

HER2 阳性晚期胃癌分子靶向治疗的 中国专家共识(2016 版)

中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会, 中国抗癌协会胃癌专业委员会,
中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会

【关键词】 胃癌; 人表皮生长因子受体 2; 靶向治疗; 曲妥珠单抗; 专家共识

中图分类号: R730.5; R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2016)09-0831-09

胃癌是全球常见的恶性肿瘤,我国尤其高发。由于幅员广阔、人口众多,经济卫生事业发展不平衡,我国的胃癌早期筛查体系尚需完善,多数病例在确诊时已经达到中晚期。对无法切除的晚期或转移性胃癌以及术后复发患者,采用细胞毒药物进行传统化疗的中位生存期(overall survival, OS)仅 11 个月左右^[1]。近年来,分子靶向治疗的兴起为晚期胃癌提供了新的治疗策略和方法。大型随机对照的国际多中心 III 期临床试验(ToGA 研究)^[2]业已证实,抗人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)单克隆抗体曲妥珠单抗(Trastuzumab)联合氟尿嘧啶类药物为基础的化疗,治疗 HER2 阳性晚期胃癌的疗效要显著优于单纯化疗,且安全性良好。基于该领域的重要进展,中国临床肿瘤学会(CSCO)、中国抗癌协会胃癌专业委员会和中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会精诚合作,2013 年曾共同制定和发表了《人表皮生长因子受体 2 阳性晚期胃癌分子靶向治疗的中国专家共识》^[3]。3 年来,随着有关诊断、治疗和研究的进步,不断积累和充实了新的证据,我们已汇总和更新,形成 2016 年版,以进一步指导临床实践。

1 HER2 在胃癌中的表达及其临床意义

HER2 属于 HER/erbB 家族,其基因定位于染色体 17q12,属于原癌基因;其编码产物 HER2 蛋白为 I 型跨膜生长因子受体酪氨酸激酶^[4],简称 p185,含 1255 个氨基酸,由胞外区(配体结合)、跨膜区(传导信号)和胞内区(具有酪氨酸激酶活性)等 3 个功能区组成。尚未发现能与 HER2 蛋白直接结合的配体,HER2 蛋白主要通过与其家族中其他成

员包括 EGFR(HER1/erbB1)、HER3/erbB3、HER4/erbB4 形成异二聚体而与各自的配体结合;其中 HER2 蛋白常为异二聚体首选伴侣,且活性常强于其他异二聚体;当与配体结合后,主要通过引起受体二聚化及胞浆内酪氨酸激酶区的自身磷酸化,激活酪氨酸激酶的活性。HER2 蛋白介导的信号转导途径主要有 Ras/Raf/分裂素活化蛋白激酶途径、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 途径,信号转导及转录激活途径和磷酸脂酶 C 通路等,参与细胞的增殖、凋亡调控、血管和淋巴管新生等生物学功能。已知乳腺癌、胃癌细胞的 HER2 常异常扩增和/或过表达,可与其家族其他成员形成异二聚体,或与其自身形成二聚体,从而导致肿瘤细胞内信号通路的异常活化,与肿瘤的发生发展和侵袭转移有关^[5]。

免疫组织化学染色(Immunohistochemistry, IHC)和原位杂交技术(in situ hybridization, ISH),后者常采用荧光原位杂交法(fluorescence in situ hybridization, FISH),分别用于检测 HER2 蛋白表达与基因的扩增情况,均是检测 HER2 状态的常规临床技术。对于胃癌细胞 HER2 状态的评判标准,早期的临床实践和研究大多沿袭了乳腺癌细胞的 HER2 评判体系,但胃癌 HER2 蛋白的表达及其模式与乳腺癌有着明显的差异,具有独特性,因此, Hofmann 等^[6]改良了胃癌 HER2 状态的评判标准,并且通过 ToGA 研究等验证了其准确性和可行性,现已被学术界广泛接受。

ToGA 是一项随机、开放、国际多中心的 III 期临床研究,在全球范围内筛查了 3665 例胃癌和胃食管结合部腺癌,结果显示,其中 16.6% 为 HER2 IHC 2+ / FISH 阳性,或 IHC 3+^[7]。因此,参考该研究

等,本共识中所谓的“HER2 阳性”,明确定义为 HER2 IHC 2+ /FISH 阳性,或 IHC 3+,而不包括 IHC 0 或 1+ /FISH 阳性。目前认为,HER2 阳性的胃癌是一类独特的疾病亚型,需要采取不同的诊疗策略和方法。

此后,多项国外的大样本研究采用了 Hofmann 标准,胃癌中 HER2 的阳性率为 7.3% ~ 20.2%^[8-12]。而国内两项大型多中心研究数据显示,中国胃癌患者的 HER2 阳性率为 12% ~ 13%^[13-14]。已有的多项研究数据表明,在肠型胃癌和胃食管结合部腺癌中,HER2 的阳性率较高^[7-8, 10]。

目前,对于胃癌 HER2 状态的检测和评价标准日趋规范,但 HER2 是否是胃癌的独立预后因素仍存在争议^[9, 14-18]。多项研究结果显示,HER2 与早期胃癌患者的不良预后有关^[15-18],但并非晚期胃癌的独立预后因素^[15, 19]。Qiu 等^[13]开展的国内大型回顾性研究结果显示,HER2 状态联合 Lauren 分型可以作为肠型胃癌和弥漫型胃癌的独立预后因素,但并不适用于混合型胃癌。因此,尚不足以确立 HER2 作为胃癌的独立预后因素,然而在肿瘤发展的不同阶段和不同的病理亚型中,对患者的预后有着不同的影响。

在疗效预测方面,ToGA 研究已经证实 HER2 状态可用于筛选曲妥珠单抗治疗的潜在获益人群。中国的前瞻性大样本队列观察研究^[20]和日本的回顾性研究^[21]的结果均表明,在真实世界研究(real-world study, RWS)中,HER2 阳性晚期胃癌患者的确可以从曲妥珠单抗治疗中获益。Gomez-Martin 等^[22]的研究进一步显示,在接受曲妥珠单抗治疗的晚期胃癌患者中,HER2 基因扩增水平的高低可以用来预测晚期胃癌患者对曲妥珠单抗治疗的敏感性和总生存获益。综上所述,HER2 状态是曲妥珠单抗治疗晚期胃癌的疗效预测标志物,因此及时检测和准确评判 HER2 状态非常重要。

2 抗 HER2 治疗的临床研究及证据

目前,已上市的以 HER2 为靶点的分子靶向药物,主要包括抗 HER2 单克隆抗体(曲妥珠单抗和帕妥珠单抗等)、小分子酪氨酸激酶抑制剂(拉帕替尼)以及药物耦联抗 HER2 单克隆抗体(曲妥珠单抗-Ematansine, trastuzumabemtansine, T-DM1),这些药物治疗晚期胃癌的关键临床研究及其主要数据

参见表 1^[2, 23-37],其中以曲妥珠单抗的循证医学证据最为充分^[38]。

2.1 曲妥珠单抗 在数项小样本的 II 期临床研究中,曲妥珠单抗联合化疗一线治疗 HER2 阳性转移性胃癌的客观有效率(objective response rate, ORR)可达 32% ~ 80%^[39-41]。而 ToGA 研究^[2]结果显示,在 HER2 IHC 2+ 且 FISH 阳性或 IHC 3+ 的晚期胃癌患者中,接受曲妥珠单抗联合标准化疗组对比标准化疗组,两者的中位 OS 分别为 16.0 个月和 11.8 个月,风险比(hazard ratio, HR)为 0.65 (95% CI: 0.51 ~ 0.83),即联合治疗显著延长患者的 OS,且安全性与单纯化疗相似。该项研究的中国亚组分析显示,曲妥珠单抗使中国患者的中位 OS 也显著延长(HR = 0.55)。ToGA 研究作为第一项曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性胃癌的大型 III 期临床研究,首次证实化疗联合靶向药物可显著延长晚期胃癌的 OS,使得胃癌从传统治疗迈入分子靶向治疗新时代。

之后,曲妥珠单抗用于治疗 HER2 阳性晚期胃癌的有效性和安全性,在临床实践和其他研究中不断获得验证。一项德国多中心非干预性研究(HerMES 研究)^[23]结果显示,曲妥珠单抗联合不同化疗方案一线治疗 HER2 阳性晚期胃癌患者,中位无进展生存期(progression free survival, PFS)为 7.7 个月,与 ToGA 研究结果(中位 PFS 为 7.6 个月)极其近似,治疗期间患者生活质量评分维持稳定。而中国一项前瞻性队列观察研究和日本的回顾性研究^[20-21]结果均显示,采用曲妥珠单抗治疗是 HER2 阳性晚期胃癌患者获得更长的生存时间的独立因素。

已有多项 II 期临床研究^[24-28]评价了曲妥珠单抗联合奥沙利铂和卡培他滨一线治疗 HER2 阳性晚期胃癌患者的有效性和安全性,结果显示,接受该方案治疗患者的中位 PFS 为 9.2 ~ 9.8 个月,中位 OS 为 19.5 ~ 21.0 个月。另有数项临床研究^[26-31]探索了曲妥珠单抗与多种化疗方案(S-1 + 顺铂、多西他赛 + 奥沙利铂 + 卡培他滨、多西他赛 + 顺铂 + S-1)联合的疗效,中位 PFS 为 6.0 ~ 14.1 个月,中位 OS 为 14.6 个月或以上,同时,部分患者达到了转化切除。

大样本的回顾性研究^[8-9, 15]数据显示,老年胃癌患者的 HER2 阳性率较高。一项探索性研究^[31]评价了卡培他滨单药(1000 mg/m², 每日两次,连服 14 天、间歇 7 天)联合曲妥珠单抗(负荷剂量 8 mg/

kg,维持剂量 6 mg/kg,每 3 周重复),用于 75 岁以上 中位 PFS 为 5.2 个月,中位 OS 为 9.3 个月,ORR 为 的 HER2 阳性的晚期胃癌疗效和安全性,结果显示

表 1 胃癌抗 HER2 治疗关键的临床研究

试验名称	期别	药物	样本量	治疗线数	PFS (月)	OS (月)	ORR (%)	备注
ToGA ^[2]	Ⅲ期	T+FC vs. FC	446	1 线	7.6 vs. 5.5 (HR=0.64, 95% CI: 0.51~0.79)	16.0 vs. 11.8* (HR=0.65, 95%CI: 0.51~0.83)	51.3 vs. 35.3 (OR=1.93, 95%CI: 1.32~2.82)	IHC 2+/FISH 阳性 或 IHC 3+亚组数据
HerMES ^[23]	观察性 研究	T+不同化 疗方案	366	1 线	7.7	随访中	-	71% 的患者联合了 XP 或 FP 以外的化 疗方案
CGOG1001 ^[24]	Ⅱ期	T+XELOX	51	1 线	9.2	19.5	66.7*	-
NCT01396707 ^[25]	Ⅱ期	T+XELOX	55	1 线	9.8	21.0	67*	-
HERBIS-1 ^[26]	Ⅱ期	T+SP	54	1 线	7.8	16.0	67.9*	SP 三周方案
T-SPACE ^[27]	Ⅱ期	T+SP	44	1 线	6.0	未达	63.6*	SP 五周方案,1 年 OS 率 72.6%
Chua C 等 ^[28]	Ⅱ期	T+SP	30	1 线	7.4	14.6	59.3*	SP 三周方案
Pfeiffer P 等 ^[29]	I/Ⅱ期	T+DOC	26	1 线	9.2	18.5	69	5 例患者接受转化手 术原发灶 R ₀ 切除
Sato Y 等 ^[30]	Ⅱ期	T+DCS	16	1 线	14.1	未达	100	7 例 (43.8%) 获得 R ₀ 切除
Kim YS 等 ^[31]	Ⅱ期	T+Cap	20	1 线	5.2*	9.3	40	纳入 75 岁及以上不 适合接受含顺铂方 案的老年患者
JFMC45-1102 ^[32]	Ⅱ期	T+Pac	47	≥2 线	5.1	16.8	37.0*	纳入既往接受过≥1 次化疗,未接受过 T 的患者
Dai GH 等 ^[33]	Ⅱ期	T+DCF 或 XT	22	≥2 线	6.8	16.0	59.1	纳入既往接受过化 疗的患者
Li Q 等 ^[34]	观察性 研究	T+化疗 vs. 化疗	59	2 线	3.1 vs. 2.0* (PFS2*, P=0.008)	10.5 vs. 6.5 (P=0.172)	9.3 vs. 3.7 (P=0.617)	跨线研究,纳入一线 接受过 6 周以上 T 治疗的患者;化疗方 案由研究者决定
LOGiC ^[35]	Ⅲ期	L+XELOX vs. P+XELOX	487	1 线	6.0 vs. 5.4 (P=0.0381)	12.2 vs. 10.5* (P=0.3492)	53 vs. 39 (P=0.0031)	HER2 阳性标准: HER2 FISH 阳性
TyTAN ^[36]	Ⅲ期	L+Pac vs. Pac	261	2 线	5.4 vs. 4.4 (P=0.2441)	11.0 vs. 8.9* (P=0.1044)	27 vs. 9 (P<0.001)	HER2 阳性标准: HER2 FISH 阳性
GATSBY ^[37]	Ⅲ期	T-DM1 vs. TAX	345	2 线	2.7 vs. 2.9 (P=0.31)	7.9 vs. 8.6* (P=0.86)	20.6 vs. 19.6 (P=0.31)	-

注: * 主要终点; #: 二线治疗的 PFS; OS: 总生存; PFS: 无进展生存; ORR: 客观缓解率; T: 曲妥珠单抗; FC: 卡培他滨+顺铂或氟尿嘧啶+顺铂; XELOX: 卡培他滨+奥沙利铂; SP: S-1+顺铂; DOC: 多西他赛+奥沙利铂+卡培他滨; DCS: 多西他赛+顺铂+S-1; Cap: 卡培他滨; Pac: 紫杉醇; DCF: 氟尿嘧啶+多西他赛+顺铂; XT: 卡培他滨+多西他赛; L: 拉帕替尼; P: 安慰剂; TAX: 紫杉醇或多西他赛

40%,且耐受良好。因此,作者认为对于无法耐受强烈的联合化疗的老年晚期胃癌患者,可以考虑采用曲妥珠单抗联合单药化疗(如卡培他滨)治疗,对此本共识专家组表示同意,但是需要密切观察和进一步研究。

2.2 其他分子靶向药物 拉帕替尼(Lapatinib)是

一种小分子的受体酪氨酸激酶抑制剂,同时靶向抑制 EGFR/erbB-1 和 HER2。两项随机对照的国际多中心Ⅲ期临床研究(LOGiC 和 TyTAN 研究) 结果显示,接受拉帕替尼联合化疗药物一线或二线治疗的 HER2 阳性晚期胃癌患者,与单纯化疗组相比,没有明显的生存获益,其中位 OS 和 PFS 均未获延

长^[35-36]；同时，不良反应增加；因此，不建议采用拉帕替尼治疗胃癌。

帕妥珠单抗(Pertuzumab)系新一代人源化单克隆抗体类药物，但其作用之抗原表位与曲妥珠单抗有所不同，主要通过其 HER2 胞外受体结构域 II 区的结合，特异性地抑制 HER2 受体二聚化。临床前研究结果显示，帕妥珠单抗与曲妥珠单抗联合，对胃癌具有协同抗肿瘤活性。帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗用于 HER2 阳性转移性胃癌患者的 III 期临床研究(JACOB 研究)正在进行之中。

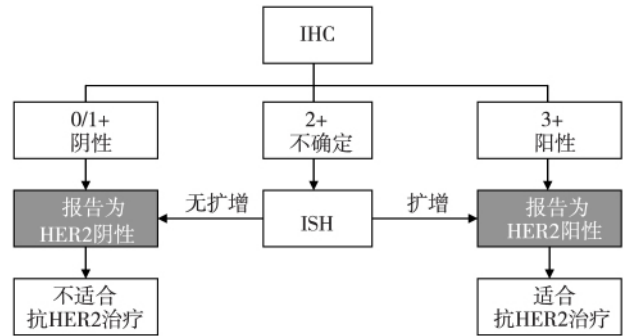
T-DM1 是曲妥珠单抗与一种小分子微管抑制剂 DM1 的耦联药物，已获美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 HER2 阳性的晚期乳腺癌。多中心随机对照的 II/III 期研究(GATSBY 研究)显示，该药用于既往接受过抗肿瘤治疗的 HER2 阳性局部晚期或转移性胃癌/胃食管交界腺癌患者，生存获益并不优于紫杉醇或多西他赛^[37]；因此，目前不建议 T-DM1 用于治疗胃癌。

3 胃癌 HER2 状态的检测

胃癌 HER2 状态的准确检测和评判需要肿瘤内科、外科、消化科和病理科等多学科团队(multiple disciplinary team, MDT)的紧密合作，以保证质量，建议有关检测的规范，包括流程、评判标准、病理报告及其他注意事项，严格遵循《胃癌 HER2 检测指南(2016 版)》的要求^[4]；同时，提醒注意以下事项：

所有经病理组织学检查确诊的胃腺癌，均应检测其 HER2 状态。IHC 是筛查胃癌 HER2 状态的首选方法。若检测结果为 IHC 3+，可以直接判断为 HER2 阳性；若检测结果为 IHC 1+ 或 IHC 0，则判为阴性；若检测结果为 IHC 2+ 时，必须进行 ISH 检测，以明确 HER2 状态(图 1)。ToGA 研究^[7]筛查入组的患者中，IHC 2+ 者比例为 11.8% (388/3280)，其中 FISH 阳性者为 54.6%；基于 726 例胃癌患者的国内多中心回顾性研究^[14]结果，IHC 2+ 的比例为 12%，其中 FISH 阳性率为 20%。说明有相当数量的 IHC 2+ 胃癌患者，通过 ISH 检测可确定为 HER2 阳性；若不进行后续的 ISH 检测，这些患者可能错失抗 HER2 治疗及其获益的机会。

对复发或转移性胃癌，即使原发灶评估为 HER2 阴性，也建议对于复发或转移灶再次活检并检测 HER2 状态。韩国 GASTHER1 研究^[43]结果表明，175 例原发灶 HER2 为阴性的胃癌患者中，复发



注：HER2：人表皮生长因子受体 2；IHC：免疫组织化学；ISH：原位杂交技术

图 1 胃癌组织的 HER2 检测流程

或转移灶的 HER2 阳性率为 5.7%，且与转移部位密切相关(肝转移灶和其他部位转移灶的 HER2 阳性率分别为 17.2% 和 3.4%， $P = 0.012$)。《胃癌 HER2 检测：亚太工作组推荐》(Asia-Pacific Working Group, APWG)^[44]也建议对胃癌患者的复发转移灶重新检测 HER2。

采取胃镜活检时，应尽量避免肿瘤灶的变性、坏死部位。多点活检有助于减少肿瘤异质性的影响，提高准确性；因此，取材应不少于 6 块组织，建议取 6~8 块。当组织块数达到 5 块时，活检标本检测 HER2 状态与手术标本的一致性可达 90% 以上^[45-46]。

手术标本应在离体后 20~30 min 内完成标记、切开并浸入固定液中，最多不能超过 60 min。位于胃癌细胞表面的 HER2 蛋白，可能因胃酸或消化酶的作用发生降解，影响 HER2 检测结果。中国《胃癌 HER2 检测指南(2016 版)》以及多个国内外胃癌 HER2 检测指南或共识性文件，均建议手术标本应在离体后 20~30 min 内完成处理，并浸入足量的固定液中^[36,47-49]。《胃癌 HER2 检测：亚太工作组推荐》也认为从离体到开始固定的时间，应该控制在 60 min 内^[44]。

对于胃癌手术切除的大体标本，一般沿胃大弯或肿瘤对侧剖开，展平并固定于平板上，浸没于新鲜配置的 4% 中性缓冲甲醛溶液，固定液的量应至少为组织标本体积的 10 倍。

鉴于胃癌 HER2 表达呈现较高的异质性，蜡块选择不当可能会造成假阴性结果。Ge 等^[50]开展的中国单中心研究结果显示，在一张玻片上检测同一胃癌患者两个蜡块的组织，取其中 IHC 评分较高者作为最终评分，有助于提高 HER2 阳性病例的检出

率。该方法为解决因蜡块选择而造成假阴性结果的问题提供了新思路,但是仍需进一步研究以验证其可靠性和可行性。

4 曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性晚期胃癌的中国专家建议

4.1 适用人群 2012 年 8 月,曲妥珠单抗已经获得中国食品药品监督管理总局(CFDA)批准,联合

卡培他滨或氟尿嘧啶和顺铂适用于既往未接受过针对转移性疾病治疗的 HER2 阳性的转移性胃腺癌或胃食管交界腺癌患者。

4.2 给药前的筛查和准备 在拟行曲妥珠单抗联合化疗方案前,需行全面评估,包括病史、体力状况、基线肿瘤状态、HER2 状态以及心功能等。见图 2。

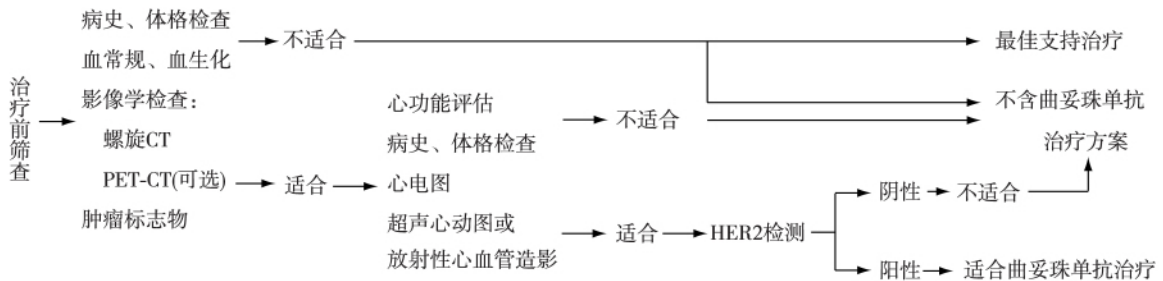


图2 胃癌患者拟行曲妥珠单抗治疗前的筛查流程

4.3 用药方法与流程

4.3.1 用药方法 通常采用曲妥珠单抗联合卡培他滨或氟尿嘧啶和顺铂的标准化疗方案,治疗无法切除的晚期、转移或复发胃癌或胃食管交界腺癌;亦可考虑曲妥珠单抗联合其他化疗方案,但是应尽量避免联合蒽环类等可能加重心脏毒性的药物。曲妥珠单抗的负荷剂量为首次 8 mg/kg(静脉滴注, 90 min),以后维持剂量为 6 mg/kg(静脉滴注, 30 ~ 90 min),每 3 周重复。

4.3.2 治疗过程中的监测 治疗前需全面了解病史,每周期用药前,常规进行体检、心电图、血常规及血生化检查。每 3 个月行超声心动图或放射性心血管造影检测,以左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)作为评估心功能的主要指标。如在治疗过程中的任何时间发生充血性心力衰竭、左室功能明显降低、严重输注反应、肺毒性以及疾病进展等情况,应终止曲妥珠单抗治疗。见图 3。

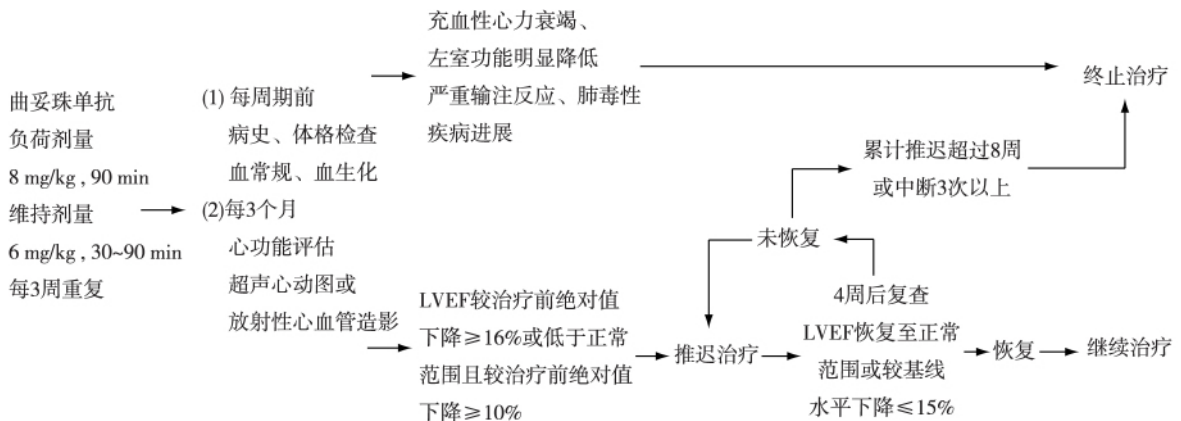


图3 曲妥珠单抗治疗晚期胃癌建议流程

4.3.3 治疗中断或延迟的处理 当治疗过程中出现曲妥珠单抗治疗延迟或中断时,如果没有超过计

划治疗时间的 1 周,可直接使用维持剂量(6 mg/kg),无需等到下一治疗周期开始,且后续治疗也不

受影响。如果超过 1 周时间,应重新导入负荷剂量(8 mg/kg),后续治疗给予维持剂量(6 mg/kg)。

4.4 安全性注意事项

4.4.1 心脏毒性 多项随机对照临床研究结果显示,曲妥珠单抗具有一定的心脏毒性,可以不同程度地增加心脏相关不良事件的发生率,在联合蒽环类药物时尤甚;高危因素包括高龄、既往心脏病史、曾经应用蒽环类药物以及曲妥珠单抗与蒽环类药物联用史。曲妥珠单抗的心脏毒性,可能表现为无症状性左室射血分数降低、心动过速、心悸、呼吸困难以及胸痛,并可发展成充血性心力衰竭。有关发生机制尚不清楚,可能与抑制 HER2 信号传导通路有关,因此,要求定期监测 LVEF,酌情使用血管紧张素转换酶抑制剂等。对于曲妥珠单抗治疗相关心脏毒性的预防、监测及处理,临床上应该高度重视,可以参考药品说明书和有关文献。

4.4.2 肺毒性 在临床研究和实践中,曲妥珠单抗肺毒性病例比较少见,发生率仅为 0.4%~0.6%。如果治疗过程中出现肺毒性时(如治疗相关的肺炎和呼吸衰竭),建议终止曲妥珠单抗治疗。对原有肺部疾病或广泛肺转移、静息期呼吸困难者,宜综合评估曲妥珠单抗治疗的获益及风险,预先全面衡量;如果采用曲妥珠单抗治疗,要严密观察随访。

4.5 曲妥珠单抗用于晚期胃癌一线治疗失败后的治疗 目前,对于 HER2 阳性的晚期胃癌一线治疗进展后,可否可以应用曲妥珠单抗,尚缺乏大型随机对照研究的数据支持。一项日本多中心单臂 II 期研究(JFMC45-1102)^[32]和一项中国单臂研究^[33]探索了一线治疗未使用曲妥珠单抗的 HER2 阳性晚期胃癌患者,二线使用曲妥珠单抗联合化疗的疗效和安全性。结果显示曲妥珠单抗联合紫杉醇或多西他赛的 ORR 分别为 37.0% 和 59.1%,中位 PFS 为 5.1 个月和 6.8 个月,中位 OS 为 16.8 个月和 16.0 个月,患者耐受性良好。本共识专家组认为,在与患者充分沟通后,曲妥珠单抗可以试用于既往未接受过曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性晚期胃癌患者的二线治疗。

对一线治疗已经使用过曲妥珠单抗的晚期胃癌患者,二线治疗时继续使用曲妥珠单抗能否获益,相关研究数据比较少。一些回顾性研究^[20,51]纳入的患者中包括部分此类人群,可是均未报告对该组人群的独立分析结果。一项国内多中心前瞻性观察研究显示,在此类人群中,二线继续使用曲妥

珠单抗联合化疗较单纯化疗延长了中位 PFS(3.1 个月 vs. 2.0 个月, $P=0.008$),且耐受性良好^[34]。对 HER2 阳性胃癌患者,跨线应用曲妥珠单抗治疗的获益人群及具体策略,值得进一步探索。

5 小结

晚期胃癌患者的预后较差,ToGA 研究的成功让我们看到了晚期胃癌个体化靶向治疗的希望。HER2 阳性胃癌是一类具有特定遗传学改变特征的疾病。规范胃癌 HER2 状态检测,筛选从曲妥珠单抗治疗中获益的潜在人群,需要临床科室、病理科、内镜检查室等多学科团队通力合作,以制定个体化的精准治疗策略,延长晚期胃癌患者生存。目前,曲妥珠单抗联合化疗是 HER2 阳性晚期胃癌患者的标准治疗,值得推荐。未来,针对 HER2 阳性晚期胃癌的治疗仍然需要不断的优化或研究探索,包括剂量强度和密度的优化、不同化疗方案的探索、跨线治疗、维持治疗以及联合新型免疫治疗等。

主要执笔者

张俊 审校 秦叔逵

共识专家组成员(按姓氏笔画排序)

于吉人	浙江省第一医院胃肠外科
卢朝辉	北京协和医院病理科
白玉贤	黑龙江省肿瘤医院消化肿瘤内科
白春梅	北京协和医院肿瘤内科
白莉	解放军总医院肿瘤内科
毕锋	四川大学华西医院腹部肿瘤科
朱正纲	上海交通大学瑞金医院普外科
刘天舒	上海复旦大学中山医院肿瘤内科
刘云鹏	中国医科大学第一医院肿瘤内科
刘宝瑞	南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心
刘艳辉	广东省人民医院病理科
刘键平	四川大学华西医院病理科
李进	上海同济大学东方医院肿瘤中心
李增山	第四军医大学西京医院病理科
步宏	四川大学华西医院病理科
应建明	中国医学科学院肿瘤医院病理科
沈琳	北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科
张俊	上海交通大学瑞金医院肿瘤科
张艳桥	哈尔滨医科大学肿瘤医院肿瘤内科
张祥宏	河北医科大学第二医院病理科

张惠忠 中山大学附属肿瘤医院病理科
 陈世耀 复旦大学附属中山医院消化科
 陈 杰 北京协和医院病理科
 林冬梅 北京大学肿瘤医院病理科
 季加孚 北京大学肿瘤医院胃肠肿瘤中心
 周志伟 中山大学附属肿瘤医院胃胰科
 秦叔逵 解放军八一医院全军肿瘤中心
 徐建明 解放军三〇七医院消化肿瘤内科
 徐惠绵 中国医科大学附属第一医院肿瘤外科
 徐瑞华 中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科
 盛伟琪 复旦大学附属肿瘤医院病理科
 梁 寒 天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科
 程向东 浙江省中医院胃肠外科
 程时丹 上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科
 樊祥山 南京大学医学院附属鼓楼医院病理科
 潘宏铭 浙江大学医学院附属邵逸夫医院肿瘤内科
 薛英威 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院胃肠外科
 戴广海 解放军总医院肿瘤内科

参考文献

- [1] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer [J]. N Engl J Med, 2008, 358(1): 36–46.
- [2] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial [J]. Lancet, 2010, 376(9742): 687–697.
- [3] 中国抗癌协会临床肿瘤学会, 中国抗癌协会胃癌专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会. 人表皮生长因子受体2阳性晚期胃癌分子靶向治疗的中国专家共识 [J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(4): 315–319.
- [4] Roskoski R Jr. The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 319(1): 1–11.
- [5] Korkaya H, Paulson A, Iovino F, et al. HER2 regulates the mammary stem/progenitor cell population driving tumorigenesis and invasion [J]. Oncogene, 2008, 27(47): 6120–6130.
- [6] Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study [J]. Histopathology, 2008, 52(7): 797–805.
- [7] Van Cutsem E, Bang YJ, Yi FF, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer [J]. Gastric Cancer, 2015, 18(3): 476–484.
- [8] Cho J, Jeong J, Sung J, et al. A large cohort of consecutive patients confirmed frequent HER2 positivity in gastric carcinomas with advanced stages [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(Suppl 3): 477–484.
- [9] Aizawa M, Nagatsuma AK, Kitada K, et al. Evaluation of HER2-based biology in 1,006 cases of gastric cancer in a Japanese population [J]. Gastric Cancer, 2014, 17(1): 34–42.
- [10] Gomez L, Concha A, Garcia-Caballero T, et al. Assessment of HER2 status from an epidemiology study in tumor tissue samples of gastric and gastro-esophageal junction cancer: Spanish results of the HER-EAGLE study [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(Suppl): a4089.
- [11] Matsusaka S, Nashimoto A, Nishikawa K, et al. Clinicopathological factors associated with HER2 status in gastric cancer: results from a prospective multicenter observational cohort study in a Japanese population (JFMC44-1101) [J]. Gastric Cancer, 2016, 19(3): 839–851.
- [12] Monges G, Terris B, Chenard M, et al. Assessment of HER2 status from an epidemiology study in tumor tissue samples of gastric and gastro-esophageal junction cancer: Results from the french cohort of the HER-EAGLE study [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(Suppl 4): a26.
- [13] Huang D, Lu N, Fan Q, et al. HER2 status in gastric and gastroesophageal junction cancer assessed by local and central laboratories: Chinese results of the HER-EAGLE study [J/OL]. PLoS One, 2013 [2016-01-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828190>.
- [14] Sheng WQ, Huang D, Ying JM, et al. HER2 status in gastric cancers: a retrospective analysis from four Chinese representative clinical centers and assessment of its prognostic significance [J]. Ann Oncol, 2013, 24(9): 2360–2364.
- [15] Qiu M, Zhou Y, Zhang X, et al. Lauren classification combined with HER2 status is a better prognostic factor in Chinese gastric cancer patients [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 823.
- [16] Kurokawa Y, Matsuura N, Kimura Y, et al. Multicenter large-scale study of prognostic impact of HER2 expression in patients with resectable gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2015, 18(4): 691–697.
- [17] Berezowska S, Novotny A, Bauer K, et al. Association between HSP90 and Her2 in gastric and gastroesophageal carcinomas [J/OL]. PLoS One, 2013 [2016-01-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3708885>.
- [18] Gu JC, Zheng LZ, Wang YJ, et al. Prognostic significance of HER2 expression based on trastuzumab for gastric cancer (ToGA) criteria in gastric cancer: an updated meta-analysis [J]. Tumour Biol, 2014, 35(6): 5315–5321.
- [19] Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis [J]. Ann Oncol, 2012, 23(10): 2656–2662.
- [20] Qiu MZ, Li Q, Wang ZQ, et al. HER2-positive patients receiving trastuzumab treatment have a comparable prognosis with

- HER2-negative advanced gastric cancer patients: a prospective cohort observation [1]. *Int J Cancer*, 2014, 134(10): 2468–2477.
- [21] Shitara K, Yatabe Y, Matsuo K, et al. Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment [1]. *Gastric Cancer*, 2013, 16(2): 261–267.
- [22] Gomez-Martin C, Plaza JC, Pazo-Cid R, et al. Level of HER2 gene amplification predicts response and overall survival in HER2-positive advanced gastric cancer treated with trastuzumab [1]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(35): 4445–4452.
- [23] Al-Batran S, Kroening H, Hannig CV, et al. Trastuzumab in combination with different first-line chemotherapies for treatment of HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: Updated findings from the German non-interventional study HerMES [1]. *Ann Oncol*, 2014, 25(Suppl 4): a642.
- [24] Gong J, Liu T, Fan Q, et al. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): a multicenter, phase II trial [1]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 68.
- [25] Ryu MH, Yoo C, Kim JG, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer [1]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(4): 482–488.
- [26] Gamoh M, Sugimoto N, Miwa H, et al. Updated analysis of HERBIS-1: A phase II study of trastuzumab (T-mab) in combination with tri-weekly S-1 plus CDDP in HER2-positive advanced gastric cancer [1]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(Suppl 3): a98.
- [27] Yuji M, Toshimi T, Yasutaka S, et al. A phase II trial of 5-weekly S-1 plus cisplatin (CDDP) combination with trastuzumab (T-mab) for HER2 positive advanced gastric or esophagogastric junction (EGJ) cancer: WJOG7212G (T-SPACE) study [1]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(Suppl 3): a126.
- [28] Chua C, Tan IB, Yamada Y, et al. Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 and cisplatin in the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor HER2-positive advanced gastric cancer [1]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(2): 397–408.
- [29] Pfeiffer P, Yilmaz M, Bæksgaard L, et al. Trastuzumab with triple chemotherapy (DOC-T) in patients with advanced gastro-esophageal cancer. A phase I/II study [1]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(Suppl): 450–451.
- [30] Sato Y, Takayama T, Ohnuma H, et al. Trastuzumab (T-mab) in combination with docetaxel/cisplatin/S-1 (DCS) for patients with HER2-positive metastatic gastric cancer: Feasibility and preliminary efficacy [1]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(Suppl 3): a124.
- [31] Kim YS, Sym SJ, Baek MY, et al. Low-dose capecitabine plus trastuzumab as first-line treatment in patients 75 years of age or older with HER2-positive advanced gastric cancer: a pilot study [1]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(6): 1267–1272.
- [32] Takahashi T, Nishikawa K, Miki A, et al. Efficacy and safety result of trastuzumab (T-mab) and paclitaxel for T-mab naive patients with HER2-positive previously treated advanced or recurrent gastric cancer (JFMC45-1102): Final report [1]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(Suppl 3): a79.
- [33] Dai GH, Shi Y, Chen L, et al. Trastuzumab combined with docetaxel-based regimens in previously treated metastatic gastric cancer patients with HER2 over-expression [1]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(120): 2439–2444.
- [34] Li Q, Jiang H, Li H, et al. Efficacy of trastuzumab beyond progression in HER2 positive advanced gastric cancer: a multicenter prospective observational cohort study [1/O1]. *Oncotarget*, 2016 [2016-07-16]. <http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&of=view&path1=10456&pubmed-linkout=1>.
- [35] Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, 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 [1]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(5): 443–451.
- [36] Satoh T, Xu RH, Chung HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN-a randomized, phase III study [1]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(19): 2039–2049.
- [37] Kang YK, Shah MA, Ohtsu A, et al. A randomized, open-label, multicenter, adaptive phase 2/3 study of trastuzumab-emtansine (T-DM1) versus a taxane (TAX) in patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (LA/MGC/GEJC) [1]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 4): a5.
- [38] Lordick F. Trastuzumab: a new treatment option for HER2-positive metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer [1]. *Future Oncol*, 2011, 7(2): 187–199.
- [39] Egamberdiev DM, Djuraev MD, Tuydjanova K, et al. Our experience in the use of trastuzumab in patients with advanced stomach cancer [1]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 8): viii262.
- [40] Grávalos C, Gómez-Martín C, Rivera F, et al. Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer [1]. *Clin Transl Oncol*, 2011, 13(3): 179–184.
- [41] Nicholas G, Cripps C, Au H-P, et al. Early results of a trial of trastuzumab, cisplatin and docetaxel for the treatment of metastatic gastric cancer overexpressing HER-2 [1]. *ESMO*, 2006, 17(Suppl 9): a1105.
- [42] 胃癌 HER2 检测指南(2016 版)编写组. 胃癌 HER2 检测指南(2016 版) [1]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(8): 528–532.
- [43] Park SR, Park YS, Ryu MH, et al. Extra-gain of HER2-positive cases through HER2 reassessment in primary and metastatic sites in advanced gastric cancer with initially HER2-negative primary

- tumours: Results of GASTric cancer HER2 reassessment study 1 (GASTHER1) [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 53: 42 – 50.
- [44] Kim KM, Bilous M, Chu KM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric cancer: recommendations of an Asia-Pacific task force [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2014, 10 (4): 297 – 307.
- [45] Tominaga N, Gotoda T, Hara M, et al. Five biopsy specimens from the proximal part of the tumor reliably determine HER2 protein expression status in gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19 (2): 553 – 560.
- [46] Gullo I, Grillo F, Molinaro L, et al. Minimum biopsy set for HER2 evaluation in gastric and gastro-esophageal junction cancer [J]. *Endosc Int Open*, 2015, 3 (2): 165 – 170.
- [47] Rüschhoff J, Hanna W, Bilous M, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach [J]. *Modern Pathol*, 2012, 25 (5): 637 – 650.
- [48] Gómez-Martín C, Concha A, Corominas J, et al. Consensus of the Spanish society of medical oncology (SEOM) and Spanish society of pathology (SEAP) for HER2 testing in gastric carcinoma [J]. *Clin Transl Oncol*, 2011, 13 (9): 636 – 651.
- [49] Jouret-Mourin J, Hoorens M, Kockx M, et al. Belgian guidelines for HER2 testing in gastric cancer [J]. *Belg J Med Oncol*, 2011, 5 (1): 14 – 22.
- [50] Ge X, Wang H, Zeng H, et al. Clinical significance of assessing Her2/neu expression in gastric cancer with dual tumor tissue paraffin blocks [J]. *Hum Pathol*, 2015, 46 (6): 850 – 857.
- [51] 张小田, 伍远航, 龚继芳, 等. 曲妥珠单抗联合化疗治疗人表皮生长因子受体 2 阳性的耐药晚期胃或胃食管结合部腺癌的疗效和安全性 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36 (3): 223 – 227.

收稿日期: 2016 – 07 – 28