

胃癌靶向治疗药物及耐药机制的研究进展

尹振宇¹, 刘乾¹, 李晓梅¹, 白玉萍¹, 齐文博¹, 刘乐¹, 陈昊²
(1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学第二医院, 甘肃 兰州 730030)

摘要: 胃癌在我国的发生率远高于其他国家, 长期以来, 手术和化疗一直是胃癌患者的首选治疗方法。由于大多数患者在诊断时已经处于疾病中晚期, 胃癌的预后一直不能令人满意。随着胃癌分子生物学的发展, 靶向治疗作为一种新的治疗方法, 成功地延长了胃癌患者的总生存期。继靶向药物抗 HER2 抗体曲妥珠单抗获得成功, 阻断不同关键途径的新药物相继出现。然而几乎所有患者在治疗过程中会出现一定程度耐药。全文就各国指南推荐的胃癌靶向治疗药物及耐药机制进行综述, 为未来胃癌靶向治疗药物的研究提供参考。

关键词: 胃癌; 靶向治疗; 耐药

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2021)09-0701-10

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2021.09.A011

Progress on Targeted Therapy and Drug Resistance Mechanism of Gastric Cancer

YIN Zhen-yu¹, LIU Qian¹, LI Xiao-mei¹, BAI Yu-ping¹, QI Wen-bo¹, LIU Le¹, CHEN Hao²

(1. The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China;

2. Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

Abstract: The incidence of gastric cancer in China is much higher than that in other countries. For a long time, surgery and chemotherapy have been the preferred treatment methods for patients with gastric cancer. However, the majority of gastric cancer patients are diagnosed at advanced stages and the prognosis of gastric cancer has been unsatisfactory. With the advances in molecular biology of gastric cancer, targeted therapy has become a hotspot of clinical application, which has successfully extended the overall survival of advanced gastric cancer patients. Following the success of targeted drug trastuzumab—an anti-HER2 antibody, new drugs that block different key pathways are emerging rapidly; however, almost all patients develop drug resistance during treatment. This article reviews the progress of targeted therapy drug for gastric cancer recommended by various guidelines and the related mechanisms of drug resistance, to provide reference for targeted therapy of gastric cancer.

Key words: gastric cancer; targeted therapy; drug resistance

在我国 80% 以上的胃癌患者在确诊时已处于晚期, 氟尿嘧啶和铂类联合治疗是晚期胃癌的一线治疗手段^[1], 但其不良反应较为突出。随着对胃癌基因序列、分子机制的深入研究, 胃癌分子靶向治疗已经成为目前的热点。继抗 HER2 药物曲妥珠单抗 (Trastuzumab) 获得成功, 阻断不同关键途径和免

疫检查点的新药物以前所未有的速度出现。然而几乎所有患者在治疗过程中都会出现耐药, 部分患者在治疗前可预测耐药, 成为靶向治疗临床应用的主要障碍。本文对现有的胃癌靶向治疗药物及耐药机制进行综述。

1 胃癌靶向治疗药物的应用现状

1.1 抗 HER2 抗体

表皮生长因子受体 (human epidermal growth fac-

收稿日期: 2021-01-30; 修回日期: 2021-03-28

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81670594); 兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划项目 (CY2017-ZD01); 甘肃省科技重大专项 (19ZD2WA001); 兰州市城关区科技计划项目 (2019RCCX0034)

通信作者: 陈昊, E-mail: ery_chenh@lzu.edu.cn

tor receptor, EGFR) 家庭, 也称为 ErbB 受体, 含 EGFR (又称 HER1)、HER2、HER3 和 HER4 四个成员, 这些受体在控制上皮细胞的生长和分化中是必不可少的。HER2 受体是一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白, HER2 不与特定的配体结合, 通过与其他 HER 家族成员的异源二聚体传递细胞生长信号^[2], 异常的 HER2 蛋白过表达与一些人类妇科癌症, 如乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌, 以及肺癌、胃癌和膀胱癌等非妇科癌症有关, 是预后不良的因素之一, 因此, HER2 是多种癌症治疗的靶点^[3]。HER2 介导的信号通路可通过配体激活的 EGFR 或 HER3 形成异源二聚体反应, 也可以通过癌症中存在的高浓度同源二聚体反应而激活。这些二聚体反应会导致酪氨酸残基磷酸化, 引发下游信号级联, 如 PI3K/AKT 信号, Ras/MEK/ERK 信号级联, 调节细胞存活、增殖、分化、运动、凋亡、侵袭、迁移、黏附和血管生成^[4]。

1.1.1 曲妥珠单抗

曲妥珠单抗是首批开发的靶向药物之一, 是一种抗 HER2 的单克隆抗体。新的 CSCO (The Chinese Society of Clinical Oncology) 胃癌临床指南、日本胃癌治疗指南和 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 胃癌临床指南均推荐单抗联合氟尿嘧啶或铂类用于 HER2 高表达转移性腺癌的一线治疗^[1,5-6]。曲妥珠单抗与 HER2 受体的细胞外区域结合, 抑制 HER2 同源二聚, 从而阻止 HER2 介导的信号转导, 并且促进抗体依赖的细胞毒性作用, 导致表达 HER2 的细胞死亡^[7]。一项在 24 个国家的 122 个中心进行的国际 III 期随机对照试验 ToGA 表明, 曲妥珠单抗联合化疗可作为 HER2 阳性进展期胃癌或胃食管交界处腺癌的新标准选择^[8]。

Zhang 等^[9]选取了 20 例在北京大学肿瘤医院治疗的存在化疗难治性进展期胃或胃食管交界处腺癌患者。接受曲妥珠单抗治疗 ≥ 6 次的患者中位总生存期 (overall survival, OS) 为 13.8 个月, 明显长于接受 < 6 次曲妥珠单抗治疗的患者的 9.5 个月。曲妥珠单抗治疗 ≥ 6 次的患者中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 7.8 个月, 明显长于 < 6 次治疗患者的 3.7 个月。Soularue 等^[10]回顾性分析 34 例接受曲妥珠单抗、mFOLFOX6 (oxaliplatin combine with intravenous 5-Fu plus leucovorin) 或 XELOX (capecitabine combine

with oxaliplatin) 一线治疗的患者的临床资料, 发现总有效率为 41%, 中位无病生存期 (disease free survival, DFS) 和 OS 分别为 9.0 个月和 17.3 个月, 其耐受性是可以接受的, mFOLFOX6—曲妥珠单抗联合治疗晚期胃癌患者是一种有效且安全的治疗方案。Gutting 等^[11]认为对于化疗不良反应较大者, 单药曲妥珠单抗治疗可达到完全缓解。

近年来, 曲妥珠单抗衍生药物德鲁替康 (DS-8201) 成功研制, 它是一种抗体—药物结合物, 由一种抗 HER2 抗体及一种可裂解的四肽连接体和细胞毒性拓扑异构酶 I 抑制剂组成。在一项 HER2 阳性胃和胃食管交界处腺癌的随机 II 期试验中, 与标准化疗相比, 该药物显著延长了 OS 和 PFS^[12], 目前正在被美国 FDA 加速批准用于接受过 2 次及以上 HER2 为基础治疗的乳腺癌的治疗^[13]。

曲妥珠单抗的出现改变了 HER2 阳性晚期胃癌的治疗模式, 曲妥珠单抗联合化疗的治疗方案在疗效和安全性方面明显优于单纯化疗, 对于化疗不良反应较大的患者可采取曲妥珠单抗单药治疗, 并且较少依赖高 HER2 表达的曲妥珠单抗衍生药物也在不断出现, 为 HER2 阳性晚期胃癌患者的治疗提供了新的选择。

1.1.2 曲妥珠单抗的生物仿制药

由于曲妥珠单抗治疗费用高, 仍有大量患者没有机会接受曲妥珠单抗治疗。生物仿制药是一种与已获批准的生物药物高度相似的产品。生物仿制药具有与标准药物相同的药物质量、安全性和有效性。临床有效的生物仿制药可使更多的患者接受曲妥珠单抗的治疗^[14]。SB3 (Ontruzant) 是欧盟批准的首个 HER2 抗体曲妥珠单抗的生物相似物。它被批准用于曲妥珠单抗的所有适应证, 包括 HER2 阳性的早期乳腺癌、转移性乳腺癌和转移性胃癌。SB3 具有与对照曲妥珠单抗相似的理化和药效学特性, 并且在健康志愿者和 HER2 阳性的早期或局部进展期乳腺癌患者身上显示出药物的生物药代动力学相似性。在患者中, SB3 的临床疗效与曲妥珠单抗相当, SB3 的耐受性、免疫原性和安全性与对照曲妥珠单抗相似^[15]。

一项 III 期随机双盲研究, 比较了 SB3 和曲妥珠单抗在接受新辅助治疗的 HER2 阳性早期乳腺癌患者中的疗效、安全性和免疫原性^[16]。该研究将 800 例

患者随机分为接受 8 个周期的新辅助用药 SB3 组与曲妥珠单抗组,同时接受化疗(4 个周期的多西他赛、氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺),随后接受手术,再进行 10 个周期 SB3 或曲妥珠单抗的辅助用药。研究结果发现 SB3 与曲妥珠单抗疗效相当,其安全性和免疫原性具有可比性。另一项 III 期试验的最终安全性、免疫原性和生存结果进一步支持了 SB3 和曲妥珠单抗之间建立的生物相似性^[17]。随后出现的曲妥珠单抗生物仿制药 ABP980(KanjintiTM)^[18]、CT-P6^[19]、PF-05280014 (Trazimera)^[20]的安全性、免疫原性和生存结果均已被研究证实与曲妥珠单抗相似。

曲妥珠单抗生物仿制药的安全性和有效性与曲妥珠单抗相似,但费用较低,为难以负担曲妥珠单抗治疗的患者提供了一种有效的生物相似选择。

1.2 抗血管生成靶向药物

血管生成是一种生理过程,通过血管生成新的血管或从现有血管中重组,在肿瘤的发生、生长和转移中起着至关重要的作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在绝大多数实体瘤中过度表达,在小鼠肿瘤模型中,抑制 VEGF 能有效地抑制肿瘤血管生成,目前已有多种 VEGF 抑制剂应用于临床^[21]。血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)由七个免疫球蛋白同源结构域组成,其中包含配体结合部分和一个分裂的酪氨酸激酶结构域,可转导生长因子信号^[22]。其受体-2(VEGFR2)在血管内皮细胞中显著表达,并传递促血管生成信号。VEGFR2 具有很强的酪氨酸激酶活性,因此,主要和直接的血管生成信号是由 VEGFR2 产生的。这使得靶向 VEGFR2 的治疗成为了抗肿瘤治疗的重要策略^[23]。

1.2.1 雷莫芦单抗

雷莫芦单抗(Ramucirumab)是一种完全人源化的 IgG1 单克隆抗体,可结合 VEGFR2,从而抑制受体介导的下游信号事件,包括内皮细胞增殖和迁移^[24],已获 FDA 批准作为单药或与紫杉醇联合治疗胃癌用于二线治疗^[25]。与其他血管生成抑制剂(如贝伐单抗)相比,雷莫芦单抗的高特异性及其对 VEGFR2 的完全阻断作用被认为能产生更强的血管生成抑制作用,并且具有更小的靶外效应^[26]。

RAINBOW、RAINFALL 两项 III 期临床试验研究了雷莫芦单抗联合化疗的疗效。RAINBOW 试验^[27]

研究了雷莫芦单抗联合紫杉醇的疗效,结果表明与安慰剂加紫杉醇组相比,雷莫芦单抗联合紫杉醇组 OS 明显延长(9.6 个月 vs 7.4 个月)。雷莫芦单抗联合紫杉醇可视为进展期胃癌患者新的标准二线治疗方法。雷莫芦单抗加紫杉醇组与安慰剂加紫杉醇组中超过 5% 的患者发生 3 级或更高级别的不良事件。RAINFALL 试验^[28]将全球 645 例 HER2 阴性胃癌患者按 1:1 随机分配到雷莫芦单抗+氟尿嘧啶+顺铂组(326 例)或安慰剂+氟尿嘧啶+顺铂组(319 例),据研究者评估发现,试验组未改善 OS。因此,不建议在顺铂和氟尿嘧啶化疗中加入雷莫芦单抗作为转移性胃或胃食管交界处腺癌患者的一线治疗。

在晚期或转移性胃癌的一线治疗进展后,应将雷莫芦单抗单药或与紫杉醇联用视为治疗的标准选择,但是应注意某些不良反应,包括中性粒细胞减少症、高血压及贫血。

1.2.2 阿帕替尼

阿帕替尼(Apatinib)是一种靶向 VEGFR2 的小分子酪氨酸激酶抑制剂,是中国第二种获批治疗晚期或转移性胃癌的抗血管生成药物^[29],已被 CSCO 胃癌临床诊治指南推荐作为转移性胃癌患者的三线治疗药物^[1]。它可以选择性靶向 VEGFR2 并与其 ATP 细胞内结合位点结合,从而抑制磷酸化和下游信号通路,包括 RAF/MEK/ERK 信号通路,从而使 VEGF 介导的内皮细胞迁移、增殖和肿瘤微血管密度降低^[30]。细胞和动物实验表明,阿帕替尼联合化疗,可降低细胞的侵袭和迁移能力,增加细胞凋亡比例,抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达明显下降,促凋亡蛋白 Bax 表达升高,可使异种移植模型肿瘤体积明显受到抑制,微血管密度降低^[31]。

一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验^[32],评估了阿帕替尼在一、二线化疗失败的进展期胃或胃食管交界处腺癌患者中的有效性和安全性。结果发现对于一、二线化疗失败的晚期难治性胃癌患者,阿帕替尼治疗可显著改善 OS 和 PFS,且安全性可以接受。值得一提的是,在安全性方面,多数研究报告了相似的药物副作用,一项纳入了 1 256 例晚期胃癌患者的 meta 分析^[30],评价了阿帕替尼靶向治疗联合化疗治疗进展期胃癌的疗效和安全性,结果表明,与单纯使用化疗相比,阿帕替尼联合化疗显著改善了患者的完全缓解率、部分缓解率、总缓解率

和疾病控制率。此外,联合治疗在患者的生活质量方面优于单纯化疗,包括生活质量改善率和卡氏评分(Karnofsky performance score, KPS)都存在显著提高。但接受联合治疗的组出现高血压、蛋白尿和手足综合征等不良事件,而对于其他不良事件,如白细胞减少、血小板减少、中性粒细胞减少,两组间则没有发现显著差异。

阿帕替尼通过抑制 VEGFR2 表达,降低肿瘤细胞的侵袭和迁移能力,用于晚期或转移性胃癌患者三线治疗的安全性和有效性已得到证实。

1.3 PD-1 和 PD-L1 抑制剂

PD-1 (programmed cell death protein 1)及其配体 PD-L1 (programmed cell death ligand 1)和 PD-L2 负性调节 T 细胞活化。在肿瘤组织中,当 PD-1 与 PD-L1 结合时,它抑制效应 T 细胞功能,从而抑制抗肿瘤免疫反应,促进肿瘤生长。PD-L1 在各种组织中表达,也可在多种肿瘤类型中表达^[33],包括约 40% 的胃癌,并且可能导致肿瘤的恶性行为和不良的临床结果^[34]。

纳武单抗(Nivolumab)是一种高度选择性的完全人源化 IgG4 单克隆抗体抑制剂^[35],能阻断 PD-1 与其配体 PD-L1/2 的结合从而恢复 T 细胞的抗肿瘤效应,被第 5 版《日本胃癌治疗指南》推荐为晚期胃癌治疗的三线药物。一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期试验(ONO-4538-12, ATTRACTION-2)^[36],随机分配 493 例患者接受纳武单抗(n=330)或安慰剂(n=163)。纳武单抗组的中位 OS 为 5.26 个月,安慰剂组为 4.14 个月。纳武单抗组患者 12 个月总生存率为 26.2%,安慰剂组为 10.9%。330 例接受纳武单抗治疗的患者中有 34 例(10%)出现 3 级或 4 级治疗相关不良事件,161 例接受安慰剂的患者中有 7 例(4%)发生了 3 级或 4 级不良事件;纳武单抗组 330 例患者中 5 例(2%)及安慰剂组 161 例患者中 2 例(1%)患者死于治疗相关不良事件。在这项 III 期研究中,生存效益结果表明纳武单抗可能是一种新的治疗方案,用于晚期胃癌或胃食管交界处腺癌患者。一项 II 期临床试验(ATTRACTION-4)^[37]评价了纳武单抗作为不能切除的晚期或复发的 HER2 阴性胃癌或胃食管交界处腺癌的一线治疗的安全性和有效性。发现纳武单抗联合卡培他滨加奥沙利铂对不能切除的晚期或复发的 HER2 阴性胃癌或胃食管交界处腺癌具

有良好的耐受性和良好的疗效。

纳武单抗作为晚期胃癌的治疗是安全有效的,为了进一步提高其疗效,有望通过与另一种免疫抑制剂或化疗药物的联合应用得以改善。

胃癌靶向治疗药物的临床试验及临床指南推荐见表 1(Table 1)。

2 胃癌靶向药物的耐药机制及处理方案

靶向治疗的发展为战胜癌症带来了希望。然而,这种个体化治疗的成功很快就遇到了不同程度的耐药性。因此,在研究耐药机制的同时研究药物本身的发展是很有指导意义的,期望通过了解耐药机制,从而寻找克服耐药的策略。先天性和获得性耐药都需要解决。“先天性耐药”指的是在接受治疗之前,肿瘤组织存在着介导耐药的因子,而“获得性耐药”指的是肿瘤药物治疗后产生的耐药机制。由于肿瘤组织的异质性,这两大类耐药之间的区别有时会变得模糊^[38],因为获得性耐药可能是由原肿瘤中罕见耐药细胞亚群的存在引起的。

2.1 抗 HER2 抗体的耐药机制及处理方案

虽然曲妥珠单抗改善了 HER2 阳性进展期胃癌患者的生存率。但曲妥珠单抗耐药性仍然是一个不可避免问题。

Wang 等^[39]对从 24 例 HER2 阳性患者中收集的 97 个系列血浆样本进行了纵向分析,以跟踪曲妥珠单抗治疗期间的耐药情况,并验证确定的候选耐药基因,从而探讨 HER2 阳性转移性胃癌应答率低、耐药迅速出现的机制。结果表明,以 ctDNA 为基础的 HER2 体细胞拷贝数改变(somatic copy number alterations, Scna)检测结果与组织形态一致,而 HER2-Scna 可作为曲妥珠单抗耐药性的指标,检测到的 HER2-Scna 在预测肿瘤收缩和进展方面优于血浆癌胚抗原水平。此外,与基线数据相比,大多数先天曲妥珠单抗耐药患者在疾病进展过程中 HER2-Scna 较高,而获得性耐药患者 HER2-Scna 下降。研究后结果显示 *PIK3CA* 突变在先天性耐药患者中显著富集,*ERBB2/4* 基因是突变最多的基因,此外,*NF1* 突变导致曲妥珠单抗耐药在体外和体内研究中得到了进一步证实,而 HER2 联合 MeK/ERK 抑制剂克服了曲妥珠单抗耐药,且 *ERBB4-S774G* 突变增加了曲

Table 1 Clinical trials and guideline recommendations of targeted drugs for gastric cancer

Targeted drugs	Clinical trials	Result	Clinical guidelines recommendation
Anti-HER2 antibody			
Trastuzumab	Phase 3 clinical trial; ToGA ^[1,5-6,8]	Trastuzumab in combination with chemotherapy can be considered as a new standard option for patients with HER2-positive advanced gastric cancer.	The Chinese, Japanese and NCCN gastric cancer treatment guidelines recommended;trastuzumab should be added to first-line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic adenocarcinoma
Trastuzumab Biosimilar;SB3	Phase 3 clinical trial; NCT02149524 ^[16]	Equivalence for efficacy was demonstrated between SB3 and Trastuzumab. Safety and immunogenicity were comparable.	
VEGFR-2 antagonist			
Ramucirumab	Phase 3 clinical trial; RAINBOW ^[25,27]	The combination of ramucirumab with paclitaxel could be regarded as a new standard second-line treatment for patients with advanced gastric cancer.	Ramucirumab has been approved by FDA to be used in second-line treatment either as a single agent or in combination with paclitaxel in gastric cancer
	Phase 3 clinical trial; RAINFALL ^[28]	The addition of ramucirumab to cisplatin plus fluoropyrimidine chemotherapy is not recommended as first-line treatment for patients with metastatic gastric adenocarcinoma.	
Apatinib	Phase 3 clinical trial ^[1,32]	Apatinib treatment significantly improved OS and PFS with an acceptable safety profile in patients with advanced gastric cancer refractory to two or more lines of prior chemotherapy.	Chinese guidelines recommend as the third-line treatment for patients with metastatic gastric cancer
PD-1 antagonist			
Nivolumab	Phase 3 clinical trial; ATTRACTION-4 ^[6,37]	Nivolumab combined with SOX/CapeOX was well tolerated and demonstrated encouraging efficacy for unresectable advanced or recurrent HER2-negative gastric cancer.	The Japanese guidelines for gastric cancer treatment recommend it as a third-line drug for the treatment of advanced gastric cancer
	Phase 3 clinical trial; ATTRACTION-2 ^[36]	Nivolumab might be a new treatment option for patients with advanced gastric cancer.	

妥珠单抗治疗的敏感性。

Src 的激活被认为与 HER2 阳性乳腺癌的耐药有关。Jin 等^[40]从 HER2 扩增的胃癌和胆道癌细胞系 (SNU-216、NCI-N87、SNU-2670 和 SNU-2773) 中生成了 4 个曲妥珠单抗(HR)细胞系。在 SNU2670HR 和 NCI-N87HR 细胞系中检测到 Src 磷酸化升高,而在 SNU216HR 和 SNU2773HR 细胞系中则没有发现。在 SNU216HR 和 SNU2773HR 细胞系中,phospho-FAK 升高。博舒替尼作为 Src 抑制剂可以抑制亲本和 HR 细胞系的生长及细胞周期进展和迁移。具体来说,Src 与 FAK 相互作用影响下游分子,如 AKT、ERK 和 STAT3。博舒替尼在 Src 激活的 HR 细胞系中比亲本细胞系表现出更强的抗肿瘤作用。提示抑制 Src 可能是克服 HER2 阳性肿瘤曲妥珠单抗耐药性的有效措施。

IL-6/STAT3/Jagged-1/Notch 阳性反馈环的激活与胃癌细胞中曲妥珠单抗耐药性的获得被认为有

关,Yang 等^[41]证明了曲妥珠单抗的长期治疗诱导了 NCI-N87 胃癌细胞对曲妥珠单抗的耐药性。耐药细胞具有上皮到间质转化/癌症干细胞的典型特征,并且在体外和体内均具有更强的侵袭及转移潜能。曲妥珠单抗的长期治疗显著抑制了 Akt 的磷酸化,但触发了 STAT3 的激活。IL-6 的水平显著增加,提示驱动 STAT3 激活的 IL-6 释放启动了生存信号转导。此外,Notch 活性在耐药细胞中显著增强,同时 Notch 配体 Jagged-1 和 Notch 响应基因 *Hey1* 和 *Hey2* 上调。抑制内源性 Notch 通路可降低 IL-6 表达并恢复耐药细胞对曲妥珠单抗的敏感性。STAT3 信号的阻断消除了 IL-6 诱导的 Jagged-1 表达,有效抑制了曲妥珠单抗耐药细胞的生长,并增强了曲妥珠单抗在耐药细胞中的抗肿瘤活性。

此外,Pietrantonio 等^[42]的前瞻性的病例对照研究发现,*MET*基因的扩增、突变(*N375S and R988C*),*KRAS*基因的扩增、突变(*G13D and A146V*),*BRAF*

基因突变(V600E),均参与曲妥珠单抗先天性耐药的形成。

晚期 HER2 阳性胃癌患者进行曲妥珠单抗联合化疗后 HER2 表达可能发生变化,在使用一线曲妥珠单抗治疗发生进展后,其继续用于二线治疗可能并没有较高的有效性^[43]。Kijima 等^[44]比较晚期HER2 阳性胃癌曲妥珠单抗化疗前后 HER2 的表达。通过使用免疫组织化学和/或荧光原位杂交技术对 7 例接受曲妥珠单抗化疗的晚期胃癌患者治疗前的活检标本和治疗后切除的标本进行了 HER2 表达的评估。其中发现 4 例维持 HER2 阳性,3 例 HER2 表达由阳性变为阴性。在治疗后出现 HER2 表达缺失的患者中,有一种主要组织类型的 HER2 阳性肿瘤细胞消失,有另一种主要组织类型的 HER2 阴性肿瘤细胞出现。

抗 HER2 抗体耐药的出现促使研究者们加快对新药的开发。Mitani 等^[45]描述了正在开发的新型药物,如 HER2 抗体—药物结合物 T-DM1,在早期研究中显示出了良好的抗肿瘤活性。Barok 等^[46]比较了 T-DM1 和新型抗 HER2 抗体—药物结合物 ARX788 对 HER2 阳性乳腺癌细胞、对 T-DM1 敏感的胃癌细胞、对 T-DM1 耐药的胃癌细胞、HER2 阴性乳腺癌细胞和对 T-DM1 耐药的异种移植肿瘤细胞生长和凋亡的影响。ARX788 在 HER2 阳性乳腺癌和胃癌的体外及体内模型中对 T-DM1 耐药均有效。ARX788 对检测的 5 个 HER2 阳性细胞系均有明显的生长抑制作用,其中 2 个胃癌细胞系获得了对 T-DM1 的耐药。与 T-DM1 相比,ARX788 诱发了更多的凋亡事件。使用 ARX788 的小鼠比使用 T-DM1 的小鼠存活时间更长,数据支持了 ARX788 在 HER2 阳性乳腺癌或胃癌患者(包括在 T-DM1 治疗期间进展的癌症)中的疗效。与 T-DM1 不同,DS-8201a 对 HER2 低表达的癌症有效^[47],DS-8201a 可以抑制 N87-TDMR 异种移植肿瘤的生长,DS-8201a 对治疗 T-DM1 耐药乳腺癌或胃癌的疗效值得深入研究。

目前,对抗 HER2 抗体的耐药机制研究仍在不断深入,一方面针对不同的耐药机制采取点对点的解决方法,另一方面研究者们不断开发出新型的 HER2 抗体—药物结合物改善治疗疗效,并有望成为 HER2 阳性胃癌患者的治疗选择。

2.2 抗血管生成靶向药物的耐药机制及处理方案

VEGFR2 靶向治疗不仅代表了一种新的治疗方案,而且为胃癌治疗提供了新的生物学见解,其中阿帕替尼使胃癌患者的 PFS 增加和 OS 显著延长。然而,先天性耐药和获得性耐药的出现是不可避免的,仍然是临床治疗的主要障碍。由于雷莫芦单抗应用于临床的时间获得较短,鲜有其耐药性的报道,因此本文主要讨论阿帕替尼的耐药机制及处理方案。

最近,一项阿帕替尼治疗晚期胃癌的原发耐药相关基因突变的研究表明,阿帕替尼原发性耐药可能与 *NUDT15*(rs116855232)位点和 *CYP2A7*(rs73032311)位点突变有关^[48]。双特异性磷酸酶-1(dual-specificity phosphatase-1,DUSP1)是苏氨酸—酪氨酸双特异性磷酸酶家族的成员,最早是在培养的鼠细胞中发现的,以往研究表明^[49],DUSP1 调控 MAPK 信号,参与细胞增殖、分化、转化、应激反应、炎症、周期阻滞和凋亡。MAPK 家族的成员,包括 ERK、JNK 和 p38 MAPK,在细胞增殖和凋亡中起着重要作用。此外,体内研究表明,DUSP1 通过去磷酸化过程使 ERK、JNK 和 p38 MAPK 失活。在一些人类上皮性恶性肿瘤中,包括前列腺癌、结肠癌和膀胱癌,DUSP1 水平升高。一项研究^[50]通过细胞实验表明阿帕替尼耐药胃癌细胞中 DUSP1 表达增加,而 DUSP1 在耐药细胞中的表达降低使这些细胞对阿帕替尼的敏感性增强。阿帕替尼敏感性恢复是 MAPK 信号失活和诱导细胞凋亡的结果。阿帕替尼与 DUSP1 抑制剂雷公藤内酯联合应用,通过促 MAPK 信号失活,在抑制 DUSP1 表达、抑制细胞生长和凋亡方面发挥了显著作用。滕飞等^[51]的研究表明在阿帕替尼耐药的胃癌细胞 MKN45-AR 中,HSP70 表达明显升高。低剂量的雷公藤内酯可以明显抑制 MKN45-AR 细胞中 HSP70 的表达,MKN45-AR 细胞对阿帕替尼的耐药性明显下降,抑制 HSP70 的表达是克服阿帕替尼耐药性的方法之一。

MicroRNA (miR)-106a 参与胃癌的发生和高表达。SOCS(the suppressors of cytokine signaling)是细胞因子信号的抑制因子,其特征是存在一个 C 端 SOCS 盒和一个中央 SH2 结构域。JAK2/STAT3 通路的持续激活可导致细胞异常增殖和恶性转化,广泛参与恶性肿瘤的发生,SOCS 系统可负调控 JAK / STAT 系统的信号转导^[52]。Guo 等^[53]研究了 miR-

106a-3p 在阿帕替尼耐药胃癌细胞中的潜在作用。结果发现 miR-106a-3p 在阿帕替尼耐药的胃癌细胞中表达增加,miR-106a-3p 抑制剂降低了 SGC-7901-AP 细胞对阿帕替尼的耐药性。双荧光素酶报告基因检测表明,SOCS2、SOCS4 和 SOCS5 是 miR-106a-3p 的靶基因,相关的 SOCS 基因沉默逆转了 miR-106a-3p 抑制剂降低 SGC-7901-AP 细胞对阿帕替尼耐药的作用,而通过 miR-106a-3p 抑制剂降低的 JAK 和 STAT 的磷酸化水平增加,从而证实 miR-106a-3p 在胃癌中通过靶向 SOCS 系统诱导阿帕替尼耐药,并激活 JAK2/STAT3 信号通路。

既往研究显示,miR-129-5p 在胃癌中低表达,致癌基因 *HOXC10* 在胃癌中高表达^[54],而 miR-129-5p 参与胃癌阿帕替尼耐药的分子机制尚不清楚。Yu 等^[55]的实验表明,miR-129-5p 在胃癌组织和阿帕替尼耐药细胞系中低表达,而 *HOXC10* 在其中呈高表达。同时,过表达 miR-129-5p 和敲除 *HOXC10* 可增强 MGC-803/AP 和 AGS/AP 细胞的化学敏感性。双荧光素酶报告基因实验证实 miR-129-5p 靶向 *HOXC10* 并下调其表达水平。MiR-129-5p 通过下调 *HOXC10* 抑制 MGC-803/AP 和 AGS/AP 细胞增殖,促进细胞凋亡。体内实验也证实 miR-129-5p 通过靶向抑制 *HOXC10* 降低了胃癌细胞对阿帕替尼的耐药性,*HOXC10* 在胃癌异种移植组织中表达上调。因此 miR-129-5p 通过下调 *HOXC10* 表达抑制胃癌细胞对阿帕替尼的耐药。

目前,关于阿帕替尼先天性耐药的研究结果较少,*NUDT15*(rs116855232)位点和 *CYP2A7*(rs73032311)位点突变可能参与先天耐药的产生。*DUSP1*、*HSP70*、miR-106a-3p、*HOXC10* 均与获得性耐药有关,可以通过相对应的抑制剂降低胃癌细胞对阿帕替尼的耐药,而其应用于临床仍需要一定的时间。

2.3 PD-1 抑制剂的耐药机制及处理方案

研究发现,通过改变表观基因启动子区域,利用可变的转录起始位点,导致免疫原性 n 端肽表达减少,这可能有助于早期胃癌的免疫逃逸。Sundar 等^[56]推测交替启动子利用率高的肿瘤在转移性胃癌中对免疫检查点抑制具有抗性。他们分析了两组接受免疫治疗的转移性胃癌患者。第一个队列(n=24)包括接受纳武单抗或派姆单抗治疗的患者。利用 NanoString 平台对存档组织样本进行交替启动子利

用测定。第二队列是一项 II 期临床试验,患者均接受派姆单抗治疗(n=37)。结果表明在第一个队列 24 个肿瘤样本中,有 8 个(33%)具有高交替启动子利用率(high alternate promoter utilization, APhigh),并以此来定义第二个队列的高利用率(13 个 APhigh)。APhigh 表现出 t 细胞溶解活性(8%)降低和反应率(42%)降低($P=0.03$)。APhigh 组的中位 PFS 较低。在多变量分析中,交替启动子的利用是免疫治疗生存的独立预测因子。通过治疗前和治疗后成对活检肿瘤演变分析,观察到与临床反应相关的替代启动子利用率的一致变化。

因此,相当比例的转移性胃癌利用替代启动子作为免疫逃逸机制,这些恶性肿瘤可能对抗 PD-1 免疫检查点抑制具有耐药性。交替启动子的利用是形成免疫检查点抑制耐药性的潜在机制,也是免疫治疗的一个新的预测生物标志物。

胃癌靶向和免疫治疗的耐药机制及处理方案见表 2(Table 2)。

3 展 望

近年来,晚期胃癌分子靶向治疗及免疫治疗的国内外研究取得极大进展,不断推动精准医疗的进步。曲妥珠单抗的出现使 HER2 阳性胃癌患者从中获益,现已成为公认的 HER2 阳性胃癌的一线用药,VEGFR2 抑制剂雷莫芦单抗和阿帕替尼分别成为胃癌患者的二线和三线用药,且安全性及有效性已得到证实。日本的胃癌治疗指南推荐 PD-1 抑制剂纳武单抗作为晚期胃癌的三线治疗,然而由于不可避免的先天性耐药与获得性耐药的出现,临床应用效果并不理想,是临床工作中亟需解决的问题。随着对胃癌耐药基因分析的不断深入和突破,相关耐药基因逐渐被发现。一些导致先天性耐药的基因,可以作为预测生物标志物,筛选受益人群;一些导致获得性耐药的基因,可以联合该基因的阻断剂使患者从靶向免疫治疗中获益。另外,不断出现的新的靶向免疫药物和抗体—药物结合物为胃癌患者提供新的治疗选择,然而这些药物应用到临床仍需要很长的时间。临床试验证实,不同于常规化疗药物,靶向及免疫治疗往往有意想不到的良好效果,若能克服其耐药的瓶颈,必将使胃癌的诊疗方式产生巨大改变。

Table 2 Drug resistance mechanism and treatment of targeted therapy for gastric cancer

Targeted drugs	Mechanism of drug resistance	Types of drug resistance		Treatment
Anti-HER2 antibody				
Trastuzumab ^[39-47]	<i>PIK3CA-R88Q</i> and <i>E545K</i> mutation	Intrinsic	Screening of beneficiaries	
	<i>PIK3R1-N707S</i> and <i>PIK3C3-T488A</i> mutation	Acquired	Screening of beneficiaries	
	<i>ERBB2-S310F</i> , <i>F364Y</i> , <i>R678Q</i> and <i>V842I</i> mutation	Acquired	Screening of beneficiaries	
	<i>ERBB4-K1207R</i> and <i>W957L</i> mutation	Acquired	Screening of beneficiaries	
	<i>NF1</i> mutation	Acquired	Anti-HER2 antibody lapatinib combine with the MEK/ERK inhibitor selumetinib	
	Src activation	Acquired	Src inhibitor bosutinib	
	Activation of IL-6/STAT3/Jagged-1/Notch positive feedback loop	Acquired	STAT3 or Notch inhibitor combine with trastuzumab	
	<i>MET</i> amplification, <i>N375S</i> and <i>R988C</i> mutation	Intrinsic	Screening of beneficiaries	
	<i>KRAS</i> amplification, <i>G13D</i> and <i>A146V</i> mutation	Intrinsic	Screening of beneficiaries	
	<i>BRAF-V600E</i> mutation	Intrinsic	Screening of beneficiaries	
HER2 expression changed from positive to negative	Intrinsic	HER2-negative chemotherapy		
VEGFR-2 antagonist				
Apatinib ^[48-55]	DUSP1 activating the MAPK pathway	Acquired	Apatinib in combination with a DUSP1 inhibitor(triptolide)	
	High levels of HSP70	Acquired	Apatinib in combination with low doses of triptolide	
	MiR-106a-3p targeting the SOCS System	Acquired	Apatinib in combination with miR-106a-3p inhibitor	
	<i>HOXC10</i> highly expressed	Acquired	MiR-1295p restrains apatinib-resistant expression of gastric cancer cells by regulating <i>HOXC10</i>	
	<i>NUDT15</i> (rs116855232) mutation	Intrinsic	Screening of beneficiaries	
<i>CYP2A7</i> (rs73032311) mutation	Intrinsic	Screening of beneficiaries		
PD-1 antagonist				
Nivolumab ^[56]	Alternate promoter utilization	Intrinsic	Screening of beneficiaries	

参考文献:

[1] Wang FH, Shen L, Li J, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology(CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer[J]. Cancer Commun(Lond), 2019, 39(1): 10.

[2] Citri A, Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006, 7(7): 505-516.

[3] Tai W, Mahato R, Cheng K. The role of HER2 in cancer therapy and targeted drug delivery [J]. J Control Release, 2010, 146(3): 264-275.

[4] Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2001, 2(2): 127-137.

[5] Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14 (10): 1286-1312.

[6] Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)[J]. Gastric Cancer, 2020, 24: 1-21.

[7] Namboodiri AM, Pandey JP. Differential inhibition of trastuzumab- and cetuximab-induced cytotoxicity of cancer cells by immunoglobulin G1 expressing different GM allotypes[J]. Clin Exp Immunol, 2011, 166(3): 361-365.

[8] 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.

[9] 张小田, 伍远航, 龚继芳, 等. 曲妥珠单抗联合化疗治疗人表皮生长因子受体 2 阳性的耐药晚期胃或胃食管结合部腺癌的疗效和安全性 [J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(3): 223-227.

Zhang XT, Wu YH, Gong JF, et al. Trastuzumab combined with chemotherapy in patients with HER2-positive chemorefractory advanced gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma[J]. Chinese Journal of Oncology, 2014, 36

- (3):223–227.
- [10] Soularue É, Cohen R, Tournigand C, et al. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients; a retrospective study [J]. *Bull Cancer*, 2015, 102(4):324–331.
- [11] Gutting T, Schulte N, Belle S, et al. Complete remission of metastatic HER2+ oesophagogastric junctional adenocarcinoma under long-term trastuzumab treatment [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2019, 28(4):503–507.
- [12] Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated her2-positive gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25):2419–2430.
- [13] Keam SJ. Trastuzumab deruxtecan: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(5):501–508.
- [14] Sarosiek T, Morawski P. Trastuzumab and its biosimilars [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2018, 44(263):253–257.
- [15] Lamb YN. SB3 (Ontruzant®): a trastuzumab biosimilar[J]. *Biodrugs*, 2018, 32(3):293–296.
- [16] Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, et al. Phase III, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety, and immunogenicity of SB3 (trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab in patients treated with neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(10):968–974.
- [17] Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, et al. A phase III study comparing SB3 (a proposed trastuzumab biosimilar) and trastuzumab reference product in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant treatment: final safety, immunogenicity and survival results [J]. *Eur Cancer*, 2018, 93:19–27.
- [18] Dhillon S. ABP 980: a trastuzumab biosimilar [J]. *Biodrugs*, 2018, 32(5):511–514.
- [19] Esteva FJ, Stebbing J, Wood-Horral RN, et al. A randomised trial comparing the pharmacokinetics and safety of the biosimilar CT-P6 with reference trastuzumab [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81(3):505–514.
- [20] Paik J. PF-05280014: a trastuzumab biosimilar [J]. *Biodrugs*, 2018, 32(5):515–518.
- [21] Lee Y, Karl DL, Maduekwe UN, et al. Differential effects of VEGFR-1 and VEGFR-2 inhibition on tumor metastases based on host organ environment [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(21):8357–8367.
- [22] Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(10):611–625.
- [23] Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(5):1011–1027.
- [24] Aprile G, Bonotto M, Ongaro E, et al. Critical appraisal of ramucirumab (IMC-1121B) for cancer treatment: from benchside to clinical use [J]. *Drugs*, 2013, 73(18):2003–2015.
- [25] Khan U, Shah MA. Ramucirumab for the treatment of gastric or gastro-oesophageal junction cancer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(11):1135–1141.
- [26] Javle M, Smyth EC, Chau I. Ramucirumab: successfully targeting angiogenesis in gastric cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23):5875–5881.
- [27] 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.
- [28] Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3):420–435.
- [29] Scott LJ. Apatinib: a review in advanced gastric cancer and other advanced cancers [J]. *Drugs*, 2018, 78(7):747–758.
- [30] Roviello G, Ravelli A, Fiaschi AI, et al. Apatinib for the treatment of gastric cancer [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(8):887–892.
- [31] Feng J, Qin S. The synergistic effects of Apatinib combined with cytotoxic chemotherapeutic agents on gastric cancer cells and in a fluorescence imaging gastric cancer xenograft model [J]. *Oncol Targets Ther*, 2018, 11:3047–3057.
- [32] Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase iii trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13):1448–1454.
- [33] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4):252–264.
- [34] Vrána D, Matzenauer M, Neoral Č, et al. From tumor immunology to immunotherapy in gastric and esophageal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1):13.

- [35] Smith KM, Desai J. Nivolumab for the treatment of colorectal cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(7): 611–618.
- [36] Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10111): 2461–2471.
- [37] Boku N, Ryu MH, Kato K, et al. 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) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(2): 250–258.
- [38] Hu X, Zhang Z. Understanding the genetic mechanisms of cancer drug resistance using genomic approaches [J]. *Trends Genet*, 2016, 32(2): 127–137.
- [39] Wang DS, Liu ZX, Lu YX, et al. Liquid biopsies to track trastuzumab resistance in metastatic HER2-positive gastric cancer [J]. *Gut*, 2019, 68(7): 1152–1161.
- [40] Jin MH, Nam AR, Park JE, et al. Resistance mechanism against trastuzumab in HER2-positive cancer cells and its negation by Src inhibition [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(6): 1145–1154.
- [41] Yang Z, Guo L, Liu D, et al. Acquisition of resistance to trastuzumab in gastric cancer cells is associated with activation of IL-6/STAT3/Jagged-1/Notch positive feedback loop [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(7): 5072–5087.
- [42] Pietrantonio F, Fucà G, Morano F, et al. Biomarkers of primary resistance to trastuzumab in HER2-positive metastatic gastric cancer patients: the amnesia case-control study [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(5): 1082–1089.
- [43] Ter Veer E, van den Ende T, Creemers A, et al. Continuation of trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced esophagogastric cancer: a meta-analysis [J]. *Acta Oncol*, 2018, 57(12): 1599–1604.
- [44] Kijima T, Arigami T, Uenosono Y, et al. Comparison of HER2 status before and after trastuzumab-based chemotherapy in patients with advanced gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(1): 75–80.
- [45] Mitani S, Kawakami H. Emerging targeted therapies for HER2 positive gastric cancer that can overcome trastuzumab resistance [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 400.
- [46] Barok M, Le Joncour V, Martins A, et al. ARX788, a novel anti-HER2 antibody-drug conjugate, shows anti-tumor effects in preclinical models of trastuzumab emtansine-resistant HER2-positive breast cancer and gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2020, 473: 156–163.
- [47] Takegawa N, Nonagase Y, Yonesaka K, et al. DS-8201a, a new HER2-targeting antibody-drug conjugate incorporating a novel DNA topoisomerase I inhibitor, overcomes HER2-positive gastric cancer T-DM1 resistance [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(8): 1682–1689.
- [48] 张钟予. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的真实世界研究及原发耐药相关基因突变的探索研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- Zhang ZY. Apatinib in advanced gastric cancer: efficacy analysis based on real-world data and exploratory study on intrinsic resistance associated mutations by whole-exome sequencing [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2019.
- [49] Shen J, Zhang Y, Yu H, et al. Role of DUSP1/MKP1 in tumorigenesis, tumor progression and therapy [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(8): 2061–2068.
- [50] Teng F, Xu Z, Chen J, et al. DUSP1 induces apatinib resistance by activating the MAPK pathway in gastric cancer [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(3): 1203–1222.
- [51] 滕飞, 徐志远, 吕航, 等. 雷公藤内酯抑制热休克蛋白70 逆转 MKN45 胃癌细胞阿帕替尼耐药 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(2): 92–98.
- Teng F, Xu ZY, Lyu H, et al. Triptolide reverses apatinib resistance in gastric cancer cell line MKN45 via inhibition of heat shock protein 70 [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2018, 40(2): 92–98.
- [52] Kazi JU, Kabir NN, Flores-Morales A, et al. SOCS proteins in regulation of receptor tyrosine kinase signaling [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(17): 3297–3310.
- [53] Guo W, Li W, Yuan L, et al. MicroRNA-106a-3p induces apatinib resistance and activates janus-activated kinase 2 (JAK2)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) by targeting the SOCS system in gastric cancer [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 10122–10128.
- [54] Liu J, Cheng C, Jiao J, et al. MicroRNA-129-5p suppresses the development of glioma by targeting HOXC10 [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(4): 152868.
- [55] Yu J, Zhang X, Ma Y, et al. MiR-129-5p restrains apatinib resistance in human gastric cancer cells via downregulating HOXC10 [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2021, 36(1): 95–105.
- [56] Sundar R, Huang KK, Qamra A, et al. Epigenomic promoter alterations predict for benefit from immune checkpoint inhibition in metastatic gastric cancer [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(3): 424–430.