

## · 专家论坛 ·



刘天舒 教授,主任医师,硕士生导师。现任复旦大学附属中山医院肿瘤内科主任,兼任上海市医学会临床流行病学和循证医学专科分会副主任委员,中国抗癌协会胃癌青年委员会副主任委员,中国生物医学工程学会肿瘤靶向治疗技术分会常委,中国抗癌协会化疗专业委员会委员,中国临床肿瘤学会(CSCO)执行委员会委员,上海市医学会肿瘤学会青年委员,上海市疾病预防控制中心肿瘤专业组综合性医院肿瘤防治专业委员会副主任委员,上海市药学会药物治疗委员会委员,上海市医疗事故鉴定专家组成员。长期从事肿瘤内科研究,特别是消化道肿瘤内科治疗的基础与临床研究,先后承担上海市科委、上海市卫生局等研究课题多项,参与了数十项国内外多中心的临床研究。以第一作者或通讯作者在 SCI 及国内核心期刊上发表论文 40 余篇。

## 胃癌靶向治疗新进展

200032 上海 复旦大学附属中山医院肿瘤内科 于 珊, 刘天舒<sup>1</sup>

**【摘要】** 化疗是进展期胃癌最常见的治疗方法,但单纯化疗的疗效十分有限。随着对胃癌分子生物学研究的深入,多个胃癌“驱动基因”已被发现,针对这些基因的靶向药物也被尝试用于胃癌的治疗,目前已有多个大型 III 期临床研究评价了这些靶向药物治疗胃癌的效果,本文拟对这些临床研究作一总结,并思考研究结果带给我们的启示。

**【关键词】** 胃癌; 靶向治疗; 进展

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2014)01-0001-08

**Progress of molecular targeted therapy for gastric cancer**

YU Shan, LIU Tianshu. Department of Medical Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: LIU Tianshu, E-mail: liutianshu@188.com

**【Abstract】** Although chemotherapy is the most common treatment of advanced gastric cancer, the efficacy is limited. Recently, remarkable progress in biology of gastric cancer has led to the identification of ‘driver gene’ and the development of new agents that target these genes and relevant pathways. To date, many targeting agents have been evaluated in international phase III studies. We reviewed a representative set of recent studies and provided special consideration related to the available data from these studies.

**【Key Words】** Gastric cancer; Targeted therapy; Progress

胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,年发病人数约 989 600 人,位居恶性肿瘤第 4 位;而年死亡人数达 738 000 人,仅次于肺癌,居恶性肿瘤第 2 位<sup>[1]</sup>。我国是胃癌大国,每年新发胃癌病例占全世界的 52.1%,居我国消化道肿瘤发病率的首位<sup>[2]</sup>。根治性手术仍是目前唯一可能治愈胃癌的

手段,但由于胃癌的早期症状多不明显,超过半数的患者在确诊时已经失去了根治性手术的机会。对于这部分患者,化疗是最常见的治疗方式。与最佳支持治疗(BSC)相比,化疗可以延长晚期胃癌患者的总生存期,并改善生活质量<sup>[3]</sup>。虽然目前还没有国际公认的标准一线化疗方案,但氟尿嘧啶类和

1 通讯作者, E-mail: liutianshu@188.com

铂类组成的两药方案和氟尿嘧啶类、铂类、表阿霉素/多西他赛组成的 3 药方案是临床最为常见的化疗方案<sup>[4-5]</sup>。

遗憾的是,由于肿瘤的先天性及获得性耐药,姑息化疗的疗效常常十分有限。即使最初有效,其持续时间也非常短暂。近二十年来,单纯地更换化疗药物的组合和用量并没有在晚期胃癌的治疗中取得突破性进展,而随着对胃癌分子生物学机制研究的不断深入,多个在胃癌发生、发展中起驱动作用的基因被发现,一批针对这些“驱动基因”的靶向药物也随之诞生。相应地,一系列国际多中心、II/III 期临床研究被设计及执行,旨在评价这些靶向药物对胃癌的治疗效果。本综述的目的是对这些临床研究做一总结,并思考研究结果带给我们的启示。

## 1 针对原癌基因人类表皮生长因子受体 2 (HER-2) 通路的靶向药物

表皮生长因子受体家族包括 4 个成员,分别为表皮生长因子受体 (EGFR)、HER-2、HER-3 和 HER-4。它们具有相似的结构,均含有胞外配体结合域、跨膜域和胞内酪氨酸激酶结构域。当受体的胞外域与可溶性配体结合后,通过募集家族中的其他成员形成同源或异源二聚体,进而激活胞内的酪氨酸激酶活性,启动下游的信号转导。目前,还未发现 HER-2 的特异性配体,因此 HER-2 并不直接与配体结合,而是与家族中的其他成员形成异源二聚体来传递信号<sup>[6]</sup>。通过免疫组织化学 (IHC) 或荧光原位杂交 (FISH) 等检测手段测得的胃癌组织中 HER-2 的阳性表达率为 7.7%~28%<sup>[7-13]</sup>,其中样本量最大的一项研究纳入了 3883 例进展期胃癌组织标本。从解剖结构来看,近端胃癌,尤其是胃食管结合部癌 HER-2 的阳性表达率高于远端胃癌;从组织学分型来看,肠型的 HER-2 阳性表达率高于弥漫型和混合型;欧洲与亚洲胃癌患者的 HER-2 阳性表达率相似<sup>[13]</sup>。

曲妥珠单抗是重组 DNA 衍生的人源化单克隆抗体,能够选择性作用于 HER-2 的胞外区,阻断下游的信号转导。ToGA 研究是第一项评价曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性晚期胃癌疗效的 III 期、随机对照临床研究<sup>[13]</sup>。在该研究中,HER-2 阳性被定义为 IHC (+++) 或 FISH 阳性。共有 24 个国家、122 个中心共 3883 例晚期胃癌或胃食管结合部癌患者接受了 HER-2 检测,810 例 (22.1%) 患者检测结果阳

性。最终 584 例阳性患者参加了该临床研究,随机接受氟尿嘧啶 (5-FU)/卡培他滨+顺铂 (FP/XP 方案) 6 个周期或 FP/XP 方案联合曲妥珠单抗 6 个周期方案,并用曲妥珠单抗维持至疾病进展或出现不可耐受的不良反应,中位随访时间为 18.6 个月。结果显示,联合治疗组的有效率 (RR) 达 47%,较单纯化疗组显著升高 (OR = 1.7, 95% CI: 1.22~2.38,  $P = 0.0018$ ); 联合治疗组的中位无进展生存期 (PFS) 为 6.7 个月,疾病进展风险较单纯化疗组下降 29% (HR = 0.71, 95% CI: 0.59~0.85,  $P = 0.0002$ ); 中位总生存期 (OS) 为 13.8 个月,死亡风险较单纯化疗组下降 26% (HR = 0.74, 95% CI: 0.60~0.91,  $P = 0.0045$ )。曲妥珠单抗最常见的不良反应为输液相关反应,如发热、寒战、恶心、呼吸困难、低血压等。

ToGA 研究是第一项使晚期胃癌患者的中位 OS 超过 1 年的国际多中心 III 期临床研究,体现了个体化治疗的优势,在胃癌的靶向治疗中具有里程碑式的意义。尽管取得了如此令人瞩目的成果,但在临床应用中仍有许多值得注意的问题:(1) 尽管 ToGA 研究将 HER-2 阳性定义为 IHC (+++) 或 FISH 阳性,但亚组分析显示仅 IHC (+++) 以及 IHC (++)/FISH 阳性的患者可从联合治疗中显著获益,而 IHC (-) 或 IHC (+)/FISH 阳性的患者无获益。(2) 参加该研究的 584 例患者中,肠型占 75.5%,弥漫型仅占 8.8%,其余 15.7% 为混合型。亚组分析显示,仅肠型胃癌患者能够从曲妥珠单抗联合化疗中获益。(3) 患者的肿瘤负荷越高 (包括内脏器官转移,原发灶未切除,超过 2 个转移部位等),从联合治疗中获益越大,但这部分患者如果体力状况较差,即 ECOG 评分大于 1 分,则获益又显著减小。(4) 尽管 ToGA 研究中亚洲患者占 52.9%,但亚组分析表明亚洲患者的 OS 获益在两组间并未达到显著性差异。这从一个侧面反映了亚洲胃癌患者的预后整体好于其他地区的患者,但还是为曲妥珠单抗在中国的应用设置了障碍。根据 ToGA 研究在临床实践中遇到的诸多问题,2011 年由沈琳教授牵头开展了全国多中心的 II 期临床研究 (CGOG1001 研究),在晚期胃癌患者中将曲妥珠单抗联合 XELOX 方案 (奥沙利铂+卡培他滨) 作为一线治疗方案进行了探索。该研究于 2012 年 8 月结束入组,共入组 55 例 HER-2 阳性患者,RR、PFS、OS 及不良反应等结果即将揭晓,结果令人期待。

鉴于曲妥珠单抗在 HER-2 阳性晚期胃癌患者

中的有效性,研究者开始尝试将曲妥珠单抗用于进展期胃癌的围手术期化疗。一项多中心、开放性 II 期临床研究评价了围手术期 XELOX-T 方案(卡培他滨  $1000\text{mg}/\text{m}^2$  每 12h 1 次  $d_1 \sim d_{14}$ , 奥沙利铂  $130\text{mg}/\text{m}^2$   $d_1$ , 曲妥珠单抗  $8\text{mg}/\text{kg}$   $d_1$ , 3 周为 1 周期;术前 3 个周期,术后 3 个周期后曲妥珠单抗维持 12 个周期)治疗 HER-2 阳性、临床分期为  $T_{1-2}N_{M_0}$  或  $T_{3-4}N_{M_0}$  的可切除胃或胃食管结合部腺癌的疗效<sup>[14]</sup>。该研究的初步结果显示,HER-2 阳性局部进展期胃癌患者术前接受 XELOX-T 方案的病理学缓解率高,且耐受性良好。另一项针对 HER-2 阳性食管癌/胃食管结合部癌患者新辅助放疗的 III 期临床研究中,胃癌患者术前随机接受放疗(50.4Gy)联合紫杉醇及卡铂或上述方案联合曲妥珠单抗。放疗完成后 5~8 周接受手术,联合曲妥珠单抗组患者术后使用曲妥珠单抗维持治疗 13 个周期。研究的主要终点为无病生存期(DFS)。该研究计划入组 480 例患者,目前仍处于招募阶段。

帕妥珠单抗是 HER-2 分子的第 2 代重组人源化单克隆抗体,能够与曲妥珠单抗分别结合在 HER-2 的不同位点上,共同抑制 HER-2 的活性。JACOB 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的全球性 III 期临床研究,旨在评估帕妥珠单抗(P)+曲妥珠单抗(T)+顺铂+5-FU/卡培他滨治疗 HER-2 阳性的转移性胃癌或胃食管结合部癌的有效性和安全性。患者按 1:1 的比例随机接受 P 或安慰剂+T+顺铂+5-FU/卡培他滨方案治疗,P/安慰剂+T 方案治疗持续至疾病进展或出现无法耐受的不良反应。若在化疗 6 个周期内出现进展或不可耐受的不良反应,则停用顺铂+5-FU/卡培他滨,6 个周期后是否继续应用该方案则由患者和医师慎重考虑。随机分组根据区域[日本 vs. 北美/西欧/澳大利亚 vs. 亚洲(日本除外) vs. 南美/东欧]、既往胃切除术以及 HER-2 阳性[IHC(+++) vs. IHC(++) 以及 ISH(+)]等予以分层分析。该研究预计从 35 个国家约 200 个中心入组 780 例患者,主要研究终点为 OS,次要研究终点为 PFS、RR、缓解持续时间、临床获益率、安全性等。

trastuzumab emtansine (T-DM1) 是一种将曲妥珠单抗和微管抑制剂 DM1 共轭结合的药物偶联体。NCT01641939 研究是一项针对 HER-2 阳性转移性胃癌的多中心、随机、II/III 期临床研究,旨在评价铂类+氟尿嘧啶类±曲妥珠单抗一线治疗失败后,T-DM1 二线治疗的有效性和安全性。研究的第一阶

段计划入组 100 例患者,随机分为 3 组:A 组接受 T-DM1  $3.6\text{mg}/\text{kg}$  3 周 1 次,B 组接受 T-DM1  $2.4\text{mg}/\text{kg}$  3 周 1 次,C 组可根据研究者的选择,接受紫杉醇或多西他赛单药化疗。所有方案最少完成 4 个周期,通过有效性和安全性分析,再决定第二阶段的治疗。研究终点为安全性、T-DM1 药代动力学、PFS 和 RR。随机分组根据地理区域、体力状况、既往胃切除术和既往抗 HER-2 靶向治疗进行分层分析。目前研究尚处于招募阶段。

## 2 针对 EGFR 通路的靶向药物

EGFR 是表皮生长因子受体家族的另一个成员,与 HER-2 相比,EGFR 的受体功能更为完整,胞外域能够与包括 EGF 和 TGF- $\alpha$  在内的多种配体相结合,而胞内域具有酪氨酸激酶活性,能够激活 Ras/Raf/MAPK 和 Akt/mTOR 等信号通路,从而促进肿瘤细胞的生长和侵袭<sup>[15]</sup>。Kiyose 等<sup>[16]</sup>通过 FISH 法检测发现 EGFR 在胃癌组织中的扩增率约为 4.9%;而在另一项包含 511 例胃癌患者的研究中,EGFR 阳性被定义为 IHC $\geq$ (++) 或经 FISH 检测 EGFR/CEP7 $\geq$ 2 或超过 10% 的肿瘤细胞中 EGFR 的拷贝数 $\geq$ 15<sup>[17]</sup>。IHC 测得的 EGFR 阳性表达率为 27.4%,而 FISH 测得的 EGFR 扩增率仅为 2.3%。在多因素分析中,EGFR IHC 阳性表达是不良预后因素(HR = 1.413, 95% CI: 1.063 ~ 1.878,  $P = 0.017$ ),而 EGFR FISH 阳性与预后无关。

西妥昔单抗是一种人鼠嵌合型 EGFR 单克隆抗体。EXPAND 研究<sup>[18]</sup>评价了西妥昔单抗联合顺铂/卡培他滨治疗局部进展期或转移性胃癌的疗效。该研究并未达到主要研究终点,即化疗+靶向治疗组的 PFS 与单纯化疗组相比无获益。实际上,联合治疗组的中位 PFS 和 OS 均较单纯化疗组缩短(PFS:4.4 个月 vs. 5.6 个月,OS:9.4 个月 vs. 10.7 个月)。与 EXPAND 研究相似,另一项评价 EGFR 单克隆抗体——帕尼单抗联合 EOX 方案(表阿霉素+奥沙利铂+卡培他滨)治疗胃癌或胃食管结合部腺癌疗效的 III 期临床研究也以失败告终,联合治疗组的中位 OS 较单纯化疗组缩短 2.5 个月(8.8 个月 vs. 11.3 个月,  $P = 0.013$ )<sup>[19]</sup>。2013 年 ASCO 会议上,EXPAND 的研究者报告了分子标志物的分析结果,发现 HER-2 阳性患者的 OS 和 PFS 明显长于阴性患者,西妥昔单抗的治疗缓解率也高于阴性患者。多因素分析证实 HER-2 阴性是胃癌患者的独

立预后危险因素 (HR = 1.552, 95% CI: 1.244 ~ 1.936) 和疗效下降因素 (OR = 0.477, 95% CI: 0.316 ~ 0.720)。EGFR 在胃癌患者中的总体表达水平较低,只占一小部分的 EGFR 高表达人群可能是西妥昔单抗的获益人群<sup>[20]</sup>。上述结果提示,在未来涉及 EGFR 单克隆抗体的临床研究中,不应忽视对 EGFR 和 HER-2 状态的检测。此外,在胃癌的发展过程中 HER-2 可能参与了 EGFR 的信号转导过程,因此单纯地阻断 EGFR 通路可能无法达到抑制肿瘤的效果,而针对 HER-2 和 EGFR 的双靶点抑制剂——拉帕替尼则被赋予了更多的期待。

拉帕替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,能够同时抑制 HER-2 和 EGFR 的酪氨酸激酶活性。LOGIC 研究是一项多中心、随机、对照、双盲的 III 期临床试验,用以评价拉帕替尼联合卡培他滨与奥沙利铂(CapeOx 方案)一线治疗 HER-2 阳性晚期胃、食管或胃食管结合部腺癌的疗效<sup>[21]</sup>。HER-2 阳性被定义为 IHC(+++),或 FISH、CISH、SISH 任意一项阳性。共有 22 个国家、186 个研究中心共计 535 例患者参与了该项研究,经独立审查委员会决定,该研究未能达到主要终点,即联合治疗组的 OS 未显著延长 (HR = 0.91, 95% CI: 0.73 ~ 1.12, P = 0.35)。但在 CapeOx 方案基础上增加拉帕替尼后改善了次要终点——PFS、RR 和缓解持续时间。亚组分析显示,在年龄小于 60 岁以及亚洲的患者中观察到 OS 显著获益。联合化疗组腹泻、皮疹和手足综合征的发生率增加。

EXPAND 研究、REAL3 研究和 LOGIC 研究均未能达到主要研究终点,提示 EGFR 在晚期胃癌中并不是主要驱动基因。因此,拉帕替尼的 HER-2、EGFR 双靶点抑制功能也不会比 HER-2 单靶点抑制带来更大的优势。即使忽略拉帕替尼对 EGFR 的抑制功能,LOGIC 研究也并未像 ToGA 研究一样得到阳性结果,这是否提示酪氨酸激酶抑制剂在人体内对 HER-2 的抑制能力要弱于单克隆抗体,尚有待进一步研究。该研究对 HER-2 的阳性定义过于宽泛可能也是导致研究失败的原因之一,仅 FISH、CISH、SISH 任意一项阳性即被定义为 HER-2 阳性,这种抛开蛋白表达、仅参考 mRNA 表达水平的诊断方法实际上割裂了基因转录和翻译之间的联系。在今后的靶向治疗研究中应严格规范某一分子过表达的定义,以便筛选真正受益的人群。

尽管 LOGIC 研究未达到主要研究终点,但亚组

分析的结果提示对于年龄小于 60 岁和亚洲的患者,联合治疗还是能够带来生存获益的。东西方的胃癌在发病机制、预后等方面一直存在差异,在该研究中也得到了充分体现。关于该方案在中国的应用前景,非常有必要开展针对中国患者的 III 期研究来给我们答案,同时进一步的基因分型有助于找到潜在合适的靶向人群。

TyTAN 研究是另一项评价拉帕替尼疗效的随机、III 期临床研究<sup>[22]</sup>,参与的国家包括中国(大陆和台湾)、日本和韩国。既往接受过 5-FU 或顺铂治疗的 HER-2 阳性晚期胃癌患者随机接受拉帕替尼联合紫杉醇或紫杉醇单药治疗,研究的主要终点为 OS,次要终点为 PFS、RR 和安全性。该研究的总体结果为阴性,两组间 OS 和 PFS 均未达到显著性差异。2013 年 ASCO 会议上报道了中国大陆 95 例患者的亚组分析结果。大陆患者联合治疗组的 OS 和 PFS 获益均显著高于单药组 (OS: HR = 0.62, 95% CI: 0.39 ~ 0.98; PFS: HR = 0.52, 95% CI: 0.32 ~ 0.86),联合治疗组的 RR 也较单药组明显提高 (42% vs. 8%)。常见不良反应与总体研究人群相似(中性粒细胞减少、腹泻、皮疹等),但大陆患者恶心呕吐的发生率较低<sup>[23]</sup>。

同 LOGIC 研究相似,TyTAN 研究虽然也未能达到主要研究终点,但亚组分析却发现中国大陆人群能够从拉帕替尼联合紫杉醇方案中显著获益;同时,大陆人群联合治疗的安全性与意向治疗(intention to treat, ITT)人群一致,没有出现新的安全性事件。该结果证实了中国大陆人群与 ITT 人群存在明显的地理区域差异;此外,中国人群显著获益的原因还可能与下列因素有关:(1)中国大陆人群中 HER-2 IHC(+++)所占比例高于 ITT 人群,可能影响 OS 和 PFS;(2)中国大陆人群治疗的依从性好于 ITT 人群,治疗调整的患者更少;(3)中国大陆人群在一线治疗失败后更多地接受了二线或三线抗肿瘤治疗,而不是 BSC,后续治疗的差异也可能对 OS 产生影响。总之,TyTAN 研究亚组分析的数据值得进一步在亚洲 HER-2 阳性的晚期胃癌患者中进行前瞻性评估。

### 3 针对血管内皮生长因子受体(VEGFR)通路的靶向药物

肿瘤的生长、转移与血管生成密切相关。血管内皮细胞生长因子(VEGF)是最有效也是研究最充

分的促血管生成因子,该家族共有 6 个成员,分别是 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子(PGF)。其中 VEGF-A 的受体为 VEGFR-1 和 VEGFR-2<sup>[24]</sup>, VEGF-B 和 PGF 的受体为 VEGFR-1<sup>[25-26]</sup>, 而 VEGF-C 和 VEGF-D 则通过 VEGFR-2 和 VEGFR-3 启动信号转导<sup>[27-28]</sup>。上述受体被激活后,生物学效应包括促进上皮细胞有丝分裂、迁移和细胞外基质重塑,增加血管通透性,以及维持新生血管上皮细胞的存活<sup>[29]</sup>。研究发现在晚期胃癌患者中,肿瘤组织和血浆中 VEGF 的表达水平与血管侵犯、淋巴结转移和远处转移呈正相关,而与预后呈负相关<sup>[30-31]</sup>。因此,针对 VEGF 及其受体的靶向药物也被探索用于胃癌的治疗中。

贝伐单抗是针对 VEGF-A 的重组人源化单克隆抗体。一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究(AVAGAST 研究)评价了贝伐单抗联合卡培他滨和顺铂(XP 方案)一线治疗进展期胃癌的疗效<sup>[32]</sup>。研究的整体结果为阴性,即在 XP 方案的基础上,加上贝伐单抗并未显著提高晚期胃癌患者的 OS(HR=0.87,95%CI: 0.73~1.03, P=0.1002),但贝伐单抗组患者的 PFS 和 RR 均较安慰剂组患者明显获益。最常见的 3~5 级不良事件为中性粒细胞减少、贫血和食欲下降,不良事件的发生率在两组间无显著性差异。亚组分析显示,贝伐单抗为患者带来的生存获益存在地域差异,美洲>欧洲>亚洲。遗憾的是,随后的生物学标志物分析并未找到能够解释这一差异的分子,直至今日,研究者也没有找到能够预测贝伐单抗疗效的特异性分子标志物,使得该药在胃癌中的应用停滞不前。

尽管如此,科学家们利用 VEGF 通路治疗肿瘤的热情并没有减弱。Ramucirumab 是继贝伐单抗后另一种纯人源化单克隆抗体,能够与 VEGFR-2 的胞外区特异性结合。一项随机 III 期临床研究(REGARD 研究)评价了 Ramucirumab 对比安慰剂二线治疗经氟尿嘧啶类和/或铂类化疗后进展的转移性胃或胃食管结合部腺癌的疗效,并在 2013 年 ASCO 年会上公布了结果<sup>[33]</sup>。该研究达到了主要研究终点,中位 PFS 较安慰剂组延长了 0.8 个月(2.1 个月 vs. 1.3 个月; HR=0.483, P<0.0001),中位 OS 延长了 1.4 个月(5.2 个月 vs. 3.8 个月, HR=0.776, P=0.0473)。虽然结果具有统计学意义,但却很容易让人联想起与之同时公布的另一项 III 期临床研究——Cougar-02 研究。这项研究评价

了多西他赛单药联合 BSC 在改善晚期胃食管结合部腺癌患者生活质量、延长 OS 方面的效果<sup>[34]</sup>。与单纯的 BSC 相比,多西他赛+BSC 将晚期胃癌患者的中位 OS 延长了 1.6 个月(5.2 个月 vs. 3.6 个月, HR=0.67, P=0.01),与 REGARD 研究的数据非常接近。仅从这两组数据来看,胃食管交界癌二线治疗的选择似乎取决于临床医师更愿意处理多西他赛造成的骨髓抑制,或者是 Ramucirumab 导致的高血压和出血——REGARD 研究中上述两项不良事件的发生率分别为 7.6% 和 3.4%,与贝伐单抗相似,但从经济学的角度考虑,Ramucirumab 显然不是最佳选择。

考虑到大部分一线治疗失败的胃癌患者均接受积极的二线治疗,而 Cougar-02 研究的结果也证实积极的二线治疗能够带来生存获益。在 REGARD 研究发起 1 年后,研究者启动了一项对比 Ramucirumab 和安慰剂联合紫杉醇二线治疗胃或胃食管结合部癌的随机 III 期临床研究(RAINBOW 研究)。该研究目前已结束入组,还在随访当中。另一项对比 Ramucirumab 和安慰剂联合 FOLFOX 方案一线治疗胃食管结合部腺癌的 II 期临床研究也已经启动。究竟 Ramucirumab 能否超越贝伐单抗,成为第 1 个与化疗药物联合后能够显著提高疗效的 VEGF 通路靶向药物,我们拭目以待。

Apatinib 是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,能够抑制 VEGFR-2、RET、c-Kit、c-Src 等受体酪氨酸激酶的活性。一项 II 期临床研究评价了 Apatinib 治疗至少经过二线化疗失败的转移性胃癌的疗效。141 例胃癌患者随机接受 Apatinib 850mg 每日 1 次, Apatinib 425mg 每日 2 次或安慰剂。3 组患者的中位 PFS 分别为 3.4、3.4 和 1.4 个月,中位 OS 分别为 4.8、4.3 和 2.5 个月。常见的不良反应包括高血压和手足综合征。针对这一研究结果,国内李进教授等开展了 Apatinib 对比安慰剂三线治疗转移性胃癌的 III 期临床研究<sup>[35]</sup>。经二线或二线以上化疗后进展的转移性胃癌患者随机接受安慰剂(A 组)、Apatinib 850mg 每日 1 次(B 组)或 Apatinib 425mg 每日 2 次(C 组)治疗。该研究共入组 144 例患者,A、B、C 3 组患者的中位 OS 分别为 2.50、4.83 和 4.27 个月,3 组中位 PFS 分别为 1.40、3.67 和 3.20 个月, Apatinib 组患者的 PFS 和 OS 均明显长于安慰剂组,差异有统计学意义(P 均<0.001)。9 例患者获部分缓解(B 组 3 例,C 组 6 例)。常见的不良反应与 II

期研究相似。

晚期胃癌患者在二线化疗失败后继续治疗的效果不佳,而且一直以来没有三线治疗可延长患者 OS 的证据。李进教授等的研究表明,对于之前接受过 2 种及以上化疗方案治疗但最终失败的转移性胃癌患者,通过 Apatinib 治疗仍可改善其 PFS 及 OS。这一结果为转移性胃癌患者的多线治疗提供了新的选择。

#### 4 针对 c-Met 通路的靶向药物

c-Met 是由原癌基因 MET 编码的酪氨酸激酶受体,其配体为肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)。在肿瘤细胞中,c-Met/HGF 通路的活化能够促进细胞生长、侵袭和血管生成,并且保护细胞免于凋亡<sup>[36-37]</sup>。胃癌组织中 c-Met 的过表达率为 18%~82%,且 c-Met 的表达程度与胃癌的预后呈负相关<sup>[38-42]</sup>。

Rilotumumab 是 HGF 的人源化单克隆抗体,能够阻止 HGF 与 c-Met 结合。一项随机 II 期临床研究发现,Rilotumumab 联合 ECX 方案较单纯 ECX 方案能明显改善晚期胃癌/胃食管结合部腺癌患者的 OS 和 PFS;在 c-Met 高表达组和 Rilotumumab 高剂量组中,Rilotumumab 联合 ECX 方案的疗效更为显著<sup>[43]</sup>。基于这一结果,一项国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究已启动<sup>[44]</sup>。IHC 证实的 c-Met 阳性、HER-2 阴性、未治疗过的局部进展期或转移性胃癌或胃食管结合部腺癌患者按 1:1 的比例随机接受 ECX 方案(表柔比星 50mg/m<sup>2</sup> d<sub>1</sub>,顺铂 60mg/m<sup>2</sup> d<sub>1</sub>,卡培他滨 625mg/m<sup>2</sup> 每日 2 次 d<sub>1</sub>~d<sub>21</sub>)联合 Rilotumumab 15mg/kg 或安慰剂,3 周为 1 周期。该研究的主要终点为 OS,关键次要终点包括 PFS、1 年生存率、RR、不同 c-Met 表达亚组的 OS、安全性及药代动力学。研究还将探索患者预后与肿瘤及外周循环中生物学标志物之间的关系。研究募集工作开始于 2012 年 11 月,目前尚处于入组阶段,计划入组 450 例患者。

Onartuzumab 是 MET 的人源化单克隆抗体。目前正在进行一项随机、多中心、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验,旨在评估 Onartuzumab 联合改良 FOLFOX 6 方案一线治疗 HER-2 阴性且 MET 高表达[IHC(++)或 IHC(+++)]的转移性胃食管结合部癌的疗效。改良 FOLFOX 6 方案最长治疗 12 个周期,Onartuzumab 或安慰剂治疗直至疾病进展。主

要研究终点为 OS,次要研究终点为 PFS、RR、安全性和相关的分子标志物。目前试验尚处于招募阶段。

#### 5 其他靶向药物

DNA 修复酶 PARP(poly ADP-ribose polymerase)在单链 DNA 断裂修复过程中起重要作用。Olaparib 是一种 PARP 抑制剂,可导致单链断裂 DNA 的堆积,进而导致双链 DNA 在复制叉处断裂。当肿瘤细胞同时缺乏双链 DNA 修复功能,如 BRCA1/2、ATM 等双链修复基因突变时,细胞最终死亡。上述作用机制被称为“协同致死性”。Olaparib 已经在 BRCA1 和 BRCA2 突变的乳腺癌和卵巢癌患者中展现出令人信服的疗效<sup>[45-46]</sup>。一项韩国的随机、双盲 II 期临床研究评价了紫杉醇联合 Olaparib 二线治疗复发或转移性胃癌的疗效<sup>[47]</sup>。与紫杉醇单药相比,联合化疗组的 OS 获益显著增加(HR = 0.56, 95% CI: 0.35 ~ 0.87, P = 0.010),在 ATM 阴性的人群中获益更加明显(HR = 0.35, 95% CI: 0.17 ~ 0.71, P = 0.003),但两组 PFS、RR 的差异无统计学意义。Olaparib 联合周疗紫杉醇耐受性好,未发生未预料的安全性事件。而 ATM 阴性可能是 Olaparib 疗效的预测因子。

ATM 蛋白的功能是修复 DNA 的双链缺口,这项 II 期研究的结果显示,Olaparib 能够与 ATM 缺失突变发挥协同致死作用,达到更好的抗肿瘤效果。更重要的是,在总人群中依然观察到阳性结果,提示胃癌可能与乳腺癌一样,是一种 DNA 修复受损的疾病,这将成为我们今后关注的一个非常重要的治疗要点。

#### 6 结 语

尽管新的靶向药物和临床研究不断涌现,但迄今为止,曲妥珠单抗仍是唯一被 III 期临床研究证实晚期胃癌中有显著疗效的靶向药物。遗憾的是,曲妥珠单抗的适应人群在胃癌患者中仅占 20% 左右。因此,开发更为有效的药物和寻找灵敏度和特异度更强的生物学标志物来确定靶向药物受益人群仍是胃癌治疗领域亟待解决的难题。EXPAND、REAL-3 和 LOGIC 研究的失败告诉我们,胃癌的生物学行为如此多样,以至于盲目的“all patients come in”的入组方式极有可能惨遭失败。研究前谨慎地挑选生物学预测因子,并以此筛选可能的获益人群

才是获得成功的保障。

### 参考文献

- [ 1 ] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- [ 2 ] Zheng RS, Zhang SW, Wu LY, et al. Report of incidence and mortality from China cancer registries in 2008[J]. China Cancer, 2012, 21(1):1-12.
- [ 3 ] Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18):2903-2909.
- [ 4 ] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 358(1):36-46.
- [ 5 ] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(31):4991-4997.
- [ 6 ] Ou SH. Second-generation irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs): a better mousetrap? A review of the clinical evidence[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012, 83(3):407-421.
- [ 7 ] Marx AH, Tharun L, Muth J, et al. HER-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer[J]. Hum Pathol, 2009, 40(6):769-777.
- [ 8 ] Barros-Silva JD, Leitão D, Afonso L, et al. Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients[J]. Br J Cancer, 2009, 100(3):487-493.
- [ 9 ] Kim MA, Jung EJ, Lee HS, et al. Evaluation of HER-2 gene status in gastric carcinoma using immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization, and real-time quantitative polymerase chain reaction[J]. Hum Pathol, 2007, 38(9):1386-1393.
- [ 10 ] Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase II alpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab[J]. Ann Oncol, 2005, 16(2):273-278.
- [ 11 ] Yano T, Doi T, Ohtsu A, et al. Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer[J]. Oncol Rep, 2006, 15(1):65-71.
- [ 12 ] Yu GZ, Chen Y, Wang JJ. Overexpression of Grb2/HER2 signaling in Chinese gastric cancer: their relationship with clinicopathological parameters and prognostic significance[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(10):1331-1339.
- [ 13 ] Bang Y, Chung H, Xu J, et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(Suppl 15):a4556.
- [ 14 ] Rivera F, Jiménez P, Alfonso PG, et al. NeoHx study: Perioperative treatment with trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin (XELOX-T) in patients with HER2 resectable stomach or esophagogastric junction (EGJ) adenocarcinoma-R0 resection, pCR, and toxicity analysis[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(Suppl):a4098.
- [ 15 ] Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(Suppl 18):1-13.
- [ 16 ] Kiyose S, Nagura K, Tao H, et al. Detection of kinase amplifications in gastric cancer archives using fluorescence in situ hybridization[J]. Pathol Int, 2012, 62(7):477-484.
- [ 17 ] Kim MA, Lee HS, Lee HE, et al. EGFR in gastric carcinomas: prognostic significance of protein overexpression and high gene copy number[J]. Histopathology, 2008, 52(6):738-746.
- [ 18 ] 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.
- [ 19 ] Waddell TS, Chau I, Barbachano Y, et al. A randomized multicenter trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric cancer (REAL3)[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(Suppl):a4000.
- [ 20 ] Lordick F, Kang YK, Salman P, et al. Clinical outcome according to tumor HER2 status and EGFR expression in advanced gastric cancer patients from the EXPAND study[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(Suppl):a4021.
- [ 21 ] 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, 2013, 31(Suppl):a4001.
- [ 22 ] Bang YJ. A randomized, open-label, phase III study of lapatinib in combination with weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2 amplified advanced gastric cancer (AGC) in Asian population: tytan study[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(Suppl 34):a11.
- [ 23 ] Sun GP, Sun Y, Xu RH, et al. The Chinese subgroup from a randomized phase III study of lapatinib in combination with weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone as second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer (AGC) in Asian countries[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(Suppl):a4109.
- [ 24 ] Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, et al. VEGF receptor signalling-in control of vascular function[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006, 7(5):359-371.
- [ 25 ] Carmeliet P, Moons L, Luttun A, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions[J]. Nat Med, 2001, 7(5):575-583.

- [26] Li X, Tjwa M, Van Hove I, et al. Reevaluation of the role of VEGF-B suggests a restricted role in the revascularization of the ischemic myocardium[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(9):1614-1620.
- [27] Kukk E, Lymboussaki A, Taira S, et al. VEGF-C receptor binding and pattern of expression with VEGFR-3 suggests a role in lymphatic vascular development[J]. *Development*, 1996, 122(12):3829-3837.
- [28] Achen MG, Jeltsch M, Kukk E, et al. Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk1) and VEGF receptor 3 (Flt4)[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(2):548-553.
- [29] Okines AF, Reynolds AR, Cunningham D. Targeting angiogenesis in esophagogastric adenocarcinoma[J]. *Oncologist*, 2011, 16(6):844-858.
- [30] Maeda K, Chung YS, Ogawa Y, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma[J]. *Cancer*, 1996, 77(5):858-863.
- [31] Yoshikawa T, Tsuburaya A, Kobayashi O, et al. Plasma concentration of VEGF and bFGF in patients with gastric carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2000, 153(1-2):7-12.
- [32] 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.
- [33] Fuchs CS, Tomasek J, Cho JY, et al. REGARD: A phase III, randomized, double-blind trial of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (Suppl 34):a5.
- [34] Cook N, Marshall A, Blazeby JM, et al. Cougar-02: a randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in patients with relapsed esophago-gastric adenocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (Suppl): a4023.
- [35] 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.
- [36] Conrotto P, Valdembri D, Corso S, et al. Sema4D induces angiogenesis through Met recruitment by Plexin B1[J]. *Blood*, 2005, 105(11):4321-4329.
- [37] Yi S, Tsao MS. Activation of hepatocyte growth factor-met autocrine loop enhances tumorigenicity in a human lung adenocarcinoma cell line[J]. *Neoplasia*, 2000, 2(3):226-234.
- [38] Nakajima M, Sawada H, Yamada Y, et al. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas [J]. *Cancer*, 2000, 88(1):238-240.
- [39] Kuniyasu H, Yasui W, Kitadai Y, et al. Frequent amplification of the c-met gene in scirrhous type stomach cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, 189(1):227-232.
- [40] Amemiya H, Kono K, Itakura J, et al. c-Met expression in gastric cancer with liver metastasis[J]. *Oncology*, 2002, 63(3):286-296.
- [41] Retterspitz MF, Mönig SP, Schreckenber S, et al. Expression of  $\beta$ -catenin, MUC1 and c-met in diffuse-type gastric carcinomas: correlations with tumour progression and prognosis[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(11):4635-4641.
- [42] Tang Z, Zhao M, Ji J, et al. Overexpression of gastrin and c-met protein involved in human gastric carcinomas and intestinal metaplasia[J]. *Oncol Rep*, 2004, 11(2):333-339.
- [43] Oliner KS, Tang R, Anderson A, et al. Evaluation of MET pathway biomarkers in a phase II study of rilotumumab (R, AMG 102) or placebo (P) in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine (ECX) in patients (pts) with locally advanced or metastatic gastric (G) or esophagogastric junction (EGJ) cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (Suppl): a4005.
- [44] Cunningham D, Al-Batran SE, Davidenko I, et al. RILOMET-1: An international phase III multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine (ECX) as first-line therapy in patients with advanced MET-positive gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (Suppl): a TPS4153.
- [45] Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9737):235-244.
- [46] Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366:1382-1392.
- [47] 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, 31 (Suppl): a4013.

收稿日期:2013-10-21