

· 共识与指南 ·

胃癌生物标志物检测临床应用指南 (2026 版)

中华医学会病理学分会 中国临床肿瘤学会肿瘤病理专家委员会 中国临床肿瘤学会胃癌专家委员会 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会胃肠肿瘤协作组 国家病理质控中心

执笔人:武莎斐(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院病理科,北京 100730);倪淑娟(复旦大学附属肿瘤医院病理科 复旦大学上海医学院肿瘤学系,上海 200032);彭智(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 消化系肿瘤整合防治全国重点实验室,北京 100142)

通信作者:盛伟琪(复旦大学附属肿瘤医院病理科 复旦大学上海医学院肿瘤学系,上海 200032),Email:shengweiqi2006@163.com;沈琳(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 消化肿瘤内科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142),Email:shenlin@bjmu.edu.cn;梁智勇(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院病理科,北京 100730),Email:liangzy@pumch.cn

【摘要】 生物标志物检测是实现胃癌精准诊疗的关键环节。为规范胃癌的生物标志物检测临床实践,胃癌相关领域多学科专家联合制定本指南,通过系统检索国内外循证证据,采用GRADE法进行证据分级,并经德尔菲法达成专家共识。指南系统梳理了HER2、CLDN18.2等分子靶向治疗,以及微卫星不稳定/错配修复、PD-L1等免疫治疗相关核心标志物的检测要点与推荐意见,明确界定了检测的适用人群、检测时机,同时规范了检测方法、检测顺序等关键临床操作。此外,指南还分析了当前胃癌生物标志物检测面临的挑战,指明了未来技术与临床应用的发展方向,并着重强调了检测全程质量控制与多学科协作诊疗的重要性,为胃癌的精准诊疗提供了科学、规范的生物标志物检测依据。

基金项目:北京协和医院中央高水平医院临床科研业务费(2025-PUMCH-D-002)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2026CN1485)

Clinical application guidelines for biomarker testing in gastric cancer (2026 version)

Chinese Society of Pathology, Chinese Society of Clinical Oncology Pathologist Committee, Chinese Society of Clinical Oncology Gastric Cancer Expert Committee, Chinese Anti-Cancer Association, Gastrointestinal Tumor Collaborative Group of Tumor Pathology Professional Committee, Pathology Quality Control Center

Corresponding author: Sheng Weiqi (Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Fudan University Shanghai Medical College, Shanghai 200032, China), Email: shengweiqi2006@163.com; Shen Lin (Department of Gastrointestinal Oncology, State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing

DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20260629-00485

收稿日期 2026-06-29 本文编辑 张新蕊 王世贤

引用本文:中华医学会病理学分会,中国临床肿瘤学会肿瘤病理专家委员会,中国临床肿瘤学会胃癌专家委员会,等.胃癌生物标志物检测临床应用指南(2026版)[J].中华病理学杂志,2026,55(9):803-811.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20260629-00485.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



100142, China), Email: shenlin@bjmu.edu.cn; Liang Zhiyong (Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China), Email: liangzy@pumch.cn

食管胃结合部/胃腺癌(以下简称“胃癌”)是全球范围内严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一。2022年全球范围内,胃癌新发病例约97万,死亡病例约66万,两项数据在所有恶性肿瘤中均位居第五^[1]。胃癌的分型从传统的组织病理分型演变到基于分子特征的分子分型。癌症基因组图谱(the Cancer Genome Atlas)研究协作组将胃癌分为4个亚型:EB病毒感染型、微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)型、基因组稳定型和染色体不稳定型。亚洲癌症研究组(Asian Cancer Research Group)将胃癌分为4个亚型:微卫星稳定/上皮间质转化型、MSI型、微卫星稳定/肿瘤蛋白53活跃型以及微卫星稳定/肿瘤蛋白53不活跃型。这2种分类系统是对组织病理分型的有效补充,普适性良好且与胃癌预后相关,均表明MSI分型预后较好^[2]。

目前生物标志物检测已从辅助手段发展为抗肿瘤药物治疗选择的基石,推动胃癌治疗向更精准、个体化的方向发展。在此背景下,中华医学会病理学分会联合中国临床肿瘤学会肿瘤病理专家委员会、中国临床肿瘤学会胃癌专家委员会、中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会胃肠肿瘤协作组及国家病理质控中心,组织分子病理、组织病理、消化肿瘤内科、胃肠外科等多学科专家共同合作,基于临床研究进展和新近循证医学证据,制定本指南,旨在规范胃癌生物标志物检测,提升诊断一致性,促进生物标志物检测在临床实践中的规范应用(注册号:PREPARE-2026CN1485)。GRADE证据质量及推荐强度分级标准参见表1。

一、胃癌遗传相关生物标志物

根据病因和遗传背景,胃癌可分为散发性和遗

传性两大类。散发性胃癌占绝大多数,通常由环境因素(如幽门螺杆菌感染、饮食结构)、生活习惯(吸烟、酗酒)以及随机的基因突变共同作用引起^[3]。5%~10%的胃癌患者存在家族聚集现象,其中3%~5%的患者可能存在遗传倾向。遗传性胃癌包括3种类型:遗传性弥漫性胃癌、家族性肠型胃癌以及胃腺癌伴近端多发息肉^[4]。遗传性弥漫性胃癌多由抑癌基因CDH1胚系突变失活引起。此外,一小部分与CTNNA1、PALB2或RAD51C基因异常有关。而家族性肠型胃癌主要依靠临床诊断,其易感基因目前尚不明确。胃腺癌和胃近端息肉病是一种罕见的胃息肉综合征,与APC基因启动子1B区突变相关^[4]。此外,微卫星高度不稳定(MSI-H)/错配修复功能缺陷(dMMR)与林奇综合征显著相关,因此需对MSI-H/dMMR的胃癌患者进行林奇综合征胚系遗传评估。

推荐意见1:对考虑遗传性胃癌的患者或具有胃癌家族史的个体,推荐完善遗传性胃癌相关胚系基因检测(CDH1、CTNNA1、APC、林奇综合征相关基因、STK11、PTEN、BRCA等),依托检测结果开展个体遗传风险分层及家系高危亲属的遗传咨询、防癌筛查管理(GRADE证据质量:低;推荐强度:弱)。

二、胃癌诊断相关生物标志物

目前胃癌尚缺乏特异性诊断标志物,普通型腺癌主要依靠形态学诊断。一些特殊类型胃癌的病理诊断,需要生物标志物检测辅助,例如神经内分泌癌(突触素、CgA、INSM1、Ki-67等)、分泌甲胎蛋白的癌(甲胎蛋白、GPC3、SALL4等)等。此外,鉴别和排除胃部转移性肿瘤在临床实践中至关重要,因为其治疗策略与原发性胃癌截然不同。胃部最常见的转移性肿瘤包括乳腺癌、肺腺癌和黑色素瘤等,它们通常表达与其原发肿瘤相似的免疫表型,可与原发性胃癌进行鉴别。乳腺癌通常表达ER、PR、GATA3、TRPS1和GCDFP-15等;肺腺癌通常表达TTF-1、Napsin A等;而HMB45、Melan A和S-100蛋白是黑色素瘤的标志物。但部分胃转移性肿瘤在转移过程中可能发生标志物表达丢失的情况^[5]。因此必须结合临床病史、组织学形态学和免疫组织化学(IHC)综合分析。

表1 本指南参考的证据质量和推荐强度分级标准

项目	内容	分级描述
证据质量等级	高	非常有把握,观察值接近真实值
	中	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但亦有可能差别很大
	低	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有较大差别
	极低	对观察值几乎无把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度等级	强	明确显示干预措施利大于弊
	弱	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当



推荐意见 2:胃癌缺乏特异性标志物,但特殊类型的胃癌可选择相应的生物标志物检测辅助诊断,原发部位肿瘤典型的标志物有助于鉴别和排除胃部转移性肿瘤(**GRADE 证据质量:中;推荐强度:强**)。

胃癌的诊断在疾病管理中具有至关重要的作用,其核心在于早期发现、准确分期和指导个体化治疗。对于早期胃癌内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)/内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)标本,病理评估应以 HE 形态学为基础;当脉管侵犯、浸润深度、黏液表型或反应性/肿瘤性增生鉴别存在困难时,可选择性应用上皮细胞标记、血管/淋巴管标记、结蛋白、Ki-67、p53 及黏液特殊染色作为辅助。

推荐意见 3:对于 EMR/ESD 建议应用 IHC 标记辅助诊断(**GRADE 证据质量:中;推荐强度:强**)。

三、胃癌治疗相关生物标志物

(一)靶向治疗相关生物标志物

随着胃癌诊疗迈入以靶向与免疫治疗为核心的精准医学新阶段,人表皮生长因子受体 2(HER2)作为首个被证实可显著改善患者生存的胃癌靶向治疗靶点,其检测是指导一线标准治疗的基础;紧密连接蛋白 18 异构体 2(CLDN18.2)作为近年来得到验证的胃癌特异性高表达靶点,其表达检测是筛选靶向药物获益人群的必要前提;而神经生长因子受体酪氨酸激酶(neurotrophic tropomyosin receptor kinase, NTRK)基因融合、成纤维细胞生长因子受体 2(fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)基因扩增、间质上皮转化因子(mesenchymal-epithelial transition factor, MET)基因扩增等虽在胃癌中发生率较低,但均已被临床研究证实可指导靶向治疗或参与耐药机制,建议将其纳入拓展检测,既能保障核心治疗方案的可及性,也能为罕见突变或耐药患者挖掘更多精准治疗机会,最终实现分层化、个体化的胃癌诊疗管理。

1. HER2:HER2 是重要的胃癌生物标志物,其检测对患者分层和精准治疗至关重要。《胃癌 HER2 检测指南(2016 版)》^[6]、《中国胃癌及食管结合部腺癌 HER2 靶向治疗指南(2025 版)》^[7]、2026 年《中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南》^[4]等多项指南均已明确 HER2 检测的重要性和必要性,并指出所有经病理诊断证实为胃癌的病例

均有必要进行 HER2 检测。胃癌中 HER2 变异主要为蛋白过表达和/或基因扩增,指南推荐 IHC 与原位杂交相结合的检测策略^[4]。基于 ToGA 研究数据,胃癌 HER2 阳性定义为 IHC 3+或 IHC 2+且原位杂交阳性,阴性定义为 IHC 2+且原位杂交阴性或者 IHC 0/1+。多项大样本研究显示,国内外胃癌患者 HER2 阳性率约 11%~18%^[8-9],其表达受地理、人种及病理类型影响,肠型胃癌 HER2 阳性率(31.8%)显著高于弥漫型(6.1%)^[9]。随着抗 HER2 药物及临床研究的进展,2026 年 CSCO 胃癌诊疗指南将 HER2 状态细分为四类(高表达、中表达、低表达、不表达),为精准治疗提供支撑。优先用 IHC 法:IHC 3+为高表达、1+为低表达、0 为不表达,可不做进一步原位杂交检测;IHC 2+需行原位杂交检测,阳性为高表达、阴性为中表达^[4]。C008 研究、DESTINY-Gastric 系列研究表明,HER2 抗体药物偶联物为高表达和中表达胃癌患者二线及后线治疗提供了新选择。胃癌中 HER2 表达具有异质性,表现为空间异质性(原发灶不同区域、原发灶与转移灶或不同转移灶之间 HER2 状态的不同)和时间异质性(HER2 状态随时间变化的不一致,源于肿瘤的自然进展或对治疗的反应)。新辅助治疗后,超过 40% 的患者出现了 HER2 表达的改变。其中 HER2 表达下降更常见,比例为 26.0%,而表达增加的比例为 17.3%^[10]。多项研究通过检测肿瘤进展前后配对的活检标本,发现 29%~61% 的病例发生了 HER2 状态的改变^[11-12]。胃癌原发灶和转移灶之间的 HER2 状态不一致率为 1%~14%^[13]。因此,如果有充足标本可用,建议在开展后续 HER2 靶向治疗前重新评估 HER2 状态。

推荐意见 4:建议所有经病理诊断证实为胃癌的病例均进行 HER2 检测,对于新辅助治疗后的病灶以及复发或转移病灶,如能获得足够标本,建议重新进行 HER2 检测(**GRADE 证据质量:高;推荐强度:强**);建议通过 IHC/原位杂交确定 HER2 状态,IHC 为检测 HER2 表达的首选方法,对于 IHC 2+的患者需进一步采用原位杂交检测明确 HER2 状态(**GRADE 证据质量:高;推荐强度:强**)。

2. CLDN18.2:CLDN18.2 是胃癌靶向治疗新兴靶点,正常状态下,CLDN18.2 仅在胃黏膜上已分化的上皮细胞中表达。在胃癌发生过程中,细胞极性和结构遭到破坏,CLDN18.2 暴露于癌细胞表面,成为理想的治疗靶点。CLDN18.2 检测具有重要的临床价值。胃癌中过表达的 CLDN18.2 蛋白定位于



细胞膜,采用 IHC 方法检测 CLDN18.2 蛋白表达。判读的关键是确定 IHC 染色的强度和着色肿瘤细胞比例。基于两项大型Ⅲ期临床 SPOTLIGHT^[14]和 GLOW 研究^[15],CLDN18.2 靶向药物佐妥昔单抗于 2024 年获批上市,美国国立综合癌症网络指南(2026 年,第 3 版)将胃癌 CLDN18.2 阳性定义为≥75% 肿瘤细胞呈现中度(2+)至强(3+)的膜染色^[16]。胃癌中 CLDN18.2 阳性率约为 38.4%。CLDN18.2 高表达与 Laurén 分型的弥漫型组织学类型显著相关($P=0.000\ 2$),弥漫型患者阳性率高达 48.3%,而其在原发胃癌和胃食管结合部癌中的表达差异无统计学意义($P=0.184\ 6$)^[17]。2026 年 6 月,靶向 CLDN18.2 的嵌合抗原受体 T 细胞治疗药物舒瑞基奥仑赛注射液获批上市,该药物采用的阳性阈值为≥40% 的肿瘤细胞 IHC 染色强度 2+/3+。此外正在进行的多项临床研究中使用了不同的阳性阈值来定义 CLDN18.2 阳性表达,采用的试剂也不同,缺乏统一标准^[18-19]。不同抗体检测的一致性可能受平台影响,以及同一抗体在不同检测平台一致性和可重复性存在差异^[20],不同抗体间的检测一致性有待进一步探索。总之,具体临床实践中建议使用循证医学证据充足的 IHC 检测平台、CLDN18.2 抗体和二抗检测试剂,确保其临床有效性。针对 CLDN18.2 靶向双特异性抗体、嵌合抗原受体 T 细胞治疗、抗体药物偶联物等新型疗法,2026 年 CSCO 胃癌诊疗指南鼓励有条件的病理科详细报告 CLDN18.2 细胞膜染色强度(0、1+、2+、3+)及各分级对应的阳性肿瘤细胞比例,以更好适配不同新药的人组标准与个体化精准治疗需求^[4]。具体检测与判读细则请参考《胃癌 Claudin 18.2 临床检测专家共识(2025 版)》^[20]。

推荐意见 5:对于拟接受系统治疗的局部晚期不可切除、晚期复发或转移性胃癌,建议采用 IHC 方法来评估 CLDN18.2 的表达状态(GRADE 证据质量:高;推荐强度:强)。

3. 其他潜在靶向治疗相关生物标志物:胃癌潜在靶向治疗相关生物标志物包括 NTRK、FGFR2、MET、RET、ALK 等。2026 年 CSCO 胃癌诊疗指南将 NTRK 基因融合检测推荐级别由Ⅲ级上调为Ⅱ级^[4]。胃癌中 NTRK 基因融合发生率极低,约为 0.05%^[21]。对于标准治疗失败的胃癌患者可进行 NTRK 基因融合检测,NTRK 基因融合可以用 IHC、FISH、PCR、二代测序等多种方法进行检测,其中 IHC 是一种快速、经济的初筛手段,当 IHC 结果为

阳性或可疑阳性时,建议采用 FISH 或二代测序进行验证。在成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)家族中,胃癌以 FGFR2 基因变异发生率最高。FGFR2 变异类型涵盖基因扩增、单核苷酸突变、染色体重排/易位所致的基因融合,基因扩增在胃癌中占比最高。一项杂交捕获基因组研究纳入 6 667 份晚期胃癌组织标本,其中 269 例(4.0%)检出 FGFR2 基因变异;在 FGFR2 基因变异的病例中,基因扩增占 72.0%、单核苷酸突变占 13.0%、基因融合(易位)占 8.6%,另有 6.3% 的患者同时存在 2 种及以上 FGFR2 共发变异^[22]。对于晚期需多靶点同步检测的胃癌患者,推荐二代测序检测多个驱动基因及各种变异类型;FGFR2 基因单靶点检测时,可采用 FISH 检测;对于已知热点单核苷酸突变可采用荧光 PCR 法或 Sanger 测序法进行检测;逆转录 PCR 可用于已知伴侣、已知断点的 FGFR2 融合检测,未知融合建议采用基于 RNA 的二代测序检测。在胃癌中 MET 基因变异存在多种形式,其中基因扩增最常见,发生率为 4%~7%,推荐采用 FISH 进行检测。MET 蛋白表达的 IHC 检测可用于研究或筛查性评估,但其结果解释应结合基因扩增状态及具体临床场景,不宜单独作为常规治疗决策依据;2026 年美国临床肿瘤学会报道了赛沃替尼用于 MET 基因扩增胃癌患者的Ⅱ期临床研究结果,关键阶段纳入 65 例患者(目标人群)既往≥2 线的系统性治疗伴有 MET 基因扩增(基因拷贝数≥10),该人群客观缓解率可达 32.3%,有望成为这一人群的潜在治疗选择^[23]。RET 基因融合与 ALK 基因融合在胃癌中极为罕见(发生率<1%),鉴于其极低的检出率,通常建议在多基因联合检测中一并覆盖,不作为单基因检测的常规首选。

推荐意见 6:IHC 可作为检测 NTRK 基因融合的一种初筛手段,当 IHC 结果为阳性或可疑阳性时,建议采用 FISH 或二代测序进行验证(GRADE 证据质量:中;推荐强度:强)。

推荐意见 7:临床如需同步检测胃癌多驱动基因及多种变异类型,推荐采用高通量测序;若仅针对 FGFR2 基因扩增可采用 FISH 检测;已知热点单核苷酸突变可通过荧光 PCR 或 Sanger 测序检测;已知伴侣及断点的 FGFR2 融合可采用逆转录 PCR 检测,未知融合则建议采用基于 RNA 的二代测序检测(GRADE 证据质量:低;推荐强度:弱)。

推荐意见 8:推荐采用 FISH 方法检测胃癌



MET 基因扩增状态 (GRADE 证据质量: 低; 推荐强度: 强)。

(二) 免疫治疗相关生物标志物

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 的使用已成为一种可行的免疫治疗手段; 然而, 需要可靠的免疫治疗相关生物标志物来识别可能从这些疗法中获益的患者。MSI-H/dMMR 胃癌患者通常表现出较高的突变负荷, 是胃癌免疫治疗的核心优势获益人群。PD-L1 表达是评估 ICI 疗效的常用生物标志物。EB 病毒状态和肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 对 ICI 治疗效果有一定预测价值。

1. MSI/错配修复: MSI-H/dMMR 在胃癌中的比例约为 9%, 且与分期有关, 研究显示 I~III 期胃癌中 MSI-H/dMMR 患者发生率约占 10%, 高于 IV 期胃癌 (约占 5%)^[24]。MSI-H/dMMR 亚型在可手术切除的胃癌中比在晚期胃癌中更为常见, 且预后更好^[25]。MSI-H/dMMR 是胃癌免疫治疗的核心优势获益人群, 也是目前公认的程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抑制剂疗效预测标志物。一项非预设的亚组分析显示, 在 MSI-H/dMMR 肿瘤患者中, 无论治疗线数或是否联合化疗, ICI 治疗相比化疗均显示出显著获益^[24]。荟萃分析进一步确证 MSI-H 患者接受免疫治疗的预后显著优于微卫星稳定患者^[26]。2023 年 9 月国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准帕博利珠单抗用于治疗不可切除或转移性、既往接受标准治疗进展的 MSI-H/dMMR 实体瘤患者。这是中国首个按照肿瘤标志物审批的泛肿瘤适应证。MSI 状态可用 PCR 或二代测序的方法进行判断, 其中以 PCR+毛细管电泳法为金标准。相较于 PCR, 错配修复蛋白 IHC 检测经济成本更低, 耗时更短, 临床普及性更佳。通过 IHC 检测 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2 蛋白表达, 若 4 个错配修复蛋白均为阳性, 则为错配修复功能完整; 任一错配修复蛋白表达缺失即为 dMMR^[4]。错配修复 IHC 和 MSI PCR 检测存在 10%~20% 的不一致率^[27]。不一致情况可分为两类, 一类是错配修复功能完整出现 MSI-H, 另一类是 dMMR 伴随微卫星稳定或微卫星低度不稳定, 并未出现 MSI-H, 前者更常见^[28]。根据美国病理学家协会指南对免疫治疗的报告建议, MSI/错配修复任一检测结果确认为阳性, 即可作为免疫治疗依据^[29]。新辅助治疗会影响 4 种错配修复蛋白的检

测结果, 尤其在 IHC 检测中, 比较容易出现假阴性的情况, 而 PCR 检测受新辅助治疗的影响相对较小。此外, 错配修复状态会随着疾病进展而改变, 9% 非 MSI-H 患者在复发后肿瘤会演进为 MSI-H。因此, 对于初治非 MSI-H 患者, 复发后应进行复发病灶活检以确定 MSI 状态, 为治疗提供依据^[30]。

推荐意见 9: 建议对新诊断胃癌, 尤其拟接受系统治疗的病例, 评估 MSI/错配修复状态, 以辅助制订免疫治疗相关决策。错配修复蛋白缺失可采用 IHC 评估, MSI 评估优先采用 PCR 检测, 二代测序可作为备选方案; 具体方法应结合标本条件、实验室平台和临床需求进行选择 (GRADE 证据质量: 高; 推荐强度: 强)。

2. PD-L1: PD-L1 蛋白是胃癌免疫微环境中的关键调节因子, 表达水平不仅能反映肿瘤免疫逃逸的状态, 还与 ICI 的疗效相关。以 PD-1/PD-L1 为核心的 ICI 在胃癌治疗中疗效突出。从后线单药治疗到一线联合化疗如 ATTRACTION-2^[31]、CheckMate-649^[32] 等多项大型临床研究证实了 ICI 的加入能显著延长晚期胃癌患者的总生存期和无进展生存期 (progression-free survival, PFS), 逐步改写胃癌的治疗模式。PD-L1 表达检测在胃癌免疫治疗中具有重要指导意义。2026 年 CSCO 胃癌诊疗指南将 PD-L1 的检测升级为 I 级推荐^[4]。目前在胃癌临床检测中, PD-L1 常用的检测方法是 IHC, 评估标准需与具体使用的检测抗体的判读标准保持一致, 目前采用的方法有联合阳性评分 (combined positive score, CPS) 与肿瘤区域阳性 (tumor area positivity, TAP)。CPS 是最常用的评估方法, $CPS = \frac{\text{PD-L1 染色细胞 (包括肿瘤细胞、巨噬细胞与淋巴细胞) 的总数}}{\text{镜下肿瘤细胞总数}} \times 100$ 。TAP = $\frac{\text{PD-L1 阳性的肿瘤细胞与肿瘤相关免疫细胞 (包括巨噬细胞与淋巴细胞) / 肿瘤总面积} \times 100\%}{\text{PD-L1 阳性的肿瘤细胞与肿瘤相关免疫细胞 (包括巨噬细胞与淋巴细胞) / 肿瘤总面积} \times 100\%}$ 。胃癌患者 PD-L1 阳性 (PD-L1 CPS ≥ 1) 率在 60% 左右^[33]。其中, MSI/dMMR 型胃癌的 PD-L1 阳性率最高, 达 59.70%, 显著高于微卫星稳定/上皮间质转化型 (47.97%) 和微卫星稳定/肿瘤蛋白 53 阳性型 (46.67%; $P < 0.001$)。此外, 混合型胃癌 (62.53%) 中 PD-L1 表达显著高于肠型 (47.16%) 和弥漫型 (45.31%)^[34]。PD-L1 高表达的患者对免疫治疗的反应率更高, 临床获益更明显。系统综述和荟萃分析进一步支持这一观点, 结果显示 PD-1 阻断的疗效随 PD-L1 CPS 的升高呈线性增加。在 CPS ≥ 10 的人群中, 总生存期和无进展生存期的获益显著优于



未选择人群(所有 $P < 0.0001$)^[35]。更重要的是,在 PD-L1 阴性(CPS <1)的患者中,尽管在客观缓解率方面仍存在显著获益($P=0.03$),但缺乏总生存期获益($P=0.28$),提示 CPS <1 的患者可能无法从免疫治疗中获得长期生存优势。该分析还指出,PD-L1 CPS ≥ 5 可能是一个可接受的临界值,以优化此类药物的风险/获益比^[36]。因此,建议报告时至少明确 CPS 是否 ≥ 1 或 5。

推荐意见 10:对于拟采用 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的晚期、复发或转移性胃癌患者,建议在组织标本中采用 IHC 评估 PD-L1 表达,并按照具体使用的抗体各自的判读标准进行结果评估(GRADE 证据质量:高;推荐强度:强)。

3. 其他潜在免疫治疗相关生物标志物:经组织病理学确诊后,胃癌免疫治疗相关生物标志物除前述 MSI/错配修复和 PD-L1,有条件的还可以进行其他相关生物标志物检测,如 EB 病毒、TMB 和 DKK1 等,并根据检测结果指导治疗。EB 病毒感染也是与胃癌治疗结局相关的事件。EB 病毒相关性胃癌是具备独特临床病理特征的胃癌分子亚型,EB 病毒阳性约占全球胃癌的 5%~16%。在手术切除标本中,其检出率通常在 1.9%~11.9% 之间^[37-38]。有条件的单位应常规性报道 EB 病毒状态;但 EB 病毒状态对免疫治疗的疗效预测价值仍需要进一步临床研究验证。检测 EB 病毒的金标准是 EBER 原位杂交。在临床实践中,伴有大量淋巴样间质浸润(如淋巴上皮瘤样癌)及 PD-L1 表达水平显著偏高(CPS 评分偏高)的胃癌病例,其 EB 病毒阳性富集程度最高,应优先进行检测。TMB 用于量化肿瘤 DNA 中发现的突变总数。它反映了肿瘤的基因组不稳定性,TMB 越高,意味着基因改变的数量越多。较高的 TMB 通常与较好的 ICI 治疗反应相关^[39]。全外显子测序是 TMB 检测的金标准,但目前测序成本和分析难度较高。二代测序与全外显子测序的 TMB 检测结果具有高度一致性,经过验证的临床检测二代测序 panel 可作为传统检测 TMB 的替代方法^[40]。胃癌细胞分泌的 DKK1,是导致巨噬细胞免疫抑制的关键因素,它进一步削弱了免疫的抗肿瘤功能,从而介导胃癌免疫逃逸,这往往预示着患者的预后不佳^[41]。DKK1 在胃癌中的检测方法需根据标本类型选择,血清标本采用酶联免疫吸附试验进行定量检测,组织标本通过 IHC/原位杂交检测。

推荐意见 11:对于拟行 ICI 治疗的晚期胃癌患

者,建议除检测 MSI/错配修复及 PD-L1 之外,还可以进行 EB 病毒、TMB 及 DKK1 等标志物的检测(GRADE 证据质量:低;推荐强度:弱)。

推荐意见 12:推荐采用 EBER 原位杂交进行 EB 病毒检测(GRADE 证据质量:中;推荐强度:强)。

四、胃癌生物标志物检测策略

(一)检测实施规范

胃癌生物标志物检测的标本应优先选用组织标本。2026 年 CSCO 胃癌诊疗指南明确推荐^[4],经组织病理学确诊的胃癌患者,其生物标志物检测(如 HER2、MSI/错配修复、CLDN18.2、PD-L1 等)应优先采用手术标本或内镜活检获取的组织标本。在特定临床场景下,可采用循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)检测作为补充手段。美国国立综合癌症网络胃癌指南(2026 年,第 3 版)指出^[16],在组织标本获取困难时,可采用 ctDNA 检测辅助判断生物标志物状态,为治疗决策提供参考。ctDNA 与组织标本的基因变异具有较高一致性,能较好地反映肿瘤异质性及动态变化。对于无法获取组织标本的患者,ctDNA 检测可作为替代方案,用于生物标志物筛查、治疗疗效监测及复发预警。ctDNA 检测在胃癌的微小残留病灶评估、靶向治疗耐药机制识别等场景中具有独特优势,可作为组织标本检测的重要补充,进一步完善精准诊疗方案。

推荐意见 13:胃癌生物标志物检测应优先选择组织标本,对于无法获取组织标本的患者,也可采取 ctDNA 检测(GRADE 证据质量:高;推荐强度:强)。

原发病灶的手术切除标本最宜进行胃癌生物标志物检测;相较于手术标本,内镜活检标本取材方便,可多区域、多位点、反复活检;任何分期的患者,均可通过内镜活检取得组织标本,尤其对于不可手术或手术后复发的患者。另外,活检标本无需分割,可及时且充分固定。对于进展期胃癌,建议原发病灶的内镜活检标本取 6~8 块,以获得足够的癌组织,并降低肿瘤异质性对检测结果的影响。

原发灶与转移灶均可用于生物标志物的检测。胃癌原发灶与转移灶之间 HER2 阳性率存在 1%~14% 差异,值得注意的是,排除 HER2 阴性和 IHC 1+ 病例后,不一致率上升。原发灶和转移灶中 PD-L1 CPS ≥ 1 的不一致率在 40% 左右,CLDN18.2 阳性率也存在差异,差异约 25%,其中腹



膜转移的CLDN18.2阳性率最高,肝转移的最低^[13]。因此如果临床上无法获取原发肿瘤组织,可对转移灶进行检测。送检标本应确保有足够的肿瘤细胞(至少50个,细胞学标本至少100个)进行评估,肿瘤细胞不足时,应加以备注说明。所有标本均应有明确的病理诊断。

推荐意见 14:手术标本和活检标本均可用于胃癌生物标志物检测;原发灶和转移灶均可作为检测材料;对于进展期胃癌,原发灶活检标本推荐取材6~8块,以降低肿瘤异质性对检测结果的影响(GRADE证据质量:高;推荐强度:强)。

(二)检测的时机与检测顺序

胃癌生物标志物检测的准确性高度依赖标本质量,但临床常面临标本不足与检测需求多样的矛盾。本指南参考2026年CSCO胃癌诊疗指南、2026年美国临床肿瘤学会指南及其他团队经验^[4, 42],旨在为明确生物标志物的检测优先级提供参考。在标本量充足的情况下,应同时进行HER2、CLDN18.2、PD-L1及MSI/错配修复4项检测,条件允许可加做NTRK基因融合、MET基因扩增、FGFR2基因扩增等靶点检测。在样本量有限的情况下,所有胃癌患者均应进行HER2检测及MSI/错配修复状态评估,拟针对CLDN18.2靶点治疗的胃癌病例应进行CLDN18.2检测,拟采用免疫检查点抑制剂治疗的胃癌病例应评估PD-L1表达水平,必要时进行多学科团队讨论决定检测项目。

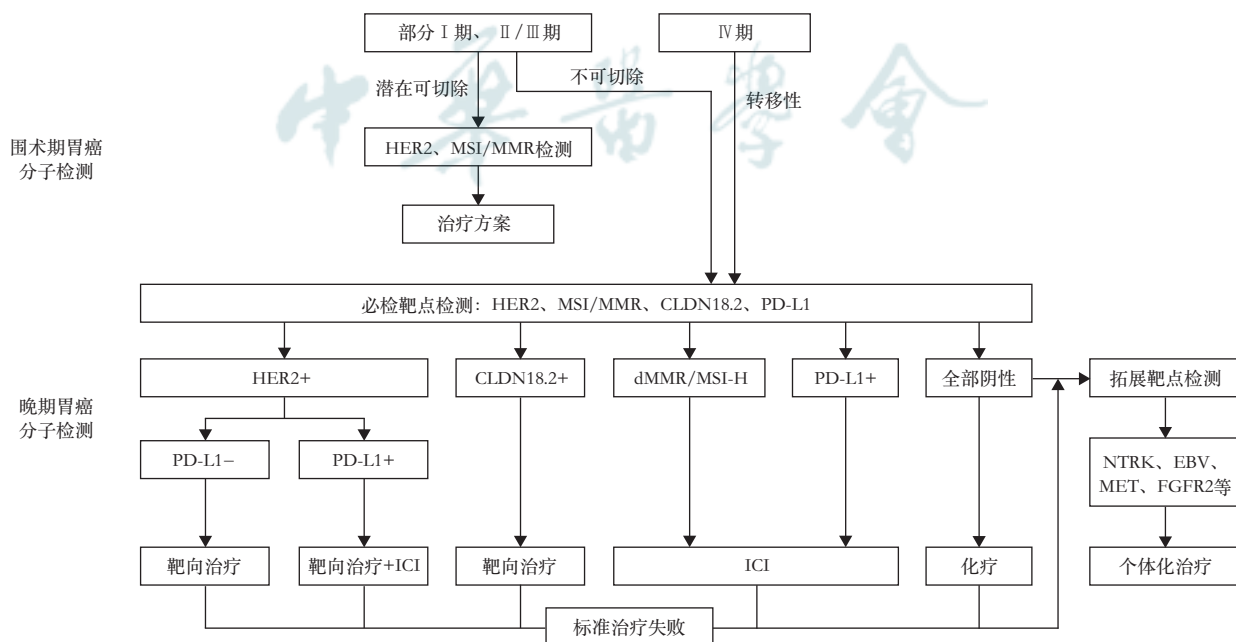
推荐意见 15:对于局部晚期不可切除或转移性胃癌的标志物检测,在标本量充足时,推荐对HER2、PD-L1、MSI/错配修复、CLDN18.2这4项核心标志物进行同步检测,条件允许可加做NTRK基因融合、MET基因扩增、FGFR2基因扩增等靶点检测,当标本量不足以完成上述4项检测时,建议通过多学科团队讨论,结合临床诊疗需求与患者治疗意愿综合决策选择检测项目(GRADE证据质量:高;推荐强度:强)。

(三)检测流程图

建议临床与病理学科密切协作,将胃癌相关生物标志物检测纳入规范化诊疗流程。结合胃癌分子分型特征及新近研究进展,持续推进病理检测、分子分型与个体化靶向、免疫治疗的深度整合,实现胃癌精准诊疗的全程一体化管理。生物标志物的检测结果可以有效地指导胃癌的治疗选择,具体检测策略见图1。

五、质量控制

建议在胃癌相关生物标志物检测中,实验室需使用NMPA批准的仪器设备和试剂,尤其是用于指导用药的生物标志物检测,推荐使用经临床试验验证的试剂,并严格规范室内质控与室间质评全过程,推进检测标准化、规范化,保证检测结果准确、可靠且具有可比性。分子病理实验室的建设和管理应严格依据《医疗机构临床基因扩增管理办法》和《分子病理诊断实验室建设指南》进行。



MSI:微卫星不稳定;MMR:错配修复蛋白;ICI:免疫检查点抑制剂

图1 胃癌生物标志物检测策略流程图



六、临床病理沟通

在胃癌临床实践中,结合患者具体病情与诊疗实际,积极开展多学科团队诊疗讨论是目前多个国家卫生服务体系采纳的癌症治疗首选模式。临床病理沟通作为多学科团队讨论整合协作的核心环节,在这一过程中发挥着不可或缺的关键作用,贯穿胃癌多学科诊疗全流程,最终从整体上提高胃癌诊疗的规范化与精准化水平,进一步改善患者预后。

《胃癌生物标志物检测临床应用指南(2026版)》专家委员会成员(按单位名称汉语拼音字母顺序排列):安徽医科大学附属第一医院(樊祥山);北京大学肿瘤医院(彭智、沈琳、孙宇);复旦大学附属肿瘤医院(倪淑娟、盛伟琪、周晓燕);福建省肿瘤医院(陈刚、师怡);哈尔滨医科大学附属肿瘤医院(孟宏学);黑龙江省消化道肿瘤诊疗中心(张艳桥);湖北省肿瘤医院(岳君秋);江苏省人民医院(张智弘);空军军医大学西京医院(李增山、王哲);青岛大学附属医院(邢晓明);山西省肿瘤医院(咎丽坤);上海交通大学医学院附属新华医院(王立峰);天津医科大学肿瘤医院(梁寒、孙燕);浙江省肿瘤医院(吴伟、苏丹);郑州大学第一附属医院(马怡晖);中国人民解放军总医院第一医学中心(袁静);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院(陈龙云、梁智勇、武莎斐、周炜洵);中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院(薛丽燕);中山大学肿瘤防治中心(蔡木炎、王风华)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- Wang Q, Xie Q, Liu Y, et al. Clinical characteristics and prognostic significance of TCGA and ACRG classification in gastric cancer among the Chinese population[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(2): 828-840. DOI: 10.3892/mmr.2020.11183.
- 中国抗癌协会家族遗传性肿瘤专业委员会. 中国家族遗传性肿瘤临床诊疗专家共识(2021年版)(3)一家族遗传性胃癌[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(24): 1248-1252. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2021.20211801.
- 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2026.
- Chen W, Liu C, Liu Y, et al. Clinicopathological features and differential diagnosis of gastric metastases[J]. World J Surg Oncol, 2023, 21(1): 258. DOI: 10.1186/s12957-023-03100-y.
- 《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.jissn.0529-5807.2016.08.007.
- Zhang X, Wang Y, Cai M, et al. Chinese guidelines for HER2-targeted therapy in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma (2025 Edition) [J]. J Hematol Oncol, 2026, 19(1): 45. DOI: 10.1186/s13045-026-01804-8.
- Chen Y, Jia K, Xie Y, et al. The current landscape of gastric cancer and gastroesophageal junction cancer diagnosis and treatment in China: a comprehensive nationwide cohort analysis[J]. J Hematol Oncol, 2025, 18(1): 42. DOI: 10.1186/s13045-025-01698-y.
- Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer[J]. Gastric Cancer, 2015, 18(3): 476-484. DOI: 10.1007/s10120-014-0402-y.
- He J, Liu H, Dong Y, et al. Evolution of HER2 expression after neoadjuvant therapy in locally advanced gastric cancer[J]. iScience, 2025, 28(6): 112710. DOI: 10.1016/j.isci.2025.112710.
- Seo S, Ryu MH, Park YS, et al. Loss of HER2 positivity after anti-HER2 chemotherapy in HER2-positive gastric cancer patients: results of the GASTRIC cancer HER2 reassessment study 3 (GASTHER3) [J]. Gastric Cancer, 2019, 22(3): 527-535. DOI: 10.1007/s10120-018-0891-1.
- Saeki H, Oki E, Kashiwada T, et al. Re-evaluation of HER2 status in patients with HER2-positive advanced or recurrent gastric cancer refractory to trastuzumab (KSCC1604) [J]. Eur J Cancer, 2018, 105: 41-49. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.09.024.
- Lee HS. Spatial and temporal tumor heterogeneity in gastric cancer: discordance of predictive biomarkers[J]. J Gastric Cancer, 2025, 25(1): 192-209. DOI: 10.5230/jgc.2025.25.e3.
- Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 401(10389): 1655-1668. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00620-7.
- Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial[J]. Nat Med, 2023, 29(8): 2133-2141. DOI: 10.1038/s41591-023-02465-7.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3.2026 Gastric Cancer [EB/OL]. (2026-06-03) [2026-06-25]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1434>.
- Shitara K, Xu RH, Moran DM, et al. Global prevalence of CLDN18.2 in patients with locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mGGEJ) adenocarcinoma biomarker analysis of two zolbetuximab phase 3 studies (SPOTLIGHT and GLOW) [J]. 2023, J Clin Oncol, 41(16_suppl): 4035-4035. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4035.
- Zhang X, Guo Z, Zhang J, et al. First-line osemitamab (TST001) plus nivolumab and capox for advanced gGEJ cancer (TranStar102) results of cohort G from a phase III a study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16_suppl): 4048. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4048.
- Shitara K, Janjigian YY, Elimova E, et al. CLARITY-Gastric



- 01 A randomized phase 3 study of sonestatug vedotin (sone ve), a Claudin18.2 (CLDN18.2)-targeted antibody-drug conjugate, in second-or later-line (2L+) advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GCGEJC)[J]. *J Clin Oncol*, 2026, 44(2_suppl):TPS462. DOI: 10.1200/JCO.2026.44.2_suppl.TPS462.
- [20] 《胃癌 Claudin18.2 临床检测专家共识(2025 版)》专家委员会. 胃癌 Claudin18.2 临床检测专家共识(2025 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2025, 54(7): 718-725. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20250408-00245.
- [21] Dong K, Yin L, Wang Y, et al. Prevalence and detection methodology for preliminary exploration of NTRK fusion in gastric cancer from a single-center retrospective cohort [J]. *Hum Pathol*, 2024, 148: 87-92. DOI: 10.1016/j.humpath.2024.04.011.
- [22] Klempner SJ, Madison R, Pujara V, et al. FGFR2-altered gastroesophageal adenocarcinomas are an uncommon clinicopathologic entity with a distinct genomic landscape [J]. *Oncologist*, 2019, 24(11): 1462-1468. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0121.
- [23] Peng Z, Liu T, Wang J, et al. A phase 2 pivotal study of savolitinib in patients with iMETi-amplified gastric cancer or gastroesophageal junction adenocarcinomas [J]. *J Clin Oncol*, 2026, 44(16_suppl): 4011-4011. DOI: 10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.4011.
- [24] Ambrosini M, Manca P, Nasca V, et al. Epidemiology, pathogenesis, biology and evolving management of MSI-H/dMMR cancers[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2025, 22(6): 385-407. DOI: 10.1038/s41571-025-01015-z.
- [25] Kim H, An JY, Noh SH, et al. High microsatellite instability predicts good prognosis in intestinal-type gastric cancers [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(3): 585-592. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06487.x.
- [26] Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(1): 100036. DOI: 10.1016/j.esmoop.2020.100036.
- [27] Nádorvári ML, Lotz G, Kulka J, et al. Microsatellite instability and mismatch repair protein deficiency: equal predictive markers? [J]. *Pathol Oncol Res*, 2024, 30: 1611719. DOI: 10.3389/pore.2024.1611719.
- [28] 王宇, 白艳花. 子宫内膜癌错配修复蛋白与微卫星状态检测结果不一致性原因分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2024, 40(9): 913-916. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2024.09.004.
- [29] Bartley AN, Mills AM, Konnick E, et al. Mismatch repair and microsatellite instability testing for immune checkpoint inhibitor therapy: guideline from the College of American Pathologists in Collaboration with the association for molecular pathology and fight colorectal cancer[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2022, 146(10): 1194-1210. DOI: 10.5858/arpa.2021-0632-CP.
- [30] 王煜宁, 李芳梅, 邓雷, 等. 基于临床需求的子宫内膜癌基因检测规范化选择中国专家共识(2025 年版)[J]. *肿瘤学杂志*, 2025, 31(10): 825-836. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2025.10.B001.
- [31] Boku N, Satoh T, Ryu MH, et al. Nivolumab in previously treated advanced gastric cancer (ATTRACTION-2): 3-year update and outcome of treatment beyond progression with nivolumab[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(4): 946-958. DOI: 10.1007/s10120-021-01173-w.
- [32] Janjigian YY, Shitara K, Ajani JA, et al. Nivolumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric, gastroesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: 5-year follow-up results from CheckMate 649[J]. *Ann Oncol*, 2026, 37(6): 787-797. DOI: 10.1016/j.annonc.2026.02.003.
- [33] Chen X, Zhang H, Wang M, et al. Relationship between programmed death ligand 1 expression and other clinicopathological features in a large cohort of gastric cancer patients[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 783695. DOI: 10.3389/fimmu.2022.783695.
- [34] Li F, Deng H, Hu Z, et al. Immunohistochemical-based molecular typing of ACRG combined with immune-associated PD-L1 expression can predict the prognosis of gastric cancer[J]. *Cancer Med*, 2025, 14(7): e70863. DOI: 10.1002/cam4.70863.
- [35] Leone AG, Mai AS, Fong KY, et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced gastroesophageal adenocarcinoma: a series of patient-level meta-analyses in different programmed death-ligand 1 subgroups[J]. *ESMO Open*, 2024, 9(11): 103962. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103962.
- [36] Formica V, Morelli C, Fornaro L, et al. PD-L1 thresholds predict efficacy of immune checkpoint inhibition in first-line treatment of advanced gastroesophageal adenocarcinoma. A systematic review and meta-analysis of seven phase III randomized trials[J]. *ESMO Open*, 2024, 9(11): 103967. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103967.
- [37] Kim JH, Kim N, Song DH, et al. Sex-dependent different clinicopathological characterization of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a large-scale study[J]. *Gastric Cancer*, 2024, 27(2): 221-234. DOI: 10.1007/s10120-023-01460-8.
- [38] Noh JH, Shin JY, Lee JH, et al. Clinical significance of Epstein-Barr virus and helicobacter pylori infection in gastric carcinoma[J]. *Gut Liver*, 2023, 17(1): 69-77. DOI: 10.5009/gnl210593.
- [39] Vickram S, Infant SS, Manikandan S, et al. Immune biomarkers and predictive signatures in gastric cancer: optimizing immunotherapy responses[J]. *Pathol Res Pract*, 2025, 265: 155743. DOI: 10.1016/j.prp.2024.155743.
- [40] 蔡伟奇, 聂勇战, 应建明, 等. 肿瘤突变负荷检测及临床应用中国专家共识(2020 年版)[J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(5): 485-494. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2020.05.01.
- [41] Shi T, Zhang Y, Wang Y, et al. DKK1 promotes tumor immune evasion and impedes anti-PD-1 treatment by inducing immunosuppressive macrophages in gastric cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(12): 1506-1524. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0218.
- [42] Shah MA, Kennedy EB, Deighton D, et al. Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2026, 44(12): 1145-1165. DOI: 10.1200/JCO-25-02958.

