

胃癌分子靶向药物治疗的研究进展

李加桩¹,王凯冰²,郑红艳²,陈丹¹,隋红¹

(1. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081;2. 哈尔滨医科大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,手术切除是胃癌首选的治疗方法,但由于缺乏典型早期症状,多数患者就诊时已有远处转移,失去手术治疗的机会。目前,晚期胃癌的治疗主要是以化疗联合靶向治疗为主的综合治疗。过去几十年,随着肿瘤生物学的快速发展以及肿瘤分子标志物的不断涌现,使众多靶向药物应运而生,如表皮生长因子(EGFR)、血管生成、免疫关键位点阻滞剂、细胞周期、细胞凋亡、关键酶、C-MET、mTOR 等信号通路,以及胰岛素样生长因子受体(IGF-IR)等。分子靶向药物作用机制的深入研究将为胃癌的治疗提供新的认识。

关键词:胃癌;驱动基因;分子靶向治疗

中图分类号:R730.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2017)04-0279-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.04.A008

Research Progress of Molecular Targeted Therapy for Gastric Cancer

LI Jia-zhuang¹,WANG Kai-bing²,ZHENG Hong-yan²,et al.

(1. Harbin Medical University Cancer Hospital,Harbin 150081,China; 2. The Second Affiliated Hospital,Harbin Medical University,Harbin 150086,China)

Abstract:In the past few decades,with the rapid development of tumor biology and discovery of molecular markers of gastric tumor,various molecular targeted therapies are used in treatment of advanced gastric cancer. The mechanisms involved in the targeted therapy of gastric cancer include the regulation of epidermal growth factor,angiogenesis,immuncheckpoint blockade,cell cycle,cell apoptosis,key enzymes,c-Met,mTOR signaling and insulin-like growth factor receptors. An in-depth understanding of the mechanisms that underlie molecular targeted therapies will provide new insights into gastric cancer treatment.

Key words:gastric cancer;targeted gene;molecular targeted therapy

胃癌是一种严重威胁人类健康的恶性肿瘤,其发病率和死亡率居于我国恶性肿瘤的前列,尽管对于胃癌治疗的探索从未停止,然而胃癌患者的预后相对其他消化道肿瘤仍较差。因此,急需我们对胃癌的治疗进行更为深入的探索和思考。随着精准医疗时代的到来,如何通过更精准的诊断以达到个体化治疗的目的,是研究者们面临的重要议题,这一点在胃癌的靶向治疗方面尤为突出。过去几十年,随着肿

瘤生物学的快速发展以及肿瘤分子标志物的不断涌现,多项临床研究已发现分子靶向治疗作用于胃癌的各种机制,本文就胃癌分子靶向治疗药物的临床研究进行归纳分析作一综述。

1 表皮生长因子受体信号通路

表皮生长因子受体(EGFR)家族是由 1186 个氨基酸组成的一类跨膜糖蛋白受体酪氨酸激酶。EGFR 家族是由 4 个成员组成:HER-1(EGFR)、HER-2(Neu)、HER-3 和 HER-4。HER-2 和 HER-3 并不与任

收稿日期:2016-04-10;修回日期:2016-06-04

基金项目:国家自然科学基金(81201876);黑龙江省自然科学基金(QC2012C011);黑龙江省卫生厅资助项目(688)

通讯作者:隋红,E-mail:doctorsui2003@126.com

何已知配体结合,而是结合其他 EGFR 家族成员形成异质二聚体。HER-2 结合 EGFR,活化的 HER-2 激酶使异质二聚体磷酸化,导致(PI3K)/Akt 和 Ras/MEK 信号通路激活^[1],促进细胞增殖、入侵以及抑制细胞凋亡。阻断 EGF 与 EGFR/HER2 结合以及抑制下游酪氨酸激酶的活化成为靶向抑制 ErbB 信号通路活化的主要策略。

1.1 抗 EGFR 单克隆抗体

西妥昔单抗(cetuximab)是第一个获批上市的特异性抗 EGFR 的人源化 IgG1 单克隆嵌合抗体,特异性作用于 EGFR 胞外域,竞争性抑制 EGFR 与其天然配体 EGF 结合,阻断配体诱导的 EGFR 酪氨酸激酶结构域的磷酸化,下调细胞表面受体的表达和弱化受体相关信号,通过抗体依赖的细胞毒作用杀伤肿瘤细胞。大量临床 II 期研究已经证实其联合其他方案治疗晚期胃癌的有效性(41.2%~52.3%)和安全性(5.4~16 个月)。一项评估西妥昔单抗联合卡培他滨和顺铂(CXP)与卡培他滨联合顺铂(XP)一线治疗晚期胃癌疗效的 III 期临床研究(EXPAND)^[2]显示,实验组(CXP)的中位总生存期(mOS)和中位无进展生存期(mPFS)均低于对照组(XP)(4.4 个月 vs 5.6 个月, $P=0.32$;9.4 个月 vs 10.7 个月, $P=0.95$)。多项研究证实,KRAS 和 PIK3CA 突变是预后差的影响因素。帕尼单抗(panitumumab)是一种完全的人源化单克隆抗体。一项随机、非盲 II/III 期临床研究(REAL3),盐酸表柔比星、奥沙利铂和卡培他滨联合帕尼单抗治疗晚期食管癌的研究^[3]显示,实验方案 mOS 显著低于标准方案(8.8 个月 vs 11.3 个月, $P=0.013$),mPFS 低于对照组(6.0 个月 vs 7.4 个月, $P=0.068$)。EXPAND 和 REAL3 研究的失败,提示 EGFR 在晚期胃癌中可能不是主要致癌驱动基因。然而遗憾的是,在 EXPAND 以及 REAL-3 试验中,都未应用 IHC 或 FISH 来评估 EGFR 的表达量。但越来越多的证据表明,此类药物确实可在治疗某些特定亚组的人群时能够使该类患者获益。

1.2 抗 HER-2 单克隆抗体

曲妥珠单抗(trastuzumab)是重组人源化抗 HER2 的 IgG1 单克隆抗体,其选择性作用于 HER-2 胞外域,消除或降低 HER-2 受体活性,消弱后续的信号事件,包括蛋白激酶 B(PKB)、信号转导子和转录激活因子 3(STAT3)及胞外信号调节激酶(ERK)。此

外,曲妥珠单抗也可通过高表达细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂 p27,引起细胞周期蛋白下调及细胞周期紊乱,诱发抗体依赖性细胞介导的细胞毒(ADCC)反应。一项前瞻性、多中心评价曲妥珠单抗联合化疗治疗 HER2 阳性的晚期胃或胃食管腺癌的 III 期(ToGA)研究^[4]结果显示,曲妥珠单抗联合化疗提高 HER-2 阳性晚期胃癌患者的生存率(ORR:47% vs 35%, $P=0.0017$;mOS:13.8 个月 vs 11.1 个月, $P=0.0046$;PFS:6.7 个月 vs 5.5 个月, $P=0.0002$)。因此,2010 年 EMA 和美国 FDA 批准曲妥珠单抗用于晚期胃癌的一线治疗。曲妥珠单抗-emtansine(T-DM1)是一种抗体—药物耦联物,通过稳定的硫醚键将单克隆抗体曲妥珠单抗与细胞毒制剂 DM1 链接^[5]。临床前期研究中发现 T-DM1 显著延长既往接受过曲妥珠单抗联合紫杉醇治疗的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者的 OS^[6]。一项随机、多中心、开放性、适应性 II/III 期临床(GATSBY)研究^[7]:T-DM1 对比 TAX 用于进展的 HER-2 阳性局部晚期或转移性胃/胃食管腺癌患者(LA/MGC/GEJC),结果显示 T-DM1 对比紫杉醇组治疗 HER2 阳性晚期胃癌或胃食管结合部癌患者并未显示出更好的疗效和获益(mOS:7.9 个月 vs 8.6 个月, $P=0.86$;mPFS:2.7 个月 vs 2.9 个月, $P=0.31$)。帕妥珠单抗(pertuzumab)是第二代重组人源化的单克隆抗体,其结合 HER-2 胞外域,直接抑制 HER-2 二聚化,进而抑制下游信号通路。与曲妥珠单抗不同,帕妥珠单抗的疗效并不严格依赖 HER-2 的过表达,因此在 HER-2 低表达的肿瘤,帕妥珠单抗具有更优效果^[8]。一项临床前期研究证实帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗提高对 HER-2 高表达胃癌的抗肿瘤作用^[9]。一项双盲、安慰剂对照、随机临床(JACOB)研究^[10]评估帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗、顺铂和 5-Fu/卡培他滨片治疗 HER-2 阳性的转移性胃癌或胃食管交界癌疗效和安全性的研究正在进行。

1.3 EGFR/HER-2 酪氨酸激酶抑制剂

酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)能够竞争性阻断 ATP 与酪氨酸激酶结构域(TKD)结合,抑制酪氨酸激酶受体自身磷酸化和阻断 EGFR 介导的信号通路,进而抑制肿瘤细胞增殖。研究表明,EGFR 突变型患者较野生型可以从 TKIs 治疗中更为获益。厄洛替尼(erlotinib)是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂。西南癌症合作小组(SCCG)进行的一项 II 期临床研究(SWOG

0127) 报道了厄洛替尼治疗胃食管交界处腺癌的疗效^[11]。此外,拉帕替尼(lapatinib)是一种作用于EGFR (HER-1)和 HER-2 的双靶点抑制剂,不仅可以阻断自身磷酸化和抑制受体激活,而且可以结合 EGFR 和 HER-2 二聚体,进而抑制下游信号转导。一项Ⅲ期临床研究 TRIO-013/(LOGIC),比较卡培他滨和奥沙利铂(CapeOx)联合拉帕替尼治疗 HER-2 扩增的晚期胃癌/胃食管结合部癌疗效^[12]显示,拉帕替尼+ CapeOx 组较 CapeOx 组的 mOS(12.2 个月 vs 10.5 个月)和 mPFS(6.0 个月 vs 5.4 个月)无显著获益,但反应率(53% vs 39%, $P=0.031$)明显提高。另一项Ⅲ期临床研究(TyTAN),拉帕替尼联合紫杉醇二线治疗 HER-2 扩增的晚期胃癌^[13]研究显示,实验组较对照组 mOS(11 个月 vs 8.9 个月, $P=0.1044$)和 mPFS(5.4 个月 vs 4.4 个月)无明显改善。拉帕替尼在胃癌中的疗效可能不如曲妥珠单抗,其可能的原因是与拉帕替尼在不同患者中的代谢、生物利用度有差别及部分患者对拉帕替尼耐药有关。研究已经证明,拉帕替尼耐药可能与 HER-2 的二次突变、MET 超表达以及下游第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源基因(PTEN)的缺失和鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)的突变相关^[14-16]。然而,中国晚期胃癌患者在拉帕替尼治疗中可以获益。因此,亚洲晚期 HER-2 扩增胃癌患者的前瞻性研究是必要的。

2 血管内皮生长因子信号通路

肿瘤是一种血管依赖性疾病。血管内皮生长因子(VEGF)是一种重要的肿瘤血管生成的细胞因子,主要通过促进内皮细胞增殖和提高血管通透性引导肿瘤血管生成。VEGF 在胃癌组织普遍高表达,与胃癌的侵袭性、临床分期和预后相关。抗 VEGF 抗体和 VEGF 抑制剂可阻断血管生成及其下游信号,减少肿瘤血流量和营养供应并提高血管通透性有利于药物渗透肿瘤组织。研究发现与肿瘤血管发生关系最密切的 VEGFR 是 VEGFR-2^[17]。

2.1 抗 VEGF 单克隆抗体

贝伐珠单抗(bevacizumab)是一种重组人源化抗 VEGF 的单克隆抗体,特异性结合 VEGF,抑制 VEGF 与 VEGFR 结合,阻断酪氨酸激酶信号通路的激活,抑制内皮细胞增殖和血管生成,其人源化有利

于延长半衰期和减少治疗抗体的免疫原性。贝伐单抗特异性结合 VEGF,是第一个被 FDA 批准的抗 VEGF 单克隆抗体。评估晚期胃癌一线治疗的一项随机、双盲、Ⅲ期临床(AVAGAST)研究^[18]显示,XP 联合贝伐珠单抗组与 XP 联合安慰剂组的 OS 无明显差异(12.1 个月 vs 10.1 个月, $P=0.1002$)。Van Cutsem 等^[19]研究显示 VEGF-A 和 Neuropilin-1 是预测贝伐单抗治疗晚期胃癌疗效的重要标志物。这些研究结果表明,未来胃肠肿瘤治疗发展中最重要的是找到相应的生物标志物,进而探索个体化的治疗方案。

2.2 抗 VEGFR 单克隆抗体

阿柏西普(aflibercept)是一种重组融合蛋白,能够将 VEGFR1 和 VEGFR2 胞外域的 VEGF 结合部位与人 IgG1 免疫球蛋白的 Fc 段相融合。一项临床研究(VELOUR)^[20]显示阿柏西普联合伊立替康治疗转移性结直肠癌安全有效。一项多中心、双盲、随机对照 FOLFOX 联合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(MEGA)研究^[21]显示阿柏西普未能在 FOLFOX 基础上进一步提高疗效(mPFS:9.9 个月 vs 7.3 个月, $P=0.77$; mOS:13.7 个月 vs 18.7 个月)。雷莫芦单抗(ramucirumab)是一种抗 VEGFR-2 的人源化 IgG1 单克隆抗体,一项随机的Ⅲ期临床研究(REGARD)^[22]显示,最佳支持治疗联合雷莫芦单抗可以显著提高一线治疗失败的晚期胃癌患者的 mOS(5.2 个月 vs 3.8 个月, $P=0.047$)、mPFS 和疾病控制率(DCR)。另一项Ⅲ期临床研究(RAINBOW)^[23]显示,雷莫芦单抗联合化疗可以显著提高晚期胃癌患者的 mOS(9.5 个月 vs 7.4 个月, $P=0.017$)、mPFS 和 DCR。基于 REGARD 和 RAINBOW 两项临床研究结果,继曲妥珠单抗之后雷莫芦单抗以优先审评产品已获得 FDA 的批准上市。

2.3 酪氨酸激酶抑制剂

舒尼替尼(sunitinib)是一类选择性的多靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKI),其作用机制是特异性抑制下列激酶(VEGF、PDGFR- β 、c-KIT、FLT-3 和 RET)活性及其相关的信号转导发挥抗肿瘤作用。一项Ⅱ期临床研究^[24]显示,舒尼替尼联合多西他赛较单药可以提高转移性胃癌的客观缓解率(ORR:41.1% vs 14.3%, $P=0.002$)。大量的Ⅰ期、Ⅱ期临床研究已经证实舒尼替尼联合传统化疗的安全性和耐受性,然而舒尼替尼的临床意义需要更多的随机对照

研究。阿帕替尼(apatinib)作为新一代小分子 VEGFR-2 酪氨酸激酶抑制剂,其临床 II 期^[25]和 III 期^[26]均证实 PFS 和 OS 的延长。基于以上系列研究,CFDA 已于 2014 年 10 月 17 日正式批准阿帕替尼作为国家 1.1 类新药上市。

3 免疫检查点阻滞剂

免疫检查点是一种免疫系统的抑制信号通路,不仅调节外周组织免疫应答避免引起组织损伤,而且保持自身抗原的忽视。免疫检查点阻滞剂可以修复和促进肿瘤特异性 T 细胞功能,进而减少肿瘤诱发的免疫抑制,是避免肿瘤免疫逃逸的一个关键机制。PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 的单克隆抗体已经应用于临床研究。PD-L1 和 PD-1 相结合后,诱导免疫细胞的凋亡,导致肿瘤免疫逃逸的发生。相关研究显示 PD-1 表达与胃癌复发相关,PD-1/PD-L1 阴性均有较好的预后。PD-1 单克隆抗体 (pembrolizumab) 的 KEYNOTE-012 研究^[27]显示,其用于晚期胃癌有较强的抗肿瘤活性,PD-L1 表达水平与其 ORR、PFS 和 OS 相关。Pembrolizumab 的 KEYNOTE-059 研究正在进行。

4 肿瘤细胞周期

癌症是一种细胞周期调控机制障碍性疾病,有三种主要分子类型参与细胞周期调控:细胞周期蛋白、周期蛋白依赖性激酶(CDKs)和周期蛋白依赖性激酶抑制剂(CKIs)。CDKs 结合 CKIs 抑制细胞周期及诱导细胞凋亡^[28]。因此,CKIs 可以在特定的阶段诱导细胞周期停滞。Flavopiridol 是一种半合成的类黄酮 CKI,是第一个被临床研究评估的细胞周期抑制剂,其广泛抑制 mRNA 转录,导致细胞增殖相关蛋白表达中止^[29]。然而,Flavopiridol 单药用于胃癌治疗的 II 期临床研究未达到预期效果。但部分 Flavopiridol 联合化疗的方案取得了一定效果。

5 肿瘤细胞凋亡

肿瘤细胞的典型特点是增殖力强、分化障碍和凋亡阻滞,促进凋亡是癌症治疗领域研究的重要话题。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)选择性诱导多种肿瘤细胞凋亡。胃癌细胞常表现对

TRAIL 诱导凋亡的抵抗,然而大量化疗药物可提高胃癌细胞对 TRAIL 的敏感性^[30]。因此,化疗药物联合 TRIL 在胃癌治疗中可以获益。核转录因子 κ B (NF- κ B)属于 NF- κ B/Rel 蛋白家族。NF- κ B 的高表达与肿瘤的恶变程度相关而低表达与肿瘤的细胞凋亡相关。Bortezomib 是一种蛋白酶体抑制剂,特异性抑制 26S 蛋白酶体的胰凝乳蛋白酶活性,从而抑制 NF- κ B 信号通路的活性。一项 II 期临床研究^[31]证实 Bortezomib 的疗效是 66%,这意味着 Bortezomib 治疗复发/难治性癌症是一种可行性选择。

6 其他相关领域的进展

6.1 C-MET 信号通路抑制剂

C-MET 是一种膜受体酪氨酸激酶,通过与 HGF 结合,激活 HGF/MET 信号通路,从而调节肿瘤细胞的增殖和迁移。此外,HGF/C-MET 信号可能抑制 β 4-整合蛋白、CD44 和非激酶分子,与加强侵袭和血管生成密切相关。因为多种信号通路与肿瘤的形成和转移密切相关,C-MET 是一个有期望的新靶点,调节其活性可能同时干扰所有相关通路^[32]。C-MET 在胃癌患者的超表达已经被观察到。一项 II 期临床研究^[33]证实联合 rilotumumab (一种完全人源化的中和 HGF 的单克隆抗体)的治疗方案可提供生存获益。一项全球、多中心、随机对照 III 期临床(RILOMET-1)^[34]研究,试验组(MET 单克隆抗体 rilotumumab+ECX)和对照组(安慰剂+ECX),结果发现,试验组的 OS 不仅没有延长,反而比安慰剂组更差(9.6 个月 vs 11.5 个月, $P=0.021$),且不良反应发生率更高。该研究最终因为试验组死亡事件较多而于 2014 年 11 月提前终止。另一项关于 MET 单克隆抗体的全球多中心 III 期临床(MetGastric)^[35]研究也得出了类似的结论,在 mFOLFOX6 基础上加入另一 MET 单克隆抗体 onartuzumab 也不能延长 OS (11.0 个月 vs 11.3 个月, $P=0.244$)。Foretinib 是一种新型的 ATP 竞争性的 c-MET 和 VEGFR/KDR 抑制剂。2009 年,Kwak 等^[36]在 ASCO 会议上报道了一项 I 期临床研究,关于 Foretinib 良好的安全性和疗效性。然而缺少 Foretinib 治疗胃癌的相关研究。

6.2 mTOR 信号通路抑制剂

mTOR 属于 PI3K 相关激酶家族,主要调节细胞

生长、增殖、细胞周期和其他通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的生理功能。mTOR 磷酸化是胃癌预后差的因素。依维莫司(everolimus)阻止 mTOR 调节的 p70S6K 和 4E-BP1 的磷酸化,导致 G₀/G₁ 停止^[37]。然而,一项 III 期临床(GRANITE-1)研究^[38]表明依维莫司对晚期胃癌无明显疗效(mOS:5.4 个月 vs 4.3 个月, $P=0.124$;mPFS:1.7 个月 vs 1.4 个月)。

6.3 PARP 信号通路抑制剂

聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)在保持染色体结构完整性、参与 DNA 的复制和转录、维持基因组稳定性等方面起到重要作用。因此,PARP 抑制剂能够抑制肿瘤细胞 DNA 损伤修复、增强肿瘤细胞 DNA 对损伤因素的敏感性。Olaparib 为口服的选择性 PARP1 和 PARP2 抑制剂,一项 II 期试验^[39]显示奥拉帕尼联合紫杉醇具有临床活性,尤其是在 ATM 低表达的患者中。一项比较奥拉帕尼/安慰剂联合紫杉醇方案治疗晚期胃癌患者的 III 期临床(GOLD)研究,由于未达到研究的主要终点(改善总生存 OS)而宣告失败。

6.4 基质金属蛋白酶抑制剂

基质金属蛋白酶(MMPs)包括一系列蛋白水解酶,参与细胞外基质和基底膜的退化和破坏以及肿瘤血管生成。MMPs 的异常表达促进肿瘤局部的入侵和蔓延。MMP-2、MMP-9、MMP-14 和 MMP-21 的高表达与胃癌进展和预后呈负相关。MMP 抑制剂 Marimastat 在胃癌中具有抗肿瘤活性,但其确切作用需要更多临床研究证实。

6.5 环氧酶-2(COX-2)抑制剂

环氧酶-2(COX-2)是花生四烯酸转化为前列腺素的一个重要限速酶。COX-1 和 COX-2 是两种同工酶。COX-2 在生理条件下几乎不表达,却在胃癌组织中高表达。COX-2 促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、诱导肿瘤血管生成。COX-2 抑制剂对胃癌细胞的抗癌效应已经被证实,但是缺乏确切的临床数据^[40]。

6.6 IGF-IR 抑制剂

胰岛素样生长因子受体(IGF-IR)是一种横跨膜的酪氨酸激酶受体,通过与 IGF-1 和 IGF-2 特异性结合后而激活。IGF-IR 在恶性转录、血管生成、转移和抗凋亡中扮演重要角色。Figitumumab(CP-751871)是一种完全人源化的抗 IGF-IR 的 IgG2 单克隆抗体,其用于胃癌的治疗正处在临床研究阶段。

7 结语与思考

尽管近年来胃癌靶向治疗的临床研究日益增多,但是相较于靶向药物在结直肠癌、肺癌、乳腺癌中的成功实践,胃癌靶向药物治疗仍处于初级阶段。胃癌的靶向治疗仍面临着巨大的挑战:①许多 II 期临床试验已经完成,然而缺乏精确的 III 期临床试验。ToGA 研究成功开启了胃癌个体诊疗的新纪元,而针对胃癌治疗靶点 HER-2 的 LOGIC、TyTAN、GATSBY 等研究均在期望中失败,所以为获取足够的证据来支持胃癌靶向治疗,在 II 期研究结果阳性的基础上,开展更为深入的 III 期临床研究是必要的。②单分子靶点药物用于治疗胃癌的疗效有限,因为该疾病复杂的发病机制,因此,多靶点药物的发现或靶向药物与手术/放化疗相结合可能为疾病治疗提供新的机遇。③个体差异性。胃癌是一种异质性极高的肿瘤,即使是同一患者、同一部位的肿瘤细胞都存在极大的基因突变性,不是所有患者都能受益于新的治疗,这为胃癌的精准治疗提出了极大的挑战性。因此,特定生物标志物或相关基因的检测将被用于制定个体化治疗。④靶向药物的高额成本是其广泛应用于临床的最大障碍。随着基因分子水平研究的开展,近期癌症基因组谱(TCGA)进行了一项里程碑式的研究,报道了与胃癌相关的基因变异的综合发现,将胃癌大致分为四种亚型:EB 病毒感染型、染色体不稳定型、基因组稳定型和微卫星不稳定型。这种分子谱数据极大地促进了潜在的胃癌驱动变异的识别,重要的是,理解胃癌发病机制中涉及的潜在驱动变异可以导向临床上重要生物标志物和潜在治疗靶点的发现。我们相信关于肿瘤发展分子机制的深入研究将为胃癌靶向治疗带来突破,从而为晚期胃癌治疗开启新篇章。

参考文献:

- [1] Huang L, Chen T, Chen C, et al. Prognostic and predictive value of phospho-p44/42 and pAKT in HER2-positive locally advanced breast cancer patients treated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy[J]. World J Surg Oncol, 2013, 11:307.
- [2] 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.
- [3] Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced esophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6):481–489.
 - [4] 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.
 - [5] Peddi PF, Hurvitz SA. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer [J]. *Future Oncol*, 2013, 9(3):319–326.
 - [6] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19):1783–1791.
 - [7] 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 (LAMGCGEJC) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, suppl 4S:abstr 5.
 - [8] Sims AH, Zweemer AJ, Nagumo Y, et al. Defining the molecular response to trastuzumab, pertuzumab and combination therapy in ovarian cancer [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(11):1779–1789.
 - [9] Yamashita-Kashima Y, Iijima S, Yoroza K, et al. Pertuzumab in combination with trastuzumab shows significantly enhanced antitumor activity in HER2-positive human gastric cancer xenograft models [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(3):5060–5070.
 - [10] Oh DY, Bang YJ. Pertuzumab in gastrointestinal cancer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2016, 16(2):243–253.
 - [11] Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, et al. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas; SWOG 0127 [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30):4922–4927.
 - [12] Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, 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*, 2016, 34(5):443–451.
 - [13] 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.
 - [14] Chen CT, Kim H, Liska D, et al. MET activation mediates resistance to lapatinib inhibition of HER2-amplified gastric cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(3):660–669.
 - [15] Trowe T, Boukouvala S, Calkins K, et al. EXEL-7647 inhibits mutant forms of ErbB2 associated with lapatinib resistance and neoplastic transformation [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(8):2465–2475.
 - [16] Zhang X, Park JS, Park KH, et al. PTEN deficiency as a predictive biomarker of resistance to HER2-targeted therapy in advanced gastric cancer [J]. *Oncology*, 2015, 88(2):76–85.
 - [17] Krupitskaya Y, Wakelee HA. Ramucirumab, a fully human mAb to the transmembrane signaling tyrosine kinase VEGFR-2 for the potential treatment of cancer [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009, 10(6):597–605.
 - [18] 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.
 - [19] Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17):2119–2127.
 - [20] Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28):3499–3506.
 - [21] Peter C, Enzinger, Nadine Jackson McCleary, et al. Multi-center double-blind randomized phase II: FOLFOX + ziv-aflibercept/placebo for patients (pts) with chemo-naïve metastatic esophagogastric adenocarcinoma (MEGA) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, suppl 4S:abstr 4.
 - [22] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9911):31–39.
 - [23] Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, 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.
- [24] Yi JH, Lee J, Lee J, et al. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(9): 1469–1474.
- [25] 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.
- [26] Qin SK. Phase III study of apatinib in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15 Suppl): a4003.
- [27] Muro K, Bang YJ, Shankaran V, et al. Relationship between PD-L1 expression and clinical outcomes in patients (Pts) with advanced gastric cancer treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in KEYNOTE-012[J]. *J Clin Oncol*, 2015, suppl 3; abstr 3.
- [28] Lim S, Kalds P. Cdk, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation[J]. *Development*, 2013, 140(15): 3079–3093.
- [29] Holkova B, Supko JG, Ames MM, et al. A phase I trial of vorinostat and alvocidib in patients with relapsed, refractory, or poor prognosis acute leukemia, or refractory anemia with excess blasts-2 [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(7): 1873–1883.
- [30] Xu L, Qu X, Luo Y, et al. Epirubicin enhances TRAIL-induced apoptosis in gastric cancer cells by promoting death receptor clustering in lipid rafts[J]. *Mol Med Rep*, 2011, 4(3): 407–411.
- [31] Sarlo C, Buccisano F, Maurillo L, et al. Phase II study of Bortezomib as a single agent in patients with previously untreated or relapsed/refractory acute myeloid leukemia ineligible for intensive therapy[J]. *Leuk Res Treatment*, 2013, 2013: 705714.
- [32] Kang YK, Muro K, Ryu MH, et al. A phase II trial of a selective c-Met inhibitor tivantinib (ARQ 197) monotherapy as a second- or third-line therapy in the patients with metastatic gastric cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2014, 32(2): 355–361.
- [33] 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.
- [34] 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 MET-positive (pos) gastric or gastro-oesophageal junction (G/GEJ) cancer; RILOMET-1 study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(Suppl): abstr 4000.
- [35] Cunningham D, Bang YJ, Tabernero J, et al. MetGastric: a randomized phase III study of onartuzumab (MetMab) in combination with mFOLFOX6 in patients with metastatic HER2-negative and MET-positive adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *J Clin Oncol*, 2013, suppl: abstr TPS4155.
- [36] Kwak F. Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor[J]. *J Clin Oncol*, 2009, Suppl: abstr 15.
- [37] Alvarado Y, Mita MM, Vemulapalli S, et al. Clinical activity of mammalian target of rapamycin inhibitors in solid tumors[J]. *Target Oncol*, 2011, 6(2): 69–94.
- [38] 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.
- [39] Bang YJ, Im SA, Lee KW, et al. Olaparib plus paclitaxel in patients with recurrent or metastatic gastric cancer: A randomized, double-blind Phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, suppl: abstr 4013.
- [40] Ganesh R, Marks DJ, Sales K, et al. Cyclooxygenase/lipoxygenase shunting lowers the anti-cancer effect of cyclooxygenase-2 inhibition in colorectal cancer cells [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 200.