

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.04.010

## 人表皮生长因子受体2阳性胃癌靶向治疗的研究进展

### Research progress of targeted therapy for human epidermal growth factor receptor 2 positive gastric cancer

谢伟 综述;印慨 审阅(海军军医大学第一附属医院 胃肠外科,上海 200433)

**[摘要]** 以靶向治疗为代表的新兴治疗方法是传统一线化疗耐药的有效补充,人表皮生长因子受体2(HER2)是胃癌靶向治疗中十分重要的靶点之一,曲妥珠单抗联合化疗已被用于晚期胃癌的一线治疗方案,帕妥珠单抗和马格妥昔单抗治疗胃癌的安全性和有效性已得到了验证。然而,单克隆抗体因其分子量较大、不能穿透血脑屏障,且耐药而导致治疗效果下降,因此需探索其他靶向HER2的疗法在胃癌中的疗效。小分子药物酪氨酸激酶抑制剂(TKI)如拉帕替尼、吡咯替尼等具有分子量小、可穿透血脑屏障和口服生物利用度高等优点,未来经过大型临床试验验证后有望成为胃癌围手术期治疗、新辅助治疗的选择药物。抗体-药物偶联物(ADC)如T-DM1、T-DXd等尽管其发挥肿瘤杀伤作用的机制不同,但能够克服单克隆抗体的耐药,是曲妥珠单抗等单抗治疗失败患者治疗药物的补充。因此,对胃癌患者进行更加细致的分层后,靶向HER2的各类胃癌治疗药物有望发挥更加显著的作用。

**[关键词]** 人表皮生长因子受体2(HER2);胃癌;曲妥珠单抗;靶向治疗

**[中图分类号]** R735.2;R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)04-0344-08

胃癌是目前全球第五大常见癌症,其病死率排名第四<sup>[1]</sup>。手术切除以及结合放化疗、靶向和免疫治疗的多学科诊疗是目前胃癌治疗的主要方法<sup>[2]</sup>。由于早期无明显的特异性症状,大多数患者直到肿瘤发展到晚期阶段才被诊断,导致一部分患者丧失了手术治疗的机会<sup>[3]</sup>。早期胃癌的5年生存率为70%,晚期胃癌的5年生存率为32%,发生远处转移胃癌患者的5年生存率仅为6%<sup>[4]</sup>。因此,急需找到更多新的有效的治疗靶点。随着精准医学的发展,癌症的分子靶向治疗已成为胃癌的主要治疗方法<sup>[2]</sup>。HER2是表皮生长因子受体(EGFR)家族的重要治疗靶点<sup>[5]</sup>,在胃癌中HER2的阳性率平均为17.9%<sup>[6]</sup>。2010年,ToGA试验<sup>[7]</sup>首次证明了曲妥珠单抗结合化疗可以延长患者生存期。目前除曲妥珠单抗外,还有许多靶向HER2的疗法尚在研究之中,如单克隆抗体(曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和马格妥昔单抗等)、抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)如T-DM1、T-DXd等、酪氨酸激酶抑制剂(TKI)如拉帕替尼、吡咯替尼等。本文回顾近年来靶向HER2的疗法在胃癌治疗中的进展及各疗法的优势,并对目前存在的问题及未来的发展方向进行探讨。

#### 1 HER2基因阳性胃癌患者的靶向治疗

许多研究<sup>[8-12]</sup>表明,在乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、结直肠癌和肺癌等不同肿瘤中HER2基因都过表达。HER2基因(又称Neu或ErbB2)位于人17号染色体(17q21),编码穿膜糖蛋白p185。有研究结果<sup>[6]</sup>显示,

HER2在胃癌中的阳性率为4.4%~53.4%,平均为17.9%。HER2蛋白具有与配体相互作用并启动信号转导的四个独特结构和功能特征的细胞外结构域,结构域I和III具有固有配体结合能力,结构域II可与其他HER分子之间形成同源或异源二聚体,以及膜近端结构域IV<sup>[13]</sup>。不同配体通过结合HER2受体的不同结构域激活Ras/MAPK和PI3K-Akt等途径参与肿瘤细胞的增殖与凋亡<sup>[14-15]</sup>。此外,HER2过表达与胃癌新生血管的形成密切相关<sup>[16]</sup>。目前推荐的HER2表达检查方法主要是免疫组化(IHC),必要时可结合荧光原位杂交(FISH)法;二代测序技术(NGS)尽管由于价格昂贵,但有助于发现HER基因的突变,也逐渐引起了人们的兴趣<sup>[17]</sup>。液体活检技术通过检测循环中的肿瘤细胞或者循环肿瘤DNA也可以获取肿瘤的病变信息<sup>[18]</sup>。在胃癌中,幽门螺杆菌感染与胃癌HER2的阳性呈正相关,幽门螺杆菌被杀灭与未被杀灭组比较,其胃癌HER2阳性率差异具有统计学意义,提示幽门螺杆菌与HER2的检测对于早期胃癌的发现及肿瘤恶性程度的评估具有重要意义<sup>[19]</sup>。目前,HER2的过表达与胃癌的临床结局的相关性并不确定。一些研究<sup>[20-21]</sup>显示,HER2阳性与预后明显较差有关。而另一些研究<sup>[22-23]</sup>发现,HER2状态与预后之间并无相关性,因此,HER2在胃癌中的预后价

**[基金项目]** 上海市科学技术委员会专项基金(No.21Y11913100)

**[作者简介]** 谢伟(1997—),男,博士生,主要从事胃癌的研究, E-mail: xiewei@smmu.edu.cn

**[通信作者]** 印慨, E-mail: kyin67@126.com

值仍不确定,需要进一步研究。

HER2是目前胃癌唯一明确的治疗靶点,ToGA试验<sup>[7]</sup>是全球首个证明胃癌靶向治疗可延长生存期的大型III期临床试验,使曲妥珠单抗联合一线化疗药物成为HER2阳性晚期胃食管腺癌的标准一线治疗方法。然而,靶向HER2在乳腺癌治疗中取得显著疗效,如曲妥珠单抗联合紫杉醇或帕妥珠单抗、拉帕替尼的联合疗法和抗体偶联药物T-DM1的联合疗法等,但这些疗法在HER2阳性胃癌的靶向治疗中均未得到积极结果。目前,曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和马格妥昔单抗等与免疫治疗药物的联用是胃癌靶向治疗临床试验的主要方向。由于耐药的产生,部分患者曲妥珠单抗疗效不佳,因而TKI及ADC等是这一部分患者靶向治疗的选择。

## 2 靶向HER2的单克隆抗体

靶向HER2的单克隆抗体通过Fab段识别HER2抗原,Fc段与免疫细胞结合,通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody dependent cell mediated cytotoxicity,ADCC)、抗体依赖的细胞介导的细胞吞噬作用和补体依赖的细胞毒性作用来发挥抗肿瘤功能<sup>[24-25]</sup>。相较于其他靶向药物,靶向HER2的单克隆抗体抗肿瘤的特异性更强,但因其相对分子质量较大,无法穿过血脑屏障,因而对脑转移肿瘤患者的治疗存在局限性。

### 2.1 曲妥珠单抗

曲妥珠单抗是美国FDA批准的唯一用于HER2阳性晚期胃癌一线治疗的单克隆抗体,可与HER2的细胞外结构域IV结合,阻断HER2信号通路而抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[26-27]</sup>。ToGA试验<sup>[7]</sup>表明,相较于胃癌传统的标准化疗方案(卡培他滨/顺铂或氟尿嘧啶/顺铂),曲妥珠单抗加化疗组的总生存期(OS)优于单纯化疗方案(mOS为13.8个月vs 11.1个月)。ToGA试验在日本的亚组分析中也得到了一致的结论<sup>[28]</sup>。除生存期外,患者的健康相关生活质量、无疾病或毒性反应症状的恢复调整时间也较单纯化疗延长<sup>[29]</sup>。另外,在HERXO试验<sup>[30-31]</sup>中,曲妥珠单抗联合卡培他滨与奥沙利铂治疗晚期胃癌患者疗效显著(mOS为13.8个月vs 7.1个月),该疗法在胃癌的围手术期治疗中,18个月无病生存率(DFS)为71%。与CGOG1001试验<sup>[32]</sup>将曲妥珠单抗联合卡培他滨与奥沙利铂用于晚期胃癌治疗的主要结果一致。以上实验结果进一步奠定了曲妥珠单抗在胃癌一线治疗中的基础地位。

在胃癌的二线化疗方案中,5-FU、亚叶酸钙、奥沙利铂、伊立替康、多西他赛和紫杉醇等是目前主要

的化疗药物。一项曲妥珠单抗和5-FU、亚叶酸钙、奥沙利铂和多西他赛(FLOT)联合用于胃癌围手术期治疗的临床试验(中位无病生存期为42.5个月)证明曲妥珠单抗在胃癌的二线化疗中具有一定的疗效<sup>[33]</sup>。但是,曲妥珠单抗与紫杉醇联合用于晚期胃癌治疗在WJOG7112G试验<sup>[34]</sup>、T-CORE1203试验<sup>[35]</sup>中并未有效延长患者的生存期,这与目前认为曲妥珠单抗在胃癌二线化疗中并不是推荐选择的主流观点一致。因此,曲妥珠单抗在胃癌的二线化疗中的疗效仍需进一步探索。其中曲妥珠单抗的耐药性往往是限制其发挥疗效的主要原因,使用其他药物与曲妥珠单抗联用,仍然是目前临床试验的主要研究方向。

### 2.2 帕妥珠单抗

帕妥珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体,可与HER2的细胞外二聚化结构域II结合,防止配体诱导的HER2异二聚体的形成,可与曲妥珠单抗发挥协同作用抑制肿瘤生长<sup>[36]</sup>。JACOB试验<sup>[37]</sup>将帕妥珠单抗与曲妥珠单抗联合化疗用于胃癌治疗中,帕妥珠单抗组mOS为17.5个月,对照组为14.2个月,尽管mOS延长了3.3个月,但是二者并无统计学差异,也未能证实加用帕妥珠单抗可有效改善生存时间。另一项临床试验<sup>[38]</sup>评估了帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗、卡培他滨和顺铂治疗HER2阳性晚期胃癌患者剂量和安全性,结果显示,每3周接受谷浓度(62.7 μg/mL)帕妥珠单抗(840 mg)患者的缓解率高于第一周帕妥珠单抗负荷剂量(840 mg),然后每周接受谷浓度(40.0 μg/mL)帕妥珠单抗(420 mg)的患者,两组患者的部分缓解率(肿瘤体积较之前有缩小)分别为86%和55%。INNOVATION试验<sup>[39]</sup>将帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗与化疗药物用于胃癌的围手术期化疗中,这将进一步明确帕妥珠单抗在胃癌治疗中的意义。

### 2.3 马格妥昔单抗

马格妥昔单抗是一种靶向HER2受体的具有工程化Fc结构域的单克隆抗体,优化的Fc结构域可改善与CD16A的结合,CD16A是一种在巨噬细胞和自然杀伤细胞上发现的低亲和力刺激受体,优化的Fc结构域赋予抗体增强的ADCC作用<sup>[40]</sup>。一项评估马格妥昔单抗在HER2阳性实体瘤患者(包括胃癌)的I期临床试验<sup>[41]</sup>表明,12%的患者被评估为部分缓解,50%的患者被评估为疾病稳定。此外,马格妥昔单抗联合PD-1抑制剂通过增强固有免疫来抑制肿瘤生长。CP-MGAH22-05试验<sup>[42]</sup>评估了马格妥昔单抗联合帕博利珠单抗在HER2阳性胃食管腺癌患者中的反应,其客观缓解率(ORR)为18.48%,且安全性和耐受性良好,上述研究证明,Fc优化的抗HER2药物(马格妥昔单抗)与抗PD-1检查点阻断剂(帕博利珠

单抗)联合使用可协同增强这些抗肿瘤药物的活性。MAHOGANY 试验<sup>[43]</sup>将 PD-L1 抑制剂瑞弗利单抗与马格妥昔单抗联合用于胃癌的一线治疗,结果显示, ORR 为 53%,中位缓解持续时间为 10.3 个月,疾病控

制率为 73%,上述试验结果提示联合双靶向药物在胃癌治疗中效果良好。表 1 总结了靶向 HER2 的单克隆抗体试验及其主要结果。

表 1 靶向 HER2 药物的临床试验

试验名称	试验编号	患者 (n)	试验阶段	给药方案	用药阶段	主要结果	参考文献
ToGA	NCT01041404	298/296	III期	曲妥珠单抗+(卡培他滨+顺铂)/(氟尿嘧啶+顺铂)	晚期	mOS:13.8个月 vs 11.1个月, P=0.0046	[7]
HERXO	/	45	II期	曲妥珠单抗+卡培他滨+奥沙利铂	晚期	mPFS:7.1个月, mOS:13.8个月	[30]
NEOHX	NCT01130337	36	II期	曲妥珠单抗+卡培他滨+奥沙利铂	围手术期	mOS:79.9个月, 60个月 OS:58%	[31]
CGOG1001	NCT01364493	51	II期	曲妥珠单抗+奥沙利铂/卡培他滨	晚期	mPFS:9.2个月, mOS:19.5个月	[32]
/	NCT01472029	56	II期	曲妥珠单抗+5-FU、亚叶酸钙、奥沙利铂和多西他赛	围手术期	mDFS:42.5个月, 3年mOS:82.1%	[33]
WJOG7112G	UMIN000009297	46/45	II期	紫杉醇 vs 紫杉醇+曲妥珠单抗	化疗失败	mPFS:3.2个月 vs 3.7个月, P=0.33;均mOS:10个月, P=0.20	[34]
T-CORE1203	UMIN000010869	27	II期	曲妥珠单抗+多西紫杉醇	化疗失败	mPFS:3.2个月, mOS:11.6个月	[35]
JACOB	NCT01774786	388/392	III期	帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+化疗 vs 安慰剂+曲妥珠单抗+化疗	晚期	OS:17.5个月 vs 14.2个月, P=0.057	[37]
INNOVATION	NCT02205047	43/86/86	II期	化疗 vs 化疗+曲妥珠单抗 vs 化疗+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗	围手术期	未完成	[39]
CP-MGAH22-05	NCT02689284	95	Ib-II期	曲妥珠单抗+帕博利珠单抗	治疗失败	17例(18.48%)观察到客观缓解	[42]
MAHOGANY	NCT04082364	850	II/III期	瑞弗利单抗+马格妥昔单抗	晚期	ORR:53%,mDOR:10.3个月,DCR:73%	[43]

### 3 TKI

HER2 是一种穿膜酪氨酸激酶受体,以拉帕替尼为代表的 TKI 通过在 HER2 分子的催化域与 ATP 竞争来阻断 HER2 信号转导,从而防止自磷酸化和随后的下游信号转导事件。理论上,TKI 较单克隆抗体更具优势,因 TKI 结合胞内结构域,因此避免了 HER2 的截短形式(P95)导致的单克隆抗体耐药<sup>[44]</sup>。单克隆抗体分子量大,不能有效穿过血脑屏障,在脑转移肿瘤患者的治疗中应用具有一定局限性,相比之下,TKI 相对分子质量小,可穿过血脑屏障发挥作用<sup>[45]</sup>;同时,TKI 的口服生物利用度较好,是较为理想的治

疗药物。

#### 3.1 拉帕替尼

拉帕替尼是一种口服 TKI,通过与受体细胞内结构域的 ATP 结合位点结合来阻断 HER1 和 HER2 酪氨酸激酶活性,从而抑制肿瘤细胞生长<sup>[46]</sup>。拉帕替尼在 HER2 阳性乳腺癌治疗中获得了良好的疗效,但是对胃癌患者却并未得到同样的疗效。LOGiC 试验<sup>[47]</sup>将拉帕替尼与一线化疗药物卡培他滨加奥沙利铂联用治疗 HER2 阳性胃癌,拉帕替尼组和安慰剂组的 mOS 分别为 12.2 个月和 10.5 个月,尽管拉帕替尼组 OS 较长,但差异并无统计学意义。另外,拉帕替尼组的缓解率为 53%,而安慰剂组为 39%,且在亚洲人群

和年轻患者中,拉帕替尼组的OS延长,提示拉帕替尼在胃癌治疗中仍然可发挥较大的作用<sup>[47]</sup>。在EORTC 40071试验<sup>[48]</sup>中,拉帕替尼组的mPFS为8.0个月,安慰剂组为5.9个月,提示拉帕替尼联合表柔比星、顺铂、5-FU和卡培他滨可显著提高胃癌的PFS。在二线胃癌的化疗中,拉帕替尼依旧没有改善OS(拉帕替尼组与单独紫杉醇组mOS分别为11个月vs 8.9个月)<sup>[49]</sup>。在转移性胃癌的治疗中,一项试验<sup>[50]</sup>发现,在铂类治疗失败后单用拉帕替尼与拉帕替尼联合卡培他滨治疗,其PFS和OS相当。另一项试验<sup>[51]</sup>,将拉帕替尼应用在胃癌的新辅助治疗中,但其患者完全缓解率只有8%。上述试验结果虽然没有得到一致的积极结论,但是可以提示在选择合适的目标人群后,拉帕替尼在胃癌的治疗中依然可以发挥显著的作用。

### 3.2 吡咯替尼

吡咯替尼是一种新型、不可逆的TKI,具有广泛的抗EGFR(HER1、HER2和HER4)的活性,通过与细胞内的ATP结合位点共价结合,抑制HER家族同源/异二聚体的形成以及自身磷酸化,从而阻断肿瘤细胞周期,限制肿瘤发展<sup>[52]</sup>。接受吡咯替尼治疗的胃癌患者mPFS为2.9个月,mOS为5.9个月,疾病控制率为100%,ORR为50%,显示了吡咯替尼的治疗对HER2阳性晚期胃癌患者良好的疗效,并且其毒性作用可以得到很好地控制<sup>[53]</sup>。在另一项回顾性研究<sup>[54]</sup>中,接受吡咯替尼治疗的胃癌患者PFS为142 d,mOS为179 d,同样揭示了吡咯替尼具有显著的抗肿瘤活性和良好的安全性。但是,这些试验所收集的样本量较少,吡咯替尼在胃癌中的作用仍有待进一步更大型的临床研究证明。

目前除拉帕替尼和吡咯替尼外,其他TKI,如奈拉替尼、阿法替尼和图卡替尼等药物针对胃癌虽然尚未开展大规模的临床试验,将来通过更大型的临床研究证实后有望作为胃癌的围手术期化疗、术后新辅助治疗的治疗策略。

## 4 ADC

ADC是由重组单克隆抗体与细胞毒性药物共价结合。抗体与肿瘤细胞表面的特异性抗原结合后可以被内化,使细胞毒性药物在细胞内释放<sup>[55]</sup>,另一种ADC设计为促进药物从靶细胞释放到细胞外空间,也可以在内化前抗原结合后从抗体中释放细胞毒性药物可以达到杀伤靶细胞以及周围细胞的目的,相较于其他药物,不一定需要高水平的HER2表达<sup>[56]</sup>。这可能有利于胃癌的治疗<sup>[57]</sup>。目前针对HER2阳性胃癌的临床试验ADC主要有T-DM1、T-DXd等。

### 4.1 T-DM1

T-DM1由曲妥珠单抗与小分子微管抑制剂DM1(美登新)组成<sup>[58]</sup>。在乳腺癌的治疗中,T-DM1已经获得良好疗效,且已被美国FDA批准作为HER2阳性晚期乳腺癌的二线治疗药物<sup>[59]</sup>。基于此,不少试验探究了其在胃癌治疗中的疗效。GATSBY试验<sup>[60]</sup>评估了T-DM1与紫杉烷类药物在既往接受过化疗、靶向治疗失败的HER2阳性晚期胃或胃食管交界癌的疗效,结果表明,T-DM1在既往接受过化疗、靶向治疗失败的HER2阳性晚期胃癌患者中并不优于紫杉烷类药物(mOS为7.9个月vs 8.6个月),次要疗效终点PFS分析的结果也没有得到积极结论,可能与HER2阳性患者出现HER2转阴相关<sup>[61]</sup>。因此,对于这部分患者仍然需要探索其他的治疗药物。

### 4.2 T-DXd

T-DXd是一种由曲妥珠单抗、可裂解的四肽接头和人DNA拓扑异构酶I抑制剂组成的新型ADC<sup>[62]</sup>。在T-DXd用于晚期HER2阳性胃癌患者的剂量递增I期临床研究中,推荐剂量为5.4 mg/kg或6.4 mg/kg T-DXd,每3周静脉给药一次<sup>[63]</sup>,在剂量扩展试验中,有43.2%的患者客观缓解<sup>[64]</sup>。T-DXd在应用于既往接受过两种以上的氟嘧啶、铂类药物和曲妥珠单抗(或批准的生物类似药)治疗失败的HER2阳性胃癌患者时,T-DXd的OS较化疗组长,差异具有统计学意义(12.5个月vs 8.4个月)<sup>[57]</sup>,为化疗、靶向治疗失败的HER2阳性胃癌患者提供了一种新的有效治疗药物。表2总结了靶向HER2的TKI、ADC临床试验及其主要结果。

## 5 结语

自ToGA试验拉开曲妥珠单抗治疗HER2阳性胃癌的序幕以来,曲妥珠单抗在胃癌的一线治疗中发挥着巨大的作用,但在二线治疗中,由于耐药的产生,曲妥珠单抗的疗效并不显著。同时,帕妥珠单抗与马格妥昔单抗均在胃癌治疗中显示出一定的临床应用价值。小分子TKI类药物拉帕替尼与吡咯替尼在一些临床试验中显示出一定的疗效,但在与化疗药物联用时并无显著提高所有患者的生存率,然而其在一部分胃癌患者中仍然显示出不可替代的治疗作用。另外,ADC药物T-DM1在化疗或靶向治疗失败的胃癌患者群体中并未显著延长生存期,但是,T-DXd或许是这一部分患者的治疗选择。因此,对HER2阳性胃癌患者需要进行更加细致的分类,将有助于使用各类靶向药物更好地发挥抗肿瘤作用。

目前有不少药物尚在研究中,例如单克隆抗体伊尼妥单抗,TKI类药物来那替尼、图卡替尼,以及

ADC SYD985等,将来其在胃癌的治疗中可能会发挥很好的抗肿瘤作用。同时,也期望针对靶点HER2开

发出新的更有效的抗肿瘤药物。

表2 靶向HER2的TKI、ADC的临床试验

试验名称	试验编号	患者 (n)	试验阶段	给药方案	用药阶段	主要结果	参考文献
LOGiC	NCT00680901	487	III期	拉帕替尼+卡培他滨+奥沙利铂 vs 卡培他滨+奥沙利铂	晚期	mOS:12.2个月 vs 10.5个月, P>0.05; mPFS: 6.0个月 vs 5.4个月, P=0.0381	[47]
EORTC 40071	NCT01123473	72	II期	拉帕替尼+化疗 vs 安慰剂+化疗	晚期	mPFS:8.0个月 vs 5.9个月	[48]
TyTAN	NCT00486954	132/129	III期	拉帕替尼+紫杉醇 vs 紫杉醇	治疗失败	mOS:11.0个月 vs 8.9个月, P=0.1044, mPFS:5.4个月 vs 4.4个月, P>0.05	[49]
/	NCT01145404	18/19	II期	拉帕替尼+卡培他滨 vs 拉帕替尼	治疗失败	mPFS与mOS均相当	[50]
/	NCT01769508	12	II期	拉帕替尼+5-FU+奥沙利铂	新辅助化疗	pCR:8%	[51]
/	/	9	I期	吡咯替尼	晚期	mPFS:2.9个月; mOS:5.9个月	[53]
/	/	6	/	吡咯替尼	晚期	mPFS:142 d; mOS:179 d	[54]
GATSBY	NCT01641939	298/117	II/III期	T-DM1 vs 紫杉醇	晚期	mOS:7.9个月 vs 8.6个月, P=0.86	[60]
/	NCT03329690	125/62	II期	DS-8201 vs 伊立替康/紫杉醇	治疗失败	mOS:12.5个月 vs 8.4个月, P=0.01	[64]

[参考文献]

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, *et al.* Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31288-5.

[3] LORDICK F, CARNEIRO F, CASCINU S, *et al.* Gastric cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(10): 1005-1020. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.004.

[4] Stomach cancer: statistics[EB/OL]. (2022-01) [2022-11]. <https://www.cancer.net/cancer-types/stomach-cancer/statistics>.

[5] FRIEDLAENDER A, SUBBIAH V, RUSSO A, *et al.* EGFR and HER2 exon 20 insertions in solid tumours: from biology to treatment[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(1): 51-69. DOI: 10.1038/s41571-021-00558-1.

[6] ABRAHAO-MACHADO L F, SCAPULATEMPO-NETO C. HER2 testing in gastric cancer: an update[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(19): 4619-4625. DOI: 10.3748/wjg.v22.i19.4619.

[7] BANG Y J, VAN CUTSEM E, FEYEREISLOVA A, *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-697. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.

[8] TARANTINO P, JIN Q C, TAYOB N, *et al.* Prognostic and biologic significance of ERBB2-low expression in early-stage breast cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(8): 1177-1183. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.2286.

[9] ERSOY E, CAO Q J, OTIS C N. HER2 protein overexpression and gene amplification in tubo-ovarian high-grade serous carcinomas [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2022, 41(4):313-319. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000812.

[10] ROSSINI A, GIUSSANI M, RIPAMONTI F, *et al.* Combined targeting of EGFR and HER2 against prostate cancer stem cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(5): 463-475. DOI: 10.1080/15384047.2020.1727702.

[11] HUANG W B, CHEN Y J, CHANG W J, *et al.* HER2 positivity as a biomarker for poor prognosis and unresponsiveness to anti-EGFR therapy in colorectal cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(4): 993-1002. DOI: 10.1007/s00432-021-03655-x.

- [12] SON J, JANG J, BEYETT T S, *et al.* A novel HER2-selective kinase inhibitor is effective in HER2 mutant and amplified non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(8): 1633-1645. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-2693.
- [13] PÉREZ-MARTÍNEZ D, INFANTE Y C, RAMÍREZ B S, *et al.* Domain-level epitope mapping of polyclonal antibodies against HER-1 and HER2 receptors using phage display technology[J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):12268[2022-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9293994/>. DOI:10.1038/s41598-022-16411-z.
- [14] SANGRAR W, SHI C, MULLINS G, *et al.* Amplified Ras-MAPK signal states correlate with accelerated EGFR internalization, cytostasis and delayed HER2 tumor onset in Fer-deficient model systems[J]. *Oncogene*, 2015, 34(31): 4109-4117. DOI: 10.1038/ncr.2014.340.
- [15] SUN J G, SHEN D D, ZHENG Y C, *et al.* USP8 inhibitor suppresses HER2 positive gastric cancer cell proliferation and metastasis *via* the PI3K/AKT signaling pathway[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 9941-9952[2022-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7547803/>. DOI: 10.2147/OTT.S271496.
- [16] LI F, MENG G, TAN B, *et al.* Relationship between HER2 expression and tumor interstitial angiogenesis in primary gastric cancer and its effect on prognosis[J/OL]. *Pathol Res Pract*, 2021, 217: 153280[2022-11-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S034403382032135X?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.prp.2020.153280.
- [17] RÜSCHOFF J, NAGELMEIER I, JASANI B, *et al.* ISH-based HER2 diagnostics[J]. *Pathologie*, 2021, 42(1): 62-68. DOI: 10.1007/s00292-020-00878-6.
- [18] WANG D S, LIU Z X, LU Y X, *et al.* Liquid biopsies to track trastuzumab resistance in metastatic HER2-positive gastric cancer [J]. *Gut*, 2019, 68(7): 1152-1161. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316522.
- [19] CHAO G Q, CHEN X L, ZHANG S. Study on the correlation between *Helicobacter Pylori* and biological characteristics of early Gastric Cancer[J]. *J Cancer*, 2021, 12(6): 1838-1845. DOI: 10.7150/jca.46392.
- [20] KUROKAWA Y, MATSUURA N, KIMURA Y, *et al.* Multicenter large-scale study of prognostic impact of HER2 expression in patients with resectable gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(4): 691-697. DOI: 10.1007/s10120-014-0430-7.
- [21] LIU Z M, SHI M P, LI X X, *et al.* HER2 copy number as predictor of disease-free survival in HER2-positive resectable gastric adenocarcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(5): 1315-1324. DOI: 10.1007/s00432-021-03522-9.
- [22] FISHER S B, FISHER K E, SQUIRES M H 3rd, *et al.* HER2 in resected gastric cancer: is there prognostic value?[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(2): 61-66. DOI: 10.1002/jso.23456.
- [23] FUSE N, KUBOKI Y, KUWATA T, *et al.* Prognostic impact of HER2, EGFR, and c-MET status on overall survival of advanced gastric cancer patients[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(1): 183-191. DOI: 10.1007/s10120-015-0471-6.
- [24] GUTI E, REGDON Z, STURNIOLO I, *et al.* The multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor sunitinib induces resistance of HER2 positive breast cancer cells to trastuzumab-mediated ADCC [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(9): 2151-2168. DOI: 10.1007/s00262-022-03146-z.
- [25] GAO Y, LI L, ZHENG Y, *et al.* Monoclonal antibody Daratumumab promotes macrophage-mediated anti-myeloma phagocytic activity *via* engaging FC gamma receptor and activation of macrophages[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(8): 2015-2024. DOI: 10.1007/s11010-022-04390-8.
- [26] GOLDENBERG M M. Trastuzumab, a recombinant DNA-derived humanized monoclonal antibody, a novel agent for the treatment of metastatic breast cancer[J]. *Clin Ther*, 1999, 21(2): 309-318. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)88288-0.
- [27] GREENBLATT K, KHADDOUR K. Trastuzumab[M]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [28] SAWAKI A, OHASHI Y, OMURO Y, *et al.* Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) study[J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15(3): 313-322. DOI: 10.1007/s10120-011-0118-1.
- [29] SATOH T, BANG Y J, GOTOVKIN E A, *et al.* Quality of life in the trastuzumab for gastric cancer trial[J]. *Oncol*, 2014, 19(7): 712-719. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0058.
- [30] RIVERA F, ROMERO C, JIMENEZ-FONSECA P, *et al.* Phase II study to evaluate the efficacy of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(6): 1175-1181. DOI: 10.1007/s00280-019-03820-7.
- [31] RIVERA F, IZQUIERDO-MANUEL M, GARCIA-ALFONSO P, *et al.* Perioperative trastuzumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with HER2-positive resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: NEOHX phase II trial[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2021, 145: 158-167[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33485079/>. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.12.005.
- [32] GONG J, LIU T, FAN Q, *et al.* Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer(CGOG1001): a multicenter, phase II trial[J/OL]. *BMC Cancer*, 2016, 16:68[2022-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4746787/>. DOI: 10.1186/s12885-016-2092-9.
- [33] HOFHEINZ R D, HEGEWISCH-BECKER S, KUNZMANN V, *et al.* Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(6): 1322-1331. DOI: 10.1002/ijc.33696.
- [34] MAKIYAMA A, SUKAWA Y, KASHIWADA T, *et al.* Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT Study)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1919-1927. DOI: 10.1200/JCO.19.03077.
- [35] TAKAHASHI M, SAKAMOTO Y, OTSUKA K, *et al.* Phase II study of the reuse of trastuzumab with docetaxel beyond progression after first-line treatment in second-line treatment for unresectable, metastatic gastric cancer (T-CORE1203)[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2021, 254(1): 49-55. DOI: 10.1620/tjem.254.49.
- [36] SHARMA R, KUMBHAKAR M, MUKHERJEE A. Toward

- understanding the binding synergy of trastuzumab and pertuzumab to human epidermal growth factor receptor 2[J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(12): 4553-4563. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00775.
- [37] TABERNERO J, HOFF P M, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30481-9.
- [38] KANG Y K, RHA S Y, TASSONE P, *et al*. A phase IIa dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(4):660-666. DOI: DOI: 10.1038/bjc.2014.356.
- [39] WAGNER A D, GRABSCH H I, MAUER M, *et al*. EORTC-1203-GITCG-the "INNOVATION" -trial: effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: a randomized phase II -intergroup trial of the eortc-gastrointestinal tract cancer group, Korean Cancer Study Group And Dutch Upper Gi-Cancer Group[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):494. DOI: 10.1186/s12885-019-5675-4.
- [40] NORDSTROM J L, GORLATOV S, ZHANG W J, *et al*. Anti-tumor activity and toxicokinetics analysis of MGAH22, an anti-HER2 monoclonal antibody with enhanced Fc $\gamma$  receptor binding properties[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(6): R123[2022-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3326565/>. DOI: 10.1186/bcr3069.
- [41] BANG Y J, GIACCONE G, IM S A, *et al*. First-in-human phase 1 study of margetuximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER2-positive advanced solid tumors[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4): 855-861. DOI: 10.1093/annonc/mdx002.
- [42] DANIEL V T, KANG Y K, PARK H, *et al*. Margetuximab plus pembrolizumab in patients with previously treated, HER2-positive gastro-oesophageal adenocarcinoma(CP-MGAH22-05): a single-arm, phase 1b-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(8): 1066-1076. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30326-0.
- [43] CATENACCI D V T, KANG Y K, YOON H H, *et al*. Margetuximab with retifanlimab as first-line therapy in HER2+/PD-L1+unresectable or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma: MAHOGANY cohort A[J/OL]. *ESMO Open*, 2022, 7(5):100563[2022-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9588876/>. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100563.
- [44] CHOW C Y C, LIE E F, WU C H, *et al*. Clinical implication of genetic composition and molecular mechanism on treatment strategies of HER2-positive breast cancers[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:964824[2022-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9659858/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.964824.
- [45] ANGELI E, BOUSQUET G. Brain metastasis treatment: the place of tyrosine kinase inhibitors and how to facilitate their diffusion across the blood-brain barrier[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1446[2022-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8468523/>. DOI: 10.3390/pharmaceutics13091446.
- [46] VOIGTLAENDER M, SCHNEIDER-MERCK T, TREPEL M. Lapatinib[J/OL]. *Recent Results Cancer Res*, 2018, 211:19-44[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30069757/>. DOI: 10.1007/978-3-319-91442-8\_2.
- [47] HECHT J R, BANG Y J, QIN S K, *et al*. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: trio-013/LOGiC--a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(5): 443-451. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.6598.
- [48] MOEHLER M, SCHADA, MADERERA, *et al*. Lapatinib with ECF/X in the first-line treatment of metastatic gastric cancer according to HER2neu and EGFR status: a randomized placebo-controlled phase II study (EORTC 40071)[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82(4): 733-739. DOI: 10.1007/s00280-018-3667-8.
- [49] SATOH T, XU R H, CHUNG H C, *et al*. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(19): 2039-2049. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.6136.
- [50] LOREAZEN S, RIERA KNORRENSCHILD J, HAAG G M, *et al*. Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer: a randomised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(5):569-576. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.01.059.
- [51] SHEPARD G, ARROWSMITH E R, MURPHY P, *et al*. A phase II study with lead-In safety cohort of 5-fluorouracil, oxaliplatin, and lapatinib in combination with radiation therapy as neoadjuvant treatment for patients with localized HER2-positive esophagogastric adenocarcinomas[J]. *Oncologist*, 2017, 22(10): 1152-e98. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0186.
- [52] BLAIR H A. Pyrotinib: first global approval[J]. *Drugs*, 2018, 78(16): 1751-1755. DOI: 10.1007/s40265-018-0997-0.
- [53] YIN Y, YANG H, LIU Z, *et al*. Studies on the safety and efficacy of pyrotinib in the treatment of HER2- positive advanced solid tumors excluding breast cancer[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:13479-13487[2022-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7779303/>.DOI:10.2147/CMAR.S281765.
- [54] WANG J Z, ZHANG B W, CHENG X J, *et al*. Retrospective study on the efficacy and safety of pyrotinib-based therapy for HER2-positive nonbreast advanced solid tumors[J/OL]. *J Oncol*, 2022, 2022: 4233782[2022-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8975634/>. DOI: 10.1155/2022/4233782.
- [55] ERICKSON H K, PARK P U, WIDDISON W C, *et al*. Antibody-maytansinoid conjugates are activated in targeted cancer cells by lysosomal degradation and linker-dependent intracellular processing [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(8):4426-4433. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4489.
- [56] FLYNN M J, ZAMMARCHI F, TYRER P C, *et al*. ADCT-301, a pyrrolbenzodiazepine (PBD) dimer-containing antibody-drug conjugate (ADC) targeting CD25-expressing hematological malignancies[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(11): 2709-2721. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0233.
- [57] SHITARA K, BANG Y J, IWASA S, *et al*. Trastuzumab deruxtecan

- in previously treated HER2-positive gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25): 2419-2430. DOI: 10.1056/NEJMoa2004413.
- [58] CORRIGAN P A, CICCIO T A, AUTEN J J, *et al.* Ado-trastuzumab emtansine: a HER2-positive targeted antibody-drug conjugate[J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(11): 1484-1493. DOI: 10.1177/1060028014545354.
- [59] MOLINELLI C, PARISI F, RAZETI M G, *et al.* Trastuzumab emtansine (T-DM1) as adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: safety and efficacy[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(3):241-250. DOI: 10.1080/14737140.2021.1857243.
- [60] THUSS-PATIENCE P C, SHAH M A, OHTSU A, *et al.* Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5):640-653. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30111-0.
- [61] SEO S, RYU M H, PARK Y S, *et al.* Loss of HER2 positivity after anti-HER2 chemotherapy in HER2-positive gastric cancer patients: results of the GASTric cancer HER2 reassessment study 3 (GASTHER3) [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(3): 527-535. DOI: 10.1007/s10120-018-0891-1.
- [62] XU Z Y, GUO D D, JIANG Z L, *et al.* Novel HER2-targeting antibody-drug conjugates of trastuzumab beyond t-dm1 in breast cancer: trastuzumab deruxtecan(DS-8201a) and (Vic-) trastuzumab duocarmazine (SYD985) [J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2019, 183: 111682[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563805/>. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111682.
- [63] DOI T, SHITARA K, NATIO Y, *et al.* Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1512-1522. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30604-6.
- [64] SHITARA K, IWATA H, TAKAHASHI S, *et al.* Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6):827-836. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30088-9.

[收稿日期] 2022-11-25

[修回日期] 2023-03-28

[本文编辑] 阮芳铭