

# TAS-102联合血管生成抑制剂治疗转移性胃癌的作用机制与研究进展

轩峥岩 骆玉霜\*

青海大学 青海西宁 810000

**摘要:**近年来, TAS-102(曲氟尿苷替匹嘧啶)联合血管生成抑制剂在转移性胃癌(mGC)治疗中的协同效应逐渐成为研究热点。本文系统综述了其双重作用机制及临床研究进展。从机制层面, TAS-102通过抑制胸苷磷酸化酶(TP)阻断肿瘤细胞DNA合成与修复;而血管生成抑制剂(如阿帕替尼、贝伐珠单抗等)通过靶向VEGF/VEGFR信号通路调控血管通透性,二者联用可显著增强药物在肿瘤组织中的富集。临床研究显示, TAS-102联合血管生成抑制剂方案可获得显著生存获益。值得注意的是,基于循环肿瘤DNA(ctDNA)的动态监测提示, TP蛋白表达与VEGF信号通路基因变异可能成为疗效预测标志物。未来需进一步开展多中心Ⅲ期试验验证长期获益,并探索基于分子分型的精准联用策略。

**关键词:** 曲氟尿苷替匹嘧啶(TAS-102); 血管生成抑制剂; 晚期胃癌; 联合治疗

## 引言

胃癌(Gastric Cancer, GC)作为全球重大公共卫生问题,新发病例数居所有肿瘤的第2位,死亡例数居第3位(预估死亡病例26.04万例)<sup>[1]</sup>。研究显示我国胃癌发病数超过全球胃癌总病例数的40%<sup>[2]</sup>。由于缺乏特异性早期症状及有效筛查体系,超过70%患者初诊即为局部进展期或转移性疾病(AJCC III./IV.期),丧失根治性手术机会,5年生存率不足10%。目前,对于晚期胃癌患者指南推荐以全身药物治疗为主的综合治疗,对HER2阴性患者治疗一线推荐以氟尿嘧啶类药物为基础,联合铂类和/或紫杉类药物组成两药或三药化疗方案,同时联合或不联合PD-1/PD-L1抑制剂,对HER2阳性患者(中国HER2阳性率为12%~13%)推荐联合抗HER2靶向治疗<sup>[3]</sup>。二线治疗方面,指南推荐紫杉醇类联合雷莫芦单抗(Ramucirumab)或单药化疗(紫杉醇/多西他赛/伊立替康),虽化疗二线可带来一定生存获益(生存期<12月)<sup>[4]</sup>,这获益远远不能满足临床需求。值得注意的是,仅少数患者能从一线治疗过渡至二线治疗,在此背景下,基于TAS-102(曲氟尿苷替匹嘧啶)的抗代谢作用联合血管生成抑制剂的VEGFR-2阻断效应,显示出独特优势<sup>[5]</sup>。本文通过系统回顾相关临床研究,系统评述TAS-102联合血管生成抑制剂在转移性胃癌患者中的治疗策略及疗效评价,并通过循证医学证据分析其生存获益与安全性特征,以期精准治疗方案的制定提供理论依据。

## 一、TAS-102单药的作用机制及临床应用局限性

曲氟尿苷替匹嘧啶(TAS-102)作为一种新型口服抗代谢类化疗药物,由曲氟尿苷(FTD)和胸苷磷酸化酶抑制剂又称盐酸替哌嘧啶(TPI)按1:0.5摩尔比组成。曲氟尿苷可形成单磷酸化衍生物TF-TMP,直接抑制胸苷酸合成酶的活性;其代谢产物可插入DNA中,干扰DNA合成并诱导细胞凋亡,导致DNA功能受抑制,从而抑制肿瘤生长。盐酸替哌嘧啶通过抑制胸苷磷酸化酶减少FTD的降解维持曲氟尿苷在血液中的高活性浓度,提高其抗肿瘤作用,也可抗血管生成,从而进一步抑制肿瘤的生长。曲氟尿苷与5-FU均为氟尿嘧啶类衍生物,但其活性代谢产物插入DNA的能力远高于5-FU的代谢产物<sup>[6]</sup>。曲氟尿苷在肿瘤组织中分布的集中性优于5-FU,远高于正常组织<sup>[7]</sup>。研究证实<sup>[8,9]</sup>相较于其他常见的氟尿嘧啶类药物, TAS-102药物在体内的维持时间及浓度更长,5-FU耐药后TAS-102仍然有效。

在晚期结直肠癌Ⅲ期临床试验显示<sup>[10,11]</sup>,曲氟尿苷替匹嘧啶(TAS-102)治疗难治性转移性结直肠癌患者的DCR(疾病控制率, disease control rate)、PFS(无进展生存期, progression free survival)和OS有显著改善。因此,2020年CSCO指南将TAS-102推荐作为难治性mCRC的三线治疗。在胃癌研究:TAGS研究<sup>[7]</sup>显示, TAS-102可显著改善二线及以上化疗失败后的晚期胃癌患者的中位OS(5.7月vs.3.6月),中位PFS(2.0月vs.1.8月),且耐受性良好。与其他化疗比较,临床研究<sup>[12]</sup>显示,对于

不适合强化化疗的不可切除的转移性结直肠癌 (mCRC) 患者, TAS-102联合贝伐珠单抗组中位OS较卡培他滨联合贝伐珠单抗组显著延长 (22.3个月 VS 17.7个月)。且未见明显不良反应发生。可见TAS-102优于卡培他滨。然而, TAS-102的血液学毒性 (如中性粒细胞减少) 较为常见, 限制了其临床应用。

## 二、血管生成抑制剂药物的作用机制及临床应用局限性

晚期胃癌患者治疗的探索从未间断过, 但仅抗血管生成药物取得成功。其核心靶点集中于调控血管内皮生长因子 (VEGF) 信号通路及其协同分子网络。肿瘤的血管生成是恶性肿瘤发生、发展最重要的机制之一, 它有助于肿瘤增殖、迁移和转移, 为肿瘤细胞提供营养。因此, 抗血管生成治疗被视为抗肿瘤治疗中的一种重要手段。抗血管生成药物 (如贝伐珠单抗、瑞戈非尼、呋喹替尼) 通过靶向血管内皮生长因子 (VEGF) 及其受体 (VEGFR) 抑制肿瘤血管生成, 从而阻断肿瘤的血供和营养摄取<sup>[13]</sup>。

为进一步提高胃癌二线及后线治疗疗效, 探索并已初步看到化疗药物联合抗血管抑制剂在胃癌二线及后线治疗中的好的结果。雷莫芦单抗 (Ramucirumab) 是一个血管内皮生长因子受体2 (VEGFR-2) 的拮抗剂。RAINBOW研究<sup>[14]</sup>证实了雷莫芦单抗联合紫杉醇作为二线治疗优于单药紫杉醇 (OS: 9.6月 VS 7.4月)。目前晚期胃癌二线治疗推荐紫杉醇类联合雷莫芦单抗。此为探索化疗药物联合抗血管抑制剂方案在晚期胃癌治疗的疗效及安全性方面提供了坚实证据。FRUTIGA研究<sup>[15]</sup>也显示, 在一线治疗失败晚期胃癌患者中, 呋喹替尼 (Fruquintinib) 联合紫杉醇对比安慰剂联合紫杉醇, 中位PFS显著延长 (5.6个月 vs. 2.7个月), 且联合用药未显著增加不良反应发生率。TAS-102与抗血管抑制剂在难治性转移性食管胃腺癌治疗的研究<sup>[9, 11]</sup>初步看到: TAS-102联合贝伐珠单抗的疗效优于TAS-102单药 (3.9个月 VS. 3.1个月), 且在一定程度上延长了无进展生存期<sup>[9]</sup>。目前一项关于雷莫芦单抗加TAS-102与雷莫芦单抗加紫杉醇的随机试验正在进行中 (NCT04660760)。以上研究探索证实TAS-102在晚期胃癌治疗中的疗效及安全性方面表现出的显著优势, 为TAS-102在晚期胃癌治疗中的探索提供了坚实证据。

## 三、化疗药物联合抗血管抑制剂方案在胃癌二线及后线治疗中的初步探索

我国近七成患者接受了一线治疗, 其中29.5%接受了二线治疗。而二线治疗带来的生存获益并不乐观。且

消化道肿瘤患者本身对化疗的耐受性较差, 进入二线治疗后, 耐药性和毒副作用更为明显。新型口服药物曲氟尿苷替匹嘧啶 (TAS-102) 已被证实用于治疗难治性转移性结直肠癌患者。临床研究显示<sup>[7]</sup>, TAS-102可显著提高晚期胃癌患者的中位OS和中位PFS且耐受性良好。口服抗血管药物阿帕替尼在一项晚期胃癌患者的二线治疗研究中, 与多西紫杉醇单药治疗相比, 阿帕替尼联合多西紫杉醇具有更好的抗肿瘤活性和可控的毒性<sup>[16]</sup>。FRUTIGA研究<sup>[15]</sup>显示, 在一线治疗失败晚期胃癌患者中, 呋喹替尼联合紫杉醇对比安慰剂联合紫杉醇, 中位PFS显著延长 (5.6个月 vs. 2.7个月), 且中位OS显著延长 (9.6个月 vs. 8.4个月)。且呋喹替尼联合紫杉醇未显著增加不良反应发生率。多项临床研究<sup>[9, 11]</sup>显示, 对晚期胃癌患者来说, TAS-102联合贝伐单抗、TAS-102联合雷莫芦单抗均可观察到临床获益, 且未见意外不良事件发生。以上研究探索证实化疗药物联合抗血管抑制剂方案在晚期胃癌治疗的疗效及安全性方面表现出显著优势, 为在晚期胃癌治疗中的探索提供了坚实证据。药物的给药途径对治疗效果和患者的生活质量有着重要影响。这些发现为TAS-102联合抗血管生成药物在消化道肿瘤中的临床应用提供了坚实的理论基础。TAS-102和抗血管药物多为口服药物, 可减少患者住院次数, 且口服药物患者接受程度更高, 更易于患者规律服药, 提高患者依从性; 其次口服药物与静脉应用化疗药物相比, 副作用明显减轻, 安全性可控。TAS-102联合抗血管药物在治疗晚期胃癌患者中疗效值得期待, 但关于这两种药物联合的有效性和安全性, 还缺乏相应的临床研究。

鉴于TAS-102和抗血管生成药物单药治疗的局限性, 联合策略成为优化疗效的重要方向。研究表明, 抗血管药物可促进肿瘤血管正常化, 改善化疗药物的输送和渗透<sup>[17]</sup>, 而TAS-102则直接杀伤肿瘤细胞, 二者可能发挥协同抗肿瘤效应。此外, TAS-102诱导的DNA损伤可能增强抗血管药物对肿瘤微环境的调控作用, 而抗血管药物抑制的VEGF信号通路可能减少TAS-102诱导的促血管生成反馈。临床前研究显示<sup>[18]</sup>, 瑞戈非尼联合TAS-102可抑制p-ERK通路的激活, 减少微血管密度, 并在p53野生型模型中表现出更强的抗肿瘤活性。这些发现为TAS-102联合抗血管生成药物在消化道肿瘤中的临床应用提供了坚实的理论基础。TAS-102联合抗血管生成药物可能通过多靶点协同作用克服单药耐药性, 提高抗肿瘤疗效。

## 四、安全性

抗血管生成药物 (如VEGFR抑制剂、抗VEGF单抗等) 已成为晚期胃癌系统治疗的重要组成部分, 尤其

在二线及后线治疗中显示出显著的临床获益。然而，这类药物的安全性问题不容忽视，其不良反应谱与化疗和免疫治疗存在明显差异，主要包括高血压、蛋白尿、出血风险、血栓栓塞及肝功能异常等<sup>[19]</sup>。合理管理这些毒性对提高患者治疗耐受性和长期生存至关重要。有Meta分析则显示，与其他抗血管生成靶向药物相比，小分子血管内皮生长因子（Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR）-2靶向药物未显著增加FAE的发生风险，这表明，VEGFR-2靶向药物较其他抗血管生成药物更为安全<sup>[20]</sup>。综上，使用抗血管药物时应动态监测不良反应的发生，可联合策略优化方案，如间歇给药或序贯治疗以减少毒性叠加。目前研究正探索生物标志物预测毒性风险，如VEGF基因多态性与高血压相关性<sup>[21]</sup>。此外，AI模型可通过整合临床数据（如血压趋势、实验室指标）动态预测不良反应，优化给药方案。

TAS-102，又称为曲氟尿苷替匹嘧啶片，是一种新型抗癌化疗药物。其不良反应包括皮肤瘙痒、恶心呕吐、贫血、脱发以及骨髓抑制等。TAS-102在联合其他药物（如贝伐珠单抗）的治疗中，已显示出延长患者总生存期和中位无进展生存期的效果。尽管存在一定的毒副作用，但未见明显不良反应发生，整体耐受性仍可接受。综上，TAS-102的安全性可控，为晚期胃癌患者提供了可靠的二线治疗选择。

### 五、TAS-102联合抗血管药物治疗晚期胃癌的研究进展

晚期胃癌（AGC）的治疗选择有限，尤其是对于经多线治疗失败的患者，亟需有效的二线治疗方案。TAS-102（曲氟尿苷替匹嘧啶）作为一种口服抗代谢复方药物，已在全球范围内获批用于难治性转移性胃癌的三线治疗。近年来，TAS-102联合抗血管生成药物在晚期胃癌后线治疗中的协同效应已得到初步验证，其通过双重机制（直接杀伤肿瘤细胞与抑制血管生成）显著延长了患者生存期。TAS-102与抗血管生成药物的联合策略展现出显著的协同效应，为晚期胃癌患者提供了新的治疗希望。亟需开展针对晚期胃癌的III期随机对照试验（如TAS-102±抗血管药物的头对头研究），以明确联合方案的生存获益是否具有普遍性及统计学意义，并进一步评估其风险获益比。此外，抗血管生成药物联合免疫抑制剂在多个瘤种的治疗中显示出生存获益。<sup>[22]</sup>本文综述TAS-102联合抗血管药物在晚期胃癌中的研究进展，探讨其临床价值及未来发展方向。

未来研究的核心方向应聚焦于个体化治疗策略的优化。首先，针对联合治疗的高血液学毒性（如≥3级中

性粒细胞减少发生率超80%），需探索动态剂量调整方案。例如，参考REMETY研究中瑞戈非尼的阶梯式递增策略（80mg起始，逐步增量至120mg），或联合预防性粒细胞集落刺激因子（G-CSF）支持治疗，以平衡疗效与安全性。其次，需通过生物标志物筛选潜在获益人群。初步研究表明，肿瘤微环境中VEGF高表达患者可能对联合治疗更敏感，但仍需前瞻性研究验证。此外，利用液体活检技术动态监测循环肿瘤DNA（ctDNA）变化，可能为疗效预测及耐药机制解析提供新思路<sup>[23]</sup>。

综上，TAS-102联合抗血管药物为晚期胃癌后线治疗提供了充满希望的新选择，但其临床应用仍需高质量证据支持。通过III期试验验证疗效、优化个体化治疗策略及探索精准生物标志物，有望进一步突破晚期胃癌的治疗瓶颈，改善患者生存质量。

### 参考文献

- [1]F B, M L, H S, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J/OL]. CA: a cancer journal for clinicians, 2024, 74(3)[2025-03-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/>. DOI:10.3322/caac.21834.
- [2]Sun Xiao,et al. ESMO Asia Virtual Congress 2020. e-Poster.150P.[M].
- [3]2024晚期胃癌诊疗指南更...SCO、NCCN和ESMO\_蓝煜[Z].
- [4]YULE M S, BROWN L R, WALLER R, et al. Cancer cachexia[J/OL]. BMJ, 2024, 387[2024-12-12]. <https://www.bmj.com/content/387/bmj-2024-080040>. DOI:10.1136/bmj-2024-080040.
- [5]曲氟尿苷替匹嘧啶在消化道肿瘤中的研究进展\_邹佳运[Z].
- [6]XU J, KIM T W, SHEN L, et al. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study[J/OL]. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2018, 36(4): 350-358. DOI:10.1200/JCO.2017.74.3245.
- [7]SHITARA K, DOI T, DVORKIN M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J/OL]. The

Lancet Oncology, 2018, 19(11): 1437–1448. DOI:10.1016/S1470–2045(18)30739–3.

[8]OKUNAKA M, KAWAZOE A, NAKAMURA H, et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil plus ramucirumab in comparison with trifluridine/tipiracil monotherapy for patients with advanced gastric cancer—single institutional experience[J/OL]. Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association, 2023, 26(6): 1030–1039. DOI:10.1007/s10120–023–01427–9.

[9]BAEKSGAARD JENSEN L, YILMAZ M, NORDSMARK M, et al. TRIFLURIDINE/TIPIRACIL (FTD/TPI) with or without bevacizumab in previously treated patients with esophago–gastric adenocarcinoma, a randomised phase III trial[J/OL]. eClinicalMedicine, 2024, 70: 102521. DOI:10.1016/j.eclinm.2024.102521.

[10]ZHANG Q, XIANG W, YI D Y, et al. Current status and potential challenges of mesenchymal stem cell–based therapy for malignant gliomas[J/OL]. Stem Cell Research & Therapy, 2018, 9(1): 228. DOI:10.1186/s13287–018–0977–z.

[11]KAWAZOE A, ANDO T, HOSAKA H, et al. Safety and activity of trifluridine/tipiracil and ramucirumab in previously treated advanced gastric cancer: an open–label, single–arm, phase 2 trial[J/OL]. The Lancet. Gastroenterology & Hepatology, 2021, 6(3): 209–217. DOI:10.1016/S2468–1253(20)30396–4.

[12]ANDRÉ T, FALCONE A, SHPARYK Y, et al. Trifluridine–tipiracil plus bevacizumab versus capecitabine plus bevacizumab as first–line treatment for patients with metastatic colorectal cancer ineligible for intensive therapy (SOLSTICE): a randomised, open–label phase 3 study[J/OL]. The Lancet. Gastroenterology & Hepatology, 2023, 8(2): 133–144. DOI:10.1016/S2468–1253(22)00334–X.

[13]抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂在实体瘤中的临床研究进展\_徐蕊[Z].

[14]WILKE H, VAN CUTSEM E, OH S C, et al. RAINBOW: A global, phase III, randomized, double–blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first–line platinum– and fluoropyrimidine–containing combination therapy rainbow IMCL CP12–0922

(I4T–IE–JVBE).[J/OL]. Journal of Clinical Oncology, 2014, 32(3\_suppl): LBA7–LBA7. DOI:10.1200/jco.2014.32.3\_suppl.lba7.

[15]WANG F, SHEN L, GUO W, et al. Fruquintinib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel for gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized phase 3 FRUTIGA trial[J/OL]. Nature Medicine, 2024, 30(8): 2189–2198. DOI:10.1038/s41591–024–02989–6.

[16]ZHANG Y, XU J, WANG Q, et al. Efficacy and safety of second–line therapy with apatinib combined with chemotherapy as second–line therapy in advanced gastric cancer: a single–arm, open–label, prospective, multicenter study[J/OL]. Annals of Translational Medicine, 2022, 10(11): 641–641. DOI:10.21037/atm–22–2752.

[17]CHEN Z, HUANG W, TIAN T, et al. Characterization and validation of potential therapeutic targets based on the molecular signature of patient–derived xenografts in gastric cancer[J/OL]. Journal of Hematology & Oncology, 2018, 11(1): 20. DOI:10.1186/s13045–018–0563–y.

[18]瑞戈非尼联合每两周一次TAS–102治疗难治性转移性结直肠癌 (REGTAS) 的疗效和安全性: 一项多中心单臂II期试验。| 临床肿瘤学杂志[EB/OL]. [2025–03–31]. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.e15567](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e15567).

[19]消化系统恶性肿瘤应用抗血管...引起不良反应及中药规律探讨\_张媛爽[Z].

[20]ZHAO B, ZHAO H, ZHAO J. Incidence and Risk of Fatal Adverse Events in Cancer Patients Treated With Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2–Targeted Agents: A Meta–Analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials[J/OL]. Frontiers in Medicine, 2019, 6: 176. DOI:10.3389/fmed.2019.00176.

[21]KUANG H, YAN Q, LI Z, et al. Comprehensive analysis of VEGF/VEGFR inhibitor–induced immune–mediated hypertension: integrating pharmacovigilance, clinical data, and preclinical models[J/OL]. Frontiers in Immunology, 2024, 15: 1488853. DOI:10.3389/fimmu.2024.1488853.

[22]PD–1/PD–L1抑制剂...免疫治疗晚期肝癌的研究进展\_黄燕妮(1)[Z].

[23]HO H Y, CHUNG K S K, KAN C M, et al. Liquid Biopsy in the Clinical Management of Cancers[J/OL]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(16): 8594. DOI:10.3390/ijms25168594.