台灣消化醫學週專題

胃癌抗血管新生標靶治療現況與未來展望

Taroh Satoh[1], 戴志勳 [2,3]

[1] Osaka University, Osaka, Japan

[2] 生物醫學編輯部

[3] 台大醫院藥劑部

壹、前言

根據衛生福利部 105 年國人死因統計結果，癌症為國人十大死因之首。其中，胃癌佔癌症相關死因的第七位 [1]。胃癌的治療大多以外科手術為主，輔以化學藥物或放射治療。然而，對於進行性 (advanced) 或轉移性 (metastatic) 胃癌，第一線化療是以鉑金屬及 5-FU 為主，但在二線治療卻是直到 2011 年，才開始有第三期臨床試驗支持第二線藥物的治療成效。德國研究團隊 (AIO, Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie) 於 2011 年刊載於歐洲癌症雜誌 (European Journal of Cancer) 的一項隨機分配研究顯示，irinotecan 作為進行性或轉移性胃癌病人的第二線治療藥物，與最佳支持療法 (吃 best supportive care) 相較，能顯著延長病人存活時間 (存活中位數 4.0 個月 vs. 2.4 個月，p =0.012)[2]。其後韓國研究團隊所進行的第三期臨床試驗也顯示以 irinotecan 或 docetaxel 作為進行性胃癌的第二線治療，能有效延長病人存活時間 (存活中位數 5.3 個月 vs. 3.8 個月)[3]。而英國癌症研究團隊以 docetaxel 作為第二線治療，也發現相較於對照組 (active symptom control)，試驗組的病人有較長存活時間 (存活中位數 5.2 個月 vs. 3.6 個月)[4]。接者，我們有新的標靶藥物如 ramucirumab 或合併化療結果顯示也可以作為此類病人第二線治療藥物的新選擇。

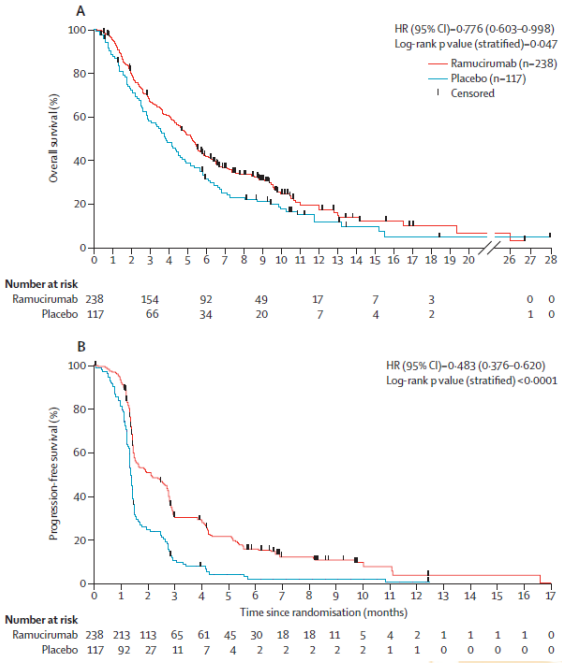
貳、Ramucirumab 作為胃癌第二線治療藥物

・Ramucirumab 單藥治療 _REGARD 試驗 [5]：

REGARD 研究設計為一全球性、隨機分配、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗。試驗地點遍及歐美、亞洲、非洲、澳洲及紐西蘭等 29 個國家、119 個試驗中心。主要收納病人群為轉移性或無法切除、局部復發之胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患，且接受過第一線含 platinum 或 fluoropyrimidine 化學治療仍疾病惡化者。病人以 2:1 之比例分為試驗組 (ramucirumab 8mg/kg q2w + 最佳支持療法) 與對照組 (安慰劑 q2w + 最佳支持療法)，並以整體存活時間為主要試驗終點。試驗結果 (見圖一) 顯示僅接受安慰劑之對照組病人，其存活中位數 (3.8 個月) 與先前其他試驗相似，而試驗組之存活中位數為 5.2 個月，與對照組相較有顯著較長存活時間 HR 0.776 (95% CI 0.603-0.998)。關於無惡化

通訊作者 : Prof. Taroh Satoh
地　址 : Osaka University Graduate School of Medicine, Department of Frontier Science for Cancer and Chemotherapy, 2-2 Yamadaoka, Suita City, Japan

存活時間 (progression free survival)，試驗組也有較長的無惡化存活時間 (無惡化存活中位數 2.1 個月 vs. 1.3 個月)，較高的 12 周無惡化存活率 (40.1% vs. 15.8%)，顯示 ramucirumab 單一治療可被視為胃癌的第二線標準治療。

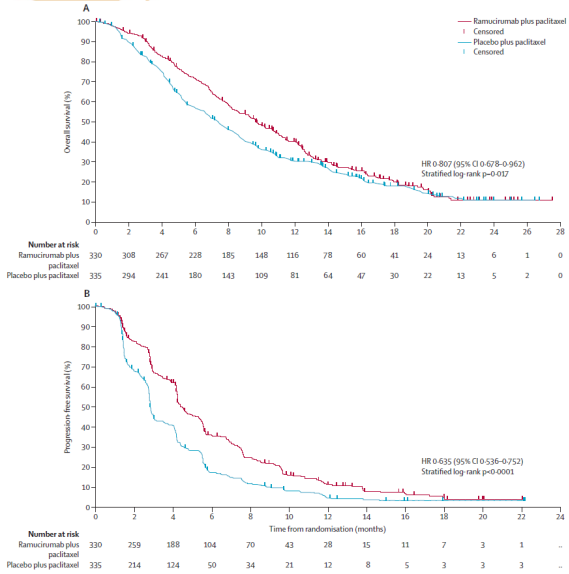


圖一 . REGARD 試驗結果，A 整體存活時間，B 無惡化存活時間

・Ramucirumab 合併治療 _RAINBOW 試驗 [6]：

RAINBOW 試驗主要研究 ramucirumab 與 paclitaxel 合併治療的效果與安全性。RAINBOW 研究設計為一全球性、隨機分配、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗。主要收納病人群為轉移性或無法切除、局部復發之胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患，且接受過第一線 platinum 與 fluoropyrimidine(或再合併 anthracycline) 化學治療後仍疾病惡化者。病人以 1:1 之比例分為試驗組 (ramucirumab 8mg/kg day1, 15 + paclitaxel 80mg/m^2 day1, 8, 15，每四周為一循環) 與對照組 (安慰劑 day1, 15 + paclitaxel 80mg/m^2 day1, 8, 15，每四周為一循環)，並以整體存活時間為主要試驗終點。

RAINBOW 試驗共收納 665 人 (見圖二，試驗組：330 人，對照組：335 人)，試驗組有顯著較高之整體存活時間 (存活中位數 9.6 個 月 vs. 7.4 個 月)，HR 0.807(95% CI 0.678-0.962)。試驗組之 6 個月及 12 個月存活率都高於對照組，分別為 (72% vs. 57%) 與 (40% vs. 30%)。而在無惡化存活時間之比較，對照組無惡化存活時間中位數為 2.9 個月，試驗組 (併用 ramucirumab) 則有顯著較長的無惡化存活時間 (中位數 4.4 個月)，HR 0.635(95% CI 0.536-0.752)。而試驗組之 6 個月及 9 個月無惡化存活率也都高於對照組，分別為 (36% vs. 17%) 與 (22% vs. 10%)。



圖二 .RAINBOW 試驗結果，A 整體存活時間，B 無惡化存活時間

考量病人用藥安全性，在排除 9 個未接受研究藥物的病人後，針對 656 個病人進行安全性分析 (見表一)。RAINBOW 試驗顯示

不良事件嚴重等級屬第三級以上者之發生率，試驗組發生率前三高者，依序為嗜中性白血球減少症 (neutropenia) 40.7%、白血球減少症 (leukopenia) 17.4% 及疲倦 (fatigue) 11.9%。值得注意的是，對於不良事件嚴重等級屬第三級以上者，試驗組雖有較高的嗜中性白血球低下發生率 (40.7% vs. 18.8%)，但兩組間發生嗜中性白血球低下合併發燒 (febrile neutropenia) 之比例相近 (3.0% vs. 2.4%)。而就抗血管新生藥物常見副作用如高血壓而言，試驗組雖有較高比例 (15%) 嚴重等級屬第三級的高血壓發生率，但大多可藉藥物治療處置，與對照組相較，也未觀察到有較高的靜脈栓塞風險 (2.4% vs. 3.3%)(見表二)。

	Ramucirumab plus paclitaxel (n=327)				Placebo plus paclitaxel (n=329)			
	Grades 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any patients with a treatment-emergent adverse event	57 (17%)	155 (47%)	73 (22%)	39 (12%)	116 (35%)	128 (39%)	27 (8%)	51 (16%)
Non-haematological adverse events								
Fatigue*	147 (45%)	39 (12%)	0	0	126 (38%)	18 (5%)	0	0
Neuropathy*	123 (38%)	27 (8%)	0	0	104 (32%)	15 (5%)	0	0
Decreased appetite	121 (37%)	10 (3%)	0	0	92 (28%)	13 (4%)	0	0
Abdominal pain*	98 (30%)	20 (6%)	0	0	87 (26%)	10 (3%)	1 (<1%)	0
Nausea	109 (33%)	5 (2%)	1 (<1%)	0	100 (30%)	8 (2%)	0	0
Alopecia	107 (33%)	0	0	0	126 (38%)	1 (<1%)	0	0
Diarrhoea	94 (29%)	12 (4%)	0	0	71 (22%)	4 (1%)	1 (<1%)	0
Epistaxis	100 (31%)	0	0	0	23 (7%)	0	0	0
Vomiting	78 (24%)	9 (3%)	1 (<1%)	0	56 (17%)	12 (4%)	0	0
Peripheral oedema	77 (24%)	5 (2%)	0	0	43 (13%)	2 (<1%)	0	0
Hypertension	32 (10%)	46 (14%)	0	0	8 (2%)	8 (2%)	0	0
Constipation	70 (21%)	0	0	0	69 (21%)	2 (<1%)	0	0
Stomatitis	62 (19%)	2 (<1%)	0	0	22 (7%)	2 (<1%)	0	0
Pyrexia	56 (17%)	3 (<1%)	0	0	36 (11%)	1 (<1%)	0	0
Proteinuria	50 (15%)	4 (1%)	0	0	20 (6%)	0	0	0
Malignant neoplasm progression	5 (2%)	16 (5%)	4 (1%)	27 (8%)	1 (<1%)	24 (7%)	1 (<1%)	34 (10%)
Weight decreased	39 (12%)	6 (2%)	0	0	45 (14%)	4 (1%)	0	0
Dyspnoea	34 (10%)	8 (2%)	0	0	29 (9%)	2 (<1%)	0	0
Rash*	42 (13%)	0	0	0	31 (9%)	0	0	0
Cough	40 (12%)	0	0	0	25 (8%)	0	0	0
Back pain	35 (11%)	4 (1%)	0	0	35 (11%)	5 (2%)	0	0
Hypoalbuminaemia*	32 (10%)	4 (1%)	0	0	13 (4%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
Myalgia	34 (10%)	0	0	0	32 (10%)	1 (<1%)	0	0
Ascites	21 (6%)	11 (3%)	1 (<1%)	0	14 (4%)	13 (4%)	0	0
Headache	32 (10%)	0	0	0	21 (6%)	1 (<1%)	0	0
Haematological adverse events								
Neutropenia*	45 (14%)	71 (22%)	62 (19%)	0	40 (12%)	51 (16%)	11 (3%)	0
Anaemia*	84 (26%)	30 (9%)	0	0	85 (26%)	31 (9%)	3 (<1%)	0
Leucopenia*	54 (17%)	52 (16%)	5 (2%)	0	47 (14%)	19 (6%)	3 (<1%)	0
Thrombocytopenia*	38 (12%)	5 (2%)	0	0	14 (4%)	6 (2%)	0	0

Data are number (%), unless otherwise stated. *Consolidated adverse event category comprising synonymous MEdDRA preferred terms.

表一 . 發生率超過 10% 之治療後出現的不良事件 (treatment-emergent adverse events)

	Ramucirumab plus paclitaxel (n=327)				Placebo plus paclitaxel (n=329)			
	Grades 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Bleeding or haemorrhage	123 (38%)	12 (4%)	1 (<1%)	1 (<1%)	51 (16%)	4 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
Proteinuria	51 (16%)	4 (1%)	0	0	20 (6%)	0	0	0
Liver injury or failure	39 (12%)	12 (4%)	3 (<1%)	0	28 (9%)	11 (3%)	2 (<1%)	0
Hypertension	34 (10%)	48 (15%)	0	0	10 (3%)	9 (3%)	0	0
Gastrointestinal haemorrhage†	21 (6%)	10 (3%)	1 (<1%)	1 (<1%)	15 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Infusion-related reaction	17 (5%)	2 (<1%)	0	0	12 (4%)	0	0	0
Renal failure	16 (5%)	4 (1%)	2 (<1%)	0	11 (3%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)
Congestive heart failure	6 (2%)	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Venous thromboembolic events	5 (2%)	7 (2%)	0	1 (<1%)	7 (2%)	8 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Arterial thromboembolic events	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
Gastrointestinal perforation	0	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

*Pooled adverse-event terms. †Events pooled as gastrointestinal haemorrhage are also pooled as bleeding or haemorrhage.

表二 . Adverse event of special interest

生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL

總結 REGARD 與 RAINBOW 試驗 (見表三)，ramucirumab 雖能增加病人存活時間，但對於根據 RESCIT(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 所判定之腫瘤治療反應 (response rate)，卻與對照組無顯著差異。然而，在 RAINBOW 試驗中，試驗組相較於對照組有顯著較好的腫瘤治療反應率 (27.8% vs. 16.1%, p<0.0001)。若只看東亞族群 (包含台灣、日本、南韓、香港及新加坡)，則試驗組反應率可達 33.9%。僅分析日本病人群，則反應率高達 41%。顯示 ramucirumab 與 paclitaxel 的合併治療，即使作為第二線治療藥物，仍能有效造成腫瘤萎縮 (tumor shrinkage)，特別是對於東亞族群。若依瀑布圖 (waterfall plot) 顯示 (見圖三)，可發現接受試驗組治療的東亞族群病人相較於非東亞族群有較高的比例 (85% vs. 74%) 達到腫瘤不變或萎縮的效果 [7]。在接受試驗組治療的日本族

Trial	Arm	RR(%)	PFS	HR	OS	HR
REGARD n=335	BSC	2	1.3	0.483 P<0.0001	3.8	0.776 P=0.047
	RAM	3	2.1		5.2	
RAINBOW n=665	wPTX	16.1	2.9	0.635 P<0.0001	7.4	0.807 P=0.017
	R+wPTX	27.8	4.4		9.6	
East Asia n=223	wPTX	20.2	2.8	0.63 P=0.001	10.5	0.99 P=0.929
	R+wPTX	33.9	5.5		12.1	
Japan n=140	wPTX	19	2.8	0.50 P=0.0002	11.5	0.88 P=0.511
	R+wPTX	41	5.6		11.4	

表三 . 綜合分析 REGARD 與 RAINBOW 試驗療效

BSC: best supportive care, HR: hazard ratio, OS: overall survival, PFS: progression free survival, R: ramucirumab, RR: response rate, wPTX: weekly paclitaxel

群更可達到 96% 的病人都有腫瘤不變或萎縮的情形[8]。腫瘤萎縮於臨床上可緩解病人相關不適症狀。

Al-Batran SE 等學者分析 RAINBOW 試驗對於病人生活品質影響，顯示病人在治療 36 周期間，global health status score、physical functioning、pain、fatigue 等項目都優於對照組，僅腹瀉問題較偏好對照組 HR 1.33(95% CI 1.01-1.76)[10]。顯示 ramucirumab + paclitaxel 合併治療在延長病人存活期的同時，也維持病人生活品質與減緩症狀惡化。

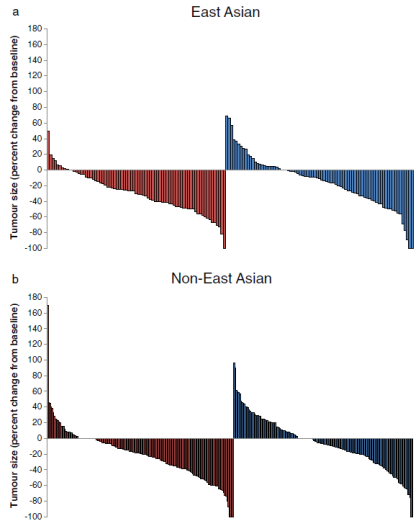


Figure 3 Waterfall plot of best overall percent change from baseline of target lesion measurement for East Asian patients (ramucirumab plus paclitaxel (n = 75); placebo plus paclitaxel (n = 79)) (a) and non-East Asian patients (ramucirumab plus paclitaxel (n = 163); placebo plus paclitaxel (n = 157)) (b).

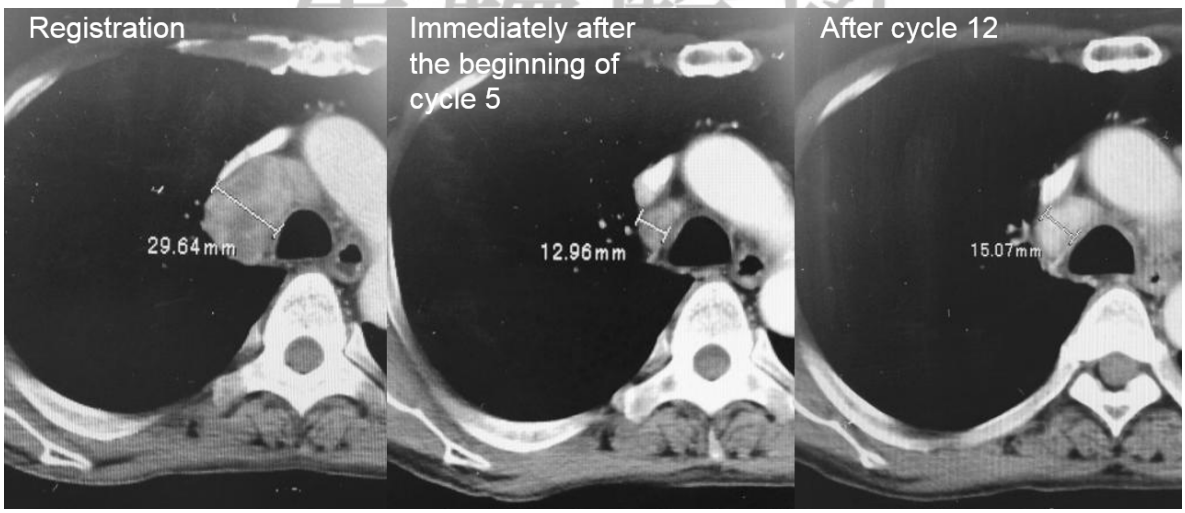
圖三 . 瀑布圖

根據 REGARD 與 RAINBOW 試驗結果，日本胃癌學會 (Japanese Gastric Cancer Association) 於 2015 年更新第四版胃癌治療指引[9]。在胃癌的第二線治療將 paclitaxel + ramucirumab 合併治療列為 recommendation category 1，而 ramucirumab 單藥治療則與 paclitaxel、docetaxel、irinotecan 等化學治療列為 recommendation category 2。

參、臨床案例分享

本案例經 ramucirumab + paclitaxel 治療後 CA19-9 快速下降，同時後續追蹤電腦斷層顯示腫瘤萎縮，縱膈淋巴結腫大經 5 次治療循環後由 29.6mm 降為 12.9mm。經 12 次治療循環後，病人雖病情再次惡化，CA19-9 上升，但腫大之縱膈淋巴結 (直徑 15.0mm) 仍小於未治療前。病人在接受治療後，無惡化存活時間為 11.4 個月。再者，病人在接受治療後，吞嚥困難的臨床症狀獲得顯著改善，從治療前病人抱怨吃一湯匙食物需花很多時間，進展到開始治療 8 天後，病人表示吃東西沒有任何問題，顯著改善其生活品質，也同時證明腫瘤萎縮所帶來的臨床益處。用藥安全方面，病人在治療期間也發生了需使用 warfarin 治療、嚴重等級屬第二級的靜脈栓塞、第二級蛋白尿以及第三級嗜中性白血球減少症。

55 歲男性，無明顯過去病史	
診　斷	胃食道接合處腺癌，併有胃賁門及縱膈淋巴結轉移
主要表現	吞嚥困難、癌症疼痛
病　程	Oct. 2010 開始出現吞嚥困難情形
	Nov. 2010 至醫院求診
	Dec. 2010 接受 S-1+cisplatin 化學治療至 Jun. 2011(6 course)
	July. 2011 電腦斷層顯示疾病惡化
	Aug, 2011 轉至大阪大学医学部附属病院接受第二線治療
檢驗數據	CA 19-9: 134 U/mL(治療前)
影像報告	電腦斷層：主支氣管前有縱膈淋巴結腫大 (直徑約 29.6mm)、賁門部淋巴結腫大



圖四 . 55 歲男性病人電腦斷層變化

67 歲女性	
診　斷	第四型胃癌 (HER2, IHC 0)，併有腹膜轉移，腹水
病　程	Jun. 2015 接受 S-1+cisplatin 化學治療，經一治療循環後，腹水改善
	Mar. 2016 經 7 次治療循環後，電腦斷層顯示腹水增加，疾病惡化
	Mar. 2016 開始接受 ramucirumab + paclitaxel 合併治療

本案例在經 ramucirumab + paclitaxel 合併治療二次與四次循環後，追蹤電腦斷層顯示病人腹水在二次治療循環後即消失且持續追蹤無腹水，但六次循環後追蹤，腹水再次產生，無惡化存活時間為 6 個月。

肆、Ramucirumab 應用於晚期復發性胃癌外的治療角色

Ramucirumab 在胃癌的第二線治療已藉由 REGARD 及 RAINBOW 試驗證實其療效。後續 RAINFALL、RAINSTORM、RAMSES、RAMSES 等試驗是否能支持 ramucirumab 在胃癌或胃食道接合處腺癌病人藥物治療上更廣泛的應用，仍待試驗結果發表證實。

▶ Ramucirumab 作為第一線治療藥物 _ RAINFALL[11]、RAINSTORM[12] 試驗

RAINFALL 為一全球性、隨機分配、雙盲對照第三期試驗，將比較 ramucirumab 合併 capecitabine/cisplatin 相較於安慰劑合併 capecitabine/cisplatin 作為第一線治療，在轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌的療效與安全性。主要試驗終點為無惡化存活期。RAINSTORM 則為一隨機分配、雙盲對照第二期試驗，比較 ramucirumab 合併 S-1/oxaliplatin 相較於安慰劑合併 S-1/oxaliplatin 作為第一線治療的療效，兩組病人若病情惡化或發生毒性可再以 ramucirumab + paclitaxel 作為第二線治療。主要試驗終點為無惡化存活期。預期明年此兩試驗各會有結果發表。

▶ Ramucirumab 作為手術輔助治療藥物 _ RAMSES[13]

試驗 RAMSES 試驗為一第二期與第三期臨床試驗，主要目的在比較可接受手術治療，未有轉移的胃腺癌或胃食道接合處腺癌病人，在手術前、後使用 FLOT(Docetaxel, Oxaliplatin, Calciumfolinat, 5-Fluorouracil) 或 FLOT + ramucirumab 的療效差異。第三期試驗主要試驗終點為整體存活時間，而第二期試驗主要試驗終點為病理完全緩解率 (pathologic complete response，pCR) 和部分緩解率 (subtotal response，SR)。預計 2019 年完成試驗。

▶ Ramucirumab 作為第三線治療藥物 _ RINBeRG[14]

RINBeRG 為一第三期臨床試驗，研究對象為進行性或再復發的胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患，且接受過含 ramucirumab 的化學治療仍病情惡化者。主要比較以 irinotecan 單藥治療或 ramucirumab + irinotecan 合併治療對於病人的整體存活時間的影響。

BIO MEDICINE 生物醫學 JOURNAL

伍、癌症免疫療法於胃癌的治療定位

癌症免疫療法在胃癌的治療地位仍未有明確定位，一般多在第二線治療或第三線治療失敗後使用。目前用於胃癌的癌症免疫療法主要有 nivolumab 與 pembrolizumab。ATTRACTION-2 試驗[15]為一多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗，研究對象為先前接受過至少 2 種化療處方卻治療失敗的進行性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患，主要比較接受 nivolumab 或安慰劑治療對整體存活時間的影響。整體約有 80.1% 的病人在隨機分配前接受過 3 種以上化療處方，約 10% 病人在治療前使用過 ramucirumab。試驗結果顯示，相較於對照組，nivolumab 能增加病人整體存活時間 (存活中位數 5.32 個月 vs. 4.14 個月 , HR 0.63, 95% CI 0.51-0.78)，也能增加無惡化存活時間 (無惡化存活中位數 1.61 個月 vs. 1.45 個月 , HR 0.60, 95% CI 0.49-0.75)。試驗組客觀緩解率 (objective response rate) 僅約 11.2%，但有治療反應的病人其反應期中位數為 (median duration of response)9.53 個月。對所有病人再進行分層分析也發現，不論日本或台灣病人接受 nivolumab 治療都可增加存活時間，而先前已接受過四種化療處方的病人接受 nivolumab 治療，相較於安慰劑也有顯著較長存活時間。安全性方面，約有 10% 試驗組及 5% 對照組病人出現嚴重治療相關副作用。 此外，不論 PDL-1 表現與否，試驗組病人相較於對照組都有較長存活時間，具統計上顯著差異。故對此類病人，PDL-1 表現不是用來預測治療反應的良好生化指標，即使病人有 PDL-1 檢測陽性，仍可能治療反應不佳。

KEYNOTE 059 試驗[16]研究對象為曾接受過 2 種以上化療處方的進行性胃癌病患，以 pembrolizumab 進行單藥治療。試驗結果顯示病人存活時間中位數為 5.6 個月，無惡化存活時間為 2.0 個月。無論病人 PDL-1 檢測為陽性或陰性，可達到的反應期中位數分別為 16.3 個月與 6.9 個月。然美國食品藥物管理局僅核准 pembrolizumab 用於 PDL-1 檢測為陽性之進行性胃癌病人 (須曾接受過 2 種以上化療處方治療失敗)。而日本厚生勞動省則核可 nivolumab 使用於進行性胃癌病人不論 PDL-1 檢測為陽性與否。鑒於現有醫學實證，nivolumab 應限用於曾接受過 2 種以上化療處方治療失敗的進行性胃癌病人。

陸、會後問答

1. 陳仁熙主任：在未來，抗血管新生藥物 (anti-angiogenesis therapy) 併用免疫療法 (anti-PD-L1 immunotherapy) 會否是進行性胃癌病人的新治療選擇？

Prof. Taroh Satoh：根據現有資料可以合理推論抗血管新生藥物 (如 ramucirumab) 併用免疫療法 (如 nivolumab 或 pembrolizumab)， 或許能透過增加 anti-PD-1 monoclonal antibody 進入腫瘤而達到更好的治療效果，但目前仍未有大型臨床研究在進行。

經查目前已有使用 ramucirumab + nivolumab 作為第二線治療進行性胃腺癌或胃食道接合處腺癌的第一期 / 第二期臨床試驗，ramucirumab + pembrolizumab 治療胃腺癌或胃食道接合處腺癌的第一期臨床試驗被註冊登記。結果尚未發

BIOMEDICINE 生物醫學 INTERNATIONAL

表，但值得期待。

1.https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02999295
2.https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02443324

2. 陳立宗所長：根據 RAINBOW 試驗，亞洲族群接受 ramucirumab+paclitaxel 治療，在整體存活時間、無惡化存活時間、治療反應等都明顯優於非亞洲族群。但此種族差異結果在第一線治療並未看到無惡化存活時間有所差異，如何解釋？

Prof. Taroh Satoh：對於此差異尚無足夠資料可解釋，也許亞洲病人群相較於歐美病人群看診較頻繁，故得到比較好的醫療照顧才會有所差異。但根據 RAINBOW 研究，亞洲族群整體存活中位數 12.1 個月，高於非亞洲族群 (8.5 個月)。

參考文獻

1. 衛生福利部 105 年國人死因統計結果 https://www.mohw.gov.tw/cp-16-33598-1.html
2. Eur J Cancer. 2011 Oct;47(15):2306-14
3. J Clin Oncol. 2012 May 1;30(13):1513-8
4. Lancet Oncol. 2014 Jan;15(1):78-86
5. Lancet. 2014 Jan 4;383(9911):31-39
6. Lancet Oncol. 2014 Oct;15(11):1224-35.
7. J Gastroenterol Hepatol. 2016 Mar;31(3):581-9
8. Gastric Cancer. 2016 Jul;19(3):927-38
9. Gastric Cancer. 2017; 20(1): 1–19
10. Ann Oncol. 2016 Apr; 27(4): 673–679
11. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02314117
12. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02539225
13. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02661971
14. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000026585&language=E
15. Lancet. 2017 Oct http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5
16. Fuchs CS, Doi T, Jang RW-J, et al. KEYNOTE-059 cohort 1: Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. J Clin Oncol. 2017;35 (suppl; abstr 4003)

BIOMEDICINE
生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL