

食管癌靶向治疗的研究进展

赖霄晶, 郑 晓, 毛伟敏

(浙江省肿瘤医院, 浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室,
浙江 杭州 310022)

摘要:近年来由于手术、化疗和放疗技术的发展,食管癌的临床治疗有了很大的进展,但5年总生存率仍然较低。分子靶向治疗通过作用于肿瘤细胞特定靶点,在多种肿瘤中显示出了良好的疗效。在食管癌的治疗中也相继有一些药物进行了临床探索和应用。但在EGFR、HER2+、VEGF、c-MET、PI3K/Akt/mTOR等通路的靶向药物中多数Ⅱ、Ⅲ期临床研究结果令人失望。酪氨酸蛋白激酶抑制剂和血管内皮生长因子单克隆抗体在部分食管癌人群中显示出一定的生存受益。当然,还有一些新靶向药物(PD-1单克隆抗体、c-MET通路的单克隆抗体)研究结果值得期待。但目前大多数食管癌相关靶向研究均来自于西方人群的食管腺癌或食管胃结合部癌,国内数据相对缺乏,我们期待国内进行的尼妥珠单抗的临床研究能带来振奋人心的结果。

关键词:食管肿瘤;靶向治疗

中图分类号:R735.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2015)02-0142-09
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.02.B014

Progress of Targeted Therapy in Esophageal Cancer

LAI Xiao-jing, ZHENG Xiao, MAO Wei-min

(Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Key Laboratory of Diagnosis & Treatment Technology on Thoracic Oncology (Lung and Esophagus), Hangzhou 310022, China)

Abstract: Despite recent advances in surgical techniques, chemotherapy and radiotherapy, the 5-year survival rate of esophageal cancer is still poor. Targeted therapy is a growing part of many cancer treatment regimens. A number of biologic agents targeting EGFR, HER2, VEGF, c-MET, PI3K/Akt/mTOR are being currently evaluated in Phase II and III clinical trials. Most of these trials were disappointing. Tyrosine kinase inhibitors and anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies have shown clinical benefit for a subset of patients. Of course there are some trials about the new targeted therapy compounds (anti-human PD-1 monoclonal antibody and anti-c-Met monoclonal antibody) are ongoing. Most of the results of these trials were from esophageal adenocarcinoma or gastroesophageal junction cancer. There are fewer data of Chinese patients with esophageal cancer, and we look forward the result about the trial of nimotuzumab in Chinese patients with esophageal cancer.

Subject words: esophageal neoplasms; targeted therapy

在世界范围内,食管癌是第8大常见肿瘤。2012年新发病例数为456 000例(占有所有新发肿瘤的3.2%),因食管癌死亡人数为400 000例(占有所有肿瘤死亡的4.9%),居第6位^[1]。我国为食管癌高发区,根据《2012中国肿瘤登记年报》的报道,我国食管癌发病率为22.14/10万,居各类恶性肿瘤第5位;死亡率为16.77/10万,居第4位^[2]。近年来,由于

手术、化疗和放疗技术的发展,食管癌的临床治疗有了很大的进展,但5年总生存率仍然低于20%^[3]。由于食管癌早期的症状比较隐匿,患者在就诊时多为中晚期。我国食管癌病理学类型以鳞癌为主。食管鳞癌和腺癌是在病理学水平对食管癌进行分类,随着近几年分子肿瘤学的发展,分子靶向治疗在食管癌中的应用也日趋显示出重要的地位。

根据药物作用与肿瘤细胞通路的不同,可以大致将食管癌靶向药物分为EGFR抑制剂、HER2抑制剂、VEGF抑制剂、c-MET抑制剂、COX-2抑制剂、

基金项目:浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室(2011E10014)
通讯作者:郑晓,主任医师,学士;浙江省肿瘤医院放疗科,浙江省杭州市拱墅区半山桥广济路38号(310022);E-mail:zhengxiao@zjcc.org.cn
收稿日期:2014-12-05

PI3K/Akt/mTOR 抑制剂及其他通路药物。现将上述通路药物的研究进展综述如下。

1 表皮生长因子受体(EGFR)

EGFR 属 I 型跨膜酪氨酸激酶 (tyrosine kinase, TK) 表皮生长因子受体家族, 包括 EGFR、HER-2、HER-3 和 HER-4 成员。其中 EGFR 是原癌基因 *C-erbB-1* 的表达产物, 主要调控细胞的增殖、凋亡、血管形成及侵袭转移。EGFR 现已知与表皮生长因子(EGF)和转化生长因子- α (TGF- α)结合而活化下游通路^[4]。在很多肿瘤中, EGFR 通路是重要的治疗靶点, 现在此通路临床上常用的药物有 3 个单克隆抗体, 西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)和尼妥珠单抗(nimotuzumab), 2 个 TKI(吉非替尼和厄罗替尼)。以往的研究发现在食管鳞癌中 EGFR 过表达率为 60%~70%, 基因扩增比率为 28%^[5,6], 食管腺癌中 EGFR 过表达率为 32%~80%, 基因扩增比率为 21%^[7-11]。

1.1 EGFR 单克隆抗体

EGFR 单克隆抗体是以 EGFR 胞外段作为靶点的单克隆抗体药物。可以阻滞 EGF 和 TGF- α 与 EGFR 的结合, 从而阻断受体胞内段的磷酸化过程, 起到抗肿瘤作用。

西妥昔单抗(cetuximab)是重组人鼠嵌合的 IgG1 单克隆抗体, 在可以阻滞 EGF 和 TGF- α 与 EGFR 结合的同时, 还可以通过增强 EGFR 内吞作用而减少 EGFR 表达数量^[12]。多项临床研究对西妥昔单抗联合化疗的疗效和不良反应进行了探索。

在 SCOPE1 II/III 研究中, Crosby 等^[13]计划对 420 例局部晚期食管癌(腺癌和鳞癌)随机入组分别接受 CRT(卡培他滨/顺铂+59Gy CRT)+西妥昔和 CRT 治疗, 但是研究在 258 例患者时发现 CRT+西妥昔缩短了生存时间。mOS 结果: CRT+西妥昔为 22.1 个月(95% CI: 15.1~24.5), CRT 为 25.4 个月(95% CI: 20.5~37.9); HR=1.53 (95% CI: 1.03~2.27); $P=0.035$, 而且接受联合西妥昔治疗的患者有较高的 3/4 级非血液学不良反应, 由此研究没有进入 III 期阶段。无独有偶, 2014 年度胃肠癌研讨会上报道 RTOG 0436 研究, 此 III 期研究纳入 344 例腺癌或鳞癌患者, 随机分组后分别接受紫杉醇/顺铂+放疗和紫杉醇/顺

铂+放疗联合西妥昔单抗, 研究结果发现西妥昔单抗治疗组的总生存率为 44%, 与之相比, 仅化放疗组的总生存率为 41.7%, 危险比为 0.92, 无统计学差异。2 年 OS 率: 联合西妥昔组为 44%, 单独放化疗组为 41.7%, HR 为 0.92, 95% CI: 0.7~1.21 ($P=0.7$)。西妥昔单抗联合治疗组腺癌患者的完全缓解率为 53%, 对照组完全缓解率为 54%; 鳞癌患者分别为 59%和 64%^[14]。

尽管几项大型的临床研究提示西妥昔单抗联合化疗在晚期食管癌中疗效并不显著, 但这可能和几项研究中并未明确西妥昔单抗的治疗靶点有关。EGFR 表达与肿瘤分期较晚, 预后较差有关^[15]。Chen 等^[16]在一个小样本的西妥昔单抗与放化疗同步治疗食管鳞癌的研究中发现, EGFR 过表达患者(16 例, 55.2%)CR 率为 75%, EGFR 低表达或不表达患者(13 例, 44.8%)CR 率为 61.5%, 两组之间差异有统计学意义($P=0.024$), 但两组之间的 PFS 差异无统计学意义($P=0.133$), 提示西妥昔单抗的介入未能明显改善食管鳞癌患者的近期疗效。但是在转移性结直肠癌、肺癌和头颈部癌中, 都没有发现 EGFR 表达(IHC)和西妥昔单抗疗效之间的相关性^[17-19]。有研究表明在食管癌中 EGFR 表达(IHC)和西妥昔单抗疗效无相关性^[10,20,21]。EGFR 表达(IHC)在西妥昔单抗疗效预测中的作用还是不明朗的, EGFR 扩增(FISH 检测)可能是一个更好的方法^[22]。

帕尼单抗(panitumumab)是一种针对人类表皮生长因子受体(EGFR)的完全人源化单克隆抗体。帕尼单抗与西妥昔单抗的不同之处是, 帕尼单抗有较少的免疫源性。在 III 期 REAL-3 研究中, 探索了在晚期胃食管腺癌中单独 EOC[表柔比星 50mg/m², 奥沙利铂 130mg/m², 卡培他滨 1 250mg/(m²·d)]对比 mEOC 联合帕尼单抗[表柔比星 50mg/m², 奥沙利铂 100mg/m², 卡培他滨 1 000mg/(m²·d), 帕尼单抗 9mg/kg]方案的治疗疗效。研究共纳入了 553 例患者, mPFS: EOC 组为 7.6 个月, mEOC+帕尼单抗组为 6.0 个月(HR=1.22, $P=0.068$), mOS: EOC 组为 11.3 个月, mEOC+帕尼单抗组为 8.8 个月(HR=1.37, $P=0.013$), ORR: EOC 组为 42%, mEOC+帕尼单抗组为 46%^[23]。研究者最后认为在未经选择的食管癌患者中, mEOC 方案联合帕尼单抗不能使患者获益。REAL-3 研究呈现阴性结果的原因可能包括联合化疗中剂量降低、帕尼单

抗与 EOC 方案中药物可能存在拮抗、入组患者未经过生物标志物选择。

尼妥珠单抗 (nimotuzumab) 是全人源化 EGFR 单克隆抗体。与西妥昔单抗和帕尼单抗单抗相比, 尼妥珠单抗的皮肤、肾和胃肠道毒性较小^[24]。Ling 等^[25]在 19 例晚期食管鳞癌患者中, 探索了 5-Fu/顺铂联合尼妥珠单抗的疗效。研究结果发现 5-Fu/顺铂联合尼妥珠单抗 PR 率为 42.1% (95%CI: 19.95%~64.3%), DCR 率为 68.4%, 患者耐受性良好。在一项包括 63 例晚期食管癌患者的 II 期研究中, 30 例患者单独接受 5-Fu/顺铂+放疗, 33 例患者接受 5-Fu/顺铂+放疗联合尼妥珠单抗^[26]。研究结果发现联合尼妥珠单抗组耐受性良好。ORR: 联合尼妥珠单抗组为 47.8%, 单独放化疗组为 15.4%; DCR: 联合尼妥珠单抗组为 60.9%, 单独放化疗组为 26.9%。在 EGFR 过表达患者中, ORR 和 DCR 较高。在 2014 年 ASCO 上, Lu 等^[27]报道了一个单臂、开放的 II 期研究, 探索了尼妥珠单抗联合紫杉醇/顺铂在晚期食管鳞癌中作为一线治疗的作用。研究共有 56 例患者入组, ORR 为 51.8%, DCR 为 92.9%。56 例患者中, 局部晚期患者为 29 例, 转移性食管癌为 27 例, mPFS: 局部晚期患者为 8.2 个月 (95%CI: 5.3~11.2), 转移性患者为 23 个月 (95%CI: 9.0~37.1)。转移性患者的 mOS 为 13.9 个月 (95%CI: 6.8~21.2)。同时未见明显不良反应的增加。TPN (紫杉醇/顺铂/尼妥珠单抗) 在晚期食管鳞癌中是一个安全有效的方案。有一项正在招募阶段的 III 期研究, 旨在探索晚期胃癌或 GEJ 中 EGFR 过表达 (2+ or 3+ IHC) 患者中予以尼妥珠单抗联合伊立替康二线治疗的疗效 (NCT0181325)。还有一项在晚期食管鳞癌中 mFOLFIRI 联合尼妥珠单抗作为二线治疗的 II 期研究 (NCT01486992) 在进行中。

马妥珠单抗 (matuzumab) 是全人源单克隆抗 EGFR 抗体, 有较强的介导 ADCC 作用。2008 年, Rao 等^[28]在晚期胃食管癌表达 EGFR 患者中探索了马妥珠单抗联合 ECX (表柔比星/顺铂/卡培他滨) 的疗效。在这个 I 期研究中, 发现最大耐受剂量 (MTD) 为 800mg/周, ORR: 65% (95%CI: 43%~82%), DCR: 90%。但是在 2010 年, Rao 等^[29]又报道了在晚期胃食管癌马妥珠单抗联合 ECX 的 II 期研究, 研究总共入组 72 例患者, 其中 35 例患者接受 ECX+马妥珠单抗, 36 例患者接受 ECX 治疗。结果发现马妥珠单

抗没有改善 ORR: 联合组为 31%, ECX 组为 58%, 同时也没有改善 PFS 和 OS。PFS 结果: 联合组为 4.8 个月 (95%CI: 2.9~8.1), ECX 组为 7.1 个月 (95%CI: 4.4~8.5)。OS 结果: 联合组为 9.4 个月 (95%CI: 7.5~16.2), ECX 组为 12.2 个月 (95%CI: 9.8~13.8)。

西妥昔单抗联合放化疗较单纯放化疗未明显提高有效率及生存。帕尼单抗、马妥珠单抗联合化疗在晚期食管癌中也显示阴性结果。尼妥珠单抗联合化疗对 EGFR 过表达食管鳞癌有效率较高, 期待 III 期临床结果。

1.2 EGFR TKIs

酪氨酸蛋白激酶抑制剂 (TKIs) 是与 EGFR 胞内激酶区结合的小分子物质, 阻止酪氨酸激酶磷酸化, 中断下游信号转导, 从而加速肿瘤细胞凋亡, 减少肿瘤浸润和转移。

吉非替尼是口服小分子 TKI, 在晚期 EGFR 突变阳性的 NSCLC 中治疗取得了很好的疗效。Rodriguez 等^[30]在局部晚期食管癌患者中评价了放化疗 (顺铂/5-Fu+RT) 联合吉非替尼 (250mg/d) (80 例) 对比单独放化疗 (93 例) 的临床疗效和安全性。结果显示吉非替尼有改善 3 年 OS 率 (40% vs 28%, $P=0.07$)、远处转移控制率 (46% vs 33%, $P=0.20$)、局部控制率 (82% vs 77%, $P=0.28$) 的趋势。吉非替尼联合放化疗没有增加明显的毒性。

在一项 II 期研究中, 36 例晚期食管癌患者接受吉非替尼单药 (500mg/d) 作为二线治疗^[31]。结果表明 PR 3%, SD 28%, PFS 59 天, OS 164 天。肿瘤标本中没有发现 EGFR 和 PI3K 突变, 女性 ($P=0.038$)、鳞癌 ($P=0.013$)、较高 EGFR 表达 ($P=0.002$) 与较好的 DCR 有关。值得指出在 EGFR 高表达组与低表达组中, TTP: 5.1 个月 vs 1.8 个月, OS: 7.8 个月 vs 2.8 个月。Adelstein 等^[32]在一项 II 期研究中探索了吉非替尼在晚期食管癌或 GEJ 中作为一线或是二线治疗的临床疗效。研究总共入组 58 例患者, 其中 18 例为一线接受吉非替尼 250mg/d 剂量治疗。研究结果显示, PR: 7%, SD: 17%, mOS: 5.5 个月, 1 年 OS 率: 24.6%, 2 年 OS 率: 12.5%。

Dutton 等^[33]在一项 III 期随机对照研究中探索了吉非替尼在晚期食管癌中作为二线治疗的作用。研究入组了 450 例晚期化疗后进展的晚期食管癌患者, 1:1 随机分组, 分别接受吉非替尼或安慰剂治疗。

研究结果显示,mOS:吉非替尼组为 3.73 个月,安慰剂组为 3.67 个月,两组间未见明显差异 (HR=0.90,95%CI:0.74~1.09,P=0.29)。mPFS:吉非替尼组为 1.57 个月,安慰剂组为 1.17 个月(HR=0.80,95%CI:0.66~0.96,P=0.020)。吉非替尼组常见 3/4 级毒性乏力和腹泻。但该研究并未筛选出有效的分子生物标志物。

厄罗替尼同吉非替尼一样是一种口服的小分子 TKI,现在厄罗替尼主要用于 EGFR 突变阳性的 NSCLC 和胰腺癌的二线治疗中。Dragovich 等^[34]在 SWOG 0127 II 期研究中探索了在晚期 GEJ 和胃癌中厄罗替尼单药(150mg/d)作为一线治疗的疗效。研究入组患者分为 GEJ(44 例)和胃癌(26 例)。胃癌患者中没有观察到应答,GEJ 患者中 ORR 为 9%(CR:1 例,PR:2 例)。胃癌中位生存时间为 3.5 个月,GEJ 中位生存时间为 6.7 个月。54 个可分析样本中没有发现 EGFR 突变。Wainberg 等^[35]在晚期食管/GEJ 中探索了厄罗替尼联合 FOLFOX6 的疗效和安全性。研究共入组 33 例食管癌或 GEJ 患者,接受 FOLFOX6 联合厄罗替尼(150mg/d)治疗。研究结果显示 ORR:51%,mPFS:5.5 个月 (95%CI:3.1~7.5),mOS:11.0 个月 (95%CI:8.0~17.4)。同样在一个 II 期研究中,30 例晚期食管癌/GEJ 患者接受了厄罗替尼(150mg/d)单药作为二线或以上治疗^[36]。30 例患者中 EGFR 表达阳性 24 例,其中 2 例为 PR(8%),6 个 EGFR 表达阴性患者中没有观察到应答。2 例 PR 患者均为鳞癌患者。鳞癌患者(13 例)的 mPFS 较腺癌患者(17 例)长(3.3 个月 vs 1.6 个月)。EGFR-TKI 药物联合放化疗治疗局部晚期食管癌有提高生存的趋势,尤其是鳞癌患者。

2 HER2

人类表皮生长因子受体 2(HER2)蛋白是具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白,属于 EGFR 家族成员之一。HER2 蛋白主要通过与其他家族成员包括 EGFR(HER1/erbB1)、HER3/erbB3、HER4/erbB4 形成异二聚体而与各异的配体结合。HER2 蛋白常为异二聚体首选伴侣,且活性常强于其他异二聚体。当与配体结合后,主要通过引起受体二聚化及胞浆内酪氨酸激酶区的自身磷酸化,激活酪氨酸激酶的

活性。HER2 蛋白介导的信号转导途径主要有 Ras/Raf/分裂素活化蛋白激酶(MAPK)途径、磷脂酰肌醇 3 羟基激酶 (PI3K)/Akt 途径、信号转导及转录激活 (STAT)途径和 PLC 通路等。

在食管癌中大约有 20%~30%的患者存在 HER2 过表达^[37,38]。2013 年 ASCO 胃肠研讨会上 Yoon 等^[39]报道了在食管腺癌中使用平行检测 HER2 的方法,此研究中共入组 675 例患者的 EAC 手术标本。肿瘤位于食管(47%)或胃食管结合部(53%),多为淋巴结阳性(73%)。每一例肿瘤均使用 FDA 批准的检测方法并以盲法的形式进行 IHC 和 FISH 平行评估。研究结果发现 IHC 3+、IHC 2+和 IHC 0~1+病例的 HER2 扩增检出率分别为 89%、13%和 4%。因此,使用 FISH 作为参考标准,IHC 检测阳性(3+)的阳性预测值 (PPV) 为 89% (79/89,95%CI:82%~95%),IHC 检测阴性(0~1+)的阴性预测值为 96% (401/417,95%CI:94%~98%)。重要的是,IHC 评分不明确(2+)用于确定 HER2 基因扩增的 PPV 为 13% (22/169,95%CI:8%~18%)。

曲妥珠单抗(trastuzumab)是 HER-2 抗原为靶点的 IgG1 人源化单克隆抗体,已被批准用于 HER-2 阳性转移性乳腺癌。曲妥珠单抗的作用包括:①抑制 HER2 脱落;②PI3K-Akt 通路受抑制;③细胞信号衰减;④抗体依赖性细胞毒性;⑤肿瘤血管生成受到抑制作用。在 HER2+阳性的转移性食管癌小鼠原位模型中已证实曲妥珠单抗有抗肿瘤作用^[40]。2010 年,Bang 等^[41]报道 ToGA 研究,在这个多中心 III 期研究中,探索了曲妥珠单抗联合化疗(5-Fu/顺铂)对比化疗在晚期 HER2+食管或 GEJ 中作为一线治疗的作用。研究共入组 594 例患者。化疗联合曲妥珠单抗可以改善 ORR (47% vs 35%)、mPFS (6.7 个月 vs 5.5 个月)和 mOS(13.8 个月 vs 5.5 个月)。除了 1 级的心脏毒性(5%)和 3/4 级腹泻(9% vs 4%)外,未见其他毒性增加。在 IHC3+同时 FISH 阳性的患者中,联合曲妥珠单抗治疗的患者有较长的生存期 (17.9 个月 vs 12.3 个月,HR=0.58,95%CI:0.41~0.81),在 IHC2+/FISH+患者中只显示出受益趋势。可见在食管癌中对 HER2 状态的检测是很重要的。在 HER2+的食管癌患者中使用曲妥珠单抗联合化疗或曲妥珠单抗联合放化疗是一个选择。

拉帕替尼是口服小分子酪氨酸激酶抑制剂,主

要作用于 ERBB1 和 ERBB2。在Ⅲ期 LOGIC 研究中,在晚期 HER2 阳性的食管癌、胃癌患者中探索了卡培他滨/奥沙利铂 (CapeOx) 联合拉帕替尼对比 CapeOx 的疗效。研究总共入组 487 例患者, mOS: 12.2 个月 vs 10.5 个月, HR=0.91(95%CI: 0.73~1.12, $P=0.35$); mPFS: 6.0 个月 vs 5.4 个月, HR=0.82 (95%CI: 0.68~1.00, $P=0.04$)。由于研究设计主要终点为 OS, 所以从研究结果看, 拉帕替尼没有改善这部分患者的生存^[42]。

3 VEGF

随着对肿瘤研究的深入, 我们越来越认为肿瘤新生血管在肿瘤生长和转移之间的联系是很重要的。VEGF 可以作用于血管内皮细胞促进血管内皮细胞增殖和增加通透性, 维持新生血管活性。VEGF 的配体有 VEGFR1 和 VEGFR2^[43,44]。在食管癌中大约有 30%~60% 的患者为 VEGF 高表达, 在血清和肿瘤中升高的 VEGF 水平与较差的预后有关^[45-49]。

贝伐单抗 (bevacizumab) 是 VEGF 人源 IgG1 单克隆抗体, 在结直肠癌、NSCLC、转移性肾癌中都有较好的作用。Ohtsu 等^[50]进行了一项Ⅲ期 AVAGAST 研究。这是一个多中心、随机对照的研究, 入组患者为晚期胃腺癌或 GEJ, 随机分组后接受卡培他滨/顺铂+贝伐单抗或卡培他滨/顺铂治疗。研究共入组 774 例患者, 1:1 随机分组。OS 结果: 化疗联合贝伐单抗组: 12.1 个月, 化疗组: 10.1 个月, HR=0.87(95%CI: 0.73~1.03; $P=0.1002$)。PFS: 化疗联合贝伐单抗组: 6.7 个月, 化疗组: 5.3 个月, HR=0.80(95%CI: 0.68~0.93; $P=0.0037$)。ORR: 化疗联合贝伐单抗组: 46%, 化疗组: 37.4% ($P=0.0315$)。联合贝伐单抗组出现较多的高血压和出血, 但是都可控制。研究主要终点 OS 虽然没有达到, 但是由于 PFS 和 ORR 的改善较为明显, 说明贝伐单抗在治疗中还是有作用的。还有一点值得注意的就是在研究中联合组 GEJ 的比例为 14%, 化疗组 GEJ 比例为 13%, 其余都为胃癌患者。AVA-GAST 研究的生物学标志物分析正在进行中, 以期望从中筛选出可以从贝伐单抗治疗中受益的患者。

舒尼替尼 (sunitinib) 是口服多靶点 TKI 制剂, 主要抑制 VEGFR、PDGFR、RET、Flt-3。Bang 等^[51]在一项Ⅱ期研究中对 78 例胃癌或 GEJ 患者进行舒尼替

尼治疗。研究结果发现 2.6% 患者 PR, 32.1% 的患者 SD, mPFS 为 2.3 个月, mOS 为 6.8 个月。Schmitt 等^[52]在晚期食管癌/GEJ 中探索了舒尼替尼联合紫杉醇的治疗作用。研究共入组 28 例患者, mOS 为 228 天 (95%CI: 140~283), 此结果并没有表现出在紫杉醇化疗中加入舒尼替尼对预后有很大的改善。其中发生上消化道出血 2 例, 消化道瘘 1 例。

索拉菲尼 (sorafenib) 也是一个口服多靶点抑制剂, 主要作用于 CRAF、BRAF、VEGFR-1, 2, 3、PDGF- β 、FLT-3 和 c-KIT。Sun 等^[53]在 ECOG 5203 研究中对 44 例晚期胃癌/GEJ 患者行索拉菲尼+顺铂/多西他赛。研究发现 PR 率为 41% (95%CI: 28%~54%), mPFS 为 5.8 个月 (95%CI: 5.4~7.4), mOS 为 13.6 个月 (95%CI: 8.6~16.1)。64% 的患者出现了 3/4 级的中性粒细胞减少, 1 例患者出现了病灶部位出血。在 2013 年 ASCO 胃肠研讨会上, Ku 等^[54]报道了晚期食管癌或 GEJ 使用索拉菲尼治疗的结果。共有 35 例, 接受 ≤ 3 线化疗的患者入组。23 例患者 SD, mPFS 为 3.7 个月 (95%CI: 1.9~4.0), mOS 为 8.9 个月 (95%CI: 6.9~11.6)。

Ramucirumab 是全人源化抗 VEGFR2 单克隆抗体。Ⅲ期研究 RAINBOW 中, 在晚期转移性 GEJ/胃腺癌中探索了 Ramucirumab 联合紫杉醇对比单药紫杉醇治疗的疗效^[55]。研究总共入组患者 665 例, 随机 1:1 接受化疗+Ramucirumab 或紫杉醇单药化疗。mOS: 9.63 个月 vs 7.36 个月, HR=0.807(95%CI: 0.678~0.962; $P=0.0169$)。研究中联合治疗组 GEJ 的比例为 20%, 单纯化疗组为 21.2%。mPFS: 4.4 个月 vs 2.86 个月, HR=0.635 (95%CI: 0.536~0.752; $P<0.0001$)。ORR: 28% vs 16% ($P=0.0001$)。常见 ≥ 3 级不良事件: 中性粒细胞减少 (40.7% vs 18.8%)、白细胞减少 (17.4% vs 6.7%) 和高血压 (14.1% vs 2.4%)。据此研究结果 FDA 也批准了 Ramucirumab 在胃癌和 GEJ 中的使用。

4 mTOR

近年来研究表明, PI3K/Akt/mTOR 通路在肿瘤细胞增殖、血管新生和转移以及对放化疗的拮抗中起重要作用。无论是在食管癌腺癌还是鳞癌中, mTOR 过表达与肿瘤较差预后有关^[56,57]。

Ohtsu 等^[58]在Ⅲ期 GRANITE-1 研究中探索了在晚期食管癌/胃癌中依维莫斯作为二线或以上治疗的效果。研究总共入组 656 例,2:1 分组,439 例患者接受依维莫斯治疗(其中 GEJ 118 例),217 例患者接受安慰剂治疗(其中 GEJ 69 例)。研究主要终点 OS:5.4 个月 vs 4.3 个月(HR=0.90,95%CI:0.75~1.08)。mPFS:1.7 个月 vs 1.4 个月(HR=0.66,95%CI:0.56~0.78)。常见 3/4 级别不良事件为贫血、食欲降低和乏力。

5 其他新的药物

程序性死亡蛋白(PD-1)是表达在 T 淋巴细胞膜表面的负向协同刺激分子受体,它与表达在肿瘤细胞表面 PD-1 配体(programmed death 1 ligand,PDL-1)形成通路后,可以减弱 T 淋巴细胞免疫反应,甚至导致 T 淋巴细胞功能衰竭。2012 年在 NEJM 上连续发表了 2 篇阐述 PD-1 和 PDL-1 的抑制剂在实体肿瘤中作用的文章,都显示出阻滞 PD-1/PDL-1 对肿瘤治疗有很好的作用^[59,60]。Nivolumab 是全人源抗 PD-1 单克隆抗体,在Ⅰ期研究中显示出较好的抗实体瘤作用,现有一项在晚期食管癌中 Nivolumab 作为二线治疗的研究正在进行。MK-3475 也是作用与 PD-1 的单克隆抗体药物,现在有一项Ⅰ/Ⅱ期研究,主要探索了在实体瘤中(包括食管癌)MK-3475 的疗效。MPDL3280A 也是抗 PDL-1 的全人源单克隆抗体,有一项其在晚期实体肿瘤中(包括食管癌)的Ⅰ期研究(NCT01375842)。

Rilotumumab 和 Onartuzumab 是作用于 c-MET 通路的 2 个单克隆抗体,可以阻止 HGF 与 MET 受体结合。RILOMET-1(NCT01697072)研究是一项正在进行的Ⅲ期、随机、安慰剂对照的国际多中心研究。此研究计划入组 450 例不可切除晚期或转移食管癌/GEJ 腺癌患者,1:1 随机分组,分别接受表柔比星/顺铂/卡培他滨(ECX)联合 Rilotumumab 或 ECX 联合安慰剂,研究主要终点为 OS。还有一项 Met-Gastric(NCT01662869)研究,这也是一项正在进行的Ⅲ期、随机、安慰剂对照的多中心研究,入组患者为晚期未经治疗 HER2 阴性、MET 阳性的胃癌/GEJ。患者随机 1:1 分组接受 mFOLFOX6 联合 Onartuzumab 或是 mFOLFOX6 联合安慰剂。mFOL-

FOX6 最多 12 个周期,然后予以 Onartuzumab 或安慰剂直至 PD。研究主要终点为 OS,次要终点为 PFS、ORR、安全性和生物标志物检测。

6 结 语

尽管作用于 EGFR、VEGF、HER2+、PI3K/Akt/mTOR、c-MET 等通路的靶向药物在其他实体肿瘤中显示出了良好的临床效果,但从目前食管癌临床研究的数据来看,多数疗效并不显著,但需要指出的是这些临床数据多数来自于西方人群的食管腺癌或食管胃结合部癌,在食管癌靶向治疗研究中还缺少中国人群的数据。因此还需要进一步探索适合中国人群鳞癌为主的分子靶向治疗。

基于驱动基因或分子标志物基础上的靶向治疗是未来的趋势,而食管癌的驱动基因及分子标志物的相关研究还刚刚起步,还需要更多的基础和临床研究来进一步探索。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386.
- [2] He J, Chen WQ. Chinese cancer registration annual report 2012[M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2012. [赫捷, 陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012.]
- [3] Kim T, Grobmyer SR, Smith R, et al. Esophageal cancer: the five year survivors[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 103(2): 179-183.
- [4] Modjtahedi H, Essapen S. Epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer treatment: advances, challenges and opportunities[J]. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(10): 851-855.
- [5] Hanawa M, Suzuki S, Dobashi Y, et al. EGFR protein overexpression and gene amplification in squamous cell carcinomas of the esophagus[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(5): 1173-1180.
- [6] Gibault L, Metges JP, Conan-Charlet V, et al. Diffuse EGFR staining is associated with reduced overall survival in locally advanced oesophageal squamous cell cancer[J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(1): 107-115.
- [7] Wang KL, Wu TT, Choi IS, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome

- [J]. *Cancer*, 2007, 109(4): 658–667.
- [8] Cronin J, McAdam E, Danikas A, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is overexpressed in high-grade dysplasia and adenocarcinoma of the esophagus and may represent a biomarker of histological progression in Barrett's esophagus (BE)[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(1): 46–56.
- [9] Lordick F, Luber B, Lorenzen S, et al. Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/ 5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(3): 500–505.
- [10] Moehler M, Mueller A, Trarbach T, et al. Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced gastroesophageal cancer: a prospective multi-center biomarker-oriented phase II study[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(6): 1358–1366.
- [11] Itakura Y, Sasano H, Shiga C, et al. Epidermal growth factor receptor overexpression in esophageal carcinoma. An immunohistochemical study correlated with clinicopathologic findings and DNA amplification[J]. *Cancer*, 1994, 74(3): 795–804.
- [12] Waksal HW. Role of an anti-epidermal growth factor receptor in treating cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 1999, 18(4): 427–436.
- [13] Crosby T, Hurt CN, Falk S, et al. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(7): 627–637.
- [14] David H, Moughan J, Suntharalingam M, et al. RTOG 0436: A phase III trial evaluating the addition of cetuximab to paclitaxel, cisplatin, and radiation for patients with esophageal cancer treated without surgery[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 32(1): 5s.
- [15] Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis[J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(3): S9–S15.
- [16] Chen Y, Wu X, Bu S, et al. Promising outcomes of definitive chemoradiation and cetuximab for patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(11): 1979–1984.
- [17] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer[J]. *New Engl J Med*, 2004, 351(4): 337–345.
- [18] Khambata-Ford S, Harbison CT, Hart LL, et al. Analysis of potential predictive markers of cetuximab benefit in BMS099, a phase III study of cetuximab and first-line taxane/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 918–927.
- [19] Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(16): 2171–2177.
- [20] Lordick F, Lorenzen S, Hegewisch-Becker S, et al. Cetuximab plus weekly oxaliplatin/5FU/FA (FUFOX) in 1st line metastatic gastric cancer. Final results from a multicenter phase II study of the AIO upper GI study group[J]. *ASCO Meeting*, 2007; abstr 25.
- [21] Pinto C, Di Fabio F, Barone C, et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study)[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(8): 1261–1268.
- [22] Sartore-Bianchi A, Bencardino K, Cassingena A, et al. Therapeutic implications of resistance to molecular therapies in metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36(Suppl 3): S1–S5.
- [23] Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): 481–489.
- [24] Allan DG. Nimotuzumab: evidence of clinical benefit without rash[J]. *Oncologist*, 2005, 10(9): 760–761.
- [25] Ling Y, Chen J, Tao M, et al. A pilot study of nimotuzumab combined with cisplatin and 5-FU in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Thorac Dis*, 2009, 4: 58–62.
- [26] Ramos-Suarez M, Lorenzo-Luaces P, Lazo NG, et al. Treatment of malignant, non-resectable, epithelial origin esophageal tumours with the humanized anti-epidermal growth factor antibody nimotuzumab combined with radiation therapy and chemotherapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(8): 600–605.
- [27] Lu M, Wang XC, Lu ZH, et al. Nimotuzumab plus paclitaxel and cisplatin as first-line treatment for esophageal squamous cell cancer: final results of a single-center prospective clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 5s.
- [28] Rao S, Starling N, Cunningham D, et al. Phase I study of epirubicin, cisplatin and capecitabine plus matuzumab in previously untreated patients with advanced oesophagogastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(6): 868–874.
- [29] Rao S, Starling N, Cunningham D, et al. Matuzumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) compared with epirubicin, cisplatin and capecitabine alone as first-line treatment in patients with advanced oesophago-gastric cancer: a randomised, multicentre open-label phase II study[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(1): 2213–2219.
- [30] Rodriguez AT, Adelstein DJ, Rybicki LA, et al. A phase II trial of perioperative concurrent chemoradiotherapy (CCRT) and gefitinib(G) in locally advanced esophagus(E) and gas-

- troesophageal junction (GEJ) cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(15):suppl 4547.
- [31] Janmaat ML, Gallegos-Ruiz MI, Rodriguez JA, et al. Predictive factors for outcome in a phase II study of gefitinib in second-line treatment of advanced esophageal cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2006,24(10):1612-1619.
- [32] Adelstein DJ, Rodriguez CP, Rybicki LA, et al. A phase II trial of gefitinib for recurrent or metastatic cancer of the esophagus or gastroesophageal junction[J]. *Invest New Drugs*, 2012,30(4):1684-1689.
- [33] Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM, et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014,15(8):894-904.
- [34] Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, et al. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas; SWOG 0127[J]. *J Clin Oncol*, 2006,24(30):4922-4927.
- [35] Wainberg ZA, Lin LS, DiCarlo B, et al. Phase II trial of modified FOLFOX6 and erlotinib in patients with metastatic or advanced adenocarcinoma of the oesophagus and gastroesophageal junction[J]. *Br J Cancer*, 2011,105(6):760-765.
- [36] Ilson DH, Kelsen D, Shah M, et al. A phase 2 trial of erlotinib in patients with previously treated squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus[J]. *Cancer*, 2011,117(7):1409-1414.
- [37] Ross JS, McKenna BJ. The HER-2/neu oncogene in tumors of the gastrointestinal tract[J]. *Cancer Invest*, 2001,19(5):554-568.
- [38] Chan DS, Twine CP, Lewis WG. Systematic review and meta-analysis of the influence of HER2 expression and amplification in operable esophageal cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2012,16(10):1821-1829.
- [39] Yoon HH, Shi Q, Sukov WR, et al. HER2 testing in esophageal adenocarcinoma (EAC) using parallel tissue-based methods[J]. *J Clin Oncol*, 2013,31(suppl 4):abstr 2.
- [40] Gros SJ, Kurschat N, Dohrmann T, et al. Effective therapeutic targeting of the overexpressed HER-2 receptor in a highly metastatic orthotopic model of esophageal carcinoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010,9(7):2037-2045.
- [41] Bang YJ, Van CE, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010,9742(376):687-697.
- [42] Randolph J, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC); the TRIO-013/LOGiC Trial[J]. 2013 ASCO Annual Meeting; LBA4001.
- [43] Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor[J]. *Endocr Rev*, 1997,18(1):4-25.
- [44] Eskens FA, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; a review [J]. *Eur J Cancer*, 2006,42(18):3127-3139.
- [45] Inoue K, Ozeki Y, Suganuma T, et al. Vascular endothelial growth factor expression in primary esophageal squamous cell carcinoma. Association with angiogenesis and tumor progression[J]. *Cancer*, 1997,79(2):206-213.
- [46] Kleespies A, Guba M, Jauch KW, et al. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2004,87(2):95-104.
- [47] Shih CH, Ozawa S, Ando N, et al. Vascular endothelial growth factor expression predicts outcome and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *Clin Cancer Res*, 2000,6(3):1161-1168.
- [48] Imdahl A, Bognar G, Schulte-Monting J, et al. Predictive factors for response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002,21(4):657-663.
- [49] Fondevila C, Metges JP, Fuster J, et al. p53 and VEGF expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2004,90(1):206-215.
- [50] Ohtsu A, Shah MA, 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.
- [51] Bang YJ, Kang YK, Kang WK, et al. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2011,29(6):1449-1458.
- [52] Schmitt, Sommers SR, Fisher W, et al. Sunitinib plus paclitaxel in patients with advanced esophageal cancer; a phase II study from the Hoosier Oncology Group [J]. *J Thorac Oncol*, 2012,7(4):760-763.
- [53] Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, et al. A phase II study: combination of sorafenib with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced unresectable gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (ECOG 5203)[J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(15):suppl 4535.
- [54] Ku GY, Janjigian YY, Shah MA, et al. Phase II trial of sorafenib in esophageal (E) and gastroesophageal junction (GEJ) cancer: Response and prolonged stable disease observed in adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013,31(Suppl 4):abstr 91.
- [55] Wilke H, Cutsem EV, Sang Cheul OH, et al. RAINBOW: a global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in

- the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (I4T-IE-JVBE)[J]. J Clin Oncol, 2014, 32 (suppl 3): abstr LBA7.
- [56] Kotaro Hirashima, Baba Y, Watanabe M, et al. Phosphorylated mTOR expression is associated with poor prognosis for patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(9): 2486-2493.
- [57] Prins MJ, Verhage RJ, Ruurda JP, et al. Over-expression of phosphorylated mammalian target of rapamycin is associated with poor survival in oesophageal adenocarcinoma: a tissue microarray study [J]. J Clin Pathol, 2013, 66(3): 224-228.
- [58] Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study [J]. J Clin Oncol, 31(31): 3935-3943.
- [59] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of Anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2455-2465.
- [60] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of Anti-PD-1 antibody in cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2443-2454.

《肿瘤学杂志》投稿征订须知

《肿瘤学杂志》为面向全国肿瘤学术类科技月刊,中国科技核心期刊,中国科技论文统计源期刊(ISSN 1671-170X, CN 33-1266/R)。由浙江省卫生和计划生育委员会主管,浙江省肿瘤医院和浙江省抗癌协会联合主办。本刊公平、公正,择优录用稿件,好稿快发。设有专题报道、基础·临床研究、综述、经验交流、短篇报道等栏目,刊登肿瘤临床与基础类学术论文,重点为常见恶性肿瘤诊治研究,报道我国肿瘤学术研究领域的新技术、新成果和新进展,以指导临床实践和科研。

《肿瘤学杂志》大 16 开, 80 页, 单价 8 元, 全年 96 元, 邮发代号: 32-37。读者可在当地邮局订阅, 漏订者可向编辑部补订。

作者投稿注意事项:

1. 文稿务必材料可靠, 数据准确, 论点清楚, 论据充足, 结论明确。
2. 文字通顺、准确和简练, 重点突出, 层次清楚。论著需附结构式摘要, 包括目的、方法、结果、结论四部分。中文摘要 200~300 字; 英文摘要务必与中文摘要一一对应翻译。英文摘要前加英文文题、作者姓名汉语拼音、单位英文全称、所在城市名及邮政编码。
3. 图表请附中英文各一份, 包括图表的题目、内容及注释。
4. 所列参考文献以作者亲自阅读的已发表的近 3 年文献为主, 按文内引用先后顺序列于文末, 并在正文内引文处右上角以 [] 号注明序号。

注意所有中文文献, 需同时附原刊物中的英文翻译。

具体格式举例如下:

- ① 英文期刊文献: [1] Arap W, Kolonin MG, Trepel M, et al. Steps toward mapping the human vasculature by phage display[J]. Nat Med, 2002, 8(2): 121-127.
- ② 中文期刊文献: [2] Huang GJ, Fang DK, Cheng GY, et al. Surgical therapeutic strategy for non-small cell lung cancer with (N2) mediastinal lymph node metastasis[J]. Chinese Journal of Oncology, 2006, 28(1): 62-64. [黄国俊, 方德康, 程贵余, 等. 非小细胞肺癌纵隔淋巴结转移(N2)的外科治疗选择[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(1): 62-64.]
- ③ 书籍: [3] He J, Chen WQ. Chinese cancer registry annual report 2012 [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2012. [赫捷, 陈万青. 2012 年中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012.]
- ④ 学位论文: [4] Li YH, Zhang SW. Studies of intensity-modulated radiation therapy in patients with early-stage breast cancer after breast-conserving[D]. Beijing: Peking University, 2008. [李永恒, 张珊文. 早期乳腺癌保乳术后调强放疗研究[D]. 北京: 北京大学, 2008.]
- ⑤ 电子文献: WHO. Preparing to confront Ebola—just in case[EB/OL]. <http://www.who.int/en/>, 2014-12-14.

5. 有通讯作者的文稿, 请在文章首页左下角注明通讯作者职务、职称、学位、工作单位(详细到科室)、详细通讯地址、邮编)和 E-mail。

6. 本刊启用稿件远程处理系统, 只接受网上投稿, 网址为 <http://www.chinaoncology.cn>。不再接收电子邮件投稿和纸质稿。第 1 次使用本系统投稿的作者, 必须在“作者登录”中注册后才能投稿。已注册过的作者, 请不要重复注册, 否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码, 可以致电编辑部查询。投稿成功后, 系统自动发送回执邮件, 作者投稿后请随时关注邮箱提示, 也可随时点击“作者登录”, 获知该稿件的审理情况等。

7. 来稿需邮寄单位介绍信。介绍信应注明作者单位对稿件的审查意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项。编辑部对来稿有文字修改权, 凡涉及内容的修改, 则提请作者考虑, 文责自负。来稿不收审稿费, 一经录用, 收取一定版面费, 发表后寄赠当期杂志 2 册。

8. 来稿一经采用, 由作者亲笔签署肿瘤学杂志社论文著作权转让协议书, 该论文的著作权及相关财产权即归肿瘤学杂志社所有。杂志社有权以电子期刊、光盘版、网络出版等其他方式出版该论文。未经杂志社允许, 该论文的任何部分不得转载他处。

如有任何问题, 请与《肿瘤学杂志》编辑部联系。

地址: 浙江省杭州市半山桥广济路 38 号 (310022)

E-mail: zlxzz04@126.com

咨询电话: 0571-88122280

<http://www.chinaoncology.cn>