

食管癌分子靶向治疗临床研究的新进展

殷咏梅, 周越, 邵永丰

殷咏梅, 周越, 江苏省人民医院肿瘤科 江苏省南京市 210029
邵永丰, 江苏省人民医院胸外科 江苏省南京市 210029
殷咏梅, 博士, 硕士生导师, 主要从事胸心外科的临床和基础研究.
作者贡献分布: 邵永丰与殷咏梅对此文所作贡献均等; 论文写作由邵永丰、殷咏梅及周越共同完成.
通讯作者: 邵永丰, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 江苏省人民医院胸外科. yongfengshao30@hotmail.com
收稿日期: 2012-08-28 修回日期: 2012-12-02
接受日期: 2012-12-17 在线出版日期: 2012-12-18

Targeted therapies for esophageal cancer

Yong-Mei Yin, Yue Zhou, Yong-Feng Shao

Yong-Mei Yin, Yue Zhou, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Yong-Feng Shao, Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Yong-Feng Shao, Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangdong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. yongfengshao30@hotmail.com
Received: 2012-08-28 Revised: 2012-12-02
Accepted: 2012-12-17 Published online: 2012-12-18

Abstract

Esophageal cancer is a highly frequent malignancy, being the fourth leading cause of cancer-related deaths in China. Most patients are initially diagnosed with advanced disease. Despite recent advances in surgical techniques and adjuvant/neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy, the prognosis of esophageal cancer is still poor. An emerging understanding of molecular pathways that characterizes cell growth, cell cycle, apoptosis, angiogenesis, and invasion has provided novel targets for cancer therapy. This review focuses on novel targeted treatments for esophageal cancer.

Key Words: Esophageal cancer; Targeted therapies

Yin YM, Zhou Y, Shao YF. Targeted therapies for esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(35): 3499-3504

摘要

食管癌是最常见的恶性肿瘤之一, 早期诊断率

较低, 大部分患者在就诊时已属晚期. 虽然近几年外科手术技术的提高、化疗新药的出现以及术前新辅助放化疗均可提高晚期食管癌的生存率, 但晚期食管癌的预后仍差, 仍需要新的治疗手段来提高晚期食管癌的疗效. 随着肿瘤分子生物学的研究进展, 分子靶向治疗已经在食管癌的治疗中初显成效. 目前, 食管癌的分子靶向治疗已经成为国内外的研究热点之一.

关键词: 食管癌; 靶向治疗

殷咏梅, 周越, 邵永丰. 食管癌分子靶向治疗临床研究的新进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(35): 3499-3504
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3499.asp>

0 引言

食管癌是常见的消化系恶性肿瘤之一, 我国为食管癌高发区, 中国大陆13.4亿人口食管癌每年新发病例为25.9万例, 发病率为16.7/10万, 居全国各类恶性肿瘤第5位; 死亡病例每年为21.1万例, 死亡率为13.4/10万, 居第4位^[1]. 我国食管癌一直以食管鳞癌为主, 食管腺癌的发病率未见明显增长, 食管鳞癌现已成为我国卫生部确定的十大特色肿瘤之一^[2]. 早期食管癌往往由于其症状的非特异性, 多数患者未能引起重视, 故在就诊时已属疾病的中晚期, 其5年生存率在30%左右^[3]. 就目前而言, 对晚期食管癌患者以放化疗配合的姑息治疗为主. 随着最近几年分子肿瘤学的蓬勃发展, 分子靶向治疗在食管癌中也初露锋芒. 分子靶向治疗(molecular targeted therapy)是指利用肿瘤细胞与正常细胞之间的分子生物学差异, 针对肿瘤细胞的恶性表型分子, 采用封闭受体、抑制血管新生、阻断信号传导通路等方法, 从而促进抑制肿瘤生长, 促进肿瘤凋亡, 具有特异性强、不良反应小、与放化疗协同及不易耐药等优点, 是肿瘤治疗的新希望. 本文就对目前国内外的食管癌分子靶向治疗临床研究的最新进展作一综述.

1 EGFR抑制剂

上皮生长因子受体(epidermal growth factor re-

■背景资料

食管癌是我国常见的恶性肿瘤, 就目前的医疗状况, 大部分食管癌患者就诊时已经属于晚期, 尽管现在的医疗水平较以前已经有大幅度的提高, 但晚期食管癌的生存率仍然较低, 而分子靶向治疗作为一项新兴的治疗方法, 因其靶向性、不良反应小等特点给食管癌的患者带来了新的希望.

■同行评议者

陈洪, 主任医师, 副教授, 东南大学附属中大医院消化科

■研发前沿

本文主要介绍了目前在国内外临床上或临床试验中应用的一些分子靶向药物,包括EGFR抑制剂、VEGFR抑制剂等,部分药物已经显现出其较好的疗效,但部分药物的效果却差强人意。目前还有很多针对肿瘤信号通路的药物还处于细胞研究阶段,这无疑给广大的食管癌患者带来了生存的希望。

ceptor, EGFR)是ERBB家族成员之一,是一种6 kDa的多肽,由186个氨基酸组成,在血液和组织中广泛分布,其具有酪氨酸激酶活性,是重要的跨膜受体,可被配体激活导致受体的二聚体化,从而启动细胞内信号传导过程和基因活化,通过抑制细胞凋亡、促进细胞增殖、促进细胞去分化、促进血管生成以及促进细胞转移及侵袭等加速肿瘤生长。既往研究发现通过免疫组织化学法检测约50%-80%的食管癌患者EGFR过表达,并与较差的预后呈正相关^[4]。目前以EGFR为靶点的药物主要包括以下3种。

1.1 EGFR单克隆抗体 该类药物是针对EGFR细胞外结构域的IgG1药物,可与人体细胞胞外EGFR特异性结合,从而阻断受体内区域TK磷酸化,抑制细胞生长,诱导细胞凋亡,而且可以减少基质金属蛋白酶和血管内皮生长因子的产生。

目前临床上常用的是西妥昔单抗(爱必妥, C225),它是一种重组的人鼠嵌合型单克隆抗体,可以阻断肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TGF- α)和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)与表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的结合,其与EGFR的亲和力是内源性配体的5-10倍,还可引起EGFR的内吞,导致细胞表面受体数量下降。同时,一些研究还证实西妥昔单抗可以通过抗体介导的细胞毒性作用发挥其抗肿瘤功效^[5]。陆敬超^[6]应用TP方案联合爱必妥对食管癌术后肿瘤组织EGFR表达阳性且病理分期为晚期的患者联合治疗,共治疗了23名患者,评价了西妥昔单抗的近期疗效及不良反应。结果显示其临床疗效较好,最常见的不良反应为座疮样皮疹,且II/III级皮疹者疾病进展时间(TTP, 中位时间为13 mo)比I级皮疹者TTP(中位时间6 mo)明显延长,但遗憾的是没有单纯化疗组和联合西妥昔单抗治疗组的对比。SAKK75/06研究局部进展期食管癌患者联合西妥昔单抗与放疗同时治疗,在可评价的20例中有13例达到了完全缓解,且未出现严重的不良反应^[7]。De Vita等^[8]对41例局部进展的食管癌患者行Folfox-4联合爱必妥后续放疗联合爱必妥治疗,其中有30名患者进行了手术,达到病理完全缓解的患者有8例。Moehler等^[9]应用IF方案联合爱必妥一线治疗晚期的食管胃肿瘤患者共48例,结果显示总反应率(overall response rate, ORR)为46%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为79%;中位无进展生

存时间(progression-free survival, PFS)为9.0 mo, 中位总生存时间(overall survival, OS)为16.5 mo, 同时发现EGFR表达阳性的患者反应率更高,结果令人振奋,其扩大样本的临床研究最终结果将在Expand III期临床试验中显现。爱必妥联合放疗的临床试验结果是令人鼓舞的,但是两项爱必妥单药治疗进展期食管腺癌患者的结果却令人沮丧,其中位OS在3.1-4.0 mo, 中位PFS在1.6-1.8 mo^[10,11]。目前正在进行的一项大型临床试验SCOPE1 II期试验正在进行中,该实验拟入主420例食管癌患者,按1:1的比例随机分为单纯放疗组和放疗联合爱必妥组,若结果令人满意,III期临床试验将每组各增加120名患者来进一步验证爱必妥在食管癌中举足轻重的作用^[12]。

其他的EGFR单克隆抗体还有尼妥珠单抗(泰欣生)、帕尼单抗以及尚未在临床上应用的马妥珠单抗等。泰欣生是我国第一个用于治疗恶性肿瘤的功能性单抗药物,于2008年上市,同样是以EGFR为靶点,通过抑制血管生成因子的合成来抑制肿瘤血管生成,还可通过降低S期肿瘤细胞的生物合成,使肿瘤细胞在G₁期停滞并诱发细胞凋亡等机制抑制肿瘤的生长和转移,即主要通过抗体依赖细胞介导的细胞毒性和补体依赖的细胞毒性等机制发挥抗肿瘤作用^[13]。国内的一项研究显示尼妥珠单抗配合放疗治疗病理证实不能手术的晚期食管癌患者,共52例,其中完全缓解的患者为10例,部分缓解的患者有36例,疾病稳定的患者有6例,总有效率为88.46%,且患者耐受程度好,显示出其高效低毒的优势^[13]。目前江苏省内正在进行一项尼妥珠单抗(泰欣生)联合放疗治疗局部晚期食管鳞癌的前瞻、双盲、随机对照、多中心扩大适应证的临床研究,其最终结果令人期待。今年ASCO会议报道的REAL3(表柔比星、奥沙利铂、卡培他滨(EOC)联合帕妥珠单抗治疗晚期食管癌的随机多中心试验)的研究结果显示未筛选的食管癌患者不能从帕尼单抗的治疗中获益^[14],帕尼单抗联合化疗治疗初治的转移或局部进展的食管癌患者,结果显示与单纯化疗组相比,中位生存时间分别为8.8、11.3 mo($P=0.013$);中位无进展生存分别为6.0、7.6 mo($P=0.068$),结论为在未经选择的食管为肿瘤患者中,EOC联合帕妥珠单抗并不能获益;OS获益降低可能源于mEOC-P组中降低了化疗剂量:低

剂量的奥沙利铂和卡培他滨以及较低的中位化疗数导致联合帕妥珠单抗没有在PFS以及OS的获益。

1.2 EGFR-TKI抑制剂 EGFR酪氨酸激酶抑制剂(tyrosinekinase inhibitor, TKIs)是一类能作用于细胞内受体酪氨酸激酶区的小分子药物,大部分是喹唑啉类衍生物,他们与三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)竞争性结合胞外配体,抑制ATP与TK结合,阻断酪氨酸自身的磷酸化和下游信号的传导,从而加速细胞的凋亡,减少肿瘤的浸润和转移。目前应用于临床上应用较多的有Gefitinib(易瑞沙, Iressa)和Erlotinib(特罗凯, Tarceva)两种。

目前对吉非替尼在食管癌的靶向治疗研究较多。在一项临床II期研究中, Rodriguez等^[15]发现易瑞沙联合放化疗对照单纯放化疗($n = 173$), 实验组($n = 80$)3年总生存率达到了40%, 而不良反应没有增加, 获得了鼓舞人心的结果。Richel等^[16]研究组使用易瑞沙(500 mg/d)一线治疗36例食管癌患者, 结果显示10%PR、23%SD, 中位进展时间1.8 mo, 中位生存期6.4 mo。Janmaat等^[17]报道36例食管癌患者一线化疗失败后口服易瑞沙(500 mg/d)结果示2.8%PR、27.8%SD, 中位进展时间59 d, 中位生存时间164 d, 其他也有一些类似的临床报道^[18,19]。总体来看, 女性、鳞癌和高表达EGFR的患者似乎可获得较高的控制率。

Dobelbower等^[20] I 期研究厄洛替尼联合放化疗的结果显示厄洛替尼的剂量达到150 mg/d是安全有效的, 患者能够耐受, 且联合放疗能明显提高疗效, 其主要不良反应是皮疹、腹泻、恶心以及脱水, 并且没有报道相关的剂量限制性毒性, 目前II期临床试验正在进行中。另一些临床研究显示单药厄洛替尼治疗食管癌也有一定的疗效^[21,22]。但Ison等^[23]最新的一项权威的临床研究结果却显示厄洛替尼单药治疗既往曾接受过化疗的转移性食管癌患者的疗效差强人意, 且仅限于食管鳞癌的患者, 这无疑使人们对EGFR-TKI的疗效信心大减。同时Zhang等^[24]曾报道近几年在西方国家食管腺癌的发病率在急速上升, 相应的食管鳞癌的发病率却在逐年下降, 这也许是造成近两年西方国家对EGFR-TKI在食管癌上疗效研究热度降低的原因。

1.3 抗HER-2单抗/酪氨酸激酶抑制剂 人表皮生长因子受体-2(HER-2)属于EGFR家族, 是一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白, 主要参与细

胞信号的转导, 编码p185蛋白, 即HER-2/neu蛋白。既往大量实验研究显示, 食管癌中HER-2过表达为10%-25%。与乳腺癌不同的是, Her-2阳性状态与不良预后无关。曲妥珠单抗(赫赛汀)是以HER-2/neu抗原为靶点的人类IgG1抗体, 赫赛汀能下调HER-2水平, 促进细胞凋亡, 同时还能增强化疗药物的敏感性。Safran等^[25]对没有远处转移的食管腺癌患者给予紫杉醇联合顺铂化疗同时配合放疗6 wk后, 再接受曲妥珠单抗治疗, 5 wk后结果显示入选的19例患者中有14例患者HER-2/neu过表达, 基因数量扩增, 所有患者中位生存时间为24 mo, 两年生存率为50%。这一研究为HER-2阳性的食管腺癌患者提供了又一治疗的希望, 但仍需大样本的临床研究来证实。

拉帕替尼(lapatinib)是一种口服的小分子表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂, 目前拉帕替尼进行的3个临床试验显示无论是一线还是二线治疗晚期食管癌, 总有效率均<10%, 结果令人沮丧, 但是目前正在进行的LOGIC(拉帕替尼联合奥沙利铂和卡培他滨治疗局部进展或转移的HER-2阳性的食管癌、食管胃结合部癌及胃癌) III期临床试验的结果却值得关注。

2 VEGF抑制剂

肿瘤血管生成是一个复杂的过程, 需要大量的细胞因子参与, 而血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是在其中起重要作用的正调节因子。VEGF属于血小板衍生生长因子超基因家族, VEGF受体属于酪氨酸蛋白激酶家族, 主要分布于血管内皮细胞。VEGF特异性作用于VEGFR胞外区, 使胞内区酪氨酸激酶磷酸化激活, 触发下游一系列的蛋白级联活化, 通过调控基因表达而发挥效应, 主要是催化新生血管的生成, 增加局部微血管的通透性等。约30%-60%的食管癌过表达VEGF, 并且和较差的预后相关^[26], 抗肿瘤血管生成已经成为另一个晚期食管癌的治疗思路。

2.1 抗VEGF抗体 贝伐单抗(Bevacizumab, Avastin)是重组的人源化、人鼠嵌合的抗VEGF单克隆抗体, 能与VEGF受体1和受体2特异性结合, 阻碍VEGF生物活性形式的产生, 从而抑制肿瘤新生血管的生成。当贝伐单抗与化疗药物联合使用时, 可使肿瘤血管通透性增加, 促进药物向肿瘤内渗透, 达到增敏的效果。目前对贝伐单抗在食管癌中的分子靶向治疗临床研究大部

■ 相关报道

目前国内外均有进行食管癌分子靶向治疗的临床研究, 并初步显现出可喜的治疗效果, 但一些实验所得出的结论因其样本量小等特点, 实验数据偏倚较大, 如Shah等报道的贝伐单抗在晚期食管癌中的研究, 结果令人鼓舞, 但样本量只有23例, 所以需要更多的临床研究来证实。尼妥珠单抗和恩度是我国自主研发的分子靶向药物, 其在晚期食管癌中的疗效仍需要更多的临床研究来证实。

■应用要点

本文总结了国内外对食管癌分子靶向治疗的最新进展,并汇总了每个分子靶向药物已经完成或正在进行的临床试验,客观报道了每个试验的结果,并总结了试验可能存在的不足之处。

分局限在食管腺癌的患者。Shah等^[27]在Ⅱ期临床试验中发现23例转移的食管胃交界处腺癌的患者应用贝伐单抗配合化疗,总反应率达到了65%,中位生存时间提高至12.3 mo,为贝伐单抗在食管癌的靶向治疗中赢取了一定的地位。但Okines等^[28]却发现贝伐单抗联合化疗相比单纯化疗而言,并没有更长的生存时间获益。这些结果显示对于贝伐单抗在食管癌分子靶向治疗中的地位有待更多更大的临床研究进一步证实。

2.2 VEGF酪氨酸激酶抑制剂 舒尼替尼(Sunitinib, 索坦)、索拉非尼(Sorafenib tosylate多吉美)是选择性抑制肿瘤细胞增殖和阻止肿瘤血管生成的多靶点分子靶向药物。舒尼替尼作为二线治疗晚期食管癌的一项多中心Ⅱ期临床试验显示4.7%PR, 35.7%SD, 中位生存期为12.7 mo。在今年的ACSO会议上D.lison等报道了索拉非尼在食管和食管胃连接处肿瘤的Ⅱ期临床试验,结果显示索拉非尼在食管癌的治疗中完全反应及疾病稳定效果显著^[14]。

血管内皮抑素(Endostar, 恩度)是一种广谱的多靶点的血管生成抑制剂,特异性地作用于内皮细胞,尤其是微血管的内皮细胞,抑制其迁移,诱导其凋亡,能全面阻断新生血管的生成,是我国自主研发的分子靶向治疗药物,但其在食管癌治疗上的应用尚未见到有说服力的报道。

3 其他分子靶向药物

3.1 环氧化酶-2抑制剂 环氧化酶(COX)是催化花生四烯酸转变为前列腺素(PGE)的限速酶,由3个成员组成: COX-1、COX-2和COX-3。其中COX-2已经证实多种肿瘤,尤其是消化系统肿瘤组织及其细胞株中呈高表达^[29]。COX-2属于诱导型基因,静息时不表达,但在致癌物质等相关诱导因子的刺激下可快速表达,其结果是直接刺激肿瘤细胞及新生血管的生长,并可通过催化花生四烯酸产生前列腺素,抑制抗肿瘤的免疫,促进肿瘤生成。最近很多研究表明,COX-2不仅在食管癌组织中高表达,而且其表达水平与病理过程、转移、复发及预后明显相关。在COX-2抑制剂中,最具代表性的是塞来昔布(西乐葆),属于新型非甾体类抗炎药,他可以高选择性地抑制COX-2,目前也是临床上常用的第一阶梯镇痛药。既往的多项临床研究显示,西乐葆联合化疗治疗中晚期食管癌患者显示出了明显提

高的疗效^[30,31]。在与化疗药物协同治疗的过程中,西乐葆还可以抑制化疗药物引起的一些不良反应,如静脉炎、黏膜炎、腹泻及神经肌肉毒性等,从而增加患者对化疗的耐受性。这些研究促使很多学者开始重视特异性COX-2抑制剂在食管癌辅助治疗中的作用,但经过长期的临床验证发现该药物的局限性在于在实际临床工作中长期大剂量的塞来昔布会加重患者心脏毒性,导致心血管事件发生率的增加。另一种临床常用的非特异性COX-2抑制剂是阿司匹林,Corley等^[32]综合分析9个流行病学研究资料后发现,非选择性非类固醇类抗炎药(其中50%为阿司匹林)能够降低食管癌的发生率,并且这种作用呈明显的剂量依赖性。

3.2 尚未经临床药物验证的分子靶向药物 在食管癌的分子靶向治疗中,有很多药物从其机制上看显示了很好的抗肿瘤活性,比如说mTOR激酶抑制剂(依维莫司)、泛素-蛋白酶体抑制剂(雷帕霉素、西罗莫司)、IGFR1激酶抑制剂、Bcr-abl酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼、法尼基转移酶抑制剂Tipifarnib、细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂夫拉平度等,但至今尚未有临床研究来证实。还有针对EpCAM、MMP以及E-cadherin的基础研究尚在进行中。

4 结论

食管癌患者是一群特殊的群体,他们除了要忍受癌症本身带来的痛苦外,很多晚期的患者往往由于食管肿瘤压迫甚至堵塞食管造成进食困难,不仅身体受到伤害,精神上也会受到很大的打击。对于此种患者,选择一种高效低毒的治疗方法无疑是广大患者所期盼的,靶向治疗就在这种背景下应运而生。综上所述,食管癌的靶向治疗道路是一条希望与挑战并存的道路,还需要我们进一步的努力来不断开拓这条道路,为食管癌患者带来更多的希望!

5 参考文献

- 1 赫捷,邵康. 中国食管癌流行病学现状、诊疗现状及未来对策. 中国癌症杂志 2011; 21: 501-504
- 2 Shibata A, Matsuda T, Ajiki W, Sobue T. Trend in incidence of adenocarcinoma of the esophagus in Japan, 1993-2001. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 464-468
- 3 解明然,张旭,林鹏,林勇斌,戎铁华,张兰军,温浙盛,李小东. 新辅助化疗在局部晚期食管癌中的疗效分析. 中华医学杂志 2009; 89: 2906-2909
- 4 Dragovich T, Campen C. Anti-EGFR-Targeted Therapy for Esophageal and Gastric Cancers: An Evolving Concept. *J Oncol* 2009; 2009: 804108

- 5 Kawaguchi Y, Kono K, Mimura K, Sugai H, Akaike H, Fujii H. Cetuximab induce antibody-dependent cellular cytotoxicity against EGFR-expressing esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2007; 120: 781-787
- 6 陆敬超. 西妥昔单抗联合化疗治疗EGFR阳性表达中晚期食管癌患者的疗效分析. *中国医药指南* 2011; 9: 113-114
- 7 Ruhstaller T, Pless M, Dietrich D, Kranzbuehler H, von Moos R, Moosmann P, Montemurro M, Schneider PM, Rauch D, Gautschi O, Mingrone W, Widmer L, Inauen R, Brauchli P, Hess V. Cetuximab in combination with chemoradiotherapy before surgery in patients with resectable, locally advanced esophageal carcinoma: a prospective, multicenter phase IB/II Trial (SAKK 75/06). *J Clin Oncol* 2011; 29: 626-631
- 8 De Vita F, Orditura M, Martinelli E, Vecchione L, Innocenti R, Sileni VC, Pinto C, Di Maio M, Farella A, Troiani T, Morgillo F, Napolitano V, Ancona E, Di Martino N, Ruol A, Galizia G, Del Genio A, Ciardiello F. A multicenter phase II study of induction chemotherapy with FOLFOX-4 and cetuximab followed by radiation and cetuximab in locally advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2011; 104: 427-432
- 9 Moehler M, Mueller A, Trarbach T, Lordick F, Seufferlein T, Kubicka S, Geissler M, Schwarz S, Galle PR, Kanzler S. Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced gastroesophageal cancer: a prospective multi-center biomarker-oriented phase II study. *Ann Oncol* 2011; 22: 1358-1366
- 10 Chan JA, Blaszkowsky LS, Enzinger PC, Ryan DP, Abrams TA, Zhu AX, Temel JS, Schrag D, Bhargava P, Meyerhardt JA, Wolpin BM, Fidias P, Zheng H, Florio S, Regan E, Fuchs CS. A multicenter phase II trial of single-agent cetuximab in advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2011; 22: 1367-1373
- 11 Gold PJ, Goldman B, Iqbal S, Leichman LP, Zhang W, Lenz HJ, Blanke CD. Cetuximab as second-line therapy in patients with metastatic esophageal adenocarcinoma: a phase II Southwest Oncology Group Study (S0415). *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1472-1476
- 12 Hurt CN, Nixon LS, Griffiths GO, Al-Mokhtar R, Gollins S, Staffurth JN, Phillips CJ, Blazeby JM, Crosby TD. SCOPE1: a randomised phase II/III multicentre clinical trial of definitive chemoradiation, with or without cetuximab, in carcinoma of the oesophagus. *BMC Cancer* 2011; 11: 466
- 13 张海霖, 张健, 杨青, 陈怡. 尼妥珠单抗联合同步放化疗治疗局部晚期食管癌的副反应观察与护理. *肿瘤预防与治疗* 2012; 25: 98-101
- 14 王迈. ASCO 2012研究精选-消化道肿瘤. Available from: <http://www.cmt.com.cn/detail/49797.html>
- 15 Rodriguez CP, Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, Videtic GM, Saxton JP, Murthy SC, Mason DP, Ives DI. A phase II study of perioperative concurrent chemotherapy, gefitinib, and hyperfractionated radiation followed by maintenance gefitinib in locoregionally advanced esophagus and gastroesophageal junction cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 229-235
- 16 Richel DJ, Vervenne WL. Systemic treatment of oesophageal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 249-254
- 17 Janmaat ML, Gallegos-Ruiz MI, Rodriguez JA, Meijer GA, Vervenne WL, Richel DJ, Van Groenigen C, Giaccone G. Predictive factors for outcome in a phase II study of gefitinib in second-line treatment of advanced esophageal cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1612-1619
- 18 Ferry DR, Anderson M, Beddard K, Tomlinson S, Atherfold P, Obszynska J, Harrison R, Jankowski J. A phase II study of gefitinib monotherapy in advanced esophageal adenocarcinoma: evidence of gene expression, cellular, and clinical response. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5869-5875
- 19 Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, Saxton JP, Videtic GM, Murthy SC, Zuccaro G, Vargo JJ, Dumot JA, Carroll MA. A phase II trial of accelerated multimodality therapy for locoregionally advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: the impact of clinical heterogeneity. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 172-180
- 20 Dobelbower MC, Russo SM, Raisch KP, Seay LL, Clemons LK, Suter S, Posey J, Bonner JA. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib, and concurrent 5-fluorouracil, cisplatin and radiotherapy for patients with esophageal cancer: a phase I study. *Anticancer Drugs* 2006; 17: 95-102
- 21 Siegel-Lakhai WS, Beijnen JH, Schellens JH. Current knowledge and future directions of the selective epidermal growth factor receptor inhibitors erlotinib (Tarceva) and gefitinib (Iressa). *Oncologist* 2005; 10: 579-589
- 22 Pande AU, Iyer RV, Rani A, Maddipatla S, Yang GY, Nwogu CE, Black JD, Levea CM, Javle MM. Epidermal growth factor receptor-directed therapy in esophageal cancer. *Oncology* 2007; 73: 281-289
- 23 Ilson DH, Kelsen D, Shah M, Schwartz G, Levine DA, Boyd J, Capanu M, Miron B, Klimstra D. A phase 2 trial of erlotinib in patients with previously treated squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 2011; 117: 1409-1414
- 24 Zhang HZ, Jin GF, Shen HB. Epidemiologic differences in esophageal cancer between Asian and Western populations. *Chin J Cancer* 2012; 31: 281-286
- 25 Safran H, Dipetrillo T, Akerman P, Ng T, Evans D, Steinhoff M, Benton D, Purviance J, Goldstein L, Tantravahi U, Kennedy T. Phase I/II study of trastuzumab, paclitaxel, cisplatin and radiation for locally advanced, HER2 overexpressing, esophageal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 405-409
- 26 Kleespies A, Guba M, Jauch KW, Bruns CJ. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2004; 87: 95-104
- 27 Shah MA, Jhawer M, Ilson DH, Lefkowitz RA, Robinson E, Capanu M, Kelsen DP. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 868-874
- 28 Okines AF, Reynolds AR, Cunningham D. Targeting angiogenesis in esophagogastric adenocarcinoma. *Oncologist* 2011; 16: 844-858
- 29 Liu JF, Jamieson G, Wu TC, Zhang SW, Wang QZ, Drew P. Cyclooxygenase-2 expression in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus* 2006; 19: 350-354
- 30 Dawson SJ, Michael M, Biagi J, Foo KF, Jefford M,

■同行评价

本文汇聚了目前在临床上应用成熟的分子靶向药物在晚期食管癌治疗中的疗效, 对临床工作具有一定的指导意义。

- Ngan SY, Leong T, Hui A, Milner AD, Thomas RJ, Zalcberg JR. A phase I/II trial of celecoxib with chemotherapy and radiotherapy in the treatment of patients with locally advanced oesophageal cancer. *Invest New Drugs* 2007; 25: 123-129
- 31 Hur C, Broughton DE, Ozanne E, Yachimski P, Nishioka NS, Gazelle GS. Patient preferences for the chemoprevention of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2432-2442
- 32 Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124: 47-56

编辑 李军亮 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,潘伯荣等^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。