综 述

胃癌分子靶向药物及免疫检查点抑制剂临床研究和应用进展

陈丽丽，杨 扬，夏 曦，吴秀伟
安徽医科大学第二附属医院 肿瘤中心（合肥 230000）

【摘 要】近年来关于胃癌发病分子机制的研究越来越多，针对不同信号传导途径的新靶点药物相继开展了国际多中心临床研究，部分药物已在临床广泛应用，改变了胃癌的传统治疗模式。继曲妥珠单抗联合化疗治疗HER-2阳性进展期胃癌取得阳性结果，后线靶向HER-2的抗体偶联药物及新型单克隆抗体不断问世。除此之外，靶向血管生成、HGF/c-Met、PI3K、PARP、FGFR2b、CLDN18.2等药物以及免疫检查点抑制剂的临床研究正在进行中。本文对近年胃癌分子靶向治疗和免疫检查点抑制剂的研究现状及临床应用进行综述。

【关键词】胃癌 胃食管结合部腺癌 分子靶向治疗 免疫检查点抑制剂
【中图分类号】R735.2 文献标志码 A DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.05.018

Clinical research and advances in application of molecular targeted therapies and immune checkpoint inhibitors in gastric cancer

CHEN Li-li, YANG Yang, XIA Xi, WU Xiu-wei
Department of Medical Oncology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, China

【**Abstract**】In recent years, there have been more and more studies on the molecular mechanism of gastric cancer. Many international centers have carried out clinical research on new targeted drugs aiming at different signal transduction pathways, and some drugs have been widely used in clinical practice, changing the traditional therapeutic paradigm for gastric cancer. Following the positive results of trastuzumab combined chemotherapy in the treatment of HER2-positive advanced gastric cancer, antibody-drug conjugates and novel monoclonal antibodies targeting HER2 have been developed continuously. In addition, several agents targeting angiogenesis, HGF/c-Met, PI3K, PARP, FGFR2b, CLDN18.2, and immune checkpoint inhibitors are currently subjected to clinical trials. This article reviews the current studies and clinical application of molecular targeted therapies and immune checkpoint inhibitors in gastric cancer.

【**Key words**】 Gastric cancer Gastroesophageal junction adenocarcinoma Immune checkpoint inhibitor Molecular targeted therapy

胃癌是常见恶性肿瘤之一，约2/3的胃癌初治时已是进展期，即使根治术后也有很多患者会出现局部复发和（或）远处转移[1]。化放疗是常用的治疗手段，但一线和二线化疗方案失败的胃癌患者往往很难再从化疗中获益，而放疗只是局部治疗手段。分子靶向治疗是晚期胃癌的重要治疗方法，以表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）、血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth

基金项目：安徽省博士后基金项目（2020A392）
第一作者简介：陈丽丽，主治医师，硕士。
通信作者：吴秀伟，副主任医师，博士。E-mail：347708229@qq.com

factor receptor，VEGFR）等为靶点的分子靶向治疗能延长晚期胃癌的总生存期，针对HGF/c-Met、PI3K、PARP、FGFR2b等靶点的药物相继开展临床试验。已有免疫检查点抑制剂用于晚期胃癌一线、二线和三线指南推荐和FDA批准，围手术期的治疗也有众多研究在开展。本文对目前在研和临床应用的靶向药物及免疫检查点抑制剂在胃癌领域的进展作一综述。

1　靶向HER-2

EGFR家族主要包括人类表皮生长因子受体（human epidermal growth factor receptor，HER）-1、HER-2、HER-3和HER-4四个成员，其中HER-2为胃癌主要的靶点[2]。

在EGFR家族中，HER-2是唯一没有直接配体的受体，在胃癌细胞中扩增的比例约为4%～44%。her-2扩增与一些肿瘤临床病理学特点有关，大多数学者认为男性、年龄大、肠型胃癌、发病部位在胃中上1/3段和多个淋巴结转移者更常表达HER-2[3]。her-2扩增在胃癌中的预后价值还有争议。

1.1　曲妥珠单抗

ToGA研究首次将曲妥珠单抗联合化疗治疗晚期胃癌。入组标准：HER-2阳性、局部进展或复发转移的胃癌及胃食管结合部腺癌。共入组594例患者，随机分为联合组（曲妥珠单抗联合化疗）和单纯化疗组，其中HER-2表达阳性定义为IHC 3+或FISH+。结果显示，联合组和单纯化疗组的OS分别为13.8个月和11个月，PFS分别为6.7个月和5.5个月，差异均有统计学意义；死亡率下降26%；总反应率、至疾病进展时间（time to progress，TTP）和缓解周期也有提高。尽管ToGA研究获得阳性结果，但联合化疗的最佳方案并不清晰。一线进展后曲妥珠单抗的跨线效果也不佳，研究认为，这可能与抗HER-2治疗后该靶点过表达消失有关[4]。

为取得更好的抗HER-2效果，JACOB研究尝试曲妥珠单抗和帕妥珠单抗双靶治疗，然而总体生存没有显著提高[5]。

1.2　拉帕替尼

拉帕替尼是双靶点酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKI），能够同时抑制HER-2和EGFR相关的下游信号传导而发挥抗肿瘤作用。拉帕替尼单药并没有使晚期胃癌及胃食管结合部腺癌患者有临床获益[6]。一项国际多中心临床试验结果显示，拉帕替尼联合ECF方案化疗用于HER-2阳性晚期胃癌的一线及围手术期治疗，结果并没有提高转化率，毒性反而增大[7]。

在拉帕替尼二线治疗HER-2阳性晚期胃癌失败后，胃癌的抗HER-2治疗经历了一段时间的沉寂，直到抗体偶联药物的问世。

1.3　抗体偶联药物

Trastuzumab　Deruxtecan（DS-8201）是一种新一代抗体药物偶联物（ADC），通过一种4肽链接子将靶向HER-2的曲妥珠单抗与新型拓扑异构酶Ⅰ抑制剂exatecan衍生物链接在一起，可靶向递送细胞毒药物至癌细胞内，与通常的化疗相比，可减少细胞毒药物的全身暴露[8]。DESTINY-Gastric 01研究结果显示：DS-8201组和化疗组ORR分别为51% vs 14%，CR为9% vs 0%，PR为42% vs 14%。mOS为12.5个月 vs 8.4个月，mPFS为5.6个月 vs 3.5个月，基于这项研究，FDA已批准DS-8201用于经曲妥珠单抗治疗的HER-2阳性局部晚期或转移性胃癌和GEJ腺癌患者[9]。

ARX788是一种精准设计的ADC，由两个细胞毒素特异性连接到以曲妥珠单抗为基本骨架的抗体上。通过一系列的对细胞毒素AS269（一种微管蛋白抑制剂）的数量、位置和化学键的设计筛选，ARX788在临床前实验中的活性得以最大的优化，并且在HER-2低表达的乳腺癌和胃癌中观察到很好的疗效[10]。目前正在进行的Ⅰ期临床试验显示，在曾经接受过曲妥珠单抗和化疗治疗的转移性胃癌患者中，ARX788表现出可喜的抗肿瘤活性[11]。预计2021年底公布Ⅰ期临床试验的更多数据，并且将在2021年下半年启动全球性Ⅲ期临床试验，检验ARX788作为二线疗法，治疗HER-2阳性胃癌的疗效。

此外，我国首个自主研发的ADC药物维迪西妥单抗已正式获批上市，其申请依据主要源于关键性Ⅱ期C008研究[12]。

1.4　新型单克隆抗体

Zanidatamab（ZW25）是一种双特异性抗体，可以同时结合HER-2的两个非重叠表位，称为双互补位结合。在一项Ⅰ期临床试验中，3/4线治疗经治的HER2阳性胃癌患者（90%接受过HER2靶向治疗）。结果显示，ZW25单药ORR为33%，疾病控制率（DCR）为61%；联合化疗疗效更好，ORR为54%，DCR高达79%[13]。

Margetuximab是一款靶向HER-2的Fc优化单抗，具有与曲妥珠单抗类似的HER-2结合和抗增殖

效应，但Fc优化技术进行了工程设计，增强了其免疫系统的参与度。在一项开放标签、剂量递增和扩展的Ⅲ期研究（NCT02689284）分析中，共纳入95例HER-2阳性胃食管癌患者，其中94%的患者经过一线治疗，6% 的患者经过二线及以上治疗，所有患者都接受过曲妥珠单抗治疗。结果显示：DCR为53%，ORR为18%，PFS为2.73个月，OS为12.48个月[14]。

2 靶向HER-1（EGFR）

EGFR在头颈部肿瘤、肺癌均有高表达，胃肠道肿瘤也常有表达。一般认为，EGFR高表达者侵袭性强，预后更差。有学者尝试将EGFR作为晚期胃癌治疗的靶点。但抗EGFR的西妥昔单抗、帕尼单抗以及靶向EGFR的小分子化合物等临床研究均证实该靶点在晚期胃癌靶向治疗中没有很好的应用前景[15]。

3 以VEGF或VEGFR为靶点

3.1 靶向VEGF

抗血管生成一直是胃癌靶向治疗领域的热点，AVAGAST研究中，入组患者为晚期胃癌或胃食管结合部腺癌。774例初治患者随机分为贝伐珠单抗联合化疗和安慰剂联合化疗组，化疗方案采用卡培他滨+顺铂。结果显示，贝伐珠单抗和安慰剂组中位OS分别为12.1个月和10.1个月，差异无统计学意义（$P = 0.1002$）；但是贝伐珠单抗组中位PFS（6.7个月 vs. 5.3个月，$P = 0.0037$）和总反应率（46% vs. 37.4%，$P = 0.0037$）却较安慰剂组明显要高；亚组分析提示亚洲胃癌患者并无明显获益。该研究进一步分析表明，血浆高VEGFA水平及肿瘤组织低neuropilin-1表达与贝伐珠单抗疗效有关[16]。

3.2 靶向VEGFR

3.2.1 雷莫芦单抗 雷莫芦单抗为靶向VEGFR-2的单克隆抗体，FDA批准其单药或与紫杉醇联合治疗一线含铂/5-FU治疗失败后的进展期胃癌及胃食管结合部腺癌。REGARD Ⅲ期临床研究奠定了雷莫芦单抗治疗晚期胃癌的价值。在此基础上又进行了RAINBOW Ⅲ期临床研究[17]。665例一线DLF方案化疗后进展的晚期胃癌患者随机接受紫杉醇联合雷莫芦单抗治疗和单药紫杉醇化疗，结果发现联合组中位OS、中位PFS和客观缓解率均明显优于单纯化疗组。

3.2.2 阿帕替尼 阿帕替尼是我国自主研发新一代小分子化合物，可抑制VEGFR-2、RET、c-kit、c-src酪氨酸激酶，竞争性结合胞内酪氨酸ATP结合位点，阻断相应通路的信号传导，从而抑制肿瘤血管生成，达到抗肿瘤的目的。李进等[18]进行了一项Ⅱ期临床研究，共入组144例二线及以上化疗失败后的晚期胃癌或胃食管结合部腺癌患者，随机分为安慰剂组、阿帕替尼850 mg qd组和阿帕替尼425 mg bid组。阿帕替尼850 mg qd组客观缓解率为6.38%，中位OS为4.83个月，中位PFS为3.67个月，与阿帕替尼425 mg bid组无明显差异。对照组中位OS为2.5个月，中位PFS为1.4个月，与阿帕替尼两组相比差异均有统计学意义，不良反应可以耐受。另有研究表明，阿帕替尼与紫杉醇、氟尿嘧啶联合可以提高化疗的敏感性[19]。

4 以HGF/c-Met通路为靶点

肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor，HGF）是具有多种生物学活性的细胞因子，HGF/c-Met通路能使细胞内多种信号通路如Ras/RAF、PI3K/AKT/mTOR、JAK/STAT、Crk/C3G/Rap1等被激活，促进细胞增殖、再生、分化、血管生成、侵袭及转移[20]。c-Met在胃癌组织中有较高的表达率，且往往提示肿瘤具有更高的侵袭性和转移能力，高表达者预后更差。但与患者的性别、年龄，肿瘤的大小、位置及分化程度无关[21]。

rilotumumab通过选择性结合HGF、抑制c-Met激酶的活化来阻止HGF/c-Met通路[22]。Malka等[23]进行了一项Ⅱ期临床随机对照试验，162例晚期胃癌采用mFOLFOX6 + rilotumumab组与mFOLFOX6 + 安慰剂组相比较，OS为11.5个月 vs 13. 1个月。化疗联合rilotumumab并没有带来生存获益。

onartuzumab为抗c-Met的单克隆抗体[24]，Ⅲ期临床研究结果表明（METGastric），123例初治晚期胃癌及胃食管结合部腺癌患者（c-Met阳性、HER-2阴性）应用onartuzumab联合FOLFOX6进行治疗，但无论是客观缓解率还是生存时间均未获得理想的结果[25]。

5 以PI3K信号通路为靶点

PI3K/Akt/mTOR通路作为细胞内非常重要的信号转导途径，在细胞的生长、存活、增殖、凋亡、血管生成、自吞噬等过程中发挥着生物学功能[26]。

mTOR（哺乳动物雷帕霉素靶蛋白）是一种丝/

苏氨酸蛋白激酶，依维莫司是口服mTOR抑制剂，已被批准用于多种实体瘤如晚期肾癌、乳腺癌、神经内分泌瘤等的治疗。RADPAC研究[27]将依维莫司联合紫杉醇对照安慰剂联合化疗用于既往接受铂类/氟尿嘧啶类药物进展的晚期胃癌患者。结果显示，依维莫司中位PFS延长，但并未带来生存获益。

6　以PARP为靶点

多聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶（poly ADP-ribose polymerase，PARP）参与DNA修复和转录调控，不但在调节细胞存活和死亡过程中具有关键作用，同时也是肿瘤发展过程中的重要转录因子。尽管奥拉帕利单药临床研究在胃癌中未获得阳性结果，但此后有研究显示，奥拉帕利与talaporfin光动力治疗有协调增效作用，在晚期胃癌领域有一定的应用前景[28]。

7　靶向FGFR2b

可选择性与成纤维细胞生长因子受体2b（FGFR2b）结合的人源化IgG1单克隆抗体，可抑制配体结合并介导抗体依赖的细胞介导的细胞毒性[29]。FIGHT研究是一项全球性、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验。入组患者为FGFR2b过表达阳性或循环肿瘤DNA的FGFR2扩增阳性、非HER2+的不可切除局部进展期或转移性胃癌。910例一线评估的胃癌患者中，有275例（30%）为FGFR2b+。中位PFS改善：9.5个月vs 7.4个月；中位OS方面，bema组未达到vs安慰剂组12.9个月；ORR为53% vs 40%。随着肿瘤细胞上FGFR2b过表达水平的增加，所有3个终点（PFS、OS、ORR）都得到了改善[30]。

8　CLDN18.2

Claudin-18（CLDN18）是Claudin家族成员之一，是参与调节细胞旁屏障功能的紧密连接的组成部分。CLDN18的屏障功能受损，细胞间粘附减少，侵袭性增强[31]。胃癌CLDN18的表达不仅与肿瘤大小和侵袭性有关，还与潜在的转移能力和患者预后有关。CLDN18亚型2（CLDN18.2）的表达仅限于胃粘膜和原发性胃恶性肿瘤中的分化上皮细胞，可能是胃癌治疗的新靶点[32]。

Zolbetuximab是一种嵌合型IgG1单克隆抗体，在肿瘤细胞表面结合CLDN18.2，通过抗体依赖性细胞毒性和补体依赖性细胞毒性诱导癌细胞凋亡。一项Ⅱ期临床研究入组了54例晚期胃、胃食管结合部或食管腺癌患者，这些患者≥50%的肿瘤细胞中有中度至重度CLDN18.2表达。43名患者的抗肿瘤活性数据可用，结果显示，ORR为9%，SD为14%，临床受益率为23%。在肿瘤细胞≥70%的患者亚组中，CLDN18.2表达为中高，ORR为14%。最常见不良事件是恶心、呕吐和疲劳[33]。FAST研究[34]将Zolbetuximab与EOX化疗联合对照安慰剂联合EOX化疗用于晚期胃癌一线治疗，结果显示PFS和OS都有改善，尤其在肿瘤细胞≥70%的患者中。在此基础上，Ⅲ期临床研究正在开展。

9　免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂是近年来肿瘤治疗新的热点和方向，两个主要的免疫检查点分别为细胞毒性T淋巴细胞蛋白4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4，CTLA-4）和PD-1/PD-L1、PD-L2通路。CTLA-4抑制剂无论是单药还是联合治疗，在胃癌领域均未获得重要进展。PD-1/PD-L1抑制剂在胃癌辅助和新辅助治疗中的应用有众多临床研究正在进行中，期待其结果[35]。

9.1　一线治疗

CheckMate 649[36]是一项Ⅲ期随机、多中心、开放标签的临床研究，旨在评估与单独化疗相比，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治疗既往未接受过治疗的HER-2阴性、晚期或转移性胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌患者的疗效。无论PD-L1表达阳性且联合阳性评分（CPS）≥5、CPS≥1的患者，还是所有随机人群，均观察到OS及PFS获益。鉴于此结果，2021年4月美国FDA批准了纳武利尤单抗与化疗联用一线治疗晚期或转移性的上消化道肿瘤，包括胃癌/胃食管结合部癌/食管腺癌，并且没有限定PD-L1和HER-2的表达情况。

另外一项在亚洲人群中开展的ATTRACTION-4[37]研究也验证了纳武利尤单抗联合化疗在晚期胃癌一线治疗中的作用。结果显示，纳武利尤单抗联合化疗的中位PFS和客观缓解率均显著优于单纯化疗，中位PFS分别为10.4个月和8.3个月，ORR分别为57.5%和47.8%。但二者的中位OS相近。

前述临床研究都是将HER-2阳性患者作为排除标准，KEYNOTE-811[38]研究纳入692例HER-2阳性不可切除或转移性胃癌/胃食管交界处腺癌，评估

帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗一线治疗的疗效和安全性。所有患者1:1随机分配到帕博利珠单抗+曲妥珠单抗+化疗组和安慰剂+曲妥珠单抗+化疗组。中期分析结果显示，帕博利珠单抗组ORR高达74.4%，对照组51.9%。其中完全缓解率帕博利珠单抗组为11%，接近对照组（3%）的4倍。美国FDA今年5月加速批准帕博利珠单抗与曲妥珠单抗和含氟嘧啶类/铂类化疗联用，一线治疗HER-2阳性局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管结合部腺癌患者。

9.2 二线治疗

KEYNOTE-061研究[39]探索了帕博利珠单抗在晚期胃癌或胃食管结合部腺癌的二线治疗疗效与安全性。研究结果：作为PD-L1 CPS ≥ 1的晚期或转移性胃癌及胃食管结合部腺癌的二线治疗，帕博利珠单抗较紫杉醇在提高PFS、OS、ORR方面，均未达到统计学显著性差异。对于ECOG PS 0的患者，PD-L1 CPS ≥ 10的肿瘤，或者MSI-H的肿瘤帕博利珠单抗在改善OS方面有更好的治疗效果。

Checkmate 032[40]是随机开放多标签多肿瘤队列Ⅰ/Ⅱ期、晚期胃或胃食管结合部癌队列的研究，对比纳武利尤单抗联合或不联合ipilimumab在二线及二线后的疗效（n = 160）。结果提示纳武利尤单抗单药或与伊匹木单抗联用都具有持久有效的抗肿瘤疗效，后续分析PD-L1的表达状态对OS的影响发现无论患者PD-L1表达状态，12个月OS率相似。整体看来，单药免疫或双免疫虽然看到了一定抗肿瘤活性，但是结果仍差强人意。

9.3 三线治疗

KEYNOTE-059[41]是既往治疗失败的晚期胃癌患者给予帕博利珠单抗的全球多中心、多队列的Ⅱ期研究。队列1患者为此前接受过二线以上化疗的转移性胃癌患者（PD-L1阳性或阴性）接受帕博利珠单抗单药治疗。结果显示，ORR为11.6%，2.3%达到CR，中位PFS为2.0个月，6个月PFS率为14.1%。中位OS为5.6个月，6个月OS率为46.5%。PD-L1阳性患者ORR高于PD-L1阴性者（15.5% vs 6.4%）。

ATTRACTION-2 [42]是在日本、韩国和台湾地区进行的一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验，共纳入493例至少两种化疗方案耐药或不耐受的晚期胃及胃食管连接部腺癌患者。在该研究中，患者以2:1（330例 vs 163例）的比例随机接受纳武利尤单抗（3 mg/kg，每2周一次静脉注射）或安慰剂治疗，直至疾病进展或不可接受的毒性作用导致的停药。纳武利尤单抗与安慰剂组mOS为5.26月 vs 4.14月；1年总生存率27.3% vs 11.6%；2年总生存率10.6% vs 3.2%。患者一旦获益（CR或PR），使用纳武利尤单抗有87.1%患者生存期可延长一年以上，61.3%患者的生存期可延长至两年以上。上述结果不依赖于PD-L1状态。基于此研究，国内外指南一致推荐纳武利尤单抗为胃癌三线或三线以上治疗新标准。

10 展望

胃癌分子分型的研究为识别胃癌发生、发展的驱动基因，开发新的分子靶向治疗药物提供了方向。但是胃癌分子靶向和免疫治疗落后于许多其他类型的肿瘤。新的抗体偶联药物在治疗HER-2阳性胃癌的应用中有了喜人的结果；抗FGFR2b药物初步疗效较好，然而该靶点突变人群较低；抗血管生成药物尽管ORR不高，但对于延迟生存期有一定的益处。如何更好地寻找靶点和有效使用靶向药物，如何寻找合适的人群实施个体化治疗，还需要进一步探索。

除了本文提到的胃癌免疫治疗临床研究，很多国产1.1类新药免疫检查点抑制剂蓬勃发展，在胃癌的多线治疗领域获得了较好的疗效。胃癌前线免疫治疗需要探索最佳的优势人群，辅助和新辅助在现阶段仍需慎重。此外，在后线治疗中，免疫联合靶向、放疗、介入等研究也在进行，希望能给晚期胃癌患者带来更长的生存。需要注意的是，部分患者在前线临床研究中已经应用免疫检查点抑制剂，这部分人群进展后的治疗选择是我们将要面对的问题，也是免疫治疗“向前走”带来的新话题。

参 考 文 献

[1] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, *et al*. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.

[2] Palle J, Rochand A, Pernot S, *et al*. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in advanced gastric cancer: current knowledge and future perspectives[J]. Drugs, 2020, 80(4): 401-415.

[3] Meric-Bernstam F, Johnson AM, Dumbrava EEI, *et al*. Advances in HER2-targeted therapy: novel agents and opportunities beyond breast and gastric cancer[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(7): 2033-2041.

[4] Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, *et al*. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT

study)[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(17): 1919-1927.

[5] Tabernero J, Hoff PM, 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 Oncol, 2018, 19(10): 1372-1384.

[6] Stirrups R. Lapatinib with chemotherapy for gastro-oesophageal cancer[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(8): e400.

[7] Smyth EC, Rowley S, Cafferty FH, *et al*. Safety and efficacy of the addition of lapatinib to perioperative chemotherapy for resectable HER2-Positive gastroesophageal adenocarcinoma: a randomized phase 2 clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(8): 1181-1187.

[8] Keam SJ. Trastuzumab deruxtecan: first approval[J]. Drugs, 2020, 80(5): 501-508.

[9] 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.

[10] Skidmore L, Sakamuri S, Knudsen NA, *et al*. ARX788, a site-specific Anti-HER2 antibody-drug conjugate, demonstrates potent and selective activity in HER2-low and T-DM1-resistant breast and gastric cancers[J]. Mol Cancer Ther, 2020, 19(9): 1833-1843.

[11] 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.

[12]Xu YY, Wang YK, Gong JF, *et al*. Phase I study of the recombinant humanized anti-HER2 monoclonal antibody-MMAE conjugate RC48-ADC in patients with HER2-positive advanced solid tumors[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(4): 913-925.

[13] Zhu YX, Zhu XD, Wei XW, *et al*. HER2-targeted therapies in gastric cancer[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1876(1): 188549.

[14] Catenacci DV, Rosales M, Chung HC, *et al*. MAHOGANY: margetuximab combination in HER2 + unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. Future Oncol, 2021, 17(10): 1155-1164.

[15] Li CF, Zheng J, Xue YW. Effects of vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor on biological properties of gastric cancer cells[J]. Arch Med Sci, 2019, 15(6): 1498-1509.

[16] Procaccio L, Damuzzo V, Di Sarra F, *et al*. Safety and tolerability of anti-angiogenic protein kinase inhibitors and vascular-disrupting agents in cancer: focus on gastrointestinal malignancies[J]. Drug Saf, 2019, 42 (2): 159-179.

[17] De Vita F, Borg C, Farina G, *et al*. Ramucirumab and paclitaxel in patients with gastric cancer and prior trastuzumab: subgroup analysis from RAINBOW study[J]. Future Oncol, 2019, 15(23): 2723-2731.

[18] Li J, Qin SK, Xu JM, *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.

[19] Xu ZY, Hu C, Chen SQ, *et al*. Apatinib enhances chemosensitivity of gastric cancer to paclitaxel and 5-fluorouracil[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 4905-4915.

[20] Moosavi F, Giovannetti E, Saso L, *et al*. HGF/Met pathway aberrations as diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in human cancers[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2019, 56(8): 533-566.

[21] Zarei B, Javidan Z, Fatemi E, *et al*. Targeting c-met on gastric cancer cells through a fully human fab antibody isolated from a large naive phage antibody library[J]. Daru, 2020, 28(1): 221-235.

[22] Moosavi F, Giovannetti E, Peters GJ, *et al*. Combination of HGF/MET-targeting agents and other therapeutic strategies in cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 160: 103234.

[23] Malka D, François E, Penault-Llorca F, *et al*. FOLFOX alone or combined with rilotumumab or panitumumab as first-line treatment for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma (PRODIGE 17-ACCORD 20-MEGA): a randomised, open-label, three-arm phase II trial[J]. Eur J Cancer, 2019, 115: 97-106.

[24] Klingler S, Fay R, Holland JP. Light-Induced radiosynthesis of 89 Zr-DFO-azepin-onartuzumab for imaging the hepatocyte growth factor receptor[J]. J Nucl Med, 2020, 61(7): 1072-1078.

[25] Shah MA, Bang YJ, 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.

[26] Fattahi S, Amjadi-Moheb F, Tabaripour R, *et al*. PI3K/AKT/mTOR signaling in gastric cancer: epigenetics and beyond[J]. Life Sci, 2020, 262: 118513.

[27] Lorenzen S, Knorrenschild JR, Pauligk C, *et al*. Phase III randomized, double-blind study of paclitaxel with and without everolimus in patients with advanced gastric or esophagogastric junction carcinoma who have progressed after therapy with a fluoropyrimidine/plati-

num-containing regimen (RADPAC)[J]. Int J Cancer, 2020, 147(9): 2493-2502.

[28] Tanaka M, Sasaki M, Suzuki T, *et al*. Combination of talaporfin photodynamic therapy and poly (ADP-Ribose) polymerase (PARP) inhibitor in gastric cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 539: 1-7.

[29] Yasui W. Is FGFR2 a suitable target to treat scirrhous-type gastric cancer?[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(4): 926-927.

[30] Catenacci DV, Tesfaye A, Tejani M, *et al*. Bemarituzumab with modified FOLFOX6 for advanced FGFR2-positive gastroesophageal cancer: FIGHT phase III study design[J]. Future Oncol, 2019, 15(18): 2073-2082.

[31] Baek JH, Park DJ, Kim GY, *et al*. Clinical implications of claudin18.2 expression in patients with gastric cancer[J]. Anticancer Res, 2019, 39(12): 6973-6979.

[32] Kim SR, Shin K, Park JM, *et al*. Clinical significance of CLDN18.2 expression in metastatic diffuse-type gastric cancer[J]. J Gastric Cancer, 2020, 20(4): 408-420.

[33] 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]. Ann Oncol, 2019, 30(9): 1487-1495.

[34] Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, *et al*. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma[J]. Ann Oncol, 2021, 32(5): 609-619.

[35] Yang L, Dong XZ, Xing XX, *et al*. Efficacy and safety of anti-PD-1/anti-PD-L1 antibody therapy in treatment of advanced gastric cancer or gastroesophageal junction cancer: a meta-analysis[J]. World J Gastrointest Oncol, 2020, 12(11): 1346-1363.

[36] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, *et al*. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 398(10294): 27-40.

[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] Chung HC, Bang YJ, S Fuchs C, *et al*. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811[J]. Future Oncol, 2021, 17(5): 491-501.

[39] Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, *et al*. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2018, 392(10142): 123-133.

[40] Janjigian YY, 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.

[41] Fuchs CS, Doi T, Jang RW, *et al*. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(5): e180013.

[42] 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.

(2021-06-28 收稿)



专 家 简 介

吴秀伟，安徽医科大学第二附属医院肿瘤中心副主任医师、医学博士，安徽省临床肿瘤学会食管癌专委会副主任委员、安徽省临床肿瘤学会肿瘤转化医学专业委员会常委兼秘书、中国医疗保健国际交流促进会健康大数据和数字化医学分会委员、安徽省抗癌协会监事、安徽省抗癌协会食管癌专业委员会委员、安徽省医学会肿瘤学分会新靶点学组委员、安徽省预防医学会肺癌预防与控制专业委员会委员、安徽省全科医学会肿瘤内科分会委员。主持安徽省博士后基金1项，参与两项国家自然科学基金，作为主编助理参与编著《肿瘤综合治疗学》。