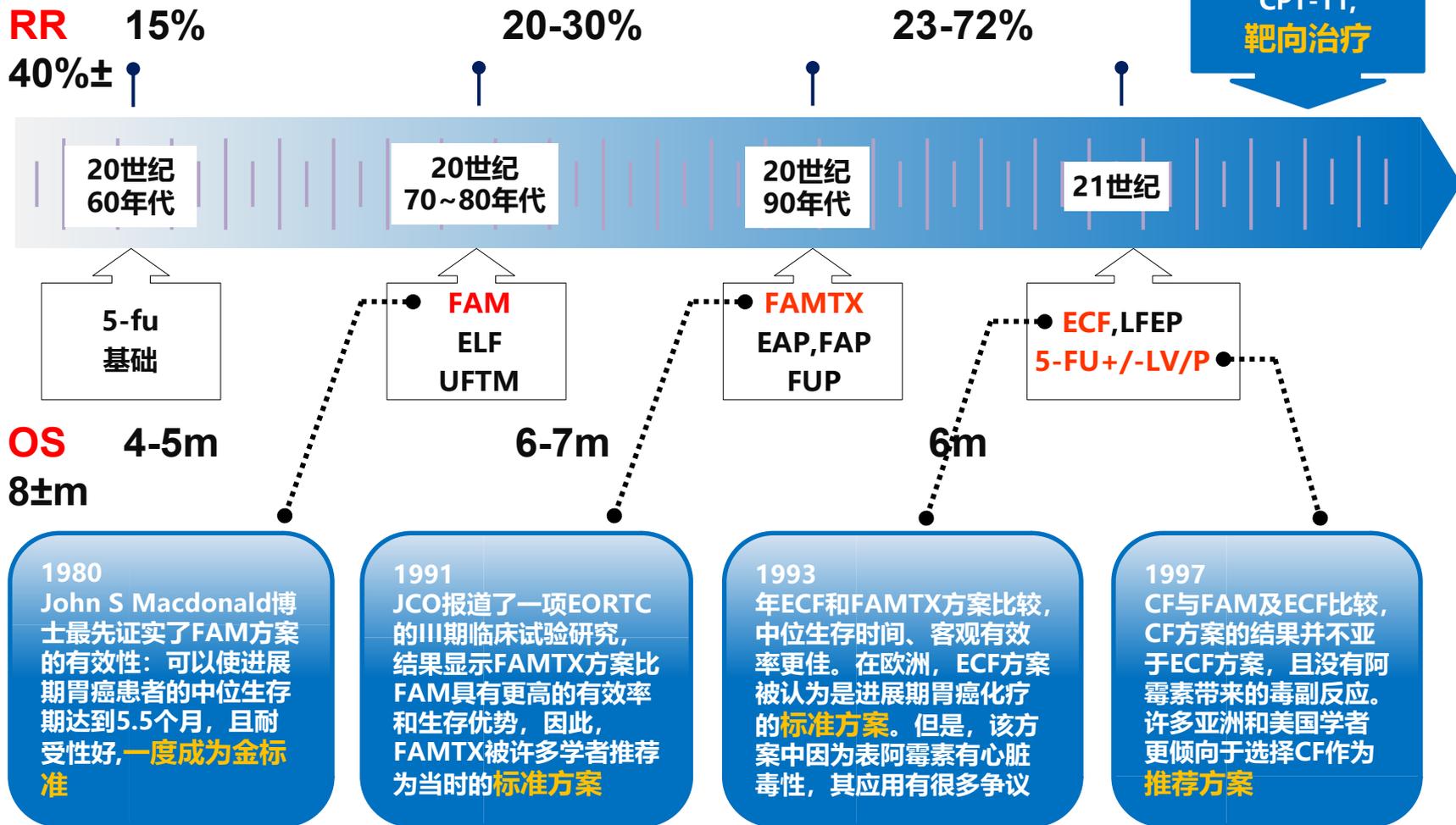


抗血管生成在胃癌的治疗之路

晚期胃癌的化疗历程



2015NCCN:化疗变更为全身治疗



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2015 Gastric Cancer

GAST-7

- Unresectable locally advanced, Locally recurrent or metastatic disease; Karnofsky performance score $\geq 60\%$ or ECOG performance score ≤ 2 : Under Palliative Mangement, "Chemotherapy" changed to "Systemic therapy".

GAST-F: Principles of Systemic Therapy

1 of 13

- First bullet revised: "Chemotherapy Systemic therapy regimens recommended for advanced esophageal..."

4 of 13 Principles of Systemic Therapy—Regimens and Dosing Schedules

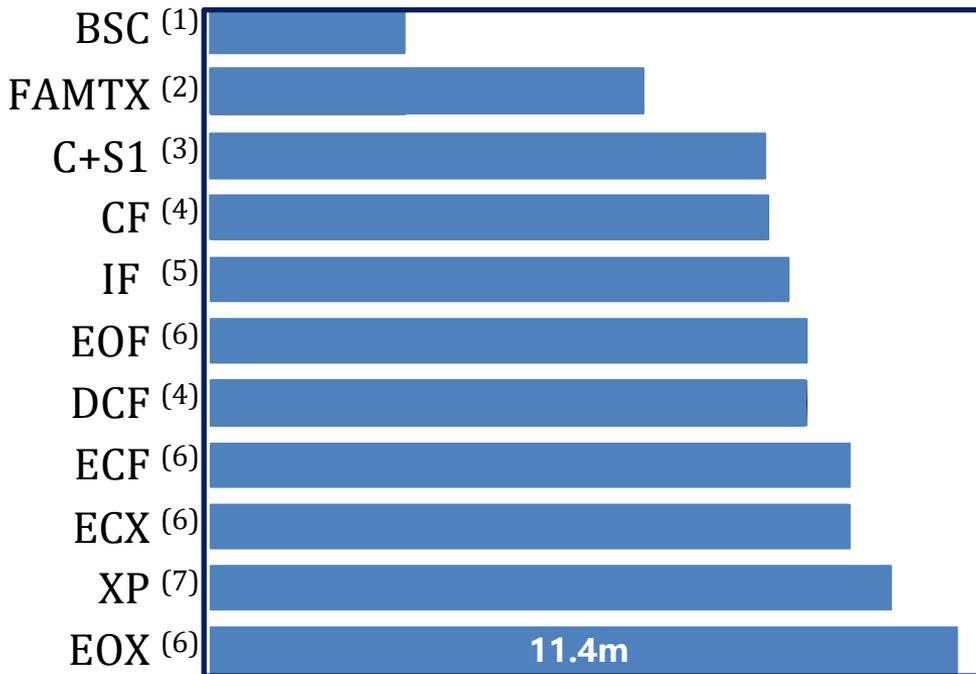
- Footnote revised throughout the entired systemic therapy section: "Chemotherapy Systemic therapy regimen and dosing schedules..."

靶向治疗的不断进步使胃癌全身治疗不再是单纯的化疗
2015年NCCN指南更是废弃“化疗”或“系统化疗”的说法
全部替代为“系统治疗”，以兼顾化疗和靶向治疗

靶向药物治疗晚期胃癌是突破方向

细胞毒药物治疗进入平台期

靶向治疗

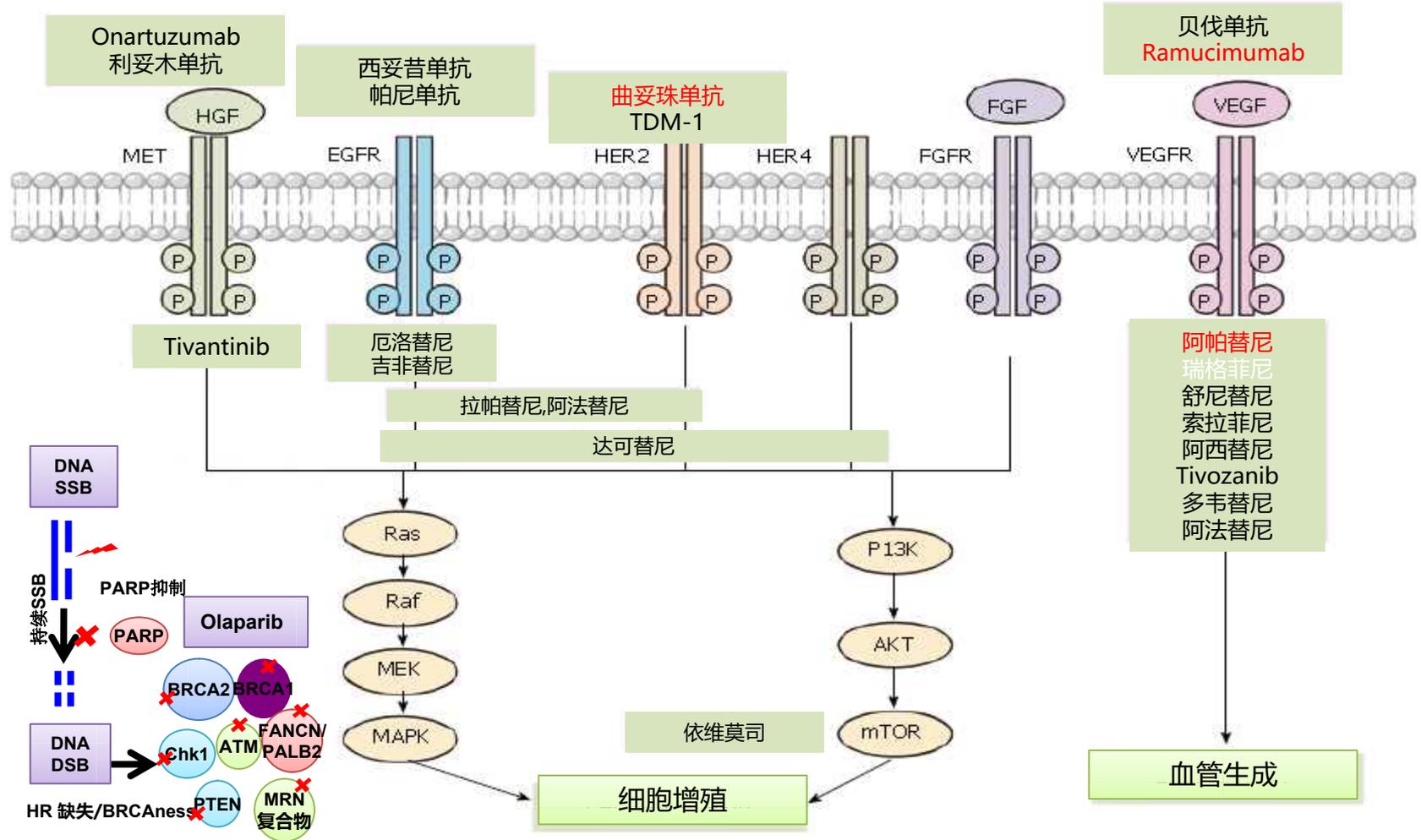


一线 二线 二线后



1. Murad A.M, et al. *Cancer* 1993; 72:37-41. 2. Vanhoefler U, et al. *J Clin Oncol* 2000; 18:2648-2657. 3. Ajani JA, et al. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2009; Abstract 8. 4. Van Cutsem E, et al. *J Clin Oncol* 2006; 24:4991-4997. 5. Dank M, et al. *Ann Oncol* 2008; 19:1450-1457. 6. Cunningham D, et al. *N.Engl.J Med* 2008; 358:36-46. 7. Kang Y.K, et al. *Ann Oncol* 2009; 20:666-673. 8. Van Cutsem E, et al. *J Clin Oncol* 2009; 27:Abstract 4509. 9. Fuchs CS, et al. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):31-9. 10. ASCO 2014. Abstract #4003.

正在研究中的胃癌靶点与药物

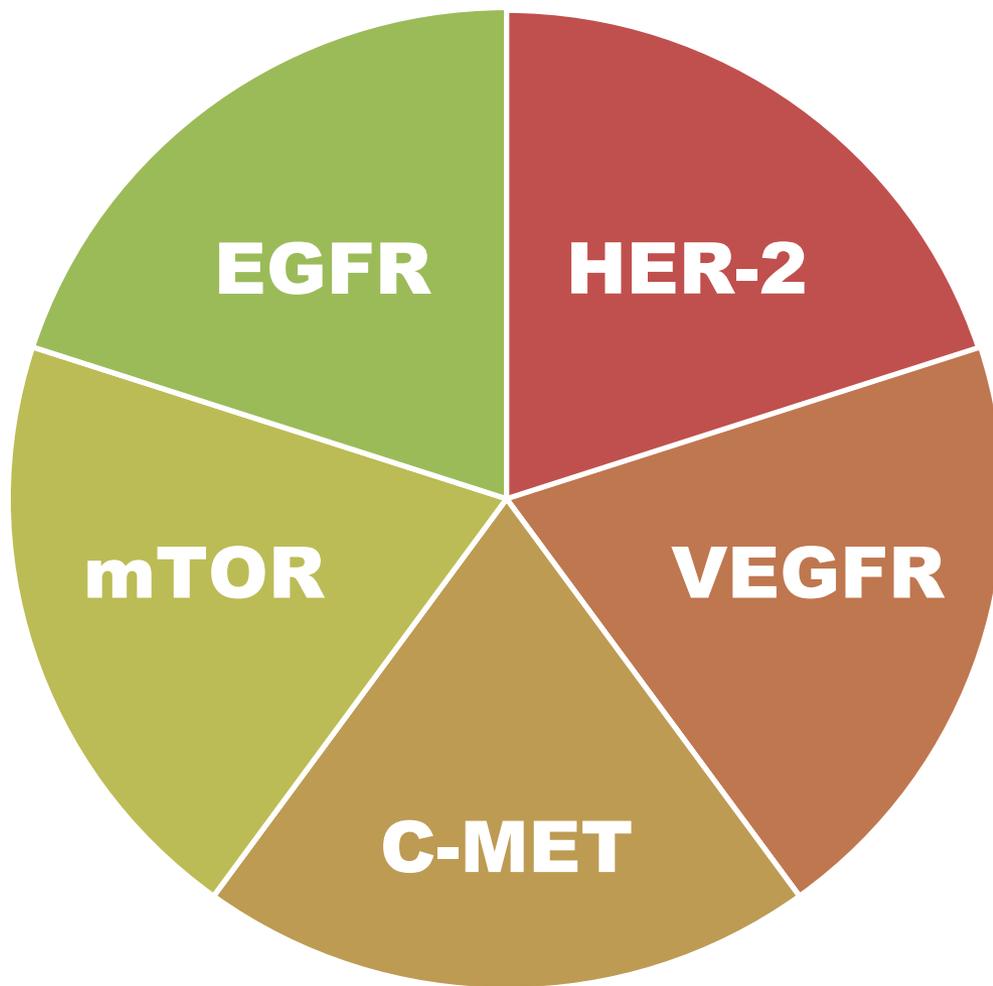


晚期胃癌靶向治疗III期临床研究进展

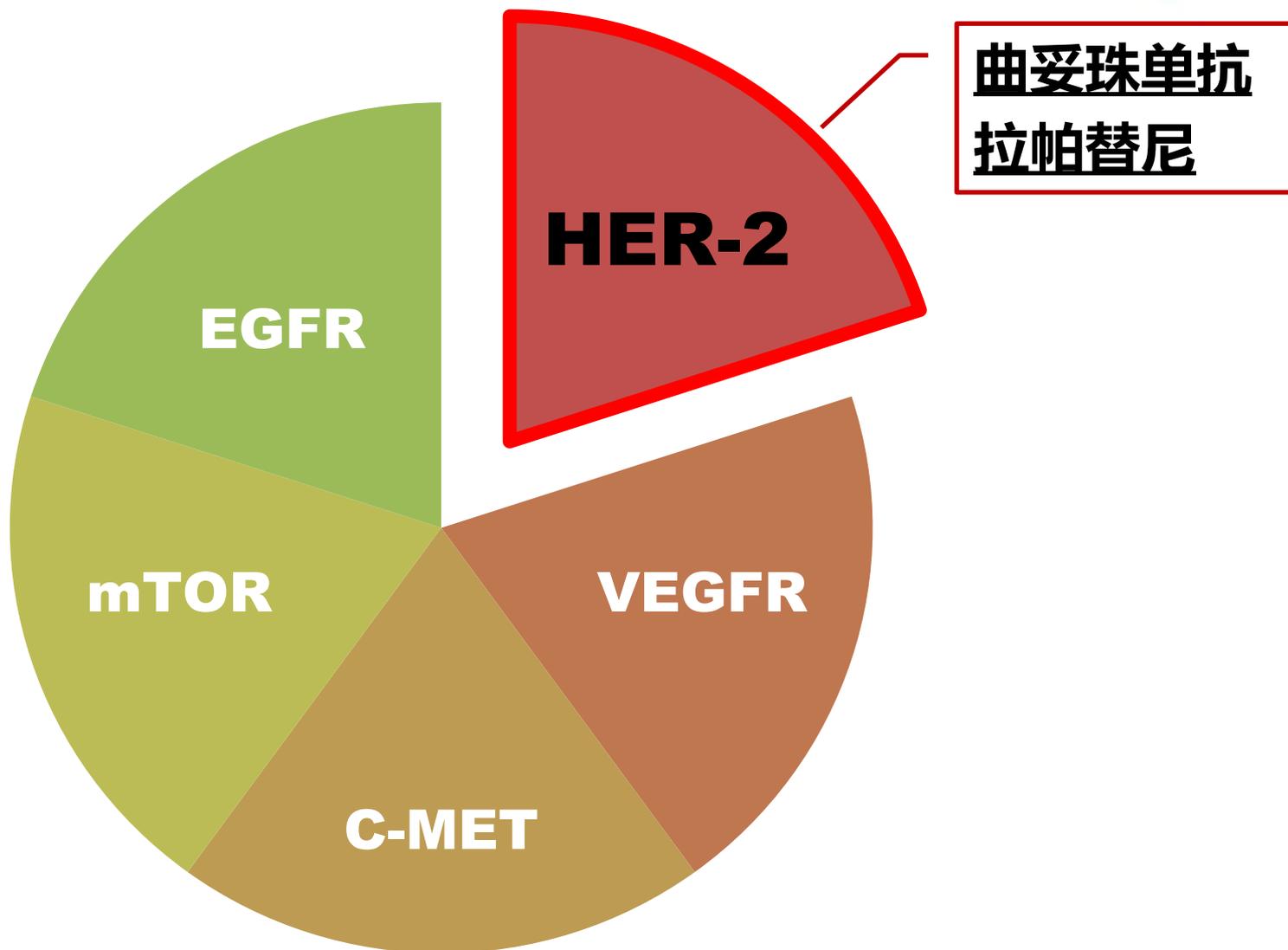


靶点	药物	研究	人群	n	试验设计	主要终点	研究结果
HER2 单抗	曲妥珠单抗	ToGA	HER2+晚期GC一线	584	X/F+P±Herceptin	OS	成功
HER2 TKI	拉帕替尼	LOGiC	HER2+晚期GC	545	XELOX±Lapatinib	OS	失败
		TYTAN	HER2+转移性GC二线	261	Paclitaxel±Lapatinib	OS	失败
EGFR	西妥昔单抗	EXPAND	晚期GC一线	904	XP±Cetuximab	PFS	失败
	帕尼单抗	REAL3	晚期GC	553	EOX±panitumumab	OS	失败
mTOR	依维莫司	GRANITE-1	晚期GC一线后	648	BSC±Everolimus	OS	失败
C-MET	Rilotumumab	RILOMET-1	晚期GC一线	610	ECX±Rilotumumab	OS	进行中
	Onartuzumab	MetGastric	HER2-MET+晚期GC	800	mFOLFOX6±Onartuzumab	OS	进行中
VEGF	贝伐珠单抗	AVAGAST	晚期GC一线	774	XP±Avastin	OS	失败
VEGFR	Ramucirumab	RAINBOW	晚期GC一线后	665	Paclitaxel±Ramucirumab	OS	成功
		REGARD		355	安慰剂 vs Ramucirumab	OS	成功
	阿帕替尼	NCT01512745	晚期GC二线后	270	安慰剂 vs 阿帕替尼	OS	成功
VEGFR PDGFR RAF	瑞戈非尼	INTEGRATE (Phase II)	晚期GC一二线后	152	BSC+瑞戈非尼 vs BSC+安慰剂	PFS	成功

目前的相关靶点



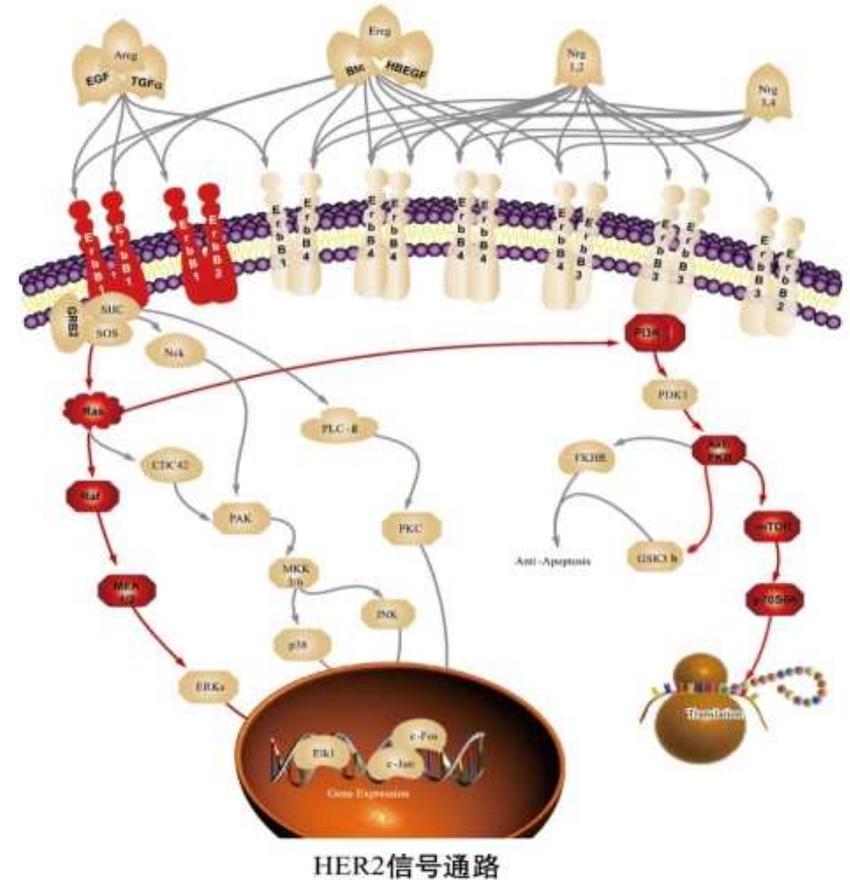
目前的相关靶点



HER2信号通路与胃癌

HER受体间形成同/异源二聚体，诱导酪氨酸激酶活化，激活下游的PI3K-Akt-mTOR 和Ras-Raf-MAPK-MEK-ERK通路，刺激细胞增殖、分化及肿瘤形成，促进肿瘤新生血管生成，等

胃癌HER2阳性率10% ~ 38%¹⁻⁵
胃食管结合部癌高于胃癌，肠型胃癌高于弥漫型胃癌²⁻⁴



1. Yano T et al. Oncol Rep 2006;15:65-71.
2. Gravalos C et al. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2007.
3. Lordick F et al. Eur J Cancer 2007;5:271.
4. Koeppen HK et al. Histopathology 2001;38:96-104.
5. Jaehne et al. J Cancer Res Clin Oncol 1992;118:474-479.

抗HER-2药物研究结果



	ToGA 研究 (曲妥珠单抗)	LOGIC研究 (拉帕替尼)	Tytan研究 (拉帕替尼)
发表时间	2010年	2013年	2013年
研究性质	全球、多中心、随机、开放III期临床研究	随机、双盲、对照III期 (一线)	随机、开放性、对照III期研究 (二线)
患者类型	HER-2阳性患者	组织学确认局部晚期不可切除或转移性疾病, HER-2阳性	HER2阳性且既往接受一种含氟嘧啶和/或顺铂方案治疗的AGC患者
分组设计	5-FU 或 卡培他滨+ 顺铂 (n=290) 5-FU 或 卡培他滨+ 顺铂+曲妥珠单抗 (n=294)	拉帕替尼+奥沙利铂+卡培他滨 (n=249) 安慰剂+奥沙利铂+卡培他滨 (n=238)	拉帕替尼联合紫杉醇组 (n=132) 单药紫杉醇组 (n=129)
主要终点	总生存期 (OS)	总生存期 (OS)	总生存期 (OS)
结果	曲妥珠单抗延长OS 2.7个月, 延长次要研究终点 PFS 1.2个月, 提高肿瘤缓解率12.8%	中位OS分别为12.2个月和10.5个月, p=0.3492 亚洲人群亚组OS获益 没有达到主要终点OS	中位OS分别为11.0个月和8.9个月, p=0.2088 HER2高表达亚组OS获益 没有达到主要终点OS

Bang YJ, et al. *Lancet* 2010;376:687-697

Hecht JR, et al. *J Clin Oncol* 31, 2013 ASCO LBA4001.

Bang YJ, et al. 2013 ASCO GI Abstract 11

ToGA/Tytan研究结果思考

同样针对HER2靶点，ToGA研究获得了阳性结果，但是拉帕替尼的TytAN研究却为阴性结果？

- ◆ 提示即使针对同一靶点也并非所有药物都能获得阳性结果。
- ◆ ToGA研究的成功，让曲妥珠单抗在胃癌领域的应用成为大家关注的热点，使人们发现了HER2阳性胃癌这一特殊的胃癌亚型，成功开启了胃癌个体化诊疗的新纪元。
- ◆ Tytan研究的IHC 3+亚组及LOGiC研究中的中国亚组结果显示患者使用拉帕替尼临床获益。但华东师范大学统计学专家邵军教授曾指出亚组分析存在混杂因素，可导致选择性偏差。

目前的相关靶点

帕尼单抗
西妥昔单抗

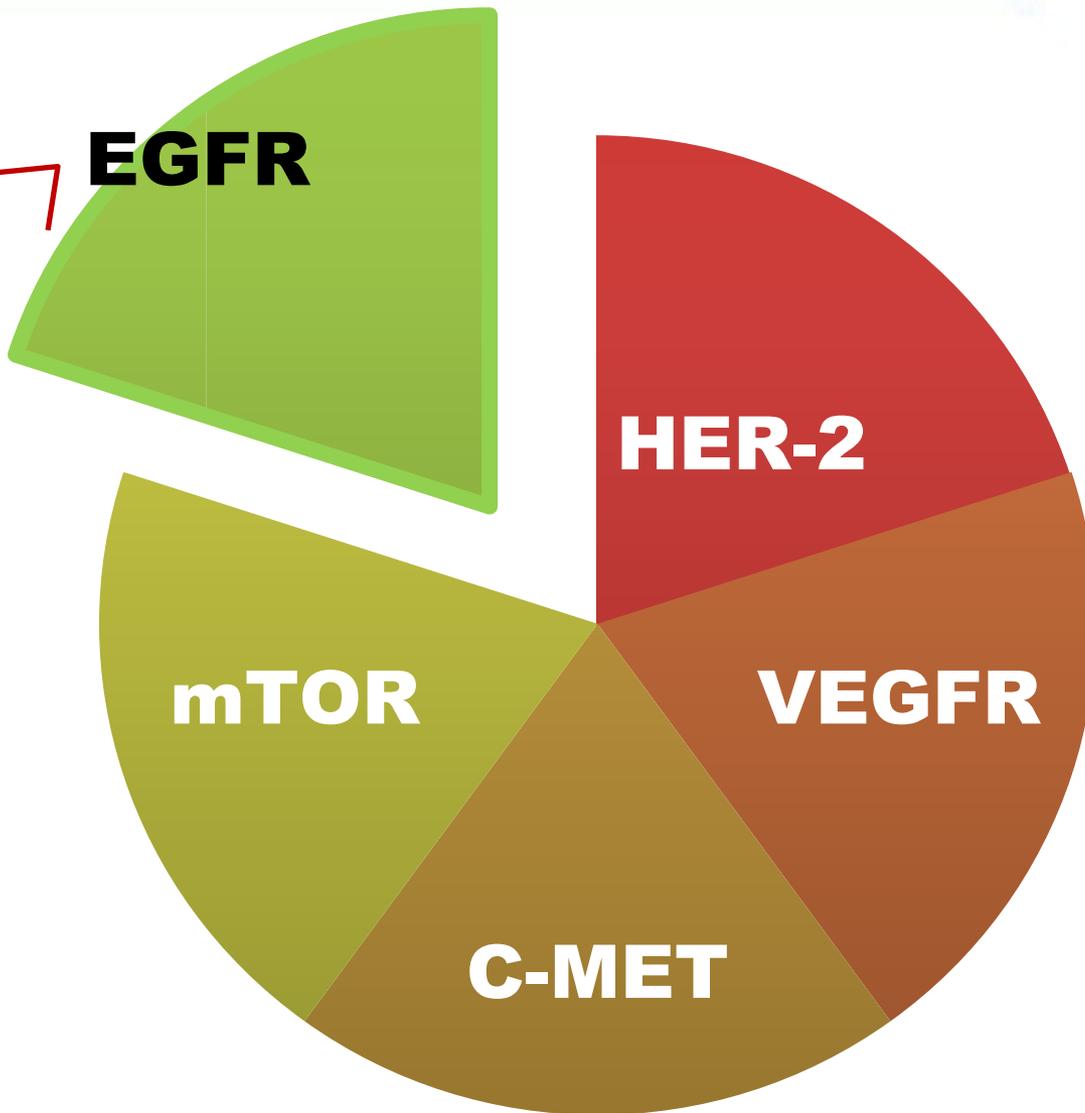
EGFR

HER-2

mTOR

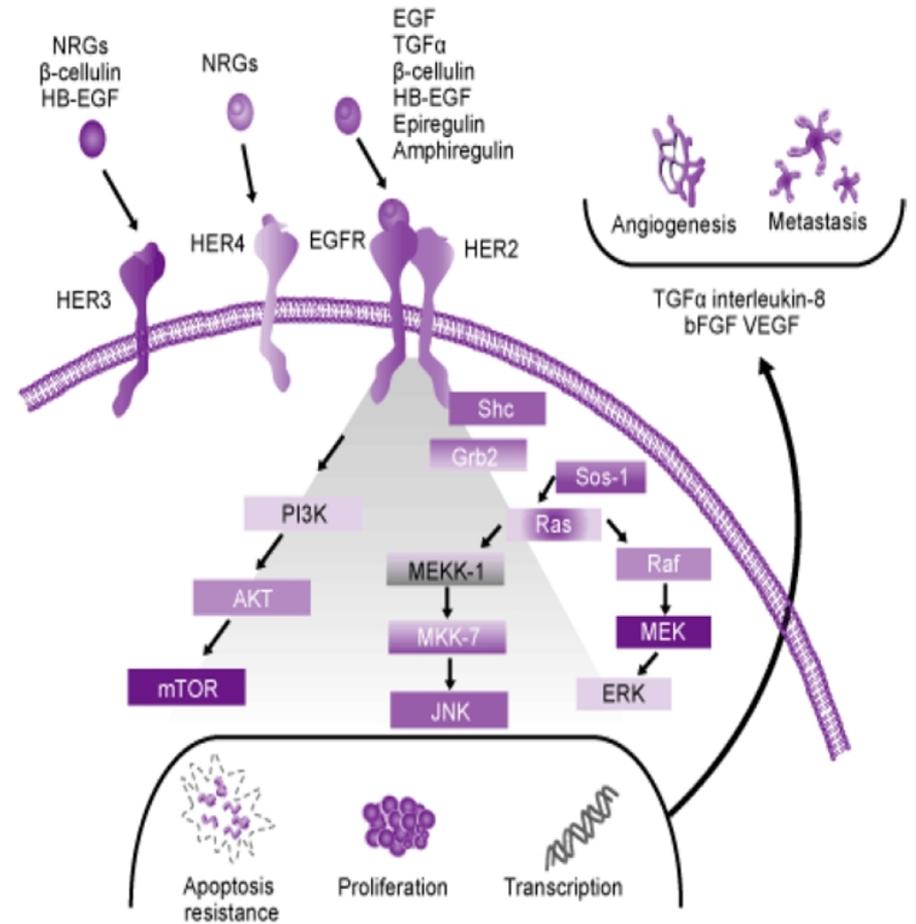
VEGFR

C-MET



EGFR信号通路与胃癌

- EGFR是人表皮生长因子受体（HER）家族成员
- 胃癌中EGFR过表达率27%~44%¹⁻³
- 有研究表明EGFR表达水平与疗效无关；生物标志物分析证实Kras突变或EGFR基因拷贝数增加在胃癌少见；低水平的EGFR和EGF表达，治疗反应率为100%



1. Kim MA et al. Histopathology 2008;52:738-746.
2. Lieto E et al. Ann Surg Oncol 2008;15:69-79.
3. Gamboa-Dominguez A et al. Mod Pathol 2004;17:579-5.
4. Br J Cancer 2009;100:298-30487.

抗EGFR药物研究结果



	REAL-3研究 (帕尼单抗)	EXPAND研究 (西妥昔单抗)
发表时间	2012年	2012年
研究性质	随机、多中心研究	全球、多中心、随机研究
患者类型	未经化疗的患者局部晚期或转移性胃食管腺癌患者	晚期胃或胃食管结合部癌
分组设计	EOC# (n=275) mEOC-P (n=278)	C+XP*组 (n=455) XP组 (n=449)
主要终点	总生存期 (OS)	无进展生存期 (PFS)
结果	EOC和mEOC-p组中位OS分别为11.3个月和8.8个月 (HR=1.37, 95%CI 1.07-1.76; P=0.013) 未达到主要终点OS	C+XP组和XP组中位PFS分别为4.4个月和5.6个月 (HR=1.091; 95%CI 0.920-1.292; P=0.3158) 未达到主要终点PFS

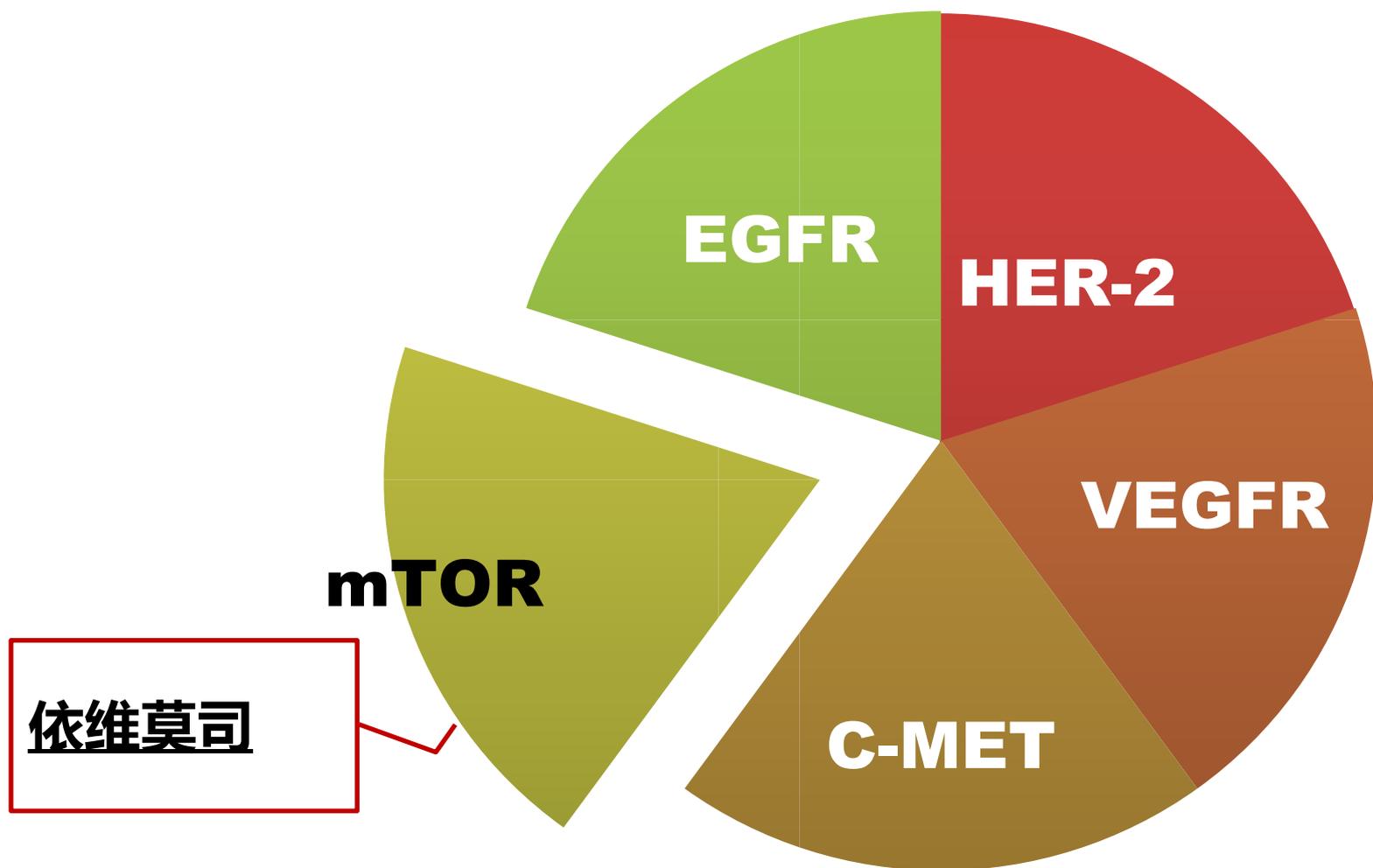
* 顺铂(P): 80mg/m² d1, q3w;卡培他滨(X): 1000mg/m² bid d1(晚)-d15(早); q3w

表柔比星(E) 50mg/m², d1; 奥沙利铂(O) 130mg/m², d1; 卡培他滨(C) 1250mg/m²/d d1-21

EGFR靶点研究的思考

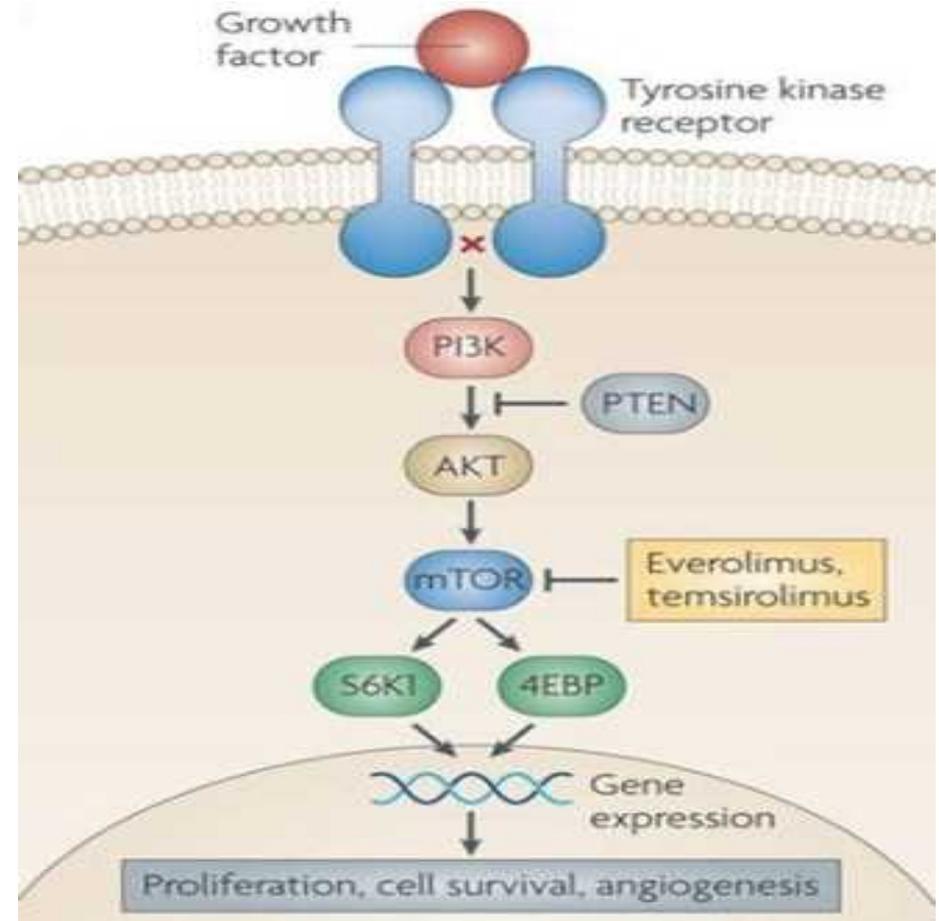
- ◆ 以EGFR为靶点的研究（EXPAND、REAL3和LOGIC研究）均未能达到主要研究终点，提示EGFR在晚期胃癌中可能并不是主要驱动基因
- ◆ 拉帕替尼的HER2、EGFR双靶点抑制功能也不会比HER2单靶点抑制带来更大的优势。
- ◆

目前的相关靶点



mTOR信号通路与胃癌

- mTOR是一调节细胞生长、增殖和血管生成的关键蛋白激酶，位于AKT的下游
- mTOR抑制剂能够抑制由于该信号通路异常引起的癌基因的转化、肿瘤的生长和肿瘤血管生成。



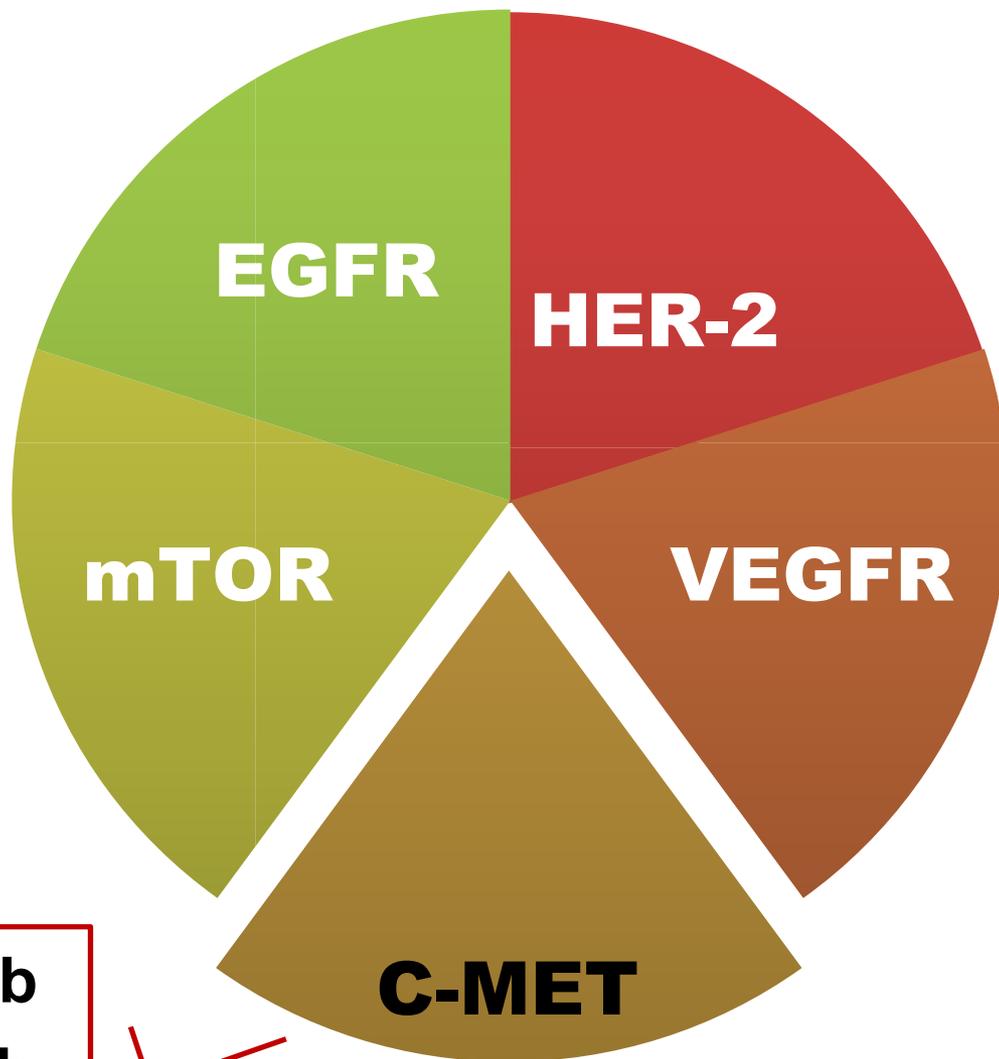
Best Prac Clin Endocrinol metab. 2007; 21:163-172.
von Wichert G et al. Cancer Res 2000; 60:4573-4581.
J Clin Oncol 2010;28:1904-1910

抗mTOR药物研究结果



	GRANITE-1研究 (Everolimus)
发表时间	2012年
研究性质	随机、双盲、多中心、III期研究
患者类型	一线/二线化疗失败的转移性胃癌患者(N = 656)
分组设计	BSC+Everolimus(n = 439) 安慰剂+Everolimus(n = 217)
主要终点	总生存期 (OS)
结果	中位生存期: Everolimus组: 5.39 月; 安慰剂组: 4.34 月 HR: 0.90 (95% CI: 0.75-1.08;log-rank $P = .1244$) 未达到主要终点OS

目前的相关靶点



Onartuzumab
Rilotumumab

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/567115032004006062>