

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.10.013

· 综述 ·

晚期胃癌及胃食管交界癌的免疫治疗现状及进展

Research status and progress in the immunotherapy of advanced gastric cancer and gastroesophageal junction carcinoma

周莉 综述;刘亮,任秀宝 审阅(天津医科大学肿瘤医院生物技术研究室 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室 天津市“肿瘤防治”重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

[摘要] PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期胃癌(GC)及胃食管交界癌(GEJC)的临床试验中显示出较好的疗效及安全性,为其临床应用提供了有力的科学依据。单药PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的疗效欠佳,仅作为后线治疗选择。PD-1/PD-L1 抑制剂联合多种治疗模式能够提高患者的疾病应答率和延长患者生存时间,成为目前GC及GEJC治疗的热点。本文基于最新临床试验结果,对晚期GC及GEJC的免疫治疗疗效及预测分子进行综述。

[关键词] 胃癌;免疫治疗;靶向治疗;化疗

[中图分类号] R730.54;R735 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2021)10-1041-08

胃癌(gastric carcinoma, GC)是全球最常见的恶性肿瘤之一,胃食管交界癌(gastroesophageal junction carcinoma, GEJC)包括部分GC,为目前消化道肿瘤发病机制的研究热点。我国GC/GEJC的发病率和病死率占全球病例的50%,由于诊断时多是晚期,预后较差,5年生存率不及15%^[1]。GC/GEJC目前主要的治疗方法是化疗,虽然化疗方案不断改善,但仍不足以改善晚期GC/GEJC的预后,中位总生存期(overall survival, OS)仍较短^[2-3]。近年来,抗肿瘤免疫治疗已经成为抗肿瘤治疗的第4大途径。越来越多的免疫单抗类药物、分子靶向药物或联合化疗方案被用于晚期GC/GEJC的临床治疗^[4],免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)在恶性血液肿瘤和实体肿瘤治疗中的适应症迅速增加,目前,超过1 000项免疫治疗临床试验在进行^[5-6],为晚期GC/GEJC的治疗带来希望。本文就免疫治疗及免疫联合化疗、免疫联合靶向治疗等多种治疗模式在GC/GEJC中的进展进行讨论。

1 PD-1/PD-L1 抑制剂单药在GC/GEJC中的应用

程序性死亡因子1(programmed cell death 1, PD-1)表达于包括T细胞在内的多种免疫细胞,可以被巨噬细胞、B细胞或肿瘤细胞上表达的配体1(programmed cell death ligand-1, PD-L1)或配体2(programmed cell death ligand-2, PD-L2)激活,从而抑制T细胞的免疫反应,是一种抑制性受体^[7]。PD-1/PD-L1 抑制剂可以阻断两者之间的相互作用,从而逆转T细胞的抗肿瘤免疫活性^[8-9]。已有研究表

明,包括GC/GEJC在内的多种肿瘤,均有PD-1/PD-L1的过表达,而PD-L1在GC/GEJC组织中的高表达,为PD-1/PD-L1 抑制剂用于治疗GC提供了可能。

1.1 PD-1 抗体

帕博利珠单抗(pembrolizumab)是人源化的、具有高亲和力的PD-1单克隆抗体,它可以防止PD-1与PD-L1和PD-L2之间结合,是被FDA批准用于晚期GC的PD-1抗体。帕博利珠单抗已在多种类型的晚期实体肿瘤和血液恶性肿瘤中,显示出可控的安全性和良好的抗肿瘤活性^[10],其治疗晚期GC/GEJC的临床试验起自KEYNOTE-012^[11]。KEYNOTE-012是一项国际多中心IB期临床试验,筛选后纳入39例PD-L1阳性的GC/GEJC患者接受10 mg/kg的帕博利珠单抗单药治疗。在32位可评估的患者中,17例(53%)发生了肿瘤退缩;在36位可评估患者中,8例(22%)确认获得影像学部分缓解(partial response, PR),研究同时显示亚裔患者和非亚裔患者的生存结果相似。但在RAINBOW^[12]研究中,与紫杉醇联用雷莫芦单抗的缓解率相比,KEYNOTE-012的缓解率更

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81702702)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81702702)

[作者简介] 周莉(1981—),女,博士,主治医师,主要从事恶性肿瘤临床治疗与基础研究,E-mail:zhouli8113@163.com

[通信作者] 任秀宝(REN Xiubao, corresponding author),博士,教授,主任医师,博士生导师,主要从事恶性肿瘤临床治疗与基础研究,E-mail:renxiubao@tjmuch.com

低,缓解患者的无进展生存期及随后的总生存也不能比化疗后获益更多。基于这项研究,默沙东继续开展了KEYNOTE-059研究。KEYNOTE-059^[13]招募了259例晚期GC/GEJC患者,这些患者之前接受过至少2种化疗方案。患者接受帕博利珠单抗固定剂量每3周200 mg的治疗,随访结束后,2.3%的患者出现完全缓解(complete response, CR),9.3%出现PR。其中PD-L1阳性肿瘤患者($n=148$)的客观缓解率(objective response rate, ORR)为15.5%,完全缓解率(complete response rate, CRR)为2%,中位应答持续时间(duration of response, DOR)为16.3个月;PD-L1阴性患者($n=109$)的ORR为6.4%,CRR为2.8%,DOR为6.9个月。基于上述试验结果,2017年9月FDA批准帕博利珠单抗用于联合免疫评分(combined positive score, CPS) ≥ 1 的复发性或晚期GC/GEJC。帕博利珠单抗的三期临床试验KEYNOTE-061^[14]则比较了帕博利珠单抗和紫杉醇作为二线治疗晚期/转移性GC/GEJC患者的疗效,576名患者被随机分为2组,一组接受帕博利珠单抗单药治疗(200 mg/3 w, IV, 2年);另一组接受标准紫杉醇治疗(80 mg/m², d1, 8, 15, 4周一个循环,共15个循环)。在CPS ≥ 1 的患者中,帕博利珠单抗并没有显著延长患者总生存率(HR=0.82, 95% CI 0.66~1.03)和中位OS(9.1 vs 8.3个月),但在CPS ≥ 10 的患者中,帕博利珠单抗的疗效优于紫杉醇(HR=0.98, 95% CI 0.73~1.32),中位OS也显著延长(10.4 vs 8.0个月)。与此相一致地,在PD-L1 CPS < 1 的患者中,则紫杉醇的疗效更优(HR=1.20, 95% CI 0.89~1.63),可以显著延长中位OS(8.2 vs 4.8个月)。

除了帕博利珠单抗,在GC/GEJC患者中研究最多的是纳武利尤单抗(nivolumab),它是人源化的抗PD-1 IgG4单克隆抗体。ATTRACTION-2^[15]是迄今为止已发表的最大研究之一,研究入组了493名2种及以上化疗方案失败的GC/GEJC患者,比较了纳武利尤单抗和安慰剂作为三线或晚期治疗的作用。与安慰剂相比,纳武利尤单抗使中位无进展生存期(progression free survival, PFS)延长0.2个月(1.61 vs 1.45个月),中位OS延长1个月(5.26 vs 4.14个月),且3-5级治疗相关不良反应(treat related adverse events, TRAE)轻度增加(12% vs 6%); CheckMate-032^[16]的一个队列评估了纳武利尤单抗在化疗难治性GC/GEJC/食管癌的疗效,单药治疗的ORR为12%,中位OS为6.2个月,1年生存率为39%,结果与ATTRACTION-2试验的结果基本一致。

中国也积极开展PD-1单抗治疗晚期GC/GEJC的临床试验。特瑞普利单抗是首个在中国

上市的中国自主研发的PD-1单抗,NCT02915432^[17]是特瑞普利单抗治疗化疗耐药的进展期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)的多中心Ib/II期临床试验。队列1招募了58例化疗耐药的晚期GC患者,给予特瑞普利单抗(3 mg/kg, d1, Q2W)单药治疗,ORR为12.1%,DCR为39.7%,中位PFS为1.9个月,中位OS为4.8个月。其中,PD-L1阳性患者的治疗效果较好,中位PFS(5.5 vs 1.9个月)和OS(12.1 vs 5.3个月)较高,但是生存没有统计学意义。

1.2 PD-L1 抗体

阿维单抗(avelumab)^[18]是一种抗PD-L1单克隆抗体,于2017年在欧洲被批准用于治疗GC/GEJC。JAVELIN Solid Tumor JPN是一项由日本发起的Ib期临床试验,它招募了40名一线治疗失败的G/GEJ腺癌患者,评估了阿维单抗在GC/GEJC腺癌患者中的作用。经治疗后,患者ORR(10%)较低,III-IV级TRAEs发生率为7.5%,安全性较高。同时,基于PD-L1表达的亚组分析显示,CPS ≥ 1 的患者中ORR较高(27.3%)。III期临床试验JAVELIN Gastric 300^[19]则评估了阿维单抗和化疗作为三线治疗GC/GEJC患者的有效性和安全性。该试验共招募了371名患者,随机分为2组,分别接受阿维单抗(10 mg/kg, Q2W, 静脉注射)或化疗(紫杉醇80 mg/m², d1, 8, 15或者伊立替康150 mg/m², d1, 15, 4周为1治疗周期)。相对于化疗,阿维单抗没有改善中位OS(4.6 vs 5.0个月;HR=1.1, 95% CI 0.9~1.4)、PFS(1.4 vs 2.7个月;HR=1.73, 95% CI 1.4~2.2)和ORR(2.2% vs 4.3%),但是其安全性高于化疗(3-4级TRAEs: 9.2% vs 31.6%);JAVELIN Gastric 100^[20]是一项正在进行的临床试验,比较了阿维单抗和化疗分别作为一线维持治疗对人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性GC/GEJC患者的疗效。

2 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗在GC/GEJC中的应用

化疗具有良好的免疫原性作用。临床试验表明,在多种肿瘤中,与单用化疗相比,免疫治疗和化疗联合治疗可能会增加抗肿瘤反应^[21]。目前多项临床试验评估了PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗在GC/GEJC患者中地作用。

KEYNOTE-059^[13]的另一队列评估了帕博利珠单抗联合化疗或帕博利珠单抗单药作为一线治疗晚期GC/GEJC患者的疗效。化疗方案为顺铂80 mg/m², d1, 最多6个周期,5-FU 800 mg/m², d1-5, 每3周一个周期。接受帕博利珠单抗单药治疗的患者需要CPS ≥ 1 ,而联合治疗组不需要。帕博利珠单抗

联合化疗治疗组的ORR为60%,CR为4%,中位PFS为6.6个月,帕博利珠单抗单药治疗组的患者ORR为25.8%,CR为6.5%,中位PFS为3.3个月;而KEYNOTE-062^[22]则是帕博利珠单抗联合化疗或单用化疗一线治疗晚期GC/GEJC的III期临床试验,化疗方案为顺铂80 mg/m²,d1;氟尿嘧啶800 mg/m²,d1-5或卡培他滨1 000 mg/m²,每天2次。与单用化疗相比,联合帕博利珠单抗并不能显著延长患者OS(12.5 vs 11.1个月;HR:0.85,95% CI 0.70~1.03)和PFS(6.9 vs 6.4个月;HR:0.84,95% CI 0.70~1.02);CheckMate 649^[23]为2021年最新报道的III期随机、多中心、开放标签的临床研究,旨在评估与单独化疗相比,纳武利尤单抗联合化疗用于治疗既往未接收过治疗的HER-2阴性、晚期或转移性GC/GEJC或食管腺癌患者的疗效。在所有随机人群中,纳武利尤单抗联合化疗组患者的中位OS为13.8个月(95% CI 12.6~14.6),单独化疗组患者为11.6个月(95% CI 10.9~12.5)(HR:0.80;99.3% CI 0.68~0.94;P=0.000 2)。而在PD-L1阳性且CPS≥1的患者中,纳武利尤单抗联合化疗组患者的中位OS为14.4个月(95% CI 13.1~16.2),单独化疗组患者为11.1个月(95% CI 10.0~12.1)(HR:0.71;99.3% CI 0.59~0.86;P<0.000 1);ATTRACTION-4^[24]研究的II期结果显示,在HER2阴性GC/GEJC患者的一线治疗中,尽管纳武利尤单抗联合化疗组较单纯化疗组的OS无显著差异性,但是PFS显著获益(10.45 vs 8.45个月,HR=0.68,95% CI 0.51~0.90,P=0.000 7),且安全性可控。以上研究表明,纳武利尤单抗联合化疗方案可作为不可切除晚期或复发性GC/GEJC患者一线治疗的新选择。

为进一步评估一线方案的最佳化疗组合,开展了KEYNOTE-811、KEYNOTE-859等临床试验,以确定包括PD-1或PD-L1抑制剂在内的一线联合方案对生存的影响。

3 PD-1/PD-L1抑制剂联合靶向药物在GC/GEJC的应用

3.1 联合HER2抗体

在HER2阳性GC患者中,曲妥珠单抗联合以顺铂为基础的化疗作为标准治疗方案,将晚期HER2阳性GC患者的OS延长到16个月,ORR在47%左右^[25]。为了进一步扩大曲妥珠单抗在晚期GC患者中的受益率,多项研究开始关注基于靶向HER2的新方案。有研究报道^[26],曲妥珠单抗可以刺激HER2特异性T细胞应答,增加肿瘤PD-L1表达,抗PD-1抗体有助于曲妥珠单抗增强T细胞特异性免疫,靶向HER2联合PD-1/PD-L1抗体在治疗晚期GC中具有可行

性。HER2免疫组化阳性或者荧光原位杂交阳性的GC/GEJC患者^[26],不论PD-L1的表达情况,都接受帕博利珠单抗(200 mg)、曲妥珠单抗(8 mg/kg,负荷剂量后改6 mg/kg)、卡培他滨(850 mg/m²,3 w)和奥沙利铂(130 mg/m²,3 w,用2周停1周)联合治疗,ORR达到87%,中位PFS为11.3个月,20%的患者发生免疫相关不良反应(immune-related Adverse Event, irAE)。基于该前期研究的结果,临床试验KEYNOTE-811已经开展,观察比较帕博利珠单抗+曲妥珠单抗联合标准治疗(standard of care, SOC)化疗与曲妥珠单抗联合SOC化疗对HER-2⁺GC患者的有效性和安全性,目前尚未有结果报道。

3.2 联合VEGR抗体

血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor, VEGF)-血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)轴的激活与免疫抑制微环境相关。VEGF-VEGFR2的激活可诱导肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、骨髓来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor, MDSCs)和调节性T细胞(Tregs)的聚集,并能抑制T淋巴细胞的迁移,这些作用可以被抗血管生成试剂逆转^[27]。目前,一些临床试验正在进行中,以检验联合免疫治疗和抗血管生成治疗在晚期GC/GEJC患者中的有效性和安全性。

EPOC1706^[28]既是一项帕博利珠单抗联合仑伐替尼(Lenvatinib)作为一线或二线治疗晚期GC的临床试验,共29名患者入组,每日口服仑伐替尼20 mg,每3周静脉注射帕博利珠单抗200 mg,直到病情进展,出现难以忍受的毒副作用。20名患者达到客观缓解(ORR:69%,95% CI 49~85),均显著高于单药治疗的患者ORR值。3级TRAEs发生率为48%,无4级TRAEs发生。PD-L1 CPS≥1组(84% vs 40%)和TMB-H(82% vs 40%)组患者的ORR分别显著高于CPS<1组和TMB-L组的患者,CPS≥10的患者ORR则达到了100%。PDL1 CPS≥1患者(9.1 vs 5.9个月)中位PFS比CPS<1的患者显著延长,但TMB-H(9.8 vs 9.5个月)患者的中位PFS与TMB-L患者无显著差异。

I b临床试验REGONIVO^[29]探索了纳武利尤单抗联合瑞戈非尼(Regorafenib)治疗晚期GC或结直肠癌的安全剂量和临床受益率。研究结果显示,瑞戈非尼(80 mg)联合纳武利尤单抗(3 mg/kg)为安全剂量,3级以上TRAEs发生率为27%。在该剂量治疗下,25名患者中11名GC患者获得客观缓解,中位PFS为5.6个月,中位OS为12.3个月,1年生存率为55.3%。与EPOC1706结果相一致地,CPS≥1的患者ORR显著高于CPS<1的患者(60% vs 35.7%),但TMB-H组患者

ORR与TMB-L组差别不大(50% vs 44.4%)。

Ib期临床试验NCT02572687^[30]评估了PD-L1抗体度伐单抗联合雷莫芦单抗在NSCLC、G/GEJ及HCC中的有效性。在29名入组的GC/GEJC患者中, ORR为21%, PDL1高表达组的患者ORR(36% vs 0%), 中位PFS(5.5 vs 1.5个月)及中位OS(14.8 vs 5.5个月)均显著高于PDL1低表达组。

卡瑞利珠单抗(camrelizumab, SHR-1210)是一种PD-1抗体, 在二期临床试验NCT03472365中^[31], 未接受过治疗的HER2-的晚期或转移性G/GEJC患者先接受SHR-1210(200 mg, d1), 卡培他滨(1 000 mg/m², bid, d1-14), 奥沙利铂(130 mg/m², d1)治疗, 21天为1循环, 共4~6个循环; 然后每3周给予SHR-1210 200 mg加阿帕替尼(375 mg, qd)直至疾病进展或不可耐受的毒副作用。患者ORR为44%, DCR为76.7%, 21%的患者发生3至4级TRAEs。

3.3 联合CTLA-4单抗

细胞毒性T淋巴瘤细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)抗体有可能阻断关键的协同抑制信号, 从而导致晚期GC/GEJC患者的T细胞活化。抗CTLA-4联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗可能会产生协同作用。

在一项Ib/II期临床试验中($n=113$)^[32], 患者分别接受联合治疗、度伐单抗或替西木单抗(tremelimumab)单药治疗。无论是单药治疗组还是联合应用组, 患者的ORR(7.4% vs 0% vs 8.3%)很低, ORR和PFS没有显

4 PD-1/PD-L1抗体疗效的预测分子

目前, 临床试验的结果显示, 在GC患者中, 除了PD-L1表达水平外之外, 肿瘤突变负荷高(tumor mutation burden high, TMB-H)、微卫星不稳定性高(microsatellite instability high, MSI-H)、存在DNA错配修复缺陷(mismatch repair defects, dMMR)等分子特征可以预测PD/PDL1抗体在晚期GC/GEJC患者中的有效性。

4.1 肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)

在NCT02915432临床试验中, 经特瑞普利单抗单药治疗后^[17], TMB-H组($n=12$)的反应率比TMB-L组($n=42$)更高(ORR: 33.3% vs 7.1%), 中位OS显著延长(14.6 vs 4.0个月, HR=0.48)。此外, 相对于TMB-L合且PDL1阴性的患者, TMB-H或PDL1阳性患者经特瑞普利单抗单药治疗后ORR(33.3 vs 3.0%)、OS(12.1 vs 4个月)及PFS(2.7 vs 1.9个月)均显著升高, 提示TMB的高低具有成为抗PD1/PDL1治疗的预测指标。

著差异, 但是度伐单抗联合替西木单抗治疗的患者1年总生存比率(37.0%)和安全性(3/4级TRAEs: 17%)与之前报道的免疫抑制剂联用相当。其临床收益率并不受PDL1表达和TMB的影响。研究同时检测了患者ctDNA(循环肿瘤细胞DNA)的变异等位基因频率(variant allele frequencies, VAF), 经治疗后, PR患者的VAF显著降低。治疗9周后, VAF降低的患者中位PFS(5.4 vs 1.9个月)和OS(13.8 vs 8.2个月)均显著延长, 证实患者ctDNA-VAF变化可以作为临床获益的早期指标。同时, 该试验预筛选了一队列IFN- γ 高表达患者, 但是并没有改善患者的临床受益。

CheckMate-032^[16]试验中, 1队列接受NIVO3(纳武利尤单抗3 mg/kg)单药治疗, 另外2队列分别接受NIVO1+IPI3(纳武利尤单抗1 mg/kg+伊匹单抗3 mg/kg)和NIVO3+IPI1(纳武利尤单抗3 mg/kg+伊匹单抗1 mg/kg)治疗。治疗后, 3组患者的ORR分别为12%、24%、18%, 1年无进展生比率为8%、17%、10%, 1年总生存率为39%、35%、24%, 3-4级TRAEs发生率分别为17%、47%、27%。缓解率并不受PD-L1表达和MSI的影响。

NIVO1+IPI3组的患者受益更高, 但也伴随着更高的不良反应, NIVO3+IPI1组和NIVO3组患者临床受益率和副作用相似, 提示较低的伊匹单抗剂量可能不足以增强抗PD-1介导的免疫应答。目前, 晚期GC开展临床试验及数据情况见表1。

4.2 MSI与dMMR

目前, 帕博利珠单抗被批准用于不能切除的MSI-H或dMMR的包括晚期GC在内的实体瘤患者^[36-37]。LE等研究了帕博利珠单抗应用于dMMR实体瘤患者的疗效, 试验包括GC/GEJC在内的12类癌种, 其中1%的GEJC和近9%的胃腺癌发生dMMR。治疗后, 53%($n=46$)的患者获得影像学缓解, 21%($n=8$)的患者达到CR。KEYNOTE-158^[35]评估了帕博利珠单抗在MSI-H/dMMR阳性的非结直肠癌患者中的疗效, 涵盖了GC在内的27个癌种。治疗后, ORR为34.3% (95% CI 28.3%~40.8%), 中位PFS为4.1个月(95% CI 2.4~4.9月), 中位OS为23.5个月, 3-5级TRAEs发生率为14.6%。另外, 在KEYNOTE-059^[38]试验中, 不考虑PD-L1的表达水平, MSI-H患者($n=7$)的ORR: 57.1% vs 9%、CRR: 14.3% vs 2.4%、DCR: 71.4% vs 22.5%, 均显著高于非MSI-H患者。此外, PD-L1阳性患者的ORR为22.7%, 在该队列中剔除MSI-H患者后, PD-L1⁺患者对帕博利珠单抗的应答率下降至13.3%。与此结果相一致地, 在KEYNOTE-061临床试验中, 不论PD-L1评分高低,

表1 晚期GC及GEJC免疫治疗临床试验数据汇总

试验注册号	分期	样本量/个	疗效
Keynote-012 ^[11]	I b期	39	ORR为22%
RAINBOW ^[12]	III期	665	OS为9.6个月
KEYNOTE-059 ^[22]	II期	259	CR为2.3%,ORR为11.6%
KEYNOTE-061 ^[14]	III期	592	OS为9.1个月,PFS为1.5个月
ATTRACTION-2 ^[15]	III期	493	OS为5.26个月,12个月OS为26.2%
CheckMate-032 ^[16]	I/II期	160	OS为6.9个月,PFS为1.4个月
NCT02915432 ^[17]	I b/II期	58	ORR为21.1%,DCR为39.7%
JAVELIN ^[18]	I b期	150	ORR为6.7%,PFS为2.8个月,OS为11个月
JAVELIN Gastric 100 ^[20]	III期	805	OS为10.4个月
KEYNOTE-062 ^[22]	III期	763	OS为12.5个月,12个月的OS为52.9%
CheckMate 649 ^[23]	III期	2 687	OS为13.8个月
ATTRACTION-4 ^[24]	II期	40	ORR为65.8%,DCR为84.2%,PFS为9.7个月
KEYNOTE-811 ^[33]	III期	264	ORR为74.4%,DOR为10.8个月
KEYNOTE-859 ^[34]	III期	未评价	未评价
EPOC1706 ^[28]	II期	29	ORR为69%
REGONIVO ^[29]	I b期	50	ORR为44%,PFS为5.6个月
KELLY RJ et al ^[32]	I b/II期	113	PFS为1.8个月
KEYNOTE-158 ^[35]	II期	24	OS为未达到,PFS为11个月

帕博利珠单抗对MSI-H的G/GEJ腺癌患者治疗效果更优(HR=0.42, 95% CI 0.13~1.31)。

4.3 EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染

有研究报道^[39],EBV病毒感染与PD-1/PD-L1的疗效相关。基于癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据的分析显示,一组EBV阳性的GC亚群具有对ICIs治疗敏感的分子特征,在这群患者的癌组织中有明显的瘤内或瘤周免疫细胞浸润,并且常伴有PD-L1和PD-L2编码基因的扩增。一项研究^[40]分析了61例转移性GC患者的组织和循环肿瘤基因(circulating tumor DNA, ctDNA)的分子特征,患者接受帕博利珠单抗治疗作为挽救治疗,EBV阳性患者的ORR达到了100%。在NCT02915432^[17]临床试验中,有4例患者EBV复制数>100,经特瑞普利单抗治疗后,1例达到PR,2例SD,1例PD,其中PR患者的肿瘤组织为PD-L1阳性。另有研究报道^[9,41],在EBV阳性患者的癌组织中,PD-L1的表达水平更高。但EBV与PD-L1的表达及PD-1单抗治疗效果之间关系需要更多的研究来证实。

4.4 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的表达水平

活化的T细胞和自然杀伤细胞(nature killing cells, NK)细胞产生的IFN- γ 可以直接上调PD-L1的表达,并可以招募肿瘤浸润巨噬细胞、促进细胞毒性T细胞的增殖和促进产生一氧化氮。T细胞浸润高的

肿瘤显示高IFN- γ 特征^[39]。研究者基于KEYNOTE-012^[42]的数据,分析了GC患者的IFN- γ 相关基因表达谱,结果显示其阳性预测值(positive predictive value, PPV)和阴性预测值(negative predictive value, NPV)分别为45%和92%,表明IFN- γ 相关基因标记具有很高的鉴别价值,可以通过其筛选目的患者来提高帕博利珠单抗的应答率。

4.5 其他因素

此外,肿瘤中的免疫微环境也是肿瘤免疫治疗的重要预测分子。文献^[43]表明,GC肿瘤边缘的CD3细胞、CD8细胞、CD66B⁺等细胞的浸润能够预测化疗的获益。在肿瘤免疫治疗时代,CD4⁺FOXP3⁺T细胞及CD8⁺T细胞是肿瘤预后的重要因素;研究^[44]发现,肿瘤中CD4⁺FOXP3⁺T细胞及CD8⁺T细胞的增加,患者有更长的生存期,也为免疫治疗提供了治疗依据;研究^[45]根据免疫微环境将GC分为免疫I型和免疫II型。免疫I型占GC的7%左右,肿瘤组织中可见PD-L1⁺/CD8⁺T细胞,这种肿瘤展现出较强的免疫逃逸能力,也更加能够从PD-1/PD-L1抗体的治疗中获益。更多的研究仍旧在进行中,包括GC组织内三级淋巴结结构的形成是提示患者预后良好的重要指标,反映肿瘤微环境内抗肿瘤免疫功能良好,具有成为免疫治疗靶点的潜在可能^[46]。此外,肿瘤组织中巨噬细胞处于促炎状态能够展示出抗肿瘤活性和免

疫治疗的获益^[47]。

研究^[48]分析了AGC患者的病理分子特征和纳武利尤单抗疗效之前的关系。与帕博利珠单抗相一致地,dMMR患者(75% vs 13%)和肿瘤细胞PD-L1⁺患者(57% vs 13%)的ORR分别显著高于pMMR和肿瘤细胞PDL1-患者。此外,该分析指出PIK3CA(44% vs 14%)突变患者的ORR显著高于PIK3CA野生型的患者。在另一项临床试验实验中,113名受试者中有2名为KRAS突变患者,经度伐利尤单抗和替西木单抗治疗后均达到了PD。PD-1/PD-L1抑制剂可能对某类突变患者的疗效更好,但仍需更多试验来证实。

5 结 语

随着抗PD-1治疗GC/GEJC的临床研究越来越多,其安全性和有效性已得到充分证实,并具有疗效持久、不良反应小、耐受性好等优点。但其在晚期GC/GEJC治疗中的作用,特别是与其他治疗方法的结合,仍待进一步的探索。此外,PD-1/PD-L1治疗可能在特定分子特征的晚期GC患者中有效,仍需要更多的研究来寻找和明确抗PD-1/PD-L1治疗的预测标志物,从而通过筛选患者进一步提高抗PD-1/PD-L1治疗在晚期GC/GEJC患者中的受益率。PD-1/PD-L1的免疫治疗有望在晚期GC/GEJC的治疗中发挥越来越重要的作用。

[参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] KIM S M, PARK S H. Chemotherapy beyond second-line in advanced gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29): 8811-8816. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8811.
- [3] CHAN W L, YUEN K K, SIU S W, et al. Third-line systemic treatment versus best supportive care for advanced/metastatic gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 116(1): 68-81. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.05.002.
- [4] SUN J, ZHENG Y, MAMUN M, et al. Research progress of PD-1/PD-L1 immunotherapy in gastrointestinal tumors [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110504. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110504.
- [5] ZAYAC A, ALMHANNA K. Esophageal, gastric cancer and immunotherapy: small steps in the right direction? [J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5: 9. DOI: 10.21037/tgh.2019.09.05.
- [6] 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. DOI: 10.1007/s11523-016-0421-1.
- [7] ANDREWS L P, YANO H, VIGNALI D A A. Inhibitory receptors and ligands beyond PD-1, PD-L1 and CTLA-4: breakthroughs or backups[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(11): 1425-1434. DOI: 10.1038/s41590-019-0512-0.
- [8] ABDEL-RAHMAN O. Immune checkpoints aberrations and gastric cancer; assessment of prognostic value and evaluation of therapeutic potentials [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 97: 65-71. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.015.
- [9] XING X, GUO J, DING G, et al. Analysis of PD1, PDL1, PDL2 expression and T cells infiltration in 1014 gastric cancer patients [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(3): e1356144[2021-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29399387/>. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1356144.
- [10] PATNAIK A, KANG S P, RASCO D, et al. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(19): 4286-4293. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2607.
- [11] MUROK, CHUNGH C, SHANKARAN V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicenter, open-label, phase 1b trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 717-726. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3.
- [12] WILKE H, MURO K, VANCUTSEM E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomized phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1224-1235. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
- [13] BANG Y J, KANG Y K, CATENACCI D V, et al. 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 [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4): 828-837. DOI: 10.1007/s10120-018-00909-5.
- [14] SHITARA K, OZGUROGLU M, BANG Y J, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomized, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2018, 392: 123-133. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1.
- [15] KANG Y K, BOKU N, SATOH T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390: 2461-2471. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5.
- [16] JANJIGIAN Y Y, 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. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6212.
- [17] LIU K, SUN E, LEI M, et al. BCG-induced formation of neutrophil extracellular traps play an important role in bladder cancer treatment [J]. *Clin Immunol*, 2019, 201: 4-14. DOI: 10.1016/j.clim.2019.02.005.
- [18] DOI T, IWASA S, MURO K, et al. Phase I trial of avelumab (anti-PD-L1) in Japanese patients with advanced solid tumors, including dose expansion in patients with gastric or gastroesophageal junction cancer: the JAVELIN Solid Tumor JPN trial [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4): 817-827. DOI: 10.1007/s10120-018-0903-1.

- [19] BANG Y J, RUIZ E Y, VANCUTSEM E, et al. Phase III, randomized trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300 [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(10): 2052-2060. DOI: 10.1093/annonc/mdy264.
- [20] MOEHLER M, RYU M H, DVORKIN M, et al. Maintenance avelumab versus continuation of first-line chemotherapy in gastric cancer: JAVELIN Gastric 100 study design [J]. *Future Oncol*, 2019, 15(6): 567-577. DOI: 10.2217/fon-2018-0668.
- [21] MAHONEY K M, RENNERT P D, FREEMAN G J. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(8): 561-84. DOI: 10.1038/nrd4591.
- [22] SHITARA K, VAN CUTSEM E, BANG Y J, et al. 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 [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10): 1571-1580. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.3370.
- [23] JANJIGIAN Y Y, SHITARA K, MOEHLER M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-esophageal junction, and esophageal adenocarcinoma (Checkmate 649): a randomized, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 398: 27-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- [24] BOKU N, RYU M H, KATO K, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unrespectable, 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. DOI: 10.1093/annonc/mdy540.
- [25] BANG Y J, VANCUTSEM E, FEYEREISLOVA A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376: 687-697. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- [26] JANJIGIAN Y Y, MARON S B, CHATILA W K, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive esophageal, gastric, or gastro-esophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 821-831. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30169-8.
- [27] VORON T, MARCHETEAU E, PERNOT S, et al. Control of the immune response by pro-antigenic factors [J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 70. DOI: 10.3389/fonc.2014.00070.
- [28] KAWAZOE A, FUKUOKA S, NAKAMURA Y, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting (EPOC1706): an open-label, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(8): 1057-1065. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30271-0.
- [29] 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, EPOC1603) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18): 2053-2061. DOI: 10.1200/JCO.19.03296.
- [30] BANG Y J, GOLAN T, DAHAN L, et al. Ramucirumab and durvalumab for previously treated, advanced non-small-cell lung cancer, gastric/gastro-esophageal junction adenocarcinoma, or hepatocellular carcinoma: an open-label, phase Ia/b study (JVDJ) [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 137: 272-284. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.06.007.
- [31] PENG Z, WEI J, WANG F, et al. Camrelizumab combined with chemotherapy followed by camrelizumab plus apatinib as first-line therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(11): 3069-3078. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4691.
- [32] KELLY R J, LEE J, BANG Y J, et al. Safety and efficacy of durvalumab and tremelimumab alone or in combination in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(4): 846-854. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2443.
- [33] CHUNG H C, BANG Y J, C S F, et al. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811 [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(5): 491-501. DOI: 10.2217/fon-2020-0737.
- [34] TABERNERO J, BANG Y J, VANCUTSEM E, et al. KEYNOTE-859: a phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(22): 2847-2855. DOI: 10.2217/fon-2021-0176.
- [35] MARABELLE A, LE D T, ASCIERTO P A, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with no colorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 1-10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105.
- [36] DIAZ L A, JR, LE D T. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(20): 1979. DOI: 10.1056/NEJMc1510353.
- [37] 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: 409-413. DOI: 10.1126/science.aan6733.
- [38] 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]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): e180013. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.
- [39] ADAM J, BASS. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma [J]. *Nature*, 2014, 513: 202-209. DOI: 10.1038/nature13480.
- [40] KIM S T, CRISTESCU R, BASS A J, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer [J]. *Nat Med*, 2018, 24(9): 1449-1458. DOI: 10.1038/s41591-018-0101-z.
- [41] DERKS S, LIAO X, CHIARAVALLI A M, et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32925-32932. DOI: 10.18632/oncotarget.9076.
- [42] AYERS M, LUNCEFORD J, NEBOZHYN M, et al. IFN-gamma-related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(8): 2930-2940. DOI:

- 10.1172/JCI91190.
- [43] JIANG Y, XIE J, HUANG W, et al. Tumor immune microenvironment and chemo sensitivity signature for predicting response to chemotherapy in gastric cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(12): 2065-2073. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0311.
- [44] WANG M, HUANG Y K, KONG J C, et al. High-dimensional analyses reveal a distinct role of T-cell subsets in the immune microenvironment of gastric cancer [J/OL]. *Clin Transl Immunology*, 2020, 9(5): e1127[2021-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32377339/>. DOI: 10.1002/cti2.1127.
- [45] VALENTINI A M, DI PINTO F, COLETTA S, et al. Tumor microenvironment immune types in gastric cancer are associated with mismatch repair however, not HER2 status [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(2): 1775-1785. DOI: 10.3892/ol.2019.10513.
- [46] MORI T, TANAKA H, SUZUKI S, et al. Tertiary lymphoid structures show infiltration of effective tumor-resident T cells in gastric cancer [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(5): 1746-1757. DOI: 10.1111/cas.14888.
- [47] SHIELDS C W T, EVANS M A, WANG L L, et al. Cellular backpacks for macrophage immunotherapy [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(18): eaaz6579. DOI: 10.1126/sciadv.aaz6579.
- [48] MISHIMA S, KAWAZOE A, NAKAMURA Y, et al. Clinic pathological and molecular features of responders to nivolumab for patients with advanced gastric cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 24. DOI: 10.1186/s40425-019-0514-3.
- [收稿日期] 2021-02-01 [修回日期] 2021-07-02
[本文编辑] 韩丹