

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.07.017

· 综述 ·

## 精准医疗背景下进展期胃癌抗血管靶向治疗的现状与挑战

### Current situation and challenges of anti-vascularization targeted therapy for advanced gastric cancer in the context of precision medicine

张峻岭 综述;汪欣 审阅(北京大学第一医院 普通外科,北京 100034)

**[摘要]** 中国胃癌的发病率和病死率均居高不下,传统的手术和化疗等治疗手段对于晚期胃癌的疗效较差。针对HER-2阳性胃癌的分子靶向治疗取得了一定成功,但由于胃癌患者中HER-2阳性率极低,因此获益患者数量有限。胃癌的血管生成及其相关通路对胃癌的转移、复发起到了重要的促进作用。针对其关键分子的抗血管生成靶向治疗为提高晚期胃癌疗效提供了新的思路。目前抗血管生成靶向药物包括酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine-kinase inhibitor, TKI)、单克隆抗体以及重组人血管内皮抑制素等几类,尽管一些TKI的疗效尚不尽如人意,但阿帕替尼和雷莫芦单抗等一系列临床研究表明,抗血管靶向治疗是改善晚期胃癌治疗新的希望。未来可通过二代测序技术探索新的分子靶点,并联合放疗、化疗和免疫治疗以及更为精准的个体化治疗进一步改善晚期胃癌抗血管靶向治疗的疗效。

**[关键词]** 胃癌;抗血管生成靶向治疗;酪氨酸激酶抑制剂;化疗;血管正常化

**[中图分类号]** R735.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)07-0825-05

全球范围内胃癌发病率在恶性肿瘤中居于第5位、病死率居于第3位,中国胃癌患者占全球胃癌患者的44.2%<sup>[1]</sup>。约有70%的胃癌患者在就诊时已到进展期<sup>[2]</sup>,IV期胃癌患者的总生存期(overall survival, OS)仅有9~10个月<sup>[3]</sup>。抗血管靶向治疗为胃癌治疗提供了新的思路<sup>[4]</sup>。近年来相继出现多种新药通过调控酪氨酸激酶活性或抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的激活抑制肿瘤的生长,其中一部分药物已经应用于临床,另一部分药物正处在临床试验中<sup>[5]</sup>。美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)2019年版提出,抗血管靶向药物雷莫芦单抗(ramucirumab)联合紫杉醇是晚期胃癌二线治疗的最佳推荐方案。中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, COSO)《胃癌诊疗指南2019》中指出,阿帕替尼(apatinib)推荐用于晚期胃癌的三线治疗<sup>[6-7]</sup>。可见,这些新型抗血管靶向药物使胃癌治疗的前景更为光明。在此,本文将全面地回顾和评价近年来抗血管生成靶向药物在进展期和晚期胃癌治疗中的有效性和安全性,同时探讨其所面临的挑战。

#### 1 抗血管靶向药物治疗胃癌的现状

##### 1.1 阿帕替尼

阿帕替尼是中国自主研发的VEGFR-2靶向药物。III期临床研究显示,阿帕替尼可以显著延长化疗失败后晚期胃癌患者的中位OS和无进展生存期(progression free survival, PFS)<sup>[8]</sup>。COSO《胃癌诊疗指南2019》中指出,阿帕替尼为晚期转移性胃癌三线治疗的I级推荐

用药<sup>[9]</sup>。中国卫生健康委员会《胃癌诊疗规范2018》<sup>[9]</sup>指出,在局部进展期胃癌的新辅助化疗失败时,可以考虑联合阿帕替尼用于新辅助化疗。

瑞金医院的II期临床试验显示,阿帕替尼联合奥沙利铂和替吉奥(SOX方案)用于局部进展期胃癌新辅助治疗,可以使客观缓解率(objective remission rate, ORR)达到75.0%、疾病控制率(disease control rate, DCR)达到95.8%<sup>[10]</sup>。阿帕替尼同样可以用于晚期胃癌的转化治疗,使不可切除胃癌转变为可以做到R0切除。浙江省中医药大学牵头的II期临床研究(Ahead-G325)表明,阿帕替尼联合替吉奥/紫杉醇可以显著提高HER-2阴性的不可切除胃癌患者的R0切除率,治疗后患者R0切除率达94.4%、1年生存率达到83.4%<sup>[11]</sup>。

##### 1.2 重组人血管内皮抑制素(recombinant human endostatin, rh-Endo)

rh-Endo能够特异性抑制血管内皮细胞增殖,从

**[基金项目]** 北京市中医药科技发展资金资助项目(No. JJ2018-05);北京大学第一医院科研种子基金资助项目(No. 2018SF090);北京大学医学部青年培育基金资助项目(No. BMU2020PYB026)。Project supported by the Beijing Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Foundation (No. JJ2018-05), the Scientific Research Seed Fund from First Hospital of Peking University (No. 2018SF090), and the Youth Cultivated Research Fund from Health Center of Peking University Health Center (No. BMU2020PYB026)

**[作者简介]** 张峻岭(1983-),男,博士,主治医师,主要从事胃肠道肿瘤的基础和临床研究, E-mail: junlingzhang1999@163.com

**[通信作者]** 汪欣(WANG Xing, corresponding author),博士,主任医师、教授,博士生导师,主要从事胃肠道肿瘤的临床研究, E-mail: wangxin\_guo@126.com

而阻断肿瘤新生血管生成<sup>[12]</sup>。有临床研究<sup>[13]</sup>表明, rh-Endo 联合多西他赛/铂类/氟尿嘧啶(DCF 方案)治疗进展期胃癌可获得 41.7% 的总效率。一项纳入 60 例胃癌肝转移患者的临床研究<sup>[14]</sup>显示, rh-Endo 联合 SOX 方案可显著提高患者的 ORR 和 DCR<sup>[15]</sup>, rh-Endo 联合化疗可以显著提高晚期胃癌的完全缓解(complete remission, CR)率、部分缓解(partial remission, PR)率及 ORR, 但是心脏毒性发生率显著上升。秦叔逵等<sup>[16]</sup>研究表明, 采用 rh-Endo 腔内给药治疗恶性胸腹腔积液具有较好疗效。可见, 该药联合化疗药一线治疗局部晚期和转移性胃癌安全有效。

临床研究<sup>[12]</sup>显示, rh-Endo 联合 DCF 或 SOX 方案作为新辅助治疗方案可以显著提高局部进展期胃癌的手术根治率, 其心血管毒性需要引起重视。

### 1.3 贝伐珠单抗(bevacizumab)

贝伐珠单抗是第一个被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于临床的抗血管生成药物。该药可通阻止 VEGF 与 VEGFR 结合, 抑制血管内皮细胞增殖和活化。胃癌的 III 期临床研究(AVAGAST 研究)<sup>[17]</sup>显示, 贝伐珠单抗联合希罗达/顺铂化疗(XP)方案可以显著改善晚期胃癌患者的中位 PFS 和 ORR。亚组分析表明, 美洲患者似乎可以从治疗中获益, 而亚洲患者则受益不显著。II 期临床试验<sup>[18]</sup>表明, 贝伐珠单抗联合奥沙利铂/伊立替康, 贯续使用贝伐珠单抗/多西紫杉醇治疗不可切除的局部进展期和转移性胃癌获得了良好的疗效, CR 率达到 12.1%, PR 率 39.4%。贝伐珠单抗联合多西紫杉醇/卡培他滨/顺铂初次治疗不可切除的局部进展期胃癌, 转化治疗后 R0 切除率达到 64.5%, 病理 CR 率为 12.9%, 中位 OS 达到 38.6 个月<sup>[19]</sup>。中国临床研究<sup>[20]</sup>表明, 贝伐珠单抗联合多西紫杉醇/氟尿嘧啶/顺铂化疗能够显著改善进展期胃癌患者生活质量并提高治疗有效率。

### 1.4 雷莫芦单抗(ramucirumab)

雷莫芦单抗通过特异性结合 VEGFR2, 进而抑制 VEGFR2 被激活、阻止下游信号的转导途径, 抑制 VEGF 刺激内皮细胞的增殖和迁移, 最终抑制肿瘤血管生成<sup>[21]</sup>。

一项多中心、随机及双盲的 III 期临床试验(RAINBOW 研究)<sup>[22]</sup>显示, 雷莫芦单抗联合紫杉醇化可以显著延长晚期胃癌患者的 OS 和 PFS。2014 年, 美国 FDA 批准雷莫芦单抗联合紫杉醇用于晚期胃癌或胃食管交界腺癌患者的二线治疗。2015 年以后, NCCN 推荐“雷莫芦单抗+紫杉醇”为晚期胃癌二线治疗的首选方案<sup>[23-24]</sup>。最近, 日本 2 项临床研究<sup>[25-26]</sup>显示, 雷莫芦单抗单药治疗氟尿嘧啶/紫杉类无效的进

展期或转移性胃腺癌患者取得了满意的疗效, 且用药安全性可以接受。

雷莫芦单抗是否可以作为进展期胃癌一线用药, 目前尚在探索中。RAINFALL 研究<sup>[27]</sup>表明, 一线使用雷莫芦单抗联合顺铂/氟尿嘧啶不能显著提高 HER-2 阴性晚期胃癌患者的 OS。因此, 目前尚不推荐雷莫芦单抗作为进展期胃癌的一线治疗方案。

### 1.5 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine-kinase inhibitor, TKI)

索拉非尼(sorafenib)是一种多靶点、多激酶抑制剂, 它可通过抑制 RAF/MEK/ERK 信号转导通路抑制肿瘤生长<sup>[28]</sup>。II 期临床研究<sup>[29]</sup>显示, 索拉非尼联合多西紫杉醇/顺铂治疗转移性或局部晚期胃癌和胃食管交界处腺癌取得了理想结果, PR 率高达 41%, 中位 OS 达 13.6 个月。索拉非尼单药治疗一线治疗失败的胃食管交界癌, 中位 OS 为 9.7 个月, CR 为 3%<sup>[30]</sup>。然而, 另一项来自东亚地区的 II 期临床研究(STAR-GATE 研究)探索了索拉非尼联合卡培他滨/顺铂作为一线方案治疗转移性晚期胃癌患者的疗效, 结果显示索拉非尼不能显著提高患者的 OS<sup>[31]</sup>。与索拉非尼相似, 舒尼替尼(sunitinib)通过抑制多个酪氨酸激酶靶点抑制肿瘤血管生成。I 期临床试验<sup>[32]</sup>显示, 舒尼替尼联合伊立替康+氟尿嘧啶+四氢叶酸钙(FOLFIRI 方案)治疗晚期胃和胃食管交界处腺癌获得良好疗效, PR 率达 35%, 中位 OS 达到 12.4 个月。

瑞戈非尼(regorafenib)是一种拮抗 VEGF-2、成纤维细胞生长因子受体 2(fibroblast growth factor receptor 2, FGFR-2)和血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)等通路的小分子 TKI, 被批准用于转移性结直肠癌和局部晚期、不可切除或转移性胃肠道间质瘤。瑞戈非尼联合 FOLFOX 方案一线治疗进展期胃食管交界癌患者, PR 率达 56%<sup>[33]</sup>。另一项 II 期临床研究(INTEGRATE 研究)<sup>[34]</sup>显示, 瑞戈非尼单药能够显著延长一线治疗失败的晚期胃癌患者的 PFS。

## 2 面临的挑战与对策

### 2.1 面临的挑战

尽管近年来抗血管靶向治疗已取得了一定进展, 但在胃癌抗血管生成靶向治疗领域仍面临以下几个方面的挑战:(1)缺氧适应。抗血管生成靶向治疗导致肿瘤细胞缺氧凋亡的同时, 筛选出耐缺氧的肿瘤细胞克隆进而导致耐药。缺氧通过激活缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )诱导上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 进而提高肿瘤细胞耐缺氧和穿越血管壁的能力, 最终形成转移灶<sup>[35]</sup>。此外, 缺氧状态诱导骨髓来

源细胞辅助肿瘤诱导新生血管生成<sup>[36]</sup>。(2)旁路激活系统。肿瘤缺氧后,其他血管生成因子则会代偿性的上调表达促进血管生成的细胞因子或是激活其他的血管新生模式,进而上调肿瘤细胞侵袭性<sup>[35]</sup>。(3)血管通透性增加。广谱TKI破坏血管的稳定性使血管通透性增加,促进肿瘤细胞的血行转移<sup>[36]</sup>。(4)化疗药投放困难。抗血管靶向治疗抑制了肿瘤的血供,但同时也减少了化疗药物在肿瘤组织内的释放<sup>[37]</sup>。2001年提出的“血管正常化(vascular normalization)”理论指出,合理剂量的抗血管生成治疗通过降低血管通透性,可改善肿瘤灌注和血流。肿瘤血管的正常化不仅促使化疗药物更容易地进入到肿瘤组织,也可暂时改善肿瘤组织内的免疫抑制状态,使免疫治疗发挥更大作用<sup>[38]</sup>。血管正常化理论是未来抗血管治疗的发展方向。(5)免疫细胞抑制。树突状细胞(dendritic cell, DC)作为肿瘤抗原提呈细胞,在抗肿瘤免疫反应中发挥重要作用。VEGF及其信号通路抑制DC的成熟,并诱导肿瘤微环境中调节性T细胞的发展,且VEGF促进肿瘤细胞PD-1的表达,导致T细胞耗竭最终破坏抗肿瘤T细胞的免疫反应<sup>[39]</sup>。

## 2.2 解困的对策

如何破解上述困局,笔者提出通过以下几种思路:(1)抗血管药物联合化疗药物。抗血管生成所导致的肿瘤缺氧环境诱导肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)线粒体合成增加,最终推动了肿瘤的发展。据报道<sup>[40]</sup>,多西紫杉醇可以有效地抑制缺氧性所导致的CSC线粒体合成,进而提高抗血管药物的疗效。(2)抗血管药物联合放疗。血管正常化可以诱导肿瘤细胞氧合增强,进而提高放疗疗效。有研究<sup>[41]</sup>指出短期使用贝伐单抗或抗血管生成多肽anginex可以提高肿瘤组织内氧合水平,改善局部放疗效果。(3)抗血管药物联合其他靶向药。例如MEGCA研究指出,XE-LOX+贝伐单抗+曲妥珠单抗可以明显改善晚期胃癌疗效,患者中位PFS达13.9个月,中位OS达21.7个月。(4)抗血管药物联合免疫治疗。VEGF介导的免疫抑制状态有3个关键机制是VEGF抑制DC的成熟、VEGF减少T细胞的浸润和VEGF促进肿瘤微环境中的免疫抑制细胞增殖。缺氧等因素可诱导肿瘤产生过多的VEGF,继而导致肿瘤内的免疫抑制状态。抗血管联合免疫治疗或许更能彻底的对肿瘤进行全面围剿<sup>[42]</sup>。研究<sup>[38]</sup>证明,贝伐单抗联合PD-1抑制剂可以显著提高疗效,抗血管治疗联合免疫治疗是有前景的研究方向。(5)制定个体化治疗方案。肿瘤血管生成涉及多种潜在机制。寻找特异的分子标志,对胃癌进行分子病理学分类,是进行精准治疗的必然之路。在AVAGAST试验中,北美和拉丁美洲的

患者似乎生存获益更明显,而亚洲患者则没有。其后续研究<sup>[43]</sup>发现,美洲患者血浆VEGF-A表达水平显著高于亚洲患者,研究结果符合整体生存率的趋势,提示贝伐单抗的治疗作用的差异可能来自血浆VEGF-A表达的差异。相信未来的研究,能在二代测序技术和GEO数据库的帮助下优选出更精准和更为个体化的分子标志物,进一步改善疗效<sup>[44-45]</sup>。(6)新型纳米材料的应用。低氧响应型纳米材料以低氧为靶点,并可能针对不同肿瘤特点进行个体化的设计。为克服肿瘤乏氧环境投药困难提供了新的解决途径<sup>[37]</sup>。研究<sup>[46]</sup>发现,胃癌血管生成标记肽GX1是胃癌抗血管生成靶向药物的理想配体。连接GX1的N-脱氧胆酸乙二醇壳聚糖(DGC)载体携带多西紫杉醇的纳米颗粒可以被胃癌血管上皮细胞摄取,发挥抗肿瘤作用。

## 3 结 语

近年来,基于精准测序的个体化治疗理念和分子靶向治疗得到了学界和患者的普遍认可。研究提示,抗血管靶向治疗能够延长晚期胃癌患者的OS,但这部分患者的疗效仍有待于进一步改善。究其原因可能是肿瘤细胞对缺氧环境的适应、抗血管生成药物诱导肿瘤细胞旁路信号的异常激活、治疗导致的血管通透性增加和化疗药物投放困难,以及药物可能导致肿瘤的免疫抑制状态等。因此,未来的研究应该聚焦在筛选特异性分子标志物、血管正常化、改善局部免疫抑制微环境、多种药物联合应用以及纳米药物载体的开发应用等领域,以期在抗血管靶向治疗领域获得突破性进展,进一步提高晚期胃癌的疗效。

## [参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] AJANI J A, LEE J, SANO T, et al. Gastric adenocarcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17036. DOI:10.1038/nrdp.2017.36.
- [4] MACEDO F, LADEIRA K, LONGATTO-FILHO A, et al. Gastric cancer and angiogenesis: is VEGF a useful biomarker to assess progression and remission?[J/OL]. J Gastric Cancer, 2017, 17(1): 1-10 [2020-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5362829/>. DOI:10.5230/jgc.2017.17.e1.
- [5] HSIEH H L, TSAI M M. Tumor progression-dependent angiogenesis in gastric cancer and its potential application[J/OL]. World J Gastrointest Oncol, 2019, 11(9): 686-704[2020-02-01]. <https://www.>

- ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6755109/. DOI: 10.4251/wjgo.v11.i9.686.
- [6] 中国临床肿瘤学会(COSO). 胃癌诊疗指南2019[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 75-77.
- [7] 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(9): 841-847. DOI:CNKI:SUN:LCZL.0.2015-09-014.
- [8] LI J, QIN S K, XU J M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1448-1454. DOI:10.1200/jco.2015.63.5995.
- [9] 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018年版) [J/OL]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 55-82[2020-02-01]. <http://www.jmcm2018.com/CN/article/showDownloadTopList.do>. DOI: 10.12151/jmcm.2019.01-08.
- [10] ZHENG Y N, YANG X, SHI H P, et al. Apatinib plus SOX regimen as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a phase II study[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15\_suppl): e16014 [2020-02-01]. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.e16014](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e16014). DOI:10.1200/jco.2018.36.15\_suppl.e16014.
- [11] CHENG X D, XU Z Y, DU Y A, et al. Conversion therapy using S1/paclitaxel chemotherapy plus apatinib in unresectable gastric cancer: Updated data from a phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15\_suppl): e16010. DOI:10.1200/jco.2018.36.15\_suppl.e16010.
- [12] LI K, SHI M L, QIN S K. Current status and study progress of recombinant human endostatin in cancer treatment[J]. *Oncol Ther*, 2018, 6(1): 21-43. DOI:10.1007/s40487-017-0055-1.
- [13] 杜春霞, 陈闪闪, 刘潇衍, 等. 重组人血管内皮抑素联合多西他赛、铂类和氟尿嘧啶类一线治疗进展期胃癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(10): 925-928.
- [14] YANG H L, SUI Y M, GUO X J, et al. Endostar continuous intravenous infusion combined with S-1 and oxaliplatin chemotherapy could be effective in treating liver metastasis from gastric cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(Suppl): S1148-S1151. DOI: 10.4103/0973-1482.204880.
- [15] 苏杭, 胡冰, 季楚舒, 等. 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期胃癌近期疗效的Meta分析[J]. 肿瘤, 2015, 35(3): 322-332. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2015.33.735.
- [16] 秦叔逵, 杨柳青, 梁军, 等. 腔内应用重组人血管内皮抑制素和/或顺铂治疗恶性胸腔积液的前瞻性、随机对照、全国多中心III期临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(3): 193-202. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2017.03.001.
- [17] OHTSU A, SHAH M A, VAN CUTSEM E, 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(30): 3968-3976. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236.
- [18] WÖLL E, THALER J, KEIL F, et al. Oxaliplatin/irinotecan/bevacizumab followed by docetaxel/bevacizumab in inoperable locally advanced or metastatic gastric cancer patients-AGMT\_GASTRIC-3 [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(10): 5553-5558. DOI: 10.21873/anticancer.11987.
- [19] KIM J H, PARK S R, RYU M H, et al. Phase II study of induction chemotherapy with docetaxel, capecitabine, and cisplatin plus bevacizumab for initially unresectable gastric cancer with invasion of adjacent organs or paraaortic lymph node metastasis[J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(2): 518-529. DOI:10.4143/crt.2017.005.
- [20] QIU Z K, QI W W, LIU N, et al. Clinical effect of the concomitant administration of bevacizumab with docetaxel, 5-FU, and cisplatin on advanced gastric cancer[J/OL]. *Biomed Res*, 2017, 28(19): 8429-8432[2020-02-01]. <https://www.alliedacademies.org/articles/>.
- [21] FUCHS C S, TOMASEK J, YONG C J, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 31-39. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
- [22] WILKE H, MURO K, VAN CUTSEM E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1224-1235. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
- [23] AJANI J A, D'AMICO T A, ALMHANNA K, et al. Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(10): 1286-1312. DOI: 10.6004/jccn.2016.0137.
- [24] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Gastric Cancer. Version 2.2019[OL]. <http://www.nccn.org>. Accessed 1 July 2019.
- [25] MURAHASHI S, TAKAHARI D, WAKATSUKI T, et al. A retrospective analysis of ramucirumab monotherapy in previously treated Japanese patients with advanced or metastatic gastric adenocarcinoma [J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(1): 92-97. DOI:10.1007/s10147-017-1192-0.
- [26] FUKUDA N, KAWAI S, OMAE K, et al. Retrospective observational study of salvage line ramucirumab monotherapy (RAM) for patients (pts) with unresectable advanced gastric cancer (AGC) which was refractory to fluoropyrimidine and taxanes[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4 suppl): 129. DOI:10.1200/jco.2018.36.4\_suppl.129.
- [27] FUCHS C S, SHITARA K, DI BARTOLOMEO M, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3): 420-435. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30791-5.
- [28] MARTIN-RICHARD M, GALLEGO R, PERICAY C, et al. Multi-center phase II study of oxaliplatin and sorafenib in advanced gastric adenocarcinoma after failure of cisplatin and fluoropyrimidine treatment. A GEMCAD study[J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(6): 1573-1579. DOI:10.1007/s10637-013-0020-2.
- [29] SUN W J, POWELL M, O'DWYER P J, et al. 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/OL]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(18): 2947-2951[2020-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2903332/>. DOI:10.1200/JCO.2009.27.7988.
- [30] JANJIGIAN Y Y, VAKIANI E, KU G Y, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with chemotherapy refractory metastatic esoph-

- ageal and gastroesophageal (GE) junction cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134731[2020-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537304/>. DOI:10.1371/journal.pone.0134731.
- [31] KANG Y, LEE K H, SHEN L, et al. Randomized phase ii study of capecitabine and cisplatin with or without sorafenib in patients with metastatic gastric cancer: stargate study[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25: iv210. DOI:10.1093/annonc/mdu334.1.
- [32] MUKHERJEE S, FOUNTZILAS C, BOLAND P M, et al. Phase I study of irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) with sunitinib for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. *Targ Oncol*, 2020, 15(1): 85-92. DOI:10.1007/s11523-019-00692-y.
- [33] JANJIGIAN Y Y, KU G Y, CHOU J F, et al. Phase II study of FOLFOX plus regorafenib (REGO) in patients with unresectable or metastatic esophagogastric (EG) cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (15 suppl): 4053. DOI:10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.4053.
- [34] PAVLAKIS N, SJOQUIST K M, MARTIN A J, et al. Regorafenib for the treatment of advanced gastric cancer (INTEGRATE): a multinational placebo-controlled phase II trial[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(23): 2728-2735[2020-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5019744/>. DOI:10.1200/JCO.2015.65.1901.
- [35] JING X M, YANG F M, SHAO C C, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 157[2020-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6844052/>. DOI:10.1186/s12943-019-1089-9.
- [36] RIBATTI D, ANNESE T, RUGGIERI S, et al. Limitations of anti-angiogenic treatment of tumors[J/OL]. *Transl Oncol*, 2019, 12(7): 981-986[2020-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6529826/>. DOI:10.1016/j.tranon.2019.04.022.
- [37] KUMARI R, SUNIL D, NINGTHOUJAM R S. Hypoxia-responsive nanoparticle based drug delivery systems in cancer therapy: an up-to-date review[J]. *J Control Release*, 2020, 319: 135-156. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.12.041.
- [38] RAMJIWAN R R, GRIFFIOEN A W, D D. Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy?[J/OL]. *Angiogenesis*, 2017, 20(2): 185-204[2020-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5439974/>. DOI:10.1007/s10456-017-9552-y.
- [39] COLLI L M, MACHIELA M J, ZHANG H, et al. Landscape of combination immunotherapy and targeted therapy to improve cancer management[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13): 3666-3671. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3338.
- [40] DE FRANCESCO E M, MAGGIOLINI M, TANOWITZ H B, et al. Targeting hypoxic cancer stem cells (CSCs) with Doxycycline: implications for optimizing anti-angiogenic therapy[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 56126[2020-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593549/>. DOI:10.18632/oncotarget.18445.
- [41] GOEDEGEBUURE R S A, DE KLERK L K, BASS A J, et al. Combining radiotherapy with anti-angiogenic therapy and immunotherapy: a therapeutic triad for cancer?[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 9: 3107[2020-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6339950/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.03107.
- [42] CHEN D S, HURWITZ H. Combinations of bevacizumab with cancer immunotherapy[J]. *Cancer J*, 2018, 24(4): 193-204. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000327.
- [43] VAN CUTSEM E, DE HAAS S, KANG Y K, 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(17): 2119-2127. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.9824.
- [44] 白日兰, 郭寒菲, 崔久嵬. 肿瘤精准医学时代下精准检测技术的发展现状与临床应用[J]. *中国肿瘤生物治疗*, 2020, 27(2): 103-108. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2020.02.001.
- [45] 韩明盛, 李冬, 马艳琴, 等. 基于 GEO 数据库筛选乳腺癌分子标志物[J]. *中国肿瘤生物治疗*, 2020, 27(2): 170-176. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2020.02.011.
- [46] ZHANG E H, XING R, LIU S, et al. Vascular targeted chitosan-derived nanoparticles as docetaxel carriers for gastric cancer therapy [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 126: 662-672. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.262.

[收稿日期] 2020-02-02

[修回日期] 2020-05-13

[本文编辑] 党瑞山