

# 晚期胃癌分子靶向治疗的现状及其发展趋势

曲晶磊, 刘云鹏

曲晶磊, 刘云鹏, 中国医科大学附属第一医院肿瘤内科 辽宁省沈阳市 110001

国家自然科学基金资助项目, No. 30770993

作者贡献分布: 本文由曲晶磊综述; 刘云鹏审校。

通讯作者: 刘云鹏, 教授, 110001, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第一医院肿瘤内科. cmuliuyunpeng@yahoo.cn

电话: 024-83282312

收稿日期: 2011-01-10 修回日期: 2011-03-07

接受日期: 2011-03-16 在线出版日期: 2011-03-28

## Molecularly targeted therapy for gastric cancer: current status and future prospects

Jing-Lei Qu, Yun-Peng Liu

Jing-Lei Qu, Yun-Peng Liu, Department of Medical Oncology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30770993

Correspondence to: Professor Yun-Peng Liu, Department of Medical Oncology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. cmuliuyunpeng@yahoo.cn

Received: 2011-01-10 Revised: 2011-03-07

Accepted: 2011-03-16 Published online: 2011-03-28

## Abstract

Gastric cancer remains the second leading cause of cancer death worldwide. Currently, chemotherapy is the mainstay of treatment for patients with metastatic gastric cancer. Although new chemotherapeutic regimens improved the survival of patients with advanced gastric cancer, the median survival in all randomized trials remains unsatisfactory. Novel treatment options are urgently needed to improve the outcome of patients with advanced gastric cancer. Understanding the molecular pathways that characterize cell growth, apoptosis, angiogenesis and invasion has enabled us to use new approaches to treat this disease in clinical situations. The aim of this review is to summarize the most recent publications on targeted therapies for advanced gastric cancer.

Key Words: Gastric cancer; Molecularly targeted therapy; Epidermal growth factor receptor; Vascular endothelial growth factor; Multityrosine kinase inhibitors

Qu JL, Liu YP. Molecularly targeted therapy for advanced gastric cancer: current status and future prospects. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(9): 919-924

## 摘要

胃癌死亡率占全球第2位。目前, 化疗仍是晚期胃癌的主要治疗手段。尽管新药联合化疗在一定水平改善了患者的生存, 但晚期胃癌中位生存仍不尽人意。迫切需要新的治疗手段改善患者的生存。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、侵袭浸润以及血管生成等分子靶点提出的分子靶向治疗成为胃癌综合治疗的热点。本文将对近几年报道的晚期胃癌的分子靶向治疗结果进行简要综述。

关键词: 胃癌; 分子靶向治疗; 表皮生长因子受体; 血管内皮生长因子; 多酪氨酸激酶抑制剂

曲晶磊, 刘云鹏. 晚期胃癌分子靶向治疗的现状及其发展趋势. *世界华人消化杂志* 2011; 19(9): 919-924

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/919.asp>

## 0 引言

我国是世界上胃癌发病最高的国家之一, 每年新发病例近40万, 约占全世界的42%, 并且多数患者在诊断时已属晚期<sup>[1,2]</sup>。尽管近年来III期临床试验结果表明, 奥沙利铂、多西紫杉醇、卡培他滨和伊立替康治疗胃癌显示出较好的疗效, 但5年生存率仍<15%<sup>[3]</sup>。因此, 迫切需要新的治疗手段改善患者的生存。抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和抗血管生成等靶向治疗药物成为近年来胃癌研究的热点, 但目前有初步结果的研究多为I期和II期, 仅有两项III期临床试验-ToGA和AVAGAST研究得出了初步结论。本文将对近几年报道的晚期胃癌的分子靶向治疗结果进行简要介绍和讨论。

## 1 EGFR靶向治疗

EGFR家族成员包括EGFR1、HER-2、HER-3和HER-4。最近研究结果显示, 86%的胃癌和胃食

## ■背景资料

胃癌死亡率占全球第2位。目前, 尽管新药联合化疗在一定水平改善了患者的生存, 但晚期胃癌中位生存仍不尽人意。

## ■同行评议者

傅春彬, 主任医师, 吉化集团公司总医院一院消化内科

## ■ 研发前沿

抗表皮生长因子受体和抗血管生成等靶向治疗药物成为近年来胃癌研究的热点。

管结合部(gastro-esophageal junction, GEJ)肿瘤组织表达EGFR<sup>[4]</sup>, 22.1%表达HER-2<sup>[5]</sup>。EGFR与特异性配体结合后, 通过相应的酪氨酸激酶的自身磷酸化作用激活受体, 从而激发细胞内多条信号转导通路而促进肿瘤细胞分裂、迁移、血管生成以及抑制肿瘤细胞凋亡。已有研究证实EGFR与肿瘤早期复发有关, 是预后不良因素之一。目前针对EGFR1和HER-2靶点的药物正在进行胃癌方面的临床试验。

1.1 抗EGFR单抗 2007年Pinto等<sup>[6]</sup>报道了西妥昔单抗联合FOLFIRI方案治疗进展期胃癌或GEJ腺癌疗效和毒性的II期临床研究结果。该研究是首次报道的西妥昔单抗联合化疗一线治疗进展期胃癌的临床试验。该试验入组38例患者(中位年龄63.5岁; 胃癌占89.5%, GEJ腺癌占10.5%; 局部晚期占13.2%, 远处转移占86.8%), 总反应率(overall response rates, ORR)达44.1%, 中位疾病进展时间(time to progression, TTP)8 mo, 中位随访11 mo, 55.3%的患者仍然存活。研究表明西妥昔单抗联合FOLFIRI方案一线治疗进展期胃癌有效, 且无严重不良反应。

继Pinto等报道之后, 近几年许多学者报道了西妥昔单抗联合不同化疗方案治疗胃癌的II期临床研究, 涉及新辅助治疗、一线治疗<sup>[7-9]</sup>和二线治疗<sup>[10]</sup>, 研究初步显示了良好的前景。2010年ASCO年会上, Enzinger等<sup>[11]</sup>报道了以西妥昔单抗为基础, 尝试与ECF(表柔比星+顺铂+氟尿嘧啶)、IC(伊立替康+顺铂)、FOLFOX不同方案组合一线治疗转移性食管或GEJ腺癌的临床研究(CALGB 80403/ECOG 1206)结果, 以求探索最佳的化疗配伍方案。从2006-09/2009-05共入组了245例患者, 3组中位无进展生存时间(progression-free survival, PFS)分别是5.6、5.0和5.7 mo; 中位总生存时间(overall survival, OS)分别是10、8.6和10 mo。尽管ECF联合西妥昔单抗组有效率最高(58%), 但治疗相关的死亡率也最高, 较多患者需要调整剂量; IC联合西妥昔单抗有效率和生存期最差, 同时不良事件也多; 而FOLFOX联合西妥昔单抗组疗效(有效率为51%)和安全性都较为满意。不足之处是研究并未设立单纯化疗的对照组, 无法科学地判断西妥昔单抗在胃癌中的疗效, 更直接的证据应该期待III期临床试验的结果。另外值得注意的是, 该研究入组的患者为食管或GEJ腺癌, 而我国患者胃癌好发于胃窦部, 所以对于我国胃癌患者, 西妥昔单抗与化疗的最佳配伍方案仍有待进一步

研究。

目前正在进行的一项多中心III期临床试验, (EXPAND)比较西妥昔单抗联合卡培他滨+顺铂一线治疗进展期胃癌和GEJ腺癌的疗效。该研究计划入组800例患者, 研究的首要终点是PFS。该试验的结果将进一步阐明西妥昔单抗在胃癌靶向治疗中的意义。

1.2 抗HER-2单抗 曲妥珠单抗是以HER-2为靶点的人源化单克隆抗体。HER-2的过度表达常见于乳腺癌、卵巢癌及胃癌等, 与肿瘤的侵袭、转移、化疗耐药及预后不良有明显的相关性<sup>[12-14]</sup>。研究显示<sup>[5]</sup>, 肠型胃癌HER-2的表达率高于弥漫型胃癌(34% vs 6%), GEJ腺癌HER-2的表达率高于胃癌(32% vs 18%)。

2009年ASCO年会上Van Cutsem等报道了曲妥珠单抗联合5-FU/卡培他滨+顺铂(H+CT)对比单独化疗(CT)治疗HER-2阳性进展期胃癌的随机多中心III期临床研究结果(ToGA研究)<sup>[5]</sup>。来自欧洲、拉丁美洲和亚洲的594例患者按1:1的比例随机分成H+CT组或单纯CT组, 化疗每3 wk为1个周期, 共6个周期, 曲妥珠单抗持续用药至疾病进展。H+CT组和单纯CT组中亚洲人群分别占53%和56%, 肠型胃癌分别占76.8%和74.2%, 中位OS分别是13.8、11.1 mo( $P = 0.0048$ ; HR = 0.74; 95%CI: 0.60-0.91)。亚组分析显示, HER-2表达IHC++/FISH+或IHC+++患者中位OS分别为16.0、11.8 mo(HR = 0.65); 肠型胃癌是预后良好因素, 而弥漫性胃癌是预后不良因素。H+CT组和单纯CT组的ORR分别是47.3%、34.5%( $P = 0.0017$ )。两组不良事件无统计学差异, 尽管左心室射血分数下降H+CT组高于单纯CT组(5.9% vs 1.1%)。这一结果将为HER-2高表达的晚期胃癌患者提供了新的治疗选择, 也大大拓展了胃癌靶向治疗的前进道路。

尽管如此, ToGA研究亦引发诸多问题有待解决。首先, 胃癌HER-2检测流程与诊断的标准化。与乳腺癌不同, 胃癌异质性明显, HER-2分布不均匀; 胃癌可见腺上皮的极性分布, 形成U型(基底和侧面)不完整膜染色, 此型表达是否相当于乳腺癌的完整膜阳性? 另外, 免疫组织化学判断结果受人为因素影响较大。其次, 耐药机制及疗效预测标志物。HER-2阳性患者中近半数对曲妥珠单抗治疗无效, 其耐药机制如何? 是否存在更为敏感的疗效预测指标? 再次, 如何选择最佳配伍化疗方案。与欧洲常用的ECF不同, ToGA研究采用了氟尿嘧啶类药物联合顺铂的二联化疗

方案, 其中位OS达到了13.8 mo. 其中可能的原因: 一是HER-2阳性者多为肠型胃癌, 预后较好; 二是配伍的化疗方案强弱适当, 使得靶向治疗药物能最大限度地发挥作用. 上述问题的解决仍有待更多III期临床研究的深入开展.

## 2 血管生成抑制剂

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. 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>[15,16]</sup>. 贝伐单抗是重组人源化抗VEGF单克隆抗体, 其与伊立替康、奥沙利铂、氟尿嘧啶组成的化疗方案已用于晚期大肠癌的治疗, 其在胃癌方面的研究目前尚处于临床试验阶段.

基于贝伐单抗联合化疗在II期临床试验中显示出良好的疗效和安全性<sup>[17,18]</sup>, AVAGAST随机双盲对照III期临床试验在全球开展, 并在2010年ASCO年会上公布了研究结果<sup>[19]</sup>. 该研究纳入初治的局部晚期或转移性胃癌或GEJ腺癌患者774例, 给予卡培他滨+顺铂(XP)联合贝伐单抗或安慰剂治疗, 研究主要终点是OS, 次要终点包括PFS和ORR. 结果显示化疗加安慰剂组的OS为10.1 mo, 而化疗加贝伐单抗组为12.1 mo(HR = 0.87;  $P = 0.1002$ ), 并未达到预期的研究终点. 但是PFS延长了1.4 mo(5.3 mo vs 6.7 mo,  $P = 0.0037$ ), ORR增加了9%(37% vs 46%,  $P = 0.0315$ ), 均达到了统计学差异. 从亚组分析上看, 美国入组患者从贝伐单抗获得的生存益处最大(6.8 mo vs 11.5 mo, HR = 0.63), 其次为欧洲入组患者(8.6 mo vs 11.1 mo, HR = 0.85), 在亚洲入组患者中几乎未观察到生存获益(12.1 mo vs 13.9 mo, HR = 0.97), 其可能的原因是试验中不同地区的患者在疾病进展后接受二线治疗的比例明显不同(亚洲、欧洲、美洲分别为61%、31%和21%), 可能影响了OS. 试验显示贝伐单抗安全性良好, 主要的不良反应为高血压和出血. 目前多数学者认为基于AVAGAST的研究结果, 并不能支持在晚期胃癌患者常规使用贝伐单抗, 鉴于试验显示出来的PFS优势, 主张进一步开展临床研究.

## 3 信号转导抑制剂

EGFR酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)代表药物有吉非替尼、埃罗替尼等. 吉非替尼是第一个被FDA批准的EGFR-TKI, 主要用于治疗化疗耐药的晚期非小细胞肺癌患者. Doi等<sup>[20]</sup>报道采

用吉非替尼每天250 mg或500 mg口服治疗75例化疗失败的进展期胃癌患者, 疾病控制率为18.3%、TTP为1.2 mo、中位OS为3.5 mo. Dragovich等<sup>[4]</sup>则采用埃罗替尼每天150 mg/d口服一线治疗局部晚期或转移性胃食管腺癌, 并根据肿瘤部位(GEJ/贲门和远端胃)进行分层. 在68例(GEJ组43例, 胃癌组25例)可评价的病例中, 1例患者达CR, 3例患者PR, 均为GEJ组患者. 中位OS在GEJ组为6.7 mo, 胃癌组为3.5 mo. 研究显示吉非替尼和埃罗替尼治疗胃癌疗效欠佳. 因此有学者认为, 多靶点药物可能是治疗进展期胃癌的新选择, 临床试验也相继开展.

拉帕替尼是一种作用于EGFR1和HER-2双靶点的酪氨酸激酶抑制剂. 比曲妥珠单抗更优越的是其分子量小, 能够透过血脑屏障<sup>[21]</sup>. 拉帕替尼已被美国FDA批准用于晚期乳腺癌的二线治疗. 基础研究显示拉帕替尼联合化疗或曲妥珠单抗能产生协同效应诱导胃癌细胞凋亡<sup>[22,23]</sup>. Iqbal等<sup>[24]</sup>报道了拉帕替尼一线治疗进展期或转移性胃癌的SWOG II期临床试验. 结果显示拉帕替尼耐受性良好, 单药对进展期/转移性胃癌具有一定的疗效, 值得进一步研究拉帕替尼与化疗的联合作用. 2010年ASCO年会上报道了拉帕替尼联合紫杉醇二线治疗亚洲HER-2+晚期胃癌患者的III期临床研究(TYTAN研究)的中期结果<sup>[25]</sup>. 截至数据关闭, 107例患者进行了安全性分析, 主要的不良反应为皮疹、中性粒细胞减少和腹泻. 目前试验正在顺利进行中. 另外, 拉帕替尼联合CapeOX方案(卡培他滨+奥沙利铂)一线治疗晚期胃癌的III期临床研究(LOGIC)也在进行之中.

索拉非尼是Raf酪氨酸激酶和多种受体酪氨酸激酶(VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR- $\beta$ 、KIT)抑制剂, 具有双重抗肿瘤作用, 既可通过阻断由Raf/MEK/ERK介导的细胞信号传导通路而直接抑制肿瘤细胞的增殖, 还可以通过作用于VEGFR和PDGFR, 抑制新生血管的形成和切断肿瘤细胞的营养供应而达到间接抑制肿瘤生长转移的目的<sup>[26,27]</sup>. Sun等<sup>[28]</sup>的一项II期临床试验中, 采用索拉非尼联合多西他赛+顺铂治疗转移性(80%)或局部晚期无法手术切除(20%)的胃癌或GEJ腺癌. 试验共纳入44例患者, 接受索拉非尼400 mg/d 2次口服联合多西他赛75 mg/m<sup>2</sup> d1+顺铂75 mg/m<sup>2</sup> d1化疗, 21 d为1个周期. ORR为41%, 中位PFS为5.8 mo, 中位OS为13.6 mo. 研究者认为索拉非尼联合多西他赛+顺铂治疗晚期胃

### ■相关报道

Sun等的一项II期临床试验中, 采用索拉非尼联合多西他赛+顺铂治疗转移性(80%)或局部晚期无法手术切除(20%)的胃癌或GEJ腺癌.



## ■同行评价

本文内容详实,对晚期胃癌的靶向治疗和化疗具有临床指导意义。

癌或GEI腺癌安全有效,建议开展III期临床研究。

舒尼替尼是一种可以抑制多种参与肿瘤生长、血管增生以及肿瘤转移的受体酪氨酸激酶的小分子。舒尼替尼对血小板源性生长因子受体(PDGFR $\alpha$ 和PDGFR $\beta$ )、血管内皮细胞生长因子(VEGFR1, VEGFR2及VEGF)和干细胞因子受体(KIT)等活性均具有抑制作用<sup>[29]</sup>。目前舒尼替尼已被批准用于治疗肾细胞癌和胃肠道间质肿瘤<sup>[30,31]</sup>。Moehler等<sup>[32]</sup>报道了一项关于舒尼替尼单药治疗经多次化疗失败的无法手术切除的转移性胃癌的开放标签、多中心的II期临床研究。试验共纳入52例高加索患者,接受舒尼替尼50 mg/d一次口服,连服4 wk,停药2 wk,治疗直至疾病进展。初步分析结果显示舒尼替尼耐受性良好,38例可评价的患者中,2例部分缓解,10例疾病稳定;中位PFS为42 d,中位OS为177 d,预计1年生存率为23.7%。未来应开展舒尼替尼和其他药物的联合治疗。

## 4 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂

依维莫司是口服的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白丝氨酸-苏氨酸激酶抑制剂,是PI3K/Akt信号转导通路的下游分子,在蛋白合成、细胞生长代谢、增殖和血管生成等方面起着重要作用<sup>[33]</sup>。日本学者<sup>[34]</sup>对54例既往经过1-2个化疗方案治疗失败的转移性胃癌患者,给予每日10 mg的依维莫司单药治疗。在可分析的53例患者中,中位治疗持续时间57 d,疾病控制率达55%(29/53例),中位PFS达83 d,不良反应轻微。研究初步显示了依维莫司在胃癌治疗中的疗效和安全性,有待进一步的III期临床研究的评价。

目前正在进行的一项随机双盲多中心的III期临床研究(GRANITE-1)比较了依维莫司联合最佳支持治疗(BSC)对比安慰剂+BSC治疗一线或二线治疗失败的晚期胃癌患者。

## 5 Catumaxomab

Catumaxomab是一种能与EpCAM分子、CD3抗原以及Fc $\gamma$ 受体特异性结合的三功能抗体<sup>[35]</sup>。Catumaxomab与这些特异性位点结合后,刺激多种免疫细胞通过穿孔素介导的细胞裂解、抗体介导的吞噬作用及抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用等多种机制引起肿瘤细胞死亡。EpCAM广泛表达于各种上皮性肿瘤,包括食管癌、胃癌、肺癌、卵巢癌等<sup>[36]</sup>。研究表明,Catumaxomab在上皮肿瘤引发的恶性腹水中安全、有效<sup>[37]</sup>。

2009年ESMO会议上报道了Catumaxomab治疗胃癌腹水患者的疗效和安全性<sup>[38]</sup>。试验共纳入66例胃癌伴有症状性腹水的患者,46例接受Catumaxomab+腹腔穿刺引流治疗,20例单纯接受腹腔穿刺引流治疗。结果显示Catumaxomab组无穿刺生存时间为44 d,对照组为15 d( $P<0.0001$ );中位OS Catumaxomab组为71 d,对照组为44 d( $P=0.0313$ )。研究表明腹腔注射Catumaxomab是控制胃癌腹水有效的治疗手段,且安全性良好。

## 6 结论

胃癌的发生、发展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,多靶点联合用药将是胃癌分子靶向治疗的一个发展趋势。另外,合理有效地与细胞毒药物联合应用将发挥更好的治疗效果。考虑到化疗药物的毒性和化疗疗效的“天花板效应”而影响靶向药物的疗效,目前倾向于推荐两药联合的化疗方案与靶向药物配伍应用。同时针对不同的靶向药物应该有不同的最佳化疗方案。虽然分子靶向治疗为提高胃癌的治疗效果带来了希望,但仍有待更多III期临床研究的循证医学支持。未来应进一步阐明分子靶向药物潜在的分子机制,以寻找新的治疗靶点和更为特异的疗效预测指标。

## 7 参考文献

- 1 龚继芳,沈琳.老年胃癌药物治疗对策.世界华人消化杂志 2008; 16: 2443-2447
- 2 吴春晓,郑莹,鲍萍萍,顾凯,王春芳,向泳梅,彭鹏,邱永莉,龚杨明,卢伟.上海市胃癌发病流行现状与时间趋势分析.外科理论与实践 2008; 13: 24-29
- 3 Arkenau HT. Gastric cancer in the era of molecularly targeted agents: current drug development strategies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 855-866
- 4 Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Benedetti JK, Baker AF, Hackett CB, Urba SG, Zaner KS, Blanke CD, Abbruzzese JL. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4922-4927
- 5 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. 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
- 6 Pinto C, Di Fabio F, Siena S, Cascinu S, Rojas Llimpe FL, Ceccarelli C, Mutri V, Giannetta L, Giaquinta S, Funaioli C, Berardi R, Longobardi C, Piana E, Martoni AA. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann*

- Oncol* 2007; 18: 510-517
- 7 Lordick F, Luber B, Lorenzen S, Hegewisch-Becker S, Folprecht G, Wöll E, Decker T, Endlicher E, Röthling N, Schuster T, Keller G, Fend F, Peschel C. Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Br J Cancer* 2010; 102: 500-505
  - 8 Han SW, Oh DY, Im SA, Park SR, Lee KW, Song HS, Lee NS, Lee KH, Choi IS, Lee MH, Kim MA, Kim WH, Bang YJ, Kim TY. Phase II study and biomarker analysis of cetuximab combined with modified FOLFOX6 in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 298-304
  - 9 Pinto C, Di Fabio F, Barone C, Siena S, Falcone A, Cascinu S, Rojas Llimpe FL, Stella G, Schinzari G, Artale S, Mutri V, Giaquinta S, Giannetta L, Bardelli A, Martoni AA. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study). *Br J Cancer* 2009; 101: 1261-1268
  - 10 张小田, 沈琳, 张晓东, 李洁, 张忠涛. 西妥昔单抗联合化疗在消化系统肿瘤中的临床应用. *中华肿瘤杂志* 2008; 30: 385-388
  - 11 Enzinger PC, Burtneis B, Hollis D, Niedzwiecki D, Ilson D, Benson AB, Mayer RJ, Goldberg RM. CALGB 80403/ECOG 1206: A randomized phase II study of three standard chemotherapy regimens (ECF, IC, FOLFOX) plus cetuximab in metastatic esophageal and GE junction cancer. *Proc ASCO, Annual Meeting* 2010: 4006
  - 12 Lialiaris TS, Georgiou G, Sivridis E, Kareli D, Tripsiannis G, Papageorgiou A, Chrisafi S, Kritsi Z, Giatromanolaki A. Prognostic and predictive factors of invasive ductal breast carcinomas. *J BUON* 2010; 15: 79-88
  - 13 Hwang MS, Yum YN, Joo JH, Kim S, Lee KK, Gee SW, Kang HI, Kim OH. Inhibition of c-erbB-2 expression an activity in human ovarian carcinoma cells by hypericin. *Anticancer Res* 2001; 21: 2649-2655
  - 14 Yu GZ, Chen Y, Wang JJ. Overexpression of Grb2/HER2 signaling in Chinese gastric cancer: their relationship with clinicopathological parameters and prognostic significance. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1331-1339
  - 15 Lazăr D, Raica M, Sporea I, Tăban S, Goldiș A, Cornianu M. Tumor angiogenesis in gastric cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2006; 47: 5-13
  - 16 Whisenant J, Bergsland E. Anti-angiogenic strategies in gastrointestinal malignancies. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6: 411-421
  - 17 El-Rayes BF, Zalupski M, Bekai-Saab T, Heilbrun LK, Hammad N, Patel B, Urba S, Shields AF, Vaishampayan U, Dawson S, Almhanna K, Smith D, Philip PA. A phase II study of bevacizumab, oxaliplatin, and docetaxel in locally advanced and metastatic gastric and gastroesophageal junction cancers. *Ann Oncol* 2010; 21: 1999-2004
  - 18 Javle M, Hsueh CT. Recent advances in gastrointestinal oncology--updates and insights from the 2009 annual meeting of the American society of clinical oncology. *J Hematol Oncol* 2010; 3: 11
  - 19 Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park S, Lim H, Wu J, Langer B, Shah MA. AVA-GAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *Proc ASCO, Annual Meeting* 2010: LBA4007
  - 20 Doi T, Koizumi W, Siena S, Cascinu S, Ohtsu A, Michael M, Takiuchi H, Swaisland H, Gallagher N, VanCutsem E. Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of gefitinib (ZD1839) in pretreated patients with metastatic gastric cancer. *Proc ASCO, Annual Meeting* 2003: 1036
  - 21 Abboud M, Saghir NS, Salame J, Geara FB. Complete response of brain metastases from breast cancer overexpressing Her-2/neu to radiation and concurrent Lapatinib and Capecitabine. *Breast J* 2010; 16: 644-646
  - 22 Kim JW, Kim HP, Im SA, Kang S, Hur HS, Yoon YK, Oh DY, Kim JH, Lee DS, Kim TY, Bang YJ. The growth inhibitory effect of lapatinib, a dual inhibitor of EGFR and HER2 tyrosine kinase, in gastric cancer cell lines. *Cancer Lett* 2008; 272: 296-306
  - 23 Wainberg ZA, Anghel A, Desai AJ, Ayala R, Luo T, Safran B, Fejzo MS, Hecht JR, Slamon DJ, Finn RS. Lapatinib, a dual EGFR and HER2 kinase inhibitor, selectively inhibits HER2-amplified human gastric cancer cells and is synergistic with trastuzumab in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1509-1519
  - 24 Iqbal S, Goldman B, Lenz HJ, Fenoglio-Preiser CM, Blanke CD. S0413: A phase II SWOG study of GW572016 (lapatinib) as first line therapy in patients (pts) with advanced or metastatic gastric cancer. *Proc ASCO, Annual Meeting* 2007: 4621
  - 25 Roth A, Moehler MH, Mauer M, Schad A, Karrasch M, Praet M, Lim ML, Das-Gupta A, Lutz MP. Lapatinib in combination with ECF/x in EGFR1 or HER2-overexpressing first-line metastatic gastric cancer (GC): A phase II randomized placebo controlled trial (EORTC 40071). *Proc ASCO, Annual Meeting* 2010: TPS205
  - 26 Dal Lago L, D'Hondt V, Awada A. Selected combination therapy with sorafenib: a review of clinical data and perspectives in advanced solid tumors. *Oncologist* 2008; 13: 845-858
  - 27 Hasskarl J. Sorafenib. *Recent Results Cancer Res* 2010; 184: 61-70
  - 28 Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, Catalano P, Ansari RH, Benson AB 3rd. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2947-2951
  - 29 Sulkas A. Novel multitargeted anticancer oral therapies: sunitinib and sorafenib as a paradigm. *Isr Med Assoc J* 2010; 12: 628-632
  - 30 Escudier B. Sunitinib for the management of advanced renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10: 305-317
  - 31 Goodman VL, Rock EP, Dagher R, Ramchandani RP, Abraham S, Gobburu JV, Booth BP, Verbois SL, Morse DE, Liang CY, Chidambaram N, Jiang JX, Tang S, Mahjoob K, Justice R, Pazdur R. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1367-1373
  - 32 Moehler MH, Hartmann JT, Lordick F, Al-Batran S, Reimer P, Trarbach T, Ebert MP, Daum S, Weihrach M, Galle PR. An open-label, multicenter phase II trial of sunitinib for patients with chemorefractory metastatic gastric cancer. *Proc ASCO, Annual Meeting* 2010: e14503

- 33 Lang SA, Gaumann A, Koehl GE, Seidel U, Bataille F, Klein D, Ellis LM, Bolder U, Hofstaedter F, Schlitt HJ, Geissler EK, Stoeltzing O. Mammalian target of rapamycin is activated in human gastric cancer and serves as a target for therapy in an experimental model. *Int J Cancer* 2007; 120: 1803-1810
- 34 Yamada Y, Doi T, Muro K, Boku N, Nishina T, Takiuchi H, Komatsu Y, Hamamoto Y, Ohno N, Fujita Y, Ohtsu A. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer: Main results. *Proc ASCO, GI Cancers Symposium* 2009: 77
- 35 Sebastian M, Kuemmel A, Schmidt M, Schmitt A. Catumaxomab: a bispecific trifunctional antibody. *Drugs Today (Barc)* 2009; 45: 589-597
- 36 Went PT, Lugli A, Meier S, Bundi M, Mirlacher M, Sauter G, Dirnhofer S. Frequent EpCam protein expression in human carcinomas. *Hum Pathol* 2004; 35: 122-128
- 37 Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, Kutarska E, Kolesnik OO, Ivanchenko VV, Dudnichenko AS, Aleknaviciene B, Razbadauskas A, Gore M, Ganea-Motan E, Ciuleanu T, Wimberger P, Schmitt A, Schmalfeldt B, Burges A, Bokemeyer C, Lindhofer H, Lahr A, Parsons SL. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer* 2010; 127: 2209-2221
- 38 Heiss M, Linke R, Frickius-Quecke H, Klein A, Hennig M, Lindhofer H, Parsons S. Catumaxomab treatment in gastric-cancer patients with malignant ascites - subgroup-analysis of a pivotal trial. *Eur J Can Suppl* 2009; 7: 363

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆  
2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12400余种。本版还加大了专家评审力度, 5500多位学科专家参加了核心期刊评审工作。经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目。《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页)。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)