

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.11.001

· 专家论坛(专题) ·

## 晚期胃癌免疫检查点抑制剂治疗的临床研究进展

王俊, 王宝成(解放军第960医院 肿瘤科 全军肿瘤中心, 山东 济南 250031)

**[摘要]** 晚期胃癌治疗方法有限, 预后较差。2017年, 针对程序性死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)和程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)的免疫检查点抑制剂获批用于晚期胃癌治疗, 提示胃癌免疫治疗时代已经到来。然而, 相对于肺癌, 免疫检查点抑制剂尚未获批用于胃癌一、二线治疗。目前, 大量胃癌免疫治疗临床试验正在进行中, 其模式还在进一步优化, 包括免疫联合化疗、免疫检查点抑制剂联合其他免疫治疗及新型免疫检查点抑制剂的应用等, 同时寻找合适的肿瘤标志物, 筛选优势人群用于胃癌精准免疫治疗。本文着重讨论晚期胃癌免疫检查点抑制剂治疗的临床研究最新进展。

**[关键词]** 胃癌; 免疫治疗; 程序性死亡蛋白-1; 程序性死亡配体-1; 预测标志物; 毒副作用

**[中图分类号]** R735.2; R392.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)11-1089-05

## Progression in immunotherapy with immune checkpoint inhibitors for advanced gastric cancer

WANG Jun, WANG Baocheng (Department of Oncology, Tumor Center of PLA, the 960<sup>th</sup> Hospital of the PLA, Ji'na 250031, Shandong, China)

**[Abstract]** Advanced gastric cancer is one of cancer types with poor prognosis in East Asia and China. Treatment strategies are especially limited in patients with advanced gastric cancer due to the lack of potent efficacy and serious toxicity. In 2017, immune checkpoint inhibitors targeting programmed cell death protein-1 (PD-1) or programmed death ligand-1 (PD-L1) have been approved by FDA for treating advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC) as a third-line option. However, immune checkpoint inhibitors have not been used in the first or second-line setting for advanced gastric cancer. Presently, many clinical trials are undergoing to determine the efficacy of combined therapy including checkpoint inhibitor plus chemotherapy, dual combinations with two immune checkpoint inhibitors, to enhance anticancer activity of immune checkpoint inhibitors and expand targeted patients. Furthermore, areas for further study include the development and validation of novel biomarkers to predict patients who are most likely to respond to treatment and characterization of outcomes with immune checkpoint inhibitors in different defined disease subgroups.

**[Key words]** gastric cancer; immunotherapy; programmed cell death protein-1; programmed death ligand-1; predictive marker; adverse effect

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(11): 1089-1093. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.11.001]



**王宝成**, 博士、主任医师、博士生导师, 解放军第960医院(原济南军区总医院)副院长, 军区肿瘤研究所所长, 中国临床肿瘤学会(CSCO)常务理事, CSCO免疫治疗专家委员会主任委员、药物安全专家委员会委员、肝癌专家委员会委员、恶性黑色素瘤专家委员会委员, 全军肿瘤专业委员会副主任委员, 山东省医师协会副会长、山东省抗癌协会化疗专业委员会副主任委员。长期从事肿瘤临床及科研工作, 主要研究方向为恶性肿瘤的生物免疫治疗及肿瘤耐药机制, 先后在国际著名医学杂志 *Gene Ther*、*Int J Cancer* 等杂志上发表论文20多篇, 撰写专著4部; 获军队科技进步二等奖1项、三等奖5项, 山东省科技进步二等奖1项。荣立三等功4次。  
E-mail: baochengwang@hotmail.com



**王俊**, 解放军第960医院(原解放军济南总医院)博士、硕士生导师, 军区肿瘤中心副主任, 肿瘤科副主任。兼任CSCO理事、CSCO免疫治疗专家委员会副秘书长、CSCO非小细胞肺癌专家委员会委员, 山东省免疫学会理事。美国德克萨斯大学MD Anderson癌症中心访问副教授。主持国家自然科学基金项目3项, 以第一作者或通信作者身份发表SCI论文30余篇。目前为 *Carcinogenesis*、*Breast Cancer*

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81572875, 81272619)。Project is supported by the National Nature Science Foundation of China (No. 81572875, 81272619)

**[通信作者]** 王宝成(WANG Baocheng, corresponding author)

*Res Treatment, Inter J Cancer*、《中国肿瘤生物治疗杂志》等多种杂志的审稿人,《精准医学杂志》编委,国家自然科学基金通信评审专家,获全军、省级科技进步/成果二等奖3项。E-mail:ggjun2005@126.com

在亚洲和中国,胃癌是发病率、致死率最高的恶性肿瘤之一。虽然晚期胃癌的总体治疗方法取得了一些进步,多个化疗方案、靶向治疗药物获批用于治疗晚期胃癌,但晚期胃癌的总体预后仍较差<sup>[1]</sup>。近年来,以免疫检查点抑制剂为代表的新一代肿瘤免疫治疗手段在实体瘤中的地位日渐突出,包括程序性死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂、程序性死亡分子配体-1(programmed death ligand 1, PD-L1)抑制剂,已经批准了众多肿瘤适应证,而且免疫治疗日新月异,肺癌免疫治疗已经从晚期肿瘤推进到了早期肿瘤,从晚期后线治疗推进到了晚期一线治疗,从姑息治疗推进到了辅助、巩固治疗,从单药治疗推进到了联合治疗,从非选择人群推进到了精准人群。相对而言,晚期胃癌的免疫治疗起步较晚,免疫检查点抑制剂(下文中简称“抑制剂”)仅仅批准三线治疗胃癌的适应证<sup>[2]</sup>。胃癌免疫治疗还处于不断的探索之中。

## 1 胃癌免疫治疗的理论基础

近年来,免疫检查点能够获得成功的关键在于免疫治疗方向发生了转变,从增强免疫活性转变到了阻断免疫抑制。和大多数实体瘤类似,胃癌也存在免疫治疗的理论基础。首先,胃癌的发生与长期使用免疫抑制药物及病毒感染有关,提示机体免疫能力在对抗肿瘤过程中具有重要作用;其次,胃癌组织中存在多种检查点蛋白在T细胞上的高表达,包括细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、吡咯胺2,3双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、淋巴细胞激活基因3(lymphocyte activation gene 3, LAG3)和PD-1,提示它们具有T细胞免疫耗竭的表型,肿瘤微环境处于免疫抑制的状态;再次,胃癌细胞表达的PD-L1与患者预后密切相关,部分胃癌也具有高的突变负荷,特别是微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)的人群,可以表达丰富的肿瘤抗原,从而启动更强的免疫反应;最后,早期的临床试验显示肿瘤疫苗有一定的抗肿瘤作用,如针对多糖K、picibanil的疫苗及卡介苗<sup>[3-4]</sup>。

## 2 非选择性胃癌抑制剂治疗取得一定的突破

2017年ESMO首次报道了ATTRACTION-02研究<sup>[5]</sup>

的结果,这项亚洲研究纳入的患者是晚期不可切除的、复发的胃腺癌或胃-食管结合部腺癌,既往接受2种以上治疗方案,按2:1随机分为nivolumab组(3 mg/kg,每2周用药1次)和安慰剂组,主要研究终点为总生存(overall survival, OS)。最终两组入组患者数分别为330和163,两组在发生转移的器官数、既往的治疗方案、PD-L1表达分层方面基线数据相似。结果显示,nivolumab组的客观缓解率(objective response rate, ORR)为12%,安慰剂组未见缓解患者。中位总生存时间分别为5.3个月和4.1个月;24个月时的OS生存率分别为12%和5%,两组间差异具有统计学意义。亚组数据显示,不论患者PD-L1的表达状况如何,患者均能从nivolumab治疗中获益。不良反应(adverse effect, AE)方面,虽然nivolumab组总体AE可达到43%,但3-4级AE发生率为11%,主要是瘙痒、腹泻、乏力、皮疹、食欲减退和恶心;其中免疫治疗相关的严重AE时间与既往报道的数据相似,发生率低于5%,多出现于接受nivolumab治疗的前3个月内。基于ATTRACTION-02研究结果,2017年9月,日本批准了nivolumab用于化疗后进展的、不可切除的晚期或复发性胃癌,这是全球第一个批准用于胃癌治疗的免疫检查点抑制剂。其他相关的临床试验正在开展,如针对非亚裔人群的单药一线治疗临床试验(临床试验编号:NCT03006705、NCT02746796)。

此外,pembrolizumab对于非选择性胃癌的免疫治疗也有了结果。在KEYNOTE-059队列1研究中<sup>[6]</sup>,晚期不可切除的、复发的胃腺癌或胃-食管结合部腺癌接受pembrolizumab单药治疗(200 mg,每3周用药1次),治疗时间为24个月,或直到疾病进展,或患者出现不可耐受的毒性。共入组了259例患者,大部分是白种人。结果显示,ORR为12%,其中3例患者达到了完全缓解;中位无进展生存时间(progression-free survival, PFS)为2个月,中位OS为5.5个月,6个月的PFS率和OS生存率分别为14.6%和45.7%。有效率及中位生存时间在数值上与ATTRACTION-02研究相当。不良反应方面,3-5级药物相关的AE发生率为18%,无4-5级免疫相关反应或输液反应。因此,对于非选择性的胃癌,二线或后线化疗后免疫治疗是新的选择,不管是nivolumab还是pembrolizumab,其疗效几乎相当。另外,PD-L1抑制剂avelumab(临床试验编号:NCT01772004)和durvalumab(临床试验编号:NCT01693562)的I期结果显示,ORR分别为9.7%和25.0%,他们是否能在晚期胃癌的后线治疗中占有一席之地,需要更多数据支持。

### 3 胃癌抑制剂治疗的精准化

胃癌是异质性很高的肿瘤类型,TGCA已将胃癌分为四个类型:EB病毒阳性(epstein-barr virus,EBV)型、MSI型、基因组稳定(genomically stability,GS)型和染色体不稳定(chromosomal instability,CIN)型,这是胃癌最常用的分子分型,对胃癌预后有一定的预测作用。目前在胃癌中,研究较广泛的肿瘤免疫标志物是PD-L1和MSI。近期针对入组CLAS-SIC研究的早期胃癌患者的回顾性数据显示,高度MSI的患者占比为8.4%,肿瘤基质PD-L1阳性率为28.4%;基质PD-L1表达和MSI与患者良好预后密切相关<sup>[7]</sup>。晚期肿瘤也有相似发现<sup>[3]</sup>。

利用生物标志物筛选的胃癌免疫治疗主要涉及三个方面的数据:前瞻性数据、亚组数据和回顾性真实世界数据。其中,最常用的标志物是PD-L1。早期的KEYNOTE-012<sup>[8]</sup>虽然是一项I期研究,但针对的是PD-L1表达阳性的晚期胃或胃食管结合部腺癌患者。共入组患者39例,其中66.7%接受pembrolizumab作为三线及以上治疗;整体人群ORR达22.2%,中位OS为11.4个月。对于多次接受标准治疗失败的晚期胃癌而言,这样的ORR及OS是比较高的,提示PD-L1阳性可以富集抗PD-1治疗的潜在有效人群。该研究中,将PD-L1免疫组化染色的表达作为连续变量进行分析,发现它与OS存在相关性( $P=0.01$ )。KEYNOTE-059队列3研究也是针对PD-L1阳性的患者设计的一项一线治疗临床研究,ORR为26%,DCR为36%。中位PFS为3.3个月,中位OS达到20.7个月。其初期分析的中位OS鼓舞人心,值得进一步探索。

此外,来自其他研究的亚组数据也证实了部分人群接受免疫治疗能获益。在KEYNOTE-059队列I研究中,PD-L1阳性患者的ORR为16%,PD-L1阴性仅为6%;PD-L1阳性患者OS为4.8个月,PD-L1阴性为4.6个月。这些研究提示,PD-L1阳性肿瘤接受免疫治疗后肿瘤退缩程度优于PD-L1阴性肿瘤,生存时间上存在优势。不过该项研究中,PD-L1阳性指的是肿瘤细胞、淋巴细胞、巨噬细胞染色阳性与有活性的肿瘤细胞总数的比值大于或等于1。基于KEYNOTE-059队列1的研究结果,2017年9月FDA批准pembrolizumab用于PD-L1阳性(CPS $\geq 1$ )、二线治疗失败、复发性局部进展期或转移性的晚期胃或胃食管结合部腺癌<sup>[9]</sup>。

然而,在ATTRITION-02研究中,按PD-L1状态分析,PD-L1表达 $\geq 1\%$ 患者中位OS为5.2个月,不及PD-L1 $< 1\%$ 患者的中位OS(6.1个月)。因此,KEYNOTE-059队列1和ATTRITION-02研究中,PD-L1表达对免

疫治疗的疗效预测作用不同<sup>[5-6]</sup>。为何不同的药物其预测作用相差甚远?这与非小细胞肺癌的数据非常相似,在CheckMate 26研究中,PD-L1阳性的患者接受nivolumab治疗无效,但是接受pembrolizumab治疗的患者却有效,具体原因可能是这两个试验筛选出来的并不是同一类人群,因为使用的抗体、药物、阳性评价标准均不一样,况且就肿瘤本身来说存在异质性,包括静态异质性和动态异质性<sup>[10-11]</sup>。其实,人们也可以看到在ATTRITION-02研究和KEYNOTE-059研究中,PD-L1表达阳性率差别很大,前者表达 $\geq 1\%$ 的比例为12%,后者PD-L1表达阳性率为57%,但是在肺癌研究中PD-L1阳性率相差不大。总之,PD-L1在肿瘤细胞及间质中的表达调控非常复杂,既涉及组成性表达也涉及诱导性表达;它作为疗效预测的标志物存在很多的局限性。

除了PD-L1外,人们也在探索其他标志物的预测价值。研究<sup>[12]</sup>显示,高MSI的实体瘤接受pembrolizumab单药治疗有效率高。在12种检测出高MSI的实体瘤中,pembrolizumab治疗的ORR为53%,其中CR率为21%,这其中也包括了部分胃癌患者。基于此,FDA于2017年批准了pembrolizumab用于高MSI的实体瘤,而不用考虑肿瘤类型。Pembrolizumab这是第一个获批具有跨瘤种适应证的免疫检查点抑制剂。在EBV病毒阳性的胃癌患者中,PD-L1表达阳性率较高。EBV阳性型肿瘤有较多的免疫细胞浸润、更高的PD-L1表达率,这能是这部分患者能从免疫治疗中获益的主要因素<sup>[13]</sup>。对于TCGA鉴定出的四个亚型,MSI-H/dMMR和EB病毒阳性亚型因为有特殊的肿瘤微环境,接受免疫检查点抑制剂获益的可能性更大。但是也应该看到,EBV阳性率只有10%~20%,MSI-H阳性率也不足10%。剩余大部分人群,是否可以接受免疫治疗?此外,在基因稳定型和染色体不稳定型两个亚型中,是否也存在可获益的患者,值得进一步探索。因此,在分子分型的基础上进一步探索免疫分型,寻找更多、更适合的生物标志物或标志物组合有助于指导胃癌免疫治疗。

### 4 晚期胃癌的抑制剂联合其他免疫治疗初见曙光

免疫反应是多个成份参与、多步骤的过程,因此理论上针对免疫环的各个环节进行联合治疗可产生叠加或协同的T细胞应答,从而获得更强的免疫治疗效果。对胃癌而言,探索化疗联合免疫检查点抑制剂治疗是短期内最可行的治疗策略,因为化疗可导致肿瘤细胞免疫性死亡,释放抗原启动免疫应答,或直接消除免疫抑制性细胞。

在KEYNOTE-059队列2研究<sup>[14]</sup>中,pembrolizum-

ab联合化疗一线治疗晚期胃或胃食管结合部腺癌II期队列研究提示ORR为60%,这是迄今为止在晚期胃癌治疗中报道最高的ORR;中位PFS和OS分别为6.6个月和13.8个月,是为数不多能将OS延长至12个月的研究。但是,联合治疗也存在两个重要问题,一是这项研究仅仅是一项I期研究,纳入的患者数非常有限;二是联合治疗的毒性明显,3~4级的AE为76%,免疫治疗相关的AE也达到了16%,因此如何在治疗过程中“减毒”非常重要。例如S1联合免疫检查点抑制剂值得探索,人们也期待其他联合化疗的研究结果给我们带来惊喜,如KEYNOTE-062、NCT02746796和JS001试验。相似地,Check Mate 032研究中,免疫双联合的结果也存在同样问题,nivolumab联合ipilimumab治疗的ORR可达到24%,中位OS达到6.9个月,但3~4级的AE达到47%,因此须要进一步优化毒性和疗效的关系<sup>[15]</sup>。此外,免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗晚期胃癌也进行了尝试,在一项I期研究<sup>[16]</sup>中,初治( $n=28$ )和经治( $n=41$ )的晚期胃/胃食管交界腺癌的I期研究(临床试验编号:NCT02443324)接受pembrolizumab联合ramucirumab,ORR分别为14%和7%。

除了CTLA-4和PD-1/PD-L1抑制剂外,其他免疫检查点蛋白抑制剂包括LAG-3、IDO抑制剂联合PD-1/PD-L1抑制剂的临床试验正在开展中,例如nivolumab联合BMS-986016(LAG-3抑制剂;临床试验编号:NCT01968109)、pembrolizumab联合epacadostat(IDO抑制剂;临床试验编号:NCT02178722、NCT03196232)的临床试验正在招募患者。此外,针对T细胞表面分子的激动型抗体联合免疫检查点抑制剂也是未来发展的方向,例如抗糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体抗体INCAGN01876联合nivolumab和/或ipilimumab的试验正在进行中(临床试验编号:NCT03126110)。当然,胃癌免疫联合治疗也经历了失败。在KEYNOTE-061试验中,pembrolizumab联合紫杉醇作为二线治疗方案并未达到研究终点。JAVELIN Gastric 300试验中,avelumab作为三线治疗方案对照紫杉醇或伊立替康并无优势。

## 5 结 语

胃癌作为异质性很强的疾病,有效治疗手段极少,预后极差,免疫治疗是胃癌将来研究的重点和热点。相对于晚期肺癌,晚期胃癌免疫治疗适应证批准较晚,而且仅仅只有两项三线治疗适应证获批;二线治疗研究结果令人失望;一线治疗尤其是联合化疗初步结果令人惊喜。将来须要探索的方向包括:(1)将胃癌免疫治疗的适应证逐渐前移,例如晚期胃

癌的一线治疗、局部晚期的辅助治疗等;(2)探索胃癌免疫表型分型,筛选优势人群;(3)优化联合治疗的策略,免疫检查点抑制剂不仅仅可以联合化疗,将来还可以尝试联合靶向治疗、IDO抑制剂、疫苗等;(4)探索其他免疫治疗的方法,如针对胃癌特殊抗原的CAR-T细胞治疗、TCR-T细胞治疗等。总之,晚期胃癌免疫治疗才刚刚起步,未来免疫治疗呈现百花齐放,包括扩大适应人群、优化方案、降低毒性,最终目的是使胃癌患者长期获益。

## [参 考 文 献]

- [1] KOTHARI N, ALMHANNA K. Current status of novel agents in advanced gastroesophageal adenocarcinoma[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(1): 60-74. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.098.
- [2] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [3] DAI C, WANG M, LU J, et al. Prognostic and predictive values of PD-L1 expression in patients with digestive system cancer: a meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 3625-3634. DOI: 10.2147/OTT.S138044.
- [4] 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. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.04.004.
- [5] KANG Y K, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5.
- [6] FUCHS C S, DOI T, JANG R W J, et al. KEYNOTE-059 cohort 1: efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(Suppl15): 4003. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.4003.
- [7] CHOI Y Y, KIM H, SHIN S J, et al. Microsatellite Instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage II/III gastric cancer: post hoc analysis of the CLASSIC randomized controlled study[J]. *Ann Surg*, 2018. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002803. [Epub ahead of print]
- [8] MURO K, CHUNG H C, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3.
- [9] FUCHS C S, DOI T, JANG R W, 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/OL]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): e180013 [2018-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885175/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.
- [10] CARBONE D P, RECK M, PAZ-ARES L, et al. First-line nivolum-

- ab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 39(25): 2415-2426. DOI: 10.1056/NEJMoa1613493.
- [11] RECK M, RODRÍGUEZABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
- [12] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357(6349): 409-413. DOI: 10.1126/science.aan6733.
- [13] DE ROSA S, SAHNANE N, TIBILETTI M G, et al. EBV and MSI gastric cancers harbor high PD-L1/PD-1 expression and high CD8<sup>+</sup> intratumoral lymphocytes[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(4). pii: E102. DOI: 10.3390/cancers10040102.
- [14] BANG Y J, MURO K, FUCHS C S, et al. KEYNOTE-059 cohort 2: safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(Suppl 15): 4012. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.4012
- [15] JANJIGIAN Y Y, BENDELL J C, 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(Suppl 15): 4010. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.4010.
- [16] CHAU I, PENEL N, ARKENAU H T, et al. Safety and antitumor activity of ramucirumab plus pembrolizumab in treatment naïve advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: Preliminary results from a multi-disease phase[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl 4): 101. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4\_suppl.101.

[收稿日期] 2018-09-30

[修回日期] 2018-10-15

[本文编辑] 韩丹, 阮芳铭