

• 综 述 •

纳武利尤单抗治疗晚期胃癌临床研究进展*

凌佳音^① 韩涛^② 潘海邦^① 综述 王秋兰^① 审校

摘要 全球范围内胃癌发病率最高的地区是东亚、南美和中美洲,在日本和韩国胃癌发病率居男性恶性肿瘤首位,在中国胃癌同样是导致癌症相关死亡的主要原因。目前晚期胃癌5年生存率为5%~20%,尚缺乏有效的治疗手段。免疫靶向治疗药物可逆转免疫检查点途径相关的肿瘤“免疫逃逸”,改变了晚期胃癌患者的治疗策略。以纳武利尤单抗(nivolumab)为代表的程序性死亡分子-1(programmed death-1,PD-1)抑制剂作为一种设计用于结合PD-1并阻断PD-1与其配体间相互作用的人源化IgG4单克隆抗体,是第一个在中国获批用于胃癌治疗的免疫检查点抑制剂,该药物突破了中国胃癌治疗“后线缺药”的僵局。本文围绕纳武利尤单抗的作用机制、临床试验、免疫相关不良反应、肿瘤快进展及假进展、生物标志物等方面最新研究进展进行综述。

关键词 纳武利尤单抗(nivolumab) PD-1抑制剂 胃癌 消化道肿瘤

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2020.15.496

Clinical research progress for nivolumab in the treatment of advanced gastric cancer

Jiayin Ling¹, Tao Han², Haibang Pan¹, Qiulan Wang¹

Correspondence to: Qiulan Wang; E-mail: qiulwang@163.com

¹College of Clinical Medicine; ²College of Pharmaceutical Sciences, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

The work was supported by the National Science Foundation of Gansu Province (No. 18JR3RA195)

Abstract The gastric cancer incidence rate is the highest in East Asia and South and Central America. The rates are particularly high in Japan and Korea, where gastric cancer is the main cause of death in men, and in China, where gastric cancer is a leading cause of cancer-related mortality. Presently, the 5-year survival rate of advanced gastric cancer is estimated to be approximately 5%-20%, and there is no effective treatment. Immunotargeting drugs can reverse the immune escape associated with the immune checkpoint pathway, thus changing the treatment strategy for patients with advanced gastric cancer. As a humanized IgG4 monoclonal antibody designed to bind programmed death-1 (PD-1) and block the interaction between PD-1 and its ligand, nivolumab was the first immune-checkpoint inhibitor approved for gastric cancer in China. This drug made a breakthrough in the “shortage of the posterior line” in the treatment of gastric cancer in China. In this paper, the mechanism of action, clinical trials, immune-related adverse events, hyper-progressive disease, pseudo-progression of the tumor, biomarkers, and other aspects of the latest research progress on nivolumab are reviewed.

Keywords: nivolumab, PD-1 inhibitor, gastric cancer, gastrointestinal tumor

胃癌是起源于胃黏膜腺上皮的恶性肿瘤。全球范围内发病率最高的地区是东亚、南美和中美洲,在日本和韩国胃癌发病率居男性恶性肿瘤首位,而在中国胃癌同样是导致癌症相关死亡的主要原因^[1]。据统计^[2],2014年中国男性胃癌发病率为44.00/10万,女性胃癌发病率为21.60/10万,2020年预计中国胃癌患者发病率为24.30/10万,新发病例数约为34.60万例。95%以上胃癌属于腺癌^[3],早期无明显症状,易被忽略,部分患者就诊时已出现远处转移,失去手术治愈的机会。晚期胃癌5年生存率(overall survival, OS)为5%~20%^[4],因此探究晚期胃癌的有

效治疗手段是临床面临的一大难题。

随着生物制剂的发展,免疫疗法以宿主免疫系统为靶点,改变了肿瘤治疗的面貌。靶向免疫治疗可逆转免疫检查点途径相关的肿瘤“免疫逃逸”,针对程序性死亡分子-1(programmed death-1,PD-1)和程序性死亡分子配体-1(programmed death ligand-1,PD-L1)的抑制剂,如抗PD-1(nivolumab、pembrolizumab)和抗PD-L1(avelumab、atezolizumab、durvalumab)等单克隆抗体在黑色素瘤^[5]、非小细胞肺癌^[6]、肾细胞癌^[7]、结直肠癌^[8]等疾病的治疗中已证实存在临床效益。美国食品药品监督管理局(FDA)已批准曲

作者单位:①甘肃中医药大学临床医学院(兰州市730000);②甘肃中医药大学药学院

*本文课题受甘肃省自然科学基金项目(编号:18JR3RA195)资助

通信作者:王秋兰 qiulwang@163.com

妥珠单抗(trastuzumab)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)三种药物用于胃癌的治疗,其中 pembrolizumab 用于高微卫星不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)胃癌患者,作为表达 PD-L1 阳性胃癌患者三线及以上的选择方案。目前,以纳武利尤单抗(nivolumab)为代表的 PD-1 抑制剂在晚期胃癌治疗研究中取得突破性进展,2020 年 3 月国家药品监督管理局(NMPA)批准 nivolumab 用于既往接受过两种及两种以上全身性治疗方案的晚期或复发性胃腺癌患者。本文围绕 nivolumab 的作用机制、临床试验、免疫相关不良反应、肿瘤快进展及假进展、生物标志物等方面最新研究进行综述。

1 PD-1/PD-L1 结构功能与作用机制

PD-1 蛋白是一种 50 ~ 55 kDa 的 I 型跨膜糖蛋白,属于 B7 免疫球蛋白的家族成员^[9]。PD-1 由 288 个氨基酸组成的蛋白并包含四个结构域:胞外结构域是一个类似 IgV 的免疫球蛋白超家族结构域,其次是 22 个残基构成的柄,连接胞外结构域与跨膜区,胞内结构域是由 95 个残基组成,包含两个酪氨酸依赖性免疫受体信号基序^[10]。PD-1 在多种免疫细胞上表达,包括 B 细胞和 NK 细胞,参与 T 细胞活化、介导细胞免疫抑制反应等^[9]。PD-1 包括两个配体:PD-L1 和 PD-L2。PD-L1 又称 B7-H1 或 CD274,可在炎症介质(如 IFN- γ)的刺激下在肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)及恶性肿瘤细胞上表达^[11];PD-L2 又称 CD273 或 B7-DC,主要在抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APCs)上表达^[12]。PD-1 主要通过对 T 细胞抗原受体(T cell re-

ceptor, TCR)近端信号调控,以及 PI3K-Akt 和 Ras-MEK-ERK 两条信号转导途径阻滞细胞周期进展,进而抑制效应性 T 细胞功能的发挥^[13]。而 PD-1/PD-L1 抑制剂可以靶向抑制 PD-1/PD-L1 信号通路,诱导主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)与 T 淋巴细胞上的 TCR 重新结合,激活 T 淋巴细胞抗肿瘤免疫应答,最终达到抑制肿瘤细胞生长的目的^[14]。

2 Nivolumab 相关临床试验

PD-1 抑制剂 nivolumab 是一种设计用于结合 PD-1 并阻断 PD-1 与其配体间相互作用的人源化 IgG4 单克隆抗体,能破坏 PD-1 介导的信号通路免疫抑制反应,抑制肿瘤细胞增殖。针对该药近年来相关试验研究及疗效评价总结见表 1。

2.1 单药治疗

ATTRACTION-02(ONO-4538-12)是一项具有里程碑意义的开拓性研究^[15],该试验入组的患者均为亚洲人群,其中 80% 的胃癌入组患者接受过三线及以上治疗。两年随访结果显示, nivolumab 组与安慰剂组患者的中位 OS 分别为 5.26 个月和 4.14 个月, 1 年 OS 率分别为 27.3% 和 11.6%, 2 年 OS 率分别为 10.6% 和 3.2%, nivolumab 组患者的总生存优于安慰剂组。基于该结果,日本、韩国等国家和地区批准 nivolumab 用于治疗化疗后进展的不可切除的晚期或者复发性胃癌^[16]。另外, CheckMate-577(NCT02743494)是一项正在开展的多中心、双盲、Ⅲ期临床试验,该试验评估 760 例胃癌术后患者随机接受 nivolumab 或安慰剂辅助治疗的效果,主要终点是 OS 与无病生存期(disease-free survival, DFS),亟需后续结果公开。

表 1 nivolumab 治疗晚期胃癌的临床试验

试验代码	临床分期(期)	纳入例数(例)	给药策略	临床试验方案	主要终点	状态
ATTRACTION-02	Ⅲ	480	三线及以上	nivolumab vs. 安慰剂	总生存期	进行中
CheckMate-577	Ⅲ	760	辅助	nivolumab vs. 安慰剂	总生存期、无进展生存期	进行中
ATTRACTION-04	Ⅱ/Ⅲ	680	一线	nivolumab+SOX vs. nivolumab+XELOX	总生存期	进行中
CheckMate-649	Ⅲ	2 032	一线	nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab+XELOX/FOLFOX vs. XELOX+FOLFOX	总生存期、无进展生存期	进行中
ATTRACTION-05	Ⅲ	700	辅助	nivolumab+替加氟/XELOX vs. 安慰剂+替加氟/XELOX	无复发生存期	招募中
CheckMate-032	I/Ⅱ	1 131	一线	nivolumab vs. nivolumab+ipilimumab	客观缓解率	进行中
NCT02864381	Ⅱ	144	二线	nivolumab vs. nivolumab+andecaliximab	客观缓解率	完成
NCT02999295	I/Ⅱ	46	二线及以上	nivolumab+ramucirumab	无进展生存期	完成
REGONIVO	I	48	三线及以上	nivolumab+regorafenib	无进展生存期	进行中
FRACTION	Ⅱ	600	一线	nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab+relatimab	客观缓解率、无病生存率	招募中
Abs352	I/Ⅱ	43	二线	Nivolumab+Ramucirumab+紫杉醇	客观缓解率	完成
INTEGA	Ⅱ	97	一线	nivolumab+trastuzumab+ipilimumab vs. nivolumab+trastuzumab+FOLFOX	总生存期	进行中
Moonlight	Ⅱ	207	一线	nivolumab+ipilimumab+FOLFOX vs. FOLFOX	无进展生存期	招募中
CA224-060	Ⅱ	250	一线	nivolumab+奥沙利铂+relatimab vs. nivolumab+奥沙利铂	客观缓解率	进行中

2.2 nivolumab联合化疗方案

ATTRACTION-04(ONO-4538-37)研究旨在评估nivolumab联合一线化疗治疗晚期胃癌的疗效^[17]。该研究第一部分是一项随机、开放性试验,第二部分是一项随机、双盲、安慰剂对照试验。目前公开数据显示,试验第一部分有39例患者接受疗效评估(其中21例nivolumab+SOX;18例nivolumab+XELOX),前者客观缓解率(objective response rate, ORR)为57.1%(95%CI: 0.34~0.78),后者为76.5%(95%CI: 0.50~0.93),中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为9.7个月(95%CI: 5.8~NR)和10.6个月(95%CI: 5.6~12.5),结果表明两组均能达到较高的ORR和PFS,耐受性良好。

CheckMate-649(NCT02872116)与ATTRACTION-05(ONO-4538-38)也是正在进行的化疗联合免疫治疗研究。两个试验共同点是样本量大且入组人群广泛,不同之处在于CheckMate-649针对既往未接受过系统治疗的不可手术的晚期或转移性胃癌患者,而ATTRACTION-05纳入的患者需先剖腹实施D2或更大范围淋巴结清扫术。前者主要终点为OS,后者主要终点为无复发生存率(relapse-free survival, RFS)。

2.3 nivolumab联合靶向治疗方案

nivolumab联合靶向药物治疗策略方向着眼于改善或调节肿瘤免疫微环境(tumor microenvironment, TME),实现放大抗PD-1疗效。其中CheckMate-032(NCT01928394)是一项nivolumab联合伊匹木单抗(ipilimumab)治疗局部晚期或转移性胃癌的研究^[18]。前期入组的160例患者随机接受nivolumab 3 mg/kg(59例)或nivolumab 1 mg/kg+ipilimumab 3 mg/kg(49例)或nivolumab 3 mg/kg+ipilimumab 1 mg/kg(52例),结果显示PD-L1阳性患者中,上述3组ORR分别为19%、40%和23%,1年PFS率分别为8%、17%和10%,1年OS率分别为39%、35%和24%。该方案显示出良好的治疗反应率、持久的治疗反应时间和总生存期。Chau等^[19]对CheckMate-032与Flatiron Health数据集进行对比分析,为评估试验数据和真实世界证据的治疗有效性提供了一个框架,后期需更大的样本量加以证实。另外,NCT02864381是一项评价nivolumab联合andecaliximab治疗晚期胃癌患者组织中T淋巴细胞表达水平的研究,结果显示PD-L1阳性患者中,联合治疗组CD8⁺T细胞数明显高于nivolumab单纯用药组,CD8⁺T细胞数增加≥300%的患者PFS延长,提示nivolumab联合靶向药物治疗可改变TME而增强抗肿瘤效果。

NCT02999295(Abs129)是一项多中心、I/II期临床试验,旨在评估nivolumab联合ramucirumab(VEGFR-2抑制剂)用于一线化疗失败的不可切除晚

期或复发的胃癌患者疗效,结果显示患者疾病控制率(disease control rate, DCR)为62.2%, ORR为26.7%。高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden-high, TMB-H)组第1年OS率为70.5%, PFS率为23.3%,低肿瘤突变负荷(TMB-low, TMB-L)组第1年OS率为46.7%, PFS率为0,提示肿瘤突变负荷越高,患者OS及PFS趋向越好。REGONIVO(EPOC1603)研究^[20]主要针对经三线及以上治疗且失败的患者,入组后接受nivolumab联合瑞戈非尼(regorafenib)治疗。该研究分为剂量探索(预估最大耐受剂量)和剂量扩展(评估安全性和初步疗效)两个阶段。入组胃癌患者48例,1年PFS发生率为22.4%,1年OS率为55.3%,此结果可能为“冷肿瘤”人群治疗提供新思路。FRACTION-GC是一项正在进行的开放、适应性研究,入组患者需接受nivolumab联合relatimab或ipilimumab治疗,主要终点是ORR与DFS,该研究可为病情进展的胃癌患者提供连续治疗方案。

2.4 双靶点单克隆抗体联合化疗方案

2020年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会最新公布的UMIN000025947(Abs352)研究以nivolumab联合ramucirumab及紫杉醇(PTX)作为晚期胃癌的二线治疗方案,结果显示患者ORR为37.2%(95%CI: 0.23~0.54),6个月PFS率为46.4%(95%CI: 0.36~0.56),18个月OS率为32.1%(95%CI: 0.18~0.47),联合方案使患者获得临床持久缓解。另外,INTEGA(AIO-STO-0217)研究^[21]是一项开放、随机、多中心、探索性的II期临床试验,旨在评估nivolumab和trastuzumab联合ipilimumab或FOLFOX治疗人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)阳性的晚期或转移性胃腺癌患者的临床疗效,该研究观察的主要终点是OS,其次评估治疗方案的安全性和耐受性,该研究结果可能有助于更好地对患者进行分层。Moonlight(AIO-STO-0417)与CA224-060为两项正在进行的临床试验,旨在评估化疗联合双单克隆抗体对于晚期胃癌的疗效。两项试验入组患者均需排除HER-2阳性状态, Moonlight研究主要终点是意向性分析(intention-to-treat, ITT)人群PFS,而CA224-060研究主要终点是表达淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)阳性患者ORR。期待上述联合方案结果的进一步公开。

3 免疫相关不良事件

Chen等^[22]研究报道免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗晚期胃癌免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAE)的总发生率为56.8%,三级以上irAE发生率为14.6%,最常见的不良事件有疲劳(14.1%)、瘙痒(10.3%)、皮疹(9.8%)、腹泻(8.2%)、甲状腺功能减退(7.0%)、食欲下降(6.1%)、

恶心(5.7%)等, Alsina 等^[12]报道还有皮炎、结肠炎、胰腺炎、肺炎和垂体炎的发生, 但总体治疗耐受性良好。ATTRACTION-02 研究中已证实 nivolumab 用于治疗晚期胃癌具有较高的安全性, 该研究中 nivolumab 组有 39 例(11.8%)、安慰剂组有 7 例(4.3%)发生三级以上 irAE。JAVELIN 研究^[23]则纳入 151 例患者接受 avelumab 治疗, 其中 89 例(58.9%)患者出现 irAE, 15 例(9.9%)患者发生三级以上 irAE; KEYNOTE-012 研究^[24]中纳入 39 例患者接受 pembrolizumab 治疗, 26 例(13%)患者出现 irAE, 最常见不良事件有疲劳(18%)、关节痛(10%)、甲状腺功能减退(13%)、食欲减退(13%)、瘙痒(13%)等; NCT101693562 研究^[25]中纳入 151 例患者接受 durvalumab 治疗, 50 例(33%)患者出现 irAE, 11 例(7%)患者出现三级以上 irAE, 最常见不良事件为疲劳(13%)、皮疹(6%)、发热(5%)、恶心(8%)、呕吐(5%)等。ICIs 的不良管理主要依赖于糖皮质激素的使用, 2018 年 ASCO 临床实践指南^[26]建议对 II 级及以上毒性反应酌情使用糖皮质激素可减少 irAE 对治疗的影响。

4 肿瘤快速进展与假进展

nivolumab 免疫治疗过程中有肿瘤加速生长的报道。根据实体瘤反应评估标准 RECIST(1.1), 高进行性疾病(hyper-progressive disease, HPD)定义为两个月内肿瘤负荷比治疗前增加 50%, 进展速度增加两倍以上。Sasaki 等^[27]研究发现, 经 nivolumab 治疗后晚期胃癌 HPD 患者中位 OS(2.3 个月 *vs.* NR, $P<0.001$)和中位 PFS(0.7 个月 *vs.* 2.4 个月, $P<0.001$)明显低于无 HPD 患者, 可能与 nivolumab 治疗后中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)和 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平升高有关, 具体机制尚不明确。此外, ICIs 治疗黑色素瘤过程中有 2.8%~15.8% 患者出现假进展^[28], 胃癌患者中有相关个案报道^[29]表明, 1 例老年男性因复发性胃癌伴肝转移接受免疫靶向治疗 3 个周期后, 复查 CT 显示肝转移, 因病情进展 nivolumab 治疗中止, 但随着患者全身情况好转, 肿瘤逐渐收缩。Ogata 等^[30]认为假进展是由肿瘤组织中 T 细胞浸润后的水肿或坏死以及免疫反应开始前肿瘤持续生长引起的。对于这种出现的延迟抗肿瘤效果, 本研究认为有必要今后对所有用药患者进行持续临床观察及随访。

5 生物标志物

胃癌相关生物标志物的发现有助于肿瘤的精准化诊疗和预后评估。一项对 953 例中国癌症患者生物标志物的综合分析^[31]显示, TMB-H 患者占 35%, MSI-H 患者占 4%, PD-L1 扩增患者占 3.79%。Hellmann 等^[32]研究发现, TMB 可以作为 nivolumab 疗效预测的生物标志物, TMB-H(10 个突变/Mb)患者有更显

著的生存获益且与 PD-L1 表达水平无关。同样, Cristescu 等^[33]研究发现, TMB 联合 T 细胞基因表达谱(gene expression profile, GEP)可作为 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效标志物来筛选治疗获益人群。

MSI 既可以通过错配修复(mismatch repair, MMR)相关基因(包括 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2)失活引起, 也可通过基因启动子高甲基化而发生, 导致蛋白功能丧失^[34]。在不同肿瘤类型中, 错配修复缺陷(d-MMR)肿瘤患者对 PD-1 抑制剂的应答更敏感^[8]。Sun 等^[35]对 160 例胃癌患者进行生物标志物检测分析发现, MSI 肿瘤中 PD-L1 阳性的出现频率高于其他亚型($P<0.010$)。Vrčina 等^[36]认为不管疾病分期如何, 胃腺癌患者中 MSI-H 表型始终代表一个积极的预后因素。

EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染型在中国胃癌患者中的感染率为 5.3%^[37]。荟萃分析结果表明^[38], EBV 阳性及 MSI 的患者是 PD-1 抑制剂定向治疗的主要候选者。EBV 感染的肿瘤具有独特的分子特征: ARID1A 及 PI3KCA 突变、CDKN2A 沉默和 PD-L1/2 过度表达等^[12, 35]。Kim 等^[39]研究发现, ARID1A 的丢失是 EBV 阳性以及 PD-L1 阳性的独立因素。PD-L1 表达的机制可能与 EBV 刺激潜伏膜蛋白-1(latent membrane protein-1, LMP-1)和干扰素 γ (IFN- γ)有关, EBV 可上调 PD-L1 的表达^[36]。De Rosa 等^[40]研究发现, EBV 阳性的胃癌患者 PD-1 阳性细胞、PD-L1 阳性细胞、CD8⁺TILs 细胞数均高于 MSI 的胃癌患者。

另有研究^[30, 41-42]表明, 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)及中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)可作为 nivolumab 治疗晚期胃癌的预后因素。阳性联合分数(combined positive score, CPS)将肿瘤细胞与免疫细胞上 PD-L1 表达整合到一个单一的评分中, 已被证实在胃癌治疗中有一定预测作用^[34]。此外, 循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)图谱的液体活检、肠道微生物多样性等也都被视为新的预测性生物标志物^[43-44], 尚待进一步研究。

6 结语

近年来, 多学科团队协作(multiple disciplinary team, MDT)的兴起旨在为肿瘤患者提供更加全面、个性化的治疗方案, 其中免疫治疗受到广泛关注。全球范围内 nivolumab 治疗胃癌的临床试验正在广泛开展, 未来在期待研究结果出现的同时, 也应该关注随之而来的问题与挑战, 如寻找高效、精准的生物标志物来评估靶向药物的疗效及疾病预后。探究患者免疫基因表达与肿瘤微环境之间的关系, 临床用药时将肿瘤异质性及人群遗传异质性纳入考虑范围, 并且及时对肿瘤快速进展及假进展模式做出鉴别与处

理等,这些问题的深刻研究有助于从众多联合方案中寻找Nivolumab治疗晚期胃癌的最佳应答率,同时也为胃癌的免疫靶向治疗及预后判断提供了更为全面的理论参考。

参考文献

- [1] Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(1):16-27.
- [2] 杨之洵,郑荣寿,张思维,等.中国胃癌发病趋势及预测[J].*中国肿瘤*, 2019,28(5):321-326.
- [3] Ma J, Shen H, Kapesa L, et al. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(5): 2959-2964.
- [4] Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8(8):CD004064.
- [5] Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26):2521-2532.
- [6] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21):2018-2028.
- [7] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19):1803-1813.
- [8] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509-2520.
- [9] Cui C, Yu B, Jiang Q, et al. The roles of PD-1/PD-L1 and its signaling pathway in gastrointestinal tract cancers[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46(1):3-10.
- [10] Li K, Tian H. Development of small-molecule immune checkpoint inhibitors of PD-1/PD-L1 as a new therapeutic strategy for tumor immunotherapy[J]. *J Drug Target*, 2019, 27(3):244-256.
- [11] 李皓月,李金霞,申力.PD-1/PD-L1与胃癌的关系及临床应用[J].*肿瘤*, 2019,39(10):842-849.
- [12] 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.
- [13] Patsoukis N, Brown J, Petkova V, et al. Selective effects of PD-1 on Akt and Ras pathways regulate molecular components of the cell cycle and inhibit T cell proliferation[J]. *Sci Signal*, 2012, 5(230):ra46.
- [14] Böger C, Behrens HM, Krüger S, et al. The novel negative checkpoint regulator VISTA is expressed in gastric carcinoma and associated with PD-1/PD-L1: A future perspective for a combined gastric cancer therapy[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(4):e1293215.
- [15] Chen LT, Satoh T, Ryu MH, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data[J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(3):510-519.
- [16] 刘芹,刘宝瑞.2019 ESMO转移性胃癌临床实践指南解读:泛亚洲人群适用[J].*肿瘤综合治疗电子杂志*,2019,5(2):97-101.
- [17] 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.
- [18] Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and safety of Nivolumab and Nivolumab plus Ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28):2836-2844.
- [19] Chau I, Ayers D, Goring S, et al. Comparative effectiveness of nivolumab versus clinical practice for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. *J Comp Eff Res*, 2020, 9(2):103-114.
- [20] Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al. Regorafenib plus Nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: An open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase Ib trial (REGONIVO, EP-OC1603) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18):2053-2061.
- [21] Tintelnot J, Goekkurt E, Binder M, et al. Ipilimumab or FOLFOX with Nivolumab and Trastuzumab in previously untreated HER2-positive locally advanced or metastatic esophagogastric adenocarcinoma - the randomized phase 2 INTEGA trial (AIO STO 0217) [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):503.
- [22] Chen C, Zhang F, Zhou N, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(5):e1581547.
- [23] Katz H, Biglow L, Alsharedi M. Immune checkpoint inhibitors in locally advanced, unresectable, and metastatic upper gastrointestinal malignancies[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2020, 51(2):611-619.
- [24] 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.
- [25] Tran PN, Sarkissian S, Chao J, et al. PD-1 and PD-L1 as emerging therapeutic targets in gastric cancer: current evidence[J]. *Gastrointest Cancer*, 2017, 7:1-11.
- [26] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: american society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17):1714-1768.
- [27] Sasaki A, Nakamura Y, Mishima S, et al. Predictive factors for hyperprogressive disease during nivolumab as anti-PD1 treatment in patients with advanced gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4): 793-802.
- [28] Togasaki K, Sukawa Y, Kanai T, et al. Clinical efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of unresectable advanced or recurrent gastric cancer: an evidence-based review of therapies[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:8239-8250.
- [29] Satoyoshi R, Muto O, Masuda A, et al. A case of gastric cancer with delayed onset of tumor reduction effect by nivolumab therapy[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2019, 12(1):15-19.
- [30] Ogata T, Satake H, Ogata M, et al. Hyperprogressive disease in the irradiation field after a single dose of Nivolumab for gastric cancer: a case report[J]. *Case Rep Oncol*, 2018, 11(1):143-150.
- [31] Zang YS, Dai C, Xu X, et al. Comprehensive analysis of potential immunotherapy genomic biomarkers in 1000 Chinese patients with cancer[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(10):4699-4708.
- [32] Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22):2093-2104.
- [33] Cristescu R, Mogg R, Ayers M, et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy[J]. *Science*, 2018, 362(6411):eaar3593.

- [34] Brar G, Shah MA. The role of pembrolizumab in the treatment of PD-L1 expressing gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2019, 12:1-12.
- [35] Sun Y, Yu W, Guan W, et al. Integrated assessment of PD-L1 expression and molecular classification facilitates therapy selection and prognosis prediction in gastric cancer [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11:6397-6410.
- [36] Vrána D, Matzenauer M, Neoral Č, et al. From tumor immunology to immunotherapy in gastric and esophageal cancer [J]. Int J Mol Sci, 2018, 20(1):13.
- [37] Ma J, Li J, Hao Y, et al. Differentiated tumor immune microenvironment of Epstein-Barr virus-associated and negative gastric cancer: implication in prognosis and immunotherapy [J]. Oncotarget, 2017, 8(40):67094-67103.
- [38] Gu L, Chen M, Guo D, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis review [J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0182692.
- [39] Kim YB, Ahn JM, Bae WJ, et al. Functional loss of ARID1A is tightly associated with high PD-L1 expression in gastric cancer [J]. Int J Cancer, 2019, 145(4):916-926.
- [40] De Rosa S, Sahnane N, Tibiletti MG, et al. EBV⁺ and MSI gastric cancers harbor high PD-L1/PD-1 expression and high CD8⁺ intratumoral lymphocytes [J]. Cancers (Basel), 2018, 10(4):102.
- [41] Kono K, Nakajima S, Mimura K. Current status of immune checkpoint inhibitors for gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2020, 23(4):565-578.
- [42] Ota Y, Takahari D, Suzuki T, et al. Changes in the neutrophil-to-lymphocyte ratio during nivolumab monotherapy are associated with gastric cancer survival [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2020, 85(2): 265-272.
- [43] Serra O, Smyth EC, Lordick F. Progress and challenges in gastro-esophageal cancer [J]. Curr Probl Cancer, 2020[Epub ahead of print].
- [44] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients [J]. Science, 2018, 359(6371):97-103.

(2020-04-24收稿)

(编辑:武斌 校对:张侃)

作者简介

凌佳音 专业方向为肿瘤内科学。

E-mail: lingjiayinlhyz@163.com



• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国肿瘤临床》文章推荐： 《新型冠状病毒肺炎疫情期间乳腺癌合理化诊疗指南》解读

新型冠状病毒肺炎在全球的暴发占用大量医疗资源,极大影响乳腺癌的正常诊疗。乳腺癌患者机体免疫力差,是新型冠状病毒肺炎的易感人群,感染后引发重症的风险极高。如何平衡新型冠状病毒肺炎疫情的有效防控和合理化安排肿瘤诊疗行为,是疫情期间亟待解决的主要临床问题。为此国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会组织相关领域专家,紧急编撰《新型冠状病毒肺炎疫情期间乳腺癌合理化诊疗指南》。

2020年第8期《中国肿瘤临床》指南与解读栏目刊发了由中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院马飞教授撰写的《新型冠状病毒肺炎疫情期间乳腺癌合理化诊疗指南》解读,该文从乳腺癌诊疗各环节,包括诊断和检查、手术治疗、放疗、化疗、内分泌治疗、靶向治疗、免疫治疗及乳腺癌患者的健康管理方面,对指南核心内容进行解读,希望为受疫情影响国家和地区乳腺癌诊疗提供科学、可行的合理化解方案。

阅读本文请登录网站 www.cjco.cn 或关注本刊微信公告号(扫描文章下方二维码)查看。

