

人表皮生长因子受体2阳性晚期胃癌治疗进展

陶彦冰^{1*}, 黄世庆^{2#}

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²右江民族医学院附属医院肿瘤科化疗病区, 广西 百色

收稿日期: 2026年2月26日; 录用日期: 2026年3月19日; 发布日期: 2026年4月7日

摘要

胃癌是全球重大公共卫生问题。HER2阳性胃癌是胃癌中一种关键且独特的分子亚型, 约占全部胃癌病例的10%~20%。HER2阳性晚期胃癌的一线治疗方案是曲妥珠单抗联合以氟尿嘧啶和铂类为基础的化疗。近年来, 随着曲妥珠单抗耐药等因素, 帕博利珠单抗(抗PD-1抗体)联合曲妥珠单抗及化疗已成为新的标准一线治疗, 显著提高了客观缓解率与无进展生存期。对于一线治疗失败的患者, 抗体药物偶联物(ADC)重塑了二线及后续治疗模式。其他药物如雷莫芦单抗(抗VEGFR-2抗体)联合紫杉醇、纳武利尤单抗(抗PD-1抗体)等也在特定人群中获得应用。然而, 原发性和获得性耐药是临床面临的主要挑战。针对耐药问题, 新型治疗策略不断涌现, 包括具有更高效力及“旁观者效应”的新一代ADC、能阻断多重信号的双特异性抗体, 以及联合抗血管生成药物或免疫检查点抑制剂等。本文就人表皮生长因子受体2阳性晚期胃癌治疗进展进行综述。

关键词

人表皮生长因子受体2阳性, 晚期胃癌

Recent Advances in the Treatment of HER2-Positive Advanced Gastric Cancer

Yanbing Tao^{1*}, Shiqing Huang^{2#}

¹School of Graduate, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Chemotherapy, Oncology Ward, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: February 26, 2026; accepted: March 19, 2026; published: April 7, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陶彦冰, 黄世庆. 人表皮生长因子受体2阳性晚期胃癌治疗进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(2): 265-278.
DOI: 10.12677/jcpm.2026.52125

Abstract

Gastric cancer represents a significant global public health challenge. HER2-positive gastric cancer constitutes a crucial and distinct molecular subtype, accounting for approximately 10%~20% of all gastric cancer cases. The first-line treatment for advanced HER2-positive gastric cancer involves trastuzumab combined with fluoropyrimidine and platinum-based chemotherapy. In recent years, due to factors such as trastuzumab resistance, the combination of pembrolizumab (an anti-PD-1 antibody) with trastuzumab and chemotherapy has emerged as a new standard first-line regimen, significantly improving objective response rates and progression-free survival. For patients who experience first-line treatment failure, antibody-drug conjugates (ADCs) have reshaped the landscape of second-line and subsequent therapies. Other agents, such as ramucirumab (an anti-VEGFR-2 antibody) combined with paclitaxel, and nivolumab (an anti-PD-1 antibody), have also demonstrated utility in specific patient populations. However, primary and acquired resistance remain major clinical challenges. To address resistance, novel therapeutic strategies are continuously emerging. These include next-generation ADCs with enhanced potency and a "bystander effect," bispecific antibodies capable of blocking multiple signaling pathways, and combinations with anti-angiogenic agents or immune checkpoint inhibitors, among others. This article reviews the recent advances in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer.

Keywords

Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Gastric Cancer

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

胃癌(Gastric Cancer, GC)是一种起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,具有分子和表型高度异质性,其组织学类型主要分为肠型(intestinal type)和弥漫型(diffuse type)。全球癌症统计数据表明,胃癌是全球第五大高发恶性肿瘤及第四大癌症,其致死原因为2020年新增病例超过100万例,死亡病例约76.9万例,且男性发病率显著高于女性(男女比约2:1)。该疾病的流行病学特征呈现明显地域差异,东亚与东欧地区的疾病负担尤为沉重,其发病率与死亡率远高于北美国家[1][2]。值得注意的是,全球约50%的胃癌病例集中发生在中国,年龄标准化发病率达21/10万,凸显了我国胃癌防控面临着严峻挑战[3]。流行病学研究证实,胃癌高发与多种危险因素密切相关,包括幽门螺杆菌感染(在胃癌患者中检出率近90%)、高盐饮食、吸烟、过量饮酒以及新鲜蔬果摄入不足等[4][5]。

目前,手术切除仍是早期胃癌的主要治疗手段[6][7]。然而,胃癌起病隐匿,患者确诊时多已处于中晚期。在中国,约40%的患者在确诊时即为晚期或转移性胃癌(mGC)。^[8]手术切除已不能成为晚期胃癌的首选治疗方式,且胃癌分子分型复杂、时空异质性强,晚期或转移性GC的预后很差,5年生存率低于10%^{[9][10]}。放化疗、靶向和免疫治疗的多学科综合诊疗是晚期或转移性胃癌治疗的主要方法。

在靶向治疗出现前,氟尿嘧啶和铂类药物联合化疗作为胃癌一线治疗方案,其临床获益有限。随着精准医疗的发展,胃癌的分子靶点治疗越来越受到关注,人表皮生长因子受体2(HER2/ERBB2)GC是一种关键且独特的GC亚型,占GC患者总数的10%~20%^{[11][12]}。其临床地位主要体现在HER2过表

达或基因扩增的生物学特性及靶向治疗的可行性, HER2 的临床意义较明确, 应用较广泛, 是晚期胃癌的重要治疗靶点[13]。本文回顾近年来 HER2 阳性晚期胃癌的一二线治疗方式, 并对目前存在的曲妥珠单抗耐药问题及未来的发展方向进行探讨。

2. 人表皮生长因子受体 HER

2.1. 定义

人表皮生长因子受体 2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2, HER2), 亦称 ERBB2, 是 EGFR/ERBB 家族的关键成员之一。HER2 基因位于染色体 17q21 上, 编码产物是一种跨膜酪氨酸激酶受体蛋白。在正常生理状态下, HER2 参与调控细胞增殖、分化及存活等过程, 但其基因扩增或蛋白过表达可导致受体二聚体化增强, 激活下游信号通路(如 PI3K/AKT 和 MAPK 通路), 进而促进肿瘤的发生与进展[14]-[16]。HER2 基因扩增或过表达可见于多种癌症, 导致肿瘤生长更为侵袭性。这种情况不仅出现在乳腺癌和胃癌中, 还出现在肺癌、卵巢癌[17]、结肠癌和膀胱癌[18]等多种癌症类型中[19]。在胃癌中, HER2 阳性率约为 10%-20%, 其中肠型胃癌的阳性率(约 30%)显著高于弥漫型(约 6%), 且原发部位位于胃食管结合部或近端胃的肿瘤阳性率更高[20][21]。因此, 检测 HER2 状态对于指导治疗和预测预后具有重要意义, HER2 检测现已成为晚期胃癌诊疗的常规检测项目, 其阳性状态直接决定治疗策略的选择[21]。

2.2. 检测方式

HER2 是胃癌中重要的预测性生物标志物。根据 ToGA 的研究结果, 其过表达状态与曲妥珠单抗治疗的临床获益显著相关[22]。因此, 实施准确且标准化的 HER2 检测方案对于确定曲妥珠单抗治疗的获益人群至关重要。目前推荐采用免疫组织化学(IHC)作为 HER2 状态评估的初步筛查方法; 对于 IHC 结果不确定(通常为 2+)的病例, 则需通过荧光原位杂交(FISH)或更广义的原位杂交(ISH)技术进行验证性检测[23]。尽管二代测序(NGS)技术因成本相对较高而应用受限, 但其有助于发现 HER 基因的突变, 其临床应用潜力正日益受到关注[24]。HER2 阳性的判定标准是指肿瘤细胞 HER2 免疫组织化学染色(immunohistochemistry, IHC)结果呈 3+, 或荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测呈阳性[25]。

3. HER2 阳性晚期胃癌治疗

3.1. 一线治疗方案

3.1.1. 曲妥珠单抗(Trastuzumab)联合化疗

晚期胃癌的一线化疗通常以氟嘧啶联合铂类药物为基础, 尽管该方案具有一定临床获益, 但晚期患者的预后仍然很差, 亟需开发兼具疗效和安全性的新疗法。HER2 是目前唯一确定的用于晚期胃癌患者选择特定疗法的生物标志物。

曲妥珠单抗(trastuzumab, Tmab)作为首个靶向 HER2 胞外结构域(ECD)的人源化 IgG1 单克隆抗体, 通过阻断 HER2 信号通路诱导细胞周期停滞, 并借助抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)发挥抗肿瘤作用[26][27]。曲妥珠单抗最初被引入用于治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌, 延长了 HER2 阳性乳腺癌的总生存期(OS)及无进展生存期(PFS) [28], 后续也有研究提示其可能对 HER2 阳性胃癌患者有益。

ToGA 试验是一项 III 期、开放标签、随机对照研究, 该研究纳入 HER2 过表达(IHC 3+或 FISH 阳性, 无论 IHC 评分如何)的食管胃交界处(EGJ)或晚期胃癌(AGC)患者。结果显示: 曲妥珠单抗联合氟嘧啶(卡培他滨/5-FU)和顺铂组的中位总生存期(OS)达 13.8 个月(95% CI: 12~16), 显著优于单纯化疗组的 11.1 个月(95% CI: 10~13) (HR = 0.74; 95% CI: 0.60~0.91; p = 0.0046); 无进展生存期(PFS)亦显著改善(6.7 个月 vs.

5.5 个月)。联合方案未显著增加化疗相关毒性, 最常见 3 和 4 级不良事件为中性粒细胞减少、腹泻和恶心、贫血。基于此, 曲妥珠单抗联合氟尿嘧啶(卡培他滨/5-FU)/顺铂化疗已成为 HER2 阳性晚期胃癌的一线标准治疗[29]。

3.1.2. 免疫检查点抑制剂联合方案

帕博利珠单抗(Pembrolizumab)是一种高选择性、人源化、单克隆免疫球蛋白 G4- κ 抗体, 是一种免疫检查点抑制剂。通过与 PD-1 结合来阻断其与 PD-L1 和 PD-L2 的相互作用, 并释放 PD-1 通路介导的抗肿瘤免疫反应抑制作用。Pembrolizumab 在多项试验中已证明对胃癌患者具有持久的抗肿瘤活性[30]。

近年来, 曲妥珠单抗与免疫检查点抑制剂联合应用受到更多关注, 因为观察到免疫系统对 HER2 靶向抗体的治疗效果有重大贡献, 并且曲妥珠单抗治疗可能会增加 PD-L1 的肿瘤表达[31]。曲妥珠单抗和帕博利珠单抗的组合最初是在 Ib/2 期 PANACEA 试验(NCT02129556)中对曲妥珠单抗耐药晚期 HER2 阳性乳腺癌患者进行研究的, 结果表明, 该联合疗法安全性可控且具有持久的临床益处, 但仅限于 PD-L1 阳性(CPS \geq 1)肿瘤患者[32]。该研究为这种双抗体方法建立了概念验证, 但这些药物与化疗联合的疗效尚未确定。研究帕博利珠单抗、曲妥珠单抗和化疗联合治疗胃癌或 GEJ 癌的两项早期试验(NCT02901301 和 NCT02954536)均招募了不考虑 PD-L1 状态的患者。在试验(NCT02901301)中, 帕博利珠单抗、曲妥珠单抗、卡培他滨和顺铂作为 HER2 阳性晚期胃癌的一线治疗, ORR 为 77%; 给药方案和患者群体与 KEYNOTE-811 试验相似。该实验认为, 无论 PD-L1 状态如何, 效果都是相似的[33]。其中一项试验(NCT02954536)的结果显示, 帕博利珠单抗、曲妥珠单抗和化疗(奥沙利铂或顺铂)的组合具有可控的安全性和有希望的疗效, 食管胃腺癌患者的 ORR 为 91% [34]。在一项 2 期研究中, 在转移性食管胃癌患者中测试了 pembrolizumab 和 trastuzumab 联合氟尿嘧啶和铂类化疗。该研究达到了主要终点, 37 名患者中有 26 名(70%)在 6 个月时无进展, 17%达到完全缓解。91%的反应率和 27.3 个月的中位总生存期在数值上也高于先前报告的化疗加曲妥珠单抗的 47%反应率和 16 个月的中位总生存期, 这是现有的一线标准。几乎所有患者都观察到与治疗相关的不良事件, 化疗相关和免疫治疗相关的 3 级或更严重毒性的频率与曲妥珠单抗联合化疗和帕博利珠单抗联合化疗的报道相似。结果表明, 在曲妥珠单抗和化疗中加入 pembrolizumab 对转移性食管胃癌患者是安全且有效的[35]。最近, 在 KEYNOTE-811 试验中, 帕博利珠单抗(一种程序性细胞死亡-1(PD-1)抗体联合曲妥珠单抗和化疗显示出极高的总缓解率(ORR)和显著改善的无进展生存期(PFS)。FDA 基于 KEYNOTE-811 试验的结果, 已批准 pembrolizumab 联合 Tmab 和化疗用于局部进展不可切除或发生转移的 HER2 阳性 GC 和 EGJ 癌的一线治疗[36] [37]。

3.1.3. 新型 ADC 药物联合方案

抗体-药物偶联物(Antibody-drug conjugates, ADCs)是一类由人源化单克隆抗体通过可切割或不可切割的分子连接体与高效细胞毒性药物(称为“有效载荷”)偶联而成的靶向治疗药物。ADC 药物可实现更高浓度的细胞毒性药物靶向递送, 从而提高抗肿瘤活性并降低系统性毒性[38]。研究发现 ADC 药物联合免疫检查点抑制剂(ICIs)存在协同作用机制: ADC 药物可诱导免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD), 促进树突状细胞成熟, 上调 MHC-1 表达, 增加免疫细胞浸润, 抑制免疫负调控调节性 T 细胞(Tregs)细胞活性, 引起抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用和促进免疫记忆形成等。抗体药物偶联物(ADC)与免疫检查点抑制剂(ICI)的联合治疗策略, 近期也在多种恶性肿瘤的治疗中展现出良好的应用前景[39]。

2024 年 ESMO 报道了德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)在胃癌一线探索性 Ib/II 期 DESTINY-Gastric03 研究结果, 显示对照组曲妥珠单抗联合化疗 ORR 为 76%, 中位 PFS 为 12 个月, 中位 OS 为 18 个月; T-DXd 单药组 ORR 为 49%, 中位 PFS 为 9 个月, 中位 OS 为 18 个月; T-DXd 联合 5-FU 或卡培他滨组 ORR 为 78%, 中位 PFS 为 20 个月, 中位 OS 为 23 个月; T-DXd 联合帕博利珠单抗组 ORR

为 63%，中位 PFS 为 8 个月，中位 OS 为 16 个月；T-DXd 联合氟尿嘧啶类(5-FU 或卡培他滨)及帕博利珠单抗一线治疗 HER2 阳性晚期胃癌初步呈现出良好的疗效，ORR 为 58%，中位 PFS 为 10 个月，中位 OS 为 23 个月，CPS ≥ 1 分组获益更为明显，但是 T-DXd 6.4mg/kg 剂量下存在较高的毒性，3 级以上 AE 发生率为 91%，间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)/肺炎发生率为 19%，导致停药 AE 发生率为 51%。

[40]维迪西妥单抗(RC48)是一种新开发的靶向 HER2 的 ADC 药物，通过抗体将细胞毒素靶向递送至肿瘤细胞，从而发挥抗肿瘤作用[41]。一项维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗和 S-1 一线治疗 HER2 过表达(IHC3+ 或 IHC2+)晚期胃癌的单臂、多中心、II 期研究(RCTS 研究)结果发现，维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗和 S-1 一线治疗研究者评估的 ORR 为 94.3%，疾病控制率(disease control rate, DCR)为 98.1%；确认的 ORR 为 90.9%、DCR 为 97.7%。中位随访 6.7 个月，中位 PFS 和中位 OS 尚未成熟，1 年 PFS 率为 71.8%，1 年 OS 率为 97.6%。亚组分析结果显示 IHC2+/ISH-亚组或 PD-L1 低表达(CPS < 1 分)人群同样获益，IHC2+/ISH-亚组和 HER2 阳性亚组 ORR 分别为 83.3%和 95.7%，9 个月 PFS 率分别为 55.6%和 70.9%；PD-L1 CPS < 1 分亚组和 CPS ≥ 1 分亚组 ORR 分别为 93.5%和 95.2%，1 年 PFS 率分别为 65.8%和 75.0%。3/4 级治疗相关不良事件发生在 40.9%的患者中，主要为中性粒细胞减少、疲劳和腹泻，整体安全性良好，可防可控[42]。此外，维迪西妥单抗联合特瑞普利单抗及化疗或曲妥珠单抗一线治疗 HER2 表达局部晚期或转移性胃癌的 II/III 期注册临床研究(RC48-C027)正在开展中。

3.2. 三线及后线治疗

3.2.1. 抗体药物偶联物(ADC)二线

ToGA 试验表明，在大约 20%的 HER2 阳性胃食管腺癌中，通过在化疗中加入曲妥珠单抗可改善 OS。在这一成功的基础上，首次将抗体药物偶联物(ADC)引入 GC 治疗范式的是曲妥珠单抗 deruxtecan (Trastuzumab deruxtecan, T-DXd, DS-8201)，这是一种由与细胞毒性拓扑异构酶 I 抑制剂相连的抗 HER2 抗体组成的 ADC [43]。DESTINY-Gastric01 是一项开放标签随机 2 期试验，评估 T-DXd 与化疗对既往接受过至少两种全身治疗(包括曲妥珠单抗)治疗的 HER2 阳性晚期 GC 的疗效。N = 125 例患者以 2:1 的比例随机分配至 T-DXd 组或化疗组。T-DXd 的 ORR 为 51%，而化疗 ORR 为 14% (P < 0.001)。T-DXd 队列的 OS 为 12.5 个月，化疗组为 8.4 个月[HR: 0.59, 95% CI: 0.39~0.88, P = 0.01]。T-DXd 表现出比化疗显着更高的反应率和更长的 OS。基于这些数据，T-DXd 已在日本和美国被批准用于既往接受过治疗的 HER2G/GEJ 癌症患者[44]。两项研究报道了经裁定的 T-DXd 诱发 ILD/肺炎不良事件的分级(n = 18)。大多数病例为 1 级或 2 级(n = 14, 77.78%)，3 例(16.67%)出现 3 至 4 例不良事件。仅有 1 例(5.56%)患者出现 5 级致命结局。间质性肺病/肺炎是一种描述详实、严重且可能危及生命的不良事件，与 T-DXd 相关，我们要预防发生并制定有效的管理策略。如果怀疑为 ILD/肺炎病例，应暂停 T-DXd 治疗，直到进一步评估，并立即开始皮质类固醇治疗。如果不良事件被确认为 1 级，只有在事件完全消失后才会重新开始 T-DXd。如果在发病当天起 28 天内缓解，剂量维持；如果不良反应在出现后的 28 天内解决，则维持剂量；但如果在出现后的 28 天后解决，则剂量应降低一个级别。对于 2 级、3 级或 4 级事件，永久停用 T-DXd。研究表明，所有接受 T-DXd 治疗的不同类型恶性肿瘤患者中，T-DXd 诱发 ILD/肺炎的判定率为 11.4%。此外，将 T-DXd 诱发的 ILD/肺炎与其他抗 ERBB2 ADCs 进行比较，T-DXd 诱发 ILD/肺炎的发病率高于曲妥珠单抗 emtansine 的报告发病率。T-DXd 诱发 ILD/肺炎在子宫癌肉瘤患者中发病率最高(26.47%)和非小细胞肺癌(NSCLC) (24.77%)。结直肠癌患者中 T-DXd 相关 ILD/肺炎的发病率最低(6.41%)，其次是胃和胃食管交界患者(7.66%)。所有接受 T-DXd 治疗的患者都应监测 ILD/肺炎的体征和症状。如果患者出现咳嗽、呼吸困难、发热和/或新的或加重的呼吸症状，应及时开始对 ILD/肺炎进行评估。所有疑似病例都应进行放射影像检查，并应考虑就诊肺病专家[45]。

一项单臂 2 期试验 DESTINY-Gastric02 研究在美国和欧洲进行, 其针对含曲妥珠单抗方案作为一线治疗后进展的 HER2 阳性 AGC 患者。该试验需要使用曲妥珠单抗后进展的活检样本确认为 HER2 阳性。作为 T-DXd 主要终点的 ORR 为 38% (95% CI: 27.3~49.6); 95% CI 的下限: 超过了 27% 的预定义阈值。中位 PFS 和 OS 分别为 5.6 个月和 12.1 个月。尽管 DESTINY-Gastric02 研究的 ORR 往往低于 DESTINY-Gastric01 研究, 但它们的生存时间相当。即使在二线治疗中, T-DXd 也显示出具有临床意义的抗肿瘤作用[46]。同样, DESTINY-Gastric03 是一项 1b/II 期剂量递增和剂量扩展试验, 多个组研究 T-DXd 作为单一药物以及与化疗和/或抗 PD-1/PD-L1 疗法联合使用。2022 年 2 月, 在 ASCO 胃肠道肿瘤研讨会(ASCO GI)上公布了鼓舞人心的初步数据, 显示客观缓解率(ORR)达到 50%, 其后续结果备受期待。DESTINY-Gastric04 研究(NCT04704934)是一项正在进行的随机 III 期临床试验, 旨在评估 T-DXd 对比雷莫芦单抗联合紫杉醇在既往接受过含曲妥珠单抗一线治疗后进展的 HER2 阳性晚期胃癌患者中的疗效与安全性。此外, T-DXd 在 HER2 低表达患者中也显示出一定的抗肿瘤活性[47]。基于循环肿瘤 DNA (ctDNA) 的动态监测显示, HER2 拷贝数高扩增患者对 ADC 药物敏感性更高[48]。因此, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准 ADC 作为二线或后续疗法, 用于治疗既往曲妥珠单抗治疗失败的 HER2 过表达阳性腺癌患者。

3.2.2. 抗血管生成二线

化疗中加入曲妥珠单抗是 HER2 阳性晚期胃癌治疗的一个里程碑, 但一线治疗环境没有进一步的进展。而雷莫芦单抗的抗血管生成治疗已显示出临床用途, 既可以作为单药治疗, 也可以与紫杉醇联合用于一线化疗后进展的胃癌患者。雷莫芦单抗(一种抗血管内皮生长因子 2 受体抗体)已在美国获得首个全球批准, 用于治疗晚期或转移性胃癌或胃食管交界处腺癌, 用于在含氟嘧啶或含铂化疗期间或之后出现疾病进展的患者[49]。在二线治疗的 REGARD 试验中, 与最佳支持治疗相比, 雷莫芦单抗显著改善了患者的生存期。而在 RAINBOW 试验中, 作为标准二线治疗方案, 雷莫芦单抗联合紫杉醇较单用紫杉醇也显示出生存获益, 中位生存期分别为 9.6 个月和 7.4 个月(HR 0.807, 95% CI 0.68~0.96, $p = 0.017$; 试验注册号 NCT01170663) [50]。而雷莫芦单抗和贝伐珠单抗(一种抗 VEGF 单克隆抗体)在铂类或氟嘧啶类化疗中加入铂类或氟嘧啶类化疗时, 均未提高初治胃癌患者的生存率[51]。

3.2.3. 抗 PD-1 三线

纳武利尤单抗是一种全人源 IgG4 单克隆抗体程序性死亡-1(PD-1)抑制剂。有两项试验的数据显示, 抗 PD-1 治疗对化疗难治性晚期胃癌或胃食管交界处癌患者具有初步疗效。在 CheckMate 032 试验的 I 期/II 期胃队列中, 纳武利尤单抗单药治疗或联合 CTLA-4 抑制剂伊匹木单抗治疗, 在化疗难治性晚期胃癌或胃食管交界处癌患者中显示出临床获益[52] [53]。在一项名为 ATTRACTION-2 的 3 期研究中, 纳武利尤单抗(Nivolumab)用于治疗既往接受过至少两种化疗方案的胃/胃食管交界处(G/GEJ)癌症患者, 结果显示其总生存期(OS)较安慰剂显著改善。在中位随访 2 年中, 纳武利尤单抗组的中位 OS 为 5.26 个月(95% CI: 4.60~6.37), 安慰剂组为 4.14 个月(95% CI: 3.42~4.86), 风险比(HR)为 0.62 (95% CI: 0.51~0.76; $P < 0.0001$)。纳武利尤单抗组的 OS 率在 1 年(27.3% vs 11.6%)和 2 年(10.6% vs 3.2%)均高于安慰剂组。该生存获益与肿瘤 PD-L1 表达水平无关。在纳武利尤单抗组中获得完全缓解或部分缓解(CR/PR)的患者中, 中位 OS 达到 26.6 个月(95% CI: 21.65-不可估计), 1 年与 2 年 OS 率分别为 87.1%和 61.3%。研究中未发现新的安全性信号[52]。

根据 ATTRACTION-2 的研究结果, 纳武利尤单抗目前已在日本、韩国、新加坡和瑞士获批, 用于既往接受过治疗的不可切除晚期或复发性 G/GEJ 癌患者的三线或后线治疗。韩国 2018 年版胃癌治疗指南也推荐纳武利尤单抗用于三线或后线治疗[54]。

3.2.4. 后线治疗

拉帕替尼(Lapatinib)是一种通过口服给药的双重酪氨酸激酶抑制剂,通过竞争性地结合受体胞内结构域中的 ATP 结合位点,阻断 HER1 与 HER2 的酪氨酸激酶活性,进而抑制肿瘤细胞的生长。[55] TyTAN 研究调查了包括每天服用拉帕替尼(1500 mg)和每周服用紫杉醇(80 mg/m²)作为 HER2 扩增的亚洲进展期 GC 患者的二线治疗方案(Satoh *et al.*, 2014)。虽然该方案提高了客观缓解率(ORR),但中位无进展生存期(PFS: 5.5 个月 vs. 4.4 个月)与中位总生存期(OS: 11 个月 vs. 8.9 个月)均未呈现统计学显著优势。亚组分析显示,在免疫组化检测为 IHC3+ 的患者中,拉帕替尼联合紫杉醇治疗组的死亡风险(HR = 0.59, p = 0.0176)和疾病进展风险(HR = 0.54, p = 0.0101)较对照组显著降低。此外,中国亚组患者的中位 PFS (拉帕替尼组 7.2 个月 vs. 紫杉醇 4.7 个月; p = 0.0077)与中位 OS (拉帕替尼组 9.7 个月 vs. 紫杉醇 7.6 个月; p = 0.0351)显著改善。因此,拉帕替尼和紫杉醇的组合可能是 IHC3+HER2 阳性 GC 中国患者的替代二线治疗[56]。

4. HER2 阳性晚期胃癌患者对曲妥珠单抗耐药性的机制及相关进展

曲妥珠单抗作为 HER2 阳性胃癌有效治疗方案中的一员,其作用重大,但其耐药性也日益凸显,所以阐明其耐药机制至关重要。在 HER2 阳性乳腺癌中,抗 HER2 疗法(如曲妥珠单抗和帕妥珠单抗)通过阻断 HER2 信号传导,显著改善了患者预后。然而,内在和获得性耐药仍然是一个主要的临床挑战,限制了这些疗法的长期有效性。了解耐药机制对于制定克服耐药性和改善治疗结果的策略至关重要。

4.1. 曲妥珠单抗耐药的分子机制

4.1.1. HER2 信号通路的异常激活

HER2 基因扩增或蛋白过表达是曲妥珠单抗治疗的主要靶点,但耐药患者常伴随有下游信号通路的代偿性激活。例如,PI3K/AKT/mTOR 通路可通过 HER2 非依赖性方式(如 PIK3CA 突变或 PTEN 缺失)持续激活,导致细胞增殖和存活。此外,HER2 与其他受体(如 EGFR、MET)的异源二聚化也可能绕过 HER2 依赖性信号传导[57] [58]。

4.1.2. HER2 表达的异质性及表型转换

部分肿瘤在治疗过程中出现 HER2 表达下调或丢失(如 HER2-low 状态),导致靶向药物结合效率降低。研究还发现,HER2 阳性肿瘤可能向 HER2 阴性表型转化,这种现象与肿瘤干细胞特性及表观遗传调控相关[59]。

4.1.3. HER2 结构突变与药物结合位点改变

部分患者携带 HER2 激酶域突变,导致曲妥珠单抗与 HER2 的亲合力下降,同时可能激活旁路信号通路(如 MAPK)。此外,HER2 剪切变体(如 p95HER2)因缺乏曲妥珠单抗结合所需的胞外域,可能直接导致耐药[60]。

4.1.4. 肿瘤微环境与免疫逃逸

耐药患者的肿瘤微环境中常伴随免疫抑制细胞(如 Treg、M2 型巨噬细胞)浸润,以及 PD-L1 表达上调,削弱抗体依赖性细胞毒性(ADCC)效应。此外,血管生成因子(如 VEGF)的过表达可能通过促进缺氧环境加速耐药[61] [62]。

曲妥珠单抗作为 HER2 阳性胃癌的治疗主力军,其重要性不言而喻。但基于 HER2 信号下游激活(如 PI3K/AKT 通路)、HER2 表型丢失或肿瘤微环境改变等因素,约 50% 患者对初始治疗无反应(原发耐药),且多数患者最终出现继发耐药[63] [64]。液体活检技术发现疾病进展过程中,大多数存在原发性耐药的患者的 HER2 拷贝数较基线升高,而继发性耐药患者的 HER2 拷贝数则降低。体外研究还发现肿瘤细胞 PD-L1 的

上调可能与 HER2 阳性胃癌对曲妥珠单抗的耐药性相关, 靶向 WEE1-PD-L1 通路或许可作为克服该耐药性的一种潜在策略。通过监测患者 HER2 水平并结合曲妥珠单抗耐药相关基因的检测, 进一步了解曲妥珠单抗影响 HER2 表达的方式及耐药形成机制, 有望为 HER2 阳性晚期胃癌的精准治疗提供新的方向[65]。

5. 克服曲妥珠单抗耐药性的临床策略与进展

5.1. 新一代 HER2 靶向药物开发

抗体药物偶联物(ADC)

Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)通过高药物抗体比(DAR = 8)和可裂解连接子, 在 HER2 低表达肿瘤中仍显示显著活性, 其治疗 HER2 阳性胃癌的客观缓解率(ORR)达 40%以上[66]。

Disitamab vedotin (RC48)通过可切割接头联合 hertuzumab 和微管蛋白抑制剂单甲基 auristatin E (MMAE), DAR 值为 4。hertuzumab 具有更高的 HER2 特异性亲和力, 与 Tmab 相比显示出更高的 ADCC 活性[67]。一项 II 期研究显示, RC48 在预处理的 HER2 阳性 AGC 中的检测结果显示, ORR 为 24.8%, 中位 PFS 和 OS 分别为 4.1 个月和 7.9 个月[68]。基于这一结果, RC48 于 2021 年 6 月获得中国国家药品监督管理局的附条件上市批准, 用于治疗既往至少接受过两次化疗的 HER2 阳性 AGC [69]。

ARX788 由抗 HER2 mAb (一种不可切割的连接子)和单甲基 auristatin F 组成, DAR 约为 2.0, 在 T-DM1 耐药乳腺癌和胃癌中显示出抗肿瘤作用[70]。在一项针对 30 例 HER2 阳性 AGC 患者的 I 期剂量扩展研究中, ARX-788 显示出临床益处, ORR 为 38%, 中位 PFS 为 4.1, OS 为 10.7 个月。基于这一结果, ARX788 于 2021 年被 FDA 批准为孤儿药, 用于治疗 HER2 阳性 AGC。一项评估 ARX788 作为二线治疗疗效的 II/III 期研究正在进行中(CTR20211583) [71]。随着药物研发的进展, 多种结构各异的 ADC 药物为 HER2 阳性晚期胃癌提供了新的治疗选择。这些药物在连接子类型、有效载荷、DAR 以及毒性特征上均存在差异。表 1 系统比较了相关药物的关键特征与临床数据。

Table 1. Comparison of antibody-drug conjugates for HER2-positive advanced gastric cancer
表 1. HER2 阳性晚期胃癌相关抗体药物偶联物比较

药物 (通用名/代号)	结构特点 (连接子/有效载荷)	药物抗体比 (DAR)	批准适应症 (HER2 阳性晚期胃癌)	主要毒副作用
德曲妥珠单抗 (Trastuzumab Deruxtecan, T-DXd, DS-8201)	可切割连接子(GGFG 四肽连接子)/拓扑异 构酶 I 抑制剂 (Deruxtecan)	~8	全球多国(美、日等)批 准用于既往接受过曲妥 珠单抗治疗的晚期胃癌 二线及后线治疗。	间质性肺病/肺炎(发生 率约 7.66%~19%, 需高 度警惕)、恶心、呕 吐、骨髓抑制(中性粒 细胞减少等)、乏力。
维迪西妥单抗 (Disitamab Vedotin, RC48)	可切割连接子(vc 连 接子)/微管蛋白抑制 剂(单甲基澳瑞他汀 E, MMAE)	4	中国附条件批准用于至 少接受过 2 种系统化疗 的 HER2 阳性晚期胃癌 后线治疗。	中性粒细胞减少、周围 神经病变、乏力、腹 泻、恶心。整体可控。
曲妥珠单抗- duocarmazine (SYD985)	可切割连接子(肽连 接子)/DNA 烷基化剂 (Duocarmycin)	~2.8	在胃癌中处于临床研究 阶段, 尚未获批特定适 应症。	眼部毒性(如结膜炎、 干眼症)、乏力、恶 心、骨髓抑制。
ARX788	不可切割连接子(非 天然氨基酸定点偶 联)/微管蛋白抑制剂 (单甲基 auristatin F, MMAF)	~2.0	FDA 授予孤儿药资格, 在胃癌中处于 II/III 期临 床研究阶段, 尚未正式 获批。	眼部毒性(如角膜炎、 视力模糊)、恶心、疲 劳、贫血。

双特异性抗体

Zanidatamab 通过同时靶向 HER2 的 ECD4 和 ECD2 结构域, 抑制 HER2 异源二聚化, 在 HER2 扩增胃癌中展现出协同抗肿瘤效应[72] [73]。一项 II 期研究表明, zanidatamab 联合化疗(CAPOX、FP 或 mFOL-FOX6)实现了客观缓解率(ORR)为 84%; 中位缓解持续时间(DOR)为 20.4 个月; 中位无进展生存期(PFS)为 15.2 个月; 中位总生存期为 36.5 个月。此外, 一项关于 zanidatamab + 化疗联合替雷利珠单抗的 Ib/II 期研究显示, 一线治疗的客观缓解率(ORR)为 75.8%, 中位缓解持续时间(DOR)为 22.8 个月, 中位无进展生存期(PFS)为 16.7 个月[74] [75]。

新型载荷机制

曲妥珠单抗多卡马嗪是一种新型 HER2 靶向抗体 - 药物偶联物, 由曲妥珠单抗与含有多卡维星的连接剂药物共价结合组成。Trastuzumab Duocarmazine (T-Duo)携带 DNA 烷化剂 duocarmycin, 对曲妥珠单抗耐药模型仍有效, 其作用机制与 DNA 损伤修复缺陷相关[76]。

5.2. 联合治疗策略优化

抗血管生成联合方案

雷莫芦单抗(抗 VEGFR-2 单抗)联合化疗可延长耐药患者生存期(中位 OS 8.4 个月 vs. 5.2 个月), 提示 VEGF/VEGFR-2 通路是重要耐药靶点。

免疫检查点抑制剂联合方案

帕博利珠单抗(抗 PD-1)联合曲妥珠单抗在 PD-L1 阳性患者中显著提高 ORR (48% vs. 18%), 可能与恢复 ADCC 效应相关。癌细胞可以通过上调营养吸收和代谢物产生来调节免疫细胞, 从而构建促进癌细胞生长和免疫逃避的免疫抑制 TME。然而, 最近的一些研究表明, 联合免疫检查点抑制剂和代谢调节剂可以比单独使用的任何一种方法更有效地减少癌细胞代谢[77] [78]。需要谨慎确保这种类型的治疗仅针对特定的肿瘤部位, 以防止副作用, 例如全身毒性。尽管癌症代谢的研究历时已久, 已成为肿瘤学的重要基础领域, 但其具体机制仍未完全明晰, 相关研究仍在积极推进。因此, 癌症代谢及其代谢物的各个方面对于未来的癌症研究都是值得注意的(Stine 等人, 2022 年)。

卡瑞利珠单抗是一种人源化、选择性 IgG4- κ 型 PD-1 单克隆抗体, 在多种肿瘤中发挥抗肿瘤活性, 在晚期或转移性胃或胃食管交界处(GC/GEJC)腺癌中显示出有希望的抗肿瘤活性。曲妥珠单抗联合化疗是 HER2 阳性晚期胃癌的标准护理(SoC)一线治疗。将 PD-1 抗体与 SoC 一线治疗相结合, 在 KEYNOTE-811 研究中显示出令人鼓舞的结果。卡瑞利珠单抗组和 SoC 组的 ORR 分别为 75.0%和 46.2% ($P = 0.032$)。卡瑞利珠单抗组 DCR 为 96.4%, SoC 组为 69.2% ($P = 0.003$)。卡瑞利珠单抗组的中位 OS 为 18.4 个月, SoC 组的中位 OS 为 13.2 个月[风险比(HR) = 0.343; 95%置信区间(CI): 0.151~0.783; $P = 0.008$]。卡瑞利珠单抗组的中位 PFS 为 3.78, SoC 组为 1.74 个月(HR = 0.416; 95% CI: 0.186~0.932; $P = 0.027$)。在卡瑞利珠单抗组的 HER2 亚组中, 免疫组织化学(IHC)3+与 IHC 2+荧光原位杂交(FISH)的中位 PFS 为 11.3 个月 vs. 9.0 个月(HR = 1.684; 95% CI: 0.710~3.994; $P = 0.047$)。两组反应性皮肤毛细血管内皮增殖(RCCEP) ($P < 0.001$)、肝功能异常($P = 0.040$)、甲状腺功能减退($P = 0.039$)的发生率差异具有统计学意义, 其中 RCCEP 和甲状腺功能减退症被认为与卡瑞利珠单抗相关。结果表明, 在曲妥珠单抗联合化疗的基础上, 在转移性胃癌患者中加用卡瑞利珠单抗是安全的, 并可能具有协同作用[79]。

5.3. 生物标志物指导的精准治疗

基于二代测序(NGS)的分子分型可识别 PIK3CA 突变、HER2 突变等耐药驱动因素并指导联合用药。液体活检(ctDNA)动态监测 HER2 拷贝数变化, 可早期预警耐药并调整治疗方案。

6. 小结

尽管新型药物显著改善了耐药患者的生存,但跨瘤种异质性、ADC 相关间质性肺病(ILD)等安全性问题仍需解决。此外,HER2 低表达亚组的治疗标准尚未统一,需进一步探索联合免疫或表观遗传调控策略。随着对曲妥珠单抗耐药性的不断克服,许多新型药物被研发出来,但其有效性等仍有待商榷,不过这仍为 HER2 晚期胃癌的治疗提供了新思路和新方向。胃癌的发生率也提醒我们,对于胃癌的诊治除了新药物的研发,还要加强其预防,减少烟熏产品的进食,多吃蔬果。加强内窥镜的定时体检,将胃癌扼杀于摇篮中。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Li, Y., Ren, N., Zhang, B., Yang, C., Li, A., Li, X., *et al.* (2022) Gastric Cancer Incidence Trends in China and Japan from 1990 to 2019: Disentangling Age-Period-Cohort Patterns. *Cancer*, **129**, 98-106. <https://doi.org/10.1002/cncr.34511>
- [3] Huang, R.J., Laszkowska, M., In, H., Hwang, J.H. and Epplein, M. (2023) Controlling Gastric Cancer in a World of Heterogeneous Risk. *Gastroenterology*, **164**, 736-751. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.01.018>
- [4] Lin, Y., Zheng, Y., Wang, H. and Wu, J. (2021) Global Patterns and Trends in Gastric Cancer Incidence Rates (1988-2012) and Predictions to 2030. *Gastroenterology*, **161**, 116-127.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.03.023>
- [5] Chen, Y., Malfertheiner, P., Yu, H., Kuo, C., Chang, Y., Meng, F., *et al.* (2024) Global Prevalence of Helicobacter Pylori Infection and Incidence of Gastric Cancer between 1980 and 2022. *Gastroenterology*, **166**, 605-619. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.12.022>
- [6] Wagner, A.D., Unverzagt, S., Grothe, W., *et al.* (2010) Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 3, CD004064. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004064.pub3>
- [7] Orditura, M. (2014) Treatment of Gastric Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 1635-1649. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i7.1635>
- [8] Wang, D., Liu, Z., Lu, Y., Bao, H., Wu, X., Zeng, Z., *et al.* (2018) Liquid Biopsies to Track Trastuzumab Resistance in Metastatic HER2-Positive Gastric Cancer. *Gut*, **68**, 1152-1161. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316522>
- [9] 郑浩, 张子龙. 胃癌免疫治疗的研究进展[J]. 腹部外科, 2024, 37(4): 243-249.
- [10] Park, J., Kang, S.K., Kwon, W.S., Jeong, I., Kim, T.S., Yu, S.Y., *et al.* (2023) Novel HER2-Targeted Therapy to Overcome Trastuzumab Resistance in Her2-Amplified Gastric Cancer. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 22648. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49646-5>
- [11] Marano, L. and Roviello, F. (2015) The Distinctive Nature of HER2-Positive Gastric Cancers. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, **41**, 271-273. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.12.007>
- [12] Hu, H., Wang, S., Zhao, H., Chen, Z., Shi, X. and Chen, X. (2024) HER2⁺ Advanced Gastric Cancer: Current State and Opportunities (Review). *International Journal of Oncology*, **64**, Article No. 36. <https://doi.org/10.3892/ijo.2024.5624>
- [13] Kong, F., Yao, Y., Deng, R., Li, X. and Jia, Y. (2021) Hopes and Failures in Front-Line Advanced HER2-Positive Gastric Cancer Therapy. *Anti-Cancer Drugs*, **32**, 675-680. <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000001081>
- [14] Bartley, A.N., Washington, M.K., Colasacco, C., Ventura, C.B., Ismaila, N., Benson, A.B., *et al.* (2017) HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 446-464. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.69.4836>
- [15] Cordero-García, E., Baéz-Astúa, A., Roa-Martínez, Y., Ramírez-Mayorga, V. and Alpizar-Alpizar, W. (2019) Evaluation of the Expression of the Oncogen C-ERBB-2/HER2 in Advanced Gastric Cancer Cases from Costa Rica. *ecancermedicalscience*, **13**, Article 962. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.962>
- [16] Meric-Bernstam, F., Johnson, A.M., Dumbrava, E.E.I., Raghav, K., Balaji, K., Bhatt, M., *et al.* (2019) Advances in HER2-Targeted Therapy: Novel Agents and Opportunities Beyond Breast and Gastric Cancer. *Clinical Cancer Research*, **25**, 2033-2041. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-2275>
- [17] McKenzie, S.J., Desombre, K.A., Bast, B.S., Hollis, D.R., Whitaker, R.S., Berchuck, A., *et al.* (1993) Serum Levels of HER-2 neu (C-erbB-2) Correlate with Overexpression of p185^{neu} in Human Ovarian Cancer. *Cancer*, **71**, 3942-3946. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930615\)71:12<3942::aid-cncr2820711224>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930615)71:12<3942::aid-cncr2820711224>3.0.co;2-3)
- [18] Eltze, E., Wülfing, C., Von Struensee, D., Piechota, H., Buerger, H. and Hertle, L. (2005) Cox-2 and Her2/Neu Co-

- Expression in Invasive Bladder Cancer. *International Journal of Oncology*, **26**, 1525-1531. <https://doi.org/10.3892/ijo.26.6.1525>
- [19] Iqbal, N. and Iqbal, N. (2014) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Molecular Biology International*, **2014**, Article ID: 852748. <https://doi.org/10.1155/2014/852748>
- [20] Park, D.I., Yun, J.W., Park, J.H., Oh, S.J., Kim, H.J., Cho, Y.K., *et al.* (2006) HER-2/Neu Amplification Is an Independent Prognostic Factor in Gastric Cancer. *Digestive Diseases and Sciences*, **51**, 1371-1379. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-9057-1>
- [21] Van Cutsem, E., Bang, Y., Feng-yi, F., Xu, J.M., Lee, K., Jiao, S., *et al.* (2014) HER2 Screening Data from Toga: Targeting HER2 in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. *Gastric Cancer*, **18**, 476-484. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0402-y>
- [22] Gravalos, C. and Jimeno, A. (2008) HER2 in Gastric Cancer: A New Prognostic Factor and a Novel Therapeutic Target. *Annals of Oncology*, **19**, 1523-1529. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn169>
- [23] Hofmann, M., Stoss, O., Shi, D., Büttner, R., Van De Vijver, M., Kim, W., *et al.* (2008) Assessment of a HER2 Scoring System for Gastric Cancer: Results from a Validation Study. *Histopathology*, **52**, 797-805. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x>
- [24] Diaz, L.A. and Bardelli, A. (2014) Liquid Biopsies: Genotyping Circulating Tumor DNA. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 579-586. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.45.2011>
- [25] Ajani, J.A., D'Amico, T.A., Bentrem, D.J., Chao, J., Cooke, D., Corvera, C., *et al.* (2022) Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **20**, 167-192. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0008>
- [26] Smith, I., Procter, M., Gelber, R.D., Guillaume, S., Feyereislova, A., Dowsett, M., *et al.* (2007) 2-Year Follow-Up of Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **369**, 29-36. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60028-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60028-2)
- [27] Luis, M. (2013) Personalizing Therapies for Gastric Cancer: Molecular Mechanisms and Novel Targeted Therapies. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 6383-6397. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i38.6383>
- [28] Piccart-Gebhart, M.J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., *et al.* (2005) Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **353**, 1659-1672. <https://doi.org/10.1056/nejmoa052306>
- [29] Bang, Y., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H.C., Shen, L., Sawaki, A., *et al.* (2010) 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. *The Lancet*, **376**, 687-697. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61121-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61121-x)
- [30] Chung, H.C., Bang, Y., S Fuchs, C., Qin, S., Satoh, T., Shitara, K., *et al.* (2020) First-Line Pembrolizumab/placebo Plus Trastuzumab and Chemotherapy in HER2-Positive Advanced Gastric Cancer: Keynote-811. *Future Oncology*, **17**, 491-501. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0737>
- [31] Chaganty, B.K.R., Qiu, S., Gest, A., Lu, Y., Ivan, C., Calin, G.A., *et al.* (2018) Trastuzumab Upregulates PD-L1 as a Potential Mechanism of Trastuzumab Resistance through Engagement of Immune Effector Cells and Stimulation of IFN γ Secretion. *Cancer Letters*, **430**, 47-56. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.05.009>
- [32] Loi, S., Giobbie-Hurder, A., Gombos, A., Bachelot, T., Hui, R., Curigliano, G., *et al.* (2019) Pembrolizumab plus Trastuzumab in Trastuzumab-Resistant, Advanced, HER2-Positive Breast Cancer (PANACEA): A Single-Arm, Multi-centre, Phase 1b-2 Trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 371-382. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30812-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30812-x)
- [33] Rha, S.Y., Lee, C., Kim, H.S., Kang, B., Jung, M., Bae, W.K., *et al.* (2020) Targeting HER2 in Combination with Anti-Pd-1 and Chemotherapy Confers a Significant Tumor Shrinkage of Gastric Cancer: A Multi-Institutional Phase IB/II Trial of First-Line Triplet Regimen (pembrolizumab, Trastuzumab, Chemotherapy) for HER2-Positive Advanced Gastric Cancer (AGC). *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 3081-3081. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.3081
- [34] Janjigian, Y.Y., Kawazoe, A., Bai, Y., Xu, J., Lonardi, S., Metges, J.P., *et al.* (2023) Pembrolizumab Plus Trastuzumab and Chemotherapy for HER2-Positive Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma: Interim Analyses from the Phase 3 KEYNOTE-811 Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **402**, 2197-2208. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)02033-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)02033-0)
- [35] Janjigian, Y.Y., Maron, S.B., Chatila, W.K., Millang, B., Chavan, S.S., Alterman, C., *et al.* (2020) First-Line Pembrolizumab and Trastuzumab in HER2-Positive Oesophageal, Gastric, or Gastro-Oesophageal Junction Cancer: An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 821-831. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30169-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30169-8)
- [36] Cen, S., Yuan, M., Sun, Q., Hou, G., Ying, J., Xu, Q., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Dual Blockade of HER2 and PD-1 in Patients with HER2-Positive Gastric Cancer: A Retrospective, Multicentre Study. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 25030. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76296-y>

- [37] Janjigian, Y.Y., Kawazoe, A., Bai, Y., Xu, J., Lonardi, S., Metges, J.P., *et al.* (2024) Pembrolizumab in HER2-Positive Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine*, **391**, 1360-1362. <https://doi.org/10.1056/nejmc2408121>
- [38] Heater, N.K., Franco, S. and Shah, A. (2023) Treatment of Endocrine Resistant Metastatic Breast Cancer in the Era of Antibody Drug Conjugates. *Annals of Translational Medicine*, **11**, 399-399. <https://doi.org/10.21037/atm-23-314>
- [39] Shi, R., Jia, L., Lv, Z. and Cui, J. (2025) Another Power of Antibody-Drug Conjugates: Immunomodulatory Effect and Clinical Applications. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1632705. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1632705>
- [40] 梁寒, 李子禹, 张小田, 等. 胃癌抗 HER2 治疗中国专家共识(2024 年版) [J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(23): 1189-1205.
- [41] Wang, Y., Gong, J., Wang, A., Wei, J., Peng, Z., Wang, X., *et al.* (2024) Disitamab Vedotin (RC48) Plus Toripalimab for Her2-Expressing Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction and Other Solid Tumours: A Multicentre, Open Label, Dose Escalation and Expansion Phase 1 Trial. *eClinicalMedicine*, **68**, Article ID: 102415. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102415>
- [42] Li, S., Liu, Z., Liu, Y., Li, K., Cong, L., Cao, F., *et al.* (2024) Efficacy of Disitamab Vedotin (RC48) Plus Tislelizumab and S-1 as First-Line Therapy for HER2-Overexpressing Advanced Stomach or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: A Multicenter, Single-Arm, Phase II Trial (RCTS). *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 4009-4009. https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.4009
- [43] Nakamura, Y., Kawazoe, A., Lordick, F., Janjigian, Y.Y. and Shitara, K. (2021) Biomarker-Targeted Therapies for Advanced-Stage Gastric and Gastro-Oesophageal Junction Cancers: An Emerging Paradigm. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 473-487. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00492-2>
- [44] 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>
- [45] Abuhelwa, Z., Alloghbi, A., Alqahtani, A. and Nagasaka, M. (2022) Trastuzumab Deruxtecan-Induced Interstitial Lung Disease/pneumonitis in ERBB2-Positive Advanced Solid Malignancies: A Systematic Review. *Drugs*, **82**, 979-987. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01736-w>
- [46] 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)
- [47] Nasca, V., Bergamo, F., Foltran, L., Antonuzzo, L., Bencardino, K., Dell'Aquila, E., *et al.* (2025) Adjuvant Trastuzumab Deruxtecan Plus Fluoropyrimidine versus Standard Chemotherapy in HER2-Positive Gastric or Gastroesophageal Cancer Patients with Persistence of Minimal Residual Disease in Liquid Biopsy after Pre-Operative Chemotherapy and Radical Surgery: The Multicentre, Phase II Randomized TRINITY Trial. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 633. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14063-6>
- [48] Janjigian, Y.Y., Raoufmoghaddam, S., Sztachelska, M., Winter, M. and Das, S. (2024) Phase 1b/2, Open-Label Dose-Escalation and -Expansion Study Evaluating Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Patients (pts) with HER2+ and HER2-Low Gastric Cancer (GC): DESTINY-Gastric03 (DG-03). *Journal of Clinical Oncology*, **42**, TPS424-TPS424. https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.3_suppl.tps424
- [49] Poole, R.M. and Vaidya, A. (2014) Ramucirumab: First Global Approval. *Drugs*, **74**, 1047-1058. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0244-2>
- [50] Fuchs, C.S., Tomasek, J., Yong, C.J., Dumitru, F., Passalacqua, R., Goswami, C., *et al.* (2014) Ramucirumab Monotherapy for Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (REGARD): An International, Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **383**, 31-39. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61719-5)
- [51] Wilke, H., Muro, K., Van Cutsem, E., Oh, S., Bodoky, G., Shimada, Y., *et al.* (2014) Ramucirumab Plus Paclitaxel versus Placebo Plus Paclitaxel in Patients with Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (RAINBOW): A Double-Blind, Randomised Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **15**, 1224-1235. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70420-6)
- [52] Kang, Y., Boku, N., Satoh, T., Ryu, M., Chao, Y., Kato, K., *et al.* (2017) Nivolumab in Patients with Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer Refractory To, or Intolerant Of, at Least Two Previous Chemotherapy Regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **390**, 2461-2471. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31827-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31827-5)
- [53] Chen, K., Wang, X., Yang, L. and Chen, Z. (2021) The Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy for Gastric Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis and Literature Review. *Cancer Control*, **28**, 1-13. <https://doi.org/10.1177/1073274821997430>
- [54] Chen, L., Satoh, T., Ryu, M., Chao, Y., Kato, K., Chung, H.C., *et al.* (2019) A Phase 3 Study of Nivolumab in Previously

- Treated Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer (ATTRACTION-2): 2-Year Update Data. *Gastric Cancer*, **23**, 510-519. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-01034-7>
- [55] Bilancia, D., Rosati, G., Dinota, A., Germano, D., Romano, R. and Manzione, L. (2007) Lapatinib in Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **18**, vi26-vi30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm220>
- [56] Satoh, T., Xu, R., Chung, H.C., Sun, G., Doi, T., Xu, J., *et al.* (2014) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 2039-2049. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.53.6136>
- [57] Li, Z., Zhao, H., Hu, H., Shang, H., Ren, Y., Qiu, W., *et al.* (2024) Mechanisms of Resistance to Trastuzumab in *HER2*-Positive Gastric Cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*, **36**, 306-321. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2024.03.07>
- [58] Nahta, R. and O'Regan, R.M. (2010) Evolving Strategies for Overcoming Resistance to *HER2*-Directed Therapy: Targeting the PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Clinical Breast Cancer*, **10**, S72-S78. <https://doi.org/10.3816/cbc.2010.s.015>
- [59] Morganti, S., Ivanova, M., Ferraro, E., Ascione, L., Vivanet, G., Bonizzi, G., *et al.* (2022) Loss of *HER2* in Breast Cancer: Biological Mechanisms and Technical Pitfalls. *Cancer Drug Resistance*, **5**, 971-80. <https://doi.org/10.20517/cdr.2022.55>
- [60] Kumar, S., Das, S., Sun, J., Huang, Y., Singh, S.K., Srivastava, P., *et al.* (2022) Mixed Lineage Kinase 3 and CD70 Cooperation Sensitize Trastuzumab-Resistant *HER2*⁺ Breast Cancer by Ceramide-Loaded Nanoparticles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **119**, e2089513177. <https://doi.org/10.1073/pnas.2205454119>
- [61] Kim, S.K. and Cho, S.W. (2022) The Evasion Mechanisms of Cancer Immunity and Drug Intervention in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 868695. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.868695>
- [62] Grandits, M., Palhares, L.C.G.F., Osborn, G., Chauhan, J., Stoker, K., Sow, H.S., *et al.* (2025) Fc-Mediated Immune Stimulating, Pro-Inflammatory and Antitumor Effects of Anti-*HER2* IgE against *HER2*-Expressing and Trastuzumab-Resistant Tumors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **13**, e010945. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-010945>
- [63] Sergina, N.V., Rausch, M., Wang, D., Blair, J., Hann, B., Shokat, K.M., *et al.* (2007) Escape from Her-Family Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy by the Kinase-Inactive Her3. *Nature*, **445**, 437-441. <https://doi.org/10.1038/nature05474>
- [64] Janiszewska, M., Stein, S., Metzger Filho, O., Eng, J., Kingston, N.L., Harper, N.W., *et al.* (2021) The Impact of Tumor Epithelial and Microenvironmental Heterogeneity on Treatment Responses in *HER2*-Positive Breast Cancer. *JCI Insight*, **6**, e147617. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.147617>
- [65] Malla, R.R., Nellipudi, H.R., Srilatha, M. and Nagaraju, G.P. (2024) *HER2*-2 Positive Gastric Cancer: Current Targeted Treatments. *International Journal of Biological Macromolecules*, **274**, Article ID: 133247. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.133247>
- [66] Modi, S., Jacot, W., Yamashita, T., Sohn, J., Vidal, M., Tokunaga, E., *et al.* (2022) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated *HER2*-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **387**, 9-20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2203690>
- [67] Li, H., Yu, C., Jiang, J., Huang, C., Yao, X., Xu, Q., *et al.* (2016) An Anti-*HER2* Antibody Conjugated with Monomethyl Auristatin E Is Highly Effective in *HER2*-Positive Human Gastric Cancer. *Cancer Biology & Therapy*, **17**, 346-354. <https://doi.org/10.1080/15384047.2016.1139248>
- [68] 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>
- [69] Nie, C., Xu, W., Guo, Y., Gao, X., Lv, H., Chen, B., *et al.* (2023) Immune Checkpoint Inhibitors Enhanced the Antitumor Efficacy of Disitamab Vedotin for Patients with *HER2*-Positive or *HER2*-Low Advanced or Metastatic Gastric Cancer: A Multicenter Real-World Study. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 1239. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11735-z>
- [70] Barok, M., Le Joncour, V., Martins, A., Isola, J., Salmikangas, M., Laakkonen, P., *et al.* (2020) ARX788, a Novel Anti-*HER2* Antibody-Drug Conjugate, Shows Anti-Tumor Effects in Preclinical Models of Trastuzumab Emtansine-Resistant *HER2*-Positive Breast Cancer and Gastric Cancer. *Cancer Letters*, **473**, 156-163. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.12.037>
- [71] Sacks, D., Baxter, B., Campbell, B.C.V., Carpenter, J.S., Cognard, C., Dippel, D., *et al.* (2018) Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *International Journal of Stroke*, **13**, 612-632. <https://doi.org/10.1177/1747493018778713>
- [72] Weisser, N.E., Sanches, M., Escobar-Cabrera, E., O'Toole, J., Whalen, E., Chan, P.W.Y., *et al.* (2023) An Anti-*HER2* Biparatopic Antibody That Induces Unique *HER2* Clustering and Complement-Dependent Cytotoxicity. *Nature Communications*, **14**, Article No. 1394. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37029-3>
- [73] Meric-Bernstam, F., Beeram, M., Hamilton, E., Oh, D., Hanna, D.L., Kang, Y., *et al.* (2022) Zanidatamab, a Novel Bispecific Antibody, for the Treatment of Locally Advanced or Metastatic *HER2*-Expressing or *HER2*-Amplified Cancers:

- A Phase 1, Dose-Escalation and Expansion Study. *The Lancet Oncology*, **23**, 1558-1570. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00621-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00621-0)
- [74] Ku, G., Elimova, E., Denlinger, C.S., Mehta, R., Lee, K., Iqbal, S., *et al.* (2021) 1380P Phase (Ph) II Study of Zanidatamab + Chemotherapy (Chemo) in First-Line (1L) HER2 Expressing Gastroesophageal Adenocarcinoma (GEA). *Annals of Oncology*, **32**, S1044-S1045. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1489>
- [75] Elimova, E., Ajani, J., Burris, H., Denlinger, C.S., Iqbal, S., Kang, Y., *et al.* (2025) Zanidatamab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Patients with HER2-Positive Advanced Gastro-Oesophageal Adenocarcinoma: Primary Results of a Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **26**, 847-859. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(25\)00287-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(25)00287-6)
- [76] Banerji, U., van Herpen, C.M.L., Saura, C., Thistlethwaite, F., Lord, S., Moreno, V., *et al.* (2019) Trastuzumab Duocarmazine in Locally Advanced and Metastatic Solid Tumours and HER2-Expressing Breast Cancer: A Phase 1 Dose-Escalation and Dose-Expansion Study. *The Lancet Oncology*, **20**, 1124-1135. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30328-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30328-6)
- [77] Murciano-Goroff, Y.R., Warner, A.B. and Wolchok, J.D. (2020) The Future of Cancer Immunotherapy: Microenvironment-Targeting Combinations. *Cell Research*, **30**, 507-519. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0337-2>
- [78] Weng, C., Kao, C., Chang, T. and Huang, Y. (2021) Immuno-Metabolism: The Role of Cancer Niche in Immune Checkpoint Inhibitor Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 1258. <https://doi.org/10.3390/ijms22031258>
- [79] Xu, M., Meng, X., Lu, Y. and Wang, F. (2022) Efficacy and Safety of Camrelizumab in Combination with Trastuzumab and Chemotherapy as the First-Line Treatment for Patients with HER2-Positive Advanced Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **13**, 548-558. <https://doi.org/10.21037/jgo-21-897>