

免疫治疗在胃癌伴肝转移中的应用

谢欣宇^{1,2}, 雷 星^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院胃肠疝外科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年1月15日; 录用日期: 2025年2月9日; 发布日期: 2025年2月14日

摘 要

胃癌依然是一个重大的公共卫生挑战, 其特征为高发病率和高死亡率。肝脏是胃癌转移的主要靶器官, 而腹膜、肺部和骨骼也是常见的转移部位。随着生物疗法的引入以及免疫治疗在转移性胃癌治疗中的应用, 针对该病的治疗选择已显著增加。这些多样化的治疗方法均旨在改善患者的生活质量并延长生存期, 体现了胃癌及其肝转移治疗领域的进展。这篇论文的意义在于关注了肝转移对胃癌免疫治疗效果的影响, 这是一个临床上重要且亟待解决的问题。目前关于免疫疗法在胃癌中的研究较多, 但专门针对肝转移患者的研究相对较少。该研究试图填补这一空白, 并为临床决策提供参考。

关键词

胃癌, 免疫疗法, 肝转移, 转移性胃癌

Application of Immunotherapy in Gastric Cancer with Liver Metastasis

Xinyu Xie^{1,2}, Xing Lei^{2*}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Gastroenteric Hernia, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jan. 15th, 2025; accepted: Feb. 9th, 2025; published: Feb. 14th, 2025

Abstract

Gastric cancer continues to pose a significant public health challenge, marked by high incidence and mortality rates. The liver is the predominant organ for gastric cancer metastasis, while the peritoneum, lung, and bone are also frequent sites of metastatic spread. The advent of biotherapy and the incorporation of immunotherapy in treating metastatic gastric cancer have substantially expanded

*通讯作者。

therapeutic options. These treatments aim to enhance patient quality of life and extend survival, reflecting advancements in the management of gastric cancer and its hepatic metastases. This paper's significance lies in its focus on how liver metastasis influences the efficacy of immunotherapy in gastric cancer, an issue that is both clinically important and urgent. Although numerous studies have explored immunotherapy in gastric cancer, relatively few have specifically addressed patients with liver metastasis. This study seeks to address this gap and inform clinical decision-making.

Keywords

Gastric Cancer, Immunotherapy, Liver Metastasis, Metastatic Gastric Cancer

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是全球第五大常见癌症和第三大致命癌症[1]。传统治疗方法主要包括手术、化疗和放疗。近年来,随着免疫检查点抑制剂(ICI)的引入,治疗模式发生了显著变化。ICI显著延长了难治性胃癌患者的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS),从而改变了传统的治疗方式[2]。与其他胃肠道(GI)肿瘤类似,由于门静脉系统的血液回流特性,胃癌常转移至肝脏,导致不良预后,3年生存率低于10%[3]。尽管转移性肿瘤细胞在全身循环中存在,但它们更容易因肝窦内皮细胞的孔隙结构和缺乏有组织的基底膜而滞留在肝脏。一旦外渗到肝脏,循环肿瘤细胞(CTC)会遇到相对免疫耐受的微环境,这为CTC的增殖和定植创造了有利条件。肝脏的免疫耐受状态与多种机制有关,包括Kupffer细胞诱导的T细胞失活和凋亡,以及NKT细胞介导的直接和间接凋亡效应。此外,CTC在Disse空间中的低灌注、低压和高营养环境进一步促进了其增殖和进展。因此,与其他器官相比,肝脏更易成为转移灶的发生地[4][5]。

近十年来,免疫介导的肿瘤治疗已成为研究热点,主要源于对癌细胞诱导免疫耐受和避免破坏机制的深入理解。在正常免疫状态下,效应T细胞能够识别癌细胞抗原并控制疾病进展;然而,T细胞的募集、外渗和迁移依赖于可能在肿瘤微环境中受损的机制。例如,某些肿瘤细胞克隆表达CXCL12和CXCR4等趋化因子,向T细胞传递排斥信号,阻止其黏附。此外,降低细胞间黏附分子(如ICAM-1)的表达也限制了T细胞的迁移。CD8⁺和CD4⁺T细胞的功能下调是肿瘤进展的关键因素之一。因此,许多免疫疗法旨在通过使用肿瘤靶向抗体或改造T细胞以增强其识别和攻击癌细胞的能力[6]。目前,免疫疗法已成为胃癌患者的一种有希望的治疗选择,尤其在标准疗法效果有限的情况下,为患者带来了新的希望。临床试验表明,免疫治疗药物可以提高胃癌肝转移患者的生存率和生活质量,标志着治疗领域的重大进步。随着研究的不断深入,免疫治疗正逐步完善,并与其他治疗方法联合应用,旨在为面临这一挑战性诊断的患者提供更好的治疗结局。化学免疫联合治疗已被广泛验证比单一疗法更为有效。传统全身性治疗的细胞毒性作用与靶向免疫疗法所引发的免疫应答改善以协同方式发挥作用,从而延缓癌症进展、降低耐药性并提高患者生存率。标准化疗通过直接的细胞毒性作用导致DNA损伤和细胞死亡。免疫原性细胞死亡会触发针对死亡细胞表面抗原的细胞毒性淋巴细胞反应。这种抗肿瘤免疫反应不仅能够清除癌细胞,还促使机体获得免疫记忆,在未来遇到相似抗原时产生更强烈的免疫应答。总体而言,化疗诱导的癌细胞凋亡过程激活了多种机制,增强免疫系统功能并提升免疫监视效果[7]。同样,放疗可以与免疫疗法有效协同使用,因为放疗对免疫功能正常的生物体具有更好的效果,并且通过其破坏性、细胞毒性作用,

放疗重塑肿瘤微环境, 从而产生更好的抗肿瘤免疫反应[8]。

在过渡到姑息治疗时, 临床医生会权衡多种因素, 包括患者的偏好和体能状态, 以定制最合适的治疗方法。在这种情况下, 首选方案的选择取决于肿瘤的分子特征, 例如 Her-2 状态、MMR/MSI 状态和 PD-L1 CPS。

2. HER-2 阳性肿瘤

根据 ToGA 试验, 转移性胃癌 Her-2 阳性的首选治疗方法是化疗(氟嘧啶加顺铂)加曲妥珠单抗的组合。化疗中加入曲妥珠单抗可将 OS 从 11.1 个月延长至 13.8 个月, 风险比为 0.74。由于联合治疗不会增加显著的毒性, 曲妥珠单抗和化疗的组合已成为标准治疗[9]。经过 11 年的等待, 美国食品和药物管理局 (FDA) 根据 KEYNOTE-811 的中期分析批准了 pembrolizumab 的使用。在该试验中, 诊断为 Her-2 阳性转移性胃癌或胃食管结合部腺癌的初治患者以 1:1 的比例随机接受帕博利珠单抗或安慰剂联合标准治疗曲妥珠单抗加化疗(氟嘧啶和铂类)。治疗每 3 周进行一次, 最多 35 个周期, 或直到疾病进展、不可接受的毒性或撤回同意。主要分层因素为地区、PD-L1 表达和化疗类型。主要终点是 PFS 和 OS。在第三次中期分析中, 帕博利珠单抗组的中位 PFS 为 10.0 个月, 安慰剂组为 8.1 个月, 而中位 OS 分别为 20.0 个月和 16.8 个月。这不符合预先设定的显著性标准。尽管帕博利珠单抗组患者的腹泻更多(58% vs 51%), 但两组的恶心发生率相似(44%), 安慰剂组报告的贫血更多(31% vs 33%) [10]。

3. HER-2 阴性肿瘤

在 Her-2 阴性转移性胃癌中, 首选选择是化疗(铂类加氟嘧啶)或化疗(基于奥沙利铂)加纳武利尤单抗联合治疗联合治疗(联合阳性评分(CPS) ≥ 5 分)的肿瘤, 化疗联合帕博利珠单抗治疗 CPS ≥ 1 的肿瘤。在 ATTRACTION-4 试验中, 晚期 Her-2 阴性胃癌或胃食管结合部癌患者治疗方案包括卡培他滨、奥沙利铂 (CAPOX) 和纳武利尤单抗或安慰剂, 无论 PD-L1 表达如何。根据 PD-L1 表达、东部肿瘤合作组体能状态、疾病状态和地理区域对患者进行分层。主要终点是 PFS 和 OS。在两组中, 36% 的患者都有肝转移。中位随访 11.6 个月后, 纳武利尤单抗组的中位 PFS 为 10.45 个月, 安慰剂组为 8.34 个月。中位随访 26.6 个月后, 纳武利尤单抗组的中位 OS 为 17.45 个月, 安慰剂组为 17.15 个月。在亚组分析中, 肝转移患者的 PFS 风险比为 0.59, 无肝转移患者的 PFS 风险比为 0.79, 有利于纳武利尤单抗联合化疗。关于 OS, 肝转移患者的风险比为 0.76, 无肝转移患者的风险比为 1.00。据报道, 25% 的 nivolumab 组患者和安慰剂组患者分别发生了 14% 的治疗相关严重不良事件。基于这些结果, 虽然 OS 没有统计学意义延长, 但化疗和纳武利尤单抗联合治疗是治疗 Her-2 阴性表达的晚期胃癌或胃食管癌患者的一种选择[11]。

在 3 期试验 Check Mate 649 中, 既往未经治疗的 Her2 阴性胃癌、胃食管交界处癌或食管腺癌患者, 无论 PD-L1 表达如何, 均被随机分配接受纳武利尤单抗加化疗(CAPOX 或 FOLFOX)或纳武利尤单抗加伊匹木单抗或单独化疗。在所有 CPS ≥ 5 (n=955) 的患者中, 407 例肝转移, 在所有随机分配患者中, 614 例肝转移。在 CPS 为 5 或更高的患者中, 纳武利尤单抗联合化疗与单独化疗的主要终点是盲法独立中心审查的 OS 或 PFS。纳武利尤单抗联合化疗组 OS 显著改善(风险比为 0.71)。此外, CPS ≥ 5 患者的 PFS (风险比为 0.68) 有所改善, 分析显示 CPS ≥ 1 人群在 OS 和 PFS 方面获益。肝转移和 CPS ≥ 5 的患者, 纳武利尤单抗组的中位 OS 为 13.1 个月, 单独化疗组为 9.8 个月。与无肝转移的患者相比, 我们可以看到接受纳武利尤单抗联合化疗治疗的患者的中位 OS 存在差异: 肝转移患者为 13.1 个月, 无肝转移患者为 15.5 个月。在随机患者组(n=1581)中, 纳武利尤单抗组肝转移人群的中位 OS 为 12.5 个月, 无肝转移患者的中位 OS 为 14.2 个月。两组的不良事件没有显著差异。症状恶化的时间有利于 nivolumab 组[2]

2023 年 11 月, 根据 3 期试验 KEYNOTE-859 的结果, FDA 批准将帕博利珠单抗联合化疗(氟嘧啶和

铂类)作为不可切除或转移性 Her2 阴性胃癌或胃食管结合部癌患者的一线治疗。在这项研究中, 患者被随机分配接受帕博利珠单抗或安慰剂联合化疗(顺铂加 5-氟尿嘧啶或 CAPOX)。主要终点是意向治疗(ITT)人群和 CPS ≥ 1 和 CPS ≥ 10 人群的 OS。肝转移见于 pembrolizumab 组的 39.7%和安慰剂组的 39.4%。帕博利珠单抗组在 ITT 人群中的中位 OS 更长(12.9 个月 vs 11.5 个月, 风险比为 0.78)。在 CPS ≥ 1 人群(13.0 个月 vs 11.4 个月)和 CPS ≥ 10 人群(15.7 个月 vs 11.8 个月)中观察到相同的趋势。一般人群的结果有利于帕博利珠单抗组, 肝转移人群的风险比为 0.83, 无肝转移人群的风险比为 0.73, PFS 的 OS 和风险比为两个人群(有或没有肝转移)为 0.75。当注意到更高的 CPS 时, 好处似乎会增加; 例如, 在 CPS ≥ 10 人群中, 肝转移患者的 OS 风险比为 0.69 [12]。

4. MSI-H/dMMR 肿瘤(微卫星不稳定性高/错配修复缺陷)和其他预测标志物

从生物学的角度来看, 胃癌的异质性非常强。在转移性环境中的一小部分人群(4%)中, 肿瘤可能是 MSI-H 或 dMMR。越来越多的证据表明, MSI-H/dMMR 肿瘤患者可能从免疫治疗中受益。这些数据依赖于显示对 ICI 的反应独立于原发肿瘤部位的试验或招募胃癌患者的试验。例如, 1b 期 KEYNOTE-012、2 期 KEYNOTE-059、3 期 KEYNOTE-061、KEYNOTE-062、CHECKMATE-032、CHECKMATE-649 等试验在这一小群体中显示出有希望的结果。基于这些发现, FDA 批准了 pembrolizumab、dostarlimab-gxly、nivolumab 和 ipilimumab 的使用, 或将 nivolumab 或 pembrolizumab 联合化疗[13]-[21]。由于患者数量少, 缺乏肝转移患者的数据。

在所有试验中都评估了 PD-L1 表达, 而其他标志物, 如肿瘤突变负荷、Epstein-Barr 病毒状态、液体标志物(例如循环肿瘤 DNA、CTC)、肠道微生物群和肿瘤微环境标志物仍在研究中。由于很大一部分患者无法从免疫治疗中获益, 因此需要进一步的试验, 以期找到新的预测性生物标志物[22]。

5. 寡转移性疾病

手术在转移性胃癌中的作用仅限于对有症状病例进行的胃切除术。这种干预对无症状患者的目的存在争议[23]。最近, 一组专家试图定义寡转移性疾病, 通常定义为少于 3 个转移或 1 个区域外淋巴结站。对于这种情况, 专家们一致认为, 应在全身治疗和局部治疗之后考虑免疫治疗。这是未来试验的起点, 由于缺乏证据, 这些建议不应在临床试验之外使用[24] [25]。

6. 肝转移对免疫治疗的影响

Check Mate 649、ATTRACTION-2、ATTRACTION-4 或 REGONIVO 试验纳入了具有不同疾病负担和严重失败的异质性患者组, 建议应根据治疗情况进行调整。在亚组分析中, 在 REGONIVO 试验[26]中, 肝转移患者的反应率为 41.7%, 而无肝脏受累的肺转移患者的反应率为 80%。肝转移会破坏肝脏触发的免疫。细胞毒性 CD8+ T 细胞是强大的抗肿瘤免疫反应的主要贡献者, 并已成为开发免疫疗法的支点[27] [28]。ICI 是胃癌免疫疗法的常态, 通过阻断对 CD8+调节的抑制作用发挥作用, 促进更持久的细胞毒性抗癌免疫反应。然而, 在肝转移病例中, 它们的作用可能会减弱[29] [30]。

肝脏是一个高度免疫原性和免疫耐受的器官, 是 T 细胞的主要募集者。在其正弦循环中, T 细胞对各种营养、细菌和病毒抗原具有耐受性。然而, 如果肿瘤生长破坏了这一点, 能够通过持续免疫反应做出反应的 T 细胞的募集就会减少[26]。这就是为什么有些人通过实验性临床前研究建议并证明免疫疗法对肝转移病例的效果较差。

基于这一理论, Liu 等人[31]在有肝转移的胃癌患者与没有肝转移的胃癌患者之间以病例对照方式测试了免疫疗法的长期结果。他们的结果重申了临床前研究, 显示第一组的 PFS 和 OS 较差, 尽管我们必

须意识到两组不匹配, 这可能会增加选择偏倚的风险。这要么是由于相关的合并症, 这将影响 OS/PFS, 要么是通过多脏器转移或 bilobar/多节段肝转移的疾病负担。无论如何, 这是为数不多的比较评估 ICIs 疗效并引发对免疫治疗选择性适应症的进一步辩论的临床研究之一。

另一种有前途的治疗方法是嵌合抗原受体(CAR) T 疗法, 尽管处于临床研究的早期阶段, 但它基于癌细胞偏离免疫反应消除阶段的能力。通过病毒载体收集患者 T 细胞并进行基因工程改造, 以呈递特异性抗原受体, 使其能够更好地识别和清除肿瘤相关抗原。CAR-T 疗法在治疗血液系统恶性肿瘤和包括胃癌在内的多种实体瘤方面显示出有希望的结果[32] [33]。研究[34]设计了针对 Her-2 受体的 CAR-T 细胞, 已知在胃癌中过表达。在体外研究中, 抗 Her-2 CAR-T 细胞的激活是足够的, 但未进入临床研究。不仅 T 细胞, 巨噬细胞或 NK 细胞都可以用作抗肿瘤治疗效应器。

7. 结论

尽管免疫疗法在治疗晚期胃癌方面具有无可争议的益处, 且其毒性通常易于控制, 但其经济负担问题仍备受争议。即使仅考虑直接成本, 药物价格之高使得免疫疗法在大多数财务分析中难以被视为与单独化疗相比具有一线治疗的成本效益。越来越多的证据表明, 肝转移患者的预后较差, 这可能是由于 CD8+ T 细胞募集不足和凋亡现象; 然而, 该疗法可能仍存在一定的临床益处。

参考文献

- [1] Rawla, P. and Barsouk, A. (2019) Epidemiology of Gastric Cancer: Global Trends, Risk Factors and Prevention. *Gastroenterology Review*, **14**, 26-38. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.80001>
- [2] Janjigian, Y.Y., Shitara, K., Moehler, M., Garrido, M., Salman, P., Shen, L., *et al.* (2021) 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*, **398**, 27-40. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00797-2)
- [3] Oki, E., Tokunaga, S., Emi, Y., Kusumoto, T., Yamamoto, M., Fukuzawa, K., *et al.* (2015) Surgical Treatment of Liver Metastasis of Gastric Cancer: A Retrospective Multicenter Cohort Study (KSCC1302). *Gastric Cancer*, **19**, 968-976. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0530-z>
- [4] Shasha, T., Grujic, M. and van Egmond, M. (2022) Mechanisms of Colorectal Liver Metastasis Development. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **79**, Article 607. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04630-6>
- [5] Wu, K., Zhang, G., Shen, C., Zhu, L., Yu, C., Sartorius, K., *et al.* (2024) Role of T Cells in Liver Metastasis. *Cell Death & Disease*, **15**, Article 341. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06726-2>
- [6] Ghorani, E., Swanton, C. and Quezada, S.A. (2023) Cancer Cell-Intrinsic Mechanisms Driving Acquired Immune Tolerance. *Immunity*, **56**, 2270-2295. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.09.004>
- [7] Sordo-Bahamonde, C., Lorenzo-Herrero, S., Gonzalez-Rodriguez, A.P., Martínez-Pérez, A., Rodrigo, J.P., García-Pedrero, J.M., *et al.* (2023) Chemo-Immunotherapy: A New Trend in Cancer Treatment. *Cancers*, **15**, Article 2912. <https://doi.org/10.3390/cancers15112912>
- [8] Zhang, Z., Liu, X., Chen, D. and Yu, J. (2022) Radiotherapy Combined with Immunotherapy: The Dawn of Cancer Treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 258. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01102-y>
- [9] Bang, Y., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H.C., Shen, L., Sawaki, A., *et al.* (2010) Trastuzumab in Combination with Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for Treatment of Her2-Positive Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (Toga): A Phase 3, Open-Label, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **376**, 687-697. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61121-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61121-x)
- [10] Janjigian, Y.Y., Kawazoe, A., Bai, Y., Xu, J., Lonardi, S., Metges, J.P., *et al.* (2023) Pembrolizumab Plus Trastuzumab and Chemotherapy for Her2-Positive Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma: Interim Analyses from the Phase 3 KEYNOTE-811 Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **402**, 2197-2208. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)02033-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)02033-0)
- [11] Kang, Y., Chen, L., Ryu, M., Oh, D., Oh, S.C., Chung, H.C., *et al.* (2022) Nivolumab Plus Chemotherapy versus Placebo Plus Chemotherapy in Patients with Her2-Negative, Untreated, Unresectable Advanced or Recurrent Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (ATTRACTION-4): A Randomised, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **23**, 234-247. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00692-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00692-6)

- [12] Rha, S.Y., Oh, D., Yañez, P., Bai, Y., Ryu, M., Lee, J., *et al.* (2023) Pembrolizumab Plus Chemotherapy versus Placebo Plus Chemotherapy for Her2-Negative Advanced Gastric Cancer (KEYNOTE-859): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **24**, 1181-1195. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00515-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00515-6)
- [13] Le, D.T., Durham, J.N., Smith, K.N., Wang, H., Bartlett, B.R., Aulakh, L.K., *et al.* (2017) Mismatch Repair Deficiency Predicts Response of Solid Tumors to PD-1 Blockade. *Science*, **357**, 409-413. <https://doi.org/10.1126/science.aan6733>
- [14] Makker, V., Colombo, N., Casado Herráez, A., Santin, A.D., Colomba, E., Miller, D.S., *et al.* (2022) Lenvatinib Plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *New England Journal of Medicine*, **386**, 437-448. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2108330>
- [15] Kole, C., Charalampakis, N., Tsakatikas, S., Kouris, N., Papaxoinis, G., Karamouzis, M.V., *et al.* (2021) Immunotherapy for Gastric Cancer: A 2021 Update. *Immunotherapy*, **14**, 41-64. <https://doi.org/10.2217/imt-2021-0103>
- [16] Muro, K., Chung, H.C., Shankaran, V., Geva, R., Catenacci, D., Gupta, S., *et al.* (2016) Pembrolizumab for Patients with Pd-L1-Positive Advanced Gastric Cancer (KEYNOTE-012): A Multi-Centre, Open-Label, Phase 1b Trial. *The Lancet Oncology*, **17**, 717-726. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)00175-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)00175-3)
- [17] Fuchs, C.S., Doi, T., Jang, R.W., Muro, K., Satoh, T., Machado, M., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. *JAMA Oncology*, **4**, e180013. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0013>
- [18] Fuchs, C.S., Özgüroğlu, M., Bang, Y., Di Bartolomeo, M., Mandala, M., Ryu, M., *et al.* (2021) Pembrolizumab versus Paclitaxel for Previously Treated Pd-L1-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: 2-Year Update of the Randomized Phase 3 KEYNOTE-061 Trial. *Gastric Cancer*, **25**, 197-206. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-021-0>
- [19] Shitara, K., Van Cutsem, E., Bang, Y., Fuchs, C., Wyrwicz, L., Lee, K., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients with First-Line, Advanced Gastric Cancer. *JAMA Oncology*, **6**, Article 1571. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3370>
- [20] Janjigian, Y.Y., Bendell, J., Calvo, E., Kim, J.W., Ascierto, P.A., Sharma, P., *et al.* (2018) Checkmate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients with Metastatic Esophagogastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2836-2844. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.6212>
- [21] André, T., Berton, D., Curigliano, G., Sabatier, R., Tinker, A.V., Oaknin, A., *et al.* (2023) Antitumor Activity and Safety of Dostarlimab Monotherapy in Patients with Mismatch Repair Deficient Solid Tumors. *JAMA Network Open*, **6**, e2341165. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.41165>
- [22] Hou, W., Zhao, Y. and Zhu, H. (2023) Predictive Biomarkers for Immunotherapy in Gastric Cancer: Current Status and Emerging Prospects. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 15321. <https://doi.org/10.3390/ijms242015321>
- [23] Hu, H., Tsai, H., Ku, H., Lo, S., Shan, Y., Chang, H., *et al.* (2021) Survival Outcomes of Management in Metastatic Gastric Adenocarcinoma Patients. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 23142. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02391-z>
- [24] Kroese, T.E., van Laarhoven, H.W.M., Schoppman, S.F., Deseyne, P.R.A.J., van Cutsem, E., Haustermans, K., *et al.* (2023) Definition, Diagnosis and Treatment of Oligometastatic Oesophagogastric Cancer: A Delphi Consensus Study in Europe. *European Journal of Cancer*, **185**, 28-39. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.02.015>
- [25] Zhang, P., Shi, X. and Li, Q. (2023) Nivolumab Plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone as First-Line Treatment for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, **21**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1186/s12962-023-00476-2>
- [26] Fukuoka, S., Hara, H., Takahashi, N., Kojima, T., Kawazoe, A., Asayama, M., *et al.* (2020) Regorafenib Plus Nivolumab in Patients with Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, Epoc1603). *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 2053-2061. <https://doi.org/10.1200/jco.19.03296>
- [27] Raskov, H., Orhan, A., Christensen, J.P. and Gögenur, I. (2020) Cytotoxic CD8+ T Cells in Cancer and Cancer Immunotherapy. *British Journal of Cancer*, **124**, 359-367. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01048-4>
- [28] Durgeau, A., Virk, Y., Corgnac, S. and Mami-Chouaib, F. (2018) Recent Advances in Targeting CD8 T-Cell Immunity for More Effective Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00014>
- [29] Yu, J., Green, M.D., Li, S., Sun, Y., Journey, S.N., Choi, J.E., *et al.* (2021) Liver Metastasis Restrains Immunotherapy Efficacy via Macrophage-Mediated T Cell Elimination. *Nature Medicine*, **27**, 152-164. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1131-x>
- [30] Deng, J., Gou, Q., Yang, L., Chen, Z., Yang, M., Yang, X., *et al.* (2023) Immune Suppressive Microenvironment in Liver Metastases Contributes to Organ-Specific Response of Immunotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **11**, e007218. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007218>
- [31] Liu, K., Wu, C., Liang, H., Wang, T., Zhang, J. and Wang, X. (2024) Analysis of the Impact of Immunotherapy Efficacy

-
- and Safety in Patients with Gastric Cancer and Liver Metastasis. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, **16**, 700-709. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v16.i3.700>
- [32] Entezam, M., Sanaci, M., Mirzaei, Y., Mer, A.H., Abdollahpour-Alitappeh, M., Azadegan-Dehkordi, F., *et al.* (2023) Current Progress and Challenges of Immunotherapy in Gastric Cancer: A Focus on CAR-T Cells Therapeutic Approach. *Life Sciences*, **318**, Article 121459. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121459>
- [33] Bębnowska, D., Grywalska, E., Niedźwiedzka-Rystwej, P., Sosnowska-Pasiarska, B., Smok-Kalwat, J., Pasiarski, M., *et al.* (2020) CAR-T Cell Therapy—An Overview of Targets in Gastric Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 1894. <https://doi.org/10.3390/jcm9061894>
- [34] Budi, H.S., Ahmad, F.N., Achmad, H., Ansari, M.J., Mikhailova, M.V., Suksatan, W., *et al.* (2022) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Specific Chimeric Antigen Receptor (CAR) for Tumor Immunotherapy; Recent Progress. *Stem Cell Research & Therapy*, **13**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02719-0>