

局部进展或晚期胃和胃食管结合部腺癌的靶向和免疫治疗研究进展与生物标志物探索

李涛^{1,2}, 刘鹿³, 陶然⁴, 张帆^{1*}, 胡毅^{1*}

1. 中国人民解放军总医院 肿瘤医学部(全军肿瘤学重点实验室, 肿瘤靶向治疗和抗体药物教育部重点实验室), 北京 100853
2. 中国人民解放军总医院/解放军医学院研究生院, 北京 100853
3. 中国人民解放军总医院第一医学中心 营养科, 北京 100853
4. 中国人民解放军总医院创新医学部 转化医学中心, 北京 100853

【摘要】 胃癌具有早期不易被发现、侵袭度强、恶性程度高、远期生存不佳等特点,是世界范围内频发、高发和高死亡的恶性肿瘤,特别在中东地区和我国这一现状尤为突出。对于局部进展或晚期不可手术切除的胃癌患者而言,采取以化疗、放疗为主的全身综合治疗的控制手段非常有限。精准医学时代,随着对于癌症发生发展的分子机制和肿瘤免疫机制的逐步深入探索,相关靶向和免疫治疗药物对于胃癌的治疗逐步从“大水漫灌”走向“精准灌溉”时代。本文结合目前相关国内外研究进展并结合临床实际,对于局部进展或晚期不可手术切除胃癌的靶向治疗与免疫治疗和可能的生物标志物进行综述。

【关键词】 胃癌和胃食管结合部腺癌; 靶向治疗; 免疫治疗

Advances in targeted therapy and immunotherapy for locally advanced or advanced gastric cancer or gastric-esophageal junction cancer and the exploration of biomarkers

Li Tao^{1,2}, Liu Lu³, Tai Ran⁴, Zhang Fan^{1*}, Hu Yi^{1*}

1. Department of Oncology, Chinese PLA General Hospital (301 Hospital), (Chinese PLA Key Laboratory of Oncology, Key Laboratory for Tumor Targeting Therapy and Antibody Drugs (Ministry of Education)), Beijing 100853, China
2. Graduate School, Chinese PLA General Hospital/Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China
3. Department of Nutrition, Chinese PLA General Hospital (301 Hospital), Beijing 100853, China
4. Center for Translational Medicine, Chinese PLA General Hospital (301 Hospital), Beijing 100853, China

【Abstract】 Gastric cancer (GC) as a malignant tumor with high morbidity and mortality worldwide, are particularly prominent in China and Middle East. At present, although chemotherapy, radiotherapy in treatment of inoperable locally advanced or metastatic gastric cancer have delayed the progress of the disease and improved the quality of life to some extent, more effective treatment and control methods are still lacking. In the era of precision medicine, with the gradual and in-depth exploration of the molecular mechanism of cancer occurrence and development and the tumor immune mechanism, the treatment of gastric cancer with relevant targeted and immunotherapy drugs has gradually changed from "flood irrigation" to "precision irrigation". In this paper, the targeted therapy and immunotherapy for locally advanced or advanced GC is reviewed based on the current research progress over the world.

【Key words】 Gastric cancer; Targeted therapy; Immunotherapy

基金项目:解放军军队应用基础研究项目(18BJZ28)

* 通信作者:胡毅, E-mail: huyi0401@aliyun.com

张帆, E-mail: zhangfan10@126.com

随着恶性肿瘤发病率和死亡率的不断增长,癌症已成为我国人群的主要致死原因,成为了突出的公共卫生问题。癌症中,胃癌是世界范围内频发、高发和高死亡率的恶性肿瘤,特别在中东地区和我国这一现状尤为突出^[1,2]。相关数据显示,1990-2017年我国胃癌发病率和患病率均有不同程度的上升,2017年胃癌粗死亡率为25.16/10万,发病率为39.78/10万,患病率为101.49/10万,且随着年龄增长,胃癌发病率和死亡率逐渐升高^[3,4]。

目前,Siewert分型是判别胃癌和食管的主要依据。Siewert I型:远端食管腺癌,其肿瘤中心位于胃-食管结合部上1~5 cm处;II型:贲门腺癌,肿瘤中心位于胃-食管结合部上1 cm至下2 cm处;III型:贲门下腺癌,肿瘤中心位于胃-食管结合部下2~5 cm处。目前认为胃-食管结合部癌(gastric-esophageal junction cancer,GEJC)的生物学行为及临床特点更类似于胃癌而非食管癌^[5]。依据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer,AJCC)/国际抗癌联盟(The Union for International Cancer Control,UICC)^[6]关于胃癌和胃食管结合部癌第8版分期对胃食管结合部癌的分期标准做出了明确的定义,指出:对于肿瘤侵及胃食管交界线且肿瘤中心位于胃食管交界线以下 ≤ 2 cm的范围内(Siewert分型I型和II型)采用食管癌分期标准。若累及胃食管交界线但中心位于胃食管交界线以下2 cm以外(Siewert III型),以及未累及胃食管交界线的肿瘤,则采用胃癌的分期标准。Siewert分型较好地提出了胃癌与食管癌的界限划分,为肿瘤的精准治疗奠定了基础。

胃和胃食管结合部腺癌(以下均简称胃癌)早期不易发现、侵袭程度强、恶性程度高,约有70%的患者一经发现就处于局部进展或晚期不可手术切除的状态。即使能够行胃癌根治术,又有近50%的患者可能存在术后复发或远处转移的状况出现^[7,8]。对于晚期胃癌患者而言,目前采取以化疗、放疗为主的全身综合治疗,但二者的联合对胃癌的控制能力又非常有限,且胃作为重要的消化器官,原发病灶会直接影响患者的抗肿瘤治疗,5年生存率不足20%^[4-6]。此外,局部治疗手段,如姑息手术、放疗、腹腔灌注等手段,虽有助于延长生存期限和提高生活质量,但终究是“杯水车薪”。精准医学时代,随着对于癌症发生发展的分子机制和肿瘤免疫机制的逐步深入探索,对于胃癌的治疗也逐步从“大水漫灌”走向“精准灌溉”时代。本文结合目前相关国内外研究进展并结合临床实际,对于晚期胃癌的靶向与免疫治疗进行综述。

1 胃癌的靶向治疗

精准医学时代,靶向治疗被赋予了重要的使命和希望。一方面,传统化疗、放疗等治疗手段常常是“杀敌一千,自损八百”已难以再次延长患者的生命周期;另一方面,胃癌作为高度肿瘤异质性的恶性肿瘤,使得对于潜在治疗靶点的挖掘和验证虽有不小的潜力,但挑战巨大。目前,对于非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)有了表

皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)的多代药物轮换更替、人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)阳性乳腺癌有了以曲妥珠单抗(trastuzumab)为代表的靶向药物。对于胃癌而言,靶向治疗的研究结果却是败多胜少。

1.1 HER-2阳性胃癌方面 在胃癌和胃食管结合部腺癌患者中,有20%~30%的患者病理结果提示为HER-2扩增^[9]。ToGA研究^[10]是多中心的随机对照III期临床研究。对594例HER-2免疫组织化学(3+)或FISH提示为HER-2扩增的HER-2阳性晚期胃癌和胃食管结合部癌患者进行随机分组,化疗组(顺铂联合氟尿嘧啶或卡培他滨)296例和联合组298例(曲妥珠单抗联合上述方案)进行6个周期治疗。联合组患者在治疗结束后使用曲妥珠单抗持续应用至病情进展。中位随访时间联合组和化疗组分别为18.6个月和17.1个月。结果显示中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)联合组较化疗组显著延长(13.8个月比11.1个月, $P=0.0046$),客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为47.8%和34.4%($P=0.0017$),该研究充分表明曲妥珠单抗联合化疗对于HER-2阳性的胃癌和胃食管结合部腺癌有着较好的治疗效果。目前,曲妥珠单抗在HER-2阳性胃癌的跨线治疗尚未达成共识,缺乏高级别循证医学证据^[11]。而紧随其后的HELOISE研究^[12]对于HER-2阳性且肿瘤负荷更高的患者给予更高剂量的曲妥珠单抗联合化疗验证可否延长总生存期,结局却以失败告终。由此可见,目前针对HER-2通路的治疗,曲妥珠单抗的应用仍然待进一步予以明确。

此外,拉帕替尼(lapatinib)是一种直接作用于HER-2和EGFR胞内区的小分子酪氨酸激酶抑制剂。其胃癌的两项研究TyTAN(二线)^[13]和TRIO-013/LOGIC(一线)研究因未达到主要研究终点和总生存时间差异无统计学意义而终止。诸如帕妥珠单抗、T-DMI是靶向HER-2抗体药物结合物(antibody-drug conjugate, ADC)均未能够在III期临床研究中获得阳性结果^[15,16],因此均不推荐在临床中应用。

1.2 抗血管生成方面 肿瘤的发生发展离不开新生血管的生长和营养支持,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体(VEGF receptor, EGFR)是一类在肿瘤发生、发展和转移中具有重要作用的靶点,也为胃癌的抗血管生成治疗提供了全新的诊疗思路^[17]。然而在NSCLC、结直肠等瘤种中具有明显临床获益的贝伐珠单抗(bevacizumab)^[18]、舒尼替尼(sunitinib)^[19]等药物在胃癌中却未能带来切实的临床获益,而瑞戈非尼(regorafenib)、安罗替尼(anlotinib)等药物尚在临床研究中。

雷莫芦单抗(ramucirumab)是一种VEGFR 2拮抗剂,通过特异性结合该位点,阻止VEGFR的配体VEGF-A、VEGF-C和VEGF-D结合,从而阻止VEGFR 2的激活^[21]。REGARD研究表明对于经一线铂类和/或氟尿嘧啶类药物化疗后进展的胃癌和胃食管结合部癌患者雷莫芦单抗二线治疗相比安慰剂延长中位总生存期(5.2个月比3.8

个月, $P=0.0473$)^[22]。RAINBOW 研究显示联合紫杉醇二线治疗相比单药紫杉醇, 能够延长中位总生存期(9.63个月比 7.36个月, $P=0.0169$)^[23]。雷莫芦单抗单药或联合紫杉醇已被美国食品和药品管理局批准用于晚期胃癌的二线治疗^[24]。

阿帕替尼(apatinib)是我国自主研发的竞争性细胞内 VEGFR-2 的 ATP 结合位点, 抑制肿瘤组织新血管生成的小分子酪氨酸酶抑制剂。Ⅲ期临床研究显示在纳入二线及以上化疗失败后的 273 例胃癌患者显示较安慰剂延长中位无进展生存期(2.6个月比 1.8个月, $P=0.016$)和中位总生存期(6.5个月比 1.8个月, $P=0.0149$), 降低死亡风险约 30%, 提高了疾病控制率(42.05%比 8.79%, $P<0.001$)^[25,26]。2014 年我国批准了阿帕替尼用于三线及以后治疗。

1.3 其他靶点方面 表皮生长因子受体(EGFR)是原癌基因 c-erbB1 的表达产物, 西妥昔单抗(cetuximab)抑制配体与 EGFR 结合, EXPAND 研究中西妥昔单抗联合化疗一线治疗未能显示临床获益^[27]。帕尼单抗(panitumumab)是针对 EGFR 的人源化 IgG2 单克隆抗体, 尼妥珠单抗(nimotuzumab)是靶向 EGFR 的重组人源化 IgG1 型抗体, 二者都因临床试验阴性而“败走”胃癌治疗^[28]。聚腺苷酸二磷酸核糖基聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂通过抑制肿瘤细胞 DNA 损伤修复、促进肿瘤细胞发生凋亡。而 PARP 酶抑制剂奥拉帕尼(olaparib)联合紫杉醇对比安慰剂联合紫杉醇二线治疗晚期胃癌的 GOLD 研究因未能达到主要研究终点而关闭^[29]。此外, 还有 AKT 抑制剂 MK-2206、mTOR 抑制剂依维莫司、STAT3 抑制剂 napabucasin、FGFR2 抑制剂 AZD4547 均不能改善患者的临床获益^[30-31]。

2 胃癌免疫治疗

2.1 免疫治疗的作用机制 机体免疫系统对肿瘤的识别和作用过程可以概括为消除阶段、平衡阶段和逃避阶段。而恶性肿瘤的发生、发展、浸润和转移离不开机体的免疫监视作用, 肿瘤细胞复杂的免疫逃逸机制是导致肿瘤难以控制和耐药的根本原因。肿瘤细胞主要是通过细胞本身、肿瘤微环境以及机体免疫系统与肿瘤细胞之间的相互作用, 通过分泌免疫抑制因子、表达免疫监测点配体、改变肿瘤免疫微环境等多种策略和方法, 最终导致肿瘤细胞本身逃避机体免疫监测和免疫杀伤^[32-34]。肿瘤免疫治疗开创了肿瘤治疗的全新治疗模式, 目前, 免疫治疗已从既往增强机体免疫监视活性转变为阻断免疫抑制为研究和应用方向^[35]。以自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)疗法、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)疗法为代表的免疫细胞疗法, 通过调节宿主的免疫功能、靶向识别肿瘤细胞、特异性的杀伤肿瘤细胞, 目前仍处于临床研究阶段。

目前, 上市且较为成熟的免疫治疗药物主要是以程序性死亡受体-1(programmed cell death protein-1, PD-1)和

PD-1 配体(ligand 1, PD-L1)为代表的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint blockades, ICBs)。免疫检查点在调控 T 细胞活化强度及精度方面起着重要的作用, 上述药物主要是通过阻断免疫检查点通路, 增强抗原呈递细胞和细胞毒性 T 细胞的附着, 从而激活自身免疫细胞杀伤肿瘤^[36-38]。

2.2 免疫治疗药物的应用 在肿瘤免疫治疗中, 药物纳武利尤单抗和帕博利珠单抗在胃癌免疫治疗中依旧历经坎坷。

ATTRACTION 2 研究是Ⅲ期随机、双盲、安慰剂对照的临床试验, 旨在评估纳武利尤单抗对不可切除、经治晚期或复发胃癌的疗效及安全性。共纳入 493 例亚裔人群, 以 2:1 的方式随机分配到纳武利尤单抗组 3 mg/kg($n=330$)或安慰剂组($n=163$)每 2 周给药 1 次。2018 年 2 月所有患者均完成 2 年以上的随访显示, 所有 493 例入组患者中, 纳武利尤单抗组($n=330$)与安慰剂组($n=163$)患者的总生存期分别为 5.26 个月和 4.14 个月; 第 24 个月时总生存率为 10.6%和 3.2%。两组治疗方式的 $HR=0.62$ (95%CI 0.51~0.76; $P<0.0001$), 纳武利尤单抗组患者的总生存显著优于安慰剂组治疗的患者。纳武利尤单抗组最佳疗效为 CR 或 PR 的患者中位总生存随访 2 年尚未达到, 1 年总生存率为 87.1%, 2 年总生存率 61.3%, 安慰剂组无患者达到 CR 或 PR^[39]。基于上述结果, 在日本批准用于三线治疗。

I b 期的 KEYNOTE-012 系列研究显示帕博利珠单抗对 39 例晚期胃癌或胃食管结合部腺癌的疗效, PR 率为 22%, SD 为 13.9%, 中位 PFS 与中位总生存期分别为 1.9 个月和 11.4 个月, 肿瘤组织 PD-L1 表达与总生存之间存在一定的相关性^[40]。KEYNOTE-059 研究是在欧美人群中开展的 II 期单臂研究, 队列 1 入组了 259 例二线及以上治疗耐药的胃癌和胃食管结合部癌患者, 采用帕博利珠单抗单药治疗每 3 周 1 次, 主要终点为客观缓解率(ORR)和药物的安全性与耐受性。应用免疫组织化学(22C3 抗体)确定在肿瘤或间质细胞中表达的 PD-L1 $\geq 1\%$ 的阳性患者。研究结果显示帕博利珠单抗三线单药治疗 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 的患者 PFS 为 2 个月, 总生存期为 6 个月, ORR 为 12%^[41]。基于上述结果, 该药被美国 FDA 批准用于局部进展或晚期不可手术切除胃癌的三线治疗。而欣喜之余, JAVELIN Gastric 300 研究显示 PD-L1 抑制剂阿维鲁单抗并没有在三线治疗对比紫杉醇或伊立替康中有优势, 且未达到主要研究终点, 未改善总生存^[42]。

2.3 免疫治疗的未来 胃癌领域的免疫治疗探索可谓步履蹒跚。KEYNOTE-061 是全球多中心Ⅲ期临床试验, 旨在比较帕博利珠单抗和紫杉醇化疗在一线接受以铂类联合氟尿嘧啶为基础的化疗进展后的 592 例胃癌和胃食管结合部癌患者的疗效^[43]。有 395 例患者的 PD-L1 表达的综合阳性评分(combined positive score, CPS) $\geq 1\%$, 随机分为免疫治疗组($n=196$)和化疗组($n=199$)。免疫治疗组较化疗组提高了不到 1 个月的总生存期(9.1 个月比 8.3 个月,

HR=0.82, $P=0.042$), 中位 PFS 分别为 1.5 个月和 4.1 个月 (HR=1.27, 95% CI: 1.03~1.57), 两组在 PFS 和总生存期上没有显著差异。其中免疫治疗组和化疗组的 12 个月总生存率为 39.8% 和 27.1%, 18 个月为 25.7% 和 14.8%。虽然免疫治疗的有效持续时间更长 (18.0 个月比 5.2 个月)。免疫治疗组在 PS 0 分 (HR=0.69; 95% CI: 0.49~0.97) 和胃-食管结合部腺癌患者 (HR=0.61; 95% CI: 0.41~0.90) 中效果更佳。亚组分析显示 PD-L1 表达 CPS $\geq 5\%$ (HR=0.73; 95% CI: 0.52~1.03) 和 $\geq 10\%$ (HR=0.64; 95% CI: 0.41~1.02) 的患者接受帕博利珠单抗治疗效果更好。且在 PD-L1 CPS $\geq 10\%$ 的亚组分析中观察到了总生存的获益趋势, 提示这类患者可能是免疫治疗潜在的优势获益人群。

免疫治疗进军一线治疗方面, KEYNOTE-062 研究遭遇了“滑铁卢”, 对于 763 例一线治疗的 HER-2 阴性/PD-L1 CPS $\geq 1\%$ 的胃癌和胃食管结合部癌患者, 随机分组至帕博利珠单抗单药组 ($n=256$)、帕博利珠单抗联合化疗组 (联合组, $n=257$) 和化疗联合安慰剂组 (化疗组, $n=250$), 主要研究终点为总生存和 PFS^[44]。该研究显示在 CPS $\geq 1\%$ 的患者中, 单药组的总生存非劣效于化疗患者, HR=0.91 (95% CI: 0.69~1.18), 在 CPS $\geq 10\%$ 的患者人群中, 单药组和化疗组患者中位生存时间为 17.4 个月和 10.8 个月 (HR=0.69; 95% CI: 0.49~0.97)。这表明在该患者人群中, 帕博利珠单抗相比化疗能够带来有临床意义的总生存改善。在 CPS $\geq 1\%$ 和 CPS $\geq 10\%$ 患者人群中, 联合组较化疗组对总生存的改善没有明显优势。联合组和化疗组的总生存期分别为 12.5 个月、11.1 个月 (HR=0.85; 95% CI: 0.70~1.03), 12.3 个月、10.1 个月 (HR=0.85; 95% CI: 0.62~1.17)。在 CPS $\geq 1\%$ 和 CPS $\geq 10\%$ 的患者人群中, 联合组对比化疗组的 PFS HR 分别为 0.84 (95% CI: 0.72~1.02) 和 0.73 (95% CI: 0.53~1.00), 中位 PFS 分别为 6.9 个月比 6.4 个月、5.7 个月比 6.1 个月。该研究表明对于 CPS $\geq 1\%$ 的人群, 帕博利珠单抗单药相比于化疗并没有改善患者的总生存, 仅是非劣效, 安全性更好。而在 CPS $\geq 10\%$ 的人群中帕博利珠单抗相比化疗改善了总生存。

ATTRACTION-4^[45] 研究是纳武利尤单抗联合 SOX 或 XELOX 方案对于 GC/GEJC40 例患者的安全性和有效性研究, SOX 联合纳武利尤单抗客观有效率为 57.1% (95% CI: 34.0~78.2%), PFS 为 9.7 个月 (5.8~NR), XELOX 联合纳武利尤单抗客观有效率为 76.5% (95% CI: 50.1%~93.2%), PFS 为 10.6 个月 (95% CI: 5.6~12.5 个月)。中位治疗起效时间 (TTR) 两组均为 1.3 个月, DOR 两组分别为 9.86 个月和 9.69 个月。目前 III 期临床研究显示在总人群中, 纳武利尤单抗联合化疗与化疗组相比中位 PFS 分别为 10.5 个月和 8.3 个月 (HR=0.68, 95% CI: 0.51~0.90, $P=0.0007$), 1 年 PFS 率分别为 45.4% 和 30.6%。最终分析显示中位总生存期分别为 17.45 个月、17.15 个月, 两组差异无统计学意义 (HR=0.90, 95% CI: 0.75~1.08, $P=0.257$)。联合治疗组的 ORR 显著更高 (57.5% 比 47.8%), DCR 分别为 71.8% 比

68.5%, 该研究显示了免疫联合化疗成为新的一线治疗选择的可能^[46]。

2020 年 8 月, CheckMate 649 研究公布了纳武利尤单抗联合化疗或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于既往未接受过治疗的晚期或转移性胃癌患者^[47]。该研究不仅纳入了中国人群, 而且以 PD-L1 CPS 进行分层分析, 并且该研究是首个且目前唯一取得阳性结果的一线治疗的 III 期临床研究。结果显示在总体人群和 PD-L1 CPS ≥ 5 、CPS ≥ 1 的人群中 PFS 达到了主要终点, 联合化疗对比化疗的 PFS 分别提高了 7.7 个月、7.7 个月和 7.5 个月。总生存期在总体人群和 PD-L1 CPS ≥ 5 、CPS ≥ 1 的人群中均看到了纳武利尤单抗联合化疗的临床获益, 分别是 13.8 个月、14.4 个月和 14.0 个月。免疫联合化疗组 ORR 达到了 60%, 而化疗组为 45%。纳武利尤单抗是目前首个且唯一与化疗联合治疗总生存与 PFS 均优于单独化疗的 PD-1 抑制剂。在此项研究中, 联合化疗的安全性特征与已知的安全性一致。守得云开见月明, 2021 年 4 月美国 FDA 依据 CheckMate 649 研究结果批准了纳武利尤单抗作为一线免疫治疗在胃癌中的应用^[48]。

在 2021 年美国癌症学会 (American Association for Cancer Research, AACR) 年会上, CheckMate-649 的中国亚组数据公布了主要结果^[49]。研究共纳入了 208 例未经治疗的晚期胃癌患者, 随机分配至纳武利尤单抗联合化疗组或单独化疗组, 而无论 PD-L1 表达情况。在所有随机人群中, 联合组与单药组的中位总生存期分别为 14.3 个月 (95% CI: 11.5~17.5) 对比 10.3 个月 (95% CI: 8.1~12.1) (HR=0.61; 95% CI: 0.44~0.85)。在 PD-L1 阳性且 CPS ≥ 5 的患者中, 联合组和对照组的中位总生存期分别为 15.5 个月 (95% CI: 11.9~25.5) 和 9.6 个月 (95% CI: 8.0~12.1) (HR=0.54; 95% CI: 0.36~0.79)。联合组和单药组中位 PFS 为 8.5 个月 (95% CI: 5.9~12.4) 和 4.3 个月 (95% CI: 4.1~6.5) (HR=0.52; 95% CI: 0.34~0.77)。此外, 联合组和单药组的 ORR 分别为 68% (95% CI: 56~79) 和 48% (95% CI: 36~60)。在 PD-L1 阳性且 CPS ≥ 1 的人群中, 联合组和化疗组中位总生存期 (HR=0.62; 95% CI: 0.43~0.87) 14.3 个月 (95% CI: 11.5~17.5) 和化疗组 9.9 个月 (95% CI: 8.1~12.1)。中国亚组数据与全球一致。纳武利尤单抗的应用使得免疫疗法在胃癌一线治疗中得以大展拳脚, 也使得晚期胃癌患者的总生存期终于突破 1 年。

3 潜在生物标志物探索

免疫治疗, 特别是免疫治疗联合化疗的临床疗效在真实世界中总有效率仅为 10%~26%^[50], 究其原因可能是胃癌本身是否能够产生足够免疫应答、肿瘤及其间质成分的差异、缺乏较为有效的生物预测标志物、未能够有效筛选免疫治疗的特定获益人群等^[51]。寻找合适的指导免疫治疗相关生物标志物, 继而发现免疫治疗的优势获益人群, 显得尤为重要。目前, 免疫靶向治疗的相关生物标志物指

导的胃癌患者优势获益人群的选择尚存争议。根据 Lauren 分型、Borrmann 分型、WHO 分型等已不能满足对于胃癌的认识和治疗需要。2014 年癌症和肿瘤基因图谱(TCGA)将胃癌分为 4 种亚型:EB 病毒感染型(epstein-barr virus positive, EBVaGC)、微卫星不稳定型(microsatellite unstable, MSI)、基因组稳定型(genomically stable, GS)和染色体不稳定型(chromosomal instability, CIN),进一步的分型对于免疫治疗的探索和指导也会更进一步^[52]。

目前临床研究中初步一些生物标志物如错配修复状态(mismatch repair, MMR)、PD-L1 CPS 评分、EB 病毒感染状态、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)等可能是免疫治疗潜在临床获益的提示^[53-59]。基于“异病同治”观点,在一项临床研究纳入包含胃癌在内的 11 种常规治疗失败 MMR 显示为高度微卫星不稳定(microsatellite instability high, MSI-H)的胃癌患者显示,接受帕博利珠单抗治疗的客观有效率为 53%,完全缓解率为 21%。因此,公认 MSI-H/dMMR 胃癌患者为免疫治疗的优势获益人群^[60,61]。此外,一项 II 期单臂临床研究结果显示,在 61 例经至少 1 线化疗以后的转移或复发的 GC/GEJC 患者接受帕博利珠单抗治疗显示,7 例 MSI-H 患者和 6 例 EB 病毒(+)患者 ORR 分别为 87.5%和 100%,说明 EBV 可能也是对免疫治疗高度敏感的人群^[62]。基于 KEYNOTE-012、KEYNOTE-059、KEYNOTE-061 等系列研究提示,PD-L1 表达的 CPS 评分与胃癌免疫治疗可能也存在一定的相关性^[40,41,43]。此外,新的生物标志物也在逐步的探索之中,如中性粒细胞与淋巴细胞比率(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)和血小板与淋巴细胞比率(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、胃癌的影像学特征等^[62-64]。

4 结语

精准医学时代,如何面对异质性强的胃癌实现精准靶向治疗,如何凭借着免疫治疗的东风,让“胃”来之路走的更远、更好,这就需要我们对其病因学与靶向和免疫治疗的基础上对相关的分子机理进行更为深入的研究,真正做到知己知彼,百战不殆,期待免疫治疗和靶向治疗能够在胃癌的治疗中有更好的表现。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019,69(1):7-34.

[2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.

[3] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.

[4] 王静雷,杨一兵,耿云霞,等.1990-2017 年中国胃癌发病、患病及死亡状况趋势分析[J].中国慢性病预防与控制,2020,28

(5):321-325.

[5] HUANG Q, SUN Q, FAN X, et al. Recent Advances in Proximal Gastric Carcinoma[J]. J Dig Dis, 2016,17(7):421-432.

[6] IN H, SOLSKY I, PALIS B, et al. Validation of the 8 th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database [J]. Ann Surg Oncol, 2017,24(12):3683-3691.

[7] CETIN B, GUMUSAY O, CENGIZ M, et al. Advances of Molecular Targeted Therapy in Gastric Cancer[J]. J Gastrointest Cancer, 2016, 47(2):125-134.

[8] DICKEN B J, BIGAM D L, CASS C, et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions [J]. Ann Surg, 2005, 241(1):27-39.

[9] GRAVALOS C, JIMENO A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target [J]. Ann Oncol, 2008,19(9):1523-1529.

[10] 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.

[11] LI Q, JIANG H, LI H, et al. Efficacy of trastuzumab beyond progression in HER2 positive advanced gastric cancer: A multicenter prospective observational cohort study [J]. Oncotarget, 2016, 7(31):50656-50665.

[12] SHAH M A, XU R, BANG Y J, et al. Abstract CT108: HELOISE: phase IIIB randomized multicenter study comparing two trastuzumab (H) dose regimens combined with chemotherapy (CT) as first-line (1L) therapy in patients (pts) with HER2-positive metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (mGC/GEJC) [J]. Cancer Res, 2016, 76(14 Supplement): CT108-CT108.

[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] PRESS M F, ELLIS C E, GAGNON R C, et al. HER2 status in advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastro-esophageal adenocarcinoma for entry to the TRIO-013/LOGiC trial of lapatinib [J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(1):228-238.

[15] WANG H, WANG W, XU Y, et al. Aberrant intracellular metabolism of T-DM1 confers T-DM1 resistance in HER2-positive gastric cancer cells [J]. Cancer Sci, 2017, 108(7):1458-1468.

[16] HOFF P, TABERNERO J, SHEN L, et al. P-0111 * Pertuzumab, Trastuzumab and chemotherapy in HER-2 positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer: an international phase III study (JACOB) [J]. Ann Oncol,2013,24

- (suppl 4):iv67-iv67.
- [17] 李亚静, 刘洪涛, 张明, 等. 晚期胃癌小分子靶向治疗的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(22):64-67.
- [18] SAWAKI A, YAMADA Y, YAMAGUCHI K, et al. Regional differences in advanced gastric cancer: exploratory analyses of the AVAGAST placebo arm [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 21 (suppl 5):1-10.
- [19] FUEREDEDER T, JAEGER-LANSKY A, HOEFLMAYER D, et al. mTOR inhibition by everolimus counteracts VEGF induction by sunitinib and improves anti-tumor activity against gastric cancer in vivo[J]. *Cancer Lett*, 2010, 296(2):249-256.
- [20] YAMADA Y, KIYOTA N, FUSE N, et al. A phase I study of sorafenib in combination with S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2013, 17(1): 161-172.
- [21] 李超, 艾斌. 雷莫芦单抗的药学和临床研究进展[J]. 药品评价, 2017, 14(6):36-39, 55.
- [22] LIGUIGLI W, TOMASELLO G, TOPPO L, et al. Ramucirumab for metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: results and implications of the REGARD trial[J]. *Future Oncol*, 2014, 10(9):1549-1557.
- [23] CARLSON, ROBERT H. Gastric Cancer: RAINBOW Sub-analysis Shows Paclitaxel-Ramucirumab Efficacy in Western Patients[J]. *Oncology Times*, 2014, 36(16):20-21.
- [24] CASAK S J, FASHOYIN-AJE I, LEMERY S J, et al. FDA Approval Summary: Ramucirumab for Gastric Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(15):3372-3376.
- [25] 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.
- [26] 秦叔逵, 李进, 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(9):841-847.
- [27] YAZDI M H, FARAMARZI M A, NIKFAR S, et al. A Comprehensive Review of Clinical Trials on EGFR Inhibitors Such as Cetuximab and Panitumumab as Monotherapy and in Combination for Treatment of Metastatic Colorectal Cancer [J]. *Avicenna J Med Biotechnol* 2015, 7(4):134-144.
- [28] DU F, ZHENG Z, SHI S S, et al. S-1 and Cisplatin With or Without Nimotuzumab for Patients With Untreated Unresectable or Metastatic Gastric Cancer: A Randomized, Open-Label Phase 2 Trial[J]. *Medicine*, 2015, 94(23):e958.
- [29] MO M, YANG J, ZHU X, et al. Use of olaparib in patients with advanced gastric cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(2):e75.
- [30] 刘瑾, 高源, 徐农. 胃癌靶向治疗的现状和研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(12):11-16.
- [31] 刘艳凤, 苗梦媛, 毛伟征. 胃癌发病分子机制及靶向治疗研究新进展[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(4):193-194.
- [32] 高秀娟. 胃癌的免疫治疗研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(3):152-156.
- [33] CHEN L, FLIES D B. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(4):227-242.
- [34] YOKOSUKA T, TAKAMATSU M, KOBAYASHI-IMANISHI W, et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2 [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(6): 1201-1217.
- [35] 叶颖江, 王杉. 胃癌免疫治疗的新进展 [J]. 中华消化外科杂志, 2010, 9(4):247-249.
- [36] 曾玉兰, 刘洋洋, 梁金燕, 等. 免疫检查点抑制剂耐药机制及耐药后治疗策略的研究进展 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2017(4):353-358.
- [37] SCHREIBER R D, OLD L J, SMYTH M J. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion [J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1565-1570.
- [38] LUSSIER D M, SCHREIBER R D. Cancer Immunosurveillance: Immunoediting [J]. *Encyclopedia of Immunobiology*, 2016, 4: 396-405.
- [39] KANG Y K, BOKU N, SATOH T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10111):2461-2468.
- [40] MURO K, CHUNG H C, SHANKARAN V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1 b trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 17(6):717-726.
- [41] BANG YJ, KANG YK, CATENACCI DV, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4):828-837.
- [42] ERIC V C, LUCJAN W, KEUN-WOOK L, et al. P-282 JAVELIN Gastric 300: Phase 3 trial of avelumab (anti-PD-L1 antibody) + best supportive care (BSC) vs BSC ± chemotherapy as third-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27 (suppl 2):ii82.1-ii82.
- [43] SHITARA K, ÖZGÜROĞLU M, BANG YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomized, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10142):123-133.
- [44] TABERNERO T, CUTSEM EV, BANG YJ, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 suppl: abstr LBA4007-LBA4007.

- [45] PASQUIER E, KAVALLARIS M, ANDRÉ, N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(8):455-465.
- [46] BOKU N, RYU M H, OH D Y, et al. LBA7_PR Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study [J]. *Ann Oncol*, 31(4):S1192.
- [47] MOEHLER M, SHITARA K, GARRIDO M, et al. LBA6_PR Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study -ScienceDirect [J]. *Ann Oncol*, 31(4):S1192.
- [48] FDA. FDA Approves First Immunotherapy for Initial Treatment of Gastric Cancer [DB/OL]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-immunotherapy-initial-treatment-gastric-cancer,2021-04-16>.
- [49] SHEN L, BAI Y, LIN X, et al. Abstract CT184: First-Line (1L) nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo in patients (pts) with advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 Chinese subgroup analysis [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(13 Supplement): CT184.
- [50] RAD A N, POLLARA G, SOHAIB S M A, et al. The differential influence of allogeneic tumor cell death via DNA damage on dendritic cell maturation and antigen presentation [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(16):5143.
- [51] 白日兰,杜娜雯,崔久嵬.免疫治疗联合化疗在胃癌治疗中的研究进展[J].*中国肿瘤生物治疗杂志*,2019,26(6):700-704.
- [52] THE CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma [J]. *Nature*, 2014, 513(7517):202-209.
- [53] KIM J E, YONG SH, RYU M H, et al. Association between deficient mismatch repair system and efficacy to irinotecan-containing chemotherapy in metastatic colon cancer [J]. *Cancer*, 2011, 102(9):1706-1711.
- [54] WANG X, LI M. Correlate tumor mutation burden with immune signatures in human cancers [J]. *BMC Immunology*, 2019, 20(1):4.
- [55] ZHANG L, QIU M, JIN Y, et al. Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression on gastric cancer and its relationship with clinicopathologic factors [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9):11084-11091.
- [56] 易凡,姜雷,关泉林. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗胃癌的研究进展 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 130(7):81-85.
- [57] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26):2509-2520.
- [58] ETO S, YOSHIKAWA K, NISHI M, et al. Programmed cell death protein 1 expression is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(2):466-471.
- [59] 杜云,俞霞,季明芳. EBV 相关性胃癌中 EB 病毒基因表达研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(9):444-448.
- [60] ZHU L, LI Z, WANG Y, et al. Microsatellite instability and survival in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(3):699-705.
- [61] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J]. *Science*, 2017, 357(6349):409-413.
- [62] TAE K S, RAZVAN C, BASS A J, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer [J]. *Nat Med*, 2018, 24(9):1449-1458.
- [63] NAKAMURA K, KOSUGA T, KONISHI T, et al. Prognostic Significance of Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Gastric Cancer [J]. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy*, 2019, 46(10):1611-1613.
- [64] ZHAO G, LIU N, WANG S, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic gastric cancer [J]. *Medicine*, 2020, 99(10):e19405.