

GASTRIC CANCER

DIFFICULTIES AND COUNTERMEASURES

胃癌——难点与对策

张 驰 魏茂华 主编

NPI 北方联合出版传媒（集团）股份有限公司
辽宁科学技术出版社

GASTRIC CANCER

DIFFICULTIES AND COUNTERMEASURES

胃癌——难点与对策

张 驰 魏茂华 主编

北方联合出版传媒（集团）股份有限公司

辽宁科学技术出版社

沈 阳

图书在版编目 (CIP) 数据

胃癌：难点与对策 / 张驰，魏茂华主编. — 沈阳：
辽宁科学技术出版社，2022.3
ISBN 978-7-5591-2339-8

I. ①胃… II. ①张… ②魏… III. ①胃癌—诊疗
IV. ①R735.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2021) 第236210号

出版发行：辽宁科学技术出版社
(地址：沈阳市和平区十一纬路25号 邮编：110003)
印刷者：辽宁鼎籍数码科技有限公司
经销者：各地新华书店
幅面尺寸：185mm × 260mm
印 张：13.75
字 数：280千字
出版时间：2022 年 3 月第 1 版
印刷时间：2022 年 3 月第 1 次印刷
策划编辑：陈 刚
责任编辑：金 烁 殷 欣 苏 阳
封面设计：王思雨
版式设计：袁 舒
责任校对：李 霞

书 号：ISBN 978-7-5591-2339-8
定 价：100.00 元

投稿热线：024-23280336
邮购热线：024-23280336
E-mail: cyclonechen@126.com
<http://www.lnkj.com.cn>

编委会

主 编 张 驰 魏茂华

副主编 曹 云 范义川 刘鑫璐 孙伟峰 王天野

参 编 (按姓氏拼音排列)

曹 云	大连医科大学附属第一医院内镜中心
戴天华	大连医科大学附属第一医院普外科
段海涛	大连医科大学附属第一医院普外科
范义川	大连医科大学附属第一医院普外科
谷春梅	大连医科大学附属第一医院护理部
刘鑫璐	大连医科大学附属第一医院普外科
宋 珊	大连医科大学附属第一医院护理部
孙伟峰	大连医科大学附属第一医院普外科
王天野	大连医科大学附属第一医院普外科
魏茂华	大连医科大学附属第一医院普外科
闫 密	大连医科大学附属第一医院护理部
尹善学	大连医科大学附属第一医院普外科
张 驰	大连医科大学附属第一医院普外科

前 言

笔者师从著名胃癌专家胡祥教授。他高尚的人格和品德、严谨的治学态度、对科学技术的执着追求、精湛的外科手术技术都深深地影响着笔者。笔者追随胡祥教授经历了胃癌从传统开放手术、腹腔镜手术到如今的机器人手术。也看到胃癌的诊疗模式已发展至个体化治疗阶段，胃癌的诊断与分型已经从大体标本、组织学类型进展到分子分型水平，更加有利于胃癌的综合治疗方法的判定与选择。胃癌的分子分型与各型的治疗策略以及遗传性胃癌的定义、分类和诊疗策略将更新胃癌诊疗理念，给胃癌诊疗提供了新思路。胃癌的内镜诊断与治疗水平发展迅猛，胃镜下诊断技术与方法，黏膜切除与黏膜下切除治疗早期胃癌的技术要点、难点及实施策略都是胃外科医生应掌握的知识和技能。胃癌外科治疗在以D2淋巴结清扫为核心技术体系基础上，逐渐向保留功能胃癌治疗方向发展，依据循证医学研究结论，不断创新、丰富胃癌的治疗策略。机器人辅助的胃癌治疗仍处于探索阶段，胡祥教授率先开展了机器人辅助的保留幽门及迷走神经胃部分切除治疗胃癌，并形成了技术体系，此项技术在国内、国际尚未有相关报道。消化道重建仍是胃癌腹腔镜手术的难点，消化道重建的方式、方法，如何合理选择重建方式的基本理念与策略，胃癌手术并发症发生的风险因素以及解决方法与策略仍是外科医生关注的焦点。Ⅳ期胃癌仍是胃癌诊疗的难点与重点，掌握胃癌合并肺转移、肝转移、腹膜转移、腹主动脉旁淋巴结转移的诊断与治疗策略相关知识是合理化治疗的关键。胃癌患者的护理也是胃癌诊疗过程中的重要组成部分，预康复理念在加速康复外科理念基础上逐渐得到重视。

全书近30万字。笔者希望本书能成为胃外科医生、肿瘤科医生、医学生、护士喜爱和必备的工具书及参考资料。



2021年8月15日

目 录

第一章 胃癌的分子分型	
第一节 分子分型的种类	001
第二节 根据分子分型的胃癌治疗策略	004
第二章 遗传性胃癌	
第一节 遗传性胃癌的分型	020
第二节 遗传性胃癌的临床及分子型特点	021
第三节 遗传性胃癌的诊疗方针	023
第三章 早期胃癌的内镜诊断和治疗	
第一节 早期胃癌的内镜诊断	030
第二节 早期胃癌的内镜治疗	043
第四章 胃癌的外科治疗	
第一节 保留功能胃切除手术	056
第二节 胃癌外科治疗的循证医学研究	062
第三节 机器人系统在胃癌治疗中的应用	067
第四节 消化道重建	072
第五章 胃癌术后并发症	
第一节 并发症的分级	090
第二节 并发症的危险因素	102
第三节 并发症的防治	106

第六章 IV期胃癌的诊断与治疗

第一节 胃癌肝转移	110
第二节 胃癌肺转移	113
第三节 胃癌腹膜转移	115
第四节 胃癌腹主动脉旁淋巴结转移	117

第七章 胃癌的辅助治疗

第一节 胃癌术后辅助化疗	123
第二节 胃癌术前新辅助治疗	130
第三节 靶向治疗和免疫治疗	141

第八章 胃癌围术期护理

第一节 胃癌患者预康复	156
第二节 胃癌患者术后营养管理	178
第三节 胃癌术后护理	203

第一章 胃癌的分子分型

第一节 分子分型的种类

胃癌（Gastric Cancer, GC）的发病率高、死亡率高，是世界范围内的一个重要公共卫生问题。目前，胃癌被认为是世界第五大最常见恶性肿瘤，每年大约有100万新的GC病例被诊断出来。男性的发病率为18/10万，女性的发病率为9/10万，其中超过70万人死于这种疾病，约占全世界癌症死亡人数的10%，死亡率排第二位。GC的高死亡率与其早期无明显症状、缺乏有效的筛查方案以及发展中国家癌症医疗保健尚不完善有关，这些在经济上或地域上都很难获得。

GC是一种复杂的多因素疾病，有许多遗传因素和环境因素在胃癌的发生中发挥作用，包括宿主的遗传特征、传染源（如幽门螺杆菌和Epstein-Barr）和饮食习惯。准确分类是GC诊断、治疗和判定预后的必要条件。但是目前，GC在组织学和遗传学上都被认为是一种异质性疾病，目前GC的组织学分类已被广泛接受，一些分子分析已将遗传和表观遗传学改变与晚期患者的预后及诊断联系起来。然而，仅用经典的组织学和分子分类标准很难预测患者的预后，因此需要开发可靠的分类工具。高通量技术的最新进展，包括微阵列和第二代测序，已经促使发现新的分子标记、细胞内途径和GC的分子亚型。由此产生的数据加强了目前临床验证各个阶段的实验疗法的理论基础，并阐明了目前正在研究的新的治疗方案，为提高目前治疗方案的有效性以及改善患者的生活质量提供了帮助。

从解剖学角度，GC有Borrmann分类和Siewert分类两种；从组织结构角度，GC又有WHO分类和Lauren's分类两种；从病情程度角度，GC又分为早期与晚期。近年来，随着癌症基因组和转录组学的迅速发展，研究者已能够全面地了解胃癌的基因组特征、基因表达谱和蛋白质组学信息，并开始将其归类为“分子”亚型，从理论上更好地反映了胃癌的生物学行为。尽管还处于初级阶段，但是新的胃癌分类方法仍然有希望促进临床试验更精准地设计并且优化靶向治疗的剂量与分配方案，从而更好地改善患者的预后，对患者和临床医生都提供了帮助。

肿瘤基因组图谱（TCGA）分析了295个胃癌标本，并通过对6个分子分析平台（包括DNA测序、RNA测序和蛋白质阵列）获得的分子数据进行复杂的统计分析，确定了新的亚型分类。他们描述了一种新的分子特征，定义了GC的四种主要基因组亚型。下面将对每个亚型相关的最重要的特征和基因组变化逐一讨论。

一、EBV阳性亚型

9%~10%的胃癌EBV阳性，其中大多数病例涉及男性患者以及胃底或胃体的腺癌。EBV是传染性单核细胞增多症的病原体，与某些癌症有关，包括鼻咽癌和某些类型的淋巴瘤。在最近的一项Meta分析发现，EBV相关的GC与不同人群中淋巴结转移的罕见趋势和较低的死亡率有关。大约80%的EBV阳性GC在编码PIK3的PIK3CA基因中存在 α -蛋白质的突变，是许多癌症类型中第二个最常见的突变基因，在TCGA数据库的癌症病例中有超过10%的病例存在PIK3CA的基因突变。在其他GC亚型和EBV阳性病例中发现了3%~42%的PIK3CA突变，PIK3-AKT信号通路抑制剂能否区分EBV阳性和EBV阴性GC病例是特别令人感兴趣的研究热点。迄今为止，EBV阳性的GC病例与TCGA数据库研究的癌症组相比，DNA超甲基化的病例最高。此外，在所有EBV阳性的样本中检测到CDKN2A启动子甲基化，该基因被认为是参与GC的最重要的肿瘤抑制基因之一。同时，在EBV阳性的GC病例中也检测到JAK2、CD274、PDCD1LG2和ERBB-2的扩增以及PTEN、SMAD4、CDKN2A和ARID1A的缺失。JAK/STAT信号在增殖、分化和凋亡中起着重要作用，这一点在GC中得到了广泛的研究，PD-L1的表达增加与胃癌患者的不良预后相关，可促进胃癌细胞的免疫抑制和免疫逃逸。因此，我们有理由推测，PIK3抑制剂、JAK2抑制剂和PD-L1/2拮抗剂可能对EBV阳性GC患者具有潜在的治疗价值。

二、微卫星不稳定性（MSI）亚型

MSI是基因组不稳定的主要表型之一，与相对年长的女性GC患者相关。TCGA研究人员报告表明，MSI亚组占有研究肿瘤的21%，而其他组报告表明，MSI病例占GC病例的15%~55%，当然，这取决于分析的基因样本的数量。MSI病例通常以PIK3CA、ERBB-3、ERBB-2和EGFR的持续突变以及其他癌症的热点部位的突变为特征。既往的研究得出结论，GC中的MSI病例主要涉及MLH-1启动子甲基化，这是参与DNA错配修复系统的基因之一。根据MSI的水平，GC病例可分为高（MSI-H）和低（MSI-L）。相反，在任何没有微卫星不稳定性的肿瘤被归类为微卫星稳定性肿瘤（MSS）。MSI-H表型与肠型腺癌密切相关；与MSI-L或MSS的肿瘤相比，预后更好。MSI也被假设在与细胞周期控制

(TGFBR-2、EPHB-2、E2F4)、DNA损伤修复(MRE1、ATR)和凋亡信号(BAX)相关的基因改变中发挥作用。

三、基因组稳定性(GS)亚型

GS亚型约占TCGA数据库中GC病例的20%，并且富含弥漫型腺癌。GS亚型通常在年轻患者中被诊断出来，与染色体不稳定性的GC相比，GS亚型的GC病例TP53突变频率低、非整倍体程度低(如下所述)、风险性比较高。CDH1和RHOA基因的突变分别在13%~37%和14%~25%的弥漫型GS腺癌病例中被检测到，从而表明了细胞黏附改变与这种组织学类型的GC的相关性。CDH1种系突变与遗传性弥漫型GC、低分化表型和不良临床结果相关。相反，突变的RHOA与其他细胞蛋白相互作用，促进形态变化和细胞迁移，这些功能可能对肿瘤生长很重要。另一个与RHOA活性相关的基因改变涉及ARHGAP26基因，该基因编码一种调节RHOA激活的GTPase激活蛋白，CLDN18和ARHGAP26之间的染色体间易位已经被证实，并且嵌合体产物可能影响RHOA的调节。此外，这种基因组融合也可能破坏野生型的CLDN18，CLDN18是一种在胃上皮广泛表达并影响细胞黏附的紧密连接蛋白，而CLDN18-ARHGAP26融合与RHOA突变又存在相互排斥。因此，这种GC亚型细胞黏附途径的改变可能有助于识别新的治疗靶点，特别是那些参与RHOA途径的靶点。

四、染色体不稳定性(CIN)亚型

50%的GC肿瘤被归类为CIN，这种表型主要与GEJ/贲门相关。此外，71%的CIN-GC肿瘤有TP53突变，其次是ARID1A、KRAS、PIK3CA、RNF43、ERBB-2和APC基因突变。p53的高表达与在CIN-GC肿瘤中观察到的TP53突变和非整倍体的频率一致。这些发现也与观察到的杂合性丢失的最高频率发生在APC(36%)和TP53(33%)位点的观察结果部分一致。TP53改变以前与胃癌前病变有关；因此，p53功能的丧失可能是胃癌发生的早期事件。表皮生长因子受体(EGFR)(pY1068)的磷酸化在CIN亚型中也显著升高，这与该亚型中EGFR扩增的检测一致。

CIN亚型的另一个重要特征是编码酪氨酸激酶受体(RTK)的基因的频繁基因组扩增，这导致异常细胞生长的促进。然而，编码配体VEGFA的基因在这种GC亚型中也经常被扩增，这在雷莫芦单抗(Ramucirumab，一种VEGFR-2靶向抗体)的研究中得到了证实。此外，在CIN亚型中观察到细胞周期介质(CCNE1、CCND1和CDK6)的扩增。许多这些扩增中的基因组可以被目前可用或正在开发的治疗药物阻断，特别是细胞周期蛋白依赖性激酶的抑制剂。

在过去，GC被认为是一种单一的疾病。然而，根据已鉴定的遗传变异谱，它目前至少被分为四个亚型。此外，这些改变与相关的临床特征如病因、性别、诊断年龄和解剖定位有关。综上所述，这些发现强调了阐明导致每个亚型的不同致癌过程的重要性，以及可能易受治疗靶点影响的相关基因和途径。

第二节 根据分子分型的胃癌治疗策略

通过鉴定GC的分子特征，提出了GC亚型的分类，阐明了细胞内致癌途径，并将驱动基因作为潜在的治疗靶点。因此，以下将介绍GC中主要的致癌信号通路及相应的潜在治疗靶点，关于GC的分子异常证据的积累为不同患者群可能的相关靶点提供了有价值的结论，这些有待于临床试验的进一步证实。

一、ERBB信号通路

ERBB受体共有四种，它们都是RTK超家族的成员。这些受体定位于细胞表面，在细胞生物学的几乎每个方面都起着主要的调节作用。因此，抑制这些受体的功能有助于调控各种癌症的发展，包括胃癌。

EGFR（ERBB-1）：据报道，9%~30%的胃癌病例中存在EGFR（也称为ERBB-1）的激活，这其中，部分GC病例存在EGFR的扩增（2%~8%）或突变（5%）。值得注意的是，在10%的CIN-GC病例中主要存在由扩增而激活的EGFR，而在5%的MSI分子亚型中存在由突变而激活的EGFR。此外，EGFR的过度表达与GC的晚期和不良预后有关。

表皮生长因子（EGF）和转化生长因子（TGF）等不同配体与EGFR的结合，可导致丝裂原活化激酶（MAPK）信号通路（KRAS/NRAS/RAF/MEK/ERK）和（或）磷酸肌醇3-激酶（PIK3）信号通路（PIK3/PTEN/AKT/mTOR）的激活。因此，EGFR在细胞增殖、分化、迁移和存活中起着关键作用。据报道，在大约40%的胃癌病例中，RTK-RAS是一个主要的致癌途径，与此信号通路相关的基因包括EGFR、ERBB-2、KRAS、FGFR-2和MET在胃癌中存在相互作用，这些基因在CIN亚型的胃癌中经常存在大量的扩增。

在EGFR靶向单克隆抗体的研究中，三种重组抗体已在临床试验中得到评估。西妥昔单抗（Cetuximab）是一种抗表皮生长因子受体的重组人/鼠嵌合单克隆抗体，是迄今为止抗表皮生长因子受体治疗的最佳方法。在评估西妥昔单抗作为单一药物用于治疗转移性胃癌患者的Ⅱ期研究中，观察到最小的临床活性，其特征是有效率为3%，稳定疾病率为6%，中位生存期为3.1个月。相反，在一些Ⅱ期研究中，当西妥昔单抗作为一线治疗与各

种化疗方案联合使用时，在一部分胃癌患者中观察到治疗效果有改善的趋势，总有效率为40%~60%。

马妥珠单抗（Matuzumab）和帕尼单抗（Panitumumab）是另外两种已经在临床试验中进行了评估的抗EGFR单克隆抗体。通过第一阶段研究结果，马妥珠单抗被证实是一种很有前途的治疗实体瘤的药物，然而目前，马妥珠单抗对胃癌治疗的有效性尚未得到证实。在Trarbach等最近进行的一项I期临床试验中，研究了马妥珠单抗联合5-FU、亚叶酸和顺铂治疗晚期胃癌患者的疗效，结论为：马妥珠单抗的安全性可以被接受，中等的抗肿瘤性，但人群中总体反应率较低（26.7%）。同样，类似的结论也在REAL-3试验中被证实。REAL-3试验是一项随机的多中心III期研究，评估了表柔比星、奥沙利铂和卡培他滨（EOX）方案加或不加帕尼单抗治疗先前未经治疗的晚期食管癌的临床疗效。帕尼单抗的加入显著减少了中位OS期，将接受帕尼单抗联合化疗患者的OS从11.3个月（95%CI：9.6~13.0）减少到8.8个月（95%CI：7.7~9.8）。此外，EOX加帕尼单抗与3级和4级不良反应增加相关，因此治疗过程中需要减少剂量。遗憾的是，西妥昔单抗、帕尼单抗的抗EGFR III期试验和REAL-3分别未能达到其主要终点，这给其他抗EGFR药物的前景蒙上了一层阴影。在结肠癌的研究中，RAS突变（KRAS和NRAS）已被研究者作为抗EGFR治疗的标志性预测指标。相反，RAS突变仅在5%的胃癌患者中观察到，并且没有明确的证据表明RAS突变可以作为抗EGFR抗体治疗的预测因子而发挥作用。

这些发现表明，单独使用EGFR靶向药物并不是对所有胃癌患者都有效，EGFR抗体可能是首选的化疗联合用药，而非单独使用。此外，未来的临床试验可以根据晚期胃癌的不同分子亚组评估EGFR靶向抑制剂的活性，包括EGFR扩增的亚型。

ERBB-2（HER2）：在10%~30%的胃癌病例中检测到ERBB-2（也称为HER2）的过度表达，在2%~27%的胃癌病例中检测到ERBB-2的扩增，在5%的胃癌病例中检测到ERBB-2突变。在24%的CIN-GC病例和12%的EBV-GC病例中，ERBB-2的过度表达也与ERBB-2扩增相关，而在7%的MSI分子亚型中检测到ERBB-2突变。此外，ERBB-2的过度表达与预后不良和更具侵袭性的疾病有关。

迄今为止，用曲妥珠单抗（Trastuzumab）靶向ERBB-2过度表达的肿瘤是用于治疗胃癌的靶向药物最成功的例子。曲妥珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体，作用机制在通过抑制二聚化、诱导抗机体依赖性细胞毒性和增加受体内吞作用来靶向和阻断ERBB-2。曲妥珠单抗是第一种成功用于治疗ERBB-2扩增晚期胃癌的药物，如曲妥珠单抗治疗胃癌（ToGA）试验所示。在这项III期多中心随机对照研究中，针对不能手术的局部晚期、复发或转移性ERBB-2阳性胃癌，使用两种一线化疗方案〔曲妥珠单抗联合标准化疗

（XC或5-FU联合顺铂）与单纯化疗]。结果显示，曲妥珠单抗组的OS期比单纯化疗组长（分别为13.8个月和11.1个月），同时，曲妥珠单抗治疗也改善了中位PFS期（分别为6.7个月和5.5个月）和放疗治疗的反应率（分别为47%和35%）。在评估曲妥珠单抗联合顺铂治疗未经治疗的ERBB-2阳性进展期胃癌或食管癌患者的Ⅱ期研究中也获得了类似的结果。最近的一项Ⅲ期试验将曲妥珠单抗与S-1+顺铂联合应用，有效率为68%（95%CI：84%~94%），中位OS期和PFS期分别为16.0个月和7.8个月。综上所述，这些结果表明曲妥珠单抗代表了ERBB-2阳性晚期胃癌患者的一种新的治疗选择。为了进一步研究其他ERBB受体的作用，一项Ⅰ期试验正在招募患者评估治疗方案，包括曲妥珠单抗和一种ERBB-3蛋白抑制剂LJM716（NCT01602406）。在14%的MSI-GC病例中，ERBB-3似乎被突变激活，而在8%的胃癌的CIN分子亚型中检测到ERBB-3的扩增。

另一种最近对ERBB-2阳性的胃癌有阳性效果的药物是拉帕替尼（Lapatinib），一种EGFR和ERBB-2的细胞内酪氨酸激酶抑制剂，通过阻断自身磷酸化和下游信号传导发挥作用。拉帕替尼联合紫杉醇作为二线治疗，ERBB-2 FISH阳性IHC 3+晚期胃癌的患者显示出抗肿瘤活性，但并未显著改善意向治疗人群的OS期。在TRIO-013/LOGIC试验中，用拉帕替尼联合卡培他滨和奥沙利铂（如XELOX方案）对545名晚期胃癌患者进行了一线治疗，以治疗因基因扩增导致的ERBB-2过度表达。拉帕替尼联合方案所显示的非存活益处与其严重的副作用（如腹泻和皮肤毒性）相关。目前，正在进行一项评估拉帕替尼联合曲妥珠单抗治疗局部晚期或转移性胃癌的Ⅰ期临床试验（NCT01705340）。

目前，晚期胃癌的ERBB-2阳性患者接受卡培他滨或5-FU联合顺铂和曲妥珠单抗的标准治疗。迄今为止，拉帕替尼单独或联合曲妥珠单抗的治疗效果似乎是有希望的，尽管还有必要进行额外的临床试验。为了确定哪些患者群体可能受益于靶向治疗，从而提高胃癌治疗的成本效益和疗效，还需要对ERBB-2阳性肿瘤进行准确的分子表征。

二、VEGF信号通路

血管生成被定义为从已有的血管系统中形成新的血管，被认为是癌症的标志。血管生成还涉及内皮细胞向营养缺乏组织的增殖和迁移，尤其是向肿瘤邻近区域的迁移，在这些区域中，开始形成通畅的血管。VEGFA是PDGF/VEGF生长因子家族的一员，它编码一种蛋白质，通常被发现为二硫键连接的同型二聚体。VEGFA特异性作用于内皮细胞并介导多种效应，包括增加血管通透性、血管生成和内皮细胞生长，从而促进细胞迁移和抑制凋亡。据报道，在54%~90%的胃癌病例中VEGFA过度表达，并且被描述为胃癌发展的早期标志物。

此外，VEGFA的表达与淋巴结转移和预后不良有关。生长因子VEGFC和VEGFD在50%~80%的胃癌病例中也过度表达，高水平的表达与淋巴侵袭相关。最近有报道称，VEGFA的反复扩增是胃癌的CIN亚型的一个特征，这一亚型病例可能是VEGF靶向治疗的候选病例。抗血管生成疗法已经在晚期胃癌的病例中得到了很好的研究。例如，在多国安慰剂对照的Ⅲ期试验中，研究了阿瓦斯汀/贝伐珠单抗（Avastin/Bevacizumab）治疗胃癌的效果，研究中在XP方案中加入贝伐珠单抗联合治疗晚期胃癌。不幸的是，阿瓦斯汀没有达到延长胃癌患者OS期的主要终点。然而，亚型分析表明，非亚洲地区的患者OS期明显延长。雷莫芦单抗是一种单克隆VEGFR-2拮抗剂，是FDA批准的第一种治疗晚期胃癌的生物疗法，对氟嘧啶或含铂化疗无效。在Ⅲ期试验中，晚期胃癌患者服用雷莫芦单抗作为单一药物，服用雷莫芦单抗的患者OS期分别为5.2个月和3.8个月（ $P=0.047$ ）。此外，在RAINBOW试验中，比较了紫杉醇加雷莫芦单抗和紫杉醇加安慰剂治疗晚期胃癌的疗效。该试验的结果证实了雷莫芦单抗加紫杉醇治疗胃癌在非亚洲人群的生存率方面具有优势。亚洲患者亚群中阿瓦斯汀缺乏生存获益可以解释为亚洲患者的总生存期比非亚洲患者长，与治疗无关。与世界其他地区相比，亚洲患者在良好的工作状态和后续治疗中很难获得生存益处。此外，亚洲人和欧美人之间的差异可能会影响结果，例如不同亚型分子群的比例、与EBV相关的胃癌比例、白细胞介素多态性的表达或与T细胞功能相关的不同肿瘤免疫信号的表达。

最近在Ⅱ期试验中评估的其他药物包括血管内皮生长因子受体2抑制剂阿帕替尼（Apatinib）和多靶点酪氨酸激酶受体抑制剂索拉非尼（Sorafenib）。对于涉及化疗难治的晚期转移性胃癌的病例，使用阿帕替尼治疗可改善该人群的OS期和PFS期。在之前的一项研究中，索拉非尼联合化疗导致转移性或晚期胃癌和GEJ癌患者的中位OS期为13.6个月，中位PFS期为5.8个月。基于这些结果，需要对这些抑制剂联合化疗进行更多的研究。

三、PIK3/AKT/mTOR信号通路

细胞内激酶的PIK3家族介导细胞存活、增殖、分化、迁移和代谢的调节。尤其是p110亚单位 α -PIK3是活化的RTK的下游，如EGFR和ERBB-2，是AKT的激活剂，也是雷帕霉素（mTOR）途径哺乳动物靶点的下游效应物。PIK3/AKT/mTOR通路的激活可由RTK的激活、PIK3CA激活突变和扩增、PTEN功能的缺失或突变以及AKT-1的过度表达或激活突变触发。

PIK3/AKT/mTOR通路在胃癌中经常被激活，35%~80%的胃癌病例中描述了PIK3CA的过度表达，40%~82%的胃癌病例中描述了AKT的磷酸化。PIK3CA和磷酸化AKT的表达也

与淋巴结转移有关。此外，在80%和42%的EBV和MSI分子亚型胃癌中分别检测到PIK3CA的改变。

迄今为止，有两类PIK3抑制剂已被评估用于治疗胃癌：pan-PIK3抑制剂，靶向所有PIK3家族成员（BKM120、PX-886和XL147）和亚型特异性PIK3抑制剂，靶向PIK3的p110催化亚单位（BYL719、GDC0032和INK1117）。特别是，pan-PIK3抑制剂BKM120与Hedgehog通路抑制剂LDE225（NCT0157666）联合应用于实体瘤（包括胃癌）中进行了评估。目前，亚型特异性p110 α 抑制剂BYL719和热休克蛋白90（HSP90）抑制剂AUY922正在一项I期试验中对晚期胃癌患者进行评估，这些患者携带PIK3CA分子改变或ERBB-2扩增（NCT01613950）。由于p110和mTOR催化结构域的结构相似，还开发了双PIK3/mTOR抑制剂（BEZ235、XL765、GDC0980、GDC0084、SF1126和PF46915）。这些双重PIK3/mTOR抑制剂已被证明在体外和体内增强了5-FU的细胞毒性，特别是在PIK3CA突变的胃癌细胞中，这些细胞被认为在对PIK3和mTOR抑制的敏感性方面继发于细胞异质性。

临床试验中评估了两种AKT抑制剂：变构抑制剂（MK2206）和催化位点抑制剂（AZD5363、GSK690693和GDC0068）。AKT的变构抑制剂对携带PIK3CA突变和ERBB-2扩增的乳腺癌细胞系有效。目前，MK2206正在对晚期胃癌或GEJ癌或其他实体瘤（NCT01260701）的突变选择和未选择患者进行早期试验研究。在催化位点抑制剂中，AZD5363在体外显示出对抗胃癌细胞系的活性，并且作为一种单一疗法，在两名AKT-1或PIK3CA中存在肿瘤突变的患者中介导了部分反应。同样，GDC0068在人类癌细胞系和异种移植模型中显示出抗肿瘤活性，并且正在对患有局部晚期或转移性疾病的胃癌和GEJ癌患者进行多中心II期试验（NCT01896531）。

mTOR复合物-1（mTORC1）抑制剂依维莫司已成功用于治疗多种癌症类型。对于胃癌，依维莫司已经在晚期和转移性胃癌患者的II期和III期临床试验中进行了测试，据报道，60%~80%的胃癌患者出现mTOR通路的激活。在最近的II期试验中，依维莫司的有效率为4.5%（2/44），疾病控制率（DCR）为38.6%（17/44）。然而，在一项III期GRANITE-1研究中，评估了依维莫司的疗效，并将其与未经分子筛选的晚期胃癌患者（既往化疗后进展）的最佳支持治疗进行了比较，未观察到明显改善的生存率（依维莫司组5.39个月，安慰剂组4.34个月；HR：0.90；95%CI：0.75~1.08； $P=0.124$ ）。由于依维莫司仅抑制mTORC1，MAPK的反馈激活可能会限制依维莫司的抗肿瘤疗效。有一些靶向mTORC1和mTORC2的抑制剂表现出更好的疗效（OSI-027、BEZ235、XL765、AZ8055、INK128），目前正在其他类型实体肿瘤患者的I/II期试验中进行评估。