

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.03.029

PD-1 抑制剂在胃癌的免疫治疗中的应用*

冒春燕^{1,2}综述,丛 辉^{1,3△}审校

1. 南通大学附属医院医学检验科,江苏南通 226001;2. 南通大学医学院,江苏南通 226001;
3. 南通大学附属医院输血科,江苏南通 226001

摘 要:近年来胃癌的发病率不断提高,80%的患者确诊时已到中晚期。目前新兴的胃癌免疫治疗法是治疗晚期胃癌的一种很有前景的治疗手段,国内外已经推出的细胞程序性死亡受体-1(PD-1)和细胞程序性死亡配体-1(PD-L1)抑制剂是继细胞毒 T 淋巴细胞抗原 4 后最重要的免疫学检查点抑制剂。PD-1 单抗药纳武利尤单抗和帕博丽珠单抗主要用于胃癌的后线治疗,本文主要对帕博丽珠单抗和纳武利尤单抗在胃癌免疫治疗中的地位和价值展开综述。

关键词:胃癌; 免疫治疗; 细胞程序性死亡受体-1; 帕博丽珠单抗; 纳武利尤单抗
中图法分类号:R735.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)03-0410-04

Application of PD-1 inhibitor in immunotherapy of gastric cancer*

MAO Chunyan^{1,2}, CONG Hui^{1,3△}

1. Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China; 2. Medical School of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China; 3. Department of Blood Transfusion, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China

Abstract: The incidence rate of gastric cancer has been increasing in recent years, and 80% patients are already in the middle or late stage when they are diagnosed. At present, the emerging immunotherapy for gastric cancer is a promising treatment mean for advanced gastric cancer, and programmed cell death receptor-1 (PD-1) and programmed cell death ligand-1 (PD-L1) inhibitors have been launched at home and abroad, which are the most important immunological checkpoint inhibitors after cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4. The PD-1 monoclonal antibody drugs, like Nivolumab and Pembrolizumab, are primarily used as later-line therapies for gastric cancer, and this article reviews the status and value of pembrolizumab and nivolumab in the immunotherapy of gastric cancer.

Key words: gastric cancer; immunotherapy; programmed cell death receptor-1; Pembrolizumab; Nivolumab

胃癌是世界上第五大恶性肿瘤,同时也是造成人类癌症死亡的第四大因素^[1]。据统计 2020 年胃癌占所有癌症死亡人数的 7.7%,新发胃癌患者占所有癌症患者的 5.5%^[2]。胃癌是全世界发病率较高的癌症之一^[3],好发于东亚地区,其中中国发病率较高^[4]。胃癌早期并无明显体征且不易观察,约 80%的患者发现时已属晚期。胃癌是一种侵袭性疾病,易在淋巴结发生转移,且预后较差。引起胃癌的危险因素主要包括幽门螺杆菌感染、饮食习惯、烟草、肥胖和辐射^[5]。随着人们对幽门螺杆菌治疗的重视,近几十年来胃癌的发病率和患病率虽然有所下降,但其病死率仍然处于高位^[6]。目前进展期胃癌的治疗手段主要是化疗,但单纯化疗效果不尽人意^[7],5 年内生存率不到 20%^[8],在胃癌的整体诊断中,对于人表皮生长因子受体 2(HER2)阳性的晚期胃癌患者,除了使用曲妥珠单抗能取得较明显的治疗效果,其余靶向药物的治

疗效果均较差。我国 HER2 阳性的晚期胃癌患者仅占晚期胃癌总患者的 12%~13%,所以曲妥珠单抗仅适用于小部分患者,而大部分胃癌患者不适合采用靶向药物治疗,因此靶向药物在胃癌领域的发展前景不容乐观^[9]。近年来免疫治疗在胃癌治疗领域掀起了一股热潮。免疫治疗主要是通过激活人体自身的免疫系统来抗击肿瘤,其基本原理是去除肿瘤细胞的伪装,通过 T 淋巴细胞识别并杀伤肿瘤细胞。近年来,以免疫检查点抑制剂为主的免疫治疗在胃癌综合治疗领域中取得了重要进展,特别是细胞程序性死亡受体-1(PD-1)和细胞程序性死亡配体-1(PD-L1)通路的发现为晚期胃癌患者带来了希望^[10]。

1 PD-1 单抗药纳武利尤单抗、帕博丽珠单抗
近年来,免疫治疗已作为胃癌整体治疗的研发重点之一^[11],主要是免疫检查点抑制剂,此外还有 PD-1 单抗药纳武利尤单抗、帕博丽珠单抗等。目前免疫治

* 基金项目:江苏省卫生健康委员会重点项目(ZD2022008)。
△ 通信作者, E-mail: huicjs@163.com。

疗胃癌最常见的药物 PD-1 在 T 淋巴细胞中也会有表达,主要抑制 T 淋巴细胞的功能,防止 T 淋巴细胞过度激活后导致自身免疫系统疾病的发生,所以 PD-1 也是一种具有自我保护的蛋白,肿瘤微环境诱导 T 淋巴细胞表达更多的 PD-1 来抑制 T 淋巴细胞的功能^[12],另外产生的 PD-L1、细胞程序性死亡配体-2 (PD-L2),还可以避免误杀 T 淋巴细胞。PD-1 抑制剂能够阻止细胞形成 PD-1 和 PD-L1、PD-L2,从而活化 T 淋巴细胞,进而发现并杀伤肿瘤细胞。近年来,PD-1 抑制剂在对胃癌的免疫治疗方面,也取得了显著进步。

1.1 纳武利尤单抗 纳武利尤单抗是一个人类免疫球蛋白 G4(IgG4)型的单克隆抗体,能够控制 T 淋巴细胞表面的 PD-1,进而激活 T 淋巴细胞的肿瘤识别系统,达到消除肿瘤细胞的目的^[13]。纳武利尤单抗是最早在全球范围内上市的药物,同时也是我国目前在治疗癌症中效果最快的 PD-1 抗体之一,目前已经成了全球最主要的治疗肿瘤的标准药物。对于既往进行过 2 种或 2 种以上全身性治疗方法的晚期及高致残率胃部及胃食道结合部(G/GEJ)腺癌患者,可使用纳武利尤单抗注射液进行救治。纳武利尤单抗注射液已通过中国国家药品监督管理局的许可,成为我国第一种用于晚期胃癌的免疫肿瘤药品^[14]。

1.2 帕博丽珠单抗 帕博丽珠单抗是一种高选择性、人源性的 IgG4 kappa 型单克隆抗体,在多种肿瘤中具有活性^[15]。帕博丽珠单抗是美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于胃癌治疗的唯一免疫检查点抑制剂。它以 29 pM 高度亲和 PD-1,抑制其与 PD-L1 和 PD-L2 结合。2017 年 9 月,根据 KEYNOTE-059 的测试,帕博丽珠单抗已获得 FDA 许可用于曾进行过 2 种或 2 种以上治疗方法的部分晚期或严重转移性胃癌患者,包括含氟嘧啶和铂的化疗方法,以及 HER2/美国东北大学靶向治疗方法^[16]。帕博丽珠单抗也可用来诊断不可移除的转移性、微卫星不稳定性高(MSI-H)及错配修复缺陷(MMR-D)的晚期胃癌^[17-18]。

2 PD-1 单抗在胃癌免疫治疗中的应用

近年来,以 PD-1 为主的免疫检查点抑制剂(ICIs)在胃癌的免疫治疗领域引起了高潮,为晚期的胃癌患者带来了曙光。ICIs 对晚期胃癌三线治疗的重要意义也获得了确认,对一线与二线的治疗方式还将进一步研究与深化。在 2021 版的中国抗癌协会医院肿瘤学协作专家委员会标准中,更新了对晚期胃癌免疫治疗的标准,推荐从三线到一线治疗,从单药治疗到联合化学药物治疗,并针对不同的适用人群选择不同的 PD-1 单抗。

2.1 帕博丽珠单抗、纳武利尤单抗用于三线或后线治疗 2020 版中国临床肿瘤学会(CSCO)指南推荐抗 PD-1 单抗用于晚期胃癌患者的三线或后续治疗^[19]。2017 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会报道的 KEYNOTE-059 研究结果证明帕博丽珠单抗单药对于一线、二线治疗失败后的胃癌患者是安全有效

的^[20]。在 Keynote-059 研究序列 2 中,FDA 监测到 PD-L1($\geq 1\%$)的亚组中的客观缓解率(ORR)达到 11.2%,并将帕博丽珠单抗作为三线及以上 PD-L1 晚期 G/GEJ 腺癌患者的药物选择^[21]。2021 版 CSCO 指南推荐对于晚期 MSI-H/MMR-D 胃癌患者增加帕博丽珠单抗单药^[19]。ATTRACTION-2 研究结果证明,对于不可切除的晚期或复发性胃癌,使用纳武利尤单抗进行治疗能显著提高其总生存期(OS)^[22],对尚未缓解的胃癌患者生存作用良好,中位生存期高达 26.6 h。2017 年 9 月纳武利尤单抗成功应用在化疗后进展的、较不易切除的晚期或复发性胃癌的三线治疗^[23]。而以上 2 项临床研究也进一步巩固了 PD-1 抑制剂在晚期胃癌三线或后线诊断中的关键性意义。

2.2 帕博丽珠单抗、纳武利尤单抗与化疗联合用药用于一线治疗 PD-1 单抗正在向一线和二线治疗摸索和推进。免疫治疗联合化疗未来有可能发展成为胃癌的一线二线疗法。2021 年美国国家综合癌症网络(NCCN)V1 版胃癌指南推荐纳武利尤单抗联合化疗可作为 PD-L1 综合阳性评分(CPS) ≥ 5 分患者的一线疗法^[24]。欧洲内科肿瘤学会(EMSO)公布的 CheckMate-649 研究结果显示,与单纯化疗相比,纳武利尤单抗联合化疗显著延长了 PD-L1 CPS ≥ 5 分患者的 OS,病死率降低了 29%^[25]。2021 年 4 月 FDA 批准纳武利尤单抗+化疗作为晚期胃癌患者的一线治疗方案,且不受 PD-L1 表达的限制^[26]。2019 年,美国 ASCO 公布的 KEYNOTE-062 结果表明,增加了帕博丽珠单抗单药用于 PD-L1 CPS ≥ 1 分患者的一线治疗后,治疗效果显著提高^[27];KEYNOTE-059 队列 2 和队列 3 评估了帕博丽珠单抗+化疗药物作为晚期 G/GEJ 腺癌的一线治疗效果,发现疗效明显增强^[28]。KEYNOTE-059 和 CheckMate-649 2 项研究结果证明,帕博丽珠单抗和纳武利尤单抗与化疗联合用药疗效优于单抗单药的疗效。在 ATTRACTION-4 的研究中,对于未经治疗的 G/GEJ 癌症患者,纳武利尤单抗联合化疗并未延长患者的 OS^[29]。KEYNOTE-062 研究结果显示,帕博丽珠单抗联合化疗对于 PD-L1 CPS ≥ 1 的患者疗效甚微,其 OS 并未发生显著的改变^[27]。虽然以上试验证明 PD-1 单抗在胃癌免疫治疗方面取得了突破,并改变了晚期胃癌一线治疗的局面,但由于免疫治疗在一线治疗中的作用尚未明确,且许多以 PD-1 单抗药物为基础的研究效果尚未完善,因此还需更多的研究进一步加以验证。

2.3 帕博丽珠单抗、纳武利尤单抗与靶向药物联合用于一线、二线治疗 基于 Keynote-811 的临床实践研究结果,对于 HER2 阳性的不可切除晚期 G/GEJ 肿瘤患者,美国 FDA 已经批准将帕博丽珠单抗和曲妥珠单抗+化学治疗作为其一线疗法^[30]。EP-OC1706 是一项帕博丽珠单抗联合仑伐替尼用于晚期胃癌的一、二线治疗的临床试验,研究结果表明与 CPS < 1 分的患者相比,PD-L1 CPS ≥ 1 分患者的 ORR 和无进展生存时间(PFS)显著升高,并且 CPS $\geq$

10 分患者的 ORR 达 100%^[31]。REGONIVO 试验结果显示,增加纳武利尤单抗与瑞戈非尼联合治疗胃癌后,胃癌患者 ORR 高达 44%,中位 PFS 为 5.6 个月^[32]。JVDF 试验评价了雷莫芦单抗与帕博利珠单抗联合治疗初治胃癌患者的效果,ORR 仅为 25%,而在纳武利尤单抗联合雷莫芦单抗的基础上,再加上紫杉醇化疗方案,胃癌治疗的有效率可达到 37.2%^[33]。

以靶向药物治疗联合 PD-1 单抗为基础的诊疗方法,在胃癌一、二线诊疗中已经显示了较好的发展前景,但鉴于尚未充分明确其内在的科学基础,怎样基于高度异质性的癌症特性和免疫微环境特征遴选受益群体,优选联合方法,仍是未来研究的重点。另外,放射治疗也是治疗肿瘤的一种手段,人们也在尝试利用放射治疗结合 PD-1 单抗治疗胃癌。HONG 等^[34]通过裸鼠模型实验表明放射治疗与免疫检查点抑制剂联合治疗对放射治疗不敏感的胃癌患者具有协同作用。但放射性炎症和免疫性炎症叠加的副作用是无法回避的现实问题。

3 PD-1 单抗治疗胃癌的局限性

PD-1 单抗治疗胃癌的局限性在于它对免疫过程造成的强烈反应,几乎能够侵犯人体所有的细胞部位,但其总体危险性远远低于化疗,而且大部分人能够自行治愈。依据 KEYNOTE-059、KEYNOTE-062、ATTRACTION-4 和 KEYNOTE-649 的试验结果,PD-1 单抗治疗胃癌的不良反应主要症状有皮疹、瘙痒、乏力、恶心、腹泻、食欲减退、丙氨酸氨基转移酶升高等。免疫性疾病的不良反应危害也相对较小,比较典型的是免疫性肺炎、免疫性肠炎、免疫性甲状腺系统损伤,甚至还有 I 型糖尿病^[35]。在 ATTRACTION-02 试验中,43% 的患者在使用纳武利尤单抗治疗后发生了严重的不良反应现象,而其中有近 10% 的患者发生了如腹泻、乏力、食欲减退等 3~4 级严重的不良反应。在 KEYNOTE-059 队列 1 中,帕博利珠单抗治疗组中有 17.8% 的患者发生了较严重的不良反应,而其中 4.6% 的患者发生了 3~4 级严重的不良反应,如倦怠、贫血、甲状腺功能减退等。KEYNOTE-061 是一项利用帕博利珠单抗研究晚期胃癌的试验,结果表明大约有 53% 的患者出现了不良反应,其中 14% 的患者出现了如疲劳、贫血等 3~5 级严重的不良反应^[36]。上述研究结果表明,PD-1 抑制剂对预防胃癌的安全性已得到了足够的验证,优点还包括其不良反应影响较小,而且耐受率高。

另外,进入胃癌晚期的患者身体状况较差,约有 70% 的人群不适合 PD-1 三线及后线治疗,约 58% 的患者不适合 PD-1 的二线治疗,且治疗效果不佳^[37]。

4 小 结

纳武利尤单抗和帕博利珠单抗已获批晚期胃癌三线治疗适应证,一线和二线治疗及联合化疗仍在探索中。免疫治疗作为一种新型疗法,正日益成为治疗胃癌的主要手段之一,且在胃癌治疗领域有广阔的前景。尽管目前 PD-1 单抗单药或联合用药治疗胃癌取

得了良好的成效,但是 OS 和 ORR 仍然较低,如何联合用药使协同治疗发挥更大疗效值得深入探讨。目前,由于晚期胃癌的预后较差,对于其最佳的治疗方案,国内外尚未达成共识。未来不仅需要深入了解免疫化疗联合作用的机制,还要筛选化疗联合免疫治疗的优势人群,制订适应不同患者的个体化治疗策略。胃癌免疫治疗还面临很多未知的问题,期待更多临床治疗结果让晚期的胃癌患者受益。

参考文献

- [1] JOHNSTON F M, BECKMAN M. Updates on management of gastric cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(8): 67.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] MO X, WU Y, CHEN L, et al. Global expression profiling of metabolic pathway-related lncRNAs in human gastric cancer and the identification of RP11-555H23.1 as a new diagnostic biomarker[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(2): e22692.
- [4] 闫超, 陕飞, 李子禹. 2020 年全球胃癌负担分析: 聚焦中国流行现状[J]. *中国肿瘤*, 2023, 32(3): 161-170.
- [5] ILIC M, ILIC I. Epidemiology of stomach cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(12): 1187-1203.
- [6] SOUSA C, FERREIRA R, AZEVEDO N F, et al. Helicobacter pylori infection: from standard to alternative treatment strategies[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2022, 48(3): 376-396.
- [7] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791.
- [8] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [9] SMYTH EC, NILSSON M, GRABSCHE H I, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648.
- [10] 侯乐淳, 王紫馨, 杨天悦, 等. PD-1 免疫检查点抑制剂在胃癌免疫治疗中的现状和进展[J]. *肿瘤*, 2022, 42(05): 314-324.
- [11] WANG F H, ZHANG X T, LI Y F, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(8): 747-795.
- [12] KUOL N, STOJANOVSKA L, NURGALI K, et al. PD-1/PD-L1 in disease[J]. *Immunotherapy*, 2018, 10(2): 149-160.
- [13] GOODMAN A M, KATO S, BAZHENOVA L, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(11): 2598-2608.
- [14] ZHANG Z, XIE T, ZHANG X, et al. Immune checkpoint

- inhibitors for treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: current evidence and future perspectives[J]. Chin J Cancer Res, 2020, 32(3): 287-302.
- [15] 朱小坚, 骆晨, 朱正明. 晚期胃癌中 PD-1/PD-L1 的表达及其单抗治疗的临床现状[J]. 现代免疫学, 2019, 39(1): 52-57.
- [16] FASHOYIN-AJE L, DONOGHUE M, CHEN H, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for recurrent locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma expressing PD-L1 [J]. Oncologist, 2019, 24(1): 103-109.
- [17] 李健, 沈琳. 基于 KEYNOTE-059/061/062 研究评估帕博利珠单抗治疗微卫星高度不稳定的胃癌或胃食管结合部癌的疗效[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(16): 816-820.
- [18] YU Y. Molecular classification and precision therapy of cancer: immune checkpoint inhibitors [J]. Front Med, 2018, 12(2): 229-235.
- [19] 陈俊良, 王风华. 2021 版 CSCO 胃癌诊疗指南转移性胃癌更新解读[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(7): 325-330.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] CHEN L T, SATOH T, RYU M H, 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.
- [24] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Gastric cancer, version 2. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Nat Compr Canc Netw, 2022, 20(2): 167-192.
- [25] LIU T, BAI Y, LIN X, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy vs chemotherapy in patients with advanced gastric, gastroesophageal junction and esophageal adenocarcinoma: checkmate 649 Chinese subgroup analysis[J]. Int J Cancer, 2023, 152(4): 749-760.
- [26] JANJIGIAN Y Y, SHITARA K, MOEHLER M, et al. 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[J]. Lancet, 2021, 398(10294): 27-40.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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, 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.
- [30] JANJIGIAN Y Y, KAWAZOE A, YAÑEZ P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer [J]. Nature, 2021, 600(7890): 727-730.
- [31] 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 (EP-OC1706): an open-label, single-arm, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(8): 1057-1065.
- [32] 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 I b trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(18): 2053-2061.
- [33] 王雅坤, 张小田. 胃癌免疫治疗: 突破后的挑战[J]. 循证医学, 2021, 21(05): 257-261.
- [34] HONG S, BI M, YU H, et al. Radiation therapy enhanced therapeutic efficacy of anti-PD1 against gastric cancer[J]. J Radiat Res, 2020, 61(6): 851-859.
- [35] KAWAZOE A, YAMAGUCHI K, YASUI H, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in combination with S-1 plus oxaliplatin as a first-line treatment in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction cancer: cohort 1 data from the KEYNOTE-659 phase IIb study[J]. Eur J Cancer, 2020, 129: 97-106.
- [36] SHITARA K, ÖZGÜROĞLU M, BANG Y J, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2018, 392(10142): 123-133.
- [37] LE D T, OTT P A, KORYTOWSKY B, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes across lines of therapy in patients with advanced/metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer [J]. Clin Colorectal Cancer, 2020, 19(1): 32-38.