

单药或联合方案二线治疗进展期胃癌研究进展

韩冬冬,顾康生

(安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科,安徽 合肥 230022)

摘要:进展期胃癌的药物治疗随着时代发展取得一定进展。多项临床试验表明伊立替康或紫杉醇单药作为二线化疗可以提高进展期胃癌患者生存质量并延长生存时间,同时两药联合化疗方案、化疗联合靶向药物临床研究也在开展。但直到现在,标准的二线治疗方案仍有待确立。该文将对近几年进展期胃癌二线治疗的单药和联合方案临床研究进行汇总,希望能为二线治疗方案的选择提供参考。

关键词:进展期胃癌;二线治疗;伊立替康;紫杉醇

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.003

Advances in the study of second-line treatment of advanced gastric cancer with single drug or combined regimen

HAN Dongdong, GU Kangsheng

(Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: The medication of advanced gastric cancer has made some progress with the development of the times. A number of clinical trials have shown that irinotecan or paclitaxel as a second-line chemotherapy can improve the quality of life of patients with advanced gastric cancer and prolong survival time, meanwhile, clinical research of combined chemotherapy of the two drugs and chemotherapy combined with targeted drugs is also carried out. But until now, the standard second-line treatment program remains to be established. In this paper, we will summarize the clinical research of monotherapy and combination regimen of advanced gastric cancer in recent years, hoping to provide a reference for the choice of second-line treatment regimen.

Key words: Advanced gastric cancer; Second-line therapy; Irinotecan; Paclitaxel

胃癌是我国最常见肿瘤之一,根据最新公布的世界肿瘤数据显示,在常见男性肿瘤中,胃癌居于第4位,死亡率高达第3位;在女性肿瘤中,胃癌发

病率及死亡率均位于第5位,且在亚洲国家相对高发^[1]。对于早期胃癌,根治性切除是唯一治愈手段;但由于胃癌早期无明显特异性症状和体征,且我国胃癌的早期筛查及高危人群的检测工作刚起步,因此,当患者确诊胃癌时大多已处中晚期,失去最佳手术时机。全身化疗已被证实与支持治疗相

通信作者:顾康生,男,教授,硕士生导师,研究方向为肿瘤个体化研究, E-mail:13805692145@163.com

- [25] BIZZARRI N, GHIRARDI V, ALESSANDRI F, et al. Bevacizumab for the treatment of cervical cancer [J]. Expert Opinion on Biological Therapy, 2016, 16(3): 407-419.
- [26] STURDZA A, HOFMANN S, KRANAWETTER M, et al. Increased genitourinary fistula rate after bevacizumab in recurrent cervical cancer patients initially treated with definitive radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy [J]. Strahlenther Onkol, 2017, 193(12): 1056-1065.
- [27] PEREG D, LISHNER M. Bevacizumab treatment for cancer patients with cardiovascular disease: a double edged sword? [J]. European Heart Journal, 2008, 29(19): 2325-2326.
- [28] MARIN-POZO JF, DUARTE-PEREZ JM, SANCHEZ-ROVIRA P. Safety, effectiveness, and costs of bevacizumab-based therapy in southern Spain: a real world experience [J]. Medicine, 2016, 95(19): e3623. DOI:10.1097/MD.0000000000003623.

- [29] SEET RC, RABINSTEIN AA. Clinical features and outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome following bevacizumab treatment [J]. QJM, 2012, 105(1): 69-75.
- [30] GYAWALI B, IDDAWELA M. Bevacizumab in advanced cervical cancer: issues and challenges for low- and middle-income countries [J]. Journal of Global Oncology, 2017, 3(2): 93-97.
- [31] PHIPPEN NT, LEATH CA, 3RD, HAVRILESKY LJ, et al. Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: is it cost-effective? [J]. Gynecologic Oncology, 2015, 136(1): 43-47.
- [32] BORCOMAN E, LE TOURNEAU C. Pembrolizumab in cervical cancer: latest evidence and clinical usefulness [J]. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 2017, 9(6): 431-439.

(收稿日期:2017-09-09,修回日期:2017-10-25)

比,对不能手术或转移的晚期胃癌,可提高患者生存期及生活质量^[2]。目前晚期胃癌治疗一线方案用药多选择 5-Fu、紫杉醇类、伊立替康和铂类化疗药物,对 Her-2 高表达患者可选择化疗联合曲妥单抗的治疗。但患者经过一定疗程的治疗后,对药物敏感性下降,从而导致肿瘤进展,需要更换方案进入二线治疗,国外研究表明进展期胃癌患者接受二线治疗可有生存获益^[3];但目前二线方案的选择,是单药化疗还是联合化疗或化疗联合靶向药物,临床研究尚不充分,因此本文将对近几年晚期胃癌二线治疗临床研究进行综述。

1 单药方案

1.1 紫杉醇单药 紫杉醇是新型抗微管药物,通过促进微管蛋白聚合抑制解聚,保持微管蛋白稳定,抑制细胞有丝分裂。多个Ⅲ期临床试验表明紫杉醇单药方案相比于最佳支持治疗,对提高患者生存质量,延长总生存时间有重要意义。Kadokura 等^[4]研究发现紫杉醇单药方案($80 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1、8、15; 4 周一疗程)疾病控制率可达 51%, mPFS 为 3.6 个月, mOS 为 6.3 个月。

1.2 白蛋白结合型(Nab)-紫杉醇 Nab-紫杉醇是一种全新的、不需要运用组成溶剂的紫杉醇制剂。纳米技术渠道使用白蛋白的特性经过 gp60 受体介导的路径协助药物直接分布于肿瘤细胞,与溶剂型紫杉醇比较,增加了抗肿瘤活性,降低了毒性。Sasaki 等^[5]研究表明,白蛋白结合型紫杉醇方案($260 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1; 3 周一疗程)疾病控制率可达 59.3%, mPFS 和 mOS 分别为 2.9 个月和 9.2 个月。主要副反应为白细胞、中性粒减少和周围神经病变。

1.3 伊立替康单药 伊立替康现已成为晚期胃癌二线治疗的主要药物,是半合成水溶性喜树碱衍生物。Thuss-Patience 等^[6]的Ⅲ期临床试验中,分别对 40 例铂类耐药的患者行伊立替康单药化疗和最佳支持治疗(纠正电解质紊乱、止痛、营养支持等),两组的反应率分别为 34% 及 21%, 中位 PFS 分别为 4.0 和 2.4 个月; 中位 OS 分别为 6.87 和 5.46 个月; 研究表明单药方案作为晚期胃癌二线治疗,可带来生存获益。另外,Oba 等^[7]对 179 例铂类和 5-FU 耐药患者进行回顾性分析,研究发现伊立替康方案($150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1、15; 4 周一疗程)和紫杉醇方案($80 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1、8、15; 4 周一疗程),两者疾病控制率和中位 PFS 差异无统计学意义,但伊立替康方案的总生存时间优于紫杉醇方案。

1.4 PEP02 单药 PEP02 也称为 mm-398(梅里马克河制药有限公司),是一个高度稳定的盐酸伊立

替康脂质体,这种脂质体可以使肿瘤优先暴露于伊立替康,延长血液中循环时间,半衰期更长,增加药时曲线下面积,降低清除率。Roy 等^[8]的研究表明 PEP202($150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1; 3 周一疗程)二线治疗晚期胃癌,中位 OS 7.3 个月,中位 PFS 2.7 个月,相比单药伊立替康($300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1; 3 周一疗程)及多西他赛($75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1; 3 周一疗程),中位 OS 分别为 7.8 个月和 7.7 个月; 中位 PFS 分别 2.6 和 2.7 个月,3 种方案差异无统计学意义;但相比于其他地区患者,PEP202 对于亚洲患者有更好的生存趋势,且 PEP202 剂量为 $150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 方案(OS 7.8 个月及 PFS 6.0 个月)明显优于剂量 $120 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 方案(OS 6.0 个月, PFS 2.5 个月);其最常见不良反应为腹泻。

2 联合方案

2.1 伊立替康联合方案

2.1.1 伊立替康联合顺铂 Higuchi 等^[9]对 117 例 S-1 耐药的进展期胃癌患者的Ⅲ期试验表明, BIRIP 组(伊立替康 $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ + 顺铂 $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1; 2 周 1 疗程)与伊立替康单药组(伊立替康 $150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1; 2 周 1 疗程)相比, PFS 分别为 3.8 和 2.8 个月, $P < 0.05$; DCR 分别为 75% 和 54%; 中位 OS 分别为 10.8 和 10.2 个月; 最终得出结论,伊立替康联合顺铂可相对延长 PFS,但总生存时间在这个实验中并未受益。3 级及以上副反应两方案无明显差异,但联合方案主要副反应为肌酐升高,未出现中性粒减少并可减少腹泻发生。

2.1.2 伊立替康联合丝裂霉素 Ogawa 和 Hosokawa^[10]研究表明对 23 例 S-1 联合顺铂耐药的胃癌患者,二线方案选择伊立替康联合丝裂霉素治疗,总反应率为 17.4%, 中位 OS 8.6 个月,中位 PFS 3.6 个月,最常见副作用为白细胞及中性粒减少及厌食,非血液学毒性可控。Uedal 等^[11]的非随机对照试验表明,伊立替康联合丝裂霉素方案(伊立替康 $150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ + 丝裂霉素 $5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$; 2 周一疗程)相比于伊立替康单药($150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$; 2 周一疗程),疗效差异无统计学意义,但血液毒性更大。

2.1.3 FOLFIRI 和 mEOX 方案 Ali 等^[12]对 105 例 mDCF 方案耐药晚期胃癌患者进行二期临床试验,分别比较 FOLFIRI 方案(伊立替康 $180 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉滴注 d1 + 亚叶酸 $400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉滴注 2 h, d1 + 5-fu $400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉注射 d1, 1 $200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉注射 22 h; 2 周 1 疗程)和 mEOX 方案(以柔比星 $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1 + 奥沙利铂 $85 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1 + 卡培他滨 $625 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 口服, 每天 2 次; 2 周 1 疗程)的安全性

及疗效。研究表明 mEOX 与 FOLIRI 方案 RR 分别为 34.6% 和 42.0%, mPFS 分别为 5.5 和 6.3 个月; mOS 分别为 6.9 和 7.0 个月。两种方案疗效差异无统计学意义, 但 FOLFIRI 方案血液毒性更常见, 如中性粒细胞减少、贫血等。

2.1.4 伊立替康 + 5-氟尿嘧啶/亚叶酸 LV 组合 (mFOLFIRI) Sym 等^[13] II 期临床试验对伊立替康单药方案 (150 mg · m⁻² 静脉注射 d1; 2 周 1 疗程) 与 mFOLFFIRI 方案 (CPT-11 150 mg · m⁻² + LV 20 mg · m⁻², 2 周 1 疗程) 进行对比, 59 例铂类、氟尿嘧啶耐药患者, ORR 分别为 17.2% 和 20.0%, PFS 分别为 2.0 个月和 3.0 个月, 均 $P > 0.05$, 研究发现, mFOLFFIRI 方案与伊立替康单药相比, 对晚期胃癌患者不能取得更大的生存获益, 且更易发生 3/4 级血液毒性反应。

2.1.5 伊立替康联合 S-1 Tanabe 等^[14] 对 304 例 S-1 耐药患者进行 II/III 期临床研究, 分别予以伊立替康 (150 mg · m⁻², d1; 2 周一疗程) 及伊立替康 + S-1 (伊立替康 150 mg · m⁻², d1 + S-1 40 mg · m⁻², d1 ~ 14; 3 周一疗程) 两种方案二线治疗, OS 分别为 8.8 和 9.5 个月; 研究表明伊立替康联合 S-1 并未为患者带来生存获益, 且 3 ~ 4 级副反应更加常见。

2.1.6 伊立替康联合卡培他滨 Sun 等^[15] 对 46 例铂和氟尿嘧啶类耐药晚期胃癌患者进行 II 期临床试验, 采取伊立替康 (100 mg · m⁻², d1, 8; 3 周一疗程) + 卡培他滨方案 (1 000 mg · m⁻², 每天 2 次, d1 ~ 14; 3 周 1 疗程) 方案, 研究发现总反应率为 27.1%, 中位 PFS 和 OS 分别为 4.1 和 7.6 个月。主要 3 级以上副反应为腹泻、手足综合征和中性粒细胞减少。

2.1.7 伊立替康联合紫杉醇 Kim 等^[16] 的 I/II 期临床试验表明紫杉醇与伊立替康联合的 RP2D (紫杉醇 135 mg · m⁻² + 伊立替康 165 mg · m⁻², d1; 3 周一疗程) 方案对于铂和氟尿嘧啶类耐药的晚期胃癌患者可取得较好效果, DCR 可达 66.6%, 中位 TTP 3.0 个月, 中位 OS 10.1 个月。且相比于“紫杉醇 50 mg · m⁻² + 伊立替康 50 mg · m⁻², d1, d8; 3 周 1 疗程”方案及“紫杉醇 100 mg · m⁻² + 伊立替康 225 mg · m⁻², d1; 3 周 1 疗程”方案, RP2D 方案安全性明显更好, 血液毒性较小^[17-18]。

2.1.8 伊立替康联合雷替曲塞 谢晓素和顾康生^[19] 的研究发现, 伊立替康联合雷替曲塞方案 (伊立替康 150 m · m⁻² + 雷替曲塞 3 mg · m⁻², d1, 3 周 1 疗程), 对进展期胃癌患者也可取得一定疗效, ORR 可达 54.4%, 中位 OS 为 5 个月, 主要副反应

为骨髓抑制及延迟性腹泻。

2.1.9 伊立替康联合尼妥珠单抗 Satoh 等^[20] II 期临床试验比较了伊立替康单药 (IRI) 及伊立替康联合尼妥珠单抗 (N-IRI) 方案对氟尿嘧啶耐药晚期胃癌患者疗效和安全性。IRI 组 (中位 PFS 85 d, OS 232 d) 与 N-IRI 组 (中位 PFS 73 d, OS 250 d) 两种方案疗效差异无统计学意义; 但对于 EGFR 高表达患者, N-IRI 组疗效 (中位 PFS 113 d, OS 358 d) 明显优于 IRI 组 (中位 PFS 59 d, OS 229 d)。两组常见不良反应为白细胞减少, 恶心、呕吐, N-IRI 组与 IRI 组发生率分别为 25.0% 和 4.8%。

2.2 紫杉醇联合方案

2.2.1 紫杉醇联合 S-1 Zheng 等^[21] 进行了关于紫杉醇 + S-1 方案 (紫杉醇 120 mg · m⁻², d1 + S-1 80 mg · m⁻², 每天 2 次, d1-7; 2 周 1 疗程) 的 II 期临床试验, 研究发现, 30 例铂类或氟尿嘧啶类耐药患者, 疾病控制率可达 67%, mPFS 3.6 月, mOS 7.2 月。主要副反应为骨髓抑制。

2.2.2 紫杉醇联合拉帕替尼 拉帕替尼 是小分子 4-苯胺基喹唑啉类受体酪氨酸激酶抑制剂, 抑制表皮生长因子受体 (ErbB1) 和人表皮因子受体 2 (ErbB2)。Satoh 等^[22] 对 HER2 阳性晚期胃癌患者进行 III 期临床试验, 比较拉帕替尼联合紫杉醇及紫杉醇单药的疗效和安全性, 研究发现, 两者 OS 和 PFS 无明显差异, 但联合方案疾病控制率要优于紫杉醇单药方案, 且对于 IHC3+ 患者, 疗效更佳。

2.2.3 紫杉醇联合雷莫卢单抗 雷莫卢单抗 是一种人类 IgG1 单克隆抗体, 它阻滞血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR-2), 进而抑制血管生成。Fuchs 等^[23] 的研究证实了雷莫卢单抗二线治疗进展期胃癌的有效性。355 例一线治疗进展的胃癌, 随机分入最佳支持组及雷莫卢单抗组 (8 mg · kg⁻¹, 每 2 周 1 次)。结果提示 mPFS 分别为 1.3 个月和 2.1 个月, mOS 分别为 3.8 和 5.2 个月, 疾病控制率分别为 23% 与 49%。安全性方面雷莫卢单抗治疗组出现 3 例动脉血栓, 对照组无一例发生。而 Wilke 等^[24] 的研究则是对比了紫杉醇联合雷莫卢单抗或者紫杉醇联合安慰剂的疗效。研究提示紫杉醇联合雷莫卢单抗组 mOS 和 mPFS 均优于安慰剂组, 但 3 ~ 4 级中性粒细胞减少更常见。上述研究未证明紫杉醇联合雷莫卢单抗方案是否优于雷莫卢单抗单药方案。

综上所述, 有充足的临床试验表明, 对于身体状况良好的进展期胃癌患者, 需要进入二线治疗, 且二线治疗在改善总生存方面获益。对于铂类和

氟尿嘧啶类耐药患者,伊立替康或紫杉醇单药方案均能取得较好疗效,两药相比,伊立替康单药在总生存时间方面可更具优势。对单药方案来说,大部分联合方案并未给患者带来更大的生存获益,且联合方案副反应发生率更高。不过,对比伊立替康单药,伊立替康联合顺铂方案可延长疾病无进展生存时间,但并不延长总生存时间。铂和氟尿嘧啶耐药患者,伊立替康联合紫杉醇也能取得较好疗效;对于EGFR高表达患者,尼妥珠单抗联合伊立替康疗效要明显优于伊立替康单药。因此,二线治疗采取何种方案,需要根据患者的体能状态,药物的毒性差异、经济状况、某些基因表达状况综合,个体化选择。

参考文献

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] WAGUER AD, GROTHE W, HAERTING J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2903-2909.
- [3] BADIANI B, MARATEA D, MESSON A. Second-line treatments for advanced gastric cancer: interpreting outcomes by network meta-analysis[J]. *World J Clin Oncol*, 2015, 6(4): 2218-4333.
- [4] KADOKURA M, IWASA S, HONMA Y, et al. Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy in Japanese patients with advanced gastric cancer[J]. *Anticancer Research*, 2013, 33(10): 4547-4552.
- [5] SASAKI Y, NISHINA T, YASUI H, et al. Phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel as second-line chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(7): 812-817.
- [6] THUSS-PATIENCE PC, KRETZSCHMAR A, DEIST T. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internische Onkologie (AIO)[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(15): 2306-2314.
- [7] OBA M, CHIN K, KAWAZOE Y, et al. Availability of irinotecan in a second-line setting confers survival benefit to patients with advanced gastric cancer refractory to fluoropyrimidine-based regimens[J]. *Oncology Letters*, 2011, 2(2): 247-251.
- [8] ROY AC, PARK SR, CUNNINGHAM D, et al. A randomized phase II study of PEPO2 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy[J]. *Annals of Oncology*, 2013, 24(6): 1567-1573.
- [9] HIGUCHI K, TANABE S, SHIMADA K, et al. Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: a randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial)[J]. *European Journal of Cancer*, 2014, 50(8): 1437-1445.
- [10] OGAWA K, HOSOKAWA A. Irinotecan plus mitomycin C as second-line chemotherapy for advanced gastric cancer resistant to fluoropyrimidine and cisplatin: a retrospective study[J]. *Gastroenterology Research and Practice Volume*, 2012, 2012: 640401.
- [11] UEDAL K, HOSOKAWA A, OOGAWA K. Non-randomized comparison between irinotecan plus mitomycin C and irinotecan alone in patients with advanced gastric cancer refractory to fluoropyrimidine and platinum[J]. *Anticancer Research*, 2013, 33(11): 5107-5112.
- [12] ALI M, SENDUR N, OZEDEMIR N, et al. Comparison the efficacy of second-line modified EOX (epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine) and irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) regimens in metastatic gastric cancer patients that progressed on First-line modified docetaxel and cisplatin plus Fluorouracil (DCF) regimen[J]. *MED Oncol*, 2014, 31(9): 153.
- [13] SYM S, HONG J. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(2): 481-488.
- [14] TANABE K, FUJII M, NISHIKAWA K, et al. Phase II/III study of second-line chemotherapy comparing irinotecan-alone with S-1 plus irinotecan in advanced gastric cancer refractory to First-line treatment with S-1 (JACCRO GC-05)[J]. *Annals of Oncology*, 2015, 26(9): 1916-1922.
- [15] SUN Q, HANG M, XU W, et al. Irinotecan plus capecitabine as a second-line treatment after failure of 5-fluorouracil and platinum in patients with advanced gastric cancer[J]. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2009, 39(12): 791-796.
- [16] KIM JW. A phase I/II trial of second line chemotherapy with paclitaxel and irinotecan in fluoropyrimidine and platinum pretreated patients with advanced gastric cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(6): 1175-1182.
- [17] ARMAND JP, CUNNINGHAM D, VAN CUTSEM E, et al. phase I/II study of weekly paclitaxel plus CPT-11 for patients with advanced gastric cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 1999, 10(Suppl 1): S5-12.
- [18] HECHT JR. BLANKE CD, BENSON AB. Irinotecan and paclitaxel in metastatic adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia[J]. *Oncology*, 2003, 17(9): 13-15.
- [19] 谢晓素, 顾康生. 伊立替康联合雷替曲塞方案二线治疗晚期胃癌的临床研究[J]. *安徽医药*, 2014, 18(8): 1009-6469.
- [20] SATOH T, LEE KH, RHA SY, et al. Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(4): 824-832.
- [21] ZHENG YL, FANG WJ, MAO CY, et al. Biweekly S-1 plus paclitaxel (SPA) as second-line chemotherapy after failure from fluoropyrimidine[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 74(14): 503-509.
- [22] SATOH T, XU RH, CHUNG HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of her2-amplified advanced gastric cancer in asian populations: TyTan-a randomized, phase III study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32(19): 2039-2049.
- [23] FUCHS CS, TOMASEK J, YONG CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multi-centre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(11): 31-39.
- [24] 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.

(收稿日期:2017-04-18,修回日期:2017-05-10)