

晚期胃癌分子靶向与免疫治疗相关性研究

刘 聪, 马 鹏*

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年6月22日; 录用日期: 2022年7月13日; 发布日期: 2022年7月25日

摘 要

胃癌(gastric cancer, GC)是一种广泛存在于全球的恶性肿瘤, 每年约有一千万到两千万的GC患者, 其中以老年人居多, 在我国, 胃癌的发病率和死亡率均排在第二位。由于早期胃癌往往没有明显的临床表现, 且患者缺乏相关的医学知识, 对此并不了解, 往往被忽略或者处理不当, 大部分病人在发现时已是中、晚期, 错过了最好的手术治疗时间。因此, GC已成为一个重要的临床问题, 近年来, 国内外的许多学者都致力于寻找新的诊断与治疗手段。对于中晚期胃癌患者, 尽管化学疗法能提高病人的生命和生存质量, 但是总体化疗效果不佳, 不能保证长期生存。近年来, 随着分子生物学技术的飞速发展, 很多学者开发出了新的肿瘤靶向、免疫治疗药物, 现对近几年来胃癌分子靶向与免疫治疗的现状和进展做一综述。

关键词

进展期胃癌, 靶向治疗, 免疫治疗

Research on the Correlation between Advanced Gastric Cancer Molecule Molecular Targeted and Immune Therapy

Cong Liu, Peng Ma*

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 22nd, 2022; accepted: Jul. 13th, 2022; published: Jul. 25th, 2022

Abstract

Gastric cancer (GC) is a kind of malignant tumor that exists widely worldwide. There are about 10

*通讯作者。

million to 20 million GC patients each year. Most of them are the elderly. In my country, the incidence and mortality of gastric cancer are ranked second. Because early gastric cancer often has no obvious clinical manifestations, and patients lack related medical knowledge, they do not understand this, and are often ignored or mishandled. Most patients were already in the middle and late stage when they discovered, and missed the best surgical treatment time. Therefore, GC has become an important clinical issue. In recent years, many scholars at home and abroad have been committed to finding new diagnosis and treatment methods. For patients with gastric cancer in the middle and advanced periods, although chemotherapy can improve the quality of life and survival of patients, the overall chemotherapy effect is not good and cannot guarantee long-term survival. In recent years, with the rapid development of molecular biology technology, many scholars have developed new tumor-targeted and immunotherapy drugs. This article reviews the current status and progress of molecular targeted therapy and immunotherapy for gastric cancer in recent years.

Keywords

Progressive Gastric Cancer, Targeted Therapy, Immunotherapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 晚展期胃癌的治疗现状

根据现有数据,近40年来我国的食管癌发病率呈先上升后下降的态势,而胃癌、肝癌的发病率呈逐年上升的趋势[1],还有研究揭示,近年来,胃癌的发病率及死亡率随年龄增加而增加[2]。另有研究表明,中、晚期胃癌患者的平均寿命很短,大部分病人存活不到一年[3]。目前治疗胃癌的方法有:内镜手术、腹腔镜手术、开腹手术、放射治疗、化学治疗、腹腔热灌注化疗、靶向治疗、免疫治疗等。其中,靶向疗法是目前国内外学者研究的重点和发展方向[4]。在临床上,绝大多数的胃癌病人都是因为错过了最好的治疗时机,病情发展到了中、晚期,所以为了延长患者的生命,临床上不得不采用化学疗法[5]。

2. 分子靶向治疗相关研究

2.1. 针对表皮生长因子受体的靶向药物:

表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)是一种位于细胞膜表面的跨膜糖蛋白,它与表皮生长因子(epithelial growth factor, EGF)结合后,可以激活细胞核中相关的基因,促进细胞的分裂和增殖。这一家族的成员是一种酪氨酸激酶受体,它的作用是促进肿瘤的发展和对治疗的抵抗[6],主要包括四个成员,如HER-1 (EGFR)、HER-2 (Neu)、HER-3、HER-4。

2.1.1. HER-1 (EGFR)靶向药物

西妥昔单抗(Cetuximab, C225, 爱必妥)是近年来被广泛应用的一种新型的人类/鼠嵌合型 IgG1 单克隆抗体,它的作用机理是通过与 EGFR 结合,抑制 EGFR 与 EGF 的结合,阻断细胞中信号传导途径,抑制肿瘤细胞的生长、增殖,进而导致细胞凋亡[7]。在一项采用西妥昔单抗和铂类药物灌注治疗胃癌所致恶性腹水的临床效果研究中[8],结果实验组与对照组相比 VEGF、CEA、CA199、CA125 水平均明显降低,两组的不良反应发生率无统计学意义($P > 0.05$)。本研究结果提示:西妥昔单抗结合铂类药物对胃癌恶性腹水具有良好的疗效,能有效地减少 VEGF 和肿瘤标志物的表达,并能改善病人的生存质量。西妥

昔单抗虽然疗效良好,但也有部分患者出现药物不良反应(adverse drug reaction, ADR),在一项 73 例西妥昔单抗的 ADR 报告[9]中,西妥昔单抗可导致多个系统/器官的 ADR,以皮肤系统损伤最多(27 例,36.99%),以痤疮样皮疹为主(22 例,81.48%);其次是全身损伤(12 例,16.40%),以注射变态反应为主(8 例,66.67%);另外,呼吸损害(8 例,10.96%),五官损害(6 例,8.22%),泌尿系统损害、神经系统损害和低镁症各占 6.85%。本研究提示,西妥昔单抗在临床上发生 ADR 的机率较高,所以在临床上需要对其进行安全性监控,以保证用药安全。

2.1.2. HER-2 (Neu)靶向药物

近年来,HER-2 在胃癌中的表达水平越来越高,此外,还发现 HER-2 阳性也有可能是影响胃癌预后的一个重要的危险因子[10],所以 HER-2 近些年成为了很多学者研究的对象。曲妥珠单抗(trastuzumab)是一种能够对 HER-2 胞外区特异表达的重组人源化抗 HER-2 (HER-2)的单克隆抗体,进而抑制 HER-2 活化及其介导的信号途径,抑制其增殖。HER-2 基因在胃癌中的表达较高,表明其具有较高的侵袭能力和预后,因此有学者建议将 HER-2 作为评价胃癌预后的一个重要指标[11]。一项研究奥沙利铂与曲妥珠单抗结合治疗中晚期胃癌的临床效果[12]中,62 名 HER-2 阳性的胃癌患者被随机分成两组,对照组 31 名患者接受奥沙利铂化疗,研究组 31 名患者联合应用曲妥珠单抗,结果显示研究组和对照组患者的总有效率分别为 61%和 42%,提示奥沙利铂与曲妥珠单抗结合治疗 Her-2 阳性胃癌,能明显改善疗效,减少(胃癌)病变。相关的研究也表明,与传统的化疗药物相比,联合曲妥珠单抗的疗效要好于单独使用化疗药物;也有资料表明,使用化疗药物联合曲妥珠单抗治疗,患者的整体生存率较高[13]。还有研究[14]发现,用曲妥珠单抗作为 HER2 阳性晚期胃癌的辅助治疗,能明显减少肿瘤标志物的含量,并能抑制其病情的发展。但这项研究也显示了在 6 个疗程后,实验组和对照组的 NT-proBNP、AST、BUN、ALT、Cr 以及肝功能损害、恶吐、手足综合征、骨髓抑制等不良反应的发生率并没有显著性差异,表明该药物具有较好的临床安全性。但两组的副反应发生率都很高,因此在 HER2 阳性晚期胃癌中,如何减少 HER2 阳性患者的 ADR,仍然是一个亟待解决的问题。

2.1.3. HER-3 (EGFR)靶向药物

HER-3 (ErbB3)是一种跨膜受体,它具有酪氨酸激酶的活性。HER-3 的两种主要的配体为赫氏素(HRG)和 NRG2,它们与 EGFR 家族中的其它成员结合成异源的二聚体,从而激活了下游的信号传导[15]。大量的证据显示,针对 HER-3 (HER-3)的靶向性疗法可以作为一种有效的抗肿瘤疗法,以往的研究已经发现 HER3 在许多恶性肿瘤中表达,如 NSCLC [16]、胰腺癌[17]、黑色素瘤[18]、前列腺癌[19]和乳腺癌[20]。目前 HER3 的靶向疗法是结合单抗和强大的细胞毒性药物,从而产生抗体药物耦联物(ADC) [21] [22]。近年来,已有学者成功地建立了 HER3 的靶向候选药物——Z 赫勒 3-ABD-mcDM1,它是一种亲和体-药物耦合物(AffiDC),由一个 HER3 靶向亲和体分子组成,可与细胞毒性微管蛋白聚合抑制剂 DM1 耦合,以及一种能增加体内半衰期的白蛋白结合区。Z 赫勒 3-ABD-mcDM1 对 HER3 细胞外区域有较高的亲合力(KD6nM),以及对 HER3 过表达胰腺癌细胞系 BxPC-3 有更强的亲和力(KD0.2nM)。研究表明 Z 赫勒 3-ABD-mcDM1 是一种有效的、选择性的药物耦合物,可用于 HER3 的过度表达,但有关 Z 赫勒 3-ABD-mcDM1 不良反应的叙述尚处于空白,有待进一步临床观察与研究。

2.1.4. HER-4 靶向药物

HER-4 同时也是 EGFR 家族的一员,EGFR 的其它成员对胃癌的影响已为人们所熟悉,但有关 HER-4 的相关研究较少,所以 HER-4 在胃癌发生过程中的角色还不清楚。HER-4 也是一种细胞膜受体,已有学者发现在实体瘤中 HER-4 的过度表达,这表明 HER-4 与肿瘤的发生、发展过程密切相关,以往 HER-4 的过度表达一直被忽略,而近年来的一些研究认为 HER-4 与胃癌有一定的关系。邓在春等人[23]发现,

HER-4 在晚期肿瘤和已经发生淋巴结转移的肿瘤中高表达, 表明 HER-4 与肿瘤的分期、转移有密切关系。也有研究[24]发现, 正常胃组织 HER-4 不表达, 而胃癌中 HER-4 的表达较高, 并且与胃癌侵犯程度、TNM 分期、远处转移等因素相关, 与预后无关。总之, 尽管 HER-4 基因在胃癌中的作用逐渐引起人们的重视, 但是 HER-4 在胃癌中的表达特征和潜在的临床意义还没有得到明确的结论, 因此, HER-4 的应用有望为胃癌的诊断、治疗和预后预测提供新的思路。

2.2. 抗血管生成靶向药物

人体的各个器官和细胞都需要血液中的氧和养分来生长和增殖, 所以血管新生对保持身体的稳定起着至关重要的作用。近年来, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)在国内外引起了广泛的重视。研究表明 VEGF、VEGFR 在胃癌中的表达与肿瘤细胞的浸润、增殖有关[25]。已有学者将 VEGF 在胃癌组织、癌前组织和正常胃组织进行比较, 结果显示 VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D 在胃癌组织中的表达水平明显高于正常胃组织, 还有研究表明 VEGF 表达越高, 患者预后越差[26]。

2.2.1. 雷莫芦单抗

雷莫芦单抗(ramucirumab)是一种抗 VEGFR-2 的人源化 IgG1 单抗, 它能与 VEGFR-2 特异结合, 抑制 VEGF 诱导血管内皮细胞的增殖和迁移, 从而达到抑制肿瘤生长的目的。FDA 已经批准了雷莫芦单抗单药或与化疗药物紫杉醇结合用于胃癌的二线治疗[27]。在一个已经完成的临床研究[28]中, 研究者们使用雷莫芦单抗对氟尿嘧啶和紫杉类药物不起作用的晚期胃癌患者进行了单独的治疗, 结果显示, 使用该药物后病人对药物具有良好的耐受性。但也有研究表明其有一定的副作用, RAINFALL 是一个全球 III 期临床试验[29], 比较了顺铂、卡培他滨、5-Fu 结合雷莫芦单抗或安慰剂对转移性胃或胃食管交界部肿瘤的治疗效果, 结果显示在接受雷莫芦单抗治疗的病人中, 大约有 10%会发生严重的副作用, 如嗜中性粒细胞减少, 贫血, 高血压, 因此在临床使用时应提高警惕。

2.2.2. 阿帕替尼

阿帕替尼(apatinib)是国内研制的一种能与 VEGFR-2ATP 位点特异性结合的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 其作用靶点为 VEGFR-2、c-Kit、c-Src 及 RET, 而 VEGFR-2 为主要作用靶点。一项关于替吉奥与阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床效果的研究中[30], 对照组采用替吉奥治疗, 观察组以替吉奥联合阿帕替尼治疗, 比较两组患者的肿瘤标志物及治疗效果。结果揭示联合用药后 VEGF、CEA、CA72-4 含量明显降低, 本试验结果表明, 替吉奥与阿帕替尼治疗晚期胃癌具有良好的临床疗效和较好的安全性, 具有较好的临床应用价值。但该药也有一定副作用, 一项以低剂量阿帕替尼联合化疗方案治疗晚期胃癌研究[31]中, 发现观察组及对照组均出现了白细胞减少、中性粒细胞减少、恶心/呕吐、腹泻、乏力、神经毒性、高血压、手足综合征、蛋白尿等副作用, 观察组中只有高血压和手足综合征的发生率高于对照组, 其余均低于对照组。结果提示: 低剂量阿帕替尼联合化疗可以改善胃癌的临床效果, 改善生存质量, 副作用可以控制, 并能达到安全的耐受性。

2.2.3. 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗(Bevacizumab)也具有抗血管新生的作用, 它可以抑制 VEGF 与 VEGFR-1、VEGFR-2 的结合, 从而抑制 VEGF 的增殖, 抑制血管生成进而能有效地抑制肿瘤的生长[32] [33]。在一项针对晚期胃癌的贝伐珠单抗和化疗的疗效观察中[34], 将入组的 64 名晚期胃癌病人随机分成两组, 对照组进行常规的临床化学疗法; 观察组采用化疗结合贝伐珠单抗治疗。结果显示治疗后观察组的血清癌胚抗原、糖类抗原均低于对照组, 本研究结果表明, 在常规化疗的基础上, 配合贝伐单抗治疗, 可以有效地控制病情

的发展, 提高病人的生活质量。但在一项 117 例贝伐单抗注射液致药物不良反应(ADR)的研究[35]中, 有 39 例 ADR 患者与贝伐单抗关系密切, 分别为: 高血压(18 例)、胃肠道不适(15 例)、过敏(7 例)、出血(6 例)和蛋白尿(2 例), 无致命 ADR。此研究表明贝伐单抗的 ADR 比较轻, 只要妥善的治疗, 绝大多数的 ADR 是可逆的、可控的, 多数是 1~2 级。综合上述分析, 在权衡利弊之后, 我们发现大多数病人服用贝伐单抗的利大于弊。在临床上, 可以排除服用此药后出现严重 ADR 的危险因素, 同时要加强对 ADR 的观察, 及时有效地处理。

3. 免疫治疗相关研究

免疫疗法作为一种新型的肿瘤治疗手段, 是一种通过自身的免疫机制来对抗肿瘤的新方法。其中, 程序性死亡蛋白 1 (programmed death protein 1, PD-1)和程序性死亡蛋白配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1)的作用机理已被广泛地研究[36]。

3.1. 免疫检查点靶向药物

免疫检查点阻断剂作为一种新的治疗手段, 已经在一些主要的肿瘤中得到了广泛的应用, 其中包括: 肝癌、肾癌、肺癌、宫颈癌和胃癌。联合免疫治疗是针对肿瘤微环境中的免疫抑制因子, 通过多种途径活化肿瘤的免疫周期。抗 PD-L1 抗体阿朱单抗(attezolizumab)和抗 VEGF 抗体贝伐单抗(Bevacizumab)是典型的联合免疫治疗。

3.1.1. PD-1/PD-L1 通路靶向药物

程序性死亡蛋白 1 (programmed death protein 1, PD-1)/程序性死亡蛋白配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1)途径的发现, 为晚期胃癌的治疗开辟了新的途径。目前, PD-1/PD-L1 抑制剂单独使用或与结合化疗能改善胃癌和胃食管交界性癌的疗效。其作用机理是: 细胞表面 PD-1 与 PD-L1 结合, 对 T 淋巴细胞的增殖有明显的抑制作用, 并可抑制 T 淋巴细胞释放 IL-2、IL-10、干扰素 γ 、TNF- α , 同时促进 IL-10 等因子的释放[37] [38]。另外, PD-1/PD-L1 信号在 B 淋巴细胞中的作用与 T 淋巴细胞相似, PD-1 与 B 细胞抗原受体结合后, 可以抑制 B 淋巴细胞的活化[39]。PD-1/PD-L1 途径能通过上述的负向调节作用, 抑制 T 细胞的活性, 防止其过度表达, 导致机体受损。目前, 纳武单抗、派姆单抗、阿朱单抗、德瓦鲁单抗、阿维单抗等都是治疗 PD-1/PD-L1 的靶向药物, 其中派姆单抗和纳武单抗是目前临床上应用最多的两种药物, 它们对胃肠道恶性肿瘤的治疗也有很好的疗效。

1) 纳武单抗

纳武单抗(nivolumab)是一种人免疫球蛋白 G4 (immuno-globulinG4, IgG4)单抗, 它对 PD-1/PD-L1、PD-1/L2 轴具有一定的抑制作用。在一项二期临床研究[40]中, 结果显示纳武单抗与(卡培他滨 + 奥沙利铂)结合化疗对 HER-2 阴性的晚期胃癌和胃食管交界性腺癌具有良好的疗效, 而且副作用也很小, 这说明纳武单抗对进展期胃癌患者的临床治疗是安全、有效的。但在一项研究纳武单抗的不良反应中显示[41]: 纳武单抗引起的 ADR 是由不同年龄层的病人引起的, 潜伏期较长, 会影响到多个系统/器官, 包括皮肤及其附件损害、内分泌系统、消化系统、神经系统等, 因此在临床用药过程中要加强药物的安全性监控, 确保患者的用药安全, 对症治疗。

2) 派姆单抗

派姆单抗(pembrolizumab)作为一种高亲合性的人源化 IgG4 单抗, 其作用于 PD-1, 可抑制 PD-1/PD-L1、PD-1/PD-L2 的相互作用[42]。在一项研究中[43], 派姆单抗单药治疗晚期胃癌患者(ORR 为 25.8%), 派姆单抗联合 5-FU/顺铂治疗晚期胃癌患者(ORR 为 60%)。派姆单抗加顺铂、5-氟尿嘧啶对晚期胃癌具有较好的治疗效果, 但是联合用药的副作用更显著。在一项研究[44]中, 派姆单抗单药治疗胃癌晚

期 3~5 级 ADR 的发生率为 18%, 未出现 4~5 级免疫相关反应和输液反应, 主要副作用有疲劳、骨骼疼痛、食欲下降、瘙痒、腹泻、恶心、皮疹、发热、咳嗽、呼吸困难、便秘等。另外, 派姆单抗与 5-FU/顺铂联合使用, 其疗效比单独使用派姆单抗更好, 但其副作用更显著, 3~4 级别 ADR 为 76%, 与免疫疗法有关的 ADR 为 16%, 尤其是与化学疗法有关的嗜中性白细胞减少的情况更多, 因此, 如何降低药物的毒性作用, 还有待于大量的临床试验研究。

3.1.2. 细胞毒性 T 细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 靶向药物

CTLA-4 和 CD28 能与抗原呈递细胞上的 B7 配体竞争性结合, 但 CTLA-4 对 B7 的亲合力比 CD28 高, CTLA-4 与 B7 配体的结合会抑制 T 细胞的增殖、活化, 从而降低了机体的抗肿瘤免疫能力[45]。抑制 CTLA-4, 能使 T 细胞持续活化, 从而激活自身的免疫细胞, 增强对肿瘤的抗性。伊匹木单抗和替西木单抗是目前临床上研究的两种 CTLA-4 抑制剂, 其临床效果有待于进一步的临床试验。

伊匹木单抗(Ipilimumab): 一种以 CTLA-4 为靶向剂, 通过阻断 CTLA-4 途径, 释放 B7 与 CD28 相互作用, 消除 T 细胞的抑制作用, 促进 T 细胞的活化、增殖, 增强机体的免疫能力, 从而有效地识别和杀伤癌细胞[46]。已有研究显示伊匹木单抗对非小细胞肺癌的治疗效果不佳, 但与纳武单抗结合用于晚期非小细胞肺癌有很好的发展前景[47], 对于中、晚期胃癌, 伊匹木单抗尚需进行更多的临床实验。

替西木单抗(Tremelimumab): 是一种选择性的、完全人源的 IgG2 单克隆抗体抑制剂, 它能促进 T 淋巴细胞的激活, 但不会耗竭调节性 T 淋巴细胞。一项 87 名晚期 NSCLC 患者在接受化疗的 4 个疗程后使替西木单抗维持治疗, 3 个月 PFS 未见显著改善, 而替西木单抗的副作用约 20%, 以结肠炎为最常见(9.1%) [48], 目前尚需进一步的临床实验。

3.2. mTOR 信号通路靶向药物

mTOR 是一种位于 PI3K/AKT/mTOR 的下游的丝氨酸 - 苏氨酸激酶, 它能调节细胞的增殖和凋亡。mTOR 在胃癌中有很高的表达, 因此可以通过抑制 mTOR 活性来实现抗癌。LncRNASNHG6(SNHG6)是结肠癌和糖尿病微血管病中比较重要的 lncRNA, 并且有研究发现在 GC 患者中也有异常表达[49] [50] [51]。目前已有研究表明 SNHG6 与 GC 细胞的生物学行为有关, SNHG6 可以通过 PI3K/AKT/mTOR 信号途径对肿瘤细胞的自噬起到一定的作用, 从而为今后 GC 的诊断和治疗提供了重要的突破。许多化学疗法都是通过激活肿瘤细胞的自噬, 从而杀死癌细胞。PI3K/AKT/mTOR 是 SNHG6 的作用途径中的关键部分, 但对 GC 中 SNHG6 的研究尚属空白, 其机理有待深入探讨, 为今后 GC 的诊断和治疗提供重要的参考。

4. 其他治疗

4.1. 疫苗治疗

在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中, 最常见的是单核/巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、中性粒细胞、NK 细胞、T 细胞等。这些细胞具有抗肿瘤免疫的多种功能, 而树突状细胞作为抗原特异性免疫和耐受的启动点, 具有抗肿瘤免疫的特殊功能[52]。DC 是目前已知的最强的抗肿瘤免疫反应的抗原呈递细胞, 在免疫应答中发挥重要作用。DC 疫苗目前已经广泛用于各种肿瘤的治疗[53], 但其对消化道肿瘤的作用尚无定论, DC 疫苗与化疗结合化疗对肝癌、食管癌、胰腺癌具有良好的疗效, 对胃癌的预后有无积极的作用有待后续研究。

4.2. T 细胞过继治疗

过继性细胞免疫疗法(adoptive cell therapy, ACT)是通过体外扩增患者自身的免疫细胞, 例如树突状细

胞(dendritic cell, DC)、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、T 细胞等, 在体外进行扩增, 再输出至患者体内, 从而杀伤肿瘤细胞。最常用的是在体外培养的树突状细胞(dendritic cell, DC)联合细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killers, CIK), 两种细胞结合治疗对中、晚期胃癌患者有良好的临床效果[54]。在一项晚期胃癌患者接受化学疗法和过继免疫细胞疗法研究中[55], 对照组采用奥沙利铂 + 5-氟尿嘧啶常规化疗, 观察组在对照组的基础上给予 DC-CIK 免疫细胞治疗。结果: 观察组 QLQ-C30 量表总体功能、特异性症状各项指标和整体生活质量得分均明显高于对照组, 疲劳、呕吐、疼痛、气促、睡眠障碍、食欲差等特异性指标均明显低于对照组; 两组均有不同程度的骨髓抑制; 且两组患者无明显的过敏反应, 有些患者可有发热、皮疹, 两组间的副反应率无显著性差异。以上结果表明 DC-CIK 结合常规化疗可以提高晚期胃癌的生存质量, 且副作用较少。

4.3. 其他靶点抑制剂

除了传统的治疗胃癌的经典通路及靶向药物外, 抗 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂、帕妥珠单抗、拉帕替尼、T-DM1、PI3K 信号通路抑制剂、PARP 抑制剂、MMP 抑制剂、COX-2 抑制剂等多种靶向药物对胃癌的靶向治疗具有重要意义, 但是对这些靶标的治疗还有待于大量的临床实验来验证。

5. 小结与展望

我国是胃癌高发国家, 治疗形势严峻。近几年, 靶向疗法和免疫疗法已逐渐成为一个热门话题, 一些研究表明, 免疫疗法可以提高抗血管形成的疗效[56]; 另一方面, 如果从免疫微环境的观点来说明免疫疗法对血管形成的作用机理[57], 通过靶向的抗血管形成可改善肿瘤的免疫微环境, 缓解机体的免疫抑制, 从而达到促进肿瘤治疗效果的目的。尽管近年来针对晚期胃癌的靶向疗法和免疫疗法已经有了很大的发展, 但是相对于肺癌、结直肠癌、乳腺癌等的靶向疗法和免疫疗法来说, 胃癌的靶向疗法和免疫疗法发展相对较慢, 因此可以通过更多的特异性生物标志物来对胃癌进行更精细的分类, 结合不同的治疗方案, 相信对晚期胃癌的治疗效果会有更大的提高。

参考文献

- [1] 孙晓琨. 近四十年来我国消化系统癌症的发病状况及其危险因素研究[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医科大学, 2021. <https://doi.org/10.27680/d.cnki.gzyyc.2021.000415>
- [2] 王静雷, 杨一兵, 耿云霞, 石文惠, 高欣, 马吉祥. 1990-2017 年中国胃癌发病、患病及死亡状况趋势分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(5): 321-325. <https://doi.org/10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2020.05.001>
- [3] 包润发, 吕文杰, 李茂岚, 等. GEMOX 方案联合靶向药物治疗晚期胆囊癌的临床疗效[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(2): 140-145.
- [4] 王娜, 郭军, 孙雅薇, 等. 雷替曲塞注射剂联合奥沙利铂注射剂治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(19): 1886-1888.
- [5] Cho, M., Gong, J., Frankel, P., et al. (2017) A Phase I Clinical Trial of Binimetinib Combination with FOLFOX in Patients with Advanced Metastatic Colorectal Cancer Who Failed Prior Standard Therapy. *Oncotarget*, **8**, 79750-79760. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19336>
- [6] Mishra, R., Patel, H., Alanazi, S., Yuan, L. and Garrett, J.T. (2018) HER3 Signaling and Targeted Therapy in Cancer. *Oncology Reviews*, **12**, 45-62. <https://doi.org/10.4081/oncol.2018.355>
- [7] Raimundez, E., Keller, S., Zwingenberger, G., et al. (2020) Model-Based Analysis of Response and Resistance Factors of Cetuximab Treatment in Gastric Cancer Cell Lines. *PLOS Computational Biology*, **16**, e1007147. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007147>
- [8] 刘卓. 西妥昔单抗联合铂类药物灌注治疗胃癌所致恶性腹水患者的临床效果观察[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(7): 1146-1148. <https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2022.07.027>
- [9] 王鑫璐, 景啸澜, 曲晓宇, 李艳娇. 73 例西妥昔单抗不良反应文献分析[J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(4): 252-255.

- [10] 张培良, 张焕珍, 张丹丹. 3DRT 辅助卡培他滨与奥沙利铂化疗方案对进展期胃癌术后生存研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(7): 661-664.
- [11] Kimura, Y., Fujii, M., Masuishi, T., *et al.* (2017) Multicenter Phase II Study of Trastuzumab Plus S-1 Alone in Elderly Patients with HER2-Positive Advanced Gastric Cancer (JACCRO GC-06). *Gastric Cancer*, **21**, 421-427. <https://doi.org/10.1007/s10120-017-0784-8>
- [12] 张艳. 胃癌患者抗肿瘤治疗中奥沙利铂联合曲妥珠单抗作用机制研究[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(18): 2511-2513.
- [13] Wang, Y.K., Wang, S.N., Li, Y.Y., *et al.* (2017) Methods and Significance of the Combined Detection of HER2 Gene Amplification and Chemosensitivity in Gastric Cancer. *Cancer Biomarkers*, **21**, 439-447.
- [14] 李红, 史长山. 曲妥珠单抗辅助治疗 HER2 阳性晚期胃癌的安全性及对患者血清肿瘤标志物的影响研究[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(1): 88-92. <https://doi.org/10.13463/j.cnki.czzyy.2022.01.021>
- [15] Lemmon, M.A. and Schlessinger, J. (2010) Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases. *Cell*, **141**, 1117-1134. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.011>
- [16] Siegfried, J.M., Lin, Y., Diergaarde, B., Lin, H.M., Dacic, S., Pennathur, A., Weissfeld, J.L., Romkes, M., Nukui, T. and Stabile, L.P. (2015) Expression of PAM50 Genes in Lung Cancer: Evidence that Interactions between Hormone Receptors and HER2/HER3 Contribute to Poor Outcome. *Neoplasia*, **17**, 817-825. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2015.11.002>
- [17] Liles, J.S., Arnoletti, J.P., Tzeng, C.W.D., Howard, J.H., Kossenkov, A.V., Kulesza, P., Heslin, M.J. and Frolov, A. (2010) ErbB3 Expression Promotes Tumorigenesis in Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer Biology & Therapy*, **10**, 555-563. <https://doi.org/10.4161/cbt.10.6.12532>
- [18] Reschke, M., Mihic-Probst, D., Van Horst, E.H., Der Knyazev, P., Wild, P.J., Hutterer, M., Meyer, S., Dummer, R., Moch, H. and Ullrich, A. (2008) HER3 Is a Determinant for Poor Prognosis in Melanoma. *Clinical Cancer Research*, **14**, 5188-5197. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0186>
- [19] Koumakpayi, I.H., Diallo, J.S., Le Page, C., Lessard, L., Gleave, M., Bégin, L.R., Mes-Masson, A.M. and Saad, F. (2006) Expression and Nuclear Localization of ErbB3 in Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*, **12**, 2730-2737. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2242>
- [20] Lipton, A., Goodman, L., Leitzel, K., Cook, J., Sperinde, J., Haddad, M., Köstler, W.J., Huang, W., Weidler, J.M., Ali, S., *et al.* (2013) HER3, p95HER2, and HER2 Protein Expression Levels Define Multiple Subtypes of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **141**, 43-53. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2665-0>
- [21] Khongorzul, P., Ling, C.J., Khan, F.U., Ihsan, A.U. and Zhang, J. (2020) Antibody-Drug Conjugates: A Comprehensive Review. *Molecular Cancer Research*, **18**, 3-19. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0582>
- [22] Joubert, N., Beck, A., Dumontet, C. and Denevault-Sabourin, C. (2020) Antibody-Drug Conjugates: The Last Decade. *Pharmaceuticals*, **13**, Article No. 245. <https://doi.org/10.3390/ph13090245>
- [23] 邓在春, 虞亦鸣, 胡居根, 等. 人表皮生长因子受体 4 在 13 种实体瘤中的表达[J]. 中华实验外科杂志, 2009, 26(7): 946.
- [24] 徐新宇, 李刚, 夏雷, 等. 胃癌中 HER-3 和 HER-4 的表达及临床意义[J]. 江苏医药, 2013, 39(5) : 533-536.
- [25] Zhao, W.X., Liu, Z.F., Li, X.L., *et al.* (2019) Correlations of serum Homocysteine, VEGF and Gastrin 17 with Gastric Cancer and Precancerous Lesions. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 4192-4198.
- [26] Natsume, M., Shimura, T., Iwasaki, H., *et al.* (2019) Placental Growth Factor Is a Predictive Biomarker for Ramucirumab Treatment in Advanced Gastric Cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **83**, 1037-104. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03817-2>
- [27] Khan, U. and Shah, M.A. (2019) Ramucirumab for the Treatment of Gastric or Gastro-Esophageal Junction Cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **19**, 1135-1141. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1656715>
- [28] Murahashi, S., Takahari, D., Wakatsuki, T., *et al.* (2018) A Retrospective Analysis of Ramucirumab Monotherapy in Previously Treated Japanese Patients with Advanced or Metastatic Gastric Adenocarcinoma. *International Journal of Clinical Oncology*, **23**, 92-97. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1192-0>
- [29] Fuchs, C.S., Shitara, K., Di Bartolomeo, M., *et al.* (2019) Ramucirumab with Cisplatin and Fluoropyrimidine as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Gastric or Junctional Adenocarcinoma (RAINFALL): A Doubleblind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 420-435.
- [30] 杨洪娟. 替吉奥联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J]. 现代养生, 2022, 22(16): 1335-1338.
- [31] 王俊斌, 王栓虎, 张露, 吴骁, 周海荣, 曾会会. 低剂量阿帕替尼联合化疗二线治疗对晚期胃癌患者的疗效[J]. 中国临床研究, 2022, 35(5): 622-626. <https://doi.org/10.13429/j.cnki.cjcr.2022.05.006>

- [32] 张国政, 张金花, 候慧科. 贝伐珠单抗注射液联合 5-氟尿嘧啶、顺铂腹腔灌注热化疗治疗中晚期胃癌的疗效及对血清肿瘤标志物水平的影响[J]. 肿瘤基础与临床, 2018, 31(1): 81-83.
- [33] Zhang, J., Gao, B.L., Zhang, W.C., et al. (2018) Monitoring Antiangiogenesis of Bevacizumab in Zebrafish. *Drug Des Devel Ther*, **12**, 2423-2430. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S166330>
- [34] 刘柳. 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期胃癌的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2022, 17(5): 134-136.
- [35] 王明媚, 马建丽, 王心慧, 卫晋菲, 李莎, 许玉莲. 117 例贝伐珠单抗注射液致药品不良反应的特点分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(7): 872-875. <https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2020.07.026>
- [36] Patel, S.P. and Kurzrock, R. (2015) PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Molecular Cancer Therapeutics*, **14**, 847-885. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0983>
- [37] Sharpe, A.H. and Pauken, K.E. (2018) The Diverse Functions of the PD1 Inhibitory Pathway. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 153-167. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.108>
- [38] Park, H.J., Kusunadi, A., Lee, E.J., et al. (2012) Tumor-Infiltrating Regulatory T Cells Delineated by Upregulation of PD-1 and Inhibitory Receptors. *Cellular Immunology*, **278**, 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2012.07.001>
- [39] Sugita, G., Fujimori, M. and Ikeda, K. (2005) Immuno-Histological and -Cytological Examinations on Distribution of Newly Reported Co-Stimulatory Molecules in Germinal Center of Human Tonsils. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, **108**, 31-37. <https://doi.org/10.3950/jibiinkoka.108.31>
- [40] Boku, N., Ryu, M.H., Kato, K., et al. (2019) Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination with S-1/Capecitabine Plus Oxaliplatin in Patients with Previously Untreated, Unresectable, Advanced, or Recurrent Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer: Interim Results of a Randomized, Phase II Trial (ATTRACTION-4). *Annals of Oncology*, **30**, 250-258. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy540>
- [41] 包涓, 卿磊, 何新荣, 辛海莉. 纳武利尤单抗致不良反应的文献分析[J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(5): 318-321.
- [42] Kwok, G., Yau, T.C., Chiu, J.W., et al. (2016) Pembrolizumab (Keytruda). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **12**, 2777-2789. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1199310>
- [43] Burtneess, B., Harrington, K.J., Greil, R., et al. (2019) Pem-Brolizumab Alone or with Chemotherapy versus Cetuximab with Chemotherapy versus Cetuximab with Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (KEYNOTE-048): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Study. *The Lancet*, **394**, 1915-1928.
- [44] 沈奥林, 胡世莲, 沈国栋. PD-1/PD-L1 抗体治疗胃肠道癌症的研究进展[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(6): 855-859.
- [45] Pardoll, D.M. (2012) The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- [46] Ramagopal, U.A., Liu, W.F., Garrett-Thomson, S.C., et al. (2017) Structural Basis for Cancer Immunotherapy by the First-in-Class Checkpoint Inhibitor Ipilimumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, E4223-E4232. <https://doi.org/10.1073/pnas.1617941114>
- [47] Pinto, J.A., Raez, L.E., Oliveres, H., et al. (2019) Current Knowledge of Ipilimumab and Its Use in Treating Non-Small Cell Lung Cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **19**, 509-515. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1610380>
- [48] None (2010) Tremelimumab. *Drugs in R&D*, **10**, 123-132. <https://doi.org/10.2165/11584530-000000000-00000>
- [49] Xu, M., Chen, X., Lin, K., Zeng, K., Liu, X., Xu, X., Pan, B., Xu, T., Sun, L., He, B., Pan, Y., Sun, H. and Wang, S. (2019) LncRNA SNHG6 Regulates EZH2 Expression by Sponging miR-26a/b and miR-214 in Colorectal Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, 3. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0690-5>
- [50] Wang, X., Lai, Q., He, J., Li, Q., Ding, J., Lan, Z., Gu, C., Yan, Q., Fang, Y., Zhao, X. and Liu, S. (2019) LncRNA SNHG6 Promotes Proliferation, Invasion and Migration in Colorectal Cancer Cells by Activating TGF-Beta/Smad Signaling Pathway via Targeting UPF1 and Inducing EMT via Regulation of ZEB1. *International Journal of Medical Sciences*, **16**, 51-59. <https://doi.org/10.7150/ijms.27359>
- [51] Lan, Z., Yao, X., Sun, K., Li, A., Liu, S. and Wang, X. (2020) The Interaction between lncRNA SNHG6 and hnRNPA1 Contributes to the Growth of Colorectal Cancer by Enhancing Aerobic Glycolysis through the Regulation of Alternative Splicing of PKM. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 363. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00363>
- [52] Steinman, R.M. (2012) Decisions about Dendritic Cells: Past, Present, and Future. *Annual Review of Immunology*, **30**, 1-22. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-100311-102839>
- [53] Aleixo, A.A., Michelin, M.A. and Murta, E.F. (2014) Dendritic Cell Vaccine and Cancer Treatment: New Patents. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery*, **8**, 26-29. <https://doi.org/10.2174/1872214807666140107152008>

-
- [54] 仁爱军. 术后化疗联合 DC-CIK 生物治疗胃癌的疗效观察[J]. 河北医学, 2014, 20(6): 972-975.
- [55] 叶圣权, 宋宇, 孙丽云, 王欢. 晚期胃癌化疗联合过继免疫细胞治疗对生命质量的影响及疗效[J]. 武警医学, 2017, 28(5): 443-446.
- [56] Tada, Y., Togashi, Y., Kotani, D., *et al.* (2018) Targeting VEGFR2 with Ramucirumab Strongly Impacts Effector/ Activated Regulatory T Cells and CD8⁺ T Cells in the Tumor Microenvironment. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **6**, 106. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0403-1>
- [57] Feng, Y., Dai, Y., Gong, Z.H., *et al.* (2018) Association between Angiogenesis and Cytotoxic Signatures in the Tumor Microenvironment of Gastric Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **11**, 2725-2733. <https://doi.org/10.2147/OTT.S162729>