

Současné postavení checkpoint inhibitorů v léčbě nádorů jícnu a žaludku – přehled studií

Current Status of Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Esophageal and Gastric Tumors – Overview of Studies

Vrána D., Matzenauer M., Melichar B.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Východiska: Nádory žaludku a jícnu představují i přes současné pokroky v onkologické léčbě onemocnění se špatnou prognózou. Jedinou potencionálně kurativní léčbu představuje stále chirurgická resekce doplněná neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapií/chemoradioterapií. U generalizovaného onemocnění, na rozdíl od jiných nádorů, cílená terapie bohužel dosud nepřinesla větší posun s výjimkou trastuzumabu a ramucirumabu, jejichž účinnost je však relativně omezená. Imunoterapie přestavuje rychle se rozvíjející léčebnou modalitu, která se dostala do standardních léčebných postupů u řady malignit. V našem přehledovém článku shrnujeme dosavadní klinické studie s checkpoint inhibitory u nádorů žaludku a jícnu, dosud publikované výsledky a perspektivy probíhajících studií. **Výsledky a diskuze:** Karcinomy žaludku a jícnu patří mezi malignity s největší mutační náloží, což již od počátku přitahovalo zájem o imunoterapii u těchto typů nádorů. Prvotní studie fáze I (KEYNOTE 012, Javelin, KEYNOTE 028) upozornily na efektivitu a přijatelnou toxicitu checkpoint inhibitorů u nádorů žaludku a jícnu. Následovaly studie fáze II (KEYNOTE 059, CheckMate 032, JapicCTI-No.142422), které ukázaly odpověď nádoru v 10–30 % případů a potvrdily prediktivní roli exprese PD-L1. Probíhající studie fáze III (CheckMate 648, KEYNOTE 181, KEYNOTE 590, CheckMate 577) by měly definitivně potvrdit efektivitu checkpoint inhibitorů a jejich postavení v paliativních i adjuvantních režimech. **Závěr:** Checkpoint inhibitory představují perspektivní léčebnou modalitu u nádorů žaludku a jícnu.

Klíčová slova

nádory žaludku – nádory jícnu – imunoterapie

Summary

Background: Despite recent advances in oncological treatment, gastric and esophageal cancer remain neoplastic diseases with poor prognoses. The only curative treatment is surgical resection with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy/chemoradiotherapy. Targeted therapy of metastatic disease unfortunately does not provide better outcomes than for other tumor types, with the exception of trastuzumab and ramucirumab, which have relatively limited efficacy. Immunotherapy is a rapidly evolving treatment that has influenced the treatment guidelines for many tumors. In the present review, we summarize clinical trials of checkpoint inhibitors for the treatment of gastric and esophageal cancer, including published results and the perspectives of ongoing trials. **Results and Discussion:** Gastric and esophageal cancer are tumors with high mutation loads that have attracted considerable attention since the beginning of interest in immunotherapy. Phase I clinical trials (Keynote 012, Javelin, KEYNOTE 028) have demonstrated efficacy and acceptable toxicity. These studies were followed by phase II clinical trials (KEYNOTE 059, CheckMate 032, JapicCTI-No.142422), which showed about a 10–30% overall tumor response rate and confirmed the predictive role of PD-L1 expression. Ongoing phase III clinical trials (CheckMate 648, KEYNOTE 181, KEYNOTE 590, CheckMate 577) should finally confirm whether checkpoint inhibitors have a role to play in a palliative and adjuvant setting. **Conclusion:** Checkpoint inhibitors are perspective treatment modalities for gastric and esophageal tumors.

Key words

stomach neoplasms – esophageal neoplasms – immunotherapy

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. David Vrána, Ph.D.

Onkologická klinika

LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 185/6

Nová ulice

779 00 Olomouc

e-mail: david.vrana@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 9. 2017

Přijato/Accepted: 22. 10. 2017

doi: 10.14735/amko201835

Úvod

Karcinomy jícnu a žaludku představují bohužel stále onemocnění s všeobecně špatnou prognózou. Jedinou potenciálně kurativní léčbou zůstává chirurgický výkon doplněný neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapií/chemoradioterapií, i když o nezbytnosti chirurgického výkonu po chemoradioterapii se stále diskutuje. V léčbě generalizovaného onemocnění představuje paliativní chemoterapie založená na platinovém derivátu 5-fluorouracilu nebo taxanech po mnoho let stále zlatý standard. Z cílených léků se do běžné praxe dostaly pouze transtuzumab (anti-HER2) a ramucirumab (anti-VEGFR2) u adenokarcinomu žaludku a gastroezofageální junkce [1,2]. V případě spinocelulárních nádorů jícnu se širšího uplatnění žádná cílená terapie zatím nedočkala. Původně slibné výsledky anti-EGFR léčby s gefitinibem nebyly potvrzeny ve studiích fáze III [3]. Imunoterapie se v posledních letech etablovala jako základní léčebná modalita v systémové léčbě řady malignit vč. maligního melanomu (MM), plicního karcinomu či karcinomu ledviny. Postavení imunoterapie v případě nádoru horního gastrointestinálního traktu (GIT) je však zatím mnohem méně jasné.

V této přehledové práci bychom rádi shrnuli současné studie s imunoterapií u nádorů žaludku a jícnu se zaměřením na checkpoint inhibitory.

Nádory žaludku a jícnu patří k nádorům s největší mutační náloží (po MM, plicních nádorech a tumorech močového měchýře) a i z toho důvodu se dostaly do centra zájmu stran možné efektivity imunoterapie [4]. Vysoká mutační nálož způsobuje prezentaci řady neantigenů a tím zvyšuje šanci na imunitní odpověď a zlepšuje možnou účinnost imunoterapie. Tento teoretický předpoklad byl potvrzen v řadě studií [5]. Další šance na zvýšení imunogenity nádoru představuje možná kombinace imunoterapie s radioterapií, chemoterapií či cílenou léčbou, která dále svým cytotoxickým mechanismem zvyšuje prezentaci nádorového antigenu. Opačným problémem imunoterapie zejména v případě kombinace s radioterapií je však možnost indukce tzv. hyperprogrese vlastního nádorového onemocnění, která se

vyskytuje v přibližně 9 % případech a zcela tedy nejde o zanedbatelné riziko s ohledem na skutečnost, že dlouhodobou odpověď na imunoterapii můžeme očekávat u 25–30 % pacientů [6]. Dalším rizikem jsou samozřejmě autoimunitně podmíněné nežádoucí účinky imunoterapie.

Imunoterapii je možné obecně rozdělit na imunoterapii specifickou či nespecifickou, dále na imunoterapii aktivní nebo pasivní. Již zmíněné protilátky je možné považovat za pasivní specifickou imunoterapii. Jejím mechanismem je kromě vlastní blokády receptorů růstových faktorů také aktivace komplementu a buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity – ADCC). Nejrychleji se v tomto ohledu však jednoznačně rozvíjí aktivní nespecifická imunoterapie cílící na receptory nebo ligandy lymfocytů ovlivňující jejich aktivitu či přežívání – CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated Antigen 4), PD-1 (programmed cell death receptor), PD-L1 (programmed cell death ligand 1). Adoptivní imunoterapie založená na dendritických buňkách, tumor infiltrujících lymfocyttech nebo CAR (chimeric antigen receptor) T lymfocyttech zatím bohužel nepřinesla zásadnější posun v případě nádorů horního GIT [7].

Expresí PD-L1 u nádorů žaludku a jícnu je popisována v poměrně širokém rozmezí 2–63 %, což je dáno jednak rozdílnou hodnotou cut-off, jednak rozdílným druhem použité protilátky. Výrazně vyšší je však exprese PD-L1 na imunitních buňkách v nádorovém mikroprostředí [8].

Nádory gastroezofageální (GE) junkce jsou střídavě zařazovány ve studiích s karcinomy žaludku i s karcinomy jícnu, nicméně v posledních studiích jsou nádory Siewert I řazeny ke karcinomům jícnu a karcinomy Siewert II + III obvykle již k nádorům žaludku.

Tabulka 1 shrnuje studie s publikovanými výsledky, v tab. 2 jsou uvedeny vybrané současně probíhající studie.

Nádory žaludku

Studie fáze I prokázaly efektivitu imunoterapie u nádorů vč. karcinomu žaludku. Muro et al publikovali výsledky studie fáze

Ib (KEYNOTE 012, NCT01848834), které prokázaly efektivitu pembrolizumabu při dávkování 10 mg/kg 1× za 2 týdny u adenokarcinomu žaludku/GE junkce s expresí PD-L1 s mírou celkové odpovědi (overall response rate – ORR) 22 %. Ve 13 % případech se vyskytla toxicita G3 nebo G4 bez jakéhokoli případu úmrtí pacienta [9]. Podobně studie fáze I Javelin (NCT01772004), ve které byl podáván avelumab (anti-PD-L1) jako udržovací léčba po indukční chemoterapii oxaliplatinou s 5-fluorouracilem (5-FU)/kapecitabinem v 1. linii nebo jako 2. linie paliativní léčby prokázala ORR 9,0, resp. 9,7 % ve 2. linii. V celé studii došlo k jediné toxicitě G5 a toxicita G3 nebo vyšší se objevila v 9,9 % případech [10]. Tyto studie, které prokázaly slibnou efektivitu checkpoint inhibitorů spolu s přijatelnou toxicitou léčby, byly následovány studiemi fáze II. KEYNOTE 059 (NCT02335411) byla studie, která zařazovala pacienty s karcinomy žaludku/GE junkce po alespoň 2 liniích paliativní léčby, přičemž asi 1/2 pacientů byla léčena jako 3. linie (51,7 %) a druhá polovina (48,3 %) jako 4. nebo vyšší linie paliativní léčby. ORR byla ve studii 11,2 %, přičemž odpověď pacientů ve 3. linii byla dvojnásobná (14,9 %) ve srovnání se 4. a vyššími liniemi léčby (7,2 %). Rozdíl v odpovědi mezi PD-L1 pozitivními a negativními nádory byl přibližně trojnásobný (15,5 vs. 5,5 %). Studie tedy potvrdila prediktivní význam PD-L1 exprese u nádorů žaludku. Toxicita stupně ≥ 3 se vyskytla v 16,6 % případech [11]. Součástí této studie byla také podskupina pacientů (kohorta 2), u nichž byla léčba pembrolizumabem podávána v 1. linii spolu s cisplatinou a 5-FU, odpověď u této podskupiny byla téměř v 60 % případech. Současně s vysokou odpovědí na kombinovaný režim byla však pozorovaná vysoká toxicita (stupeň 3–4 v 76 % případech), i když pouze u tří pacientů bylo nutné z důvodu toxicity přerušit léčbu. Odpověď u PD-L1 pozitivních pacientů byla téměř dvojnásobná ve srovnání s nádory bez exprese PD-L1 [12]. Další logickou možností léčby je kombinace checkpoint inhibitorů. Studie CheckMate 032 (NCT01928394) byla studie, která zařazovala předléčené pacienty s adenokarcinomy žaludku, jícnu a GE

Tab. 1. Zveřejněné výsledky studií s checkpoint inhibitory u karcinomu žaludku a jícnu.

| Studie | Fáze studie | Číslo | Diagnóza | Linie léčby | Počet pacientů | Studijní léčivo | Dávka | Výsledky | Reference |
|-----------------------|-------------|-----------------------------------|------------------------------|--|----------------|-----------------------------------|--|---|-----------|
| KEYNOTE 012 | I | NCT 0184 8834 | Ca žaludku/ GE junkce | rekurentní či metastazující onemocnění | 39 | pembroli-zumab | 10 mg/kg 2 týdny | ORR 22 % | [9] |
| Javelin | I | NCT 0177 2004 | Ca žaludku/ GE junkce | udržovací léčba v 1. linii nebo 2. linii léčby | 151 | avelumab | 10 mg/kg 2 týdny | ORR 9,0 % v udržovací léčbě, ORR 9,7 % 2. linie | [10] |
| KEYNOTE 028 | I | NCT 0205 4806 | Ca jícnu/ GE junkce | lokálně pokročilé či metastazující onemocnění, selhání standardní terapie | 23 | pembroli-zumab | 10 mg/kg 2 týdny | ORR 30,4 % | [16] |
| KEYNOTE 059 kohorta 1 | II | NCT 0233 5411 | Ca žaludku/ GE junkce | po progresi na ≥ 2 chemoterapeutických režimech | 259 | pembroli-zumab | 200 mg 3 týdny | ORR 11,2 % | [11] |
| KEYNOTE 059 kohorta 2 | II | NCT 0233 5411 | Ca žaludku/ GE junkce | 1. linie paliativní léčby | 25 | pembroli-zumab | 200 mg 3 týdny | ORR 60 % | [12] |
| CheckMate 032 | II | NCT 0192 8394 | Ca žaludku/ GE junkce, jícnu | progrese na předchozí chemoterapii | 160 | nivolumab, nivolumab + ipilimumab | 1) nivolumab 3 mg/kg 2 týdny, 2) nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg 3 týdny 4 \times , následně nivolumab 1 \times za 2 týdny | ORR 16 % 1) 14 %, 2) 26 %, 3) 10 % | [13] |
| – | II | ONO-4538-07/ Japic CTI-No.14 2422 | Ca jícnu | refrakternita nebo intolerance k chemoterapii založené na fluoropyrimidinech, platině a taxanech | 65 | nivolumab | 3 mg/kg 2 týdny | ORR 17 % | [17] |
| – | III | NCT 0226 7343 | Ca žaludku/ GE junkce | selhání na ≥ 2 předchozích liniích chemoterapie | 493 | nivolumab | 3 mg/kg 2 týdny | survival rates; HR 0,63 (95% CI 0,5–0,78), p < 0,0001 | [14] |

Ca – karcinom žaludku, GE junkce – gastroezofageální junkce

junkce. Pacienti byli léčeni ve třech ramenech:

1. nivolumabem 3 mg/kg;
2. nivolumabem 3 mg/kg a ipilimumabem 1 mg/kg;
3. nivolumabem 1 mg/kg a ipilimumabem 3 mg/kg.

Do studie bylo zařazeno celkem 160 pacientů, přičemž ORR bylo v první skupině 14 %, v druhé skupině 10 % a ve třetí skupině 26 %. Podobně toxicita léčby G3 a G4 se vyskytla nejčastěji v třetím rameni, a to v 78 % [13]. Je třeba dodat, že většina toxicit ve výše

uvedených studiích byla velmi dobře klinicky zvládnutelná. Tyto povzbudivé výsledky ze studií fáze II vedly k iniciaci dalších studií fáze III. Kang et al prezentovali na ASCO kongresu výsledky studie NCT02267343 u pacientů s adenokarcinomy žaludku či GE junkce, kteří

Tab. 2. Vybrané probíhající studie.

| Studie | Fáze studie | Číslo studie | Diagnóza | Linie léčby | Studovaný checkpoint inhibitor | Reference |
|---------------|-------------|--------------|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-----------|
| | II | NCT02918162 | Ca žaludku/GE junkce | perioperační a udržovací léčba | pembrolizumab | [15] |
| CheckMate 577 | III | NCT02743494 | Ca jícnu/GE junkce | adjuvantní léčba | nivolumab | [18] |
| | II | NCT02520453 | Ca jícnu | adjuvantní léčba | durvalumab | [19] |
| PERFECT | II | NCT03087864 | Ca jícnu/GE junkce | neoadjuvantní léčba | atezolizumab | [20] |
| | I | NCT02642809 | Ca jícnu | metastatický karcinom | pembrolizumab | [21] |
| KEYNOTE 590 | III | NCT03189719 | Ca jícnu/GE junkce | metastatický karcinom | pembrolizumab | [23] |
| | II | NCT02954536 | Ca jícnu/žaludku | metastatický karcinom | pembrolizumab | [24] |
| KEYNOTE 181 | III | NCT02564263 | Ca jícnu/GE junkce | pokročilý nebo metastatický karcinom | pembrolizumab | [25] |
| CheckMate 648 | III | NCT03143153 | Ca jícnu | pokročilý nebo metastatický karcinom | nivolumab, ipilimumab | [26] |

GE junkce – gastroezofageální junkce, Ca jícnu – karcinom jícnu

byli předlčeni alespoň 2 liniemi paliativní léčby. Tito pacienti byli randomizováni do skupiny léčených nivolumabem a skupiny pacientů pouze s placebem. Studie prokázala statisticky signifikantní zlepšení celkového přežití ve skupině pacientů léčených nivolumabem (HR 0,63; 95% CI 0,5–0,78; $p < 0,0001$) s ORR 11,2 % [14]. Ze současně probíhajících studií s otevřeným nábořem je nutno zmínit studii NCT02918162. Studie kombinuje pembrolizumab spolu s peroperační chemoterapií a následně pokračuje v udržovací léčbě pembrolizumabem [15]. Ani předběžné výsledky nejsou v současnosti k dispozici.

Nádory jícnu

Studií s imunoterapií u karcinomu jícnu je ještě podstatně méně, než je to v případě nádorů žaludku. KEYNOTE 028 (NCT02054806) byla studie hodnotící benefit pembrolizumabu u pacientů se spinocelulárním karcinodem či adenokarcinodem jícnu nebo GE junkce po selhání předchozí léčby. Studie prokázala efektivitu pembrolizumabu, když dosáhla 30,4% ORR [16]. Kudo et al publikovali studii fáze II (ONO-4538-07/JapicCTI-No.142422) hodnotící pacienty se spinocelulárním karcinodem, adenoskvamózním karcinodem nebo adenokarcinodem jícnu, kteří byli předlčeni platinovým derivátem, fluoropyrimidiny

a taxany (event. je netolerovali). Tito pacienti byli léčení nivolumabem, přičemž objektivní odpověď byla pozorována u 17 % pacientů. Ani v jednom případě nedošlo k úmrtí v souvislosti s toxicitou léčby [17]. V současnosti probíhá několik dalších zajímavých studií. S ohledem na skutečnost, že nedosažení kompletní patologické odpovědi po neoadjuvantní chemoradioterapii u karcinomu jícnu a GE junkce je považováno za jeden z nejdůležitějších negativních prognostických faktorů, byla iniciována studie CheckMate 577 (NCT02743494). Tato studie fáze III randomizuje pacienty stadia II/III po neoadjuvantní chemoradioterapii a chirurgické resekcii jícnu, kteří nedosáhnou kompletní remise (complete remission – CR) po neoadjuvanci, do skupiny léčených adjuvantně nivolumabem a léčených adjuvantně pouze placebem [18]. Ani předběžné výsledky studie nejsou bohužel v současnosti k dispozici. Podobný design má probíhající studie fáze II s adjuvantním podáváním durvalumabu (NCT02520453) [19]. Další zajímavou probíhající studií u adenokarcinomu jícnu a GE junkce je studie PERFECT (NCT03087864). Tato studie fáze II hodnotí neoadjuvantní chemoradioterapii s karboplatinou a paklitaxelem a současně podávaným atezolizumabem. Primárním cílem studie je tolerovatelnost chemoradioterapie

s atezolizumabem a v sekundárních cílech je hodnoceno samozřejmě procento dosažených kompletních odpovědí po neoadjuvantní léčbě, procento R0 resekcí a toxicita léčby [20]. Jak je uvedeno výše, dosažení CR po neoadjuvantní léčbě je zásadním prognostickým faktorem po léčbě karcinomu jícnu/GE junkce. Stále častěji se diskutuje otázka, zda je chirurgická resekce jícnu po neoadjuvantní chemoradioterapii v případě dosažení CR nezbytná a nezatěžuje pacienta pouze nezanedbatelnou morbiditou a mortalitou. V některých západních zemích byla dokonce chirurgická resekce jícnu po neoadjuvantní chemoradioterapii zcela opuštěna. Nicméně v současnosti bohužel neexistují prediktivní faktory dosažení kompletní odpovědi po chemoradioterapii, které by vyseletovaly podskupinu pacientů, která nebude profitovat z operačního výkonu. Zajímavou probíhající studií je studie NCT02642809. Jde o studii s metastatickým karcinodem jícnu, kde pacienti budou léčení dvěma frakcemi brachyterapie následované pembrolizumabem. Vlastní brachyterapie má za cíl kromě zmírnění dysfagie současně možnou indukci abskopálního efektu [21]. Abskopální efekt radioterapie poprvé popsán v roce 1953 (R. J. Mole) je dlouho diskutovaným problémem v léčbě imunoterapií. Podstatou abskopálního efektu

je prezentace nádorového antigenu po ozáření tumoru a indukce imunitní odpovědi. Výsledkem je tedy regrese nejen vlastního ozářeného ložiska, ale současně i ložisek mimo ozářenou oblast [22]. Dalšími probíhajícími studiemi jsou KEYNOTE 590 hodnotící pembrolizumab v 1. linii paliativní léčby spolu s cisplatinou a 5-FU [23]. NCT02954536 studie s HER2+ adenokarcinomem žaludku, jícnu nebo GE junkce hodnotící pembrolizumab spolu s trastuzumabem a standardní chemoterapií v 1. linii paliativní léčby [24], KEYNOTE 181 (NCT 02564263) studie fáze III hodnotící pembrolizumab ve 2. linii paliativní léčby ve srovnání s chemoterapií (paklitaxel, docetaxel, irinotekan) [25]. Možností kombinace checkpoint inhibitorů u karcinomu jícnu se zabývá studie CheckMate 648 (NCT03143153) – studie fáze III, která randomizuje pacienty s karcinomem jícnu do ramene s kombinací nivolumab + ipilimumab, nivolumab + chemoterapie a samostatná chemoterapie [26]. Výsledky těchto studií bohužel nejsou v současné době k dispozici.

Závěr

Počet studií hodnotících imunoterapií u karcinomu jícnu/žaludku je i přes teoretické předpoklady o potenciální efektivitě imunoterapie u těchto typů nádorů ve srovnání s jinými nádory poměrně malý. Z prezentovaných dat je zřejmá efektivita, současně zvládnutelná toxicita imunoterapie u nádorů žaludku, jícnu a GE junkce, nicméně tyto slibné výsledky musí být potvrzeny v probíhajícími studiích fáze III.

Literatura

1. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemother-

apy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9742): 687–697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.

2. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E et al. Ramucicromab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(11): 1224–1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.

3. Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(8): 894–904. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70024-5.

4. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013; 500(7463): 415–421. doi: 10.1038/nature12477.

5. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348(6230): 124–128. doi: 10.1126/science.aaa1348.

6. Champiat S, Derclé L, Ammari S et al. Hyperprogressive disease (HPD) is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017; 23(8): 1920–1928. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.

7. Toomey PG, Vohra NA, Ghansah T et al. Immunotherapy for gastrointestinal malignancies. *Cancer control* 2013; 20(1): 32–42. doi: 10.1177/107327481302000106.

8. Jin Z, Yoon HH. The promise of PD-1 inhibitors in gastro-oesophageal cancers: microsatellite instability vs. PD-L1. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7(5): 771–788. doi: 10.21037/jgo.2016.08.06.

9. Muro K, Chung HC, Shankaran V et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 717–726. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3.

10. Chung HC, Arkenau HT, Wyrwicz L et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer from JAVELIN solid tumor phase 1b trial: Analysis of safety and clinical activity. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 15): abstr. 4009.

11. Fuchs CS, Doi T, Jang RW et al. KEYNOTE-059 cohort 1: Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 15): abstr. 4003.

12. Bang YJ, Muro K, Fuchs CS 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 Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 15): abstr. 4012.

13. Janjigian YY, Bendell JC, 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 Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 15): abstr. 4010.

14. Kang YK, Satoh T, Ryu MH et al. Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (AGC): A double-blinded, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 4): abstr. 2.

15. Perioperative chemo and pembrolizumab in gastric cancer. *ClinicalTrials.gov*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02918162>.

16. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI et al. Updated results for the advanced esophageal carcinoma cohort of the phase Ib KEYNOTE-028 study of pembrolizumab (MK-3475). *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 4): abstr. 7.

17. Kudo T, Hamamoto Y, Kato K et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(5): 631–639. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30181-X.

18. An investigational immuno-therapy study of nivolumab or placebo in patients with resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (CheckMate 577). *ClinicalTrials.gov*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02743494>.

19. Adjuvant durvalumab for esophageal cancer. *ClinicalTrials.gov*. [online]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02520453>.

20. PDL-1 targeting in resectable oesophageal cancer (PERFECT). *ClinicalTrials.gov*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03087864>.

21. Pembrolizumab with locally delivered radiation therapy for the treatment of metastatic esophageal cancers. *ClinicalTrials.gov*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02642809>.

22. Demaria S, Ng B, Devitt ML et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(3): 862–870. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.012.

23. First-line esophageal carcinoma study with chemo vs. chemo plus pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590). *ClinicalTrials.gov*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03189719>.

24. Phase II trial of pembrolizumab with trastuzumab and chemotherapy in advanced HER2 positive esophagogastric (EG) cancer. *ClinicalTrials.gov*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02954536>.

25. Study of pembrolizumab (MK-3475) versus investigator's choice standard therapy for participants with advanced esophageal/esophagogastric junction carcinoma that progressed after first-line therapy (MK-3475-181/KEYNOTE-181). *ClinicalTrials.gov*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564263>.

26. A study to evaluate efficacy in subjects with esophageal cancer treated with nivolumab and ipilimumab or nivolumab combined with fluorouracil plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin (CheckMate 648). *ClinicalTrials.gov*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03143153>.