·述评·

食管胃结合部腺癌的靶向治疗进展

陈键[1],何裕隆[1,2]
1.中山大学附属第一医院胃肠外科,广东 广州 510080
2.中山大学附属第七医院消化医学中心,广东 深圳 518000

作者简介:何裕隆,外科二级教授/一级主任医师,博士研究生导师。中山大学附属第七医院院长,中山大学胃癌诊治中心主任,兼任中山大学附属第一医院外科主任、胃肠外科中心主任。2001 至 2002 年在美国 Utah 大学做博士后研究。现任亚洲外科学会会员,中华医学会外科学分会胃肠外科学组副组长,中国抗癌协会胃癌专业委员会副主任委员,中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师委员会副主任委员,中国医师协会外科医师分会加速康复外科(ERAS)专家委员会副主任委员。获国家、省部级自然科学基金多项;参与 211 工程、985 工程及国家自然科学基金等多项科研项目。在 Cancer Res, Int J Cancer, Cancer Letts, Ann Surg Oncol 等杂志发表论文 480 余篇。2014、2015、2016、2017、2018 年度连续五年爱思唯尔(医学领域)中国高被引学者。

【摘要】 食管胃结合部腺癌是发生于食管和胃交界处的消化系统恶性肿瘤,近年愈受重视并有将其归为一种特殊类型肿瘤的趋势。现有的治疗手段远期疗效仍不尽如人意,靶向治疗为患者生存期延长提供了新的可能。而当下已经投入临床应用的主要是抗 HER2 靶向药物与抗血管生成药物。本文将针对食管胃结合部腺癌的靶向治疗进展作一综述。

【关键词】 食管胃结合部腺癌; HER2; EGFR; 血管生成; 靶向治疗

Advances in targeted therapies for adenocarcinoma of the esophagogastric junction

CHEN Jian[1], HE Yu-long[1,2]
1. Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China;
2. The Center of Digestive Disease, the Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Shenzhen 518000, China

【Abstract】 Adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG) is a kind of digestive malignant tumor, which locates in esophagogastric junction, is increasingly important and tends to be a specific type of cancer. Long-term results of existing treatments are still poor, while targeted therapies offer new possibilities to improve this situation. Currently, approved targeted therapies are mainly anti-HER2 and anti-angiogenic agents. Herein, we give an overview of advances in targeted therapies for adenocarcinoma of the esophagogastric junction.

【Key words】 Adenocarcinoma of the esophagogastric junction; HER2; EGFR; Angiogenesis; Targeted therapy

食管胃结合部腺癌 (Adenocarcinoma of the esophagogastric junction, AEG) 是发生于食管和胃交界处(Esophagogastric junction, EGJ)的消化系统恶性肿瘤,近年愈受重视并有将其归为一种特殊类型肿瘤的趋势[1]。2015 年我国恶性肿瘤流行情况分析显示,食管癌发病率和死亡率分别为 17.87/10 万和 13.68/10 万;而胃癌的发病率和死亡率分别为 29.31/10 万和 21.16/10 万[2]。2018 年全球癌症流行病学统计显示,胃癌新发病例超过 100 万例,死亡约 78.3 万例,分别位列第五大常见的恶性肿瘤和第三大肿瘤相关死因;进一步分析显示,非贲门胃癌呈现稳步下降趋势,而贲门癌则呈上升态势,尤其在高收入国家[3]。因此,AEG 的研究应受到更多的重视。而目前基于 R0 切除的 D2 根治术仍是 AEG 的主要治疗手段,但远期疗

通信作者:何裕隆,教授,博士生导师,主任医师,E-mail:heyulong@mail.sysu.edu.cn

效仍不尽如人意，这就需要新的治疗理念与策略的引入[4]。阐明其发生发展机制，构建分子分型，进而基于此的精准治疗有望成为改善 AEG 预后的关键突破口。除去近年已应用于临床的放、化疗策略，靶向治疗的重要性也逐步得以关注和重视。

在过去的十余年里，AEG 的分子分型研究凸显出患者间的异质性，并揭示出一些关键的信号通路[5]。通过应用二代测序(Next generation sequencing, NGS)发现，至少 37%的胃癌患者出现受体酪氨酸激酶 (Receptor Tyrosine Kinases, RTKs) 的基因改变，包括 ERBB2、MET、EGFR、KRAS 以及 FGFR2[6,7]。此外，近年关于 AEG 的一些研究新发现，诸如高频度微卫星不稳定性 (Microsatellite Instability-high, MSI-high)，EB 病毒相关 (EBV-associated, EBV)，染色体不稳定性 (Chromosomal Instability, CIN)以及基因组稳定性(Genomically Stable, GS)等，均为靶向治疗提供了新的可能[8]。而当下已经投入临床应用的主要是抗人表皮生长因子受体-2 (Human epidermal growth factor receptor-2, HER2)靶向药物与抗血管生成药物。本文将针对 AEG 的靶向治疗进展作一综述。

1 抗 HER2 靶向治疗

HER2 为表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)家族成员之一，暂无已知的直接配体。其发挥作用主要通过两种方式：一是通过与配体活化的 EGFR、HER3 或者 HER4 形成异源二聚体，或是以过表达状态形成同源二聚体，即非配体依赖信号通路途径[9]。HER2 过表达使肿瘤更易浸润、对化疗药物更易不敏感，导致预后较差。大约 15-20%的 AEG 呈现 HER2 过表达，而在远端胃癌中只有 10-15%呈现 HER2 过表达[10,11]。HER2 是乳腺癌中的重要预后标志物及治疗靶点，与乳腺癌不同的是，AEG 中 HER2 不会表达于所有的细胞，HER2 阳性亚克隆可能只是少部分细胞[12,13]。因此为避免假阴性结果，至少须采集 5 处不同部位的肿瘤组织活检[14]。

1.1 曲妥珠单抗 曲妥珠单抗(Trastuzumab)是以 HER-2 为靶点的第一个重组的人源化 IgG 单克隆抗体，可结合并阻断 HER2 途径，进而抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡。一项曲妥珠单抗的 III 期临床试验 ToGA [15] 纳入了 594 例未治疗的 HER2 阳性(IHC 评分 3+或 FISH 结果为 HER2/CEP17 比值≥2)的 AEG 或胃癌患者，分别接受 6 周期的顺铂/氟嘧啶单药治疗或联合曲妥珠单抗治疗(8 mg/kg 的负荷剂量，随后 6 mg/kg，每 3 周一次，直至进展)。结果显示，曲妥珠单抗不仅将治疗反应率从 35%显著提高到了 47%，而且将中位总体生存时间(Overall survival, OS)从 11.1 月延长到了 13.8 月。曲妥珠单抗的治疗应答与 HER2 蛋白表达水平相关，对于 FISH 阳性但是 IHC 阴性或弱阳性的患者是无效的。对于 IHC 3+或者 IHC 2+/FISH 阳性的患者，中位 OS 达 16.0 月，因此曲妥珠单抗已获批用于这类人群。此外，曲妥珠单抗的毒副作用主要是引起患者腹泻、无症状性左室射血分数减少，并未观察到明显的心衰发生。

1.2 拉帕替尼 拉帕替尼(Lapatinib)为 EGFR I 型和 II 型(HER2)的酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine kinase inhibitor, TKI)。德国的一项 II 期临床试验[16]纳入了 37 例患者，随机分入卡培他滨加拉帕替尼联合治疗组或拉帕替尼单药治疗组，但是不得不提前中止，因为拉帕替尼单药治疗组在 42 天(中位治疗时间)后、以及联合治疗组在 86 天后均出现肿瘤进展；仅联合治疗组中 2 例患者呈现轻微的治疗应答。

一项 III 期临床试验 TRIO-013/LOGiC[17-19]纳入了 545 例 HER2 阳性的 AEG 患者，经随机分组，分别接受卡培他滨和奥沙利铂联合拉帕替尼或安慰剂治疗。结果显示拉帕替尼将客观反应率从 39%提高到 53%，并将中位无进展生存时间(Progression-free survival, PFS) 从 5.4 月延长至 6 月，但是 OS 并未显著增加 (12.2 *vs.* 10.5 月，HR 0.91, 95% *CI* 0.73–1.12)。亚组分析显示，亚洲人群(中位 OS 16.5 *vs.* 10.9 月)和年龄低于 60 岁的患者(中位 OS 12.9 *vs.* 9 月)，其 OS 可获益。此外观察到拉帕替尼的应用会增加毒副反应，如腹泻、皮疹、手足综合征等。

另一项亚洲的 III 期临床试验 TyTAN[20]发现，在应用二线治疗方案紫杉醇 (每周 1 次) 的人群(261 例 HER2 过表达(FISH 阳性)的进展期胃癌患者)中加用拉帕替尼，其中位 OS 并不能显著获益(11 *vs.* 8.9 月)。然而，在 HER2 检测 IHC 3+的进展期胃癌患者中，其生存可获益 (联合治疗组 n=52，紫杉醇单药组 n=49，中位 OS 14 *vs.* 7.6 月)；而 IHC 2+和 IHC 0/1 的患者并不能获益。

1.3 曲妥珠单抗-美坦新偶联物 虽然曲妥珠单

抗联合化疗是 HER2 阳性进展期胃癌的标准一线治疗方案,但是二线治疗方案尚未确立。曲妥珠单抗-美坦新偶联物(Trastuzumab emtansine,T-DM1)为靶向 HER2 抗体药物结合物,含人源化抗 HER2 IgG1 曲妥珠单抗(Trastuzumab)和微管抑制剂 DM1(maytansine 衍生物),二者通过稳定硫醚键共价连接。

一项 II/III 期临床研究 GATSBY[21]评估了 T-DM1 在已治疗过的 HER2 阳性进展期胃癌(不可切除、局部进展、转移性胃癌,包括 AEG)中的疗效及耐受性。结果显示,应用 T-DM1 的患者中位 OS 为 7.9 月,应用紫杉醇的患者则为 8.6 月,二者风险比 1.15,95%CI 0.87-1.15,p=0.86。相比紫杉醇治疗组,T-DM1 组的患者 3 级以上不良反应的发生率更低(60% *vs*. 70%),而致死性不良反应(4% *vs*. 4%)、严重不良反应(29% *vs*. 28%)及不良反应导致治疗中断(14% *vs*. 14%)的发生率均相似。T-DM1 组的 3 级以上不良反应最常见的是贫血(26%)以及血小板减少(11%),而紫杉醇组为中性粒细胞减少(39%)和贫血(18%)。T-DM1 组的最常见的严重不良反应是贫血(4%)、上消化道出血(4%)、肺炎(3%)、胃出血(3%)以及胃肠道出血(2%),而紫杉醇组为肺炎(4%)、发热性中性粒细胞减少(4%)、贫血(3%)及中性粒细胞减少(3%)。以上结果表明对于已治疗过的 HER2 阳性进展期胃癌患者,应用 T-DM1 治疗并不优于紫杉醇。这类患者的治疗选择仍有限。

1.4 帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗并化疗 帕妥珠单抗(Pertuzumab)为 HER2 的抗体,可结合到 HER2 的不同表位进而阻止其形成二聚体。帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗并化疗的治疗方案可改善 HER2 阳性的早期乳腺癌以及转移性乳腺癌的生存结局,那么在 AEG 中呢?

一项 III 期临床试验 JACOB[22]纳入了 780 例 HER2 阳性的转移性胃癌或 AEG 患者,经随机分组,分别接受帕妥珠单抗(840 mg iv)或安慰剂,每 3 周一次,两组均联合曲妥珠单抗(8 mg/kg iv 负荷量,然后 6 mg/kg iv q3w)并化疗(顺铂 80 mg/m^2 iv q3w,卡培他滨 1000 mg/m^2 po bid×14 d q3w,或 5-氟脲嘧啶 800 mg/m^2 iv q24h×5 d q3w)。即帕妥珠单抗组(n=388)接受帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗并化疗,对照组(n=392)接受安慰剂加曲妥珠单抗并化疗。帕妥珠单抗组中位随访时间为 24.4 月,对照组为 25.0 月。当帕妥珠单抗组出现 242 例死亡、对照组出现 262 例死亡时(该节点研究并未中止),治疗组(中位 OS 17.5 月)相比对照组(中位 OS 14.2 月)的 OS 并无显著差异,HR 为 0.84[95% *CI* 0.71~1.00]。45%的治疗组患者出现了严重的副反应,而对照组为 39%。最常见的 3~5 级不良反应为中性粒细胞减少(治疗组 116 例[30%],对照组 108 例[28%]),贫血(56[15%] *vs*. 65[17%])以及腹泻(51[13%] *vs*. 25[6%])。对照组出现 7 例(2%)治疗相关死亡,而帕妥珠单抗组无治疗相关死亡。以上结果表明相较于曲妥珠单抗加化疗的治疗方案,帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗并化疗的治疗方案并不能显著改善 HER2 阳性的转移性胃癌或 AEG 患者的生存结局。

2 抗 EGFR 靶向治疗

EGFR 为跨膜受体,介导原癌基因表型,在约 30%的 AEG 中过表达[23, 24]。肿瘤中 EGFR 过表达与更高的分期、更低的分化、血管侵犯增加以及更短的生存时间相关[25]。

抗 EGFR 靶向治疗包括单克隆抗体,如西妥昔单抗(Cetuximab)与帕尼单抗(Panitumumab),通过拮抗胞外结合结构域发挥作用[26, 27];小分子 TKI,如吉非替尼(Gefitinib)、厄洛替尼(Erlotinib)、拉帕替尼(Lapatinib)和阿法替尼(Afatinib),通过竞争性结合胞内酪氨酸激酶结构域发挥作用[28-30]。早先的多项 II 期临床试验探讨了西妥昔单抗、帕尼单抗或厄洛替尼联合细胞毒性化疗的治疗效果,结果显示 AEG 患者对这些一线治疗反应率在 41~65%[27, 31-33]。而针对二线治疗的 II 期临床试验评估了吉非替尼或厄洛替尼单药治疗的效果,显示反应率在 9~11%,而且似乎限于近端 EGJ 的肿瘤,而不是远端胃癌[34, 35]。

后续的 III 期临床试验包括 EXPAND(西妥昔单抗,一线)[36],REAL-3(帕尼单抗,一线)[37],以及 COG(吉非替尼,二线)[38]。但是每项试验的结果都是阴性的,且相比单用化疗,帕尼单抗联合化疗的方案却导致了更差的生存结局。值得注意的是,每项试验纳入的患者并没有应用生物标志物筛选,或许以此为突破口进行进一步研究能够有阳性发现。

3 抗血管生成靶向治疗

血管生成是由血管内皮生长因子(VEGF)与其受体相互作用介导的,在肿瘤的生长及侵袭转

移中发挥重要作用。血管生成抑制剂在多种肿瘤治疗的临床应用中,已被证实可使得患者获益[39]。

3.1 雷莫芦单抗 雷莫芦单抗(Ramucirumab)可与表达于内皮细胞的血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)结合,从而抑制肿瘤新生血管以阻碍肿瘤进展。目前已证实雷莫芦单抗单用或与紫杉醇联用均可使得患者获益。

REGARD 临床试验[40]纳入了 355 例接受含铂类或含氟嘧啶一线方案治疗的患者,按 2:1 随机分配接受雷莫芦单抗或安慰剂治疗。结果显示雷莫芦单抗延长了中位 OS 近 6 周(5.2 *vs*. 3.8 月),且仅有轻微的毒性(雷莫芦单抗组的高血压发生率为 15%,而安慰剂组为 8%)。

在 RAINBOW 试验[41]中,665 例患者分别接受紫杉醇联合或不联合雷莫芦单抗治疗,结果显示联合雷莫芦单抗治疗可延长中位 OS 近 9 周(9.6 *vs*. 7.4 月),但会增加血液毒性(III/IV 度中性粒细胞减少 41 *vs*. 19%)、高血压(14 *vs*. 2.5%)以及乏力(12 *vs*. 5.5.%)的发生率。

另一项临床试验[42]纳入 168 例患者,探讨 FOLFOX ±雷莫芦单抗的获益情况。结果显示两组的中位 PFS(6.4 *vs*. 6.7 月, stratified *HR*=0.98, 95% *CI* 0.69~1.37)及 OS(11.7 *vs*. 11.5 月, stratified *HR* = 1.08, 95% *CI* 0.73~1.58)无显著差异;客观反应率相似(45.2 *vs*. 46.4%);雷莫芦单抗治疗的患者有更高的疾病控制率(84.5 *vs*. 66.7%, *p*=0.008);但是相较于 FOLFOX/安慰剂方案,FOLFOX/雷莫芦单抗方案因其他原因(非疾病进展)所致的中断率较高(48 *vs*. 16%)。

3.2 贝伐单抗 贝伐单抗(Bevacizumab)为针对 VEGF-A 配体的重组人源化 IgG1 单克隆抗体,可与 VEGF-A 结合并中和其所有生物活性亚型,从而抑制 VEGF 信号通路的活化,新生血管生长受阻进而使肿瘤的生长受到抑制[43]。贝伐单抗已被陆续批准成为转移性结直肠癌的一、二线治疗药物[44],以及胶质细胞瘤[45]、非小细胞肺癌[46]、转移性乳腺癌[47]、转移性肾细胞癌[48]等的一线治疗药物。而其在 AEG 中的临床应用仍在探索。

AVAGAST 临床试验[49]评估了化疗(顺铂与卡培他滨)联合或不联合贝伐单抗的治疗方案,共纳入 774 例进展期胃癌患者(2007 年 9 月至 2008 年 12 月)。相比对照组单用化疗,联合贝伐单抗治疗可延长中位 OS 近 8 周(12.1 *vs*. 10.1 月, *HR* 0.87),但遗憾的是无统计学差异(p = 0.10, 95% *CI* 0.73~1.03)。此外,亚组分析显示亚洲患者应用贝伐单抗并不能获益,该结果也在我国的一项 III 期临床试验 AVATAR[50]中证实。AVATAR 试验与AVAGAST 试验的设计类似,共纳入 202 例患者并按 1:1 随机分配接受卡培他滨/顺铂联合贝伐单抗或安慰剂治疗,结果显示在我国的进展期胃癌患者中卡培他滨/顺铂联合贝伐单抗并不能改善结局,两组的 OS 及 PFS 均无显著差异。

3.3 其他血管生成抑制剂 其他抗血管生成的抑制剂包括阿帕替尼(Apatinib)以及多靶点 TKI 如舒尼替尼(Sunitinib)、索拉非尼(Sorafenib)、瑞格拉非尼(Regorafenib)等。阿帕替尼为针对 EGFR2 的 TKI,我国的一项 III 期临床试验[51]显示,对于化疗难治性进展期或转移性胃癌或 AEG 患者,阿帕替尼可延长 PFS 0.8 月(2.6 *vs*. 1.8 月),延长 OS 达 1.8 月(6.5 *vs*. 4.7 月),且毒副反应处于可接受的安全范围。基于该数据,目前阿帕替尼已被我国批准用于二线化疗后的转移性胃癌或 AEG 的治疗。舒尼替尼、索拉非尼以及瑞格拉非尼等多靶点 TKI,目前部分正在进行 II 期临床试验,其在 AEG 中的临床应用价值仍需进一步探索。

4 其他靶向治疗

4.1 抗 MET 靶向治疗 肝细胞生长因子的酪氨酸激酶受体 MET 在近 25%的胃癌中过表达[52]。针对 MET 靶向治疗的 I/II 期临床试验取得了令人鼓舞的发现,然而 2 项针对 HER2 阴性、MET 阳性的 AEG 患者的 III 期临床试验,结果令人失望。在 METGastric 试验[53]中,未经治疗的患者随机分配接受 FOLFOX ± MET 抗体 Onartuzumab 治疗。结果显示对比安慰剂组,联用 Onartuzumab 并不能改善患者生存(治疗组 vs.安慰剂组,中位 OS 11.0 *vs*. 11.3 月),且对反应率和 PFS 也无显著改善。在 RILOMET 试验[54]中,共纳入 609 例未经治疗的患者,随机分配接受 ECX ±Rilotumumab 治疗。然而由于死亡事件的不平衡(联用 Rilotumumab 治疗组 128 例,对照组 107 例),该研究不得不提前中止,并且治疗组的 OS、PFS 及总体反应率均显著低于对照组。

4.2 抗 mTOR 靶向治疗 mTOR(Mammalian Target of Rapamycin)被发现在超过 50%的胃癌中过表达,并且与患者的不良预后相关[55]。早期一项 II

期临床研究[56]发现 mTOR 抑制剂依维莫司(Everolimus)治疗后,转移性胃癌患者的中位 PFS 为 2.7 月,中位 OS 为 10.1 月。后续的 III 期临床试验 GRANITE-1[57],对比了依维莫司和安慰剂对于非选择性的进展期胃癌患者二、三线治疗,发现并不能使患者 OS(5.4 *vs*. 4.3 月,p = 0.12)获益。

4.3 抗 Claudin18.2 靶向治疗 Claudin 蛋白是紧密连接的结构成分,可密封细胞间隙,在多种肿瘤中过表达,包括 AEG。IMAB362 是一种作用于 Claudin18.2 (Claudin18 剪接变异体 2) 的嵌合的 IgG1 单克隆抗体,可增强 T 细胞浸润及 ADCC[58]。一项 II 期临床试验[59]纳入 246 例 Claudin 阳性的胃癌或 AEG 患者,发现 EOX (epirubicin / oxaliplatin / capecitabine) 联合 IMAB362 可显著改善患者的 PFS(HR 0.5)和 OS(HR 0.5)。亚组分析显示 Claudin 高表达的患者生存获益更显著。IMAB362 最常见的不良反应是恶心、呕吐以及中性粒细胞减少。另一项多中心的 IIa 期临床研究[60]证实,Claudin18.2 阳性的进展期胃癌或 AEG 患者接受 Zolbetuximab(即 IMAB362)单药治疗呈现出很好的耐受性及抗肿瘤活性,且反应率与其他单药治疗的靶向药物相似。

4.4 抗 PD-1/PD-L1 靶向治疗 应用 programmed-death 1 (PD-1) 与 programmed-death ligand 1 (PD-L1) 抑制剂进行免疫检查点抑制的治疗方案,目前已在多种肿瘤中评估,包括 AEG。PD-L1 可与 T 淋巴细胞的受体结合继而抑制 T 细胞增殖并诱导其凋亡,从而阻碍细胞毒性免疫应答。由于 9p24 的扩增,EBV 相关的 AEG 过表达 PD-L1 和 PD-L2[61];而高频度微卫星不稳定性的肿瘤与免疫浸润增强及检查点抑制剂靶点过表达相关[62]。Keynote-012 试验[63]评估了 PD-1 抑制剂派姆单抗(Pembrolizumab)在 PD-L1 阳性的进展期胃癌患者中的治疗情况,结果显示客观反应率为 22%。值得注意的是,虽然 PD-L1 过表达与更高的反应率相关,但是 PD-L1 仍是预示不良预后的生物标志物,对于无 PD-L1 表达的患者仍可出现治疗应答,而 PD-L1 表达的患者却常不能获益。类似地,在 CheckMate-032 试验[64]中,对于化疗难治性的 AEG 患者,另一种 PD-1 抑制剂纳武单抗(Nivolumab)在 PD-L1 阳性和阴性的患者中的客观反应率分别为 19%和 12%。因此,抗 PD-1/PD-L1 靶向治疗能否使得患者真正获益,以及如何筛选应用对象,仍有待进一步研究。

5 总结

AEG 的靶向治疗投入临床实际应用可谓道阻且长。多项大型的 III 期临床研究均以失败告终,原因之一便是 AEG 的显著异质性,这就要求在未来的研究中制定更细化的纳入标准,而这也依赖于更加精准的分子分型。

目前仅有曲妥珠单抗和雷莫芦单抗被证实可使得患者获益并被批准分别用于一线和二线治疗,而阿帕替尼也被我国批准用于二线化疗后的转移性胃癌或 AEG 的治疗。亚组分析显示存在 MET、EGFR 及 FGFR2 等变异的患者可从相应的靶向治疗中获益,然而由于这类变异不常见以及患者间的异质性,使得试验设计仍然充满挑战。患者的肿瘤分子异质性及多线治疗,同样是成功实施靶向治疗的障碍。免疫检查点抑制剂充满前景,目前正在评估并筛选可能获益的亚组人群。未来的研究中,我们或许应当聚焦于改善诊断方法,筛选鉴定可从靶向治疗获益的预测分子标志物,从而使得精准靶向治疗成为可能。

参考文献

[1] Rice T W, Gress D M, Patil D T, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual [J]. CA Cancer J Clin, 2017,67(4): 304-317.

[2] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.

[3] 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.

[4] Greally M, Agarwal R, Ilson D H. Optimal management of gastroesophageal junction cancer [J]. Cancer,2019,125(12): 1990-2001.

[5] Ali S M, Sanford E M, Klempner S J, et al. Prospective comprehensive genomic profiling of advanced gastric carcinoma cases reveals frequent clinically relevant genomic alterations and new routes for targeted therapies [J]. Oncologist,2015,20(5): 499-507.

[6] Deng N, Goh L K, Wang H, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets[J]. Gut, 2012, 61(5): 673-684.

[7] Stachler M D, Taylor-Weiner A, Peng S, et al. Paired exome analysis of Barrett's esophagus and adenocarcinoma [J]. Nat

Genet,2015,47(9):1047-1055.

[8] Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. Nature, 2014,513(7517):202-209.

[9] Worthylake R, Opresko L K, Wiley H S. ErbB-2 amplification inhibits down-regulation and induces constitutive activation of both ErbB-2 and epidermal growth factor receptors [J]. J Biol Chem,1999,274(13):8865-8874.

[10] Gordon M A, Gundacker H M, Benedetti J, et al. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial[J]. Ann Oncol,2013,24(7):1754-1761.

[11] Terashima M, Kitada K, Ochiai A, et al. Impact of expression of human epidermal growth factor receptors EGFR and ERBB2 on survival in stage II/III gastric cancer [J]. Clin Cancer Res, 2012,18(21):5992-6000.

[12] Koopman T, Smits M M, Louwen M, et al. HER2 positivity in gastric and esophageal adenocarcinoma: clinicopathological analysis and comparison[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2015,141(8):1343-1351.

[13] Ruschoff J, Dietel M, Baretton G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer -guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing [J]. Virchows Arch, 2010,457(3):299-307.

[14] Baretton G, Dietel M, Gaiser T, et al. [HER2 testing in gastric cancer : Results of a meeting of German experts][J]. Pathologe, 2016,37(4):361-366.

[15] Bang Y J, 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.

[16] Lorenzen S, Riera K J, Haag G M, et al. Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer: a randomised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(5): 569-576.

[17] Hecht J R, Bang Y J, Qin S K, et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 -Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial [J]. J Clin Oncol,2016,34(5):443-451.

[18] Chu M P, Hecht J R, Slamon D, et al. Association of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine Efficacy in Advanced Gastroesophageal Cancer: Secondary Analysis of the TRIO-013/LOGiC Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Oncol,2017,3(6):767-773.

[19] Press M F, Ellis C E, Gagnon R C, et al. HER2 Status in Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma for Entry to the TRIO -013/LOGiC Trial of Lapatinib[J]. Mol Cancer Ther,2017,16(1):228-238.

[20] Satoh T, Xu R H, Chung H C, 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.

[21] Thuss-Patience P C, Shah M A, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2 -positive locally advanced or metastatic gastric or gastro - oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study [J]. Lancet Oncology,2017,18(5):640-653.

[22] Tabernero J, Hoff P M, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2 -positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double -blind, randomised, placebo -controlled phase 3 study[J]. Lancet Oncology,2018,19(10):1372-1384.

[23] Wang K L, Wu T T, Choi I S, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome [J]. Cancer,2007,109(4):658-667.

[24] Kim M A, Lee H S, Lee H E, et al. EGFR in gastric carcinomas: prognostic significance of protein overexpression and high gene copy number [J]. Histopathology, 2008,52(6):738-746.

[25] Nagatsuma A K, Aizawa M, Kuwata T, et al. Expression profiles of HER2, EGFR, MET and FGFR2 in a large cohort of patients with gastric adenocarcinoma [J]. Gastric Cancer,2015,18(2):227-238.

[26] Kimura H, Sakai K, Arao T, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity of cetuximab against tumor cells with wild-type or mutant epidermal growth factor receptor[J]. Cancer Sci,2007,98(8):1275-1280.

[27] Tebbutt N C, Price T J, Ferraro D A, et al. Panitumumab added to docetaxel, cisplatin and fluoropyrimidine in oesophagogastric cancer: ATTAX3 phase II trial [J]. Br J Cancer,2016,114(5):505-509.

[28] Adelstein D J, Rodriguez C P, Rybicki L A, et al. A phase II trial of gefitinib for recurrent or metastatic cancer of the esophagus or gastroesophageal junction [J]. Invest New Drugs, 2012,30(4):1684-1689.

[29] Dragovich T, Mccoy S, Fenoglio-Preiser C M, et al. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127[J]. J Clin Oncol,2006,24(30):4922-4927.

[30] Keller S, Zwingenberger G, Ebert K, et al. Effects of trastuzumab and afatinib on kinase activity in gastric cancer cell lines[J]. Mol Oncol,2018,12(4):441-462.

[31] Enzinger P C, Burtness B A, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of

Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers [J]. J Clin Oncol,2016,34(23):2736-2742.

[32] Wainberg Z A, Lin L S, Dicarlo B, et al. Phase II trial of modified FOLFOX6 and erlotinib in patients with metastatic or advanced adenocarcinoma of the oesophagus and gastro-oesophageal junction[J]. Br J Cancer, 2011, 105(6): 760-765.

[33] Lordick F, Luber B, Lorenzen S, et al. Cetuximab plus oxaliplatin/ leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)[J]. Br J Cancer, 2010, 102(3):500-505.

[34] Ferry D R, Anderson M, Beddard K, et al. A phase II study of gefitinib monotherapy in advanced esophageal adenocarcinoma: evidence of gene expression, cellular, and clinical response[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(19): 5869-5875.

[35] Dragovich T, Mccoy S, Fenoglio-Preiser C M, et al. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127[J]. J Clin Oncol,2006,24(30): 4922-4927.

[36] Lordick F, Kang Y K, Chung H C, 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.

[37] Okines A F, Ashley S E, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for advanced esophagogastric cancer: dose-finding study for the prospective multicenter, randomized, phase II/III REAL-3 trial [J]. J Clin Oncol,2010,28(25):3945-3950.

[38] Dutton S J, Ferry D R, Blazeby J M, et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial[J]. Lancet Oncol,2014,15(8):894-904.

[39] Jin Z, Yoon H H. Antiangiogenic Therapy in Gastroesophageal Cancer [J]. Hematology/Oncology Clinics of North America, 2017,31(3):499-510.

[40] Fuchs C S, Tomasek J, Yong C J, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet,2014,383(9911):31-39.

[41] 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.

[42] Yoon H H, Bendell J C, Braiteh F S, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial[J]. Ann Oncol,2016,27(12):2196-2203.

[43] Jubb A M, Hurwitz H I, Bai W, et al. Impact of vascular endothelial growth factor-A expression, thrombospondin-2 expression, and microvessel density on the treatment effect of bevacizumab in metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2006,24(2):217-227.

[44] Bendell J C, Bekaii-Saab T S, Cohn A L, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study[J]. Oncologist,2012,17(12):1486-1495.

[45] Gilbert M R, Dignam J J, Armstrong T S, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma [J]. N Engl J Med, 2014, 370(8): 699-708.

[46] Takiguchi Y, Iwasawa S, Minato K, et al. Phase II study of carboplatin, docetaxel and bevacizumab for chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2015, 20(4): 659-667.

[47] Petitjean A, Smith-Palmer J, Valentine W, et al. Cost-effectiveness of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel for the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer in specialist oncology centers in France [J]. BMC Cancer,2019,19(1):140.

[48] Rini B I, Bellmunt J, Clancy J, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial[J]. J Clin Oncol,2014,32(8):752-759.

[49] Ohtsu A, Shah M A, 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.

[50] Shen L, Li J, Xu J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study) [J]. Gastric Cancer,2015,18(1):168-176.

[51] 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.

[52] Lee H E, Kim M A, Lee H S, et al. MET in gastric carcinomas: comparison between protein expression and gene copy number and impact on clinical outcome [J]. Br J Cancer,2012,107(2): 325-333.

[53] Shah M A, Bang Y J, Lordick F, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal

Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Oncol,2017,3(5):620-627.

[54] Catenacci D, Tebbutt N C, Davidenko I, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET -positive gastric or gastro -oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18 (11): 1467-1482.

[55] Yu G, Wang J, Chen Y, et al. Overexpression of phosphorylated mammalian target of rapamycin predicts lymph node metastasis and prognosis of chinese patients with gastric cancer [J]. Clin Cancer Res,2009,15(5):1821-1829.

[56] Doi T, Muro K, Boku N, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(11): 1904-1910.

[57] Ohtsu A, Ajani J A, Bai Y X, 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.

[58] Singh P, Toom S, Huang Y. Anti-claudin 18.2 antibody as new targeted therapy for advanced gastric cancer [J]. J Hematol Oncol,2017,10(1):105.

[59] Al-Batran S, Schuler M, Zvirbule Z, et al. An international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18. 2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18. 2 + gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma [Z]. ASCO Annual Meeting Proceedings, 2016.

[60] Türeci O, Sahin U, Schulze-Bergkamen H, et al. A multicentre, phase IIa study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus: the MONO study [J]. Annals of Oncology,2019.

[61] Derks S, Liao X, Chiaravalli A M, et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers [J]. Oncotarget, 2016, 7(22): 32925 -32932.

[62] Ma C, Patel K, Singhi A D, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression Is Common in Gastric Cancer Associated With Epstein-Barr Virus or Microsatellite Instability [J]. Am J Surg Pathol,2016,40(11):1496-1506.

[63] 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,2016,17(6):717-726.

[64] Janjigian Y Y, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate -032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer [J]. J Clin Oncol,2018,36(28):2836-2844.