

国际胃癌药物临床研究进展与展望

刘静¹ 刘云鹏²

¹上海交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科 200025; ²中国医科大学附属第一医院

肿瘤内科, 沈阳 110001

通信作者: 刘云鹏, Email: ypliu@cmu.edu.cn



扫码阅读电子版

【摘要】 胃癌是常见恶性肿瘤。近年来,逐渐增多的研究者发起的临床研究为胃癌临床实践提供了宝贵的证据。本文从局部进展期胃癌的围手术期治疗入手,分别就新辅助治疗方案优化、新辅助联合治疗模式的探索、新型辅助化疗方案的研究以及放化疗在辅助治疗中地位的变化进行了综述。同时,对于晚期胃癌的治疗,综述了一线化疗方案优化进展,并对近年来新兴的免疫治疗和靶向治疗研究的曲折与进展进行总结。胃癌作为异质性极强的肿瘤,未来的研究如想取得更大的成功,靶向治疗和免疫治疗为代表的精准治疗如想有所突破,基因检测指导下的精确分子分型必定是今后的发展方向。

【关键词】 胃肿瘤; 药物治疗; 临床研究

基金项目: 重大慢性非传染性疾病防控研究 (2017YFC1308900)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.02.018

Progress and prospects of international cancer drug clinical research on gastric cancer

Liu Jing¹, Liu Yunpeng²

¹Department of Oncology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China;

²Department of Medical Oncology, The First Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Liu Yunpeng, Email: ypliu@mail.cmu.edu.cn

【Abstract】 Gastric cancer is a common type of malignant tumor. Recently, a growing number of clinical researches initiated by investigators have provided valuable evidence for clinical practice. Here we review the perioperative treatment of locally advanced gastric cancer, and summarize the optimization of neoadjuvant treatment regimens, the exploration of new combinational treatment models and new adjuvant chemotherapy schemes, and the changes in the status of chemoradiotherapy in adjuvant therapy. At the same time, for the comprehensive treatment of advanced gastric cancer, the advances in the optimization of first-line chemotherapy regimens, emerging immunotherapy and targeted therapy are reviewed as well. Gastric cancer is a highly heterogeneous

tumor. For further development of precision medicine represented by targeted therapy and immunotherapy, genetic testing-guided precise molecular subtyping will be the direction.

【Key words】 Stomach neoplasm; Medical treatment; Clinical research

Fund program: The National Key Research and Development Program of China (2017YFC1308900)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.02.018

胃癌在我国恶性肿瘤中的发病率和死亡率均高居第2位^[1]。我国虽是世界第一胃癌大国,但来自国家食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)的最新统计数据表明,在过去十年间,我国针对胃癌的新药注册研究仅41项,占有恶性肿瘤的4%^[2]。由于胃癌在欧美国家的发病率较低,故目前国际上针对胃癌治疗的临床证据多来自亚太地区,贡献最多的是日本和韩国。除注册研究之外,国际及国内学者也开展了众多临床研究,为胃癌的临床实践提供了重要的证据。本文针对近年来国内外学者在胃癌各领域开展的重点临床研究做一综述,并对未来的发展方向加以展望,以期国内胃癌临床研究的开展提供参考。

一、局部进展期胃癌的围手术期治疗

在除日本之外的大部分区域,局部进展期胃癌占初诊患者的一半以上。因此,为探索其最佳治疗模式,国际上开展了一系列临床研究^[3-5]。以MAGIC和FLOT4为代表的欧美研究相继证实,术前新辅助化疗+手术+术后辅助化疗的围手术期治疗模式可降低肿瘤分期,延长患者生存^[3-4]。Meta分析结果也提示,新辅助治疗优于传统辅助治疗^[5]。然而,这些来自欧美的研究所选患者主要来自非亚裔人群。近年来,亚洲学者相继开展了其他方案的围手术期治疗的相关研究,为临床实践提供了有力的补充证据。

(一)新辅助治疗

1. 新辅助化疗方案优化:2019年的欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)年会公布了两项来自亚洲的新辅助化疗三期临床研究,分别是来自韩国的PRODIGY研究和来自中国的RESOLVE研究^[6-7]。PRODIGY研究入组了临床分期为T₂₋₃/N₀/M₀或T₄/NanyM₀的局部进展期胃癌或食管胃结合部腺癌患者,新辅助治疗组术前接受DOS方案[多西他赛+奥沙利铂+替吉奥(S-1)]新辅助化疗

3 周期,之后行手术治疗,术后继续 S-1 辅助化疗,辅助治疗组为直接手术后行 S-1 辅助化疗;结果提示,新辅助治疗组 3 年无进展生存率(progression free survival, PFS)明显优于辅助治疗组,分别为 66.3% 和 60.2% ($HR: 0.70, P=0.023$)^[6]。RESOLVE 研究入组患者比 PRODIGY 研究临床分期更晚,为临床 T_{4a}/N+M₀ 或 T_{4b}/N_xM₀ 患者,研究分 3 组,比较了 SOX (S-1+奥沙利铂)围手术期化疗与 SOX 或 XELOX (卡培他滨+奥沙利铂)辅助化疗的效果;结果提示,前者的 3 年无病生存(disease free survival, DFS)有显著优势^[7]。而来自日本的三期 JCOG0501 研究则得出了另一种结论,即 SP(S-1+顺铂)方案新辅助化疗 2 周期后手术,术后继续 S-1 辅助化疗患者,与直接手术序贯术后 S-1 辅助化疗者的 3 年总生存率(overall survival, OS)差异并无统计学意义^[8]。与前面两项研究相比, JCOG0501 研究未能带来生存获益的原因可能与入选患者包括皮革胃或大型溃疡侵袭型胃癌,且分期普遍偏早(65% 是 III A 期或更早分期)有关。

虽然目前新辅助化疗序贯术后辅助化疗的研究结果并不全然相同,但总体的获益趋势是一致的。当然,新辅助化疗中还有很多问题尚待解决,如两药与三药方案孰优孰劣、最佳治疗周期数等。后续研究将在筛选人群的基础上开展,进一步优化。

2. 其他治疗模式探索:除化疗外,其他联合治疗模式如放疗、化疗联合靶向和免疫治疗在新辅助治疗领域也进行了颇多尝试,但目前尚缺乏大样本随机对照研究结果报道。多中心二期 HERFLOT 研究探索了曲妥珠单抗联合 DOF 方案(多西他赛+奥沙利铂+氟尿嘧啶)在 HER-2 阳性局部进展期胃癌围手术期治疗中的疗效,结果显示,4 周期曲妥珠单抗联合化疗后再行手术治疗,其病理完全缓解率可达 20% 以上^[9]。这提示,抗 HER-2 治疗在新辅助领域可能是颇具前景的治疗模式。在化疗联合免疫治疗的新辅助治疗领域中,部分研究对入组人群进行了生物标志物的筛选,如微卫星不稳定、EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)阳性,或程序性死亡受体配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)高表达等,初步结果显示,可能有利于富集获益的优势人群,有待更多的研究结果证实。

(二)辅助治疗

1. 新型辅助化疗方案不断涌现:自 D₂根治术成为局部进展期胃癌的标准术式以来,针对 D₂根治术后的辅助化疗开展了一系列研究。早年的 ACTS-GC 和 CLASSIC 研究,奠定了单药口服 S-1 和 XELOX 联合化疗方案在辅助治疗中的地位。与单纯手术相比,S-1 口服可将 5 年 OS 从 61.1% 提高至 71.1%, XELOX 辅助化疗可将 5 年 OS 从 69% 提高到 78%^[10-11]。近年来的研究相继探索了其他化疗方案在辅助治疗中的疗效。ARTIST 研究旨在比较术后辅助化疗与放疗的效果,研究结果虽不支持辅助放疗联合方案的应用,但对对照组所采用的 XP(氟尿嘧啶+顺铂)化疗方案的生存数据与既往研究十分接近,因此也是可选的辅助化疗方案^[12]。2018 年,美国临床肿瘤协会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年

会公布的 JACCOR GC-07 研究结果显示,与 S-1 单药对比,D₂根治术后给予 6 周期多西他赛联合 S-1 后再继续 S-1 单药方案,可进一步改善 III 期胃癌的总生存^[13]。RESOLVE 研究和 ARTIST-2 研究奠定了 SOX 方案在辅助化疗中的地位^[7,14]。RESOLVE 研究非劣效分析提示,SOX 术后辅助化疗的 3 年 DFS 非劣于 XELOX;ARTIST-2 研究结果提示,SOX 辅助化疗较 S-1 单药辅助化疗可有效延长 DFS。

基于上述研究结果,D₂根治术后的局部进展期胃癌行辅助化疗已是标准模式。中国临床肿瘤协会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)2019 年指南推荐,根据不同的术后分期可选择不同的辅助化疗方案,II 期患者可予 S-1 单药口服,III 期患者采用联合化疗方案更具生存优势,可选方案包括 XELOX、XP、SOX 或 DS 序贯 S-1 等。上述方案间孰优孰劣目前尚无明确定论,有待于进一步研究加以证实。

2. 放疗在辅助治疗中的地位:INT0116 研究奠定了放疗在胃癌根治术后治疗的地位,但该方案选择的绝大多数为 D₁手术的患者,并不适用于亚洲国家普遍采用的 D₂根治术后治疗。韩国的 ARTIST 研究首次对比评价了 D₂根治术后辅助放疗与 XP 方案化疗的效果,结果发现,辅助放疗与辅助化疗相比,未能带来进一步生存获益;但亚组分析提示,淋巴结阳性和 Lauren 肠型的患者有获益趋势^[12]。为此,后续开展的 ARTIST-2 研究专门入组 D₂根治术后的 II~III 期淋巴结阳性患者,对比辅助放疗和辅助化疗的效果,但遗憾的是,结果仍为阴性^[14]。另一项 CRITICS 研究也未证实辅助放疗的生存获益^[15]。基于此,在临床实践中 D₂根治术后不常规推荐进行辅助放疗。

二、晚期胃癌的治疗策略探索

(一)一线化疗方案优化

近年来,关于晚期胃癌一线化疗的研究似已达瓶颈,氟尿嘧啶联合铂类的双药方案仍是标准,中位 OS 徘徊在 1 年左右。可喜的是,2019 年有两项研究分别探讨了基于病理分型和体能状况优选一线化疗方案的研究,均获得了阳性结果。

1. 基于 Lauren 分型的化疗方案优选:既往的 FLAGS 研究亚组分析发现,弥漫型胃癌患者一线应用 CS(顺铂+S-1)方案,与 CF(顺铂+氟尿嘧啶)方案相比,可延长 OS,这提示,不同 Lauren 分型可能对不同化疗药的敏感性不同^[16]。后续开展的前瞻性三期 DIGEST 研究专门入组了弥漫型胃癌患者,但 CS 与 CF 两组间生存差异未见统计学意义(中位 OS: 7.5 个月比 6.6 个月, $P=0.93$),这提示单一的 Lauren 分型不足以预测化疗药的敏感性^[17]。而 2019 年 ASCO 年会发布的、来自我国的三期随机对照研究 SOX-GC 研究,比较了 SOX 与 SP 方案治疗弥漫型或混合型进展期胃或食管结合部腺癌的疗效;结果提示,与 SP 方案比较,SOX 方案可改善患者 OS 和 PFS,且耐受性优于 SP 方案^[18]。该研究是首个基于 Lauren 分型进行化疗方案优选的阳性研究,提示至少在中国,SOX 方案有可能作为用于弥漫型或混合型胃癌患者的标准一线治疗。

2. 基于体能状态的剂量优化:晚期胃或食管恶性肿瘤患者大多体能较弱,但目前化疗方案制定的依据多是基于非年老体弱患者参加的临床试验结果。因此,在体弱或老年晚期胃癌患者中,有必要探索化疗方案的最佳应用剂量。2019年,ASCO年会报告了一项优化体弱和老年晚期食管胃癌患者化疗方案的前瞻性非劣效三期GO2研究^[19]。该研究入组了不适合足剂量三药化疗的患者,根据体能状况综合评分,将患者分为标准剂量(A组)、80%剂量(B组)和60%剂量组(C组);结果提示,两个低剂量组的PFS和OS均非劣于标准剂量组,C组患者的整体治疗效应结果(overall treatment utility, OTU)良好的比例最高,毒性更低,生活质量更佳。这是迄今为止最大一项专门针对年老体弱晚期食管胃癌患者的随机对照研究,提示根据患者体能状态调整化疗方案,是安全可行且有效的临床应用策略。

(二)靶向和免疫治疗探索

1. 曲折中前行的靶向治疗:继2009年TOGA研究开启晚期胃癌靶向治疗的大门以来,近10年关于胃癌的靶向治疗进行了诸多探索,总体来说失败居多,阳性结果屈指可数。就HER-2通路而言,除曲妥珠单抗获得成功之外,其他抗HER-2制剂,无论是单克隆抗体帕妥珠单抗,还是小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)拉帕替尼,或抗体-药物偶联物T-DM1,在胃癌中的研究均以失败告终。而针对其他通路的探索,如抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通路,2016年发表的AVAGAST研究及2018年报道的RAINFALL研究,均不支持晚期胃癌一线治疗中联合VEGF抑制剂^[20-21]。但可喜的是,针对VEGF通路在二线和三线治疗中的尝试却相继获得阳性结果,如靶向血管内皮细胞生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2)的单克隆抗体雷莫卢单抗在晚期胃癌的二线治疗中脱颖而出,无论单药还是联合化疗,都显示出明显的生存获益^[22]。我国原创研发的TKI阿帕替尼也是以VEGFR2为主要靶点的抑制剂。国内注册研究结果提示,在三线治疗中对比最佳支持治疗,阿帕替尼可显著提高OS^[23]。然而,2019年ESMO年会公布的国际多中心三期ANGEL研究的结果却提示,在三线及以上晚期胃癌患者的治疗中,阿帕替尼组和安慰剂组的OS分别为5.8个月和5.1个月($P=0.485$),并未能带来生存获益;亚组分析结果提示,仅四线及以上患者可从阿帕替尼治疗中获益^[24]。针对其他通路的靶向治疗研究,如干细胞抑制剂、mTOR抑制剂和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂等,先后均遭遇失败,其中部分研究已针对药物作用靶点进行了人群筛选,但仍未能获得阳性结果。由此可见,胃癌的异质性更强,靶向治疗如想获得突破,需要更精确的人群筛选。

2. 免疫治疗初见曙光:近年来,免疫检测点抑制剂在晚期胃癌中进行了颇多尝试,其中靶向程序性死亡受体-1(programmed cell death protein 1, PD-1)或PD-L1单抗的关键性研究如下。(1)三线治疗:KEYNOTE-059研究队列1的结

果提示,对于多线治疗失败的患者,帕博利珠单抗在整个人群中的客观缓解率为11.6%,其中PD-L1阳性患者获益较阴性患者更为显著^[25]。另一项ATTRACTION-2研究的两年更新数据结果则提示,在三线及以上胃癌患者中,无论PD-L1状态如何,纳武利尤单抗对比安慰剂均可延长中位OS^[26]。该两项研究奠定了PD-1单抗在三线患者中的地位。(2)二线治疗:JAVELIN G300研究发现,在二线治疗中PD-L1单抗avelumab组的OS并不优于化疗组,且PFS明显劣于化疗组^[27]。无独有偶,KEYNOTE-061研究也发现,在联合阳性评分(combined positive score, CPS) ≥ 1 的患者中,帕博利珠单抗的OS和PFS均不优于化疗,虽然进一步分析发现,在CPS ≥ 10 的患者中免疫治疗可见OS获益,但这一研究结果并不支持PD-1单抗在晚期胃癌二线治疗中的常规应用,针对CPS ≥ 10 的患者,PD-1单抗或可作为治疗选择加以尝试^[28]。(3)一线治疗:前瞻性随机对照研究KEYNOTE-062比较了帕博利珠单抗联合化疗、帕博利珠单抗以及标准化疗在一线治疗中的疗效^[29]。研究的统计学设计比较复杂,结果提示,对于CPS ≥ 1 的患者,帕博利珠单抗的OS非劣效于化疗;对于CPS ≥ 10 的患者,帕博利珠单抗的OS优于化疗;而帕博利珠单抗联合化疗与单纯化疗相比,并未能能进一步延长生存。基于该研究的结果,对于晚期胃癌的初始治疗、特别是不适合化疗的患者,帕博利珠单抗可作为CPS ≥ 1 患者的替代治疗手段。而化疗联合免疫治疗的模式目前尚不能带来生存获益,因此不推荐用于临床研究以外的临床实践。

3. 靶向联合免疫治疗方兴未艾:鉴于胃癌免疫治疗获益甚微,免疫联合靶向治疗可能是取得突破的关键。2019年ASCO年会报告了一项由研究者发起的二期临床研究,探索了帕博利珠单抗+曲妥珠单抗+CAPOX一线治疗HER2阳性转移性食管胃结合部腺癌的疗效,37例入组患者的客观缓解率高达88.6%,6个月PFS达73%,远高于历史数据,结果十分令人鼓舞^[30]。基于这项二期研究的结果,一项全球随机双盲三期注册研究KEYNOTE-811(NCT03615326)正在进行中,旨在比较帕博利珠单抗+曲妥珠单抗+化疗对比曲妥珠单抗+化疗一线治疗HER-2阳性晚期胃癌的疗效。针对HER-2阴性患者,免疫治疗联合其他靶向药物的研究均在进行中,2019年,ASCO年会报告的REGONIVO研究,采用PD-1单抗与多靶点TKI瑞戈非尼联合,在多线治疗失败的胃癌患者中取得了可喜的疗效:入组的25例胃癌患者中,联合治疗的反应率达44%,中位PFS时间可达5.8个月;其中7例既往应用过PD-1/PD-L1单抗并产生耐药性的患者,对联合治疗仍有反应^[31]。REGONIVO研究的初步成功,奠定了PD-1单抗与抗血管生成药物联合应用的基础,其他联合治疗尝试(如联合阿帕替尼、雷莫卢单抗等)也在进行中,结果十分令人期待。

三、未来发展方向

纵观近年来国际及国内的胃癌临床研究,相比数年前进步不小,阳性结果接踵而至,不仅改写了各大指南,对临床实

践也产生了重要影响。这些研究取得阳性结果的原因之一,是不再沿袭既往整体人群入组的习惯,而是对入选患者进行了筛选,如新辅助研究更多纳入局部分期较晚的患者,晚期化疗的研究针对不同病理分型或体力状况采取不同的策略等。2019 年发表的 VIKTORY 研究,是胃癌精准治疗研究的最佳范例^[32]。这项来自韩国的大型队列研究,根据基因测序结果,将一线治疗失败的晚期胃癌患者分成若干个队列,根据每个队列的分子标签,采用特异性抑制剂进行个体化治疗。初步结果提示,这种基于分子特征给予特异性治疗的全新模式,疗效要优于临床医生的常规治疗决策。该研究是胃癌精准治疗领域的代表,为今后的研究提供了重要参考。而胃癌作为异质性极强的肿瘤,未来的研究若想取得更大的成功,特别是靶向和免疫治疗为代表的精准治疗若想有所突破,基因检测指导下的精确分子分型必定是前提,也是今后的发展方向。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016,66(2):115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Li N, Huang HY, Wu DW, et al. Changes in clinical trials of cancer drugs in mainland China over the decade 2009-18: a systematic review[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(11): e619-e626. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30491-7.
- [3] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006,355(1):11-20. DOI:10.1056/NEJMoa055531.
- [4] Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4 - AIO) : results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016,17(12):1697-1708. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9.
- [5] Yang Y, Yin X, Sheng L, et al. Perioperative chemotherapy more of a benefit for overall survival than adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: an updated Meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:12850. DOI:10.1038/srep12850.
- [6] Kang YK, Yook JH, Park YK, et al. A phase III open label randomized study of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin and S-1 (DOS) followed by surgery and adjuvant S-1, vs surgery and adjuvant S-1 for resectable advanced gastric cancer (PRODIGY study)[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 Suppl 5: S851-S934. DOI:10.1093/annonc/mdz394.
- [7] Ji J, Shen L, Li Z, et al. LBA42 Perioperative chemotherapy of oxaliplatin combined with S - 1 (SOX) versus postoperative chemotherapy of SOX or oxaliplatin with capecitabine (XELOX) in locally advanced gastric adenocarcinoma with D2 gastrectomy: A randomized phase III trial (RESOLVE trial) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 26 Suppl 4: S29-S30. DOI: 10.1093/annonc/mdv233.106.
- [8] Terashima M, Iwasaki Y, Mizusawa J, et al. Randomized phase III trial of gastrectomy with or without neoadjuvant S-1 plus cisplatin for type 4 or large type 3 gastric cancer, the short-term safety and surgical results: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0501)[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(5):1044-1052. DOI: 10.1007/s10120-019-00941-z.
- [9] Hofheinz R, Hegewisch-Becker S, Thuss-Patience PC, et al. HERFLOT: trastuzumab in combination with FLOT as perioperative treatment for patients with HER2- positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: a phase II trial of the AIO Gastric Cancer Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15): S4073. DOI:10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4073.
- [10] Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33):4387-4393. DOI:10.1200/JCO.2011.36.5908.
- [11] Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12):1389-1396. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70473-5.
- [12] Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(28):3130-3136. DOI:10.1200/JCO.2014.58.3930.
- [13] Kodaera Y, Yoshida K, Kochi M, et al. A randomized phase III study comparing S - 1 plus docetaxel with S - 1 alone as a postoperative adjuvant chemotherapy for curatively resected stage III gastric cancer (JACCRO GC-07 trial) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 Suppl 15: S4007. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4007.
- [14] Park SH, Zang DY, Han B, et al. ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and / or chemoradiotherapy after D2 - gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 Suppl 15: S4001. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4001.
- [15] Cats A, EPM J, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5): 616-628. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30132-3.
- [16] Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(9): 1547-1553. DOI:10.1200/JCO.2009.25.4706.
- [17] Ajani JA, Abramov M, Bondarenko I, et al. A phase III trial comparing oral S - 1 / cisplatin and intravenous 5 - fluorouracil / cisplatin in patients with untreated diffuse gastric cancer [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(9):2142-2148. DOI:10.1093/annonc/mdx275.

- [18] Xu R, Wang ZQ, Shen L, et al. S-1 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line treatment for advanced diffuse-type or mixed-type gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized, phase 3 trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37 Suppl 15: S4017. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4017.
- [19] Hall PS, Swinson D, Waters JS, et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2019, 37 Suppl 15: S4006. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4006.
- [20] Hacker UT, Escalona-Espinosa L, Consalvo N, et al. Evaluation of Angiopoietin-2 as a biomarker in gastric cancer: results from the randomised phase III AVAGAST trial[J]. Br J Cancer, 2016, 114(8):855-862. DOI: 10.1038/bjc.2016.30.
- [21] Fuchs CS, Shitara K, Di BM, 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.
- [22] Fuchs CS, Muro K, Tomasek J, et al. Prognostic factor analysis of overall survival in gastric cancer from two phase III studies of second-line ramucirumab (REGARD and RAINBOW) using pooled patient data[J]. J Gastric Cancer, 2017, 17(2):132-144. DOI:10.5230/jgc.2017.17.e16.
- [23] Li J, Qin S, Xu J, 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.
- [24] Kang Y, Kang WK, Di Bartolomeo M, et al. Randomized phase III ANGEL study of rivoceranib (apatinib)+best supportive care (BSC) vs placebo+BSC in patients with advanced/metastatic gastric cancer who failed ≥2 prior chemotherapy regimens [J]. Ann Oncol, 2019, 30 Suppl 5: S851-S934. DOI:10.1093/annonc/mdz394.
- [25] Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical keynote - 059 trial [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(5): e180013. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0013.
- [26] Chen LT, Satoh T, Ryu MH, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION - 2): 2-year update data [J]. Gastric Cancer, 2019, In press. DOI:10.1007/s10120-019-01034-7.
- [27] Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300[J]. Ann Oncol, 2018, 29(10):2052-2060. DOI:10.1093/annonc/mdy264.
- [28] Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2018, 392(10142):123-133. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31257-1.
- [29] Tabernero J, Cutsem EV, Bang YJ, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase 3 KEYNOTE-062 study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37 Suppl 18: S4007. DOI:10.1200/JCO.2019.37.18_suppl.LBA4007.
- [30] Janjigian YY, Maron SB, Chou JF, et al. First-line pembrolizumab (P), trastuzumab (T), capecitabine (C) and oxaliplatin (O) in HER2-positive metastatic esophagogastric adenocarcinoma [J]. J Clin Oncol, 2019, 37 Suppl 15: S4011. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4011.
- [31] Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric (GC) or colorectal cancer (CRC): an open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. J Clin Oncol, 2019, 37 Suppl 15: S2522. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.2522.
- [32] Lee J, Kim ST, Kim K, et al. Tumor genomic profiling guides patients with metastatic gastric cancer to targeted treatment: the viktory umbrella trial [J]. Cancer Discov, 2019, 9(10):1388-1405. DOI:10.1158/2159-8290.CD-19-0442.

(收稿日期:2019-12-24)

(本文编辑:朱雯洁)

本文引用格式

刘静,刘云鹏. 国际胃癌药物临床研究进展与展望[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(2):196-200. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.02.018.