

胃癌的组织学和分子分型与药物个体化治疗

林晓琳, 肖秀英

林晓琳, 肖秀英, 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科 上海市 200127
肖秀英, 副主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的基础与临床研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81101648
上海高校青年教师培养资助计划基金资助项目, No. ZZjdyx13063
作者贡献分布: 本文由林晓琳与肖秀英写作完成; 肖秀英审校。
通讯作者: 肖秀英, 副主任医师, 200127, 上海市浦建路160号, 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科。
xiaoxiuying2002@163.com
电话: 021-68385559
收稿日期: 2015-04-15 修回日期: 2015-05-06
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-09-18

Histological and molecular classification of gastric cancer and personalized therapy

Xiao-Lin Lin, Xiu-Ying Xiao

Xiao-Lin Lin, Xiu-Ying Xiao, Department of Oncology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81101648; Project for Training of Young Teachers in Colleges and Universities of Shanghai City, No. ZZjdyx13063
Correspondence to: Xiu-Ying Xiao, Associate Chief Physician, Department of Oncology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 160 Pujian Road, Shanghai 200127, China. xiaoxiuying2002@163.com
Received: 2015-04-15 Revised: 2015-05-06
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-09-18

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignancies of the digestive system, and the majority of gastric cancer patients have already had advanced disease at diagnosis. Although rapid progress has been made in medical diagnostic equipment, surgical techniques,

chemotherapy drugs and targeted therapy, the prognosis of advanced gastric cancer is still poor. Gastric cancer still has the second highest mortality rate among all cancers and is highly heterogeneous in terms of biology and genetics. The existing pathological typing system for gastric cancer cannot well evaluate prognosis and guide treatment. This paper aims to analyze and discuss the relationship between different histological and molecular classification methods and susceptibility to drugs in order to seek a suitable pathological and molecular typing method to guide the personalized therapy of this malignancy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Histological classification; Molecular classification; Drug therapy; Prognosis

Lin XL, Xiao XY. Histological and molecular classification of gastric cancer and personalized therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(26): 4141-4149 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4141.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i26.4141>

摘要

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 大多数患者在就诊时已属于晚期, 进展快, 预后差。尽管手术、放疗、化疗及靶向等治疗方法不断进步, 但总体上进展期胃癌的疗效差, 其死亡率居于癌症的第2位。药物治疗作为晚期胃癌主要的治疗方式, 在同一病理类型、相同分期的患者, 其疗效相差较大。其原因主要是胃癌是一种高度异质性的肿瘤, 在肿瘤的生物行为学和患者遗传学方面等有差异。依据现有的病理学分型并不能很好

背景资料

胃癌是异质性很高的肿瘤, 胃癌患者对化疗及靶向治疗药物的治疗反应有很大差异。因此对患者进行精确的分子分型与病理分型以指导临床选择不同的化疗和靶向药物, 为患者提供个体化的治疗成为必然趋势。

同行评议者

黄缘, 教授, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室

■ 研究前沿

本文从组织分型和分子分型的角度出发, 结合大量文献及近期会议摘要, 探讨胃癌的药物个体化治疗, 如何进一步规范完善胃癌的组织及分子分型指导临床用药仍是亟待研究的问题。

的预测预后、指导治疗, 本文旨在通过分析讨论不同组织分型及分子分型与药物的敏感性的关系, 以期寻找能够指导临床药物治疗的病理分型和分子分型, 为不同患者的个体化治疗方案选择提供理论依据。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 组织分型; 分子分型; 药物治疗; 预后

核心提示: 胃癌是预后较差、异质性强、个体差异大、对个体化要求高的肿瘤之一, 根据组织及分子分型采取不同药物个体化治疗已成为目前研究热点, 亦取得一定的成功, 但要实现真正意义上的个体化治疗, 需要进一步深入研究。

林晓琳, 肖秀英. 胃癌的组织学和分子分型与药物个体化治疗. 世界华人消化杂志 2015; 23(26): 4141-4149 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4141.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i26.4141>

0 引言

胃癌是常见的消化系恶性肿瘤之一, 在我国, 其发病率居恶性肿瘤的第4位, 死亡率居第2位^[1], 大多数患者在就诊时已处于疾病晚期. 药物治疗是晚期胃癌主要治疗方法, 但其疗效有限. 目前, 化疗药物治疗的最佳反应率不足50%, 中位生存期一般不超过12 mo. 因此, 生物治疗成为提高患者疗效和预后的必然选择. 在所有恶性肿瘤中, 胃癌的异质性尤其显著, 表现为肿瘤生物学与个体遗传学的异质性, 造成其形态学的复杂多样性, 即不同的病理分型及分子分型导致了完全不同的生物学行为, 患者对化疗药物、靶向治疗药物的治疗反应有很大差异. 目前, 在胃癌的临床指南中用于患者预后判断的指标主要有: 肿瘤分化、肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期、手术彻底性等, 但在临床实践中对于相同临床分期的肿瘤患者仍存在明显不同的预后状态. 因此, 根据临床分期的治疗已不能满足临床需要, 寻找与患者预后相关的分子标志物、对患者进行精确的分子分型与病理分型以指导临床选择不同的化疗和靶向药物、为患者提供个体化的治疗成为必然趋势. 本文旨在从组织分型和分子分型的角度出发, 探讨胃癌的药物个体化治疗。

1 胃癌的组织分型与药物个体化治疗

胃癌的组织学分型是以肿瘤的组织结构、细

胞形态和分化程度为依据, 目前常用的病理形态学分类主要是Lauren分型和世界卫生组织的世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分型。

1.1 Lauren分型 Lauren分型是1965年由北欧病理学家Lauren提出, 将胃癌分为肠型、弥漫型以及混合型(癌组织中两种类型成分相当时)和未确定型(分化极差或难以确定归属时)^[2]. 肠型胃癌在胃癌高发区常见, 一般发病年龄较晚, 男性多见, 多发生在胃窦; 而弥漫型胃癌在低发区多见, 多见于青年女性, 胃体多发, 有遗传倾向性, 容易出现腹膜播散种植转移. 一项纳入11073例胃癌患者的荟萃分析^[3]显示: 弥漫型胃癌较肠型胃癌预后差, 5年死亡风险显著增加29%. 另一项日本的大型流行病学调查研究^[4]发现: 在纳入的161067例胃癌患者中, 女性患者中弥漫型为49%-58%, 肠型为40%-46%; 而男性患者中弥漫型为34%-40%, 肠型为58%-62%. 因此, Lauren分型在一定程度上反映了胃癌的组织学起源、细胞分化、病因、发病机制、流行病学特点及生物学行为, 与胃癌的预后和化疗药物的选择有一定的相关性, 其分型相对简单并易于掌握, 但其无法反映肿瘤的组织学分化程度, 在临床病理诊断中未被广泛采用。

1.2 WHO分型 目前第4版WHO消化系肿瘤分类与分期系统是胃癌临床诊治中广泛应用的分类方法^[5], 将胃癌分为5个主要分型和其他少见类型, 主要分型均为腺癌, 约占胃癌的95%, 起源于胃黏膜层的腺上皮, 包括乳头状腺癌、管状腺癌、黏液腺癌、差黏附性癌(包括印戒细胞癌及其变异型)及混合型腺癌; 其他少见类型癌, 约占5%, 包括腺鳞癌、伴淋巴样间质癌(髓样癌)、肝样腺癌、鳞状细胞癌、绒毛膜癌与癌肉瘤、壁细胞癌、横纹肌样肿瘤、黏液表皮样癌、潘氏细胞癌、未分化癌、腺神经内分泌癌、内胚窦肿瘤、胚胎样癌、卵黄囊肿瘤及嗜酸细胞腺癌. 但WHO分类不能反映细胞分化程度, 因此, 病理诊断中常结合分化程度进一步分型为高分化(1级)、中分化(2级)和低分化型(3级)^[6]。

在WHO分型与Lauren分型相互转化中, 基本原则是将有明显腺体形成的胃癌归入肠型; 而对于孤立或小条索状癌细胞在胃壁内散在浸润的胃癌归入弥漫型^[7]. 大多学者认为

Lauren分型的肠型胃癌包括WHO分型中的乳头状腺癌、高分化管状腺癌与中分化管状腺癌; 而弥漫型胃癌包括: 印戒细胞癌与低分化腺癌。黏液腺癌若其背景图像以腺体形成为主伴有大量黏液湖形成, 属肠型范畴; 若其背景以印戒细胞为主伴有黏液湖, 则属于弥漫型胃癌^[2]。典型的肠型与弥漫型较易掌握, 而容易造成诊断困难的少见类型还有待于临床经验的不断积累和探讨其分子生物学行为以明确其具体分型归属。目前关于胃癌分型, 仍存在不尽合理之处, 如病理学分型与肿瘤的实际生物学行为存在一定偏差, 即: 有相同分型、分期的不同患者, 其预后存在差异等。因此, 在胃癌的分型中如何提出更为客观、科学的病理学分类标准, 仍面临许多挑战。

1.3 胃癌的组织分型与个体化化疗 无论是按照WHO病理分型还是Lauren分型系统, 不同病理亚型与胃癌的预后及化疗药物的选择有一定的相关性。目前胃癌常用的化疗药物主要包括氟尿嘧啶类、铂类(顺铂、奥沙利铂)、紫杉类、蒽环类、伊立替康等。

1.3.1 氟尿嘧啶类: 胸腺嘧啶合成酶(thymidylate synthase, TS)是DNA合成过程中的关键酶, 参与DNA修复、细胞增殖过程, 在G₁期末至S期早期起关键作用, 是5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)类药物(包括希罗达、替吉奥)治疗恶性肿瘤的一个靶酶。体内外研究^[8,9]显示: 对5-Fu耐药的胃癌细胞, 其TS水平也明显增加; 检测TS表达水平可能有助于预测胃癌组织对5-Fu的敏感性, 即TS高表达者对以5-Fu为主化疗敏感性下降、TS低表达者对5-Fu化疗敏感性及生存率均较高。双氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)是5-Fu分解代谢的最主要的限速酶, 与5-Fu的临床疗效密切相关。有研究^[10]表明: 低分化胃癌呈现DPD高表达、TS低表达的特点。TS、DPD表达也与Lauren分型有一定相关性, Kamoshida等^[11]研究发现: 弥漫型胃癌呈DPD低表达/TS高表达, 据此推测肠型胃癌可能较弥漫型胃癌更能从5-Fu为主的化疗中获益。我国研究者^[12]发现: DPD在肠型胃癌中的表达高于弥漫型, 而DPD mRNA低水平表达可能是5-Fu高敏感性的预测指标。目前关于各型胃癌中DPD酶的表达高低仍存在争议, 能否从5-Fu化疗中获益, 仍有待进一步探索。

1.3.2 铂类: 关于铂类药物与胃癌病理分型关系的研究较少, 一项研究^[13]显示: 肠型胃癌中Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)表达率高于弥漫型胃癌。另一项韩国研究^[14]发现: 以FOLFOX方案化疗的晚期胃癌患者中, 在Bax高表达的患者中总生存期(overall survival, OS)及2年生存率显著提高(OS 18 mo vs 9 mo, 2年生存率48% vs 10%, $P = 0.0005$), 据此推测, 肠型胃癌患者奥沙利铂化疗疗效好, 并可能与Bax高表达相关。

1.3.3 紫杉类: 紫杉类是胃癌治疗中常用的药物, 在紫杉醇单药(Yamaguchi等^[15]、Emi等^[16])治疗进展期胃癌的II期临床研究中显示, 弥漫型胃癌较肠型胃癌患者有更高的有效率, 分别为36%和24%、22.5%和3.0%($P < 0.05$)。而紫杉醇联合5-Fu^[17]在晚期胃癌中研究发现: 弥漫型胃癌接受紫杉醇化疗疗效比肠型胃癌有更优的趋势。因此, 紫杉醇对弥漫型胃癌的化疗效果可能更好。

1.3.4 蒽环类: 目前关于蒽环类药物的研究较少。1994年, *CDH1*基因被确认与弥漫型胃癌有着密切的关系, 编码上皮性钙黏蛋白E-cadherin, 分布于细胞表面, 参与建立细胞间连接, 维持上皮组织的极性和结构完整性, 25%的弥漫型胃癌家族中存在*CDH1*基因胚系突变。体外研究^[18]发现: E-cadherin表达状态影响胃癌细胞对顺铂、氟尿嘧啶和阿霉素的化疗敏感性, E-cadherin低表达对化疗药物反应更敏感; 但在晚期胃癌患者中, 予顺铂、氟尿嘧啶联合阿霉素化疗同时进行E-cadherin检测, 发现对肿瘤的反应程度与E-cadherin表达水平无关^[19]。因此, 蒽环类药物化疗敏感性与弥漫型胃癌的关系仍有待进一步深入研究。

1.3.5 伊立替康: 在比较5-Fu持续注射、伊立替康联合顺铂(CP)和替吉奥(S-1)单药治疗晚期胃癌的JCOG9912^[20]研究中, 亚组分析显示弥漫型胃癌组CP方案的疗效优于5-Fu。GC0301/TOP-002^[21]研究比较了伊立替康联合S-1(IRIS)与单药S-1疗效, 亚组分析显示弥漫型胃癌可能从IRIS治疗中获益, 以伊立替康为基础的化疗方案在弥漫型胃癌可能效果较好。

总之, 不同组织分型的胃癌对化疗的敏感性不同^[22], 目前体外实验及临床研究中已证实Lauren分型与化疗药物的选择存在一定的相关性, 紫杉类、伊立替康对于弥漫型胃癌的疗

■ 相关报道

有相关报道从组织分型或分子分型角度对胃癌的个体化治疗进行论述, 因切入点不同, 对科研及临床的指导意义不同, 有助于更系统、全面的理解不同分型患者间个体化治疗方案的选择及应用。

■ 创新盘点

本文内容充实、丰富, 分别从组织分型及分子分型的角度出发, 循序渐进地阐述了不同分型体系的发展及个体化药物治疗研究的进展。

效可能更优, 肠型胃癌患者可能从氟尿嘧啶类及奥沙利铂治疗中获益, 但这些研究一般样本量小, 或是某些研究中的亚组分析, 其研究结果有待进一步在大样本研究中验证。

2 胃癌的分子分型和个体化治疗

肿瘤分子分型(molecular classification)由美国国立癌症研究所首次提出, 通过分子分析技术为肿瘤进行分类, 使肿瘤分类从传统的形态学转向以分子特征为基础的分子分型。近来人们在关注形态学分型的同时, 也积极探索胃癌的分子分型。我国是世界上胃癌发病率和病死率较高的国家之一^[23], 因此深入探讨胃癌分子分型与药物治疗关系很有必要。随着肿瘤分子分型体系的不断完善, 传统的依据肿瘤表型特征决定治疗方案的模式将被依据基因变化特征的模式所取代。对同一种分子变异的基因靶向治疗, 比对同一种形态类型的化疗更合理、有效, 更趋于个体化治疗模式, 也是实现胃癌个体化治疗的基础。但如何根据基因型将胃癌进行分类, 选出对某个药物或治疗方案有效的患者, 是目前胃癌研究的热点。

2.1 Tan基因分型 2011年Tan等^[24]用基因芯片技术分析了37个胃癌细胞系基因表达谱的差异, 最终发现一个含有171个基因的芯片, 通过他可将胃癌分为肠型(G-INT)和弥漫型基因亚型(G-DIF), 进一步在521例胃癌患者的组织标本中进行验证, 结果表明: 肠型和弥漫型基因亚型与Lauren分型的一致性为64%, 有明显相关性, 基因肠型的预后明显好于基因弥漫型患者($P = 0.001$); 在体外的细胞药敏研究中发现肠型基因型细胞对氟尿嘧啶、奥沙利铂较敏感, 而弥漫基因型细胞对顺铂较敏感。

2.2 HER2靶点及其药物 1985年表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)作为治疗靶点首次被克隆^[25], 约20%的胃癌中存在HER-2过表达。2010年ToGA研究^[26]在化疗的基础上, 加用曲妥珠单抗治疗, 使HER-2强阳性的患者生存期延长了4.2 mo, 成为胃癌“个体化治疗”的典范, 也奠定了赫赛汀在胃癌一线治疗中的地位。拉帕替尼(Lapatinib)是针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和HER-2的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 但在HER-2阳性胃癌晚期一线LOGIC III期研究^[27](拉帕替尼士奥

沙利铂和卡培他滨联合一线治疗HER-2阳性晚期胃癌)及晚期二线TYTAN III期研究^[28](紫杉醇士拉帕替尼二线治疗HER-2扩增晚期胃癌患者)中均为阴性结果。帕妥珠单抗为第二代重组人源化单克隆抗HER-2抗体, 其联合化疗治疗晚期一线HER-2阳性转移性胃癌的III期研究JACOB以及TDM-1(ado-trastuzumab emtansine)运用于晚期二线胃癌治疗的GATSBY临床试验正在开展中, 结果待公布。

2.3 EGFR靶点及其药物 对于EGFR单抗, 包括帕尼单抗和西妥昔单抗在胃癌的研究, EXPAND研究^[29]显示, 晚期胃癌或胃食管交界癌一线化疗基础上联合西妥昔单抗治疗, 无显著无进展生存期(progress free survival, PFS), OS获益, 并未改善患者预后。REAL3^[30]研究中: 帕尼单抗联合EOX方案治疗晚期胃癌也为阴性结果, 提示EGFR在晚期胃癌中可能并不是主要驱动基因。

2.4 VEGFR靶点及其药物 肿瘤生长离不开血管, 需通过新生血管从宿主获取营养成分, 又经过血管向宿主输送肿瘤细胞, 促进肿瘤细胞远处转移。多项研究表明血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在进展期胃癌组织中的表达明显增高, 与胃癌的浸润转移及预后密切相关。在贝伐单抗(Bevacizumab)一线治疗胃癌的AVAGAST研究^[31]中, 贝伐单抗联合卡培他滨+顺铂方案一线治疗无法手术切除或转移性胃癌, 结果显示中位生存期分别为12.1 mo和10.1 mo($P = 0.1002$), 贝伐单抗组没有明显生存获益。Ramucirumab是一种作用于VEGF受体(VEGF receptor, VEGFR)2的人源化IgG1单克隆抗体, 在其二线治疗胃癌的RAINBOW研究^[32]和REGARD研究^[33]中, 均延长患者总生存时间。REGARD研究表明: 和安慰剂对照, Ramucirumab可显著提高胃癌或胃食管交界处腺癌患者总生存(5.2 mo和3.8 mo)和无进展生存期(2.1 mo和1.3 mo); RAINBOW研究中发现Ramucirumab联合PTX方案二线治疗可延长患者的总生存。因此, Ramucirumab也成为继曲妥珠单抗之后第二个被证实治疗晚期胃癌有效的靶向药物。

2.5 C-MET靶点及其药物 在1999年, Nakajima等^[34]发现肝细胞生长因子/上皮间质转化因子(hepatocyte growth factor/mesenchymal-epithelial transition factor, HGF/MET)通路失

调与胃癌进展、不良预后相关, MET过表达与肿瘤侵犯深度、淋巴结转移、预后差相关($P < 0.001$); 之后有多项研究^[35,36]证实HGF/MET通路的异常上调与不良预后相关. 临床前研究^[37]发现, 抑制HGF/MET可以减少HGF介导的耐药从而增加铂类疗效. C-MET抑制剂I、II期临床研究^[38,39]显示对于C-MET高表达人群抗MET治疗有效, 胃癌的MET过表达率约13%-22%^[40,41]. 一项FOLFOX±MET抑制剂Onartuzumab治疗晚期胃食管结合部腺癌患者的II期临床试验^[42]结果显示: 在非选择人群中Onartuzumab组的中位PFS为6.77 mo, 安慰剂组为6.97 mo; MET阳性人群中Onartuzumab组PFS为5.95 mo, 安慰剂组为6.8 mo, Onartuzumab联合mFOLFOX6并未提高患者的PFS. 另有三项III期研究正在进行中, 即: MetGastric研究Onartuzumab联合mFOLFOX治疗HER-2/MET阳性的转移性胃食管结合部癌、RILOMET-1研究采用Rilotumumab(C-MET抑制剂: HGF/SF单抗)+ECF方案一线治疗MET+AGC/GEJ腺癌和RILOMET-2采用Rilotumumab(AMG 102)联合顺铂、卡培他滨(CX)一线治疗晚期胃癌. AMG-337是一种选择性口服小分子MET抑制剂, 在胃食管癌的I期临床研究^[43]显示, 在13例MET扩增的肿瘤患者中, 接受每天1次的AMG-337治疗, 8例患者部分或接近完全缓解; 其在MET扩增的胃食管交界处癌、胃癌和食管癌的II期试验正在进行中. 国内一项研究^[44]显示: MET在中国胃腺癌患者中的表达和扩增与预后差相关, 进一步支持抗MET药物在胃腺癌中的应用可能成为一个重要靶点.

2.6 PARP抑制剂 聚ADP核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)在保持染色体结构完整性、参与DNA的复制和转录、维持基因组稳定性等方面起重要作用, 因此, PARP抑制剂能够抑制肿瘤细胞DNA损伤修复、增强肿瘤细胞DNA对损伤因素的敏感性. Olaparib(AZD2281)为口服的选择性PARP1和PARP2抑制剂, 其联合紫杉醇治疗复发或转移性胃癌的多中心随机双盲II期研究^[45]显示: 研究组对比对照组在主要研究终点mPFS(全组为3.91 mo vs 3.55 mo, $P = 0.261$)上无差异. 有体外研究^[46]提示毛细血管扩张性共济失调突变基因(ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM)

蛋白低表达的胃癌细胞株对Olaparib治疗更敏感, 因此对该研究ATM低表达患者进行了亚组分析, 结果显示: ATM阴性人群中, mPFS为5.29 mo vs 3.68 mo($P = 0.315$)及客观缓解率(全组为26.4% vs 19.1%, $P = 0.323$; ATM阴性人群为34.6% vs 26.1%, $P = 0.39$)均无显著获益, 但是mOS(全组为13.1 mo vs 8.3 mo, $P = 0.010$; ATM阴性人群更明显, $P = 0.003$)有显著获益. 该结果提示: ATM阴性可能是预测Olaparib治疗复发和转移胃癌疗效的一个指标, 目前III期研究正在进行中.

2.7 mTOR靶点及其药物 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是细胞生长和增殖的重要调节因子, 与肿瘤的发生、发展密切相关. 依维莫司(everolimus)是mTOR特异性抑制药物雷帕霉素的衍生剂. 在III期GRANITE-1临床研究^[47]中: 单药依维莫司用于既往治疗失败的晚期胃癌二、三线治疗, 未能显著延长患者的生存期. 此项研究仅证实单药mTOR抑制药在晚期胃癌的二、三线药物治疗中较安慰剂组无生存优势, 但是否能通过检测标本相关标志物发现获益人群或与化疗联合获益, 仍需进一步深入研究.

2.8 PD-1/PD-L1信号通路抑制剂 肿瘤通过程序性死亡分子1(programmed death-1, PD-1)通路逃避免疫监视, 靶向PD-1/程序性死亡分子配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)抗体可解除肿瘤微环境的免疫抑制. 已有研究^[48]发现PD-1表达与胃癌复发相关, 且PD-1阳性表达是一个独立复发因素, PD-1和PD-L1阴性组患者均有较好的预后. PD-1单克隆抗体Pembrolizumab在多中心开展的KEYNOTE-012研究^[49]显示, 其用于晚期胃癌患者有强的抗肿瘤活性, 39例晚期胃癌患者接受其治疗后, 22.2%的患者出现客观缓解, 有效的中位时间是8 wk; 5例(13.9%)患者病情稳定, 中位起效时间是24 wk(8-33 wk); 中位随访期是8.8 mo, 6 mo的无进展存活率为24%, 6 mo的总存活率是69%, 且PD-L1表达水平与客观缓解率(objective response rate, ORR)、PFS、OS相关. 虽然是小样本的I期研究, 但效果明显, 因此, Pembrolizumab±FP方案治疗晚期胃癌的II期临床研究(KEYNOTE-059)即将进行.

2.9 多激酶抑制剂 瑞戈菲尼(REG)是一种口服的多激酶抑制剂, 作用于血管生成(VEGFR1-3,

应用要点

近年来胃癌的分型取得很大进步, 以肿瘤分子表达为特征的分子分型与个体化治疗的发展联系更为密切, 对疗效判断及预后预测更有价值. 相信随着胃癌分型研究的不断深入扩展, 靶向治疗和化疗的个体化有望为胃癌患者带来新的治疗选择.

■ 名词解释

肿瘤分子分型: 是通过分子分析技术为肿瘤进行分类, 使肿瘤分类从传统的形态学转向以分子特征为基础的分子分型。

TIE-2)、肿瘤微环境(PDGFR- β , FGFR)和肿瘤发生(RAF, RET及KIT)相关的激酶, 在结直肠癌和胃肠道间质瘤中显示明显抗瘤活性。Pavlikis等^[50]开展的INTEGRATE研究: 应用瑞戈菲尼(Regorafenib)治疗晚期胃癌患者的II期研究结果发现: 瑞戈菲尼在难治性胃食管癌中具有抗肿瘤活性, 较安慰组有显著PFS获益, 安全可耐受, 准备继续行III期临床研究, 进一步证实其抗胃癌的疗效及安全性。

2.10 Lei基因分型 单基因表达变化可以指导靶向药物治疗, 但难以指导化疗, 多基因检测是否可以指导化疗也是目前研究的热点。基因肠型胃癌患者接受5-Fu为基础的辅助化疗的生存期长于弥漫型患者($P = 0.06$)^[24]。2013年Lei等^[51]在此基础上, 基于248例胃癌标本的基因分析, 通过基因芯片研究胃腺癌基因表达谱, 将胃癌分为间充质型、增殖型和代谢型, 不同亚型具有不同的生物学特性, 对治疗药物反应不同, 其中增殖型胃癌细胞存在高度的遗传不稳定性、TP53突变和DNA的低甲基化; 代谢型胃癌, 对5-Fu的敏感性更高; 而间充质型胃癌具有肿瘤干细胞特性, 对磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K-AKT)和mTOR抑制剂敏感, 三种基因型有着不同的分子、基因特征, 对治疗反应也不同, 该研究结果有助于针对不同亚型的胃癌患者选择更具有针对性的治疗方案, 也提示多个基因检测的分子分型有助于指导胃癌的个体化治疗。

2.11 TCGA基因分型 2014年发表于*Nature*杂志的一项研究显示: 作为癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)计划工作中的一部分, 通过对295例未接受过放化疗的原发性胃癌患者的组织和血液标本进行分子分析, 将其分为4种基因亚型: EB病毒感染型、微卫星不稳定(microsatellite instable, MSI)型、基因稳定(genomically stable, GS)型和染色体不稳定(chromosomal instability, CIN)型^[52]。基因稳定型多发生于组织学弥漫型中, 而染色体不稳定型多属Lauren分型中的肠型。该分型不仅是对组织病理分型的有效补充, 还鉴定出不同组别的关键靶点, 如在EB病毒感染型分析中发现PIK3CA基因高频突变、PD-L1/2过表达, 提示PI3K抑制剂和PD-L1/2拮抗剂可能成为此型胃癌患者的治疗新选择。

3 结论

胃癌的分型从1965年的Lauren分型开始, 经历了WHO病理分型、Tan的基因组分型(基因组肠型和弥漫型)、Lei的分子分型(增殖型、代谢型及间充质型)、到2014年TCGA基因分型(EB病毒感染型、微卫星不稳定型、基因稳定型和染色体不稳定型), 取得很大进步, 但目前缺乏大型前瞻性研究证实不同分型与不同化疗方案治疗疗效之间的关系。与病理分型相比, 以肿瘤分子表达为特征的分子分型与个体化治疗的发展联系更为密切, 对疗效判断及预后预测更有价值。总之, 胃癌是预后较差、异质性强、个体差异很大、药物敏感性较差、对个体化要求高的肿瘤之一, 根据基因组进行分子分型已成为目前研究热点, 但要实现真正意义上的个体化治疗, 需要进一步深入研究。目前, 我们在临床研究和实践中必须结合胃癌分型、患者一般状况以及肿瘤生物学行为等, 合理地选择个体化治疗药物, 以期最大限度地提高患者的生活质量、延长生存时间。我们相信, 随着胃癌分型研究的不断深入扩展, 靶向治疗和化疗的个体化有望为胃癌患者带来新的治疗选择。

4 参考文献

- Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J* 2014; 55: 621-628 [PMID: 25630323 DOI: 10.11622/smedj.2014174]
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49 [PMID: 14320675]
- Liu L, Wang ZW, Ji J, Zhang JN, Yan M, Zhang J, Liu BY, Zhu ZG, Yu YY. A cohort study and meta-analysis between histopathological classification and prognosis of gastric carcinoma. *Anticancer Agents Med Chem* 2013; 13: 227-234 [PMID: 22934699 DOI: 10.2174/1871520611313020007]
- Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989. *Br J Cancer* 2001; 84: 400-405 [PMID: 11161407 DOI: 10.1054/bjoc.2000.1602]
- 于颖彦, 朱正纲. 2010版WHO胃肿瘤临床病理学分类及分期解读. *外科理论与实践* 2011; 16: 508-512
- Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 71: 127-164 [PMID: 19230702 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.01.004]
- 国家“863”重大项目“胃癌分子分型与个体化诊疗”课题组. 胃癌病理分型和诊断标准的建议. *中华病理学杂志* 2010; 39: 266-269
- 贺文兴, 邓颢云, 黄传生, 陈文学, 王艳华, 周建伟. 胃癌组织胸苷酸合成酶与5-Fu药敏关系. *实用临床医*

- 学 2008; 9: 21-23
- 9 余之刚, 张强, 贾红英, 王建新. 胸苷酸合成酶的表达及其与胃癌的相关性研究. *中华胃肠外科杂志* 2003; 6: 259-262
 - 10 Ichikawa W, Takahashi T, Suto K, Nihei Z, Shiota Y, Shimizu M, Sasaki Y, Hirayama R. Thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase gene expression in relation to differentiation of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004; 112: 967-973 [PMID: 15316940 DOI: 10.1002/ijc.20511]
 - 11 Kamoshida S, Shiogama K, Shimomura R, Inada K, Sakurai Y, Ochiai M, Matuoka H, Maeda K, Tsutsumi Y. Immunohistochemical demonstration of fluoropyrimidine-metabolizing enzymes in various types of cancer. *Oncol Rep* 2005; 14: 1223-1230 [PMID: 16211289 DOI: 10.3892/or.14.5.1223]
 - 12 马韬, 叶正宝, 刘炳亚, 燕敏, 张俊, 朱正纲, 尹浩然. 胸苷酸合成酶、二氢嘧啶脱氢酶和胸苷酸磷酸化酶 mRNA 在胃癌中的表达及其意义. *中华实验外科杂志* 2007; 24: 534-536
 - 13 Liu HF, Liu WW, Fang DC, Men RP. Expression and significance of proapoptotic gene Bax in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 1999; 5: 15-17 [PMID: 11819375]
 - 14 Jeong SH, Han JH, Kim JH, Ahn MS, Hwang YH, Lee HW, Kang SY, Park JS, Choi JH, Lee KJ, Sheen SS, Lim HY. Bax predicts outcome in gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin palliative chemotherapy. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 131-138 [PMID: 20503071 DOI: 10.1007/s10620-010-1280-8]
 - 15 Yamaguchi K, Tada M, Horikoshi N, Otani T, Takiuchi H, Saitoh S, Kanamaru R, Kasai Y, Koizumi W, Sakata Y, Taguchi T. Phase II study of paclitaxel with 3-h infusion in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2002; 5: 90-95 [PMID: 12111584 DOI: 10.1007/s101200200015]
 - 16 Emi Y, Yamamoto M, Takahashi I, Orita H, Kakeji Y, Kohnoe S, Maehara Y. Phase II study of weekly paclitaxel by one-hour infusion for advanced gastric cancer. *Surg Today* 2008; 38: 1013-1020 [PMID: 18958560 DOI: 10.1007/s00595-008-3769-8]
 - 17 Matsubara J, Shimada Y, Kato K, Nagai Y, Iwasa S, Nakajima TE, Hamaguchi T, Yamada Y, Takagi S, Kobayashi K, Yoshioka A, Nakayama N, Tsuji A. Phase II study of bolus 5-fluorouracil and leucovorin combined with weekly paclitaxel as first-line therapy for advanced gastric cancer. *Oncology* 2011; 81: 291-297 [PMID: 22134040 DOI: 10.1159/000334462]
 - 18 Nakamura T, Kato Y, Fuji H, Horiuchi T, Chiba Y, Tanaka K. E-cadherin-dependent intercellular adhesion enhances chemoresistance. *Int J Mol Med* 2003; 12: 693-700 [PMID: 14532995 DOI: 10.3892/ijmm.12.5.693]
 - 19 Graziano F, Mandolesi A, Ruzzo A, Bearzi I, Testa E, Arduini F, Silva R, Muretto P, Mari D, Berardi R, Scartozzi M, Lai V, Cascinu S, Magnani M. Predictive and prognostic role of E-cadherin protein expression in patients with advanced gastric carcinomas treated with palliative chemotherapy. *Tumour Biol* 2004; 25: 106-110 [PMID: 15361706 DOI: 10.1159/000079141]
 - 20 Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Takiuchi H, Nasu J, Ohtsu A. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1063-1069 [PMID: 19818685 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70259-1]
 - 21 Narahara H, Iishi H, Imamura H, Tsuburaya A, Chin K, Imamoto H, Esaki T, Furukawa H, Hamada C, Sakata Y. Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer* 2011; 14: 72-80 [PMID: 21340666 DOI: 10.1007/s10120-011-0009-5]
 - 22 Maehara Y, Anai H, Kusumoto H, Sugimachi K. Poorly differentiated human gastric carcinoma is more sensitive to antitumor drugs than is well differentiated carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 203-206 [PMID: 3036603]
 - 23 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
 - 24 Tan IB, Ivanova T, Lim KH, Ong CW, Deng N, Lee J, Tan SH, Wu J, Lee MH, Ooi CH, Rha SY, Wong WK, Boussioutas A, Yeoh KG, So J, Yong WP, Tsuburaya A, Grabsch H, Toh HC, Rozen S, Cheong JH, Noh SH, Wan WK, Ajani JA, Lee JS, Tellez MS, Tan P. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology* 2011; 141: 476-485, 485.e1-e11 [PMID: 21684283 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.042]
 - 25 Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, Chen E, Gray A, McGrath J, Seeburg PH, Libermann TA, Schlessinger J, Francke U. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985; 230: 1132-1139 [PMID: 2999974 DOI: 10.1126/science.2999974]
 - 26 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. 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. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
 - 27 Shimoyama S. Unraveling trastuzumab and lapatinib inefficiency in gastric cancer: Future steps (Review). *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 175-181 [PMID: 24649329]
 - 28 Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, Tsuji A, Omuro Y, Li J, Wang JW, Miwa H, Qin SK, Chung IJ, Yeh KH, Feng JF, Mukaiyama A, Kobayashi M, Ohtsu A, Bang YJ. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2039-2049 [PMID: 24868024 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.6136]
 - 29 Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC,

同行评价

本课题设计合理, 思路清晰, 研究成果具有一定的临床指导意义。

- Bodoky G, Kurteva G, Volovat C, Moiseyenko VM, Gorbunova V, Park JO, Sawaki A, Celik I, Götte H, Melezinková H, Moehler M. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 490-499 [PMID: 23594786 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70102-5]
- 30 Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AF, Okines C, Wotherspoon A, Saffery C, Middleton G, Wadsley J, Ferry D, Mansoor W, Crosby T, Coxon F, Smith D, Waters J, Iveson T, Falk S, Slater S, Peckitt C, Barbachano Y. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 481-489 [PMID: 23594787 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70096-2]
- 31 Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3968-3976 [PMID: 21844504 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236]
- 32 Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A. 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: 1224-1235 [PMID: 25240821 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6]
- 33 Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31-39 [PMID: 24094768 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5]
- 34 Nakajima M, Sawada H, Yamada Y, Watanabe A, Tatsumi M, Yamashita J, Matsuda M, Sakaguchi T, Hirao T, Nakano H. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas. *Cancer* 1999; 85: 1894-1902 [PMID: 10223227 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990501)85:9<1894::AID-CNCR3>3.0.CO;2-J]
- 35 Graziano F, Galluccio N, Lorenzini P, Ruzzo A, Canestrari E, D'Emidio S, Catalano V, Sisti V, Ligorio C, Andreoni F, Rulli E, Di Oto E, Fiorentini G, Zingaretti C, De Nictolis M, Cappuzzo F, Magnani M. Genetic activation of the MET pathway and prognosis of patients with high-risk, radically resected gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4789-4795 [PMID: 22042954 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.7706]
- 36 Toiyama Y, Yasuda H, Saigusa S, Matsushita K, Fujikawa H, Tanaka K, Mohri Y, Inoue Y, Goel A, Kusunoki M. Co-expression of hepatocyte growth factor and c-Met predicts peritoneal dissemination established by autocrine hepatocyte growth factor/c-Met signaling in gastric cancer. *Int J Cancer* 2012; 130: 2912-2921 [PMID: 21796631 DOI: 10.1002/ijc.26330]
- 37 Catenacci DV, Cervantes G, Yala S, Nelson EA, El-Hashani E, Kanteti R, El Dinali M, Hasina R, Brägelmann J, Seiwer T, Sanicola M, Henderson L, Grushko TA, Olopade O, Karrison T, Bang YJ, Kim WH, Tretiakova M, Vokes E, Frank DA, Kindler HL, Huet H, Salgia R. RON (MST1R) is a novel prognostic marker and therapeutic target for gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Biol Ther* 2011; 12: 9-46 [PMID: 21543897 DOI: 10.4161/cbt.12.1.15747]
- 38 Catenacci DV, Henderson L, Xiao SY, Patel P, Yauch RL, Hegde P, Zha J, Pandita A, Peterson A, Salgia R. Durable complete response of metastatic gastric cancer with anti-Met therapy followed by resistance at recurrence. *Cancer Discov* 2011; 1: 573-579 [PMID: 22389872 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0175]
- 39 Salgia R, Patel P, Bothos J, Yu W, Eppler S, Hegde P, Bai S, Kaur S, Nijem I, Catenacci DV, Peterson A, Ratain MJ, Polite B, Mehnert JM, Moss RA. Phase I dose-escalation study of onartuzumab as a single agent and in combination with bevacizumab in patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1666-1675 [PMID: 24493831 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2070]
- 40 Ha SY, Lee J, Kang SY, Do IG, Ahn S, Park JO, Kang WK, Choi MG, Sohn TS, Bae JM, Kim S, Kim M, Kim S, Park CK, Ignatius Ou SH, Kim KM. MET overexpression assessed by new interpretation method predicts gene amplification and poor survival in advanced gastric carcinomas. *Mod Pathol* 2013; 26: 1632-1641 [PMID: 23807774 DOI: 10.1038/modpathol.2013.108]
- 41 Gavine PR, Ren Y, Han L, Lv J, Fan S, Zhang W, Xu W, Liu YJ, Zhang T, Fu H, Yu Y, Wang H, Xu S, Zhou F, Su X, Yin X, Xie L, Wang L, Qing W, Jiao L, Su W, Wang QM. Volitinib, a potent and highly selective c-Met inhibitor, effectively blocks c-Met signaling and growth in c-MET amplified gastric cancer patient-derived tumor xenograft models. *Mol Oncol* 2015; 9: 323-333 [PMID: 25248999 DOI: 10.1016/j.molonc.2014.08.015]
- 42 Shah MA, Cho JY, Huat IT, Tebbutt NC, Yen CJ, Kang A, Shames DS, Bu L, Kang YK. Randomized phase II study of FOLFOX/-MET inhibitor, onartuzumab (O), in advanced gastroesophageal adenocarcinoma (GEC). 2015 ASCO GI Cancers Symposium. Abstract 2. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/140480-158>
- 43 Kwak EL, LoRusso P, Hamid O, Janku F, Kittaneh M, Catenacci DV, Chan E, Bekaii-Saab TS, Amore B, Hwang YC, Tang R, Ngarmchamnanrith G, Hong DS. Clinical activity of AMG 337, an oral MET kinase inhibitor, in adult patients (pts) with MET-amplified gastroesophageal junction (GEJ), gastric (G), or esophageal (E) cancer. 2015 ASCO GI Cancers Symposium. Abstract 1.

- Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/138984-158>
- 44 Li J, Wang CC, Su Q, Wang YN, Shi YQ, Sun MH, Liu L, Sun ZJ, Liu X, Li WH, Zhao XY, Ji DM, Peng W, Yu H, Zhang Z, Zhang XW, Piao YZ, Hsu W, Bai SY, Wang XY. The prognostic significance of MET overexpression in Chinese patients with gastric adenocarcinoma. 2014 ASCO GI Abstract 53. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/121999-143>
 - 45 Bang YJ, Im SA, Lee KW, Cho JY, Song EK, Lee KH, Kim HP, Park JO, Chun HG, Zang DY, Fielding A, Rowbottom J, Kim WH. Olaparib plus paclitaxel in patients with recurrent or metastatic gastric cancer: A randomized, double-blind Phase II study. *J Clin Oncol* 2013; 31 suppl: abstr 4013. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/82866>
 - 46 Min A, Im SA, Yoon YK, Song SH, Nam HJ, Hur HS, Kim HP, Lee KH, Han SW, Oh DY, Kim TY, O'Connor MJ, Kim WH, Bang YJ. RAD51C-deficient cancer cells are highly sensitive to the PARP inhibitor olaparib. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 865-877 [PMID: 23512992 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0950]
 - 47 Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, Bang YJ, Chung HC, Pan HM, Sahmoud T, Shen L, Yeh KH, Chin K, Muro K, Kim YH, Ferry D, Tebbutt NC, Al-Batran SE, Smith H, Costantini C, Rizvi S, Lebowitz D, Van Cutsem E. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3935-3943 [PMID: 24043745 DOI: 10.1200/JCO.2012.48.3552]
 - 48 Eto S, Iwata T, Yoshikawa K, Nakao T, Nishi M, Takasu C, Shimada M. Relationship of programmed death 1 (PD-1) expression to the recurrence in gastric cancer. 2015 ASCO GI, Abstract: 31. Available from: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/short/33/3_suppl/31?rss=1
 - 49 Muro K, Bang Y-J, Shankaran V, Geva R, Catenacci DV, Gupta S, Eder JP, Berger R, Gonzalez EJ, Ray A, Dolled-Filhart M, Emancipator K, Pathiraja K, Lunceford JK, Cheng JD, Koshiji M, Chung HC. Relationship between PD-L1 expression and clinical outcomes in patients (Pts) with advanced gastric cancer treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in KEYNOTE-012. 2015 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 3. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/140536-158>
 - 50 Pavlakis N, Sjoquist KM, Tsobanis E, Martin A, Kang YK, Bang YJ, O'Callaghan CJ, Tebbutt NC, Rha SY, Lee J, Cho JY, Lipton LR, Burnell MJ, Alcindor T, Strickland A, Wong M, Kim JW, Simes J, Zalberg JR, Goldstein D. INTEGRATE: A randomized phase II double-blind placebo-controlled study of regorafenib in refractory advanced oesophagogastric cancer (AOGC)-A study by the Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG), first results. 2015 ASCO GI, General poster session, Abstract 9. Available from: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/short/33/3_suppl/9?rss=1
 - 51 Lei Z, Tan IB, Das K, Deng N, Zouridis H, Pattison S, Chua C, Feng Z, Guan YK, Ooi CH, Ivanova T, Zhang S, Lee M, Wu J, Ngo A, Manesh S, Tan E, Teh BT, So JB, Goh LK, Boussioutas A, Lim TK, Flotow H, Tan P, Rozen SG. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 2013; 145: 554-565 [PMID: 23684942 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.010]
 - 52 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209 [PMID: 25079317 DOI: 10.1038/nature13480]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

