

## New-Generation Monoclonal Antibodies and Inhibitors in the Treatment of Gastric Cancer: Recent Findings and Future Perspectives

Esmat Abdi<sup>1</sup>, Saeid Latifi-Navid<sup>1,2,\*</sup>, Hamid Latifi-Navid<sup>3</sup>, Saber Zahri<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Cellular and Molecular Biology, University of Mohagheh Ardabili, Ardabil, Iran

<sup>2</sup> Biosciences and Biotechnology Research Center (BBRC), Faculty of Advanced Technologies, University of Mohagheh Ardabili, Namin, Iran

<sup>3</sup> Department of Molecular Medicine, Medical Biotechnology Research Center, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran

### ABSTRACT

Gastric cancer (GC) is the fourth most common disease worldwide and approximately one million people are diagnosed as having gastric adenocarcinoma. Each year, nearly 700,000 people lose their lives because of GC. Several altered molecular pathways are involved in the pathogenesis of GC, which can be targeted by specific monoclonal antibodies (mAbs). In recent years, the use of mAbs has provided considerable success in the treatment of cancer. Such mAbs are laboratory-produced molecules that incur changes to precisely bind to specific sites. These drugs are similar to naturally produced antibodies as part of our immune system's response. They play an important role in the treatment of many diseases, such as the different types of cancer. In cancer therapy, bispecific antibodies are used for targeting immune effector cells to destruct tumor cells (cancer immunotherapy) or neutralize two different pathways through inactivation on the level of either receptors or ligands. It seems that the development of this type of therapeutic agents to effectively treat a variety of cancers such as GC, is inevitable. The aim of the present study was to describe molecular-targeted therapy by using new-generation mAbs and inhibitors for the treatment of GC.

**Keywords:** Gastric cancer, Targeted therapy, Monoclonal antibody, Inhibitors, New generation

*please cite this paper as:*

Abdi E, Latifi-Navid S, Latifi-Navid H, Zahri S. New-Generation Monoclonal Antibodies and Inhibitors in the Treatment of Gastric Cancer: Recent Findings and Future Perspectives. *Govaresh* 2018;22:211-223.

#### \*Corresponding author:

Saeid Latifi-Navid, Ph.D.

Department of Biology, Faculty of Sciences,  
University of Mohagheh Ardabili, Ardabil,  
56199-11367 Iran

Telefax: + 98 451 5514701

E-mail: s\_latifi@uma.ac.ir

Received: 08 Jul. 2017

Edited: 02 Nov. 2017

Accepted: 03 Nov. 2017

# آنتی بادی های مونوکلونال و مهارکننده های نسل جدید در درمان سرطان معده: یافته های اخیر و دیدگاه های آینده

عصمت عبدی<sup>۱</sup>، سعید لطیفی نوید<sup>۱\*</sup>، حمید لطیفی نوید<sup>۲</sup>، صابر زهری<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> گروه بیولوژی سلولی و مولکولی، بخش زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران  
<sup>۲</sup> مرکز پژوهشی علوم زیستی و زیست فناوری، دانشکده فناوری های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران  
<sup>۳</sup> گروه پزشکی مولکولی، پژوهشکده زیست فناوری پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران

## چکیده

سرطان معده به لحاظ شیوع چهارمین بیماری در جهان محسوب می شود و سالانه حدود یک میلیون نفر در جهان به این بیماری مبتلا می شوند و نزدیک به ۷۰۰۰۰۰ نفر هر ساله جان خود را به خاطر آدنوکارسینومای معده از دست می دهند. روند بیماری زایی سرطان معده از طریق چندین مسیر مولکولی تغییر یافته صورت می گیرد، که می تواند از طریق آنتی بادی های مونوکلونال اختصاصی مورد هدف قرار گیرند. در سال های اخیر استفاده از آنتی بادی های مونوکلونال موفقیت قابل توجهی را در درمان سرطان مهیا کرده است. آنتی بادی های مونوکلونال مولکول های تولید شده آزمایشگاهی هستند که تغییراتی را در راستای اتصال دقیق به جایگاه های خاص، متحمل شده اند. این داروها عملکردی مشابه با آنتی بادی های تولید شده طبیعی در داخل بدن (به عنوان بخشی از پاسخ سیستم ایمنی) دارند. این مولکول ها در درمان بسیاری از بیماری ها نظیر انواعی از سرطان ها نقش دارند. در درمان سرطان، آنتی بادی های دارای عملکرد دوگانه برای هدفگیری مجدد سلول های افکتور ایمنی برای تخریب سلول توموری (ایمونوتراپی سرطان) یا خنثی سازی دو مسیر پیام رسانی مختلف از طریق غیرفعال سازی گیرنده یا لیگاند به کار گرفته می شوند. به نظر می رسد توسعه این نوع از ترکیبات درمانی در راستای درمان پهنه انواع سرطان ها از جمله سرطان معده امری اجتناب ناپذیر می باشد. هدف از این مطالعه، توصیف استراتژی های مبتنی بر هدف گیری مولکولی با استفاده از آنتی بادی ها و مهارکننده های نسل جدید برای درمان سرطان معده می باشد.

**کلید واژه:** سرطان معده، اهداف درمانی، آنتی بادی مونوکلونال، مهار کننده، نسل جدید

گوارش/ دوره ۲۲، شماره ۴/ زمستان ۱۳۹۶/ ۲۲۳-۲۱۱

## زیمینه و هدف:

سرطان معده دومین علت مرگ و میر های ناشی از سرطان را در جهان شامل می شود. سالانه حدود یک میلیون نفر در جهان به این بیماری مبتلا می شوند و نزدیک به ۷۰۰۰۰۰ نفر هر ساله جان خود را به خاطر آدنوکارسینومای معده از دست می دهند. (۱) تقریباً ۹۰٪ سرطان معده از نوع آدنوکارسینوما است. (۲) اگرچه شیوع سرطان معده در کشورهای غربی در حال کاهش است، با این حال فراوانی

## \*نویسنده مسئول: سعید لطیفی نوید

اردبیل، دانشگاه محقق اردبیلی، دانشکده علوم، بخش زیست شناسی،

گروه بیولوژی سلولی و مولکولی، کد پستی: ۵۶۱۹۹-۱۱۳۶۷.

صندوق پستی: ۱۷۹

تلفن و نامبر: ۰۴۵۱-۵۵۱۴۷۰۱

پست الکترونیک: s\_latifi@uma.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۶/۴/۱۷

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۶/۸/۱۱

تاریخ پذیرش: ۹۶/۸/۱۲

آدنوکارسینومای محل اتصال مری به معده در حال افزایش می باشد. (۳ و ۴) بسیاری از مطالعات، نقش هلیکوباکترپیلوری را در پیشرفت سرطان معده مورد تأکید قرار داده و بیان می کنند که درمان آنتی هلیکوباکترپیلوری ممکن است یک روش مؤثر برای ممانعت از سرطان معده باشد. عفونت با هلیکوباکترپیلوری، سرطان معده را تا ده برابر افزایش می دهد. از مهمترین ژن های بیماری زای هلیکوباکترپیلوری *vacA*<sup>۱</sup>، *babA2*<sup>۲</sup> و *cagA3*<sup>۳</sup> می باشد. (۵) مطالعه متآنالیزی اخیر عبدی و همکاران نشان داد که ژنوتیپ های *s1* و *m1* هلیکوباکترپیلوری خطر ابتلا به ضایعات پیش سرطانی و سرطان معده را افزایش می دهند. (۶) در مطالعه ای دیگر نشان دادند که *babA2* می تواند به عنوان نشانگر زیستی خطر در جمعیت استان اردبیل مطرح باشد. (۷) مطالعه اخیر ما، مارکر جدیدی از *vacA* (*c1* و *c2*) را در ایزوله های هلیکوباکترپیلوری شناسایی کرد و نشان دادیم که ارتباط *c1* با آدنوکارسینومای معده، مستقل و قوی تر از ارتباط سایر ژنوتیپ ها با آدنوکارسینومای معده می باشد. (۸)

شیوع سرطان معده در کشورهای آسیای شرقی (ژاپن، چین و

1. Vacuolating cytotoxin gene A

2. Blood group antigen binding adhesion

3. Cytotoxin-associated gene A

استفاده قرار می گیرند. (۲۴) هدف از این مطالعه، توصیف استراتژی های مبتنی بر هدف گیری مولکولی با استفاده از آنتی بادی ها و مهارکننده های نسل جدید برای درمان سرطان معده می باشد.

### عوامل هدف گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR):

گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی<sup>۱</sup> یک گلیکوپروتئین غشایی می باشد که دارای ۱۱۸۶ آمینواسید است. اعضای خانواده EGFR شامل ۴ عضو HER-1، HER-2، HER-3، HER-4 می باشد. هر دو HER-2 و HER-3 به دیگر اعضای خانواده EGFR متصل می شوند و یک هتروداپیر را به وجود می آورند. برای مثال HER-2 به EGFR متصل می شود و فعالیت کینازی HER-2 در نهایت باعث فسفریله شدن هتروداپیرها می گردد و منجر به فعال سازی مسیرهای سیگنالی PI3K/Akt و Ras/MEK می گردد. (۲۵) این مسیرها منجر به تکثیر سلولی، تمایز، مهاجم و سرکوب آپوپتوز می شوند. بسیاری از مطالعات، بیان نابجای EGFR و HER-2 را در سلول های سرطان معده گزارش کرده اند. سطح بیان HER-1 و HER-2 ارتباط معنی داری با عمق تهاجم تومور و ارتباط منفی با درجه تمایز تومور و بقا دارد. بنابراین انتظار می رود داروهایی که EGFR و HER-2 را هدف قرار می دهند، در بهبود اثرات درمانی سرطان معده نقش بسزایی داشته باشند. (۲۶-۲۸) EGFR به وسیله لیگاند های خاص مثل EGF، Amphiregulin، Betacellulin، Epiregulin، TGF- $\alpha$  و Neuregulin 2- $\alpha$  فعال می گردد. اتصال به لیگاند باعث همودایمیریزه شدن یا هتروداپیریزاسیون و در نتیجه اتوفسفریلاسیون تیروزین کیناز و فعال سازی آن می گردد. (۲۹) این فعالیت ها به طور مستقیم باعث فعال شدن مسیرهای Ras/Raf/ MAPK یا Akt/mTOR می گردد. بیان بالای EGFR در ۵۰-۳۰ درصد سرطان های معده اتفاق می افتد که در ارتباط با افزایش سن می باشد. (۳۰ و ۳۱) جهش در KRAS در درصد پایینی از بیماران سرطان معده یافت شده است. (۳۲) داروی سیتوکسیما ب یک آنتی بادی مونوکلونال کابمیری از نوع IgG1 انسانی است که به طور خاص به دمین خارج سلولی EGFR متصل می شود. این آنتی بادی به طور رقابتی اتصال EGFR را به لیگاندهای طبیعی مهار می کند و فسفوریلاسیون القا شده توسط لیگاند دمین تیروزین کینازی EGFR را مسدود می کند. سیتوکسیما ب بیان رسپتورهای سطح سلولی را کاهش می دهد و باعث تضعیف پیام رسانی مربوط به گیرنده می گردد. و از طریق سمیت سلولی وابسته به آنتی بادی باعث مرگ سلولهای توموری می گردد. (۳۳) سیتوکسیما ب اخیراً برای درمان سرطان کولورکتال پیشرفته تیپ جهش نیافته KRAS (KRAS wild-type) و نیز سرطان های سلول سنگفرشی سرگردن تأیید شده است. (۳۴ و ۳۵) سیتوکسیما ب در سال ۲۰۰۴ به بازار معرفی شد. (۳۶) فاز دوم مطالعات بالینی، اثربخشی ترکیب آن را با دیگر رژیم های شیمی درمانی از جمله فولفیری/دوسیتاکسیل/سیس پلاتین، فولفوکس و زیلوکس مورد ارزیابی قرار دادند. (۳۷ و ۳۸) به عنوان درمان خط دوم، ترکیب رژیم های حاوی سیتوکسیما ب از نظر کاهش سمیت سودمند هستند. (۳۹) تحقیقات نشان داده است که افزودن سیتوکسیما ب

9. Epidermal growth factor receptor

(کره) بیشتر است. (۱۰ و ۹) با این حال شیوع آن در ایالات متحده آمریکا و کشورهای اروپای غربی در حال کاهش است. (۱۱) میکرو RNA ها و RNA های طولی غیر کدکننده جزء RNA های غیر کدکننده می باشند که نقش این مولکول ها به طور وسیع در سرطان معده گزارش شده است و می توانند به عنوان بیومارکری برای تشخیص سرطان معده مورد استفاده قرار گیرند. (۱۲ و ۱۳) در سال های اخیر استفاده از آنتی بادی های مونوکلونال موفقیت قابل توجهی را در درمان سرطان مهیا کرده است. ترکیبات آنتی بادی، گزینه های درمانی جدید و قدرتمند برای لنفوم و تومورهای بافت توپر هستند. (۱۴) آنتی بادی های مونوکلونال مولکول های تولید شده آزمایشگاهی هستند که تغییراتی را در راستای اتصال دقیق به جایگاه های خاص، متحمل شده اند. این داروها عملکردی مشابه با آنتی بادی های تولید شده طبیعی در داخل بدن (به عنوان بخشی از پاسخ سیستم ایمنی) دارند. این مولکول ها در درمان بسیاری از بیماری ها نظیر انواعی از سرطان ها نقش دارند. آن ها به گونه ای مهندسی شده اند که پروتئین های اختصاصی سطح غشای سلول را تشخیص داده و به آن اتصال یابند. روند بیمارزایی سرطان معده از طریق چندین مسیر مولکولی تغییر یافته صورت می گیرد که می تواند از طریق آنتی بادی های مونوکلونال اختصاصی مورد هدف قرار گیرند. بنابراین آنتی بادی های مونوکلونال جدیدی برای مدیریت سرطان معده ایجاد شده اند. استفاده از تراستوزماب<sup>۱</sup> به طور قابل ملاحظه ای قدرت زیست افراد مبتلا به سرطان معده را در افراد مبتلا به سرطان معده HER2-positive افزایش می دهد. با این وجود این روند درمانی تنها برای تعداد کمی از افراد در دسترس می باشد چرا که بیان بیش از حد HER2 در کمتر از ۲۰ درصد بیماران مشاهده می شود. (۱۵ و ۱۶) راموسیروماب<sup>۲</sup> به عنوان دومین روش دفاعی در افراد با سرطان معده متاستاتیک یا پیشرفته به حساب می آید. (۱۷) متأسفانه بهبود قدرت زیست در میان سایر عواملی که مدیاتورهای انکوژنیک نظیر EGFR، MTOR و c-Met را مورد هدف قرار می دهند مشاهده نشده است. (۲۰-۱۸) با این حال توسعه روش های درمانی مبتنی بر آنتی بادی نیاز به درک عمیق از سرولوژی سرطان، تکنیک های پروتئین، مهندسی، مکانیسم عمل و مقاومت، و فعل و انفعال بین سیستم ایمنی بدن و سلول های سرطانی دارد. (۱۵) بنابراین استفاده از عوامل هدف گیر که مسیرهای پیام رسانی درون سلولی و خارج سلولی را مسدود می کنند، به عنوان یک استراتژی برای درمان سرطان معده استفاده می شود. (۲۳-۲۱) تا به امروز موارد مختلف نظیر EGFR، HER2، VEGF، FEGFR و MTOR، به عنوان اهداف درمانی سرطان معده در نظر گرفته شده اند. آنتی بادی های مونوکلونال (تراستوزماب، بواسیزوماب<sup>۳</sup>، راموسیروماب، سیتوکسیما ب<sup>۴</sup> و پانیتوماب<sup>۵</sup>)، مهارکننده های تیروزین کیناز (سانیتینیب<sup>۶</sup>، لاپاتینیب<sup>۷</sup>) و یک مهارکننده MTOR (اورولیموس<sup>۸</sup>) برای بیماران سرطان معده مورد

1. Trastuzumab
2. Ramucirumab
3. Bevacizumab
4. Cetuximab
5. Panitumumab
6. Sunitinib
7. Lapatinib
8. Everolimus

Notch نقش مهمی را در آنژیوژنز ایفا می کنند. (۵۳) بیان VEGF در بافت های سرطانی معده افزایش می یابد و با تهاجم، مرحله تومور و پیش بینی سرطان معده مرتبط می باشد. (۵۴) بواسیزوماب<sup>۵</sup> یک آنتی بادی مونوکلونال انسانی بر علیه VEGF می باشد که به طور اختصاصی به VEGF متصل می گردد و باعث مهار اتصال VEGF به رسیپور آن (VEGFR) می گردد. این آنتی بادی مسیر پیام رسانی تیروزین کیناز را مسدود می کند که منجر به سرکوب تکثیر سلول های آندوتلیال و مهار آنژیوژنز می گردد. (۵۶ و ۵۵) بواسیزوماب یک گزینه درمانی تأیید شده متداول برای درمان سرطان کولون، ریه، سینه، تخمدان و آندومتريال در مرحله متاستاتیک محسوب می شود. (۵۷-۵۹) اضافه کردن بواسیزوماب به رژیم شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان معده پیشرفته باعث بهبود زنده ماندن آنها گردید. VEGF-A و نوروفیلین ۱ تومور بیومارکرهای قوی برای پیشگویی پیامدهای بالینی در بیماران سرطان معده پیشرفته تحت درمان با بواسیزوماب هستند. (۶۰) بواسیزوماب به عنوان یک رژیم تک درمانی، سلول های بنیادی را به شیمی درمانی حساس می کند. سلول های بنیادی تومور به دلیل اینکه مقاوم به شیمی درمانی و اشعه هستند، هدف های مهمی هستند و دارای قدرت متاستاز بالاتری می باشند و ممکن است که مسئول رشد مجدد تومور بعد از درمان های ضد سرطانی باشند. بواسیزوماب با اختصاصیت بالا VEGF را شناسایی و به آن متصل می شود. (۶۲ و ۶۱) راموسیروماب<sup>۶</sup> یک آنتی بادی مونوکلونال IgG1 کاملاً انسانی است که به طور انتخابی به دمین خارج سلولی متصل شونده به لیگاند VEGFR2 متصل می شود و پیام رسانی آنژیوژنیک القاء شده توسط VEGF را مسدود می کند. (۱۷) مطالعات پری کلینیکی نشان داده اند که هدف گیری رسیپورهای VEGF در ارتباط با مهار پیام رسانی میانجی گری شده از طریق VEGF، همراه با مهار تکثیر و مهاجرت سلول های اندوتلیالی است. (۶۴ و ۶۳) راموسیروماب به عنوان درمان خط دوم، برای سرطان معده پیشرفته در ایالات متحده آمریکا تأیید شده است. (۶۵) اینکه چرا راموسیروماب بر خلاف بواسیزوماب، بر سرطان معده پیشرفته مؤثر است، این هنوز ناشناخته است. با این حال اختلاف داده بین بیولوژی سرطان معده در جمعیت های آسیایی و غیر آسیایی ها وجود دارد و شاید مسیر VEGF-A نقش برجسته ای را در جمعیت های غیر آسیایی ایفا می کند. (۶۶) راموسیروماب به عنوان درمان خط دوم برای سرطان های محل اتصال مری به معده و سرطان های معده شکست خورده توسط شیمی درمانی توسط FDA پذیرفته شده است. تومورهای جامد به ضد VEGF-A و دیگر داروهای ضد آنژیوژنیک مقاوم هستند به این صورت که تومورها ممکن است فاکتورهای آنژیوژنیک تولید کنند که به درمان های آنتی آنژیوژنیک غلبه کنند. تومورها ممکن است متحمل به شرایط هیپوکسی باشند و در نتیجه بیشتر مهاجم شوند و مقاوم به درمان گردند. سلول های تومور می توانند سلول های مشتق شده از مغز استخوان را به کار گیرند و یا فیبروبلاست های وابسته به سرطان را فعال کنند. (۶۸ و ۶۷) سونیتینیب یک مهارکننده است که فعالیت تیروزین کینازی VEGF را مهار می کند. فاز دوم مطالعات بالینی نشان

5. Bevacizumab  
6. Ramucirumab

به تنهایی به شیمی درمانی سیس پلاتین-کاپسیتابین در خط اول درمان، برای بیماران سرطان معده پیشرفته مناسب نبوده است. با این حال، بررسی اثرات رژیم های ترکیبی سیتوکسیماب، در حال تحقیق است. (۴۰) پانیتوماب<sup>۱</sup> یک آنتی بادی مونوکلونال IgG2 کاملاً انسانی است که EGFR را مورد هدف قرار می دهد. بررسی اثر پانیتوماب در ترکیب با دوکتاکسل و سیس پلاتین در بیماران درمان نشده سرطان معده و نتایج سایر مطالعات پانیتوماب نمی تواند به عنوان یک گزینه درمانی مناسب برای سرطان معده پیشرفته باشد. (۴۱) سیتوکسیماب و پانیتوماب آنتی بادی هایی هستند که به EGFR با افینیتته بالایی در مقایسه با لیگاندهای طبیعی متصل می شوند. (۴۲ و ۴۳) ماتوزوماب<sup>۲</sup> و نیمتوزوماب<sup>۳</sup> نیز به عنوان آنتی بادی های مونوکلونال IgG1 ضد EGFR، در خط اول و دوم درمان سرطان معده پیشرفته مورد بررسی قرار گرفتند و برای ایجاد سیگنال های با اثر کرد قوی موفق نبودند. (۴۴-۴۶)

#### عوامل هدف گیرنده فاکتور رشد آندوتلیال عروقی<sup>۴</sup> (VEGF) و (VEGFR):

سرطان یک بیماری مرتبط با عروق است هنگامی که حجم تومور به  $2 \text{ mm}^3$  می رسد، سلول های تومور دچار هیپوکسی می شوند و طیف وسیعی از فاکتورهای پیشبرنده رگ زایی، رشد و تهاجم را ترشح می کنند. بنابراین، هدف گیری رگ زایی تومور یک استراتژی اولیه برای درمان سرطان محسوب می شود. VEGF که VEGF-A هم شناخته می شود، یکی از مهمترین سیتوکین ها در القای فرآیند آنژیوژنز می باشد. VEGF با پیش بردن تکثیر سلول های اندوتلیال و افزایش نفوذپذیری عروقی، باعث القای آنژیوژنز تومور می گردد. VEGF ها به وسیله تیپ های سلولی مختلف به وجود می آیند و می توانند در یک مسیر اتوکراین و پاراکراین روی رسیپورهای VEGF عمل کنند. خانواده مولکول های VEGF شامل VEGF-B، VEGF-C، VEGF-D، VEGF-E و فاکتور رشد جفتی (PGF) می باشد. هر یک از اجزای این خانواده می تواند به چندین رسیپور VEGF (VEGFR) که شامل VEGFR1 (Flt-1)، VEGFR2 (Flk-1/KDR)، VEGFR3 (Flt-4) و رسیپورهای نوروفیلین ۱ و ۲ می باشد، متصل گردد. VEGF-A به VEGFR-1، VEGFR-2، VEGFR-B، VEGFR-1 و PGF و VEGF-C به VEGFR-2 و VEGFR-3 متصل می گردد. (۴۸ و ۴۷) نوروفیلین ۱ و ۲ اتصال VEGF-A را به VEGFR-2 افزایش می دهد. (۴۹) VEGF-C تولید شده توسط تومور می تواند به VEGFR-3 متصل شود و باعث القای نشت لنفاوی شده و متاستاز غدد لنفاوی را تسهیل می کند. (۵۰) در این میان VEGFR-2 مهمترین رسیپور محسوب می گردد که تکثیر سلول های اندوتلیال را از طریق مکانیسم های مختلفی تنظیم می کند. (۵۱ و ۴۷) بیان VEGFR-2 در سرطان معده تیپ روده ای در ارتباط با شمار رگ ها و مرحله (stage) بیماری می باشد. (۵۲) پروتئین های دیگر مثل فاکتور القایی هیپوکسی (HIF)، فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF)، آنژیوپویتین

1. Panitumumab  
2. Matuzumab  
3. Nimotuzomab  
4. Vascular Endothelial Growth Factor Receptors

مسیر پیام رسانی c-Met مهار می گردد. (۷۸)

### مهارکننده های تیروزین کینازی EGFR/HER-2:

مهارکننده های رقابتی تیروزین کیناز، آنتاگونیست اتصال ATP به TKD می باشند که اتوفسفریلاسیون رسیپتور تیروزین کیناز را مهار می کنند و مسیرهای پیام رسانی ایجاد شده به وسیله EGFR را مسدود می کنند و در نهایت منجر به مهار تکثیر سلول های توموری می گردند. TKIs ها برای بیمارانی که دارای جهش در EGFR هستند، در مقایسه با بیمارانی که دارای تیپ وحشی هستند، دارای مزایای بیشتری می باشند. (۷۹) جفتینیب<sup>۵</sup>، اولین TKI مورد استفاده برای درمان سرطان است. جفتینیب فعالیت بیولوژیکی سلول های توموری را مهار می کند و حساسیت این سلول ها را به اشعه افزایش می دهد. (۸۰) هر چند که کارآمدی این دارو در درمان آدنوکارسینومای محل اتصال مری به معده ایده ال نیست. (۸۱) جفتینیب در درجه اول برای درمان سرطان معده توصیه نمی شود. ارلوتینیب<sup>۶</sup> یکی دیگر از مولکول کوچک مهارکننده تیروزین کیناز است. اثربخشی ارلوتینیب در درمان آدنوکارسینومای محل اتصال مری به معده گزارش شده است. (۲۰) چندین مهارکننده تیروزین کیناز، از جمله لاپاتینیب<sup>۷</sup> هر دو EGFR و HER-2 را هدف قرار می دهد. این مهارکننده ها تنها اتوفسفریلاسیون و فعال سازی این رسیپورها را در سلول های توموری مهار نمی کنند، بلکه همچنین به دایمرهای EGFR و HER-2 متصل می شوند و مسیرهای پیام رسانی پایین دست را مهار می کنند. (۸۲) لاپاتینیب بقای بیمارانی را که به عنوان درمان خط دوم سرطان معده پیشرفته، این دارو را دریافت کرده اند، افزایش می دهد. هرچند که این نتیجه گیری برای بیماران HER2-positive اختصاصی می باشد. با این حال کارآمدی لاپاتینیب برای درمان سرطان معده، ممکن است به اندازه تراستوزوماب نباشد. مطالعات نشان داده اند که مقاومت لاپاتینیب ممکن است با جهش های ثانویه HER-2، بیان بالای MET و حذف در PTEN مرتبط باشد. (۸۳ و ۸۴)

### هدف گیری MTOR:

MTOR متعلق به خانواده کینازی مرتبط با PI3K می باشد که رشد سلولی، تکثیر سلولی، بقاء، متابولیسم و رگ زایی و دیگر عملکردهای فیزیولوژیکی را از طریق مسیر پیام رسانی PI3K/Akt/MTOR تنظیم می کند. بیان MTOR فسفریله شده به عنوان یک فاکتور پیش بینی کننده برای سرطان معده است. (۸۵ و ۸۶) اورولیموس<sup>۸</sup>، آنالوگ راپامایسین و مهارکننده MTOR می باشد. (۸۷) اورولیموس از فسفریلاسیون p70S6K و 4E-BP1 به وسیله MTOR، جلوگیری می کند، که منجر به توقف G0/G1 می گردد. (۸۸) هرچند یک مطالعه فاز III کارآزمایی بالینی در بیماران پیشرفته سرطان معده نشان داد که اورولیموس کارآمدی مؤثر در درمان سرطان معده ندارد. (۸۹)

داده اند که ترکیبی از سونیتینیب و دوسیتاکیل میزان بهبودی بیماران سرطان معده متاستاتیک را در مقایسه با دوسیتاکیل افزایش می دهد. (۶۹) سورافینیب<sup>۱</sup> نیز یک مهارکننده تیروزین کینازی است که به طور غیر مستقیم می تواند فعالیت VEGFR را کاهش دهد. که در حال حاضر فاز II یا III کارآزمایی بالینی آن در حال اجراست. (۷۰)

### عوامل هدف گیرنده HER2:

پروتئین HER2 یک گیرنده تیروزین کینازی میان غشایی با وزن ۱۸۵ کیلوالتون است که توسط ژن HER2/neu واقع بر روی کروموزوم 17q21 کدگذاری می شود. این پروتئین عضوی از خانواده EGFR است که از چهار عضو به لحاظ ساختاری مشابه (HER1 یا EGFR یا ErbB-1، HER2، HER3 یا ErbB-3 و ErbB-4 یا HER4) با یک دمین خارج سلولی اتصالی به لیگاند، یک دمین میان غشایی کوتاه و یک دمین درون سلولی با فعالیت تیروزین کینازی تشکیل شده است. (۷۱) تقریباً در ۱۰ تا ۳۸ درصد از سرطان معده بیان بیش از حد HER2 مشاهده می گردد. (۷۲) ارتباط بین وضعیت HER2 و پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان معده هنوز جز مفاهیم بحث برانگیز باقی مانده است. با این وجود مهار مسیر HER2 در افراد مبتلا به سرطان معده HER2-positive اثرات بالینی سودمندی را نشان داده است. تراستوزوماب<sup>۲</sup> یک آنتی بادی مونوکلونال نو ترکیب انسانی است که به صورت انتخابی به دمین های خارج سلولی HER2 متصل می شود، مسیر پایین دستی آن را مهار و پیام های آپوپتوتیک سلول های توموری را فعال می نماید. مکانیسم فعالیت دیگر این آنتی بادی اثر غیر مستقیم ضد توموری آن بواسطه ی سیتوتوکسیسیته سلول وابسته به آنتی بادی می باشد. (۷۳) فعالیت تراستوزوماب به عنوان خط اول درمان در ارتباط با عوامل شیمی درمانی افزایش می یابد. (۱۵) پرتوزوماب<sup>۳</sup> یک آنتی بادی ضد HER-2 انسانی جدید می باشد که فعالیت خود را از طریق اتصال به دمین HER2 II انجام می دهد. (۷۴) مشابه با تراستوزوماب، پرتوزوماب سیتوتوکسیسیته سلولی وابسته به آنتی بادی را فعال می نماید که منجر به مرگ سلول سرطانی می گردد. (۷۵) Trastuzumab-emtansine (TDM-1) یک کونژوگه آنتی بادی-دارو است که اخیراً در مرحله توسعه بالینی بوده و از ترکیب آنتی بادی تراستوزوماب و ترکیب بالقوه سیتوتوکسیک ضد میکروتوبول DM1 (مشتقی از مایتانسین) ایجاد می گردد. در مدل های پیش بالینی سرطان معده نشان داده شده است که TDM-1 یک فعالیت ضد توموری تهاجمی تری در مقایسه با تراستوزوماب دارد. (۷۶) با این حال گزارش های کلینیکی که از پرتوزوماب در درمان سرطان معده استفاده کند، وجود ندارد هر چند یک مطالعه نشانگر این بوده است که پرتوزوماب در ترکیب با تراستوزوماب، اثرات ضد سرطانی را در مدل زونگرافت سرطان معده HER2-positive افزایش می دهد. (۷۷) اونارتوزوماب<sup>۴</sup> یک آنتی بادی مونووالانت انسانی بر علیه MET است که به دمین خارج سلولی c-Met متصل شده و از اتصال HGF جلوگیری می نماید. بنابراین فعالسازی

5. Gefitinib  
6. Erlotinib  
7. Lapatinib  
8. Everolimus

1. Sorafenib  
2. Trastuzumab  
3. Pertuzumab  
4. Onartuzumab

### هدف گیری مسیر پیام رسانی c-Met:

c-Met یک رسپتور تیروزین کیناز انتقال دهنده مزانشیم - اپیتلیال غشایی است که می تواند به فاکتور رشد هیپاتوسیت (HGF) متصل گردد و مسیر پیام رسانی HGF/c-Met را فعال کند. بنابراین تنظیم کننده تکثیر و مهاجرت سلول های توموری است. (۹۰) پیام رسانی HGF/c-Met ممکن است فعال سازی اینترگرین-4، B4، CD44 و مولکول های غیر کیناز را بلوکه کند، که ارتباط نزدیکی با افزایش تکثیر، متاستاز، تهاجم و آنژیوژنز دارد. (۹۱ و ۹۲) افزایش MET تقریباً در ۱۰-۴٪ تومورهای معده مشاهده شده است. بیان بالای c-Met در بیماران سرطان معده مشاهده شده است. (۹۳ و ۹۴) بیمارانی که سطح بیان بالای c-Met را دارند، ممکن است بقای ضعیف تری را داشته باشند و اثر پیش آگاهی بیان بالا، به نظر مستقل از مرحله بیماری می باشد. بنابراین c-Met به عنوان هدف درمانی برای سرطان معده تشخیص داده شده است. رایلو توموماب یک آنتی بادی مونوکلونال IgG2 انسانی است که به طور انتخابی به HGF متصل می گردد و از اتصال Met به رسپتور آن جلوگیری می کند. (۹۵) رایلو توموماب<sup>۱</sup> در ترکیب با پلاتینوم، در بیماران سرطان معده متاستاتیک یا پیشرفته پتانسیل درمانی بیشتری را نشان داده است که مسیر c-Met را در این بیماری هدف قرار می دهد. (۹۲) فاز دوم کارآزمایی بالینی نشان داده است که یک رژیم ترکیبی که حاوی رایلو توموماب است، به نفع بقاء رفتار می کند. فوریتینیب<sup>۲</sup> یک نوع جدید از مهارکننده c-Met و VEGFR2/KDR می باشد. (۹۶ و ۹۷) با این حال تعداد کمی از گزارشات در رابطه با نقش فوریتینیب در سرطان معده گزارش شده است. ABT-700 یک آنتی بادی c-Met است که در برابر افزایش Met در تومورهای زنوگرافت انسانی عمل می کند. ABT-700 در بیماران دارای تومور بافت توپر پیشرفته با افزایش بیان Met، دارای عملکرد ضد توموری می باشد. افزایش MET در عود متاستاز توموری و نه در بافت های اولیه توموری یافت شده است. (۹۸)

### هدف گیری چرخه سلولی:

سرطان یک اختلال در مکانیسم چرخه سلولی است. سه نوع مختلف از مولکول ها (سایکلین ها، CDK ها و مهارکننده های CDK ها (CKIs)) در تنظیم چرخه سلولی دخالت دارند. CDK ها به سایکلین متصل می شوند و باعث عبور از نقطه استراحت در طول چرخه سلولی می شوند. CDK ها همچنین با CKI ها ترکیب می شوند تا پیشرفت چرخه سلولی را مهار کنند و یا آپوپتوز را القا می کنند. (۹۹) بنابراین CKI ها توقف چرخه سلولی را در فازهای خاص متوقف می کنند. فلاوپیریدول<sup>۳</sup> یک CKI نیمه ترکیبی فلاونوئید و مهارکننده چرخه سلولی می باشد. فلاوپیریدول ترجمه RNA را به وسیله مسدود کردن انتقال رونوشت ها به ریبوزوم سرکوب می کند که منجر به توقف چرخه سلولی مرتبط با بیان پروتئین می گردد. (۱۰۰) اثرکرد فلاوپیریدول در سرطان معده کارآمدی پایین دارد و با توجه به عملکرد ضعیف آن به تنهایی، تحقیقات برای استفاده از آن به صورت ترکیب با سایر عوامل شیمی درمانی ضروری به نظر می رسد. (۱۰۱)

1. Rilotumumab
2. Foretinib
3. Flavopiridol

### هدف گیری آپوپتوز:

سلول های تومور معمولاً به وسیله افزایش تکثیر سلولی، تمایز و مهار آپوپتوز مشخص می شوند. بنابراین ارتقاء آپوپتوز یک موضوع مهم در درمان سرطان محسوب می شود. لیگاند القاء کننده آپوپتوز (TRAIL) به طور انتخابی آپوپتوز را در تیپ های مختلف سلول های تومور القاء می کند. سلول های سرطان معده اغلب نسبت به آپوپتوز القاء شده به وسیله TRAIL مقاوم هستند. هرچند شیمی درمانی های مختلف، حساسیت سلول های سرطان معده را به TRAIL افزایش می دهد. (۱۰۲) بنابراین پتانسیل های درمانی متکی بر ترکیب TRAIL با شیمی درمانی برای درمان سرطان معده می تواند مفید ارزیابی شود. NF-κB متعلق به خانواده پروتئین NF-κB/Rel می باشد. بیان NF-κB به طور مثبت با درجه بدخیمی و به طور منفی با پیش بینی سرطان مرتبط است. بورتیزومیب<sup>۴</sup> یک مهارکننده پروتئازوم، به طور خاص باعث مهار فعالیت کیموتریپسین پروتئازوم S ۲۶ می گردد که در نتیجه فعال سازی مسیر پیام رسانی NF-κB را مهار می کند. (۱۰۳) تحقیقات نشان داده است که بورتیزومیب در درمان سرطان معده متاستاتیک مؤثر نیست. (۱۰۴ و ۱۰۵)

### هدف گیری رسپتور فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-IR):

IGF-IR یک رسپتور تیروزین کیناز غشایی است که بعد از اتصال به IGF-1 و IGF-2 فعال می شود. IGF-IR نقش کلیدی در آنژیوژنز، متاستاز و مهار آپوپتوز ایفا می کند. فیجیتوموماب<sup>۵</sup> یک آنتی بادی مونوکلونال IgG2 انسانی در برابر IGF-IR می باشد. (۱۰۶) اختلال در سیستم IGF-1 و IGF2/IGF1R در بیماری زایی سرطان معده گزارش شده است. سطح بیان IGFs و IGF1R در سرطان معده افزایش می یابد. IGF-IR در آنژیوژنز سلول های سرطانی معده از طریق تنظیم بیان VEGF عمل می کند. مهارکننده های IGF-IR، آنژیوژنز را کاهش می دهند و اثرات بواسیزوماب را در سلول های سرطانی معده افزایش می دهد. بنابراین هدف قرار دادن IGF-IR در ترکیب با عواملی که مسیر VEGF را بلوکه می کنند، ممکن است ابزار درمانی مناسب برای سرطان معده باشد. (۱۰۷ و ۱۰۸)

### هدف گیری سیکلوآکسیژناز ۲ (COX-2):

COX آنزیم مهمی است که در تبدیل آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندین نقش دارد. COX-1 و COX-2 دو ایزوآنزیم محسوب می شوند. COX-2 به میزان بالا در سرطان معده بیان می شود. COX-2 در تومورزایی و پیشبرد سرطان از طریق پیشرفت تکثیر سلولی، سرکوب آپوپتوز و القاء آنژیوژنز تومور نقش دارد. مهارکننده های COX-2، اثرات ضد سرطانی روی سلول های سرطان معده دارا می باشند. (۱۰۹)

### هدف گیری متالو پروتئیناز ماتریکس (MMP):

مهارکننده های متالوپروتئیناز ماتریکس، شامل یک سری از آنزیم های پروتئولیتیک می باشد که در تجزیه و تخریب ماتریکس خارج سلولی

4. Bortezomib
5. Figitumumab

جدول ۱: مشخصات آنتی بادی های مونوکلونال و مهارکننده های نسل جدید و میزان تأثیر آن ها در درمان سرطان معده

عوامل	هدف	نوع	تأثیرگذاری در روند درمان
Trastuzumab	HER-2	آنتی بادی مونوکلونال انسانی نوترکیب	توسط FDA تایید شده است. (۱۵) (ORR = 47 vs 35 %, P = 0.0017; PFS = 6.7 vs 5.5, P = 0.0002; OS = 13.8 vs 11.1 months, P = 0.0046)
Cetoximab	EGFR	آنتی بادی مونوکلونال انسانی	رضایت بخش نیست. (۴۰) (ORR = 30% vs 29%, P = 0.77; PFS = 4.4 vs 5.6 months, P = 0.32; OS = 9.4 vs 10.7, P = 0.95)
Matuzumab	EGFR	آنتی بادی مونوکلونال انسانی	رضایت بخش نیست. (۴۵) (ORR = 31% vs 58%, PFS = 4.8 vs 7.1 months, P = 0.678, OS = 9.4 vs 12.2, P = 0.945)
Nimotuzumab	EGFR	آنتی بادی مونوکلونال انسانی	رضایت بخش نیست. (۴۶) (RR = 18.4% vs 10.3%, PFS = 73 vs 85 days, P = 0.566, OS = 250 vs 232 days, P = 0.977)
Sunitinib	VEGF, PDGF, KIT, FLT-3, RET	مهارکننده تیروزین کیناز	امیدوار کننده است. (۶۹) (ORR = 41.1 vs 14.3 %, P = 0.002)
Sorafenib	VEGF, PDGF	مهارکننده تیروزین کیناز	فاز II یا III کار آزمایشی بالینی در حال اجراست.
Pertuzumab	HER-2	آنتی بادی مونوکلونال انسانی نوترکیب	فاز III کار آزمایشی بالینی در حال اجراست.
Gefitinib	EGFR	مهارکننده تیروزین کیناز	تأثیر محدود دارد. (۸۱)
Erlotinib	EGFR	مهارکننده تیروزین کیناز	فاز II کار آزمایشی بالینی در حال اجراست.
Everolimus	MTOR	مهارکننده	رضایت بخش نیست. (۸۹) (ORR = 4.5 vs 2.1 P = NA; 1.7 vs 1.4 P < 0.001; 5.4 vs 4.3 P = 0.124)
Rilotumumab	c-Met	مهارکننده	امیدوار کننده است. (۹۶)
Foretinib	c-Met, KDR VEGFR2	مهارکننده	کار آزمایشی بالینی در حال اجراست.
Flavopiridol	CDK	مهار کننده فلاونوئید نیمه سنتتیک	رضایت بخش نیست. (۱۰۱)
Panitumumab	EGFR	آنتی بادی مونوکلونال انسانی	رضایت بخش نیست. (۱۱۳و۴۱) (ORR = 46% vs 42%, P = 0.42; PFS = 0.6 vs 7.4 months, P = 0.068; OS = 8.8 vs 11.3, P = 0.013)
Ramusirumab	VEGFR	آنتی بادی مونوکلونال انسانی	توسط FDA تایید شده است. (۱۱۴) (ORR = 28 vs 16, P = 0.0001; 4.4 vs 2.9 P < 0.0001; OS = 9.6 vs 7.4 P = 0.017)
Bevacizumab	VEGF	آنتی بادی مونوکلونال انسانی	امیدوار کننده است. (۱۱۵) (ORR = 46 vs 37.4, P = 0.03; PFS = 6.7 vs 5.3 months, P = 0.037; OS = 12.1 vs 10.1, P = 0.100)
Lapatinib	EGFR, HER-2	مهارکننده تیروزین کیناز	در جمعیت های خاص رضایت بخش است. (۱۱۷و۱۱۶)
Figitumumab	IGFR-IR	آنتی بادی مونوکلونال انسانی	فاز I کار آزمایشی بالینی در حال اجراست.
Marimastat	MMPs	مهارکننده	فاز II یا III کار آزمایشی بالینی در حال اجراست.
Onartuzumab	c-Met	آنتی بادی مونوکلونال انسانی	فاز II یا III کار آزمایشی بالینی در حال اجراست.

Abbreviations: ORR: Overall response rate; PFS: Progression-free survival; OS: Overall survival, EGF epidermal growth factor, EGFR epidermal growth factor receptor, FDA Food and Drug Administration, MMP matrix metalloproteinase, VEGF vascular endothelial growth factor, PDGF platelet-derived growth factor, RET rearranged during transfection, FLT3 FMS-like tyrosine kinase-3 receptor, CDK cyclin-dependent kinase

### اثرگذاری آنتی بادی های مونوکلونال و مهارکننده های نسل جدید در روند درمان سرطان معده:

در جدول ۱ مشخصات آنتی بادی های مونوکلونال و مهارکننده های نسل جدید و میزان تأثیر آن ها در بیماران سرطان معده گزارش شده است. بسیاری از این عوامل از جمله سیتوکسیماب، ماتوزوماب،

نقش دارند. بیان نابجای MMP عامل تهاجم سلول های توموری و پراکندگی آن ها می باشد. (۱۱۰ و ۱۱۱) مهارکننده متالوپروتئیناز ماتریکس، ماریماستات<sup>۱</sup> (BB-2516 و TA-2516)، فعالیت ضد توموری در سرطان معده نشان می دهد و بیماران با سرطان معده پیشرفته نیز به علت سمیت کم دارو از ماریماستات بهره می برند. (۱۱۲)

1. Marimastat

### نتیجه گیری:

روند بیماریزایی سرطان معده از طریق چندین مسیر مولکولی تغییر یافته صورت می گیرد که می تواند از طریق آنتی بادی های مونوکلونال اختصاصی مورد هدف قرار گیرند. بنابراین استفاده از عوامل هدف گیری که مسیرهای پیام رسانی درون سلولی و خارج سلولی را مسدود می کنند، به عنوان یک استراتژی برای درمان سرطان معده استفاده می شود. در سال های اخیر استفاده از آنتی بادی های مونوکلونال، موفقیت قابل توجهی را در درمان سرطان مهیا کرده است. هر دو آنتی بادی مونوکلونال تراستوزوماب (درمان خط اول) و راموسیزوماب (درمان خط دوم)، توسط FDA آمریکا تأیید شده اند که میزان بقاء بیماران سرطان معده را افزایش داده و برای درمان افراد با سرطان معده پیشرفته مورد استفاده قرار می گیرند. با این حال به منظور روشن شدن تأثیرگذاری سایر عوامل در روند درمان، نیاز به مطالعات وسیع تری می باشد. اخیراً برای درمان سرطان، آنتی بادی های دارای عملکرد دوگانه برای هدفگیری مجدد سلول های افکتور ایمنی برای تخریب سلول توموری (ایمونوتراپی سرطان) یا خنثی سازی دو مسیر پیام رسانی مختلف از طریق غیرفعال سازی گیرنده یا لیگاند به کار گرفته می شوند. به نظر می رسد توسعه این نوع از ترکیبات درمانی در راستای درمان بهینه انواع سرطان ها از جمله سرطان معده امری اجتناب ناپذیر می باشد. با این حال مطالعات زیادی به منظور روشن شدن نقش این مولکول ها در سرطان معده مورد نیاز است. امید است که با انجام تحقیقات زیاد در آینده بتوان گام بزرگی برای درمان این بیماری کشنده برداشت.

نیموتوزوماب، اورولیموس، بورتیزومیب، پانیتوموآب (۱۱۳) و فلاوپیدول، تأثیری در افزایش بقای بیماران مبتلا به سرطان معده نداشتند. با این حال، آنتی بادی های مونوکلونال تراستوزوماب و راموسیزوماب (۱۱۴) توسط FDA آمریکا تأیید شده اند. تأثیرگذاری سونیتینیب، راپلوتوموآب، جفیتینیب، بواسیزوماب (۱۱۵) و لاپاتینیب (۱۱۶ و ۱۱۷) در روند بهبود درمان سرطان معده امیدوار کننده است. در حال حاضر، فاز I، II، یا III کار آزمایشی بالینی عوامل سوراتینیب، پرتوزوماب، ارلوتینیب، فوریتینیب، فیجتوموآب، اونارتوزوماب و ماریماستات در حال اجراست.

### آنتی بادی هایی با عملکرد دوگانه (Bispecific):

این نوع از آنتی بادی ها از ترکیب دو آنتی بادی به وجود آمده و به طور همزمان توانایی هدفگیری آنتی ژن ها یا اپی توپ ها را دارا می باشند. این آنتی بادی ها همزمان می توانند با دو هدف مشخص از جمله گیرنده های سطحی چندگانه یا لیگاندهای مرتبط تداخل ایجاد نمایند. این امر می تواند در بیماران مبتلا به سرطان یا در فرآیندهای التهابی مفید باشد. آنتی بادی های با عملکرد دوگانه می توانند اهداف مورد نظر را در مجاورت یکدیگر آورده و از طرف دیگر ارتباطات بین سلول ها را به راه می اندازند. توسعه بالینی آنتی بادی های با عملکرد دوگانه بر پایه دو هدف اساسی، درمان سرطان و درمان بیماری های التهابی می باشد. هدف اصلی این نوع آنتی بادی ها، افزایش کارایی درمان می باشد. فرآیندهای تولید این نوع از آنتی بادی ها در سلول های یوکاریوتی و پروکاریوتی در دسترس هستند.

### REFERENCES:

- Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8:592-603.
- Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. *Cancer: Principles and Practice of Oncology. New York: Lippincott Williams & Wilkins* 2001;1092-126.
- Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. *Ann Oncol* 2008;19:631-40.
- Malvezzi M, Bosetti C, Negri E, La Vecchia C, Decarli A. Cancer mortality in Italy, 1970-2002. *Tumori* 2008;94:640-57.
- Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:713-39.
- Abdi E, Latifi-Navid S, Latifi-Navid H, Safarnejad B. Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin genotypes and preneoplastic lesions or gastric cancer risk: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;31:734-44.
- Abdi E, Latifi-Navid S, Yazdanbod A, Zahri S. Helicobacter pylori babA2 Positivity Predicts Risk of Gastric Cancer in Ardabil, a Very High-Risk Area in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;17:733-8.
- Bakhti SZ, Latifi-Navid S, Mohammadi S, Zahri S, Bakhti FS, Feizi F, et al. Relevance of Helicobacter pylori vacA 3'-end Region Polymorphism to Gastric Cancer. *Helicobacter* 2015.
- Lee J, Demissie K, Lu SE, Rhoads GG. Cancer incidence among Korean-American immigrants in the United States and native Koreans in South Korea. *Cancer Control* 2007;14:78-85.
- Rahman R, Asombang AW, Ibdah JA. Characteristics of gastric cancer in Asia. *World J Gastroenterol* 2014;20:4483-90.
- Krejs GJ. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Dig Dis* 2010;28:600-03.
- Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011;12:861-74.
- Jiang C, Chen X, Alattar M, Wei J, Liu H. MicroRNAs in tumorigenesis, metastasis, diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Cancer Gene Ther* 2015;22:291-301.
- Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2012;12:278-87.



15. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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. *Lancet* 2010;376:687-97.
16. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, Steinmetz K, Kelsen DP, Jäger E, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Ann Oncol* 2012;23:2656-62.
17. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-9.
18. Deng N, Goh LK, Wang H, Das K, Tao J, Tan IB, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut* 2012;61:673-84.
19. Okines AF, Ashley SE, Cunningham D, Oates J, Turner A, Webb J, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for advanced esophagogastric cancer: dose-finding study for the prospective multicenter, randomized, phase II/III REAL-3 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3945-50.
20. Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Benedetti JK, Baker AF, et al. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006;24:4922-7.
21. Schinzari G, Cassano A, Orlandi A, Basso M, Barone C. Targeted therapy in advanced gastric carcinoma: the future is beginning. *Curr Med Chem* 2014;21:1026-38.
22. Lordick F, Allum W, Carneiro F, Mitry E, Tabernero J, Tan P, et al. Unmet needs and challenges in gastric cancer: the way forward. *Cancer Treat Rev* 2014;40:692-700.
23. Kasper S, Schuler M. Targeted therapies in gastroesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2014;50:1247-58.
24. Aoyagi K, Kouhji K, Kizaki J, Isobe T, Hashimoto K, Shirouzu K. Molecular targeting to treat gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:13741-55.
25. Huang L, Chen T, Chen C, Chen S, Liu Y, Wu J, et al. Prognostic and predictive value of Phospho-p44/42 and pAKT in HER2-positive locally advanced breast cancer patients treated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2013;11:307.
26. Jácome AA, Wohnrath DR, Neto C S, Carneseca EC, Serano SV, Viana LS, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptors in gastric cancer: a survival analysis by Weibull model incorporating long-term survivors. *Gastric Cancer* 2014;17:76-86.
27. Martin V, Landi L, Molinari F, Fountzilias G, Geva R, Riva A, et al. HER2 gene copy number status may influence clinical efficacy to anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2013;108:668-75.
28. Gonzaga IM, Soares-Lima SC, de Santos PT, Blanco TC, de Reis BS, Quintella DC, et al. Alterations in epidermal growth factor receptors 1 and 2 in esophageal squamous cell carcinomas. *BMC cancer* 2012;12:569.
29. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: The complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2005;5:341-54.
30. Wang KL, Wu TT, Choi IS, Wang H, Resetkova E, Correa AM, et al. Expression of Epidermal Growth Factor Receptor in Esophageal and Esophagogastric Junction Adenocarcinomas: Association With Poor Outcome. *Cancer* 2007;15:658-67.
31. Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, La Mura A, Imperatore V, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery. *World J Surg* 2007;31:1458-68.
32. Nyati MK, Morgan MA, Feng FY, Lawrence TS. Integration of EGFR inhibitors with radiochemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2006;6:876-85.
33. Kohrt HE, Colevas AD, Houot R, Weiskopf K, Goldstein MJ, Lund P, et al. Targeting CD137 enhances the efficacy of cetuximab. *J Clin Invest* 2014;124:2668-82.
34. Saltz LB, Lenz H-J, Kindler HL, Hochster HS, Wadler S, Hoff PM, et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007;25:4557-61.
35. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
36. Xu W, Yang Z, Lu N. Molecular targeted therapy for the treatment of gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2016;35:1.
37. Pinto C, Di Fabio F, Siena S, Cascinu S, Rojas Llimpe FL, Ceccarelli C, et al. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 2007;18:510-7.
38. Kim C, Lee JL, Ryu MH, Chang HM, Kim TW, Lim HY,

- et al. A prospective phase II study of cetuximab in combination with XELOX (capecitabine and oxaliplatin) in patients with metastatic and/or recurrent advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2011;29:366-73.
39. Cappetta A, Lonardi S, Pastorelli D, Bergamo F, Lombardi G, Zagonel V. Advanced gastric cancer (GC) and cancer of the gastro-oesophageal junction (GEJ): focus on targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;81:38-48.
  40. Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:490-9.
  41. Roviello G, Polom K, Petrioli R, Marano L, Marrelli D, Paganini G, et al. Monoclonal antibodies-based treatment in gastric cancer: current status and future perspectives. *Tumor Biol* 2016;37:127-40.
  42. Tomas A, Futter CE, Eden ER. EGF receptor trafficking: consequences for signaling and cancer. *Trends Cell Biol* 2014;24:26-34.
  43. Marshall J. Clinical implications of the mechanism of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Cancer* 2006;107:1207-18.
  44. Shum H, Rajdev L. Multimodality management of resectable gastric cancer: A review. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6:393-402.
  45. Rao S, Starling N, Cunningham D, Sumpter K, Gilligan D, Ruhstaller T, 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. *Ann Oncol* 2010;21:2213-9.
  46. Satoh T, Lee KH, Rha SY, Sasaki Y, Park SH, Komatsu Y, et al. Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015;18:824-32.
  47. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-76.
  48. Alitalo K, Carmeliet P. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease. *Cancer cell* 2002;1:219-27.
  49. Ellis LM. The role of neuropilins in cancer. *Mol Cancer Ther* 2006;5:1099-7.
  50. Achen MG, Stacker AS. Tumor lymphangiogenesis and metastatic spread-new players begin to emerge. *Int J Cancer* 2006;119:1755-60.
  51. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 1995;376:62-6.
  52. Takahashi Y, Cleary KR, Mai M, Kitadai Y, Bucana CD, Ellis LM. Significance of vessel count and vascular endothelial growth factor and its receptor (KDR) in intestinal-type gastric cancer. *Clin Cancer Res* 1996;2:1679-84.
  53. Weis SM, Cheresh DA. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. *Nat Med* 2011;17:1359-70.
  54. Grigore D, Simionescu CE, Stepan A, Mărgăritescu C, Bălăsoiu M, Georgescu C, et al. Assessment of CD105,  $\alpha$ -SMA and VEGF expression in gastric carcinomas. *Rom J morphol Embryol* 2013;54:701-7.
  55. Hurvitz SA, Bosserman LD, Chan D, Hagenstad CT, Kass FC, Smith FP, et al. Cardiac safety results from a phase II, open-label, multicenter, pilot study of two docetaxel-based regimens plus bevacizumab for the adjuvant treatment of subjects with node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *Springerplus* 2014;3:244.
  56. Kim ES, Moon J, Herbst RS, Redman MW, Dakhil SR, Velasco MR, et al. Phase II trial of carboplatin, paclitaxel, cetuximab, and bevacizumab followed by cetuximab and bevacizumab in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: SWOG S0536. *J Thorac Oncol* 2013 8:1519-28.
  57. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
  58. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Braccarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11.
  59. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-34.
  60. Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, Ohtsu A, Tebbutt NC, Ming Xu J, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2119-27.
  61. Folkens C, Man S, Xu P, Shaked Y, Hicklin DJ, Kerbel RS. Anticancer therapies combining antiangiogenic and tumor cell cytotoxic effects reduce the tumor stem-like cell fraction in glioma xenograft tumors. *Cancer Res* 2007;67:3560-4.
  62. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008;8:755-68.

63. Miao HQ, Hu K, Jimenez X, Navarro E, Zhang H, Lu D, et al. Potent neutralization of VEGF biological activities with a fully human antibody Fab fragment directed against VEGF receptor 2. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;345:438-45.
64. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, Takeda A, Liu W, Bucana CD, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer* 2002;38:1133-40.
65. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86.
66. Strong VE, Song KY, Park CH, Jacks LM, Gonen M, Shah M, et al. Comparison of gastric cancer survival following R0 resection in the United States and Korea using an internationally validated nomogram. *Ann Surg* 2010;251:640-6.
67. Joanne LY, Rak JW, Coomber BL, Hicklin DJ, Kerbel RS. Effect of p53 status on tumor response to antiangiogenic therapy. *Science* 2002;295:1526-8.
68. Kaur B, Tan C, Brat DJ, Post DE, Van Meir EG. Genetic and hypoxic regulation of angiogenesis in gliomas. *J Neuro Oncol* 2004;70:229-43.
69. Yi JH, Lee J, Lee J, Park SH, Park JO, Yim DS, et al. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer* 2012;106:1469-74.
70. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, Catalano P, Ansari RH, Benson AB 3rd. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol* 2010;28:2947-51.
71. Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol* 2001;12 Suppl 1:S3-8.
72. Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, Gabbert HE, Müller W. HER2 expression in gastric cancer: rare, heterogeneous and of no prognostic value—conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol* 2010;32:57-65.
73. Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, Hotaling TE, Fendly BM, Fox JA. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 1999;26:60-70.
74. Nahta R, Hung MC, Esteva FJ. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res* 2004;64:2343-6.
75. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res* 2009;69:9330-6.
76. Barok M, Tanner M, Köninki K, Isola J. Trastuzumab-DM1 is highly effective in preclinical models of HER2-positive gastric cancer. *Cancer Lett* 2011;306:171-9.
77. Yamashita-Kashima Y, Iijima S, Yorozu K, Furugaki K, Kurasawa M, Ohta M, et al. Pertuzumab in combination with trastuzumab shows significantly enhanced antitumor activity in HER2-positive human gastric cancer xenograft models. *Clin Cancer Res* 2011;17:5060-70.
78. Shah MA, Cho JY, Huat ITB, Tebbutt NC, Yen CJ, Kang A, et al. Randomized phase II study of FOLFOX+/-MET inhibitor, onartuzumab (O), in advanced gastroesophageal adenocarcinoma (GEC). in ASCO Annual Meeting Proceedings 2015.
79. Tateishi K, Ichiyama T, Hirai K, Agatsuma T, Koyama S, Hachiya T, et al. Clinical outcomes in elderly patients administered gefitinib as first-line treatment in epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: retrospective analysis in a Nagano Lung Cancer Research Group study. *Med Oncol* 2013;30:450.
80. Rojo F, Tabernero J, Albanell J, Van Cutsem E, Ohtsu A, Doi T, et al. Pharmacodynamic studies of gefitinib in tumor biopsy specimens from patients with advanced gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4309-16.
81. Adelstein DJ, Rodriguez CP, Rybicki LA, Ives DI, Rice TW. A phase II trial of gefitinib for recurrent or metastatic cancer of the esophagus or gastroesophageal junction. *Invest New Drugs* 2012;30:1684-9.
82. Wainberg ZA, Anghel A, Desai AJ, Ayala R, Luo T, Safran B, et al. Lapatinib, a dual EGFR and HER2 kinase inhibitor, selectively inhibits HER2-amplified human gastric cancer cells and is synergistic with trastuzumab in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2010;16:1509-19.
83. Chen CT, Kim H, Liska D, Gao S, Christensen JG, Weiser MR. MET activation mediates resistance to lapatinib inhibition of HER2-amplified gastric cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2012;11:660-9.
84. Zhang X, Park JS, Park KH, Kim KH, Jung M, Chung HC, et al. PTEN deficiency as a predictive biomarker of resistance to HER2-targeted therapy in advanced gastric cancer. *Oncology* 2015;88:76-85.
85. Sasore T, Kennedy B. Deciphering combinations of PI3K/AKT/mTOR pathway drugs augmenting anti-angiogenic efficacy in vivo. *PLoS one* 2014;9:e105280.
86. Yu G, Wang J, Chen Y, Wang X, Pan J, Li G, et al. Overexpression of phosphorylated mammalian target of ra-

- pamycin predicts lymph node metastasis and prognosis of chinese patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:1821-9.
87. Doi T, Muro K, Boku N, Yamada Y, Nishina T, Takiuchi H, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1904-10.
  88. Alvarado Y, Mita MM, Vemulapalli S, Mahalingam D, Mita AC. Clinical activity of mammalian target of rapamycin inhibitors in solid tumors. *Target Oncol* 2011;6:69-94.
  89. Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, Bang YJ, Chung HC, Pan HM, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol* 2013;31:3935-43.
  90. Mariani M, McHugh M, Petrillo M, Sieber S, He S, Andreoli M, et al. HGF/c-Met axis drives cancer aggressiveness in the neo-adjuvant setting of ovarian cancer. *Oncotarget* 2014;5:4855-67.
  91. Hasenauer S, Malinger D, Koschut D, Pace G, Matzke A, von Au A, et al. Internalization of Met requires the co-receptor CD44v6 and its link to ERM proteins. *PLoS One* 2013;8:e62357.
  92. Appleman LJ. MET signaling pathway: a rational target for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:4837-8.
  93. Wu JG, Yu JW, Wu HB, Zheng LH, Ni XC, Li XQ, et al. Expressions and clinical significances of c-MET, p-MET and E2f-1 in human gastric carcinoma. *BMC Res Notes* 2014;7:6.
  94. Hara T, Ooi A, Kobayashi M, Mai M, Yanagihara K, Nakanishi I. Amplification of c-myc, K-sam, and c-met in gastric cancers: detection by fluorescence in situ hybridization. *Lab Invest* 1998;78:1143-53.
  95. Hack SP, Bruey JM, Koeppen H. HGF/MET-directed therapeutics in gastroesophageal cancer: a review of clinical and biomarker development. *Oncotarget* 2014;5:2866-80.
  96. Iveson T, Donehower RC, Davidenko I, Tjulandin S, Dep-tala A, Harrison M, et al. Rilotumumab in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line treatment for gastric or oesophagogastric junction adenocarcinoma: an open-label, dose de-escalation phase 1b study and a double-blind, randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1007-18.
  97. Iveson T, Donehower RC, Davidenko I, Tjulandin S, Dep-tala A, Harrison M, et al. G6 Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor, PF-02341066. *EJC Supple* 2009;7:8.
  98. Strickler JH, LoRusso P, Yen CJ, Lin CC, Kang YK, Kaminker P, et al. Phase 1, open-label, dose-escalation, and expansion study of ABT-700, an anti-C-met antibody, in patients (pts) with advanced solid tumors. in ASCO Annual Meeting Proceedings. 2014.
  99. Lim S, Kaldis P. Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. *Development* 2013;140:3079-93.
  100. Holkova B, Supko JG, Ames MM, Reid JM, Shapiro GI, Perkins EB, et al. A phase I trial of vorinostat and alvocidib in patients with relapsed, refractory, or poor prognosis acute leukemia, or refractory anemia with excess blasts-2. *Clin Cancer Res* 2013;19:1873-83.
  101. Schwartz GK, O'Reilly E, Ilson D, Saltz L, Sharma S, Tong W, et al. Phase I study of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol in combination with paclitaxel in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2002;20:2157-70.
  102. Xu L, Qu X, Luo Y, Zhang Y, Liu J, Qu J, et al. Epirubicin enhances TRAIL-induced apoptosis in gastric cancer cells by promoting death receptor clustering in lipid rafts. *Mol Med Rep* 2011;4:407-11.
  103. Sarlo C, Buccisano F, Maurillo L, Cefalo M, Di Caprio L, Cicconi L, et al. Phase II study of Bortezomib as a single agent in patients with previously untreated or relapsed/refractory acute myeloid leukemia ineligible for intensive therapy. *Leuk Res Treatment* 2013;2013:705714.
  104. Ocean AJ, Christos P, Sparano JA, Shah MA, Yantiss RK, Cheng J, et al. Phase II trial of bortezomib alone or in combination with irinotecan in patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or stomach. *Invest New Drugs* 2014;32:542-8.
  105. Shah MA, Power DG, Kindler HL, Holen KD, Kemeny MM, Ilson DH, et al. A multicenter, phase II study of bortezomib (PS-341) in patients with unresectable or metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 2011;29:1475-81.
  106. Juergens H, Daw NC, Georger B, Ferrari S, Villarroya M, Aerts I, et al. Preliminary efficacy of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody figitumumab in patients with refractory Ewing sarcoma. *J Clin Oncol* 2011;29:4534-40.
  107. Adachi Y, Li R, Yamamoto H, Min Y, Piao W, Wang Y, et al. Insulin-like growth factor-I receptor blockade reduces the invasiveness of gastrointestinal cancers via blocking production of matrilysin. *Carcinogenesis* 2009;30:1305-13.
  108. Li H, Adachi Y, Yamamoto H, Min Y, Ohashi H, Ii M, 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. *Cancer* 2011;117:3135-47.
  109. Ganesh R, Marks DJ, Sales K, Winslet MC, Seifalian AM. Cyclooxygenase/lipoxygenase shunting lowers the anti-cancer effect of cyclooxygenase-2 inhibition in colorectal cancer cells. *World J Surg Oncol* 2012;10:200.

110. Partyka R, Gonciarz M, Jałowiecki P, Kokocińska D, Byrczek T. VEGF and metalloproteinase 2 (MMP 2) expression in gastric cancer tissue. *Med Sci Monit* 2012;18:BR130-4.
111. He L, Chu D, Li X, Zheng J, Liu S, Li J, et al. Matrix metalloproteinase-14 is a negative prognostic marker for patients with gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2013;58:1264-70.
112. Bramhall SR, Hallissey MT, Whiting J, Scholefield J, Tierney G, Stuart RC, et al. Marimastat as maintenance therapy for patients with advanced gastric cancer: a randomised trial. *Br J Cancer* 2002;86:1864-70.
113. Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AF, Okines C, 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. *Lancet Oncol* 2013;14:481-9.
114. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, 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. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-35.
115. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, 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 Clin Oncol* 2011;29:3968-76.
116. Hecht JR, Bang YJ, Qin S, Chung HC, Xu JM, Park JO, 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 Clin Oncol* 2013;31.
117. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, 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 Clin Oncol* 2014;32:2039-49.