

Une percée de l'immunothérapie dans le cancer gastrique avancé

An opening to immunotherapy in advanced gastric cancer

Julie Sigrand

Hôpital la Timone, service d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Aix-Marseille Université, 13005 Marseille, France

e-mail : <julie.sigrand@ap-hm.fr>

Référence

Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, 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. *Lancet*. 2017 Oct 5. pii: S0140-6736(17)31827-5.

Introduction

Le cancer de l'estomac est la troisième cause de décès par cancer dans le monde. L'association de fluoropyrimidines et de sels de la platine est un standard en traitement de première ligne chez les patients métastatiques ou ayant une tumeur avancée non opérable. Pour les patients ayant une tumeur surexprimant *HER2* en immunohistochimie, il est recommandé d'associer un anti-*HER2*, le trastuzumab à une bichimiothérapie par 5-FU-cisplatine. Après l'échec de la première ligne de traitement, d'autres options sont possibles : un traitement à base de taxanes, l'irinotécan en monothérapie ou la prescription d'un *anti-vascular endothelium growth factor receptor 2* (VEGFR-2), le ramucirumab seul ou en association. Cependant il n'existe, à l'heure actuelle, aucune recommandation quant au traitement à prescrire en troisième ligne [1].

Les cellules tumorales, pour éviter d'être attaquées et détruites par le système immunitaire et plus particulièrement par les lymphocytes T, peuvent « freiner » les dispositifs de contrôle immunitaires. Les éléments-clés appelés « *Chekpoin*t » ou « points de contrôle » sont entre autres le CTLA-4, le « *Programmed cell death 1* » (PD-1) et le « *Programmed death-1 ligand 1* » (PD-L1). Ces récepteurs peuvent être les cibles de molécules d'immunothérapie qui,

en bloquant ces freins, réactivent alors le système immunitaire lui permettant ainsi de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales (*figure 1*).

L'utilisation d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire a montré son efficacité dans certains cancers solides comme le cancer du poumon, devenant une option standard de traitement, associée à des réponses durables [2].

Il existe un rationnel à l'utilisation de ces anticorps dans le cancer gastrique ou de la jonction œsogastrique du fait du haut profil mutationnel et de la surexpression des protéines associées aux points de contrôle immunitaire dans ces cancers. L'expression de PDL-1, rapportée dans 25 à 65 % des cancers gastriques, pourrait être associée au degré d'invasion tumoral, à la taille de la tumeur, au nombre de métastases ganglionnaires, à une mauvaise médiane de survie globale [3].

Deux essais cliniques avaient déjà montré l'efficacité des anti-PD1 chez les patients atteints de cancer de l'estomac réfractaires à la chimiothérapie. Dans la cohorte de cancer de l'estomac de l'essai de phase III CHECKMATE 032, le nivolumab, anticorps monoclonal humain inhibiteur de PD-1, avait montré son efficacité chez des patients réfractaires à la chimiothérapie [4]. De la même manière dans la cohorte gastrique de l'essai de phase de phase Ib KEYNOTE-012, le pembrolizumab,

Pour citer cet article : Sigrand J. Une percée de l'immunothérapie dans le cancer gastrique avancé. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 194-203. doi : 10.1684/hpg.2017.1574

doi: 10.1684/hpg.2017.1574

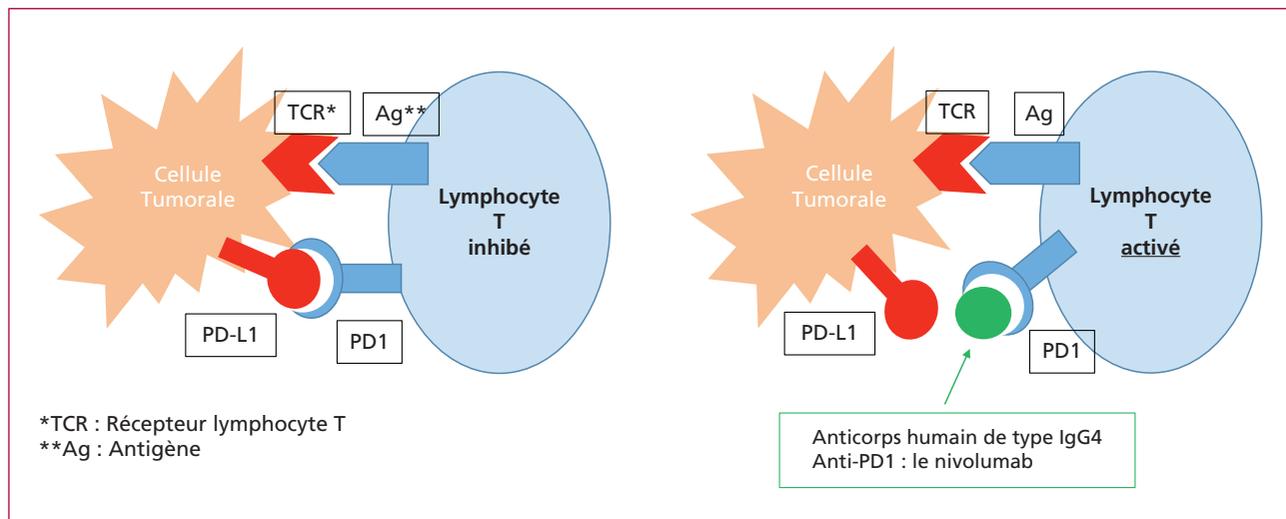


Figure 1. Mécanisme d'action du nivolumab.

autre anticorps anti-PD-1, avait montré son activité anti-tumorale sur les tumeurs exprimant PD-L1 avec un profil de toxicité tolérable. [5].

L'objectif de cet essai de phase III (ONO-4538-12, ATTRACTION-2) était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du nivolumab chez des patients préalablement traités indépendamment du profil d'expression tumoral de PD-L1.

“ L'objectif de l'essai de phase III était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du nivolumab chez des patients préalablement traités indépendamment du profil d'expression tumoral de PD-L1 ”

L'essai ONO-4538-12, ATTRACTION-2

Il s'agissait d'un essai de supériorité de phase III asiatique randomisé évaluant le nivolumab contre placebo (49 sites d'inclusion : Japon, Corée du Sud et Thaïlande) en double aveugle en 3^e ligne dans les cancers gastriques avancés ou métastatiques. Les patients inclus devaient être atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique avancés ou en récurrence, être réfractaires ou intolérants aux standards de traitement, avoir reçu au préalable au moins deux lignes de chimiothérapie et être naïfs de toute molécule d'immunothérapie. Il s'agissait de patients en très bon état général (*performance status* (PS) 0 ou 1) avec une espérance de vie de plus de 3 mois. Les patients aux antécédents de maladie auto-immune ou de pneumopathie interstitielle, de diverticulite active ou de maladie inflammatoire chronique du tube digestif étaient exclus. Pour les patients atteints de métastases cérébrales,

ceux nécessitant un traitement spécifiques ou symptomatiques ne pouvaient être inclus.

Les patients étaient randomisés en 2:1 et stratifiés selon de pays d'inclusion, leur état général (PS 0 contre 1) et le nombre d'organes sièges de métastases (< 2 contre \geq 2). Le nivolumab était prescrit à la dose de 3 mg/kg en intraveineux toutes les deux semaines. On considérait que six semaines de traitement correspondaient à un cycle. Les patients étaient traités jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue de toxicités nécessitant l'arrêt du traitement. Les patients pouvaient continuer le traitement malgré la mise en évidence objective d'une progression de la maladie s'il y avait un bénéfice clinique évident, que la drogue était bien tolérée et l'état général du patient conservé.

La réponse au traitement était classiquement évaluée sur un scanner ou une IRM selon les critères « *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* » (RECIST 1.0) et la survenue de toxicités gradée selon les critères « *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* » (NCI-CTC) version 4.0 Les patients étaient réévalués toutes les 6 semaines pendant 14 mois (10 cycles) puis tous les 2 cycles jusqu'à arrêt du traitement. Lorsque l'analyse *a posteriori* du degré d'expression de PD-L1 par immuno-histochimie sur le tissu tumoral était possible, elle a été réalisée de manière centralisée. Le seuil choisi pour définir les tumeurs exprimant PD-L1 était de \geq 1 % des cellules tumorales.

Le critère de jugement principal était la survie globale. Les critères de jugement secondaires étaient la survie sans progression, la réponse objective évaluant les patients ayant une réponse complète ou une réponse partielle, le contrôle de la maladie correspondant aux patients ayant une réponse objective ou une stabilité de la maladie, la durée de

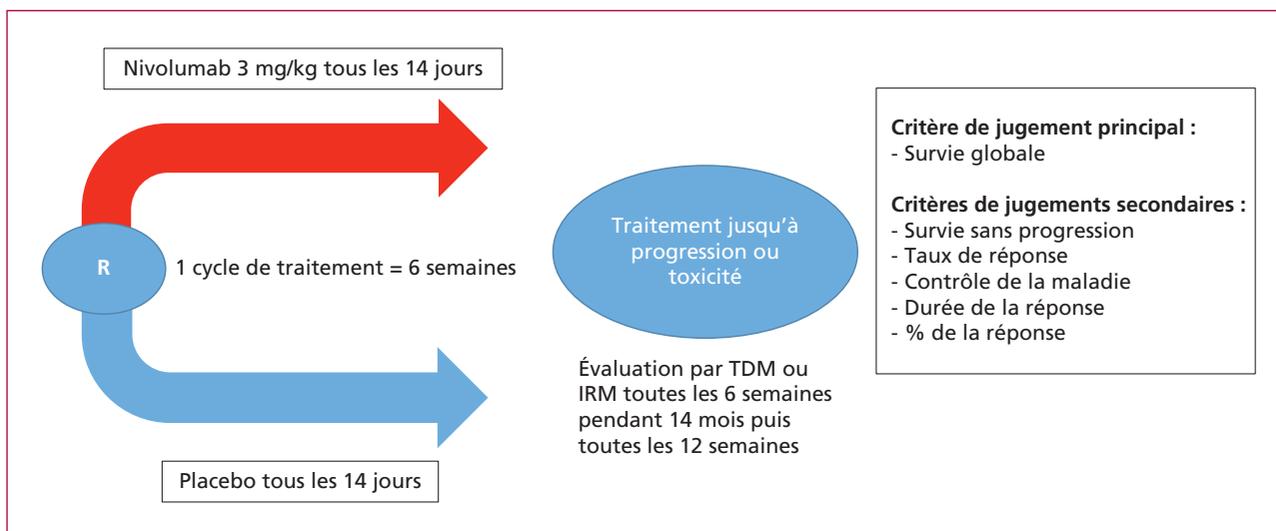


Figure 2. Design de l'étude.

réponse, le temps avant réponse, la meilleure réponse globale et le pourcentage maximal depuis la « *baseline* » de la somme des diamètres des lésions cibles. La figure 2 résume le *design* de l'étude.

4,14 mois (IC95 % [3,42-4,86]) avec un risque de décès significativement plus faible sous nivolumab (Hasard Ratio (HR) à 0,63 (IC95 [0,51-0,78] ; $p < 0,0001$)) (figure 4).

“ Il s'agissait d'un essai de supériorité de phase III asiatique, randomisé 2:1, en double aveugle, évaluant le nivolumab contre placebo, en 3^e ligne de traitement ou plus, chez des patients en très bon état général atteints d'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique et traités indépendamment du degré d'expression tumoral de PD-L1 ”

“ L'étude était positive sur son critère de jugement principal : après échec de deux lignes de traitement, les patients sous nivolumab avaient une médiane de survie globale significativement meilleure que sous placebo, à savoir, respectivement 5,3 mois contre 4,1 mois avec un risque de décès significativement plus faible sous nivolumab (Hasard Ratio 0,63 ; $p < 0,0001$) ”

Les résultats

De novembre 2014 à février 2016, 493 patients ont été randomisés, trois cents trente ont reçu du nivolumab et cent soixante-trois le placebo (figure 3). Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau 1. Du matériel tumoral était disponible pour 134 des 330 patients traités par nivolumab (41 %) et 62 des 163 patients traités par le placebo (38 %), respectivement 16 patients (12,3 %) et 10 patients (16,1 %) avaient une tumeur exprimant PD-L1.

L'étude était positive sur son critère de jugement principal : après échec de deux lignes de traitement, les patients sous nivolumab avaient une médiane de survie globale significativement meilleure que sous placebo, à savoir, respectivement 5,26 mois (IC95 % [4,60-6,37]) contre

On peut, sur la courbe de Kaplan-Meier, observer que le bénéfice sur la survie semble persister dans le temps, à 1 an (26,2 % contre 10,9 %) et même à 18 mois (16,2 % contre 5 %). De plus, dans les analyses de sous-groupe, il semblerait que le bénéfice sur la survie reste plutôt en faveur du nivolumab (figure 5).

Le risque de progression de la maladie sous nivolumab était plus faible que sous placebo (HR : 0,60 ; IC95 % [0,49-0,75] ; $p < 0,0001$) avec respectivement des médianes de survie sans progression de 1,61 mois (IC95 % [1,54-2,30]) contre 1,45 mois (IC95 % [1,45-1,54]) (figure 6).

“ Le risque de progression de la maladie sous nivolumab était plus faible que sous placebo (HR : 0,60 ; $p < 0,0001$) avec respectivement des médianes de survie sans progression de 1,6 mois contre 1,5 mois ”

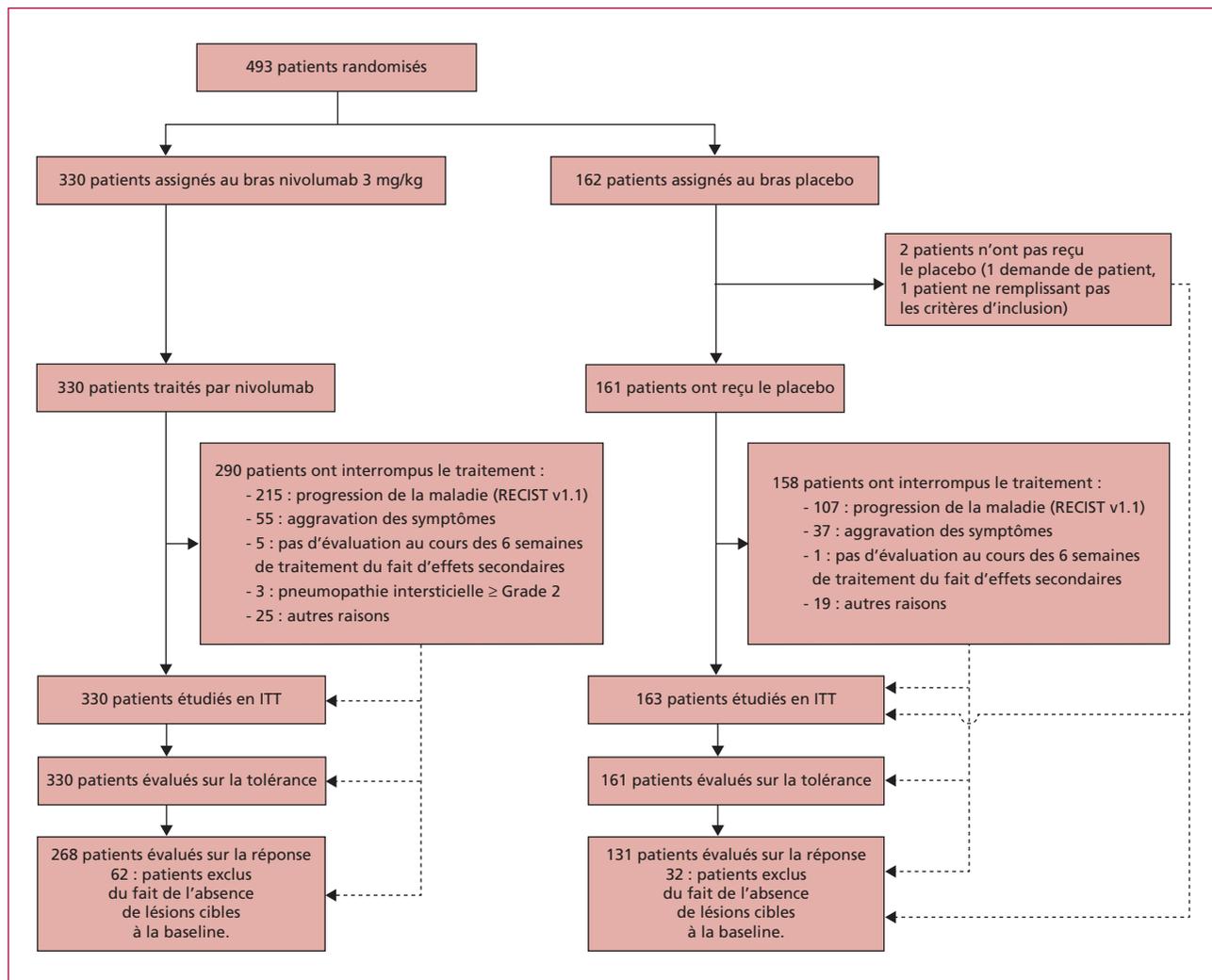


Figure 3. « Flow chart ».

Le *tableau 2* résume les taux de réponse chez les patients sous nivolumab contre les taux de réponse sous placebo. Trente des 268 patients sous nivolumab (11,2 % ; IC95 % [7,7-15,6]) contre aucun sous placebo avaient une réponse objective. Aucune réponse complète n'était observée, il s'agissait uniquement de réponse partielle. Sous nivolumab, le temps moyen avant d'observer une réponse était de 1,61 mois et la durée moyenne de la réponse était de 9,53 mois (IC95 % [6,14-9,82]).

“ Sous nivolumab, le temps moyen avant d'observer une réponse était de 1,6 mois et la durée moyenne de la réponse était de 9,5 mois ”

La proportion de malades ayant une stabilité de la maladie était de 28/268 (29,1 %) sous nivolumab et 33/131 (25,2 %) sous placebo. On pouvait observer une stabilité de la maladie chez 108 des 268 patients sous nivolumab (40 %) et 33 des 131 patients traités par placebo (25 %) avec un *odds ratio* à 1,99 (IC95 % [1,24-3,17]).

En ce qui concernait la tolérance, très peu d'événements de grade 3 ou 4 relatifs au traitement étaient rapportés. Cinq décès toxiques (2 %) étaient rapportés dans le bras nivolumab correspondant à une hépatite aiguë, un arrêt cardiaque, un décès d'étiologie inconnu, une détresse respiratoire et une pneumopathie et deux (1 %) dans le bras placebo (une perforation digestive et un décès brutal non étiqueté). Trente-quatre (10 %) des 330 patients sous

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion.

	Nivolumab (N = 330)	Placebo (N = 163)		Nivolumab (N = 330)	Placebo (N = 163)
Sexe			Poumon	18 (5 %)	6 (4 %)
Homme	229 (69 %)	119 (73 %)	Plèvre	4 (1 %)	2 (1 %)
Femme	101 (31 %)	44 (27 %)	Surrénale	6 (2 %)	4 (2 %)
Âge (années)	62 (54-69 %)	61 (53-68 %)	Os	6 (2 %)	5 (3 %)
Patients de moins de 65 ans	189 (57 %)	95 (58 %)	Autres	36 (11 %)	17 (10 %)
Pays			Traitements antérieurs		
Japon	152 (46 %)	74 (45 %)	2	69 (21 %)	29 (18 %)
Corée	146 (44 %)	74 (45 %)	3	137 (42 %)	62 (38 %)
Thaïlande	32 (10 %)	15 (9 %)	≥ 4	124 (38 %)	72 (44 %)
État général (PS)			Thérapies antérieures		
0	95 (29 %)	48 (29 %)	Tout	330 (100 %)	163 (100 %)
1	235 (71 %)	115 (71 %)	Analogues des pyrimidines	329 (100 %)	163 (100 %)
Organes sièges de métastases			Sels de platine	311 (94 %)	157 (96 %)
< 2	84 (25 %)	44 (27 %)	Taxanes	284 (86 %)	140 (86 %)
≥ 2	246 (75 %)	119 (73 %)	Irinotécan	247 (75 %)	123 (75 %)
Site des métastases			Ramucirumab	35 (11 %)	22 (13 %)
Ganglions	285 (69 %)	138 (85 %)	Gastrectomie		
Péritoine	63 (19 %)	42 (26 %)	Non	133 (40 %)	58 (36 %)
Foie	78 (24 %)	28 (17 %)	Oui	197 (60 %)	105 (64 %)

nivolumab ont présenté des effets secondaires graves contre 7 (4 %) des 161 patients du bras placebo.

L'analyse exploratoire post-hoc en fonction de l'expression tumorale de PD-L1

Bien qu'exploratoire, les résultats des analyses post-hoc de cet essai semblent montrer que le nivolumab augmente la survie globale des patients traités pour un cancer de l'estomac avancé ou métastatique, au-delà de la 3^e ligne de traitement indépendamment du degré d'expression tumorale de PD-L1 et du fait d'avoir reçu ou non du ramucirumab dans une ligne antérieure.

Chez les patients exprimant PD-L1 (≥ 1 % des cellules tumorales), la médiane de survie globale était de 5,22 mois pour les patients du bras nivolumab (IC95 % [2,79-9,36]) contre 3,83 mois pour les patients du bras placebo (IC95 % [0,79-4,96]) avec un HR à 0,51 (IC95 % [0,21-1,25]). Pour les patients n'exprimant pas PD-L1, la médiane de survie globale était de 6,05 mois dans le bras nivolumab (IC95 % [4,84-8,54]) contre 4,19 mois dans le bras placebo (IC95 % [3,02-6,93]) (HR = 0,72 ; IC95 % [0,49-1,05]) (figure 7). Une autre analyse exploratoire de cet essai montrait que le nivolumab augmentait la survie globale indépendamment du fait d'avoir reçu préalablement du ramucirumab (patients prétraités par ramucirumab HR = 0,58 (IC95 % [0,31-1,09]) contre pour les patients n'ayant pas reçu de ramucirumab HR = 0,66 (IC95 % [0,53-0,82]).

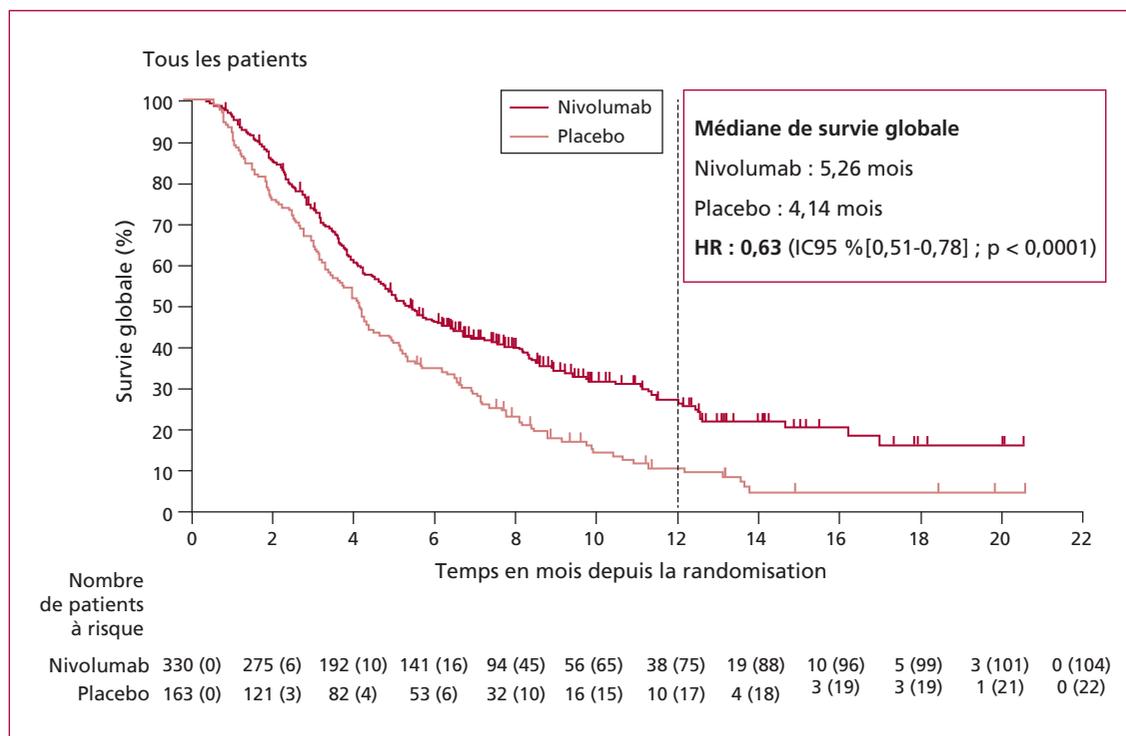


Figure 4. Courbes de survie globale selon la méthode de Kaplan-Meier.

“ Bien qu'exploratoires, les résultats des analyses post-hoc de cet essai semblent montrer que le nivolumab augmente la survie globale des patients traités pour un cancer de l'estomac avancé ou métastatique, au-delà de la 3^e ligne de traitement indépendamment du degré d'expression tumoral de PD-L1 et du fait d'avoir reçu ou non du ramucirumab dans une ligne antérieure ”

Discussion

Cet essai clinique est la première phase III évaluant un inhibiteur des « points de contrôle » immunitaires chez des patients atteints de cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique avancés.

Les patients traités par nivolumab par rapport à ceux sous placebo, en 3^e ligne ou plus, ont une survie globale plus longue avec une réponse rapide et durable ainsi qu'un profil de tolérance acceptable. Aucune donnée quant à la qualité de vie des patients n'était disponible.

“ Les patients traités par nivolumab par rapport à ceux sous placebo, en 3^e ligne ou plus, ont une survie globale plus longue avec une réponse rapide et durable ainsi qu'un profil de tolérance acceptable ”

Le nivolumab apporte un bénéfice absolu sur la médiane de survie globale de 1,1 mois au-delà de la 3^e ligne de traitement mais le bénéfice clinique est bien réel avec une réponse soutenue dans le temps, les courbes restant écartées à 20 mois. En effet, si l'on compare aux résultats des deux essais de phase III ayant permis l'obtention de l'AMM du ramucirumab en 2^e ligne dans cette indication, le ramucirumab en monothérapie contre placebo apportait dans l'essai de phase III REGARD [6], un bénéfice absolu de 1,4 mois sur la survie globale (5,2 contre 3,8 mois ; HR = 0,776 (IC95 % [0,603-0,998]) ; p = 0,047) et en association au paclitaxel dans l'essai de phase III RAINBOW [7] un bénéfice absolu de 2,2 mois contre paclitaxel seul (9,6 mois contre 7,4 mois ; HR = 0,807 (IC95 [0,678-0,962]) ; p = 0,017) mais s'estompant dans le temps avec des courbes de survies se rejoignant après un an. Il sera intéressant de revoir ces résultats de survie du nivolumab avec un recul plus important, afin de vérifier si cet effet « plateau » se maintient au-delà de 2 ans comme cela a été observé avec l'immunothérapie dans d'autres cancers comme les mélanomes métastatiques.

Le bénéfice sur la survie globale du nivolumab était observé indépendamment du site tumoral primitif (estomac ou jonction œsogastrique), de classification de Lauren (type histologique diffus ou intestinal).

Les analyses exploratoires suggèrent un bénéfice du nivolumab chez les patients exprimant ou non PD-L1.

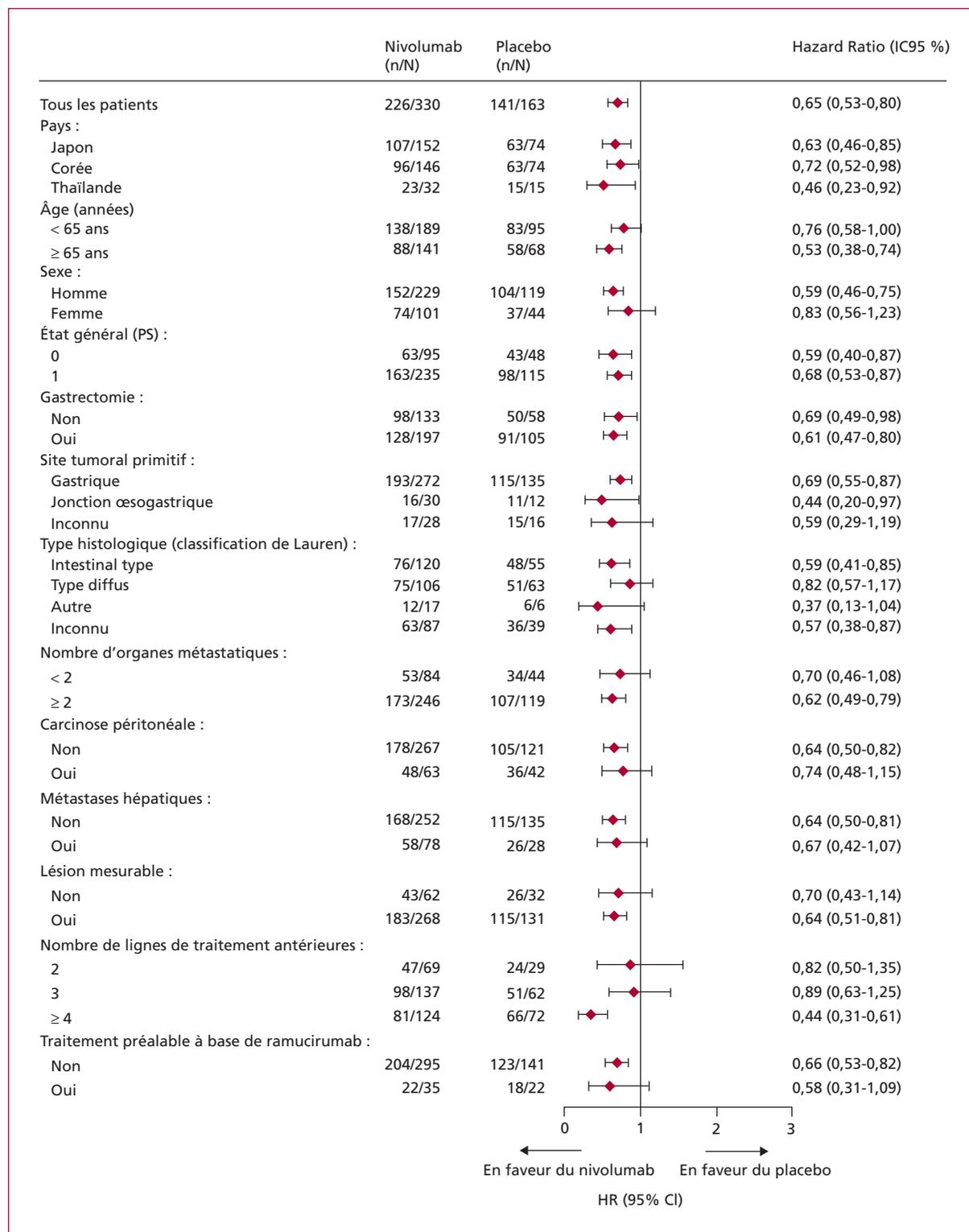


Figure 5. « Forrest plot » représentant la survie globale dans les différents sous-groupes.

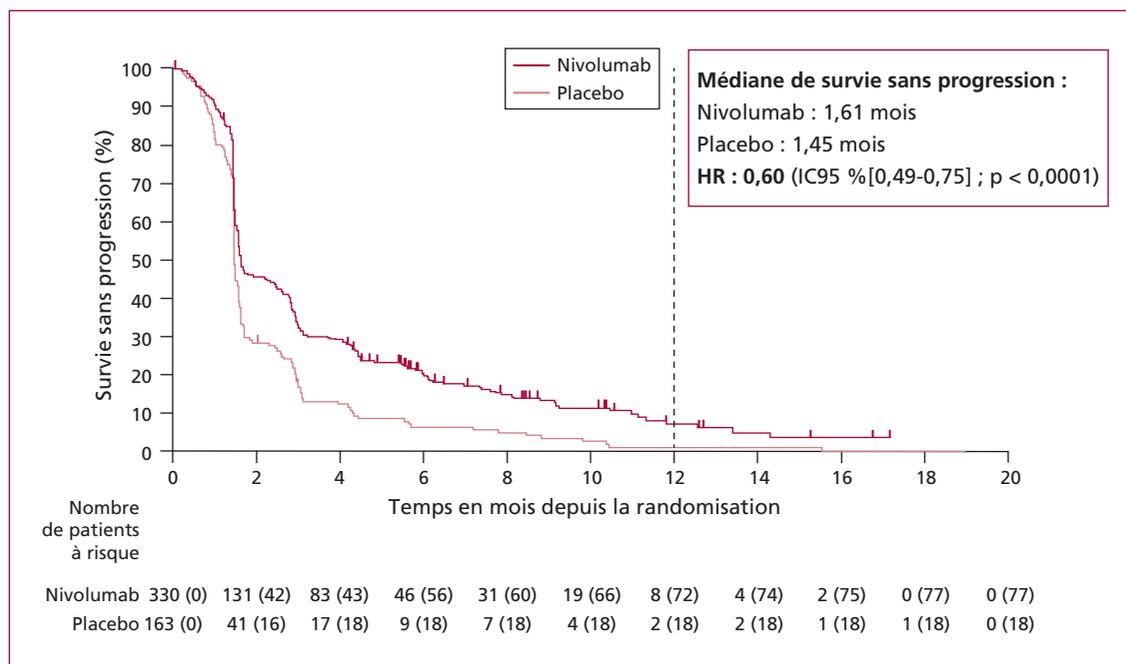


Figure 6. Courbes de survie selon la méthode de Kaplan-Meier représentant la survie sans progression.

Tableau 2. Résumé des taux de réponse et des données de survie.

	Nivolumab (n = 268)	Placebo (n = 131)
Réponse tumorale :		
Réponse complète	0	0
Réponse partielle	30 (11 %)	0
Stabilité de la maladie	78 (29 %)	33 (25 %)
Progression	124 (46 %)	79 (60 %)
Non évaluable	36 (13 %)	19 (15 %)
Contrôle de la maladie	108 (40,3 % ; 34,4-46,4)	33 (25 % ; 18,0-33,5)
Réponse objective	30 (11,2 % ; 7,7-15,6)	0 (0 % ; 0-2,8)
Délai avant confirmation de la réponse en mois	1,61 (1,4-3,0)	-
Durée de la réponse en mois (IC 95 %)	9,53 (6,14-9,82)	-
Données de survie :		
Estimation de la survie globale selon la méthode de Kaplan-Meier (%) :		
6 mois	46,1 % (40,5-51,4)	34,7 % (27,4-42,1)
12 mois	26,2 % (20,7-32,0)	10,9 % (6,2-17,0)
18 mois	16,2 % (10,0-23,7)	5,0 % (1,8-10,6)
Estimation de la survie sans progression selon la méthode de Kaplan-Meier (%) :		
6 mois	20,2 % (15,7-25,1)	6,8 % (3,3-11,8)
12 mois	7,6 % (4,2-12,2)	1,5 % (0,3-4,8)
18 mois	indéterminable	0,8 % (0,1-3,7)

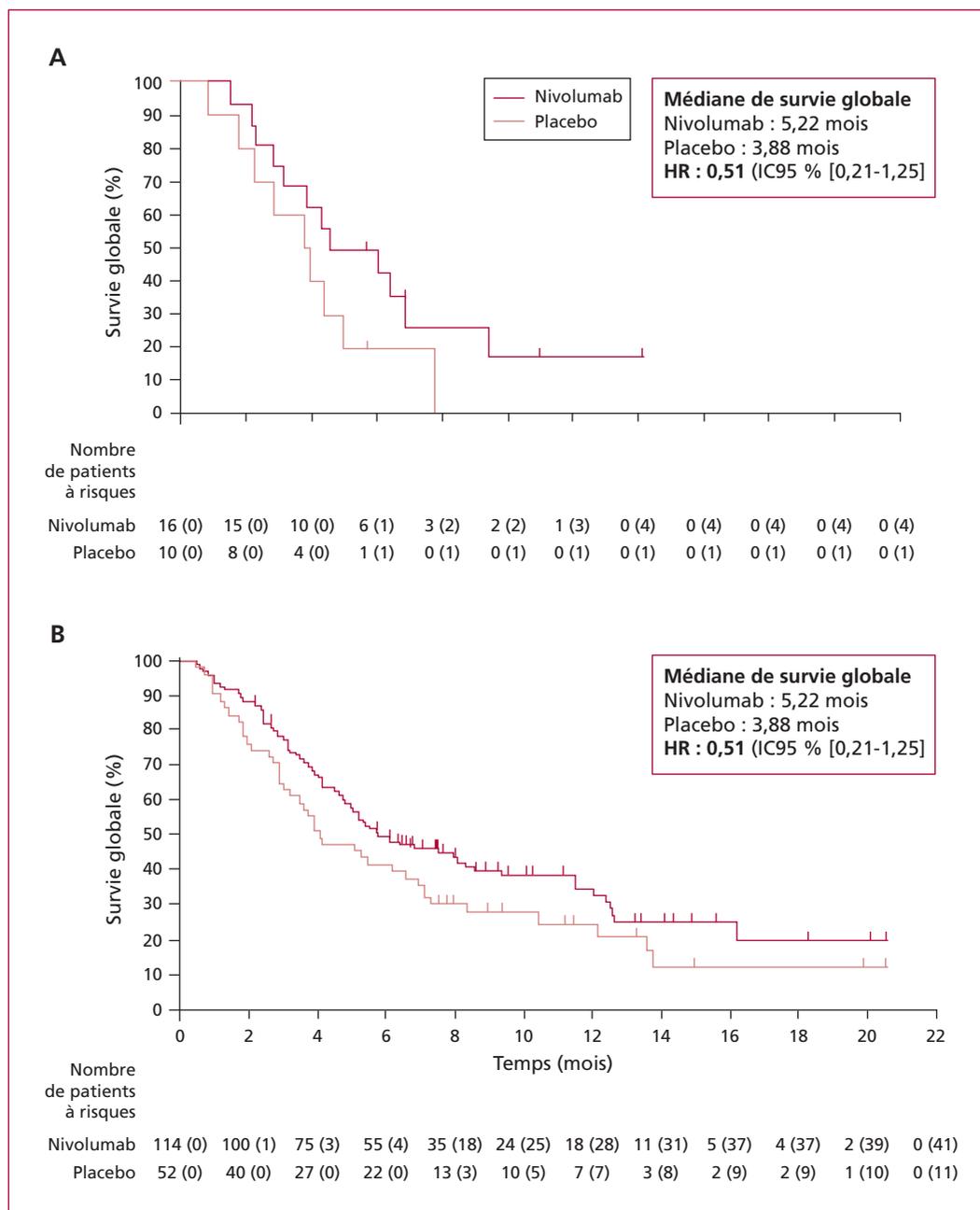


Figure 7. Courbes de survie selon la méthode de Kaplan-Meier représentant la survie globale en fonction de l'expression tumorale de PD-L1.

Cependant, ces résultats sont à interpréter avec prudence : en effet, l'expression de PD-L1 n'a pu être recueillie que pour seulement 40 % des tumeurs. Des explorations supplémentaires semblent donc nécessaires avant de conclure ou non sur le poids prédictif ou pronostic de PD-L1 en tant que biomarqueur chez les patients sous anti-PD1 dans le cancer de l'estomac.

Les auteurs regrettent (à juste titre) de ne pas disposer de la classification moléculaire des tumeurs de leurs patients, selon *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) [8]. Cette classification décrit quatre sous-types moléculaires du cancer de l'estomac :

- Epstein Bar Virus (EBV) positif.
- Instabilité micro-satellite (MSI).

- Génomique stable.
- Instabilité chromosomique.

Les tumeurs positives à EBV sont associées à des mutations de la voie PIK3CA, à une hyperméthylation de l'ADN et une amplification de PD-L1 et PD-L2. Les tumeurs MSI sont quant à elles associées à une bonne réponse aux immunothérapies dans d'autres cancers solides comme le cancer du côlon [9]. Il semble désormais que l'intégration de cette classification aux essais d'immunothérapie dans le cancer de l'estomac est indispensable pour définir une population de patient chez qui ce type de traitement aurait un bénéfice supérieur.

Un autre point à soulever est de savoir si on peut extrapoler les résultats de cet essai, positif chez des patients asiatiques, à des patients non asiatiques. Il a été montré récemment que les tumeurs gastriques de patients asiatiques avaient une signature immunitaire différente en comparaison aux tumeurs issues de patients non-asiatiques [10]. Les patients non asiatiques semblent développer des tumeurs plus « inflammatoires » avec une infiltration en lymphocytes T plus importante, en faisant de meilleurs candidats théoriques à l'immunothérapie. De plus, les essais préliminaires de phase I et I/II KEYNOTE-12 et CheckMate 032 étaient positifs chez des patients non asiatiques. Bien que non prouvé dans cet essai, nous avons donc plusieurs arguments en faveur de l'efficacité du nivolumab chez les patients occidentaux.

Conclusion

Ce premier essai de phase III évaluant l'immunothérapie dans les cancers gastrique avancés est donc positif et prometteur : il montre l'efficacité du nivolumab chez des patients lourdement prétraités au-delà de la 2^e ligne, sans alternative thérapeutique. Cependant, l'essai n'a porté que

sur des patients asiatiques et n'a pas trouvé de marqueur prédictif de l'efficacité du traitement. Un nouvel essai incluant la classification moléculaire des cancers de l'estomac et évaluant des patients non asiatiques semble à ce jour indispensable.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

Références

1. tncd_chap-02-cancer-estomac_2017-10-10.pdf [Internet]. [cited 2017 Nov 26]. Available from : http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-02-cancer-estomac_2017-10-10.pdf.
2. Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : 3484-515.
3. Zhang Q, Zhao Y-P, Liao Q, et al. Associations between gene polymorphisms of thymidylate synthase with its protein expression and chemosensitivity to 5-fluorouracil in pancreatic carcinoma cells. *Chin Med J (Engl)* 2011 ; 124 : 262-7.
4. 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) : 4010.
5. 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 : 717-26.
6. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD) : an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2014 ; 383 : 31-9.
7. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab 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 : 1224-35.
8. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Nov 26]. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/?term=molecular+classification+gastric+cancer+Nature+2014>.
9. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2509-20.
10. Lin SJ, Gagnon-Bartsch JA, Tan IB, et al. Signatures of tumour immunity distinguish Asian and non-Asian gastric adenocarcinomas. *Gut* 2015 ; 64 : 1721-31.