

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.08.028

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.08.028

晚期胃癌分子靶向治疗研究现状

赵鹏飞 综述 曹邦伟 审校

(首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤科, 北京 100050)

[摘要] 胃癌是全球第三大致死率的恶性肿瘤, 在确诊时往往处于疾病中晚期阶段。目前许多研究均提示胃癌患者体细胞基因组存在异常。然而, 尽管目前胃癌基因组学特性方面取得很多进展, 但病人预后并无明显改善。对于进展期/晚期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)患者, 中位生存时间仅维持在12个月左右。曲妥珠单抗、雷莫芦单抗(ramucirumab)、阿帕替尼(apatinib)等的出现显示出胃癌分子靶向治疗的希望及针对肿瘤分子生物靶向治疗的重要性。本文就目前AGC分子靶向治疗的研究现状简要综述。

[关键词] 晚期胃癌; 靶向治疗; 临床试验

Molecule target therapies in advanced gastric cancer

ZHAO Pengfei, CAO Bangwei

(Department of Oncology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract Gastric cancer is the third leading cause of cancer death worldwide and the majority of patients are diagnosed with stage III or IV. Recently many researchers discover that somatic genomic aberrations exist in gastric cancer; however, despite there are many advances in genomics of gastric cancer, there is no evidently improvement in patients' outcomes. Prognosis remains poor with a median overall survival of 12 months for patients with advanced gastric cancer. The improved survival with trastuzumab, ramucirumab and apatinib displayed the promise and importance of molecular targeted therapies in gastric cancer. Here we review the current study status and ongoing clinical trials of molecule target drugs of gastric cancer briefly.

Keywords advanced gastric cancer; target therapy; clinical trial

胃癌是全球位列第四的常见恶性肿瘤^[1], 致死率位居第三位。胃癌发病有很强的地理分布特征, 东亚、东欧、中欧、南美和西亚地区是常见高发地区^[1]。每年全世界大约有95万新发胃癌患者^[1]。90%胃癌为散发型, 其他10%成家族聚集

倾向。根据肿瘤的特征及分期, 目前肿瘤治疗包括手术、化疗及放疗^[2]。但是, 虽然目前胃癌手术及化学治疗方法均有极大改善, 但胃癌患者预后仍然很差, 手术联合放疗、化疗的局部转移性胃癌患者5年生存率仅为25%~35%, 而晚期胃癌

收稿日期 (Date of reception): 2015-06-15

通信作者 (Corresponding author): 曹邦伟, Email: oncology@ccmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81272615、81301912), 北京市卫生系统高层次卫生技术人才项目 (2011-3-00)。This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81272615, 81301912), Beijing Health System (2011-3-007), P. R. China.

(advanced gastric cancer, AGC)患者中位生存时间仅12个月左右^[3]。

随着基因组技术的研究进展,胃癌分子特性如何影响患者预后的机制将越来越明了。本文简要概述目前胃癌信号传导通路及相关靶向药物研究现状。

1 作用于肿瘤细胞的靶向药物

1.1 作用于表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, ErbB/HER) 的药物

ErbB/HER超家族包括四个结构上相关联的受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK),分别为EGFR/ErbB1, HER2/ErbB2, HER3/ErbB3及HER4/ErbB4,在调节细胞生长、配体结合、受体过表达、结构改变(包括剪切和突变)起重要作用。

1.1.1 作用于EGFR/ErbB1的药物

EGFR/ErbB1是HER家族成员之一,主要通过与其特异性配体结合如EGF或TGF α 而被激活。研究指出EGFR在27%~64%的胃癌组织中呈过表达状态^[4]。但是,到目前为止的绝大多数临床试验均未显示EGFR抑制剂对AGC患者PFS及OS有益。

西妥昔单抗(cetuximab)是针对EGFR的IgG1单克隆抗体,通过与EGFR特异性结合而抑制胞内酪氨酸激酶活性,进而抑制下游信号通路传导。Ⅲ期试验EXPAND证实了在卡培他滨+顺铂化疗的基础上联合西妥昔单抗比起单用化疗并未提高AGC或胃食管结合部肿瘤(advanced adenocarcinoma of the gastroesophageal junction/stomach, GEJ)的PFS^[5](见表1)。

帕尼单抗(panitumumab)是与EGFR具有高亲和性的完全人源化IgG2单克隆抗体,Ⅲ期REAL-3试验显示在表柔比星+奥沙利铂+卡培他滨(EOX)方案基础上联合或不联合帕尼单抗治疗GEJ腺癌并无OS获益^[6]。分析生物标志物的回顾性研究并未得出EGFR获益的特定人群。到目前为止,仍不明确提前筛选特定EGFR信号通路改变的人群进行抗EGFR单克隆抗体的前瞻性临床试验时能否会改变AGC患者生存预后。

尼妥珠单抗(nimotuzumab)是中国第一个上市的人源化IgG1抗EGFR单克隆抗体,Ⅱ期临床试验研究结果显示尼妥珠单抗联合伊立替康对比单用

伊立替康用于EGFR无筛选的AGC患者中无生存获益,但进一步亚组分析显示在高表达EGFR(2+/3+) AGC患者中可有生存获益,PFS可从3.9月提高至11.9月,OS从1.9月提高至7.6月^[7],此Ⅱ期临床试验亚组结果理想,故目前正在开展上述两药联合用于EGFR高表达(2+/3+)AGC患者的Ⅲ期临床试验(ENRICH, NCT01813253),结果值得期待。

1.1.2 作用于ErbB2/HER2的药物

ErbB2/HER2是RTK超家族中的另一成员,与其他受成员不同,HER2胞外域并无配体结合位点,主要通过与其他HER家族成员异二聚体化发挥信号转导作用,其中最常与EGFR结合形成EGFR-HER2异二聚体。ErbB2扩增或HER2过表达在乳腺癌中研究很多,并且是影响预后的因素之一。在胃癌中,约10%~35%患者HER2呈过表达^[8],以胃食管结合部近段肠型胃癌多见^[8]。

曲妥珠单抗(trastuzumab)是抗HER2的单克隆抗体,对于HER2表达阳性的转移性乳腺癌患者,曲妥珠单抗目前列于一线标准治疗方案中。临床前实验显示曲妥珠单抗联合铂类及氟尿嘧啶类可抑制胃癌细胞成瘤小鼠生存获益。ToGA试验是针对胃癌的第一个临床试验,在HER2过表达的胃癌患者中,应用顺铂+5-氟尿嘧啶联合曲妥珠单抗可将OS从11.1提高至13.8月^[9],差异有统计学意义(见图1);在中国人的亚组分析中得到同样的结果,OS可从9.7月提高至12.6月^[15]。对于HER2表达更高的亚组,OS可达17.9月,因此FDA批准曲妥珠单抗联合顺铂+氟尿嘧啶为初治HER2表达阳性AGC的一线治疗方案。随后一系列在早期及进展期胃癌中验证曲妥珠单抗及联合其他靶向治疗药物疗效的临床试验逐步开展。如Kurokawa等^[16]进行HERBIS-1 Ⅱ期临床试验显示曲妥珠单抗联合S-1及顺铂可使HER2表达阳性AGC缓解率达到68%,疾病控制率达到94%。Hudis等^[17]进行Ⅰ期临床实验初步验证曲妥珠单抗联合AKT抑制剂(MK-2206)治疗抗HER2治疗失败的胃癌患者的安全性。

T-DM1是新型抗体-药物偶联物,其将曲妥珠单抗与干扰肿瘤细胞生长的微管抑制剂DM1结合,具有双重抗肿瘤作用。目前正在进行靶向T-DM1药物与标准紫杉烷类药物相比治疗HER2表达阳性AGC疗效的Ⅲ期临床试验(NCT01641939),尚无初步试验结果。

表1 晚期胃癌分子标志物及相关靶向药物临床试验

Table 1 Molecule biomarkers, target therapies and related clinical trials in advanced gastric cancer

分子标志物/通路	分子标志物	临床试验名称(NCT)	肿瘤部位	临床试验	靶向药物	试验组方案	对照组方案	有无生存获益	出版杂志(年份)
表皮生长因子受体家族	ErbB1 (EGFR)	EXPAND (NCT01611506)	AGC/GEJ	III期	西妥昔单抗	卡培他滨+顺铂+西妥昔单抗	卡培他滨+顺铂	无	Lancet Oncol (2013)
		REAL-3 (NCT00824785)	AEC/AGC	III期	帕尼单抗	帕尼单抗+表柔比星+奥沙利铂+卡培他滨	表柔比星+奥沙利铂+卡培他滨	无	Lancet Oncol (2013)
	ErbB2 (HER2)	ENRICH (NCT01813253)	IHC2+/3+ AGC/GEJ	III期	尼妥珠单抗	尼妥珠单抗+伊立替康	伊立替康	待定	
		ToGA (NCT01041404)	HER-2(+) AGC/GEJ	III期	曲妥珠单抗	曲妥珠单抗+卡培他滨+顺铂/曲妥珠单抗+氟尿嘧啶+顺铂	卡培他滨+顺铂/氟尿嘧啶+顺铂	有	Lancet Oncol (2010)
成纤维细胞生长因子受体	FGFR	SHINE (NCT01641939)	HER-2(+) AGC/GEJ	III期	T-DMI	T-DMI	多西他赛/紫杉醇	待定	
	HER2二聚体化抑制剂	NCT01461057	HER-2(+) AGC/GEJ	II期	帕妥珠单抗	帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+卡培他滨+顺铂	卡培他滨+顺铂	待定	
		LOGiC (NCT00680901)	HER-2(+) AGC/GEJ	III期	拉帕替尼	拉帕替尼+卡培他滨+奥沙利铂	安慰剂+卡培他滨+奥沙利铂	待定	
肝细胞生长因子受体	FGFR	SHINE (NCT01641939)	AGC/GEJ	II期	AZD4547	AZD4547	紫杉醇	待定	
PI3K/AKT/mTOR信号通路	HGFR/c-Met	NCT00719550	AGC/GEJ	II期	Rilotumumab	Rilotumumab 15 mg/kg或7.5 mg/kg+表柔比星+顺铂+卡培他滨	安慰剂+表柔比星+顺铂+卡培他滨	7.5 mg/kg组有获益	Lancet Oncol (2014)
		NCT01662869	HER-2(-) GEJ	III期	Onartuzumab	Onartuzumab+mFOLFOX6	安慰剂+mFOLFOX6	待定	
血管内皮生长因子/受体	PI3KA mTOR	NCT01613950	AGC	I b期	BYL719	BYL719+AUJ922	安慰剂+最佳支持治疗	待定	J Clin Oncol (2013)
		GRANITE-1	AGC	III期	依维莫司	依维莫司+最佳支持治疗	安慰剂+最佳支持治疗	无	J Clin Oncol (2011)
	VEGFA	AVAGAST (NCT00548548)	AGC	III期	贝伐单抗	贝伐单抗+卡培他滨+顺铂	安替剂+卡培他滨+顺铂	无	J Clin Oncol (2011)
VEGFR2	VEGFA	AVATRA (NCT00548548)	中国AGC	III期	贝伐单抗	贝伐单抗+氟尿嘧啶+顺铂	安替剂+氟尿嘧啶+顺铂	无	Gastric Cancer (2015)
		REGARD (NCT00917384)	AGC/GEJ	III期	雷莫芦单抗	雷莫芦单抗+最佳支持治疗	安替剂+最佳支持治疗	有	Lancet (2014)
	RAINBOW	AGC/GEJ	III期	雷莫芦单抗	雷莫芦单抗+紫杉醇	紫杉醇	有	J Clin Oncol (2014)	
		NCT00970138	化疗耐药AGC	II期	阿帕替尼	阿帕替尼850 mg 1天1次/425 mg 1天2次	安慰剂	有	J Clin Oncol (2013)

AGC/GEJ: 晚期/进展期胃癌或胃食管结合部腺癌; AEC: 晚期/进展期食管癌; mFOLFOX6方案: 奥沙利铂+亚叶酸钙+S-氟尿嘧啶。

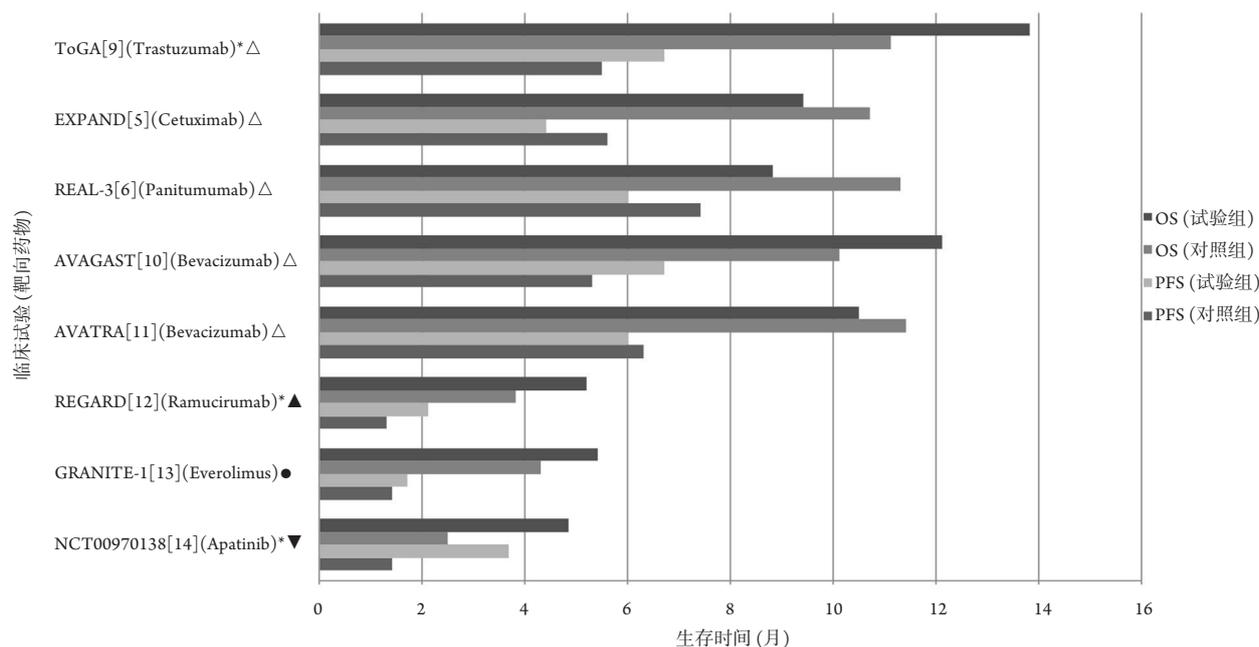


图1 不同靶向药物用于晚期胃癌生存时间对比^[5,6,9-14]

Figure 1 Comparisons of PFS and OS between different target drugs in patients with advanced gastric cancer

△: First-line approach; ▲: Second-line approach; ●: Second or third line approach; ▼: Third line approach; *: Survival time was statistically significant ($P < 0.05$).

帕妥珠单抗 (pertuzumab) 是抑制HER2异源二聚体化的单克隆抗体，主要通过阻碍HER2与其他HER家族成员异源二聚体化抑制肿瘤增殖。与乳腺癌CLEOPATRA临床试验类似，目前意大利正在进行一项关于帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗及化疗治疗HER2高表达AGC的II期临床实验(NCT01461057)。此外，Kang等^[18]也进行了T-DM1联合帕妥珠单抗相关临床前试验，结果显示在HER2高表达的胃癌细胞系(NCI-N87)中，两药合用可明显抑制肿瘤生长及增殖，主要通过抑制AKT信号转导及增加抗体依赖性细胞毒作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)作用而实现。

1.1.3 作用于其他 ErbB/HER 药物及 RTKs 抑制剂

除了EGFR及HER2，ErbB3/HER3也是ErbB家族的主要成员，其主要通过PI3K通路激活信号转导。在胃癌中，HER3高表达与差的OS有关^[19]。临床分期越高的胃癌组织中HER2、HER3表达含量越高^[20]。其他针对胃食管肿瘤靶向ErbB家族的RTKs抑制剂包括EGFR抑制剂吉非替尼(gefitinib)和厄洛替尼(erlotinib)、EGFR-HER2双重抑制剂拉帕替尼(lapatinib)、EGFR-HER2酪氨酸激酶不可逆抑制剂阿法替尼(afatinib)。但早期临床试验显示吉非替尼及厄洛替尼联合或不联合化疗药物对胃癌患者效果

欠佳，故未能进行进一步III期临床试验。

拉帕替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂，主要通过EGFR及HER2胞内域ATP位点结合而发挥作用。目前LOGiC试验正在进行奥沙利铂+卡培他滨联合或不联合拉帕替尼治疗HER2阳性AGC的III期临床试验，初步结果并未达到主要研究终点，无OS获益。TyTAN III期试验在亚洲人群中验证拉帕替尼联合紫杉醇作为二线方案治疗HER2阳性AGC的安全性及有效性，结果比起单用紫杉醇，OS并无提高，试验失败^[21]。同样，Lorenzen等^[22]也证明拉帕替尼用于AGC二线治疗效果欠佳。综上，拉帕替尼用于AGC的有效性值得进一步验证。

阿法替尼是第二代双重高效酪氨酸激酶不可逆抑制剂，于2013年美国FDA批准适用于转移性非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)。Nam等^[23]通过临床前实验证实，阿法替尼可显著抑制HER2高表达胃癌细胞系的生长(如SNU216、N87)，主要通过抑制HER家族异源二聚体化实现。目前正在进行阿法替尼与紫杉醇(NCT02274012)、曲妥珠单抗(NCT01522768)、顺铂+5-氟尿嘧啶(NCT01743365)治疗AGC的II期临床试验。此外尚有其他正在进行的验证新ErbB家族受体抑制剂的I-III期临床试验，这些试验主要

集中于HER2表达阳性、EGFR和HER2共同表达以及HER2扩增的AGC,但目前仍未有结果。

1.2 作用于成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 的药物

FGFR家族成员(FGFR1-4)是跨膜的酪氨酸激酶受体,主要通过PI3K-AKT通路发挥作用^[24]。FGFR基因突变或过表达与肿瘤发生发展、新生血管生成、侵袭转移及不良预后等均有关。一项关于胃癌基因组学研究^[25]显示有9%胃癌FGFR2拷贝数增加,高于EGFR(8%)、HER2(7%)和MET(4%)拷贝数。Murase等研究^[26]发现胃肿瘤组织中FGFR1、2、4共同表达时更易出现肿瘤深部浸润、远处转移,并与生存预后相关。之前的临床前试验^[27]显示FGFR2扩增的胃癌患者对FGFR/VEGFR抑制剂敏感。

多韦替尼(dovitinib)是一种口服小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,对多种生长因子受体均有抑制作用,如VEGFR1-3、FGFR1-3、PDGFR、e-KIT、Ret、TraA及csf-1。目前关于多韦替尼单药用于FGFR2扩增且一线或二线化疗失败的AGC患者有效性及安全性评价的Ⅱ期临床试验正在进行中(NCT01719549),另一个关于多韦替尼联合多西他赛作为AGC二线治疗方案的Ⅰ/Ⅱ期临床试验也在进行中(NCT01921673)。

AZD4547是一种新型选择性FGFR抑制剂,靶向作用于FGFR1-3。Xie等^[27]经体内及体外实验表明AZD4547可抑制高倍增FGFR胃癌细胞系(SNU-16)及移植瘤小鼠生长,主要通过抑制FGFR2磷酸化及下游信号转导实现。目前Ⅱ期SHINE试验正在验证AZD4547对比紫杉醇用于AGC或GEJ的有效性(NCT01457846),此试验研究结果值得期待。

1.3 作用于肝细胞生长因子受体 (hepatocyte growth factor receptor, HGFR/c-Met) 的药物

HGFR/c-Met由原癌基因c-Met基因编码的一种跨膜蛋白,当与配体HGF结合后可致MET蛋白形成二聚体,进一步激活酪氨酸激酶活性触发信号转导,促进细胞分裂、增殖及侵袭。MET基因扩增及其翻译的蛋白过表达与胃癌的发病机制有关。c-MET在2%~10%的胃癌患者中存在扩增^[28],并且与肿瘤分级、分期及生存预后有关^[29]。

克唑替尼(crizotinib)是针对酪氨酸激酶受体包括间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)及HGFR的抑制剂,目前主要用于ALK阳性

的局部晚期或转移性NSCLC患者。Okamoto等研究^[30]发现克唑替尼可抑制MET基因扩增胃癌细胞及移植瘤小鼠生长,主要通过增加凋亡蛋白表达实现。Lennerz等^[28]进行Ⅰ期临床试验显示,489例胃食管肿瘤患者中有10人(2%)MET扩增,与伴有EGFR及HER2扩增的患者相比,MET扩增患者肿瘤分期晚,预后差。对10例MET扩增中的2人应用克唑替尼治疗,结果发现肿瘤组织可缩小16%及30%,PFS可达3.7和3.5个月。目前正在进行克唑替尼单药用于MET扩增胃癌患者的Ⅱ期临床试验(NCT02034981)。

Rilotumumab(AMG 102)是一个针对HGF完全人源化的单克隆抗体,通过抑制HGF与HGFR结合而抑制肿瘤增殖、侵袭。Ⅱ期的临床试验(NCT00719550)研究^[31]Rilotumumab联合表柔比星+顺铂+卡培他滨(ECX方案)较安慰剂联合ECX治疗AGC/GEJ的安全性及有效性,结果显示实验组较对照组可将PFS从4.2月延至6.8月。因此考虑Rilotumumab可能是胃癌治疗的一个新靶点,之后开展了Rilotumumab联合化疗用于MET表达阳性的AGC/GEJ的Ⅲ期临床试验NCT01697072(RILOMET-1)及NCT02137343(RILOMET-2)。但2014年11月独立数据监测委员会开展关于RILOMET-1的安全审查结果显示Rilotumumab联合化疗组死亡病例数明显增加,即联合组安全性较差,故RILOMET-1和RILOMET-2临床试验随即被终止。

Onartuzumab(MetMAb)是一种特异靶向MET受体的试验性单克隆抗体,目前关于Onartuzumab联合mFOLFOX6与安慰剂联合mFOLFOX6治疗HER2阴性AGC的Ⅱ期临床试验已经完成入组(NCT01590719),初步结果值得关注。对应的Ⅲ期临床试验正在进行中(NCT01662869)。

Foretinib(GSK1363089)是主要针对c-MET/VEGFR2的双重抑制剂,Kataoka等^[32]发现在高扩增MET的人胃癌细胞系MNK-45中Foretinib可通过抑制MET磷酸化及下游信号转导而抑制肿瘤生长。Ⅱ期临床试验(NCT00725712)结果证实,在未经分子生物学标志物筛选的AGC患者中应用Foretinib单药疗效欠佳,进一步证实胃癌发生不仅仅是由于MET及VEGFR2信号途径介导。Tivantinib(ARQ197)为另一种新型口服小分子c-Met RTK抑制剂,目前正在多种肿瘤中进行临床试验,在胃癌中正在进行的临床试验为NCT01468922及NCT01611857。

1.4 作用于胰岛素样生长因子1受体 (insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R) 的药物

IGF-1R是一种酪氨酸激酶跨膜蛋白受体,与配体IGF-1结合后可发生磷酸化,进而激活下游MAP/ERK和PI3K/Akt-1信号通路调控细胞有丝分裂、增殖、凋亡及侵袭等。研究^[33]指出IGF-1R在51%胃癌组织中表达阳性,同时易发生淋巴结转移,且与不良的预后相关。Figitumumab (CP-751, 871)是一种完全人源化抗IGF-1R的IgG2单克隆抗体,临床前试验^[34]显示其可阻断IGF-1R的磷酸化及下游信号转导从而抑制胃癌细胞系生长,但此后并无Figitumumab用于胃癌患者的进一步临床试验。

1.5 作用于PI3K/AKT/mTOR信号通路的药物

PI3K/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶/雷帕霉素靶体蛋白(PI3K/AKT/mTOR)通路是RTK信号转导通路的主要途径,在调控细胞生长、增殖、转移及血管生成方面有重要作用。有研究^[35]指出通过免疫组织化学方法发现在胃癌组织中PI3K、AKT及m-TOR含量明显增加,尤其是有淋巴结转移的组织中。Tran等^[36]在约54%胃癌组织中见到PI3K通路改变,其中4.9%的肿瘤组织中存在PIK3CA基因突变,13.1%组织中存在PIK3CA基因扩增。亦有研究结果表明胃癌组织中PIK3CA基因扩增较基因突变常见(前者为7.1%,后者为67%),并且基因扩增与胃癌患者不良预后相关^[37]。虽然PI3K/AKT/mTOR相关基因及蛋白质改变并未正式被认定与胃癌预后相关,但这条通路已经成为目前治疗干预的靶点。关于PI3K抑制剂BYL719联合AUY922(热休克蛋白90的抑制剂)治疗AGC安全性及初期疗效的I期临床试验(NCT01613950)已经完成入组,此试验仅纳入PIK3CA突变或HER2扩增的胃癌患者,结果值得期待。BEZ235是PI3K/mTOR的双重抑制剂,临床前实验^[38]显示其可抑制胃癌细胞生长并诱导细胞凋亡,但目前并无相关临床试验。依维莫司(everolimus)是m-TOR抑制剂,目前已在神经内分泌肿瘤及肾细胞癌中应用。关于依维莫司用于AGC的III期GRANITE-1临床试验^[13]显示依维莫司联合最佳支持治疗较安慰剂组并不能改善一线或二线化疗失败患者的OS(5.4 vs. 4.3月, HR=0.90, 95% CI: 0.75~1.08)。因该研究并未就人群有无PI3K/AKT/mTOR通路的改变进行筛选,故目前正在对试验人群进行亚组分层的回顾性研究。目前亦有关于依维莫司联合化疗治疗AGC的I或II期临床试验正在进行中(如

NCT01231399)。GDC-0068是AKT催化位点抑制剂, Afuresertib(GSK2110183)为新型高效AKT抑制剂,两药对人胃癌细胞系及移植物模型均有抗肿瘤活性^[39],目前正在分别进行两药用于胃癌的临床试验(NCT01896531及NCT02240212)。

2 作用于血管生成的靶向药物

2.1 作用于VEGF的药物

肿瘤血管生成是致癌最重要原因之一^[40],主要通过VEGFA调控。靶向抑制血管生成的配体、RTK抑制剂、细胞内信号激酶的抑制或几种方案联合应用已成为前沿治疗。基础研究^[41]显示,胃癌患者外周循环血VEGF含量明显升高,且这类患者预后较差。VEGF及VEGF受体1-4(VEGFR1-4)是血管生成的关键因子,有研究^[10]表明,两者约在36%~40%胃癌组织中呈过表达。

贝伐单抗是与VEGFA特异性结合的单克隆抗体,抗原抗体结合后可抑制VEGFA与VEGFR的特异性结合,从而抑制肿瘤新生血管的生成。晚期结直肠患者应用抗VEGFA单克隆抗体贝伐单抗(bevacizumab)可有生存获益。但III期AVAGAST^[11]和AVATAR^[10]试验的结果显示AGC患者,在铂类+氟尿嘧啶基础上加用贝伐单抗并未改善生存结局。AVAGAST的亚组分析显示欧美较亚洲人群在中位生存时间上可能会有获益^[11],而AVATAR进一步研究^[10]证实中国AGC患者在顺铂+氟尿嘧啶基础上应用贝伐单抗并不能提高OS及PFS。

2.2 作用于VEGFR的药物

雷莫芦单抗(ramucirumab)是一种完全人源化IgG1单克隆抗体,能够与VEGFR2特异性结合并阻断下游血管生成信号通路,从而抑制肿瘤血管生成。雷莫芦单抗联合最佳支持治疗较安慰剂可将一线治疗失败AGC患者的中位OS从3.7月调至5.2月($P=0.047$)^[12],此III期REGARD临床试验首次证实雷莫芦单抗是一线治疗失败AGC的有效靶向药物。另外一个III期临床研究^[42]RAINBOW的结果显示一线铂类+氟尿嘧啶方案失败后,二线方案应用雷莫芦单抗+紫杉醇较紫杉醇单药OS可提高2.2个月。因此2014年4月美国FDA批准雷莫芦单抗适用于一线铂类+氟尿嘧啶化疗失败后的AGC或GDJ腺癌患者的二线治疗。继雷莫芦单抗在胃癌抗血管生成领域的成功之后,其他抗血管生成药物也不断涌现,其中以VEGFR2为靶点的酪氨酸激酶受体抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)阿帕

替尼(apatinib)与多靶点阿西替尼(axitinib)和帕唑帕尼(pazopanib)等为主。

阿帕替尼是中国自主研发并上市的口服小分子VEGFR-2酪氨酸激酶抑制剂, Li等^[14]进行的II期临床试验显示阿帕替尼可明显提高二线治疗失败AGC患者生存结局, 随后关于阿帕替尼III期临床试验(NCT01512745)结果显示阿帕替尼较安慰剂组显著延长OS(6.5 vs. 4.6月, $P<0.016$)及PFS(2.6 vs. 1.7月, $P<0.0001$), 并使疾病控制率接近50%。

阿西替尼及帕唑帕尼是多靶点RTK抑制剂, 作用靶点包括VEGFR1-3、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptors, PDGFR)等; 两者均用于晚期肾细胞癌, 后者也适用于既往接受化疗晚期软组织肉瘤患者。He等^[43]通过经体内及体外研究发现阿西替尼单用或联合5-氟尿嘧啶可显著抑制人胃癌细胞系(BGC-823)的生长, 随后Oh等^[42]进行了阿西替尼联合卡培他滨和顺铂用于AGC的I期临床实验(NCT00842244)。另外, NCT01130805、NCT01503372是目前正在进行的关于帕唑帕尼联合铂类和氟尿嘧啶类治疗AGC有效性的II期临床试验, 但以上研究目前均无进一步的试验结果。

3 总结和展望

胃癌驱动基因组学的研究发展已经使得EGFR、HER2-3、VEGFR2、c-MET、FGFR1-2及PI3K/AKT/mTOR等信号通路越来越为人们熟知, 并逐渐出现针对各个分子通路的靶向治疗药物。例如抗HER2的曲妥珠单抗、抗VEGFR2的雷莫芦单抗及阿帕替尼是目前已证明能够改善AGC患者生存结局的靶向药物。虽然胃癌的分子特性研究可为靶向治疗筛选出特定人群, 但目前已出结果的临床研究显示药物的有效率仅维持于25%~40%之间。因此, 未来仍迫切需要新型靶向药物的研发与使用, 以期进一步提高AGC患者生存时间。

参考文献

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
2. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, et al. Benefit

of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2010, 303(17): 1729-1737.

3. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(19): 2327-2333.
4. Dulak AM, Schumacher SE, van Lieshout J, et al. Gastrointestinal adenocarcinomas of the esophagus, stomach, and colon exhibit distinct patterns of genome instability and oncogenesis[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(17): 4383-4393.
5. Lordick F, Kang YK, Chung HC, 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[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): 490-499.
6. 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.
7. Satoh T, Lee KH, Rha SY, et al. Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2014. [Epub ahead of print].
8. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(9): 1523-1529.
9. Bang YJ, Van Cutsem E, 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, 376(9742): 687-697.
10. Shen L, Li J, Xu J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study)[J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(1): 168-176.
11. 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.
12. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 31-39.
13. 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*, 2013, 31(31): 3935-3943.
14. Li J, Qin S, Xu J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced

- metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26): 3219-3225.
15. Shen L, Xu JM, Feng FY, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a Phase III, multi-center, randomized controlled trial, Chinese subreport[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2013, 35(4): 295-300.
 16. Kurokawa Y, Sugimoto N, Miwa H, et al. Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1)[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(5): 1163-1168.
 17. Hudis C, Swanton C, Janjigian YY, et al. A phase 1 study evaluating the combination of an allosteric AKT inhibitor (MK-2206) and trastuzumab in patients with HER2-positive solid tumors[J]. *Breast Cancer Res*, 2015, 15(6): R110.
 18. Kang YK, Rha SY, Tassone P, et al. A phase IIa dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(4): 660-666.
 19. Hayashi M, Inokuchi M, Takagi Y, et al. High expression of HER3 is associated with a decreased survival in gastric cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(23): 7843-7849.
 20. Zhang XL, Yang YS, Xu DP, et al. Comparative study on overexpression of HER2/neu and HER3 in gastric cancer[J]. *World J Surg*, 2009, 33(10): 2112-2118.
 21. Satoh T, Xu RH, Chung HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(19): 2039-2049.
 22. Lorenzen S, Riera Knorrenschild J, Haag GM, et al. Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer: A randomised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(5): 569-576.
 23. Nam HJ, Ching KA, Kan J, et al. Evaluation of the antitumor effects and mechanisms of PF00299804, a pan-HER inhibitor, alone or in combination with chemotherapy or targeted agents in gastric cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(2): 439-451.
 24. Matsumoto K, Arai T, Hamaguchi T, et al. FGFR2 gene amplification and clinicopathological features in gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(4): 727-732.
 25. Deng N, Goh LK, Wang H, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets[J]. *Gut*, 2012, 61(5): 673-684.
 26. Murase H, Inokuchi M, Takagi Y, et al. Prognostic significance of the co-overexpression of fibroblast growth factor receptors 1, 2 and 4 in gastric cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(4): 509-517.
 27. Xie L, Su X, Zhang L, et al. FGFR2 gene amplification in gastric cancer predicts sensitivity to the selective FGFR inhibitor AZD4547[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(9): 2572-2583.
 28. Lennerz JK, Kwak EL, Ackerman A, et al. MET amplification identifies a small and aggressive subgroup of esophagogastric adenocarcinoma with evidence of responsiveness to crizotinib[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36): 4803-4810.
 29. Graziano F, Galluccio N, Lorenzini P, et al. Genetic activation of the MET pathway and prognosis of patients with high-risk, radically resected gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36): 4789-4795.
 30. Okamoto W, Okamoto I, Arai T, et al. Antitumor action of the MET tyrosine kinase inhibitor crizotinib (PF-02341066) in gastric cancer positive for MET amplification[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(7): 1557-1564.
 31. Iveson T, Donehower RC, Davidenko I, 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[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): 1007-1018.
 32. Kataoka Y, Mukohara T, Tomioka H, et al. Foretinib (GSK1363089), a multi-kinase inhibitor of MET and VEGFRs, inhibits growth of gastric cancer cell lines by blocking inter-receptor tyrosine kinase networks[J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(4): 1352-1360.
 33. Gryko M, Kisluk J, Cepowicz D, et al. Expression of insulin-like growth factor receptor type 1 correlate with lymphatic metastases in human gastric cancer[J]. *Pol J Pathol*, 2014, 65(2): 135-140.
 34. Li M, Li H, Adachi Y, et al. The efficacy of IGF-I receptor monoclonal antibody against human gastrointestinal carcinomas is independent of k-ras mutation status[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(15): 5048-5059.
 35. Tapia O, Riquelme I, Leal P, et al. The PI3K/AKT/mTOR pathway is activated in gastric cancer with potential prognostic and predictive significance[J]. *Virchows Arch*, 2014, 465(1): 25-33.
 36. Tran TN, Brettingham-Moore K, Duong CP, et al. Molecular changes in the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway are common in gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 108(2): 113-120.
 37. Shi J, Yao D, Liu W, et al. Frequent gene amplification predicts poor prognosis in gastric cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(4): 4714-4726.
 38. Mueller A, Bachmann E, Linnig M, et al. Selective PI3K inhibition by BKM120 and BEZ235 alone or in combination with chemotherapy in wild-type and mutated human gastrointestinal cancer cell lines[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(6): 1601-1615.
 39. Lin J, Sampath D, Nannini MA, et al. Targeting activated Akt with GDC-0068, a novel selective Akt inhibitor that is efficacious in multiple

- tumor models[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(7): 1760-1772.
40. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
41. Kim SE, Shim KN, Jung SA, et al. The clinicopathological significance of tissue levels of hypoxia-inducible factor-1alpha and vascular endothelial growth factor in gastric cancer[J]. Gut Liver, 2009, 3(2): 88-94.
42. Wilke H, Van Cutsem E, Oh SC, 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.
43. He Q, Gao J, Ge S, et al. Axitinib alone or in combination with chemotherapeutic drugs exerts potent antitumor activity against human gastric cancer cells in vitro and in vivo[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(9): 1575-1583.

本文引用: 赵鹏飞, 曹邦伟. 晚期胃癌分子靶向治疗研究现状[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(8): 1570-1578. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.08.028

Cite this article as: ZHAO Pengfei, CAO Bangwei. Molecule target therapies in advanced gastric cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(8): 1570-1578. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.08.028