

胃癌免疫治疗的研究进展

张凯利, 隋红

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: 免疫治疗是通过机体激发自身 T 淋巴细胞特异性抗肿瘤反应来抑制肿瘤的发生发展。在 T 淋巴细胞膜的表面上, 存在若干免疫检查点, 如程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death-1, PD-1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4), 在正常情况下能抑制 T 细胞的功能。然而, 免疫检查点抗体介导阻断了免疫检查点的抑制, 从而导致 T 细胞的激活和增强抗肿瘤活性。多项免疫检查点抑制剂临床研究在胃癌的治疗中也有了相关的阴性或阳性结果, 使得正在开展及待开展的临床研究结果备受关注。在免疫抑制剂带来获益的同时也造成了一些不可避免的不良反应, 但在接受适当治疗后, 大多数不良反应的疗程通常为 2~4 周转归。全文就免疫治疗在胃癌治疗中的现状和前景予以综述。

主题词: 胃肿瘤; PD-1; PD-L1; 免疫治疗; 不良反应

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)08-0685-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.08.B002

Research Progress of Immunotherapy for Gastric Cancer

ZHANG Kai-li, SUI Hong

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

Abstract: Immunotherapy inhibits the development of tumors by stimulating the specific anti-tumor response of autologous T lymphocytes. On the surface of the T lymphocyte membrane, there are several immunological checkpoints, such as programmed cell death-1 (PD-1) and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4), which can inhibit T cell function under normal circumstances. However, the inhibition by immunological checkpoints can be blocked by antibodies, leading to T cell activation and enhanced anti-tumor activity. Clinical studies of multiple immunological checkpoint inhibitors have had negative or positive results in the treatment of gastric cancer. The benefits of immunosuppressant are accompanied with some unavoidable adverse reactions; after receiving appropriate treatment, most of the adverse reactions would lapse in 2 to 4 weeks. This article reviews the current status and prospects of immunotherapy for gastric cancer.

Subject words: gastric cancer; PD-1; PD-L1; immunotherapy; adverse reactions

胃癌是最常见的消化道肿瘤之一, 在全世界癌症中发病率居第 4 位, 也是导致癌症相关死亡的第二大常见肿瘤^[1]。胃癌整体预后较差, 5 年生存率仅 10%~30%, 但早期胃癌的 5 年生存率大于 90%。目前, 胃癌的治疗仍然是以手术、化疗、放疗或联合靶向治疗为主的综合治疗。化疗可使晚期胃癌患者的中位总生存期延长至 11.1 个月, 联合靶向治疗中位总生存期超过 1 年(13.8 个月)。近年来免疫治疗迅速发展, 在很多实体瘤及血液肿瘤中都取得显著疗效。例如, PD-1/PD-L1(programmed cell death-1/programmed death ligand-1) 和 CTLA-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4) 的抗体在治疗各种类型

肿瘤中受到关注。目前, 以 PD-1 为代表的免疫检查点治疗已经在肺癌、黑色素瘤、肾癌、头颈鳞癌、膀胱癌、霍奇金淋巴瘤等的治疗中获得了美国 FDA 批准并取得了喜人的疗效, 同时在乳腺癌、肝癌、胃癌等领域的研究也处于不断深入探索当中。目前, 免疫检查点抑制剂在胃癌的临床研究也有了相关的阴性或阳性结果。

1 免疫作用的机制

免疫治疗是通过机体激发自身特异性抗肿瘤反应来抑制肿瘤的发生发展。为了激活特异性抗肿瘤免疫应答, T 淋巴细胞须通过 T 淋巴细胞受体结合

通信作者: 隋红, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 博士; 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化内科, 黑龙江省哈尔滨市哈平路 150 号(150081); E-mail: doctorsui2003@126.com
收稿日期: 2018-06-26; **修回日期:** 2018-07-27

抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APC)上主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)呈递的同源多肽,它们之间的相互作用由 T 淋巴细胞和肿瘤细胞之间的抑制和协同刺激分子共同调节,如 CTLA-4、CD28 以及 PD-1 及其配体 PD-L1、PD-L2(programmed death ligand-2)^[2]。然而 T 淋巴细胞膜的表面上,存在若干免疫检查点,这些“检查点”在正常的情况下能抑制 T 细胞的功能,同时肿瘤细胞也能够针对性地选择这些抑制机制,阻止对自身组织持续的 T 细胞应答。因此,这些天然抑制性检查点的选择性阻断可以使 T 细胞持续活化,进而激活和促进有效的抗肿瘤反应。在免疫抑制机制中,CTLA-4 和 PD-1 阻断的免疫检查点调节起着重要作用。在正常宿主环境中,免疫检查点分子通过上调共刺激途径来调节 T 细胞对抗原的应答,或者下调免疫信号的共同抑制途径。CTLA-4 及 PD-1 可调控不同的抑制性通路,研究证实,免疫靶点 PD-1 或 PD-L1 的抗体介导阻断了免疫检查点的抑制,导致 T 细胞的激活和增强了抗肿瘤活性。阻断 CTLA-4 可以促进 T 细胞进入肿瘤组织形成肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL),而 TIL 产生的细胞因子 IFN- γ (interferon gamma)反过来具有增强 PD-L1 表达的作用^[3]。

1.1 免疫治疗的理论基础

1.1.1 CTLA-4 理论基础

CTLA-4 (CD152) 表达于活化的 CD4⁺ 其配体(即 B7-1、B7-2)、CD8⁺ T 细胞和 CD25⁺、FOXP3⁺ T 细胞(regulatory T cell, Treg)。CTLA-4 是在活化的 T 细胞和 T 调节(Treg)细胞上表达的共抑制分子。CTLA-4 是 T 细胞表达的抑制性受体,可以与 CD80 或 CD86 结合并抑制其活化 T 细胞的能力。CTLA-4 在免疫反应的起始阶段发挥重要作用,CTLA-4 抑制剂抑制淋巴组织中 T 细胞的早期激活。由于 CTLA-4 与 B7-1 和 B7-2 的亲合力比 CD28 强^[4],CTLA-4 通过与 CD28 竞争性结合 B7-1 与 B7-2 后诱导 T 细胞无反应性,参与免疫反应的负调节。抗

CTLA-4 不仅阻断效应 T 细胞表面的抑制信号,还下调肿瘤微环境中的 Treg 细胞^[5]。研究表明 CTLA-4 不仅增强了阻断移植肿瘤的排斥反应,并且促进了肿瘤排斥反应的形成^[6]。

1.1.2 PD-1/PD-L1 理论基础

PD-1 又称 CD279,因与细胞程序性凋亡相关而命名,是一种主要表达于 T 细胞、B 细胞、单核细胞和 NK 细胞表面的免疫抑制性受体。PD-1 相关配体分别为 PD-L1,又称(B7-H1)和 PD-L2(又称 B7-DC)。PD-1 是在活化的 T 细胞、Treg 细胞和单核细胞表面表达的共抑制性受体,它与其两个配体 PD-L1 和 PD-L2 相互作用,在 T 细胞活化中提供抑制信号,导致细胞和体液免疫反应下调^[7-9]。PD-1 或 PD-L1 的抗体介导阻断了检查点的抑制,导致 T 细胞的激活和增强了抗肿瘤活性^[10-11]。多项研究表明,PD-L1 在正常胃组织中不表达,而在胃癌组织中表达水平明显上调^[12-14]。PD-L1 阻断不仅可以影响淋巴组织中的早期免疫应答,还能影响其他部位的晚期应答^[15]。

1.1.3 胃癌免疫表型与临床病理关系

随着胃癌免疫治疗的发展,研究显示组织中 PD-1/PD-L1 表达与胃癌有一定临床病理关系^[16-19],见 Table 1。

多项研究证实 PD-1/PD-L1 的表达与胃癌的肿瘤大小和淋巴结转移相关。另外,有研究表明肠型胃癌较弥漫型胃癌的 PD-L1 表达率更高^[20]。

1.2 免疫治疗的临床研究

胃癌是异质性较强的肿瘤,基于胃癌分子表型,与胃癌免疫治疗相关的药物包括 CTLA-4 类似物、PD-1/PD-L1 单抗,前者包括 Tremelimumab、Ipili-

Table 1 The relationship between immunophenotype and clinical pathology in gastric cancer

Clinical pathological features	Dr.Zhang L ^[16]	Dr.Wu C ^[17]	Dr.Sun GP ^[18]	Dr.Chen ZH ^[19]
Gender	—	—	—	—
Age	—	—	—	#
Tumor size	+	+	+	—
Infiltration depth	#	+	—	+
TNM stage	—	#	—	#
Lymph node metastasis	+	+	+	#
Differentiation grade	#	—	—	+
Tumor site	—	—	#	—
Prognosis	Poor	Poor	Poor	Poor

Note: +; related; —; not related; #; Not mentioned

mumab 后者包括 Pembrolizumab、Nivolumab。从 2010 年第一个胃癌免疫治疗研究开始至今,已经有 20 余项与胃癌相关的临床研究在胃癌治疗领域进行和开展。

1.2.1 CTLA-4 类似物

Tremelimumab 是第一个用于胃癌免疫治疗临床研究的 CTLA-4 类似物。在这项 II 期临床中,评估 Tremelimumab 作为二线治疗晚期胃癌及食管腺癌的临床疗效,该研究共入组 18 例患者,接受 Tremelimumab 治疗的患者的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 5%, 二线无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 2.8 个月, 中位总生存期 (overall survival, OS) 为 4.8 个月^[21]。该研究显示:尽管整体疗效一般,但 Tremelimumab 在部分缓解的患者中显示出持久的抗肿瘤效应。

在既往治疗的局部晚期或转移性胃癌和胃食管结合处癌 (gastroesophageal junction cancer, GEJC) 的随机 II 期临床试验中进行了评估单药 Ipilimumab 的治疗效果 (NCT01585987)。由于 Ipilimumab 缺乏可证明的临床活性,该研究在中期分析后提前终止。

1.2.2 PD-1/PD-L1 单克隆抗体

KEYNOTE-012 是针对 PD-L1 阳性一项多中心、开放性的 Ib 期临床试验,共筛选了 162 例晚期胃癌患者,其中 65 例 (40%) PD-L1 阳性表达,最终共有 39 例 (24%) 入组该研究,首要研究终点为独立中心评估的 ORR。该研究每 2 周给予 Pembrolizumab 10mg/kg 治疗,直至满足治疗 24 个月、达到完全缓解、疾病进展或毒性不能耐受中的任何一项。最终结果显示:独立中心评估 ORR 为 22%, 中位 PFS 为 1.9 个月, 中位 OS 为 11.4 个月, 6 个月的 PFS 率为 26%, 6 个月和 12 个月的存活患者比例分别为 66% 和 42%^[22]。因此, Pembrolizumab 在 PD-L1 阳性的晚期胃癌患者中有较好的抗肿瘤效果。

Checkmate-032^[23] 是一项 I/II 期、随机、开放的实体瘤队列研究,该试验以研究 Nivolumab 单药或联合 Ipilimumab 治疗实体瘤的疗效和安全性为目标。其中一项关于 Nivolumab 单药或联合 Ipilimumab 治疗局部晚期或转移性胃、食管/胃食管结合部腺癌患者有效性和安全性的研究中,不论 PD-L1 表达如何,分为 3 个剂量组:(1) Nivo 3mg/kg, 2 周 1 次;(2) Nivo 1mg/kg+Ipi 3mg/kg, 3 周 1 次, 4 个周期;

(3) Nivo 3mg/kg+Ipi 1mg/kg, 3 周 1 次, 4 个周期。160 例患者入组,三组患者分别为 59 例、49 例和 52 例,治疗直到疾病进展 (progression disease, PD) 或出现不可接受的不良反应;主要研究终点是 ORR, 次要终点为安全性、PFS、OS 及生物标志物的状态等。该研究初步结果显示, ORR 为 14%, 中位 PFS 和 OS 分别为 1.4 个月和 5.0 个月, 6 个月和 12 个月的 OS 率分别为 49% 和 36%。此研究结果提示: Nivolumab 单药治疗在既往接受治疗的晚期/转移性的胃、食管及胃食管结合部癌患者中表现出较好的抗肿瘤活性。

ATTRACTION-2 (ONO-4538-12, Opdivo; Nivolumab)^[24] 一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照的 III 期临床研究,评估 Nivolumab 相对于安慰剂的有效性,主要终点是 OS, 次要终点包括 ORR、缓解持续时间、PFS、最佳总缓解率等安全性相关变量。该项研究共纳入 439 例患者,每 2 周给予 Nivolumab (3mg/kg) 或安慰剂一次,直至病情进展或不可耐受毒性导致停药。Nivolumab 组的中位总生存期为 5.26 个月,安慰剂组为 4.14 个月; Nivolumab 组 6 个月的总生存率为 46.4%, 安慰剂组为 34.7%; Nivolumab 组 12 个月总生存率为 26.6%, 安慰剂组为 10.9%; Nivolumab 使患者死亡风险降低了 37%。最终分析显示,相比安慰剂组, Nivolumab 组的 OS 显著延长。因此, Nivolumab 的胃癌适应证在日本获批,用于胃癌三线治疗。

2018 年 3 月 15 日初步结果发表在《JAMA Oncology》杂志的 KEYNOTE-059^[25] 研究是一个多中心,开放,非随机,3 个队列的 II 期研究,入组晚期胃癌或胃食管交界部腺癌患者。队列 1 中 Pembrolizumab 单药用于经治的晚期胃癌或胃食管交界部癌三线或以上治疗的疗效和安全性。Pembrolizumab 单药 200mg, d₁, 3 周 1 次,治疗直至疾病进展或不可耐受的毒性。队列 1 中共入组 259 例患者, 148 例 (57.1%) 患者 PD-L1 表达阳性, 109 例 (42.1%) 患者 PD-L1 表达阴性, 2 例 (0.8%) 患者 PD-L1 表达状态未知。结果显示:患者的中位 OS 为 5.6 个月, 6 个月的 OS 为 46.5%, 12 个月的 OS 为 23.4%。中位 PFS 为 2.0 个月, 6 个月的 PFS 率为 14.1%。研究结果显示: Pembrolizumab 有望成为晚期胃或胃食管交界部腺癌患者三线治疗新选择。

2018 年 ASCO 大会报告的 Keynote-061 研究显

示,Keytruda 作为二线用药未能比标准化疗改进 PD-L1 阳性胃癌患者的总生存期和无进展生存期。KEYNOTE-061^[26]是一项随机、开放标签的二线治疗的 3 期研究,共有 592 例患者入组,主要终点是 PD-L1 组合阳性评分(combined positive score,CPS)为 1 或更高的患者的总体生存和无进展生存。无论 CPS 如何,所有患者均评估安全性。在具有 1 或更高的 PD-L1 CPS 的 395 例患者中,196 例患者被分配接受 Pembrolizumab 治疗,199 例患者被分配接受紫杉醇治疗。在 CPS 为 1 或更高的人群中有 326 例患者死亡(Pembrolizumab 组 151 例,紫杉醇组 175 例)。Pembrolizumab 组中位总生存期为 9.1 个月,紫杉醇组为 8.3 个月。Pembrolizumab 组中位 PFS 为 1.5 个月,紫杉醇组为 4.1 个月。虽然,Pembrolizumab 单药治疗与紫杉醇相比没有显著提高总生存率。然而,Pembrolizumab 的益处随着长期随访而出现,临床上有意义的 12 个月和 18 个月的生存率估计分别为 40%和 26%。Pembrolizumab 安全性总体上优于紫杉醇,3 级或更严重的治疗相关不良事件的发生率更低。

近年来快速发展的免疫治疗,越来越多的临床研究试验正在开展。正在进行的临床研究以期别进行归类见 Table 2。

2 不良反应

免疫调节剂具有免疫毒性反应^[27],可以引起自身免疫或炎症副作用,称为“免疫相关不良事件”(immune related adverse events,irAE)。有研究表明:肿瘤新抗原和正常组织抗原可能是交叉反应性的,通过免疫疗法导致产生不良反应^[28]。据报道,皮肤毒性通常用药后 2~3 周开始出现,胃肠道毒性通常用药后 5 周左右出现,肝脏和内分泌毒性通常用药后 6~7 周出现。irAE 大体在用药后 1~6 个月内发生,大部分 irAE 是可逆的。但检查点免疫抑制剂造成的不良反应机制尚待阐述。根据相关报告当免疫抑制剂造成相关不良反应事件时,对于轻度反应可继续使用免疫抑制剂进行观察,可进行口服甾体类药物、抗组胺药以及皮质类固醇激素药物进行缓解;重度反应应立即停止使用免疫抑制剂,同时接受全身糖皮质激素治疗。在接受适当治疗后,大多数不良反应的疗程通常为 2~4 周转归。

2.1 皮肤毒性

最常见的皮肤不良反应事件是皮疹和瘙痒。根据其组织病理学表现,皮肤反应可分为以下 4 类^[29]: (1)炎症性皮肤病,包括反应不同类型的急性、亚急性或慢性炎症的一系列炎症改变,包括银屑病样或

Table 2 Current clinical studies targeting PD-1/PD-L1

Phase	Drug name	Type of cancer	Code	Primary study endpoint	Secondary study endpoint
I	Atezolizumab monotherapy	Locally advanced/metastatic solid tumor	YO29233	OS	PFS
I / II	Anti-PD-1 antibody	Advanced solid tumor	BGB-A317-102	Safety, tolerability, OS	ORR
II	Combination treatment of Nivolumab and Ipilimumab	Advanced gastric cancer	NCT02935634	ORR	AE
	Anti-PD-1 antibody	Inoperable, locally advanced/metastatic GC/GEJC	BGB-A317-205	Safety, tolerability	ORR
III	Pembrolizumab/Paclitaxel	Advanced GC/GEJC progression after first-line treatment with platinum and 5-fluorouracil	KEYNOTE-063	OS	PFS
	Pembrolizumab plus chemotherapy/ placebo plus chemotherapy	Neoassisted/adjuvant treatment of gastrointestinal tract and GEJC	KEYNOTE-062	PFS, OS	ORR
	Comparing Nivolumab with Ipilimumab/Nivolumab with Oxaliplatin+Fluorimidine and Oxaliplatin+Fluoropyrimidine	Untreated late/metastatic GC/GEJC	CheckMate 649	Expression of PD-L1, OS	Random OS

青苔样反应。苔藓样的慢性界面皮炎较常见^[30-31]。(2)免疫性大疱性皮肤病,类似于疱疹样皮炎或大疱性类天疱疮;(3)角质形成细胞改变——Grover's 病(暂时性和持久性棘层松解性皮肤病)^[32]/棘层松解性角化不良;(4)由黑素细胞改变引起的免疫反应(如肿瘤性的黑变病及白癜风)。

2.2 消化系统毒性

胃肠道毒性是抗 CTLA-4 单抗治疗相关 irAE 中最常见和最严重(3级或更高)的毒性反应^[33]。主要症状包括腹泻和结肠炎,其他的症状包括腹痛、便血、体重减轻、发热和呕吐^[34]。抗 PD-1 单抗导致的胃肠道 irAE 分为四种不同的模式:与抗 CTLA-4 相似的急性结肠炎、显微镜下结肠炎、累及上消化道和假性梗阻^[35]。然而免疫相关肝脏毒性也不罕见,在接受适当治疗后,肝炎通常会在 4~6 周内痊愈。

2.3 呼吸系统毒性

免疫治疗引起的肺部反应表现为一系列慢性炎症,推测其与机体的免疫进程相关,导致一系列的变化,如非特异性间质性肺炎、结节病样^[36]或过敏性肺炎样等改变和机化性肺炎样改变。据报道,抗 PD-1 单抗治疗的病例中,咳嗽、呼吸困难等呼吸系统不良事件发生概率高达 20%~40%,其中 2%~9%患者有 3~4 级的咳嗽、1%~2%患者有 3~4 级的呼吸困难^[37-39],而抗 CTLA-4 单抗治疗时偶有发生。

2.4 其他不良反应

心脏不良反应:2018 年 3 月 10 日发表在《Lancet》杂志的一项研究结果显示:免疫检查点抑制剂(抗 PD-1 疗法等)治疗之后发生严重心肌炎的 101 例患者中,免疫治疗导致的免疫性心肌炎死亡率高达 46%,且目前没有有效治疗手段^[40]。研究表明,从接受 PD-1 抑制剂到发生严重心肌炎的中位时间间隔是 27d,76%的患者在用药 6 周内发生心肌炎,时间最短的仅为 5d。

神经系统:包括一系列的神经系统事件,如多神经病、面神经麻痹、脱髓鞘、重症肌无力、格林-巴利综合征、可逆性后部白质脑病、横贯性脊髓炎、肠神经病、脑炎和无菌性脑膜炎。

3 结语与展望

免疫治疗胃癌,目前取得阳性结果的药物包括

II 期的 Tremelimumab、I b 期的 Pembrolizumab、I / II 期的 Nivolumab,这些阳性结果为胃癌免疫治疗之路奠定基础。当然,尚需要更多 III 期临床研究试验结果进一步证实免疫治疗的抗肿瘤活性。目前,对于 PD-L1 检测的普遍意识不够强,因此,在使用免疫检查点抑制剂时筛选优势人群就显得尤为重要。由于特异性抗肿瘤免疫反应是一个多分子和信号通路共同调控的复杂过程,当免疫治疗为癌症患者提供获益时同时也造成免疫相关的不良事件,可能与免疫系统调节失衡有关,具体机制尚不清楚。在免疫治疗为癌症患者带来获益时,同时也要重视免疫治疗所带来的不良事件的伤害,给予及时预防干预或治疗。免疫肿瘤药物的疗效评估需要区别于传统的细胞毒性和其他分子靶向药物。其次,PD-L1 表达与临床病理特征之间的相关性仍存在争议,需要大量临床研究数据进行分析,以便免疫抑制剂的精准治疗。迄今为止,大多数对免疫肿瘤治疗的疗效采用 RECIST 1.1 进行评估,有时会出现假性进展可能,因此我们需要采用与观察到的免疫肿瘤药物的疗效模式和作用机制一致的更准确的标准。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistic, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Harris TJ, Drake CG. Primer on tumor immunology and cancer immunotherapy [J]. J Immunother Cancer, 2013, 1(1): 1-9.
- [3] Fu J, Malm IJ, Kadayakkara DK, et al. Preclinical evidence that PD1 blockade cooperates with cancer vaccine TEGVAX to elicit regression of established tumors [J]. Cancer Res, 2014, 74(15): 4042-4052.
- [4] Qureshi OS, Zheng Y, Nakamura K, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell extrinsic function of CTLA-4 [J]. Science, 2011, 332(6029): 600-603.
- [5] Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma [J]. J Exp Med, 2013, 210(9): 1695-1710.
- [6] Peggs KS, Quezada SA, Allison JP. Cell intrinsic mechanisms of T-cell inhibition and application to cancer therapy [J]. Immunol Rev, 2008, 224(1): 141-165.
- [7] Latchman Y, Wood CR, Chernova T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation [J]. Nat Immunol, 2001, 2(3): 261-268.
- [8] 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.
- [9] Wang J, Yuan R, Song W, et al. PD-1, PD-L1 (B7-H1) and tumor-site immune modulation therapy: the historical perspective [J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 34-41.

- [10] Patel SP, Osada T, Osada K, et al. Modulation of immune system inhibitory checkpoints in colorectal cancer [J]. *Current Colorectal Cancer Rep*, 2013, 9(4):391–397.
- [11] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2455–2465.
- [12] Yi Q, Li Q, Ren T, et al. Upregulation of PD-L1 and APE1 is associated with tumorigenesis and poor prognosis of gastric cancer [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9(default):901–909.
- [13] Geng Y, Wang H, Lu C, et al. Expression of costimulatory molecules B7-H1, B7-H4 and Foxp3 + Tregs in gastric cancer and its clinical significance [J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(2):273–281.
- [14] Hou J, Yu Z, Xiang R, et al. Correlation between infiltration of FOXP3 +, regulatory T cells and expression of B7-H1 in the tumor tissues of gastric cancer [J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 96(3):284–291.
- [15] Goode EF, Smyth EC. Immunotherapy for gastroesophageal cancer[J]. *J Clin Med*, 2016, 5(10):84–97.
- [16] Zhang L, Qiu M, Jin Y, et al. Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression on gastric cancer and its relationship with clinicopathologic factors [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9):11084–11091.
- [17] Wu C, Zhu Y, Jiang J, et al. Immunohistochemical localization of programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) in gastric carcinoma and its clinical significance [J]. *Acta Histochem*, 2006, 108(1):19–24.
- [18] Sun GP, Ding Q. Correlation of PD-L1 expression with prognosis and clinicopathological features in gastric carcinoma: a meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention & Treatment*, 2016, 23(24):1638–1644. [孙国平, 丁琦. PD-L1 表达与胃癌预后及临床病理特征相关性 Meta 分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(24):1638–1644.]
- [19] Wang C, Chen ZH, Wei FX, et al. Expression of programmed death ligand1 in gastric cancer and its clinical value[J]. *Journal of Jiangsu University (Medicine Edition)*, 2017, 27(2):158–161. [汪超, 陈志红, 魏法星, 等. 程序性死亡配体 1 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2017, 27(2):158–161.]
- [20] Kim JW, Nam KH, Ahn SH, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(1):42–52.
- [21] Ralph C, Elkord 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.
- [22] 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.
- [23] Le D, Bendell J, Calvo E. Safety and activity of nivolumab monotherapy in advanced and metastatic (A/M) gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEC): Results from the CheckMate-032 study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(4_suppl):abstr6
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Lerzo G, O'Connor J M, Mendez GA, 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.
- [27] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17):1974–1982.
- [28] Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma [J]. *New Engl J Med*, 2014, 371(23):2189–2199.
- [29] Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy[J]. *J Cutan Pathol*, 2016, 44(2):158–176.
- [30] Shi VJ, Rodic N, Gettinger S, et al. Clinical and histologic features of lichenoid mucocutaneous eruptions due to anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 immunotherapy [J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(10):1128–1136.
- [31] Tetzlaff MT, Nagarajan P, Chon S, et al. Lichenoid dermatologic toxicity from immune checkpoint blockade therapy: a detailed examination of the clinicopathologic features [J]. *Am J Dermatopathol*, 2017, 39(2):121–129.
- [32] Uemura M, Faisal F, Haymaker C, et al. A case report of Grover's disease from immunotherapy—a skin toxicity induced by inhibition of CTLA-4 but not PD-1 [J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4:55.
- [33] Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(28):3193–3198.
- [34] Marthey L, Mateus C, Mussini C, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(4):395–401.
- [35] Collins M, Michot JM, Danlos FX, et al. P315 gastrointestinal immune related adverse events associated with programmed-death 1 blockade[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5):S194.
- [36] Berthod G, Lazor R, Letovanec I, et al. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by ipilimumab[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17):1185–1192.
- [37] Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3):257–265.
- [38] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366:2443–2454.
- [39] Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(10):1020–1030.
- [40] Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Lancet*, 2018, 391(10124):933.