中, 有47例有远处转移或无法手术的胃腺癌病例入组, 治疗方案: 第1天贝伐单抗15 mg/kg, 第1, 8天依立替康65 mg/m<sup>2</sup>, 顺铂30 mg/m<sup>2</sup>, 每3周重复. 结果: 在可评价的34例病例中总有效率为65%, 中位进展时间(median time to progression)为8.3 mo, 带瘤生存时间(time to disease progression, TTP)比过去对照提高了75%, 中位生存时间(Median survival)为12.3 mo, 40

例无法手术的患者中仅1人出现显著的上消化道出血<sup>[51]</sup>. IMC-1C11是Imclone Systems公司开发的一种抗VEGFR-2的嵌合抗体, 它能够特异地与VEGFR-2细胞外区域相连, 阻止VEGF激活VEGFR-2, 从而有效的抑制新生血管的形成. Posey *et al*<sup>[52]</sup>应用IMC-1C11进行结直肠癌肝转移的I期临床治疗研究, 结果发现IMC-1C11虽无明显的毒副作用, 但单纯使用其抗肿瘤疗效并不显著, 提示可能需要长期用药或联合其他抗血管药物进行抗肿瘤治疗. SU5416(semaxinib)是一种新合成的VEGF受体FLK-1/KDR酪氨酸激酶抑制物, 可明显抑制酪氨酸激酶活化, 阻止肿瘤新生血管形成<sup>[53]</sup>. Hoff *et al*<sup>[54]</sup>报道SU5416联合依立替康治疗晚期结直肠癌的I临床试验中, 10例患者入组均无IV不良反应, 9例可评价疗效, 其中2例PR, 3例SD, 4例PD. SU6668是在SU5416的C-4位上引入1个丙酸基团得到的, 他对VEGFR-2、PDGF和bFGFR均有抑制作用, 是一种口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂. Tokuyama *et al*<sup>[55]</sup>应用SU6668成功抑制胃癌细胞荷瘤裸鼠肿瘤新生血管生成和腹膜播散. ZD6474(Vandetanib、范得他尼)是一种合成的苯胺喹唑啉化合物, 为口服的小分子VEGFR-2(KDR)、EGFR和RET酪氨酸激酶多靶点抑制剂. McCarty *et al*<sup>[56]</sup>应用ZD6474治疗人胃癌TMK-1细胞荷瘤裸鼠模型, 结果显示该药能显著降低肿瘤组织微血管密度, 促进肿瘤细胞凋亡.

## 6 其他靶向治疗(Other targeted therapies)

6.1 酪氨酸激酶抑制 胃肠间质瘤(GIST)主要是由于c-kit癌基因突变导致酪氨酸激酶持续活化、细胞增殖分化失控所形成. 常规化放疗几乎无效, 主要依赖手术, 但术后复发与转移率很高. 伊马替尼(Imatinib)(ST1571, Gleevec, Glivec格列卫)是一种口服的Bcr-Abl酪氨酸激酶跨膜受体特异性抑制剂, 能够与Abl激酶上的ATP结合位点相互作用, 从而阻止下游蛋白的磷酸. 除了对慢性髓性白血病(CML)高度有效外, 对胃肠间质瘤(GIST)也有显著的临床和放射学效应. Demetri *et al*<sup>[57]</sup>在一多中心研究报告, 147例晚期GIST经治疗后, 在可评价的140例患者中有79例(53.7%)PR, 41例(27.9%)SD, 共有81.6%的患者临床受益, 88%的患者存活1 a以上. 该研究组最近使用新型多靶点酪氨酸激酶抑制剂苏尼替尼(sunitinib)治疗伊马替尼耐药的GIST患者也取得了满意的临床疗效, 治疗组肿瘤中位进展

**应用要点**  
胃癌的发生、发展、转归是一个多靶点多环节调控的结果, 因此多靶点联合用药将是胃癌分子靶向治疗的一个发展趋势. 另一方面, 开发具有高特异性、低毒性、低价的新一代小分子治疗药物是提高临床疗效和延长患者生存期的有效手段.

## 同行评价

本文综述了胃癌分子靶向治疗的现状, 陈述合理, 条理清晰, 引用的参考文献充分, 综述全面, 有一定的参考价值 and 可读性.

时间(Median time to tumour progression)27.3 wk, 而安慰剂组6.4 wk( $P<0.0001$ )<sup>[58]</sup>.

**6.2 组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACIs)** 组蛋白乙酰化、磷酸化、甲基化和泛素化等修饰可影响染色质结构和基因功能, 这些修饰会使染色质结合蛋白产生协同或排斥作用. 通过对多种肿瘤细胞中组蛋白乙酰转移酶(histone acetylase, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDACs)的结构和表达水平变化的研究已证实, 组蛋白乙酰化和去乙酰化在细胞增殖、生长中具有重要功能. 研究发现, HDAC抑制剂能引起细胞周期阻断和细胞凋亡基因的激活, 具有潜在的抗肿瘤功能. 另有研究报道高剂量HDACIs可通过破坏2个细胞周期检验点而使其具有肿瘤选择性细胞毒性作用<sup>[59]</sup>. 最近Ueda *et al*<sup>[60]</sup>研究报告蛋白去乙酰化酶抑制剂Apicidin对子宫内膜癌细胞, 卵巢癌细胞有明显的生长抑制作用, 而相同剂量的Apicidin对正常子宫内膜和卵巢上皮细胞无抑制作用. HDACIs在胃肠道肿瘤治疗中的应用尚未见报道.

**6.3 其他靶向治疗包括** 抗CD20的单抗, 如利妥昔单抗(rituximab), 在治疗胃黏膜相关组织淋巴瘤(gastric MALT lymphoma)的临床试验中也取得满意疗效<sup>[61]</sup>. 胰岛素样生长因子受体(IGFR-1), 如NVP-AEW541IGFR-1使胃肠神经内分泌肿瘤细胞<sup>[62]</sup>和结肠癌细胞<sup>[63]</sup>周期停止、促进凋亡的发生. aurora激酶抑制剂VX-680能使多株结肠癌细胞株细胞周期停止、促进凋亡的发生<sup>[64]</sup>.

总之, 胃癌的发生、发展、转归与其他大多数实体肿瘤一样是一个多靶点多环节调控的结果. 目前大部分靶向治疗药物一般仅能针对一个靶点发挥效应, 而且细胞中信号传导机构又是一个复合的、多因素交叉的网络体系, 因此多靶点联合用药将是胃癌分子靶向治疗的一个发展趋势. 另一方面, 进一步从细胞、分子等水平深入研究各靶点在胃癌进展过程中所起的作用, 结合高通量药物筛选等手段, 开发具有高特异性、低毒性、低价的新一代小分子治疗药物是提高临床疗效和延长患者生存期的有效手段. 此外, 分子靶向药物大多为非细胞毒性药物, 目前大多数仍只作为二线或三线用药, 因此合理有效地与细胞毒药物联合应用将发挥更好的效果. 进入21世纪胃癌分子靶向治疗已取得了巨大进步, 随着临床经验的积累、治疗策略的完善以及用药技术的提高, 分子靶向治疗在胃癌

综合治疗中将会有更加广阔的前景.

## 7 参考文献

- Shah MA, Schwartz GK. Treatment of metastatic esophagus and gastric cancer. *Semin Oncol* 2004; 31: 574-587
- Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J* 2000; 19: 3159-3167
- Migliaccio A, Castoria G, Di Domenico M, Ciociola A, Lombardi M, De Falco A, Nanayakkara M, Bottero D, De Stasio R, Varricchio L, Auricchio F. Crosstalk between EGFR and extranuclear steroid receptors. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089: 194-200
- Scaltriti M, Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5268-5272
- Becker JC, Muller-Tidow C, Serve H, Domschke W, Pohle T. Role of receptor tyrosine kinases in gastric cancer: new targets for a selective therapy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3297-3305
- Arnold D, Peinert S, Voigt W, Schmoll HJ. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: present and future role in gastrointestinal cancer treatment: a review. *Oncologist* 2006; 11: 602-611
- Johnston JB, Navaratnam S, Pitz MW, Maniate JM, Wiehce E, Baust H, Gingerich J, Skliris GP, Murphy LC, Los M. Targeting the EGFR pathway for cancer therapy. *Curr Med Chem* 2006; 13: 3483-3492
- Astsaturon I, Cohen RB, Harari PM. EGFR-targeting monoclonal antibodies in head and neck cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2006; 6: 691-710
- Arteaga CL. Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia. *Semin Oncol* 2002; 29: 3-9
- Krozely P. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: evolving role in the treatment of solid tumors. *Clin J Oncol Nurs* 2004; 8: 163-168
- Doi T, Koizumi W, Siena S, S. Cascinu, A. Ohtsu, M. Michael, H. Takiuchi, H. Swaisland, N. Gallagher, E. Van Cutsem. Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of gefitinib (ZD1839) in pretreated patients with metastatic gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: abstr 1036
- Adelstein DJ, Rybicki LA, Carroll MA, T. W. Rice, T. Mekhail. Phase II trial of gefitinib for recurrent or metastatic esophageal or gastroesophageal junction (GeJ) cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23(16 suppl): 4054a
- Rojo J, Tabernero E, Van Cutsem E, A. Ohtsu, J. Albanell, W. Koizumi, M. Peeters. Pharmacodynamic studies of tumor biopsy specimens from patients with advanced gastric carcinoma undergoing treatment with gefitinib (ZD1839). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 191 (A764)
- Suntharalingam M, Dipetrillo T, Akerman P, Wanebo H, Daly B, Doyle LA, Krasna MJ, Kennedy T, Safran H. Cetuximab, paclitaxel, carboplatin and radiation for esophageal and gastric cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 Suppl 18S: 4029
- Agus DB, Gordon MS, Taylor C, Natale RB, Karlan B, Mendelson DS, Press MF, Allison DE, Sliwkowski MX, Lieberman G, Kelsey SM, Fyfe G.

- Phase I clinical study of pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2534-2543
- 16 Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, Kapanen AI, Tammola S, Soini Y, Helin H, Salo J, Joensuu H, Sihvo E, Elenius K, Isola J. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005; 16: 273-278
  - 17 Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Yoo CH, Son BH, Cho EY, Chae SW, Kim EJ, Sohn JH, Ryu SH, Sepulveda AR. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1371-1379
  - 18 Matsui Y, Inomata M, Tojigamori M, Sonoda K, Shiraiishi N, Kitano S. Suppression of tumor growth in human gastric cancer with HER2 overexpression by an anti-HER2 antibody in a murine model. *Int J Oncol* 2005; 27: 681-685
  - 19 Malumbres M. Preclinical models for cell cycle-targeted therapies. *Adv Exp Med Biol* 2006; 587: 139-147
  - 20 Shapiro GI. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1770-1783
  - 21 Yamasaki L, Pagano M. Cell cycle, proteolysis and cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16: 623-628
  - 22 Blagosklonny MV. Flavopiridol, an inhibitor of transcription: implications, problems and solutions. *Cell Cycle* 2004; 3: 1537-1542
  - 23 Swanton C. Cell-cycle targeted therapies. *Lancet Oncol* 2004; 5: 27-36
  - 24 Melillo G, Sausville EA, Cloud K, Lahusen T, Varesio L, Senderowicz AM. Flavopiridol, a protein kinase inhibitor, down-regulates hypoxic induction of vascular endothelial growth factor expression in human monocytes. *Cancer Res* 1999; 59: 5433-5437
  - 25 Thomas JP, Tutsch KD, Cleary JF, Bailey HH, Arzoomanian R, Alberti D, Simon K, Feierabend C, Binger K, Marnocha R, Dresen A, Wilding G. Phase I clinical and pharmacokinetic trial of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 50: 465-472
  - 26 Motwani M, Rizzo C, Sirotak F, She Y, Schwartz GK. Flavopiridol enhances the effect of docetaxel in vitro and in vivo in human gastric cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 549-555
  - 27 Senderowicz AM. Inhibitors of cyclin-dependent kinase modulators for cancer therapy. *Prog Drug Res* 2005; 63: 183-206
  - 28 Kordes U, Krappmann D, Heissmeyer V, Ludwig WD, Scheidereit C. Transcription factor NF-kappaB is constitutively activated in acute lymphoblastic leukemia cells. *Leukemia* 2000; 14: 399-402
  - 29 Tricot G. New insights into role of micro-environment in multiple myeloma. *Lancet* 2000; 355: 248-250
  - 30 Kahl BS. Update: gastric MALT lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 347-352
  - 31 Hatakeyama M, Brzozowski T. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2006; 11 Suppl 1: 14-20
  - 32 Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2979-2990
  - 33 Zhao XH, Gu SZ, Tian HG, Quan P, Pan BR. Clinical significance of expression of apoptotic signal proteins in gastric carcinoma tissue. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3846-3849
  - 34 Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-[kappa]B activity. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 621-663
  - 35 Sezer O, Vesole DH, Singhal S, Richardson P, Stadtmauer E, Jakob C, Boral AL, Esseltine DL, Mehta J. Bortezomib-induced tumor lysis syndrome in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7: 233-235
  - 36 Roccaro AM, Hideshima T, Richardson PG, Russo D, Ribatti D, Vacca A, Dammacco F, Anderson KC. Bortezomib as an antitumor agent. *Curr Pharm Biotechnol* 2006; 7: 441-448
  - 37 Mitsiades CS, Mitsiades N, Hideshima T, Richardson PG, Anderson KC. Proteasome inhibition as a new therapeutic principle in hematological malignancies. *Curr Drug Targets* 2006; 7: 1341-1347
  - 38 Ocean AJ, Schnoll-Sussman F, Chen X, S. Holloway, N. Matthews, P. Christos, M. Mazumdar, J. Wright, S. Wadler. Phase II study of PS-341 (VELCADE, bortezomib) with or without irinotecan in patients (pts) with advanced gastric adenocarcinomas (AGA). *Journal of Clinical Oncology* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2006; 24: 14040
  - 39 Chambers AF, Matrisian LM. Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1260-1270
  - 40 Nomura H, Sato H, Seiki M, Mai M, Okada Y. Expression of membrane-type matrix metalloproteinase in human gastric carcinomas. *Cancer Res* 1995; 55: 3263-3266
  - 41 Honda M, Mori M, Ueo H, Sugimachi K, Akiyoshi T. Matrix metalloproteinase-7 expression in gastric carcinoma. *Gut* 1996; 39: 444-448
  - 42 Sier CF, Kubben FJ, Ganesh S, Heerding MM, Griffioen G, Hanemaaijer R, van Krieken JH, Lamers CB, Verspaget HW. Tissue levels of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 are related to the overall survival of patients with gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1996; 74: 413-417
  - 43 Zheng H, Takahashi H, Murai Y, Cui Z, Nomoto K, Niwa H, Tsuneyama K, Takano Y. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma. *Anticancer Res* 2006; 26: 3579-3583
  - 44 Kimata M, Otani Y, Kubota T, Igarashi N, Yokoyama T, Wada N, Yoshimizu N, Fujii M, Kameyama K, Okada Y, Kumai K, Kitajima M. Matrix metalloproteinase inhibitor, marimastat, decreases peritoneal spread of gastric carcinoma in nude mice. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 834-841
  - 45 Bramhall SR, Hallissey MT, Whiting J, Scholefield J, Tierney G, Stuart RC, Hawkins RE, McCulloch P, Maughan T, Brown PD, Baillet M, Fielding JW. Marimastat as maintenance therapy for patients with advanced gastric cancer: a randomised trial. *Br J Cancer* 2002; 86: 1864-1870
  - 46 Harlozinska A. Progress in molecular mechanisms of tumor metastasis and angiogenesis. *Anticancer Res* 2005; 25: 3327-3333
  - 47 汤涛, 王国斌. 抑制血管生成与胃癌治疗的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 433-439
  - 48 Holash J, Wiegand SJ, Yancopoulos GD. New

- model of tumor angiogenesis: dynamic balance between vessel regression and growth mediated by angiopoietins and VEGF. *Oncogene* 1999; 18: 5356-5362
- 49 Lazar D, Raica M, Sporea I, Taban S, Goldis A, Cornianu M. Tumor angiogenesis in gastric cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2006; 47: 5-13
- 50 Whisenant J, Bergsland E. Anti-angiogenic strategies in gastrointestinal malignancies. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6: 411-421
- 51 Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, Levnor A, D'Adamo D, O'Reilly E, Tse A, Trocola R, Schwartz L, Capanu M, Schwartz GK, Kelsen DP. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5201-5206
- 52 Posey JA, Ng TC, Yang B, Khazaeli MB, Carpenter MD, Fox F, Needle M, Waksal H, LoBuglio AF. A phase I study of anti-kinase insert domain-containing receptor antibody, IMC-1C11, in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1323-1332
- 53 Fong TA, Shawver LK, Sun L, Tang C, App H, Powell TJ, Kim YH, Schreck R, Wang X, Risau W, Ullrich A, Hirth KP, McMahon G. SU5416 is a potent and selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (Flk-1/KDR) that inhibits tyrosine kinase catalysis, tumor vascularization, and growth of multiple tumor types. *Cancer Res* 1999; 59: 99-106
- 54 Hoff PM, Wolff RA, Bogaard K, Waldrum S, Abbruzzese JL. A Phase I study of escalating doses of the tyrosine kinase inhibitor semaxanib (SU5416) in combination with irinotecan in patients with advanced colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 100-103
- 55 Tokuyama J, Kubota T, Saikawa Y, Yoshida M, Furukawa T, Otani Y, Kumai K, Kitajima M. Tyrosine kinase inhibitor SU6668 inhibits peritoneal dissemination of gastric cancer via suppression of tumor angiogenesis. *Anticancer Res* 2005; 25: 17-22
- 56 McCarty MF, Wey J, Stoeltzing O, Liu W, Fan F, Bucana C, Mansfield PF, Ryan AJ, Ellis LM. ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor with additional activity against epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, inhibits orthotopic growth and angiogenesis of gastric cancer. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 1041-1048
- 57 Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ, Corless C, Fletcher CD, Joensuu H. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480
- 58 Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G, Judson IR, Heinrich MC, Morgan JA, Desai J, Fletcher CD, George S, Bello CL, Huang X, Baum CM, Casali PG. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-1338
- 59 Taddei A, Roche D, Bickmore WA, Almouzni G. The effects of histone deacetylase inhibitors on heterochromatin: implications for anticancer therapy? *EMBO Rep* 2005; 6: 520-524
- 60 Ueda T, Takai N, Nishida M, Nasu K, Narahara H. Apicidin, a novel histone deacetylase inhibitor, has profound anti-growth activity in human endometrial and ovarian cancer cells. *Int J Mol Med* 2007; 19: 301-308
- 61 Chaudhary N, Ozer H, Huard D, Lightfoot S, Mesiya S. Successful treatment of Helicobacter pylori-negative gastric MALT lymphoma with rituximab. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 775-778
- 62 Hopfner M, Baradari V, Huether A, Schofl C, Scherubl H. The insulin-like growth factor receptor 1 is a promising target for novel treatment approaches in neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 135-149
- 63 Hopfner M, Sutter AP, Huether A, Baradari V, Scherubl H. Tyrosine kinase of insulin-like growth factor receptor as target for novel treatment and prevention strategies of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5635-5643
- 64 Harrington EA, Bebbington D, Moore J, Rasmussen RK, Ajose-Adeogun AO, Nakayama T, Graham JA, Demur C, Hercend T, Diu-Hercend A, Su M, Golec JM, Miller KM. VX-680, a potent and selective small-molecule inhibitor of the Aurora kinases, suppresses tumor growth in vivo. *Nat Med* 2004; 10: 262-267

编辑 程剑侠 电编 何基才