

## 进展期胃癌的分子靶向治疗进展

050011 石家庄 河北医科大学第四医院肿瘤内科 王 龙, 刘 巍<sup>1</sup>

**【摘要】** 胃癌是目前世界上危害人类健康的主要疾病之一,不能手术切除的进展期胃癌预后较差,寻求手术以外途径治疗胃癌的转移、复发具有重要意义。分子靶向治疗具有分子特异性和选择性,能高效并选择性地抑制或杀伤肿瘤细胞,同时减少对人体正常组织的损伤,是目前肿瘤治疗领域发展的新方向。随着胃癌分子病理学的研究深入,针对进展期胃癌的分子靶向治疗的药物研发成功并开始走向临床。本文综合近年来较有影响力的临床试验,阐述靶向药物在进展期胃癌中的地位,其中,贝伐单抗、西妥昔单抗联合氟尿嘧啶、铂类、紫杉类药物均表现出较好的疗效和安全性。ToGA 试验确立了曲妥珠单抗在治疗进展期胃癌上的地位,但靶向治疗药物在进展期胃癌治疗中广泛应用有赖于更多的临床试验证据支持。

**【关键词】** 进展期胃癌; 分子靶向治疗

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2010)09-0856-05

### Progression of molecular targeted therapy for advanced gastric cancer

WANG Long, LIU Wei. Department of Oncology, the Forth Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Corresponding author: LIU Wei, E-mail: hebeiliuwei@yahoo.com.cn

**【Abstract】** Nowadays, gastric cancer is one of the world's major diseases that endanger human health, and the prognosis of unresectable advanced gastric cancer is dissatisfied. Therefore, it's very significant to find a new way other than operation to restrain the metastasis and recurrence of gastric cancer. The molecular targeted therapy is the current direction, for its molecule specificity and selectivity. Due to the two characteristics, molecule target therapy can kill tumor cells effectively and selectively, and reduce the damage to normal tissues. With the development of molecular pathology of gastric cancer research, the medicine for the molecule targeted therapy in advanced gastric cancer has successfully developed, and is applied in clinic. This essay will represent the important role of molecule target medicine in treating advanced gastric cancer by integrating the important clinical testes in recent years. Among these medicine, bevacizumab, cetuximab combined with fluorouracil, platinum or taxifolin have showed their efficacy and reliability. The ToGA test has made trastuzumab the important medicine in advanced gastric cancer treatment. Nevertheless, we need more evidence in clinical test to widen the use of the molecule target therapy in advanced gastric cancer treatment.

**【Key Words】** Advanced gastric cancer; Molecule targeted therapy

胃癌是目前世界上危害人类健康的主要疾病之一,全世界每年胃癌发病率约为 18/10 万人。近 30 年来,在发达国家胃癌的发病率居第 2 位,仅次于肺癌,而在中国胃癌的病死率占恶性肿瘤的第 1 位<sup>[1]</sup>。无法切除的进展期胃癌患者和复发患者预后较差,成为胃癌治疗失败的主要原因之一<sup>[2]</sup>,而综合治疗方法正成为恶性肿瘤治疗的一种重要手段。进展期胃癌患者预后不佳,寻求手术以外途径治疗胃癌的转移、复发具有重要意义。

分子靶向治疗(molecular targeted therapy)是选择有针对性的阻断剂,有效调控肿瘤细胞过度表达的标志性分子及与肿瘤发生密切相关的信号转导通路,从而达到抑制肿瘤生

长、侵袭及转移的效果。这种疗法针对在肿瘤发生中起关键作用的靶分子及其调控的信号转导通路,相对于手术、放疗、化疗三大传统治疗手段,其具有分子特异性和选择性,能高效并选择性地抑制或杀伤肿瘤细胞,同时减少对人体正常组织的损伤,是目前肿瘤治疗领域发展的新方向。

### 1 表皮生长因子受体抑制剂

表皮生长因子受体(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,在调节肿瘤细胞的生长、修复和生存以及新生血管生成、侵袭和转移中具有重要的作用。有研究表明 EGFR 在 66% 的胃癌中

1 通讯作者, E-mail: hebeiliuwei@yahoo.com.cn

过表达,而同时表达 EGFR 及其配体转化生长因子  $\alpha$  的胃癌预后差,5 年生存率只有 12%<sup>[3]</sup>。针对 EGFR 的靶向治疗,可以通过阻断信号转导通路的活化,以达到治疗目的。

1.1 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)代表药物有吉非替尼(Gefitinib, Iressa)、厄洛替尼(Erlotinib, Tarceva)等。吉非替尼是第一个被 FDA 批准的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂。一项使用吉非替尼 250mg/d 口服治疗贲门癌的 II 期临床研究报道,患者中位缓解期为 4.6 个月,临床总有效率达 30%<sup>[4]</sup>。厄洛替尼是一种小分子喹啉类衍生物。厄洛替尼对晚期头颈部肿瘤、卵巢癌和非小细胞肺癌具有抗肿瘤活性。SWOG0127 II 期多中心研究共有 43 例贲门癌和 25 例胃体癌入组,150mg/d,4 个周期。贲门癌 CR 1 例,PR 3 例,有效率 9%,胃体癌未获客观反应。中位生存时间分别为 6.7 个月和 3.5 个月,中位疾病进展时间分别为 2 个月和 1.6 个月。作者认为厄洛替尼对贲门癌具有抗肿瘤活性,而对胃体癌没有作用<sup>[5]</sup>。

过去在非小细胞肺癌的治疗上,不建议 EGFR-TKI 与化疗药物合用,原因是副反应增加而疗效并无显著提升,但随着化疗副反应干预措施的日益成熟,以及新化疗药物及方案的应用,近来一些临床试验也开始尝试 EGFR-TKI 与化疗药物联合应用治疗晚期非小细胞肺癌,前期结果显示在副反应增加不明显的同时疗效有一定的提高,但更详尽的结果仍需要继续的随访等待。EGFR-TKI 单药在进展期胃癌的治疗中没有显示出优势,但可以尝试联合化疗应用,以取得更好的疗效。

1.2 抗 EGFR 单抗(anti-EGFR monoclonal anti-bodies) 代表药物有西妥昔单抗(Cetuximab, Erbitux)、EMD72000(Matuzumab)单抗等。

1.2.1 西妥昔单抗 西妥昔单抗是针对 EGFR 的 IgG1 单克隆抗体,两者特异性结合后,通过对与 EGFR 结合的酪氨酸激酶(TK)的抑制作用,阻断细胞内信号转导途径,从而抑制癌细胞的增殖,诱导癌细胞的凋亡,减少基质金属蛋白酶和血管内皮生长因子的产生。已在进展期结肠癌和非小细胞肺癌中广泛应用。而近期其在进展期胃癌治疗中的应用成为热点,2009 年 ASCO 会议上就有多篇相关报道。

Kanzler 等<sup>[6]</sup>报道了西妥昔单抗联合伊立替康(CPT-11)和氟尿嘧啶(5-FU)方案(西妥昔单抗首剂量 400mg/m<sup>2</sup>,随后 250mg/m<sup>2</sup>;CPT-11 80mg/m<sup>2</sup>;亚叶酸钙 200mg/m<sup>2</sup>与 5-FU 1500mg/m<sup>2</sup> 24 小时持续静滴第 1、8、15、22、29、36、50 天为 1 周期)治疗进展期胃癌的 II 期随机临床试验。共入组 49 例患者,结果:ORR 42%(CR 4%,PR 38%),疾病控制率 73%,中位 PFS 8.5 个月,中位 OS 16.6 个月。3~4 级毒性反应包括:腹泻(17%)、皮肤反应(13%)、厌食(9%)、乏力和贫血(各占 7%)以及过敏反应、白细胞和中性粒细胞减少(各占 4%)。

Woell 等<sup>[7]</sup>报道了西妥昔单抗联合奥沙利铂与 CPT-11 治疗进展期胃癌的 II 期临床试验(AGMT Gastric-2),共 51 例患者入组,给予奥沙利铂 85mg/m<sup>2</sup> q2w, CPT-11 125mg/m<sup>2</sup> q2w,西妥昔单抗首次 400mg/m<sup>2</sup>,以后每周 250mg/m<sup>2</sup>。35 例可评价病例,ORR 63%,疾病控制率 83%,中位 TTP 24.8 周,中位 OS 38.1 周。3~4 级不良反应主要有中性粒细胞减少(1/9)、血小板减少(0/1)、贫血(1/3)、恶心(0/2)和腹泻(2/7)。神经毒性主要为 1~2 级,占 37%,7 例出现 3 级神经毒性。3~4 级痤疮样皮疹占 8%。

Yeh 等<sup>[8]</sup>报道了西妥昔单抗联合顺铂、5-FU 治疗进展期胃癌的 II 期临床试验。西妥昔单抗首剂量 400mg/m<sup>2</sup> d<sub>1</sub>, 250mg, d<sub>8</sub>、d<sub>15</sub>、d<sub>22</sub>,第 1 周期; d<sub>1</sub>、d<sub>8</sub>、d<sub>15</sub>、d<sub>22</sub>,第 2 周期。顺铂 35mg/m<sup>2</sup> 持续静滴 24h d<sub>1</sub>; 5-FU 2000mg/m<sup>2</sup>,亚叶酸钙 300mg/m<sup>2</sup>(HDFL), d<sub>1</sub>、d<sub>8</sub>; HDFL 持续 24h 静滴 d<sub>15</sub>; 28 天为 1 周期。3~4 级不良反应包括中性粒细胞减少 6.0%、感染 4.8%和肝功能损伤 0.74%。ORR 为 68.6%,其中 CR 1 例,PR 23 例。中位 PFS 和中位 OS 分别为 11.0 个月和 14.5 个月。

Fahlke 等<sup>[9]</sup>报道了西妥昔单抗(首剂量 400mg/m<sup>2</sup> d<sub>1</sub>,以后 250mg/m<sup>2</sup>每周 1 次)联合 DC 方案(多西紫杉醇 75mg/m<sup>2</sup> d<sub>1</sub>,顺铂 75mg/m<sup>2</sup> d<sub>1</sub>, q3w)治疗进展期胃癌,22 例可评价,ORR 为 27.3%(CR 1 例,PR 5 例),SD 10 例,PR 6 例。主要的 3~4 级血液学毒性包括白细胞及中性粒细胞减少(73%)、贫血(13%)和中性粒细胞减少性发热(10%),主要的 3~4 级非血液学毒性包括恶心(30%)、呕吐(20%)、腹泻(13%)、皮疹(13%)和疲劳(13%)。

以上 4 项最新的试验均为 II 期临床试验,分别应用西妥昔单抗联合不同的化疗方案治疗进展期胃癌,结果均表明西妥昔单抗联合化疗治疗进展期胃癌可以在疗效上带来显著的提升,同时具有较好的安全性,相应的更大规模的临床试验值得我们继续关注。

1.2.2 EMD72000 EMD72000(Matuzumab)是人源化 IgG1 单克隆抗体,与 EGFR 亲和力高,应用方便。

2008 年 Rao 等<sup>[10]</sup>报道了 EMD72000 联合 ECX 方案(表阿霉素 50mg/m<sup>2</sup> d<sub>1</sub>,顺铂 60mg/m<sup>2</sup> d<sub>1</sub>,卡培他滨 1000mg/m<sup>2</sup> d<sub>1</sub>~d<sub>4</sub>)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,Matuzumab 的剂量分别为 400mg qw、800mg qw 以及 1200mg q3w。客观有效率为 65%,疾病稳定率为 25%,疾病控制率(CR + PR + SD)为 90%。安全性方面,试验中 1200mg q3w 组中主要限制毒性剂量为 3 级嗜睡,确定 800mg 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。

这两个试验的初步结果均显示化疗联合抗 EGFR 靶向治疗在晚期胃癌中有良好的抗肿瘤活性。试验的结果令人鼓舞,但是因为病例数较少,宜进行更大规模的临床试验以证实此疗效。

1.3 抗 Her-2 单抗(anti-Her-2 monoclonal anti-bodies) 抗

Her-2 单抗 (anti-Her-2 monoclonal anti-bodies) 的代表药物为曲妥珠单抗 (Trastuzumab, Herceptin)。

Her-2 蛋白是原癌基因 C-erbB-2 编码的具有受体酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白,能启动酪氨酸激酶调控的信号转导系统,进而促进肿瘤的生长和扩散。曲妥珠单抗是批准上市的第一种重组 DNA 衍生的人源化 mAb,通过与 Her-2 受体特异性结合影响生长信号的传递,它还可以下调血管内皮生长因子和其他血管生长因子活性。目前推荐用来治疗 Her-2 阳性的乳腺癌,但近期有研究发现大约有 15% 的胃癌患者过度表达 Her-2,且原发于贲门部位的胃癌最常见 Her-2 过度表达,占 23.8%;其次为胃底部和胃窦部肿瘤,Her-2 的过度表达和肿瘤侵犯血管有密切关系,并且是预后相关因素<sup>[11]</sup>,近来越来越多的临床医师将其用于治疗进展期胃癌,2009 年 ASCO 会议上报道的 ToGA 试验<sup>[12]</sup>受到广泛关注。

ToGA 试验是第一个随机的、前瞻性的、多中心的旨在研究曲妥珠单抗 (赫赛汀) 在 Her-2 阳性的晚期胃癌患者的临床效果和安全性 III 期临床试验。来自欧洲、拉丁美洲、亚洲的 594 例 Her-2 阳性患者 1:1 随机分为两组:CT 组 (5-FU 或卡培他滨联合顺铂 q3w, 6 周期) 及 H+CT 组 (5-FU 或卡培他滨、顺铂联合赫赛汀 q3w, 6 周期)。结果:中位 OS H+CT 组明显高于 CT 组 (13.5 个月 vs. 11.1 个月; HR 0.74, 95% CI: 0.60~0.91,  $P=0.0048$ ); ORR H-CT 组为 47.3%, 高于 CT 组的 34.5% ( $P=0.0017$ )。安全性上, H-CT 组未出现预期以外的不良事件。H-CT 组有 4.6% 出现无症状左室射血分数减低, CT 组为 1.1%, 但在有症状的充血性心力衰竭的发生率上两者并无不同。以上结果可以看出, H+CT 组较 CT 组有较明显的优势, 对于 Her-2 阳性胃癌患者, 应用赫赛汀是一种有效的、耐受性好的新方法。还有其他一些相关临床试验正在进行中, 赫赛汀在进展期胃癌治疗上的作用已受到越来越多学者的关注。

## 2 抗血管生成因子

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。在胃癌患者中, VEGF 表达或其血浆浓度和胃癌的血管侵犯及淋巴结、肝脏、腹膜转移有明确的正相关性已被证实<sup>[13]</sup>。

2.1 人源化抗 VEGF 的单克隆抗体 贝伐单抗 (Bevacizumab, Avastin) 是一种重组的人源化单抗, 主要通过 VEGF 特异性结合来阻断 VEGFR 活化, 从而抑制肿瘤区域新生血管形成。

2005 年的 ASCO 会议公布了一项多中心 II 期临床研究 (MSKCC), 有 47 例进展期胃癌病例入组, 治疗方案: 贝伐单抗 15mg/kg d<sub>1</sub>, CPT-1165mg/m<sup>2</sup> d<sub>1</sub>, d<sub>8</sub>, DDP 30mg/m<sup>2</sup> d<sub>1</sub>, d<sub>8</sub>; q3w。在可评价的 34 例病例中总有效率为 65%, 中位 PFS 为 8.3 个月, 带瘤生存时间比过去提高了 75%, 中位 OS 为 12.3 个月<sup>[14]</sup>。

在 2009 年 ASCO 会议上公布了两项关于贝伐单抗联合

化疗治疗进展期胃食管腺癌的临床试验: (1) 贝伐单抗 + mDCF 方案<sup>[15]</sup>: 贝伐单抗 10mg/kg, 多西紫杉醇 40mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 400mg/m<sup>2</sup>, 亚叶酸钙 400mg/m<sup>2</sup> d<sub>1</sub>, 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> 缓慢持续静脉注射 d<sub>1</sub>, d<sub>2</sub>, 顺铂 40mg/m<sup>2</sup> d<sub>3</sub>; q2w。主要的 3~4 级不良反应事件包括乏力 (20%)、脱水 (13%)、黏膜炎 (9%)、恶心呕吐 (7%) 和中性粒细胞减少性发热 (4%)。贝伐单抗相关的主要不良事件包括 1 例肠穿孔以及 1 例出血, 并有 31% 的患者出现静脉血栓, 但其中 93% 为无症状型。未观察到 3~4 级的高血压、蛋白尿以及动脉血栓。39 例可评价, 6 个月 PFS 达到 79%, 中位 PFS 12 个月, 中位 OS 16.2 个月, 12 个月 OS 达到 63%, 18 个月 OS 达到 46%。mDCF + BEV 方案显示出了显著的长期受益与较好的耐受性。(2) 贝伐单抗联合多西紫杉醇及奥沙利铂<sup>[16]</sup>: 贝伐单抗 7.5mg/kg/d, 多西紫杉醇 70mg/m<sup>2</sup> d<sub>1</sub>, 奥沙利铂 75mg/m<sup>2</sup> d<sub>1</sub>; q3w。23 例可评价, PR 10例 (59%), SD 7例 (41%)。无治疗相关性死亡出现, 最常见的 3~4 级毒性反应包括中性粒细胞减少 (13%)、白细胞减少 (4%)、发热 (4%)、急性神经病变 (4%)、高血压 (4%), 3 例患者出现胃肠穿孔。

以上两项试验证实贝伐单抗联合多西紫杉醇及铂类治疗进展期胃癌显示出显著的长期受益与较好的耐受性, 但治疗过程中出现胃肠穿孔及静脉血栓需要我们高度重视。由于贝伐单抗国内尚未上市, 国人数据尚不完善, 相关更大规模的临床试验正在进行中。

2.2 嵌合性抗 VEGF 受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 代表药物 IMC-1C11 是一种抗 VEGFR-2 的嵌合抗体, 能够特异地与 VEGFR-2 细胞外区域相连, 阻止 VEGF 激活 VEGFR-2, 从而有效地抑制新生血管的形成。Posey<sup>[17]</sup> 应用 IMC-1C11 进行结直肠癌肝转移的 I 期临床研究, 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。

2.3 VEGFR 的酪氨酸激酶抑制剂 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>[18]</sup>。Hoff<sup>[19]</sup> 报道 SU5416 联合依立替康治疗晚期结直肠癌的 I 期临床试验中, 10 例患者入组均无 4 级毒副反应, 9 例可评价疗效, 其中 2 例 PR, 3 例 SD, 4 例 PD。进一步研究正在进行中。

## 3 细胞周期抑制剂

大多数人类肿瘤的发生、发展与细胞周期蛋白依赖激酶 (cyclin-dependent kinase, CDKs) 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。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。

Flavopiridol 是最早进入临床并取得一定疗效的 CDKs 小分子抑制剂, 它可以通过干扰 CDK2 的三磷酸腺苷结构域导致细胞停滞在 G<sub>1</sub> 期, 并抑制 G<sub>1</sub> 期至 S 期的转化, 从而达到

抑制细胞增殖的目的。此外,Flavopiridol 在极低浓度下可抑制 VEGF 的生成而发挥抗血管生成作用。Shah 等<sup>[20]</sup>采用 Flavopiridol 联合 CPT-11 和顺铂治疗晚期难治性胃癌和食管癌,7 例中 5 例达 PR,显示出较好的抗肿瘤活性。Flavopiridol 具有抑制肿瘤细胞增殖及抗血管生成两种作用,有良好的临床应用前景,更大规模的临床试验正在进行中。

#### 4 细胞凋亡促进剂

核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 是真核细胞转录因子,它存在于几乎所有的细胞中。近年来发现 NF- $\kappa$ B 是胃癌发生发展中的关键环节之一<sup>[21]</sup>。

PS-341 (Bortezomib, Velcade, 硼替佐米) 是一种蛋白酶体抑制剂,可以阻碍泛素-蛋白酶体通路对 I $\kappa$ B 的降解,通过维持胞质内的 I $\kappa$ B 浓度,来抑制 NF- $\kappa$ B 信号转导通路的活化,最终达到促进细胞凋亡的作用。PS-341 目前主要用于难治性或复发性多发性骨髓瘤的治疗。在一项多中心的 II 期临床研究中<sup>[22]</sup>,采用了 PS-341 联合 CPT-11 治疗晚期胃癌的研究方案,PS-341 1.3mg/m<sup>2</sup>,第 1、4、8、11 天静滴;CPT-11 125mg/m<sup>2</sup>,第 1、8 天静滴;21 天为 1 周期。初治患者两药联合,复治患者 PS-341 单药治疗。37 例患者中 29 例可进行疗效评价,联合组和 PS-341 单药组有效率分别为 33% 和 9%,中位 PFS 分别为 1.8 个月和 1.4 个月,中位 OS 分别为 4.8 个月和 5.4 个月。严重不良反应包括胃穿孔、贫血、白细胞减少等。由于缺少大型临床试验的证据,目前临床尚未开始应用。

#### 5 基质金属蛋白酶 (MMPs) 抑制剂

MMPs 是锌离子依赖的内分泌蛋白酶,主要通过降解细胞外基质、调节细胞间粘附以及促进新生血管形成来影响肿瘤的侵袭与转移。胃癌中 MMP-2 和 MMP-9 过表达,与胃癌细胞的浸润转移、血管生成及预后密切相关<sup>[23]</sup>。Marimastat (tBB2516) 是新一代人工合成的 MMPs 抑制剂,也是最早进入 II 期临床试验的口服 MMPs 抑制剂。在一项随机双盲安慰剂对照的临床研究中<sup>[24]</sup>,369 例无法手术的胃腺癌患者入组,部分患者接受过 5-FU 化疗,所有患者随机分成试验组 (予以 Marimastat 10mg 口服,2 次/d) 和安慰剂组。中位 OS 分别为 5.2 个月和 4.5 个月 (HR:1.23,  $P=0.07$ ),2 年生存率分别是 9% 和 3% (HR:1.27,  $P=0.024$ )。复治患者中位 OS 延长有统计学意义 (8.4 个月 vs. 5.8 个月,HR:1.53,  $P=0.045$ ),2 年生存率明显提高 (18% vs. 5%, HR:1.68,  $P=0.006$ ),Marimastat 治疗组中位 PFS 和 2 年 PFS 也明显提高 (HR:1.32,  $P=0.009$ )。治疗结果显示,Marimastat 能够明显延长进展期胃癌患者的中位 OS,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。

#### 6 丝氨酸-苏氨酸激酶 (mTOR) 抑制剂

作为丝-苏氨酸激酶,mTOR 中枢性参与肿瘤细胞的生理

过程 (例如促进了从 G<sub>1</sub>-S 期以后的细胞分裂周期的进程),因此对该靶点的抑制作用作为抗癌治疗的方法受到了相当程度的关注。雷帕霉素可通过直接附着于结合在 mTORC1 (即 mTOR-raptor 复合物) 上的 FKBP-12 从而抑制 mTOR 的活性,同时也可以通过分离出游离 mTOR 而直接抑制 mTOR-riCTOR 复合体 (mTORC2),并因此阻止其形成 mTORC2 复合体。RAD001 (依维莫司) 作为雷帕霉素的衍生物,在 2009 年 3 月被美国 FDA 批准用于治疗晚期肾癌。在胃癌治疗的研究中,一项 II 期临床试验<sup>[25]</sup> 纳入 53 例复治进展期胃癌患者,给予 RAD001 10mg 口服,每日 1 次直至疾病进展,其中 45% 的患者肿瘤体积减小,DCR 为 56.0% (95% CI:41.3% ~ 70.0%);mPFS 为 2.7 个月 (95% CI:1.6 ~ 3.0 个月)。mOS 为 10.1 个月 (95% CI:6.5 ~ 12.1 个月),中位随访时间为 9.6 个月。3~4 级不良反应包括贫血、低钠血症、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶增高及淋巴细胞减少。5-FU 衍生物、铂类和紫杉烷类治疗失败后患者缺乏可行的治疗选择,并且这些患者预后不佳,RAD001 在进展期胃癌患者中有一定疗效,且耐受性良好,III 期临床正在全球 25 个国家 150 个中心竞争入组,2009 年 7 月 7 日全球第 1 例患者入选。

#### 7 展望

分子靶向治疗药物的应用已成为当今恶性肿瘤治疗的热点,越来越多新的靶向药物研发成功并开始走向临床,单药或与化疗药物联合治疗均取得令人瞩目的疗效,且安全性较好。其中,贝伐单抗、西妥昔单抗及曲妥珠单抗在进展期胃癌上的疗效已有较大的临床试验支持,但还需要通过开展多中心大样本随机对照 III 期临床试验研究才能确立靶向治疗在进展期胃癌治疗中的地位。靶向治疗药物在临床上的广泛应用会使得胃癌的药物治疗逐渐进入高疗效与低毒性的新时代。

#### 参考文献

- [1] 孙秀娣,牧人,周有尚,等. 中国胃癌死亡率 20 年变化情况分析及其发展趋势预测[J]. 中华肿瘤杂志,2004,26(1):4-9.
- [2] 高进. 中国癌症侵袭与转移研究的回顾和展望[J]. 中华肿瘤杂志,2001,23(4):265-268.
- [3] Kim MA, Lee HS. EGFR in gastric carcinomas: prognostic significance of protein overexpression and high gene copy number[J]. Histopathology,2008,52(6):738-746.
- [4] Adelstein DJ, Rybicki LA, Carroll MA, et al. Phase II trial of gefitinib for recurrent or metastatic esophageal or gastroesophageal junction (GEJ) cancer[J]. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2005,23(16):4054.
- [5] Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, et al. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma: SWOG 0127[J]. J Clin Oncol,2006,24:4922-4927.
- [6] Kanzler S, Trarbach T, Seufferlein T, et al. Cetuximab with iri-

- notecan/folinic acid/5-FU as first-line treatment in advanced gastric cancer: A nonrandomized multicenter AIO phase II study [J]. ASCO Meeting, 2009, 27: a4534.
- [ 7 ] Woell E, Greil R, Eisterer W, et al. Oxaliplatin, irinotecan, and cetuximab in advanced gastric cancer. First efficacy results of a multicenter phase II trial (AGMT Gastric-2) of the Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie (AGMT) [J]. ASCO Meeting, 2009, 27: a4538.
- [ 8 ] Yeh K, Hsu C, Lin C, et al. 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]. ASCO Meeting, 2009, 27: a4567.
- [ 9 ] Fahlke J, Ridwelski K, Florschuetz A, et al. Cetuximab plus docetaxel-cisplatin (DC) as first-line treatment for locally advanced or metastatic gastric cancer: Preliminary results of a phase II study [J]. ASCO Meeting, 2009, 27: a15592.
- [ 10 ] Rao S, Starling N, Cunningham D, et al. Phase I study of epirubicin, cisplatin and capecitabine plus matuzumab in previously untreated patients with advanced oesophagogastric cancer [J]. Br J Cancer, 2008, 99(6): 868 - 874.
- [ 11 ] Pinto-de-Sousa J, David L, Almeida R, et al. c-erbB-2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma [J]. Int J Surg Pathol, 2002, 10(4): 247 - 256.
- [ 12 ] Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC) [J]. ASCO Meeting, 2009, 27: a509.
- [ 13 ] McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis [J]. Oncologist, 2000, 5(Suppl 1): 3 - 10.
- [ 14 ] Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(33): 5201 - 5206.
- [ 15 ] Kelsen D, Jhaver M, Ilson D, et al. Analysis of survival with modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF), and bevacizumab (BEV) in patients with metastatic gastroesophageal (GE) adenocarcinoma: Results of a phase II clinical trial [J]. ASCO Meeting, 2009, 27: a4512.
- [ 16 ] El-Rayes BF, Patel B, Zalupski M, et al. A phase II study of bevacizumab, docetaxel, and oxaliplatin in gastric and GEJ cancer [J]. ASCO Meeting Abstracts, 2009, 27: a4563.
- [ 17 ] Posey JA, Ng TC, Yang B, et al. A phase I study of anti-kinase insert domain-containing receptor antibody, IMC-1C11, in patients with liver metastases from colorectal carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2003, 9: 1323 - 1332.
- [ 18 ] Fong TA, Shawver LK, Sun L, et al. 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 [J]. Cancer Res, 1999, 59: 99 - 106.
- [ 19 ] Hoff PM, Wolff RA, Bogaard K, et al. A phase I study of escalating doses of the tyrosine kinase inhibitor semaxanib (SU5416) in combination with irinotecan in patients with advanced colorectal carcinoma [J]. Jpn J Clin Oncol, 2006, 36: 100 - 103.
- [ 20 ] Shah MA, Kortmansky J, Gonen M, et al. Phase I study of weekly irinotecan (CPT), cisplatin (CIS) and flavopiridol (F) [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2004, 23: 319.
- [ 21 ] 唐涛, 费素娟. NF- $\kappa$ B 与胃癌关系的研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2006, 26(5): 296 - 299.
- [ 22 ] Ocean AJ, Schnoll-Sussman F, Keresztes R, et al. Phase II study of PS-341 (bortezomib) with or without irinotecan in patients (pts) with advanced gastric adenocarcinomas (AGA) [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18): a14040.
- [ 23 ] Zheng H, Takahashi H, Murai Y, et al. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma [J]. Anticancer Res, 2006, 26(5): 3579 - 3583.
- [ 24 ] Bramhall SR, Hallissey MT, Whiting J, et al. Marimastat as maintenance therapy for patients with advanced gastric cancer: a randomised trial [J]. Br J Cancer, 2002, 86(12): 1864 - 1870.
- [ 25 ] Doi T, Muro K, Boku N, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(11): 1904 - 1910.

收稿日期: 2010-04-07; 修回日期: 2010-07-05