

胃癌靶向治疗的研究进展

王李杰, 白莉, 焦顺昌

王李杰, 白莉, 焦顺昌, 中国人民解放军总医院解放军医学院肿瘤科 北京市 100853

作者贡献分布: 本文综述由王李杰与白莉完成; 焦顺昌负责审校.
通讯作者: 焦顺昌, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 中国人民解放军总医院解放军医学院肿瘤科. jiaosc@vip.sina.com

电话: 010-66937876

收稿日期: 2013-06-03 修回日期: 2013-07-16

接受日期: 2013-07-18 在线出版日期: 2013-08-28

The rugged road to targeted therapy for gastric cancer

Li-Jie Wang, Li Bai, Shun-Chang Jiao

Li-Jie Wang, Li Bai, Shun-Chang Jiao, Department of Oncology, Chinese PLA General Hospital, PLA Medical School, Beijing 100853, China

Correspondence to: Shun-Chang Jiao, Professor, Chief physician, Department of Oncology, Chinese PLA General Hospital, PLA Medical School, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. jiaosc@vip.sina.com

Received: 2013-06-03 Revised: 2013-07-16

Accepted: 2013-07-18 Published online: 2013-08-28

Abstract

Gastric cancer is the second leading cause of cancer related-death. Most patients with gastric cancer present with an advanced stage of the disease that has a poor prognosis. Molecularly targeted drugs combined with chemotherapy have been becoming the main treatment for advanced gastric cancer. A number of targeted agents modulating different signal transduction pathways are currently entering clinical trials, such as angiogenesis inhibitors and agents targeting epidermal growth factor receptor, hepatocyte growth factor, cell cycle, or matrix metalloproteinases. However, disappointing results were achieved in most phase III clinical trials, in which special patient selection by molecular biomarkers was not conducted. This systematic review synthesizes most of the data available from clinical trials, evaluates the efficacy and safety of molecularly targeted drugs and explores the rugged road to targeted therapy for advanced gastric cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Targeted therapy; Mo-

lecularly targeted agents; Cetuximab; Trastuzumab

Wang LJ, Bai L, Jiao SC. The rugged road to targeted therapy for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(24): 2385-2396 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2385.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i24.2385>

摘要

胃癌是全球第2大肿瘤死因, 多数患者就诊时已属晚期, 预后差. 化疗药物联合分子靶向药物日益成为晚期胃癌的主要治疗方法和研究热点. 很多靶向药物已用于临床研究, 包括血管生成抑制剂、表皮生长因子抑制剂、肝细胞生长因子抑制剂、细胞周期调节剂、金属蛋白酶抑制剂. 但多数Ⅲ期临床研究结果令人失望, 主要原因是入组人群未经特异性分子靶点的筛选. 本文主要综述近年来胃癌靶向药物治疗的Ⅱ/Ⅲ期临床研究, 评价药物的有效性及安全性, 探索晚期胃癌靶向治疗的崎岖之路.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 胃癌; 靶向治疗; 分子靶向药物; 西妥昔单抗; 曲妥珠单抗

核心提示: 胃癌的靶向药物研究之路崎岖坎坷. ToGA研究获得成功, 多数临床研究未取得总生存期的理想结果, 究其原因, 可能存在人种、肿瘤部位、病理类型、分子靶点等因素未能完全纳入考虑. 胃癌是一种异质性疾病, 发生发展过程中的信号通路错综复杂, 而靶向药物主要针对特异的靶点, 如何寻找占主导作用的信号通路及更为特异的靶点将是靶向治疗的研究重点.

王李杰, 白莉, 焦顺昌. 胃癌靶向治疗的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(24): 2385-2396 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2385.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i24.2385>

0 引言

胃癌是全球第2大肿瘤死因和第4常见肿瘤类型, 每年诊出的胃癌患者超过100万例, 多数患者就

■背景资料

胃癌是全球第2大肿瘤死因, 在我国发病率高. 多数患者就诊时已属晚期, 预后差. 化疗药物联合分子靶向药物日益成为晚期胃癌主要治疗方法和研究热点. 本文主要综述近年来胃癌靶向药物治疗的Ⅱ/Ⅲ期临床研究, 评价药物的有效性及安全性, 探索晚期胃癌靶向治疗之路.

■同行评议者

陈国忠, 主任医师, 广西中医学院第一附属医院消化内科

■研发前沿

很多靶向药物已用于临床研究,包括血管生成抑制剂、表皮生长因子抑制剂、肝细胞生长因子抑制剂、细胞周期调节剂、金属蛋白酶抑制剂。但多数临床研究未取得令人满意的结果,主要原因是胃癌异质性强,发生发展过程中的信号通路错综复杂,而靶向药物主要针对特异的靶点,如何寻找占主导作用的信号通路及更为特异的靶点将是靶向治疗的研究重点。

诊时已属晚期。化疗药物联合分子靶向药日益成为晚期胃癌主要治疗方法和研究热点,但胃癌疾病异质性强,目前尚无标准治疗方案。随着胃癌分子生物学研究的不断进展,靶向治疗已成为胃癌个体化治疗的重点,但靶向治疗的探索之路崎岖坎坷,绝大多数研究以失败而告终。本文主要综述近年来胃癌靶向药物治疗的II/III期临床研究。

1 单克隆抗体

1.1 西妥昔单抗 西妥昔单抗(cetuximab, erbitux, C225)是抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的人鼠嵌合型单克隆抗体,可与表达于正常细胞和多种癌细胞表面的EGFR特异性结合,竞争性抑制其与天然配体结合,阻断配体诱导的酪氨酸激酶磷酸化,阻断细胞内信号转导途径,从而抑制癌细胞的增殖,诱导细胞的凋亡,减少基质金属蛋白酶和血管内皮生长因子的产生。同时C225的人源化成分可与效应细胞受体结合,通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用杀伤肿瘤细胞。

西妥昔单抗治疗晚期胃癌II临床研究较多,目前已开展20余项。多项研究结果显示:西妥昔单抗联合化疗药物一线治疗晚期胃癌的客观有效率(objective response rate, ORR)为44.1%-68.6%,而二线有效率为3.6%-23.0%。

2009年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会成为西妥昔单抗的盛宴,共报道了4项西妥昔单抗联合化疗药物治疗晚期胃癌的II期临床研究结果,分别是西妥昔单抗联合伊立替康和氟尿嘧啶方案^[1](西妥昔单抗首剂量400 mg/m²,随后每周250 mg/m²,伊立替康80 mg/m²,亚叶酸钙200 mg/m²,氟尿嘧啶1500 mg/m²,24 h持续静滴,d1、8、15、22、29、36、50 d为1周期),西妥昔单抗联合奥沙利铂与伊立替康方案^[2](西妥昔单抗首剂量400 mg/m²,随后每周250 mg/m²,奥沙利铂85 mg/m²,伊立替康125 mg/m²,每2 wk为1周期),西妥昔单抗联合顺铂和氟尿嘧啶方案^[3](西妥昔单抗首剂量400 mg/m²,随后每周250 mg/m²,顺铂35 mg/m²,持续静滴24 h d1,氟尿嘧啶2000 mg/m²,亚叶酸钙300 mg/m²,d1、d8,持续24 h静滴,d15、28 d为1周期),西妥昔单抗联合多西紫杉醇与顺铂方案^[4](西妥昔单抗首剂量400 mg/m²,随后每周250 mg/m²,多西紫杉醇75 mg/m²,顺铂75 mg/m²,每3 wk为1周期)。结果显示:西妥昔单抗联合化疗可取得

44.0%-62.5%的肿瘤缓解率,疾病进展时间(time to progress, TTP)为5.5 mo-8.0 mo,总生存时间(overall survival, OS)为9.5 mo-16.0 mo。表明西妥昔单抗联合化疗治疗晚期胃癌具有一定的有效性,但并未显著提高总生存期。同时会议公布了基因检测结果^[5],KRAS和BRAF在晚期胃癌患者中的突变率较低,分别为11.4%(5/44例)和2.3%(1/44例);未发现KRAS或BRAF突变与有效率(response rate, RR)及OS的相关性。因此KRAS或BRAF的突变可能与西妥昔单抗对胃癌的疗效无相关性。

西妥昔单抗与何种化疗联合方案是最佳选择,2010年ASCO年会报道的CALGB 80403/ECOG 1206临床研究结果阐述了这一问题^[6]。晚期胃癌或食管腺癌患者210例分3组接受西妥昔单抗联合不同化疗方案(ECF,表阿霉素/顺铂/氟尿嘧啶;或IC,伊立替康/顺铂;或FOLFOX,奥沙利铂/氟尿嘧啶/亚叶酸钙),结果显示:3组的RR均超过40%,ECF联合西妥昔单抗组有效率最高(57.8%),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(45.6%)和生存期最差,且不良事件多;而FOLFOX联合西妥昔单抗组有效率(53.6%)和安全性都较为满意。但本研究未设立单纯化疗组,无法判断西妥昔单抗使患者受益,更直接的证据应该期待III期临床研究的结果。

备受期待的EXPAND试验未能证实西妥昔单抗在一线治疗中使晚期胃癌患者总生存期受益。在这项开放、随机对照的多中心III期临床研究中^[7],870例未行切除的晚期胃腺癌或胃食管交界处腺癌患者随机分为西妥昔单抗组(顺铂80 mg/m² d1,卡培他滨1000 mg/m² d1-14,西妥昔单抗首剂量400 mg/m²,随后每周250 mg/m²,每3 wk为1周期)和对照组(顺铂80 mg/m² d1,卡培他滨1000 mg/m² d1-14,每3 wk为1周期)。结果显示,西妥昔单抗组与对照组相比,无进展生存期(progression free survival, PFS)呈非显著性下降,分别为4.4 mo和5.6 mo, [心率(heart rate, HR) = 1.09, 95%CI: 0.92-1.29, $P = 0.3158$];总生存期也未见受益,分别为9.4 mo和10.7 mo(HR = 1.0, $P = 0.96$),客观有效率分别为30%和29%。西妥昔单抗组血液系统不良事件率略低,西妥昔单抗组和对照组3/4级中性粒细胞减少症发生率分别为22%和32%,3/4级贫血发生率分别为9%和11%;非血液系统不良事件比单纯化疗组更为多见,包括3/4级皮肤

反应、腹泻、手足综合征、低镁血症和低钾血症。

结果令人遗憾,与其他有关西妥昔单抗联合化疗药物治疗结直肠癌、头颈癌和肺癌的研究结果相反,但这已经不是首个EGFR抑制剂用于胃癌治疗的失望结果。EXPAND研究的生物标志物分析还在进行,需要在大样本异质性人群中多元分析,才能获得可靠且与临床相关的生物标志物。同时针对胃癌的强异质性特点,只有根据特定的生物标志物筛选出最优势人群才有望获得成功。

1.2 曲妥珠单抗 人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)蛋白是位于细胞膜表面的配体依赖性酪氨酸激酶受体,与受体结合后可激活细胞信号转导通路,导致肿瘤侵袭性生长、转移、刺激血管生成等。HER-2基因在多种肿瘤中高表达,与肿瘤的侵袭、转移、化疗耐药及预后不良有明显的相关性。曲妥珠单抗是一种重组的人源化抗HER-2单克隆抗体,与HER-2的胞外域有高度亲和力。研究显示胃癌HER-2阳性率约为15%-45%^[8]。

2007年Grávalos等^[9]开展的一项II期临床研究已显示出曲妥珠单抗在HER-2阳性晚期胃癌治疗中的强大优势。228例患者中的22例(10%)表达HER-2阳性[免疫组织化学法(immunohistochemistry, IHC)3⁺或IHC2⁺且荧光原位杂交法(fluorescence in situ hybridization, FISH)⁺],客观有效率32%,疾病控制率达64%,疾病进展时间5.1 mo。初步证实曲妥珠单抗在晚期胃癌治疗方中的应用前景。

2009 ASCO ToGA试验结果给全球医学工作者注入强心剂,对胃癌靶向治疗具有里程碑式的重要意义。ToGA试验是一项随机、前瞻性、多中心III期临床试验,旨在研究曲妥珠单抗在Her-2阳性的晚期胃癌患者的临床效果和安全性^[10]。来自欧洲、拉丁美洲、亚洲的24个国家的130个研究中心共3807例患者纳入该项试验,所有患者进行HER-2检测,其中810例(22.1%)为HER-2阳性。594例HER-2阳性的晚期胃癌患者1:1随机分为化疗组(氟尿嘧啶或卡培他滨联合顺铂)及曲妥珠单抗组(氟尿嘧啶或卡培他滨、顺铂联合曲妥珠单抗)。结果显示:曲妥珠单抗组的中位生存期(median overall survival, mOS)明显高于化疗组(13.8 mo vs 11.1 mo, HR = 0.74, 95%CI: 0.60-0.91, $P = 0.0048$), PFS延长(6.7 mo vs 5.5 mo, $P = 0.0002$), ORR明显高于化疗组

(47.3% vs 34.5%, $P = 0.0017$)。两组在不良反应方面无统计学差异。亚组分析显示: HER-2阳性率在亚洲和欧洲人群中类似(23.5% vs 23.6%),并随肿瘤部位不同而存在差异,胃食管交界处肿瘤HER-2阳性率高于胃癌(33.2% vs 20.9%, $P = 0.001$),肠型胃癌HER-2阳性率高于弥漫型/混合型胃癌(32.2% vs 6.1%/20.4%, $P = 0.001$)。

ToGA研究第一次证实靶向药物曲妥珠单抗联合化疗可显著改善HER-2阳性晚期胃癌患者的生存,第1次使患者的总生存期超过1年(达到13.8 mo);同时使客观有效率从34.5%提高至47.3%。ToGA研究是第1个在分子检测基础上进行的胃癌靶向治疗的III期临床试验,该研究的成功很大程度上得益于人群的选择,HER-2表达IHC(++)/FISH(+)或IHC(+++)的患者,曲妥珠单抗联合化疗获益明显。但是,亚组分析显示,HER-2表达IHC为(+)/FISH阳性的患者中有部分获益者,而且HER-2表达强阳性的患者中,也有患者不能从曲妥珠单抗联合化疗中获益。所以,关于曲妥珠单抗进一步的疗效预测指标仍需深入探索。

鉴于ToGA研究结果,晚期胃癌患者在确诊时都应接受HER-2检测,曲妥珠单抗联合化疗已成为HER-2阳性晚期胃癌患者的标准治疗。2010-10美国FDA批准了曲妥珠单抗联合化疗(氟尿嘧啶/卡培他滨联合顺铂)治疗HER-2表达过度的转移性胃或胃-食管接合部肿瘤。中国也于2012-08批准曲妥珠单抗治疗HER-2阳性转移性胃癌的适应证。

1.3 贝伐珠单抗 贝伐珠单抗是一种重组的人源化单克隆抗体,可以选择性与人血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)结合并阻断其生物活性,抑制酪氨酸激酶信号通路,从而抑制内皮细胞增生和新生血管形成,延缓肿瘤的生长和转移。在与化疗药物联用时,还可以使血管的通透性增加,促进药物向肿瘤内渗透,达到增敏的效果。

2006年Shah等^[11]首次报道了贝伐单抗联合伊立替康和顺铂一线治疗转移性胃癌或胃食管连接部腺癌II期临床研究,结果显示:共入组47例患者, mOS为12.3 mo, 平均进展时间(median time to progression, mTTP)为8.3 mo, RR达65%,不良反应主要为胃穿孔(6%)、III/IV级静脉血栓事件(25%)、胃出血(4%)、高血压(28%)等,其中66%血栓事件并无临床症状而是偶然发现的。另一项II期研究取得了相似的结果,贝伐单

■ 相关报道

ToGA研究使曲妥珠单抗联合化疗成为HER-2阳性晚期胃癌患者的标准治疗。晚期胃癌患者生存期超过1年,结果令人鼓舞。

■创新盘点

本综述不仅全面详细回顾了近年来胃癌靶向药物治疗的临床研究结果,而且对其结果进行了深入的分析,探讨其成功的经验和失败的教训。

抗联合多西他赛和奥沙利铂一线治疗38例晚期胃癌患者中^[12],完全缓解(complete response, CR)2例,部分缓解(partial response, PR)14例,疾病稳定(stable disease, SD)14例, mPFS为6.6 mo(95%CI: 4.4-10.5 mo), mOS为11.1 mo(95%CI: 8.2-15.3 mo),但有3例患者发生了胃肠穿孔。2009 ASCO报道的一项晚期胃癌的II期临床研究中,贝伐单抗联合mDCF方案一线治疗显示出良好的效果^[13],最终的结果显示:入组44例患者,可评价的39例患者中,RR为67%(95%CI: 50%-81%), mPFS为12 mo(95%CI: 8.8-18.2 mo), mOS为16.8 mo(95%CI: 12.1-26.1 mo), 2年生存率为37%,主要3/4度不良反应中性粒细胞下降(50%)、疲乏(25%)、静脉血栓(39%),1例患者出现胃肠道穿孔。

上述研究均表明,贝伐单抗联合化疗一线治疗晚期胃癌有较高的有效率,但不良反应重,应值得重视。

贝伐单抗联合化疗在二线及二线上晚期胃癌治疗中也有不错的疗效。2006年报道的2项II期临床研究中,贝伐单抗联合多西他赛^[14]或卡培他滨/丝裂霉素^[15],有效率为25%-27%。

2010年ASCO报道了AVAGAST的III期临床试验结果^[16]。AVAGAST是一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心III期临床试验,主要评价贝伐单抗联合顺铂、卡培他滨一线治疗进展期胃癌的疗效,共17个国家93个研究中心774例患者入组,研究组给予贝伐单抗(7.5 mg/kg, 每3 wk为1周期)联合顺铂/卡培他滨(顺铂 80 mg/m² d1; 卡培他滨1000 mg/m² 2次/d d1-14; 21 d为1周期),对照组给予安慰剂联合顺铂/卡培他滨,研究主要终点是总生存的优效性,次要终点包括无进展生存、客观反应率。结果显示贝伐单抗并未显著延长总生存期(12.1 mo vs 10.1 mo, HR = 0.87, *P* = 0.10),无进展生存显著延长(6.7 mo vs 5.3 mo, HR = 0.80, *P* = 0.0037),客观反应率提高(46% vs 37%, *P* = 0.0315)。亚组分析中,美洲人群获益最高(OS: 11.5 mo vs 6.8 mo, HR = 0.63),欧洲人群(OS: 11.1 mo vs 8.6 mo, HR = 0.85),亚洲人群(OS: 13.9 mo vs 12.1 mo, HR = 0.9)。

Manish在2012年ASCO报告了AVAGAST研究根据疾病亚组分析得出的总生存期结果。研究根据肿瘤部位与Lauren分型,将入组患者分为近端弥漫型(1型)、弥漫型(2型)、远端非弥漫型(3型)。结果显示,最常见的分型为2型(52.1%),其次为3型(38.3%)、1型(9.5%)。2型胃癌患者的OS

不及3型胃癌患者(10.3 mo vs 11.7 mo, HR = 0.82, 95%CI: 0.68-1.00);非亚裔2型与3型胃癌患者可从贝伐单抗治疗中获益。

AVAGAST的研究结果引发了争议。不同人群从贝伐单抗获得的总生存益处不同,美国患者获益最大(HR = 0.63),其次为欧洲患者(HR = 0.85),亚洲入组患者中则几乎未观察到这种益处(HR = 0.97)。韩国的主要研究者KONG医生解释了可能的原因: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。但来自美国的评论者Fuchs医生则认为基于目前的研究结果,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,也主张进一步开展研究。AVAGAST的研究结果再次提示:晚期胃癌靶向治疗中,病例选择、临床实践、群体遗传学、肿瘤生物学的地区差异可能影响了最终效果,最优势人群的选择是临床研究的重点。

1.4 帕尼单抗 帕尼单抗是第1个完全人源化IgG2单克隆抗体,与EGFR相结合,可阻止其与配体结合,从而阻断癌细胞生长,已经在EGFR阳性的进展期结直肠癌中显示了疗效。27%-50%的食管胃腺癌存在EGFR的过表达,且EGFR过表达与预后差相关。

REAL3是一项全球多中心随机临床研究^[17],旨在评价帕尼单抗联合表柔比星、奥沙利铂和卡培他滨(EOC)治疗晚期食管胃腺癌的疗效及毒性。2012年ASCO会议报道了该研究令人遗憾的结果。共553例晚期食管胃腺癌患者被随机分入EOC组[表柔比星50 mg/m², 奥沙利铂130 mg/m², 卡培他滨1250 mg/(m²·d)]或mEOC+P组[表柔比星50 mg/m², 奥沙利铂100 mg/m², 卡培他滨1000 mg/(m²·d), 帕尼单抗9 mg/kg],主要研究终点是总生存,次要研究终点是无进展生存、有效率、毒性以及生物标志物的评价。结果显示:EOC组275例, mEOC+P组278例,EOC组的mOS为11.3 mo, mEOC+P组为8.8 mo(HR = 1.37, 95%CI: 1.07-1.76, *P* = 0.013);两组的mPFS分别为7.4 mo和6 mo(HR = 1.22, 95%CI: 0.98-1.52, *P* = 0.068);有效率分别为42%和46%(OR = 1.16, 95%CI: 0.81-1.57, *P* = 0.467)。与EOC组相比, mEOC+P组的3/4度腹泻(17% vs 11%)、皮疹(14% vs 1%)及血栓性事件(12% vs 7%)增多,但血液学毒性较少。mEOC+P组中,治疗后出现1-3度皮疹的患者(77%, *n* = 209)较无皮疹患者(23%,

$n = 63$)的OS显著延长, mOS分别为10.2 mo vs 4.3 mo($P < 0.001$); RR和PFS也有类似的显著改善. 对最先入组的200例患者进行的生物标志物分析未找出与帕尼单抗治疗有关的其他预测指标. 对OS的多变量分析显示KRAS突变(HR = 2.10, 95%CI: 1.10-4.05, $P = 0.025$)及PIK3CA突变与预后均为负相关(HR = 2.20, 95%CI: 1.01-10.40, $P = 0.048$).

研究者认为, mEOC+P未能从治疗中获益, 可能由于EOC方案3/4度腹泻发生率高, 未必是与帕尼单抗联合的最佳方案, 而且未经生物学标志物筛选进行的临床研究, 可能是帕尼单抗未能获益的主要原因. mEOC+P更差的生存倾向可能与化疗药物剂量不足、抗体停药后肿瘤加速进展、体能下降失去再治疗机会有关. 因此, 2011-10独立数据监察委员会对该研究进行评审后, 终止了试验入组, 也停止帕尼单抗治疗.

1.5 马妥珠单抗 马妥珠单抗是人源化IgG1单克隆抗体, 与EGFR亲和力高, 应用方便. 2005年ASCO年会上报告了马妥珠单抗联合化疗一线治疗晚期胃食管腺癌的I期研究^[18]. 该研究共纳入10例患者, 其中9例患者EGFR阳性, 试验采用马妥珠单抗和化疗联合的方法, 马妥珠单抗为400 mg或800 mg, 每周1次, 连续7 wk, 化疗方案为PFL(顺铂50 mg/m², d1、15、29, 氟尿嘧啶2000 mg/m²及亚叶酸钙500 mg/m², d1、8、15、22、29、36; 连用7 wk), 结果显示: 可评价患者8例, 剂量为400 mg组4例PR、1例SD和1例PD, 800 mg组2例均为PR, 最常见的不良反应为皮肤反应, 其中III度或IV度不良反应为皮肤脱屑.

2008年Rao等^[19]报道了马妥珠单抗联合ECX方案(表阿霉素50 mg/m², d1; 顺铂60 mg/m², d1, 卡培他滨1000 mg/m², d1-14, 21 d为1周期)一线治疗进展期食管胃癌的I期临床试验, 21例EGFR高表达患者随机分组接受治疗, 马妥珠单抗的剂量分别为400 mg qw、800 mg qw以及1200 mg q3w. 客观有效率为65%, 疾病稳定率为25%, 疾病控制率为90%. 安全性方面, 试验中1200 mg q3w组中主要限制毒性剂量为3级嗜睡, 确定800 mg qw为最大耐受剂量, 其他主要不良反应包括皮疹、恶心、口腔黏膜炎和腹泻. 同时发现马妥珠单抗可提高EGFR和MAPK的磷酸化水平, 降低STAT-3的磷酸化水平.

2010年Rao等^[20]继续报道II期临床研究

结果. 35例晚期胃癌患者进入马妥珠单抗联合ECX组, 36例患者进入ECX组, 结果显示: 马妥珠单抗联合ECX组RR为31%, ECX组为58%($P = 0.994$), 马妥珠单抗联合化疗组的总生存期及无进展生存期均劣于单纯化疗组(OS: 4.8 mo vs 7.1 mo, PFS: 9.4 mo vs 12.2 mo). 鉴于令人沮丧的II期试验结果, 研究者认为马妥珠单抗联合ECX组, 不能提高晚期胃癌的有效率和生存期, 建议不再进行III期临床研究. 此后由于马妥珠单抗在结肠癌、非小细胞肺癌等其他肿瘤的II期临床研究中, 均未能达到预先确定的临床目标, 德国默克公司于2008-02-18联合宣布停止开发该药.

马妥珠单抗的偃旗息鼓再一次证明胃癌的异质性疾病特点, 未详尽考虑胃癌分子靶点的临床研究很难取得良好的效果.

1.6 Onartuzumab c-Met为一种表达于细胞表面的受体酪氨酸激酶, 可被其配体肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)激活, 促进肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭, 抑制细胞凋亡. 多种肿瘤中均存在Met/HGF信号通路的激活. Onartuzumab(MetMAb)为一种重组人源化单价单克隆抗体, 可通过阻止HGF与Met的结合而发挥抗肿瘤作用. 临床研究显示, Onartuzumab与厄洛替尼联用可显著延长Met阳性NSCLC患者的生存时间. 一项Onartuzumab联合mFOLFOX6治疗HER-2阴性晚期胃癌的II期临床研究已经开展, 结果拭目以待.

1.7 Figitumumab 胰岛素样生长因子受体-1(insulin-like growth factor receptor-1, IGF-1R)是一种酪氨酸激酶跨膜蛋白受体, 对细胞的分裂分化和增殖具有重要的调控作用, 与肿瘤细胞增殖、分化和转移相关. 当配体与IGF-1R结合后, 激活位于细胞内的酪氨酸激酶, 通过启动RAS-RAF-MAPK和PI3K-PKB/Akt信号通路, 促进细胞有丝分裂及生长. IGF-1R在多种肿瘤中呈高表达, 高表达的IGF-1R可传递信号以增加细胞周期蛋白D的表达水平, 促进肿瘤细胞的增殖. 两项研究显示: 62%-77%的胃癌组织呈高表达IGF-1R, 易发生淋巴结转移, 与患者不良预后相关^[21,22].

Figitumumab是IGF-1R的全人源化IgG2单克隆抗体, 能够抑制自身磷酸化作用, 诱导受体内化. I/II期临床研究证实, Figitumumab对尤文肉瘤、非小细胞肺癌有效, 但在非小细胞肺癌的III期临床研究中, 因无法达到研究终

■应用要点

化疗药物联合分子靶向药物日益成为晚期胃癌主要治疗方法和研究热点, 但胃癌是一种异质性疾病, 存在人种、肿瘤部位、病理类型、分子靶点等因素的差异. 因此个体化治疗中, 有效靶点的检测是靶向治疗的核心. 在靶向治疗的临床研究中, 入组人群经特异性分子靶点的筛选可能是成功的关键.

■同行评价

分子靶向药物在结直肠癌中的疗效已得到了明确的肯定, 获得了较好的效果, 但在胃癌研究中还处于探索阶段, 该综述全面、深入论述了分子靶向药物治疗胃癌的研究现状、进展和存在的问题, 文章结构较清晰, 文笔较流畅, 有一定的临床意义。

点而中途停止。该药在胃癌治疗中处于 I 期临床研究阶段^[23], 常见不良反应为高血糖及脱水, 其药物有效性及安全性尚需进一步试验数据以证实。

2 小分子抑制剂

2.1 依维莫司 依维莫司是mTOR抑制剂。mTOR是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 属于磷脂酰肌醇3-激酶相关激酶蛋白家族, 主要通过PI3K/Akt/mTOR途径来实现对细胞生长、增殖、细胞周期等多种生理功能的调控作用。mTOR信号通路调控异常与肿瘤发生密切相关, 抑制mTOR通路可以有效阻断各种生长因子异常信号的转导, 从而抑制癌症的发生、发展。依维莫司是雷帕霉素的半合成衍生物, 水溶性好, 在体内免疫活性与雷帕霉素相当, 具有免疫抑制及抗肿瘤作用。目前已被FDA批准用于治疗常规治疗失败的晚期肾癌患者。胃癌mTOR表达率为40%-80%^[24], 磷酸化的mTOR(p-mTOR)是mTOR在体内的活化形式。胃癌组织中p-mTOR的表达与预后呈负相关。

在胃癌治疗中, 2010年Doi等^[25]报道的一项多中心 II 期临床试验显示出依维莫司具有一定的疗效, 53例既往接受过化疗的进展期胃癌患者, 给予依维莫司治疗(10 mg, 口服, 1次/d, 直至疾病进展), 结果显示疾病控制率为56.0%(95%CI: 41.3%-70.0%), mOS为10.1 mo(95%CI: 6.0-12.1 mo), mPFS为2.7 mo(95%CI: 1.6-3.0 mo)。不良反应为III-IV级贫血、低钠血症、 γ -谷氨酰转移酶增加、淋巴细胞减少等。初步显示了依维莫司在胃癌治疗中的疗效和安全性。

GRANITE-1研究结果在2012年ASCO会议上公布。这项随机、双盲、多中心III期临床试验主要研究依维莫司治疗一线或二线化疗失败的进展期胃癌^[26], 研究主要终点是OS, 次要终点包括PFS、ORR。共入组656例患者, 其中55.3%患者来自亚洲, 47.7%患者仅接收过一线化疗。结果显示: 依维莫司10 mg/d联合最佳支持治疗对比安慰剂联合最佳支持治疗, 未能改善总生存(OS: 5.39 mo vs 4.34 mo, HR = 0.90, $P = 0.1244$), 但延长了无进展生存(PFS: 1.68 mo vs 1.41 mo, HR = 0.66, $P = 0.0001$), 6 mo疾病控制率分别为12.0%和4.3%, ORR分别为4.5%和2.1%, 最常见的3/4度不良反应为贫血(16.0% vs 12.6%)、食欲下降(11.0% vs 5.6%)、乏力(7.8% vs 5.1%)。

GRANITE-1研究中, 依维莫司治疗进展期胃癌尽管未能达到主要研究终点, 但PFS的改善仍提示分子靶向药物治疗胃癌具潜在前景。进一步分析mTOR相关下游基因的表达与疗效的相关性对筛选mTOR抑制剂适合的治疗人群可能有重要的价值。

2.2 吉非替尼 吉非替尼是一类口服EGFR酪氨酸激酶抑制剂, 已在多种肿瘤治疗的临床研究中显示出疗效。

2003年Doi等^[27]报道了第一项吉非替尼二线治疗晚期胃癌的 II 期临床研究结果, 共纳入75例晚期胃癌和胃食管连接部癌患者, 给予吉非替尼250 mg或500 mg口服治疗, 结果显示: 13例患者病情得到控制, 其中有1例患者达到了PR, mTTP为1.2 mo, mOS为3.5 mo, 不良反应主要为腹泻、皮疹和厌食。另一项 II 期临床试验研究吉非替尼治疗难治性食管癌和胃食管交界腺癌, 58例患者口服吉非替尼250 mg, 至少8 wk, 结果显示4例(7%)患者部分有效、10例(17%)患者达到疾病稳定, 中位总生存期为5.5 mo, 中位临床受益时间为6.1 mo, 说明吉非替尼对难治性食管癌和胃食管连接部癌的疗效有限。

Rojo等^[28]对入组临床研究的32例晚期胃癌患者病理活检, 对比入组时及治疗28 d后EGFR的变化, 发现吉非替尼治疗后, 患者EGFR的磷酸化状态显著下降, 细胞增殖受到明显抑制。研究者认为对增殖的抑制更多依赖于下游的Akt磷酸化水平, 由此表明吉非替尼的耐药性可能是通过信号传导通路下游的PI3-Akt通路所介导。

2.3 厄洛替尼 厄洛替尼也是一种口服EGFR酪氨酸激酶抑制剂, 主要用于非小细胞肺癌的治疗。SWOG0127研究并未给晚期胃癌患者带来好消息^[29]。该研究共纳入70例晚期胃癌或胃食管连接部癌的患者, 口服厄洛替尼, 150 mg/d, 4 wk为1周期, 结果显示: 胃食管连接部癌患者44例, 总有效率为12%(1例CR, 3例PR), 中位生存期为6.7 mo; 胃癌中未发现有效病例, 中位生存期为3.5 mo; 常见的不良反应为皮疹、腹泻、疲劳和肝功损害。研究提示厄洛替尼可能对胃食管交界处腺癌或食管癌具有较好的临床治疗价值, 而对胃癌无明显治疗效果。目前为止单用EGFR酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期胃癌未显示出明显优势。

2.4 拉帕替尼 拉帕替尼是一种抑制EGFR和HER-2双靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 能透过血脑屏障。目前主要对曲妥珠单抗耐药的HER-2过表达的乳腺癌患者。约15%-45%胃癌患

者过度表达EGFR和HER-2, 因此拉帕替尼可能对胃癌具有潜在治疗价值。

2007年报道了首项拉帕替尼一线治疗晚期胃癌的Ⅱ期临床研究^[30], 47例晚期胃癌患者给予拉帕替尼1500 mg/d, 结果显示: 5(11%)例达到PR, SD 10例(23%), TTF为1.9 mo, mOS为4.8 mo。不良反应包括1例心肌梗塞、1例中枢系统缺血导致的死亡。分子生物学指标的检测显示^[31]: IL-8低表达、HER-2高表达者预后更好($P = 0.03$); IL-8和VEGF的基因多态性是拉帕替尼治疗胃癌的疗效预测指标($P < 0.05$), 与患者的OS相关。研究者认为, 单药拉帕替尼在晚期胃癌中具有一定的疗效。

拉帕替尼联合卡培他滨治疗HER-2过表达的晚期胃癌的多中心Ⅱ期临床研究已开展, 前期的结果显示^[32]: 拉帕替尼联合卡培他滨治疗的ORR为22.4%, 45%的患者达到SD, 不良反应的发生率和严重度均较低, 显示拉帕替尼联合卡培他滨化疗治疗进展期胃癌有较好的有效性和耐受性。

XELOX方案(卡培他滨+奥沙利铂)加或不加拉帕替尼治疗Her-2阳性晚期胃癌的Ⅲ期研究也正在进行中, 其研究结果值得期待。

2.5 舒尼替尼 舒尼替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 对血小板衍生生长因子受体(PDGFR α 和PDGFR β)、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3和干细胞因子受体等均有抑制作用, 目前已被FDA批准用于肾细胞癌的和胃肠道间质瘤的治疗。

Bang等^[33]在2007年ASCO会议报道了舒尼替尼治疗晚期胃癌的Ⅱ期临床研究初步结果, 2010年公布了最终结果。共入组78例患者, 给予舒尼替尼治疗(50 mg/d, 连用4 wk, 每6 wk为1周期)。主要观察终点是ORR, 次要终点包括临床受益率、PFS、OS、安全性等。结果显示: 2例(2.6%)达到PR, 25例(32.1%)达到SD; mPFS为2.3 mo(95%CI: 1.6-2.6 mo), mOS为6.8 mo(95%CI: 4.4-9.6 mo); 3级及以上的不良反应为血小板减少和中性粒细胞减少, 分别为34.6%和29.4%, 常见的非血液学不良反应有乏力、厌食、恶心、腹泻、口腔炎。

2009年ASCO会议报道了另一项AIO开展的舒尼替尼单药治疗晚期胃癌的多中心Ⅱ期临床结果^[34], 方案仍为舒尼替尼50 mg/d, 连用4 wk, 停2 wk, 每6 wk为1周期。纳入52例患者, ORR为3.9%, mPFS为1.28 mo(95%CI:

1.18-1.90), mOS为5.81 mo(95%CI: 3.48-12.32), 1年生存率为23.7%(95%CI: 12.8-36.5), 未观察到舒尼替尼导致的严重不良反应。在亚组分析, 肿瘤VEGF-3高表达降低了中位PFS(1.23 mo与2.86 mo, $P = 0.0119$), 但与ORR无显著差异($P = 0.142$)。

两项Ⅱ期临床研究均认为: 舒尼替尼可延缓晚期胃癌进展且不良反应可耐受, 虽然单药作为二线治疗作用有限, 但其联合化疗值得进一步研究。

2.6 索拉非尼 索拉非尼是多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 能够抑制VEGFR、PDGFR、KIT、RAF等多种受体的酪氨酸激酶活性, 具有双重的抗肿瘤作用, 既可阻断RAF/MEK/ERK信号通路抑制肿瘤细胞的增殖, 还可通过作用于VEGFR抑制肿瘤血管生成。

2008年ASCO会议报道了一项令人鼓舞的Ⅱ期临床研究结果^[35]。研究者采用索拉非尼联合多西他赛/顺铂(索拉非尼, 400 mg, bid连续口服; 多西他赛75 mg/m², d1; 顺铂75 mg/m², d1; 每21 d为1周期)治疗晚期胃癌, 主要观察终点为ORR, 次要观察终点为OS、PFS、不良反应。结果显示: 44例患者纳入该研究, 18例患者表现为PR, RR达到41%(90%CI: 28%-54%), mOS为13.6 mo(90%CI: 8.6-16.1 mo), mPFS为5.8 mo(90%CI: 5.4-7.4 mo); 主要毒性是中性粒细胞减少, 26例患者(64%)达到了3-4级。

研究者认为: 索拉非尼治疗晚期胃癌有一定的临床效果, 但其安全性和有效性有待进一步临床验证。

2.7 Foretinib Foretinib是一种抑制c-MET和VEGFR2/KDR多靶点小分子口服药物。Shah等^[36]开展的一项多中心Ⅱ期临床研究证实Foretinib在晚期胃癌治疗中具有可行性、安全性。共入组74例患者, 93%先前接受过治疗, 随机分为间断给药(240 mg/d, 连用5 d, 14 d为1周期)或持续给药(80 mg/d, 连续服用)。结果显示: 最好的结果是SD, 间断给予组中10例(23%), 持续给药组中5例(20%); SD持续时间为1.9-7.2 mo(中位3.2 mo); FISH方法检测出胃癌中c-Met基因扩增率为4.5%(3/67例), 其中1例为SD; 所有表达高水平磷酸化MET(pMET)的患者, 经Foretinib治疗后, pMET与总MET的比例均下降; 91%的患者出现治疗相关不良反应, 表现为高血压(35% vs 15%)、肝功能异常(23% vs 8%)。研究者认为: 胃癌很少单独由MET和

VEGFR2调控,而是由多种不同的信号通路调控,尽管Foretinib可抑制c-MET基因表达,但单药Foretinib在未经选择的晚期胃癌中很难有确切的疗效。

3 其他靶向药物

3.1 硼替佐米 核转录因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路可刺激肿瘤细胞增殖、侵袭和转移,促进肿瘤发生。硼替佐米(Bortezomib, PS-341)是一种蛋白酶体抑制剂,能选择性抑制哺乳动物细胞内26S蛋白酶体的类胰凝乳蛋白酶活性,从而阻止泛素-蛋白酶体通路对I κ B的降解,抑制NF- κ B信号转导通路活化,促进细胞凋亡。目前硼替佐米主要用于治疗多发性骨髓瘤。

Shah等^[37]开展的一项II期临床研究未能证实单药硼替佐米对晚期胃癌有效。16例晚期胃癌患者纳入本研究,给予单药硼替佐米(1.3 mg/m², d1、4、8、11,每21 d为1周期)治疗,结果显示:15例可评价患者中,均未达到客观有效(95%CI: 0%-22%),1例SD;14例患者表现为2度以上不良反应,主要为疲乏(6例),神经毒性(7例)。

2006年报道的一项多中心的II期临床研究中^[38],采用了硼替佐米联合伊立替康治疗晚期胃癌,共入组37例患者,初治患者给予两药联合方案(硼替佐米1.3 mg/m², d1、4、8、11;伊立替康 125 mg/m², d1、8;21 d为1周期),复治患者给予单药方案(硼替佐米1.3 mg/m², d1、4、8、11,21 d为1周期),29例可进行疗效评价,联合组ORR明显高于单药组,分别为33%和9%;但联合组mOS为4.8 mo,单药组为5.4 mo, mPFS分别为1.8 mo和1.4 mo,不良反应为胃穿孔、贫血、白细胞减少。

基于以上2项II期临床研究结果,单用硼替佐米对晚期胃癌可能无效,不应进一步临床研究,蛋白酶抑制剂类药物应该考虑联合其他非重叠的致癌途径药物治疗胃癌。

3.2 Favopiridol 细胞周期蛋白依赖激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)是调控细胞周期的蛋白家族。研究表明肿瘤的发生、发展与CDK/cyclin的过表达或内源性抑制因子表达下降有关。Favopiridol是一种源于植物的半合成黄酮类CDK抑制剂,主要通过抑制CDK1、CDK2、CDK4激酶活性来抑制细胞增殖。在胃癌的发生发展过程中,CDK的阳性表达率增高,可能参与胃癌的发病过程^[39]。

Schwartz等^[40]2001年报道了一项II期临床

研究, Favopiridol[50 mg/(m²·d), 连续输注72 h, 每2 wk为1周期]治疗晚期胃癌。16例患者中仅1例患者的肝脏转移灶有轻微疗效,其余均未显示有效,毒性反应发生率较高,疲乏为93%(3或4级为27%)、腹泻为73%(3或4级20%)、静脉血栓为33%;外周血单个核细胞进行的研究表明没有诱导细胞凋亡。研究者认为: Favopiridol给药72 h每14 d为1周期的方案,在胃癌的治疗是无效的,而且该药不良反应较大,可考虑与其他药物联合应用。

2009年的一项I期临床研究显示^[41], Flavopiridol联合FOLFOX方案在晚期实体肿瘤中是安全可耐受的,建议针对不同肿瘤开展进一步研究。

3.3 马立马司他 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是由肿瘤细胞和宿主细胞分泌,具有锌指结构的蛋白水解酶,在细胞生长分化和修复过程中发挥重要作用。MMPs在肿瘤浸润转移过程中具有重要作用,可破坏正常组织,促进肿瘤细胞局部浸润扩散,启动血管生成。研究证实, MMP-2在胃癌中高表达,并与肿瘤进展和淋巴结转移相关^[42]。马立马司他(Marimastat, BB2516)是人工合成的口服MMPs抑制剂,其结构类似于间质组织胶原酶降解的胶原,能可逆的结合MMPs含锌离子的活性区,从而抑制其活性。马立马司他可抑制多种肿瘤细胞,但在临床研究中多以失败告终。

2002年Bramhall等^[43]报道的一项随机、双盲、安慰剂对照的III期临床研究为马立马司他提供了一丝曙光。该试验旨在研究马立马司他在胃癌维持治疗中的作用,该研究共纳入369例晚期胃癌患者,部分患者入组前接受过氟脲嘧啶类药物为基础的化疗,所有患者随机进入治疗组(Marimastat, 10 mg, 口服, 2次/d)和安慰剂组,主要研究终点是总生存期,次要终点疾病进展和生活质量。结果显示:治疗组的mOS较安慰剂组略延长(5.2 mo vs 4.5 mo, HR = 1.23, $P = 0.07$), PFS显著延长(HR = 1.32, $P = 0.009$), 2年生存率分别为9%和3%(HR = 1.27, $P = 0.024$)。接受过化疗的患者mOS获益明显(8.4 mo vs 5.8 mo, HR = 1.53, $P = 0.045$), 2年生存率明显提高(18% vs 5%, HR = 1.68, $P = 0.006$)。主要不良反应骨骼肌肉疼痛和强直是,与用药剂量有关,停药即可逆转。

马立马司他是第1个癌症患者获益的基质金属蛋白酶抑制剂,能够明显延长晚期胃癌患者

的mOS和PFS, 可耐受性好, 对接受过化疗的患者效果更加显著, 但需要更大规模二线、三线进展期胃癌治疗的临床试验。

3.4 伏立诺他 组蛋白的乙酰化状态调控DNA转录从而影响基因的表达水平。组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylase, HDAC)可降低组蛋白乙酰化, 引起DNA-组蛋白复合物压缩。这种压缩可以阻碍基因转录, 抑制细胞分化。HDAC抑制剂可以解除DNA-组蛋白复合物压缩, 从而促进肿瘤细胞生长停滞、分化及凋亡。伏立诺他是一种HDAC抑制剂, 目前用于治疗持续和复发或用两种全身性药物治疗后无效的皮肤T细胞淋巴瘤。Ree等^[44]2010年报道了一项伏立诺他联合姑息放疗治疗胃肠道肿瘤的I期临床研究, 认为伏立诺他安全性好, 联合放化疗治疗胃肠道肿瘤具有应用前景。

3.5 HSP90抑制剂 热休克蛋白(heat shock protein, HSP)是机体在应激状态下合成的一组高度保守的蛋白质分子, 主要功能是维持细胞蛋白质稳定, 提高细胞对应激的耐受性, 增强抗氧化作用, 保持细胞正常的生理功能。HSP90是细胞内较为活跃, 参与调节肿瘤增殖和凋亡调控信号相关的分子构象, 在肿瘤细胞的增殖、药物耐受及抗凋亡信号通路活化等方面发挥重要作用^[45]。胃癌组织中HSP90表达率88%, 并且HSP90高表达者更易出现淋巴结转移, 预后更差^[46]。HSP90抑制剂在胃癌治疗中处于I期临床试验^[47], 尚无确切数据, 结果值得期待。

3.6 COX-2抑制剂 环氧化酶(cyclooxygenase, COX)是最重要的调节前列腺素合成, 催化花生四烯酸转化成前列腺素。荟萃分析显示长期使用非甾体类抗炎药可降低胃癌发生风险^[48]。塞来昔布是一种COX-2特异性抑制剂, 在3项食管癌的II期试验中显示出一定的疗效和安全性^[49-51], 期待进行胃癌的临床研究。

4 结论

胃癌的靶向药物研究之路崎岖坎坷。目前只有曲妥珠单抗通过ToGA试验获得认证, EX-PAND、AVAGAST、REAL-3等大型III期临床研究未取得总生存期的理想结果。究其原因, 可能存在人种、肿瘤部位、病理类型、分子靶点等因素未能完全纳入考虑。胃癌是一种异质性疾病, 发生发展过程中的信号通路错综复杂, 而靶向药物主要针对特异的靶点, 如何寻找占主导作用的信号通路及更为特异的靶点将是靶向

治疗的研究重点。

随着胃癌分子生物学研究的不断进展, 靶向治疗已成为胃癌个体化治疗的重点, 胃癌的预后和疗效预测的生物标志物不需要不断探索的课题。在推广和实践胃癌的多学科、规范化、个体化的治疗方面, 仍需要靶向药物的积极参与, 有待更多III期临床研究的循证医学证据的支持。

5 参考文献

- 1 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 [PMID: 21119032 DOI: 10.1093/annonc/mdq591]
- 2 Wöll E, Greil R, Eisterer W, Bechter O, Fridrik MA, Grünberger B, Zabernigg A, Mayrbäurl B, Russ G, Dlaske M, Obrist P, Thaler J. Oxaliplatin, irinotecan and cetuximab in advanced gastric cancer. A multicenter phase II trial (Gastric-2) of the Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie (AGMT). *Anticancer Res* 2011; 31: 4439-4443 [PMID: 22199312]
- 3 Yeh K, Hsu C, Lin C, Shen Y, Wu S, Chiou T, Chao Y, Cheng A: Phase II study of cetuximab plus weekly cisplatin and 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin for the first-line treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: abstr 4567
- 4 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 [PMID: 19773760 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605319]
- 5 van Grieken NC, Aoyama T, Chambers PA, Bottomley D, Ward LC, Inam I, Buffart TE, Das K, Lim T, Pang B, Zhang SL, Tan IB, Carvalho B, Heide-man DA, Miyagi Y, Kameda Y, Arai T, Meijer GA, Tsuburaya A, Tan P, Yoshikawa T, Grabsch HI. KRAS and BRAF mutations are rare and related to DNA mismatch repair deficiency in gastric cancer from the East and the West: results from a large international multicentre study. *Br J Cancer* 2013; 108: 1495-1501 [PMID: 23511561 DOI: 10.1038/bjc.2013.109]
- 6 Enzinger PC, Burtneß B, Hollis D. CALGB 80403/ECOG1206: A randomized phase II study of three standard chemotherapy regimens (ECF, IC, FOLF-FOX) plus cetuximab in metastatic esophageal and GE junction cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: abstr 4006 [Meeting Abstracts]
- 7 Dell'Anna L, Morosini L. A computer-based method for the hematocrit effect correction in blood viscosity measurement. *Clin Chem* 1987; 33: 1071-1072 [PMID: 3594786 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70102-5]
- 8 Lordick F, Leon-Chong J, Kang Y, et al. Her-2 status of advanced gastric cancer is similar in Europe and Asia. *Ann Oncol* 2007; 18(Suppl 7): 253

- 9 Grávalos C, Gómez-Martín C, Rivera F, Alés I, Queralt B, Márquez A, Jiménez U, Alonso V, García-Carbonero R, Sastre J, Colomer R, Cortés-Funes H, Jimeno A. Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 179-184 [PMID: 21421462 DOI: 10.1007/s12094-011-0637-6]
- 10 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 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
- 11 Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, Levrnor 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 [PMID: 17114652 DOI: 10.1200/JCO.2006.08.0887]
- 12 El-Rayes BF, Zalupski M, Bekai-Saab T, Heilbrun LK, Hammad N, Patel B, Urba S, Shields AF, Vaishampayan U, Dawson S, Almehanna 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 [PMID: 20332133 DOI: 10.1093/annonc/mdq065]
- 13 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 [PMID: 21189380 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.0770]
- 14 Enzinger P, Fidias P, Meyerhardt J, et al. Phase II study of bevacizumab and docetaxel in metastatic esophageal and gastric cancer. *ASCO* 2006; 68 [Meeting Abstracts]
- 15 Peinert S, Arnold D, Siewczynski R, et al. BECAM: a salvage protocol with bevacizumab, capecitabine, mitomycin C for patients with refractory metastatic colorectal cancer (CRC) or gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2006; 24: abstr 13554
- 16 Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3968-3976 [PMID: 21844504 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236]
- 17 Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AF, Okines C, Wotherspoon A, Saffery C, Middleton G, Wadsley J, Ferry D, Mansoor W, Crosby T, Coxon F, Smith D, Waters J, Iveson T, Falk S, Slater S, Peckitt C, Barbachano Y. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 481-489 [PMID: 23594787 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70096-2]
- 18 Trarbach T, Przyborek M, Schleucher N, Heeger S, Lüpfer C, Vanhoefer U. Phase I study of matuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin (PLF) in patients with advanced gastric and esophagogastric adenocarcinomas. *Invest New Drugs* 2013; 31: 642-652 [PMID: 22763610 DOI: 10.1007/s10637-012-9848-0]
- 19 Rao S, Starling N, Cunningham D, Sumpter K, Gilligan D, Ruhstaller T, Valladares-Ayerbes M, Wilke H, Archer C, Kurek R, Beadman C, Oates J. Matuzumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) compared with epirubicin, cisplatin and capecitabine alone as first-line treatment in patients with advanced oesophago-gastric cancer: a randomised, multicentre open-label phase II study. *Ann Oncol* 2010; 21: 2213-2219 [PMID: 20497967 DOI: 10.1093/annonc/mdq247]
- 20 Rao S, Starling N, Cunningham D, Benson M, Wotherspoon A, Lüpfer C, Kurek R, Oates J, Baselga J, Hill A. Phase I study of epirubicin, cisplatin and capecitabine plus matuzumab in previously untreated patients with advanced oesophagogastric cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 868-874 [PMID: 19238629 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604622]
- 21 Matsubara J, Yamada Y, Hirashima Y, Takahara D, Okita NT, Kato K, Hamaguchi T, Shirao K, Shimada Y, Shimoda T. Impact of insulin-like growth factor type 1 receptor, epidermal growth factor receptor, and HER2 expressions on outcomes of patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3022-3029 [PMID: 18483367 DOI: 10.1158/1078-0432]
- 22 Jiang Y, Wang L, Gong W, Wei D, Le X, Yao J, Ajani J, Abbruzzese JL, Huang S, Xie K. A high expression level of insulin-like growth factor I receptor is associated with increased expression of transcription factor Sp1 and regional lymph node metastasis of human gastric cancer. *Clin Exp Metastasis* 2004; 21: 755-764 [PMID: 16035620 DOI: 10.1007/s10585-005-1198-2]
- 23 Attard G, Fong PC, Molife R, et al. Phase I trial involving the pharmacodynamic (PD) study of circulating tumour cells, of CP-751, 871, a monoclonal antibody against the insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R), with docetaxel (D) in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2006; 22: abstr 14
- 24 Vignot S, Faivre S, Aguirre D, Raymond E. mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Ann Oncol* 2005; 16: 525-537 [PMID: 15728109 DOI: 10.1093/annonc/mdi113]
- 25 Doi T, Muro K, Boku N, Yamada Y, Nishina T, Takiuchi H, Komatsu Y, Hamamoto Y, Ohno N, Fujita Y, Robson M, Ohtsu A. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1904-1910 [PMID: 20231677 DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2923]
- 26 Van Cutsem E, Yeh K-H, Bang Y-J, et al. Phase III trial of everolimus in previously treated patients with advanced gastric cancer: GRANITE-1. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl4): abstr LBA3
- 27 Doi T, Koizumi W, Siena S, et al. Efficacy, tolerability, pharmacokinetics of gefitinib (ZD1839) in pretreated patients with metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 2003; 22: 258
- 28 Rojo F, Tabernero J, Albanell J, Van Cutsem E, Ohtsu A, Doi T, Koizumi W, Shirao K, Takiuchi H, Ramon y Cajal S, Baselga J. Pharmacodynamic studies of gefitinib in tumor biopsy specimens from patients with advanced gastric carcinoma. *J Clin*

- Oncol* 2006; 24: 4309-4316 [PMID: 16963731 DOI: 10.1200/JCO.2005.04.2424]
- 29 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 [PMID: 17050876 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.1316]
- 30 Iqbal S, Goldman B, Fenoglio-Preiser CM, Lenz HJ, Zhang W, Danenberg KD, Shibata SI, Blanke CD. Southwest Oncology Group study S0413: a phase II trial of lapatinib (GW572016) as first-line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 2610-2615 [PMID: 21415234 DOI: 10.1093/annonc/mdr021]
- 31 Chang H, Azuma M, Goldman B, et al. Gene expression levels of HER2 and IL-8 and polymorphism in IL-8 associated with clinical outcome in advanced or metastatic gastric cancer treated with lapatinib in SWOG 0413 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 464 [Meeting Abstracts]
- 32 Pishvaian M, Sakaeva D, Hsieh RK, et al. A global, multicenter phase trial of lapatinib plus capecitabine in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: A88 [Meeting Abstracts]
- 33 Bang YJ, Kang YK, Kang WK, Boku N, Chung HC, Chen JS, Doi T, Sun Y, Shen L, Qin S, Ng WT, Tursi JM, Lechuga MJ, Lu DR, Ruiz-Garcia A, Sobrero A. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2011; 29: 1449-1458 [PMID: 20461441 DOI: 10.1007/s10637-010-9438-y]
- 34 Moehler M, Mueller A, Hartmann JT, Ebert MP, Al-Batran SE, Reimer P, Weihrauch M, Lordick F, Trarbach T, Biesterfeld S, Kabisch M, Wachtlin D, Galle PR. An open-label, multicentre biomarker-oriented AIO phase II trial of sunitinib for patients with chemo-refractory advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1511-1520 [PMID: 21561763 DOI: 10.1016/j.ejca.2011.04.006]
- 35 Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, Catalano P, Ansari RH, Benson AB. 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 [PMID: 20458043 DOI: 10.1200/JCO.2009.27.7988]
- 36 Shah MA, Wainberg ZA, Catenacci DV, Hochster HS, Ford J, Kunz P, Lee FC, Kallender H, Cecchi F, Rabe DC, Keer L, Martin AM, Liu Y, Gagnon R, Bonate P, Liu L, Gilmer T, Bottaro DP. Phase II study evaluating 2 dosing schedules of oral foretinib (GSK1363089), cMET/VEGFR2 inhibitor, in patients with metastatic gastric cancer. *PLoS One* 2013; 8: e54014 [PMID: 23516391 DOI: 10.1371/journal.pone.0054014]
- 37 Shah MA, Power DG, Kindler HL, Holen KD, Kemeny MM, Ilson DH, Tang L, Capanu M, Wright JJ, Kelsen DP. A multicenter, phase II study of bortezomib (PS-341) in patients with unresectable or metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 2011; 29: 1475-1481 [PMID: 20574790 DOI: 10.1007/s10637-010-9474-7]
- 38 Ocean AJ, Schnoll-Sussman F, Keresztes R. Phase II study of PS-341 (bortezomib) with or without irinotecan in patients(pts) with advanced gastric adenocarcinomas (AGA). *J Clin Oncol* 2006; 24: abstr a14040
- 39 Senderowicz AM. Small molecule modulators of cyclin-dependent kinases for cancer therapy. *Oncogene* 2000; 19: 6600-6606 [PMID: 11426645 DOI: 10.1038/sj.onc.1204085]
- 40 Schwartz GK, Ilson D, Saltz L, O'Reilly E, Tong W, Maslak P, Werner J, Perkins P, Stoltz M, Kelsen D. Phase II study of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol administered to patients with advanced gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1985-1992 [PMID: 11283131]
- 41 Rathkopf D, Dickson MA, Feldman DR, Carvajal RD, Shah MA, Wu N, Lefkowitz R, Gonen M, Cane LM, Dials HJ, Winkelmann JL, Bosl GJ, Schwartz GK. Phase I study of flavopiridol with oxaliplatin and fluorouracil/leucovorin in advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7405-7411 [PMID: 19934304 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1502]
- 42 Mönig SP, Baldus SE, Henneken JK, Spiecker DB, Grass G, Schneider PM, Thiele J, Dienes HP, Hölscher AH. Expression of MMP-2 is associated with progression and lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Histopathology* 2001; 39: 597-602 [PMID: 11903578 DOI: 10.1046/j.1365-2559.2001.01306.x]
- 43 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 [PMID: 12085177 DOI: 10.1038/sj.bjc.6600310]
- 44 Ree AH, Dueland S, Folkvord S, Hole KH, Seierstad T, Johansen M, Abrahamsen TW, Flatmark K. Vorinostat, a histone deacetylase inhibitor, combined with pelvic palliative radiotherapy for gastrointestinal carcinoma: the Pelvic Radiation and Vorinostat (PRAVO) phase 1 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 459-464 [PMID: 20378407 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70058-9]
- 45 Tsutsumi S, Neckers L. Extracellular heat shock protein 90: a role for a molecular chaperone in cell motility and cancer metastasis. *Cancer Sci* 2007; 98: 1536-1539 [PMID: 17645779 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00561.x]
- 46 Zuo DS, Dai J, Bo AH, Fan J, Xiao XY. Significance of expression of heat shock protein90alpha in human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2616-2618 [PMID: 14606110]
- 47 Giaginis C, Daskalopoulou SS, Vgenopoulou S, Sfiniadakis I, Kouraklis G, Theocharis SE. Heat Shock Protein-27, -60 and -90 expression in gastric cancer: association with clinicopathological variables and patient survival. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 14 [PMID: 19203381 DOI: 10.1186/1471-230X-9-14]
- 48 Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Lam SK, Karlberg J, Wong BC. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1784-1791 [PMID: 14652240 DOI: 10.1093/jnci/djg106]
- 49 Govindan R, McLeod H, Mantravadi P, Fineberg N, Helft P, Kesler K, Hanna N, Stoner C, Ansari R, Fox E. Cisplatin, fluorouracil, celecoxib, and RT in resectable esophageal cancer: preliminary results. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18: 18-21 [PMID: 15685829]
- 50 Dawson SJ, Michael M, Biagi J, Foo KF, Jefford M, 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 [PMID: 17053988 DOI: 10.1007/s10637-006-9016-5]

51 Enzinger P, Mamon H, Choi N. Phase II cisplatin, irinotecan, celecoxib and concurrent radiation therapy followed by surgery for locally advanced esophageal cancer. In: *Proc GI ASCO*, 2004: 35

编辑 黄新珍 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

百世登出版集团推出 12 种开放获取生物医学期刊全部被 PubMed 和 PMC 收录

本刊讯 由美国国立医学图书馆(U.S. National Library of Medicine, 简称NLM), 美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, 简称NCBI)和美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, 简称NIH), 共同于2010-2011年, 收录了百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Co., Limited, 简称BPG)出版的12种开放获取生物医学期刊. 12种期刊被NLM, NCBI和NIH共同主办的PubMed Central和PubMed平台, 公开面向全球发布, 读者免费阅读和下载全文. 12种期刊被收录的名称及网址如下:

- 1 World Journal of Biological Chemistry (世界生物化学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1495/>
- 2 World Journal of Cardiology (世界心脏病学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1320/>
- 3 World Journal of Clinical Oncology (世界临床肿瘤学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1494/>
- 4 World Journal of Diabetes (世界糖尿病杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1498/>
- 5 World Journal of Gastrointestinal Endoscopy (世界胃肠内镜杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1323/>
- 6 World Journal of Gastrointestinal Oncology (世界胃肠肿瘤学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1324/>
- 7 World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology (世界胃肠病理生理学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1496/>
- 8 World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics (世界胃肠药理学与治疗杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1497/>
- 9 World Journal of Gastrointestinal Surgery (世界胃肠外科杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1325/>
- 10 World Journal of Hepatology (世界肝病杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1321/>
- 11 World Journal of Radiology (世界放射学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1322/>
- 12 World Journal of Stem Cells (世界干细胞杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1470/>

(总编辑: 马连生2011-05-30)