

PD-1/PD-L1抑制剂在晚期胃癌治疗中的研究进展

李雨婷, 刘定定, 黄子静, 马雨琪, 杨卫卫*

延安大学附属医院肿瘤科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年4月7日; 录用日期: 2023年4月29日; 发布日期: 2023年5月8日

摘要

胃癌是我国常见的恶性肿瘤, 传统化疗对晚期胃癌患者往往疗效有限。PD-1及其配体PD-L1是目前免疫治疗的研究热点。在肿瘤微环境中, 肿瘤细胞表达大量PD-L1, PD-1与其配体结合后可抑制T细胞的功能, 而PD-1/PD-L1抑制剂可重新激活效应T细胞, 阻止肿瘤细胞逃逸。免疫单药治疗晚期胃癌已在临床中显示出显著疗效, 但其联合用药模式是否将更好地改善患者预后尚未明确。期待未来深入研究PD-1/PD-L1抑制剂联合用药治疗晚期胃癌可使患者获益更多, 包括化疗药物、抗血管生成药物及靶向药物等。

关键词

PD-1, PD-L1, 晚期胃癌, 免疫检查点抑制剂

Research Progress of PD-1/PD-L1 Inhibitors in the Treatment of Advanced Gastric Carcinoma

Yuting Li, Dingding Liu, Zijing Huang, Yuqi Ma, Weiwei Yang*

Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Apr. 7th, 2023; accepted: Apr. 29th, 2023; published: May 8th, 2023

Abstract

The gastric carcinoma is a common malignant tumor in our country, and there is usually limited therapeutic effect on advanced gastric carcinoma treated by traditional chemotherapy. PD-1 and

*通讯作者。

文章引用: 李雨婷, 刘定定, 黄子静, 马雨琪, 杨卫卫. PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期胃癌治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7108-7114. DOI: 10.12677/acm.2023.135993

its ligand, PD-L1, have been the focus of immunotherapy research. In the tumor microenvironment, tumor cells express a large amount of PD-L1, and PD-1 can inhibit the function of T cells after binding with its ligand, while PD-1/PD-L1 inhibitors can reactivate effector T cells and prevent the escape of tumor cells. Immunotherapy has shown significant clinical efficacy in the treatment of advanced gastric carcinoma, but it is not clear whether its combination mode will better improve the prognosis of patients. It is expected that further studies on the combination of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of advanced gastric carcinoma can bring more benefits to patients, including chemotherapy drugs, anti-angiogenic drugs and targeted drugs.

Keywords

PD-1, PD-L1, Advanced Gastric Carcinoma, Immune Checkpoint Inhibitors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近几年,胃癌的发病率与致死率在恶性肿瘤中一直居高不下[1]。尤其是晚期胃癌患者5年生存率低,传统化疗方案疗效不佳。可喜的是,曲妥珠单抗(Trastuzumab)在人表皮生长因子受体2(Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性的晚期胃癌患者中显示出显著疗效。然而在我国晚期胃癌患者中,HER2阳性率仅12%左右,曲妥珠单抗对患者的获益也较为局限[2]。故研究新的靶向药物,或可为改善晚期胃癌患者的预后带来希望。

根据癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)的研究成果,2014年美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)提出了4种胃腺癌分子亚型:EB病毒感染型(Epstein-Barr virus, EBV)、微卫星不稳定型(Microsatellite Instability, MSI)、染色体不稳定型(Chromosomal instability, CIN)及基因组稳定型(Genomically Stable, GS)。其中,EBV型和MSI型免疫治疗可能获益,而CIN型和GS型不推荐免疫治疗[3]。2015年亚洲癌症研究组织(Asian Cancer Research Group, ACRG)根据MSI状态、TP53基因功能和上皮-间充质转化(Epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)将胃癌分为4个亚型:高度微卫星不稳定(High-frequency MSI, MSI-H)、微卫星稳定(Microsatellite stability, MSS)/TP53+、MSS/TP53-和MSS/EMT[4]。

活化的肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor infiltrating lymphocytes, TILs)参与抗肿瘤免疫反应,包括CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞、B细胞和固有淋巴细胞等[5]。DNA错配修复基因MLH1、MSH2、MSH6和PMS2参与DNA的修复过程,基因功能缺失时将导致高度微卫星不稳定/错配修复缺陷(MSI-H/Deficient mismatch repair, MSI-H/dMMR)的发生。当肿瘤细胞发生MSI-H/dMMR时,细胞内肿瘤突变负荷(Tumor mutation burden, TMB)增加,进而形成了相关新抗原,使大量淋巴细胞浸润,有助于免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)发挥治疗效果[6]。

程序性死亡分子-1(Programmed death-1, PD-1)及其配体(Programmed death-ligand 1, PD-L1)是目前免疫治疗的研究热点。PD-1作为一个表达于免疫细胞的负调控分子,与其配体PD-L1和PD-L2结合后可抑制T细胞的功能。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞通过大量表达PD-L1,诱导负性免疫应答,从而得以逃逸。研究PD-1/PD-L1抑制剂可重新激活效应T细胞,阻止肿瘤细胞逃逸,达到抗肿瘤的作用[7]。现就PD-1

及 PD-L1 抑制剂在晚期胃癌治疗中的研究进展予以综述。

2. PD-1 抑制剂在晚期胃癌治疗中的应用现状

2.1. 纳武利尤单抗(Nivolumab)

在针对亚洲人群的 ATTRACTION-2III 期临床试验中, 评估纳武利尤单抗对比安慰剂用于晚期胃/胃食管交界处腺癌(Gastric carcinoma/Gastro esophageal junction carcinoma, GC/GEJC)患者的疗效。结果显示, 与安慰剂组相比, 纳武利尤单抗组的客观缓解率(Objective response rate, ORR)为 11%, 中位无进展生存期(Median Progression free survival, mPFS)延长 0.16 个月(1.61 个月 vs 1.45 个月), 中位总生存期(Median Overall survival, mOS)延长 1.12 个月(5.26 个月 vs 4.14 个月), 1 年生存率提高 15.3% (26.2% vs 10.9%)。最常见的治疗相关不良反应(Treatment-related adverse events, TRAEs)为瘙痒、腹泻、皮疹、乏力、食欲减退和恶心等[8]。基于此研究结果, 2017 年纳武利尤单抗被日本批准用于晚期 GC/GEJC 的治疗, 成为全球首个被批准用于治疗胃癌的 ICI。

在针对亚洲人群的 ATTRACTION-4III 期临床研究中, 评估 HER2 阴性晚期 GC/GEJC 患者使用纳武利尤单抗联合 SOX/XELOX (奥沙利铂 + 替吉奥/卡培他滨)的疗效及安全性。结果显示, 纳武利尤单抗联合化疗组的患者显著改善了 PFS (10.45 个月 vs 8.34 个月), ORR 提高了 9.7% (57.5% vs 47.8%), 缓解持续时间(Duration of response, DoR)延长了 4.24 个月(12.91 个月 vs 8.67 个月), 但未改善 OS (17.45 个月 vs 17.15 个月)。最常见的 3/4 级 TRAEs 是中性粒细胞计数下降和血小板计数下降[9]。而在 CheckMate-649III 期临床试验中, 评估相比于单独化疗, 纳武利尤单抗联合 XELOX/FOLFOX (奥沙利铂 + 5-氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙)作为一线方案治疗 HER2 阴性、既往未治疗过的晚期 GC/GEJC 患者的疗效。结果显示, 在 PD-L1 阳性且联合阳性评分(Combined positive score, CPS) ≥ 5 分的患者中, 纳武利尤单抗联合化疗组患者的 mPFS 延长了 1.7 个月(7.7 个月 vs 6.0 个月), mOS 延长了 3.3 个月(14.4 个月 vs 11.1 个月)。纳武利尤单抗联合细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂依匹木单抗(Ipilimumab)组对比化疗组, 表明 MSI-H 人群的 OS 和 ORR 均优于 MSS 人群。针对 MSI-H/dMMR 人群, 纳武利尤单抗联合化疗组相比于单纯化疗组 OS 显著延长(38.7 个月 vs 12.3 个月), ORR 也大幅提高(55% vs 39%)。且在所有人群中, 纳武利尤单抗联合化疗组的患者也实现了 PFS 和 OS 双双获益[10][11]。相比于全球人群, 中国亚组人群在纳武利尤单抗联合化疗一线治疗晚期 GC/GEJC 中获益更显著[12]。研究表明, 纳武利尤单抗联合化疗方案可成为晚期 GC/GEJC 患者一线治疗的新选择。基于此研究结果, 纳武利尤单抗成为中国第一个获批晚期胃癌一线治疗全人群适应症的 PD-1 抑制剂。

2.2. 帕博利珠单抗(Pembrolizumab)

在 KEYNOTE-059II 期临床试验中, 评估 PD-L1CPS ≥ 1 的晚期 GC/GEJC 患者三线应用帕博利珠单抗单药治疗的安全性及有效性。结果显示: 帕博利珠单抗的 ORR 为 12%, mPFS 为 2 个月, mOS 为 6 个月。最常见的 TRAEs 为乏力、瘙痒、皮疹、食欲减退、贫血、恶心和腹泻等, 3/4 级 TRAEs 发生率为 17.8%, 该研究提示帕博利珠单抗在晚期 GC/GEJC 中具有较好的疗效和安全性[13]。基于此研究结果, 2017 年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准帕博利珠单抗用于 PD-L1CPS ≥ 1 的局部晚期、复发性或转移性 GC/GEJC 患者的三线治疗。

在 KEYNOTE-062III 期临床试验中, 评估帕博利珠单抗联合化疗对比单纯化疗一线治疗 PD-L1CPS ≥ 1 、既往未治疗过的晚期 GC/GEJC 的安全性及有效性。结果表明: 与单纯化疗相比, 帕博利珠单抗联合化疗组并不能显著延长患者 mOS (12.5 个月 vs 11.1 个月)和 mPFS (6.9 个月 vs 6.4 个月) [14]。基于此研究结果, 帕博利珠单抗联合化疗一线治疗胃癌效果还不明朗, 仍需要大规模的临床试验来进一步探索。有

学者对 KEYNOTE-062 中的 MSI-H/dMMR 晚期胃癌患者进行回顾性分析, 结果表明: 帕博利珠单抗单药或联合化疗疗效均显著优于化疗, ORR 分别提高 20.3% 和 27.9%, 提示帕博利珠单抗在 MSI-H/dMMR 的晚期胃癌治疗中可取得较好的疗效且联合化疗可能优于单药治疗[15]。除此之外, PANTHERA 研究[16] 及 KEYNOTE-811 试验[17]均显示出, 帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗也显著改善了 HER2 阳性晚期胃癌患者的临床疗效。

2.3. 特瑞普利单抗(Toripalimab)

特瑞普利单抗是首款我国自主研发并在中国上市的 PD-1 单抗, 也是 NMPA 批准的用于临床试验首批 PD-1 单克隆抗体之一[18]。在 NCT02915432Ib/II 期临床试验中, 评估特瑞普利单抗单药治疗晚期胃癌的疗效。结果显示: ORR 为 12.1%, 疾病控制率(Disease control rate, DCR)为 39.7%, mPFS 为 1.9 个月, mOS 为 4.8 个月。最常见的 TRAEs 为贫血、瘙痒、蛋白尿、食欲减退、腹泻、恶心呕吐、发热和腹痛等。该研究表明特瑞普利单抗在晚期胃癌中显示出良好的疗效及安全性[19]。目前特瑞普利单抗已被批准用于治疗无法切除或转移性难治性黑色素瘤[20], 相信随着不断开展的临床研究, 有望获批更多治疗适应症。

2.4. 信迪利单抗(Sintilimab)

信迪利单抗是我国自主研发并上市的第二款 PD-1 人源型 IgG4 单克隆抗体。在 NCT02937116Ib 期临床研究中, 评估信迪利单抗联合 XELOX 一线治疗晚期 GC/GEJC 的疗效及安全性。结果显示: 信迪利单抗联合化疗的 ORR 为 85.0%, mPFS 为 7.5 个月, 1 年生存率为 68.0%。最常见的 TRAEs 为血象下降、甲状腺功能减退、皮疹、恶心呕吐、血钾降低、发热和蛋白尿等。该研究显示信迪利单抗良好的疗效及安全性[21]。在 ORIENT-16 研究中, 评估信迪利单抗联合 XELOX 一线治疗中国晚期胃癌患者的疗效及安全性。结果显示, 总体人群 ORR 为 58.2%, 在 PD-L1 CPS ≥ 5 的患者中, ORR 为 72.8%, mPFS 和 OS 分别为 7.7 个月和 18.4 个月, 均显著优于单纯化疗。该实验数据提示, 无论 PD-L1 的表达水平如何, 信迪利单抗联合化疗方案均显示出良好的生存获益, 证实了其在胃癌一线治疗中的疗效[22]。因此, 信迪利单抗于 2022 年 6 月获得 NMPA 批准联合含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗用于不可切除的局部晚期、复发或转移性 GC/GEJC 的一线治疗。同年信迪利单抗联合化疗被纳入 CSCO 胃癌诊疗指南 2022 中晚期胃癌一线全人群推荐。

2.5. 卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)

卡瑞利珠单抗也是我国自主研发的 PD-1 抑制剂。在 NCT02742935I 期临床试验中, 评估晚期 GC/GEJC 患者应用卡瑞利珠单抗治疗的有效性及其安全性。结果显示: 卡瑞利珠单抗的 ORR 为 23.3%, DCR 为 43.3%, mPFS 为 8.0 周。最常见的 TRAEs 为反应性毛细血管瘤、瘙痒、乏力、贫血、蛋白尿、恶心、发热和腹胀等。该研究数据提示, 卡瑞利珠单抗在我国晚期 GC/GEJC 患者中显示出令人振奋的疗效[23]。2019 年, NMPA 批准卡瑞利珠单抗用于经典型霍奇金淋巴瘤患者的治疗, 越来越多的临床研究积极开展, 不断探索其单药和联合治疗的疗效及安全性。

2.6. 替雷利珠单抗(Tislelizumab)

替雷利珠单抗同为我国自主研发的抗 PD-1 单克隆抗体。在 NCT03469557II 期临床试验中, 评估了替雷利珠单抗联合化疗治疗局部晚期/转移性 GC/EGJC 患者的安全性和有效性。结果表明, 患者的 ORR 和 DCR 分别为 46.7% 和 80.0%, mPFS 为 6.1 个月, 有 7 例患者获得部分缓解(Partial Remission, PR), 3 例患者获得稳定(Stable Disease, SD)。最常见的 TRAEs 为贫血、食欲减退、恶心和乏力等。该研究显示, 无论 PD-L1 表达水平如何, 替雷利珠单抗联合化疗治疗 GC/EGJC 均可取得长期的临床疗效, 且具有良

好的安全性[24]。此外,一项III期临床研究正在进行中(NCT03777657),替雷利珠单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗一线治疗局部晚期不可切除或转移性的 GC/GEJC,期待早日传来好消息。目前替雷利珠单抗已获得 NMPA 附条件批准用于尿路上皮癌、经典型霍奇金淋巴瘤、肝细胞癌等多个瘤种的治疗。

3. PD-L1 抑制剂在晚期胃癌治疗中的应用现状

3.1. 阿维单抗(Avelumab)

在 JAVELIN Solid TumorIb 期临床试验中,评估阿维单抗治疗晚期 GC/GEJC 的疗效及安全性,试验分为一线化疗后序贯阿维单抗治疗和阿维单抗二线治疗两个组。结果显示:两组的 ORR 均为 6.7%, DCR 分别为 56.7%和 28.3%, mPFS 分别为 2.8 个月和 1.4 个月, mOS 分别为 11.1 个月和 6.6 个月。最常见的 TRAEs 为输液反应、乏力、食欲下降、寒战、瘙痒、贫血、血小板计数减少和腹痛等。该研究表明阿维单抗良好的疗效及安全性[25]。而另一项 JAVELIN Gastric300III 期临床试验,评估阿维单抗与化疗分别作为三线治疗晚期 GC/GEJC 患者的安全性及有效性。结果显示,与化疗组相比,阿维单抗没有改善 ORR (2.2% vs 4.3%),mOS (4.6 个月 vs 5.0 个月)和 mPFS (1.4 个月 vs 2.7 个月),但阿维单抗治疗的安全性更高。最常见的 TRAEs 为恶心呕吐、腹泻、贫血、食欲减退、输液反应和乏力等[26]。同样在 JAVELIN Gastric100III 期临床试验中,比较阿维单抗和化疗作为一线维持治疗 HER2 阴性晚期 GC/GEJC 患者的疗效。结果表明:阿维单抗并没有显示出比持续化疗更好的 Mos (10.4 个月 vs 10.9 个月) [27]。因此,阿维单抗在晚期 GC/GEJC 的疗效仍需要大规模的临床试验来进一步探索。

3.2. 度伐利尤单抗(Durvalumab)

在 NCT02572687Ia/b 期临床试验中,评估血管内皮生长因子受体 2 (Vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)拮抗剂雷莫卢单抗(Ramucirumab)联合度伐利尤单抗治疗晚期 GC/GEJC 患者的疗效。结果显示,患者的 ORR 为 21%, DCR 为 55%, mPFS 为 2.6 个月, mOS 为 2.4 个月。与 PD-L1 低表达组相比,PD-L1 高表达组显著改善 ORR (36% vs 0%),mPFS (5.5 个月 vs 1.5 个月)及 mOS (14.8 个月 vs 5.5 个月) [28]。另一项 Ib/II 期临床试验中,评估 CTLA-4 抑制剂替西木单抗(Tremelimumab)和度伐利尤单抗单药或联合治疗晚期 GC/GEJC 患者的有效性及安全性。结果表明,患者的 ORR 为(8.3% vs 0% vs 7.4%), DCR 为(25.0% vs 12.5% vs 25.9%), mPFS 为(1.7 个月 vs 1.6 个月 vs 1.8 个月), mOS 为(7.7 个月 vs 3.4 个月 vs 9.2 个月), 1 年生存率为(22.9% vs 4.6% vs 37.0%)。最常见的 TRAEs 为食欲下降、乏力、腹泻和恶心呕吐等。无论何种疗法都没有使患者显著受益[29]。

3.3. 恩沃利单抗(Envafohimab)

恩沃利单抗是一种重组人源化 PD-L1 单域抗体,是首款皮下注射 PD-L1 抑制剂。在 NCT03667170II 期临床研究中,评估恩沃利单抗单药治疗既往标准治疗失败的晚期 MSI-H/dMMR 实体肿瘤的疗效及安全性。结果显示,65 例结直肠癌患者的 ORR 为 43.1%, 18 例胃癌患者的 ORR 为 44.4%, 20 例其他实体瘤患者的 ORR 为 40.0%。总体人群的 ORR 为 42.7%, mPFS 为 11.1 个月, 12 个月 DoR 率为 92.2%, 1 年生存率为 74.6%。3/4 级 TRAEs 发生率为 16%, 未发生 TRAEs 导致死亡。3/4 级免疫相关不良反应(Immune-related adverse events, irAEs)发生率为 8%, 未发生免疫相关性肺炎、结肠炎、肾炎和神经系统毒性等。9%的患者发生注射部位反应,但均为 1/2 级。该试验显示出恩沃利单抗良好的疗效及安全性[30]。基于此研究数据,2021 年恩沃利单抗得到 NMPA 批准用于治疗既往标准治疗失败的晚期 MSI-H/dMMR 实体瘤。今后需要更多的大规模临床研究来进一步证实恩沃利单抗联合用药的有效性和安全性。

4. 小结

PD-1 表达于免疫细胞, 与其配体 PD-L1 和 PD-L2 结合后可抑制 T 细胞的功能。肿瘤细胞通过大量表达 PD-L1, 诱导负性免疫应答, 从而得以逃逸[7]。因而研究 PD-1/PD-L1 抑制剂可达到抗肿瘤的作用。尤其是晚期胃癌患者 5 年生存率低, 传统化疗方案疗效不佳, 免疫治疗或可为改善晚期胃癌患者预后带来希望。随着 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗晚期 GC/GEJC 的临床试验越来越多, 其疗效和安全性已得到充分证实。但 PD-1/PD-L1 抑制剂与其他药物联合治疗的疗效及安全性, 仍需更多的临床研究进一步明确。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 张俊, 秦叔逵. HER2 阳性晚期胃癌分子靶向治疗的中国专家共识(2016 版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(9): 831-839.
- [3] Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Comprehensive Molecular Characterization of Gastric Adenocarcinoma. *Nature*, **513**, 202-209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
- [4] Cristescu, R., Lee, J., Nebozhyn, M., *et al.* (2015) Molecular Analysis of Gastric Cancer Identifies Subtypes Associated with Distinct Clinical Outcomes. *Nature Medicine*, **21**, 449-456. <https://doi.org/10.1038/nm.3850>
- [5] Paijens, S.T., Vledder, A., de Bruyn, M., *et al.* (2021) Tumor-Infiltrating Lymphocytes in the Immunotherapy Era. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 842-859. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00565-9>
- [6] Shum, B., Larkin, J. and Turajlic, S. (2022) Predictive Biomarkers for Response to Immune Checkpoint Inhibition. *Seminars in Cancer Biology*, **79**, 4-17. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.03.036>
- [7] McDermott, D.F. and Atkins, M.B. (2013) PD-1 as a Potential Target in Cancer Therapy. *Cancer Medicine*, **2**, 662-673. <https://doi.org/10.1002/cam4.106>
- [8] Kang, Y.-K., Boku, N., Satoh, T., *et al.* (2017) 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. *The Lancet*, **390**, 2461-2471.
- [9] Kang, Y.K., Chen, L.T., Ryu, M.H., *et al.* (2022) Nivolumab plus Chemotherapy versus Placebo plus Chemotherapy in Patients with HER2-Negative, Untreated, Unresectable Advanced or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer (ATTRACTION-4): A Randomised, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **23**, 234-247. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00692-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00692-6)
- [10] Janjigian, Y.Y., Shitara, K., Moehler, M., *et al.* (2021) First-Line Nivolumab plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for advanced Gastric, Gastro-Oesophageal Junction, and Oesophageal Adenocarcinoma (CheckMate 649): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **398**, 27-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)
- [11] Janjigian, Y.Y., Ajani, J.A., Moehler, M., *et al.* (2021) LBA7 Nivolumab (NIVO) plus Chemotherapy (Chemo) or Ipilimumab (IPI) vs Chemo as First-Line (1L) Treatment for Advanced Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Cancer/Esophageal Adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 Study. *Annals of Oncology*, **32**, S1329-S1330. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2131>
- [12] Shen, L., Bai, Y.X., Lin, X.Y., *et al.* (2021) First-Line (1L) Nivolumab (NIVO) plus Chemotherapy (Chemo) versus Chemo in Patients (pts) with Advanced Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Cancer/Esophageal Adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 Chinese Subgroup Analysis. *Cancer Research*, **81**, CT184. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-CT184>
- [13] Fuchs, C.S., Doi, T., Jang, R.W., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncology*, **4**, e180013.
- [14] Shitara, K., Van Cutsem, E., Bang, Y.J., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients with First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **6**, 1571-1580. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3370>
- [15] Pietrantonio, F., Randon, G., Di Bartolomeo, M., *et al.* (2021) Predictive Role of Microsatellite Instability for PD-1 Blockade in Patients with Advanced Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *ESMO Open*, **6**, Article ID: 100036. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100036>
- [16] Rha, S., Lee, C.K., Kim, H.S., *et al.* (2021) A Multi-Institutional Phase Ib/II Trial of First-Line Triplet Regimen (Pem-

- brolizumab, Trastuzumab, Chemotherapy) for HER2-Positive Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer (PANTHERA Trial): Molecular Profiling and Clinical Update. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 218. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.218
- [17] Janjigian, Y.Y., Kawazoe, A., Yanez, P., *et al.* (2021) The KEYNOTE-811 Trial of Dual PD-1 and HER2 Blockade in HER2-Positive Gastric Cancer. *Nature*, **600**, 727-730. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04161-3>
- [18] Fu, J., Wang, F., Dong, L.-H., *et al.* (2017) Preclinical Evaluation of the Efficacy, Pharmacokinetics and Immunogenicity of JS-001, a Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1) Monoclonal Antibody. *Acta Pharmacologica Sinica*, **38**, 710-718. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.161>
- [19] Wang, F., Wei, X.L., Wang, F.H., *et al.* (2019) Safety, Efficacy and Tumor Mutational Burden as a Biomarker of Overall Survival Benefit in Chemo-Refractory Gastric Cancer Treated with Toripalimab, a PD-1 Antibody in Phase Ib/II Clinical Trial NCT02915432. *Annals of Oncology*, **30**, 1479-1486. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz197>
- [20] Keam, S.J. (2019) Toripalimab: First Global Approval. *Drugs*, **79**, 573-578. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01076-2>
- [21] Jiang, H.P., Zheng, Y.L., Qian, J., *et al.* (2020) Safety and Efficacy of Sintilimab Combined with Oxaliplatin/Capécitabine as First-Line Treatment in Patients with Locally Advanced or Metastatic Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma in a Phase Ib Clinical Trial. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 760. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07251-z>
- [22] Xu, J.M., Jiang, H.P., Pan, Y.Y., *et al.* (2021) LBA53 Sintilimab plus Chemotherapy (Chemo) versus Chemo as First-Line Treatment for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (G/GEJ) Adenocarcinoma (ORIENT-16): First Results of a Randomized, Double-Blind, Phase III Study. *Annals of Oncology*, **32**, S1331. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2133>
- [23] Huang, J., Mo, H.N., Zhang, W.L., *et al.* (2018) Promising Efficacy of SHR-1210, a Novel Anti -Programmed Cell Death 1 Antibody, in Patients with Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer in China. *Cancer*, **125**, 742-749. <https://doi.org/10.1002/cncr.31855>
- [24] Xu, J.M., Bai, Y.X., Xu, N., *et al.* (2020) Tislelizumab plus Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*, **26**, 4542-4550. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3561>
- [25] Chung, H.C., Arkenau, H.T., Lee, J., *et al.* (2019) 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. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **7**, 30. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0508-1>
- [26] Bang, Y.J., Ruiz, E.Y., Van Cutsem, E., *et al.* (2018) Phase III, Randomised 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. *Annals of Oncology*, **29**, 2052-2060. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy264>
- [27] Moehler, M., Dvorkin, M., Boku, N., *et al.* (2021) Phase III Trial of Avelumab Maintenance after First-Line Induction Chemotherapy versus Continuation of Chemotherapy in Patients with Gastric Cancers: Results from JAVELIN Gastric 100. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 966-977. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00892>
- [28] Bang, Y.J., Golan, T., Dahan, L., *et al.* (2020) Ramucirumab and Durvalumab for Previously Treated, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, Gastric/Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma, or Hepatocellular Carcinoma: An Open-Label, Phase Ia/b Study (JVDJ). *European Journal of Cancer*, **137**, 272-284. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.007>
- [29] Kelly, R.J., Lee, J., Bang, Y.J., *et al.* (2020) Safety and Efficacy of Durvalumab and Tremelimumab Alone or in Combination in Patients with Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*, **26**, 846-854. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2443>
- [30] Shen, L., Li, J., Deng, Y.H., *et al.* (2020) Envaolimab (KN035) in Advanced Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, S3021. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3021