

## À propos des autrices



### **Ronan A. McLaughlin, M.D.**

Le Dr Ronan McLaughlin est un boursier (fellow) formé en Irlande qui travaille avec la D<sup>re</sup> Elimova et l'équipe d'oncologie médicale gastro-intestinale au *Princess Margaret Cancer Centre* (2023-2025).

**Établissement :** *Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Université de Toronto, Canada.*



### **Elena Elimova, M.D.**

La D<sup>re</sup> Elena Elimova est professeure adjointe de médecine à l'Université de Toronto et professeure adjointe associée d'oncologie médicale GI au *MD Anderson Cancer Center*. Elle est coprésidente du groupes maladies œsophago-gastriques du Groupe canadien des essais sur le cancer (CCTG) et oncologue médicale au *Princess Margaret Cancer Centre*.

**Établissement :** *Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Université de Toronto, Canada.*

# Les options de traitement actuelles et émergentes pour les cancers gastro-œsophagiens HER2 positifs.

Ronan A. McLaughlin, M.D.  
Elena Elimova, M.D.

## Biologie des cancers gastro-œsophagiens et du statut HER2 :

Les cancers gastro-œsophagiens (incluant le cancer de l'œsophage, le cancer de la jonction gastro-œsophagienne et le cancer de l'estomac) représentent le cinquième type de cancer le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité liée au cancer, avec 1,3 million de décès annuels dans le monde<sup>1,2</sup>. L'incidence mondiale augmente, en particulier chez les jeunes patients<sup>3</sup>. Les cancers gastro-œsophagiens (CGO) peuvent être classés en sous-types en fonction de la localisation anatomique, de l'histologie, des caractéristiques moléculaires ou de la biologie de la tumeur, et de la génomique<sup>4</sup>. Une surexpression de HER2 est identifiée dans environ 20 % de tous les CGO<sup>5</sup>. Le paysage des options thérapeutiques pour cette population de patients évolue rapidement. Cet article résume les progrès des thérapies ciblées contre le HER2 pour la maladie de stade avancé et met en lumière les orientations futures pour cibler la maladie.

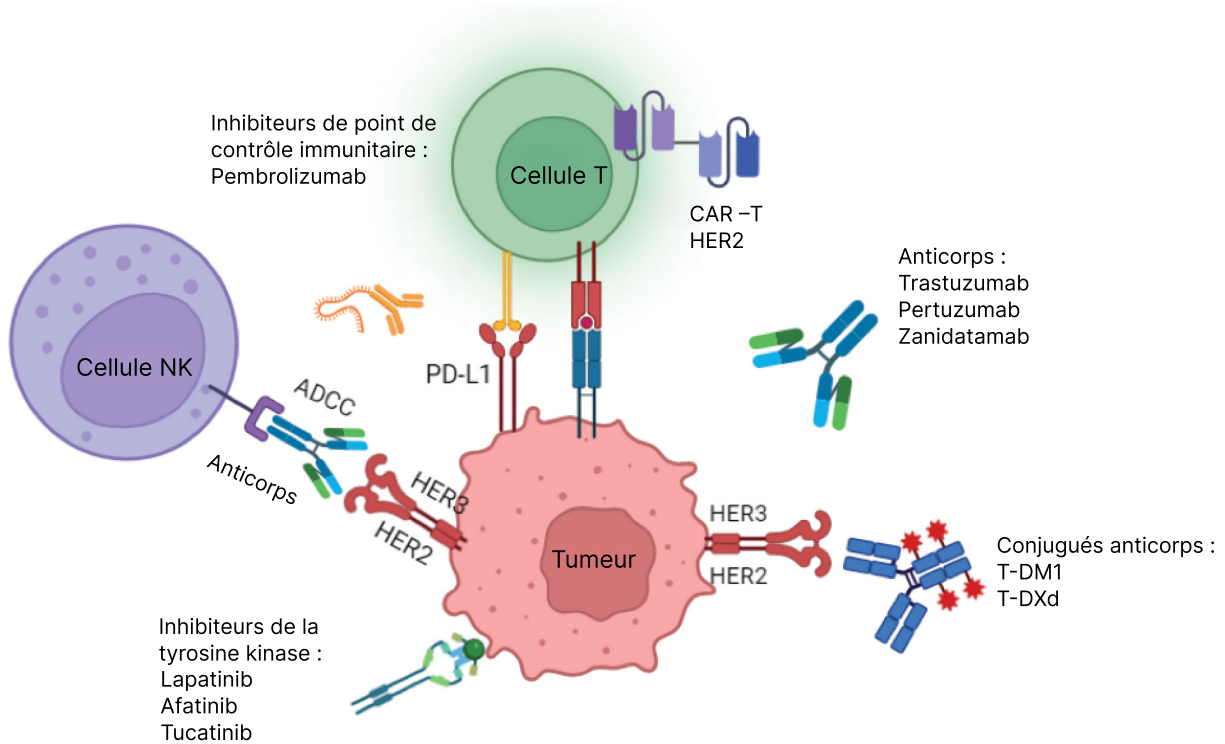
La famille de récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) des récepteurs de la tyrosine kinase transmembranaire, EGFR/HER1, HER2/neu, HER3 et HER4, possèdent tous un domaine extracellulaire de liaison au ligand, un domaine transmembranaire lipophile et un domaine intracellulaire avec une activité tyrosine kinase<sup>6</sup>. La liaison à ces récepteurs entraîne l'activation en aval des voies RAS/MAPK et PI3K/AKT<sup>6-8</sup>. À son tour, cela induit la prolifération, la différenciation, la migration et la survie des cellules. L'essai de phase III (ToGA) sur le trastuzumab dans le cancer de l'estomac a révélé que l'incidence du cancer de l'estomac HER2 positif était de 22 %<sup>9</sup>. Par conséquent, le fait de cibler le HER2 et ses voies

de signalisation en aval présente un potentiel important en tant que stratégie thérapeutique. La **Figure 1** illustre les mécanismes des cibles potentielles qui seront discutées dans cette revue.

Dans les CGO, la positivité du HER2 est différente de celle observée dans d'autres types de tumeurs, comme le cancer du sein, car elle présente des profils de coloration HER2 plus hétérogènes en immunohistochimie (IHC) et une expression de HER2 plus faible<sup>10</sup>. Dans le cancer du sein HER2 positif, la combinaison d'un blocage et d'un ciblage séquentiel de HER2 à la progression a révolutionné le traitement<sup>11</sup>. Des approches similaires avec les mêmes thérapies n'ont cependant pas montré d'avantages comparables dans les CGO<sup>12</sup>.

## Thérapie ciblant le HER2 dans la maladie métastatique; paysage actuel et orientations futures :

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal anti-HER2 qui se lie au domaine extracellulaire de HER2, inhibe sa signalisation en aval et favorise la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC)<sup>9</sup>. En 2010, l'étude ToGA a établi le trastuzumab comme traitement standard de première intention pour le cancer gastrique et de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) métastatique. Cette étude fut déterminante et elle fut la première à démontrer une amélioration de la survie globale (SG) (13,8 mois c. 11,1 mois)<sup>9</sup>. Dans une analyse exploratoire prédéterminée des patients dont la tumeur présentait une surexpression de HER2 — définie comme une IHC 3+ et une IHC 2+/FISH+ — le bénéfice en termes de survie était plus élevé (16,0 mois c. 11,8 mois)<sup>9</sup>.



**Figure 1 : Stratégies pour cibler le HER2 positif.** positif; avec l'aimable autorisation de Ronan Andrew McLaughlin, M.D. et Elena Elimova, M.D.

Les anticorps anti-HER2 comprennent le trastuzumab, le pertuzumab et le zanidatamab. Les conjugués anticorps-médicaments incluent le T-DM1 et le T-DXd. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase comprennent le lapatinib, l'afatinib et le tucatinib. Les récepteurs des cellules tueuses NK se lient aux anticorps anti-HER2 attachés aux HER2 présents sur les cellules cancéreuses et déclenchent une réponse immunitaire antitumorale par le biais de l'ADCC. Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, dont le pembrolizumab, ciblent les signaux co-inhibiteurs des récepteurs antigéniques des cellules T (p. ex., PD-1 ou PD-L1) afin de renforcer l'immunité antitumorale des cellules T. Les cellules CAR-T exprimant des CAR ciblant le HER2 pourraient constituer une option thérapeutique future pour les CGO HER2 positifs. **Abréviations :** ADCC : cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (antibody-dependent cellular cytotoxicity); CAR : récepteur antigénique chimérique (chimeric antigen receptor); CGO : cancer gastro-œsophagien; NK : cellule tueuse naturelle (natural killer); PD-1 : récepteur de mort cellulaire programmée 1 (programmed cell death protein 1); PD-L1 : récepteur de mort cellulaire programmée ligand 1 (programmed cell death ligand 1); T-DM1: ado-trastuzumab emtansine; T-DXd : trastuzumab déruxtécan.

Ce critère de surexpression est devenu par la suite le critère de diagnostic.

Les données précliniques et cliniques les plus récentes ont confirmé l'efficacité d'un double blocage ciblant le PD-1 et le HER2. Les études de phase II portant sur ces thérapies ont montré un taux de réponse objective (TRO) impressionnant de 91 %<sup>13,14</sup>. L'étude ToGA, en tant que contrôle historique, présentait un TRO de 47 %. De plus, la thérapie combinée a montré une survie sans progression (SSP) médiane et une SG de 13,0 mois et de 27,0 mois, respectivement<sup>14</sup>. Le mécanisme d'action de l'interaction entre les inhibiteurs de

HER2 et de PD-1 n'est pas entièrement compris. On pense qu'il s'agit des effets du trastuzumab qui augmente l'internalisation de HER2 et la présentation croisée par les cellules dendritiques, ce qui stimule les réponses des lymphocytes T spécifiques à HER2<sup>15</sup>. La stimulation des réponses des lymphocytes T entraîne une régulation à la hausse de l'expression de PD-1 sur les lymphocytes infiltrant la tumeur et de l'expression de PD-L1 dans le microenvironnement tumoral. En bloquant PD-1, le pembrolizumab peut accroître l'efficacité du traitement<sup>15</sup>. Dans l'essai mondial randomisé de phase III KEYNOTE-811 qui a

Essai	Contexte	Plan	Résultats
ToGA	Première intention métastatique	Chimiothérapie +/- trastuzumab	SG médiane 13,8 c. 11,1 mois
KEYNOTE-811	Première intention métastatique	Transtuzumab + chimiothérapie +/- pembrolizumab	TRO 74 % c. 52 % RC 11 % c. 3 %
DESTINY-Gastric 01	Troisième ligne métastatique (patients asiatiques)	T-DXd c. le choix du médecin : taxane ou irinotécan	TRO 51 % c. 14 % SSP médiane : 5,6 c. 3,5 mois SG médiane : 12,5 c. 6,4 mois
DESTINY-Gastric 02	Deuxième ligne métastatique (patients occidentaux)	T-DXd	TRO : 42 % SSP médiane : 5,6 mois SG médiane : 12,1 mois

**Tableau 1 :** Études jalons ayant changé le paysage du traitement des cancers gastro-œsophagiens HER2 positifs; avec l'aimable autorisation de Ronan Andrew McLaughlin, M.D. et Elena Elimova, M.D.

**Abréviations :** c. : contre; RC : réponse complète; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; T-DXd : trastuzumab déruxtécan; TRO : taux de réponse objective.

suivi, l'ajout du pembrolizumab au trastuzumab et à la chimiothérapie a entraîné une amélioration de 23 % du TRO (74,4 % contre 51,9 %) <sup>16</sup>. Il convient de noter qu'il y a eu une différence significative dans l'inclusion des patients présentant une maladie IHC 3+ dans KEYNOTE 811 par rapport à ToGA (82 % contre 48 % dans le groupe de traitement avec des différences similaires dans le groupe de contrôle), ce qui peut expliquer les différences significatives observées dans le TRO. La SSP était plus longue dans le groupe pembrolizumab que dans le groupe placebo lors de la troisième analyse intermédiaire (médiane 10,0 mois c. 8,11 mois; RRI : 0,73). Dans le sous-groupe de patients dont la tumeur exprime un score combiné positif (SCP) pour le PD-L1  $\geq 1$ , la SSP était de 10,9 mois en réponse au traitement (comparativement à 7,3 mois pour le placebo; RRI : 0,71); mais elle ne différait pas dans la population avec un SCP pour le PD-L1 < 1 (médiane de 9,5 mois c. 9,5 mois; RRI : 1,03). La SSP a été systématiquement améliorée avec le pembrolizumab par rapport au placebo, indépendamment du fardeau de la maladie, du nombre de sites métastatiques ou de l'état de performance du patient, à l'exception des patients dont la tumeur exprimait une SCP pour

le PD-L1 < 1 <sup>17</sup>. Lors de la même troisième analyse intermédiaire, la SG médiane était de 20,0 mois dans le groupe pembrolizumab contre 16,8 mois dans le groupe placebo (RRI : 0,84) et de 20,0 mois contre 15,7 mois (RRI : 0,81) dans la population avec un SCP pour le PD-L1  $\geq 1$  <sup>17</sup>. Ces résultats ont conduit à l'approbation par la FDA du pembrolizumab en association avec le trastuzumab et la chimiothérapie en tant que nouvelle norme de soins en première intention. Initialement approuvée pour tous les patients, mais ensuite ajustée aux patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un SCP  $\geq 1$  (**Tableau 1**). Cette approbation américaine a été suivie par les approbations de Santé Canada et de l'Agence européenne des médicaments <sup>17</sup>.

D'autres études portant sur le traitement de première intention des CGO métastatiques HER2 positifs n'ont pas permis d'obtenir de meilleurs résultats. Les essais TyTAN et LOGiC ont étudié le lapatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) réversible qui se lie aux domaines intracellulaires de liaison à l'ATP de HER2 et de l'EGFR, et ont présenté des résultats décevants <sup>18,19</sup>. De plus, l'essai JACOB de double blocage de HER2, dans lequel le trastuzumab et la chimiothérapie étaient associés au pertuzumab, un anticorps

monoclonal anti-HER2, n'a pas non plus réussi à montrer des avantages en termes de survie<sup>12</sup>. L'évaluation du statut HER2 dans les tissus archivés a été autorisée dans les trois études pour déterminer l'inclusion, et les études TyTAN et LOGiC ont permis des évaluations locales du statut HER2<sup>18,19</sup>. Cela peut avoir influencé les résultats sur la base des résultats de la recherche sur le développement de la résistance au HER2. Bien que les ITK n'aient pas encore donné de bons résultats dans le traitement des CGO HER2 positifs, le tucatinib, une petite molécule réversible ciblant le HER2, est actuellement à l'étude. Le tucatinib associé au trastuzumab a montré une inhibition de la croissance tumorale dans des modèles de xénogreffes de cancer gastrique HER2 positif et un essai de phase Ib/II est en cours dans lequel le tucatinib est associé au trastuzumab et à la chimiothérapie pour le traitement du CG de stade avancé non traité auparavant (NCT04430738). L'étude de phase II/III MOUNTAINEER 02, conçue pour évaluer l'efficacité du tucatinib en association avec le trastuzumab, le paclitaxel et le ramucirumab en traitement de deuxième intention, a cessé de recruter des patients (NCT04499924)<sup>20</sup>. Les raisons de cette décision ne sont pas claires.

Bien que les thérapies évaluées dans le cadre des essais ToGA et KEYNOTE 811 aient amélioré les résultats grâce à plusieurs mécanismes, la plupart des patients finissent par développer une résistance<sup>9,17</sup>. En raison de l'hétérogénéité des CGO, si les clones HER2 positifs sont éradiqués avec succès grâce à l'inhibition de HER2, les clones HER2 négatifs peuvent mener à une résistance<sup>21</sup>. La perte d'expression de HER2 est l'une des principales causes de résistance acquise au trastuzumab<sup>22</sup>. Chez les patients atteints d'un cancer gastrique HER2 positif recevant du trastuzumab, 29 % à 64 % ont développé une perte d'expression de HER2 pendant le traitement (score IHC < 3+ et absence d'amplification par hybridation *in situ* [ISH]) et/ou une perte de surexpression de HER2 (diminution du score IHC de 2+/3+ à 0/1+)<sup>23</sup>. Dans le même temps, l'hétérogénéité de l'expression du gène HER2 s'est accrue. Ce phénomène s'est avéré plus fréquent dans les tumeurs ayant un score initial IHC 2+, ce qui suggère que le statut HER2 doit être réévalué avant d'entamer un traitement anti-HER2 de deuxième ligne<sup>23</sup>. Dans le cas où une nouvelle biopsie tissulaire n'est pas facile à obtenir, il existe des preuves en faveur de l'utilisation de la biopsie liquide pour confirmer le statut HER2. Des

études ont été en mesure de déterminer le statut d'amplification de HER2 grâce à des analyses des fragments d'ADN circulant dans le sang (test de variation du nombre de copies de HER2) pour établir une approche peu invasive. En outre, et c'est le plus important, les changements du statut HER2 pendant le traitement ont été confirmés par des biopsies liquides, ce qui indique qu'elles reflètent les changements du statut HER2 et peuvent aider à évaluer l'efficacité du traitement et à découvrir la résistance au traitement<sup>24</sup>. Malheureusement, plusieurs études de deuxième ligne permettaient l'inclusion sur la base de tissus d'archives, ce qui peut avoir eu un impact sur leurs résultats.

Le trastuzumab déruxtécan (T-DXd) a transformé les options de traitement dans les maladies réfractaires au trastuzumab. Ce conjugué anticorps-médicament consiste en un anticorps monoclonal anti-HER2 lié par covalence à une charge inhibitrice cytotoxique de topoisomérase I, grâce à un segment de liaison clivable à base de tétrapeptides. Avec environ 8 molécules du médicament qui sont fixées à chaque molécule d'anticorps, la charge utile libérée se diffuse à travers les membranes cellulaires et pénètre dans les cellules tumorales voisines. Compte tenu de l'hétérogénéité biologique des CGO, ce rapport médicament-anticorps élevé et la perméabilité membranaire de sa charge cytotoxique ont permis d'obtenir des succès significatifs<sup>25</sup>. L'étude DESTINY-Gastric01 a évalué le T-DXd en tant que traitement de troisième ligne ou plus. Cet essai ouvert de phase II, qui nécessitait une nouvelle biopsie pour confirmer la positivité de HER2, a démontré une efficacité supérieure de T-DXd par rapport au paclitaxel ou à l'irinotécan selon le choix du médecin, avec une amélioration du TRO (51 % contre 14 %), de la SSP médiane (5,6 mois c. 3,5 mois) et de la SG (12,5 mois c. 8,4 mois)<sup>25</sup>. DESTINY-Gastric02 est un essai de phase II à un seul bras portant sur le T-DXd après une progression sous trastuzumab qui a également démontré un succès significatif avec un TRO de 42 % et des médianes de SSP et de SG de 5,6 et 12,1 mois, respectivement<sup>26</sup>. Ces résultats ont mené à une approbation par la FDA et à l'inclusion du T-DXd dans les lignes directrices de pratique clinique en oncologie du NCCN (NCCN *Guidelines*) (**Tableau 1**). Le T-DXd, comparativement au ramucirumab et paclitaxel, est actuellement évalué dans l'étude de phase III DESTINY-Gastric04 en tant que traitement de deuxième ligne. Il est aussi évalué en première

ligne, à la fois en monothérapie et en combinaison avec la chimiothérapie et un agent anti-PD-(L)1, dans l'étude de phase I/II DESTINY-Gastric03, qui est en cours (NCT04704934 et NCT04379596). L'étude ASPEN-06 recrute présentement des patients atteints de CGO métastatique HER2 positif qui ont progressé après un traitement antérieur ciblé contre le HER2 et qui sont aptes à recevoir un traitement de deuxième ou de troisième ligne. Il s'agit d'une étude randomisée de phase II/III portant sur l'évorpcept (ALX148), un anti-CD47, en association avec le trastuzumab, le ramucirumab et le paclitaxel (NCT05002127).

Une multitude de nouveaux anticorps bispécifiques sont actuellement à l'étude dans des phases II et III. Le zanidatamab, qui se lie simultanément aux domaines II et IV de la protéine HER2, s'est révélé plus actif que l'association pertuzumab et trastuzumab<sup>27</sup>. L'essai de phase II en cours, dans lequel ce traitement est associé à une chimiothérapie en première intention, a fait état d'un taux de contrôle de la maladie (TCM) élevé de 92 % (IC à 95 % : 79 à 98 %). La durée médiane de la réponse (DR) était de 20,4 mois (IC à 95 % : 6,8 mois à non évaluable [NE]), avec 57 % (17/30) des patients toujours en réponse à la date limite de prise en compte des données. La SSP médiane pour l'ensemble des patients était de 12,5 mois (IC à 95 % : 7,1 à NE), et une SG médiane non encore atteinte. Le taux de survie à 18 mois a été estimé à 87,3 %<sup>28,29</sup>. Ces résultats soutiennent l'utilisation du zanidatamab en association avec la chimiothérapie comme un potentiel nouveau standard de traitement de première ligne, qui fait l'objet d'une étude de phase III avec la chimiothérapie et l'anticorps anti-PD-1 tislélizumab (NCT05152147)<sup>30</sup>.

### Thérapie dirigée contre le HER2; orientations futures innovantes :

En raison du succès récent du T-DXd, plusieurs conjugués anticorps-médicaments ont été développés dans le but d'améliorer les effets du T-DXd, souvent grâce à une meilleure ingénierie des anticorps. Parmi ceux-ci figurent les conjugués anticorps-médicaments (CAM) bispécifiques tels le zanidatamab zovodotine et le disitamab védotine. Le disitamab védotine utilise l'anti-HER2 hertuzumab, qui induit une ADCC plus puissante que le trastuzumab<sup>31</sup>.

Le cinrebafusp alfa est une protéine de fusion bispécifique anticorps-anticaline, premier de sa catégorie, qui cible le HER2 et le récepteur

immunitaire costimulant 4-1BB sur les cellules T. Il a montré des réponses profondes et durables dans une précédente étude de phase I, et fait actuellement l'objet d'un essai de phase II avec bras comparateur chez des patients atteints de cancer gastrique ou d'adénocarcinome de la JGO HER2 positif et HER2 faible (NCT05190445)<sup>32</sup>.

Des vaccins anti-HER2 sont en cours de développement dans des études de phase précoce, comme l'IMU-131 (HER-Vaxx). Un avantage potentiel important de la vaccination est que l'immunisation active pourrait être en mesure de surmonter les mécanismes de résistance<sup>33</sup>. HER-Vaxx est actuellement évalué en association avec la chimiothérapie et l'inhibition des points de contrôle immunitaire (NCT05311176).

Des études *in vitro* sur des cellules T génétiquement modifiées exprimant un récepteur d'antigène chimérique (CAR) spécifique de HER2 démontrent la capacité de reconnaître et de tuer les cellules cancéreuses HER2 positives<sup>34</sup>. Ces études *in vitro* ont mené à l'évaluation de cellules CAR-T ciblant le HER2 dans des essais de phase précoce (identifiant ClinicalTrials.gov : NCT04650451). La TEP au <sup>89</sup>Zr-trastuzumab, un radiotracer ciblant le HER2, est un autre développement prometteur pour distinguer les tumeurs HER2 positives des tumeurs HER2 négatives et pourrait à l'avenir permettre l'administration d'une thérapie cytotoxique<sup>35</sup>.

### Résumé :

Après une pléthore d'études négatives et peu de progrès dans ce domaine, de nombreux essais réussis récents modifient le paysage thérapeutique du CGO HER2 positif métastatique. Pour les 20 % des patients atteints de cancers gastriques qui sont HER2 positifs, il y a des raisons d'être optimiste. Avec une meilleure compréhension de l'émergence de la résistance du HER2, l'utilisation de biopsies répétées afin d'évaluer le statut HER2 après la progression sont d'une importance fondamentale pour déterminer les thérapies ultérieures et leurs séquences. Grâce à l'intégration de nouveaux agents dans l'environnement périopératoire et aux nombreux nouveaux mécanismes pour cibler le HER2 qui sont en cours d'évaluation dans le contexte métastatique, les cliniciens disposeront de plusieurs options thérapeutiques pour les cancers gastro-œsophagiens, que l'on croyait autrefois « impossible à cibler ». Pour ajouter à l'enthousiasme dans cette aire thérapeutique, la maladie à faible

taux d'expression de HER2, précédemment considérée comme « HER2 négative », fait l'objet d'une étude pour être traitée avec un CAM ciblant le HER2. Cela pourrait ajouter un nouveau sous-groupe de patients atteints de CGO susceptibles de répondre à un traitement ciblé anti-HER2.

### Autrice correspondante :

**Elena Elimova, M.D.**

**Courriel :** elena.elimova@uhn.ca

### Divulgations des liens financiers :

**Elena Elimova :**

**Consultante pour :** BMS, Zymeworks, Adaptimmune, BeiGene, Jazz, Astellas, VirectaTx, Signatera, AbbVie, Daiichi-Sankyo.

**Subventions/Soutien à la recherche :** BMS, Zymeworks, Adaptimmune, AstraZeneca, Jazz, Amgen.

**Autres divulgations de liens financiers :** Emploi – Merck (membre de la famille).

**Ronan McLaughlin :** Aucune.

### Références :

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Liu CQ, Ma YL, Qin Q, Wang PH, Luo Y, Xu PF, et al. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thorac Cancer.* 2023;14(1):3-11.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
4. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11).
5. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, Xu JM, Lee KW, Jiao SC, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer.* 2015;18(3):476-84.
6. Wang F, Ba Y. Treatment strategies for patients with HER2-positive gastric cancer. *Cancer Biol Med.* 2024;20(12).
7. Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 1:S3-8.
8. Bakhom SF, Ngo B, Laughney AM, Cavallo JA, Murphy CJ, Ly P, et al. Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response. *Nature.* 2018;553(7689):467-72.
9. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97.
10. Park YS, Hwang HS, Park HJ, Ryu MH, Chang HM, Yook JH, et al. Comprehensive analysis of HER2 expression and gene amplification in gastric cancers using immunohistochemistry and in situ hybridization: which scoring system should we use? *Hum Pathol.* 2012;43(3):413-22.
11. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-30.
12. Taberero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Siddiqui A, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and chemotherapy in HER2-positive gastric/gastroesophageal junction cancer: end-of-study analysis of the JACOB phase III randomized clinical trial. *Gastric Cancer.* 2023;26(1):123-31.
13. Lee CK, Rha SY, Kim HS, Jung M, Kang B, Che J, et al. A single arm phase Ib/II trial of first-line pembrolizumab, trastuzumab and chemotherapy for advanced HER2-positive gastric cancer. *Nat Commun.* 2022;13(1):6002.
14. Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, Millang B, Chavan SS, Alterman C, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):821-31.
15. Yamashita K, Iwatsuki M, Yasuda-Yoshihara N, Morinaga T, Nakao Y, Harada K, et al. Trastuzumab upregulates programmed death ligand-1 expression through interaction with NK cells in gastric cancer. *Br J Cancer.* 2021;124(3):595-603.
16. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature.* 2021;600(7890):727-30.
17. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. 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. *Lancet.* 2023;402(10418):2197-208.
18. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, 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 Clin Oncol.* 2016;34(5):443-51.
19. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, 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. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2039-49.
20. Strickler JH, Nakamura Y, Yoshino T, Catenacci DVT, Janjigian YY, Barzi A, et al. MOUNTAINEER-02: Phase

- II/III study of tucatinib, trastuzumab, ramucirumab, and paclitaxel in previously treated HER2+ gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma—Trial in Progress. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(3\_suppl):TPS252-TPS.
21. Cytryn SL, Janjigian YY. HER2 Targeting in Esophagogastric Cancer: Redefining the Landscape and Breaking Barriers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(4):423-9.
  22. Pietrantonio F, Caporale M, Morano F, Scartozzi M, Ghoghini A, De Vita F, et al. HER2 loss in HER2-positive gastric or gastroesophageal cancer after trastuzumab therapy: Implication for further clinical research. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2859-64.
  23. Seo S, Ryu MH, Park YS, Ahn JY, Park Y, Park SR, et al. Loss of HER2 positivity after anti-HER2 chemotherapy in HER2-positive gastric cancer patients: results of the GASTric cancer HER2 reassessment study 3 (GASTHER3). *Gastric Cancer*. 2019;22(3):527-35.
  24. Klein-Scory S, Ladigan-Badura S, Mika T, Verdoodt B, Tannapfel A, Pohl M, et al. Liquid biopsy based HER2 amplification status in gastric cancer patients indicates clinical response. *Heliyon*. 2023;9(11):e21339.
  25. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2419-30.
  26. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, Chau I, Park H, Siena S, et al. 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. *Lancet Oncol*. 2023;24(7):744-56.
  27. Harding JJ, Fan J, Oh DY, Choi HJ, Kim JW, Chang HM, et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. *Lancet Oncol*. 2023;24(7):772-82.
  28. Ku G, Elimova E, Denlinger CS, Mehta R, Lee KW, Iqbal S, et al. 1380P Phase (Ph) II study of zanidatamab + chemotherapy (chemo) in first-line (1L) HER2 expressing gastroesophageal adenocarcinoma (GEA). *Annals of Oncology*. 2021;32:S1044-S5.
  29. Elimova E, Ajani JA, III HAB, Denlinger CS, Iqbal S, Kang Y-K, et al. Zanidatamab + chemotherapy as first-line treatment for HER2-expressing metastatic gastroesophageal adenocarcinoma (mGEA). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(4\_suppl):347-.
  30. Tabernero J, Shen L, Elimova E, Ku G, Liu T, Shitara K, et al. HERIZON-GEA-01: Zanidatamab + chemo +/- tislelizumab for 1L treatment of HER2-positive gastroesophageal adenocarcinoma. *Future Oncol*. 2022;18(29):3255-66.
  31. Peng Z, Liu T, Wei J, Wang A, He Y, Yang L, et al. 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 Commun (Lond)*. 2021;41(11):1173-82.
  32. Piha-Paul SA, Gupta M, Oh D-Y, Kim YH, Rha SY, Kang Y-K, et al. Abstract CT122: A phase 2, multi-center, open-label study of cinrebafusp alfa (PRS-343) in combination with ramucirumab and paclitaxel in patients with HER2-positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma and in combination with tucatinib in patients with HER2 low gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *Cancer Research*. 2022;82(12\_Supplement):CT122-CT.
  33. Maglakelidze M, Ryspayeva DE, Andric Z, Petrovic Z, Bulat I, Nikolic I, et al. HERIZON: A phase 2 study of HER-Vaxx (IMU-131), a HER2-targeting peptide vaccine, plus standard of care chemotherapy in patients with HER2-overexpressing metastatic or advanced gastric/GEJ adenocarcinoma—Overall survival analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(4\_suppl):289-.
  34. Song Y, Tong C, Wang Y, Gao Y, Dai H, Guo Y, et al. Effective and persistent antitumor activity of HER2-directed CAR-T cells against gastric cancer cells in vitro and xenotransplanted tumors in vivo. *Protein Cell*. 2018;9(10):867-78.
  35. Lumish MA, Maron SB, Paroder V, Chou JF, Capanu M, Philemond S, et al. Noninvasive Assessment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Esophagogastric Cancer Using (89)Zr-Trastuzumab PET: A Pilot Study. *J Nucl Med*. 2023;64(5):724-30.