

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00305

• 综述 •

胃癌分子靶向治疗的新进展

王在标,马立业*

第二军医大学长海医院普外科,上海 200433

[摘要] 目前针对晚期胃癌的化疗方案不断涌现,但晚期胃癌患者预后仍然较差,分子靶向治疗是除化疗之外治疗晚期胃癌的又一重要方向。针对诸多影响胃癌发生发展的靶点如表皮生长因子受体、人类表皮生长因子受体 2、血管内皮生长因子、血管内皮生长因子受体、环氧合酶 2 等,出现了各种靶向治疗药物,多项 II/III 期临床研究正在进行或已经完成。本文结合最新研究报道,对胃癌分子靶向治疗的最新进展作一综述。

[关键词] 胃肿瘤;分子靶向治疗;表皮生长因子受体;血管内皮生长因子类;血管内皮生长因子受体;环氧合酶 2

[中图分类号] R 735.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)03-0305-07

Molecular targeted therapy of gastric cancer: recent progress

WANG Zai-biao, MA Li-ye*

Department of General Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Despite chemotherapy regimens for advanced gastric cancer keep emerging, the patients still have poor prognosis. Molecular targeted therapy is another important direction for the treatment of advanced gastric cancer. Various drugs for molecular targeted therapy have been developed targeting epidermal growth factor receptor (EGFR), human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2), vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR), and cyclooxygenase-2 (COX-2); a number of II/III clinical trial have been completed or being conducted. The aim of this review is to summarize the recent progress on molecular targeted therapy for gastric cancer.

[Key words] stomach neoplasms; molecular targeted therapy; epidermal growth factor receptor; vascular endothelial growth factors; vascular endothelial growth factor receptor; cyclooxygenase-2

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(3):305-311]

胃癌是常见恶性肿瘤之一,全球范围内胃癌每年新发病例近百万例,发病率占有所有恶性肿瘤的第 4 位,死亡率位列恶性肿瘤第 2 位,造成严重的社会经济负担^[1]。手术及化疗为主的多学科综合治疗是胃癌的主要治疗手段,手术方式现已逐步接受全胃切除或胃次全切除联合 D2 淋巴结切除术作为标准的胃癌术式。对于不能行根治性手术的晚期胃癌患者,化疗是延长其生存期的主要手段,但目前并无统一的化疗方案,且总的有效率较低,患者预后较差,需要新的治疗方法^[2-4]。近年来,随着分子生物学研究的不断深入,分子靶向治疗成为肿瘤治疗的热点,尤其是发现人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 的过表达与胃癌预后密切相关^[5],后续研究对 HER-2 过表达的

胃癌患者应用曲妥珠单抗联合化疗,取得令人振奋的治疗效果^[6-8],提示分子靶向治疗在胃癌领域具有广阔前景。本文结合国内外近年最新的文献报道,对胃癌相关分子标记物及靶向治疗药物的研究进展作一综述。

1 针对人表皮生长因子受体家族的靶向治疗

人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER)是一类跨膜酪氨酸激酶受体家族,成员包括:HER-1[也称为表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)]、HER-2、HER-3、HER-4,该受体家族通过与特异性的表皮生长因子、转化生长因子 α 等相结合启动下游信号通路,参与细胞的增殖、分化等生物学功能,在肿瘤

[收稿日期] 2013-08-05 **[接受日期]** 2013-12-06

[作者简介] 王在标,硕士生, E-mail: wangzblw@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161591, E-mail: malydr@163.com

细胞的增殖、侵袭、转移中起重要作用。

1.1 针对 EGFR 的靶向治疗 EGFR 是由原癌基因 *C-erbB-1* 编码的跨膜酪氨酸激酶受体,广泛分布于除血管组织外的上皮细胞膜上,主要影响细胞增殖及信号转导。EGFR 胞膜配体结合区与相应表皮生长因子等配体结合后,促使 EGFR 由单体转化为二聚体,进而发生胞内段酪氨酸残基与 ATP 结合这一自磷酸化激活过程,启动下游信号通路: Ras/Raf/MAPK 通路和 Akt/mTOR 通路等,影响肿瘤细胞的增殖及侵袭能力。在胃癌患者中 EGFR 阳性率较高,且预后较差,可作为判断胃癌患者预后指标之一^[9]。现阶段针对 EGFR 激活途径的靶向治疗主要有两类:(1)抗 EGFR 单克隆抗体,包括西妥昔单抗、帕尼单抗等,其作用机制主要是通过特异性结合 EGFR 的细胞外区域,竞争性抑制表皮生长因子及其他配体与 EGFR 的结合,阻止 EGFR 酪氨酸激酶的活化;(2)EGFR 抑制剂,如吉非替尼等,其主要作用机制是抑制 EGFR 胞内区域与 ATP 的结合,从而阻断其自磷酸化激活过程。以上两类药物均是通过阻断 EGFR 激活过程,进而阻断下游信号通路,产生抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡的作用。

1.1.1 抗 EGFR 单克隆抗体 既往已有多个抗 EGFR 单克隆抗体西妥昔单抗联合化疗治疗晚期胃癌的 II 期临床研究^[10-11],证明其对晚期胃癌有一定疗效,由于缺乏 III 期临床研究证据,临床尚未建议使用。最近 Lordick 等^[12]完成的一项随机、非盲、III 期临床研究却显示,对晚期胃癌患者采用西妥昔单抗联合卡培他滨、顺铂的方案,较没有合用西妥昔单抗的卡培他滨、顺铂化疗方案,患者中位无进展生存期(4.4 个月 vs 5.6 个月)、中位生存期(9.4 个月 vs 10.7 个月)差异无统计学意义。但该研究并未对可能获益人群进行鉴定,因此还难以否定西妥昔单抗在胃癌治疗上的作用。

帕尼单抗是另一靶向 EGFR 的人源化单克隆抗体,最近一项关于帕尼单抗联合化疗治疗晚期食管癌、胃癌的随机、非盲 III 期临床研究发现,帕尼单抗联合化疗组较单纯化疗组,并未使患者在中位生存期(8.8 个月 vs 11.3 个月)、1 年生存率(33% vs 46%)上受益,该研究建议不能对作用人群未经筛查、盲目地应用帕尼单抗^[13]。以上研究均提示我们,抗 EGFR 单克隆抗体类药物的应用,应首先筛选出

能预测其疗效的敏感分子标记物,进而筛选可能获益人群,在此基础上的 III 期临床研究才能更好地说明此类药物在晚期胃癌治疗上的作用。

1.1.2 EGFR 抑制剂 目前暂无 EGFR 抑制剂类药物应用于胃癌治疗的 III 期临床研究报道。早期研究显示当 EGFR 抑制剂吉非替尼药物浓度达到抑制肿瘤细胞 EGFR 功能时,EGFR 在肿瘤细胞中的活性明显减弱,但晚期胃癌患者临床仍未获益,这可能与吉非替尼并未阻断其下游 MAPK 和 Akt 信号通路有关^[14],该研究提示我们在针对 EGFR 的靶向治疗中,仅仅阻断其自身激活过程仍显不足,应更多地针对下游信号通路靶点。后续研究发现 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂还可以与伊立替康产生协同抗肿瘤作用,降低胃癌细胞对伊立替康耐药性的产生^[15],EGFR 抑制剂对晚期胃癌患者预后的影响将逐步阐明。

1.2 针对 HER-2 的靶向治疗 HER-2 由位于染色体 17q21 的原癌基因 *C-erbB-2* 编码,与 EGFR 同属跨膜酪氨酸激酶受体家族,由胞外配体结合区、单链跨膜区及胞内酪氨酸激酶区 3 部分组成,其激活过程与 EGFR 类似,但不同的是 HER-2 无明确与之结合的配体,通过特定的配体作用于 EGFR 家族其他成员后,HER-2 可以与这些成员形成异二聚体,从而激活其胞内区酪氨酸残基,引发下游信号转导途径如 Ras-Raf-Mek-MAPK(丝裂原活化蛋白激酶)通路、PI3K-Akt(磷脂酰肌醇-3-激酶)通路等,具有使细胞增殖周期缩短、恶性表现增强以及抗凋亡的作用。既往研究显示 HER-2 过表达的胃癌患者肿瘤具有高侵袭性,预后较差,认为 HER-2 可作为预测胃癌患者预后的指标之一^[5]。但最近有研究发现,行 D2 胃癌根治术、术后病理证实为 II/III 期胃癌的患者,术后服用 S-1 药物化疗,在 HER-2 阳性组与 HER-2 阴性组对照中,术后 5 年无复发生存率(56.3% vs 48.8%)差异无统计学意义($P = 0.786$)^[16]。考虑该研究中 II/III 期胃癌患者 HER-2 阳性率较低(10%)、入组病例数较少,因此还不能否定 HER-2 过表达对胃癌患者预后的影响。

目前针对 HER-2 的靶向治疗以抗 HER-2 单克隆抗体曲妥珠单抗为代表,其作用机制至今尚未完全阐明,曲妥珠单抗可能通过与 HER-2 胞外配体结合区结合,阻断酪氨酸激酶活化、加速 HER-2 的降

解、下调 HER-2 基因功能等,发挥其杀伤肿瘤细胞、抑制肿瘤转移的作用^[17],也是目前唯一获得Ⅲ期临床试验支持、并将晚期胃癌患者中位生存期提高到1年以上的靶向药物。一项在24个国家122个临床中心进行的多中心、非盲、随机对照的Ⅲ期临床研究表明,对 HER-2 阳性的胃癌患者,采用曲妥珠单抗联合亚叶酸钙(CF)化疗方案组,中位生存期(13.8个月)优于单纯化疗组(11.1个月),差异有统计学意义($P=0.0046$),且两组治疗中不良反应(恶心、呕吐、中性粒细胞减少等)的发生率差异无统计学意义^[6]。曲妥珠单抗联合CF化疗方案,首次使晚期胃癌患者中位生存期超过12个月。此后有报道曲妥珠单抗联合多西他赛为基础的化疗方案,将 HER-2 阳性的晚期胃癌患者中位生存期提高到16个月^[7]。最近一项研究发现,对 HER-2 阳性的晚期胃癌患者,采用曲妥珠单抗联合化疗较 HER-2 阴性单纯化疗组,患者中位生存期显著增长(24.7个月 vs 13.9个月),但如不合用曲妥珠单抗,HER-2 阳性组与 HER-2 阴性组的晚期胃癌患者中位生存期(13.5个月 vs 13.9个月)差异无统计学意义($P=0.91$)^[8]。这些都提示我们对于 HER-2 阳性胃癌患者采用曲妥珠单抗进行靶向抗 HER-2 治疗的必要性。

此外,对 EGFR、HER-2 的靶向治疗还有 EGFR、HER-2 双受体酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼等,其不仅可以阻止 EGFR 和 HER-2 胞内段与 ATP 的结合,还可以与 EGFR、HER-2 的相应二聚体结合,从而阻断其下游信号通路。有研究发现,拉帕替尼联合曲妥珠单抗对胃癌细胞具有较单药更好的抑制作用^[18],这可能与其相应的作用途径并不完全相同有关。目前一项关于针对 HER-2 阳性的晚期胃癌患者进行拉帕替尼联合化疗治疗的Ⅲ期临床试验即将结束,其将更好地说明拉帕替尼对晚期胃癌患者的治疗作用。

2 针对肿瘤新血管生成的靶向治疗

在大多数实体恶性肿瘤中,肿瘤新生血管的形成与其扩散转移密切相关,其过程受多种血管生成因子调控,如:成纤维细胞生长因子家族、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)家族及其受体(VEGFR)、血管生成素家族及其受体、表皮生长因子等。其中 VEGF 家族及其受

体是最主要的调控因素,自然也成为抗肿瘤血管生成的主要靶点。VEGF 家族包括 VEGF-A(通常所谓的 VEGF)、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 以及胎盘生长因子(PIGF),通过与血管内皮细胞特异性结合促进血管内皮细胞增殖、分化,增加微血管通透性、诱导血管再生等。已有研究显示 VEGF 与晚期胃癌患者的肿瘤大小、浸润程度、淋巴结转移等密切相关^[19],可作为预测胃癌患者预后指标之一^[20]。针对 VEGF 的靶向治疗主要有抗 VEGF 单克隆抗体贝伐珠单抗,该药通过与 VEGF 特异性结合来阻断其生物活性,起到抑制肿瘤血管再生的作用,从而抑制肿瘤的转移复发。

迄今只发现3种 VEGFR: VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3,它们本质上都是跨膜的酪氨酸蛋白激酶。该领域是最近的研究热点,目前对于 VEGFR 的信号转导途径尚未完全阐明。最近研究发现,VEGFR1 对预测胃癌术后的复发具有一定作用^[21],而 VEGFR3 与胃癌患者的 TNM 分期、淋巴结转移情况密切相关^[22],针对 VEGFR 的靶向治疗主要有抗 VEGFR 单克隆抗体。

2.1 抗 VEGF 单克隆抗体 贝伐珠单抗是一种重组的人源化单克隆抗体,可以选择性地与人 VEGF 结合并阻断其生物活性。既往一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究证实贝伐珠单抗联合化疗较安慰剂联合化疗可提高晚期胃癌患者的无进展生存期(6.7个月 vs 5.3个月)和缓解率(46% vs 37%),但中位生存期(12.1个月 vs 10.1个月)差异无统计学意义($P=0.1002$)^[23]。考虑该研究中因不同地区胃癌进展后的二线治疗不同,对患者总生存期产生较大混杂影响,我们不能以此否定贝伐珠单抗对晚期胃癌的作用。此后诸多学者进行了对能够预测贝伐珠单抗治疗晚期胃癌疗效的标记物筛选,认为血清 VEGF(即 VEGF-A)水平、VEGF/bFGF 的比率、neuropilin-1 可作为预测贝伐珠单抗治疗晚期胃癌疗效的标记物^[24-25]。我们期待后续根据以上分子标记物筛选可能获益的晚期胃癌患者,在此基础上的Ⅲ期临床试验将更好地说明贝伐珠单抗对晚期胃癌的作用。

2.2 抗 VEGFR 单克隆抗体 Ramucirumab 是一种主要针对 VEGFR2 的人源化单克隆抗体,早期已有试验证实其具有一定的抗肿瘤作用,最近礼来公

司完成了 Ramucirumab 的第 1 个 III 期临床试验,对一线治疗后病情出现进展的晚期胃癌患者,应用 Ramucirumab 较安慰剂组中位生存期明显延长(5.2 个月 vs 3.8 个月),中位无进展生存期、疾病控制率上同样获益,且差异有统计学意义^[26]。后期将对一线治疗后病情出现进展的晚期胃癌患者进行对比 Ramucirumab 联合或不联合紫杉醇治疗的 III 期临床试验,目前该研究正在进行。

2.3 其他抑制肿瘤血管生成的靶向药物 主要有舒尼替尼、索拉菲尼、阿帕替尼等,均属多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,其抗肿瘤机制并非完全依靠抑制新生血管形成,如索拉菲尼既可通过阻断 Raf/MEK/ERK 介导的信号转导通路直接抑制肿瘤细胞的增殖,又可通过与 VEGFR 结合,阻断下游信号通路,抑制新血管的生成,尤其是对 VEGFR2、VEGFR3 的抑制作用较强^[27]。此类药物暂无 III 期临床研究结果,一项舒尼替尼作为二线药物治疗晚期胃癌的研究,对已经接受过一线化疗药物治疗后的晚期胃癌患者进行舒尼替尼治疗,中位无进展生存期 2.3 个月,中位生存期 6.8 个月,治疗后病情稳定 6 周无进展的患者占 32.1%^[28]。另有体外细胞学实验发现,舒尼替尼可以通过调节信号转导子和转录激活子 3、Bcl-2 基因、抑制 P-gp 蛋白的运输功能来降低胃癌细胞的抗药性,增强化疗药物的细胞毒性^[29],但总体来说此类药物距离临床应用尚有一定距离,还需更多的临床试验论证。考虑到肿瘤发展、血管生成等均是多靶点、多环节调控的结果,对于具有多途径作用机制的酪氨酸激酶抑制剂,其在胃癌治疗领域依然具有很好的潜力,我们期待后续此类药物的 III 期临床研究数据。

3 针对环氧合酶 2 的靶向治疗

环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是机体催化花生四烯酸合成前列腺素的一种限速酶,其主要有两种亚型: COX-1、COX-2,其中 COX-2 属诱导酶,正常情况下机体组织中分布极少,但细胞在外界炎症刺激下经诱导可产生大量的 COX-2,促进组织大量合成致炎性前列腺素,尤其是前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2),介导炎症、疼痛、发热等病理生理过程。既往诸多关于 COX-2 与胃癌关系的研究结果并不一致,最近一项关于 COX-2 与胃癌关系的

meta 分析证实 COX-2 与胃癌的发生、发展密切相关^[30]。虽然 COX-2 对胃癌发生发展影响的机制尚未完全清楚,部分学者认为可能与 COX-2 对肿瘤新生血管的生成起调节作用有关^[31],但不影响其作为预测胃癌患者预后的独立指标之一^[32]。

针对 COX-2 的靶向治疗,有非选择性环氧合酶抑制剂阿司匹林等、选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布等。其中选择性 COX-2 抑制剂如塞来昔布已被证实有一定的抗胃癌细胞作用^[33],但目前对其研究多数集中于塞来昔布抗肿瘤的机制途径以及体外实验上。国内有学者对塞来昔布联合 XELOX 方案(卡培他滨+奥沙利铂)治疗晚期胃癌患者,发现较单纯 XELOX 化疗组疾病控制率提高(91.7% vs 65.2%)、中位无进展生存期延长(7.2 个月 vs 5.7 个月),但两组胃癌患者中位生存期(12.5 个月 vs 11.3 个月)、1 年生存率(47.6% vs 42.1%)差异并无统计学意义^[34]。考虑到其他大多数靶向药物昂贵的费用,COX-2 抑制剂塞来昔布成为最有可能广泛应用于晚期胃癌患者的靶向治疗药物,我们期待后续更多塞来昔布结合不同化疗方案治疗晚期胃癌的 III 期临床研究。

4 其他靶向分子及相应的靶向治疗

4.1 热休克蛋白 热休克蛋白(heat shock proteins, HSP)是机体细胞广泛存在的热反应应急蛋白,具有分子伴侣的功能,按照其分子大小, HSP 共分为 5 类,分别为 HSP100、HSP90、HSP70、HSP60 以及小分子 HSP,其广泛参与细胞的生长、增殖过程,尤其 HSP90 及其介导的细胞信号通路,参与了细胞增殖、细胞周期和凋亡的控制、血管生成等。部分研究已证实多种 HSP90 抑制剂均有一定抗肿瘤活性^[35],虽然其在胃癌领域的应用还有待进一步证实,但却提供了潜在的靶向治疗方向。

4.2 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)及其受体 胰岛素样生长因子系统是机体内抑制细胞凋亡、促进细胞增殖的一种重要途径,在肿瘤的发生发展中起重要作用。该系统由 IGF、胰岛素样生长因子受体、胰岛素样生长因子结合蛋白及其水解酶构成,其中以 IGF-I 及胰岛素样生长因子 I 受体(insulin-like growth factor-I receptor, IGF-I R)最为重要,介导着该系统的主要功能。

IGF- I R 是一种跨膜酪氨酸激酶受体,其与相应配体结合后可以诱导细胞增殖、抑制细胞凋亡、促进新血管形成等。已有研究对 100 例晚期胃癌患者行 FOLFOX 方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)化疗,并检测血清中 VEGF、IGF- I 水平与胃癌患者预后的关系,发现血清 IGF- I 水平与患者总生存期相关性无统计学意义($P=0.403$),但与肿瘤扩散、转移的关联有统计学意义($P=0.012$)^[36]。部分动物实验应用靶向 IGF- I R 的单克隆抗体,对其作用机制及影响因素进行了初步探讨,发现其有一定的抗消化系统肿瘤作用且不受原癌基因 *k-ras* 是否突变的影响^[37]。

4.3 PI3K/AKT/mTOR 信号通路 PI3K/AKT/mTOR 信号通路具有介导抑制细胞凋亡、驱动细胞周期进程、新血管的形成等作用,在肿瘤发展过程中具有一定促进作用,目前多项针对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的抑制剂在不同肿瘤中的作用的研究正在进行。其中哺乳动物雷帕霉素(mammalian target of rapamycin inhibition, mTOR)作为该信号通路下游的重要反应蛋白与胃癌发展密切相关^[38], mTOR 抑制剂依维莫司应用于各种肿瘤治疗的研究报道逐渐增多^[39]。一项依维莫司用于晚期胃癌患者的 II 期临床研究证实,依维莫司应用于已接受过化疗治疗后的晚期胃癌,疾病控制率达 56%,中位无进展生存期 2.7 个月,中位生存期 10.1 个月^[40]。后续进行的筛选能够预测依维莫司治疗晚期胃癌疗效的分子标记物研究发现 pS6Ser240/4 是潜在的可作为判断依维莫司疗效的分子标记物,对于 pS6Ser240/4 过表达的晚期胃癌患者,应用依维莫司可提高胃癌患者的疾病控制率和中位无进展生存期,总生存期较非 pS6Ser240/4 过表达组也有改善(10.8 个月 vs 4.6 个月),但差异无统计学意义($P=0.073$)^[41]。随着后续 III 期临床试验的开展,依维莫司对晚期胃癌患者,尤其是对 pS6Ser240/4 过表达的晚期胃癌患者的治疗作用将会更好地体现。

其他如 c-Met 抑制剂、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、促胃液素免疫原及其靶向抗体等都是胃癌靶向治疗潜在的方向,但目前尚无 III 期临床研究数据,更缺乏判断其疗效的敏感分子标记物,对胃癌的治疗暂无实际临床应用价值,在此不再一一叙述。

5 结 语

近期多种针对胃癌的靶向治疗药物完成了 III 期临床试验,但大都未取得良好的结果,不能支持其临床应用,目前只有曲妥珠单抗获得 III 期临床试验支持。这些临床试验的主要缺点是没有对可能获益的晚期胃癌患者进行筛选,更缺乏预测其疗效的敏感标记物,致使无法确定可能获益人群。后续研究应针对性筛选能够预测靶向药物疗效的敏感标记物,利用相关敏感标记物来筛选可能获益的胃癌患者群体,在此基础上的 III 期临床研究将更好地阐明靶向药物的作用,并最终通过与不同化疗方案组合应用于胃癌患者,获得最优治疗方案。

6 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center M M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011,61:69-90.
- [2] Van Cutsem E, Moiseyenko V M, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al; V325 Study Group. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group[J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 4991-4997.
- [3] Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 358:36-46.
- [4] Kang Y K, Kang W K, Shin D B, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial[J]. Ann Oncol, 2009, 20: 666-673.
- [5] Geng Y, Chen X, Qiu J, Zhou Y, Wang J, Liu L, et al. Human epidermal growth factor receptor-2 expression in primary and metastatic gastric cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2013 May 10. [Epub ahead of print]
- [6] Bang Y J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung H C, Shen L, Sawaki A, et al. 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[J]. *Lancet*, 2010, 376: 687-697.
- [7] Dai G H, Shi Y, Chen L, Lv Y L, Zhong M. Trastuzumab combined with docetaxel-based regimens in previously treated metastatic gastric cancer patients with HER2 over-expression[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59: 2439-2444.
- [8] Shitara K, Yatabe Y, Matsuo K, Sugano M, Kondo C, Takahari D, et al. Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment[J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16: 261-267.
- [9] Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Mura A L, Imperatore V, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery[J]. *World J Surg*, 2007, 31: 1458-1468.
- [10] Schönnemann K R, Yilmaz M, Bjerregaard J K, Nielsen K M, Pfeiffer P. Phase II study of biweekly cetuximab in combination with irinotecan as second-line treatment in patients with platinum-resistant gastro-oesophageal cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48: 510-517.
- [11] Moehler M, Mueller A, Trarbach T, Lordick F, Seufferlein T, Kubicka S, et al. Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced gastroesophageal cancer: a prospective multicenter biomarker-oriented phase II study[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22: 1358-1366.
- [12] Lordick F, Kang Y K, Chung H C, Salman P, Oh S C, Bodoky G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 490-499.
- [13] Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines A F, Okines C, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 481-489.
- [14] Rojo F, Tabernero J, Albanell J, Van Cutsem E, Ohtsu A, Doi T, et al. Pharmacodynamic studies of gefitinib in tumor biopsy specimens from patients with advanced gastric carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 4309-4316.
- [15] Yashiro M, Qiu H, Hasegawa T, Zhang X, Matsuzaki T, Hirakawa K. An EGFR inhibitor enhances the efficacy of SN38, an active metabolite of irinotecan, in SN38-refractory gastric carcinoma cells[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105: 1522-1532.
- [16] Aoyama T, Yoshikawa T, Miyagi Y, Kameda Y, Shirai J, Hayashi T, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2) and S-1 adjuvant chemotherapy in stage 2/3 gastric cancer patients who underwent D2 gastrectomy[J]. *Surg Today*, 2013, 43: 1390-1397.
- [17] Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18: 977-984.
- [18] Wainberg Z A, Anghel A, Desai A J, Ayala R, Luo T, Safran B, et al. Lapatinib, a dual EGFR and HER2 kinase inhibitor, selectively inhibits HER2-amplified human gastric cancer cells and is synergistic with trastuzumab *in vitro* and *in vivo* [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16: 1509-1519.
- [19] Yin L, Wang X, Luo C, Liu H, Zhang L, Zhang H, et al. The value of expression of M2-PK and VEGF in patients with advanced gastric cancer [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67: 1033-1039.
- [20] Wu J, Liu X, Wang Y. Predictive value of preoperative serum CCL2, CCL18, and VEGF for the patients with gastric cancer [J]. *BMC Clin Pathol*, 2013, 13: 15.
- [21] Suspitsin E N, Kashyap A, Shelekhova K V, Sokolenko A P, Kuligina E Sh, Iyevleva A G, et al. Evidence for angiogenesis-independent contribution of VEGFR1 (FLT1) in gastric cancer recurrence [J]. *Med Oncol*, 2013, 30: 644.
- [22] Yu J W, Wu S H, Lu R Q, Wu J G, Ni X C, Zhou G C, et al. Expression and significances of contactin-1 in human gastric cancer [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013: 210205.
- [23] Ohtsu A, Shah M A, Van Cutsem E, Rha S Y, Sawaki A, Park S R, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 3968-3976.
- [24] Van Cutsem E, de Haas S, Kang Y K, Ohtsu A, Tebbutt N C, Ming Xu J, et al. Bevacizumab in combination with

- chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer; a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 2119-2127.
- [25] Yamashita-Kashima Y, Fujimoto-Ouchi K, Yorozu K, Kurasawa M, Yanagisawa M, Yasuno H, et al. Biomarkers for antitumor activity of bevacizumab in gastric cancer models[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12:37.
- [26] Clarke J M, Hurwitz H I. Targeted inhibition of VEGF receptor 2; an update on ramucirumab[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2013, 13:1187-1196.
- [27] Wilhelm S M, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet J M, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7:3129-3140.
- [28] Bang Y J, Kang Y K, Kang W K, Boku N, Chung H C, Chen J S, et al. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29:1449-1458.
- [29] Zhang Y, Wang Q. Sunitinib reverse multidrug resistance in gastric cancer cells by modulating Stat3 and inhibiting P-gp function[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67:575-581.
- [30] Yan W F, Sun P C, Nie C F, Wu G. Cyclooxygenase-2 polymorphisms were associated with the risk of gastric cancer; evidence from a meta-analysis based on case control studies[J]. *Tumor Biol*, 2013, 34:3323-3330.
- [31] Yao L, Liu F, Hong L, Sun L, Liang S, Wu K, et al. The function and mechanism of COX-2 in angiogenesis of gastric cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30:13.
- [32] Mrena J, Wiksten J P, Kokkola A, Nordling S, Ristimäki A, Haglund C. COX-2 is associated with proliferation and apoptosis markers and serves as an independent prognostic factor in gastric cancer[J]. *Tumor Biol*, 2010, 31:1-7.
- [33] Kim N, Kim C H, Ahn D W, Lee K S, Cho S J, Park J H, et al. Anti-gastric cancer effects of celecoxib, a selective COX-2 inhibitor, through inhibition of Akt signaling[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24:480-487.
- [34] 潘战和, 苏安, 王馨, 吕霞, 蔡清清, 高岩. 环氧合酶-2 抑制剂联合 XELOX 方案一线治疗晚期胃癌 24 例[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 3:261-265.
- [35] Sankhala K K, Mita M M, Mita A C, Takimoto C H. Heat shock proteins; a potential anticancer target[J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12:2001-2008.
- [36] Oh S Y, Kwon H C, Kim S H, Lee S, Lee J H, Graves C A, et al. Prognostic significance of serum levels of vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-1 in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy[J]. *Chemotherapy*, 2012, 58: 426-434.
- [37] Ii M, Li H, Adachi Y, Yamamoto H, Ohashi H, Taniguchi H, et al. The efficacy of IGF- I receptor monoclonal antibody against human gastrointestinal carcinomas is independent of *k-ras* mutation status[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17:5048-5059.
- [38] Al-Batran S E, Ducreux M, Ohtsu A. mTOR as a therapeutic target in patients with gastric cancer[J]. *Int J Cancer*, 2012, 130:491-496.
- [39] Yuan R, Kay A, Berg W J, Lebowitz D. Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2009, 2:45.
- [40] Doi T, Muro K, Boku N, Yamada Y, Nishina T, Takiuchi H, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28:1904-1910.
- [41] Yoon D H, Ryu M H, Park Y S, Lee H J, Lee C, Ryoo B Y, et al. Phase II study of everolimus with biomarker exploration in patients with advanced gastric cancer refractory to chemotherapy including fluoropyrimidine and platinum[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106:1039-1044.