

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.07.036

网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200206.1753.008.html\(2020-02-07\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200206.1753.008.html(2020-02-07))

用于老年性胃癌靶向药物治疗进展*

陈振瑾¹综述,张文海²审校

(1.天津市河西医院药剂科 300202;2.天津市天津医院药剂科 300211)

[摘要] 随着我国老龄化的到来,老年性胃癌的发病率不断升高,由于其普遍存在糖尿病、高血压及肾功能不全等基础疾病,往往不能耐受手术和放化疗,因此不良反应更小的靶向治疗逐渐成为临床首选。随着分子生物学的发展,人们对胃癌的发生、发展及侵袭机制有了更明确的认识,并在此基础上研制出诸多靶向药物,其中抗表皮生长因子受体(EGFR)靶向药物、抗 HER2 靶向药物、表皮生长因子络氨酸激酶抑制剂、抗血管生成的靶向药等,均取得了不错的疗效,本文将对此进行综述。

[关键词] 胃肿瘤;靶向治疗;综述

[中图分类号] R735.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)07-1184-05

Clinical use of targeted drugs for elderly patients with gastric cancer*

CHEN Zhenjin¹, ZHANG Wenhai²

(1. Department of Pharmacy, Hexi Hospital, Tianjin 300202, China;

2. Department of Pharmacy, Tianjin Hospital, Tianjin, 300211, China)

[Abstract] With the population aging in China, the incidence of senile gastric cancer is increasing. However, due to the prevalence of diabetes, hypertension, liver and kidney dysfunction and other basic diseases in the elderly, they are often unable to tolerate surgery or chemoradiotherapy, so targeted therapy with fewer adverse reactions gradually become the preferred clinical treatment. With the development of molecular biology, people have a better understanding of the occurrence, development and invasion mechanism of gastric cancer. And many targeted drugs have been developed on this basis which have achieved a good therapeutic effect, including anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) targeted drugs, anti-HER2 targeted drugs, epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitors, anti-angiogenesis targeted drugs. This article will summarize the above.

[Key words] stomach neoplasms; targeted drug; review

随着人们生活水平的提高,我国老龄化的到来,胃癌的发病率呈逐年上升趋势,根据《2018 年中国肿瘤登记年报》中的数据,老年性消化道肿瘤的发病率约占全部恶性肿瘤的一半左右,胃癌患者高居首位^[1]。同时胃癌在发病早期,临床症状较为隐匿,往往错过了最佳治疗时机,发现时已是晚期,给家庭和社会造成巨大的心理和经济压力。在过去 20 几年中,手术切除和放化疗仍是该病的主要治疗手段,但由于老年人体质较差,同时合并多种基础疾病,术后并发症较多,转移复发率高,因此总体效果不佳,积极寻找一种新的治疗模式成为临床的研究热点。随着对癌症生长、侵袭以及转移的生物学机制研究,人们发现靶向治疗或能成为治疗该病的新方法,本研究以“靶向治疗”“老年性胃癌”“机制”对国内外相关文献

进行搜索,同时排除证据级别较低的相关文献。

1 抗表皮生长因子受体(EGFR)家族的靶向药

人类 EGFR 是一种跨膜蛋白受体,可以与表皮生长因子结合,从而启动细胞的分离增殖,这可能是胃癌细胞增殖、侵袭和转移的主要方式。在胃癌组织中,EGFR 呈高表达状态,且与肿瘤的侵袭和转移具有相关性,给予抗 EGFR 治疗后,胃癌的转移及增殖会受到明显抑制。目前这类药物共有两种:一类是抑制肿瘤细胞外配体和受体结合的单克隆抗体抑制剂,其中主要有抗 EGFR 靶向药物和 HER2 靶向药物;另一类是针对肿瘤细胞内的表皮生长因子络氨酸激酶抑制剂。

1.1 抗 EGFR 靶向药物

西妥昔单抗(cetuximab)是目前临床上应用最

广的胃癌靶向药物之一,其主要与癌细胞表面的 EGFR 结合,从而竞争性的阻断人表皮生长因子与 EGFR 的结合,加速癌细胞的凋亡,抑制癌细胞的增殖。目前研究发现,胃癌的发生和 Ras/MAPK/Raf 级联反应密切相关,首先 Ras 蛋白与 Raf-1N 端的配体进行结合,继而将 Raf 转移到细胞膜^[2]。MAPK 在 EGFR 相关信号传导的过程中扮演着重要角色,它可以将所有信号聚集在一起,然后诱导细胞周期蛋白的表达。在正常情况下,Ras/MAPK/Raf 表达准确且有序,则肿瘤细胞增殖无异常,若此途径表达异常,肿瘤细胞则会异常表达,直接导致了肿瘤细胞的增殖和转移。此类药物证实通过阻断 Ras/MAPK/Raf 级联途径从而发挥了抑制肿瘤增殖和转移的作用。YU 等^[2]在对晚期老年胃癌的回顾性研究中发现,该药对单纯性胃癌的治疗效果不甚明确,但对 K-Ras 基因阳性的患者而言,此药具有较好的敏感性和临床疗效。一个多中心的研究对西妥昔单抗治疗胃癌进行 II 期临床试验,结果发现在临床疗效和安全性方面,联合化疗比单用化疗的效果更好,不过并不能晚期避免一些 3~4 级不良反应^[3]。然而在另一项多中心大样本的研究发现,卡培他滨-顺铂联合西妥昔单抗治疗胃癌并没有延长患者的中位无进展生存期,同时试验组发生腹泻、低钾血症、皮疹及中性粒细胞减少的风险明显大于对照组^[3]。因此西妥昔单抗在胃癌的治疗中前景依然不明,K-Ras 基因在西妥昔单抗治疗胃癌中的作用尚需进一步研究证实^[3]。

1.2 抗 HER2 靶向药物

在胃癌的发生和转移中,HER2/neu 信号通路发挥着重要作用,HER2 通过与相应受体结合后,一方面通过促进基质金属蛋白酶(MMPs)分泌,导致肿瘤细胞发生转移;另一方面可以激活血管内皮生长因子(VEGF)的启动子,增加相应的 mRNA 和相关蛋白的表达,促进肿瘤细胞的血管生成;此外通过 HER2/neu 通路的激活,还可以直接使肿瘤细胞对肿瘤坏死因子产生抵抗,导致宿主对肿瘤细胞的免疫力被减低。而曲妥珠单抗(trastuzumab)可以附着在 HER2 上,从而竞争性阻断了人表皮生长因子与 HER2 结合形成同源二聚体,达到阻断 HER2/neu 信号通路的目的。2009 年 ASCO 的一项多中心、大样本的 III 期临床试验中发现,曲妥珠单抗联合化疗对 HER2 阳性的晚期胃癌患者的中位总生存期明显高于对照组,曲妥珠单抗的临床有效率高达 47%,也明显高于单纯化疗组;同时联合用药并没有增加不良反应的发生率,提示曲妥珠单抗在治疗 HER2 阳性的晚期胃癌患者中具有较为明显的临床疗效,这也是首次报道了曲妥珠单抗联合化疗使晚期胃癌患者中位生存期超过 1 年,在靶向治疗晚期胃癌方面具有里程碑的意义^[4]。因此在 2011 年的 NCCN 指南中,明确推荐对于进展期

和晚期胃癌患者进行 HER2 基因检测,并以此为来判断患者是否启动曲妥珠单抗的靶向治疗。2012 年中国的指南中也明确指出,HER2 基因阳性是晚期胃癌患者使用曲妥珠单抗的适应证之一。尽管众多的研究共同证实了曲妥珠单抗联合化疗治疗 HER2 阳性的晚期胃癌临床有效性,但也有患者在临床上未获益,提示在 HER2 阳性患者中,仍然存在某些有效指标需要研究和发现^[5]。

1.3 表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂

1.3.1 吉非替尼

吉非替尼是一种抗受体分子,可以特异性结合酪氨酸激酶(EGFR-TK)催化区域镁-三磷酸腺苷(Mg-ATP),继而阻断 EGFR 通路,提前 G₁ 期肿瘤细胞的分裂,从而达到阻止肿瘤细胞的生长、转移及血管的生成。同时吉非替尼起效较快,一般 10 d 以内既可缓解临床症状,用药 1 个月后效果更明显。2003 年该药被 FDA 批准治疗非小细胞肺癌,并取得了明显的临床疗效。吉非替尼 2005 年正式在中国上市,并开始尝试着应用到晚期胃癌的治疗。该药在胃癌的治疗中仍然处于 II 期临床试验中。RODRIGUEZ 等^[6]研究发现,吉非替尼不但可以增加胃癌放疗的敏感性,同时可以明显改善患者腹泻症状。在研究中亦发现,不是所有的晚期胃癌患者对此药敏感,只有 EGFR 基因突变的患者疗效更加明显,因此有人提出检测 EGFR 基因突变情况,可以作为是否应用吉非替尼进行靶向治疗的指标之一。

1.3.2 拉帕替尼

拉帕替尼与吉非替尼同属于表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,对 EGFR 和 HER2 受体均有竞争性抑制作用,属于双靶点的受体酪氨酸激酶抑制剂。吉非替尼将上述两个因子同时阻断,继而通过蛋白激酶和丝裂原活化蛋白酶旁途径诱导癌变细胞停滞于 G₁ 期,达到抑制肿瘤进一步生长的目的。在一项单中心小样本的 II 期临床试验中发现,拉帕替尼可以单独用于晚期或者已经发生转移的胃癌患者中,不但临床疗效明显,同时患者耐受性良好。SATO 等^[7]的多中心大样本的研究发现,中国亚组中拉帕替尼联合紫杉醇组的患者中位总生存期及无进展生存期明显高于单用紫杉醇组患者,提示拉帕替尼联合紫杉醇对中国胃癌患者更有益。

2 抗血管生成的靶向药物

2.1 抗 VEGF 单克隆抗体

贝伐珠单抗(Bevacizumab)作为一种人源化的单克隆抗体,可直接作用于 VEGF,能够抑制肿瘤细胞产生新的血管,从而达到抑制肿瘤组织增殖和迁移,对诸多癌症具有一定的治疗作用。由 OHTSU 等^[8]在 2011 年主导的一项多中心随机安慰剂对照临床试验中发现,贝伐珠单抗联合氟尿嘧啶、顺铂可以明显

提高中晚期胃癌患者中位总生存期,与安慰剂对比,其中位无进展生存期及总缓解率也明显提高。SHEN 等^[9]的一项单中心研究发现,贝伐珠单抗联合卡培他滨、顺铂可以有效提高中晚期胃癌患者中位总生存期和无进展生存期。

2.2 抗 VEGFR 单克隆抗体

雷莫芦单抗是唯一的一种完全人源性的 VEGFR 单克隆抗体,是一种由两条重链和两条轻链组成的多肽分子,可以特异性结合 VEGFR-2 胞外结构域,导致 VEGFR-2 的构象和空间位阻发生变化,阻断 VEGFR-2 与相应受体的结合,继而达到抑制肿瘤血管的生成,加速肿瘤细胞凋亡的作用。在一项多中心随机双盲的 III 期临床试验中发现,雷莫芦单抗可以明显延长患者寿命,延缓肿瘤增殖,提示其可以作为中晚期胃癌患者的一线用药^[10]。另外一项 III 期临床试验中,发现雷莫芦单抗联合紫杉醇可以有效延长晚期胃癌患者总生存期,相较于对照组(单用紫杉醇)而言,其中位无进展生存期也明显延长,但试验组中药物不良反应较对照组明显升高,其中不良反应主要为腹泻、贫血、白细胞减少和高血压等^[11]。基于以上 2 种研究,美国 FDA 在 2014 年将其作为进展期胃癌的首选药物^[12]。

2.3 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂

VEGF 在肿瘤的发生和发展过程中扮演了重要角色,在胃癌细胞中 VEGF 可以通过 PLC 激活 ERK,从而促进转录因子、Elk-1、c-Fos 及 c-Jun 的活化,继而导致肿瘤细胞的加速增殖和分化。阿帕替尼可以多靶点的抑制 VEGFR-2 胞内 ATP 结合位点的磷酸化,从而阻断其下游信号的传导,达到抑制肿瘤新生血管的形成。LI 等^[13]在一项多中心随机双盲的 II 期临床试验中发现,口服阿帕替尼对经历两种化疗方案失败的患者仍然有效,可以有效地提高患者中位总生存期和中位无进展生存期;同时阿帕替尼的临床不良反应主要表现为高血压、手足综合征及血液毒性,上述不良反应多数患者均可耐受,若能及时处理,多数患者可以缓解和消失。2014 年我国自主研发的甲磺酸阿帕替尼被国家食品药品监管总局批准上市。为了进一步证实临床的有效性和安全性,LI 等^[14]进行了 III 期临床试验,结果发现阿帕替尼可以明显提高患者中位总生存期和中位无进展生存期,且不良反应低。提示阿帕替尼作为中晚期胃癌的二线、三线治疗具有一定的临床疗效和明显的生存获益,安全性和耐受性良好。阿帕替尼成为全球第一个在晚期胃癌治疗中有效的药物,也是晚期胃癌标准化治疗失败后,临床疗效较好的药物;同时由于其是一种口服制剂,极大的保证患者的依从性,值得在临床上进一步推广^[15-16]。

3 其他靶向药物

3.1 c-Met 抑制剂

目前认为上皮细胞间质化可能是肿瘤发生和转移的关键环节,在上皮细胞间质化的过程中,上皮细胞上的 E-钙黏蛋白缺失,而 N-钙黏蛋白及波形蛋白得到过表达,继而出现细胞极性丧失、细胞间链接疏松并伴随细胞运动及迁移能力增强,最终导致肿瘤细胞离开原位而发生远处转移^[17-19]。c-Met 是一种由原癌基因自行编码的肝细胞生长因子受体,具有酪氨酸激酶活性,能抑制 N-钙黏蛋白及波形蛋白表达,因此在肿瘤增殖及侵袭方面具有较强的调控作用;在实体肿瘤中可以发现其为过表达状态,因此极大地增强了肿瘤细胞的侵袭能力。但是对于 c-Met 的靶向药物仅仅处于临床试验阶段,临床的有效性和安全性有待于证实,其中最受关注的是 Onartuzumab、Rilotumumab 的 II 期临床研究,尽管 2 种药物可能存在一定的临床疗效,但由于潜在的安全性问题,II 期临床试验均提前终止,因此对于此类药物的研究尚需进一步探索^[20-21]。

3.2 mTOR 靶向抑制剂

在胃癌细胞的生长过程中,PI3K/Akt/mTOR 和 MAPK/Erk 信号通路起到了非常重要的作用,其异常激活不但促进肿瘤的发生,而且也可以促进肿瘤细胞的侵袭、转移甚至耐药。但这 2 条通路的作用和相互关系非常复杂,无论是生理还是病理条件下,两条信号通路既能相互激活,也可以相互抑制。mTOR 靶向抑制剂可以通过抑制 mRNA 的翻译,达到调节核糖体、脂质细胞及自噬细胞的生成,通过 S6K-PI3K-Ras 的反馈调节,激活 MAPK 通路,从而达到抑制肿瘤细胞的生长和转移的作用^[22-24]。目前研究发现,mTOR 在胃癌组织中呈高表达状态,同时其表达水平与肿瘤的预后呈正相关,因此推测如果能抑制 mTOR 的表达,或许对胃癌的治疗有一定帮助^[25]。雷帕霉素是一种免疫抑制剂,可以阻断细胞由 G₁ 到 S 期的进程,可能存在潜在的抗肿瘤作用,但是此药物稳定性差,容易被消化酶分解,限制了临床应用。依维莫司是雷帕霉素的半合成衍生物,具有较好的水溶性,同时稳定性更好。在一项 II 期临床试验中发现,其可以有效地缩小肿瘤大小,但存在较多的 3 级和 4 级不良事件;更为关键是其疾病控制率、中位随访时间等指标相对应对照组,并不存在较大的优势,因此依维莫司作为晚期胃癌患者的一线用药还有较长的距离^[26]。

3.3 PARP 抑制剂

PARP 参与了 DNA 修复,在各种靶蛋白修饰和细胞生长方面扮演了重要角色。体外的培养实验中发现,PARP 在胃癌组织中呈高表达状态,加入 PARP 抑制剂后,可以有效地抑制癌细胞的增殖。鉴于此,Olaparib 作为唯一一种 PARP 的抑制剂,在联合紫杉醇治疗晚期胃癌的 II 期临床试验中发现,联合

组的中位生存时间明显高于单用紫杉醇组,且患者具有较好的耐受性^[27];目前Ⅲ期临床已经开展,期待有更好的临床疗效。

3.4 胰岛素样生长因子受体抑制剂(IGFR-1R)

IGFR-1R 属于酪氨酸激酶受体,具有促进细胞从 G1 向 S 期变化的作用,因此在细胞分裂和增殖中具有较强的调控作用。Figitumumab 是一种全人源化 IgG2 单克隆抗体。在一项小范围的研究中发现,此药联合多西他赛对胃癌具有一定的治疗作用,但存在血管升高和脱水的风险;因此 Figitumumab 应用于临床尚需更多的数据支持,但是该药对胃癌的治疗提供了新的思路和方向^[28-29]。

本文对多种靶向药物进行了系统回顾,发现多数靶向药物的作用机制不甚明了,这一点在 PARP 抑制剂及 IGFR-1R 上表现得尤为突出;同时几乎所有药物的作用位点为一种或几种,但肿瘤的发生却是多种基因、多个靶点共同作用的结果,因此寻找一种多靶点的临床药物可能是下一步的研究重点。此外由于人体的复杂性,以及胃癌发生机制的模糊性,靶向治疗胃癌尚需更多的数据支持,同时寻找一种特异性、有效性的靶点是胃癌治疗成功与否的关键所在^[30]。将来,精准的靶向治疗将成为老年性胃癌治疗的重要组成部分。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLIVICAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] YU P, FAN Y, QU X, et al. Cbl-b regulates the sensitivity of cetuximab through ubiquitin-proteasome system in human gastric cancer cells[J]. J Buon, 2016, 21(1): 867-873.

[3] SAITO H, FUSHIDA S, HARADA S, et al. Importance of human peritoneal mesothelial cells in the progression, fibrosis, and control of gastric cancer: inhibition of growth and fibrosis by tranilast[J]. Gastric Cancer, 2017, 21(6): 1-13.

[4] GARNOCK-JONES K P, KEATING G M, SCOTT L J. Trastuzumab: A review of its use as adjuvant treatment in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive early breast cancer[J]. Drugs, 2011, 70: 215-239.

[5] TABERNEO J, HOFF P M, SHEN L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or

gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2017, 19(10): 1372-1384.

[6] RODRIGUEZ C P, ADELSTEIN D J, RICE T W, et al. A phase II study of perioperative concurrent chemotherapy, gefitinib, and hyperfractionated radiation followed by maintenance gefitinib in locoregionally advanced esophagus and gastroesophageal junction cancer[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(2): 229-235.

[7] SATOH T, XU R H, CHUNG H C, 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]. J Clin Oncol, 2014, 32(19): 2039-2049.

[8] 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.

[9] SHEN L, LI J, XU J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study)[J]. Gastric Cancer, 2014, 18(1): 168-176.

[10] FUCHS C S, 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.

[11] FUCHS C S, SHITARA K, 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.

[12] 于珊, 刘天舒. 胃癌靶向治疗新进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(1): 1-8.

[13] LI J, QIN S, XU J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-con-

- trolled, parallel-arm, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26):3219-3225.
- [14] 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, 34:1448.
- [15] KANG Y K, BOKU M, SATOH T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (NON-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10111):2461-2471.
- [16] TEBBUTT N C, PRICE T J, FERRARO D A, et al. Panitumumab added to docetaxel, cisplatin and fluoropyrimidine in oesophagogastric cancer: ATTX3 phase II trial[J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(5):505-509.
- [17] MATSUMOTO K, UMITSU M, SILVA D M D, et al. Hepatocyte growth factor/MET in cancer progression and biomarker discovery[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(3):296-307.
- [18] KAM MOK T S, GEATER S L, SU W C, et al. A randomized phase 2 study comparing the combination of ficlatuzumab and gefitinib with gefitinib alone in Asian patients with advanced stage pulmonary adenocarcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10):1736-1744.
- [19] FAJARDO PUERTA A B, PRADO M M, FRAMPTON A E, et al. Gene of the month: HGF[J]. *J Clin Pathol*, 2016, 69(7):575-579.
- [20] CUI J J. Targeting receptor tyrosine kinase met in cancer; small molecule inhibitors and clinical progress[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(11):4427-4453.
- [21] AVAN A, MAFTOUH M, FUNEL N, et al. Met as a potential target for the treatment of upper gastrointestinal cancers; characterization of novel c-met inhibitors from bench to bedside[J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(8):975-989.
- [22] INDO H P, MATSUI H, CHEN J, et al. Manganese superoxide dismutase promotes interaction of actin, S100A4 and talin, and enhances rat gastric tumor cell invasion[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2015, 57(1):13-20.
- [23] AREDIA F, SCOVASSI A I. A new function for miRNAs as regulators of autophagy[J]. *Future Med Chem*, 2017, 9(1):25-36.
- [24] LI Y, WANG S, TANG L, et al. GW27-e0682 sulforaphane alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by upregulation of autophagy via AMPK/mTOR pathway[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(16):C27.
- [25] YASUI H, GO N, YANG H, et al. A Phase 1 study evaluating AMG 337 in Asian patients with advanced solid tumors[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017, 47(8):772-776.
- [26] SINGH P, TOOM S, HUANG Y. Anti-claudin 18.2 antibody as new targeted therapy for advanced gastric cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):105.
- [27] BANG Y J, IM S A, LEE K W, et al. Randomized, double-blind phase II trial with prospective classification by ATM protein level to evaluate the efficacy and tolerability of olaparib plus paclitaxel in patients with recurrent or metastatic gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33:3858-3865.
- [28] TANG Z, SHENG H, ZHENG X, et al. Upregulation of circulating cytokeratin 20, urokinase plasminogen activator and C-reactive protein is associated with poor prognosis in gastric cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(6):1213-1220.
- [29] LI H, ADACHI Y, YAMAMOTO H, et al. Insulin-like growth factor-I receptor blockade reduces tumor angiogenesis and enhances the effects of bevacizumab for a human gastric cancer cell line, MKN45[J]. *Cancer*, 2011, 117(14):3135-3147.
- [30] HIDAKA A, HAMAJI Y, SASAKI T, et al. Exogenous cytosine deaminase gene expression in *Bifidobacterium breve* I-53-8w for tumor-targeting enzyme/prodrug therapy[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2007, 71(12):2921-2926.