American Journal of Surgical Pathology ; August 2020 - Volume 44 - Issue 8:1017-1030

An Integrative Morphomolecular Classification System of Gastric Carcinoma With Distinct Clinical Outcomes.

Tsai JH, Jeng YM, Chen KH, Lee CH, Yuan CT, Liau JY

汇报人：潘艳芳

指导老师：刘坦坦

2020年09月07日

背　景

- 胃癌是世界范围内（东亚地区）最常见的癌症之一，也是导致癌症相关死亡的主要原因。
- 目前胃癌治疗方法不当会引起患者预后不良和治疗效果差，造成巨大的经济负担。
- 胃癌：一种生物学和遗传学上的异质性肿瘤，与多种致病因素有关，治疗具有挑战性。
- 迫切需要一种更可靠的分类系统：指导患者选择治疗方案和确定治疗性生物标志物。

背　景

- 胃癌的分类系统：

——基于形态学的分类：

Lauren 分类和WHO分类

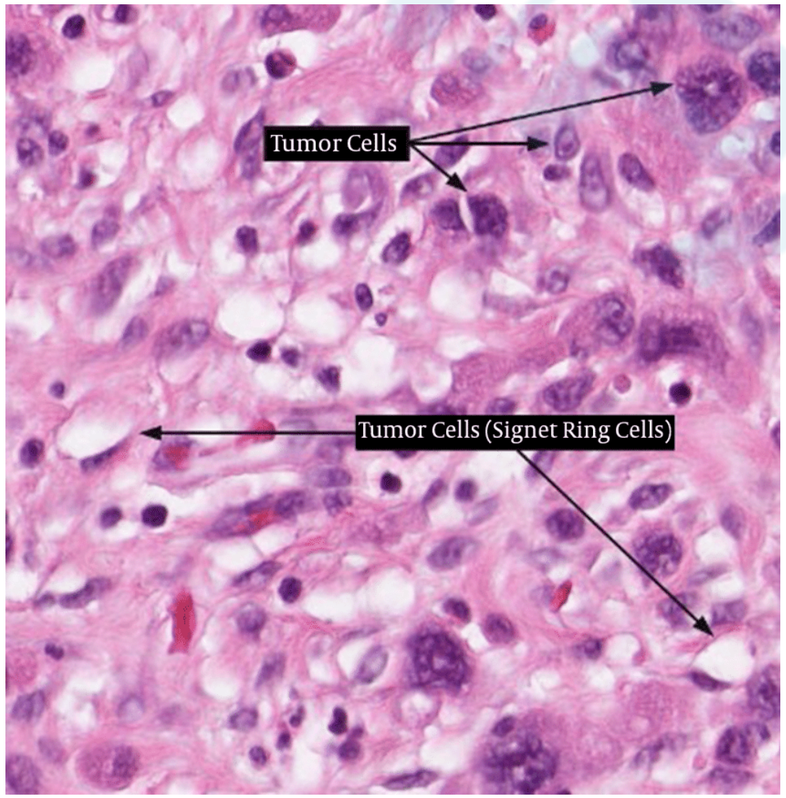
——基于分子生物学的分类：

TCGA分类和ACRG分类

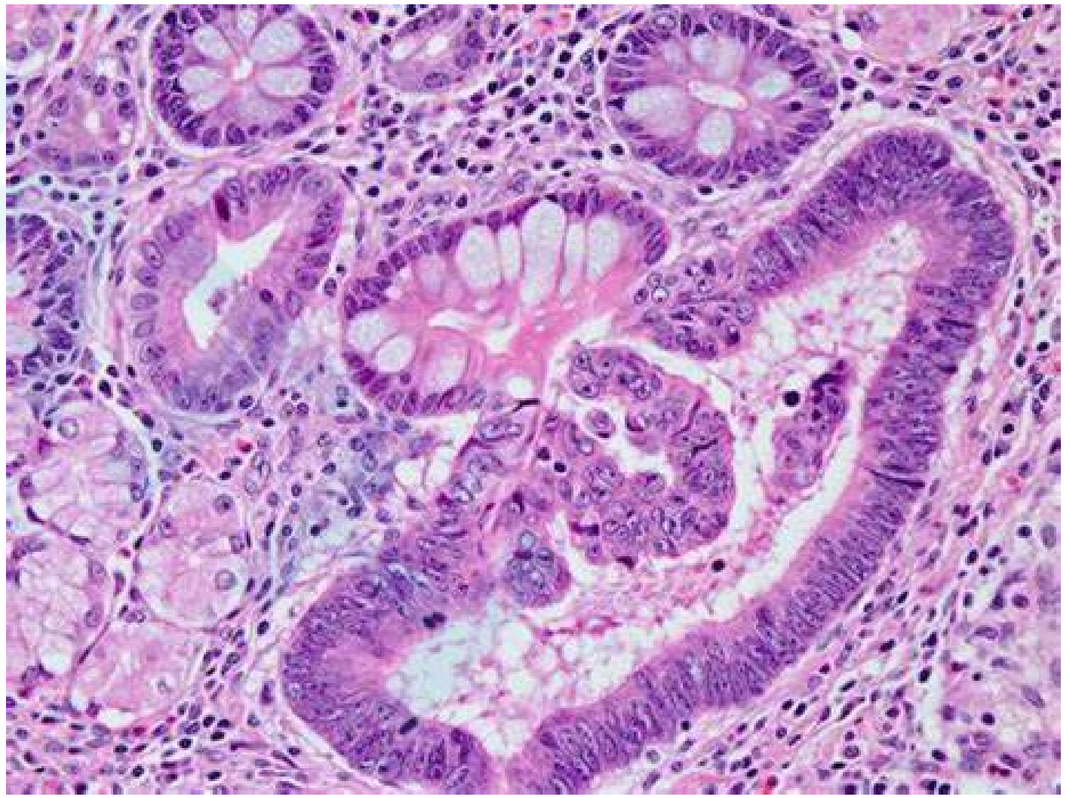
背景知识-胃癌组织学分类

1. Lauren分类系统将胃癌分为**弥漫型**和**肠型**两种亚型

弥漫性胃癌的特征是细胞间黏附性差，呈松散的团簇状或单个细胞，很少或没有腺体的形成。



Diffuse-type gastric carcinoma



intestinal-type carcinoma

肠型胃癌的特征是不同分化程度的腺体形成。

背景知识–胃癌组织学分类

- Lauren分类系统：

√ 由于两种类型具有不同的临床病理特征，因此，得到临床的广泛应用；

× 过于简单，无法充分呈现不同的病理表型的胃癌。

背景知识-胃癌组织学分类

2. WHO分类：

低粘附癌

管状腺癌

乳头状腺癌

黏液腺癌

髓样癌伴淋巴样间质

肝样腺癌

鳞状细胞癌

腺鳞癌

未分化癌等

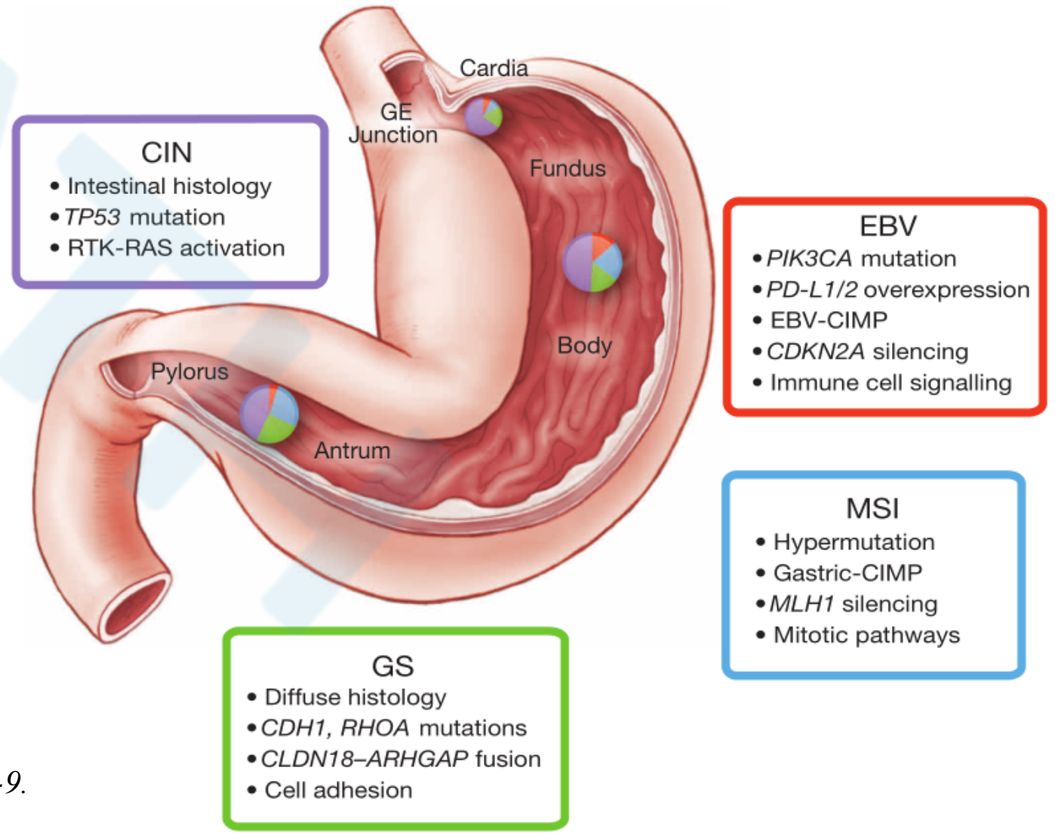
局限性：已有的这些胃癌分型对临床指导意义有限，不能有效指导个体化治疗靶向药物的筛选。

近年来随着分子诊断技术的发展，特别是高通量测序和基因芯片技术的发展，使得未来基于分子分型的个体化精准治疗成为可能。

背景知识-胃癌分子分型

一、TCGA(Cancer Genome Atlas Consortium)提出四种胃癌基因亚型：

1. EBV阳性：EBV感染和广泛的DNA启动子超甲基化；
2. 微卫星不稳定(MSI)；
3. 基因组稳定(GS)；
4. 染色体不稳定(CIN)。



Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature 2014; 513: 202-9.

背景知识-胃癌分子分型

一、国际癌症基因组图谱（TCGA）

局限性：TCGA分类的4个亚型虽然在基因上是截然不同的群体，但却无法区分肿瘤的临床生物学行为和患者的预后。此外，GS和CIN亚型均包含Lauren分类中的弥漫型和肠型，表明该分类体系中的各亚型之间具有病理形态的异质性。

背景知识-胃癌分子分型

二、亚洲癌症研究组(Asian Cancer Research Group, ACRG)：

1. 微卫星不稳定(MSI)；
2. MSS(微卫星稳定)伴上皮向间质转化；
3. MSS伴野生型TP53 (MSS/TP53+)；
4. MSS伴有突变型TP53 (MSS/TP53—)

局限性：尽管ACRG分类的四种类型中患者的预后不相同，但复杂的方法和昂贵的分子检测费用使得该方案不适用于常规的临床治疗中。

研究目的

本文综合形态和分子两大方面的因素对发生在台湾的胃癌病例进行全面的分析，旨在开发一种实用的胃癌分类方案，能将患者分成与预后紧密相关的不同组别。

材料与方法

1. 组织标本的筛选

✓2009-2011，国立台湾大学医院病理科，搜集胃腺癌病例329例。

✓排除标准：原位癌、活检标本、标本量不足、其他器官来源的浸润性/转移性癌。

✓标本类型：均为手术切除标本。

✓发生部位的界定：

如果位于贲门、胃底或胃体，则认为肿瘤位于胃的近端；

如果位于胃窦或幽门，则认为肿瘤位于胃的远端；

既往行次全切除术而后又发生于吻合部位的胃癌被归类到近端。

材料与方法

2. 形态学评估

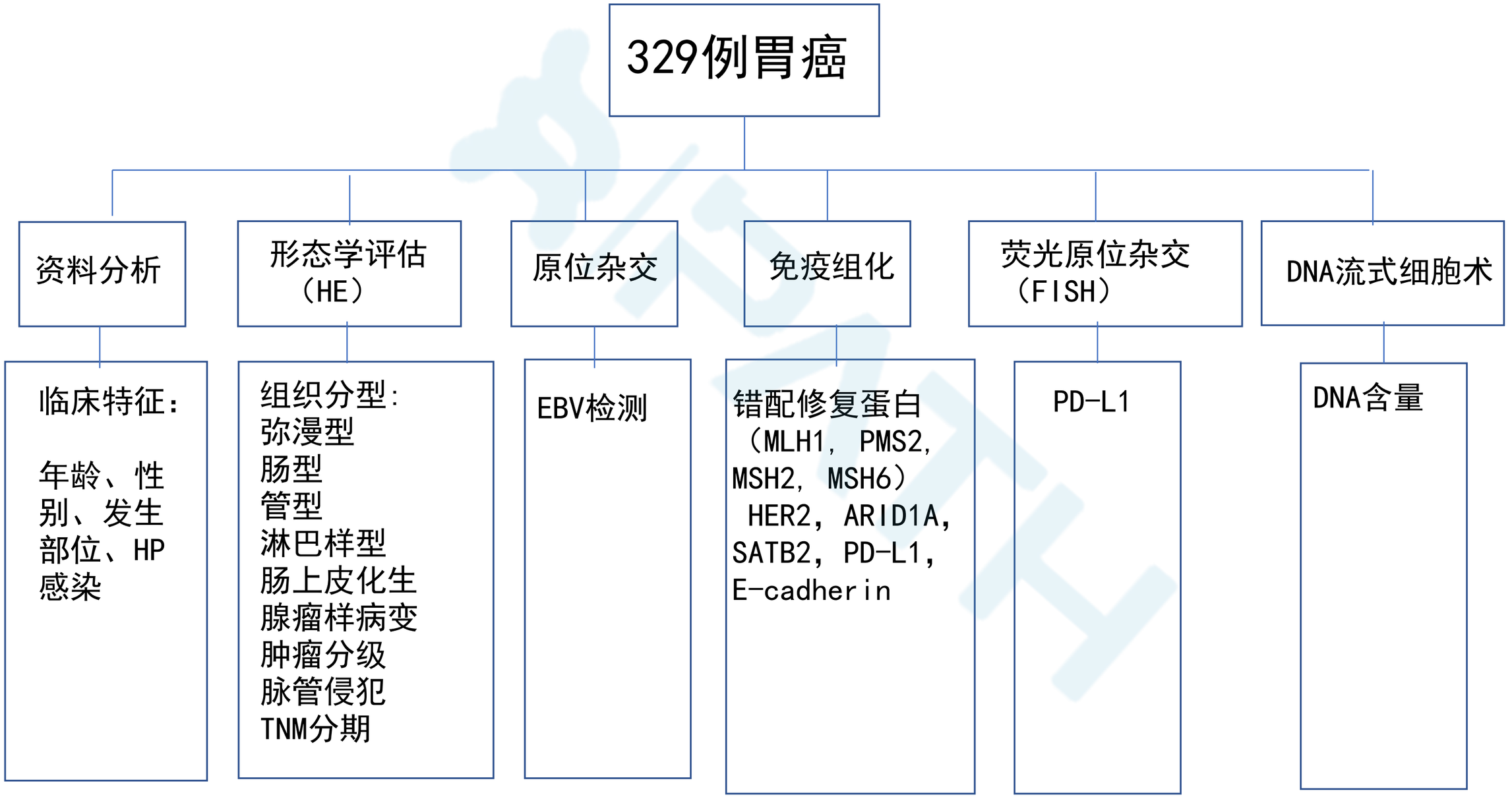
✓每个病例均由两名病理医生进行回顾。

✓肿瘤的组织学分类：根据肿瘤中占据最大比例的形态特征。

✓其他：肠上皮化生、与肿瘤形成相关的腺瘤样病变；

一些常规的病理预后参数：根据肿瘤分化程度进行分级(按腺体形成比例是否≥50%分为低级别和高级别)、脉管侵犯和TNM分期。

材料与方法


329例胃癌
资料分析
形态学评估（HE）
原位杂交
免疫组化
荧光原位杂交（FISH）
DNA流式细胞术
临床特征：
年龄、性别、发生部位、HP感染
组织分型：
弥漫型
肠型
管型
淋巴样型
肠上皮化生
腺瘤样病变
肿瘤分级
脉管侵犯
TNM分期
EBV检测
错配修复蛋白（MLH1，PMS2，MSH2，MSH6）
HER2，ARID1A，SATB2，PD-L1，E-cadherin
PD-L1
DNA含量

结果-临床统计

TABLE 1. Clinicopathologic and Molecular Characteristics of the 329 Gastric Carcinomas

Clinical Features	N = 329, n (%)
Sex (male)	196 (60)
Age, mean (range)	65.4 (23-98)
Location—proximal	157 (48)
Cardia	36 (11)
Fundus	3 (1)
Body	103 (31)
Anastomosis	15 (5)
Location—distal	172 (52)
Antrum	158 (48)
Pylorus	14 (4)
Helicobacter infection	123 (37)
TNM anatomic stage	
Stage I	59 (18)
Stage II	85 (26)
Stage III	149 (45)
Stage IV	36 (11)

TABLE 1. Clinicopathologic and Molecular Characteristics of the 329 Gastric Carcinomas

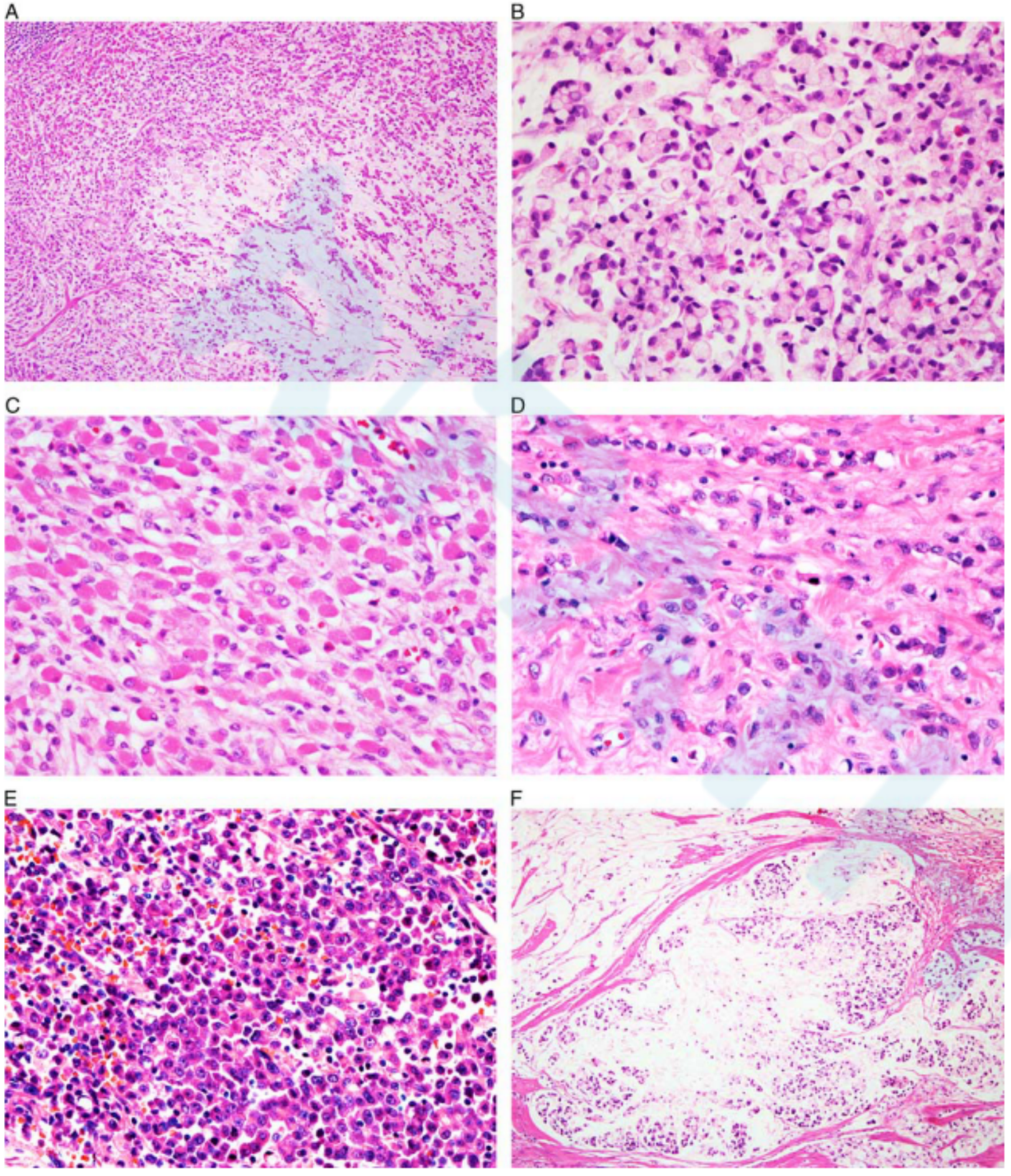
Clinical Features	N = 329, n (%)
Sex (male)	196 (60)
Age, mean (range)	65.4 (23-98)
Location—proximal	157 (48)
Cardia	36 (11)
Fundus	3 (1)
Body	103 (31)
Anastomosis	15 (5)
Location—distal	172 (52)
Antrum	158 (48)
Pylorus	14 (4)
Helicobacter infection	123 (37)
TNM anatomic stage	
Stage I	59 (18)
Stage II	85 (26)
Stage III	149 (45)
Stage IV	36 (11)
Morphologic patterns	
Diffuse	137 (42)
Intestinal	74 (22)
Tubular	53 (16)
Lymphoid	65 (20)
Intestinal metaplasia	238 (72)
Adenomatous precursor	56 (17)
Tumor differentiation	
Low grade	100 (30)
High grade	229 (70)
Lymphovascular invasion	265 (81)

1. 弥漫型胃癌是最常见的形态学类型（42%）；其次是肠型22%），淋巴样(20%)；管型（16%）。
2. 72%患者存在肠上皮化生，17%病例中近肿瘤处存在腺瘤样癌前病变。
3. 肿瘤分化：30%肿瘤为低级别，70%为高级别。
4. 脉管侵犯：81%。

结果: 组织学检查

TABLE 2. Histologic Features of 4 Morphologic Patterns

Patterns	Histologic Features
Diffuse type	Poorly cohesive cells with single or in small aggregates, cords, and nests. Tumor cells may demonstrate a variable mixture of signet ring-like cells, plasmacytoid cells with eccentric eosinophilic cytoplasm, lymphohistiocytoid appearance, pleomorphic cells, and mucinous differentiation.
Intestinal type	Glandular structures, reminiscent of colorectal carcinoma. The dilated glands are lined by columnar epithelium with elongated, pseudostratified, and hyperchromatic nuclei. There are often luminal dirty necrosis and cribriform architectures.
Tubular type	Irregular tubular, microglandular, or acinar glands of varying diameters with cuboidal to columnar cells containing vesicular nuclei, nuclear irregularity, prominent nucleoli, and mucinous cytoplasm.
Lymphoid type	The tumor is well circumscribed and enriched with tumor-associated immune cells present within the tumor reactive stroma, between the tumor islands, and also invading the tumor proper. Tumor cells were often arranged in poorly differentiated cell nests, lobules, or syncytial aggregate, but other growth patterns were observed, including the diffuse, intestinal, or tubular histology

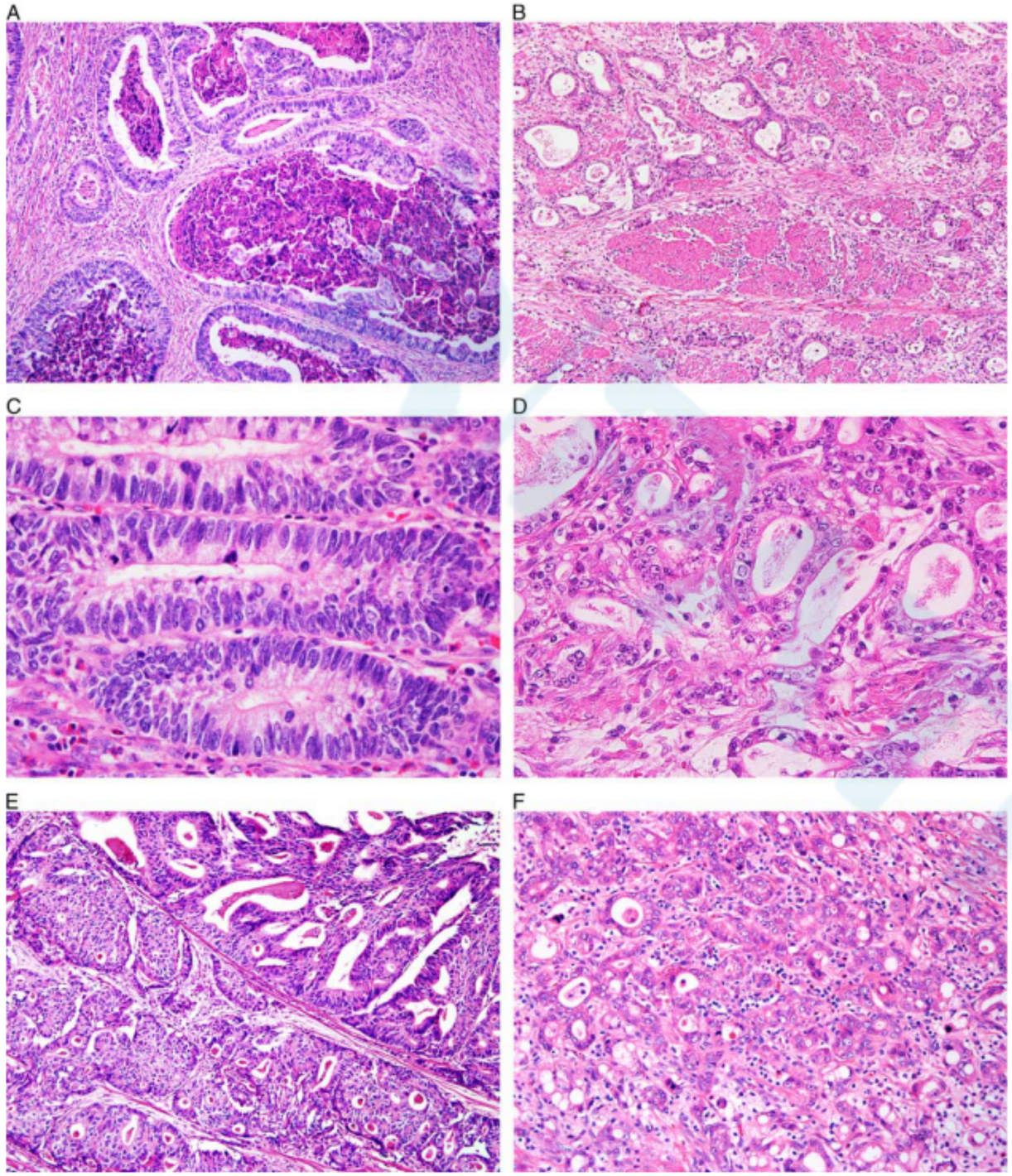


弥漫型胃癌的特征是黏附性差的肿瘤细胞单个散在排列，或形成小的簇状，条索状或小巢状结构(图1A)。肿瘤细胞可混合不同形态的细胞，包括印戒细胞(图1B)胞浆偏位嗜酸的浆样细胞(图1C)、淋巴组织细胞样细胞(图1D)、多形性细胞(图1E)和黏液分化(图1F)。

结果: 组织学检查

TABLE 2. Histologic Features of 4 Morphologic Patterns

Patterns	Histologic Features
Diffuse type	Poorly cohesive cells with single or in small aggregates, cords, and nests. Tumor cells may demonstrate a variable mixture of signet ring-like cells, plasmacytoid cells with eccentric eosinophilic cytoplasm, lymphohistiocytoid appearance, pleomorphic cells, and mucinous differentiation.
Intestinal type	Glandular structures, reminiscent of colorectal carcinoma. The dilated glands are lined by columnar epithelium with elongated, pseudostratified, and hyperchromatic nuclei. There are often luminal dirty necrosis and cribriform architectures.
Tubular type	Irregular tubular, microglandular, or acinar glands of varying diameters with cuboidal to columnar cells containing vesicular nuclei, nuclear irregularity, prominent nucleoli, and mucinous cytoplasm.
Lymphoid type	The tumor is well circumscribed and enriched with tumor-associated immune cells present within the tumor reactive stroma, between the tumor islands, and also invading the tumor proper. Tumor cells were often arranged in poorly differentiated cell nests, lobules, or syncytial aggregate, but other growth patterns were observed, including the diffuse, intestinal, or tubular histology



腺样分化的肿瘤分为肠型和管型。

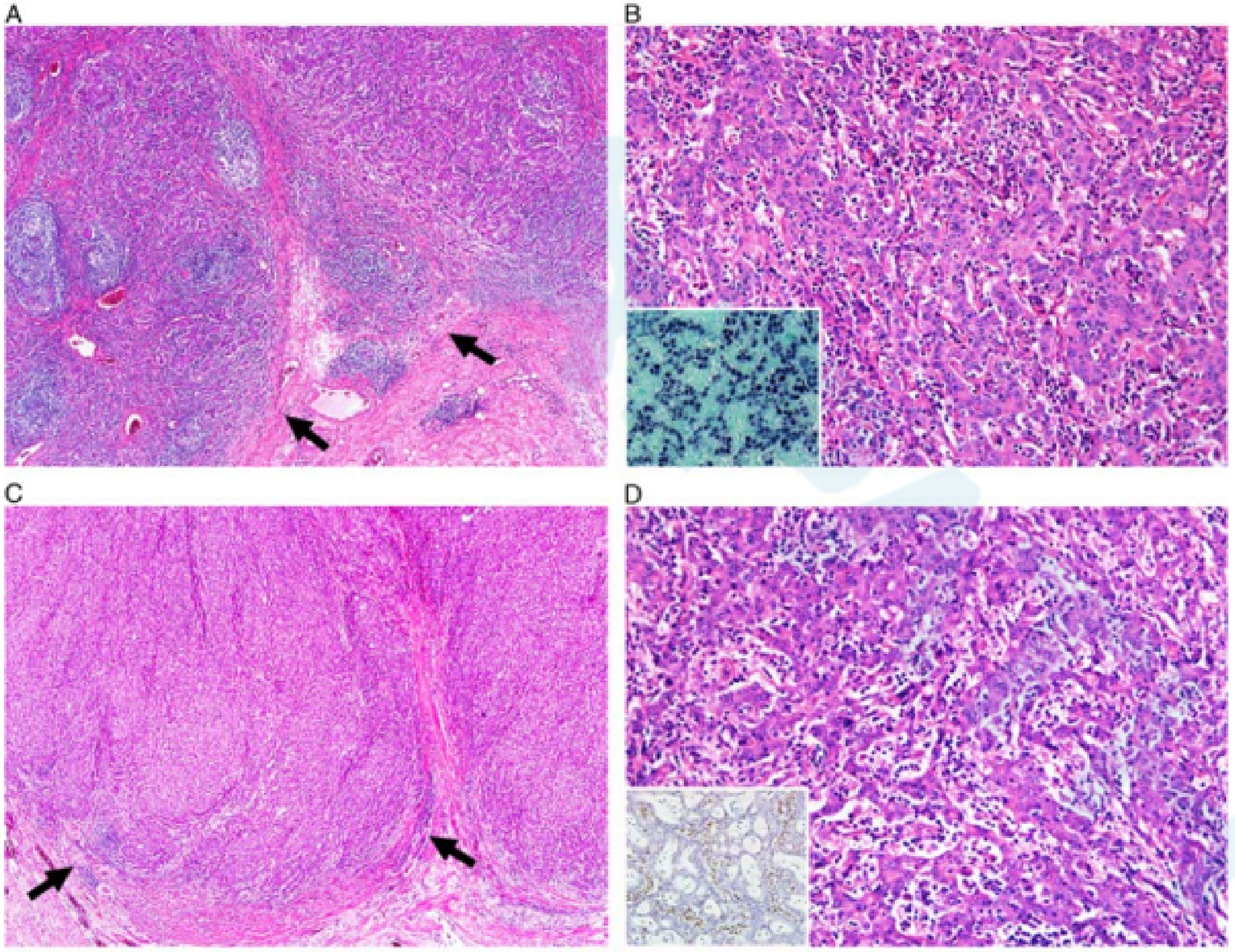
肠型胃癌：类似结直肠癌，柱状上皮细胞核拉长、染色质粗、假复层排列（图2A、C、E），腺腔内常见坏死。

管型胃癌：肿瘤细胞形成不规则的管状，微腺样或腺泡样结构，大小不等（图2B，D，F）。衬覆上皮呈立方状～柱状，细胞核圆形或椭圆形，染色质空泡状，核仁明显和胞浆含有黏液。

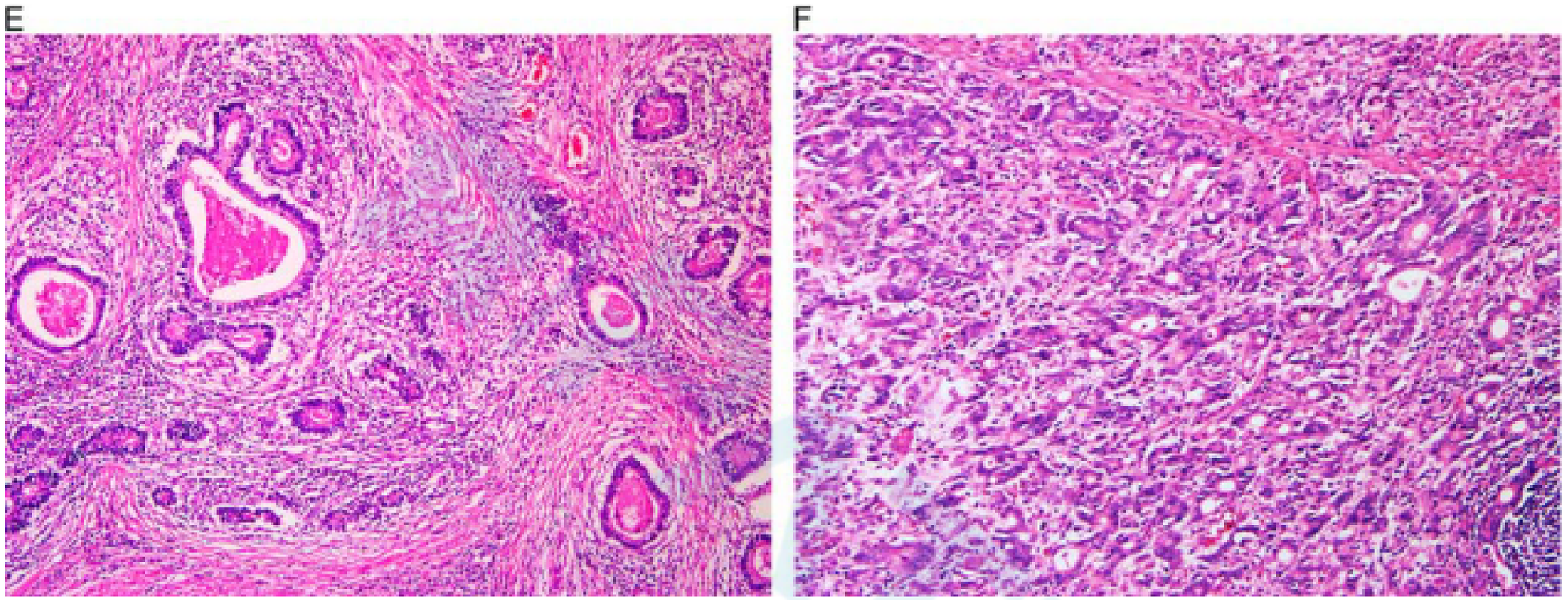
结果-组织学检查

TABLE 2. Histologic Features of 4 Morphologic Patterns

Patterns	Histologic Features
Diffuse type	Poorly cohesive cells with single or in small aggregates, cords, and nests. Tumor cells may demonstrate a variable mixture of signet ring-like cells, plasmacytoid cells with eccentric eosinophilic cytoplasm, lymphohistiocytoid appearance, pleomorphic cells, and mucinous differentiation.
Intestinal type	Glandular structures, reminiscent of colorectal carcinoma. The dilated glands are lined by columnar epithelium with elongated, pseudostratified, and hyperchromatic nuclei. There are often luminal dirty necrosis and cribriform architectures.
Tubular type	Irregular tubular, microglandular, or acinar glands of varying diameters with cuboidal to columnar cells containing vesicular nuclei, nuclear irregularity, prominent nucleoli, and mucinous cytoplasm.
Lymphoid type	The tumor is well circumscribed and enriched with tumor-associated immune cells present within the tumor reactive stroma, between the tumor islands, and also invading the tumor proper. Tumor cells were often arranged in poorly differentiated cell nests, lobules, or syncytial aggregate, but other growth patterns were observed, including the diffuse, intestinal, or tubular histology



淋巴样型胃癌，边界清楚，
A. 肿瘤细胞之间或内部有大量淋巴细胞增生
B. 左下图EBV阳性胃癌
C. MSI 胃癌，肿瘤细胞周围有大量淋巴细胞浸润
D. 肿瘤细胞中MLH1丢失



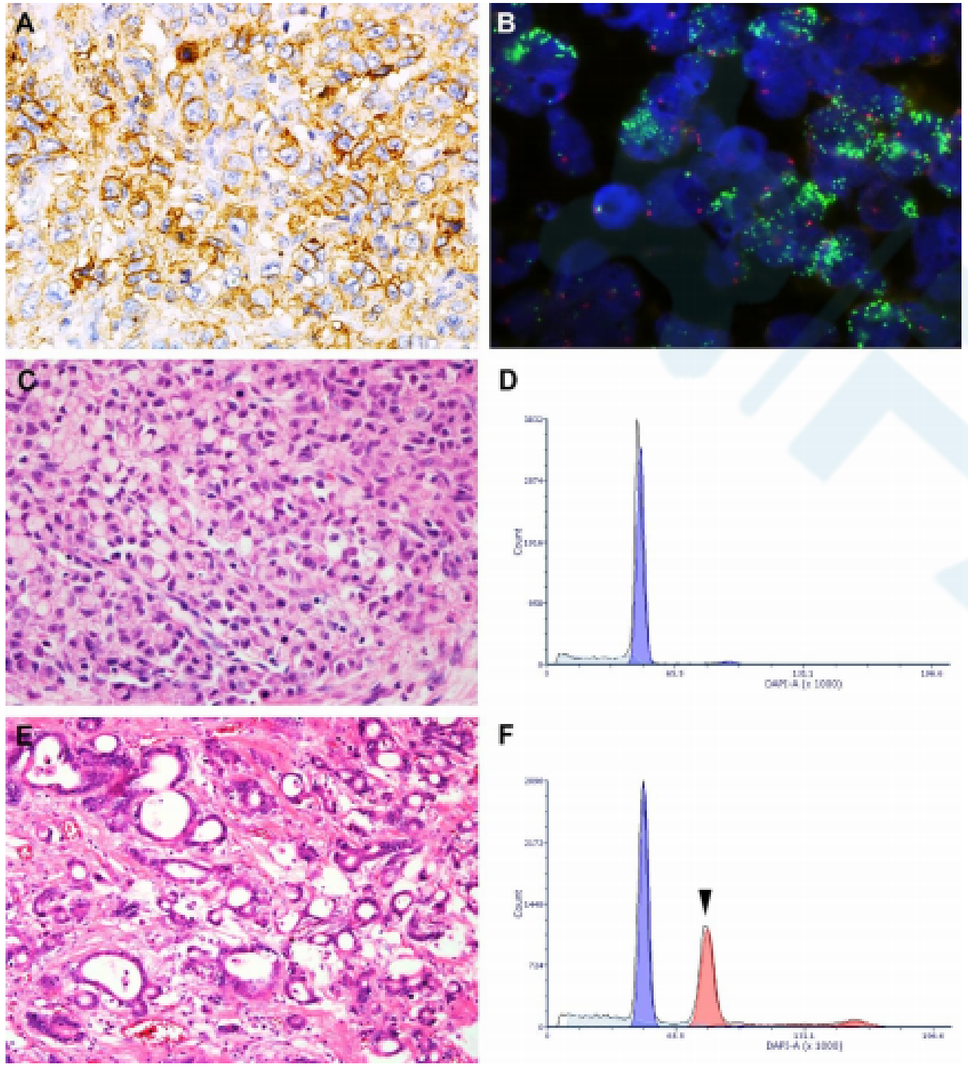
淋巴样胃癌中的肿瘤细胞也可呈肠型和管型的形态。

TABLE 1. Clinicopathologic and Molecular Characteristics of the 329 Gastric Carcinomas

Clinical Features	N = 329, n (%)
Sex (male)	196 (60)
Age, mean (range)	65.4 (23-98)
Location—proximal	157 (48)
Cardia	36 (11)
Fundus	3 (1)
Body	103 (31)
Intestinal metaplasia	238 (72)
Adenomatous precursor	56 (17)
Tumor differentiation	
Low grade	100 (30)
High grade	229 (70)
Lymphovascular invasion	265 (81)
HER2 overexpression	16 (5)
ARID1A loss	54 (16)
E-cadherin loss	20 (6)
SATB2 expression	32 (10)
PMS2/MLH1-deficiency	40 (12)
MSH6/MSH2-deficiency	0
Positive EBV in situ hybridization	17 (5)
PD-L1 expression	44 (13)
DNA content abnormality	175 (53)

HER2 overexpression 16 (5)
ARID1A loss 54 (16)
E-cadherin loss 20 (6)
SATB2 expression 32 (10)
PMS2/MLH1-deficiency 40 (12)
MSH6/MSH2-deficiency 0
Positive EBV in situ hybridization 17 (5)
PD-L1 expression 44 (13)
DNA content abnormality 175 (53)

免疫组化结果：
HER2过表达：16例（5%）
ARID1A丢失： 54例（16%）
E-cadherin丢失：20例（6%）
SATB2表达：32例（10%）
PMS2/MLH1共缺失：40例（12%）
MSH6 / MSH2在所有病例中均表达
EBV原位杂交呈阳性： 17例（5%）
PD-L1表达：44例（13%）。



荧光原位杂交

FISH分析是针对没有EBV感染或PMS2 / MLH1缺乏（n = 17）的淋巴样胃癌进行的。 在2个（12%）样本中检测到PD-L1基因扩增。

在肿瘤细胞和免疫细胞中发现了PD-L1的阳性表达（A）。 荧光原位杂交分析显示，与肿瘤细胞中的一或两个CEP9信号（红色）相比，PD-L1信号（绿色）放大。

DNA流式细胞检测结果：在328个样本中成功进行了DNA流式细胞术，在175例（53%）肿瘤中发现了异常。

弥漫型胃癌表现出正常的DNA含量（CD）。
管状胃癌表现出异常的DNA含量（EF）。

临床病理与形态学的相关性

TABLE 3. Clinicopathologic and Molecular Features Correlated With 4 Morphologic Classes

Features	Diffuse (n = 137)	Intestinal (n = 74)	Tubular (n = 53)	Lymphoid (n = 65)	*P*
Sex (male), n (%)	64 (47)	56 (76)	35 (66)	41 (63)	< 0.001
Age, mean (±SD)	59.4 (±1.2)	69.1 (±1.6)	70.2 (±1.9)	69.7 (±1.7)	< 0.001
Gastric location, n (%)					
Proximal	73 (53)	34 (46)	17 (32)	33 (51)	0.065
Distal	64 (47)	40 (54)	36 (68)	32 (49)	
Helicobacter infection, n (%)	54 (39)	27 (37)	26 (49)	16 (25)	0.049
TNM anatomic stage, n (%)					
I-II	41 (30)	40 (54)	22 (42)	41 (63)	< 0.001
III-IV	96 (70)	34 (46)	31 (59)	24 (37)	
Intestinal metaplasia, n (%)	82 (60)	59 (80)	43 (81)	54 (83)	< 0.001
Adenomatous precursor, n (%)	8 (6)	29 (39)	7 (13)	12 (19)	< 0.001
Tumor differentiation, n (%)					
Low grade	0	60 (81)	23 (43)	17 (26)	< 0.001
High grade	137 (100)	14 (19)	30 (57)	48 (74)	
Lymphovascular invasion, n (%)	108 (79)	62 (84)	45 (85)	50 (77)	0.585
HER2 overexpression, n (%)	2 (2)	11 (15)	3 (6)	0	< 0.001
ARID1A loss, n (%)	18 (13)	1 (1)	8 (15)	27 (42)	< 0.001
E-cadherin loss, n (%)	17 (12)	0	1 (2)	2 (3)	0.001
SATB2 expression, n (%)	8 (6)	19 (26)	5 (9)	0	< 0.001
PMS2/MLH1-deficiency, n (%)	2 (2)	6 (8)	1 (2)	31 (48)	< 0.001
Positive EBV ISH, n (%)	0	0	0	17 (26)	< 0.001
PD-L1 expression, n (%)	7 (5)	8 (11)	2 (4)	27 (42)	< 0.001
DNA content abnormality, n (%)	71 (52)	56 (76)	28 (54)	20 (31)	< 0.001

PD-L1 indicates programmed death-ligand 1.

提示： 淋巴样胃癌与EBV感染和PMS2 / MLH1缺陷密切相关，且PD-L1高表达。DNA含量异常与肠型胃癌（76%）密切相关，但在淋巴样胃癌检查中检出率较低。

DNA含量异常与临床病理的关联

1. 与DNA含量正常的肿瘤相比，DNA含量异常的肿瘤更多见于男性患者，胃近端位置，TNM分期高，诊断年龄高的患者。
2. DNA含量异常与以下特征无关：幽门螺杆菌感染，肠上皮化生，腺瘤前体，肿瘤分化，E-钙黏蛋白，SATB2或PD-L1表达。
3. DNA含量异常与淋巴管浸润和HER2过表达显著相关。
4. ARID1A表达的丧失与正常DNA含量密切相关。
5. 大多数患有PMS2/MLH1缺陷和EBV感染的胃癌均显示正常的DNA含量。

根据TCGA分类方案的临床特征

TABLE 4. Comparisons of Clinical Features Between the Current Cohort and the TCGA Cohort

	Current Cohort (n = 329), n (%)				TCGA Cohort (n = 295), n (%)			
	MSI (n = 40) (12%)	EBV (n = 17) (5%)	GS (n = 108) (33%)	CIN (n = 163)* (50%)	MSI (n = 64) (22%)	EBV (n = 26) (9%)	GS (n = 58) (20%)	CIN (n = 147) (50%)
Sex (male)	25 (63)	14 (82)	49 (45)	107 (66)	28 (44)	21 (81)	36 (62)	97 (66)
Age (mean)	75	63	60	67	72	64	59	68
Gastric location								
Proximal	9 (22)	12 (71)	47 (44)	88 (54)	30 (47)	20 (77)	29 (50)	94 (64)
Distal	31 (78)	5 (29)	61 (56)	75 (46)	31 (48)	6 (23)	28 (48)	49 (33)
TNM stage								
I-II	28 (70)	12 (71)	46 (43)	58 (36)	38 (59)	11 (42)	27 (47)	72 (49)
III-IV	12 (30)	5 (29)	62 (57)	105 (64)	19 (30)	15 (58)	28 (48)	69 (47)
Lauren class								
Diffuse	6 (15)	7 (41)	67 (62)	74 (45)	6 (9)	5 (19)	40 (69)	18 (12)
Intestinal	34 (85)	10 (59)	41 (38)	89 (55)	48 (75)	15 (58)	15 (29)	118 (80)

*One missing data due to unsuccessful flow cytometry.

这些发现表明我们队列的临床特征与TCGA队列的相似，只是使用了不同的分类工具。

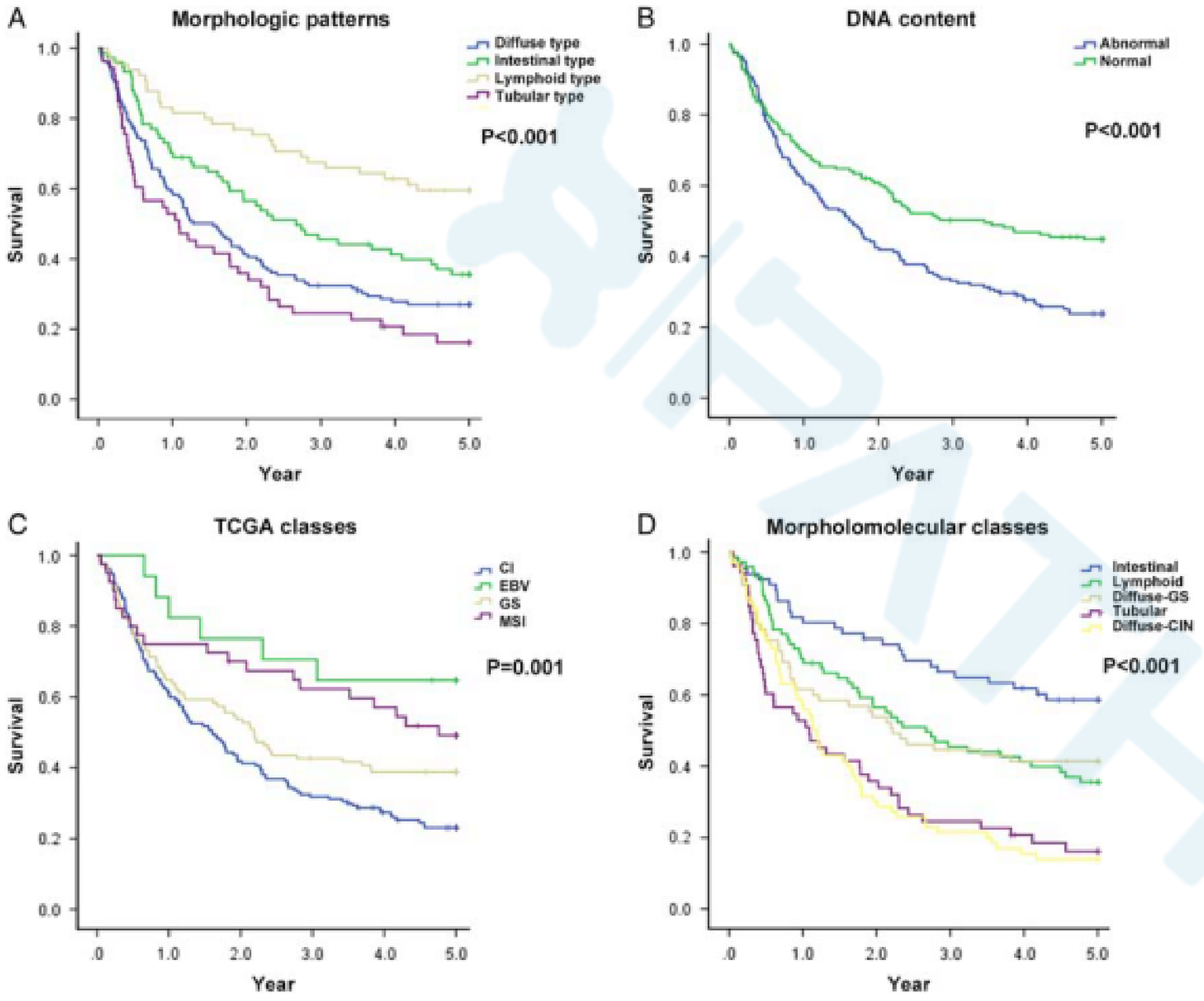


图4. 胃癌的单变量5年DFS分析

TABLE 5. Multivariate 5-Year DFS Analysis

	Morphomolecular Scheme		TCGA Scheme	
Features	**HR (95% CI)**	***P***	**HR (95% CI)**	***P***
Age at diagnosis (y)	1.012 (1.001-1.022)	0.027	1.011 (1.001-1.021)	0.033
Sex (male)	0.958 (0.718-1.278)	0.769	0.998 (0.746-1.335)	0.991
Anatomic stage		<0.001		<0.001
I	—		—	
II	1.410 (0.770-2.582)		1.502 (0.818-2.758)	
III	5.174 (2.940-9.105)		5.552 (3.125-9.865)	
IV	8.378 (4.346-16.153)		9.504 (4.883-18.499)	
Tumor differentiation		0.802		0.397
Low grade	—		—	
High grade	1.053 (0.705-1.571)		1.144 (0.838-1.561)	
Lymphovascular invasion		0.806		0.885
Absent	—		—	
Present	1.065 (0.644-1.760)		1.038 (0.629-1.711)	
TCGA classes				0.288
MSI			—	
EBV	—	—	0.551 (0.216-1.408)	
GS			0.998 (0.578-1.721)	
CIN			1.168 (0.706-1.932)	
Morphomolecular classes		<0.001	—	—
Diffuse-GS	1.671 (0.976-2.863)			
Diffuse-CIN	2.466 (1.502-4.049)			
Intestinal	1.832 (1.099-3.054)			
Tubular	2.911 (1.784-4.751)			
Lymphoid	—			

CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio.

讨　论

淋巴样型胃癌（其他命名：胃癌伴淋巴样间质/髓样癌/淋巴上皮样癌）；

- 本文：该类型更为常见（20% *vs* 1%-7%），第三种最常见的组织学模式；
- 形态学特点：肿瘤伴有大量淋巴细胞浸润，瘤周淋巴组织反应性增生。
- 与EBV感染和PMS2/MLH1缺失有关；
- 患者预后好：分期早、生存期长（尽管肿瘤细胞通常分化差）。
- 与PD-L1表达强烈关联：可用于靶向药物治疗。

讨　论

★注意：淋巴样胃癌中25%病例缺乏PMS2 / MLH1的共缺失或EBV的感染；

★ PD-L1的表达：

在有无PMS2 / MLH1的共缺失或EBV感染的病例中无差别；

两组预后无差别；

提示：两组肿瘤的发生可能具有相似的分子途径。

★ MSI胃癌同EBV胃癌相比，前者淋巴细胞不如后者密集，并且9例缺乏淋巴细胞的聚集。因此，淋巴样形态在前者中易被忽视。

讨　论

★ TCGA分类中，将MSI胃癌和EBV胃癌分为两组

本文：该两组的大多数肿瘤具有类似的临床病理特征；

建议：将以上两组合并为一组。

★ CIN胃癌：为TCGA比例最大，提示DNA含量异常，也被报道可推测患者的预后

本文：非整倍体在弥漫型、肠型和管型更为普遍，而在淋巴样型不常见

非整倍体在弥漫型组中提示预后差，将该组又划分为两组。

★本文中的分类与TCGA相比，前者更能很好的预测患者的预后

讨　论

SATB2被认为是源自肠道肿瘤的器官特异性蛋白，也是结直肠癌的有用诊断标记。

与管型胃癌相比，在肠型中更经常观察到SATB2的表达，这表明这两种腺癌细胞之间的细胞谱系不同。

HER-2的过表达：在肠型胃癌中更为常见。

ARID1A的缺失：在管状胃癌中更为常见。

推测：肠道组属于肠细胞谱系分化，而管型组可能与胰胆管细胞谱系更相关。

从大肠癌和胰胆管癌病例的生存差异推断，管型胃癌的预后明显比肠型胃癌差。

讨　论

研究的局限性：

1. 本研究根据具有混合性形态的胃癌比例最大的组织学成分对其进行分类。

2. 实际上，在胃癌中通常观察到混合的组织学模式。

3. 这种分类方法存在一定的挑战性，缺乏可重复性。但在混合型胃癌未发现独特的分子特征。

4. 胃癌分类需要进一步的研究。

总 结

1.淋巴样胃癌：第三位最常见的组织类型；与EBV感染和PMS2/ MLH1缺乏密切相关； PDL1表达在本型中最常见； ARID1A表达缺失与该型胃癌显著相关；预后最好。
2. 肠型胃癌与管状腺癌：前者过表达HER2、SATB2，后者更易出现ARID1A表达缺失；两者具有不同的细胞起源；前者比后者预后好。
3. E-cadherin阴性表达与弥漫型胃癌相关。
4. DNA含量异常：检出率为53%，与肠型高度相关，而与淋巴样型相关性最小。
5. 总的来说，我们描述了一个完整的胃癌形态分子分类系统，以有效地预测患者的预后。该系统经济可靠，可以帮助患者选择可靠的靶向治疗方案，方便临床管理。

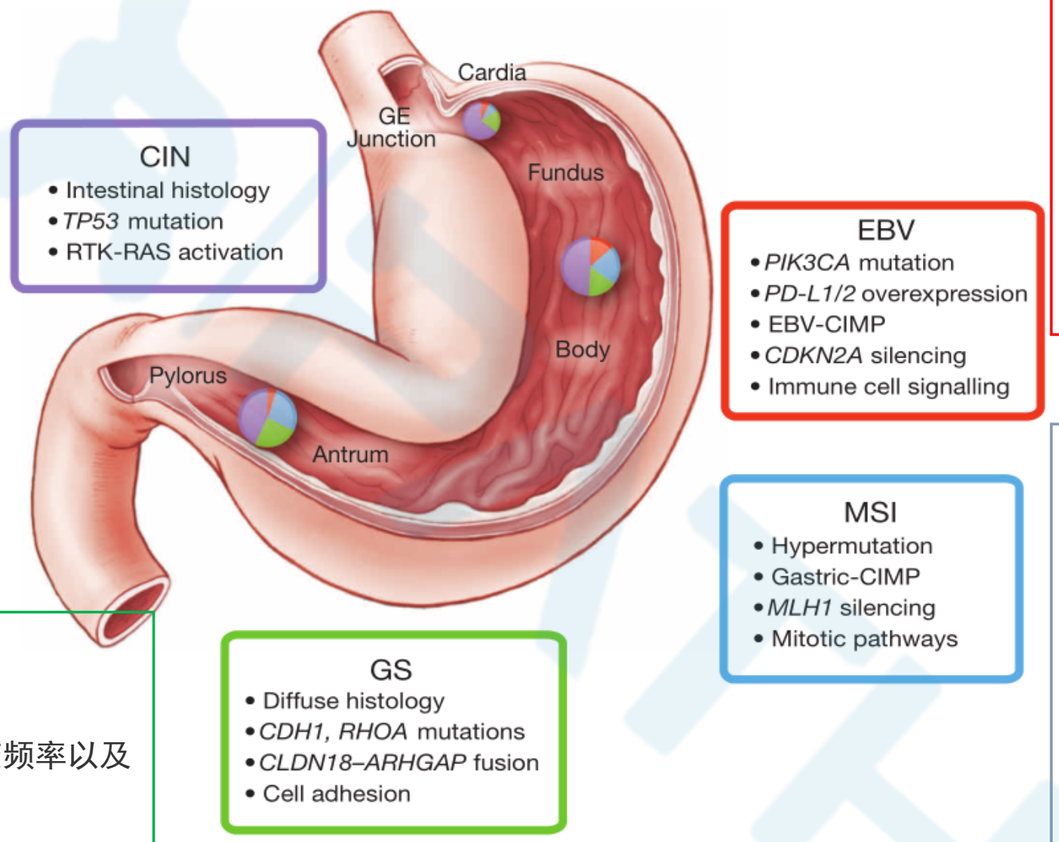
Thank
you

染色体不稳定型 （CIN）

1. 约占50%，常见于胃食管交界处和贲门，多属Lauren分型中的肠型；
2. TP53（73%）突变频率高；
3. 几乎所有RTKs基因扩增；
4. 细胞周期调节基因（CCNE1，CCND1和CDK6）扩增；
5. EGFR磷酸化水平升高，与EGFR扩增一致。

基因组稳定型（GS）

1. 约占20%，多属Lauren分型中的弥漫型；
2. CDH1（26%）和RHOA（15%）基因突变频率高，
3. 相较于第四种CIN染色体不稳定型，TP53突变频率以及染色体异倍体水平很低；



EBV

1. 占比8.8%，男性多见；
2. 主要见于胃底和胃体；
3. 80%病例有PIK3CA高频率突变；
4. EBV感染胃癌病例中DNA超甲基化水平非常高；
5. 所有EBV感染的病例中都发现了CDKN2A启动子高甲基化（p16失活；
6. PD-L1、PD-L2和Her-2扩增，同时PTEN，SMAD4，CDKN2A和ARID1A缺失。

微卫星不稳定型（MSI）

1. 占比21.7%，多见于女性；
2. 好发于胃窦或幽门；
3. 高突变率（~50 SNVs per Mb），含PIK3CA、ERBB3、ERBB2和EGFR，但没有BRAF V600E突变；
4. DNA超甲基化，导致MLH1错配修复蛋白沉默表达，被认为是造成MSI型病例微卫星不稳定的主要原因；
5. 基于MSI型的甲基化水平，可将MSI型分为MSI-H和MSI-L两种，MSI-H型主要是肠型胃癌，比MSI-L及微卫星稳定（MSS）肿瘤预后较好；
6. MSI型缺乏基因扩增。

Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature 2014; 513: 202-9.