

# 免疫治疗在胃癌中的研究新进展

周星辰<sup>1\*</sup>, 沈存芳<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年2月27日; 录用日期: 2023年3月23日; 发布日期: 2023年3月31日

## 摘要

胃癌是上消化道最常见的恶性肿瘤之一, 早期胃癌患者经手术治疗有一定疗效, 但胃癌的发生发展较为隐秘, 大多数患者发现时已确诊为中期或中晚期, 传统的治疗手段疗效仍不尽人意, 近年来免疫治疗逐步登上世界的舞台, 为中晚期胃癌患者的治疗模式提供了新的理念。相关研究表明, 抗程序性死亡受体1 (PD-1)/程序性死亡配体1 (PD-L1)抗体等ICIs可以通过激活免疫反应有效地杀死癌细胞, ICIs的临床试验已经显示出对癌症患者的有效性和安全性。本文对胃癌患者免疫治疗的研究进展进行综述。

## 关键词

胃癌, 免疫治疗, PD-1抑制剂, 过继细胞治疗

# New Progress of Immunotherapy in Gastric Cancer

Xingchen Zhou<sup>1\*</sup>, Cunfang Shen<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Feb. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 23<sup>rd</sup>, 2023; published: Mar. 31<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the upper digestive tract. Patients with early gastric cancer have certain curative effects after surgical treatment, but the occurrence

\*第一作者。

#通讯作者。

and development of gastric cancer is relatively secret. Most patients have been diagnosed as middle or late stage when they are found, and the curative effect of traditional treatment methods is still unsatisfactory. In recent years, immunotherapy has gradually entered the world stage, providing a new idea for the treatment mode of patients with middle and late stage gastric cancer. Relevant research shows that ICIs such as anti-programmed death receptor 1 (PD-1)/programmed death ligand 1 (PD-L1) antibodies can effectively kill cancer cells by activating immune response. Clinical trials of ICIs have shown their effectiveness and safety for cancer patients. This article reviews the progress of immunotherapy for gastric cancer patients.

## Keywords

Gastric Cancer, Immunotherapy, PD-1 Inhibitor, Adoptive Cell Therapy

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

胃癌(GC)是人类世界最常见的消化道恶性肿瘤之一[1],其发病率和死亡率分别位居全球恶性肿瘤的第五位与第三位[2],全球胃癌防控形势依旧严峻。东亚是全球胃癌发病率相对较高的地区,据统计,全球平均每年大约有100万新发胃癌病例患者,其中约有45%发生于我国[3]。早期胃癌及可切除的进展期胃癌患者可行内窥镜下治疗或手术治疗以求根治效果,但胃癌发病相对隐匿,大部分患者在确诊时已进展至中晚期,全身化疗仍是晚期胃癌患者的主要治疗手段,以铂类、氟尿嘧啶类等为核心代表。尽管化疗方案不断革新以显示出抗肿瘤活性,但约为8~10个月的中位生存期仍不尽人意[4]。伴随着胃癌诊断精准率与内镜下治疗及手术治疗手段的提升,使得胃恶性肿瘤的综合治疗取得了一定的成效,但其中位生存期仅有12~15个月[5],且不良反应发生率相对较高,常规的传统治疗方法效果有限。随着个体化精准化治疗时代的到来,胃癌靶向治疗及免疫治疗已然成为胃癌综合治疗的研究热点,HER-2是重要的肿瘤治疗靶点,但令人抱憾的是相对较低的阳性表达率限制了HER-2靶向药物在胃癌中的应用[6],胃癌治疗目前仍处于四面楚歌的境地。

近10年,随着医学治疗水平的不断提升及现代科学技术的进步,肿瘤免疫治疗作为一种新的诊疗技术在世界范围内获取了广泛的关注,成为了肿瘤治疗冉冉升起的新星,在非小细胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、肾恶性肿瘤等肿瘤中表现出了较突出的疗效[7][8][9],当然胃癌免疫治疗的研究也方兴未已。多种免疫治疗措施相继进入人们眼球,现阶段,肿瘤免疫治疗主要包括过继细胞治疗(ACT, adoptive cell transfer therapy)、免疫检查点抑制剂(ICI, immune checkpoint inhibitor)、嵌合抗原受体T细胞免疫(CAR-T, Chimeric antigen receptor T cell)疗法、癌症疫苗、抗血管生成治疗[10]等。相关研究表明,抗程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡配体1(PD-L1)抗体等ICIs可以通过激活免疫反应有效地杀死癌细胞[11]。ICIs的临床试验已经显示出对癌症患者的有效性和安全性[12][13]。值得注意的是,一些ICIs如帕博利珠单抗(pembrolizumab),阿维鲁单抗(avelumab),信迪利单抗(sintilimab),替雷利珠单抗(tislelizumab)和伊匹单抗(ipilimumab)已被批准与靶向治疗联合应用于临床治疗晚期胃癌[14][15]。本文对于近年来有关胃癌免疫治疗的研究新进展作一综述,重点介绍了ICIs、过继细胞治疗、癌症疫苗治疗的最新进展,以期胃癌患者综合治疗模式带来新的曙光。

## 2. 胃癌的分子分型及免疫治疗理论基础

基于关键 DNA 缺陷和分子异常, 癌症基因组图谱联盟(The Cancer Genome Atlas, TCGA)为明确不同类型胃癌的失调通路和候选驱动因素, 建立了强有力的 GC 分子分型: 微卫星不稳定型(MSI)、Epstein Barr 病毒相关型(EBV<sup>+</sup>)、染色体不稳定型(CIN)、基因组稳定型(GS), 以上为 4 种特定的分子亚型。相关研究数据[16]显示, 在 65 例 GC 中 EBV<sup>+</sup>亚型 6 例(9.2%), MSI 亚型 15 例(23.1%), GS 亚型 14 例(21.5%), CIN 亚型 30 例(46.2%), MSI 亚型以女性多见(53.3%), EBV<sup>+</sup>亚型以男性多见(83.3%,  $P = 0.02$ )。GS 亚型的诊断年龄相对较小(中位年龄 54 岁), 而 MSI 亚型的诊断年龄相对较大(中位年龄 72 岁), CIN 亚型肿瘤多见于胃食管交界处(58.6%,  $P = 0.008$ ) [16], 其中通过基因原位杂交或 PCR 等技术检测的 EB 病毒相关型, 在胃恶性肿瘤患者组织标本中可检测出 EB 病毒的约占 10%, 且 EBV<sup>+</sup>的胃癌患者在低年龄段中更常见, 且其对胃癌免疫治疗一般有良好的反应[17]。值得注意的是, 近年来研究热点之一微卫星不稳定型(Microsatellite Instability, MSI), 由于特定癌症亚群的描述对于准确的分子分类和选择患者进行个性化治疗至关重要, 从而在精准的患者群体中探索精准治疗方法, 以期促进临床试验的发展, 已有研究显示通过使用新兴的基因组分析来查询聚焦基因集的突变和扩增及现有的 MSI 和 EBV 测试, 基于该分型的 MSI 型胃癌患者和 EB 病毒阳性型胃癌患者均是 ICI 治疗的潜在获益人群[18], 以期通过精准治疗进一步提高这种致命疾病的生存率。

在过去的十年中, 免疫系统在控制肿瘤发生和肿瘤进展中的作用已经得到了很好的证实。大多数肿瘤细胞都具有免疫原性[19], 人体天然免疫细胞是第一批监测肿瘤细胞发展的参与者, 树突状细胞识别肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA)及肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA), 并将这些抗原呈递给适应性免疫细胞 TCD4<sup>+</sup>和 TCD8<sup>+</sup>, 先天免疫系统和适应性免疫系统共同监测和响应肿瘤生长, 从而清除肿瘤细胞[20] [21]。肿瘤的免疫治疗主要是利用人体自身防御机制攻击与杀伤肿瘤细胞, 从而增强机体抗肿瘤作用[22]。简而言之, 免疫疗法可以被概括为“被动”或“主动”, 被动疗法指包括直接作用于肿瘤的细胞因子、抗体和转移免疫细胞, 主动免疫法则刺激自身的免疫系统来消灭癌细胞(例如, 疫苗) [23], 肿瘤免疫治疗的前景在于免疫系统的精细特异性, 这可以赋予相对较低的毒副作用而相对较优的疗效, 以及终身免疫记忆以防止复发的潜力。

## 3. 免疫检查点抑制剂

### 3.1. PD-1 抑制剂

B7-CD28 家族的成员中的 PD-1, 又称 CD279, PD-1 由活化的 T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞表达。在正常生理条件下, 免疫检查点是重要的免疫抵抗机制, 它在正常情况下维持全身免疫稳态, 减轻附带性组织损伤, 具体来说, 免疫检查点通过在免疫反应进化的多个步骤中调节免疫系统的内源性机制, 发挥 T 细胞调节器的作用, 最终导致共刺激和共抑制信号之间的平衡, 免疫检查点过表达免疫效应细胞上的蛋白可以激活共抑制信号通路, 诱导特定效应细胞死亡, 防止癌细胞被免疫系统识别和破坏[24]。而 PD-L1 通常表达在抗原提呈细胞(APCs)和许多不同的肿瘤细胞表面。肿瘤细胞上过表达的 PD-L1 可与活化 T 细胞上的 PD-1 相互作用, 导致 T 细胞反应抑制和细胞毒性 T 细胞功能障碍。这些失活的 T 细胞处于一种被称为“T 细胞衰竭”的状态, 这意味着它们在肿瘤微环境中失去了增殖能力和效应功能, 基于这些效应, 癌细胞可以利用 PD-1/PD-L1 途径来逃避与适应性免疫抵抗机制相关的免疫监视[25]。

一项使用纳武利尤单抗(nivolumab)治疗胃癌的 I 期临床试验(NCT01928394)已经完成, 其初步结果显示, 无论 PD-L1 表达如何, 患者都发生了客观反应[26], 在 ASCO-GI 2017 年会议上, 一项随机 III 期试验报告了接受 nivolumab 治疗的晚期 GC 和胃食管交界癌(gastroesophageal junction carcinoma, GEJC)患者

的结果。结果显示, nivolumab 确实改善了接受多线治疗的晚期 GC 患者的 OS、PFS 和 ORR, 但改善不显著[27]。II 期 KEYNOTE-059 临床试验是一项多队列研究, 旨在评估 pembrolizumab 单独或联合化疗治疗复发性或转移性 G/GEJC 腺癌患者, 包括一组疾病进展但此前接受至少两种全身治疗的晚期疾病患者(队列 1; Pembrolizumab 单药治疗)和两个队列的患者之前没有接受过晚期疾病的全身治疗。来自队列 1 的数据已经发表, 并证明了派姆单抗治疗的持久缓解, PD-L1 阳性肿瘤患者[综合阳性评分(CPS)  $\geq 1$ ]比 PD-L1 阴性肿瘤患者具有更高的客观缓解率(ORR)和更长的缓解持续时间(DOR, Duration of Response)[28]。基于这些结果, 美国食品和药物管理局批准 pembrolizumab 用于复发性或转移性 G/GEJ 腺癌患者的治疗, 这些患者的肿瘤表达 PD-L1, 并且其疾病在  $\geq 2$  个先前的治疗方案时或之后进展[29]。

### 3.2. CTLA-4 抑制剂

一种名称为细胞毒性淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4)的蛋白受体, 也称为 CD152 (分化簇 152), 与 CD28 共同享有 B7 分子配体, 其通过下调免疫应答的方式作为免疫检查点抑制剂来发挥抗肿瘤作用。细胞毒性淋巴细胞相关蛋白 4 在调节性 T 细胞组成型表达, 但在活化后仅在常规 T 细胞中上调, 这种情况在癌症中尤其显著。CTLA-4 抗体有可能阻隔关键的协同抑制信号, 从而导致晚期胃癌患者 T 细胞活化[30]。近年来, 有关 CAR-T 细胞疗法在胃肠肿瘤中的基础和临床研究已被广泛报道。

伊匹单抗是一种完全人源化免疫球蛋白 G2 单克隆抗体, 可促进 T 细胞活化, 增强其抗肿瘤活性, 是首个被美国食品药品监督管理局(FDA)批准的 CTLA-4 抑制剂[31]。CheckMate-032 的胃食管队列在美国和五个欧洲国家的 18 个中心招募了患者, 以多队列、开放标签、两阶段、I/II 期方式进行研究, 在 160 名患者中, 79%之前接受过两种或两种以上的治疗; 三组中分别有 49%、47%和 38%的患者接受了三种或三种以上的治疗方案, 经研究者评估, nivolumab 3 组 ORR 为 12%, nivolumab 1 组 + ipilimumab 3 组为 24%, nivolumab 3 组 + ipilimumab 1 组为 8%。Nivolumab 3 组 DOR 中位数为 7.1 个月(95%置信区间, 3.0~13.2 个月), nivolumab 1 组 + ipilimumab 3 组为 7.9 个月(95%置信区间, 2.8 个月至不可估计), 而 nivolumab 3 组 + ipilimumab 1 组尚未达到(95%置信区间, 2.5 个月至不可估计), 在可评估的患者中, nivolumab 3 组、nivolumab 1 组 + ipilimumab 3 组和 nivolumab 3 组 + ipilimumab 1 组的患者, 分别有 29%、45%和 27%的患者的肿瘤负担较基线降低, 缓解期在 1.6 至 2.7 个月之间, 32%至 41%的患者实现了疾病控制。Nivolumab 3 组、nivolumab 1 组 + ipilimumab 3 组和 nivolumab 3 组 + ipilimumab 1 组中, 67%、63%和 67%的疾病稳定患者实现了至少 12 周的疾病稳定[26]。综合来讲, 纳武利尤单抗联合伊匹单抗是晚期胃食管癌患者的一种潜在治疗方法。

## 4. 过继细胞治疗

嵌合抗原受体 T 细胞免疫(CAR-T)疗法是过继细胞治疗(adoptive cell transfer therapy, ACT)的其中之一, 它赋予 T 细胞以不依赖人类白细胞抗原(HLA)的方式识别肿瘤抗原的能力, 让其比天然 T 细胞表面受体(TCR)识别更广泛的目标抗原[32]。一个基本的嵌合抗原受体 T 细胞包括一个肿瘤相关抗原(TAA, tumor-associated antigen)结合域(通常来自单克隆抗体抗原结合区单链抗体片段)、一个跨膜结构域、一个细胞外铰链结构域和一个细胞内信号结构域, 为了与肿瘤表面的靶蛋白结合, CAR-T 细胞首先需要运输到肿瘤部位。这是 T 细胞免疫疗法正常工作的基本前提, 浸润到肿瘤微环境是发挥抗肿瘤作用所必需的关键步骤, 这是一个非常动态和调节的复杂步骤: 它涉及滚动、粘附、外渗和趋化[33]。

在恶性血液病的治疗中, 不得不提到 CAR-T 细胞免疫治疗所取得的优越的成绩, 两种 B 细胞抗体 19 (cd19)靶向 CAR-T 细胞产品, Kite Pharma (美国加利福尼亚州圣莫尼卡)的 Yescarta 和诺华(美国新泽西州东汉诺威)的 Kymriah, 已经 FDA 批准分别用于治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)和 B 细胞急性淋

巴细胞白血病(B-ALL) [34]。然而, 由于实体肿瘤的复杂性和其在人体内的位置, CAR-T 细胞治疗实体肿瘤面临着多种障碍, 如不良肿瘤微环境、肿瘤内/肿瘤外毒性以及不理想的抗原特异性[35]。所以精确选择有效的抗肿瘤靶点是目前亟需解决的问题, 人们正在努力尝试许多策略和方法来克服这些问题, 以期在实体瘤免疫治疗领域获取新一步进展。

## 5. 肿瘤疫苗

肿瘤免疫疫苗亦是近年来的研究热点之一, 治疗性癌症疫苗已被证明能增加或实现对肿瘤的特异性免疫反应[36]。肿瘤抗原疫苗是癌细胞、部分癌细胞或纯肿瘤抗原(从肿瘤细胞中分离出来的物质)制成的疫苗。机制上其属于主动免疫, 已知正在开展的关于胃癌的肿瘤疫苗有 MG7-DC 疫苗(NCT04567069)、OTSGC-A24 多肽疫苗(NCT03784040)、以及靶向 HER-2 的多肽疫苗 IMU-131 (HER-Vaxx) (NCT02795988) 等。

### 5.1. 树突状细胞疫苗

作为功能最强的抗原呈递细胞树突状细胞(DC, dendritic cell), 是引发肿瘤抗原强免疫应答的关键。通过这种诱导肿瘤特异性 T 细胞的方式, 来自肿瘤相关抗原的肽必须由专业抗原提呈细胞(DC)呈递给 T 细胞, DC 是最强大和最灵敏的抗原提呈细胞, 通过激活记忆 T 细胞, 然后具有强吞噬力的未成熟树突状细胞锚准肿瘤细胞增殖的部位, 它们汲取被吞噬为小寡肽的抗原, 继续装载到 MHC 类 I 分子上, 递呈给 CD8<sup>+</sup>细胞毒性 T 细胞, 除此之外, 亦可以装载到 MHC 类 II 分子上, 递呈给 CD4<sup>+</sup>辅助性 T 细胞, 在体外也可以进行此过程。为此, 通过单细胞分离获得单核细胞, 并用细胞因子(GM-CSF, IL-4)诱导产生未成熟的树突状细胞, 至此进一步将未成熟的 DC 与 TAA 和白细胞介素(IL-1), 细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  或干扰素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )衍生的多肽及肿瘤裂解物一并行体外培养, 最终将成熟的 DC 经静脉注射或皮下注射的方式注入到患者体内, 迅速向 T 细胞呈递抗原, 以诱导强大的抗肿瘤免疫反应[37]。相关研究指出, 在人类表皮生长因子受体(HER-2)阳性胃癌患者体内普遍过表达 HER-2/neu, 使用包含有 HER-2/neu 肽的 DC 接种疫苗可杀伤肿瘤细胞促使其进一步消退。壳聚糖-去氧胆酸疫苗负载的纳米颗粒/MAGE-3 肽也被用于模拟抗肿瘤免疫反应, 并顺利地胃癌小鼠模型中产生肿瘤生长的消退[38]。

### 5.2. 多肽疫苗

肿瘤多肽疫苗经过化学合成制备, 以肿瘤抗原衍生肽为基础, 具有化学性质稳定, 特异性高, 安全等优点。最近, 世界上已经进行了一些针对癌症特异性抗原肽的肽疫苗治疗的临床试验, 并表明可以改善患者的生存[39], 相关研究表明, 叉头盒蛋白 M1 (FoxM1)通过调节从 G1 期到 S 期的转变和向有丝分裂的进展在细胞周期中发挥重要作用, FoxM1 在肝癌、乳腺癌、前列腺癌、脑癌、宫颈癌、结肠癌和肺癌中均有过表达, FoxM1 在胃癌中过表达, 其过表达是一个重要的预后因素, 并与胃癌中的化疗耐药性有关[40]。另一项研究称, 血管内皮生长因子受体-1 (VEGFR-1)衍生肽疫苗作为抗血管生成癌症疫苗对肿瘤具有细胞毒性, 涉及 URLC10 和 VEGFR1 的癌症疫苗试验使用固定剂量模型[41], 在晚期胃癌中进行了研究, 30%病情稳定。入组后调查 HLA 基因型, HLA-a\*2402 阳性和阴性患者的中位生存期相似, 分别为 4.2 和 3.6 个月(P = 0.2)。所有队列的中位生存期为 3.9 个月。对 6 例晚期胃癌[42]患者进行了固定剂量 LY6K 肽疫苗的研究, 其中有 50%的患者病情稳定。HLA-A\*2402 阳性的晚期胃癌患者接受顺铂、替吉奥(S-1)和 VEGFR1-1084 和 VEGFR-169 组成的疫苗治疗, 22 例患者接受了治疗, 55%的患者表现出部分缓解, 中位进展时间为 9.6 个月, 总生存期为 14.2 个月[43]。由 4 种癌胚抗原(FoxM1, URLC10, kIF20 和 dEPdC1)和 1 种抗血管生成肽(VEGFR1)组成的多种治疗性肽疫苗被用于对标准化疗表现出耐药性的不可切除和复发性胃癌患者[44]。

## 6. 总结

在过去的 10 年中, 免疫检查点抑制剂治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤中表现出优越的抗肿瘤效应以及良好的安全性和稳定性, 在晚期胃癌中, 免疫检查点抑制剂联合其他治疗亦显示出不错的疗效, 但令人抱憾的是, 由于实体肿瘤的复杂性以及不理想的抗原特异性, 导致 CAR-T 细胞治疗实体肿瘤遭受多种障碍, 所以精确选择有效的抗肿瘤靶点是当前亟需解决的问题。

近年来随着 GC 生物学研究的进一步深入和高通量分子技术的改进以及免疫治疗在胃癌治疗中的突飞猛进的改变及卓越的疗效, 胃癌免疫治疗可以识别出越来越多有用的肿瘤特异性抗原(TSA)、免疫治疗检查点等。同时, 免疫检查点抑制剂联合其他药物的治疗模式也在不断探索中, 这将给 GC 患者带来新的选择, 也将给晚期胃癌患者带来更大的生存获益, 在这篇文章中, 我们回顾了 GC 中有用的免疫检查点抑制剂疗法、过继细胞疗法、疫苗疗法。尽管到目前为止, CAR 工程治疗尚未在消化道实体瘤中进行, 但如上所述, 其他免疫治疗临床试验给特别是晚期常规治疗无效的 GC 患带来了无限的信心与希望。从胃癌综合治疗的现状和进展来看, 在分子分型指导下的胃癌多学科个体化综合治疗是未来的发展方向, 可以使优势人群的筛选更加精准, 最终实现针对不同 GC 患者选择精准适合的免疫治疗方法。

## 参考文献

- [1] Song, Z., Wu, Y., Yang, J., Yang, D. and Fang, X. (2017) Progress in the Treatment of Advanced Gastric Cancer. *Tumor Biology*, **39**, Article ID: 1393375038. <https://doi.org/10.1177/1010428317714626>
- [2] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [3] 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>
- [4] Chan, W.-L., Yuen, K.-K., Siu, S.W.-K., Lam, K.-O. and Kwong, D.L.-W. (2017) Third-Line Systemic Treatment Versus Best Supportive Care for Advanced/metastatic Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **116**, 68-81. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.05.002>
- [5] 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. *Lancet*, **398**, 27-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)
- [6] Smyth, E.C., Nilsson, M., Grabsch, H.I., van Grieken, V.C. and Lordick, F. (2020) Gastric Cancer. *Lancet*, **396**, 635-648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
- [7] Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., et al. (2015) Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine*, **373**, 23-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>
- [8] Motzer, R.J., Escudier, B., McDermott, D.F., et al. (2015) Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **373**, 1803-1813. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>
- [9] Reck, M., Rodriguez-Abreu, D., Robinson, A.G., Hui, R., et al. (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
- [10] Jin, X., Liu, Z., Yang, D., Yin, K. and Chang, X. (2022) Recent Progress and Future Perspectives of Immunotherapy in Advanced Gastric Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 948647. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.948647>
- [11] Kono, K., Nakajima, S. and Mimura, K. (2020) Current Status of Immune Checkpoint Inhibitors for Gastric Cancer. *Gastric Cancer*, **23**, 565-578. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01090-4>
- [12] Muro, K., Chung, H.C., Shankaran, V., et al. (2016) Pembrolizumab for Patients with PD-L1-Positive Advanced Gastric Cancer (KEYNOTE-012): A Multicentre, Open-Label, Phase 1b Trial. *The Lancet Oncology*, **17**, 717-726. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00175-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00175-3)
- [13] 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. *Lancet*, **390**, 2461-2471. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31827-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5)
- [14] Janjigian, Y.Y., Kawazoe, A., Yañez, 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>
- [15] Takei, S., Kawazoe, A. and Shitara, K. (2022) The New Era of Immunotherapy in Gastric Cancer. *Cancers*, **14**, Article No. 1054. <https://doi.org/10.3390/cancers14041054>
- [16] Wang, Q., Xie, Q., Liu, Y., *et al.* (2020) Clinical Characteristics and Prognostic Significance of TCGA and ACRG Classification in Gastric Cancer among the Chinese Population. *Molecular Medicine Reports*, **22**, 828-840. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11183>
- [17] Kim, S.Y., Park, C., Kim, H.J., *et al.* (2015) Deregulation of Immune Response Genes in Patients with Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer and Outcomes. *Gastroenterology*, **148**, 137-147. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.09.020>
- [18] The Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Comprehensive Molecular Characterization of Gastric Adenocarcinoma. *Nature*, **513**, 202-209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
- [19] Xie, J., Fu, L. and Jin, L. (2021) Immunotherapy of Gastric Cancer: Past, Future Perspective and Challenges. *Pathology-Research and Practice*, **218**, Article ID: 153322. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153322>
- [20] Bagheri, Y., Babaha, F., Falak, R., *et al.* (2019) IL-10 Induces TGF- $\beta$  Secretion, TGF- $\beta$  Receptor II Upregulation, and IgA Secretion in B Cells. *European Cytokine Network*, **30**, 107-113.
- [21] Wang, M., Busuttill, R.A., Pattison, S., *et al.* (2016) Immunological Battlefield in Gastric Cancer and Role of Immunotherapies. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 6373-6384. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i28.6373>
- [22] Tran, P.N., Sarkissian, S., Chao, J., and Klempner, S.J. (2017) PD-1 and PD-L1 as Emerging Therapeutic Targets in Gastric Cancer: Current Evidence. *Gastrointestinal Cancer: Targets and Therapy*, **7**, 1-11. <https://doi.org/10.2147/GICTT.S113525>
- [23] Helmy, K.Y., Patel, S.A., Nahas, G.R. and Rameshwar, P. (2013) Cancer Immunotherapy: Accomplishments to Date and Future Promise. *Therapeutic Delivery*, **4**, 1307-1320. <https://doi.org/10.4155/tde.13.88>
- [24] Wang, J., Yuan, R., Song, W., *et al.* (2017) PD-1, PD-L1 (B7-H1) and Tumor-Site Immune Modulation Therapy: The Historical Perspective. *Journal of Hematology & Oncology*, **10**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0403-5>
- [25] Li, B., Chan, H.L. and Chen, P. (2019) Immune Checkpoint Inhibitors: Basics and Challenges. *Current Medicinal Chemistry*, **26**, 3009-3025. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170804143706>
- [26] Janjigian, Y.Y., Bendell, J., Calvo, E., *et al.* (2018) CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients with Metastatic Esophagogastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2836-2844. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6212>
- [27] de Guillebon, E., Roussille, P., Frouin, E. and Tougeron D. (2015) Anti Program Death-1/Anti Program Death-Ligand 1 in Digestive Cancers. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **7**, 95-101. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v7.i8.95>
- [28] 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. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0013>
- [29] Bang, Y.-J., Kang, Y.-K., Catenacci, D.V., *et al.* (2019) 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. *Gastric Cancer*, **22**, 828-837. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-00909-5>
- [30] Davila, M.L., Bouhassira, D.C.G., Park, J.H., *et al.* (2014) Chimeric Antigen Receptors for the Adoptive T Cell Therapy of Hematologic Malignancies. *International Journal of Hematology*, **99**, 361-371. <https://doi.org/10.1007/s12185-013-1479-5>
- [31] Andre, T., Shiu, K.-K., Kim, T.W., *et al.* (2020) Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, **383**, 2207-2218. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017699>
- [32] Sadelain, M., Rivière, I. and Brentjens, R. (2003) Targeting Tumours with Genetically Enhanced T Lymphocytes. *Nature Reviews Cancer*, **3**, 35-45. <https://doi.org/10.1038/nrc971>
- [33] Slaney, C.Y., Kershaw, M.H. and Darcy, P.K. (2014) Trafficking of T Cells into Tumors. *Cancer Research*, **74**, 7168-7174. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2458>
- [34] Fournier, C., Martin, F., Zitvogel, L., *et al.* (2017) Trial Watch: Adoptively Transferred Cells for Anticancer Immunotherapy. *Oncoimmunology*, **6**, e1363139. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1363139>

- 
- [35] Zhang, H., Ye, Z.-L., Yuan, Z.-G., *et al.* (2016) New Strategies for the Treatment of Solid Tumors with CAR-T Cells. *International Journal of Biological Sciences*, **12**, 718-729. <https://doi.org/10.7150/ijbs.14405>
- [36] Vacchelli, E., Martins, I., Eggermont, A., *et al.* (2012) Trial Watch: Peptide Vaccines in Cancer Therapy. *Oncoimmunology*, **1**, 1557-1576. <https://doi.org/10.4161/onci.22428>
- [37] Matsueda, S. and Graham, D.Y. (2014) Immunotherapy in Gastric Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 1657-1666. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i7.1657>
- [38] Yang, J., Li, Z.H., Zhou, J.J., *et al.* (2010) Preparation and Antitumor Effects of Nanovaccines with MAGE-3 Peptides in Transplanted Gastric Cancer in Mice. *Chinese Journal of Cancer*, **29**, 359-364. <https://doi.org/10.5732/cjc.009.10541>
- [39] Schwartzentruber, D.J., Lawson, D.H., Richards, J.M., *et al.* (2011) Gp100 Peptide Vaccine and Interleukin-2 in Patients with Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, **364**, 2119-2127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012863>
- [40] Okada, K., Fujiwara, Y., *et al.* (2013) Overexpression of Forkhead Box M1 Transcription Factor (FOXM1) Is a Potential Prognostic Marker and Enhances Chemoresistance for Docetaxel in Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **20**, 1035-1043. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2680-0>
- [41] Higashihara, Y., Kato, J., Nagahara, A., *et al.* (2014) Phase I Clinical Trial of Peptide Vaccination with URLC10 and VEGFR1 Epitope Peptides in Patients with Advanced Gastric Cancer. *International Journal of Oncology*, **44**, 662-668. <https://doi.org/10.3892/ijo.2013.2242>
- [42] Ishikawa, H., Imano, M., Shiraishi, O., *et al.* (2014) Phase I Clinical Trial of Vaccination with LY6K-Derived Peptide in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Gastric Cancer*, **17**, 173-180. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0258-6>
- [43] Masuzawa, T., Fujiwara, Y., Okada, K., *et al.* (2012) 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. *International Journal of Oncology*, **41**, 1297-1304. <https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1573>
- [44] Fujiwara, Y., Okada, K., Omori, T., *et al.* (2017) Multiple Therapeutic Peptide Vaccines for Patients with Advanced Gastric Cancer. *International Journal of Oncology*, **50**, 1655-1662. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.3955>