

Imunoterapie nádorů horního gastrointestinálního traktu

Miroslav Žiaran

Onkologické a radiologické centrum, Pardubice Multiscan, s. r. o.

Oddělení klinické onkologie, Oblastní nemocnice Náchod

Od uvedení anti-CTLA4 protilátky ipilimumab v roce 2011 v paliativní léčbě maligního melanomu, s do té doby nevídanými výsledky, se imunoterapie pevně etablovala v léčbě řady zhoubných nádorů. Od srovnávání účinnosti imunoterapie se standardem léčby ve druhé a první linii paliativní léčby se vzhledem k povzbudivým výsledkům začíná imunoterapie inhibitory kontrolních bodů (anti-CTLA-4, anti-PD1, anti-PD-L1) prosazovat v adjuvantní indikaci či v rámci tumor-agnostického přístupu, nádory horního gastrointestinálního traktu (GIT) nevyjímaje. Přehledový článek nabízí shrnutí proběhlých klinických studií s použitím imunoterapie checkpoint inhibitory v léčbě nádorů horního GIT.

Klíčová slova: nádory jícnu, nádory gastroesofageální junkce, nádory žaludku, imunoterapie, checkpoint inhibitory.

Immunotherapy in upper gastrointestinal malignancies

Since the introduction of the anti-CTLA4 antibody ipilimumab in 2011 in the palliative treatment of malignant melanoma with previously unprecedented results, immunotherapy has become firmly established in the treatment of a number of cancers. Given the encouraging results of immunotherapy in the first-line and the second-line setting compared to standard of care, checkpoint inhibitors (anti-CTLA-4, anti-PD1, anti-PD-L1) begin to permeate into the adjuvant setting or within the tumor-agnostic approach, including upper gastrointestinal (GI) tumors. This review offers a summary of clinical trials investigating immunotherapy with checkpoint inhibitors in the treatment of upper GI tumors.

Key words: esophageal tumors, gastroesophageal junction tumors, gastric tumors, immunotherapy, checkpoint inhibitors.

Úvod

Nádory horního GIT zahrnují malignity jícnu, gastroesofageální junkce (GEJ) a žaludku. Nádory jícnu jsou v incidenci na sedmém, v mortalitě na šestém místě. Nádory žaludku jsou pátou nejčastěji diagnostikovanou malignitou celosvětově a čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí související s malignitou (1). Celkové pětileté přežití pacientů s nádory žaludku v Evropě je 26 % (2), u pacientů s nádory jícnu kolem 20 % (3). V České republice má incidence nádorů jícnu mírně stoupající tendenci se stacionární mortalitou, naopak u nádorů žaludku dochází ke klesající incidenci i mortalitě (4). V rámci cílené léčby či imunoterapie nádorů jícnu nebyla donedávna k dispozici žádná

molekula, u nádorů žaludku byl v rámci cílené léčby naposledy schválen trastuzumab v roce 2010 a ramucirumab v roce 2014. S nástupem imunoterapie, zejména inhibitorů kontrolních bodů imunitní reakce, se léčebné armamentárium začíná v posledních letech rozšiřovat.

Imunoterapie nádorů jícnu

Adjuvantní imunoterapie

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 CheckMate 577 hodnotila použití nivolumabu v adjuvanci u 794 pacientů s pooperačním nádorovým reziduem po neoadjuvantní chemoradioterapii pro adenokarcinom či dlaždicobuněčný karci-

nom jícnu a GEJ. Pacienti byly randomizováni v poměru 2:1 do ramene s nivolumabem na 1 rok a do ramene s placebem. Studie byla pozitivní v primárním cíli, kterým bylo přežití bez nemoci (disease free survival, DFS), 22,4 vs. 11,0 měsíců, HR, 0,69; $p < 0,0003$. Benefit z nivolumabu byl pozorován nezávisle na histologii (HR 0,61–0,75), PD-L1/TPS statusu (HR, 0,73–0,75) a postižení uzlin (HR, 0,73–0,75). DFS byl ale delší u pacientů s CPS $\geq 5\%$ (HR, 0,62) než u pacientů s CPS $< 5\%$ (HR, 0,89). Data pro celkové přežití prozatím nejsou k dispozici (5). Tato převratná studie vedla ke schválení nivolumabu FDA (U.S. Food and Drug Administration) v adjuvantním záměru u pacientů s karcinomy jícnu a GEJ nezávisle

na histologii s reziduální nemocí po předoperační chemoradioterapii (6).

1. linie paliativní léčby

Adenokarcinom jícnu

Otevřená, randomizovaná studie fáze III CheckMate 649 zahrnuje 1 581 pacientů s pokročilým HER-2 negativním adenokarcinomem jícnu, GEJ a žaludku. Srovnávala chemoterapii první linie (kapecitabin, oxaliplatinu či FOLFOX) s nebo bez nivolumabu. 70 % pacientů mělo karcinom žaludku a 30 % karcinom GEJ a jícnu. Endpoints byly přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS). Nivolumab plus chemoterapie prodloužily OS (14,4 měsíců vs. 11,1 měsíců; HR, 0,71; $p < 0,0001$) i PFS (7,7 měsíců vs. 6 měsíců; HR, 0,68; $p < 0,0002$) u pacientů s CPS (combined positive score) ≥ 5 %. Nivolumab také prodloužil OS u pacientů s CPS ≥ 1 % (HR, 0,77) a v celé populaci (HR, 0,80). Studie byla pozitivní a vedla ke schválení FDA kombinace nivolumabu s chemoterapií u gastroesofageálního adenokarcinomu bez ohledu na CPS. Kontroverze vzbuzuje schválení indikace u pacientů s CPS méně než 5, kde nestratifikované HR pro OS bylo u CPS méně než 5 HR 0,94 a CPS ≥ 1 %, HR 0,92 (7). NCCN (National Comprehensive Cancer Network) guidelines pro tuto skupinu pacientů udávají kategorii důkazu 2B.

Dlaždicobuněčný karcinom jícnu

Randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie fáze 3 KEYNOTE 590 zahrnuje 749 pacientů s nádory jícnu (73 % s dlaždicobuněčným karcinomem jícnu, ESCC) léčených pembrolizumabem s chemoterapeutickým dubletem (cisplatina plus 5-fluorouracil) nebo placebem a chemoterapií. Ve srovnání s placebem dosáhl pembrolizumab prodloužení OS u pacientů s CPS ≥ 10 % (13,9 vs. 8,8 měsíců; HR, 0,57), dále u pacientů s ESCC a CPS ≥ 10 % (13,5 vs. 9,4 měsíců; HR, 0,62), u všech pacientů s ESCC (12,6 vs. 9,8 měsíců; HR 0,72) a nakonec u všech pacientů (12,4 vs. 9,8 měsíců; HR, 0,73). Benefit v OS byl menší u pacientů s CPS < 10 % (HR, 0,86) (8). Na základě této studie je nyní pembrolizumab schválen FDA v kombinaci v první linii s chemoterapií cisplatina plus 5-fluorouracil u pacientů s nádory jícnu a GEJ (dlaždicobuněčný

karcinom i adenokarcinom). U CPS < 10 % se jedná o úroveň důkazu 2B.

Výsledky CheckMate 648 byly prezentovány na virtuálním ASCO kongresu 2021. Jedná se o doposud největší otevřenou studii fáze 3 u pacientů s metastatickým ESCC se třemi rameny – samotná chemoterapie cisplatina plus 5-fluorouracil, chemoterapie plus nivolumab 240 mg a duální imunoterapeutický režim nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg. Do studie bylo zahrnuto 970 pacientů s ESCC. Polovina (49 %) pacientů měla TPS (tumor proportion score) ≥ 1 %. U této skupiny pacientů bylo OS v rameni chemoterapie plus nivolumab delší než v rameni s chemoterapií samotnou (15,4 vs. 9,1 měsíců; HR, 0,54; $p < 0,0001$), stejně tak v rameni s duálním imunoterapeutickým režimem (13,7 vs. 9,1 měsíců; HR 0,64; $p = 0,001$). Počet odpovědí (RR) byl vyšší u pacientů s TPS ≥ 1 % při srovnání ramenem s nivolumabem a chemoterapií (53 % vs. 20 %), i při srovnání ramene s imunoterapií a chemoterapií (35 % vs. 20 %). OS nezávisle na TPS bylo také superiorní v ramenech s imunoterapií (13,2 vs. 10,7 měsíců v rameni s nivolumabem, 12,8 vs. 10,7 měsíců v rameni s imunoterapeutickým režimem). V podskupině pacientů s TPS < 1 % přidání imunoterapie nepřineslo prodloužení OS (HR, 0,96 v rameni s nivolumabem i s nivolumab/ipilimumab) (9).

Další, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie fáze 3 z Číny ESCORT-1. st. zkoumala přidání anti-PD-1 protilátky camrelizumabu k chemoterapii (cisplatina a paklitaxel) u 596 pacientů, ze kterých bylo 56 % PD-L1 pozitivních (> 1 %). OS bylo delší v rameni s camrelizumabem (15,3 vs. 12,0 měsíců; HR, 0,70; $P = 0,001$) nezávisle na PD-L1 expresi (HR, 0,79 pro PD-L1 negativní; HR, 0,59 pro PD-L1 pozitivní) (10).

2. linie paliativní léčby

Studie fáze KEYNOTE-181 zahrnuje 628 pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem či adenokarcinomem jícnu a GEJ, randomizovala pacienty do 2 ramen – pembrolizumab a chemoterapie dle výběru investigátora (irinotekan, paklitaxel, docetaxel). Benefit ve smyslu prodloužení OS měli pacienti s ESCC a CPS ≥ 10 % (HR, 0,64) (11). Na základě této studie byl pembrolizumab FDA schválen do

druhé linie paliativní léčby u pacientů s ESCC a CPS minimálně 10 %.

Druhou pozitivní studií pro použití imunoterapie ve druhé a vyšších liniích paliativní léčby ESCC byla ATTRACTION-3. Tato otevřená studie fáze 3 randomizovala 210 pacientů do ramene s nivolumabem a 209 pacientů do ramene s chemoterapií (paklitaxel či docetaxel). 52 % bylo PD-L1 pozitivních (TPS ≥ 1 %). Primárního cíle studie ve smyslu prodloužení OS bylo dosaženo v rameni s nivolumabem (10,9 vs. 8,4 měsíců; HR, 0,77; $p = 0,019$). Pacienti s TPS < 1 % měli menší benefit (HR 0,84) ve srovnání s TPS pozitivními pacienty (HR, 0,69). Na základě této studie získal nivolumab schválení FDA a EMA na použití ve druhé a vyšších liniích paliativní léčby u pacientů s ESCC bez ohledu na PD-L1 status (12).

Třetí pozitivní multicentrickou (Asie, Severní Amerika, Evropa) studii fáze 3 byla RATIONALE-302 s použitím anti-PD-L1 humanizované protilátky tislelizumabu u pacientů s pokročilým ESCC ve druhé linii léčby ve srovnání s chemoterapií (docetaxel, paklitaxel, irinotekan dle výběru investigátora). Bylo dosaženo primárního cíle studie ve smyslu prodloužení OS v rameni s tislelizumabem (8,6 vs. 6,3 měsíců; HR, 0,70; $p = 0,0001$). Větší benefit z imunoterapie vykázali PD-L1 pozitivní pacienti s CPS ≥ 10 % (10,3 vs. 6,8 měsíců; HR 0,54; $p = 0,0006$) (13).

Imunoterapie nádorů žaludku

1. linie paliativní léčby HER2-pozitivní

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze 3 KEYNOTE-811 hodnotila přidání pembrolizumabu ke standardu léčby s trastuzumabem (cisplatina plus 5-fluorouracil nebo oxaliplatinu plus kapecitabin) u pacientů s nereskovatelnými či metastatickými HER2-pozitivními nádory GEJ a žaludku. Primární cíle byly PFS a OS. V květnu 2021 v první interim analýze 264 pacientů byla četnost odpovědí vyšší v rameni s pembrolizumabem (74,4 % vs. 51,9%; $p = 0,00006$). Kompletní odpovědi byly také četnější v rameni s pembrolizumabem (11,3 % vs. 3,1 %). Nežádoucí účinky grade 3–5 se vyskytly u 57,1 % pacientů v rameni s pembrolizumabem a 57,4 % v rameni s placebem (6). Na základě interim analýzy bylo přidání

pembrolizumabu schváleno FDA do první linie paliativní léčby u HER-pozitivních nádorů GEJ a žaludku.

1. linie paliativní léčby HER2-negativní

Studie CheckMate 649 stanovila nový standard paliativní léčby i první linie u nádorů žaludku přidáním nivolumabu k chemoterapii s použitím 5-fluorouracilu či kapecitabinu a oxaliplatinu u nádorů s PD-L1 CPS ≥ 5 (viz výše).

Kromě uvedené studie se použití imunoterapie v první linii paliativní léčby nádorů žaludku věnovala randomizovaná, částečně zaslepená studie fáze 3 KEYNOTE-062, která zahrnuje 763 pacientů s pokročilým či metastatickým nádorem GEJ a žaludku s PD-L1 CPS $\geq 1\%$. Pacienti byli randomizováni do tří ramen: pembrolizumab, pembrolizumab plus chemoterapie (cisplatina, 5-fluorouracil či kapecitabin) a chemoterapie plus placebo. Primárním cílem bylo OS a PFS u pacientů s CPS $\geq 1\%$ a CPS $\geq 10\%$. Pembrolizumab byl noninferiorní k chemoterapii ve smyslu OS u pacientů s CPS $\geq 1\%$ (10,6 vs. 11,1 měsíců, HR, 0,91, dovoleno bylo HR 1,2). Pembrolizumab prodloužil OS ve srovnání s chemoterapií u pacientů s CPS $\geq 10\%$ (17,4 vs. 10,8 měsíců, HR, 0,69), statistická signifikance ale nebyla testována. Monoterapie pembrolizumabem či jeho kombinace s chemoterapií nebyla superiorní k chemoterapii ve smyslu OS u pacientů s CPS $\geq 1\%$ (HR, 0,85; 95% CI 0,70–1,03) a CPS $\geq 10\%$ (HR, 0,85; 95% CI, 0,62–1,17). U pacientů léčených pembrolizumabem v monoterapii byla počáteční úmrtnost vyšší a PFS byl kratší (medián 2,0 vs. 6,4 měsíců) ve srovnání s ramem obsahujícím chemoterapii. V malé podskupině pacientů s MSI-high nádory (6,6%) pembrolizumab s nebo bez chemoterapie dosáhl superiorního OS ve srovnání s chemoterapií nezávisle na CPS (14).

Závěry studie CheckMate 649 podpořila Asijská randomizovaná studie fáze 3 ATTRACTION-4, která zahrnovala 724 pacientů s nádorem GEJ či žaludku bez ohledu na CPS a randomizovala do 2 ramen nivolumab či placebo plus S-1 nebo kapecitabin a oxaliplatinu. Studie byla pozitivní ve smyslu primárního endpointu, kterým byl PFS (10,5 vs. 8,3 měsíců; HR, 0,68; $p < 0,0007$), ale negativní v sekundárním endpointu OS (17,5 vs. 17,2

měsíců). Výsledek může být přičten vysokému procentu pacientů v rameni s placebem, kterým byl následně podán nivolumab (27%) (15).

2. linie paliativní léčby

Randomizovaná studie fáze 3 KEYNOTE-061 srovnávala pembrolizumab s týdenním paklitaxelem v monoterapii ve druhé linii léčby u 592 pacientů s adenokarcinomem GEJ a žaludku. Studie byla negativní ve smyslu prodloužení OS u pacientů s negativním CPS (4,8 pro rameno s pembrolizumabem vs. 8,3 měsíců) a CPS $\geq 1\%$ (9,1 vs. 8,3 měsíců). Post hoc analýza naznačila jistý benefit pembrolizumabu u pacientů s CPS $\geq 10\%$ a jednoznačný benefit u pacientů s MSI-high nádory (medián OS nebyl dosažen vs. 8,1 měsíců pro paklitaxel) (16).

Asijská studie KEYNOTE-063 randomizovala 96 pacientů s PD-L1 pozitivním (CPS $\geq 1\%$) nádory GEJ a žaludku do 2 ramen s pembrolizumabem a weekly paklitaxelem ve druhé linii léčby. Cíle prodloužení OS (8 vs. 8 měsíců) nebylo dosaženo, PFS pro rameno s pembrolizumabem byl 2 měsíce, v rameni s paklitaxelem 4 měsíce. Síla studie ale byla vzhledem k malému počtu pacientů nedostatečná (17).

Diskuze

Upregulace PD-L1 se vyskytuje přibližně u 40% nádorů horního GIT, predominantně na myeloidních buňkách na okraji invaze, méně již na samotných nádorových buňkách (18, 19). Combined positive score (CPS) je poměr počtu všech buněk exprimujících PD-L1 (buněk nádorových, lymfocytů a makrofágů) k počtu všech buněk nádoru. Reproducibilita a spolehlivost metody stanovení CPS byla validována v průběhu studie KEYNOTE-059, kde v případě nádorů GEJ a žaludku prokázala superioritu oproti stanovení TPS (tumor proportion score, PD-L1 exprese pouze na nádorových buňkách, například nádorů plic, hlavy a krku a melanomu) v predikci odpovědi na pembrolizumab (20). Je důležité upozornit, že studie CheckMate 648 ve svém designu pracovala s TPS na rozdíl od studie CheckMate 649.

V aplikaci poznatků z výše uvedených studií je nutná opatrnost z důvodu rozdílů v biologii nádorů mezi Východními krajinami (např. Korea, Japonsko) a Západními krajinami. U pacientů z Asie mají nádory žaludku nižší podíl buněk pečetního prstenu a postižení

proximální části žaludku. Randomizované studie proto ukazují o 30–40% lepší celkové přežití u pacientů z Východu (21). Studie KEYNOTE-061 si zvolila nestandardní komparátor, kdy standardem ve druhé linii paliativní léčby je kombinovaná léčba ramucirumab s paklitaxelem. Závěr studie je ve shodě se studií KEYNOTE-181. Pacienti s adenokarcinomem horního GIT ve druhé linii neměli benefit z použití checkpoint inhibitorů v monoterapii, kdežto kombinace s chemoterapií v první linii se zdá u této podskupiny pacientů s efektem. Ve druhé linii je zřejmě výhodnější rychlý cytotoxický účinek chemoterapie než pozvolný nástup účinku imunoterapie, jak jej známe ze zkušeností u jiných nádorů. V budoucnu bude zajímavé sledovat efekt kombinace imunoterapie a chemoterapie i ve druhé linii léčby.

Dlaždicobuněčné nádory jícnu byly v roce 2017 rozděleny do 3 molekulárních subtypů na základě analýzy genů z 90 vzorků nádorů, kterou provedla The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network. První podtyp je charakteristický špatnou citlivostí k chemoradioterapii (porucha v signální dráze NFR2), druhý podtyp je asociovaný s infiltrací nádoru leukocyty a třetí podtyp vykazuje poruchy v signální dráze PI3K. Toto rozdělení prozatím nemá praktické klinické aplikace ani neumožňuje predikci v odpovědi na imunoterapii checkpoint inhibitory (22).

Absence korelace mezi fenotypem a výsledky léčby vedla u tumorů žaludku podobně jako u nádorů jícnu k molekulární klasifikaci na 4 podtypy na základě analýzy 295 nádorů žaludku skupinou TCGA v roce 2014 (23). EBV pozitivní nádory žaludku (9%) zvýšeně exprimují PD-L1 a PD-L2, JAK2 a mají vyšší množství mutací v PIK3CA. Použití PD-L1 inhibitorů u této skupiny se nyní vyhodnocuje (NCT03257163, NCT02488759). Výhledově je možné očekávat studie s použitím JAK2 a PIK3CA inhibitorů.

Mikrosatelitově nestabilní nádory žaludku (22%) jsou charakteristické mutacemi v MMR (mismatch-repair) genech, mají omezený benefit z perioperační chemoterapie, ale příznivé pooperační výsledky (24, 25). Aktuálně probíhající studie KEYNOTE-585 a DANTE s použitím imunoterapie (pembrolizumab a atezolizumab) s perioperační chemoterapií FLOT by mohly dát odpověď na vhodnost použití imunoterapie i u této skupiny pacientů (26, 27). I když nebylo

ve studii KEYNOTE-062 dosaženo superiority v celkovém přežití přidáním pembrolizumabu, či dokonce bylo pozorováno zkrácení OS a PFS při použití pembrolizumabu v monoterapii, výsledky studie dávají podnět k použití pembrolizumabu v první linii u pacientů s MSI-high tumory žaludku. Za zmínku stojí tumor-agnostické použití pembrolizumabu u nádorů horního GIT s vysokou mutační náloží (high tumor mutational burden, TMB-H) na základě prospektivní studie fáze 2 KEYNOTE-158, která zahrnovala pacienty s non-kolorektálními nádory, které vykazovaly TMB-H definované jako více než 10 mutací na megabázi. Primárním cílem byly objektivní odpovědi, kterých bylo dosaženo u 29% TMB-H a 6% non-TMB-H tumorů (28). Na základě této studie byl pembrolizumab v monoterapii schválen FDA k léčbě nádorů s TMB > 10 mut/Mb. Výsledky studie jsou ale (oprávněně) kritizovány (29).

Třetí skupinou jsou chromozomálně nestabilní (CIN) nádory žaludku (50%), svým molekulárním profilem jsou podobné adenokar-

cinomům jícnu. V buněčných liniích a orgánových modelech byla popsána dobrá citlivost na CDK4/6 inhibitory. Poslední skupinou jsou genomicky stabilní nádory (20%) typické pro mladé pacienty s difúzním růstem (30).

Metaanalýza 4 studií (ATTRACTION-2, JAVELIN Gastric 300, KEYNOTE-061 a KEYNOTE-181) s použitím anti-PD-1/PD-L1 protilátek u nádorů horního GIT hodnotila prognostickou hodnotu a bezpečnost léčby ve vztahu k OS, PFS, ORR a vedlejším účinkům se závěrem superiority imunoterapie vůči chemoterapii či symptomatické léčbě v první a druhé linii léčby, s větším benefitem pro pacienty s CPS ≥ 10. Výsledky metaanalýzy je ale nutné pro malý počet subjektů interpretovat s opatrností (31).

Závěr

Imunoterapie checkpoint inhibitory v posledních letech změnila armamentárium možností léčby nádorů horního GIT. Rychle přibývajícím důkazům o účinnosti imunoterapie by měly být hodnoceny s obezřetností do doby vali-

dace výsledků dalšími klinickými studiemi. K dubnu 2022 je nivolumab Evropskou lékovou agenturou (EMA) schválen v adjuvantní léčbě nádorů jícnu a GEJ u pacientů, kteří nedosáhli pCR po neoadjuvantní chemoradioterapii. Dále do první linie v kombinaci s platinovým derivátem a 5-fluorouracilem u HER-2 negativního adenokarcinomu jícnu, GEJ a žaludku s PD-L1 CPS ≥ 5 %. Zároveň je nivolumab schválen v kombinaci s ipilimumabem/chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s ESCC s PD-L1 TPS 1%, a nakonec v monoterapii do druhé a vyšších linií léčby ESCC. Pembrolizumab je k březnu 2022 v Evropě schválen v první linii léčby v kombinaci s platinovým derivátem a 5-fluorouracilem nádorů jícnu a HER-2 negativních adenokarcinomů GEJ s expresí PD-L1 CPS ≥ 10. V České republice má úhradu z veřejného zdravotního pojištění nivolumab ve druhé linii paliativní léčby u pacientů s ESCC, kteří byli léčeni/netolerovali předchozí kombinovanou chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu a platiny.

LITERATURA

- Sung H, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-249.
- Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. Przegląd gastroenterologiczny. 2019;14(1):26.
- Then EO, et al. Esophageal cancer: an updated surveillance epidemiology and end results database analysis. World journal of oncology. 2020;11(2):55.
- SVOD. SVOD [online]. Available from: <https://svod.cz/>.
- Kelly RJ, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. New England Journal of Medicine. 2021;384(13):1191-1203.
- Janjigian YY, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. Nature. 2021;600(7890):727-730.
- Janjigian YY, 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. The Lancet. 2021;398(10294):27-40.
- Sun JM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet. 2021;398(10302):759-771.
- Shitara K, 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 randomised clinical trial. JAMA oncology. 2020;6(10):1571-1580.
- Boku NMHR, et al. LBA7_PR Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. Annals of Oncology. 2020;31:S1192.
- Kojima T, et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(35):4138-4148.

- Kato K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2019;20(11):1506-1517.
- Shen L, et al. RATIONALE 302: Randomized, phase 3 study of tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced unresectable/metastatic esophageal squamous cell carcinoma. 2021.
- Chau I, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study. Journal of Clinical Oncology. Journal of Clinical Oncology. 2021;39.Suppl.(18):LBA4001.
- Luo H, et al. Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT-1st randomized clinical trial. Jama. 2021;326(10):916-925.
- Shitara K, 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. The Lancet. 2018;392(10142):123-133.
- Chung HCh, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (KEYNOTE-063): A randomized, open-label, phase 3 trial in Asian patients. 2022;128(5):995-1003. doi: 10.1002/cncr.34019. Epub 2021 Dec 8.
- Thompson ED, et al. Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma. Gut. 2017;66(5):794-801.
- Derks S, et al. Epithelial PD-L2 expression marks Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Cancer immunology research. 2015;3(10):1123-1129.
- Kulangara K, et al. Clinical utility of the combined positive score for programmed death ligand-1 expression and the approval of pembrolizumab for treatment of gastric cancer. Archi-

- ves of pathology & laboratory medicine. 2019;143(3):330-337.
- Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):264-279.
- Cancer genome atlas research network, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. Nature. 2017;541(7636):169.
- Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014;513(7517):202.
- Choi YY, 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. Annals of surgery. 2019;270(2):309-316.
- Smyth EC, et al. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: an exploratory analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) trial. JAMA oncology. 2017;3(9):1197-1203.
- Bang YJ, et al. KEYNOTE-585: Phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer. Future Oncology. 2019;15(9):943-952.
- Al-Batran SE, et al. Perioperative atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with resectable esophagogastric adenocarcinoma: DANTE, a randomized, open-label phase II trial of the German Gastric Group of the AIO and the SAKK. Annals of Oncology. 2019;30:v324.
- Marabelle A, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(1):1.
- Prasad V, Addeo A. The FDA approval of pembrolizumab for patients with TMB> 10 mut/Mb: was it a wise decision? Annals of Oncology. 2020;31(9):1112-1114.
- Catanese S, Lrodick F. Targeted and immunotherapy in the era of personalised gastric cancer treatment. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2021;50:101738.
- Chen Ke, et al. The Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy for gastric esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis and literature review. Cancer Control. 2021;28:1073274821997430.