

# 胃癌靶向治疗及免疫治疗

刘阳 魏云巍 李军 李正天

哈尔滨医科大学附属第一医院 科室 (黑龙江 哈尔滨 150001)

**【摘要】**近年来,随着对胃癌分子生物学特点的不断认识,分子靶向治疗成为综合治疗的新方向。曲妥珠单抗和雷莫卢单抗已被用于治疗晚期胃癌,其他靶向药物也在不断的研发中。免疫治疗是一种新治疗方法,尤其在黑色素瘤领域取得了很大的成功,许多胃癌免疫治疗的研究也在不断扩大和深入。

**【关键词】**胃癌·靶向治疗·免疫治疗

**【中图分类号】** R735.2

**【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2018.02.010

**【文章编号】** 1009-9905(2018)02-0116-04

近年来,分子生物学的不断深入,推动了肿瘤靶向治疗的进展,肿瘤免疫的不断进步,使免疫治疗成为胃癌治疗的一个新方向。本文对胃癌的分子靶向治疗与免疫治疗进行介绍。

## 1 靶向治疗

**1.1 抗 EGFR 治疗** 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 家族是一种跨膜细胞表面受体,通过结合细胞外的信号(如生长因子、细胞因子、激素)来驱动多种细胞生物学过程,包括增殖、迁移、分化和凋亡<sup>[1]</sup>。表皮生长因子受体的过度表达往往与不良预后相关<sup>[2]</sup>。EGFR 包括 4 个成员: EGFR(HER1)、HER2、HER3、和 HER4。

HER-2 是第 1 个被发现针对胃癌治疗有意义的靶点。7%~22%的胃癌患者表现 HER-2 过表达<sup>[3]</sup>。抗 HER-2 的药物主要有曲妥珠单抗、TDM-1 和拉帕替尼等。曲妥珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体 IgG1,直接作用于 HER-2 胞外区。TOGA 研究<sup>[6]</sup>证实了曲妥珠单抗联合化疗(铂剂和氟尿嘧啶)使 HER-2 阳性胃癌患者的总生存期(overall survival,

OS)从 11.1 个月增加到 13.8 个月。在 HER-2 高表达的亚组中,中位 OS 为 16.8 个月。TDM-1 是一种抗体-药物偶联药物,通过 Her-2 介导将药物作用于表达 Her-2 的肿瘤细胞。TDM-1 已被批准用于晚期乳腺癌治疗,而用于胃癌的研究(NCT01641939)也在进行中<sup>[7]</sup>。拉帕替尼是 HER-2 和 EGFR 的双重酪氨酸激酶抑制,可用于治疗曲妥珠单抗耐药的晚期转移性乳腺癌。TRIO013/LOGIC 试验<sup>[4]</sup>表明,拉帕替尼联合一线化疗方案(奥沙利铂+卡培他滨)并没有明显改善进展期胃食管结合部癌的 OS(12.2 个月 vs 10.5 个月),而亚组分析发现 60 岁以下及亚洲患者的 OS 有一定改善。拉帕替尼增加了毒性作用(腹泻、皮疹等),因此未被推荐应用。

HER-3 缺乏酪氨酸激酶活性,对细胞增殖及分化作用甚微,不过越来越多的证据表明 HER-3 是 HER-2 活性的重要调节器<sup>[5]</sup>。HER2-HER3 二聚体与 HER2 阳性细胞的增殖密切相关。帕妥珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体,与 HER-2 的胞外结构域 II 结合并抑制 HER2-HER3 二聚体的形成。一

**【基金项目】** 黑龙江省科技厅杰出青年基金(JC201416)

**【作者简介】** 刘阳(1986-12~),男,江苏徐州人,硕士,研究方向:普外科。E-mail: 289310616@qq.com

**【通讯作者】** 魏云巍(1970-12~),男,江苏邳州人,博士,主任医师,教授,研究方向:肿瘤靶向治疗。E-mail: hydwyw11@hotmail.com

项Ⅱ期探讨帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗、卡培他滨和顺铂治疗进展期胃癌的研究<sup>[6]</sup>,表明帕妥珠单抗联合治疗的部分缓解率为86%。

然而,无论是小分子酪氨酸激酶抑制或单克隆抗体治疗进展期胃癌都无明显获益,特别是西妥昔单抗<sup>[7]</sup>、帕尼单抗<sup>[8]</sup>和尼妥珠单抗<sup>[9]</sup>,仍有待进一步的研究。

**1.2 抗 VEGF 治疗** 异常血管生成是恶性肿瘤的基本特征之一。肿瘤细胞或肿瘤间质细胞分泌的血管内皮生长因子是生理和病理性血管生成的重要介质<sup>[10]</sup>。

贝伐单抗是一种抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的人源化 IgG1 单克隆抗体,它可以阻断 VEGF 与其受体结合,从而阻断其介导的信号通路<sup>[11]</sup>。一项针对 774 例胃癌患者的 AVAGAST 研究<sup>[12]</sup>,结果显示贝伐单抗联合化疗组的无进展生存期(progression free survival, PFS)及总体有效率(overall response rate, ORR)有相应提高,但 OS(12.1 个月 vs 10.1 个月)无显著差异。

Ramucirumab 是一种人源化单克隆抗体,可特异性阻断 VEGF-2 并下调血管生成通路<sup>[13]</sup>。全球Ⅲ期 RAINBOW 研究<sup>[14]</sup>发现,Ramucirumab 联合紫杉醇明显改善接受一线化疗失败后的胃癌患者的总生存率。治疗组与单纯紫杉醇组相比,总生存期延长了 2.2 个月。FDA 批准了 Ramucirumab 用于治疗一线药物包含铂剂或氟尿嘧啶类治疗失败后的进展期胃癌。这也是唯一一种被批准用于治疗晚期胃癌的抗血管生成药物<sup>[15]</sup>。

阿帕替尼是一种抑制 VEGFR-2 的小分子酪氨酸激酶抑制剂<sup>[16]</sup>。一项多中心Ⅲ期研究表明,阿帕替尼可改善进展期胃癌的中位生存期(195 d vs 140 d)和中位无进展生存期(78 d vs 53 d)<sup>[17]</sup>。

**1.3 MET 通路** Met 是酪氨酸激酶受体,位于细胞表面,2%~4%的胃癌患者表现 Met 扩增<sup>[18]</sup>。Met 与肝细胞生长因子/生长因子(HGF/SF)的结合可以促进细胞增殖、迁移和侵袭。c-Met 通路胃癌细胞的增殖及迁移密切相关<sup>[19]</sup>。阻断该通路的药物主要有 Foretinib, Onartuzumab 和 Rilotumumab。Foretinib 是 c-Met/VEGFR-2 抑制剂,不能改善未接受化疗的晚期胃癌患者的生存时间<sup>[20]</sup>。在 2015 年 ASCO 会议上,一项全球多中心Ⅲ期胃癌研究表明,Onartuzumab 联合一线 mFOLFOX 6 方案并不能延长进展期胃癌的生存期(11.0 个月 vs 11.3 个月)<sup>[21]</sup>。Rilotumumab 是一种人源化单克隆抗体 IgG2,阻止 HGF 与 c-Met 的结合,从而抑制 c-Met 的活化。一项Ⅱ

期研究,探讨 Rilotumumab 联合 ECX 方案(表柔比星+顺铂+卡培他滨)治疗晚期胃肠道肿瘤的有效性与安全性<sup>[22]</sup>。结果表明,Rilotumumab 与安慰剂组的 PSF 分别为 6.8 个月和 4.2 个月。但 Rilotumumab 组,中性粒细胞减少和静脉血栓等不良反应多见。

**1.4 mTOR 通路** 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通过 AKT/PI3K(蛋白激酶 B/磷酸酰肌醇-3 激酶)激活来加速细胞周期、促进肿瘤细胞的迁移和减少细胞凋亡。依维莫司(Everolimus)是 mTOR 抑制剂。GRANITE 研究<sup>[23]</sup>,对比依维莫司与安慰剂治疗进展期胃癌的疗效。结果发现,对于已接受过一线或二线化疗且进展的胃癌,依维莫司并不能改善中位 OS(5.39 个月 vs 4.34 个月)。

**1.5 Ras-Raf-MEK-ERK 通路** Ras/Raf/丝裂原活化蛋白激酶的激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)/细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular-signal-regulated kinase, ERK)信号通路,可以导致肿瘤细胞的增殖失控和凋亡受阻。索拉非尼是一种多激酶抑制剂,抑制包括 RAF,血管内皮生长因子受体-2,血管内皮生长因子受体-3 等。一项Ⅱ期研究,评估了索拉非尼联合多西紫杉醇和顺铂治疗局部进展期或转移性胃癌或胃食管结合部癌<sup>[24]</sup>。结果表明,44 例患者中有 18 例达到部分缓解。中位 PSF 和 OS 分别为 5.8 个月和 13.6 个月,但有中性粒细胞减少等不良反应。

## 2 免疫治疗

免疫治疗是近年来发展迅速的肿瘤治疗方式。目前针对胃癌的免疫治疗包括免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、淋巴细胞过继治疗和 Toll 样受体激动剂等。

**2.1 免疫检查点抑制剂** 细胞毒 T 细胞淋巴抗原-4(CTLA-4)和程序化死亡受体-1(PD-1)是两个重要的免疫反应检查点调节因子。在肿瘤免疫过程中,可通过免疫检查点抑制 T 细胞的活化,从而避免免疫系统的杀伤<sup>[25]</sup>。因此,治疗策略主要采取阻断免疫检查点通路,进而激活 T 细胞发挥识别并杀伤肿瘤的功能。Ipilimumab 和 Tremelimumab 同是人源化 CTLA4 抗体。Tremelimumab 作为二线药物治疗进展期胃癌的客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)仅有 5%,而中位 OS 与二线化疗方案相似<sup>[26]</sup>。Ipilimumab 在晚期黑色素瘤中已有明显疗效,但其在胃癌治疗中尚没有确切疗效<sup>[27]</sup>。2015 年 ASCO-GI 会议报道了一项Ⅱ期 KRYNOTE012 临床研究<sup>[28]</sup>,探讨了 PD-1 单克隆抗体 Pembrolizumab 治疗进展期胃癌的临床预后与 PD-L1 的关系。结果显

示,患者6个月生存率为69%。另外,Pmbrolizumab联合PF治疗晚期胃癌或胃食管结合部癌的Ⅱ期试验(NCT02335411)以及Pmbrolizumab联合紫杉醇治疗一线PF方案耐药的晚期胃癌或胃食管结合部癌(NCT02494583)的研究也在进行中。

**2.2 过继性细胞疗法** 免疫过继性细胞治疗是指将具有抗肿瘤活性的免疫效应细胞回输至患者体内,以杀伤肿瘤细胞,包括TIL、DC-CIK和CAR-T等。肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)已广泛应用于黑色素瘤的治疗中。在Kono等<sup>[29]</sup>报道的研究中,发现肿瘤浸润细胞治疗联合化疗可以延长晚期胃癌的生存期(11.3 vs 8.5个月)。自体树突状细胞联合细胞因子诱导的杀伤细胞(dendritic cells -cytokineinduced killer cells, DC -CIK)是新型免疫活性细胞。Shi等<sup>[30]</sup>发布的关于CIK治疗晚期胃癌的研究,结果表明免疫治疗组的中位DFS和OS均优于观察组(40.4 vs 34.1个月; 48.1 vs 42.1个月)。嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)修饰T细胞(CAR-T)同时具备特异性结合抗原及诱导T细胞杀伤肿瘤的能力。目前CAR-T细胞已发展到第四代,将细胞因子或共刺激配体加入CAR-T。具有抗凋亡和增强细胞毒性的能力<sup>[31]</sup>。CAR-T细胞已在白血病领域取得了成功,而在胃癌治疗领域尚未起步。

综上所述,虽然长期以来手术联合化疗一直是晚期胃癌的标准治疗方案,但是曲妥珠单抗成为治疗HER-2阳性晚期胃癌或转移性胃癌的一种新方案;同时Ramucirumab也被批准作为二线治疗或化疗的补充治疗。此外,随着对肿瘤、肿瘤微环境和免疫系统之间相互作用的不断认识,免疫治疗已经成为胃癌领域的一个新方向。

## 参 考 文 献

- [1] Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors[J]. *Nature Rev Cancer*, 2005, 5(5): 341-54.
- [2] Okines A, Cunningham D, Chau I. Targeting the human EGFR family in esophagogastric cancer[J]. *Nature Reviews Clin Oncol*, 2011, 8(8): 492-503.
- [3] Croxall J D, Mckeage K. Trastuzumab in HER2-Positive Metastatic Gastric Cancer[J]. *Biodrugs*, 2010, 25(4): 257-259.
- [4] Hecht JR, Bang YJ, Qin S, 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, 69(3): 234-243.
- [5] Sithanandam G, Anderson LM. The ERBB3 receptor in cancer and cancer gene therapy[J]. *Cancer Gene Therapy*, 2008, 15(7): 413-48.
- [6] Kang YK, Rha SY, Tassone P, et al. A phase IIa dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(4): 660-666.
- [7] 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(14): 490-499.
- [8] Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): 481-489.
- [9] 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.
- [10] Park DJ, Thomas NJ, Yoon C, et al. Vascular Endothelial Growth Factor A Inhibition in Gastric Cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(1): 33-42.
- [11] Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer [J]. *Dressnature Rev Drug Discovery*, 2004, 3(5): 391-400.
- [12] Ohtsu A, Shah MA, Van CE, 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.
- [13] Poole RM, Vaidya A. Ramucirumab: First Global Approval [J]. *Drugs*, 2014, 74(9): 1047-1058.
- [14] Wilke H, Muro K, Cutsem EV, 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.
- [15] Casak SJ, Fashoyin-Aje I, Lemery SJ, et al. FDA Approval Summary: Ramucirumab for Gastric Cancer[J]. *Clini Cancer Res*, 2015, 21(15): 3372-3376.
- [16] Geng R, Li J. Apatinib for the treatment of gastric cancer[J]. *Exp Opinion Pharmacother*, 2015, 16(1): 1-6.
- [17] Li J, Qin S, Xu J, et al. O-0029phase III study of apatinib in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014.
- [18] Kiyose SI, Nagura K, Hong T, et al. Detection of kinase amplifications in gastric cancer archives using fluorescence in situ, hybridization[J]. *Pathol Int*, 2012, 62(7): 477-484.
- [19] Amemiya H, Pena A, Chiurillo M, et al. Increased expression of the c-Met receptor mRNA in gastric cancer [J]. *Investig Clin*, 2013, 54(3): 284-298.
- [20] Shah MA, Wainberg ZA, Catenacci DV, et al. Phase II Study Evaluating 2 Dosing Schedules of Oral Foretinib (GSK1363089), cMET/VEGFR2 Inhibitor, in Patients with Metastatic Gastric Cancer[J]. *Plos One*, 2013, 8(3): e54014-e54014.
- [21] Shah MA, Bang YJ, Lordick F, et al. METGastric: A phase III

- study of onartuzumab plus mFOLFOX6 in patients with metastatic HER2-negative (HER2-) and MET-positive (MET+) adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction (GEC) [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(suppl; abstr4012).
- [22] Iveson T, Donehower RC, Davidenko I, et al. Rilotumumab in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line treatment for gastric or oesophagogastric junction adenocarcinoma: an open-label, dose de-escalation phase 1b study and a double-blind, randomised phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(9): 1007-1018.
- [23] Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(31): 3935-3943.
- [24] Weijing Sun, Mark Powell, Peter J. O'Dwyer, Paul Catalano, Rafat H. Ansari, Al B. Benson, III. Phase II Study of Sorafenib in Combination With Docetaxel and Cisplatin in the Treatment of Metastatic or Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: ECOG 5203[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(18): 2947-2951.
- [25] 任军,黄红艳.靶向免疫检查点的肿瘤免疫治疗现状与趋势[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(7): 415-419.
- [26] Ralph C, Elford E, Burt DJ, et al. Modulation of Lymphocyte Regulation for Cancer Therapy: A Phase II Trial of Tremelimumab in Advanced Gastric and Esophageal Adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(5): 1662-72.
- [27] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma[J]. New Engl J Med, 2010, 363(8): 711-23.
- [28] Muro K, Bang YJ, Shankaran V, et al. Relationship between PD-L1 expression and clinical outcomes in patients (Pts) with advanced gastric cancer treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in KEYNOTE-012[J]. Gastrointestinal Cancers Symposium, 2015.
- [29] Kono K, Takahashi A, Ichihara F, et al. Prognostic significance of adoptive immunotherapy with tumor-associated lymphocytes in patients with advanced gastric cancer: a randomized trial[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(6): 1767-1771.
- [30] Shi L, Zhou Q, Wu J, et al. Efficacy of adjuvant immunotherapy with cytokine-induced killer cells in patients with locally advanced gastric cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(12): 2251-2259.
- [31] Hajifatahaliha M, Hosseini M, Akbarian A, et al. CAR-modified T-cell therapy for cancer: an updated review[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2015, 44(6): 1-11.

(收稿日期:2016-11-18)

(本文编辑:张增;技术编辑:孔晖)

【文章编号】1009-9905(2018)02-0119-01  
doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2018.02.011

## TAPP 与 Lichtenstein 两种术式治疗腹股沟疝的疗效对比分析

赵凯 马东兴

淄博市中西医结合医院 普外科 (山东 淄博 255000)

腹腔镜经腹膜外疝修补术 (laparoscopic trans-abdominal preperitoneal hernia repair, TAPP)作为一种微创术式,在腹前间隙置入补片,避免术后假性复发疝所致二次手术,缓解机体疼痛。本研究选取淄博市中西医结合医院普外科实施手术治疗的90例腹股沟疝患者,分别采用TAPP手术治疗(A组)及Lichtenstein无张力疝修补术治疗(B组),结果显示:A组的手术时间长于B组( $P<0.05$ );A组患者的术中出血量、术后下床活动时间、VAS评分均显著的低于B组( $P<0.05$ );两组患者的住院费用差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

TAPP手术具有创伤小、美观、可发现对侧隐匿疝、术后恢复快等优势,已成为治疗腹股沟疝的重要术式。本研究结果提示腹股沟疝患者应用TAPP手术的治疗效果优于Lichtenstein无张力疝修补术,有助于减少术中出血量,缩短术后下床活动时间,促进机体康复。本文中A组的手术时间长于B组,考虑原因为TAPP作为一种新型术式,临床医师操作不熟练;

为节约医疗费用,部分患者不采用钉合装置固定补片,而采用Prolene线手工缝合固定补片,延长手术操作时间。本研究跟踪观察两组患者的并发症,结果显示,A组患者经手术治疗后出现尿潴留、感染、血肿、浆液肿等并发症发生率均低于B组患者,但组间比较其差异无统计学意义( $P>0.05$ ),其原因为TAPP手术为腹腔内操作,术野更加充分,同时采用螺旋钉固定补片,避免补片移动,降低术后并发症的发生率,预防疝气复发。

综上所述,与Lichtenstein无张力疝修补术相比,TAPP手术治疗腹股沟疝患者具有显著效果,同时不会增加术后并发症,对机体创伤程度较小,术后应激与炎症反应较轻,值得临床应用与发展。

(收稿日期:2017-11-08)

(本文编辑:刘毅;技术编辑:张珂)