

胃癌精准治疗新纪元：聚焦Claudin 18.2、HER2与免疫检查点抑制剂

王昱博¹, 张志刚²

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²沧州市人民医院病理科, 河北 沧州

收稿日期: 2026年1月6日; 录用日期: 2026年1月30日; 发布日期: 2026年2月10日

摘要

胃癌, 尤其晚期胃癌, 长期以来疗效不佳, 传统化疗的生存获益已触及瓶颈。肿瘤分子生物学的发展, 揭示了胃癌极高的异质性, 也为其精准治疗提供了路标。本综述系统性地深入探讨了当前重塑晚期胃癌治疗格局的三大核心支柱: Claudin 18.2靶向治疗、HER2靶向治疗的进化(特别是抗体偶联药物的革命)、以及免疫检查点抑制剂的全程应用。详细阐述了各类药物(包括单克隆抗体、抗体偶联药物、双特异性抗体及细胞疗法)的作用机制与关键临床研究数据, 更深入分析了生物标志物检测中的复杂性与优化策略、原发与继发耐药的可能机制, 并前瞻性地探讨了基于分子分型的联合治疗策略未来方向。证据表明, 一个以生物标志物为导航、以创新药物为武器、以个体化方案为目标的胃癌精准治疗新纪元已经全面来临。

关键词

胃癌, 精准治疗, Claudin 18.2, HER2, 免疫检查点抑制剂, 抗体偶联药物, 耐药机制, 联合治疗

The New Era of Precision Therapy for Gastric Cancer: Focusing on Claudin 18.2, HER2, and Immune Checkpoint Inhibitors

Yubo Wang¹, Zhigang Zhang²

¹Graduate School, Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of Pathology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou Hebei

Received: January 6, 2026; accepted: January 30, 2026; published: February 10, 2026

Abstract

Gastric cancer, particularly in its advanced stages, has long been associated with poor therapeutic outcomes, with traditional chemotherapy having reached a plateau in survival benefits. Advances in tumor molecular biology have revealed the high heterogeneity of gastric cancer and provided directions for its precision therapy. This review systematically explores the three core pillars currently reshaping the treatment landscape for advanced gastric cancer: Claudin 18.2-targeted therapy, the evolution of HER2-targeted therapy (particularly the revolution brought by antibody-drug conjugates), and the comprehensive application of immune checkpoint inhibitors. It elaborates on the mechanisms of action and key clinical data of various agents (including monoclonal antibodies, antibody-drug conjugates, bispecific antibodies, and cell therapies), provides an in-depth analysis of the complexities and optimization strategies in biomarker testing, discusses possible mechanisms of primary and secondary resistance, and prospectively explores future directions for combination therapies based on molecular classification. Evidence suggests that a new era of precision therapy for gastric cancer has fully arrived, guided by biomarkers, armed with innovative drugs, and aimed at individualized treatment strategies.

Keywords

Gastric Cancer, Precision Therapy, Claudin 18.2, HER2, Immune Checkpoint Inhibitors, Antibody-Drug Conjugates, Resistance Mechanisms, Combination Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言：从“一刀切”到“量体裁衣”的范式革命

胃癌是全球癌症相关死亡的主要原因之一，其预后与诊断时分期紧密相关。晚期或转移性胃癌(mGC)患者的中位总生存期(OS)在传统细胞毒化疗时代长期徘徊在 8~12 个月左右，以氟尿嘧啶和铂类为基础的双药或三药方案是标准治疗，但毒性累积和耐药不可避免[1]。胃癌在病理形态(Lauren 分型)、基因组学(TCGA 分型)和临床表现上均表现出显著的异质性，这种“千人千面”的特性决定了“一刀切”的治疗模式必然收效有限。

2010 年，ToGA 研究首次证实了在 HER2 阳性患者中联合曲妥珠单抗的生存获益，开启了胃癌靶向治疗的大门，但此后十年进展缓慢[2]。真正的范式转移始于 2017 年，免疫检查点抑制剂(ICIs)在经治胃癌中显示出持久应答，随后成功进军一线治疗。与此同时，抗体偶联药物(ADC)技术的成熟，使得针对 HER2 等靶点的治疗效能实现了数量级提升。而 Claudin 18.2 作为胃癌特异性高表达靶点的成功验证，则为超过半数的患者带来了全新的希望。这三股力量并非孤立，它们正通过巧妙的联合策略，共同绘制出一幅日益精细的胃癌治疗“地图”。本文旨在深度剖析这三大领域的进展，解构其成功背后的科学逻辑，并直面当前面临的挑战与未来的无限可能。

2. Claudin 18.2：从生物学特性到治疗革命的典范

2.1. Claudin 18.2 的生物学特征与肿瘤特异性

Claudin 蛋白是构成细胞间紧密连接的核心成分，负责维持上皮细胞的极性与屏障功能。Claudin 18

有两种剪接变体: Claudin 18.1 主要在肺脏表达, 而 Claudin 18.2 (CLDN18.2)则特异性表达于胃黏膜分化上皮细胞的顶端连接处, 正常情况下其表达被严格限制在紧密连接结构中, 无法被抗体药物接触[3]。然而, 在胃癌发生过程中, 细胞极性丧失、紧密连接结构破坏, 导致 CLDN18.2 表位在细胞膜表面大量暴露。这种“正常组织限制性表达, 病变组织广泛可及”的特性, 使其成为近乎完美的治疗靶点。约 60%~80% 的胃癌患者存在 CLDN18.2 表达, 在弥漫型(Lauren 分型)和胃型(TCGA 分型)中表达率更高, 且其表达通常与 HER2 状态互斥, 从而覆盖了更广泛的患者群体[4]。

2.2. Zolbetuximab: 概念验证与 III 期研究的深度解读

Zolbetuximab 是一种针对 CLDN18.2 的嵌合 IgG1 单克隆抗体。其作用机制主要通过免疫效应: 一是抗体依赖性细胞毒性(ADCC), 募集自然杀伤(NK)细胞等免疫细胞杀伤肿瘤; 二是补体依赖性细胞毒性(CDC), 激活补体系统在肿瘤细胞膜上形成攻膜复合物[5]。

SPOTLIGHT 研究(NCT03504397): 这项全球性 III 期研究采用了严格的入组标准: CLDN18.2 阳性定义为 $\geq 75\%$ 的肿瘤细胞显示中等到强度的膜染色(IHC 2+/3+)。研究纳入 HER2 阴性、未经治疗的晚期胃/胃食管结合部腺癌(G/GEJ)患者, 比较 Zolbetuximab 联合 mFOLFOX6 与安慰剂联合 mFOLFOX6 的疗效。最终分析显示, 联合组将中位无进展生存期(PFS)从 8.67 个月延长至 10.61 个月(风险比[HR]=0.75, $P=0.0066$), 中位 OS 从 15.54 个月延长至 18.23 个月($HR=0.75, P=0.0053$) [6]。亚组分析显示, 无论年龄、地区、肿瘤部位(胃 vs. GEJ), 均观察到一致的获益趋势。安全性方面, Zolbetuximab 主要增加了恶心(发生率 82.4% vs. 60.8%, 3 级及以上为 14.6% vs. 5.1%)和呕吐(67.4% vs. 35.6%)的发生率, 这被认为与 CLDN18.2 在胃黏膜的正常生理表达有关, 但多数可通过预防性止吐治疗管理。

GLOW 研究(NCT03653507): 作为 SPOTLIGHT 的姊妹研究, GLOW 采用了 CAPOX 化疗方案, 并稍微放宽了入组标准(允许 IHC 染色强度 $\geq 2+$ 的细胞 $\geq 75\%$)。其结果与 SPOTLIGHT 高度一致: 中位 PFS (8.21 vs. 6.80 个月, $HR=0.687$)和中位 OS (14.39 vs. 12.16 个月, $HR=0.771$)均获得统计学显著改善 [7]。两项研究的成功, 不仅验证了 CLDN18.2 作为治疗靶点的有效性, 更确立了一种新的胃癌亚型——CLDN18.2 阳性型, 其一线治疗标准由此改写。

2.3. 超越单抗: ADC、双抗与 CAR-T 疗法的前沿竞速

尽管单抗疗效确切, 但仍有提升空间。新一代药物形式旨在带来更深度的缓解。

抗体偶联药物(ADC): CMG901 (AZD0901)是目前进展最快的 CLDN18.2 ADC, 载荷为微管蛋白抑制剂 MMAE。其 I 期研究显示了惊人的活性: 在 CLDN18.2 高表达的经治胃癌患者中, 客观缓解率(ORR)达到 33%, 且缓解持久[8]。ADC 通过内化作用将细胞毒药物直接递送至肿瘤细胞内部, 理论上对肿瘤微环境中表达不均的靶点也更具杀伤力。另一款 ADC TST001 (Osemitamab)也显示出类似前景。

CAR-T 细胞疗法: CT041 (Saticabtagene autoleucel)是一种自体靶向 CLDN18.2 的 CAR-T 产品。其在中国进行的 I 期研究中, 对既往重度治疗的 CLDN18.2 阳性胃癌患者, ORR 高达 60%, 疾病控制率(DCR)达 81% [9]。更值得注意的是, 在部分弥漫型胃癌(传统上化疗耐药)患者中也观察到了深度缓解。尽管存在细胞因子释放综合征(CRS)等安全性挑战, 且制备流程复杂, 但 CAR-T 疗法为晚期胃癌, 特别是无标准治疗方案的患者, 提供了一种可能带来长期生存甚至治愈希望的突破性选择。

双特异性抗体: 如 AMG 910, 是一种同时靶向 CLDN18.2 和 CD3 的 T 细胞衔接器, 能够将患者自身的 T 细胞重定向至肿瘤细胞, 无需体外改造。这类药物理论上可以克服肿瘤的免疫抑制微环境, 但其毒性管理(如细胞因子风暴)是研发关键。

3. HER2 靶向治疗的二次革命：ADC 引领的深度应答时代

HER2 (ERBB2)过表达/扩增约占晚期胃癌的 15%~20%。曲妥珠单抗联合化疗的一线标准地位已确立十余年，但多数患者在一年内进展，后续治疗选择有限且疗效不佳[2]。

3.1. 德曲妥珠单抗(T-DXd)：重新定义 HER2 阳性胃癌的治疗标准

T-DXd 是一种颠覆性的 HER2 靶向 ADC，其成功基于三大创新设计：1) 高渗透性的可裂解连接子，在肿瘤细胞内特异性释放载荷；2) 高活性拓扑异构酶 I 抑制剂 DXd 作为载荷，效力是常用化疗药的千倍以上；3) 较高的药物抗体比(DAR ≈ 8)，确保足量的细胞毒药物递送。其“旁观者效应”使其能杀伤邻近的 HER2 低表达或阴性肿瘤细胞，克服肿瘤异质性[10]。

DESTINY-Gastric01 研究(NCT03329690)：这项随机、开放标签的 II 期研究，比较了 T-DXd (6.4 mg/kg) 与研究选择的化疗(紫杉醇或伊立替康)在既往接受过含曲妥珠单抗方案治疗的 HER2 阳性晚期 G/GEJ 患者中的疗效。结果震撼学界：T-DXd 组确认的 ORR 为 51% (化疗组 14%)，完全缓解(CR)率达 9%。更重要的是，中位 OS 从 8.4 个月延长至 12.5 个月(HR = 0.60) [11]。基于此，T-DXd 在全球范围内获批用于后线治疗。随后的 DESTINY-Gastric02 (欧美人群)和 04 (亚洲人群)研究进一步巩固了其在二线治疗中的地位[12] [13]。

向更前线进军与“HER2 低表达”的探索：目前多项 III 期研究正在评估 T-DXd 在一线治疗中的地位，例如与标准化疗 + 曲妥珠单抗头对头比较的 DESTINY-Gastric06 研究。此外，乳腺癌中 T-DXd 在 HER2 低表达(IHC 1+或 2+/ISH-)人群的成功，引发了胃癌领域的极大关注。初步数据表明，部分 HER2 低表达的胃癌也可能从 T-DXd 治疗中获益，这有望将受益人群从传统的“阳性”扩大至更广泛的“表达”人群，但需要前瞻性研究证实[14]。

3.2. 中国原研 ADC：维迪西妥单抗(RC48)的差异化道路

RC48 是另一种 HER2 靶向 ADC，载荷同为 MMAE。其关键 II 期研究纳入了标准治疗失败的 HER2 过表达(包括 IHC 2+/FISH+和 IHC 3+)晚期胃癌患者，ORR 为 24.8%，中位 PFS 为 4.1 个月，中位 OS 为 7.9 个月[15]。基于此，RC48 已在中国获批上市。与 T-DXd 相比，RC48 的载荷机制不同(MMAE 抑制微管蛋白 vs. DXd 抑制拓扑异构酶 I)，其疗效和安全性谱存在差异，为中国患者提供了重要的治疗选择。RC48 与 PD-1 抑制剂的联合疗法也在积极探索中，初步数据显示出协同增效的潜力。

3.3. 双特异性抗体与其他新型策略

Zanidatamab (ZW25)：这种双特异性抗体能同时结合 HER2 的两个非重叠表位(ECD4 和 ECD2)，导致双重 HER2 信号阻断、增强受体聚集和内吞，并更强地诱导 ADCC 效应。其联合 CAPOX 化疗一线治疗 HER2 阳性 G/GEJ 的 Ib/II 期研究显示，ORR 高达 75%，且耐受性良好[16]。这种“双重打击”机制可能延缓或克服对曲妥珠单抗的耐药。

小分子 TKI 的再探索：图卡替尼(Tucatinib)是一种高度选择性 HER2 TKI，对 EGFR 抑制轻微，因此皮疹、腹泻等脱靶毒性较小。MOUNTAINEER-02 研究探索图卡替尼联合曲妥珠单抗和化疗在 HER2 阳性胃癌中的应用，试图复制其在乳腺癌中的成功。

3.4. HER2 靶向治疗的耐药机制思考

尽管 ADC 疗效卓越，耐药仍会发生。潜在机制复杂多样：靶点相关(HER2 表达下调或缺失、靶点突变影响抗体结合)；ADC 加工过程相关(药物内吞减少、溶酶体功能异常导致载荷释放失败、药物外排泵

如 ABCB1 过表达); 载荷相关(对 DXd 或 MMAE 不敏感的下游通路激活)[17]。理解这些机制是开发下一代药物(如载荷更换、双靶点 ADC)和制定逆转耐药策略的基础。

4. 免疫检查点抑制剂：从“加分项”到“基础盘”的全面渗透

PD-1/PD-L1 抑制剂通过阻断肿瘤细胞利用的“免疫刹车”，恢复 T 细胞的抗肿瘤功能。其在胃癌中的应用已从后线单药，迅速拓展至一线联合，并正在向围手术期治疗延伸。

4.1. 一线治疗：联合化疗成为新基石

两项里程碑式的 III 期研究确立了 PD-1 抑制剂在一线治疗中的地位。

CheckMate-649 研究(NCT02872116): 该研究规模宏大, 纳入了未经治疗的晚期 G/GEJ/食管腺癌患者。在 PD-L1 联合阳性评分(CPS) ≥ 5 的人群中, 纳武利尤单抗联合化疗(XELOX 或 FOLFOX)相比单纯化疗, 显著改善了中位 OS (14.4 vs. 11.1 个月, HR = 0.71)和中位 PFS (7.7 vs. 6.0 个月, HR = 0.68) [18]。在所有随机人群中, OS 获益仍然显著。这使得纳武利尤单抗 + 化疗成为全球多个地区的一线标准。

KEYNOTE-859 研究(NCT03675737): 帕博利珠单抗也取得了成功。在全人群(无论 PD-L1 状态)中, 帕博利珠单抗联合化疗相比化疗显著延长 OS (12.9 vs. 11.5 个月, HR = 0.78), 在 CPS ≥ 10 的人群中获益更显著(OS HR = 0.69) [19]。这两项研究共同证明, 在化疗基础上增加免疫检查点抑制剂, 能为广泛的晚期胃癌患者带来具有临床意义的生存改善。

4.2. 优势人群的“去化疗”与强化治疗

MSI-H/dMMR 人群: 这类仅占晚期胃癌~5%的“幸运儿”, 肿瘤突变负荷高, 免疫原性强。KEYNOTE-158 等研究证实, 帕博利珠单抗单药治疗的 ORR 可达 45%以上, 且缓解持久[20]。因此, PD-1 单抗单药已成为该人群一线治疗的优先推荐, 实现了“去化疗”的精准治疗。

HER2 阳性人群的强化联合: KEYNOTE-811 研究探索了在曲妥珠单抗 + 化疗的基础上, 增加帕博利珠单抗的疗效。中期分析显示, 三药联合组的 ORR 显著高于安慰剂组(74.4% vs. 51.9%), 且完全缓解率翻倍(11.3% vs. 3.1%) [21]。这表明免疫治疗可以与靶向治疗产生强力协同, 可能通过 ADCC 效应增强免疫细胞募集、以及诱导更强烈的抗肿瘤免疫应答。最终 OS 数据备受期待。

4.3. 三药联合与未来免疫联合策略

为进一步提升疗效, 中国学者引领了“免疫 + 抗血管生成 + 化疗”的三联方案探索。

ORIENT-16 研究: 评估信迪利单抗联合化疗(XELOX)及信迪利单抗联合化疗 + 贝伐珠单抗类似物(IBE305)一线治疗晚期 G/GEJ 腺癌。结果显示, 在 PD-L1 CPS ≥ 5 的人群中, 信迪利单抗 + 化疗 + IBE305 三联方案相比化疗, 显著延长了 OS (18.4 vs. 12.9 个月, HR = 0.64) [22]。这种方案通过抗血管药物 normalize 肿瘤异常血管、改善免疫细胞浸润, 可能创造了更有利的免疫微环境。

双免疫检查点阻断: 如纳武利尤单抗(抗 PD-1)联合伊匹木单抗(抗 CTLA-4)已在其他癌种成功, 但在胃癌的 III 期研究(CheckMate-649 的免疫联合化疗臂)中, 并未显示出优于纳武利尤单抗 + 化疗的疗效, 且毒性增加[18]。

5. 核心挑战与未来方向：迈向更深度的精准化

5.1. 生物标志物检测的“精细化”与“动态化”挑战

Claudin 18.2: 当前“ $\geq 75\%$ 肿瘤细胞中/强染色”的标准基于 Zolbetuximab 研究, 但最优 cut-off 值仍在探索。肿瘤异质性和活检样本的代表性是临床实践中的主要难题。液体活检检测循环肿瘤细胞(CTC)或

ctDNA 中的 CLDN18.2 表达可能是补充手段。

HER2: ADC 时代需要重新审视 HER2 检测。除了传统的 IHC 和 FISH, 需要建立能准确识别“HER2 低表达”的标准流程。此外, 原发灶与转移灶、治疗前后的 HER2 状态可能发生动态变化(由阳转阴或由阴转阳), 提示需要进行再活检[23]。

PD-L1 与其他免疫标志物: CPS 评分是重要的预测指标, 但并非绝对。肿瘤突变负荷(TMB)、EB 病毒(EBV)感染状态、基因标签(如 IFN- γ 信号)等正被研究作为补充或替代标志物。将多个标志物整合的复合预测模型是未来的发展方向[24]。

5.2. 耐药机制的深入研究与对策

对靶向治疗的耐药: 如前所述, 针对 CLDN18.2 和 HER2 的耐药涉及靶点丢失、内吞障碍、下游通路代偿激活等。联合用药是克服耐药的主要思路, 例如 ADC 联合针对下游通路(如 PI3K/mTOR)或旁路通路(如 EGFR/MET)的抑制剂。

对免疫治疗的耐药: 分为原发性耐药(无应答)和获得性耐药(初始应答后进展)。机制极为复杂, 包括: 肿瘤内在因素(抗原呈递机制缺陷、致癌信号通路如 WNT/ β -catenin 激活)、肿瘤微环境因素(调节性 T 细胞、髓系来源抑制细胞等免疫抑制细胞浸润, 抑制性细胞因子)、宿主因素(肠道微生物组失调)等[25]。应对策略包括: 联合放疗/化疗/靶向药以增加新抗原释放和逆转免疫抑制; 联合其他免疫激动剂(如抗 LAG-3, 抗 TIGIT); 调节肠道菌群等。

5.3. 联合治疗的理性设计与个体化选择

未来不是简单的药物堆砌, 而是基于对肿瘤生物学深刻理解的理性组合。

ADC 与 ICI 的强强联合: ADC 诱导的免疫原性细胞死亡(ICD)能释放肿瘤抗原和损伤相关分子模式(DAMPs), 理论上可促进抗原呈递和 T 细胞启动, 与 ICI 产生协同作用。T-DXd 联合帕博利珠单抗的早期研究已显示出可控的安全性和抗肿瘤活性[26]。

基于分子分型的精准联合: 根据 TCGA 分型, EBV 阳性型(多 PD-L1 高表达)可能对 ICI 单药或联合表观遗传药物敏感; MSI-H 型是 ICI 的优势人群; 染色体不稳定型(CIN)可能富含 RTK/RAS 通路激活, 适合靶向治疗; 基因组稳定型(GS, 多弥漫型)则与 CLDN18.2 高表达相关[27]。未来的临床试验应更多地基于这些分子特征进行患者分层。

6. 结论

我们正身处胃癌精准治疗浪潮之巅。Claudin 18.2 靶向治疗的成功, 为超过半数的患者开辟了全新的生命通道; HER2 ADC 药物则以“生物导弹”般的精准和强大, 彻底改写了 HER2 阳性胃癌的预后; 而免疫检查点抑制剂已将免疫治疗的理念深植于胃癌全程管理的各个环节。这三大支柱相互补充、协同增效, 共同构建起一个日益立体和精细的治疗体系。

然前路依然漫长。将生物标志物检测推向更精准、更动态的层面, 深入揭秘并克服耐药这道终极难题, 以及设计出基于个体肿瘤分子图谱的最优联合治疗方案, 是我们共同面临的挑战。期望未来的研究持续推动基础科学的转化, 利用人工智能整合多组学数据, 并开展更多创新的智慧型临床试验。为每一位胃癌患者绘制独一无二的“治疗导航图”, 是精准医疗新纪元的真正内涵。

参考文献

- [1] Wagner, A.D., Unverzagt, S., Grothe, W., *et al.* (2010) Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 3, CD004064.

- [2] Norman, G., Rice, S., Spackman, E., Stirk, L., Danso-Appiah, A., Suh, D., *et al.* (2011) Trastuzumab for the Treatment of HER2-Positive Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastro-Oesophageal Junction. *Health Technology Assessment*, **15**, 33-42. <https://doi.org/10.3310/hta15suppl1-04>
- [3] Sahin, U., Koslowski, M., Dhaene, K., Usener, D., Brandenburg, G., Seitz, G., *et al.* (2008) Claudin-18 Splice Variant 2 Is a Pan-Cancer Target Suitable for Therapeutic Antibody Development. *Clinical Cancer Research*, **14**, 7624-7634. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-08-1547>
- [4] Chen, J., Xu, Z., Hu, C., Zhang, S., Zi, M., Yuan, L., *et al.* (2023) Targeting CLDN18.2 in Cancers of the Gastrointestinal Tract: New Drugs and New Indications. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1132319. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1132319>
- [5] Singh, P., Toom, S. and Huang, Y. (2017) Anti-Claudin 18.2 Antibody as New Targeted Therapy for Advanced Gastric Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **10**, Article No. 105. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0473-4>
- [6] Shitara, K., Lordick, F., Bang, Y., Enzinger, P., Ilson, D., Shah, M.A., *et al.* (2023) Zolbetuximab Plus mFOLFOX6 in Patients with CLDN18.2-Positive, HER2-Negative, Untreated, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (SPOTLIGHT): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **401**, 1655-1668. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00620-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00620-7)
- [7] Xu, R., Shitara, K., Ajani, J.A., Bang, Y., Enzinger, P.C., Ilson, D.H., *et al.* (2023) Zolbetuximab + CAPOX in 1L Claudin-18.2+ (CLDN18.2+)/HER2-Locally Advanced (LA) or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (mG/GEJ) Adenocarcinoma: Primary Phase 3 Results from Glow. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 405736-405736. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.36_suppl.405736
- [8] Ruan, D.Y., Liu, F.R., Wei, X.L., *et al.* (2025) Claudin 18.2-Targeting Antibody-Drug Conjugate CMG901 in Patients with Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (KYM901): A Multicentre, Open-Label, Single-Arm, Phase 1 Trial. *The Lancet Oncology*, **26**, 227-238. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(24\)00636-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00636-3)
- [9] Qi, C., Gong, J., Li, J., Liu, D., Qin, Y., Ge, S., *et al.* (2022) Claudin18.2-Specific CAR T Cells in Gastrointestinal Cancers: Phase 1 Trial Interim Results. *Nature Medicine*, **28**, 1189-1198. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01800-8>
- [10] Ogitani, Y., Aida, T., Hagihara, K., Yamaguchi, J., Ishii, C., Harada, N., *et al.* (2016) DS-8201a, a Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clinical Cancer Research*, **22**, 5097-5108. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-2822>
- [11] Shitara, K., Bang, Y., Iwasa, S., Sugimoto, N., Ryu, M., Sakai, D., *et al.* (2020) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine*, **382**, 2419-2430. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2004413>
- [12] Van Cutsem, E., di Bartolomeo, M., Smyth, E., Chau, I., Park, H., Siena, S., *et al.* (2023) Trastuzumab Deruxtecan in Patients in the USA and Europe with HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer with Disease Progression on or after a Trastuzumab-Containing Regimen (Destiny-Gastric02): Primary and Updated Analyses from a Single-Arm, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **24**, 744-756. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00215-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00215-2)
- [13] Bardia, A., Hu, X., Dent, R., Yonemori, K., Barrios, C.H., O'Shaughnessy, J.A., Wildiers, H., Pierga, J.Y., Zhang, Q., Saura, C., Biganzoli, L., Sohn, J., Im, S.A., Lévy, C., Jacot, W., Begbie, N., Ke, J., Patel, G., Curigliano, G. and DESTINY-Breast06 Trial Investigators (2024) Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **391**, 2110-2122. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407086>
- [14] Modi, S., Jacot, W., Yamashita, T., *et al.* (2025) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer: A Plain Language Summary of the Destiny-Breast04 Study. *Future Oncology*, **21**, 367-380. <https://doi.org/10.1080/14796694.2024.2434388>
- [15] Peng, Z., Liu, T., Wei, J., Wang, A., He, Y., Yang, L., *et al.* (2021) 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. *Cancer Communications*, **41**, 1173-1182. <https://doi.org/10.1002/cac2.12214>
- [16] Elimova, E., Ajani, J.A., Burris III, H.A., Denlinger, C.S., Iqbal, S., Kang, Y., *et al.* (2023) Zanidatamab + Chemotherapy as First-Line Treatment for HER2-Expressing Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma (mGEA). *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 347-347. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.4_suppl.347
- [17] Loganzo, F., Tan, X., Sung, M., Jin, G., Myers, J.S., Melamud, E., *et al.* (2015) Tumor Cells Chronically Treated with a Trastuzumab-Maytansinoid Antibody-Drug Conjugate Develop Varied Resistance Mechanisms but Respond to Alternate Treatments. *Molecular Cancer Therapeutics*, **14**, 952-963. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-14-0862>
- [18] Cao, X., Zhang, M., Li, N., Zheng, B., Liu, M., Song, X., *et al.* (2023) First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for Advanced Gastric Cancer, Gastroesophageal Junction Cancer, and Esophageal Adenocarcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **15**, Article 17588359231171038. <https://doi.org/10.1177/17588359231171038>
- [19] Sun, J.M., Shen, L., Shah, M.A., Enzinger, P., Adenis, A., Doi, T., *et al.* (2021) Pembrolizumab Plus Chemotherapy

- versus Chemotherapy Alone for First-Line Treatment of Advanced Oesophageal Cancer (KEYNOTE-590): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet*, **398**, 759-771. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01234-4)
- [20] Marabelle, A., Le, D.T., Ascierto, P.A., Di Giacomo, A.M., De Jesus-Acosta, A., Delord, J., *et al.* (2020) Efficacy of Pembrolizumab in Patients with Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1-10. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02105>
- [21] Janjigian, Y.Y., Kawazoe, A., Yañez, P., Li, N., Lonardi, S., Kolesnik, O., *et al.* (2021) The KEYNOTE-811 Trial of Dual PD-1 and HER2 Blockade in HER2-Positive Gastric Cancer. *Nature*, **600**, 727-730. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04161-3>
- [22] Xu, J., Jiang, H., Pan, Y., Gu, K., Cang, S., Han, L., *et al.* (2023) Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*, **330**, 2064-2074. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19918>
- [23] Petrillo, A. and Smyth, E.C. (2020) Biomarkers for Precision Treatment in Gastric Cancer. *Visceral Medicine*, **36**, 364-372.
- [24] Fuchs, C.S., Doi, T., Jang, R.W., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncology*, **4**, e180013.
- [25] Sharma, P., Hu-Lieskovan, S., Wargo, J.A. and Ribas, A. (2017) Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell*, **168**, 707-723. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.017>
- [26] Vaghi, C., Tosi, F., Mauri, G., Bonazzina, E., Amatu, A., Bencardino, K., *et al.* (2025) Targeting HER2 in Metastatic Colorectal Cancer: Current Therapies, Biomarker Refinement, and Emerging Strategies. *Drugs*, **86**, 37-57. <https://doi.org/10.1007/s40265-025-02253-2>
- [27] Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Comprehensive Molecular Characterization of Gastric Adenocarcinoma. *Nature*, **513**, 202-209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>