



转移性结直肠癌中的HER2： 诊断与治疗的机遇与挑战

潘召韬^{1,2)} 盖丰羽^{1,2)} 陈 晨¹⁾ 李 通¹⁾ 卿艳平^{1)*}

(¹⁾ 宁波大学附属第一医院结直肠肛门外科, 宁波 315000; ²⁾ 宁波大学医学部, 宁波 315211)

摘要 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球第三大常见癌症, 也是癌症相关死亡的第二大原因。尽管在过去几十年治疗方法取得进展, 但转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 的预后仍然较差。在约2%~4%的mCRC患者存在人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 过度表达, 该现象与对抗表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 靶向治疗的耐药性相关, 这些药物常用于治疗 *RAS* 野生型的mCRC。除了在胃癌和乳腺癌治疗中被公认为治疗靶点外, HER2在mCRC的管理中也被认为是至关重要的。本文系统综述HER2在mCRC中的分子生物学特征、诊断策略及靶向治疗进展。在诊断层面, 详细阐述免疫组化、荧光原位杂交、二代测序及循环肿瘤DNA检测技术的应用现状。治疗层面, 全面总结酪氨酸激酶抑制剂、单克隆抗体、双特异性抗体及抗体偶联药物等靶向药物的临床试验数据, 并探讨免疫检查点抑制剂与HER2靶向联合治疗的潜力, 以及深入剖析原发性和获得性耐药的分子机制, 包括下游信号通路激活及靶点表达变化。HER2的靶向治疗为转移性结直肠癌精准医疗带来新机遇, 在未来需优化诊疗流程, 以显著改善患者生存获益。

关键词 人表皮生长因子受体2, 转移性结直肠癌, 精准医疗, 靶向治疗

中图分类号 Q7, R735.3

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0480

CSTR: 32369.14.pibb.20250480

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是一种起源于大肠黏膜的恶性肿瘤, 主要有结肠癌和直肠癌两种。根据2022年全球癌症统计数据, CRC的发病率和死亡率分别位列全球常见恶性肿瘤的第3位和第2位^[1]。中国CRC的发病率和死亡率分别位列常见恶性肿瘤的第2位和第4位^[2]。在新诊断的CRC中, 20%的患者在初次就诊时便有转移性倾向, 而另有25%的患者在随访期间发展为转移^[3]。转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 是一种预后较差的疾病, SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) 数据库数据表明, mCRC患者的5年总生存率 (overall survival, OS) 约为15%。由于患者人群和不同的分子亚型的多样性, 评估合适的治疗选择很困难。CRC患者的治疗选择包括手术、放疗、射频消融、冷冻手术、化疗和靶向治疗等^[4]。其中, 化疗被认为是一种至关重要的治疗方法, 尤其是对于无法接受手术的晚期患者, 随后可能会进行特定的靶向治疗^[5]。例如, 对于 *RAS* 野生型且微卫星

稳定 (microsatellite stable, MSS) 或错配修复功能完整 (proficient mismatch repair, pMMR) 的mCRC患者, 可以采用化疗联合抗表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 治疗, 如帕尼单抗 (Panitumumab) 或西妥昔单抗 (Cetuximab)^[6]。此外, 对于微卫星高度不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H) 或错配修复缺陷 (deficient mismatch repair, dMMR) 的mCRC患者, 可以采用免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 治疗^[7]。

随着近20年个体化医疗时代的兴起, 精准医学致力于识别可被靶向治疗干预的分子变异。人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, *HER2*) 基因的扩增或过表达作为mCRC的新兴治疗靶点, 已在肿瘤研究领域引发高

* 通讯联系人。

Tel: 13777036655, E-mail: qingyanping110429@163.com

收稿日期: 2025-11-02, 接受日期: 2026-03-18

度关注^[8-9]。为此, 本综述将系统总结HER2在CRC诊断和预测中的作用、HER2阳性CRC的靶向治疗策略以及HER2在当前CRC研究中的瓶颈与挑战, 展示了其作为新兴治疗靶点在mCRC治疗中的巨大潜力。

1 HER2是CRC的一个促癌因子

HER2基因位于17q21染色体上, 属于EGFR家族成员, 其编码的HER2蛋白是一种跨膜蛋白^[10]。EGFR家族由4种酪氨酸激酶受体(receptor tyrosine kinase, RTK)组成, 包括HER1/EGFR、HER2、HER3、HER4。它们都由3个结构域组成, 分别是胞外配体结合结构域

(extracellular ligand-binding domain, ECD)、跨膜结构域(transmembrane domain, TMD)以及胞内酪氨酸激酶结构域(tyrosine kinase domain, TKD)^[11]。EGFR家族激活依赖于受体二聚化: 配体结合诱导ECD构象开放, 促使同源或异源二聚体形成, 进而磷酸化TKD并激活下游促分裂原活化的蛋白激酶(mitogenactivated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)及JAK激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导及转录活化因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)等信号通路, 调控细胞存活、增殖与迁移(图1)^[12]。有趣的是, 与其他家族成员不同, HER2被称为“孤儿受体”,

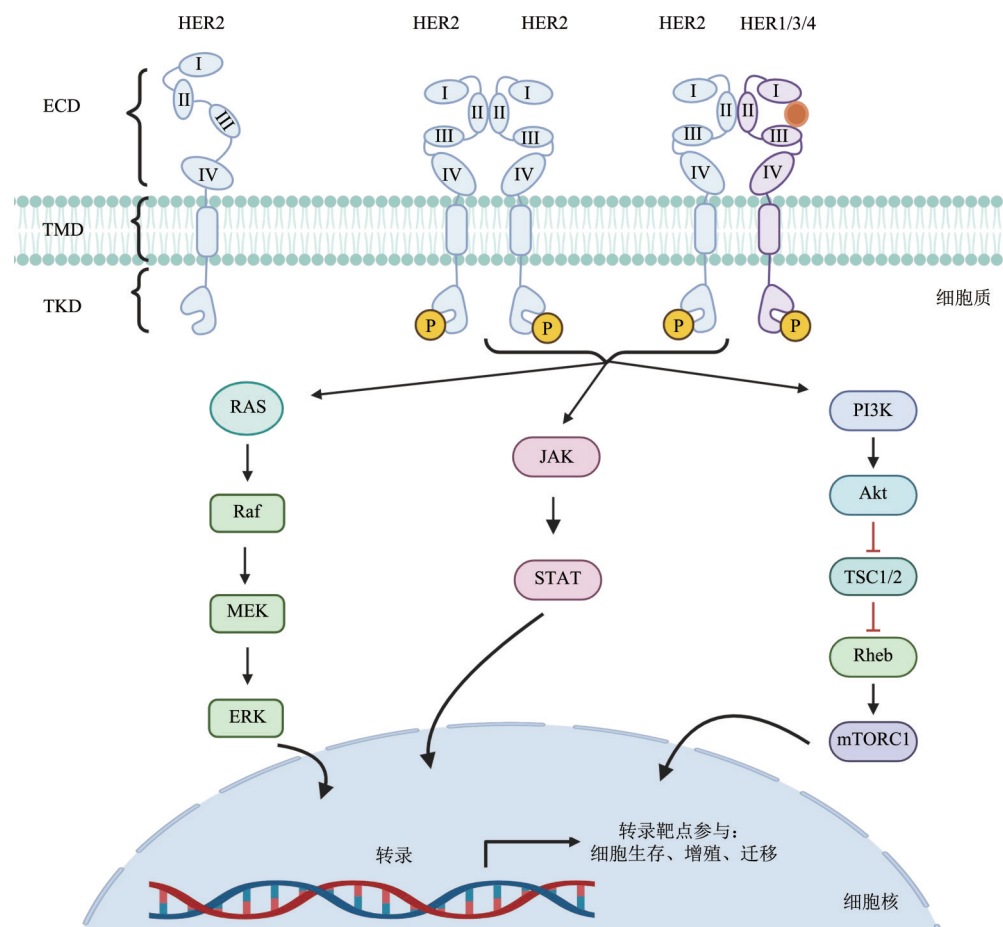


Fig. 1 HER2 structure and its downstream pathway

图1 HER2结构及其下游通路

HER2: 人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2); ECD: 胞外配体结合结构域 (extracellular ligand-binding domain); TMD: 跨膜结构域 (transmembrane domain); TKD: 酪氨酸激酶结构域 (tyrosine kinase domain); RAS: 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (rat sarcoma viral oncogene homolog); Raf: 快速加速纤维肉瘤激酶 (rapidly accelerated fibrosarcoma kinase); MEK: 丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase); ERK: 细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase); JAK: Janus激酶 (Janus kinase); STAT: 信号转导与转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription); PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase); Akt: 蛋白激酶B (protein kinase B); TSC1/2: 结节性硬化复合物1/2 (tuberous sclerosis complex 1/2); Rheb: 脑富集Ras同源物 (Ras homolog enriched in brain); mTORC1: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1 (mammalian target of rapamycin complex 1)。本图使用BioRender.com绘制。

因为它缺乏真正的配体结合能力。为了能够二聚化, HER2持续保持着“开放”的活性构象^[13]。而二聚体伴侣的选择是决定胞内信号响应的关键因素——异源二聚化产生的信号强度显著高于同源二聚化, 且所有其他EGFR家族成员都倾向于与HER2形成二聚体^[14]。特别值得注意的是, 在HER2过表达情况下, 同源二聚体形式会显著增加^[15]。

HER2的表达和下游信号的激活可促进细胞迁移、生长、黏附和分化等细胞过程, 这些过程与肿瘤的发生发展息息相关^[16]。大量研究发现, HER2基因扩增/过表达现象可见于多种癌症, 包括乳腺癌、胃食管癌和CRC^[17]。HER2基因扩增/过表达定义了CRC中一个特定的分子亚型, 在mCRC患者中的发生率约为2%~4%, 现已成为该群体中极具潜力的治疗靶点^[18]。一项临床荟萃分析显示, HER2阳性mCRC患者的死亡或疾病进展风险显著升高, 是HER2阴性患者的2.84倍^[19]。HER2状态也与肿瘤发生的部位有关, HER2基因扩增在左半结肠癌患者中发生率较高, 比右半结肠癌高50%^[20]。同时HER2阳性CRC与KRAS致癌驱动突变具有互斥性, Ross等^[21]研究发现, HER2扩增样本中KRAS突变率为27.3%, 显著低于野生型样本的51.8%。除基因扩增外, CRC中还可检测到发生率为5%的HER2体细胞突变^[22], 常见类型包括S310F、I655V、R678Q、L755S、V777L、V842I, 多位于ECD及TKD结构域^[21]。这些突变会导致受体持续性激活, 显著增强胞内信号转导, 促进恶性肿瘤的发生发展^[23]。

2 HER2的诊断和预测作用

2.1 CRC中HER2阳性的诊断标准及检测方法

HER2阳性指其基因扩增或蛋白质过表达, HER2基因扩增常用荧光原位杂交法(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)和二代基因测序(next-generation sequencing, NGS)进行检测, HER2蛋白过表达可用免疫组织化学法(immunohistochemistry, IHC)进行检测^[24]。FISH和IHC作为传统的手段已经较为成熟, 最初由于缺乏标准化指标, HER2阳性的诊断标准最初借鉴了胃癌的经验, 即≥10%的肿瘤细胞出现完整膜染色或侧向染色^[25]。然而每种肿瘤都具有独特的组织学和分子特征, 与乳腺癌和胃癌不同, HER2在CRC中的表达异质性较低, 因此需要更灵敏和精确的检测方法。Valtorta等^[26]在其研究中提出了基

于IHC/FISH检测方法的HERACLES诊断标准:

a. IHC 3+的肿瘤细胞数超过50%; b. IHC 3+的肿瘤细胞数占10%~50%且FISH检测阳性; c. IHC 2+的肿瘤细胞数超过50%且FISH检测阳性。

随后NGS等分子技术也被探索作为替代诊断工具, 2024年美国国家综合癌症网络肿瘤学临床实践指南(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN)将NGS列为mCRC病人首选检测手段。相比传统的IHC/FISH检测方法, NGS能同时对众多基因进行平行测序, 全面精准测定HER2基因拷贝数(gene copy number, GCN)及拷贝数变异(copy number variation, CNV)。一项由日本国立癌症研究中心、美国国家临床试验网络和韩国团队联合开展的针对400多例mCRC样本的研究发现, IHC/FISH与NGS检测的CNV具有高度一致性^[25]。虽然NGS的高检测能力可以同时识别多个CRC生物标志物, 但其相对较高的成本以及所选择的NGS检测组合与患者肿瘤类型的匹配性仍需审慎考量。

血浆循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)检测是另一种具有前景的检测方法, ctDNA检测通过液体活检实现, 弥补了传统组织活检有创且不易重复的缺陷。ctDNA与组织样本中的HER2表达最初在乳腺癌和胃癌中被证实具有一致性, 随后在mCRC患者中也同样得到了验证^[27-28]。一项TRIUMPH试验显示, ctDNA与组织检测的一致性为73.3%^[29]。但是肿瘤脱落不足可能影响ctDNA检测, 导致假阳性结果, 虽然基于血浆拷贝数(plasma copy number, pCN)定量的校正方法有助于提高检测的准确性, 高pCN值也与更好的临床结局相关^[30], 但假阴性问题仍是液体活检技术需要持续优化的挑战之一。例如, MOUNTAINEER研究的生物标志物分析显示, 部分组织HER2阳性的患者其ctDNA中并未检出HER2扩增, 提示了组织与血浆检测的不完全一致性^[31]。

值得注意的是, 除HERACLES标准外, 其他关键临床研究采用的HER2阳性定义存在细微差别。DESTINY-CRC系列研究主要纳入IHC 3+或IHC 2+且ISH阳性的患者^[32]; MOUNTAINEER研究要求IHC 3+或IHC 2+且FISH阳性^[31]; 而MyPathway研究则采用了IHC 3+、FISH测得HER2/CEP17比值≥2.0或HER2基因拷贝数≥6.0^[33]。这种差异可能导致不同研究人群的异质

性, 并影响治疗应答率的横向比较。未来亟须国际多学科协作, 建立并验证一套专用于结直肠癌的、统一的HER2阳性临床诊断标准。

2.2 HER2对mCRC的预测意义

Bertotti等^[34]通过构建患者来源肿瘤异种移植模型 (patient-derived tumor xenografts, PDX), 首次发现在西妥昔单抗耐药的RAS/BRAF/PIK3CA三野生型肿瘤中HER2基因显著扩增。而HER2过表达作为重要的预后标志物, 已被证实可通过持续激活下游信号通路, 成为CRC对抗EGFR治疗产生耐药的关键机制^[19]。

目前临床应用的EGFR靶向药物 (如西妥昔单抗和帕尼单抗) 主要用于治疗RAS野生型mCRC患者, 但耐药现象的发生显著制约了这类靶向治疗的临床获益^[35]。相应研究表明, 在RAS野生型mCRC患者中, HER2过表达是导致抗EGFR治疗耐药的重要因素, 可作为治疗失败的预测指标^[36]。因此, 在临床启动抗EGFR治疗前可以进行HER2扩增筛查, 以优化治疗决策。而在西妥昔单抗耐药的CRC中, HER2和EGFR双重抑制可诱导显著且持续的肿瘤消退: 应用EGFR/HER2双靶点酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 拉帕替尼联合西妥昔单抗治疗可表现出显著的肿瘤缩小效应, 且疗效持久; 而抗HER2单抗帕妥珠单抗仅能轻微延缓肿瘤进展^[34]。

此外也有多项回顾性研究证实, HER2过表达患者接受抗EGFR治疗效果更差。HERACLES研究纳入迄今最大样本量的HER2阳性患者队列 ($n=100$), 研究发现, 相较于HER2阴性组, HER2阳性组患者接受抗EGFR治疗的客观缓解率 (objective response rate, ORR) (31.2% vs 46.9%, $P=0.031$) 和中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) (5.7个月 vs 7个月, 风险比 (hazard ratio, HR)=1.35, $P=0.087$) 均显著降低, 但两组OS未见统计学差异 (44.6个月 vs 43.7个月)^[37]。Cremolini等^[38]的研究系统评估了包括HER2/MET扩增、ALK/ROS1/NTRK1-3/RET融合及HER2/PI3K/PTEN/AKT1突变在内的罕见基因组变异对抗EGFR治疗的负向预测价值, 并发现这些基因变异在耐药人群中显著富集, 其中HER2扩增占比最高 (7/47例, 14.9%)。另一项针对359例RAS野生型与突变型mCRC患者的研究发现: 全人群中HER2阴性组与过表达组的中位生存期 (median overall survival, mOS) 存在显著差异

(27.8个月 vs 18.2个月, $HR=0.56$, $P=0.046$), 而HER2低表达组的mOS达33.3个月, 显著优于扩增组 ($HR 0.42$, $P=0.029$), 表现出与非扩增人群相似的预后特征; 在58例接受抗EGFR治疗的RAS野生型mCRC患者中, HER2低表达与阴性组的mPFS (7.8个月和5.1个月) 较阳性组 (2.2个月) 呈现显著优势 ($P=0.036$)^[39]。

然而, 关于HER2状态对mCRC患者预后的影响, 不同研究结论尚不完全一致。Sawada等^[20]发现, HER2扩增与较短的生存期相关。但也有一些回顾性分析显示, 在调整其他预后因素后, HER2扩增本身可能并非独立的预后不良因素, 其负面影响可能主要通过介导对特定治疗 (如抗EGFR治疗) 的耐药性来体现^[40]。这种不一致可能源于研究人群的异质性、治疗方案的差异以及HER2检测方法和阈值的不同。因此, 目前更广泛的共识是, HER2阳性主要是一个预测性生物标志物, 而非明确的预后性生物标志物。

而HER2体细胞突变也被证实参与抗EGFR药物耐药的形成, Kavuri等^[41]研究发现, 将突变的HER2转入西妥昔单抗敏感的CRC细胞系可诱导EGFR抑制剂耐药, 而采用TKI联合单克隆抗体的双重HER2阻断策略则能在相同细胞系中产生显著治疗反应。这些研究不仅阐明了抗EGFR与抗HER2双重阻断策略的潜在价值, 更为新型治疗方案的开发奠定了重要理论基础。

3 HER2阳性CRC靶向治疗临床研究进展

大量研究已确定HER2在包括CRC在内的多种人类恶性肿瘤中的致癌作用, 这一重要发现为HER2靶向治疗在CRC中的应用奠定了理论基础。目前针对HER2阳性CRC的靶向治疗药物主要包括TKI, 单克隆抗体 (monoclonal antibody) 以及抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC)。

3.1 TKI

TKI如拉帕替尼和图卡替尼可以通过特异性结合HER2的TKD结构域, 有效抑制下游信号转导。拉帕替尼作为EGFR/HER2的双靶点TKI, 可以结合TKD结构域的ATP结合位点发挥作用^[42]。HERACLES-A试验作为一项非随机II期研究, 评估了曲妥珠单抗联合拉帕替尼在化疗耐药的KRAS野生型HER2阳性mCRC患者中的疗效: 在32例可评估患者 (含部分既往接受过抗HER2治疗者) 中, ORR为28%, 疾病控制率 (disease control

rate, DCR) 达到69%, 治疗耐受性良好^[43]。后续长期随访数据显示, *mPFS*和*mOS*分别为4.7个月和10个月, 且有6例(19%)患者出现脑转移, 这可能与拉帕替尼良好的血脑屏障穿透能力有关^[44-45]。而图卡替尼作为一种HER2高选择性TKI(对HER2的选择性超过EGFR 50倍以上), 也具有穿透血脑屏障的特性^[46]。临床前研究发现, 图卡替尼联合曲妥珠单抗在治疗CRC、胃癌、乳腺癌和食管癌的异种移植模型中显著增强抗肿瘤效果, 这一发现推动了多项临床试验的开展^[46]。II期MOUNTAINEER试验评估了图卡替尼联合曲妥珠单抗在化疗耐药的*KRAS*野生型HER2阳性mCRC患者中的疗效: 双药治疗组(86例)的*ORR*达38.1%, 显著优于图卡替尼单药组的3.3%, 双药治疗*mPFS*和*mOS*分别为8.1个月和24.1个月^[31]。基于该试验的良好结果, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2023年1月批准该联合方案作为首个针对HER2阳性mCRC的抗HER2治疗方案。目前正在进行的MOUNTAINEER-03研究(NCT05253651)正在评估图卡替尼和曲妥珠单抗联合mFOLFOX6化疗及其他靶向治疗的疗效和安全性^[47]。而另一项II期研究(NCT05356897)则在探索图卡替尼联合曲妥珠单抗及口服化疗药TAS-102在携带*PIK3CA/KRAS/NRAS*或*BRAF V600*突变HER2阳性mCRC患者中的疗效。

吡咯替尼是一种不可逆泛EGFR受体TKI, 最初获批用于HER2阳性乳腺癌治疗^[48]。一项II期试验(NCT04380012)评估了吡咯替尼联合曲妥珠单抗在HER2阳性mCRC患者中的疗效: 18例*BRAF*野生型患者中4例达到部分缓解(*ORR* 22.2%), 而在*BRAF/RAS*双野生型患者中*ORR*提升至33.3%^[49]。此外我们关注到一种新型不可逆HER2抑制剂ELVN-002(对HER2的选择性超过EGFR 100倍以上)^[50], 目前正在开展临床研究(NCT06328738), 评估其联合曲妥珠单抗和化疗在晚期HER2阳性CRC患者中的安全性和耐受性。

3.2 单克隆抗体

曲妥珠单抗作为首个靶向HER2的ECD结构域IV区的单克隆抗体, 可以通过阻断二聚化来抑制酪氨酸激酶活性^[51]。而帕妥珠单抗可以靶向HER2的ECD结构域II区, 特异性阻断HER2/HER3异源二聚体形成^[52]。尽管曲妥珠单抗或帕妥珠单抗单药或联合化疗在乳腺癌和胃癌中取得显著成功, 但

临床前研究显示, 这些方案对HER2阳性mCRC疗效有限^[53-54], 因为两者分别靶向ECD结构域的不同区域, 单药治疗由于无法充分抑制HER2/EGFR活化或可能诱导HER3磷酸化, 难以有效抑制HER2阳性CRC的肿瘤生长^[34, 55], 这一发现促使研究者转向曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗双靶点阻断策略的探索。

MyPathway II期试验纳入57例HER2阳性mCRC患者, 双抗联合方案的*ORR*达32%(含1例完全缓解), *mPFS*和*mOS*分别为2.9和11.5个月, 其中合并*KRAS*突变患者(占23%)疗效显著较差^[56]。而另一项TAPUR试验纳入28例HER2阳性mCRC患者, 双抗联合方案的*ORR*达25%, *mPFS*和*mOS*分别为4.3和13.8个月, 但是针对HER2/HER3突变患者的疗效欠佳(*ORR* 0%, *mPFS* 9.6周, *mOS* 28.8周), 仅1例HER2突变患者实现持续52.9周的疾病稳定(stable disease, SD)^[57]。在TRIUMPH II期试验中纳入了18例HER2阳性mCRC患者, 这项研究创新性地采用ctDNA检测筛选HER2阳性患者, 结果显示组织检测阳性组与ctDNA阳性组的*ORR*相当(30% vs 28%), 且未检出*RAS/BRAF/PIK3CA/HER2* ctDNA变异患者的*ORR*显著优于变异组(44% vs 0%)^[29]。在安全性方面, 三项试验中≥3级治疗相关不良事件(treatment emergent adverse events, TEAEs)发生率分别为37%(MyPathway)、11%(TAPUR)和10%(TRIUMPH), 最常见的是腹泻。TAPUR研究中特别关注到了曲妥珠单抗相关的左心室射血分数下降, 建议定期进行心功能监测。

双特异性抗体(bispecific antibodies, BsAbs)是指可以结合两个不同抗原或一个抗原不同表位的特殊抗体, 和单克隆抗体相较, 双特异性单克隆抗体的双靶向性体现在机制的高效性和结合的稳定性, 能够在不产生脱靶效应的前提下作用于更多的信号通路, 达到对肿瘤的抑制作用^[58]。Zanidatamab(也称ZW25)是一种可以同时靶向HER2 ECD结构域II区和IV区的双特异性抗体。一项I期临床研究纳入了132例HER2阳性的晚期或转移性实体瘤患者, 结果显示*ORR*达38%, *mPFS*为6.8个月, 在治疗中主要的TEAE为1~2级(最常见腹泻和输注反应)^[59]。后续的II期研究评估了Zanidatamab联合化疗方案(6例mFOLFOX与7例mFOLFOX联合贝伐珠单抗)治疗HER2阳性mCRC患者的效果, 并在2024年欧洲肿瘤内科

学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 大会上报道: 在 11 例可评估的患者中, *ORR* 达 90.9%^[60]。需要注意的是, *MET* 扩增被发现是对 Zanidatamab 获得性耐药的潜在机制^[61]。

3.3 ADC

ADC 是一类将靶向肿瘤特异性抗原的抗体与细胞毒性药物经偶联键连接而成的药物, 并通过双重机制发挥作用: 抗体阻断靶细胞通路, 同时细胞毒性药物被更精准地递送至肿瘤部位, 可减少对健康组织的损伤^[62]。

T-DM1 是一种由曲妥珠单抗与微管靶向剂 DM1 通过稳定连接子 MCC 偶联而成的 ADC^[63]。HERACLES-B 试验评估了帕妥珠单抗联合 T-DM1 在 31 例 *KRAS/BRAF* 野生型 HER2 阳性 mCRC 患者中的疗效: *ORR* 仅为 9.7%, *mPFS* 为 4.1 个月, 且毒性反应轻微, 虽然该研究没有达到预设的主要终点 (*ORR*>30%), 但 *DCR* 达到 77.4%^[64]。

德曲妥珠单抗 (trastuzumab deruxtecan, T-DXd) 作为新一代 HER2 靶向 ADC, 由曲妥珠单抗与拓扑异构酶 I 抑制剂 DX-8951f 偶联而成^[65]。DESTINY-CRC01 II 期实验评估了每 3 周 6.4 mg/kg 剂量的 T-DXd 在 53 例 HER2 阳性 mCRC 患者中的疗效: *ORR* 达 45.3%, *mPFS* 为 6.9 个月, *OS* 为 15.5 个月^[66]。基于此, DESTINY-CRC02 研究旨在进一步评估 5.4 mg/kg (*n*=82) 和 6.4 mg/kg (*n*=40) 剂量水平的 T-DXd 在 HER2 阳性 mCRC 中的疗效及安全性^[67]。结果显示, 低剂量组的 *ORR* 和 *DCR* 为 37.8% 和 86.6%, 优于高剂量组的 27.5% 和 85.0%, 且在低剂量组中, 无论 *RAS* 是否突变 (突变型 39.7% vs 野生型 28.6%) 均可观察到抗肿瘤活性。安全性方面, 低剂量组中 TEAEs 发生率为 91.6%, 其中 ≥3 级发生率为 41.0%, 高剂量组中 TEAEs 发生率为 94.9%, 其中 ≥3 级发生率为 48.7%。一项评估多种 HER2 靶向方案治疗 HER2 阳性 mCRC 疗效的荟萃分析显示, T-DXd 的 *DCR* 最高 (>80%), 其次为 T-DM1 联合帕妥珠单抗 (77.42%) 和曲妥珠单抗联合图卡替尼 (71.43%)^[68]。2023 年 8 月, FDA 认定 T-DXd 适用于两类人群: 无其他治疗选择的不可切除/转移性 HER2 阳性 (IHC 3+) 实体瘤患者, 以及既往接受过二线治疗的 HER2 阳性 (IHC 3+) mCRC 患者^[69]。

此外, SHR-A1811 是另一种新型 HER2 靶向 ADC, 由曲妥珠单抗和新型拓扑异构酶 I 抑制剂 SHR9265 偶联而成^[70]。一项 I 期临床试验

(NCT04513223) 评估了 SHR-A1811 在 HER2 阳性 mCRC 患者中的耐受性与安全性。初步结果显示, 32 例 HER2 阳性 mCRC 患者的 *ORR* 达 46.9%, *DCR* 为 93.8%, *mPFS* 为 2.9 个月 (95% 置信区间 (confidence interval, CI) =1.5~7.1), 安全性可接受且具有潜在临床应用价值^[71]。这些发现为优化 HER2 阳性 mCRC 治疗策略提供了重要依据, 但最佳联合方案、用药顺序及耐药机制等问题仍需进一步探索。

3.4 疗效影响因素与人群选择

除了上述不同类别抗 HER2 药物的具体疗效数据外, 临床实践中还需关注患者及肿瘤的个体化特征, 这些因素可能显著影响治疗反应, 并有助于筛选优势人群。高水平 HER2 扩增或 NGS 检测出高 CNV 的患者, 对抗 HER2 治疗的反应率通常更高。例如, 在 DESTINY-CRC01/02 研究中, IHC 3+ 人群接受 T-DXd 治疗的 *ORR* 显著优于 IHC 2+/FISH+ 人群^[66-67]。同样, Zanidatamab 在 HER2 高表达实体瘤中也显示出更强的抗肿瘤活性^[59]。此外 HER2 扩增在左半结肠癌中发生率更高, 约为右半结肠癌的 1.5 倍^[20]。然而, 目前尚缺乏充分证据表明原发部位本身能独立预测抗 HER2 药物的疗效差异, 未来需要更多前瞻性数据分层分析。同时 *RAS* 或 *BRAF* V600E 突变通常与抗 HER2 治疗的原发性耐药相关, 是筛选优势人群的重要指标。在吡咯替尼联合曲妥珠单抗的研究中, *BRAF* 野生型患者的 *ORR* (33.3%) 显著高于全人群 (22.2%)^[49]。因此, 目前大多数抗 HER2 治疗方案仍将 *RAS/BRAF* 野生型作为首选人群, 而 *RAS/BRAF* 突变患者可能需要更强效的药物或联合治疗。在具体的分子机制层面 *PIK3CA* 突变、*PTEN* 缺失等可导致 PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路持续激活, 是抗 HER2 治疗的潜在耐药机制^[55]。针对此类人群, 探索抗 HER2 药物联合 PI3K 抑制剂或 mTOR 抑制剂可能是克服耐药的方向。例如, MOUNTAINEER 研究的事后分析显示, 同时存在 *PIK3CA* 突变的患者对图卡替尼+曲妥珠单抗的疗效略差, 提示联合下游通路抑制剂的价值^[31]。

4 HER 2阳性CRC免疫治疗临床研究进展

CRC 中 *HER2* 扩增或突变的复杂特性, 为靶向治疗和免疫治疗的研发应用提供了拓展空间, 目前多种联合免疫系统激活与 HER2 靶向的新策略正在

成为HER2阳性mCRC的新型治疗选择。

研究表明,曲妥珠单抗在免疫缺陷小鼠模型中可增强抗体依赖性细胞吞噬作用(antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)^[72]。通过分析治疗前后的肿瘤样本,对曲妥珠单抗联合化疗有反应的患者会表现出更显著的肿瘤微环境免疫变化,包括程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)通路组分和抗原呈递机制上调、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)浸润增加以及M1型巨噬细胞极化^[73]。这些发现促成了KEYNOTE-811试验在胃癌领域的开展,并发现曲妥珠单抗联合帕博利珠单抗治疗的ORR有显著改善^[74]。基于此背景,目前在mCRC患者中有多种免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)与抗HER2药物和/或化疗的联合方案的研究正在进行,包括:帕博利珠单抗(NCT05333809)、卡瑞利珠单抗(NCT05193292)以及纳武利尤单抗(NCT04278144)。

免疫刺激抗体偶联药物(immune-stimulating antibody conjugates, ISACs)是一种创新型ADC,它将模式识别受体激动剂与抗体连接在一起,通过激发抗肿瘤免疫反应来阻止肿瘤进展^[75]。SBT6050和BDC-1001是两种新型的ISACs,目前正在临床试验中进行测试。SBT6050是由帕妥珠单抗与选择性TLR8小分子激动剂组成,旨在激活HER2阳性肿瘤中的髓系细胞,包括巨噬细胞、树突状细胞以及NK/T细胞,目前SBT6050单药及联合PD-1抑制剂(西米普利单抗/帕博利珠单抗)的安全性及耐受性正在评估中(NCT04460456)^[76]。BDC-1001是由曲妥珠单抗和TLR7/8激动剂偶联而成,目前BDC-1001单药及联合PD-1抑制剂纳武利尤单抗治疗HER2阳性晚期恶性肿瘤的安全性及耐受性正在评估中(NCT04278144)^[77]。

嵌合抗原受体T细胞免疫治疗(chimeric antigen receptor T cell immuno-therapy, CAR-T)这一过继性细胞免疫疗法在HER2过表达的mCRC患者中同样充满前景^[78]。目前CAR-T疗法在血液系统恶性肿瘤方面疗效显著,但在实体瘤方面应用受限,而溶瘤病毒(oncolytic viruses, OV)可以帮助CAR-T细胞克服肿瘤微环境引起的一些免疫抑制机制,其中溶瘤腺病毒CAVEc在人源化小鼠模型中可以溶解肿瘤细胞并局部表达促炎细胞因子白介素-12(interleukin 12, IL-12),这促进I期临床试验(NCT03740256)的开展,探索CAVEc

瘤内注射联合HER2 CAR-T的安全性和疗效^[79]。此外,另一项I期研究(NCT04660929)目前正在试验HER2导向的CAR巨噬细胞(CAR-M)疗法CT-0508与帕博利珠单抗联合治疗HER2阳性肿瘤(包括CRC)的安全性和耐受性^[80]。

除了CAR技术外,抗体-细胞偶联(antibody-cell conjugation, ACC)技术可以将靶向性抗体与免疫细胞特异性结合,为肿瘤免疫治疗提供了新的技术平台^[81]。ACE1702将曲妥珠单抗偶联在NK细胞表面,可用于治疗HER2阳性的实体瘤,一项开展的I期临床试验(NCT04319757)正在评估ACE1702在HER2阳性的晚期或转移性肿瘤(包括CRC)患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征、药效学指标及初步疗效^[82]。

5 挑战与瓶颈

在精准医疗时代,HER2基因变异为mCRC的个体化治疗提供了新契机,更多围绕HER2阳性CRC的临床研究正在开展(表1)。然而,目前国际指南上对HER2阳性检测的推荐仍存在一些差异:NCCN和ESMO指南提及HER2检测,但美国临床肿瘤学会和美国病理学家学会(American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists, ASCO/CAP)CPC指南未作推荐。ESMO仅推荐用于EGFR野生型患者并仅允许IHC和FISH技术,将HER2突变分析限定于临床试验;NCCN则建议扩展至全人群(除非已知存在RAS/BRAF突变),并推荐基于NGS的诊断方法^[6, 83-84]。mCRC的HER2检测标准在各种指南中尚未统一,这已成为临床实践中亟待解决的关键问题。究其原因,HER2阳性mCRC具有独特的生物学特性,与其他癌种存在显著差异,这种差异不仅源于胚胎学和组织学特征的不同,更与其独特的分子微环境密切相关。

HER2最初引起关注是由于其与EGFR的负向相互作用,早期研究显示,HER2扩增的PDX模型对抗EGFR药物治疗反应不佳^[85]。后续多项回顾性研究证实,HER2阳性对抗EGFR治疗具有负向预测作用,HER2阴性患者在mPFS和ORR方面获益显著^[40]。而HER2阳性患者对抗EGFR药物表现出的这种“反应性”,可能的解释是:在联合方案中化疗起着混淆作用,它的有益作用可能掩盖了抗EGFR成分的负面作用^[86]。治疗线数分层分析显示,HER2阳性的负面影响主要在二线及以上治疗

Table 1 Ongoing trials in patients with HER2-positive CRC
表1 HER2阳性CRC患者中正在开展的临床研究

研究编号	试验阶段	药物方案	抗HER2药物类型	患者入组标准	试验状态
NCT02693535	II	曲妥珠单抗+帕妥珠单抗	单克隆抗体	HER2基因扩增或蛋白质过表达	招募中
NCT05193292	II	卡瑞利珠单抗+曲妥珠单抗	单克隆抗体	符合HERACLES诊断标准的HER2阳性	尚未开始招募
NCT05253651	III	图卡替尼+曲妥珠单抗+mFOLFOX6	单克隆抗体联合酪氨酸激酶抑制剂	HER2阳性转移性结直肠癌, RAS野生型	招募中
NCT05356897	II	图卡替尼+曲妥珠单抗+TAS-102	单克隆抗体联合酪氨酸激酶抑制剂	HER2扩增且合并PIK3CA、RAS和/或BRAF突变的转移性结直肠癌	已撤回
NCT06328738	I	ELVN-002+曲妥珠单抗+化疗	单克隆抗体联合酪氨酸激酶抑制剂	IHC 3+、IHC 2+/ISH+或NGS检测组	进行中, 暂不招募
NCT05333809	II	维迪西妥单抗+帕博利珠单抗	抗体偶联药物	HER2 IHC 3+或2+/ISH+结直肠癌, RAS/BRAF野生型	未知
NCT04460456	I	SBT6050+帕博利珠单抗+西米普利单抗	免疫刺激抗体偶联药物	局部晚期或转移性HER2 IHC 2+或3+实体瘤	未知
NCT04278144	I/II	BDC-1001	免疫刺激抗体偶联药物	晚期HER2表达实体瘤	已完成
NCT03740256	I	HER2特异性CAR-T细胞+CAvVEC溶瘤腺病毒	免疫治疗	HER2 IHC≥2+	招募中
NCT04660929	I	CT-0508	免疫治疗	HER2过表达	进行中, 暂不招募
NCT04319757	I	ACE1702+环磷酰胺+氟达拉滨	免疫治疗	HER2 IHC≥2+	已完成

临床研究数据来源于<https://clinicaltrials.gov/study>。

(即经多线治疗、化疗耐药的患者)中显现^[37]。另一方面, HER2变异也被确认为获得性耐药机制之一, 临床前和临床研究均发现, 抗EGFR药物使用后HER2扩增和突变水平升高^[87]。而这种获得性耐药性是由药物压力现象引起的, 在这种现象中, 治疗暴露决定了显性突变克隆的选择, 从而导致耐药表型。

因此, 出现抗EGFR耐药时, 需重新评估EGFR/HER2状态并进行再次活检, 液体活检技术可解决组织活检不可行的难题。基于pCN定量的新型计算方法, 可克服因肿瘤脱落不足导致的ctDNA与组织检测不一致的问题, 且NGS技术的应用显著提升了HER2表达肿瘤的检测能力, 通过基于NGS的新型治疗分层模型通过评估组织或血浆HER2基因表达水平, 提高了患者选择抗HER2药物的准确性^[88]。多项试验显示, 根据GCN水平测量的HER2基因表达差异可导致ORR的显著不同, 高pCN与更好的临床结局相关^[29]。因此, 液体活检和早期HER2筛查是实现更个性化和更清晰的治疗算法的关键。当基线检测发现HER2变异时, 临床医生可据此为患者选择不含EGFR抑制剂的治疗方案。此外, 在疾病进展阶段, ctDNA可通过识别获得性耐药机制类型从而锁定药物靶点, 成

为临床决策的关键工具^[83]。

所以对于HER2阳性RAS野生型的mCRC, 抗HER2治疗应作为首选。但是由于HER2阳性在mCRC中的发生率较低(2%~4%), 评估HER2靶向治疗的临床试验在数量和规模上都受到限制, 目前亟需开展大规模III期临床试验。

一项全球多中心III期临床研究(NCT05253651)正在进行中, 这项计划纳入400名受试者的试验, 将比较图卡替尼联合曲妥珠单抗和化疗方案与标准化疗联合或不联合西妥昔单抗/贝伐珠单抗作为HER2阳性晚期CRC一线治疗的疗效, 其结果将为HER2阳性晚期CRC的一线治疗提供重要指导^[89]。此外, 双靶点抑制方案(曲妥珠单抗联合拉帕替尼、帕妥珠单抗或图卡替尼)被证明是最有效的治疗策略, 已纳入NCCN mCRC治疗指南作为二线及以上方案^[90]。而ESMO指南则推荐曲妥珠单抗联合拉帕替尼作为三线及以上策略^[43]。

HER2靶向治疗的耐药是制约其长期疗效的关键瓶颈, 可分为原发性耐药和获得性耐药。其机制复杂多样, 涉及靶点本身、下游信号通路、药物递送及肿瘤微环境等多个层面, 且不同类别抗HER2药物的耐药机制存在差异。靶点相关改变是导致获

得性耐药的直接机制。一方面,肿瘤细胞在治疗压力下可能下调或丢失HER2蛋白表达,导致抗体类药物及抗体偶联药物的结合位点减少;另一方面,部分患者疾病进展后检测显示HER2基因扩增水平降低。此外,HER2点突变(如L755S、V777L等)可改变药物结合位点构象,降低酪氨酸激酶抑制剂的亲和力,其中L755S突变已被证实与拉帕替尼耐药相关^[41]。下游信号通路的旁路或反馈激活是最常见的耐药机制,肿瘤细胞通过激活替代信号通路绕过HER2阻断。MAPK通路的再激活是重要途径之一,KRAS/NRAS/BRAF突变的出现或富集可驱动下游信号持续转导,尤其在与EGFR联合阻断的抗HER2治疗中表现突出^[34]。PI3K/AKT/mTOR通路的激活同样关键,PIK3CA突变或PTEN缺失可导致该通路持续活化,对HER2单抗和TKI的疗效产生负面影响^[55]。针对ADC类药物,药物递送与作用机制的局限构成了独特的耐药谱。连接子不稳定或有效载荷释放不足会影响药物在肿瘤细胞内的有效浓度;HER2表达下调或内吞途径改变可减少ADC的内化效率;多药耐药蛋白上调可将有效载荷泵出细胞外,这是对ADC的潜在耐药机制^[66]。

而HER2靶向治疗的耐药仍是一个亟待解决的问题,需要探索能够预测和克服耐药的生物标志物及治疗策略,而联合治疗可能是克服治疗耐药的潜在策略。MOUNTAINEER 03是一项正在进行的III期试验,比较曲妥珠单抗和图卡替尼联合mFOLFOX与标准mFOLFOX联合西妥昔单抗/贝伐珠单抗在RAS野生型mCRC患者中的疗效^[47]。其他有希望的组合包括抗HER2联合下游通路靶向治疗或免疫治疗,新兴药物如新型双靶点HER2药物(双特异性抗体、ADC等)、HER2特异性CAR-T细胞和ISAC代表了未来克服耐药的乐观策略。

6 总 结

HER2作为一种重要生物标志物,在特定晚期CRC患者群体中的临床价值日益凸显。本综述系统阐述HER2阳性CRC的新型靶向治疗策略,展示了其作为新兴治疗靶点在mCRC治疗中的巨大潜力和临床价值(图2)。对于KRAS/BRAF野生型的HER2阳性mCRC患者,它不仅是EGFR靶向治疗疗效的负向预测指标,更可作为潜在治疗靶点。尽管目前针对HER2扩增或过表达mCRC患者的治

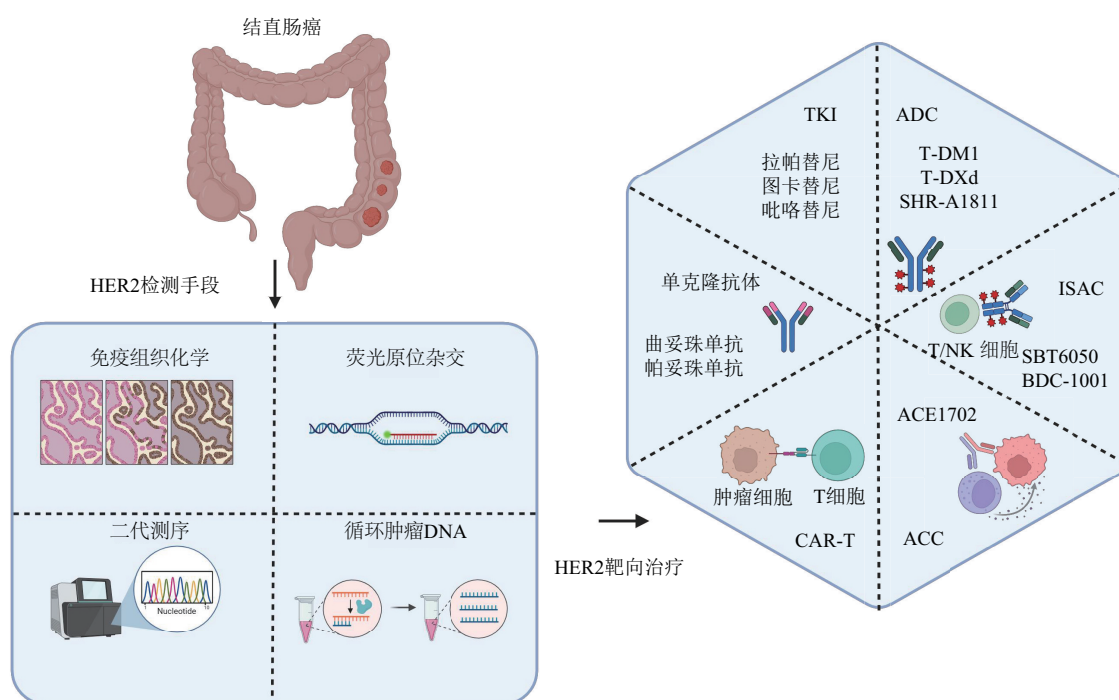


Fig. 2 HER2 detection and targeted therapy in colorectal cancer

图2 结直肠癌患者HER2的检测手段以及针对HER2阳性患者的治疗手段

HER2: 人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2); TKI: 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor); ADC: 抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate); ISAC: 免疫刺激抗体偶联物 (immune-stimulating antibody conjugates); CAR-T: 嵌合抗原受体T细胞 (chimeric antigen receptor T-cell); ACC: 抗体-细胞偶联 (antibody-cell conjugation); T-DXd: 德曲妥珠单抗 (trastuzumab deruxtecan); T-DM1: 曲妥珠单抗-美坦新偶联物 (trastuzumab emtansine)。本图使用 BioRender.com 绘制。

疗选择有限, 但FDA已批准多种靶向HER2的TKI、ADC、单抗及免疫疗法, 且相关临床试验正在蓬勃开展。

根据不同指南, 这些不同的治疗方法在治疗策略中的定位存在差异: 可用于二线或三线治疗, 在某些无法接受化疗的患者中甚至可作为一线选择, 但由于缺乏对比研究, 药物选择仍基于经验性判断。例如T-DXd存在罕见但严重的毒性反应, 曲妥珠单抗联合妥卡替尼方案通常更受青睐。但T-DXd在特定患者亚群(如RAS突变患者、既往接受过抗HER2治疗的患者)中显示疗效, 这些特殊临床情境可考虑使用。

此外, 当前研究的关键在于深入探索HER2阳性mCRC对抗EGFR治疗产生耐药的复杂机制。这需要系统研究驱动耐药形成的遗传变异、信号通路与肿瘤微环境相互作用网络, 以阐明特定的分子决定因素及其协同作用机制。唯有获得这种深度认知, 才能为这类患者群体制定更有效、个性化的治疗策略, 从而突破耐药困境并提升临床疗效。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024, **74**(3): 229-263
- [2] Han B, Zheng R, Zeng H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022. *J Natl Cancer Cent*, 2024, **4**(1): 47-53
- [3] Biller L H, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA*, 2021, **325**(7): 669-685
- [4] Siegel R L, Wagle N S, Cercek A, *et al.* Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, 2023, **73**(3): 233-254
- [5] Singh M, Morris V K, Bandey I N, *et al.* Advancements in combining targeted therapy and immunotherapy for colorectal cancer. *Trends Cancer*, 2024, **10**(7): 598-609
- [6] Morris V K, Kennedy E B, Baxter N N, *et al.* Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*, 2023, **41**(3): 678-700
- [7] André T, Shiu K K, Kim T W, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. *Ann Oncol*, 2025, **36**(3): 277-284
- [8] Robinson H R, Messersmith W A, Lentz R W. HER2-positive metastatic colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol*, 2024, **25**(5): 585-604
- [9] Johnson D, Chee C E, Wong W, *et al.* Current advances in targeted therapy for metastatic colorectal cancer-clinical translation and future directions. *Cancer Treat Rev*, 2024, **125**: 102700
- [10] Kovacs E, Zorn J A, Huang Y, *et al.* A structural perspective on the regulation of the epidermal growth factor receptor. *Annu Rev Biochem*, 2015, **84**: 739-764
- [11] Kang J X, Li C, Cheng Y M, *et al.* Advances in small-molecule dual inhibitors targeting EGFR and HER2 receptors as anti-cancer agents. *Curr Med Chem*, 2025, **32**(25): 5180-5225
- [12] Venturini J, Massaro G, Lavacchi D, *et al.* The emerging HER2 landscape in colorectal cancer: the key to unveil the future treatment algorithm?. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2024, **204**: 104515
- [13] Baselga J, Swain S M. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer*, 2009, **9**(7): 463-475
- [14] Graus-Porta D, Beerli R R, Daly J M, *et al.* ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *EMBO J*, 1997, **16**(7): 1647-1655
- [15] Roskoski R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res*, 2014, **79**: 34-74
- [16] Yoon J, Oh D Y. HER2-targeted therapies beyond breast cancer—an update. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, **21**(9): 675-700
- [17] Pizzamiglio M, Soulabaille A, Lahlou W, *et al.* Advances and challenges in targeted therapies for HER2-amplified colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 2025, **222**: 115471
- [18] Raghav K P S, Moasser M M. Molecular pathways and mechanisms of HER2 in cancer therapy. *Clin Cancer Res*, 2023, **29**(13): 2351-2361
- [19] Bekaii-Saab T S, Lach K, Hsu L I, *et al.* Impact of anti-EGFR therapies on HER2-positive metastatic colorectal cancer: a systematic literature review and meta-analysis of clinical outcomes. *Oncologist*, 2023, **28**(10): 885-893
- [20] Sawada K, Nakamura Y, Yamanaka T, *et al.* Prognostic and predictive value of HER2 amplification in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, **17**(3): 198-205
- [21] Ross J S, Fakih M, Ali S M, *et al.* Targeting HER2 in colorectal cancer: the landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer*, 2018, **124**(7): 1358-1373
- [22] Cortese M, Torchiano E, D'Andrea A, *et al.* Preclinical efficacy of a HER2 synNotch/CEA-CAR combinatorial immunotherapy against colorectal cancer with HER2 amplification. *Mol Ther*, 2024, **32**(8): 2741-2761
- [23] Vaghi C, Mauri G, Agostara A G, *et al.* The predictive role of ERBB2 point mutations in metastatic colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*, 2023, **112**: 102488
- [24] Kate U, Pais A, Kamble N, *et al.* Atypical co-amplification with co-localization of HER2 gene in breast cancer: combined IHC/FISH approach as per ASCO/CAP 2018 guidelines for targeted therapy eligibility. *Indian J Surg Oncol*, 2024, **15**(1): 8-11
- [25] Fujii S, Magliocco A M, Kim J, *et al.* International harmonization of provisional diagnostic criteria for ERBB2-amplified metastatic colorectal cancer allowing for screening by next-generation sequencing panel. *JCO Precis Oncol*, 2020, **4**: 6-19
- [26] Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, *et al.* Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol*, 2015, **28**(11): 1481-1491

- [27] Schrock A B, Pavlick D, Klempner S J, *et al.* Hybrid capture-based genomic profiling of circulating tumor DNA from patients with advanced cancers of the gastrointestinal tract or anus. *Clin Cancer Res*, 2018, **24**(8): 1881-1890
- [28] Mencil J, Slater S, Cartwright E, *et al.* The role of ctDNA in gastric cancer. *Cancers*, 2022, **14**(20): 5105
- [29] Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, *et al.* Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nat Med*, 2021, **27**(11): 1899-1903
- [30] Giulia S, Andrea S B, Nagy Rebecca J, *et al.* Plasma HER2 (ERBB2) copy number predicts response to HER2-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*, 2019, **25**(10): 3046-3053
- [31] Strickler J H, Cercek A, Siena S, *et al.* Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2023, **24**(5): 496-508
- [32] Siena S, Raghav K, Masuishi T, *et al.* HER2-related biomarkers predict clinical outcomes with trastuzumab deruxtecan treatment in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer: biomarker analyses of DESTINY-CRC01. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 10213
- [33] Javle M, Borad M J, Azad N S, *et al.* Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol*, 2021, **22**(9): 1290-1300
- [34] Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, *et al.* A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Discov*, 2011, **1**(6): 508-523
- [35] Cai C, Luo Q, Liu Y, *et al.* The optimal first-line treatment for patients with left-sided RAS wild-type metastatic colorectal cancer: double-drug regimen or triple-drug regimen therapy. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 1015510
- [36] Jeong J H, Kim J, Hong Y S, *et al.* HER2 amplification and cetuximab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer harboring wild-type RAS and BRAF. *Clin Colorectal Cancer*, 2017, **16**(3): e147-e152
- [37] Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, *et al.* HER2 positivity predicts unresponsiveness to EGFR-targeted treatment in metastatic colorectal cancer. *Oncologist*, 2019, **24**(10): 1395-1402
- [38] Cremolini C, Morano F, Moretto R, *et al.* Negative hyper-selection of metastatic colorectal cancer patients for anti-EGFR monoclonal antibodies: the PRESSING case-control study. *Ann Oncol*, 2017, **28**(12): 3009-3014
- [39] Yagisawa M, Sawada K, Nakamura Y, *et al.* Prognostic value and molecular landscape of HER2 low-expressing metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 2021, **20**(2): 113-120.e1
- [40] Raghav K, Loree J M, Morris J S, *et al.* Validation of HER2 amplification as a predictive biomarker for anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in metastatic colorectal cancer. *JCO Precis Oncol*, 2019, **3**: 1-13
- [41] Kavuri S M, Jain N, Galimi F, *et al.* HER2 activating mutations are targets for colorectal cancer treatment. *Cancer Discov*, 2015, **5**(8): 832-841
- [42] Johnston S R, Leary A. Lapatinib: a novel EGFR/HER2 tyrosine kinase inhibitor for cancer. *Drugs Today (Barc)*, 2006, **42**(7): 441-453
- [43] Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, *et al.* Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016, **17**(6): 738-746
- [44] Tosi F, Sartore-Bianchi A, Lonardi S, *et al.* Long-term clinical outcome of trastuzumab and lapatinib for HER2-positive metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 2020, **19**(4): 256-262.e2
- [45] Taskar K S, Rudraraju V, Mittapalli R K, *et al.* Lapatinib distribution in HER2 overexpressing experimental brain metastases of breast cancer. *Pharm Res*, 2012, **29**(3): 770-781
- [46] Kulukian A, Lee P, Taylor J, *et al.* Preclinical activity of HER2-selective tyrosine kinase inhibitor tucatinib as a single agent or in combination with trastuzumab or docetaxel in solid tumor models. *Mol Cancer Ther*, 2020, **19**(4): 976-987
- [47] Strickler J H, Bekaii-Saab T, Cercek A, *et al.* MOUNTAINEER-03 phase III study design: first-line mFOLFOX6 + tucatinib + trastuzumab for HER2+ metastatic colorectal cancer. *Future Oncol*, 2025, **21**(3): 303-311
- [48] Blair H A. Pyrotinib: first global approval. *Drugs*, 2018, **78**(16): 1751-1755
- [49] Fu X, Ying J, Yang L, *et al.* Dual targeted therapy with pyrotinib and trastuzumab for HER2-positive advanced colorectal cancer: a phase 2 trial. *Cancer Sci*, 2023, **114**(3): 1067-1074
- [50] Aujay M, Broad A J, Gross S D, *et al.* Abstract 4019: preclinical activity of ELVN-002: a potent, selective, and irreversible HER2 and pan-HER2 mutant small molecule inhibitor for the treatment of HER2 driven malignancies. *Cancer Res*, 2023, **83**(7_Supplement): 4019
- [51] Vu T, Claret F X. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front Oncol*, 2012, **2**: 62
- [52] Harbeck N, Beckmann M W, Rody A, *et al.* HER2 dimerization inhibitor pertuzumab-mode of action and clinical data in breast cancer. *Breast Care (Basel)*, 2013, **8**(1): 49-55
- [53] Yu Y, Yang Y, Li H, *et al.* Targeting HER2 alterations in non-small cell lung cancer: therapeutic breakthrough and challenges. *Cancer Treat Rev*, 2023, **114**: 102520
- [54] Nader-Marta G, Martins-Branco D, de Azambuja E. How we treat patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *ESMO Open*, 2022, **7**(1): 100343
- [55] Leto S M, Sassi F, Catalano I, *et al.* Sustained inhibition of HER3

- and EGFR is necessary to induce regression of *HER2*-amplified gastrointestinal carcinomas. *Clin Cancer Res*, 2015, **21**(24): 5519-5531
- [56] Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav K P S, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab for *HER2*-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol*, 2019, **20**(4): 518-530
- [57] Gupta R, Meric-Bernstam F, Rothe M, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab in patients with colorectal cancer with *ERBB2* amplification or *ERBB2/3* mutations: results from the TAPUR study. *JCO Precis Oncol*, 2022, **6**: e2200306
- [58] Trivedi A, Stienen S, Zhu M, *et al.* Clinical pharmacology and translational aspects of bispecific antibodies. *Clin Transl Sci*, 2017, **10**(3): 147-162
- [59] Meric-Bernstam F, Beeram M, Hamilton E, *et al.* 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. *Lancet Oncol*, 2022, **23**(12): 1558-1570
- [60] Rha S Y, Lee K W, Lee S, *et al.* 516MO Zanidatamab (Zani) + chemotherapy (CT) in first-line (1L) human epidermal growth factor receptor 2-positive (*HER2*+) advanced/metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol*, 2024, **35**: S436-S437
- [61] DiPeri T P, Evans K W, Wang B, *et al.* Co-clinical trial of novel bispecific anti-*HER2* antibody zanidatamab in patient-derived xenografts. *Cancer Discov*, 2024, **14**(5): 828-845
- [62] Nicolò E, Zagami P, Curigliano G. Antibody-drug conjugates in breast cancer: the chemotherapy of the future?. *Curr Opin Oncol*, 2020, **32**(5): 494-502
- [63] Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res*, 2014, **16**(2): 209
- [64] Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Martino C, *et al.* Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with *HER2*-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. *ESMO Open*, 2020, **5**(5): e000911
- [65] Doi T, Shitara K, Naito Y, *et al.* Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a *HER2*-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol*, 2017, **18**(11): 1512-1522
- [66] Siena S, di Bartolomeo M, Raghav K, *et al.* Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with *HER2*-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2021, **22**(6): 779-789
- [67] Raghav K, Siena S, Takashima A, *et al.* Trastuzumab deruxtecan in patients with *HER2*-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02): primary results from a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2024, **25**(9): 1147-1162
- [68] Chitkara A, Bakhtiar M, Sahin I H, *et al.* A meta-analysis to assess the efficacy of *HER2*-targeted treatment regimens in *HER2*-positive metastatic colorectal cancer (mCRC). *Curr Oncol*, 2023, **30**(9): 8266-8277
- [69] Benli Y, Arıkan H, Akbulut-Çalışkan Ö. *HER2*-targeted therapy in colorectal cancer: a comprehensive review. *Clin Transl Oncol*, 2025, **27**(9): 3607-3624
- [70] Zhang T, Xu J, Yin J, *et al.* SHR-A1811, a novel anti-*HER2* antibody-drug conjugate with optimal drug-to-antibody ratio, efficient tumor killing potency, and favorable safety profiles. *PLoS One*, 2025, **20**(6): e0326691
- [71] Li J, Luo S, Liu T, *et al.* 684P Phase I trial of SHR-A1811 in *HER2*-expressing advanced gastric cancer (GC) or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJ) and colorectal cancer (CRC). *Ann Oncol*, 2023, **34**: S478
- [72] Stagg J, Loi S, Divisekera U, *et al.* Anti-ErbB-2 MAb therapy requires type I and II interferons and synergizes with anti-PD-1 or anti-CD137 MAb therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(17): 7142-7147
- [73] Kim R, An M, Lee H, *et al.* Early tumor-immune microenvironmental remodeling and response to first-line fluoropyrimidine and platinum chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Discov*, 2022, **12**(4): 984-1001
- [74] Janjigian Y Y, Kawazoe A, Yañez P, *et al.* The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and *HER2* blockade in *HER2*-positive gastric cancer. *Nature*, 2021, **600**(7890): 727-730
- [75] Fu C, Tong W, Yu L, *et al.* When will the immune-stimulating antibody conjugates (ISACs) be transferred from bench to bedside?. *Pharmacol Res*, 2024, **203**: 107160
- [76] Emens L, Beeram M, Hamilton E, *et al.* 317 A phase 1/1b study of SBT6050, a *HER2*-directed monoclonal antibody conjugated to a toll-like receptor 8 agonist, in subjects with advanced *HER2*-expressing solid tumors. *J Immunother Cancer*, 2020, **8**(3-Suppl): A195.1-A195
- [77] Li B T, Pegram M D, Lee K W, *et al.* A phase 1/2 study of a first-in-human immune-stimulating antibody conjugate (ISAC) BDC-1001 in patients with advanced *HER2*-expressing solid tumors. *J Clin Oncol*, 2023, **41**(16_suppl): 2538
- [78] Jogalekar M P, Rajendran R L, Khan F, *et al.* CAR T-Cell-Based gene therapy for cancers: new perspectives, challenges, and clinical developments. *Front Immunol*, 2022, **13**: 925985
- [79] Wang D, Porter C E, Lim B, *et al.* Ultralow-dose binary oncolytic/helper-dependent adenovirus promotes antitumor activity in preclinical and clinical studies. *Sci Adv*, 2023, **9**(13): eade6790
- [80] Chen Y, Yu Z, Tan X, *et al.* CAR-macrophage: a new immunotherapy candidate against solid tumors. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, **139**: 111605
- [81] Frank M J, Olsson N, Huang A, *et al.* A novel antibody-cell conjugation method to enhance and characterize cytokine-induced killer cells. *Cytotherapy*, 2020, **22**(3): 135-143
- [82] Li H K, Hsiao C W, Yang S H, *et al.* A novel off-the-shelf trastuzumab-armed NK cell therapy (ACE1702) using antibody-cell-conjugation technology. *Cancers*, 2021, **13**(11): 2724
- [83] Benson A B, Venook A P, Al-Hawary M M, *et al.* Rectal cancer,

- version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw, 2022, **20**(10): 1139-1167
- [84] Cervantes A, Adam R, Roselló S, *et al.* Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2023, **34**(1): 10-32
- [85] Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto I, *et al.* Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab. Sci Transl Med, 2011, **3**(99): 99ra86
- [86] Sartore-Bianchi A, Marsoni S, Siena S. The amount of evidence needed to support ERBB2 as a biomarker for resistance to EGFR inhibitors in metastatic colorectal cancer. JAMA Oncol, 2019, **5**(10): 1510-1511
- [87] Pietrantonio F, Vernieri C, Siravegna G, *et al.* Heterogeneity of acquired resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res, 2017, **23**(10): 2414-2422
- [88] Xia D, Kuo F, Hughes M, *et al.* HER2/ERBB2 copy number analysis by targeted next-generation sequencing in breast cancer. Am J Clin Pathol, 2024, **161**(5): 436-442
- [89] Karan C, Tan E, Sarfraz H, *et al.* Human epidermal growth factor receptor 2-targeting approaches for colorectal cancer: clinical implications of novel treatments and future therapeutic avenues. JCO Oncol Pract, 2022, **18**(8): 545-554
- [90] Benson A B, Venook A P, Adam M, *et al.* NCCN guidelines® insights: rectal cancer, version 3.2024. J Natl Compr Canc Netw, 2024, **22**(6): 366-375

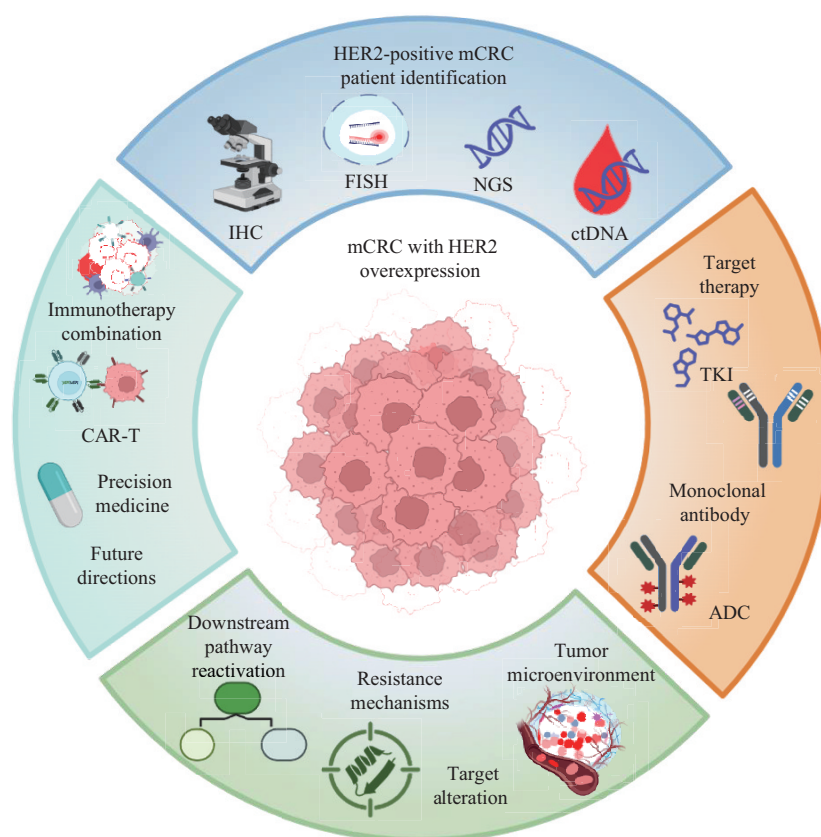
HER2 in Metastatic Colorectal Cancer: Diagnostic and Therapeutic Opportunities and Challenges

PAN Zhao-Tao^{1,2)}, GAI Feng-Yu^{1,2)}, CHEN Chen¹⁾, LI Tong¹⁾, QING Yan-Ping^{1)*}

⁽¹⁾Department of Colorectal and Anal Surgery, The First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315000, China;

²⁾Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Graphical abstract



Abstract Colorectal cancer (CRC) is the third most commonly diagnosed malignancy and the second leading cause of cancer-related mortality worldwide. Despite therapeutic advancements over recent decades, the prognosis for patients with metastatic CRC (mCRC) remains poor. Approximately 2%–4% of mCRC cases exhibit human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) amplification or overexpression, defining a distinct molecular subtype. This HER2-positive status is strongly associated with primary resistance to anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapies, which are the standard of care for patients with RAS wild-type tumors. Beyond its

* Corresponding author.

Tel: 86-13777036655, E-mail: qingyanping110429@163.com

Received: November 2, 2025 Accepted: March 18, 2026

well-established role in breast and gastric cancers, HER2 has emerged as a pivotal biomarker and actionable therapeutic target in mCRC. However, selecting appropriate treatment strategies remains challenging due to patient heterogeneity and diverse molecular subtypes. This review systematically summarizes the molecular biology, diagnostic strategies, and advances in targeted therapies for HER2-positive mCRC. On the diagnostic front, we discuss the applications of immunohistochemistry (IHC), fluorescence *in situ* hybridization (FISH), next-generation sequencing (NGS), and circulating tumor DNA (ctDNA) detection technologies. We highlight discrepancies in diagnostic criteria across key clinical trials—such as HERACLES, DESTINY, and MOUNTAINEER—underscoring the urgent need for standardized, CRC-specific definitions to ensure consistent patient selection and comparability of efficacy data across studies. Although NGS enables comprehensive genomic profiling, its cost-effectiveness relative to traditional methods must be carefully considered. Therapeutically, we summarize clinical trial data for HER2-directed agents, including tyrosine kinase inhibitors (TKIs) such as tucatinib and lapatinib, monoclonal antibodies like trastuzumab, bispecific antibodies, and antibody-drug conjugates (ADCs) such as trastuzumab deruxtecan. We review dual-targeting strategies and note recent FDA approvals that represent significant milestones in second-line treatment. Additionally, we explore the potential of combining immune checkpoint inhibitors with HER2-targeted therapies to enhance antitumor immunity through mechanisms including antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and modulation of the tumor microenvironment. ADCs enable precise delivery of cytotoxic payloads, reducing off-target toxicity while effectively inhibiting oncogenic pathways. A substantial portion of this review is dedicated to dissecting the molecular mechanisms underlying primary and acquired resistance to HER2-targeted therapies—persistent challenges that limit clinical benefit. These mechanisms include reactivation of downstream signaling pathways such as PI3K/AKT/mTOR and MAPK, concurrent mutations in genes like KRAS or BRAF, and alterations in HER2 expression that compromise treatment efficacy. For instance, specific HER2 mutations (*e.g.*, L755S) can reduce drug binding affinity, while ctDNA monitoring facilitates early detection of emerging resistance clones during disease progression, thereby enabling timely therapeutic adjustments. Tumor heterogeneity and dynamic interactions with the microenvironment further complicate resistance patterns observed in clinical practice. HER2-targeted therapy represents a new frontier in precision oncology for mCRC, offering renewed hope for improving patient outcomes. Realizing this potential will require continued optimization of diagnostic algorithms and treatment workflows. Future efforts must focus on overcoming resistance, validating liquid biopsy approaches for dynamic monitoring, and establishing unified clinical guidelines. HER2 has become an essential biomarker for stratifying mCRC patients beyond traditional RAS and BRAF status, underscoring the shift from empiric treatment to biomarker-driven precision medicine. International, multidisciplinary collaboration will be critical to validate emerging biomarkers and refine treatment algorithms globally.

Key words HER2, metastatic colorectal cancer, precision medicine, targeted therapy

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0480

CSTR: 32369.14.pibb.20250480