

消化系统肿瘤的分子靶向治疗

吴晴, 李兆申

■背景资料

胃肠道肿瘤发病率在全球范围内位于恶性肿瘤首位, 亦是全球癌症导致死亡的主要原因。综合治疗可使消化系统肿瘤疗效有所改善, 但目前总体仍处于姑息治疗水平。随着肿瘤分子生物学深入研究和认识, 分子靶向药物在消化系统肿瘤治疗中取得了实质性疗效, 成为肿瘤治疗的发展方向。

吴晴, 上海交通大学附属第一人民医院肿瘤科 上海市 200080

李兆申, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院消化科 上海市 200433

作者贡献分布: 吴晴与李兆申贡献分布均等; 吴晴与李兆申共同收集分析资料, 完成本课题; 本文由吴晴综述, 李兆申审校。

通讯作者: 李兆申, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院。zhshli@81890.net

电话: 021-25070552

收稿日期: 2007-06-16 修回日期: 2008-10-30

接受日期: 2008-11-03 在线出版日期: 2008-11-18

Molecular targeted therapy of digestive system neoplasms

Qing Wu, Zhao-Shen Li

Qing Wu, Department of Oncology, the First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China

Zhao-Shen Li, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital Affiliated to the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Professor Zhao-Shen Li, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital Affiliated to the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China. zhshli@81890.net

Received: 2007-06-16 Revised: 2008-10-30

Accepted: 2008-11-03 Published online: 2008-11-18

Abstract

Malignancies in digestive system (MIDS) are most common and they are major causes of tumor death in the world. Despite recent advances, patients with MIDS still have very poor prognosis. With the development of tumor molecular biology, especially clarification of the mechanism underlying molecular signaling pathway for tumor cell proliferation and growth, researchers have started a new field and direction of clinical tumor therapy, *i.e.*, molecular targeted therapy, which was essentially effective in tumor treatment. This article elucidates the current status, latest advances and developing trends of molecular targeted therapy for MIDS.

Key Words: Molecular targeted therapy; Malignancies in digestive system; Advance

Wu Q, Li ZS. Molecular targeted therapy of digestive system neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(32): 3666-3672

■同行评议者

曹秀峰, 主任医师, 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心

摘要

消化系统肿瘤发病率在全球范围内位于恶性肿瘤首位, 亦是全球癌症导致死亡的主要原因, 且其总体仍处于姑息治疗水平。随着肿瘤分子生物学深入研究和认识, 尤其阐明了分子信号通路对肿瘤细胞增殖和生长的作用机制, 继而为其特异性靶点而设计的分子靶向药物的开发, 开创了临床肿瘤治疗的新领域, 在消化系统肿瘤治疗中取得了实质性疗效, 成为肿瘤治疗的发展方向。本文对消化系统肿瘤分子靶向治疗药物的最新研究进展作一综述。

关键词: 分子靶向治疗; 消化系统肿瘤; 进展

吴晴, 李兆申. 消化系统肿瘤的分子靶向治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16(32): 3666-3672

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3666.asp>

0 引言

随着对肿瘤分子生物学的深入, 尤其随着对分子信号通路调控肿瘤细胞增殖等生物学行为的不断了解, 针对特异性靶点而设计的分子靶向药物的应用使消化系统肿瘤治疗取得了令人瞩目的进展^[1]。以下对消化系统肿瘤分子靶向治疗作一综述。

1 靶向治疗现状

分子靶向治疗是一类针对受体、基因和特殊激酶的mAb或小分子化合物。这些药物的共同特点是对正常细胞影响较小, 毒性轻微, 起效慢, 其通过特异性针对肿瘤细胞中的一个或几个靶点从而抑制肿瘤细胞的恶性生物学行为。

1.1 胃肠间质肉瘤(GIST) 伊马替尼(格列卫)治疗高度化放疗抗拒的胃肠间质肉瘤(GIST)成为靶向治疗成功的范例。格列卫是Bcr-Abl酪氨酸激酶的选择性抑制剂, 可以特异性抑制c-Abl、Bcr-Abl、PDGFR(血小板源性生长因子受体)以及KIT受体。Demetri *et al*^[2]的多中心研究显示147例晚期GIST经治疗后, PR(部分缓解)53.7%, SD(稳定)27.9%, 临床受益81.6%, 88%的患者存活1年以上。B2222研究也证实了格列卫治疗进

展期GIST的有效性, 并且提示只要肿瘤可控制, 就应坚持服用格列卫, 生存方面的结果显示, 格列卫在对软组织肉瘤的治疗史上取得了从未达到的效果^[3]. 鉴于格列卫对GIST具有持久和有效的抗肿瘤作用, 在术前新辅助治疗方面也有广阔的应用前景. 术前给予格列卫治疗, 可以缩小肿瘤体积, 减少肿瘤内新生血管, 降低手术风险, 增加根治手术的可能性, 新辅助治疗的时间应持续到格列卫治疗达到最大反应时, 目前格列卫新辅助治疗的时间多推荐在6-12 mo^[4].

SU11248是一种口服的, 以多个激酶为靶点的靶向治疗药物, 涉及到血管内皮细胞生长因子受体(vascular epidermal growth factor receptor, VEGFR)、PDGFR、KIT和FLT-3的作用途径, 具有抗血管形成和抗肿瘤增殖的疗效. 最新的研究发现, SU11248对于格列卫耐药(IM)的GIST有较好的疗效. 因此, 临床上SU11248可以用于IM耐药或无法耐受IM的GIST患者的二线治疗^[5].

1.2 胃癌及食管癌 西妥昔单抗(C225)是抗EGFR的人/鼠嵌合的mAb, 可特异结合表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的胞外结构域, 阻断EGF和TGF- α 诱导的TPK系统活化, 从而抑制肿瘤细胞的增殖和转移. 研究显示, C225在胃癌及食管癌患者中能够增强传统放疗或化疗的抗肿瘤效果. 两个新一代的EGFR mAb-matuzumab(EMD72000)与ABX-EGF(panitumumab), 高亲和性的、完全人源化的针对EGFR的mAb, 其作用机制和C225相似, 但由于其是完全的人源化抗体, 防止了HAMA的产生对患者疗效的不良影响. 目前EMD72000联合ECX(Epi/DDP/Xel, 表阿霉素/顺铂/希罗达)化疗的II/III期临床试验也在进行中^[6-7].

表皮生长因子受体-酪氨酸激酶(EGFR-TK)系统抑制剂OSI-774-埃罗替尼(erlotinib, tarceva)是作用于EGFR-TK系统的小分子化合物, 可以自由穿越细胞膜, 通过在细胞内与三磷酸腺苷竞争结合受体酪氨酸激酶的胞内区催化部分, 抑制磷酸化反应, 阻滞向下游增殖信号传导, 达到抑制肿瘤细胞增殖的作用. Dragovich *et al*^[8]报道Tarceva治疗胃食管交接部腺癌/胃腺癌的II期临床研究SWOG0127结果, 初治的无法手术切除或转移性胃食管交接部/胃腺癌患者给予Tarceva单药 po , PR为9%, PR患者均为胃食管交接部腺癌, 胃腺癌无PR患者. 胃食管交接部腺癌与胃腺癌的中位生存期(median survival time, MST)分别为6.7 mo与3.5 mo. 提示该方案对胃食管交接

部腺癌患者有效, 而胃腺癌疗效不佳.

血管形成是实体肿瘤生长必不可少的环节, VEGF是最有效的刺激肿瘤血管形成的因子, 他在大部分人类肿瘤中均有过表达, 并且VEGF及其受体的表达与肿瘤预后有着密切的关联. 贝伐单抗(avastin)是作用于VEGF的人源化mAb. 通过和VEGFR特异性结合, 阻断VEGFR的活化, 从而抑制肿瘤区域血管的形成.

Shah *et al*^[9]采用CPT-11/DDP及avastin治疗47例复治的转移性胃癌/胃食管腺癌患者, 治疗进展时间(time to progression, TTP)是8.3 mo. RR(respons rate, RR = CR+PR, 缓解率 = 完全缓解+部分缓解)65%, MST 12.6 mo, 研究认为, CPT-11/顺铂/avastin治疗转移性胃癌/胃食管腺癌为有效且治疗毒性可以接受的方案.

bortezomib是一种26S蛋白酶体抑制剂, 抑制细胞凋亡. Ocean *et al*^[10]联合bortezomib与CPT-11(125 mg/w)治疗胃癌, 其中7例以往未治疗过的患者RR为28%, 无进展生存(progression-free survival, PFS)3.5 mo, 中位总生存期(overall survival, OS)10.5 mo. 7例以往治疗过的患者RR为0%, PFS 1.4 mo, OS 9.9 mo. Jatoi *et al*^[11]将化疗Tax/CBP与bortezomib用于胃癌治疗, RR 23%, MST 8.9 mo.

细胞基质金属蛋白酶抑制剂(MMPis, marimastat, BB2516, TA2516), 前驱研究未显示RR, 但约三成患者在系列切片中发现肿瘤表面的纤维化现象增加而出血现象减少^[12]. Bramhall *et al*^[13]报道有安慰剂对照的III期临床研究结果, marimastat组2年整体存活率较佳(9% vs 3%).

总之, 关于胃癌及食管癌靶向治疗的临床试验还远远不够, 但2008年美国临床肿瘤年会(ASCO)发布的胃食管癌靶向治疗摘要由2007年的4篇升至17篇. 基于多项II期/III期临床研究结果发现, 靶向EGFR的小分子TKI对胃癌疗效甚微, 对食管癌也仅有中毒的疗效, 单抗EGFR抗体却显示良好的疗效^[14], 推测TKI治疗前后和抗EGFR抗体治疗前后肿瘤基因谱改变有明显的不同, 两类药物治疗后上调或下调的基因并不相同, 提示生物学效应亦不同.

1.3 胰腺癌 Xiong *et al*^[15]报道一项用吉西他滨(Gem)联合C225治疗进展期胰腺癌的II期临床研究结果, PR 5例(12.2%), SD 26例(63.4%), TTP 3.8 mo, MST 7.1 mo, 1年PFS率12%, 1年生存率31.7%, 毒性反应可以耐受. 与Gem单药相比, MST延长.

Moore *et al*^[16]报道随机对照的III期临床研

■ 相关报道

近年来随着分子生物学及其他基础科学的发展, 肿瘤分子靶向治疗的新靶点不断被报道, 为消化系统肿瘤分子靶向治疗提供了广阔前景. Gasali *et al*的研究表明格列卫对胃肠间质肉瘤(GIST)无论是辅助还是新辅助治疗均具有显著疗效, 格列卫新辅助治疗与手术结合为GIST提供了新的治疗手段.

■创新盘点

本文收集国内外近期文献,尤其是2008年美国ASCO年会最新研究成果,对消化系统肿瘤分子靶向治疗现状、存在的问题及今后多靶点联合阻断的发展方向、治疗策略的运用、亟待解决的问题及研发趋势多个方面作了全面、系统地总结。

究分为Gem+Tarceva和Gem+安慰剂.前组OS 6.24 mo,1年生存率23%,生活质量明显改善,后组OS 5.91 mo,1年生存率17%,差异有统计学意义. Kindler *et al*^[17]报道了一项II期临床研究结果, Gem+avastin, RR 19%, MST 8.7 mo, 1年生存率29%, TTP 5.8 mo. Virulizin是一种免疫抑制剂,可刺激细胞释放TNF和提高机体免疫力. Wright *et al*^[18]报道Gem+Virulizin与Gem+安慰剂的随机对照III期临床研究结果, TTP分别为6.3 mo和6.0 mo, 亚组分析,在一般状况(performance status, PS)0-1及转移患者中,生存时间延长,对这部分人群的获益情况还需进一步确认.

1.4 肝癌 Siegel *et al*^[19]报道的II期临床试验结果显示,46例晚期肝癌患者接受avastin治疗, RR13%, PFS 6.9 mo, 1年、2年、3年的OS分别为53%、28%、23%. SD大于6 mo者63%, TTP为6.4 mo. Zhu *et al*^[20]报道GEMOX-B方案治疗无法手术切除或转移性肝细胞肝癌II期临床研究结果,30例可评价疗效患者RR 20%, SD 27%, OS 9.6 mo, PFS 5.3 mo, 3 mo和6 mo的PFS率分别为70%和48%. 与治疗相关的III/IV度毒性反应主要为白细胞减少症、一过性转氨酶升高、高血压和疲劳. 研究结果提示GEMOX-B方案治疗肝细胞肝癌是安全有效的, PFS结果令人鼓舞,此方案值得进一步研究.

索拉非尼(BAY43-9006, sorafenib)是多靶点阻断剂,可阻断Raf/MEK/ERK及VEGFR-2、VEGFR-3等. Abou-Alfa *et al*^[21]的一项II期临床试验,采用索拉非尼治疗137例无法手术切除的进展期肝细胞癌患者. PR/MR(部分/轻微缓解)2.2%/5.8%; 33.6%的患者SD \geq 16 wk; TTP/OS为4.2 mo/9.2 mo; II/III度不良反应主要包括疲乏(9.5%)、腹泻(8.0%)与手足综合征(5.1%). 治疗前肿瘤表达高水平pERK者的TTP较长. 鉴于上述II期临床试验的结果,目前已展开了数项III期随机临床试验. 一项国际多中心研究(SHARP)纳入602例晚期肝细胞癌患者并随机给予入组患者安慰剂或sorafenib以验证疗效,显示出sorafenib单药组的MST(10.7 mo)显著优越于安慰剂组(7.9 mo)^[22]. 另一项旨在研究sorafenib安全性与OS的亚洲多中心随机临床试验正在进行.

Philip *et al*^[23]的II期临床试验中,38例无法手术的晚期原发性肝细胞癌患者po埃罗替尼(150 mg/d),结果显示PR 8%, 32%病例随访6 mo肿瘤无进展. Thomas *et al*^[24]报道的II期临床试验中,40例无法手术的晚期肝细胞癌患者给予Tarceva,

43%治疗结束后4 mo肿瘤无进展, MST 10.75 mo,因此靶向治疗对于晚期肝癌的治疗前景广阔.

1.5 大肠癌 靶向抑制VEGF的Avastin是FDA批准上市的治疗大肠癌的mAb药物. Hurwitz *et al*^[25]的研究证实Avastin将晚期大肠癌治疗迈向新纪元. 在2005-2008年ASCO会议上Hochster *et al*^[26]连续报道了TREE临床试验的结果,确立了avastin在晚期大肠癌一线治疗中的地位. TREE试验由TREE-1和TREE-2两个试验组成. TREE-1试验比较FOLFOX方案(持续静脉滴注5-FU)、bFOL方案(静脉推注5-FU)和CapeOx方案(po卡培他滨)一线治疗晚期大肠癌的疗效. TREE-2试验则比较上述化疗方案+avastin的疗效. 结果显示, FOLFOX方案、bFOL方案和CapeOx方案+avastin与单用化疗相比不但提高了有效率,还延长了中位无病生存期(disease-free survival, DFS)和OS. 最重要的是, TREE试验显示如果合理的使用化疗和靶向治疗可以使晚期大肠癌患者的MST超过2年(FOLFOX+avastin的MST为26.1 mo, CapeOx+avastin的MST为24.6 mo).

avastin在晚期大肠癌的二线治疗中也取得良好疗效. TRC-301研究显示, avastin+5-FU/CF治疗CPT-11或草酸铂治疗失败的转移性大肠癌患者, RR达4%, PFS 3.5 mo, OS 9.0 mo 5%的患者发生3/4度的出血,其中3.8%发生消化道出血^[27]. 提示avastin+5-FU/CF用于标准治疗失败的患者可能会获得比较满意的客观缓解. avastin在大肠癌辅助治疗方面,目前有多项临床试验正在进行. NSABP C08试验比较II期或III期大肠癌患者接受FOLFOX6 \pm avastin辅助治疗的疗效. AVANT试验比较FOLFOX4、FOLFOX4+avastin和XELOX+avastin辅助治疗II期或III期大肠癌患者的疗效,而ECOG5202试验则比较FOLFOX6 \pm avastin和观察在高危II期大肠癌辅助治疗中的作用. 这几个临床试验将为avastin在大肠癌辅助治疗中的作用提供进一步的证据.

C225应用于晚期大肠癌的二线治疗显示良好疗效^[28-30], 其在一线治疗中的作用尚在研究. 目前多项II期临床试验的初步结果显示C225无论联合以Cap-11还是联合以Oxa为基础的化疗方案一线治疗晚期大肠癌均有较高的有效率,并且C225与化疗方案的合理组合,为不可手术的晚期大肠癌转变成可手术的大肠癌、提高治愈率提供了一条新的途径. 目前, C225用于大肠癌辅助治疗的两个III期临床试验NCCTG-NO147试验和PETACC-8试验正在进行中. 这几

个临床试验将为C225在大肠癌辅助治疗中的作用提供循证医学的证据。

III期临床研究显示ABX-EGF(panitumumab)单药治疗既往治疗失败的转移性结直肠癌可以降低46%的肿瘤进展风险, PR达到8%, 90%的患者发生皮疹, 而皮疹的发生率与患者的中位生存期密切相关. ABX-EGF与化疗联合应用治疗进展期结直肠癌和作为一线辅助化疗的临床研究尚在进行之中. 在另一项II期临床研究中, 选择一线治疗失败、EGFR阳性的大肠癌患者148例, 给予ABX-EGF周方案治疗. 试验结果显示, 共有15例患者获得PR, 54例获得SD, 其中EGFR表达水平与疗效呈正相关. 这两项研究均证实, ABX-EGF对于标准一线治疗失败的转移性大肠癌患者有明显的抗瘤活性. Van Cutsem *et al*^[31]报道了一项III期临床研究的结果. 463例既往化疗(包括5-FU、Oxa和Cpt-11)失败的晚期大肠癌患者随机分成两组, 分别接受支持治疗联合panitumumab治疗和单纯支持治疗. 结果显示两组的PFS分别为8 wk和7.3 wk, RR在panitumumab组为10%, 对照组0%. 在第32周时, panitumumab组存活患者数是对照组的2倍. 因此, 美国FDA于2006-09批准panitumumab上市治疗既往化疗(包括5-FU、Oxa和Cpt-11)失败的晚期大肠癌患者.

治疗前可否预测抗EGFR抗体治疗效果? 除EGFR表达水平外, EGFR的状态可能更更重要. 2008年的ASCO年会中, 多位学者^[32-35]报道了CRYSTAL、OPUS、EVEREST、PRECEPT等II期或III期试验的中期结果, 采用C225与FOLFIRI或FOLFOX联合治疗以及panitumumab单药治疗的结果, 结论是kras是预测治疗缓解情况的生物标志物. kras基因突变的转移性结直肠癌患者不应接受C225单药或联合FOLFIRI/FOLFOX, 或者panitumumab单抗单药作为补救治疗. kras野生型患者缓解率高, MST、PFS延长, 而kras突变者, 连用抗EGFR单抗的缓解率、PFS比单用化疗更低、更短, 但无显著性差异. 而且增加抗EGFR单剂量未能克服kras突变, kras和皮肤毒性反应是独立的预后预测因子, 因此, kras是第一个用来选择靶向治疗联合标准化疗作为转移性结直肠癌一线治疗的分子标志物.

PTK787/ZK222584(vatalanib)为抑制VEGF受体以抗血管和淋巴管生成的新型吡嗪类的小分子po化合物, 855例既往接受过CPT-11治疗的晚期大肠癌患者接受FOLFOX4方案±vatalanib二

线治疗, 结果发现, vatalanib可提高患者的PFS(5.5 mo vs 4.1 mo), 到目前为止OS无差别(12.1 mo vs 11.8 mo), 而最终结果有待于进一步随访.

SU5416是一种小分子化合物, 作用于VEGFR的酪氨酸激酶系统, 研究显示SU5416能抑制肿瘤转移、微血管形成和细胞增殖. Lockhart *et al*^[36]报道的I期研究显示, SU5416联合标准IFL方案治疗转移性结直肠癌, 研究纳入患者11例, 确认的PR达27%, 未确认PR达18%, SD为36%. 彩色多普勒超声检测出肿瘤灌注的变化与治疗效果之间存在相关性: 肿瘤局部灌注降低与临床疗效相关, 肿瘤灌注增加者病情呈现进展, 其疗效有待进一步的临床研究.

法呢基转移酶(FT)是在蛋白质的翻译后修饰过程中起作用的, 他将法呢基加到蛋白质上, 使之具有更好的脂溶性, 易于在细胞膜上的定位. 因此法呢基转移酶抑制剂(FTI)类药物可以作用于TK系统的各级定位于细胞膜上的酶类, 抑制其翻译后修饰, 阻断其在细胞膜上的定位. 但目前由于其作用于肿瘤细胞的同时也作用于正常细胞, 而且对于FTI作用的确切机制尚不完全明了, 使其应用受到限制. 较有前景的药物有flavopiridol, 细胞周期CDK抑制剂, 作用于细胞周期依赖性激酶. 研究发现flavopiridol能增强许多化疗药物的疗效. Aklilu *et al*^[37]报道的I期临床研究显示flavopiridol治疗20位未化疗的转移性大肠癌患者, 8例SD并维持7 wk, TTP 8 wk, MST 65 wk. III/IV度的主要不良反应有腹泻、疲劳和高糖血症, 分别为21%, 11%和11%. 其他该类药, 如RII5777、SCH66336在研究中也显出一定效果, 但对于患者有效率和生存时间无明显改善.

近年来人们发现逐渐发现celecoxib有抗血管生成和阻断肿瘤细胞生长的作用. 基于以上发现, 人们开始了celecoxib联合标准化疗方案治疗晚期结直肠癌的研究. 但最近的一项II期临床研究联合celecoxib与IFL方案治疗晚期结直肠癌患者, 结果并未显示加用celecoxib能提高疗效, 目前celecoxib更多地用于预防家族性非腺瘤性息肉病恶变为大肠癌. 大肠癌靶向治疗虽然显示了一定的治疗效果, 但是如何将靶向治疗和传统治疗相结合, 如何进行用药的个体化以及如何降低耐药的发生这些问题仍然有待解决.

2 多靶点联合阻断的发展方向

目前证实, 针对肿瘤多靶点进行抑制可取得

■名词解释

HAMA反应: 鼠源性单抗产生人抗鼠抗体反应.

■同行评价

本文反映了当前消化系统肿瘤分子靶向治疗进展, 比较系统全面, 对于指导临床工作有一定的价值。

相对单靶点抑制更大的疗效, 其原因为大多数实体肿瘤都是多靶点多环节的调控过程. 各种靶向治疗的联合应用已开始进行临床试验. Baselga *et al*^[38]报道的 II 期临床研究应用 C225 联合 gefitinib 治疗 9 例大肠癌患者, 其中 5 例 PR. 此结果支持对双重抑制 EGFR 信号传导通路的进一步研究. Saltz *et al*^[39]设计的 BOND-2 试验将 83 例既往 CPT-11 治疗失败的晚期大肠癌患者随机分成两组, 分别接受 CPT-11+avastin+C225 或 avastin+C225 治疗, 两组的 RR 为 37% 和 20%, TTP 分别为 7.3 mo 和 4.9 mo, OR 分别为 14.5 mo 和 11.4 mo. 两组患者副反应相似. 作者认为这两种方案是有效的、可以耐受的, 值得进一步研究, 所以多靶点联合治疗前景广阔.

3 结论

随着肿瘤靶向药物的开发及应用, 越来越多的靶向药物涌入临床, 为临床肿瘤专家提出了一些新的问题^[40]. 肿瘤发生发展往往存在多靶点、多环节调控过程, 因此抑制的靶点越多也就意味着治疗越有效^[41-42]. 发现新的靶点、开发多靶点的靶向治疗药物已经成为肿瘤靶向治疗的重要发展方向^[43]. 如何选择适合不同靶向治疗的患者^[1-4,32-35,44]、如何合理的使用靶向治疗药物^[45]、怎样克服靶向药物的耐药性, 提高剂量对哪些肿瘤有效^[2,35,46]、靶向治疗药物与化疗药物怎样组合才能达到最佳疗效^[47]、怎样有效判断靶病灶被抑制的程度及准确评价临床治疗的效果^[1,22,48-49]、如何利用临床和分子指标选择患者和预测疗效^[32-35,41-42,50]、如何研究利用肿瘤的基因表型从而在循证医学基础上指导更高阶段的个体化治疗^[1,43-46]、如何在深入发展细胞毒性药物的基础上进一步开发分子靶向性药物, 均需要我们在临床与基础实验紧密结合前途下不断探索^[51]. 随着对人类基因组中功能性基因组和支配肿瘤的基因组的深入了解并结合高新技术如高通量药物筛选等手段的有效运用, 肿瘤的治疗必将跨入一个全新的时代.

4 参考文献

- Ohtsu A. Chemotherapy for metastatic gastric cancer: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2008; 43: 256-264
- 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
- Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, Corless CL, Fletcher CD, Roberts PJ, Heinz D, Wehre E, Nikolova Z, Joensuu H. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620-625
- Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 2: ii35-ii38
- 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
- Vanhoefer U, Tewes M, Rojo F, Dirsch O, Schleucher N, Rosen O, Tillner J, Kovar A, Braun AH, Trarbach T, Seeber S, Harstrick A, Baselga J. Phase I study of the humanized antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody EMD72000 in patients with advanced solid tumors that express the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 175-184
- Kim T. Technology evaluation: Matuzumab, Merck KGaA. *Curr Opin Mol Ther* 2004; 6: 96-103
- 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
- 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
- Ocean AJ, Schnoll-Sussman F, Chen X, Holloway S, Wright J, Wadler S. Phase II study of PS-341 (VELCADE, bortezomib) with or without irinotecan in patients (pts) with advanced gastric adenocarcinomas (AGA). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 98 [abstr 31]
- Jatoi A, Dakhil SR, Foster NR, Ma C, Rowland KM Jr, Moore DF Jr, Jaslowski AJ, Thomas SP, Hauge MD, Flynn PJ, Stella PJ, Alberts SR. Bortezomib, paclitaxel, and carboplatin as a first-line regimen for patients with metastatic esophageal, gastric, and gastroesophageal cancer: phase II results from the North Central Cancer Treatment Group (N044B). *J Thorac Oncol* 2008; 3: 516-520
- Tierney GM, Griffin NR, Stuart RC, Kasem H, Lynch KP, Lury JT, Brown PD, Millar AW, Steele RJ, Parsons SL. A pilot study of the safety and effects of the matrix metalloproteinase inhibitor marimastat in gastric cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35: 563-568
- 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
- 14 Dy GK, Adjei AA. Systemic cancer therapy: evolution over the last 60 years. *Cancer* 2008; 113: 1857-1887
- 15 Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, Schmidt W, Wolff RA, Deutsch J, Needle M, Abbruzzese JL. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2610-2616
- 16 Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-1966
- 17 Kindler HL, Friberg G, Singh DA, Locker G, Nattam S, Kozloff M, Taber DA, Karrison T, Dachman A, Stadler WM, Vokes EE. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8033-8040
- 18 Wright JA, Osterlee J, Fekete S, Lee Y, Young AH. A phase III trial of virulizin plus gemcitabine vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: Results of subgroup analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24(18s): [abstr 4161]
- 19 Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, Chen H, Clark-Garvey S, Weinberg A, Mandeli J, Christos P, Mazumdar M, Popa E, Brown RS Jr, Rafii S, Schwartz JD. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2992-2998
- 20 Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, Sheehan S, Hale KE, Enzinger PC, Bhargava P, Stuart K. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1898-1903
- 21 Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Douillard JY, Lathia C, Schwartz B, Taylor I, Moscovici M, Saltz LB. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4293-4300
- 22 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Haussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390
- 23 Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, Donehower RC, Fitch T, Picus J, Erlichman C. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6657-6663
- 24 Thomas MB, Chadha R, Glover K, Wang X, Morris J, Brown T, Rashid A, Dancey J, Abbruzzese JL. Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 1059-1067
- 25 Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, Hambleton J, Novotny WF, Kabbinnavar F. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3502-3508
- 26 Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, Wong L, Fehrenbacher L, Abubakr Y, Saif MW, Schwartzberg L, Hedrick E. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3523-3529
- 27 Chen HX, Mooney M, Boron M, Vena D, Mosby K, Grochow L, Jaffe C, Rubinstein L, Zwiebel J, Kaplan RS. Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3354-3360
- 28 Lilenbaum RC. The evolving role of cetuximab in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4432s-4435s
- 29 Galizia G, Lieto E, De Vita F, Orditura M, Castellano P, Troiani T, Imperatore V, Ciardiello F. Cetuximab, a chimeric human mouse anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, in the treatment of human colorectal cancer. *Oncogene* 2007; 26: 3654-3660
- 30 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345
- 31 Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658-1664
- 32 Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, Moiseyenko V, Zaluski J, Folprecht G, Tejpar S, Kisker O, Stroh C, Rougier P. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 2008; 26(s): [abstr 2]
- 33 Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, De Braud FG, Volovat C, Nippgen J, Stroh C, Celik I, Koralewski P. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *J Clin Oncol* 2008; 26(s): [abstr 4000]
- 34 Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, Vermorken JB, De Hertogh G, De Roock W, Nippgen J, von Heydebreck A, Stroh C, Van Cutsem E. Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer(mCRC), treated with irinotecan (q2w) and escalating doses of cetuximab (q1w): The EVEREST experience (preliminary data). *J Clin Oncol* 2008; 26(s): [abstr 4001]
- 35 Cohn AL, Smith DA, Neubauer MA, Houston G, Khandelwal P, Wiggans RG, Suzuki S, Yassine M, Deeter R, Sikorski R. Panitumumab (pmab) regimen evaluation in colorectal cancer to estimate primary response to treatment (PRECEPT): Effect of KRAS mutation status on second-line treatment (tx) with

- pmab and FOLFIRI. *J Clin Oncol* 2008; 26(s): [abstr 4127]
- 36 Lockhart AC, Cropp GF, Berlin JD, Donnelly E, Schumaker RD, Schaaf LJ, Hande KR, Fleischer AC, Hannah AL, Rothenberg ML. Phase I/pilot study of SU5416 (semaxinib) in combination with irinotecan/bolus 5-FU/LV (IFL) in patients with metastatic colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 109-115
- 37 Aklilu M, Kindler HL, Donehower RC, Mani S, Vokes EE. Phase II study of flavopiridol in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1270-1273
- 38 Baselga J, Schoffski P, Rojo F, Dumez H, Ramos FJ, Macarulla T, Cajal R, Kisker O, Van Oosterom A, Tabernero J. A phase I pharmacokinetic (PK) and molecular pharmacodynamic (PD) study of the combination of two anti-EGFR therapies, the monoclonal antibody (MAb) cetuximab (C) and the tyrosine kinase inhibitor (TKI) gefitinib (G), in patients (pts) with advanced colorectal (CRC), head and neck (HNC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24(18s): [abstr 3006]
- 39 Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, Hochster HS, Wadler S, Hoff PM, Kemeny NE, Hollywood EM, Gonen M, Quinones M, Morse M, Chen HX. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4557-4561
- 40 Christensen E. Choosing the best endpoint. *J Hepatol* 2008; 49: 672-673
- 41 Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 579-591
- 42 Ellis LM, Hicklin DJ. Pathways mediating resistance to vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6371-6375
- 43 Abou-Alfa GK, Venook AP. The impact of new data in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 199-205
- 44 Galle PR. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma - We have won a battle not the war. *J Hepatol* 2008; 49: 871-873
- 45 Zender L, Kubicka S. Molecular pathogenesis and targeted therapy of hepatocellular carcinoma. *Onkologie* 2008; 31: 550-555
- 46 Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, Raymond AK, Bramwell VH, Baker LH, Maki RG, Tanaka M, Hecht JR, Heinrich MC, Fletcher CD, Crowley JJ, Borden EC. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626-632
- 47 Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711
- 48 Simpson D, Keating GM. Sorafenib: in hepatocellular carcinoma. *Drugs* 2008; 68: 251-258
- 49 Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grunwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-456
- 50 Hofmann M, Stoss O, Shi D, Buttner R, van de Vijver M, Kim W, Ochiai A, Ruschoff J, Henkel T. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008; 52: 797-805
- 51 Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 48: 1312-1327

编辑 史景红 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志作者贡献及同行评议公开政策

本刊讯 本刊实行作者贡献及同行评议公开政策, 具体格式如: (1)作者贡献分布: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川, 庞丽娟, 陈玲, 杨兰, 张金芳, 齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲, 杨兰, 张金芳, 蒋金芳, 杨磊, 李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川, 杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川, 庞丽娟及李洪安完成. (2)同行评议者: 房静远教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所; 韩新巍教授, 郑州大学第一附属医院放射科; 匡安仁教授, 四川大学华西医院核医学科. (常务副总编辑: 张海宁 2008-11-18)