

# 胃癌分子分型新进展

江志民, 姬文莉, 依合里曼·买买提, 马晓梅\*

新疆医科大学第三临床医学院(附属肿瘤医院)病理科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月16日; 录用日期: 2023年2月11日; 发布日期: 2023年2月21日

## 摘要

胃癌是人类疾病死亡的重要原因之一, 具有很强的异质性, 随着在基因水平上对胃癌研究的不断深入, 胃癌由大体分型、组织学分型逐渐转向分子分型, 针对各种亚型开发相应的生物标记物, 为胃癌的个体化治疗和精准治疗提供了众多的机会, 但是目前存在不同的分子分型方法并无唯一通用标准, 了解不同分型方法的优缺点对制定治疗策略至关重要。

## 关键词

胃癌, 分子分型, 精准治疗

# New Advances in Molecular Typing of Gastric Cancer

Zhimin Jiang, Wenli Ji, Yiheliman·Maimaiti, Xiaomei Ma\*

Department of Pathology, Third Clinical Medical College (Affiliated Cancer Hospital), Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 16<sup>th</sup>, 2023; accepted: Feb. 11<sup>th</sup>, 2023; published: Feb. 21<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

Gastric cancer is one of the important causes of death of human diseases, with strong heterogeneity. With the continuous deepening of the research on gastric cancer at the genetic level, gastric cancer has gradually shifted from general classification and histological classification to molecular classification, and corresponding biomarkers have been developed for various subtypes, providing numerous opportunities for the individualized and precise treatment of gastric cancer, but there are different molecular classification methods and there is no single universal standard.

\*通讯作者。

**Understanding the advantages and disadvantages of different typing methods is crucial for formulating treatment strategies.**

## Keywords

**Gastric Cancer, Molecular Typing, Precision Treatment**

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

## 1. 引言

在众多疾病中,胃癌造成的人类死亡不可忽视。根据2020年国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布的研究结果显示,2020年全球胃癌新增病例约109万例,估计死亡人数达76.9万例,其发病率在全球排名第五,死亡率在全球排名第四[1]。胃的恶性肿瘤包括淋巴瘤、胃肠道间质瘤、肉瘤和神经内分泌肿瘤等,但是最常见的是胃癌,超过90%的胃癌(Gastric Cancer, GC)是腺癌,其余为淋巴瘤和间质瘤[2]。然而,胃癌是一种复杂的多因素异质性肿瘤[3],具有不同的表现特征,众多的分子机制研究也发现肿瘤细胞发生侵袭转移是由多种分子信号通路发生异常及肿瘤缺氧微环境共同作用导致的[4],根据这种情况目前出现了多种基于组织学胃癌分类方法。随着精准医疗的提出及靶向药物的开发出现了分子分型,现对目前的分子分型方法做一阐述,为胃癌早期诊断和治疗提供借鉴价值。

## 2. Tan 等人的两种分型

2011年, Tan 等人[5]通过对4个独立队列共521名患者的原发性肿瘤的验证中确定了37种胃癌细胞系基因表达谱的主要两种内在胃癌亚型,即基因肠型(Genomic intestinal, G-INT)和基因弥漫型(Genomic Diffuse, G-DIF)亚型,并通过体外肿瘤细胞系药物敏感实验发现G-INT亚型对5-氟尿嘧啶(5-FU)及奥沙利铂敏感性较高,而G-DIF对顺铂的敏感性较高。从临床预后研究中发现这两种亚型与5-FU的辅助治疗后的生存时间相关。结合Lauren分型来看,G-INT亚型胃癌比G-DIF亚型胃癌有着更高的生存率,与传统Lauren分型相比而言是生存的预后因素[5]。但是这种不包含非恶性细胞的基于细胞系的分型可能对于胃癌的分子分型并不完整[6]。

## 3. Lei 等人的三种分型

在Tan 等人两种分型的基础上,2013年,新加坡Lei 等人[7]通过使用分层聚类方法对248个胃肿瘤进行了基因表达状况的比较,并在70个肿瘤组织中进行了重复验证,使得3个主要亚型被确立,分别是增殖型、代谢型和间充质型。其中增殖亚型的肿瘤基因组的TP53突变热区突变更加频繁,拷贝数扩增更加广泛并且具有可能促进染色体不稳定性作用的DNA低甲基化。在澳大利亚队列与新加坡队列的研究中发现接受5-FU治疗的患者生存率优于单纯手术治疗,进一步的体外细胞系实验也显示出代谢亚型的肿瘤细胞的优先敏感性[7]。这为针对代谢亚型肿瘤开发5-FU等药物提供了导向作用。间充质亚型的肿瘤细胞则具有癌症干细胞样特征,与增殖亚型相比有较低的拷贝数,在对多种靶向抑制剂的研究中发现,这类亚型的细胞系对PI3K-AKT-mTOR通路化合物的较低半数抑制浓度(IC50)值更低,即更敏感[7]。

## 4. TCGA 分型

2014年,癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)团队[8]通过使用基于阵列的体细胞拷贝数分析等六个分子平台对大部分肿瘤样本进行了检测:并对所有肿瘤的DNA进行微卫星不稳定性(MSI)测试,对107个肿瘤/种系对进行低通量全基因组测序,结合组织学评估,最终得到了EBV感染型、微卫星不稳定型(MSI型)、基因组稳定型(GS型)和染色体不稳定型(CIN型)4种亚型,EBV感染型,占9%,显示复发性PIK3CA突变[9]、极端DNA超甲基化以及JAK2、CD274(即PD-L1)和PDCD1LG2(即PD-L2)的扩增,CKDN2A沉默,免疫细胞信号传导,Derks S等人[10]的研究为免疫相关治疗提供了参考,此型常见于男性,普遍见于年轻人,多发生在胃底或胃体[11][12][13];有相关研究显示EBV感染使胃癌风险升高10倍[14]。CIN型肿瘤,占50%,其表现出明显的非整倍体和受体酪氨酸激酶的局灶性扩增,存在TP53突变和RTK-RAS通路的激活,对CIN癌症生物学特征的评估表明,71%的GCs发生TP53突变[8]。常发生在胃食管结合部或贲门,Lauren肠型组织学多见,染色体8q、17q和20q的拷贝数增加,而12q和13q的增加与弥漫性胃癌相关[15]。CIN包括DNA复制数改变和某些染色体区域的结构异常。这些改变可能造成整条染色体的获得或丢失[16]。CIN导致一些“关键基因”功能的丧失或获得,包括可能被特定抑制剂分子有效靶向的癌基因和肿瘤抑制基因[17];GS型,占20%,富含CDH1、ARID1A和RHOA体细胞基因组突变,CDH1基因编码钙黏蛋白家族中的E钙黏蛋白,表现为运动性和粘附分子突变,常见Lauren弥漫型,1/4出现在胃食管交接处或贲门;与GS型相比,MSI型,是由一种或几种DNA错配修复(MMR)基因突变使得相应错配修复蛋白酶异常而引发的重复核苷酸序列长度改变,占22%,表明编码靶向致癌信号蛋白的基因突变率升高,但与结直肠癌不同的是在微卫星不稳定型肠癌中常见的BRAF V600突变并未被发现,此型常见于较为年轻的女性人群,多位于胃远端,Lauren肠型组织学多见。虽然不少研究显示MSI-H的患者可以从免疫治疗中获益,但是由于相关前瞻研究较少,仍然不能作为预后预测指标,目前更多的生物标记物正在不断开发[18]。

## 5. ACRG 分型

2015年,亚洲癌症研究小组(Asian cancer research group, ACRG)通过全基因组拷贝数微阵列技术、靶向基因测序技术对来自三星医疗中心的251个原发肿瘤样本进行全基因组测序及分析得到了微卫星不稳定型(microsatellite instability, MSI)、微卫星稳定型/上皮间充质转化型(microsatellite stable/epithelial-to-mesenchymal transition, MSS/EMT)、MSS/TP53+型和MSS/TP53-型4种胃癌分子分型[19]。MSI亚型与高突变的存在有关[20][21],与ALK、PI3K-PTEN-mTOR途径、KRAS和ARID1A[22]等基因的突变有关,这些改变可能与5-FU的敏感性相关。Zhu等人[23]的荟萃分析显示,基于总生存期(overall survival, OS)来评估MSI-H(高)相对于MSI-L(低)或微卫星稳定(MSS)的风险比(hazard ratio, HR)为0.63,置信区间(confidence interval, CI)0.52~0.77,即死亡风险下降37%,中位OS改善。据报道,MSI是使用免疫检查点抑制剂治疗结直肠癌患者的一个强有力的预测因素[24],这也为胃癌免疫研究提供了方向。EMT亚型从总量上较其他MSS组突变事件数少,TP53突变在MSS/TP53-亚型中包含的所有突变比例中最高(60%),而其他类型突变发生的比例则较低,与MSS/TP53-相比MSS/TP53+亚型则显示KRAS、ARID1A、APC、PIK3CA和SMAD4突变的频率相对较高。在MSS/TP53-组中常见ERBB2、EGFR、CCNE1、CCND1、MDM2、ROBO2、GATA6和MYC中的反复局灶性扩增,并且显著富集。从生存率来看,四种亚型有明显差异,MSI亚型的总体预后最好,最差的是MSS/EMT亚型,MSS/TP53+亚型则优于MSS/TP53-亚型[20]。

## 6. 小结与展望

近年来,随着对胃癌研究的不断深入,基于对胃癌个体化治疗及提高预后的愿景,出现了很多的分

子分型方法,不同的方法既有独到之处又有关联之处,TCGA分型中的GS型、EBV+型、CIN型分别与ACRG中的MSS/EMT型、MSS/TP53+型、MSS/TP53-型相符合,MSI型在两种分型方法中均最好,其他分型未发现明显差异。区别在于TCGA的GS亚型中CDH1突变和驱动基因RHOA广泛存在,但在ACRG的MSS/EMT亚型中较为少见,更进一步发现,驱动基因RHOA的突变在ACRG的MSS/TP53-型和MSS/TP53+型中更为普遍。ACRG分型与TCGA分型和新加坡队列研究[25]相比未见能与MSS/TP53+、MSS/TP53-等效的亚组[19],具有一定独特性。EBV+GCs缺乏拷贝数变异或超突变,并且它们在MSS/TP53+亚型中更频繁地出现,表明这些肿瘤具有独特的致癌特征。

目前,TCGA分型和ACRG分型已经是迄今为止胃癌分子层面最前沿的分型方法,这些分子研究将胃癌分为更加特征化的亚型,为精准治疗提供了决策依据和更多的研究方向,但是分型所使用的高通量技术价格昂贵、过程复杂,并不适合临床分型使用,我们也应当寻求经济便捷更加贴合临床工作的替代方法进行分子分型,现阶段的分型也需要大量研究进一步优化,相信未来的胃癌诊疗会依据便捷的分子分型变得更加个体化和精准化。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Verma, R. and Sharma, P.C. (2020) Molecular Pathogenesis and Precision Medicine in Gastric Cancer. In: Faintuch, J. and Faintuch, S., Eds., *Precision Medicine for Investigators, Practitioners and Providers*, Academic Press, Cambridge, 153-165. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819178-1.00015-0>
- [3] Bang, Y.-J., Kim, Y.-W., *et al.* (2012) Adjuvant Capecitabine and Oxaliplatin for Gastric Cancer after D2 Gastrectomy (CLASSIC): A Phase 3 Open-Label, Randomised Controlled Trial. *Lancet*, **379**, 315-321. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61873-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61873-4)
- [4] 刘晨, 隋红. TGF- $\beta$  信号通路介导胃癌 EMT 的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(3): 517-520.
- [5] Tan, I.B., Ivanova, T., Lim, K.H., *et al.* (2011) Intrinsic Subtypes of Gastric Cancer, Based on Gene Expression Pattern, Predict Survival and Respond Differently to Chemotherapy. *Gastroenterology*, **141**, 476-485. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.042>
- [6] Monti, S., Tamayo, P., Mesirov, J. and Golub, T. (2003) Consensus Clustering: A Resampling-Based Method for Class Discovery and Visualization of Gene Expression Microarray Data. *Machine Learning*, **52**, 91-118. <https://doi.org/10.1023/A:1023949509487>
- [7] Lei, Z., Tan, I.B., Das, K., *et al.* (2013) Identification of Molecular Subtypes of Gastric Cancer with Different Responses to PI3-Kinase Inhibitors and 5-Fluorouracil. *Gastroenterology*, **145**, 554-565. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.010>
- [8] The Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Comprehensive Molecular Characterization of Gastric Adenocarcinoma. *Nature*, **513**, 202-209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
- [9] Böger, C., Krüger, S., Behrens, H.M., *et al.* (2017) Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer Reveals Intratumoral Heterogeneity of *PIK3CA* Mutations. *Annals of Oncology*, **28**, 1005-1014. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx047>
- [10] Derks, S., Liao, X., Chiaravalli, A.M., *et al.* (2016) Abundant PD-L1 Expression in Epstein-Barr Virus-Infected Gastric cancers. *Oncotarget*, **7**, 32925-32932. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9076>
- [11] Camargo, M.C., Murphy, G., Koriyama, C., *et al.* (2011) Determinants of Epstein-Barr Virus-Positive Gastric Cancer: An International Pooled Analysis. *British Journal of Cancer*, **105**, 38-43. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.215>
- [12] Yanagi, A., Nishikawa, J., Shimokuri, K., *et al.* (2019) Clinicopathologic Characteristics of Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer over the Past Decade in Japan. *Microorganisms*, **7**, Article No. 305. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7090305>
- [13] van Beek, J., Zur Hausen, A., Klein Kranenbarg, E., *et al.* (2004) EBV-Positive Gastric Adenocarcinomas: A Distinct Clinicopathologic Entity with a Low Frequency of Lymph Node Involvement. *Journal of Clinical Oncology*, **22**, 664-670. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.061>
- [14] Bae, J.-M. and Kim, E.H. (2016) Epstein-Barr Virus and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis with Meta-Regression of Case-Control Studies. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, **49**, 97-107.

- <https://doi.org/10.3961/jpmph.15.068>
- [15] Chia, N.-Y. and Tan, P. (2016) Molecular Classification of Gastric Cancer. *Annals of Oncology*, **27**, 763-769. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw040>
- [16] Giam, M. and Rancati, G. (2015) Aneuploidy and Chromosomal Instability in Cancer: A Jackpot to Chaos. *Cell Division*, **10**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s13008-015-0009-7>
- [17] Aprile, G., Giampieri, R., *et al.* (2014) The Challenge of Targeted Therapies for Gastric Cancer Patients: The Beginning of a Long Journey. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **23**, 925-942. <https://doi.org/10.1517/13543784.2014.912631>
- [18] Cohen, R., Rousseau, B., Vidal, J., *et al.* (2020) Immune Checkpoint Inhibition in Colorectal Cancer: Microsatellite Instability and Beyond. *Targeted Oncology*, **15**, 11-24. <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00690-0>
- [19] Cristescu, R., Lee, J., Nebozhyn, M., *et al.* (2015) Molecular Analysis of Gastric Cancer Identifies Subtypes Associated with Distinct Clinical Outcomes. *Nature Medicine*, **21**, 449-456. <https://doi.org/10.1038/nm.3850>
- [20] Mori, Y., Sato, F., *et al.* (2002) Instability Typing Reveals Unique Mutational Spectra in Microsatellite-Unstable Gastric Cancers. *Cancer Research*, **62**, 3641-3645.
- [21] Mori, Y., Selaru, F. M., Sato, F., *et al.* (2003) The Impact of Microsatellite Instability on the Molecular Phenotype of Colorectal Tumors. *Cancer Research*, **63**, 4577-4582.
- [22] Wang, K., Yuen, S. T., Xu, J., *et al.* (2014) Whole-Genome Sequencing and Comprehensive Molecular Profiling Identify New Driver Mutations in Gastric Cancer. *Nature Genetics*, **46**, 573-582. <https://doi.org/10.1038/ng.2983>
- [23] Zhu, L., Li, Z., Wang, Y., *et al.* (2015) Microsatellite Instability and Survival in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecular and Clinical Oncology*, **3**, 699-705. <https://doi.org/10.3892/mco.2015.506>
- [24] Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., *et al.* (2016) ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Annals of Oncology*, **27**, 1386-1422. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235>
- [25] Ooi, C.H., Ivanova, T., Wu, J., *et al.* (2009) Oncogenic Pathway Combinations Predict Clinical Prognosis in Gastric Cancer. *PLoS Genetics*, **5**, e1000676. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000676>