

胃癌免疫靶向治疗的研究进展

冯婷婷, 朱利明

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:胃癌恶性程度高、预后差,传统放疗化疗的治疗手段疗效欠佳。近年来,免疫靶向治疗在胃癌中取得了重要进展,全文就胃癌的免疫靶向治疗的分子机理、疗效预测、临床研究等方面予以综述。

关键词:胃肿瘤;免疫靶向治疗;免疫检查点抑制剂

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2018)12-1153-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.12.B003

Progress in Targeted Immunotherapy of Gastric Cancer

FENG Ting-ting, ZHU Li-ming

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Gastric cancer has a high degree of malignancy and poor prognosis. The effects of traditional radiotherapy and chemotherapy are limited. In recent years, targeted immunotherapy has made important progress in gastric cancer. This review summarizes the molecular mechanism, efficacy prediction of immunotherapy and clinical research of targeted immunotherapy for gastric cancer.

Subject words: stomach neoplasms; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors

胃癌恶性程度高、预后差。晚期胃癌以化疗及分子靶向治疗为主,但治疗方案有限、疗效欠佳,一般化疗后中位生存时间在10~11个月,Her-2阳性型胃癌化疗联合曲妥珠单抗治疗后中位生存时间可达16个月,但这部分患者仅占12%~13%。目前基于免疫检查点抑制剂(checkpoint inhibitors, CPIs)的免疫靶向疗法在实体瘤中取得了不俗的成绩,在胃癌中也有重要的进展,本文将从胃癌免疫靶向治疗的分子机理、临床研究、疗效预测等方面予以综述。

1 胃癌免疫靶向治疗的分子机理

免疫检查点本在免疫系统中发挥保护作用,类似“刹车”的作用,防止T细胞过度激活导致的炎症损害。而肿瘤细胞可利用此特性,通过免疫检查分子如细胞毒T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、吡咯啉胺2,3-双加氧酶(IDO)、T细胞免疫球蛋白、PD-L1等过表达

抑制人体免疫系统反应,逃脱人体免疫系统的监视与杀伤^[1,2]。目前研究和应用最广泛的CPIs包括抗PD-1、PD-L1及CTLA-4抗体。CPIs治疗可以通过抑制免疫检查点的活性,不仅可解除肿瘤细胞对免疫细胞抑制,还可在肿瘤局部活化淋巴细胞并促进抗肿瘤记忆T淋巴细胞的产生,从而达到抗肿瘤效应。

双免疫阻断模式已于2011年及2017年被FDA批准分别用于恶性黑色素瘤以及肾细胞癌,目前主要是指PD-1与CTLA-4的联合。目前认为CTLA-4单抗可以阻断T细胞抑制信号,调节T细胞活化程度,促进T细胞进一步增殖。而PD-1抑制剂可阻断PD-1在T细胞与抗原递呈细胞相互作用阶段的抑制信号传导,同时在效应阶段阻断PD-1与肿瘤细胞PD-L1/PD-L2的结合,恢复细胞毒性T淋巴细胞(CTL)对肿瘤细胞的杀伤功能^[1]。由于抗CTLA-4与PD-1抗体分别作用于免疫调节的活化及效应阶段,所以上述关键位点的双阻断可能发挥更强的抗肿瘤作用。

将免疫治疗与其他治疗(如放疗、化疗、靶向治疗)相联合,可能会带来治疗效果的提高,其主要机理可能

通讯作者:朱利明,院长助理,主任医师,学士;浙江省肿瘤医院腹部肿瘤内科,浙江省杭州市拱墅区半山山东路1号(310022);
E-mail: hzhazlm@163.com

收稿日期:2018-07-10; **修回日期:**2018-07-26

为药物对肿瘤的杀伤刺激肿瘤抗原的释放,进而激活特异性免疫应答^[3]。免疫治疗与抗血管药物联合在多方面具有协同抗肿瘤作用。一方面,通过生物信息分析技术发现血管正常化的相关基因表达谱与免疫通路、尤其是T细胞的活化、浸润直接相关;血管异常则会导致免疫功能抑制,而后者则会加重血管异常发生。在应用免疫检查点抑制剂后,可以观察到重新激活的CD4阳性T细胞促进血管的正常化^[4]。另一方面研究发现通过抑制血管生长,不仅可以限制肿瘤的氧气和营养物质的供给,T细胞也更容易穿过。与此同时,肿瘤血管会在T细胞攻击的过程中产生PD-L1的表达,为检查点抑制剂的使用提供了基础^[5]。

2 胃癌免疫靶向治疗疗效预测分子标志物

2.1 PD-L1 表达

PD-L1是预测胃癌PD-1/PD-L1抑制剂疗效较有潜力的预测指标。KEYNOTE-012研究中,将PD-L1表达水平作为连续变量时,它与总生存期(OS)呈正相关^[6]。在KEYNOTE-059^[7]及CheckMate-032^[8]研究中均显示PD-L1阳性对比PD-L1阴性患者具有更好的客观缓解率(ORR)。需要强调的是,不同于胃癌PD-L1阳性的表达定义,GC/GEJC患者PD-L1阳性评价包括PD-L1在肿瘤细胞、淋巴细胞和巨噬细胞中的表达。目前FDA在批准Pembrolizumab用于二线治疗失败的晚期胃癌时,明确了仅限于PD-L1表达(截断值 $\geq 1\%$)的患者,但目前此截断值仍具有争议。在ATTRACTION-02研究中,不论PD-L1阳性($\geq 1\%$)及阴性($< 1\%$)患者获益均可见^[9]。而基于前期研究结果提示,KEYNOTE-061将PD-L1阳性($\geq 1\%$)作为Pembrolizumab胃癌III期临床的纳入标准,但是,研究结果并未显示PD-L1阳性患者中免疫治疗较化疗更有优势。但值得注意的是,随着CPS评分的增加,以1%、10%作为cut-off值,无进展生存期(PFS)明显延长^[7]。因此对于PD-L1预测胃癌免疫疗效仍待进一步探索。

2.2 dMMR/MSI 和 EBV

癌症基因组图谱(TCGA)项目已经确定了4个GC/GEJC基因组亚型:Epstein-Barr病毒(EBV)+、微

卫星不稳定(MSI)、基因组学稳定(GS)、染色体不稳定(CIN)^[10]。此外,亚洲癌症研究小组(ACRG)开发了另一种基因组分类方法,分为MSI、微卫星稳定(MSS)/epithelial-to-mesenchymal过渡、MSS/TP53+和MSS/TP53-四种亚型^[11]。不同亚型的胃癌对CPIs反应可能有较大差异。

由于错配修复的缺陷,该亚型中高肿瘤突变负荷是肿瘤抗原产生的基础,为MSI-H或dMMR肿瘤中行CPIs治疗提供了理论依据。KEYNOTE-012^[6]和KEYNOTE-059^[7]研究中,MSI-H类型的GC/GEJC患者对Pembrolizumab单抗更具有缓解优势。Pembrolizumab被FDA批准运用于既往治疗失败的无法切除或转移性MSI-H或dMMR的实体瘤患者。然而MSI-H和dMMR在晚期胃癌的阳性率不高,对于非MSI-H和pMMR这一大群体,还需要除了PD-L1表达以外的更佳的预测指标。

一项I/II期临床研究(NCT02488759)也将探索免疫靶向药物用于EBV型肿瘤(包括EBV阳性型胃癌)的安全性及初步疗效。

2.3 基因突变总负荷

肿瘤的基因突变总负荷(tumor mutation burden, TMB),指被评估样本中每Mb外显子编码区中体细胞的非同义突变的数量,它代表的是基因的突变密度,TMB越高,突变的密度越大。这些体细胞突变通过转录调控翻译成蛋白后,在细胞表面产生新的多肽、蛋白片段或者抗原,而这些都有可能被免疫细胞识别为异己成分而引发免疫反应^[12]。TMB高的肿瘤免疫原性更强,更适合接受免疫治疗。目前已有研究证实:TMB与CPIs的疗效具有一定的相关性^[13],但目前尚缺乏明确的截断值来划分突变负荷的高低。Yarchoan等^[14]对27种实体瘤进行TMB与PD-1抑制剂疗效相关性分析,具体研究数据基于已发表的不同瘤种中的规模最大的临床研究的客观缓解率数据及经深度基因组测序所得的该瘤种的TMB数据,发现TMB与ORR显著性相关($P < 0.001$),虽然很多因素都将影响临床研究中的ORR结果,而该研究亮点在于发现TMB是ORR的主要影响因素。不过该研究仍具有一定的局限性,获取ORR数据与测序分析TMB的非同一批患者,该结果仍待临床进一步检验。

由于免疫系统的复杂性,通过某个独立指标完美地预测CPIs的疗效,难度较大。一方面,尝试寻找

如 dMMR 和 MSI-H 这样特殊的人群,例如高 TMB 或 EBV 阳性型都可能是有效的亚型。另一方面,将不同的疗效预测指标联合运用,如免疫基因的 signature,以达到最佳的预测效果。这些问题都有待于未来的探索性研究来解答。

3 胃癌免疫靶向治疗的临床研究

3.1 单药治疗

首次报告的在胃癌或胃食管交界处癌(gastric or gastroesophageal junction cancer,GC/GEJC)患者中开展的 CPIs 研究是一个小规模的中期临床研究,该研究中 18 例晚期患者接受了 tremelimumab (抗 CTLA-4)治疗,虽然 ORR 仅为 6% (1/18),但该患者持续缓解时间长达 32.7 个月,该病例激发了研究者进一步的研究兴趣^[15]。

针对进展期 GC/GEJC 患者的首个 PD-1 抑制剂临床试验是 KEYNOTE-012 研究 (Ib 期),其中 39 例 PD-L1 阳性(以 $\geq 1\%$ 作为截断值)患者接受 Pembrolizumab 单抗治疗^[6],经调整后的总 ORR 为 22% (8 例部分缓解,亚洲人群和非亚洲人群的 ORR 分别为 24% 和 21%,无显著性差异),总中位生存时间为 11.4 个月, ≥ 3 级的药物相关不良反应(treatment-related adverse events, TRAEs)发生率为 13%。基于这个结果,一项关于 Pembrolizumab 单抗 II 期临床研究 KEYNOTE-059^[7]得以开展,该研究包含 3 个队列,其中队列 1 中,有 259 例既往接受过二线及以上化疗的转移性 GC/GEJC 患者接受单药 Pembrolizumab 单抗治疗,中位随访 6 个月后,研究人员发现,该组总 ORR 为 11.6% (30/259),其中完全缓解 6 例,PD-L1 表达阳性的患者 ($\geq 1\%$ 肿瘤或间质细胞中表达的 PD-L1+) 相较 PD-L1 阴性患者更易出现缓解,两者的总 ORR 分别为 15.5% 和 6.4%,而且缓解期长久。队列 1 中有 17.8% 的患者出现了 3~5 级 TRAEs,并有 3% 的患者因此而停药。基于此研究 FDA 批准了 Pembrolizumab 用于进展期 GC/GEJC 患者的三线治疗。此外有 2 项 III 期临床研究分别在非亚洲 (KEYNOTE-061) 及亚洲 (KEYNOTE-063) GC/GEJC 患者中比较 Pembrolizumab 单药和紫杉醇在二线治疗中的效果。令人遗憾的是,KEYNOTE-061 研究^[16]显示 Pembrolizumab 没有达到 OS 及 PFS 的

主要终点,但值得注意的是在 ECOG PS 评分为 0 分,PD-L1 CPS ≥ 10 或 MSI-H 的肿瘤患者具有更好的 OS。该研究提示二线治疗中,Pembrolizumab 对部分晚期胃癌患者可能优于紫杉醇。KEYNOTE-063 (NCT03019588) 的结果尚待公布。就 Pembrolizumab 单药在一线治疗中的应用,KEYNOTE-059 研究也进行了探索。队列 2 中,Pembrolizumab 作为一线治疗在 31 例新确诊的转移性胃癌患者中,ORR 为 26%,中位 OS 为 20.7 个月,而 ≥ 3 级的 TRAEs 发生率为 23%^[7],但需要进一步的研究确认。

CheckMate-032 研究则旨在评估不同给药方式及剂量组合的 Nivolumab 单药治疗和 Nivolumab 与 Ipilimumab 联合治疗对既往接受一线及以上治疗失败的晚期 GC/GEJC 患者的安全性和疗效,患者被分为三组,其中 Nivolumab 单药治疗组 ORR 为 14%,而 PD-L1 阳性对比 PD-L1 阴性患者具有更好的 ORR (19% vs 12%),总中位生存时间 6.2 个月,3~4 级的 TRAEs 约 17%^[8]。ATTRACTION-02 (ONO-4538-12) 研究是在日本、韩国和台湾地区开展的 III 期临床研究,共入组了 493 例二线及以上化疗失败的晚期 GC/GEJC 患者,患者按 2:1 比例分别接受 Nivolumab 单药或安慰剂治疗。结果显示,Nivolumab 组和安慰剂组 ORR 分别为 11.2% 和 0 ($P < 0.0001$),中位 PFS 分别为 1.61 个月和 1.45 个月 ($P < 0.001$),中位 OS 分别为 5.3 个月和 4.1 个月 ($P < 0.001$),Nivolumab 组 TRAEs 发生率与既往研究一致^[9]。基于此研究,Nivolumab 在日本获批用于晚期胃癌或胃食管连接处腺癌的三线治疗。

针对局部进展期或晚期 GC/GEJC 患者后线应用 Avelumab (抗 PD-L1 抗体) 的临床研究结果目前却不尽如人意。虽然前期 JAVELIN 实体瘤研究^[17]以及 JAVELIN 实体瘤日本研究 (I/II 期)^[18],提示 Avelumab 作为 2 线或 2 线以上治疗 ORR 可达 10%~15%,但在 2017 年 11 月,默克和辉瑞公司宣布,III 期临床研究 JAVELIN Gastric 300 中,与医生选择的化疗方案相比,单药 Avelumab 作为 3 线治疗并未改善 OS。

此外,另一抗 PD-L1 单抗 Atezolizumab 针对实体瘤的 I 期临床研究中,6 例胃癌患者仅 1 例发生缓解^[19]。此外,Durvalumab (抗 PD-L1 单抗) 在经治的消化道肿瘤中的 I 期临床研究显示 ORR 为 7%, ≥ 3

级 TRAEs 发生率约 17%，而该研究中进展期 GC/GEJC 患者的结果尚未公布^[20]。

综上，虽然目前 FDA 和日本分别批准了 Pembrolizumab 和 Nivolumab 在晚期胃癌后线治疗的适应证，但结合其有限的临床获益及高昂的治疗费用、潜在的严重免疫相关副反应风险考虑，单药免疫靶向治疗应用于未经筛选的晚期胃癌人群并不是最佳策略。

3.2 维持治疗

CA184-162 研究 (NCT01585987) 比较了 Ipilimumab 与最佳支持治疗 (BSC)/单纯化疗在 114 例的 GC/GEJC 患者中一线维持治疗的效果^[21]。在对照组中，有 79% 患者继续接受氟尿嘧啶化疗，相较于氟尿嘧啶/BSC，Ipilimumab 并未提高疗效 (中位 OS 分别为 12.7 个月和 12.1 个月)；Ipilimumab 组与氟尿嘧啶/BSC 组 ≥ 3 级 TRAEs 发生率分别为 23% 和 9%。随着随访时间延长，一部分患者显示出长期的 OS 获益，但结合作用机制及安全性，Ipilimumab 似乎并非 GC/GEJC 患者维持治疗的理想选择。

JAVELIN 实体瘤研究 (I b 期) 评估了 Avelumab 在 89 例晚期 GC/GEJC 患者一线维持治疗的效果，首次评估了 PD-1/PD-L1 药物在胃癌维持治疗的疗效^[17]。中期分析结果提示 ORR 为 9%，与 2 线治疗的亚组 ORR 相当 (9.7%)，然而在维持治疗中约 2% 患者获得了完全缓解，但 2 线治疗的亚组中无 1 例发生完全缓解；中位 OS 目前尚未公布。目前，比较 Avelumab 与含铂类方案作为一线维持治疗的 III 期临床研究 JAVELIN Gastric 100 (NCT02625610) 研究正在开展。此外，针对进展期的 GC/GEJC 患者接受一线标准化疗后，对比接受 Durvalumab 单药和化疗/曲妥珠单抗维持治疗效果的 II 期临床研究也正在开展 (NCT02678182)。

虽然免疫靶向治疗也有毒性，但相对于化疗，免疫治疗仍具有总体毒副反应轻，有效患者缓解期长的优势，因此胃癌的免疫维持治疗结果值得期待。

3.3 联合治疗

鉴于从 CPIs 单药免疫靶向中获益的胃癌患者有限，合理联合治疗可能是可行的研究方向。目前已有大量的基础及临床研究发现了多种潜在可能的联用策略，如与化疗、其它免疫调节治疗、分子靶向治疗、放疗等联合，现在的热点已进入联合应用策略。

3.3.1 与化疗和/或双免疫联合治疗

KEYNOTE059 研究中^[7]，队列 2 评估了 Pembrolizumab 联合化疗 (顺铂联合 5-Fu 或卡培他滨) 在 Her-2 阴性晚期胃癌的一线治疗中的疗效，其 ORR 为 60%；且 PD-L1 阳性的患者具有更高的缓解率 (PD-L1 阳性 vs PD-L1 阴性: 69% vs 38%)，中位生存时间为 13.8 个月，3/4 级 TRAEs 发生率为 76%，疗效及不良反应均显著高于 Pembrolizumab 单药组。有关 Pembrolizumab 联合化疗对比单纯化疗的 2 项 III 期临床研究正在开展。KEYNOTE-062 研究 (NCT02494583) 拟比较 PD-L1 阳性/HER-2 阴性的复发或初治晚期 GC/GEJC 患者接受 Pembrolizumab 单药与单化疗及免疫+化疗联合治疗的疗效差异。KEYNOTE-585 研究 (NCT03221426) 则拟对比 Pembrolizumab 与化疗联合组较单化疗组在新辅助及辅助治疗中的效果。

Nivolumab 则在双免疫+化疗方面均作了探索。Checkmate032 研究评估了不同剂量的 Nivolumab 和 Ipilimumab 联合组在一线及以上治疗失败的进展期 GC/GEJC 患者中的效应^[8]。其中 Nivolumab 1mg/kg 与 Ipilimumab 3mg/kg 联合组及 Nivolumab 3mg/kg 与 Ipilimumab 1mg/kg 联合组的 ORR 分别为 26% 和 10%，中位生存时间分别为 6.9 月和 4.8 月， ≥ 3 级 TRAEs 反应率分别为 47% 及 27%。目前针对胃癌的 Nivolumab 联合治疗，有 3 项 III 期临床研究正在开展。CheckMate 649 研究 (NCT02872116) 为全球多中心研究，比较 Nivolumab+Ipilimumab 或 Nivolumab+奥沙利铂+氟尿嘧啶与单奥沙利铂+氟尿嘧啶在既往未经治疗的晚期 GC/GEJC 患者中的疗效；而 ATTRACTION-04 (NCT02746796) 是针对亚洲人群且未经治疗的无法切除的进展期或复发的胃癌患者，比较 Nivolumab 联合化疗与单纯化疗的疗效；ONO-4538-38 (NCT03006705) 则比较 Nivolumab 联合化疗与单纯化疗在胃癌辅助治疗中的疗效差异。

而 Durvalumab 联合化疗+Tremelimumab (CTLA4 抑制剂) 应用于进展期 GC/GEJC 患者的 1/2 期研究结果尚未公布 (NCT02658214)。

除了抗 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 药物，其它 CPIs 包括 LAG-3 (一种淋巴细胞的表面蛋白) 和 IDO (一种分解色氨酸的酶，能产生免疫抑制的肿瘤免疫微环境)，这些蛋白的抑制剂可能与 PD-1/PD-L1 抗体

发挥协同作用而具有更强烈的抗肿瘤效应^[22]。目前胃癌患者注册登记的双免疫药物的临床研究包括 Nivolumab+BMS-986016 (抗 LAG-3, NCT01968109) 和 Pembrolizumab +epacadostat (IDO 抑制剂; NCT02178722; NCT03196232) 等。此外, FRACTION-GC (NCT02935634) 研究拟评估 Nivolumab+BMS-986016 (LAG-3 抑制剂)/Ipilimumab 在晚期 GC 患者的效应。INCAGN01876 (抗糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体相关蛋白) 和 Nivolumab±Ipilimumab (对比 Ipilimumab 单药) 应用于进展期及晚期转移性肿瘤 (包含 GC/GEJC 患者) 的临床研究也在进行 (NCT03126110)。

3.3.2 与分子靶向药物联合治疗

在 1 项 Durvalumab 联合雷莫芦单抗在各种晚期肿瘤患者的 I 期临床研究中, 既往受过 1 线或 2 线治疗的无法切除及晚期的 GC/GEJC 患者的 ORR 为 15%, 3 级 TRAEs 的发生率约 19% (无 4~5 级 TRAEs)^[23]。1 项纳入 69 例既往接受 1 线及以上治疗失败的胃癌患者接受 Pembrolizumab 联合雷莫芦单抗治疗的 I 期临床研究显示, 1 线治疗组及 2 线及以上治疗组的 ORR 分别为 14% 和 7%, 而 ≥3 级 TRAEs 的发生率为 39% 和 27%^[24]。这两项研究提示与雷莫芦单抗的联合用药并未额外增加 CPIs 的抗肿瘤活性。Daisuke 等报告 Nivolumab+雷莫芦单抗应用于 46 例 (NCT02999295) 既往接受过含铂类及氟尿嘧啶化疗的进展期胃癌患者的 I/II 期临床研究结果, ORR 为 24.4%, 值得注意的是 9 例 HER-2 阳性患者其中 8 例均出现不同程度的肿瘤增大, 而 dMMR 患者 (仅 1 例) 并未发生肿瘤缩小; 3/4 级 TRAEs 率约 26% (2018 ascoabstract#4047)。另外如 Atezolizumab+贝伐单抗±化疗 (NCT01633970) 正在进行中。

CPIs 与 TKIs 联合治疗也在探索中, 例如抗 HER-2 抗体与免疫药联合可能增强抗体依赖的 NK 细胞的肿瘤杀伤作用^[22]。Pembrolizumab 联合曲妥珠单抗 (NCT02901301) 或 Margetuximab (NCT02689284) 运用于 HER-2 阳性的进展期 GC/GEJC 患者的研究正在开展。此外, CPIs 联合金属蛋白酶抑制剂如 Nivolumab 和 Andecaliximab (MMP-9 抗体抑制剂) (NCT02864381) 的研究也在进行中。

目前免疫药物联合放疗的探索也在进行当中

(CIRCUIT, NCT03453164)。

4 小 结

尽管胃癌患者并不是免疫靶向治疗中最大的获益人群, 但其前景值得期待。CPIs 在辅助治疗及新辅助治疗中的价值、与放化疗及靶向治疗药物的组合模式以及 CPIs 的疗效预测的分子标志物的优化均值得更深入地探索。

参考文献:

- [1] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. Science, 2018, 359(6382): 1350–1355.
- [2] Taieb J, Moehler M, Boku N et al. Evolution of checkpoint inhibitors for the treatment of metastatic gastric cancers: Current status and future perspectives[J]. Cancer Treat Rev, 2018, 66: 104–113.
- [3] Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential[J]. Cell, 2015, 161(2): 205–214.
- [4] Tian L, Goldstein A, Wang H, et al. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming[J]. Nature, 2017, 544(7649): 250–254.
- [5] Schmittnaegel M, Rigamonti N, Kadioglu E, et al. Dual angiopoietin-2 and VEGFA inhibition elicits antitumor immunity that is enhanced by PD-1 checkpoint blockade[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(385): eaak9670.
- [6] Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6): 717–726.
- [7] 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.
- [8] Janjigian YY, Bendell JC, Calvo E, et al. CheckMate-032: phase I/II, open-label study of safety and activity of nivolumab (nivo) alone or with ipilimumab (ipi) in advanced and metastatic (A/M) gastric cancer (GC)[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(15_suppl): 4010.
- [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] Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2014, 513(7517):202–209.
- [11] Ye XS, Yu C, Aggarwal A, et al. Genomic alterations and molecular subtypes of gastric cancers in Asians[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1):42.
- [12] Francoso A, Simioni PU. Immunotherapy for the treatment of colorectal tumors: focus on approved and in-clinical-trial monoclonal antibodies [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11:177–184.
- [13] Remon J, Besse B, Soria JC. Successes and failures: what did we learn from recent first-line treatment immunotherapy trials in non-small cell lung cancer? [J]. *BMC Med*, 2017, 15(1):55.
- [14] Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25):2500–2501.
- [15] Ralph C, Elford E, Burt DJ et al. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(5):1662–1672.
- [16] Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10142):123–133.
- [17] Chung HC, Arkenau HT, Wyrwicz L, et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer from JAVELIN solid tumor phase I b trial: analysis of safety and clinical activity[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15_suppl):4009.
- [18] Hironaka S, Shitara K, Iwasa S, et al. O2-10-4Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1), in Japanese patients with advanced gastric cancer: results from phase I b trial[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl_7).
- [19] Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients[J]. *Nature*, 2014, 515(7528):563–567.
- [20] Segal N, Hamid O, Hwu W, et al. 1058PD a phase I multi-arm dose-expansion study of the anti-programmed cell death-ligand-1 (PD-L1) antibody MEDI4736: preliminary data[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(suppl_4):iv365.
- [21] 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.
- [22] Ochoa MC, Minute L, Rodriguez I, et al. Antibody-dependent cell cytotoxicity: immunotherapy strategies enhancing effector NK cells[J]. *Immunol Cell Biol*, 2017, 95(4):347–355.
- [23] Talia G, Chia-Chi L, Siqing F, et al. A multi-cohort phase I study of ramucirumab plus durvalumab: Preliminary safety and clinical activity in patients with locally advanced and unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl_3).
- [24] Chau I, Bendell JC, Calvo E, et al. Ramucirumab (R) plus pembrolizumab (P) in treatment naive and previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: a multi-disease phase I study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl):4046.