DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.018

· 专家论坛 ·

2021 年胃癌药物治疗盘点

王妍，刘天舒
复旦大学附属中山医院肿瘤防治中心，肿瘤内科，上海 200032
通信作者：刘天舒，E-mail：liu.tianshu@zs-hospital.sh.cn

摘要：2021 年胃癌药物治疗领域不断取得突破，免疫和靶向治疗取得诸多进展。晚期胃癌一线免疫检查点抑制剂治疗正在不断优化之中，免疫耐药后的治疗和二线后治疗正如火如荼的开展。胃癌辅助治疗和新辅助治疗的免疫检查点抑制剂治疗亦继续往前推进，作为研究也处热烈探讨中。此外，胃癌的新药研发层出不穷，新型药物不断涌现，包括抗体偶联药物、双特异性抗体、新型靶点以及新的治疗方式的联合。新型药物及新型治疗方式的联合都不断为胃癌患者带来新的希望。

关键词：胃癌；免疫检查点抑制剂治疗；靶向治疗；抗体偶联药物；双特异性抗体

Summary in medicine treatment of gastric cancer in 2021

Wang Yan, Liu Tianshu
Cancer Center, Department of Medical Oncology, Fudan University Zhongshan Hospital, Shanghai 200032, China
Corresponding to: Liu Tianshu, E-mail: liu.tianshu@zs-hospital.sh.cn

Abstract: Progress of immunotherapy and targeted therapy has been made in the field of gastric cancer in 2021. First-line immune checkpoint inhibitor therapy for advanced gastric cancer is being optimized, and the treatment after immune resistance and second-line post-treatment are being carried out. Adjuvant and neoadjuvant immunotherapy for gastric cancer are also being vigorously discussed. In addition, new drugs for gastric cancer constantly emerge. New drugs including the antibody-drug conjugates, bispecific antibodies, new targeted drugs and new treatment combinations have been continuously developed. The combination of new drugs and new treatment methods constantly brings new hope to gastric cancer patients.

Key words: gastric cancer; immune checkpoint inhibitor therapy; targeted therapy; antibody-drug conjugate; bispecific antibody

胃癌是全球范围内常见的恶性肿瘤之一，发病率位列第 5 位，病死率位列第 3 位 [1]。我国胃癌发病率和病死率高居第 2 位 [2]。近年来，胃癌药物治疗的蓬勃发展不断为胃癌患者带来中位总生存（overall survival，OS）的延长。本文对 2021 年度胃癌药物治疗进行梳理和盘点，并对未来展开思考。总体来说，胃癌免疫检查点抑制剂治疗全面开花，多线并进；而晚期胃癌靶向治疗除抗血管治疗和抗人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）治疗外，新型靶点也不断涌现。胃癌新型治疗药物及新型联合治疗方式的不断研发给胃癌的生存延长带来了新的希望。

1　晚期胃癌一线治疗进展

1.1　晚期胃癌一线免疫检查点抑制剂治疗进展

晚期胃癌一线免疫检查点抑制剂治疗疗效显著，已经改变晚期转移性胃癌的治疗格局。CheckMate 649 研究在 2021 年欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology，ESMO）年会上报道生存更新数据 [3-4]。随着随访时间的延长，纳武利尤单抗联合化疗对比单纯化疗仍保持着 OS 具有临床意义的改善。程序性死亡蛋白配体 -1（programmed death ligand-1，PD-L1）联合阳性评分（combined positive score，CPS）≥5 患者免疫联合化疗对比单纯化疗死亡风险降低 30%，2 年 OS 率提高 12%。CheckMate 649 中国人群数据显示，

纳武利尤单抗联合化疗对比单纯化疗 OS 和中位无进展生存（progression-free survival，PFS）均明显改善，与 CheckMate 649 全球人群一致。基于该研究结果，2021 年美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network，NCCN）指南 [5] 和 2021 中国临床肿瘤学会（Chinese Society Of Clinical Oncology，CSCO）胃癌诊疗指南 [6] 均推荐纳武利尤单抗联合化疗作为 PD-L1 CPS≥5 的晚期胃癌一线治疗的首选方案。晚期胃癌一线免疫联合化疗获得推荐的同时，纳武利尤单抗联合伊匹单抗对比化疗未能改善 PD-L1 CPS≥5 的患者的 OS。无论在 PD-L1 CPS≥5 的患者中，还是在所有随机患者中，纳武利尤单抗联合伊匹单抗对比化疗 PFS 均未观察到获益。

ORIENT-16 是一项随机、双盲的Ⅲ期研究，探索信迪利单抗联合化疗对比化疗一线治疗中国晚期胃 / 胃食管结合部（gastric/gastroesophageal junction，G/GEJ）腺癌 [7]。中期分析数据截止日期为 2021 年 6 月 20 日，在全人群和 PD-L1 CPS≥5 的患者中，与化疗比较，信迪利单抗联合化疗表现出 OS 和 PFS 获益（全人群：中位 OS 15.2 个月 *vs* 12.3 个月，*HR*=0.766；中位 PFS 7.1 个月 *vs* 5.7 个月，*HR*=0.636。PD-L1 CPS≥5 人群：中位 OS 18.4 个月 *vs* 12.9 个月，*HR*=0.660；中位 PFS 7.7 个月 *vs* 5.8 个月，*HR*=0.628）。结果显示，信迪利单抗联合化疗在 G/GEJ 腺癌一线治疗中具有令人鼓舞的抗肿瘤疗效。以上两项重磅Ⅲ期研究夯实免疫联合化疗在晚期胃癌一线治疗中的地位。

1.2 晚期胃癌一线靶向治疗

晚期胃癌一线靶向治疗总体进展位于 Claudin18.2 抗体中。Claudin18.2 是构成细胞间紧密连接的蛋白 2，在胃癌中高表达。IMAB362（zolbetuximab）是一种嵌合单克隆抗体，可与 Claudin18.2 结合。FAST 研究是一项比较 IMAB362 联合化疗对比单纯化疗作为晚期 Claudin18.2 阳性胃和胃食管腺癌一线治疗的随机化Ⅱ期研究 [8]。研究结果显示，IMAB362 联合化疗与单纯化疗比较，Claudin18.2 高表达（在≥70% 肿瘤细胞中强度≥2+）的患者预后较好，中位 PFS（9.1 个月 *vs* 6.1 个月）和 OS（16.6 个月 *vs* 9.3 个月）更长 。

1.3 晚期胃癌一线免疫及靶向联合治疗

KEYNOTE-811 研究结果显示，帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗可以将 HER2 阳性晚期胃癌患者客观反应率（objective response rate，ORR）提升至 74.4% [9]。基于该研究结果，2021 年 5 月美国食品药品管理局（Food and Drug Administration，FDA）加速批准帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗用于 HER2 阳性晚期胃癌的一线治疗。其余 HER2 阳性胃癌患者中一线免疫联合靶向治疗及化疗也在不断探索过程中。

MAHOGANY 研究是一项随机、开放标签的Ⅱ/Ⅲ期研究 [10]。其评估 margetuximab 联合免疫检查点抑制剂、联合或不联合化疗用于一线治疗 HER2 阳性的晚期或转移的 G/GEJ 癌。其队列 A margetuximab 联合免疫检查点抑制剂中期分析结果显示，在 41 例患者中有 32 例（78%）观察到肿瘤缩小。AIO INTEGA 为一项比较伊匹木单抗或化疗联合纳武利尤单抗和曲妥珠单抗在既往未接受过系统治疗的 HER2 阳性晚期胃食管结合部癌随机对照研究 [11]。研究结果显示，化疗联合纳武利尤单抗和曲妥珠单抗组较伊匹木单抗联合纳武利尤单抗和曲妥珠单抗组的中位 PFS 延长（10.7 个月 *vs* 3.2 个月），而 OS 无差异。

上述 HER2 阳性晚期胃癌的一线临床研究均提示，抗 HER2 治疗联合免疫及化疗较靶向联合化疗或靶向联合免疫检查点抑制剂治疗更具生存优势，免疫联合抗 HER2 治疗及化疗有望成为 HER2 阳性晚期胃癌一线治疗的标准模式。

2 晚期胃癌二线及以上治疗

晚期胃癌一线治疗失败后的药物治疗进展主要位于靶向治疗之中，包括抗血管治疗和抗 HER2 治疗。

RAINBOW-Asia 的桥接研究达到预设终点 [12]。中国人群 ramucirumab 联合紫杉醇治疗显示出 PFS 延长及 OS 获益趋势（中位 OS 9.03 个月 *vs* 8.08 个月，*HR*=0.942，*P*=0.616 9；中位 PFS 4.17 个月 *vs* 3.15 个月，*HR*=0.751，*P*=0.016 9）。

HER-RAM 研究探索曲妥珠单抗 + 雷莫西尤单抗 + 紫杉醇作为 HER2 阳性 G/GEJ 癌二线治疗的可行性 [13]。在既往接受曲妥珠单抗 + 化疗治疗后进展的 HER2 阳性 G/GEJ 癌患者中，曲妥珠单抗跨线与雷莫西尤单抗 + 紫杉醇联合显示出不错的疗效和可控的安全性。HER2 表达的动态变化的探索性分析和可用肿瘤组织的基因组分析正在进行。

DESTINY-Gastric01 研究评估了 trastuzumab deruxtecan（T-DXd）在亚洲患者的三线或后线治疗 [14]。结果显示，T-DXd 在 HER2 低表达 G/GEJ

腺癌患者中表现出抗肿瘤活性。而 DESTINY-Gastric02 是 DESTINY-Gastric01 的后续研究 [15]。DESTINY-Gastric02 是第一项仅关注二线 T-DXd 单药治疗在含曲妥珠单抗的方案中进展的西方国家 HER2 阳性 G/GEJ 癌患者的研究。入组患者来自欧洲（比利时、英国、意大利和西班牙）及美国，截至 2021 年 4 月 9 日 ORR 达 38%。

RC48-C008 研究探索维迪西妥单抗治疗 HER2 过表达既往二线及以上全身化疗后局部晚期或转移性胃癌的反应率 [16]。在可评估的 127 例患者中，ORR 为 24.8%（95%*CI*：17.5%~33.3%），疾病控制率（disease control rate，DCR）为 42.4%（95%*CI*：33.6%~51.6%）。中位 PFS 为 4.1 个月（95%*CI*：3.7~4.9 个月），而中位 OS 为 7.9 个月（95%*CI*：6.7~9.9 个月）。

3 胃癌免疫围手术期治疗

随着胃癌分子分型研究的不断深入，免疫药物的不断研发，化疗联合免疫检查点抑制剂治疗在胃癌围术期中的应用也在不断突破。

Checkmate 577 研究是一项全球、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究，探索新辅助放化疗的食管癌或胃食管结合部癌切除术后接受纳武利尤单抗辅助治疗的疗效 [17]。与安慰剂比较，纳武利尤单抗提高总体人群中位无瘤生存期（disease-free survival，DFS），使其复发或死亡风险降低 31%。纳武利尤单抗组和安慰剂组的中位 DFS 分别为 22.4 个月和 11.0 个月（*HR*=0.69，95%*CI*：0.56~0.86；*P*=0.000 3），无论 PD-L1 水平（预先设定的亚组）DFS 均获益。

胃癌免疫围手术期小样本Ⅱ期的临床研究也在不断探索之中。多数免疫检查点抑制剂治疗联合化疗或放化疗单臂研究的研究终点为病理完全缓解（pathological complete response，pCR）率 [18-22]，术后 pCR 率介于 23.1%~42.1%，生存数据仍待进一步阐述。

基于小样本Ⅱ期研究的初步研究结果，目前包括 KEYNOTE-585 Ⅲ期、CheckMate 358 和 Attraction-05 Ⅲ期在内的临床随机对照研究正在进行之中。综合基因分子表达特征给予精准的胃癌围术期治疗将是未来临床研究设计的趋势。

4 胃癌新药探索全面开花

胃癌的新药研发层出不穷，新型药物不断涌现，包括新型免疫检查点抑制剂双特异性抗体、新型抗 HER2 双特异性抗体、新型靶点以及新的治疗方式的联合。

AK104［程序性死亡蛋白-1（programmed death-1，PD-1）/ 细胞毒 T 淋巴细胞抗原-4（cytotoxic T-lymphocyte antigen-4，CTLA-4）双特异性抗体］联合化疗一线治疗晚期 G/GEJ 癌的研究报道了Ⅰb/Ⅱ期研究更新的疗效和安全性结果 [23]。截至 2020 年 11 月 20 日，54 例患者接受 AK104 4 mg/kg（*n*=18）、6 mg/kg（*n*=32）和 10 mg/kg（*n*=4）联合化疗。在 39 例抗肿瘤疗效可评估的患者中，ORR 为 64.1%（95%*CI*：47.2%~78.8%），包括 2 例 CR 和 23 例 PR；DCR 为 87.2%（95%*CI*：72.6%~95.7%）。

Zanidatamab（ZW25）是一种靶向 HER2 的新型双特异性抗体，靶点包括曲妥珠单抗结合位点 HER2 ECD4 和 HER2 ECD2。初步研究结果表明，其疗效高且耐受性好 [24]。

KN026 是一种新型双特异性抗体，可同时结合 2 个不同的 HER2 表位抗原。KN046 是一种新型的双特异性抗体，可阻断 PD-L1 与 PD-1 以及 CTLA-4 与 CD80/CD60 的交互作用。KN026 联合 KN046 无化疗一线治疗 G/GEJ 腺癌 ORR 达 71.4%，中位 PFS 尚未达到，总体安全性良好 [25]。

Dickkopf 相关蛋白 1（Dickkopf-related protein 1，DKK1）是一种调节 Wnt 信号通路的蛋白质。异常的 Wnt 信号通常与癌症有关，使癌细胞能够生长和分裂并抑制免疫系统。DKN-01 是一种针对 DKK1 蛋白的人源化单克隆抗体。Ⅰ期研究显示 [26]，DKN-01 联合帕博利珠单抗在 DKK1 高表达 G/GEJ 癌患者中疗效可观。DisTinGuish 研究是一项 DKN-01 联合替雷利珠单抗和（或）化疗一线或二线治疗不能手术、局部晚期或转移性 G/GEJ 腺癌患者的多中心、开放标签的Ⅱa 期研究 [27]。研究共入组 25 例晚期胃癌患者，ORR 为 68.2%，DCR 为 96.0%，作为晚期 G/GEJ 癌的一线治疗具有令人鼓舞的活性。

FIGHT 研究探索 bemarituzumab［靶向成纤维细胞生长因子受体 2b（fibroblast growth factor receptor 2b，FGFR2b）的 IgG 抗体］联合 mFOLFOX6（奥沙利铂 + 亚叶酸钙 +5- 氟尿嘧啶）一线治疗晚期 FGFR2b 阳性胃癌的 PFS[28]。Bemarituzumab 联合化疗组较单纯化疗组中位 PFS 有延长趋势（9.5 个月 *vs* 7.4 个月，*HR*=0.68，95%*CI*：0.44~1.04 个月，*P*=0.072 7）。

我国胃癌晚期患者比例高，疾病负担重，新药研发为胃癌患者带来更多生存机会。2021 年诸多研究显示，晚期胃癌一线免疫检查点抑制剂治疗正在不断优化之中，免疫耐药后的治疗和二线后治疗正如火如荼的开展。免疫治疗亦继续往前推进，作为胃癌辅助治疗和新辅助治疗的研究也处于热烈探讨中，目前取得较大进步。此外，新的药物、新的靶向和新的治疗方式的联合都不断为胃癌患者带来新的希望。

参考文献：

[1] 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.

[2] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115–132.

[3] 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.

[4] Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, et al. LBA7 Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (Chemo) or ipilimumab (IPI) *vs* chemo as first–line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 study[J]. Ann Oncol, 2021, 32: S1329–S1330.

[5] National Comprehensive Cancer Network. Gastric Cancer (Version 1.2021)[EB/OL]. (2021–02–06)[2022–01–10]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.

[6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会（CSCO）胃癌诊疗指南 2021[M]. 北京：人民卫生出版社，2021.

[7] Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. LBA53 Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first–line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT–16): first results of a randomized, double–blind, phase Ⅲ study[J]. Ann Oncol, 2021, 32: S1331.

[8] 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.

[9] Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez PE, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Initial findings of the global phase 3 KEYNOTE–811 study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 4013.

[10] 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.

[11] Tintelnot J, Goekkurt E, Binder M, et al. Ipilimumab or FOLFOX with nivolumab and trastuzumab in previously untreated HER2–positive locally advanced or metastatic esophagogastric adenocarcinoma – the randomized phase 2 INTEGA trial (AIO STO 0217)[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 503.

[12] Xu RH, Zhang YQ, Pan HM, et al. RAINBOW–Asia: a randomized, multicenter, double–blind, phase Ⅲ study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first–line chemotherapy with platinum and fluoropyrimidine[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3_suppl): 199.

[13] Rha SY, Kim CG, Jung M, et al. Multicenter phase Ⅰb/Ⅱ study of second–line trastuzumab, ramucirumab, and paclitaxel in patients with HER2–positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (HER–RAM study)[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 4063.

[14] Shitara K, Bang YB, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2–positive gastric cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(25): 2419–2430.

[15] van Cutsem E, Bartolomeo MD, Smyth E, et al. LBA55 Primary analysis of a phase Ⅱ single–arm trial of trastuzumab deruxtecan (T–DXd) in western patients (Pts) with HER2–positive (HER2+) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after a trastuzumab–containing regimen[J]. Ann Oncol, 2021, 32: S1332.

[16] Peng Z, Liu TS, Wei J, et al. Efficacy and safety of a novel anti–HER2 therapeutic antibody RC48 in patients with HER2–overexpressing, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a single–arm phase Ⅱ study[J]. Cancer Commun, 2021, 41(11): 1173–1182.

[17] Takiguchi S, Shitara K, Takiguchi N, et al. Neoadjuvant nivolumab monotherapy in patients with resectable gastric cancer: preliminary results from a multicenter study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 4026.

[18] Liu Y, Han GS, Li HL, et al. Camrelizumab combined with

FLOFOX as neoadjuvant therapy for resectable locally advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: updated results of efficacy and safety[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 4036.
[19] Li S, Yu WB, Xie F, et al. A prospective, phase Ⅱ, single-arm study of neoadjuvant/conversion therapy with camrelizumab, apatinib, S-1 ± oxaliplatin for locally advanced cT4a/bN+ gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 4061.
[20] Li HL, Deng JY, Ge SH, et al. Phase Ⅱ study of perioperative toripalimab in combination with FLOT in patients with locally advanced resectable gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 4050.
[21] Li N, Li Z, Fu Q, et al. 160P Phase Ⅱ study of sintilimab combined with FLOT regimen for neoadjuvant treatment of gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma[J]. Ann Oncol, 2020, 31: S1302.
[22] Tang ZQ, Wang Y, Liu D, et al. 1385P Phase Ⅱ study of neoadjuvant camrelizumab combined with chemoradiation for locally advanced proximal gastric cancer (Neo-PLANET, NCT03631615)[J]. Ann Oncol, 2021, 32: S1049.
[23] Ji J, Shen L, Li Z, et al. AK104 (PD-1/CTLA-4 bispecific) combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer: Updated results from a phase Ⅰb study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3_suppl):232.
[24] Meric-Bernstam F, Hamilton EP, Beeram M, et al. Zanidatamab (ZW25) in HER2-expressing gastroesophageal adenocarcinoma (GEA): results from a phase Ⅰ study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3_suppl): 164.
[25] Gong J, Shen L, Luo S, et al. Preliminary efficacy and safety results of KN026 in combination with KN046 in patients with HER2-positive gastrointestinal tumors[C]. Paris: ESMO, 2021.
[26] Klempner SJ, Bendell JC, Villaflor VM, et al. Safety, efficacy, and biomarker results from a phase Ⅰb study of the anti-DKK1 antibody DKN-01 in combination with pembrolizumab in advanced esophagogastric cancers[J]. Mol Cancer Ther, 2021, 20(11): 2240-2249.
[27] Klempner SJ, Sirard C, Chao J, et al. DKN-01 in combination with tislelizumab and chemotherapy as a first-line therapy in unselected patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma (GEA): DisTinGuish trial[C]. Paris: ESMO, 2021.
[28] Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, et al. Randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study of bemarituzumab combined with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) in first-line (1L) treatment of advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT)[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3_suppl): 160.

（收稿日期：2022-01-12）