

胃癌治疗进展和新靶点

孙轶博¹ 窦鹏辉² 通讯作者

1.佳木斯大学

2.佳木斯大学附属第一医院肿瘤综合科

DOI:10.32629/bmtr.v8i2.18921

[摘要] 胃癌依然是全球面临的主要健康挑战，每年新增近100万例病例，导致超过65万人死亡。从流行病学角度看，胃癌的发病率在不同地区存在显著差异，亚洲、南美洲和东欧的发病率较高，且50岁以下人群中的早发病例数量迅速增加。胃癌的主要风险因素包括幽门螺杆菌感染、不良饮食习惯、肥胖、吸烟及遗传倾向。早期诊断通过全面的诊断程序对于提高治疗效果至关重要。局部晚期胃癌的标准治疗方法包括手术切除，尤其是D2淋巴结清扫术，并辅以化疗和放疗。微创手术技术在可手术疾病的治疗中应用日益广泛，同时，免疫检查点抑制剂和靶向疗法也被用于晚期癌症的治疗。新兴疗法，如新型靶向治疗和下一代免疫疗法，在提高生存率和生活质量方面展现出巨大潜力。未来，胃癌的治疗将更加注重精准医疗、免疫疗法的持续发展、新的早期检测方法以及多学科综合治疗。这些策略旨在提升全球治疗效果和改善预后。

[关键词] 胃癌；靶点；治疗

中图分类号：R735.2 文献标识码：A

Progress in Gastric Cancer Treatment and New Targets

Yibo Sun¹, Penghui, Dou² Corresponding Author

1 Jiamusi University

2. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Jiamusi University

[Abstract] Gastric cancer remains a major global health challenge, with nearly 1 million new cases occurring annually, resulting in over 650,000 deaths. From an epidemiological perspective, the incidence rate of gastric cancer varies significantly across different regions, with higher rates in Asia, South America, and Eastern Europe, and a rapid increase in early-onset cases among individuals under 50 years old. The main risk factors for gastric cancer include Helicobacter pylori infection, poor dietary habits, obesity, smoking, and genetic predisposition. Early diagnosis through comprehensive diagnostic procedures is crucial for improving treatment outcomes. The standard treatment for locally advanced gastric cancer includes surgical resection, especially D2 lymph node dissection, supplemented by chemotherapy and radiotherapy. Minimally invasive surgical techniques are increasingly being applied in the treatment of resectable diseases, while immune checkpoint inhibitors and targeted therapies are also being used for the treatment of advanced cancer. Emerging therapies, such as novel targeted therapies and next-generation immunotherapies, have shown great potential in improving survival rates and quality of life. In the future, the treatment of gastric cancer will focus more on precision medicine, the continuous development of immunotherapy, new early detection methods, and multidisciplinary comprehensive treatment. These strategies aim to enhance global treatment outcomes and improve prognosis.

[Key words] gastric cancer; target; treatment

引言

胃癌依然是全球健康领域的一大挑战，其特点包括多样的风险因素和成因、侵袭性以及常常在晚期才被诊断。本综述深入探讨胃癌，从分子机制到最新的治疗策略，重点介绍新兴趋势及改善患者护理的前景。

1 流行病学与致病因素

胃癌是全球第五大癌症，每年新发病例接近100万，死亡人数超过65万。其发病率在全球范围内存在显著的地理差异，东亚、南美洲和东欧的发病率最高，而在男性中的发病率高于女性。尽管过去一个世纪胃癌的年龄标化发病率有所下降，但由于亚洲人口老龄化，总病例数仍在增加。胃癌

的发病还与解剖位置和亚型有关，与饮食和幽门螺杆菌相关的胃癌发病率在过去二十年中有所下降，但与肥胖和社会人口学因素相关的近端肿瘤发病率却在上升。此外，早发胃癌 (<50岁) 的发病率上升，尤其是在1980—1994年出生的人群中，其发病率是20世纪50年代出生人群的两倍，早发胃癌通常具有更具侵袭性的生物学特征，如未分化肿瘤、弥漫型组织学亚型和印戒细胞癌，预后较差^[1]。

2 胃癌的诊断与筛查

胃癌的常见症状包括消化不良、食欲减退、体重减轻和腹痛。诊断主要依赖内镜检查和活检，CT扫描是评估转移性疾病的金标准。PET-CT在某些情况下有助于检测隐匿性转移。内镜超声可用于识别早期、非转移性肿瘤，而诊断性腹腔镜检查对于无影像学转移证据的患者进行全面围手术期分期至关重要。在没有影像学证据显示转移性疾病的情况下，强烈建议进行诊断性腹腔镜检查以完成围手术期分期。腹膜冲洗液中细胞学检查呈阳性，表明为微转移性IV期疾病，由于复发风险较高，常规手术不被推荐；然而，对于一些化疗后细胞学检查结果明确的患者，手术的考虑正在逐渐增加。

幽门螺杆菌感染是胃癌的主要风险因素，约75%的胃癌归因于此。环境因素如高盐饮食、肥胖、胃食管反流和Barrett食管也与胃癌的发生有关。此外，EB病毒、吸烟、饮酒、家族史和社会经济地位等也是胃癌的风险因素。约10%的胃癌患者有家族聚集现象，但已知的遗传突变仅占全球胃癌负担的1%—3%。腹膜受累较为常见，且在横断面影像学检查中容易被忽略。

3 胃癌的治疗

3.1 手术治疗

手术切除是胃癌治疗的核心。胃癌手术切除的原则包括：(1) 切除原发肿瘤并达到清晰的切缘 (R0 切除) 以及足够的淋巴结清扫，以提高生存率；(2) 最小化术后并发症，以便能够进行辅助全身治疗；(3) 进行重建以恢复胃肠道的连续性，从而提高生活质量。

3.1.1 内镜手术

内镜黏膜切除术 (EMR) 和内镜下黏膜剥离术 (ESD) 是早期胃癌的主要治疗方法。内镜切除的主要问题是淋巴结转移的风险，T1b 期癌症患者中淋巴结转移的风险可达 20%。联合 ESD 的前哨淋巴结手术或许可以降低局部区域复发的风险，但需要进一步研究。

3.1.2 淋巴结清扫范围

关于 D1 与 D2 淋巴结清扫的争论已经通过随机试验的结果得到了解决，部分试验倾向于支持 D2 淋巴结清扫。D2 淋巴结清扫目前是局部进展期胃癌的标准治疗方案。尽管在亚洲国家已成为标准，但在美国和欧洲的医疗中心，淋巴结

清扫的质量参差不齐。术中照片和视频评估对于提高手术标准至关重要。多项研究正在探索孤立性腹膜后或主动脉旁淋巴结转移灶切除的肿瘤学获益与手术风险的平衡。

手术可及性研究表明，对于早期和晚期胃癌，腹腔镜或机器人手术的安全性已得到证实。随机试验显示，腹腔镜胃切除术与传统开放手术效果相当，部分研究还发现术后恢复更好，这可能与外科医生技术熟练度提高有关。腹腔镜胃切除术被越来越多地接受，但机器人手术与腹腔镜手术的对比如数据有限。早期试验发现两者感染率相近，但机器人手术严重并发症更少，目前有更大规模试验正在进行。

3.1.3 晚期胃癌手术适应证：寡转移和腹膜疾病

晚期胃癌手术研究的重点是拓展可治愈性治疗的适应证。欧洲 OMEC 研究小组对食管癌和胃癌的寡转移病灶做了明确定义。系统性回顾表明，对于肝脏和淋巴结寡转移病灶的切除可能带来预后益处。但 RENAISSANCE 试验结果显示，对于有限转移的胃癌或胃食管结合部癌患者，初始化疗后的手术切除并未较单纯化疗改善总生存期，不过亚组分析显示，远处淋巴结转移患者可能从手术切除中获益，而腹膜转移患者切除效果较差。其他局部消融疗法（例如立体定向放射治疗和射频消融）可考虑用于避免手术并发症的风险。目前，关于腹膜疾病中热疗腹腔内化疗及加压腹腔内气溶胶化疗的研究仍在进行中。在全身治疗后疾病消退或稳定一段时间后，可能最好评估局部积极治疗在寡转移性疾病中的真正益处。未来的研究还应包括这些技术的生活质量结果^[2]。

3.2 局部晚期胃癌的多模式

局部晚期胃癌的治疗目标是达到根治。对于可手术的胃癌，辅助治疗的选择因地区而异。然而，随着流行病学的变化，治疗策略也在相应地调整。这些变化和差异在多个重要指南中有所体现，如国家综合癌症网络、欧洲医学肿瘤学会以及由多个国家协会认可的泛亚洲指南。

辅助治疗在东亚地区，与世界其他地区相比，更多患者为早期胃癌。因此，对于复发风险较高的患者，建议在 D2 胃切除术后进行辅助化疗。对于亚洲患者，如果复发风险较低 (II 期)，或者存在合并症而无法耐受双药化疗，推荐 S-1 (替吉奥) 单药治疗 1 年作为标准方案；而对于中高危或高危可切除胃癌 (III 期) 患者，建议采用双药化疗方案^[3]。

新辅助治疗在亚洲以外地区，患者更常被诊断为局部进展期但可切除的胃癌，且肿瘤位置更倾向于近端。术前新辅助化疗或围手术期化疗可以缩小肿瘤以便于手术切除，并且比单独手术更能提高生存率，这是亚洲以外地区可切除胃癌或胃食管交界处癌的标准治疗方案，其中 FLOT 方案 (氟尿嘧啶、奥沙利铂和多西他赛) 的证据最为充分。对于可能因毒性问题而担忧的患者，可以考虑铂类和氟嘧啶类药物的双

药方案。在新辅助化疗和手术之后,建议进行后续的辅助化疗,即使在高危患者中,辅助化疗似乎也能提高生存率,但耐受性仍然是一个挑战。

术后放疗和放化疗曾是胃癌切除术后的一种治疗选择。但包括 CRITICS 和 ARTIST 在内的试验显示,即使对高风险患者,术后放疗也无获益。因此,除 D0 或 D1 淋巴结清扫或 R1 切除外,放疗不再常规推荐用于术后治疗。基于 CROSS 试验结果,1 型和 2 型胃食管结合部癌患者可选择围手术期化疗或新辅助放化疗。ESOPEC 试验显示,对于可手术的食管或胃食管结合部腺癌患者,围手术期 FLOT 方案优于新辅助 CROSS 方案(卡铂和紫杉醇的放化疗),可改善总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)。基于 ESOPEC 结果,放化疗不再是交界处肿瘤的首选。TOPGEAR 试验比较了术前放化疗联合围手术期化疗与单纯围手术期化疗在可切除胃或胃食管结合部癌患者中的效果,结果显示增加术前放化疗未能改善 OS 或 PFS,两组治疗相关毒性相似。

3.3 晚期胃癌的系统治疗

多项临床试验的证据明确支持系统性化疗在提高不可切除的晚期、复发或转移性胃食管交界处或胃癌患者的整体生存率和生活质量方面的作用。一线治疗通常采用铂类和氟嘧啶类药物的双药化疗方案,中位生存期可达 13-20 个月。在晚期疾病中,活性细胞毒性化疗药物包括氟尿嘧啶(5-氟尿嘧啶、卡培他滨和 S-1)、铂类药物(顺铂和奥沙利铂)、紫杉醇类药物(紫杉醇和多西他赛)、伊立替康以及三氟尿苷-替吡嘧啶(一种口服核苷类似物,同时抑制胸苷磷酸化酶)。免疫检查点抑制剂与铂类双药化疗已成为 HER2 阴性晚期胃癌的标准治疗方案。对于 HER2 阳性胃癌,曲妥珠单抗联合化疗可显著提高生存率。此外,针对 CLDN18.2 的药物在治疗 HER2 阴性、CLDN18.2 阳性晚期胃癌中也显示出疗效^[4]。

4 新靶点和新方向

在晚期胃癌的临床试验中,研究人员正在探索多个新的治疗靶点和方法。FGFR2b 受体是一个很有前景的治疗靶点。在 FIGHT 试验中,抗 FGFR2b 抗体 bemarituzumab 取得了初

步成功,目前正在进行三期临床试验,以研究其与化疗(FORTITUDE-101)以及与 nivolumab 和化疗联合使用(FORTITUDE-102)的疗效。研究人员还在探索多种靶向疗法和免疫疗法的组合。这些组合包括多激酶抑制剂与 PD-1 抑制剂的联合使用,目前正在三期临床试验中进行研究。正在进行的三期 STAR221 随机试验正在比较抗 TIGIT 和 PD-1 疗法联合化疗与纳武利尤单抗联合化疗的疗效^[4]。

5 持续挑战与未来方向

胃癌在诊断、治疗和管理方面仍面临诸多挑战。尽管在理解其分子特征以及开发靶向治疗和免疫治疗方面取得了显著进展,但疾病异质性、耐药性以及全球部分地区的新治疗可及性差等问题依然存在。此前被认为“不可成药”的靶点(如胃癌中常见的 KRAS 和 TP53 突变)如今已有药物进入临床试验,尽管尚处于早期阶段,但前景可期。未来,应对这些挑战需要综合精准医学、免疫治疗和靶向治疗的多维方法。此外,提高早期检测水平和实施多学科治疗模式对于优化患者结局至关重要。协作研究、创新的临床试验设计以及国际合作将有助于塑造胃癌管理的未来方向,最终目标是朝着更有效、更个性化的治疗方式迈进,以对抗这一复杂疾病。

[参考文献]

- [1]李浙民,季加孚,李国新,等.胃癌精准诊疗技术的创建与推广[J].北京大学学报(医学版),2025,57(5):864-867.
- [2]付卫东.全腹腔镜全胃切除手术治疗胃癌的效果[J].中外医药研究,2025,4(21):80-82.
- [3]段炼.胃癌的病因、症状和治疗方法[J].人人健康,2025,(21):88-89.
- [4]何叶,王悦,李志虎,等.胃癌免疫治疗现状与未来发展方向[J].现代肿瘤医学,2025,33(7):1069-1078.

作者简介:

孙轶博(1997.09-),女,汉族,黑龙江佳木斯人,在读硕士,住院医师,研究方向:肿瘤学。