
新研究有望改写晚期胃癌治疗格局

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/34481.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

新研究有望改写晚期胃癌治疗格局。7月16日，《自然-医学》在线发表了中山大学肿瘤防治中心教授徐瑞华领衔的全国多中心研究团队一项突破性临床研究成果：靶向CLDN18.2的抗体偶联药物SHR-A1904（抗体偶联拓扑异构酶I抑制剂）治疗晚期胃癌/胃食管结合部腺癌的I期临床试验结果。这标志着我国在胃癌靶向治疗研究方面已跻身国际前沿。

作为全球首个正式发表的靶向CLDN18.2的拓扑异构酶I抑制剂类ADC临床研究，该研究虽处于早期阶段，但意义重大。论文最后通讯作者徐瑞华对《中国科学报》表示，其团队此前在CLDN18.2靶向治疗领域已取得多项国际领先成果，包括单克隆抗体联合化疗方案及抗体偶联微管蛋白抑制剂药物的突破性研究。

胃癌治疗亟需新型靶点

胃癌是我国高发恶性肿瘤，年新发病例超35万，死亡人数逾26万，多数患者确诊时已属晚期，治疗手段有限且预后不佳。

尽管免疫治疗和靶向治疗为部分患者带来希望，但当前主要靶点（如HER2、PD-L1）的适用人群较窄——仅有10%-15%的患者符合HER2靶向治疗条件，临床亟需覆盖人群更广的新型治疗靶点。

CLDN18.2作为胃黏膜特异性表达的紧密连接蛋白，在胃癌组织中呈现高表达（40%-80%）且具有表位暴露的特征，使其成为极具潜力的治疗靶点。

近年来，徐瑞华团队在该领域持续取得突破性进展：不仅成功推动CLDN18.2单抗联合化疗方案获批临床适应症，更率先证实全球首个靶向CLDN18.2的抗体偶联微管蛋白抑制剂药物CMG901/AZD0901的临床价值。

然而，现有治疗方案仍面临原发性或继发性耐药的临床挑战，特别是CMG901/AZD0901所采用的微管蛋白抑制剂与胃癌常规化疗药物如紫杉醇或多西他赛存在交叉耐药风险。SHR-A1904创新性地采用靶向CLDN18.2的IgG1单抗、可切割连接子与拓扑异构酶I抑制剂的三元组合，通过精准的靶向递送-定点释放机制，在实现高效抗肿瘤作用的同时显著降低系统毒性。

由徐瑞华领衔的针对SHR-A1904所开展的I期临床研究在中国19个中心开展，纳入95例经治的CLDN18.2阳性晚期胃癌/胃食管结合部腺癌患者，其中69.5%的患者接受过至少两线治疗，部分患者既往已接受过靶向CLDN1

8.2的治疗，代表了临床中最难治的人群。

论文共同通讯作者、中山大学肿瘤防治中心教授邱妙珍表示，该研究首次验证了拓扑异构酶I抑制剂类ADC在CLDN18.2阳性胃癌中的临床价值，丰富了该靶点的治疗策略，其偶联的拓扑异构酶I抑制剂与微管蛋白抑制剂无交叉耐药性，为紫杉类化疗失败或传统方案耐药的晚期胃癌患者提供了新的治疗思路。

安全性与疗效获双重验证

记者了解到，此次针对SHR-A1904所开展的这项临床研究采用三阶段设计：剂量递增（0.6-8.0 mg/kg）、药代动力学扩展及疗效扩展，系统评估 SHR-A1904 的安全性、耐受性及抗肿瘤活性。

研究结果显示，SHR-A1904安全性可控，未达到预设的最大耐受剂量（MTD）。62.1%的患者发生≥3级治疗相关不良事件（TRAEs），主要为贫血、中性粒细胞减少等血液学毒性及恶心、呕吐等胃肠道反应，均通过支持治疗或剂量调整得到有效管理，无治疗相关死亡。

在疗效方面，SHR-A1904展现出令人鼓舞的抗肿瘤活性：6.0 mg/kg剂量组经确认的客观缓解率（ORR）为24.2%，8.0 mg/kg 剂量组为25.0%；中位无进展生存期（PFS）分别达5.6个月和5.8个月。尤其在CLDN18.2中高表达患者中，6.0 mg/kg 组经确认的ORR达26.7%，8.0 mg/kg组达26.5%，中位缓解持续时间（DoR）分别为未达到和8.1个月，为耐药患者带来长期获益希望。

值得关注的是，对于既往未接受过CLDN18.2靶向治疗的患者，8.0 mg/kg剂量组经确认的客观缓解率达30.0%，中位无进展生存期为5.8个月；即使是既往接受过CLDN18.2靶向治疗的患者，仍观察到疾病稳定案例，提示SHR-A1904可克服部分同类靶点药物的耐药。药代动力学分析显示，药物暴露量随剂量成比例增加，且游离毒素浓度低，表明连接子稳定性良好，减少了系统毒性。

基于现有数据，6.0 mg/kg被确定为后续II/III期研究的推荐剂量。徐瑞华表示，该临床研究成果进一步拓宽了CLDN18.2阳性晚期胃癌的治疗格局，为患者提供了创新性治疗思路。目前，团队已启动大规模III期临床试验，进一步评估其在二线治疗中的疗效，并探索与免疫治疗、化疗的联合方案，以期为患者带来更优的生存获益。（来源：中国科学报 朱汉斌 赵现廷）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41591-025-03781-w>

作者：徐瑞华等 来源：《自然—医学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发