

胃及胃食管结合部癌免疫治疗的研究进展

苏国栋, 韩宇, 白玉贤

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:免疫系统在调节肿瘤生长过程中起重要作用,它能够识别和清除新出现的“非己”成分,包括肿瘤细胞,发生基因突变的肿瘤细胞能否形成肿瘤取决于肿瘤细胞与免疫系统之间相互作用的结果。肿瘤免疫治疗是一种通过激活人体自身免疫系统来提高组织适应性免疫反应的特异性和长期记忆,以实现持久的肿瘤消退和可能的治愈手段。目前在消化道肿瘤中,大量的临床试验初步成果证实免疫治疗对于胃及胃食管结合部癌有效,本文将免疫治疗的方法及最新临床进展作一综述。

关键词:胃肿瘤;胃食管结合部癌;免疫治疗;免疫检查点抑制剂;过继性细胞治疗;联合治疗

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2019)08-0615-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.08.A010

Progress in Immunotherapy for Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer

SU Guo-dong, HAN Yu, BAI Yu-xian

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: The immune system which can identify and remove emerging non-self components, including tumor cells, plays an important role in regulating tumor growth. The ability of genetically mutated cells to form tumors depends on the interaction between tumor cells and the immune system. Tumor immunotherapy is a therapy of improving the specificity and long-term memory of tissue-adapted immune response by activating the autoimmune system to achieve lasting tumor regression and possible healing treatments. The preliminary results of clinical trials have confirmed the efficacy of immunotherapy for gastric and gastroesophageal junction cancer at present, and the methods and the latest clinical progress of the immunotherapy are reviewed in this article.

Key words: gastric neoplasms; gastroesophageal junction (GEJ) cancer; immunotherapy; immune checkpoint inhibitor; adoptive cell therapy; combination therapy

胃及胃食管结合部癌是消化道肿瘤中常见的恶性肿瘤,根据全球癌症统计,其发病率及死亡率均位于恶性肿瘤前五位,每年新增的患者中有超过一半以上^[1]来自于我国。由于我国消化道疾病患者的内镜检查率较低以及总体人群的体检意识较差,大多数患者确诊时已至中晚期。虽然通过传统的手术、放疗、化疗及靶向治疗手段的综合治疗,近年来死亡率和发病率均下降,5年生存率只有5%~15%^[2],仍是临床上面临的最严峻的挑战之一。目前胃及胃食管结合部癌免疫治疗的大量临床试验正在进行,有一

些已经开展到了Ⅲ期,并且取得了初步的成功,为患者改善预后和生命质量带来了新的希望,其主要免疫治疗方法有调节T细胞功能、增强机体的免疫功能、治疗性疫苗、抗肿瘤单克隆抗体和过继细胞治疗。现将其免疫治疗方法及最新临床进展进行综述。

1 主动免疫——作用于免疫系统本身

1.1 调节T细胞功能

T细胞是杀伤肿瘤细胞的主要效应细胞之一,肿瘤细胞表达和释放的肿瘤抗原经树突状细胞处理和呈递,然后激活T细胞,形成初始T细胞,但初始

收稿日期:2019-04-17;修回日期:2019-06-08

通信作者:白玉贤,E-mail:bai_yuxian@126.com

T 细胞并不能直接杀伤肿瘤细胞,需要经过活化增殖和分化的过程,形成效应 T 细胞,随后进入效应阶段,识别并杀伤肿瘤细胞,因此在该途径中对 T 细胞的调节在免疫治疗中起着重要作用。针对于 T 细胞的调节,免疫检查点抑制剂的发现成为主要的研究热点,主要代表有 CTLA-4(细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4)抑制剂、PD-1(细胞程序性死亡受体-1)抑制剂及其配体 PD-L1 抑制剂。

CTLA-4 是存在于 T 细胞上的 CD-28 同源物,其抑制剂作用于 T 细胞的活化阶段,与 B7-1 或 B7-2 结合,下调 T 细胞调节途径^[3],代表物 ipilimumab 和 tremelimumab 被广泛用于多种人类恶性实体肿瘤。ipilimumab 是一种 IgG1 单克隆抗体,已经被 FDA 批准用于治疗转移性黑色素瘤^[4]。但对于胃及食管结合部癌,一些临床试验结果似乎并不可观。一项二期试验,筛选了 143 例不可切除局部晚期/转移性胃癌或食管结合部癌患者,随机分为 2 组,每组 57 例患者(ipilimumab monotherapy vs BSC)^[5],研究结果显示 irPFS(免疫相关无进展生存期)分别是 2.92 个月和 4.90 个月,没有改善,3 级及以上治疗相关不良事件分别是 23%和 9%,其中腹泻和全身乏力最常见且都是可控的。ipilimumab 治疗相比 BSC 没有提高 irPFS,而且在目前的临床试验研究中,同属 CTLA-4 抑制剂的 tremelimumab 在实体瘤中的疗效更差于 ipilimumab,相关文献报道这可能与抑制剂具体的分子结构不同相关^[6]。

PD-1、PD-L1 是分别存在于淋巴细胞表面和组织细胞表面的免疫检查点,在正常情况下,组织细胞表面的 PD-L1 与淋巴细胞表面的 PD-1 结合后,可抑制淋巴细胞功能,诱导活化的淋巴细胞凋亡,从而在自身免疫耐受及防止自身免疫性疾病中发挥重要作用。肿瘤发生后,肿瘤细胞表面的 PD-L1 与淋巴细胞表面的 PD-1 分子结合,抑制淋巴细胞的功能及细胞因子的释放,并诱导淋巴细胞凋亡,从而抵抗淋巴细胞的杀伤作用,最终导致肿瘤发生免疫逃逸^[7-8]。因此 PD-1、PD-L1 的抑制剂,作用于 T 细胞的效应阶段,通过阻断 T 淋巴细胞表面的 PD-1 蛋白与肿瘤细胞表面的 PD-L1 蛋白的结合,从而激发免疫系统清除肿瘤细胞的潜力,对肿瘤细胞发起攻击。目前已经开发出作用于该阶段并且在欧美国家上市的抑制剂有 nivolumab、pembrolizumab、atezolizumab、

avelumab 和 durvalumab,批准用于治疗转移性黑色素瘤、肾细胞癌、头颈鳞状细胞癌、霍奇金淋巴瘤、结直肠癌、非小细胞肺癌和尿路上皮癌。相对于 CTLA-4 抑制剂,PD-1、PD-L1 抑制剂在胃及食管结合部癌的试验中整体疗效更好,且副作用更小,很有可能成为未来癌症治疗的中坚力量。

近期一项 nivolumab 与安慰剂对照的随机、双盲三期试验(ATTRACTION-2)^[9],受试者是对至少两种既往化疗方案不敏感或不耐受的晚期胃或食管交界部癌的患者,共招募了 493 例受试者,按 2:1 随机分成 2 组[nivolumab 组(330 例)和安慰剂组(163 例)],3mg/kg,每两周一次,结果显示较安慰剂组在客观缓解率(11% vs 0%)、12 个月 OS 率(26.2% vs 10.9%)和中位 OS (5.26 个月 vs 4.14 个月,HR=0.63,95%CI:0.51~0.78,P<0.001) 都有显著改善,且 3 级及以上与治疗相关不良反应分别是 34/330 (10%)和 7/163(4%),疗效明显优于安慰剂组,另外,在这 493 例患者中,对 192 例患者确定了 PD-L1 的表达状态,研究发现 OS 获益不受 PD-L1 表达状态的影响。更令人欣慰的是关于 ATTRACTION-2 研究的 2 年随访的更新结果^[10],nivolumab 较安慰剂治疗组的 OS 优势继续保持,2 年 OS 率达安慰剂组的 3 倍多,分别是 10.6%和 3.2%,进一步的亚组分析发现完全缓解(CR)或部分缓解(PR)的患者仅出现在 nivolumab 组中,且经过 2 年的随访,nivolumab 组中出现了 3 例 CR 患者,其中 2 例患者经肿瘤检测为微卫星稳定(MSS)患者。继 ATTRACTION-2 研究后,一些国家将 nivolumab 作为三线或晚期一线的晚期胃及食管结合部癌治疗方案,为了进一步探索 nivolumab 在晚期胃及食管结合部癌一线治疗中的疗效,ATTRACTION-4^[11]进行了 nivolumab 联合化疗的研究,该研究分为两个部分,第一部分旨在探讨 nivolumab 联合化疗的安全性和有效性,已经结束,而第二部分是一项双盲研究,将 nivolumab 联合化疗与安慰剂联合化疗在 OS 和 PFS 方面进行比较,目前正在进行中。在第一部分的研究中,40 例患者按 1:1 随机分配到 nivolumab 联合 SOX (S-1 加奥沙利铂)组和 nivolumab 联合 CapeOX(卡培他滨加奥沙利铂)组,结果显示两组的客观缓解率(ORR)分别是 57.1%和 76.5%,中位 OS 均未达到,中位 PFS(无进展生存期)分别为 9.7 个月和 10.6 个月,3 级以上

的不良反应主要是中性粒细胞减少、贫血和周围神经病变,均可控且未发生相关治疗死亡,表现出了良好的耐受性和疗效。一项关于 pembrolizumab 的 II 期 KEYNOTE-059 研究^[12],入组 259 例经过 2 线及 2 线以上治疗的晚期胃及胃食管结合部癌患者,结果表现出了与 nivolumab 类似的中位 OS(5.5 个月),客观缓解率达(ORR)11.6%,且在该试验中,PD-L1 阳性与 PD-L1 阴性患者的客观缓解率(ORR)分别是 15.5%和 6.4%。基于此,美国 FDA 批准该药用于 PD-L1 阳性晚期胃或胃食管结合部癌的二线及后线治疗。另一项关于 pembrolizumab 单用或联合化疗作为一线治疗晚期胃癌或胃食管结合部癌的 KEYNOTE-059 研究中^[13],单药组和联合化疗组分别入组 31 例和 25 例患者,所有均为未接受过治疗的复发或转移性胃及胃食管结合部癌的患者,且在单药组中所有患者均为 PD-L1 阳性患者,结果显示 ORR 分别是 25.8%和 60%,中位 PFS 分别为 3.3 个月和 6.6 个月,中位 OS 分别为 20.7 个月和 13.8 个月,单药组较联合化疗组的治疗相关不良反应发生率少,该研究表现出了 pembrolizumab 在晚期胃及胃食管结合部癌中作为一线治疗方案,无论是单药还是联合化疗都具有良好的耐受性和疗效,但是该研究入组患者数较少,需扩大样本量进一步探索,期待它后续研究的结果。2014 年和 2016 年分别进行的 durvalumab 和 avelumab 试验研究^[14-15],用于至少接受一种化疗方案治疗后的胃及胃食管结合部癌的患者,结果显示 ORR 在 10%~20%范围内,但是近期一项单药 avelumab 对比化疗作为三线治疗胃及胃食管结合部癌的试验^[16],显示并没有提高 OS 及 PFS,但是它显示出了比化疗更可控的安全性。

对于在不同的 PD-1/PD-L1 抑制剂的临床试验中表现出不同的反应率,一项以 pembrolizumab 作为治疗药物的 2 期试验进行了探索^[17],该试验共入组 41 例不同种类的转移性癌患者,每个患者的 MMR(错配修复)基因状态已知,结果显示 dMMR(错配修复缺陷型)的患者比 pMMR(错配修复完整型)的患者对 PD-1 抑制剂产生了更好的应答,目前可知与 dMMR 的患者体细胞突变率高有关,即肿瘤突变负荷(TMB)高,这种高突变负荷导致大量新抗原,这些新抗原被宿主免疫系统识别的可能性更高,并且这样会导致更多的淋巴细胞浸润^[18-20]。众所周知,

免疫抑制剂并非对所有的患者都有应答,因此针对于上述的试验结果和分析,PD-1、PD-L1、dMMR 及 TMB 中哪一项可以成为疗效更好的标志物需要更多的临床试验来确定。

1.2 治疗性疫苗

肿瘤的疫苗治疗是通过主动调节机体的免疫系统,从而激活和扩增肿瘤特异性 T 细胞作为效应 T 细胞的免疫治疗方法。为了诱导肿瘤特异性 T 细胞,来源于肿瘤相关抗原的肽在体内必须通过专业的抗原呈递细胞如树突状细胞呈递给 T 细胞,从而激活 T 细胞,形成初始 T 细胞,经过增殖活化和分化过程形成效应 T 细胞,随后作用于肿瘤细胞。这样的途径在体外同样可以进行,通过单采获得单核细胞,并被诱导形成未成熟树突状细胞,然后用肿瘤相关抗原和细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-1 或 IFN- γ 衍生的肿瘤裂解物将未成熟的树突状细胞培养成成熟的树突状细胞,最后通过皮内或静脉途径注射给患者,向 T 细胞呈递抗原,以诱导强有力的抗体液免疫应答。

目前主要包括全肿瘤细胞疫苗、肽段疫苗、病毒载体疫苗、DNA 及 RNA 疫苗等。肽段疫苗是目前研究最多的肿瘤疫苗,Masuzawa 等^[21]人报道应用肽段联合化疗治疗晚期胃癌的一项临床试验,由人血管内皮生长因子(VEGF)受体 1 和血管内皮生长因子受体 2 衍生的肽联合化疗(S-1 加顺铂),结果显示可诱导晚期胃癌患者产生 VEGF 特异性细胞毒性淋巴细胞反应,参加试验的 22 例患者,经过两个周期的治疗后,12 例患者(55%)出现部分缓解,10 例患者(45%)为疾病稳定,疾病控制率为 100%。中位 OS 为 14.2 个月,提示癌症疫苗结合标准化疗可能是治疗晚期癌症有前景的策略。近期由 Sundar 等^[22]人开展的另一项肽段疫苗 I 期临床试验,疫苗(OTSGC-A24)针对人类白细胞抗原 A24 (human leukocyte antigen A24,HLA-A24),筛选了不能手术或转移性胃腺癌以及食管下三分之一癌不能接受标准治疗的 24 例 HLA-A24 阳性的患者,试验随机分为三个亚组:3 周组(每三周注射 1mg OTSGC-A24)、2 周组(每两周注射 1mg OTSGC-A24)、1 周组(每一周注射 1mg OTSGC-A24),接种 4 周后有 15 例(75%)患者出现 CTL(细胞毒性 T 淋巴细胞)阳性反应,各亚组比例分别是:3 周组 33%、2 周组 88%、1 周组 78%;

在 12 周时,18 例患者出现反应 (90%),3 周组 100%,2 周组 100%,1 周组 78%,中位无进展生存期为 1.7 个月,中位总生存期为 5.7 个月。该试验尽管没有观察到影像学反应,但获得了可观的总体生存率,这与正在研究的其他胃癌免疫治疗药物是一致的,并且确定了二期试验的药物剂量(每两周注射 1mg),期待更好的临床试验结果出现。

2 被动免疫——作用于肿瘤细胞

2.1 抗肿瘤单克隆抗体治疗

单克隆抗体用于抗肿瘤治疗有 2 种基本的方式,一是单抗的单独应用,二是单抗与其他抗肿瘤活性物质(例如放射性核素、化疗药物和生物毒素等)进行偶联,进行免疫靶向治疗。单克隆抗体的治疗实际上是作为其他抗肿瘤物质的载体,将其特异地携运至肿瘤细胞而发挥抗肿瘤作用。几乎在所有的单抗治疗中,通常都是通过阻断免疫系统的一种重要的胞浆或受体—配体相互作用而实现的。

单克隆抗体(mAb)的治疗在胃及胃食管结合部癌中有着成功的治疗方案,自从 HER-2 作为晚期胃癌的治疗靶点出现以来,现已经对 EGFR、HGF、MET、mTOR 等的多种单克隆抗体药物进行了研究。一项三期的 ToGA 研究^[23],随机分成化疗联合 trastuzumab 组和单纯化疗组,最终分析了 584 例 HER-2 阳性的胃及胃食管结合部癌患者的结果,显示中位 OS 分别是 13.8 个月和 11 个月,中位 PFS 分别是 6.7 个月和 5.5 个月;随后的进一步探讨将患者分为两大亚组,即 HER-2 蛋白高表达的患者组(her2++且 FISH 阳性或者 her2+++)和 HER-2 蛋白低表达的患者组(her2-且 FISH 阳性或者 her2+且 FISH 阳性),分析发现在 HER-2 蛋白高表达的患者组中,接受化疗联合 trastuzumab 对比单纯化疗治疗的中位 OS 分别是 16.0 个月和 11.8 个月,在此基础上,trastuzumab 联合顺铂和氟嘧啶已被批准用于晚期 HER-2 阳性上消化道肿瘤的一线治疗^[24]。Ramucirumab 是针对 VEGFR-2 的全人免疫球蛋白 G1 单克隆抗体,一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的 III 期临床试验(REGARD)^[25],共入组 355 例经过一线治疗后进展的胃及胃食管结合癌的患者,随机按 2:1 分为 Ramucirumab 治疗组(238 例)和安慰剂组(117

例),结果显示中位 OS 和 PFS 分别是 5.2 个月和 2.1 个月 vs 3.8 个月和 1.3 个月,明显获益。另外有研究表明 HER-2 阳性的晚期胃及胃食管结合部癌(先前都接受过 trastuzumab 的治疗)患者在二线环境中接受基于 ramucirumab 的治疗时,似乎反应良好且持续时间较长,表明两条信号通路之间的潜在相互作用是一致的,但是需要更可靠的数据来验证^[26]。

Claudin 18.2 是一种紧密连接蛋白,在胃癌和食管胃结合部腺癌等多种肿瘤中均有表达。IMAB362 是第 1 个靶向 claudin 18.2 的单抗,可诱导抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用。2016 年 ASCO 年会上报告的 II 期临床研究(FAST 研究)中,入组 352 例 claudin 18.2 阳性胃癌、食管癌和食管胃结合部腺癌,随机给予化疗联合 IMAB362 治疗,结果显示与单纯化疗相比较,IMAB362 将中位疾病进展时间从 4.8 个月延长至 7.9 个月,中位总生存期从 8.4 个月延长到 13.2 个月。在 claudin 18.2 高表达的患者中,化疗联合 IMAB362 的中位总生存期是 16.7 个月,单纯化疗的中位总生存期是 9 个月,与单纯化疗相比较,IMAB362 组的严重不良反应率并未增加^[27],期待它的三期研究会产生更好的结果。

2.2 过继性细胞治疗

过继性细胞治疗是指将体内具有抗肿瘤性能的细胞提取在体外进行培养、扩增或改造,之后再经细胞回输进入人体的细胞治疗方法。目前过继免疫治疗主要应用有自然杀伤细胞、细胞因子诱导的杀伤细胞、肿瘤浸润淋巴细胞、细胞毒 T 淋巴细胞等。现已被成功应用于治疗难治性转移性黑色素瘤患者,并在非小细胞肺癌、肾癌、卵巢癌等实体瘤中实现 20%~72%的客观缓解率^[28-29]。工程化表达嵌合抗原受体(CAR)的 T 细胞(CAR-T)过继转移治疗成为当下的研究热点,到目前为止,在血液病的治疗中 FDA 已经批准了两款针对 CD19 的 CAR-T 疗法,在实体瘤中的研究也在陆续开展。目前针对胃癌患者的 CAR-T 细胞治疗的临床试验是针对 HER-2、CEA、Mucin-1 和上皮细胞黏附分子(EpCAM),它们在各种癌症,包括胃癌中广泛和高度表达,并且很少在正常组织表面表达,这些性质使他们成为 CAR-T 治疗的理想靶点,并且之前的几项临床研究果表明其对表达该靶点的胃癌细胞具有显著的抗肿瘤活性^[30-31]。一项新型研究叶酸受体 1(FOLR1)靶向嵌合抗原受

体(CAR)T 细胞治疗胃癌有良好的效果^[32],该研究发现 FOLR1-CAR T 细胞对 FOLR1 阳性的胃癌细胞具有特异性识别和有效的抗癌活性,且 FOLR1 在正常人体组织中呈低水平的表达,具有良好的安全性。

3 结 语

胃及胃食管结合部癌的免疫治疗仍在积极的探索当中,但是现有的临床研究结果给我们提供了继续前进的强大动力。目前许多试验表明单一的免疫治疗还是逊色于以免疫治疗为基础联合其他治疗的效果。例如化疗联合免疫治疗,化疗药物可以降低免疫抑制细胞的表达从而间接增强活化 T 细胞的功能,可以直接增强活化 T 细胞和 NK 细胞的活性,还可以增加免疫源性^[33],与放疗联合时,放疗产生的远隔效应以及将“冷”肿瘤变成“热”肿瘤的机制均可增强其免疫治疗效果^[34]。免疫抑制剂之间的相互联合,例如相关试验表明 PD-1 与 CTLA-4 抑制剂的联合,分别作用于 T 细胞的不同阶段,产生的协同效应远胜于其单一疗法。因此,以免疫治疗为基础的联合治疗是未来肿瘤治疗的主要方向,但是还面临着更多的挑战,如对肿瘤异质性、精准的疗效预测靶点、免疫治疗耐受等影响免疫治疗疗效的问题需要进一步的研究。

参 考 文 献:

[1] Wang C,Zhang J,Cai M,et al. DBGC:a database of human gastric cancer[J]. PLoS One,2015,10(11):e0142591.
[2] Chen W,Zheng R,Baade PD,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
[3] Melero I,Hervas-Stubb S,Glennie M,et al. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer,2007,7(2):95-106.
[4] Hodi FS,O'Day SJ,McDermott DF,et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. N Engl J Med,2010,363(8):711-723.
[5] Bang YJ,Cho JY,Kim YH,et al. Efficacy of sequential ipilimumab monotherapy versus best supportive care for unresectable locally advanced/metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. Clin Cancer Res,2017,23(19):5671-5678.
[6] Zhao Y,Yang W,Huang Y,et al. Evolving roles for targeting CTLA-4 in cancer immunotherapy[J]. Cell Physiol

Biochem,2018,47(2):721-734.

[7] Freeman GJ,Long AJ,Iwai Y,et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation[J]. J Exp Med,2000,192(7):1027-1034.
[8] Keir ME,Butte MJ,Freeman GJ,et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [J]. Annu Rev Immunol,2008,26:677-704.
[9] Kang YK,Boku N,Satoh T,et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to,or intolerant of,at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12,ATTRACTION-2): a randomised,double-blind,placebo-controlled,phase 3 trial [J]. Lancet,2017,390(10111):2461-2471.
[10] Kato K,Satoh T,Muro K,et al. A subanalysis of Japanese patients in a randomized,double-blind,placebo-controlled,phase 3 trial of nivolumab for patients with advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to,or intolerant of,at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12,ATTRACTION-2)[J]. Gastric Cancer,2019,22(2):344-354.
[11] Boku N,Ryu MH,Kato K,et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/ capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated,unresectable,advanced,or recurrent gastric/ gastroesophageal junction cancer:interim results of a randomized,phase II trial (ATTRACTION-4)[J]. Ann Oncol,2019,30(2):250-258.
[12] Fuchs CS,Doi T,Jang RW,et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer:phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial [J]. JAMA Oncol,2018,4(5):e180013.
[13] Bang YJ,Kang YK,Catenacci DV,et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma:results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study [J]. Gastric Cancer,2019.[Epub ahead of print]
[14] Chung HC,Arkenau HT,Lee J,et al. Avelumab (anti-PD-L1) as first-line switch-maintenance or second-line therapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer:phase 1b results from the JAVELIN Solid Tumor trial[J]. J Immunother Cancer,2019,7(1):30.
[15] Alsina M,Moehler M,Hierro C,et al. Immunotherapy for gastric cancer:a focus on immune checkpoints [J]. Target Oncol,2016,11(4):469-477.

- [16] Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomized trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300 [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(10):2052–2060.
- [17] Asaoka Y, Ijichi H, Koike K. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(20):1979.
- [18] Grogg KL, Lohse CM, Pankratz VS, et al. Lymphocyte-rich gastric cancer: associations with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology, and survival[J]. *Mod Pathol*, 2003, 16(7):641–651.
- [19] Kim KJ, Lee KS, Cho HJ, et al. Prognostic implications of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells and CD8+ cytotoxic T cells in microsatellite-unstable gastric cancers[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(2):285–293.
- [20] Bockorny B, Pectasides E. The emerging role of immunotherapy in gastric and esophageal adenocarcinoma[J]. *Future Oncol*, 2016, 12(15):1833–1846.
- [21] Masuzawa T, Fujiwara Y, Okada K, et al. Phase I/II study of S-1 plus cisplatin combined with peptide vaccines for human vascular endothelial growth factor receptor 1 and 2 in patients with advanced gastric cancer[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(4):1297–1304.
- [22] Sundar R, Rha SY, Yamaue H, et al. A phase I/IIb study of OTSGC-A24 combined peptide vaccine in advanced gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):332.
- [23] 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, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9742):687–697.
- [24] Ilhan-Mutlu A, Taghizadeh H, Beer A, et al. Correlation of trastuzumab-based treatment with clinical characteristics and prognosis in HER2-positive gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a retrospective single center analysis[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(3):169–174.
- [25] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911):31–39.
- [26] Tehfe M, Tabchi S, Laterza MM, et al. Ramucirumab in HER-2-positive gastroesophageal adenocarcinoma: an argument for overcoming trastuzumab resistance [J]. *Future Oncol*, 2018, 14(3):223–228.
- [27] Al-Batran SE, Schuler MH, et al. Antibody improves survival in gastric cancer[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(8):OF8.
- [28] Goff SL, Dudley ME, Citrin DE, et al. Randomized, prospective evaluation comparing intensity of lymphodepletion before adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with metastatic melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(20):2389–2397.
- [29] Besser MJ, Shapira-Frommer R, Schachter J. Tumor-infiltrating lymphocytes: clinical experience[J]. *Cancer J*, 2015, 21(6):465–469.
- [30] Abrahao-Machado LF, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: an update[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(19):4619–4625.
- [31] Kobold S, Steffen J, Chaloupka M, et al. Selective bispecific T cell recruiting antibody and antitumor activity of adoptive T cell transfer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(1):364.
- [32] Kim M, Pyo S, Kang CH, et al. Folate receptor 1 (FOLR1) targeted chimeric antigen receptor (CAR) T cells for the treatment of gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6):e0198347.
- [33] Galluzzi L, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological mechanisms underneath the efficacy of cancer therapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(11):895–902.
- [34] Demaria S, Coleman CN, Formenti SC. Radiotherapy: changing the game in immunotherapy [J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(6):286–294.