

浅谈靶向联合免疫检查点抑制剂在HER2阳性进展期胃癌研究进展：从基础到临床

张雪¹, 赵丽丽², 井文君³, 于晓鹏³, 杨帅³, 魏红梅^{3*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛市中医医院(市海慈医院), 青岛大学附属青岛市海慈医院, 山东 青岛

³青岛大学附属青岛市中心医院, 青岛市肿瘤医院, 山东 青岛

收稿日期: 2023年3月17日; 录用日期: 2023年4月12日; 发布日期: 2023年4月19日

摘要

在中国, 胃癌的发病率与死亡率均排名第三, 疾病负担重。HER2阳性胃癌是胃癌的重要亚型, 靶向HER2的曲妥珠单抗联合化疗能显著改善进展期胃癌患者的预后, 并已成为此类晚期胃癌的一线标准治疗。免疫检查点抑制剂为主的免疫治疗是肿瘤治疗领域的研究热点, 但目前临床主要应用在HER2阴性进展期胃癌中。为进一步改善HER2阳性胃癌患者预后, 抗HER2靶向联合免疫检查点抑制剂在HER2阳性进展期胃癌患者中获得了初步的疗效, 提示HER2阳性进展期胃癌抗HER2靶向联合免疫检查点抑制剂治疗具有深入探讨的价值。本文将现有的进展期HER2阳性胃癌主要的治疗手段——抗HER2靶向治疗以及联合免疫治疗方面, 整合了临床前研究与相关临床研究的数据, 对HER2阳性进展期胃癌靶向、靶向联合免疫治疗的相关研究作一综述, 展望HER2阳性进展期胃癌治疗前景及方向。

关键词

胃癌, 靶向治疗, 免疫治疗, HER2, PD-L1

Research Progress of Targeted Combined Immunization in HER2 Positive Advanced Gastric Cancer: From Bench to Bedside

Xue Zhang¹, Lili Zhao², Wenjun Jing³, Xiaopeng Yu³, Shuai Yang³, Hongmei Wei^{3*}

¹Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital (Qingdao Hiser Hospital), Qingdao Hiser Hospital Affiliated of

*通讯作者。

文章引用: 张雪, 赵丽丽, 井文君, 于晓鹏, 杨帅, 魏红梅. 浅谈靶向联合免疫检查点抑制剂在 HER2 阳性进展期胃癌研究进展: 从基础到临床[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 5864-5871. DOI: 10.12677/acm.2023.134828

Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Oncology, Affiliated Qingdao Central Hospital of Qingdao University, Qingdao Cancer Hospital, Qingdao Shandong

Received: Mar. 17th, 2023; accepted: Apr. 12th, 2023; published: Apr. 19th, 2023

Abstract

The incidence rate and mortality of gastric cancer rank third in China, and the disease burden is heavy. HER2 positive gastric cancer is an important subtype of gastric cancer. Trastuzumab targeting HER2 combined with chemotherapy can significantly improve the prognosis of patients with advanced gastric cancer, and has become the first-line standard treatment of this kind of advanced gastric cancer. Immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors is a research hotspot in the field of tumor therapy, but at present, it is mainly used in HER2 negative advanced gastric cancer. In order to further improve the prognosis of patients with HER2 positive gastric cancer, anti-HER2 targeted combined with immune checkpoint inhibitor has achieved preliminary curative effect in patients with HER2 positive advanced gastric cancer, suggesting that the treatment of anti-HER2 targeted combined with immune checkpoint inhibitor for HER2 positive advanced gastric cancer has the value of in-depth discussion. In this paper, the existing main treatment methods of advanced HER2 positive gastric cancer-anti HER2 targeted therapy and combined immunotherapy, integrate the data of preclinical research and relevant clinical research, summarize the related research of HER2 positive advanced gastric cancer targeting and targeted combined immunotherapy, and look forward to the prospect and direction of HER2 positive advanced gastric cancer treatment.

Keywords

Gastric Cancer, Targeted Therapy, Immunotherapy, HER2, PD-L1

Copyright © 2023 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

2020 年全球胃癌新发病例达 109 万人, 死亡病例达 77 万人。在我国, 胃癌的发病率与死亡率均排名第三, 疾病负担重[1]。在全球, 由于早期胃癌缺乏典型临床表现及筛查不完善, 80%的胃癌患者在诊断时已处于进展期[2], 全身化疗是主要的治疗手段。单药化疗和联合化疗的客观缓解率和总生存期不容乐观[3]。

在进展期胃癌的临床研究中, 发现人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性胃癌的预后更差。随着肿瘤分子生物学的进展, 部分靶向药物在 HER2 阳性胃癌的治疗中被证明有效, To GA 研究发现曲妥珠单抗联合化疗使进展期胃癌中位生存期(OS)达 13.8 个月, 曲妥珠单抗联合化疗被批准用于进展期胃癌一线治疗[4]。自本试验成功后, 也评估了其他抗 HER2 药物, 如卡培他滨联合拉帕替尼[5]、西妥昔单抗[6]等一线治疗在 HER2 阳性进展期胃癌, 均未能显著改善生存获益[7]。近年来免疫治疗也成为胃癌综合治疗的热点, 然而免疫单药的治疗方案仅仅在≥3 线的晚期胃癌患者中取得了阳性结果, 且主要应用于 HER2 阴性晚期胃癌患者[8]。2021 年发布的 KEYNOTE-811 研究结果发现

曲妥珠单抗联合 PD-1 单抗、化疗药物使 HER2 阳性进展期胃癌客观缓解率(ORR)提高到 74.4%，更新了 HER2 阳性进展期胃癌的一线治疗指南[9]。由此，本文对抗 HER2 靶向联合免疫治疗 HER2 阳性进展期胃癌的机制及研究进展做如下综述。

2. 靶向 HER2 在胃癌方面的研究

2.1. HER2 及 EGFR 家族理论基础

HER2 又称红细胞白血病病毒癌基因同源物 2 (ErbB2) [10]，属于表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶家族。EGFR 家族蛋白是 I 型跨膜生长因子受体，其功能是激活细胞内信号通路以响应细胞外信号。此结构由细胞外配体结合域、跨膜域和细胞内酪氨酸激酶域组成。EGFR 家族共有四个成员，分别是：EGFR (HER1、erbB1)、HER2 (erbB2、HER2/*neu*)、HER3 (erbB3)和 HER4 (erbB4) [11]。此家族可被多种机制异常激活，如受体过表达、突变、配体依赖性受体二聚化、配体非依赖性激活，从而导致受体酪氨酸激酶的自磷酸化，从而启动一系列与细胞增殖、分化和存活有关的下游信号通路，与多种人类肿瘤有关[12] [13]。

HER2 其本质是细胞表面受体，目前没有已知的配体，需要与 HER3 或 EGFR 形成异源二聚体才能获得完全催化活性并激活细胞内信号通路[10]。在 EGFR 家族中，HER2 具有最强的催化激酶活性，含有 HER2 的异源二聚体具有最强的信号功能[11]。对于 HER2 而言，基因扩增是最常见的基因组改变[14]。HER2 的基因扩增通过与其他 EGFR 家族成员形成异源二聚体后，激活了下游致癌信号通路，如 PI3K/AKT/mTOR 和 MAPK 等，这些信号通路可调节细胞增殖、分化、凋亡、存活、侵袭、迁移、粘附和血管生成等[11] [15]。

2.2. HER2 在胃癌中的生物学特性

HER2 与多种肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移相关[16]。研究者发现，7%~34%的胃癌中有 HER2 蛋白的过度表达，并介导细胞的生长、存活和分化，参与肿瘤进展，并且有不同于乳腺癌的异质性[17] [18] [19]。基于其异质性，更有研究者做了相关研究，得出在检测胃癌中的表达时，评估多个组织样本是必要的。且免疫组化评分为 HER3+，FISH 比为 2.0 或更高的可以作为靶向 HER2 的适应症[20]。

刘等发现，过表达 HER2 明显抑制了 SGC-7901 胃癌细胞中增殖抑制蛋白 P16、P21，凋亡促进相关蛋白 cleaved-PARP、cleaved caspase-3 的表达，促进了迁移侵袭相关蛋白 MMP-2、MMP-9 的表达，沉默 HER2 具有相反的作用。HER2 可促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭，抑制凋亡，其与调控增殖、迁移侵袭及凋亡的相关蛋白表达有关[21]。

有文献指出：HER2 染色强度与肿瘤大小、浆膜浸润和淋巴结转移相关，HER2 过表达是继淋巴结状态之后第二个最差的预后变量[22]。且 Park, D.I 等发现 HER2 扩增的肿瘤患者有较差的平均存活率(922 天 vs 3243 天)和 5 年存活率(21.4% vs 63.0%)，HER-2 扩增可能构成胃癌患者的独立预后因素[23]。

基于以上基础研究可以得出结论：HER2 阳性胃癌比 HER2 阴性胃癌更具肿瘤侵袭、转移特征，预后差。

2.3. 靶向 HER2 在进展期胃癌中的临床应用进展：

抗 HER2 的代表药物为曲妥珠单抗，通过与 HER2 受体特异性结合影响生长信号的传递，并下调血管内皮生长因子和其他血管生长因子活性[24]。为系统评价曲妥珠单抗联合化疗治疗 HER2 阳性进展期胃癌的有效性及安全性，李龙等[25]对 1034 例 HER2 阳性进展期胃癌患者进行了 Meta 分析，结果显示曲妥珠单抗联合化疗较单纯化疗可提高 HER2 阳性进展期胃癌患者的治疗有效率：曲妥珠单抗联合化疗组

完全缓解率[OR = 2.76, 95%CI (1.40, 5.44), P = 0.003]、部分缓解率[OR = 1.81, 95%CI (1.40, 2.33), P < 0.00001]、总有效率[OR = 2.09, 95%CI (1.63, 2.68), P < 0.00001]、疾病控制率[OR = 2.20, 95%CI (1.63, 2.98), P < 0.0001]均优于对照组。

Bang等[4]开展的一项在HER2阳性进展期胃癌中采用曲妥珠单抗联合标准化疗治疗不能手术切除的局部晚期、复发和或转移的一线治疗方案的多中心随机三期临床研究——To GA研究, 为治疗HER2阳性进展期胃癌患者开辟了新篇章。共入组594名HER2阳性进展期胃癌患者, 随机分为曲妥珠单抗联合5-Fu/卡培他滨 + 顺铂和单药化疗组和靶向组。结果显示: 曲妥珠单抗联合化疗组中位生存时间延长近3个月(13.8 vs. 11.1月, P = 0.0048, HR0.74, 95% CI 0.60~0.91), 中位无进展生存期延长1.2个月(6.7 vs 5.5月, P = 0.0017, HR0.71, 95% CI 0.59~0.85), 客观有效率明显增加(47.3% vs. 34.5%, p = 0.0017)。中国地区15家研究中心共入组84例患者, 试验组患者36例, 对照组48例。结果: 试验组患者的中位生存时间为12.6个月, 对照组为9.7个月(HR = 0.72, 95% CI为0.40~1.29) [26]。因此, To GA研究对胃癌靶向治疗具有里程碑式的意义。基于此研究结果, 曲妥珠单抗被美国FDA、欧盟委员会及我国国家药品监督管理局(NMPA)批准用于初治的HER2阳性进展期胃癌患者。

王等[27]考虑到部分HER2阳性晚期胃癌患者无法接受曲妥珠单抗联合氟尿嘧啶加顺铂方案, 在我国开展了一项II期、多中心、单臂临床研究, 以评估曲妥珠单抗联合多西他赛加卡培他滨治疗HER2阳性进展期胃癌患者的疗效和安全性。共入组67名初治HER2阳性进展期胃癌患者, 结果显示: 中位随访时间为14.5个月, 中位PFS为8.1个月(95% CI: 5.6~12.8), 中位OS为20.9个月(95% CI: 15.1~33.0), 该研究得出曲妥珠单抗和卡培他滨联合治疗对HER2阳性胃癌患者具有良好的耐受性和高效性, 并且可能为当前治疗提供替代方案的结论。

靶向HER2药物已经使得HER2阳性进展期胃癌患者明显获益, 但针对HER2低表达的胃癌患者、靶向药物无效以及一线靶向后耐药的患者, 无更好地治疗手段[4] [26]。近年来研发的新型抗体偶联药物, 针对肿瘤细胞的特异性靶点发挥细胞毒作用, 给这部分患者带来生存获益[28]。

Trastuzumab deruxtecan (也称DS8201a或T-DXd)是一种新型抗体偶联药物, 该药在I期临床试验——DS8201-A-J101 (NCT02564900)以及II期临床试验——DS8201-A-J202 (DESTINY-Gastric01, NCT03329690)中均显示了DS-8201a在HER2阳性进展期胃癌中后线治疗的疗效。与现有的后线治疗药物阿帕替尼、纳武利尤单抗相比, DS-8201a可明显提高晚期患者的ORR (51% vs 2.8%, 11.2%) [29]。

2021年6月9日, 中国药监局宣布我国首个原创性新型抗体偶联药——维迪西妥单抗获批上市, 适用于既往接受过至少两种系统化疗的HER2过表达进展期胃癌。此次获批是基于一项单臂、开放、多中心临床试验——CTR20180844。研究共入组127例既往接受过2线及以上化疗的HER2高表达进展期胃癌患者, 维迪西妥单抗治疗组患者的ORR为23.6%, PFS为4.1个月, OS为7.6个月[29] [30]。

3. 抗HER-2联合抗PD-L1在胃癌方面的研究

3.1. PD-1/PD-L1信号通路

PD-1 (程序性细胞死亡受体1)是一种50~55 kDa的I型跨膜糖蛋白, 属于CD28蛋白家族[31]。PD-1表达于T细胞和B细胞表面, 参与激活T细胞介导的免疫抑制, 是一种表达于活化T细胞表面的负性共刺激受体, 作为关键的免疫检查点受体而存在[32]。PD-1的配体是PD-L1和PD-L2。PD-L1也称为B7-H1或CD274, 是来自B7/CD28家族的重要免疫调节配体。PD-L1在许多不同的细胞类型广泛表达, 在造血细胞(包括T细胞、B细胞、树突细胞和巨噬细胞)和非造血细胞(包括血管内皮、胰岛细胞、胎盘合体滋养细胞和角质形成细胞)上都有发现。PD-1与PD-L1的结合导致活化的T细胞凋亡或衰竭[33]。

3.2. HER2 和 PD-L1 的关系

众所周知, 曲妥珠单抗可以抑制 HER2 过表达肿瘤细胞的增殖, 其机制包括抑制 HER2 下游的细胞信号传导, 调节胃癌细胞存活、增殖、侵袭和转移, 以及诱导抗体依赖的细胞介导的细胞毒性(ADCC) [34]。

PD-L1 的表达受多种细胞因子的调节, 包括 γ 干扰素(IFN γ)、粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和白细胞介素-4 (IL-4) [35]。IFN γ 受体下游信号通路的激活导致干扰素调节因子-1 (IRF-1)与 PD-L1 基因启动子结合, 从而起到调节 PD-L1 的作用[36]。

Koji 等[37]基于 ADCC 研究了曲妥珠单抗是否可以影响过表达 HER2 的胃癌细胞, 发现曲妥珠单抗介导的 ADCC 可以杀死表达 HER2 的胃癌细胞, 并且曲妥珠单抗诱导的 ADCC 与胃癌细胞上 HER2 的表达程度相关。与健康供体相比, 从晚期 HER2 阳性胃癌患者中纯化的自然杀伤(NK)细胞显示出较少的曲妥珠单抗介导的 ADCC ($P = 0.04$), 而从患者中纯化的单核细胞显示几乎等同于曲妥珠单抗介导的 ADCC。表明 NK 细胞功能障碍导致胃癌患者中曲妥珠单抗介导的 ADCC 受损。NK 细胞为参与 ADCC 的主要作用细胞, NK 细胞可以通过受体介导的途径和细胞因子介导的途径被刺激分泌 IFN- γ [38]从而起到调节 PD-L1 的作用。

3.3. 抗 HER2 联合抗 PD-1/PD-L1 相关基础实验

Chaganty BKR 等在免疫活性小鼠中发现: 曲妥珠单抗可刺激 HER2 特异性 T 细胞反应并增加肿瘤细胞中 PD-L1 表达, 通过与胃癌中的 NK 细胞相互作用上调 PD-L1 [39]。康平山下等进一步发现: 曲妥珠单抗通过增加活化 NK 细胞的 IFN- γ 分泌来上调 PD-L1。该实验发现, 在曲妥珠单抗治疗后, 相比于其他标本, 高 NK 细胞浸润的实验标本中 PD-L1 阳性细胞增加更明显[40]。2018 年在日本有学者开展了有关 HER2 靶向抗体 - 药物偶物 DS-8201a 是否可以增强皮下注射有 CT26.WT-hHER2 (将人 HER2 基因导入小鼠癌细胞系 CT26.WT 细胞)的免疫活性小鼠模型的抗肿瘤免疫力。实验发现, 与单用化疗药物相比, HER2 靶向抗体偶联药物治疗的肿瘤中, HER2 阳性细胞中的 PD-L1 表达增加, 并且发现相较于抗 PD-1 抗体和 HER2 靶向抗体 - 药物偶物任何一种单一疗法, 抗 PD-1 抗体和 HER2 靶向抗体药物偶物组合更进一步增加了小鼠的总生存时间[41]。JL 等发现: 马格妥昔单抗(一种与曲妥珠单抗具有相似的特异性和亲和力的嵌合抗 HER2 单克隆抗体, 且其 Fc 工程提高了对激活性 Fc γ 受体 CD16A (Fc γ RIIIa)的亲和力, 降低了对抑制性 Fc γ 受体 CD32B (Fc γ RIIb)的亲和力)作用于 JIMT-1 人类乳腺肿瘤细胞系, 增强了 HER2 阳性肿瘤细胞的 ADCC, 且独立于效应细胞的 Fc γ R 变体。且发现马格妥昔单抗可增强先天免疫和适应性免疫, 并上调肿瘤 PD-L1 表达水平[42] [43]。从而推断在加用免疫检查点抑制剂 HER2 阳性这部分患者时, 可提高免疫治疗的有效率。

3.4. 抗 HER2 + 抗 PD-1/PD-L1 在胃癌中的临床应用进展

免疫疗法与曲妥珠单抗的结合通过激活先天性和适应性免疫来增强抗肿瘤免疫在胃癌中的临床前研究中是有益的。Clare Taylor 等[44] [45]发现曲妥珠单抗与帕博利珠单抗联合给药可以增强 HER2 特异性 T 细胞反应, 促进 T 细胞和树突状细胞运输, 并诱导外周记忆 T 细胞扩增。基于以上理论和基础研究, 研究者展开了关于靶向 HER2 联合免疫检查点抑制剂在 HER2 阳性进展期胃癌患者治疗的临床试验。

纽约威尔康奈尔医学院医学系开展的一项 II 期 MSKCC 研究[46], 以 37 例 HER2 阳性进展期胃癌患者的小样本研究显示, 在抗 HER2 联合化疗基础上加上 PD-1 单抗帕博利珠单抗可以再次大幅度提高 HER2 阳性人群的治疗有效率, 中位 PFS 为 13.0 个月, 中位 OS 为 27.2 个月, 12 个月 OS 率为 80%, 且将帕博利珠单抗添加到曲妥珠单抗和化疗中是安全的。这一试验成为开展全球性 KEYNOTE-811 研究的前提。

Chung HC 等[9]展开了一项正在进行的随机、双盲、安慰剂对照、III 期的 KEYNOTE-811 研究, 评

估帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗对照安慰剂联合曲妥珠单抗和化疗作为一线 HER2 阳性进展期胃癌患者治疗的疗效和安全性。入组 692 例患者, 1:1 随机分配到帕博利珠单抗 + 曲妥珠单抗+化疗组(帕博利珠单抗组)和安慰剂 + 曲妥珠单抗 + 化疗组(安慰剂组)。针对前 264 例患者进行的中期分析结果显示, 帕博利珠单抗组的 ORR 为 74.4%(CR 率 11%, PR 率 63%), 安慰剂组 ORR 为 51.9% (CR 率 3.1%, PR 率 49%)。接受帕博利珠单抗治疗的患者中位 DOR 为 10.6 个月, 安慰剂组为 9.5 个月, DOR ≥ 6 个月的患者比例分别为 65%和 53%。试验表明, 与单独使用曲妥珠单抗 + 化疗相比, 在曲妥珠单抗 + 化疗方案中添加帕博利珠单抗将提高生存率。

为评估马格妥昔单抗联合帕博利珠单抗在先前治疗过的 HER2 阳性胃癌患者中的安全性、耐受性和抗肿瘤活性, DVT 等在 2016 年 2 月 11 日至 2018 年 10 月 2 日期间, 进行了一项单臂, Ib-2 期试验[47], 入组 95 名患者, 主要终点是安全性和耐受性。该实验发现联合治疗显示出可接受的安全性和耐受性, 在 92 名患者中, 有 9 名(9%)患者表现出严重的治疗相关不良事件, 没有治疗相关的死亡。就疗效而言, 92 例患者中有 17 例(18.48%)显示客观反应。该实验结果表明联合靶向 HER2 和 PD-1/PD-L1 相互作用可以产生比单独使用任何一种方法更强的抗肿瘤活性。

Tian X 等[48]报道了一例 HER2 阳性胃癌和膀胱癌同时发生的临床病例, 接受了免疫检查点抑制剂纳武单抗和曲妥珠单抗的联合治疗, 成功地控制了这两种癌症, 并大大提高了患者的生活质量。其长期使用并没有加剧不良反应, 使迄报道为止, PFS 达到 21 个月。

基于以上证据, 我们有望得出: 免疫与靶向的联合使用可以提高 HER2 阳性进展期胃癌患者的无进展生存期和总的生存期, 并有可控的安全性。

4. 结语与展望

HER2 阳性胃癌是胃癌的重要亚型, HER2 过表达与胃癌的增殖、侵袭与转移有关[21], 尽管 To GA 研究发现曲妥珠单抗联合化疗延长了进展期胃癌患者生存期, 但也有较多的局限性, 如曲妥珠单抗原发性和继发性耐药及副作用导致疗效不能长久维持[7]。胃癌中 HER2 表达的异质性, 评估胃癌患者的 HER2 状态具有挑战性, 需要进一步去完善检测 HER2 状态的方法, 对于能够获益于 HER2 靶向治疗的胃癌患者十分重要[17] [18] [20]。免疫检查点抑制剂的治疗是肿瘤治疗领域的研究热点, 胃癌细胞中 PD-L1 的表达与为癌细胞的侵袭、迁移和粘附等生物学行为有关[47], PD-1/PD-L1 通路抑制剂在肿瘤免疫治疗中的研究证明其在很多实体瘤中是有效并且安全的, KEYNOTE-811 研究在进展期胃癌取得突破性的进展, 多项前期研究证实曲妥珠单抗可以提高机体的免疫应答能力, 激活先天性和适应性免疫来增强抗肿瘤活性, 并上调 PD-L1 的表达[40]。基于以上理论及研究, FDA 加速批准帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗加化疗一线用于 HER2 阳性进展期胃癌患者[9]。随着研究的不断深入, 靶向 HER2 联合免疫检查点抑制剂必将在进展期胃癌治疗中发挥重要作用。

参考文献

- [1] WHO (n.d.) Globocan 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/160-china-fact-sheets>
- [2] Chiarello, M.M., Fico, V., Pepe, G., et al. (2022) Early Gastric Cancer: A Challenge in Western Countries. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 693-703. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i7.693>
- [3] Correa, P. (2013) Gastric Cancer: Overview. *Gastroenterology Clinics of North America*, **42**, 211-217. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.002>
- [4] Bang, Y.-J., Van Cutsem, E., Feyereislova, 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. *Lancet*, **376**, 687-697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)

- [5] Joshi, S.S. and Badgwell, B.D. (2021) Current Treatment and Recent Progress in Gastric Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 264-279. <https://doi.org/10.3322/caac.21657>
- [6] Lordick, F., Kang, Y.-K., Chung, H.C., et al. (2013) Capecitabine and Cisplatin with or without Cetuximab for Patients with Previously Untreated Advanced Gastric Cancer (EXPAND): A Randomised, Open-Label Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **14**, 490-499. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70102-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70102-5)
- [7] 潘云枫, 刘宝瑞, 魏嘉. HER2 阳性胃癌免疫治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(1): 90-96.
- [8] 刘辉, 施俊. 晚期胃癌治疗的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(23): 4226-4229.
- [9] Chung, H.C., Bang, Y.J., Fuchs, C.S., et al. (2021) First-Line Pembrolizumab/Placebo plus Trastuzumab and Chemotherapy in HER2-Positive Advanced Gastric Cancer: KEYNOTE-811. *Future Medicine*, **17**, 491-501. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0737>
- [10] Gerson, J.N., Skariah, S., Denlinger, C.S. and Atsaturov, I. (2017) Perspectives of HER2-Targeting in Gastric and Esophageal Cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **26**, 531-540. <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1315406>
- [11] Moasser, M.M. (2007) The Oncogene HER2: Its Signaling and Transforming Functions and Its Role in Human Cancer Pathogenesis. *Oncogene*, **26**, 6469-6487. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210477>
- [12] Wu, X., Gu, Z., Chen, Y., et al. (2019) Application of PD-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **17**, 661-674. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.03.006>
- [13] Singh, D., Attri, B.K., Gill, R.K. and Bariwal, J. (2016) Review on EGFR Inhibitors: Critical Updates. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **16**, 1134-1166. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160321114917>
- [14] Meric-Bernstam, F., Johnson, A.M., Dumbrava, E.E.I., 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>
- [15] Holbro, T., Beerli, R.R., Maurer, F., et al. (2003) The ErbB2/ErbB3 Heterodimer Functions as an Oncogenic Unit: ErbB2 Requires ErbB3 to Drive Breast Tumor Cell Proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 8933-8938. <https://doi.org/10.1073/pnas.1537685100>
- [16] Shabbir, A., Qureshi, M.A., Mirza, T. and Khalid, A.B. (2017) Human Epidermal Growth Factor (Her-2) in Gastric and Colorectal Adenocarcinoma. *The Journal of Pakistan Medical Association*, **67**, 1085-1090.
- [17] Kanayama, K., Imai, H., Usugi, E., et al. (2018) Association of HER2 Gene Amplification and Tumor Progression in Early Gastric Cancer. *Virchows Archiv*, **473**, 559-565. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2433-y>
- [18] Slamon, D.J., Clark, G.M., Wong, S.G., et al. (1987) Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/neu Oncogene. *Science*, **235**, 177-182. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>
- [19] Shitara, K., Yatabe, Y., Matsuo, K., et al. (2013) Prognosis of Patients with Advanced Gastric Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment. *Gastric Cancer*, **16**, 261-267. <https://doi.org/10.1007/s10120-012-0179-9>
- [20] Yaziji, H., Goldstein, L.C., Barry, T.S., et al. (2004) HER-2 Testing in Breast Cancer Using Parallel Tissue-Based Methods. *JAMA*, **291**, 1972-1977. <https://doi.org/10.1001/jama.291.16.1972>
- [21] 刘文杰, 吴菡, 黄建, 周武碧. 人类表皮生长因子受体 2 对胃癌细胞增殖、迁移侵袭和凋亡的影响[J]. 安徽医药, 2021, 25(2): 299-303+426.
- [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] Park, D.I., Yun, J.W., Park, J.H., 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>
- [24] 王龙, 刘巍. 进展期胃癌的分子靶向治疗进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(9): 856-860.
- [25] 李龙, 展昊, 龙勃, 等. 曲妥珠单抗联合化疗治疗 HER-2 阳性晚期胃癌的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(1): 40-46.
- [26] 沈琳, 徐建明, 冯奉仪, 等. 曲妥珠单抗联合化疗一线治疗人表皮生长因子受体 2 阳性无法手术的局部进展期或转移性胃或食管胃结合部腺癌的多中心随机对照 III 期临床试验中国亚组报告[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(4): 295-300.
- [27] Wang, F., Liu, T.-S., Yuan, X.-L., et al. (2020) Trastuzumab Plus Docetaxel and Capecitabine as a First-Line Treatment for HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: A Phase II, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 3037-3046.
- [28] ter Veer, E., van den Ende, T., Creemers, A., et al. (2018) Continuation of Trastuzumab beyond Progression in HER2-Positive Advanced Esophagogastric Cancer: A Meta-Analysis. *Acta Oncologica*, **57**, 1599-1604.

- <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1503421>
- [29] 朱逸晖, 李婷, 胡夕春. Trastuzumab deruxtecan 的临床研究进展及展望——HER2 耐药患者的新希望[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(8): 754-761.
- [30] 程浩, 依荷芭丽·迟, 石素胜. 抗体偶联药物治疗消化系统肿瘤的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(5): 916-922.
- [31] Okazaki, T. and Honjo, T. (2007) PD-1 and PD-1 Ligands: From Discovery to Clinical Application. *International Immunology*, **19**, 813-824. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm057>
- [32] Cui, C., Yu, B., Jiang, Q., et al. (2019) The Roles of PD-1/PD-L1 and Its Signalling Pathway in Gastrointestinal Tract Cancers. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **46**, 3-10. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13028>
- [33] Pardoll, D.M. (2012) The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- [34] Sliwkowski, M.X., Lofgren, J.A., Lewis, G.D., et al. (1999) Nonclinical Studies Addressing the Mechanism of Action of Trastuzumab (Herceptin). *Seminars in Oncology*, **26**, 60-70.
- [35] Yamazaki, T., Akiba, H., Iwai, H., et al. (2002) Expression of Programmed Death 1 Ligands by Murine T Cells and APC. *The Journal of Immunology*, **169**, 5538-5545. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.10.5538>
- [36] Lv, H., Lv, G., Chen, C., Zong, Q., Jiang, G., Ye, D., Cui, X., He, Y., Xiang, W., Han, Q., Tang, L., Yang, W. and Wang, H. (2021) NAD⁺ Metabolism Maintains Inducible PD-L1 Expression to Drive Tumor Immune Evasion. *Cell Metabolism*, **33**, 110-127.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.10.021>
- [37] Kono, K., Takahashi, A., Ichihara, F., et al. (2002) Impaired Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Mediated by Herceptin in Patients with Gastric Cancer. *Cancer Research*, **62**, 5813-5817.
- [38] Alspach, E., Lussier, D.M. and Schreiber, R.D. (2019) Interferon γ and Its Important Roles in Promoting and Inhibiting Spontaneous and Therapeutic Cancer Immunity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **11**, a028480. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028480>
- [39] Chaganty, B.K.R., Qiu, S., Gest, 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>
- [40] Yamashita, K., Iwatsuki, M., Yasuda-Yoshihara, N., et al. (2021) Trastuzumab Upregulates Programmed Death Ligand-1 Expression through Interaction with NK Cells in Gastric Cancer. *British Journal of Cancer*, **124**, 595-603. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01138-3>
- [41] Iwata, T.N., Ishii, C., Ishida, S., et al. (2018) A HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate, Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), Enhances Antitumor Immunity in a Mouse Model. *Molecular Cancer Therapeutics*, **17**, 1494-1503. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01138-3>
- [42] Nordstrom, J.L., Gorlatov, S., Zhang, W., et al. (2011) Anti-Tumor Activity and Toxicokinetics Analysis of MGAH22, an Anti-HER2 Monoclonal Antibody with Enhanced Fc γ Receptor Binding Properties. *Breast Cancer Research*, **13**, Article No. R123. <https://doi.org/10.1186/bcr3069>
- [43] Bang, Y.J., Giaccone, G., Im, S.A., et al. (2017) First-in-Human Phase 1 Study of Margetuximab (MGAH22), an Fc-Modified Chimeric Monoclonal Antibody, in Patients with HER2-Positive Advanced Solid Tumors. *Annals of Oncology*, **28**, 855-861. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx002>
- [44] Taylor, C., Hershman, D., Shah N, et al. (2007) Augmented HER-2 Specific Immunity during Treatment with Trastuzumab and Chemotherapy. *Clinical Cancer Research*, **13**, 5133-5143. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0507>
- [45] Janjigian, Y.Y., Maron, S.B., Chatila, W.K., 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)
- [46] Strong, V.E. (2018) Progress in Gastric Cancer. *Updates in Surgery*, **70**, 157-159. <https://doi.org/10.1007/s13304-018-0543-3>
- [47] Catenacci, D.V.T., Kang, Y.K., Park, H., et al. (2020) Margetuximab plus Pembrolizumab in Patients with Previously Treated, HER2-Positive Gastro-Oesophageal Adenocarcinoma (CP-MGAH22-05): A Single-Arm, Phase 1b-2 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 1066-1076. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30326-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30326-0)
- [48] Tian, X., Zhu, Q. and Zhang, Z. (2021) Durable Clinical Response to Immune and Targeted Therapies in an Elderly Man with Synchronous Gastric (HER2+) and Bladder Cancers: Case Report and Literature Review. *Oncotargets and Therapy*, **14**, 3701-3708. <https://doi.org/10.2147/OTT.S305039>