

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.036

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.036>

胃癌分子分型及免疫靶向治疗

宋锦添¹ 综述 杨建伟¹, 许春伟² 审校

(1. 福建医科大学附属福建省肿瘤医院消化道肿瘤内科, 福州 350014;
2. 军事医学科学院附属医院病理科, 北京 100071)

[摘要] 目前曲妥珠单抗、ramucirumab是已经被FDA获批用于晚期胃癌的靶向药物。同时仍正在研究的靶点包括EGFR、PI3K蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)途径、c-MET以及免疫检查点抑制剂。本综述主要讨论晚期胃癌的分子分型和目前已经用于晚期胃癌的靶向药物, 同时讨论临床试验阶段的免疫靶向药物。

[关键词] 胃癌; 分子分型; 靶向治疗; 免疫靶向药物

Molecular classification and immune target therapy of gastric cancer

SONG Jintian¹, YANG Jianwei¹, XU Chunwei²

(1. Department of Gastrointestinal Oncology, Fujian Provincial Cancer Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350014;
2. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Science, Beijing 100071, China)

Abstract At present, trastuzumab and ramucirumab has been approved by the FDA for advanced gastric cancer. There are also many other actively investigated targets, including epidermal growth factor receptor, the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin pathway, *c-Met* and immune checkpoint inhibition. We focuses on molecular classification of advanced gastric cancer, targeted drugs which have used for advanced gastric cancer and the immune targeted drug clinical trials.

Keywords gastric cancer; molecular classification; targeted therapy; immunotherapy

目前在全世界范围, 胃癌在恶性肿瘤的病死率方面排第三位^[1]。我国多数胃癌患者在确诊时已是晚期。这些患者中位生存时间多<1年^[2]。对于晚期胃癌, 化疗仍是最重要的治疗手段。但单纯的

化疗对总生存时间的提高是有限的^[3], 目前需要寻找新的靶向药物, 同时因胃癌驱动基因的高度异质性, 故需要对其进行分子分型, 进一步认识哪些类型胃癌能够从特定的靶向治疗中获益。

收稿日期 (Date of reception): 2016-11-24

通信作者 (Corresponding author): 杨建伟, Email: 249599337@qq.com; 许春伟, Email: xuchunweibbb@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家临床重点专科建设项目 (2013); 军事医学科学院附属医院创新科研基金 (ZH-2014-10)。This work was supported by National Clinical Key Specialty Construction Program (2013) and Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Science Innovation Research Foundation (ZH-2014-10), P. R. China.

1 胃癌分子分型

2011年有学者提出将胃癌分为基因肠型和基因弥漫型。基因肠型与组织学肠型部分重合, 该类型中糖和蛋白质代谢的相关基因、黏附相关基因上调, 对5-FU和奥沙利铂更加敏感, 预后较好^[4]。2013年胃癌新加坡分型中, 将胃癌分为三型, 间充质型、增殖型和代谢型。间充质型中58%为弥漫型, 存在高度的DNA甲基化, P53基因低突变且转移黏附基因高表达。基因增殖型中74%为肠型, 存在p53高度突变及低度的DNA甲基化。基因代谢型表现为代谢分泌相关基因的活化, P53基因低突变且存在高程度的DNA甲基化^[5]。2014年The Cancer Genome Atlas对胃癌提出了四种分子分型: EB病毒感染型、微卫星不稳定型、染色体不稳定型、基因稳定型。EB病毒感染型通常存在PI3K基因的高频突变(约80%), 高度的DNA甲基化, PD-L1及PD-L2基因的过度表达。微卫星不稳定型通常存在CIMP的高频突变致MLH1基因的沉默。基因稳定型病理类型多为弥漫组织学类型, 通常存在CDH1基因和RHOA基因突变以及CLDN18-ARHGAP基因融合相关。将近50%的胃癌患者存在染色不稳定型, 这类患者通常发生于胃食管交界处, 病理类型常为肠型化生, 通常伴随TP53基因突变及RTK-RAS通路的激活^[6]。上述分型对临床实践有指导意义。2015年ACRG分子亚洲分型中, 将胃癌分为4型, 分为为MSI型、MSS/EMT型、MSS/TP53+、MSS/TP53-。MSI型组织学常表现为肠型, 通常存在MLH1缺失, DNA甲基化, 根治术后复发率低(22%), 总体预后最好。MSS/EMT型, 组织学上经常表现为弥漫型和印戒细胞型。通常有CDH1表达缺失, 早期发病、腹膜复发率高(63%), 预后最差。MSS/TP53+型中EBV+较多, P53活化, 预后较好。MSS/TP53-型总体预后介于MSS/EMT型和MSS/TP53+型之间^[7]。

2 靶向治疗

2.1 人表皮生长因子受体抑制剂

2.1.1 HER-2 抑制剂

人表皮生长因子受体是一类跨膜的酪氨酸激酶受体。HER-2受体被激活后导致RAS/RAF/MAPK及PI3K/AKT/mTOR信号通路的激活。这两条信号通路控制着细胞的生存、生长、增殖及分化^[8-10]。据不同文献^[11-13]报告, 胃癌患者的HER-2阳性率大约在6%~34%。通常在肠型胃癌及胃食管交界处癌

存在较高的HER-2基因的表达。目前已明确乳腺癌HER-2基因的过表达预示着肿瘤的高度侵袭型, 但在胃癌患者中, 两者之间关系仍不明确^[14]。胃癌和乳腺癌的HER-2基因的阳性标准定义不一致, 这可能与两种恶性肿瘤的生物遗传学特性不一致相关, 与乳腺癌对比, 胃癌有更高的异质性^[15]。目前针对胃癌的抗HER-2药物, 主要有曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、拉帕替尼及TDM-1。

第一个用于晚期胃癌抗HER-2的单克隆抗体为曲妥珠单抗, ToGA研究是随机对照的Ⅲ期临床研究。在这类患者中标准化疗联合曲妥珠单抗较单纯标准化疗组有更高的RR(47% vs. 35%), PFS(6.7个月 vs. 5.5个月)和OS(13.8 vs. 11.1个月)。进一步分析显示在IHC3+及FISH+/IHC2+组, 标准化疗联合曲妥珠单抗有更高的反应率, 但在IHC+及FISH-/IHC2+组, 标准化疗联合曲妥珠单抗比较单纯化疗无明显获益。JACO是一项评估曲妥珠单抗+帕妥珠单抗联合卡培他滨+顺铂的Ⅲ期临床研究(NCT01774786), 目前研究仍在进行中。针对曲妥珠单抗剂量优化方面目前也有进行临床研究, 其中LOISE临床实验旨在研究对于高肿瘤负荷的患者, 提高曲妥珠单抗的药物剂量能否提高OS, 但得出阴性结果。BO27798研究是美国FDA批准曲妥珠单抗上市时的一个强制性临床研究, 是一项全球多中心研究, 以探索曲妥珠单抗在PS评分为2的HER-2阳性晚期胃癌患者最佳剂量的Ⅲ期试验, 包括一组标准曲妥珠单抗起始剂量8 mg/kg, 之后6 mg/kg的维持剂量, 实验组是起始剂量8 mg/kg, 后10 mg/kg的维持剂量, 目前研究正在进行中。在乳腺癌、肠癌领域中, 跨线治疗的理念逐渐被接受, 而胃癌方面的曲妥珠单抗跨线治疗HER-2阳性的研究仍在进行中。

基于ToGA研究结果, 其他抗HER-2的药物也进行了评估。拉帕替尼是一类同时抑制EGFR和HER-2的酪氨酸激酶抑制剂, 与曲妥珠单抗不一样, Ⅲ期LOGiC临床研究^[16]评估了奥沙利铂和卡培他滨联合拉帕替尼或安慰剂组一线治疗HER-2(+)晚期胃癌或胃食管交界癌患者, 实验组较安慰剂组无明显OS获益(12.2个月 vs. 10.5个月; HR 0.91; 95%CI 0.73~1.12; P=0.35)。但是亚组分析显示亚裔组及年龄<60岁组患者OS有明显提高, 分别为(OS 16.5个月 vs. 10.9个月, HR 0.91)和(OS 12.9个月 vs. 9个月; HR 0.69)。二线治疗同样也得出阴性结果。TyTAN实验^[17]比较了单周紫杉醇±拉帕替尼组二线治疗晚期胃癌或胃食管交界癌, 但是同样是阴性结果(OS 11个月 vs. 8.9个月; HR

0.84)。亚组分析显示HER-2(+)组的患者PFS和OS有明显延长(PFS 5.6个月 vs. 4.2个月; OS 14个月 vs. 7.6个月)。另外两个针对HER-2已被批准用于乳腺癌的靶向药物帕妥珠单抗及TDM-1在胃癌的领域也进行了临床实验。Ⅲ期临床实验JACOB^[12]研究的是评估帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗及氟尿嘧啶和顺铂用于评估对晚期胃癌的安全性及有效性的临床研究。多中心的Ⅱ/Ⅲ期GATSBY临床研究^[18]评价TDM-1与紫杉醇对比用于进展期胃癌的二线治疗,上述临床研究均是阴性结果。有学者^[18]认为这可能与TDM-1中偶联的抗微管的药物效价低相关,也有学者^[18]认为接受过TDM-1治疗的患者多数已经接受一线抗HER-2治疗,抗HER-2治疗后,HER-2状态发生变化,表现为HER-2扩增缺失,克隆的演变导致HER-2表达的下调,导致抗HER-2治疗效价下降。

2.1.2 EGFR 抑制剂

EGFR与HER-2同样属于表皮生长因子家族中成员。HER-1同样能激活细胞内通路,该通路的激活调节着细胞生长、活化和生存^[19-20]。EGFR过表达大约发生在30%~60%的胃癌患者,该基因的表达与胃癌预后差相关^[21-22]。但是目前几个化疗联合抗EGFR抗体的临床研究均阴性结果。Ⅲ期EXPAND临床研究^[23]比较卡培他滨联合顺铂±西妥昔单抗的疗效分析,结果显示联合西妥昔单抗组并无明显PFS及OS获益(PFS 4.4个月 vs. 5.6个月, OS 9.4个月 vs. 10.7个月)。两组反应率(RR)大致相同(30% vs. 29%),但是西妥昔单抗组有较高3/4级毒性(88% vs. 77%)。

帕尼单抗是全人源化的抗EGFR单克隆抗体,REAL3临床研究^[24]是评估表柔比星联合奥沙利铂±帕尼单抗用于一线治疗晚期胃癌的Ⅱ/Ⅲ期临床研究,实验组较对照组无获益(中位OS 8.8个月 vs. 11.3个月),相反中期分析中实验组较对照组中位OS更低(中位OS 8.8个月 vs. 11.3个月),因此该研究提前结束。

2.2 血管内皮生长因子受体抑制剂

病理性血管生成对肿瘤的生长、生存及转移起着至关重要的作用。大约有30%~60%胃癌患者存在VEGFR过表达,VEGFR的过表达同样是胃癌预后不良相关因素^[25-26]。

2.2.1 贝伐单抗

贝伐单抗是抗VEGFA的重组人源化的单克隆抗体。AVAGAST^[27]是一项评估卡培他滨联合顺铂±贝伐单抗的疗效的大型随机对照的Ⅲ期临

床试验。试验组对比对照组PFS与ORR率均有明显提高分别(PFS 6.7个月 vs. 5.3个月)及(ORR 46% vs. 37.4%)。但OS没有明显区别(12.1个月 vs. 10.1个月, $P=0.1002$)。亚组分析显示北美和南美组病人更能从联合贝伐单抗组OS获益(11.5个月 vs. 6.8个月; HR 0.63; 95%CI 0.43~0.94)。欧洲组病人同样能有生存获益(HR 0.85; 95%CI 0.63~1.14)。但是亚洲病人无明显生存获益(HR 0.97; 95%CI 0.75~1.25)。上述的亚组研究进一步表明胃癌在全世界范围存在高度驱动基因的异质性。AVATAR研究^[28]是评估亚洲晚期胃癌患者对比卡培他滨联合顺铂±贝伐单抗的对比,同样得出阴性结果。

2.2.2 Ramucirumab

Ramucirumab是全人源化抗VEGFR-2单克隆抗体,REGARD^[29]是一项比较ramucirumab与最佳支持治疗在二线晚期胃癌中的疗效分析的Ⅲ期临床研究。该研究表明单药ramucirumab较最佳支持治疗有中位PFS和OS获益(2.1个月 vs. 1.3个月; $P<0.001$)和OS(5.2个月 vs. 3.8个月; $P=0.047$)。在Ⅲ期RAINBOW临床实验^[30-31]中研究了雷莫卢单抗联合紫杉醇组对比单药紫杉醇组在进展期胃癌或胃食管交界癌患者二线治疗的疗效分析。研究表明联合ramucirumab组较单药紫杉醇组有OS提高(9.6个月 vs. 7.4个月; $P=0.0169$)。基于上述结果,ramucirumab被NCCN指南推荐为单药或联合紫杉醇用于二线治疗进展的胃癌或胃食管交界癌的标准治疗(IA推荐)。但ramucirumab联合FOLFOX方案对比FOLFOX方案用于术后胃癌辅助化疗得出阴性结果^[32]。

2.2.3 阿柏西普

阿柏西普是新一代抗VEGFR药物,能直接或间接作用于VEGFR家族所有成员,减少新生血管形成,降低血管通透性。一项一线FOLFOX+阿柏西普或安慰剂用于既往未接受过化疗的转移性胃食管腺癌患者的Ⅱ期临床研究^[33]结果同样是阴性结果[PFS 9.9个月 vs. 7.3个月(HR 0.88; 95%CI 0.49~1.59; $P=0.69$); OS 12.9个月 vs. 10.3个月(HR 0.70; 95%CI 0.36~1.39; $P=0.30$)]。

2.2.4 阿帕替尼

一项评估抗VEGFR的小分子酪氨酸酶抑制剂阿帕替尼对照安慰剂组用于三线治疗进展期胃癌或胃食管交界癌的临床研究^[34],阿帕替尼组较安慰剂组的OS有明显延长(195 d vs. 140 d; $P<0.016$),中位PFS(78 d vs. 53 d; $P<0.0001$)。阿帕替尼被CFDA批准用于三线治疗晚期胃癌。

血管生成是肿瘤恶性生长的关键机制, 但一线治疗中, 贝伐单抗、阿柏西普及ramucirumab均是阴性结果, 二线及以后的取得成功的药物包括ramucirumab和阿帕替尼。有学者^[34]认为这与一线和二线治疗的患者生物学特征不同相关、联合治疗毒性增加导致停药过早、入组患者中混杂食管癌较多相关。

2.3 多激酶抑制剂

索拉菲尼、苏尼替尼、pazopanib及regorafenib是多靶点激酶抑制剂, 其抑制靶点包括VEGFR以及其他相关激酶靶标。但是多靶点激酶抑制剂单药或联合化疗治疗晚期胃癌的Ⅱ期临床试验的有效性不相同^[35-38]。Pazopanib在与氟尿嘧啶联合奥沙利铂的治疗一线治疗晚期胃癌患者的Ⅱ期临床试验^[39]中显示出较高的有效性。Regorafenib用于一线或二线化疗进展后的晚期胃癌患者也同样有明显PFS的提高^[38]。进一步分层分析提示regorafenib在韩国组患者的疗效较加拿大、新西兰及澳大利亚组好。

2.4 mTOR 抑制剂

PI3K/Akt/mTOR是另外一条重要细胞内信号通路, 经常在恶性肿瘤中存在突变。mTOR是一个细胞内重要的丝氨酸/苏氨酸激酶蛋白, 该激酶调节细胞的生长、运动、转移及血管生成^[40-41]。该信号通路的下调意味着肿瘤预后差同时表现为对化疗的抵抗^[42]。Everolimus是一种口服的mTOR抑制剂, GRANITE-1 Ⅲ期临床试验比较everolimus与最佳支持治疗用于二线治疗晚期胃癌。虽然试验组的PFS较安慰剂组有提高(1.68个月 vs. 1.41个月, $P < 0.001$), 但是OS未见明显提高(5.39个月 vs. 4.3个月; $P = 0.124$)^[43]。目前everolimus联合紫杉醇用于二线治疗晚期胃癌的Ⅱ期临床试验正在进行中(NCT01248403)。

2.5 c-MET 抑制剂

MET是一类酪氨酸激酶受体, 通过RAS-MAPK和PI3K-AKT两条信号通路调节细胞的侵袭、生长、浸润和血管生成。HGF/MET的异常促发多个细胞内信号通路, 导致肿瘤细胞的生长、分化及转移^[44]。此外HGF/MET的异常同时意味着对细胞毒药物的抵抗^[45]。c-MET基因的扩增与肿瘤的组织学级别、侵袭型成正相关, 并且意味着差的预后^[46-47]。

2.5.1 Crizotinib

Crizotinib是一针对ALK和MET的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 目前已经被批准用于ALK(+)或MET(+)的非小细胞肺癌患者。在一项胃食管交界癌患者的研究^[48]中, 其中489例患者被筛选, 其中10例患者(2%)存在MET基因扩增(>5拷贝数)。这些肿瘤组织学更多表现为高级别, 分期更多为晚期。其中两例MET基因扩增患者接受crizotinib治疗, 患者表现出良好的临床反应, 但持续时间短暂, 两例的TTP时间分别为3.7和3.5个月。

2.5.2 Rilotumumab

Rilotumumab是一类全人源化的抗HGF的IgG2单克隆抗体。该单克隆抗体阻断肝细胞生长因子与MET受体结合。两项Ⅲ期临床研究^[49], RILOMET-1研究(rilotumumab单抗联合ECX方案作为一线治疗MET基因阳性的晚期胃食管交界癌)和RILOMET-2研究(rilotumumab单抗联合顺铂和卡培他滨一线治疗晚期胃癌)。两项Ⅲ期临床研究^[49]提示实验组OS, PFS和ORR均差于单纯化疗组, 进一步亚组分析也未能显示化疗联合rilotumumab单抗组比较单纯化疗组获益, 甚至在MET基因扩增的亚组同样未能获益。

2.5.3 Onartuzumab

Onartuzumab是一类单价的人源化的抗MET受体的单克隆抗体, 该抗体能阻断HGF与MET受体结合。一项Ⅲ期临床研究^[50]评估Onartuzumab与mFOLFOX方案联合用于一线治疗HER-2基因阴性, MET基因阳性的晚期胃癌或胃食管交界癌。该研究同样是阴性结果。基于上述阴性结果, 目前针对C-MET的抑制仍需要新的靶向治疗标志物。

3 免疫治疗

随着肿瘤细胞的不断进化, 肿瘤细胞具有免疫逃逸机制。免疫检查点(immune checkpoints)是指免疫系统中存在的一些抑制性信号通路, 通过调节外周组织中免疫反应的持续性和强度避免组织损伤, 并参与维持对于自身抗原的耐受。利用免疫检查点抑制T细胞活性是肿瘤逃避免疫杀伤的重要机制。细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抗体ipilimumab是首个被美国FDA批准免疫靶向检查点的治疗药物, 对其他的免疫检查点如程序性死亡蛋白-1(programmed death protein-1, PD-1)及其配体的抑制能够有效治疗多种肿瘤, 且

诱发持续的肿瘤缓解^[51]。

3.1 Ipilimumab 和 tremelimumab

目前两个针对CTLA4的两个已获批的抗克隆抗体ipilimumab和tremelimumab。其中ipilimumab已经被批准用于一线治疗进展期恶性黑色素瘤后^[52]，基于ipilimumab在进展期恶性黑色素瘤的良好表现，目前ipilimumab正在多种实体瘤中进行临床研究，其中包括胃癌。目前一项II期临床研究评价ipilimumab用于一线化疗进展后的胃癌食管或交接癌的临床已经初步完成，正在等待数据分析结果(NCT01585987)。另一项评估Tremelimumab用于二线治疗晚期胃癌的II期临床研究^[53]显示ORR仅5%。中位生存时间与单纯的二线化疗类似。

3.2 Pembrolizumab

The KEYNOTE-012IB临床试验是一项pembrolizumab用于一线治疗高表达PD-L1的晚期或复发胃癌的一项IB期临床研究^[54]，显示pembrolizumab的治疗东亚组病人的ORR率为31.6%，其余组病人ORR为31.6%。这些研究结果为晚期胃癌的治疗提供了新的治疗策略。KEYNOTE-059是一项研究pembrolizumab联合DDP及5-FU的治疗晚期胃癌的II期临床研究，目前研究正在进行中(NCT02335411)。同时另外两项III期临床研究，KEYNOTE-061(NCT02370498)pembrolizumab与紫杉醇用于二线治疗晚期胃癌。以及KEYNOTE-062(NCT02494583)pembrolizumab联合顺铂+氟尿嘧啶对比单纯顺铂+氟尿嘧啶化疗组作用一线治疗晚期胃癌的临床疗效，目前临床研究正在进行中。KEYNOTE-012研究初步表明PD-L1表达率和患者的PFS($P=0.032$)以及ORR($P=0.071$)存在相关性。针对PD-L1的表达与临床的预后的关系，正在进一步探讨中。另一个预测抗PD-L1治疗疗效的靶向治疗标志物为MMR。一项II期临床研究^[55]pembrolizumab治疗晚期肠癌或胃食管交界癌的患者，这些患者显示存在错配修复缺陷(mismatch repair, MMR)或高度微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)。研究表明这些患者在接受pembrolizumab治疗时较其他患者有着更高的ORR以及更长的PFS。该研究支持存在dMMR或MSI-H的肿瘤较pMMR更能从pembrolizumab接受治疗中获益。

3.3 MEDI4736

MEDI4736，一个抗PD-L1 IgG1型的单克隆

抗体，目前正在接受I/II期临床研究中多种实体瘤接受MEDI4736治疗，其中包括晚期胃癌，I期临床研究初步显示出较好的临床疗效，表现为肿瘤的退缩及较长时间的缓解^[56]。基因上述研临床究，pembrolizumab已扩展到多种实体瘤的临床研究之中(NCT01693562)。另外一类PD-L1抑制剂，avelumab (MSB0010718C)目前正在进行的用于多种恶性肿瘤的I期临床研究(NCT01943461, NCT01772004)。目前CTLA-4和PDL-1抑制剂联合运用，正在被评估之中(NCT01975831, NCT02340975, NCT01928394)。

3.4 IMAB362

Claudin18.2(CLDN18.2)是由胃癌、胃食管交界腺癌(gastroesophageal junction, GEJ)等恶性肿瘤表达的一种紧密连接蛋白。IMAB362是一种嵌合单克隆抗体，可通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用和补体依赖细胞毒作用来发挥抗肿瘤活性。其联合化疗可增加化疗T细胞浸润，诱导促炎症细胞因子生成。FAST是一项对比EOX联合IMAB362对比单纯EOX用于一线治疗晚期胃癌或胃食管交界癌疗效的II期随机对照临床研究^[57]，结果表明：联合组比较单纯化疗组PFS和OS均有获益(PFS 6.1个月 vs. 9.1个月和OS 9.3 vs. 16.6个月)。在高表达CLDN18.2的亚组($\geq 70\%$ 的肿瘤细胞CLDN18.2 $\geq 2+$)中，EOX联合IMAB362的治疗效果更明显(PFS 6.1个月 vs. 9.1个月；OS 9.3个月 vs. 16.6个月)。该实验为III期试验提供了强有力的支持。

4 结语

化疗一直以来是晚期胃癌的标准一线治疗，目前联合多种的细胞毒药物有效性 $>40\%$ ，但是中位OS仍 <1 年。为提高预后，目前针对胃癌的分子生物行为及异质性进行了大量临床研究。在这些研究的基础诞生了多种针对晚期胃癌的多种靶向治疗药物。ToGA研究树立了赫赛汀联合化疗用于HER(+)(IHC3+ or IHC2+/FISH阳性)晚期胃癌或胃食管交界癌的标准一线治疗的地位。但是联合赫赛汀的治疗有效性仅局限在20%晚期的胃癌患者。最近ramucirumab被FDA批准用于单药或联合化疗用于二线治疗晚期胃癌患者。尽管目前在胃癌靶向治疗领域取得不断进步，但是针对Her-2阴性的晚期胃癌目前标准一线治疗仍为顺铂或氟尿嘧啶双药或三药联合治疗。二线治的选择也相

关局限, 包括伊立替康、多西紫杉醇、紫杉醇±ramucirumab治疗或ramucirumab单药治疗。但总体晚期胃癌的疗效仍较差, 目前仍有很多工作要做以提高晚期胃癌的靶向治疗。

参考文献

- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, et al. The Global Burden of Cancer 2013[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(4): 505-527.
- Cunningham D, Okines AF, Ashley S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(9): 858-859.
- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(14): 2137-2150.
- Tan IB, Ivanova T, Lim KH, et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(2): 476-485.
- Chia NY, Tan P. Molecular classification of gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(5): 763-769.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 202-209.
- Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes[J]. *Nat Med*, 2015, 21(5): 449-456.
- Hsieh AC, Moasser MM. Targeting HER proteins in cancer therapy and the role of the non-target HER3[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(4): 453-457.
- Okines A, Cunningham D, Chau I. Targeting the human EGFR family in esophagogastric cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(8): 492-503.
- Li SG, Li L. Targeted therapy in HER2-positive breast cancer[J]. *Biomed Rep*, 2013, 1(4): 499-505.
- 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.
- Yano T, Doi T, Ohtsu A, et al. Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(1): 65-71.
- Sheng WQ, Huang D, Ying JM, et al. HER2 status in gastric cancers: a retrospective analysis from four Chinese representative clinical centers and assessment of its prognostic significance[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2360-2364.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study[J]. *JAMA*, 2006, 295(21): 2492-2502.
- Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study[J]. *Histopathology*, 2008, 52(7): 797-805.
- Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(5): 443-451.
- 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.
- Kang YK, Shah MA, Ohtsu A, et al. A randomized, open-label, multicenter, adaptive phase 2/3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus a taxane (TAX) in patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (LA/MGC/GEJC)[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: abstr 5.
- Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 59(2 Suppl): 21-26.
- Oda K, Matsuoka Y, Funahashi A, et al. A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling[J]. *Mol Syst Biol*, 2005, 1: 2005.0010.
- Wang KL, Wu TT, Choi IS, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome[J]. *Cancer*, 2007, 109(4): 658-667.
- Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(1): 69-79.
- 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.
- 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.
- Prins MJ, Verhage RJ, ten Kate FJ, et al. Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor are associated with poor prognosis in esophageal adenocarcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2012,

- 16(5):956-966.
26. Shi H, Xu JM, Hu NZ, et al. Prognostic significance of expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in human gastric carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(7): 1421-1426.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Wilke H, Van Cutsem E, Oh SC, et al. RAINBOW: A global, phase 3, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy: Results of a multiple Cox regression analysis adjusting for prognostic factors[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32: abstr 4076.
31. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, 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[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1224-1235.
32. Yoon HH, Bendell JC, Braiteh FS, et al. Ramucirumab (RAM) plus FOLFOX as front-line therapy (Rx) for advanced gastric or esophageal adenocarcinoma (GE-AC): Randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32: abstr 4004.
33. Qin S. Phase III study of apatinib in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32: abstr 4003.
34. Bang YJ, Kang YK, Kang WK, et al. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(6): 1449-1458.
35. Moehler MH, Thuss-Patience PC, Schmoll HJ, et al. FOLFIRI plus sunitinib versus FOLFIRI alone in advanced chemorefractory esophagogastric cancer patients: a randomized placebo-controlled multicentric AIO phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: abstr 4086.
36. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, et al. 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]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(18): 2947-2951.
37. Martin-Richard M, Gallego R, Pericay C, et al. Multicenter phase II study of oxaliplatin and sorafenib in advanced gastric adenocarcinoma after failure of cisplatin and fluoropyrimidine treatment. A GEMCAD study[J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(6): 1573-1579.
38. Thuss-Patience PC, Al-Batran SE, Siveke JT, et al. Pazopanib and 5-FU/oxaliplatin as first-line treatment in advanced gastric cancer: PaFLO, a randomized phase II study from the AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie)[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: abstr 4033.
39. Pavlakakis N, Sjoquist KM, Tsobanis E, et al. INTEGRATE: A randomized, phase II, double-blind, placebo-controlled study of regorafenib in refractory advanced oesophagogastric cancer (AOGC): A study by the Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG)-Final overall and subgroup results[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: abstr 4003.
40. Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2007, 12(1): 9-22.
41. Bjornsti MA, Houghton PJ. The TOR pathway: a target for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(5): 335-348.
42. 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.
43. 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.
44. Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C, et al. Targeting MET in cancer: rationale and progress[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(2): 89-103.
45. Yashiro M, Nishii T, Hasegawa T, et al. A c-Met inhibitor increases the chemosensitivity of cancer stem cells to the irinotecan in gastric carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(10): 2619-2628.
46. Nakajima M, Sawada H, Yamada Y, et al. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas[J]. *Cancer*, 1999, 85(9): 1894-1902.
47. 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.
48. 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.
49. Cunningham D, Tebbutt NC, Davidenko I, et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter, placebo (P)-controlled trial of rilotumumab (R) plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) as first-line therapy in patients (pts) with advanced METpositive (pos) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: RILOMET-1 study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: abstr 4000.

50. Shah MA, Cho JY, Huat IT, et al. Randomized phase II study of FOLFOX +/- MET inhibitor, onartuzumab (O), in advanced gastroesophageal adenocarcinoma (GEC)[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: abstr 2.
51. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264.
52. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723.
53. Ralph C, Elkord E, Burt DJ, et al. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(5): 1662-1672.
54. Muro K, Bang Y, Shankaran V, et al. A phase 1b study of pembrolizumab (PEMBRO; MK-3475) in patients (PTS) with advanced gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 (Supplement 5): v1-v41.
55. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509-2520.
56. Lutzky J, Antonia SJ, Blake-Haskins A, et al. A phase 1 study of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol* 2014, 32: abstr 3001.
57. Bang YJ, Qin S, Chung HC, 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]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: LBA4001.

本文引用: 宋锦添, 杨建伟, 许春伟. 胃癌分子分型及免疫靶向治疗[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(2): 435-442. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.036

Cite this article as: SONG Jintian, YANG Jianwei, XU Chunwei. Molecular classification and immune target therapy of gastric cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(2): 435-442. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.036