

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.11.003

· 专家论坛(专题) ·

胃癌精准医疗时代消化内镜工作面临的问题与对策

张亚飞¹, 章必成², 赵秋¹ (1. 武汉大学 中南医院 消化内科暨湖北省肠病医学临床研究中心, 湖北 武汉 430071; 2. 武汉大学 人民医院 肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

[摘要] 精准医疗是指与患者分子生物病理学特征相匹配的个体化诊疗策略和过程。规范化的组织标本取材是分子病理学诊断的基础,也是精准医疗的前提。内镜下活检是获取消化道肿瘤(包括胃癌)组织标本的重要途径。本文重点讨论在胃癌精准医疗分子病理学指导下,对胃癌精准医疗过程中组织标本内镜采集工作中的几个问题,并提出相应建议。

[关键词] 精准医疗;胃癌;消化内镜;组织标本

[中图分类号] R735.2; R392.12; R446.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)11-1099-05

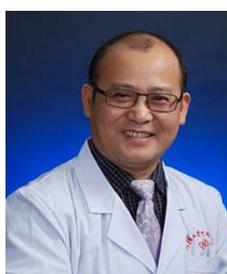
Problems and countermeasures of digestive endoscopy on gastric cancer in the era of precision medicine

ZHANG Yafei, ZHANG Bicheng, ZHAO Qiu (1. Department of Gastroenterology & Center for Clinical Research of Enteropathy of Hubei Province, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China; 2. Oncology Center, the People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China)

[Abstract] Precision medicine is defined as an approach to personalized diagnosis and treatment, based on the omics information of patients. Standardized specimen collection is the basis of molecular pathology diagnosis, which also is the prerequisite for precision medicine. Endoscopic biopsy is an important approach to obtain specimen in gastrointestinal tumors. Here, after summarizing the molecular basis of gastric cancer related to precision medicine, we propose problems involved in the endoscopic specimen collection, and make recommendations accordingly.

[Key words] precision medicine; gastric cancer; endoscopy; tissue specimen

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(11): 1099-1103. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.11.003]



赵秋,男,主任医师,教授,博士生导师。武汉大学中南医院大内科、内科教研室、消化内科、消化内镜中心的主任,湖北省肠病重点实验室/湖北省肠病临床研究中心主任。兼任中国医师协会消化内镜专业委员会副主任委员,中华消化内镜学会委员、ERCP学组委员,武汉医学会消化专业

主任、湖北省消化内镜学会副主委等。从事炎症性胃肠胰腺病和消化道肿瘤的基础和临床研究工作。先后承担国家及省部级科研项目8项,主编专著2部,发表论文120余篇,其中SCI论文20余篇。E-mail: qiu Zhao@whu.edu.cn



张亚飞,医学博士、博士后,武汉大学中南医院副主任医师,硕士生导师。从事消化道肿瘤防治基础研究和临床工作15年,擅长消化系统常见病、多发病及疑难危重病的诊治,尤其擅长消化系肿瘤性疾病、胆胰疾病及小肠疾病的临床诊疗;熟练掌握胃肠镜、小肠镜、超声内镜

(EUS-FNA)、EMR/ESD及ERCP等内镜诊疗技术。先后主持国家自然科学基金项目2项、省部级及院级科研基金3项,以第一作者(含共同第一作者)及通信作者身份发表论文50余篇(其中SCI收录论文20篇),参编学术专著9部,获省部级科技进步二等奖1项。E-mail: zhangyafei1127@163.com

胃癌是最为常见的消化道恶性肿瘤之一。据2015年国家癌症中心统计数据,我国胃癌每年新发病例约67.9万例,其发病率在恶性肿瘤中高居第二位,仅次于肺癌^[1];此外,由于我国尚未普及胃早癌筛查,多数患者确诊时已处于中晚期,错失手术机会,预后差,5年生存率仅约30%^[1-2]。因此,胃癌的有效防治仍是一个巨大的公共健康问题。近年,随着基因组学、生物芯片、新一代测序、大数据及云计算等新技术的运用,精准医疗(precision medicine)尤其是应用于肿瘤诊疗领域的精准医疗,正处于快速

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81470818, 81870390)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81470818, 81870390)

[通信作者] 赵秋(ZHAO Qiu, corresponding author)

发展阶段,预计其将逐步改变现今传统的医学诊疗模式^[3]。内镜医师是胃癌多学科诊疗(multidisciplinary team,MDT)团队中不可或缺的组成部分。在精准医疗所引领的变革时代,如何更好的发挥作用,为消化道恶性肿瘤尤其是胃癌精准诊疗提供更多的帮助和支持,值得我们每一个内镜医师去思考与探索。

1 精准医疗的理念

2011年,美国国家科学院(National Academy of Sciences,NAS)首次提出精准医疗(precision medicine)的概念并对此进行系统性阐述,其核心思想是通过疾病相关的分子生物病理学特征如基因组学、蛋白质组学信息等对患者进行个体化的诊断和治疗^[4-5]。2015年,美国时任总统奥巴马将“精准医疗计划”提高至国家层面,旋即引起全世界的广泛关注。随后,我国也启动了中国的“精准医疗计划”,并将其作为国家“十三五”重点规划项目实施,计划在2030年前投入资金共600亿元,至此,精准医疗在中国也已上升为国家战略^[4-5]。

精准医疗是个体化医疗(personalized medicine)的延伸和发展,但更强调疾病分子生物病理学特征在诊疗中的指导作用。肿瘤是一种基因性疾病,异质性较高且复杂。相同病理类型的肿瘤患者,临床症状却呈现多样性,疗效及预后可截然不同;肿瘤本身在分子遗传学上也具有异质性,并且随着疾病进展处于不断演化的状态;再者,肿瘤患者数量庞大,传统的诊疗模式缺乏精准度,相关费用高昂,这给患者甚至整个社会都带来沉重的负担和资源浪费。基于以上几点,从精准医疗概念提出之始,肿瘤学科就被认为是其最重要的研究和实施领域之一。

2 胃癌精准医疗的分子病理学基础

随着对相关信号通路认识的逐渐加深,分子靶向治疗已成为肿瘤综合治疗的重要组成部分,也因其具有明确的治疗靶点而成为精准医疗最具代表性的应用。传统上,基于组织学特征将恶性肿瘤分为不同亚型,如胃癌的Lauren分型和WHO分型等均是如此,这种分型方法显然已不足以指导精准医疗时代个体患者的临床诊疗。只有从分子水平对胃癌进行准确分类,才能指导患者应用靶向药物实现精准治疗。

2009年,ToGA临床团队^[6]研究首次证实曲妥珠单抗(trastuzumab)联合化疗[顺铂+氟尿嘧啶(5-FU)或卡培他滨]可显著延长HER-2阳性(IHC3⁺或FISH⁺)晚期胃癌患者总生存时间(13.8 vs 11.1个

月)和无疾病进展生存时间(6.7 vs 5.5个月),该研究对胃癌分子诊断和靶向治疗具有里程碑式的意义。但由于仅有7%~22%的胃癌存在与细胞增殖和细胞活性相关的HER-2基因扩增及蛋白水平过表达,因此曲妥珠单抗联合化疗这一治疗方案仅适用于少部分胃癌患者。但恰是这一点充分体现了精准医疗的优势:通过生物标志物筛选出特定患者,给予其相对应的靶点药物,从而获取最佳治疗效果。VEGF/VEGFR-2信号通路在肿瘤新生血管生成中起关键作用,阻断该信号通路,可抑制实体瘤的生长和转移^[7]。雷莫芦单抗(ramucirumab)为靶向VEGFR-2单克隆抗体,REGARD研究^[8]显示,与安慰剂相比,单药雷莫芦单抗可显著改善晚期胃癌总生存期(5.2 vs 3.8个月),延长无疾病进展生存时间(2.1 vs 1.3个月);RAINBOW III期研究^[9]评价了雷莫芦单抗联合紫杉醇二线治疗在经铂类及5-FU一线治疗失败后胃癌患者中的意义,结果显示,联合组患者总生存期(9.6 vs 7.4个月)及无疾病进展生存时间(4.4 vs 2.9个月)均优于对照组。基于上述两个研究结果,雷莫芦单抗被FDA于2014年4月及11月分别被批准用于进展期胃癌患者二线单药和二线联合紫杉醇治疗。约30%~60%的胃癌存在VEGFR-2过表达,VEGFR-2的过表达同样是胃癌预后不良的相关因素。REGARD研究^[10]中,Fuchs等对胃癌组织VEGFR-2(IHC)、HER-2(IHC或FISH)及血清VEGF-C、VEGF-D、sVEGFR1、sVEGFR3等进行检测,以期能寻找与生存相关的生物标记物,但结果令人遗憾。阿帕替尼(apatinib)是一个口服的VEGFR-2的小分子酪氨酸激酶抑制剂,其已于2014年12月被我国批准用于晚期胃癌或胃食管结合部腺癌的二线后治疗^[11]。目前仍在研究的胃癌治疗靶点包括EGFR、mTOR、c-MET及Claudin 18.2等,相关靶向药物层出不穷,为晚期胃癌的治疗提供了更多的期待。

PD-1(programmed cell death-1)是一种重要的免疫抑制分子,属于B7-CD28家族成员,主要在激活的T细胞和B细胞中表达^[12]。肿瘤细胞高表达PD-1的配体PD-L1,导致肿瘤微环境中PD-1通路持续激活,T细胞功能受抑,导致肿瘤免疫逃逸发生。PD-1/PD-L1抑制剂可以阻断PD-1与PD-L1的结合,使T细胞活性恢复,从而增强免疫应答。FDA已批准多个PD-1/PD-L1抑制剂如pembrolizumab、nivolumab等用于实体瘤包括非小细胞肺癌、黑色素瘤等的治疗^[13]。Pembrolizumab(商品名为Keytruda)为一种高亲和力的抗PD-1 IgG4单克隆抗体,可阻断PD-1与其配体PD-L1的结合,基于Keynote-059实验结果,FDA于2017年9月批准其用于PD-L1阳性晚期胃癌患

者的三线治疗^[14]; Pembrolizumab 也已被 FDA 批准用于 MSI-H(微卫星高不稳定)或 dMMR(基因错配修复)的肿瘤患者,其中也包括胃癌^[15]。

现阶段,化疗仍是胃癌药物治疗的基本策略。但作为细胞毒药物,化疗药物选择性相对较差,在杀伤肿瘤细胞的同时,对骨髓、胃肠道、生殖系统、肝脏及肾脏等多器官均有不同程度的损伤。因此,若能根据生物标志物提前筛查出敏感的肿瘤,针对性的给予药物,则可显著提高化疗的安全性和疗效,也才有可能实现胃癌化疗的精准治疗。2014年,癌症基因组图谱(TCGA)应用二代测序技术(next generation sequencing, NGS)整合6大分子平台测序分析(成组体细胞拷贝数分析、全外显子测序、成组DNA甲基化分析、mRNA 测序、miRNA 测序、成组反相蛋白分析)结果,将胃腺癌分为4种亚型:EBV感染型(EBV+)、微卫星不稳定型(MSI)、基因组稳定型(GS)和染色体不稳定型(CIN)^[16]。这一分子分型表现出不同的基因组和临床特征。随后,研究显示,TCGA分型与患者预后相关,其中EBV亚型预后最好、GS亚型预后最差;此外,该分型也可用于辅助化疗的疗效预测,其中CIN亚型组患者从辅助化疗中获益最大,而GS亚型组则为显示从辅助化疗中获益^[17]。这一结果提示胃癌分子分型可指导患者化疗策略的选择,最终实现精准医疗的目标。

3 胃癌精准医疗中组织标本内镜采集工作中的问题与对策

不同于肺癌、肝癌、乳腺癌等实体脏器肿瘤,胃癌等消化道空腔脏器肿瘤因内镜技术的广泛应用使得肿瘤组织标本采集更为简便。作为内镜医师,规范地获取和处理肿瘤组织标本,是病理医师做出准确病理学诊断的前提。HER-2及PD-L1等均已被证实存在包括胃癌在内的肿瘤组织中存在表达异质性^[18-19],故适当增加组织样本的采集数量在理论上可提高HER-2或PD-L1的阳性检测结果。以HER-2为例,早期多个指南建议对胃癌应内镜下取材8~10次,这样才能获得与外科切除手术标本一致性的HER-2评价效果^[20-21]。对103例胃癌手术切除标本及相对应内镜活检标本HER-2状态进行分析,发现在5块内镜活检标本(随机多点取材标本)中进行HER-2检测已能较好的预测外科手术切除标本中的HER-2状态,其一致率为91.9%^[22]。以24例被证实HER-2阳性(IHC3+或FISH+)手术切除标本为研究对象,采用虚拟活检(常规活检钳在手术切除标本上挖取直径约2 mm组织块)的方式评价内镜下取材活检对HER-2状态评估的有效性,也得出仅需5块标本即可得到与手

术切除标本100%吻合的HER-2检测结果^[23]。在肿瘤近口端取材HER-2阳性检测率更高,而与肿瘤形成溃疡的中心部位相比,在溃疡边缘取材HER-2阳性检测率也显著增高^[23]。基于上述这些研究结果,近期的临床指南包括我国2016年制定的胃癌HER-2检测指南均建议内镜下取材6~8块(不少于6块),为多点活检,且应尽量避免变性坏死部位^[24]。

对于复发或转移性病灶(肝转移灶、淋巴结转移灶、腹腔转移灶等),即使胃癌原发灶检测为HER-2阴性,若有条件获取足够的组织标本,指南也建议重新进行HER-2检测^[24]。PARK等研究^[25]显示:183例初次胃镜活检为HER-2阴性的胃癌患者,接受一线治疗后不能切除或复发者再次胃镜活检并评估HER-2状态,其阳性率为8.7%(16/183);在175例原发灶HER-2阴性的胃癌患者中,复发或转移灶HER-2阳性率为5.7%(10/175),阳性率与转移部位密切相关(肝转移灶17.2% vs 其他转移灶3.4%, $P<0.05$)。该研究结果提示:对于晚期不可切除胃癌患者,接受一线化疗后应内镜复查,且需重新胃镜活检行HER-2检测。这是容易疏漏的一点,内镜医师往往仅描述肿瘤形态学上的变化,而忽略了重新活检的必要性和重要性;对于术后患者,需密切关注胃黏膜表面变化的细节并对任何异常部位进行多点活检(4~6点),若发现可疑胃壁增厚,需行超声内镜检查及超声内镜引导下细针穿刺术(EUS-FNA)进行病理学评估^[26]。由于胃癌转移灶与原发灶间存在差异性表达,也应评估转移灶HER-2状态,这可增加使用曲妥珠单抗靶向治疗的人群。对于肝转移灶,可行超声引导下经皮肝穿刺活检术;对于腹腔转移灶,有明确腹水患者可行腹腔灌洗脱落细胞学检查。超声内镜易于观察胃周淋巴结,对于中晚期胃癌或胃癌术后患者,若明确胃周有肿大、低回声、内部均匀、包膜完整的圆形结构,应考虑为淋巴结转移或复发,建议行EUS-FNA术,尽可能取足够量的组织标本送进一步病理学(包括HER-2检测)诊断。

与传统病理诊断方法相比,基于NGS技术的分子病理诊断有着独特的优越性,目前已从实验室走入院内开展阶段,其检测疾病的遗传学特征已成为当前精准医学的重要组成部分。NGS流程主要包括三个部分:样本制备、测序和数据分析。我国《二代测序技术在肿瘤精准医学诊断中的应用专家共识》^[27]建议,适于临床NGS分析的样本类型优先选择新鲜组织标本,对于手术或活检的新鲜组织,理想的保存方法是迅速置于液氮或-80℃冰箱中,该过程应在组织离体后30 min内完成,以防止RNA等核酸降解;此外,采样质量也对后续的测序及分析结果有较大影

响,一般情况下,适合于NGS检测的组织标本中肿瘤细胞含量应达到20%以上。目前,多数内镜室未常规配备液氮罐或超低温冰箱,因此很难在30 min内将活检组织冷冻保存;另外,肿瘤细胞含量的判断应在显微镜下进行,以目前多数内镜室的条件和人员配置,也很难做到,这就要求内镜医师在活检取材时尽量精确,一方面钳夹标本时应避开变性坏死部位,必要时反复冲洗肿物表面污物后再行活检,另一方面也应避免在同一部位重复活检,因第一次钳夹后病灶创面多有渗血,易造成周边黏膜处视野模糊,难以看清病灶边界,过多的血细胞也会污染标本。再者,内镜医师可根据染色、放大内镜观测结果,针对最可疑或最典型的病变部位进行活检,在理论上这也可以增加胃癌活检标本肿瘤细胞的含量。目前甲醛固定-石蜡包埋(FFPE)标本最常用于NGS检测,但由于核酸降解等问题,其分子完整性较差,测序结果误差较大,因此对标本的规范处理更为重要。我国相关的指南^[27]规定,活检的离体组织应在30 min内浸入4%甲醛溶液中进行固定,固定时间为6~12 h。对于EUS-FNA术,多数情况下内镜医师倾向于使用22 G或25 G穿刺针进行活检,与直径更粗的19 G针相比,其具有更高的穿刺成功率和相似的诊断成功率。但对于NGS分析,19 G针穿刺获得的细胞及组织标本更多,更加符合其质量要求,必要时可使用Trucut针获取更多的组织标本行NGS检测,理论上可进一步提高诊断的准确率^[28]。

4 结 语

虽然目前国内有关精准医疗的概念、范围及实施方法等诸多方面存在争议,但不可否认的是以肿瘤分子靶向治疗为引导的个体化医学实践已得到广泛开展,其已经引领医学逐步进入精准医疗时代。精准医疗的不断发展将逐渐改变目前传统的专科诊疗模式,建立起一套需生物学家、病理医师、各相关专科医师及患者均应积极参与其中的诊疗模式。内镜医师作为消化道肿瘤MDT团队中的一员,在胃癌的内镜诊断及随访工作中应遵循精准医疗的要求,尽可能规范地进行组织样本采集,这样才能使后续的分分子病理学诊断顺利进行,才能使患者从技术的进步中真正获益。

[参 考 文 献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] STRONG V E, WU A W, SELBY L V, et al. Differences in gastric cancer survival between the U.S. and China[J]. *J Surg Oncol*, 2015, 112(1): 31-37. DOI: 10.1002/jso.23940.
- [3] SAAD ED, PAOLETTI X, BURZYKOWSKI T, et al. Precision medicine needs randomized clinical trials[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(5): 317-323. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.8.
- [4] 杭渤, 束永前, 刘平, 等. 肿瘤的精准医疗: 概念、技术和展望[J]. *科技导报*, 2015, 33(15): 14-21. DOI: 10.3981/j.issn.1000-7857.2015.15.001.
- [5] 程旭东, 蒋丽萍, 毛凯晟. 癌症的精准医疗[J]. *科技导报*, 2016, 34(20): 51-55. DOI: 0.3981/j.issn.1000-7857.2016.20.008.
- [6] BANG Y J, VAN CUTSEM E, FEYEREISLOVA A, et al. ToGA trial investigators. 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[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-697. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- [7] 马定昌, 孙文正, 杨彬. 抗VEGF/VEGFR类抗癌药物研发的现状和展望[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(5): 637-645. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.05.015.
- [8] FUCHS C S, TOMASEK J, YONG C J, et al. REGARD trial investigators. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
- [9] WILKE H, MURO K, VAN CUTSEM E, et al. RAINBOW study group. 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[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1224-1235. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
- [10] FUCHS C S, TABERNERO J, TOMASEK J, et al. Biomarker analyses in REGARD gastric/GEJ carcinoma patients treated with VEGFR2-targeted antibody ramucirumab[J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(8): 974-982. DOI: 10.1038/bjc.2016.293.
- [11] LI J, QIN S, XU J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26): 3219-3225. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.8585.
- [12] MEDINA P J, ADAMS V R. PD-1 pathway inhibitors: immuno-oncology agents for restoring antitumor immune responses[J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(3): 317-334. DOI: 10.1002/phar.1714.
- [13] FESSAS P, LEE H, IKEMIZU S, et al. A molecular and preclinical comparison of the PD-1-targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab[J]. *Semin Oncol*, 2017, 44(2): 136-140. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2017.06.002.
- [14] FUCHS C S, DOI T, JANG R W, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): e180013 [2018-7-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885175/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.
- [15] CHANG L, CHANG M, CHANG H M, et al. Microsatellite instability: a predictive biomarker for cancer immunotherapy[J/OL]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2018, 26(2): e15-e21 [2018-07-20]. <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28877075>. DOI: 10.

- 1097/PAI.0000000000000575.
- [16] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 202-209. DOI: 10.1038/nature13480.
- [17] SOHN B H, HWANG J E, JANG H J, et al. Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by the cancer genome atlas project[J]. *Clin Cancer Res*, 2017[Epub ahead of print]. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2211.
- [18] FUSCO N, BOSARI S. HER2 aberrations and heterogeneity in cancers of the digestive system: implications for pathologists and gastroenterologists[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(35): 7926-7937. DOI: 10.3748/wjg.v22.i35.7926.
- [19] WU P, WU D, LI L, et al. PD-L1 and survival in solid tumors: a meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131403[2018-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4483169/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0131403.
- [20] AJANI J A, BARTHEL J S, BEKAII-SAAB T, et al. NCCN gastric cancer panel gastric cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(4): 378-409.
- [21] MOEHLER M, AL-BATRAN S E, ANDUS T, et al. German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"[J]. *Z Gastroenterol*, 2011, 49(4): 461-531. DOI: 10.1055/s-0031-1273201.
- [22] GULLO I, GRILLO F, MOLINARO L, et al. Minimum biopsy set for HER2 evaluation in gastric and gastro-esophageal junction cancer[J/OL]. *Endosc Int Open*, 2015, 3(2): E165-170[2018-07-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4477016/>. DOI: 10.1055/s-0034-1391359.
- [23] TOMINAGA N, GOTODA T, HARA M, et al. Five biopsy specimens from the proximal part of the tumor reliably determine HER2 protein expression status in gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(2): 553-560. DOI: 10.1007/s10120-015-0502-3.
- [24] 《胃癌HER2检测指南(2016版)》专家组. 胃癌HER2检测指南(2016版)[J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(8): 528-532. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.08.007.
- [25] PARK S R, PARK Y S, RYU M H, et al. Extra-gain of HER2-positive cases through HER2 reassessment in primary and metastatic sites in advanced gastric cancer with initially HER2-negative primary tumours: results of GASTric cancer HER2 reassessment study 1 (GASTHER1)[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 53: 42-50. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.09.018.
- [26] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology-gastric cancer[S]. 2018 (Version 2). Available at <http://www.nccn.org>.
- [27] 中国临床肿瘤学会肿瘤标志物专家委员会, 中国肿瘤驱动基因分析联盟. 二代测序技术在肿瘤精准医学诊断中的应用专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(26): 2057-2065. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.26.001.
- [28] 中华医学会消化内镜学分会病理学协作组. 中国消化内镜活组织检查与病理学检查规范专家共识(草案)[J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(9): 577-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.09.001.

[收稿日期] 2018-08-30

[修回日期] 2018-09-30

[本文编辑] 韩丹, 阮芳铭