

进展期胃癌分子靶向治疗的进展

王纪震¹, 白铁成^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月31日

摘要

进展期胃癌根治术后均需化疗, 但是单纯化疗起到的姑息治疗的效果并不乐观。而胃癌对放疗的敏感性不高, 所以较少使用放疗。随着多学科综合治疗模式的形成和分子靶向治疗的研究, 分子靶向治疗在进展期胃癌的治疗具有一定的效果。本文主要介绍了靶点及相关靶向药物的应用, 包括肝细胞生长因子、人表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子、人类表皮生长因子。

关键词

进展期胃癌, 靶向治疗

Molecular Targeting Therapy for Advanced Gastric Carcinoma

Jizhen Wang¹, Tiechen Bai^{2*}

¹School of Medical, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 25th, 2023; accepted: Jul. 19th, 2023; published: Jul. 31st, 2023

Abstract

Chemotherapy is required after radical resection of advanced gastric cancer, but the effect of palliative treatment by chemotherapy alone is not optimistic. However, gastric cancer is not sensitive to radiotherapy, so radiotherapy is seldom used. With the formation of multidisciplinary comprehensive therapy model and the research and development of molecular targeted therapy, it has a certain effect in the treatment of advanced gastric cancer. This article mainly introduces the ap-

*通讯作者。

plication of targets and related targeted drugs, including hepatocyte growth factor, human epidermal growth factor, fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor and human epidermal growth.

Keywords

Advanced Gastric Carcinoma, Molecular Targeting Therapy

Copyright © 2023 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. 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 在全世界每年约有 100 万人被诊断为胃癌, 同时胃癌也是世界范围内最常见的癌症死亡原因之一[1]。目前, 胃癌的发病率在我国消化道肿瘤中是第二位, 早期胃癌(比例仅为 10%左右)主要的治疗方式是在内镜下行胃黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)或内镜下粘膜下剥离术(endoscopic submucosa dissection, ESD), 目前临床上推荐 ESD, 患者 5 年生存率可达 90% [2]。由于早期胃癌无特异性症状和人们的定期体检意识较差, 我国胃癌患者就诊时已经到进展期胃癌占 80%, 进展期胃癌提倡多模式治疗以标准术式 D2 淋巴结清扫的胃切除术为主, 连同化疗, 放疗, 靶向治疗和免疫治疗, 在临床上采用联合治疗可能会提高晚期胃癌的生存率[2] [3]。靶向治疗中抑制肿瘤血管生成的有血管内皮生长因子(VEGF)和成纤维细胞生长因子(FGF), 抑制肿瘤细胞增殖的有人表皮生长因子(EGFF)、人类表皮生长因子(HER)和肝细胞生长因子(HGF)。本文以进展期胃癌靶向治疗的靶点和经典靶向药物进行介绍。

2. 血管内皮生长因子(VEGF)

血管生成是指从已有的毛细血管或毛细血管后静脉发展而形成新的血管, 在胚胎发育、伤口愈合、毛发生长和繁殖过程中起着至关重要的作用, 然而, 当调节失衡时会导致一系列病理生理的改变, 如肿瘤的生长和侵袭, 类风湿性关节炎, 子宫内膜异位症和糖尿病肾病等[4], 新血管的生长和成熟是高度复杂和协调的过程, 需要连续激活一系列的受体, 而血管内皮生长因子(VEGF)在这个过程中起着关键作用, 因此是抗癌治疗的关键靶点。VEGF 也被称为 VEGF-A, 是内皮细胞特异性有丝分裂原, 它的分子量约为 45 kDa 的同源二聚体糖蛋白[5]。VEGF 是血小板衍生生长因子(PDGF)家族成员, 哺乳动物 VEGF 家族包含至少 7 个成员, VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、胎盘生长因子(PLGF), 以及两个结构相关的蛋白, 来自副黏液病毒的 VEGF-E 和来自蛇毒的 VEGFFs [6]。VEGF 与同源 VEGFR 结合, 通过酪氨酸激酶(TK)途径诱导受体同源二聚或异二聚, 导致酪氨酸激酶的激活和受体胞内结构域酪氨酸残基的自磷酸化从而细胞增殖和新的血管形成[7]。VEGF 可以直接作用于内皮细胞来诱导血管生成反应, 它与碱性成纤维生长因子(BFGF)在体内血管生成中具有协调作用[8]。通过诱导抗凋亡信号, VEGF 有助于维持未成熟血管系统的生存能力。VEGFR 是受体酪氨酸激酶(RTK)超家族的成员, 它主要有三种亚型分别为 VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1/KDR)和 VEGFR-3 (Flt-4), 其中 VEGFR-1 (Flt-1)和 VEGFR-2 (Flk-1/KDR)是高亲和力的 VEGF 受体。VEGFR-1 配体包括 VEGF-A、VEGF-B 和胎盘生长因子(PIGF)。VEGFR-2 主要在血管内皮细胞中表达, 它的激活对于介导 VEGF 依赖的血管生成和血管通透性的诱导起

着关键作用。VEGFR-3 局限于淋巴内皮细胞,并在淋巴管生成的调节中发挥重要作用[9]。临床试验表明[10],抑制 VEGF/VEGFR 通路可以有效地减少肿瘤大小、转移和血管形成。

贝伐珠单抗可以阻止 VEGF 与 VEGFR 的结合和激活,从而阻断下游信号通路的激活。在使用贝伐珠单抗敏感和不敏感的肿瘤模型来确定贝伐珠单抗对胃癌患者疗效的预测标志物实验中[11],检测了 9 例人胃癌和 2 例结肠癌小鼠异种移植对贝伐珠单抗的敏感性,结果发现所有高水平 VEGF 水平的肿瘤均对贝伐珠单抗敏感,VEGF/bFGF 比值与贝伐珠单抗敏感性的相关性比与 VEGF 水平更密切。在贝伐珠单抗联合化疗作为晚期胃癌治疗的 III 期研究[12],患者接受贝伐珠单抗 7.5 mg/kg 或安慰剂,随后第 1 天服用顺铂 80 mg/m² 加卡培他滨 1000 mg/m²,每日 2 次,连续 14 天,每 3 周服用一次。主要关注的终点是总生存期(OS)。贝伐珠单抗加氟嘧啶顺铂的中位 OS 为 12.1 个月,安慰剂加氟嘧啶顺铂的中位 OS 为 10.1 个月,贝伐珠单抗治疗的中位无进展生存期(6.7 v 5.3 个月; p = 0.037)和总缓解率(46.0% v 37.4%; p = 0.0315)均有显著改善,进展期胃癌的治疗中化疗联合贝伐珠单抗可以使患者 PFS 和总缓解率的显著增加。另一项贝伐珠单抗联合化疗随机 III 期试验的生物标志物评估中[13],将未经治疗的进展期胃癌患者随机分配到贝伐珠单抗 387 例或安慰剂 387 例联合化疗,与低 VEGF-A 水平的患者相比,基线血浆 VEGF-A 水平高的患者(危险率 0.72; 95% CI: 0.57~0.93)的总生存期有改善的趋势。与神经纤毛蛋白 1 表达高的患者相比神经纤毛蛋白 1 表达低的患者显示出总生存率改善的趋势(危险率 1.07; 95% CI: 0.81~1.40)。得出结论血浆 VEGF-A 和肿瘤神经纤毛蛋白 1 是预测贝伐珠单抗治疗的晚期胃癌患者临床结局的强有力的生物标志物候选物。

雷莫芦单抗(Ramucirumab)是一种人源性单克隆抗体(IgG2),可以阻断 VEGFR 配体的结合,抑制血管生成从而达到减少肿瘤血液供应。在一项 III 期临床试验[14]雷莫芦单抗联合紫杉醇与安慰剂联合紫杉醇治疗进展期胃或食管交界处腺癌患者,患者随机 1:1 的比例接受雷莫芦单抗 8 毫克/公斤或安慰剂静脉注射 1 和 15 天,加上紫杉醇 80 mg/m² 静脉注射 1、8 和 15 天的 28 天的周期。主要终点是总生存率。结果显示雷莫芦单抗联合紫杉醇组的总生存期(中位生存期 9.6 个月)明显长于安慰剂加紫杉醇组(中位生存期 7.4 个月),不良反应包括中性粒细胞减少,白细胞减少,高血压,疲劳、贫血和腹痛。RAINBOW 是一项 III 期临床试验[15]主要评估雷莫芦单抗联合紫杉醇治疗亚洲(主要是中国人)晚期胃腺癌或食管腺癌的有效性和安全性。结果显示雷莫芦单抗联合紫杉醇组的无进展生存率和总生存率比安慰剂联合紫杉醇有显著的改善,试验支持雷莫芦单抗作为二线治疗晚期胃腺癌或食管腺癌。

3. 成纤维细胞生长因子(FGF)

成纤维细胞生长因子(FGF)通过硫酸肝素蛋白聚糖与受体(FGFR)结合达到调控血管生成,细胞增殖和伤口修复。FGFR 与 EGFR 同属于受体酪氨酸激酶(RTKs)家族,它的家族主要有 FGFR1, FGFR2, FGFR3 和 FGFR4 四种亚型,四种亚型与它们的配体成纤维细胞生长因子(FGFs)具有高亲和力,它们都是由一个胞外结构域、一个单通道跨膜结构域和一个羧基端胞质结构域组成[16]。FGFR1 在乳腺癌和肺癌中频繁扩增和过表达,FGFR1 表达的增加并不会导致恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力(EMT),而 EMT 则会导致 FGFR1 表达的增加[17]。FGFR2 在胃癌中相对扩增和过表达,FGFR2 扩增可能与胃癌患者预后不良相关,近年有研究[18]得到 FGFR2 的过表达和基因扩增,但这些改变并不影响细胞毒性药物作为一线化疗的作用。FGFR3 基因中的点突变会导致患软骨发育不全。FGFR4 在调节肝胆汁酸(BA)的合成中起着重要的生理作用。FGF 与其受体 FGFR 结合导致受体二聚化和酪氨酸激酶结构域的磷酸化,通过 TPK-RAS-MAPK 通路和典型的 WNT 信号级联相互调控转录编程,而对 FGF 或 VEGF 信号通路的双重抑制有望通过靶向肿瘤微环境中的免疫逃避和血管生成来增强其抗肿瘤作用。异常的 FGFR 信号通路参与了癌症的发病机制,在三种主要情况下可以有助于细胞癌变: 1) 新生血管的形成; 2) “驱动突变”,

即获得体细胞分子改变直接刺激癌细胞增殖和存活; 3) 对抗癌药物的耐药性[19]。在胃癌中, FGFR2 扩增发生在 2%~9% 的患者中, 而在弥漫性亚型癌症患者中更常见[20]。FGFR2 扩增可能与胃癌患者预后不良相关。

AZD4547 是一种有效的, 可口服的, 特异性的 FGFR 酪氨酸激酶抑制剂, 它可以有效抑制 FGFR2 及其下游信号分子的磷酸化, 诱导磷酸化细胞凋亡。在胃癌中 FGFR2 基因的扩增预测 AZD4547 的敏感性实验中[21], 将小鼠分为单药研究和化疗联合研究给予 AZD4547, 最后发现与单药治疗相比使用 AZD4547 联合化疗药物可增强其体内抗肿瘤疗效。一项 AZD4547 单药治疗与紫杉醇连用治疗 FGFR2 进展期胃癌研究中[22], 主要终点为无进展生存期(PFS)。结果 AZD4547 组的中位 PFS 为 1.8 个月, 紫杉醇组为 3.5 个月; PFS 的中位随访时间分别为 1.77 和 2.12 个月, 两组治疗组的不良事件发生率相似。单用 AZD4547 对 FGFR2 进展期胃癌患者的 PFS 无显著改善, 而 AZD4547 和紫杉醇连用则可显著提高患者的 PFS。此外, AZD4547 与 EGFR 单克隆抗体西妥昔单抗联合作用于 GC 细胞时, 在体外和体内均可观察到协同生长抑制作用[23]。

Bemarituzumab 是一种针对 FGFR2b 的首创的人源化 IgG1 单克隆抗体, 可以阻断 FGF 的配体信号并激活 FGFR2b, 达到抑制下游信号转导通路的传递, 从而抑制肿瘤的生长、侵袭。在今年开展的一项 II 期临床试验中[24], 将 HER2 阴性、FGFR2b 选择的胃或食管结合部腺癌患者随机以 1:1 分配接受 Bemarituzumab 或安慰剂, 同时都接受奥沙利铂、亚叶酸钙和 5-氟尿嘧啶的治疗。主要终点是接受治疗的所有患者的无进展生存期。结果显示 Bemarituzumab 组的中位无进展生存期为 9.5 个月(95% CI: 7.3~12.9), 安慰剂组为 7.4 个月(5.8~8.4)。不良反应包括角膜疾病、中性粒细胞减少症、口腔炎和贫血。化疗联合 Bemarituzumab 组无进展生存期没有明显改善, 但是表现出了良好的临床治疗效果。Bemarituzumab 的 III 期试验正在进行中, 我们期待的结果。

4. 人表皮生长因子(EGF)

人表皮生长因子属于多肽家族, 分泌的激酶与正常激酶参与细胞调控同时是蛋白质磷酸化导致细胞的恶性转化的关键, 它与人表皮生长因子受体(EGFR)结合可以有助于细胞表型的转化, 是肿瘤的发生、转移的关键[25]。EGFR 属于酪氨酸激酶型受体, 分子量 170 KDa, 广泛分布在哺乳动物上皮细胞表面, 它属于表皮生长因子受体(HER)家族, 该家族包括 HER1 (EGFR, erbB1)、HER2 (erbB2)、HER3 (erbB3) 及 HER4 (erbB4)。四种受体都含有糖基化的胞外结构域, 疏水跨膜段和蛋白激酶结构域[26]。EGFR 是第一个为受体过表达与癌症之间的关系提供证据的受体。然而, 许多的机制研究表明 EGFR 并非典型的受体酪氨酸激酶(RTKs), EGFR 主要在质膜上当和配体结合形成二聚体形式, 而不是直接参与配体。受体的激活是由不对称二聚体形成引起的构象变化, 而不是由典型的激活环磷酸化[27] [28]。EGFR 的过表达可以在人类肿瘤细胞中常见, 如乳腺癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌、食道癌、胃癌。实验表明 EGFR 的过表达与胃癌患者 DNA 非整倍体明显相关, 非整倍体可能是靶向 EGFR 治疗的有用标记, 同时 EGFR 可以用来预测胃癌患者的预后[29]。

西妥昔单抗与 EGFR 结合可以阻断二聚体的形成, 导致下游信号转导通路失效, 从而抑制肿瘤细胞的增殖, 侵袭, 起到诱导肿瘤细胞的凋亡。一项随机、开放标签的 III 期临床试验[30], 在卡培他滨和顺铂化疗中加入西妥昔单抗治疗进展期胃癌, 治疗包括 3 周周期, 每日 2 次卡培他滨 1000 mg/m² (第 1~14 天)和静脉注射顺铂 80 mg/m² (第 1 天), 使用或不使用西妥昔单抗(第 1 天首次注射 400 mg/m², 随后每周 250 mg/m²)。主要终点是无进展生存期(PFS)。结果: 455 例卡培他滨 - 顺铂联合西妥昔单抗的患者的中位 PFS 为 4.4 个月(95% CI 4.2~5.5), 449 例单独接受卡培他滨 - 顺铂的患者为 5.6 个月(5.1~5.7)。不良反应有腹泻、低钾血症、低镁血症、皮疹和手足综合征。实验表明卡培他滨 - 顺铂加西妥昔单抗对单独化

疗没有额外的好处。在我国一项西妥昔单抗联合放疗对人细胞株 MGC803、BGC823 研究中[31], 发现西妥昔单抗可以增强放疗抗肿瘤的作用, 其作用机制可能与阻断下游信号转导通路有关。

帕尼单抗是第一个完全人源性单克隆抗体, 与 EGFR 具有高亲和性。在一项 III 期临床试验[32]评估晚期食管胃腺癌患者在表柔比星、奥沙利铂和卡培他滨(EOC)中加入抗 EGFR 抗体帕尼单抗(mEOC + P)。主要终点是意向治疗人群的总生存率。EOC 的中位总生存期为 11.3 个月, mEOC + P 患者为 8.8 个月。不良反应包括腹泻、皮疹、粘膜炎、低镁血症。结果显示在 EOC 化疗方案中加入帕尼单抗不能增加总生存率。在另一项 III 期临床试验[33]单独化疗或化疗加帕尼单抗治疗晚期胃食管癌中, 在化疗药物表阿霉素中加入帕尼单抗, 发现活力的矛盾增加和细胞周期的加速进展, 提示帕尼单抗可能会拮抗蒽环类药物的抗肿瘤作用。

5. 人类表皮生长因子(HER)

人类表皮生长因子受体(ErbB2, 又称 HER2)。20 世纪 80 年代, king 在一项独立研究中, 发现一个 EGFR 相关基因在人类乳腺癌细胞系中被扩增, 并命名为 HER2。人类该基因定位于染色体 17q21, 属于原癌基因。其编码产物是 HER2 蛋白是一种 185-kDa 跨膜酪氨酸激酶(TK)受体, 简称 p185。HER2 蛋白是具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白, 属于 EGFR 家族成员之一, 其家族其他成员包括 EGFR (ErbB1)、HER3 (ErbB3)和 HER4 (ErbB4), 它们的结构包括胞外配体结合结构域、跨膜结构域和胞内酪氨酸激酶结构域[34]。作为一种细胞表面受体, HER2 目前还没有发现天然的配体, 它需要与 ErbB3 或 EGFR 形成异源二聚体才能具有充分的催化活性[35]。HER2 介导是一种酶连型受体介导的信号转导通路主要是 TPK-RAS-MAPK 通路, 当配体与细胞膜上的酪氨酸激酶受体结合, 激活细胞内的酪氨酸激酶, 从而激活下游信号通路中的接头蛋白 GRB2, 在传递给具有 GTP 酶活性的 RAS 引起 MAPK 级联反应, 最终将信息传递给细胞核。在这个过程中 HER 蛋白经历其胞内结构域的二聚化和转磷酸化, 从而调节基因表达, 细胞生成, 增值, 分化[36] [37]。HER2 主要赋予肿瘤细胞增殖优势, 而不是侵袭优势。研究中发现人类肿瘤细胞中可以发现 HER2 基因的过表达, 如乳腺癌, 胃癌, 肺癌, 结肠癌, 食管癌, 卵巢癌[38]。研究表明[39], HER2 蛋白的过表达与侵袭性生物学行为胃癌组织学类型和相关分化, 胃癌多数是弥漫型胃癌, 提示 HER-2 基因扩增和蛋白过表达具有选择性, HER-2 基因转录或翻译后的调控可能在胃癌的侵袭性生物学起一定作用。HER2 过表达是进展期胃癌复发的独立不良预后标志。

曲妥珠单抗是一种靶向 HER2 的单克隆抗体, 抑制 HER2 介导的信号转导, 并防止 HER2 胞外结构域的分裂和诱导抗体依赖的细胞毒性。TOGA 研究[40]证明了曲妥珠单抗在 HER2 阳性进展期胃癌的靶向治疗中显示了生存优势, 在这项实验中将符合实验标准的患者按 1: 1 比例以分组随机法分为曲妥珠单抗加尿嘧啶 + 顺铂或卡培他滨 + 顺铂方案和尿嘧啶 + 顺铂或卡培他滨 + 顺铂方案, 终点是接受药物治疗患者的总生存期。结果表明曲妥珠单抗加化疗的患者中位总生存期为 13.8 个月, 而单纯化疗的患者为 11.1 个月死亡率降低 26%。与单纯化疗组相比, 曲妥珠单抗联合化疗组的总肿瘤反应率、进展时间和反应持续时间均有显著改善两组间的不良事件情况相似, 总体不良事件发生率无差异。TOGA 实验证明在 HER2 阳性的进展期胃癌中化疗联合靶向治疗可以明显提高患者总生存期, 但只有 20%的患者有治疗适应症。另一项研究[41]中发现在一线治疗中使用曲妥珠单抗失败后二线继续使用曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性的进展期胃癌是有效安全的。将患者分为曲妥珠单抗联合二线化疗 32 例和单纯化疗 27 例。结果表明接受继续曲妥珠单抗的总生存期中位数为 3.1 月优于单纯化疗 2.0 月。总之, 曲妥珠单抗可以改善 HER2 阳性的进展期胃癌的预后。

拉帕替尼是一种口服的小分子表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂, 通过结合激酶的细胞中 ATP 结合位点起到阻断下游信号转导通路。在一项 II 期临床实验中[42], 实验分为四组, A 组: 曲妥珠单抗加多西

他赛; B 组: 拉帕替尼和曲妥珠单抗加多西紫杉醇; C 组: 帕妥珠单抗和曲妥珠单抗; D 组: 帕妥珠单抗加多西紫杉醇。主要终点是乳腺的病理完全反应。结果显示给予曲妥珠单抗联合多西紫杉醇的患者相比, 给予帕妥珠单抗和曲妥珠单抗联合多西紫杉醇(B 组)的患者病理完全缓解率显著改善, 在耐受性方面没有显著差异。并为新辅助方法加速早期乳腺癌的药物评估提供了支持。在另一项 III 期 LOGIC 试验中[43], 研究卡培他滨和奥沙利铂联合拉帕替尼或安慰剂治疗晚期或转移性 HER2 阳性胃癌患者, 结果显示主要疗效人群中并没有达到总生存期(OS)的主要终点(12.2 个月~10.5 个月, $p = 0.35$, $HR = 0.91$), 但显示 HER-2 免疫组化 3+ 表达的患者在总生存率方面确实经历了更好的结果。

6. 肝细胞生长因子(HGF)

肝细胞生长因子(HGF)是一种肝素结合多肽, 由间充质干细胞分泌。HGF 是两个糖基化链 α 和 β 的异二聚体, 通过二硫键结合在一起, 它不仅属于可溶性细胞因子家族, 同时也是纤溶酶原相关生长因子家族的成员。HGF 与其受体 c-Met 结合可以调控细胞的正常功能, 如细胞的增殖, 分化, 凋亡。c-Met 是一种酪氨酸激酶受体, 由 c-MET 原癌基因编码。c-MET 原癌基因位于染色体 7q21-31 上, 长约 125 kb, 有 21 个外显子, 其转录受 Ets、Pax3、AP2 和 Tcf-4 的控制。它是细胞外 α 链二硫键的异二聚体, 与跨膜 β 链相连。 β 链的细胞质部分包含调节其激酶活性的催化结构域和关键位点[44]。HGF 与 c-MET 结合后, c-MET 发生磷酸化, 随后催化激活信号传导级联, 从而招募并激活多种细胞效应因子, 达到信号的传递[45]。HGF 的异常激活已在许多人类肿瘤中被观察到, 如非小细胞肺癌、乳腺癌、肝细胞癌、胃癌、黑色素瘤[46] [47] [48]。研究表明与 c-Met 阴性肿瘤患者相比, c-Met 高表达的胃癌患者预后较差[49]。

利妥木单抗(AMG102)是一种靶向 HSF 的完全性人源性免疫球蛋白 IG2 的单克隆抗体, 可以阻断 HGF 与 c-Met 结合, 导致下游信号转导通路无法激活。一项随机 II 期临床试验显示[50], 实验组采用表柔比星、顺铂和卡培他滨(ECX)治疗晚期胃癌或食管胃交界处癌联合利妥木单抗, 而对照组则不联合利妥木单抗, 结果发现利妥木单抗可延长进展期胃癌患者的 PFS, 利妥木单抗加 ECX 没有意外的安全性信号, 并且显示出比安慰剂加 ECX 更大的活性。不良反应有中性粒细胞减少、贫血、血小板减少症、静脉血栓栓塞症、外周水肿。在另一项 III 期实验中[51], 利妥木单抗联合 ECX 治疗 c-Met 阳性晚期胃或食管胃交界处癌症的患者中, 81% 的患者发生了 17 例与任何治疗相关的不良事件, 其中 43% 患者 ≥ 3 级。利妥木单抗在 c-Met 阳性食管胃交界处癌患者中表现出耐受性并显示出抗肿瘤活性, 患者因并发症的原因导致死亡人数增加, 不良反应包括: 心律失常、昏厥和猝死、中性粒细胞减少症、高钾血症、贫血、恶心呕吐。所以实验终止。

Emibetuzumab (LY2875358)是人源化免疫球蛋白 G4 单克隆抗 c-Met 抗体, Emibetuzumab 可以阻止 HGF 与 c-Met 结合从而抑制 c-Met 配体依赖性激活, 还可以使 c-Met 受体内化从而降低膜 c-Met 的表达。一项 II 期研究[52]评估了 Emibetuzumab 在 c-Met 阳性进展期胃癌患者中的安全性和有效性。在第 1 天和第 15 天给予 Emibetuzumab。主要终点是 8 周无进展生存率。结果显示 8 周无进展生存率为 0.47 (70% CI, 0.33~0.59), 总生存率中位数为 17.1 周。实验中出现的不良事件为高钾血症、低钠血症和高尿酸血症。Emibetuzumab 单药治疗耐受性良好, 具有抗肿瘤活性, 但是单药活性有限。另一项 Ib/II 期实验中[53] Emibetuzumab 联合 VEGFR-2 单克隆抗体雷莫卢单抗(ramucirumab)治疗 97 例实体瘤患者, 16 个胃或食管胃交界处腺癌, 45 个肝细胞癌, 15 个肾细胞癌每 2 周接受 Emibetuzumab 750 或 2000 mg 平剂量加用雷莫卢单抗 8 mg/kg。主要目的是确定推荐的 II 期剂量并评估抗肿瘤活性。常见的不良反应主要包括疲劳、外周水肿和恶心。结果显示总有效率为 6.7%, 疾病控制率为 60%, 无进展生存期为 5.42 个月(95% CI, 1.64~8.12)。emibetuzumab 联合雷莫卢单抗是安全的, 具有抗肿瘤活性。

7. 结语

靶向治疗在进展期胃癌中扮演着越来越主要的作用。随着多学科综合治疗的模式的发展, 在临床上靶向治疗经常会与化疗药物联合使用, 可以延缓进展期胃癌的生存期, 降低肿瘤的复发, 但是并未达到本质上的治疗同时加重了经济负担。靶向药物和化疗药物的毒副作用对患者的身体及心理造成了巨大的危害, 药物的耐药性对患者进一步治疗带来了不小的阻碍。我们应该提倡学科综合治疗, 开展 II 期或 III 期临床试验探究更加有效的联合治疗方案, 并识别最可能获益的接受靶向治疗的进展期胃癌患者。积极寻找新的治疗靶点和开发新的靶向药物, 减少已有靶向药物的副作用。全面评估患者的病情, 为患者提供个体化治疗, 为每个患者争取最大的获益。

参考文献

- [1] Smyth, E.C., Nilsson, M., Grabsch, H.I., van Grieken, N.C. and Lordick, F. (2020) Gastric Cancer. *The Lancet*, **396**, 635-648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
- [2] 季加孚. 胃癌外科的现状与发展趋势[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2006(1): 1-3.
- [3] 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(4): 408-415.
- [4] Ferrara, N. (2004) Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocrine Reviews*, **25**, 581-611. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0027>
- [5] Carmeliet, P. (2005) VEGF as a Key Mediator of Angiogenesis in Cancer. *Oncology*, **69**, 4-10. <https://doi.org/10.1159/000088478>
- [6] Xu, D., Wang, T.L., Sun, L.P. and You, Q.D. (2019) Recent Progress of Small Molecular VEGFR Inhibitors as Anti-cancer Agents. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **11**, 18-31. <https://doi.org/10.2174/138955711793564015>
- [7] Simons, M., Gordon, E. and Claesson-Welsh, L. (2016) Mechanisms and Regulation of Endothelial VEGF Receptor Signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **17**, 611-625. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.87>
- [8] Pepper, M.S., Ferrara, N., Orci, L. and Montesano, R. (1992) Potent Synergism between Vascular Endothelial Growth Factor and Basic Fibroblast Growth Factor in the Induction of Angiogenesis *in Vitro*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **189**, 824-831. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(92\)92277-5](https://doi.org/10.1016/0006-291X(92)92277-5)
- [9] Song, G., Li, Y. and Jiang, G. (2019) Role of VEGF/VEGFR in the Pathogenesis of Leukemias and as Treatment Targets (Review). *Oncology Reports*, **28**, 1935-1944. <https://doi.org/10.3892/or.2012.2045>
- [10] Cai, S.X. (2018) Small Molecule Vascular Disrupting Agents: Potential New Drugs for Cancer Treatment. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, **2**, 79-101. <https://doi.org/10.2174/15748920779561462>
- [11] Yamashita-Kashima, Y., Fujimoto-Ouchi, K., Yorozu, K., Kurasawa, M., Yanagisawa, M., Yasuno, H. and Mori, K. (2021) Biomarkers for Antitumor Activity of Bevacizumab in Gastric Cancer Models. *BMC Cancer*, **12**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-37>
- [12] Ohtsu, A., Shah, M.A., Van Cutsem, E., Rha, S.Y., Sawaki, A., Park, S.R., *et al.* (2020) Bevacizumab in Combination with Chemotherapy as First-Line Therapy in Advanced Gastric Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *Clinical Oncology*, **29**, 3968-3976. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.2236>
- [13] Van Cutsem, E., de Haas, S., Kang, Y.K., Ohtsu, A., Tebbutt, N.C., Ming, X.J., *et al.* (2021) Bevacizumab in Combination with Chemotherapy as First-Line Therapy in Advanced Gastric Cancer: A Biomarker Evaluation from the AVAGAST Randomized Phase III Trial. *Clinical Oncology*, **30**, 2119-2127. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.9824>
- [14] Wilke, H., Muro, K., Van Cutsem, E., Oh, S.C., Bodoky, G., Shimada, Y., *et al.* (2014) 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. *The Lancet Oncology*, **15**, 1224-1235. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
- [15] Xu, R.H., Zhang, Y., Pan, H., Feng, J., Zhang, T., Liu, T., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Weekly Paclitaxel with or without Ramucirumab as Second-Line Therapy for the Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (RAINBOW-Asia): A Randomised, Multicentre, Double-Blind, Phase 3 Trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 1015-1024. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00313-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00313-7)
- [16] Katoh, M. and Nakagama, H. (2014) FGF Receptors: Cancer Biology and Therapeutics. *Medicinal Research Reviews*, **34**, 280-300. <https://doi.org/10.1002/med.21288>
- [17] Vad-Nielsen, J., Gammelgaard, K.R., Daugaard, T.F. and Nielsen, A.L. (2019) Cause-and-Effect Relationship between

- FGFR1 Expression and Epithelial-Mesenchymal Transition in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Lung Cancer*, **132**, 132-140. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.04.023>
- [18] Minashi, K., Yamada, T., Hosaka, H., Amagai, K., Shimizu, Y., Kiyozaki, H., Sato, M., Soeda, A., Endo, S., *et al.* (2021) Cancer-Related FGFR2 Overexpression and Gene Amplification in Japanese Patients with Gastric Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **51**, 1523-1533. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyab104>
- [19] Touat, M., Ileana, E., Postel-Vinay, S. andré, F. and Soria, J.C. (2015) Targeting FGFR Signaling in Cancer. *Clinical Cancer Research*, **21**, 2684-2694. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2329>
- [20] Deng, N., Goh, L.K., Wang, H., Das, K., Tao, J., Tan, I.B., *et al.* (2019) A Comprehensive Survey of Genomic Alterations in Gastric Cancer Reveals Systematic Patterns of Molecular Exclusivity and Co-Occurrence among Distinct Therapeutic Targets. *Gut*, **61**, 673-684. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301839>
- [21] Xie, L., Su, X., Zhang, L., Yin, X., Tang, L., Zhang, X., *et al.* (2021) FGFR2 Gene Amplification in Gastric Cancer Predicts Sensitivity to the Selective FGFR Inhibitor AZD4547. *Clinical Cancer Research*, **19**, 2572-2583. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3898>
- [22] Van Cutsem, E., Bang, Y.J., Mansoor, W., Petty, R.D., Chao, Y., Cunningham, D., *et al.* (2017) A Randomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of AZD4547 Monotherapy versus Paclitaxel for the Treatment of Advanced Gastric Adenocarcinoma with FGFR2 Polysomy or Gene Amplification. *Annals of Oncology*, **28**, 1316-1324. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx107>
- [23] Chang, J., Wang, S., Zhang, Z., Liu, X., Wu, Z., Geng, R., *et al.* (2015) Multiple Receptor Tyrosine Kinase Activation Attenuates Therapeutic Efficacy of the Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Inhibitor AZD4547 in FGFR2 Amplified Gastric Cancer. *Oncotarget*, **6**, 2009-2022. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2987>
- [24] Wainberg, Z.A., Enzinger, P.C., Kang, Y.K., Qin, S., Yamaguchi, K., Kim, I.H., *et al.* (2022) Bemarituzumab in Patients with FGFR2b-Selected Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (FIGHT): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **23**, 1430-1440. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00603-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00603-9)
- [25] Beenken, S.W., Grizzle, W.E., Crowe, D.R., Conner, M.G., Weiss, H.L., Sellers, M.T., *et al.* (2020) Molecular Biomarkers for Breast Cancer Prognosis: Coexpression of c-erbB-2 and p53. *Annals of Surgery*, **233**, 630-638. <https://doi.org/10.1097/00000658-200105000-00006>
- [26] Ullrich, A., Coussens, L., Hayflick, J.S., Dull, T.J., Gray, A., Tam, A.W., *et al.* (1984) Human Epidermal Growth Factor Receptor cDNA Sequence and Aberrant Expression of the Amplified Gene in A431 Epidermoid Carcinoma Cells. *Nature*, **309**, 418-425. <https://doi.org/10.1038/309418a0>
- [27] Roskoski, R. (2021) The ErbB/HER Family of Protein-Tyrosine Kinases and Cancer. *Pharmacological Research*, **79**, 34-74. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.11.002>
- [28] Kovacs, E., Zorn, J.A., Huang, Y., Barros, T. and Kuriyan, J. (2015) A Structural Perspective on the Regulation of the Epidermal Growth Factor Receptor. *Annual Review of Biochemistry*, **84**, 739-764. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-034402>
- [29] Hisamatsu, Y., Oki, E., Otsu, H. ando, K., Saeki, H., Tokunaga, E., *et al.* (2019) Effect of EGFR and p-AKT Overexpression on Chromosomal Instability in Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **23**, 1986-1992. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5097-3>
- [30] Lordick, F., Kang, Y.K., Chung, H.C., Salman, P., Oh, S.C., Bodoky, G., *et al.* (2021) Capecitabine and Cisplatin with or without Cetuximab for Patients with Previously Untreated Advanced Gastric Cancer (EXPAND): A Randomised, Open-Label Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **14**, 490-499. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70102-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70102-5)
- [31] 余锋, 熊建萍, 冯苗, 项晓军, 邱峰, 张凌, 詹正宇. 西妥昔单抗增强放疗对人胃癌细胞株 MGC803 及 BGC823 的作用及其机制[J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(9): 996-999+1003.
- [32] Waddell, T., Chau, I., Cunningham, D., Gonzalez, D., Okines, A.F., Okines, C., *et al.* (2013) Epirubicin, Oxaliplatin, and Capecitabine with or without Panitumumab for Patients with Previously Untreated Advanced Oesophago Gastric Cancer (REAL3): A Randomised, Open-Label Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **14**, 481-489. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70096-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70096-2)
- [33] Smyth, E.C., Vlachogiannis, G., Hedayat, S., Harbery, A., Hulkki-Wilson, S., Salati, M., *et al.* (2021) EGFR Amplification and Outcome in a Randomised Phase III Trial of Chemotherapy Alone or Chemotherapy plus Panitumumab for Advanced Gastro-Oesophageal Cancers. *Gut*, **70**, 1632-1641. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322658>
- [34] Saini, K.S., Azim, H.A., Metzger-Filho, O., Loi, S., Sotiriou, C., de Azambuja, E. and Piccart, M. (2011) Beyond Trastuzumab: New Treatment Options for HER2-Positive Breast Cancer. *Breast*, **20**, S20-S27. [https://doi.org/10.1016/S0960-9776\(11\)70289-2](https://doi.org/10.1016/S0960-9776(11)70289-2)
- [35] Gerson, J.N., Skariah, S., Denlinger, C.S. and Astsaturou, I. (2017) Perspectives of HER2-Targeting in Gastric and Esophageal Cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **26**, 531-540.

- <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1315406>
- [36] Moasser, M.M. (2019) The Oncogene HER2: Its Signaling and Transforming Functions and Its Role in Human Cancer Pathogenesis. *Oncogene*, **26**, 6469-6487. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210477>
- [37] Meric-Bernstam, F., Johnson, A.M., Dumbrava, E.E.I., Raghav, K., Balaji, K., Bhatt, M., *et al.* (2019) Advances in HER2-Targeted Therapy: Novel Agents and Opportunities beyond Breast and Gastric Cancer. *Clinical Cancer Research*, **25**, 2033-2041. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2275>
- [38] Gravalos, C. and Jimeno, A. (2008) HER2 in Gastric Cancer: A New Prognostic Factor and a Novel Therapeutic Target. *Annals of Oncology*, **19**, 1523-1529. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn169>
- [39] Bang, Y.J., Van Cutsem, E., *et al.* (2010) 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*, **376**, 687-797. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
- [40] Bang, Y.J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H.C., Shen, L., Sawaki, A., *et al.* (2010) 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. *The Lancet*, **376**, 687-697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
- [41] Al-Shamsi, H.O., Fahmawi, Y., Dabbour, I., Tabash, A., Rogers, J.E., Mares, J.E., *et al.* (2021) Continuation of Trastuzumab beyond Disease Progression in HER2-Positive Metastatic Gastric Cancer: The MD Anderson Experience. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **7**, 499-505. <https://doi.org/10.21037/jgo.2016.06.16>
- [42] Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y.H., Roman, L., Tseng, L.M., Liu, M.C., *et al.* (2012) Efficacy and Safety of Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Women with Locally Advanced, Inflammatory, or Early HER2-Positive Breast Cancer (NeoSphere): A Randomised Multicentre, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **13**, 25-32. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9)
- [43] Scartozzi, M., Giampieri, R., Del Prete, M., Faloppi, L., Bianconi, M., Vincenzi, B., Tonini, G., Santini, D. and Cascinu, S. (2014) Selected Gastrointestinal Cancer Presentations from the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2013 in Review: It Is Not about the Destination, It Is about the Journey. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **15**, 143-150. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.860964>
- [44] Mo, H.N. and Liu, P. (2020) Targeting MET in Cancer Therapy. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, **3**, 148-153. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2017.06.002>
- [45] Bardelli, A., Ponzetto, C. and Comoglio, P.M. (1994) Identification of Functional Domains in the Hepatocyte Growth Factor and Its Receptor by Molecular Engineering. *Biotechnology*, **37**, 109-122. [https://doi.org/10.1016/0168-1656\(94\)90002-7](https://doi.org/10.1016/0168-1656(94)90002-7)
- [46] Ma, P.C., Kijima, T., Maulik, G., Fox, E.A., Sattler, M., Griffin, J.D., Johnson, B.E. and Salgia, R. (2003) c-MET Mutational Analysis in Small Cell Lung Cancer: Novel Juxtamembrane Domain Mutations Regulating Cytoskeletal Functions. *Cancer Research*, **63**, 6272-6281.
- [47] Ho-Yen, C.M., Jones, J.L. and Kermorgant, S. (2019) The Clinical and Functional Significance of c-Met in Breast Cancer: A Review. *Breast Cancer Research*, **17**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0547-6>
- [48] Sabbah, M., Najem, A., Krayem, M., Awada, A., Journe, F. and Ghanem, G.E. (2021) RTK Inhibitors in Melanoma: From Bench to Bedside. *Cancers (Basel)*, **3**, Article No. 1685. <https://doi.org/10.3390/cancers13071685>
- [49] Wang, H., Rao, B., Lou, J., Li, J., Liu, Z., Li, A., *et al.* (2020) The Function of the HGF/c-Met Axis in Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article No. 55. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00055>
- [50] Iveson, T., Donehower, R.C., Davidenko, I., Tjulandin, S., Deptala, A., Harrison, M., *et al.* (2020) 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. *The Lancet Oncology*, **15**, 1007-1018. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70023-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70023-3)
- [51] Shao, Z., Pan, H., Tu, S., Zhang, J., Yan, S. and Shao, A. (2021) HGF/c-Met Axis: The Advanced Development in Digestive System Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article No. 801. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00801>
- [52] Sakai, D., Chung, H.C., Oh, D.Y., Park, S.H., Kadowaki, S., Kim, Y.H., *et al.* (2017) A Non-Randomized, Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study of Emibetuzumab in Asian Patients with MET Diagnostic Positive, Advanced Gastric Cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **80**, 1197-1207. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3445-z>
- [53] Harding, J.J., Zhu, A.X., Bauer, T.M., Choueiri, T.K., Drilon, A., Voss, M.H., *et al.* (2019) A Phase Ib/II Study of Ramucirumab in Combination with Emibetuzumab in Patients with Advanced Cancer. *Clinical Cancer Research*, **25**, 5202-5211. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4010>