

靶向治疗联合免疫治疗晚期胃癌的研究进展

董 敏, 郑桂丽, 仲 晨

【关键词】 胃癌; 免疫治疗; 靶向治疗

【中图分类号】 R 735.2

【文献标识码】 A

doi: 10.13730/j.issn.1009-2595.2021.10.017

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,严重危害患者的健康。早期胃癌患者的症状不明显且不易发现,因此 90% 的胃癌患者入院时已经存在局部进展或发生转移,且患者的预后较差^[1]。进展期胃癌治疗困难,也成为胃癌高死亡率的主要原因之一^[2-3]。目前,进展期胃癌的一线治疗是基于铂类药物和 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)的化疗,曲妥珠单抗已获批用于人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 阳性胃癌患者的一线治疗。针对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的靶向药物 ramucirumab 也已获批用于一线治疗无效的进展期胃癌患者,虽然胃癌有多种治疗方法,但胃癌的总生存率仅为 20% 左右^[4]。

随着人们对免疫靶点研究的深入,免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 逐渐成为一种新的治疗方法。免疫检查点分子包括程序性死亡蛋白 1 (programmed death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)^[5-6]。这些分子通过负调节 T 细胞的激活,因此抑制它们的功能会增强免疫反应,从而提高癌症患者的客观反应率。多种免疫点阻滞剂已被食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 通过并用于治疗晚期非小细胞肺癌、肾癌、黑色素瘤和其他恶性肿瘤^[7]。其中 PD-1/PD-L1 通路抑制剂,如帕博利珠单抗、纳武单抗,对进展期胃癌有疗效,然而单一药物治疗的疗效较差,为了克服单一免疫治疗的疗效的有限性,靶向治疗联合免疫治疗已被用于临床胃癌的治疗^[8]。

1 抗血管靶向治疗联合免疫治疗

VEGF 是一种由局部组织缺氧和酸中毒诱导的细胞因子,可促进肿瘤血管的生长。此外,VEGF 除了通过对血管的作用阻碍免疫效应细胞浸润而间接影响抗肿瘤免疫外,还可以通过多种方式调节抗肿瘤免疫应答,如抑制细胞毒性 T 细胞的功能;阻止树突状细胞和效应 T 细胞的成熟;VEGF 过表达促进肿瘤中调节性 T 细胞的募集、分化和增殖;下调血管内皮细胞的内皮细胞间粘附分子-1,阻止效应 T 细胞向肿瘤间质的迁移;VEGF 还可诱导肿瘤血管的结构和功能异常,而增加肿瘤内应激、阻碍效应 T 细胞浸润;而抗血管生成治疗后肿瘤血管的正常化可降低肿瘤内压力,有利于免疫细胞向肿瘤组织浸润,增强免疫治疗的抗肿瘤作用^[9]。上述机制也为抗血管靶向药物与免疫治疗的联合应用提供了理论依据。

雷莫芦单抗是一种单克隆抗体 VEGFR-2 拮抗剂,可与 VEGF 受体的细胞外区域结合,并阻断 VEGF 介导的肿瘤新生血管。FDA 批准雷莫芦单抗用于既往 5-Fu 或铂类药物治疗后仍进展的进展期胃癌的治疗,研究显示雷莫芦单抗治疗晚期胃癌患者的中位无进展生存期和总生存期分别为 1.8 个月和 5.8 个月,而不良反应方面,雷莫芦单抗组仅高血压发生率高于安慰剂组 (16% vs. 8%),两组的其他不良事件发生率基本相似 (94% vs. 88%)^[10-11]。Jung 等^[12] 比较了雷莫芦单抗单用或联合紫杉醇对晚期胃癌患者的治疗疗效,结果显示与单用雷莫芦单抗相比,联合治疗组的不良反应明显更高 (46.7% vs. 8.1%),但联合治疗组的总反应率、疾病控制率及无进展生存期和总生存期均显著增高 (分别为 16.6% vs. 5.4%、66.3% vs. 37.8%、3.8 个月 vs. 1.8 个月、8.6 个月 vs. 6.4 个月)。Chau 等^[13] 探讨了雷莫芦单抗联合派姆单抗 (IgG4 PD-1 拮抗剂) 治疗晚期或转移性胃癌的临床试验,结果显示其客观缓解率为 25% (其中 PD-1 阳性与

【基金项目】 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2017WS748)

【作者单位】 250031 山东济南, 联勤保障部队 960 医院肿瘤科 (董 敏、郑桂丽、仲 晨)

【通信作者】 仲 晨, E-mail: zc19811_12@126.com

阴性患者的客观缓解率分别为 32%、17%)，无进展生存期为 5.6 个月(PD-1 阳性与阴性患者的无进展生存期分别为 8.6 个月、4.3 个月)，总生存期为 14.6 个月(PD-1 阳性与阴性患者的总生存期分别为 17.3 个月、11.3 个月)，64.3% 的患者有 3 级治疗相关的不良反应，主要包括高血压(14%)、丙氨酸氨基转移酶的升高(11%)，但无 4~5 级相关不良反应，但无治疗相关死亡发生。雷莫芦单抗联合德瓦鲁单抗(抗 PD-1 药物)对晚期胃癌患者的客观缓解率为 21%，无进展生存期及总生存期分别为 2.6 个月、12.4 个月， ≥ 3 级的治疗相关不良反应率为 37.9%，主要包括疲劳(35.7%)、高血压(34.5%)、腹泻(28.6%)等^[14]。雷莫芦单抗联合纳武单抗治疗进展期胃癌的 I/II 期临床试验中，经过 8 个月的随访，部分缓解率为 22%，客观缓解率为 24.4%，疾病控制率为 62.2%^[15]。Nakajima 等^[16]探讨了雷莫芦单抗联合纳武单抗、紫杉醇治疗一线化疗的难治性晚期胃癌患者，结果显示总有效率为 37.2%，至少 46.5% 的患者无进展生存率为 6 个月，中位生存时间为 13.1 个月，但 ≥ 3 级的与治疗相关不良反应发生率高达 32.6%，表明该治疗方案对于晚期胃癌患者进行二线治疗，具有较好的抗肿瘤效果，且毒性可控。上述结果表明，雷莫芦单抗联合不同的免疫治疗晚期胃癌具有较好的疗效，且安全性更好，即同时阻断 VEGF/VEGFR2 和 PD-1/PD-L1 通路可能对晚期胃癌患者具有较好的临床意义，但上述试验仍处于 I/II 期临床阶段，还需要更多相关的 III/IV 期临床研究进一步证实。

瑞戈非尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂，可综合作用于肿瘤血管生成、肿瘤细胞增殖及肿瘤微环境相关靶点，发挥多种抗肿瘤作用。瑞戈非尼可通过降低 CXCR4 的表达，进一步降低 Wnt/ β -Catenin 通路的转录活性，从而有效抑制胃癌细胞的增殖和侵袭^[17]。临床研究显示，与安慰剂对照相比，瑞戈非尼可显著提高难治性晚期胃腺癌患者的无进展生存期(2.6 个月 vs. 0.9 个月)，但同时患者的生活质量(包括疲劳、焦虑、食欲减退、疼痛等)无明显的负面影响^[18-19]。有研究探讨了瑞戈非尼联合尼鲁单抗对胃癌患者治疗的最大耐受剂量，其中瑞戈非尼 80~160 mg(1 次/d)，连续 21 天，尼鲁单抗为 3 mg/kg(每 2 周给药)，结果显示，每日 80 mg 的瑞戈非尼联合尼鲁单抗在胃癌患者中具有较好的安全性和显著的抗肿瘤活性，其中客观缓解率为 44%，中位无进展生存期为 5.6 个月，3 级以上治疗相关不良反应发生率为 40%，主要包括皮疹、蛋白尿、掌跖发红、感觉障碍等^[20]。该研究结果表

明，在胃癌患者中，瑞戈非尼联合尼鲁单抗联合治疗方案具有良好的抗肿瘤活性和安全，但该联合治疗方案仍需要在更大的人群中进一步研究，以确定其最佳的治疗剂量、治疗顺序和治疗群体。瑞戈非尼联合曲美替尼(trametinib/mekinist, MEK)抑制剂治疗胃癌细胞可显著延迟丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路的活化，并协同抑制成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptors, FGFRs)驱动的胃癌细胞增殖，表明其可能是治疗胃癌的有效方法之一^[21]。

最近仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗难治性胃癌患者，结果显示客观缓解率为 69%，疾病控制率高达 100%。在整个研究人群中，中位无进展生存期为 6.9 个月，同时该研究中也评估肿瘤标本的错配修复基因/微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)、人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)、Epstein-Barr 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、PD-L1 联合阳性分数和肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)等表达状态。联合方案也显示良好的安全性，没有出现 4 级或 5 级治疗相关的不良事件，但 48% 的患者发生 3 级事件，主要包括高血压(38%)、蛋白尿(17%)和血小板减少(7%)^[22]。

2 抗 HER-2 靶向治疗联合免疫治疗联合

HER-2 是表皮生长因子受体家族的成员之一，其内含跨膜酪氨酸激酶，可参与调节细胞的增殖、分化和凋亡^[23]。研究显示，肿瘤细胞中 HER-2 的阳性率显著高于非肿瘤细胞，胃癌患者中 HER-2 的阳性率为 20%，且 HER-2 过表达与胃癌的肿瘤大小、侵袭性和转移具有相关性，并影响胃癌患者的总生存期^[24]。

曲妥珠单抗是一种抗体，也是第一种用于治疗晚期胃癌的分子靶向药物。在化疗方案中加入曲妥珠单抗是目前 HER-2 阳性晚期胃癌或复发性胃癌的标准一线治疗方法。曲妥珠单抗可通过抗体依赖性细胞毒性、抗体依赖性细胞吞噬作用和补体依赖性细胞毒性产生抗肿瘤免疫作用。曲妥珠单抗的免疫球蛋白 G1 对药物的免疫作用具有重要作用。研究显示，曲妥珠单抗可通过激活免疫效应细胞释放 γ 干扰素(interferon γ , IFN- γ)，然后上调靶向 HER-2 过表达癌细胞的上调 PD-L1 水平^[25]。由于曲妥珠单抗具有这种影响抗肿瘤免疫反应的能力，因此与免疫治疗联合使用

可能会产生协同抗肿瘤的作用。

一项单中心 II 期临床研究探讨了帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗及化疗治疗 HER-2 阳性的转移性胃癌的安全性及疗效,结果显示其客观缓解率高达 87%,无进展生存时间长达 11.3 个月,循环肿瘤 DNA 分析显示,与未扩增的人群相比,具有 HER-2 扩增的人群的中位无进展生存期显著提高(14.8 个月比 7.9 个月)^[26]。最常见的 3~4 级不良反应是淋巴细胞减少(24%)、电解质减少(16%)和贫血(11%)等,4 例患者因免疫相关不良事件停用派姆单抗,但无相关死亡病例。结果表明帕博利珠单抗可以与曲妥珠单抗和化疗安全联合使用,在 HER-2 阳性转移性食管胃癌中具有较好的活性。而一项随机 3 期临床试验正在进行中,以进一步的评估派姆单抗或安慰剂联合曲妥珠单抗和化疗治疗一线 HER-2 阳性转移性食管胃癌的有效性和安全性^[27]。

Margetuximab 是一种新型抗 HER-2 的 Fc 工程单克隆抗体,仅与曲妥珠单抗可变区序列相差数个氨基酸,但比曲妥珠单抗能更有效地增强先天免疫。有研究评估了 Margetuximab 联合帕博利珠单抗对既往治疗过的 HER-2 阳性胃腺癌患者中的安全性、耐受性及抗肿瘤活性,结果显示该不含化疗的治疗方案的 3 级以上不良反应发生率为 13% (未出现与治疗相关的死亡),但总缓解率为 16%,疾病控制率为 54%,其中 PD-L1 阳性和 HER-2 扩增组的总缓解率为 57%,疾病控制率为 86%^[28]。

上述结果提示,对于 HER-2 扩增且 PD-L1 阳性的晚期胃癌患者,免疫治疗与抗 HER-2 单克隆抗体联合使用可获得较高的生存效益,但要将上述联合治疗方案应用于临床实践,还需要更大规模、多中心、III 期的临床研究。而未来的研究应以确定合理的药物治疗顺序和药物剂量为重点,同时需要以良好的治疗疗效及安全性为基础。

3 其他分子靶向治疗联合免疫治疗

小分子酪氨酸激酶抑制剂、表观遗传调节剂等类型的分子靶向药物可通过调节免疫分子的表达来影响抗肿瘤免疫反应。Dickkopf-1 编码的蛋白是 Wnt 信号通路的负性调控因子,在许多肿瘤组织和血液中表达,可维持肿瘤微环境的免疫抑制作用,且与 PD-1 抑制剂具有叠加的抗肿瘤作用^[29]。Zhuang 等^[30] 研究显示,胃癌组血清 DKK-1 蛋白表达显著高于胃良性病变组和健康对照组,且随着病情进展,血清 DKK-1 水平逐渐升高,如 TNM III、IV 期患者血清 DKK-1 水平显

著高于 TNM I、II 期患者,而根治术后患者血清 DKK-1 水平明显降低,表明胃癌患者血清 DKK-1 蛋白表达增高,且血清 DKK-1 水平与 TNM 分期、微血管浸润程度、分化程度和浸润深度有关。DKN-01 是一种抗 DKK1 的抗体,与 DKK1 具有高亲和力,可识别 DKK1 的 CYS2 结构域,且不与其他家族成员发生交叉反应。研究显示,抗 DKK1 抗体 DKN-01 单药治疗或联合抗 PD-1 抗体帕博利珠单抗治疗对高表达 DKK1 的晚期胃癌患者具有较好的疗效,其中单用 DKN-01 治疗的疾病控制率为 20%,而联合帕博利珠单抗治疗对高表达 DKK1 患者的中位无生存期 > 22 周和总生存期约为 32 周,客观缓解率为 50%,疾病控制率为 80%,而低表达 DKK1 患者的中位无生存期约为 6 周和总生存期为 > 17 周,疾病控制率为 20%^[31]。表明抗 DKK1 抗体 DKN01 为这些患者提供了一种可能的治疗选择。作为单一治疗或联合治疗晚期胃癌患者中具有较好的治疗疗效及耐受性,尤其在高表达 DKK1 或有 Wnt 信号改变患者中的疗效更好。

另外,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂则可以下调肿瘤细胞中 PD-L1 的表达并抑制叉状头转录因子 3(forkhead box protein 3, FoxP3) + 调节性 T 细胞的活性^[32]。组蛋白去乙酰化酶抑制剂和甲基化抑制剂可以增加自然杀伤细胞激活配体、主要组织相容性复合物 I 类和 II 类分子以及促炎细胞因子的表达。此外,MEK 抑制剂则可以下调肿瘤微环境中免疫抑制细胞因子(如 IL-1、IL-6、IL-8、IL-10 和 VEGF)的表达^[33]。上述分子靶向药物与免疫联合治疗晚期胃癌均具有临床应用的可能性,但仍需要进一步相关临床研究的发展为拓宽晚期胃癌治疗的有效性提供更多的证据。

4 小结

胃癌与遗传、环境等多种因素相关,而根治性手术仍然是局部疾病的唯一治疗方式,但大多数患者在诊断时已经进展,尽管采用了多药化疗,转移性胃癌的中位总生存期仍小于 1 年^[34]。随着新的研究技术的发展(如高通量技术),促进了新的分子标记、细胞内通路和胃癌分子亚型的发现。免疫检查点抑制剂是治疗晚期胃癌的一种治疗选择,并已在多种癌症类型中显示出临床疗效,与手术、化疗、放疗和分子靶向治疗相比,免疫治疗现在也被认为是肿瘤治疗的重要方法之一^[35]。

参 考 文 献

[1] 柳之羽,黄宝生,王邵辉,等. 胃癌术前分期的 CT 进展[J]. 影像研

- 究与医学应用, 2021, 5(14): 1-2
- [2] 郑潇豪, 解亦斌. 中国晚期胃癌的诊疗现状[J]. 癌症进展, 2019, 17(1): 13-19, 48
- [3] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, *et al.* Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648
- [4] 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9(3): 118-144
- [5] 李毓飞, 鲍芳, 项颖, 等. 胃癌组织中 PD-1/PD-L1 的表达与临床病理特征及预后的相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(6): 614-618
- [6] Zhao Q, Cao L, Guan L, *et al.* Immunotherapy for gastric cancer: dilemmas and prospect[J]. *Brief Funct Genomics*, 2019, 18(2): 107-112
- [7] 陈丽丽, 杨扬, 夏曦, 等. 胃癌分子靶向药物及免疫检查点抑制剂临床研究进展[J]. 西南医科大学学报, 2021, 44(5): 538-544
- [8] Wu L, Cai S, Deng Y, *et al.* PD-1/PD-L1 enhanced cisplatin resistance in gastric cancer through PI3K/AKT mediated P-gp expression[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94: 107443
- [9] Patel TH, Cecchini M. Targeted therapies in advanced gastric cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2020, 21(9): 70
- [10] 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[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 31-39
- [11] Kawai S, Fukuda N, Yamamoto S, *et al.* Retrospective observational study of salvage line ramucirumab monotherapy for patients with advanced gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 338
- [12] Jung M, Ryu MH, Oh DY, *et al.* Efficacy and tolerability of ramucirumab monotherapy or in combination with paclitaxel in gastric cancer patients from the Expanded Access Program Cohort by the Korean Cancer Study Group (KCSG)[J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(5): 819-830
- [13] Chau I, Penel N, Soriano AO, *et al.* Ramucirumab in combination with pembrolizumab in treatment-naïve advanced gastric or GEJ adenocarcinoma: Safety and antitumor activity from the Phase 1a/b JPDF Trial[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10): 2985
- [14] Bang YJ, Golan T, Dahan L, *et al.* Ramucirumab and durvalumab for previously treated, advanced non-small-cell lung cancer, gastric/gastro-oesophageal junction adenocarcinoma, or hepatocellular carcinoma: an open-label, phase 1a/b study (JVDJ)[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 137: 272-284
- [15] Song X, Qi W, Guo J, *et al.* Immune checkpoint inhibitor combination therapy for gastric cancer: research progress[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(4): 46
- [16] Nakajima TE, Kadowaki S, Minashi K, *et al.* Multicenter phase I / II study of nivolumab combined with paclitaxel plus ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced gastric cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4): 1029-1036
- [17] Lin XL, Xu Q, Tang L, *et al.* Regorafenib inhibited gastric cancer cells growth and invasion via CXCR4 activated Wnt pathway[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177335
- [18] Pavlakakis N, Sjoquist KM, Martin AJ, *et al.* Regorafenib for the treatment of advanced gastric cancer (INTEGRATE): a multinational placebo-controlled phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(23): 2728-2735
- [19] Martin AJ, Gibbs E, Sjoquist K, *et al.* Health-related quality of life associated with regorafenib treatment in refractory advanced gastric adenocarcinoma[J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(3): 473-480
- [20] Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, *et al.* Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase Ib trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18): 2053-2061
- [21] Lau DK, Luk IY, Jenkins LJ, *et al.* Rapid resistance of eGFR-driven gastric cancers to regorafenib and targeted FGFR inhibitors can be overcome by parallel inhibition of MEK[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(4): 704-715
- [22] Kawazoe A, Fukuoka S, Nakamura Y, *et al.* Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting (EPOC1706): an open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(8): 1057-1065
- [23] 李洪, 冯雪晶, 秦维, 等. HER2、G-17 与胃蛋白酶原 C 在胃癌中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(18): 2200-2203
- [24] Kim WH, Gomez-Izquierdo L, Vilardell F, *et al.* HER2 status in gastric and gastroesophageal junction cancer: results of the large, multinational HER-EAGLE study[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2018, 26(4): 239-245
- [25] Lv H, Zhang J, Sun K, *et al.* Expression of human epidermal growth factor receptor-2 status and programmed cell death protein-1 ligand is associated with prognosis in gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 580045
- [26] Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, *et al.* First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 821-831
- [27] Chung HC, Bang YJ, S Fuchs C, *et al.* First-line pembrolizumab/ placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(5): 491-501
- [28] Catenacci DVT, Kang YK, Park H, *et al.* Margetuximab plus pembrolizumab in patients with previously treated, HER2-positive gastro-oesophageal adenocarcinoma (CP-MGAH22-05): a single-arm, phase 1b-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(8): 1066-1076
- [29] Haas MS, Kagey MH, Heath H, *et al.* mDKN-01, a novel anti-DKK1 mAb, enhances innate immune responses in the tumor microenvironment[J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(4): 717-725
- [30] Zhuang GF, Tan Y, Zeng JT, *et al.* Expression of serum Dickkopf-1 in gastric cancer patients[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(10): 870-872
- [31] Wall JA, Klempner SJ, Arend RC. The anti-DKK1 antibody DKN-01 as an immunomodulatory combination partner for the treatment of cancer[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(7): 639-644
- [32] Eil R, Vodnala SK, Clever D, *et al.* Ionic immune suppression within the tumour microenvironment limits T cell effector function[J]. *Nature*, 2016, 537(7621): 539-543
- [33] Patel SA, Minn AJ. Combination cancer therapy with immune checkpoint blockade: Mechanisms and strategies[J]. *Immunity*, 2018, 48(3): 417-433
- [34] De Re V. Molecular features distinguish gastric cancer subtypes[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3121
- [35] 赵青芳, 关露露, 吕慧芳, 等. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的疗效预测和预后分析[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(3): 203-209