

生物标志物阳性的晚期胃癌新药临床试验 设计及审评考量

Clinical trial design and evaluation consideration of new drugs for advanced gastric cancer with positive biomarker

郝瑞敏, 宋媛媛, 仝 昕,
胡文娟, 杨志敏

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100022)

HAO Rui - min, SONG Yuan - yuan,
TONG Xin, HU Wen - juan,
YANG Zhi - min

(Center for Drug Evaluation, China
National Medical Products
Administration, Beijing 100022, China)

收稿日期: 2022 - 10 - 25

定稿日期: 2022 - 11 - 28

作者简介: 郝瑞敏(1981 -), 女, 硕士, 审评员,
主要从事药品临床审评工作

通信作者: 杨志敏, 高级审评员

Tel: (010) 85243906

E - mail: yangzhi@ cde. org. cn

摘要: 胃癌是我国高发的消化系统恶性肿瘤, 具有高度的异质性, 晚期胃癌患者的生存时间短, 随着近年来生物分子检测等技术的革新, 分子分型成为胃癌诊断的重要内容, 同时根据不同的分子特征, 治疗呈现了多样化的特点。本文主要基于晚期胃癌中研发火热的抗人表皮生长因子受体 - 2 (HER - 2) 药物和免疫检查点抑制剂在国内外的研发情况, 提出在生物标志物阳性的晚期胃癌的新药研发中, 在生物标志物选择、临床实验设计、终点选择等方面需重点关注的问题, 以期对基于生物标志物在晚期胃癌中的新药临床研发提供参考。

关键词: 晚期胃癌; 生物标志物; 临床研究设计; 审评考量

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2023. 04. 030

中图分类号: R95 **文献标志码:** C

文章编号: 1001 - 6821(2023)04 - 0603 - 06

Abstract: Gastric cancer is a high incidence malignant tumor of digestive system in China, with high heterogeneity. The survival time of patients with advanced gastric cancer is short. With the innovation of biomolecular detection and other technologies in recent years, molecular typing has become an important part of gastric cancer diagnosis. At the same time, according to different molecular characteristics, treatment has shown a variety of characteristics. This paper is mainly based on the research and development of the anti Human Epidermal growth factor receptor 2 (HER - 2) drugs and immunocheckpoint inhibitors in advanced gastric cancer, and puts forward the issues that need to be focused on in the selection of biomarkers, clinical experiment design, endpoint selection and other aspects in the research and development of new drugs for advanced gastric cancer with positive biomarkers, hoping to provide reference for the clinical research and development of new drugs for advanced gastric cancer based on biomarkers.

Key words: advanced gastric cancer; biomarker; clinical study design; evaluation consideration

胃癌是我国高发的消化系统恶性肿瘤, 其新发病例数和死亡病例数分别位列我国恶性肿瘤发病和死亡的第 2 位和第 3 位^[1]。根据 GLOBOCAN 2020 估计, 我国胃癌新发病例数位居全球第 1 位, 占全球新发病例的 47%^[2]。30% ~ 40% 的胃癌患者确诊时已处于晚期、转移性或无法手术的阶段, 晚期胃癌的 5 年总生存率约为 5% ~ 20%^[3]。

由于胃癌具有高度的异质性,根据其不同的基因特征,胃癌的治疗呈现了多样化的特点。在生物标志物指导下应用的人类表皮生长因子受体-2(Human Epidermal growth factor receptor 2, HER-2)抑制药及免疫检查点抑制药在晚期胃癌相应的生物标志物阳性的人群中取得了突破性的进展。如何在生物标志物的指导下进行精准治疗,是目前晚期胃癌研发中迫切需要解决的问题。本文主要综述了在晚期胃癌中抗HER-2药物和免疫检查点抑制药的研发情况,以此为基础,进一步对其他基于生物标志物筛选胃癌的研发进行探讨,旨在对该类肿瘤的新药临床研发中的重点关注的问题进行讨论。

1 抗HER-2药物的研发现状

HER-2是目前已确认的胃癌治疗的重要靶点,中国胃癌患者中的HER-2表达阳性率约为12%~13%^[4],与表达阴性患者相比,表达阳性的患者预后更差。随着靶向HER-2靶点的曲妥珠单抗的诞生,对这类患者的研究日益深入,同时在曲妥珠单抗的基础上,进行了多种单药或联

合的探索。

曲妥珠单抗联合化疗的ToGA研究^[5]结果显示在一线晚期胃癌中曲妥珠单抗联合化疗对比标准化疗显著延长HER-2阳性晚期胃癌患者中位总生存期(overall survival, OS) [13.8个月 vs 11.1个月, 风险比(hazard ratio, HR) = 0.74]。基于该结果,曲妥珠单抗联合化疗成为HER-2阳性胃癌患者的标准治疗,同时被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)、国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)等监管机构批准上市。但是ToGA研究也显示其临床获益的持续时间有限,中位缓解持续时间(duration of overall response, DOR)和中位无疾病进展时间(progression-free survival, PFS)均小于7个月。

虽然此后在HER-2阳性的晚期胃癌中开展了大量直接针对该靶点的各类药物研究以期证明其临床获益,然而截止到目前,除曲妥珠单抗外,仅有2个ADC药物,Ds-8201和维迪西妥单抗在胃癌中获得了成功。

表1 抗人类表皮生长因子受体-2(HER-2)药物开展的关键研究及获批情况

Table 1 Key studies and approvals of anti Human Epidermal growth factor receptor 2(HER-2) drugs

研究名称	研究分期及治疗线数	治疗方案	HER-2 状态	入组人群	研究结果	获批状态
ToGA ^[5]	Ⅲ (n = 594); 一线	化疗联合曲妥珠单抗对比化疗	FISH +	全球	中位 OS 13.8 个月 vs. 11.1 个月, HR = 0.74	全球均获批
JACOB ^[6]	Ⅲ (n = 780); 一线	帕妥珠单抗联合化疗 + 曲妥珠单抗对比化疗 + 曲妥珠单抗	IHC3 + 或 IHC2 + /FISH +	全球	中位 OS 为 17.5 个月 vs 14.2 个月, HR = 0.84	未获批
TRIO/LOGIC ^[7]	Ⅲ (n = 487); 一线	拉帕替尼联合化疗对比单独化疗	FISH + (任何 IHC 状态)	全球	中位 OS 为 12.2 个月 vs 10.5 个月, HR = 0.91	未获批
TyTAN ^[8]	Ⅲ (n = 261); 二线	拉帕替尼联合紫杉醇对比紫杉醇	FISH + (任何 IHC 状态)	亚洲	中位 OS 为 11.0 个月 vs 8.9 个月, HR = 0.84	未获批
GATSBY ^[9]	Ⅱ / Ⅲ (n = 345); 二线	T-DM1 对比多西他赛	IHC3 + 或 IHC2 + /FISH +	全球	中位 OS 为 7.9 个月 vs 8.6 个月, HR = 1.15	未获批
DESTINY - Gastric01 ^[10]	Ⅱ (n = 187); 三线	Ds - 8201	IHC 3 + 或 IHC2 + /FISH +	亚洲	ORR 为 51% vs 14%, 中位 OS 为 12.5 个月 vs. 8.4 个月	FDA
C008 ^[11]	Ⅱ (n = 127); 三线	维迪西妥单抗	IHC3 + 或 IHC2 +	中国	ORR 为 24.4%, 中位 OS 为 7.9 个月	NMPA

FISH: 荧光原位杂交; IHC: 免疫组织化学; OS: 总生存期; HR: 风险比; ORR: 客观缓解率; FDA: 美国食品药品监督管理局; NMPA: 国家药品监督管理局。

近年来随着免疫治疗的飞速发展,免疫检查点抑制药在HER-2阳性的人群中也开展了大量联合抗HER-2治疗的研究。KEYNOTE-811^[12]是帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗加化疗对比安慰剂联合曲妥珠单抗加化疗2种方案作为HER-2阳性晚期胃或胃食管结合部腺癌一线治疗的一项国际多中心Ⅲ期研究,第1次期中分析显示,帕博利珠单抗组具有临床意义的客观缓解率(objective response rate, ORR)改善

[74.4% vs 51.9%; ORR 组间差异 22.7% (95% CI: 11.2% - 33.7%); $P = 0.00006$]和相对持久的DOR(中位10.6个月 vs 9.5个月)。FDA基于该结果在2021年5月,加速批准了帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗、氟尿嘧啶类和铂类化疗作为局部晚期不可切除或转移性HER-2阳性胃或胃食管结合部腺癌患者的一线治疗。目前该项研究仍在进行中,期待PFS和OS的进一步数据。

2 生物标志物的研发现状

随着精准治疗的不断深入,在晚期胃癌中探索和研究生物标志物也显得越发重要。特别是随着免疫治疗的进展,涌现出了多个免疫相关的生物标志物,如程序性死亡受体-配体1(programmed cell death 1 ligand 1,PD-L1)的表达、高度微卫星不稳定/错配基因修复功能缺陷(microsatellite instability-high/deficiency of mismatch repair,MSI-H/dMMR)、肿瘤突变负荷(tumour mutation burden,TMB)。除了前述的HER-2及免疫相关生物标志物,其他生物标志物如Claudin 18.2,以及一些更为少见的靶点,目前也正在如火如荼地开展研究。

2.1 PD-L1 表达

尽管目前一些免疫检查点抑制剂联合化疗在晚期胃癌的总人群中,联合治疗对比化疗明确提高了患者的OS,如纳武利尤单抗的Checkmate-649研究^[13],信迪利单抗的ORIENT-16研究^[14]。但是在研究结果中也能看到在PD-L1高表达的人群中获益更为明显。同时在帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗的KEYNOTE-811研究^[12]中,也发现在PD-L1高表达的HER-2阳性人群中,联合治疗的获益也更加明显。然而在帕博利珠单抗开展的KEYNOTE-062研究^[15],不论是CPS \geq 1的人群,还是CPS \geq 10的人群,均没有获得阳性结果。

2.2 MSI-H/dMMR

MSI-H/dMMR是一种少见的肿瘤突变表型,由于其具有相同的分子学特征(高突变负荷、新生肿瘤抗原表达丰富)、组织学特征(淋巴细胞浸润)和免疫学特征(免疫抑制性检查点上调),因此被认为是一种独特的肿瘤类型,约10%~20%的胃癌患者存在MSI-H^[16]。目前帕博利珠单抗在FDA获批用于前线治疗失败的MSI-H/dMMR晚期实体瘤^[17]。NMPA目前也批准了恩沃利单抗、替雷利珠单抗、斯鲁利单抗和普特利单抗用于前线治疗失败的MSI-H/dMMR晚期实体瘤。

2.3 TMB

TMB是继MSI/dMMR之后发现的第2个泛瘤种的生物标志物,基于KEYNOTE-158研究^[18]2020年FDA批准帕博利珠单抗用于治疗肿瘤突变负荷高(TMB-H, \geq 10个突变/兆碱基)、既往治疗后病情进展且无满意替代治疗方案的不可切除或转移性成人和儿童实体瘤患者。晚期胃癌中早期研究发现TMB-H的患者应用免疫检查点抑制剂治疗的缓解率更高^[19]。从机制上,TMB-H会

增加新生抗原的形成使得免疫治疗疗效更好,但是TMB在实际应用中仍存在问题,如检测方法标准化、界值(cut-off值)的合理性、人群的合理性等还需要深入研究。

2.4 Claudin 18.2

Claudin 18.2为细胞间紧密连接蛋白,调节上皮细胞的通透性和细胞极化,细胞恶变后Claudin 18.2蛋白暴露,可被机体免疫系统和抗体药物识别,Claudin 18.2高表达于60%的胃癌中^[20]。Zolbetuximab是一种靶向Claudin 18.2的单抗,FAST为一项II期临床研究^[21],结果显示,zolbetuximab联合EOX(表柔比星+奥沙利铂+卡培他滨)方案化疗对比单纯EOX化疗可显著延长患者PFS(7.5个月:5.3个月;HR=0.44)和OS(13.0个月:8.3个月;HR=0.55)。目前安斯泰来宣布对于zolbetuximab联合化疗治疗Claudin 18.2阳性、HER-2阴性的晚期胃癌的III期研究(SPOTLIGHT)达到主要终点。

同时围绕Claudin 18.2目前有多种新药症状研发,如靶向Claudin18.2的单抗、靶向Claudin18.2的双特异性抗体(Claudin 18.2/CD3, Claudin 18.2/PD-L1, Claudin 18.2/CD47)、ADC类药物、细胞治疗等。

2.5 其他生物标志物

其他少见的靶点如:成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor,FGFR)、E-钙粘附蛋白(E-cadherin)、细胞间质上皮转换因子(cellular-mesenchymal epithelial transition factor,c-MET)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphoinositide 3-kinase/aprotein kinase B/mammalian rapamycin target protein,PI3K/AKT/mTOR)、肿瘤蛋白p53(Tumor Protein p53,TP53)等^[22]都在探索性研究过程中。

3 研究设计的审评考量

3.1 晚期胃癌的疾病特点

晚期胃癌生存时间短,并且具有高度的异质性。目前对胃癌的分型,从组织分型发展到基因组分型和免疫分型,胃癌的治疗策略也发生了从化疗到靶向治疗到免疫治疗的变迁。但是回顾前述的各项研究,以HER-2靶点为例,在ToGA研究之后,多项针对HER-2靶点的研究均以失败告终,而ADC药物的出现改变了后线胃癌的治疗格局。同时,在免疫治疗中,在胃癌这种对免疫治疗敏感性较低的肿瘤中尽管证明了免疫检查点抑制剂联合化疗确实有一定的疗效,然而回顾研究,患者的获益程度仍然有待提高。

因此,基于晚期胃癌的高度异质性的特点,需要寻找更为敏感的生物标志物,从而实现精准治疗,提高患者的生存时间。

3.2 生物标志物的审评考量

尽管目前在生物标志物方面,除了HER-2靶点和免疫相关的标志物,其他靶点的进展相对缓慢,故需要通过对晚期胃癌肿瘤生物学特征和病理生理过程的深入研究,结合药物的作用机制以及非临床研究结果,从而选择合理的生物标志物。

3.2.1 合理的检测方法和合理的界值

对于明确的生物标志物,检测方法和确定合理的界值是非常重要的。例如,在一线晚期胃癌中纳武利尤单抗的Checkmate-649研究和信迪利单抗开展的ORIENT-16研究,均为抗PD-1药物联合化疗对比化疗。尽管2项结果均显示了对于高表达PD-L1的人群,免疫治疗的疗效更佳。而同类产品帕博利珠单抗在一线胃癌的KEYNOTE-062研究中,不论是选择CPS \geq 1的人群还是CPS \geq 10的人群,均未获得阳性结果。3项研究中对于PD-L1的检测方法不同,界值的设定也不尽一致,有可能是导致结果出现差异的原因之一。

帕妥珠单抗开展的在曲妥珠单抗联合化疗的基础上联合帕妥珠单抗的JACOB研究虽然未获得阳性结果,但是在2022年ESMO大会上,JACOB研究公布了基于HER-2基因拷贝数变异进行的亚组生存分析。通过汇总治疗组,以327例数据可及的患者的HER-2基因拷贝数变异的中位值作为界值,对这些患者的PFS和OS进行分析^[23],结果显示HER-2基因拷贝数变异高的患者,其PFS(10.5个月 vs 6.4个月)和OS(20.3个月 vs 13.0个月)均优于HER-2基因拷贝数变异低的患者。因此,对于HER-2基因拷贝数变异高的患者,联合治疗似乎是可以获得更好的获益的。

3.2.2 联合生物标志物

在晚期胃癌的联合治疗中,由于发病机制较为复杂,同时肿瘤的微环境存在异质性,因此单一的生物标志物不能更好的预测患者的疗效,可能需要根据不同药物的机制对人群进行进一步的细分。如KEYNOTE-811^[12]研究中,在所有的HER-2阳性的患者中,帕博利珠单抗联合组的ORR为74.4%,联合治疗组与标准治疗组的ORR差异为22.7%,而进一步分析发现在PD-L1阳性的人群中,ORR差异为25.2%,而在PD-L1阴性人群中差异仅有4.6%。因此可以认为联合治疗组的大部分获益来源于PD-

L1阳性的人群。对于该项研究,在HER-2的基础上,进一步根据PD-L1的状态对患者进行分层,能够更好的体现联合治疗的价值。也进一步提示,对于联合治疗或者是当药物机制比较复杂时,可能单一的生物标志物不足以对药物的疗效进行足够的预测,需要根据联合药物的不同机制确定一组合理的生物标志物,寻找最为获益的人群,从而达到最优的临床价值。

因此,对于生物标志物,开发合理的伴随诊断方法,确定合理的有效界值,是确证性研究能否成功的重要因素,在药物的早期研发中,应尽早伴随诊断的同步研发,同时探索合理的界值,必要时探索联合生物标志物,从而为后续确证性研究提供更多的依据和支持。

3.3 治疗方案的优化

对于晚期胃癌,传统化疗仍是一二线患者的常规治疗选择,目前不论是抗HER-2的靶向治疗,或是免疫检查点抑制剂的获批的一线临床研究中,仍是在化疗的基础上,开展联合治疗。而以HER-2 ADC类药物单药的成功为例,不论国外获批的Ds-8201,还是国内获批的维迪西妥单抗,均以单药获得远远高于历史数据的缓解率。那么这种单药的治疗模式是否可以向前线人群进行推进是值得探索的。同时对于ADC这类精准化疗药物,可进一步探索其他的治疗模式,如与其他靶向药物的联合等。

随着目前针对生物标志物的新药研发,各种类型药物的迭代,是否有可能对治疗方案进行优化,如针对多个生物标志物的药物联合,减少化疗周期或者免除化疗。这种对于化疗的方案优化,对于胃癌这种本身化疗耐受性较差的肿瘤患者是非常重要的。另一方面,在生物标志物阳性的人群中,也可以探索合理的药物维持治疗模式,从而更好的控制肿瘤的进展。

3.4 关键研究设计的考量

3.4.1 研究终点选择的考量

对于晚期胃癌,总体的生存时间仅12~16个月,OS仍是目前主要关注的研究终点。对于生物标志物阳性的晚期胃癌患者的一线治疗,由于OS的不断延长,PFS、OS的双终点设计是可以接受的。而如拟采用PFS的结果用于提前批准,则需要获得PFS显著获益的结果。目前也有研究希望采用ORR和OS作为联合终点,并计划在获得ORR显著改善后提交附条件批准,从审评的角度考虑,ORR仅能反映治疗的短期直接作用,既不能体现缓解的持续时

间,也不能反映药物安全性对疾病控制的影响,包括由于安全性原因减量/停药导致的疾病进展以及患者死亡。特别是采用联合用药的加载设计,显著的 ORR 提升并不总能预测临床获益,尤其针对晚期胃癌这类一般状态相对较差的晚期消化道肿瘤患者;而如果试验组为单药治疗,且早期数据未提示单药具有重要和显著的安全性问题,单药相比于标准治疗显著的 ORR 提升可能会增加对临床获益的预测性。因此,不论采用 PFS、OS 双终点,或者是以 ORR 作为早期附条件的指标,最终的获批仍需关注 OS 的获益。

3.4.2 随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 设计的考量

RCT 是确证药物在晚期胃癌中的疗效最为可靠的方法,通常对照组建议选择标准治疗或者研究者选择的治疗,对于没有标准治疗的复发难治的晚期胃癌,安慰剂可以作为对照组,同时应联合最佳支持治疗 (best supportive care, BSC) 以保障患者的利益。通常情况下,抗肿瘤新药研发中一般仅接受优效设计,只有当新药与标准治疗相比具有非常明确的安全性优势或者在治疗依从性方面有更好的优势时,如静脉注射剂改皮下注射,才可以接受非劣效设计。选择非劣效假设时,申请人需要与监管部门沟通非劣效界值。当为安慰剂联合 BSC 作为对照或试验设计为加载设计时,则仅接受优效设计。

3.4.3 单臂试验设计 (single arm trial, SAT) 的考量

只有在生物标志物阳性且无标准治疗或者罕见基因突变且相关药物疗效已经明确的晚期胃癌患者,如果新药治疗显示出了突破性的 ORR 和持久的 DOR,才可以考虑以 SAT 作为关键注册临床试验,此时应选择独立影像评估的 ORR 作为主要研究终点并结合 DOR、PFS 和 1 年 OS 率等综合评价其临床获益,具体是否能够以单臂试验开展关键临床试验,申请人应参考已发布的《计划以单臂研究支持注册的抗肿瘤药进入关键研究前临床方面沟通交流技术指导原则》,充分评估前期研究数据,并且与技术审评部门积极沟通交流。

4 讨论

胃癌具有强大的异质性,基于生物标志物的精准治疗是提高晚期胃癌患者生存时间的必经之路。本文以 HER-2 靶点及免疫相关生物标志物的研究现状为切入点,对于生物标志物阳性的晚期胃癌的研发提出关于审评的考虑点。

对于生物标志物,合理的伴随诊断方法和合理的

界值是选择精准治疗人群的关键,而如何选择合理的伴随诊断方法,如何确定合理的界值,则需要从药物的早期研发、甚至是在临床前药效学研究中,尽早地进行探索。在早期探索性的临床研究中,通过对晚期胃癌肿瘤生物学特征和病理生理过程的深入研究,结合药物的作用机制以及非临床研究结果,借鉴同类靶点药物的临床研发经验,选定适合的人群和最能体现新药作用特点的有效性研究终点进行探索性试验。在联合治疗中需要结合药物的机制,对多种生物标志物进行探索,寻找最为获益的人群。同时还需要考虑对治疗方案进行优化,从而为后续关键研究提供支持性依据。

关键注册研究则为支持新药的注册提供科学可靠的依据,在开展晚期胃癌的关键注册研究前,应全面评估前期临床试验数据的充分性,其核心为当前的已获得的有效性结果是否具备临床优势、支持关键注册试验或确证性试验。对于生物标志物阳性的晚期胃癌,也仅有当无标准治疗或者罕见基因突变且相关药物疗效已经明确,同时在探索性研究中新药显示了突破性的 ORR 和持久的 DoR,才可以与监管机构讨论单臂研究设计用于支持注册的可行性。

在现阶段,延长患者的生存时间和提高生活质量仍是晚期胃癌治疗的核心目标,而选择精准治疗的人群是临床研究获得成功的关键。鼓励申请人、研究者与监管机构积极沟通,并且探索关于生物标志物的更多的创新性设计。

参考文献:

- [1] GBD STOMACH CANCER COLLABORATORS. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990 – 2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017 [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(1): 42 – 54
- [2] 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.
- [3] WOLL E, EISTERER W, GERGER A, et al. Treatment algorithm for patients with gastric adenocarcinoma: An austrian consensus on systemic therapy [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(9): 4589 – 4596.
- [4] 张俊, 秦叔逵. HER2 阳性晚期胃癌分子靶向治疗的中国专家共识 (2016 版) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21(9): 831 – 839.
- [5] BANG Y J, CUTSEM E V, 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]. *The Lancet*, 2010,376(9742):687-697.
- [6] TABERNEO J, HOF P M, SHEN L, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): Fnal analysis of a double-blind, randomised, placebocontrolled phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018,19(10):1372-1384.
- [7] 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.
- [8] SATOH T, XU R H, CHUNG H C, *et al.* Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the secondline 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.
- [9] 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.
- [10] SHITARA K, BANG Y J, IWASA S, *et al.* DESTINY-Gastric01 investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020,382(25):2419-2430.
- [11] PENG Z, LIU T, WEI J, *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 [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021,41(11):1173-1182.
- [12] CHUNG H C, BANG Y J, S FUCHS C, *et al.* First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811 [J]. *Future Oncol*, 2021,17(5):491-501.
- [13] JANJIGIAN Y Y, SHITARA K, MOEHLER M, *et al.* First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021,398(10294):27-40.
- [14] 国家药品监督管理局. 信迪利单抗说明书 [EB/OL]. 2022-10-22 [2022-11-15]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=457d62d01a141c8fca2e536b49f16296>.
- [15] SHITARA K, VAN CUTSEM E, BANG Y J, *et al.* Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: The KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020,6(10):1571-1580.
- [16] ZHAO P, LI L, JIANG X, *et al.* Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy [J]. *J Hematol Oncol*, 2019,12(1):54.
- [17] MARABELLE A, LE D T, ASCIERTO P A, *et al.* Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. *J Clin Oncol*, 2020,38(1):1-10.
- [18] MARABELLE A, FAKIH M, LOPEZ J, *et al.* Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: Prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020,21(10):1353-1365.
- [19] WANG F, WEI X L, WANG F H, *et al.* Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemo-refractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase Ib/II clinical trial NCT02915432 [J]. *Ann Oncol*, 2019,30(9):1479-1486.
- [20] DING L, LU Z, LU Q, *et al.* The claudin family of proteins in human malignancy: A clinical perspective [J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2013,5:367-75. 2013-11-30 [2022-11-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24232410/>.
- [21] SAHIN U, TÜRECI Ö, MANIKHAS G, *et al.* FAST: A randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2021,32(5):609-619.
- [22] MATSUOKA T, YASHIRO M. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective [J]. *World J Gastroenterol*, 2018,24(26):2818-2832.
- [23] ESMO. HER2 copy number variation (CNV), HER2 expression and primary resistance mechanisms in patients (pts) with HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer (mGC/GEJC) receiving first-line chemotherapy (CT) + trastuzumab (T) +/- pertuzumab (P) in the JACOB trial [EB/OL]. 2022-09-13 [2022-11-05]. <https://clin.larvol.com/abstract-detail/ESMO%202022/58818250/256733>.

(本文编辑 孟海峰)