



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110022879 A

(43)申请公布日 2019.07.16

(21)申请号 201780052741.6

(22)申请日 2017.08.25

(30)优先权数据

62/380,415 2016.08.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.02.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2017/099180 2017.08.25

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/041050 EN 2018.03.08

(71)申请人 中国医药大学

地址 中国台湾台中学士路91号

(72)发明人 马文隆

(74)专利代理机构 北京中誉威圣知识产权代理有限公司 11279

代理人 席勇 董云海

(51)Int.Cl.

A61K 31/5685(2006.01)

A61K 31/513(2006.01)

A61K 31/7068(2006.01)

A61K 31/17(2006.01)

A61K 31/704(2006.01)

A61K 31/407(2006.01)

A61K 33/243(2019.01)

A61K 31/337(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书8页 附图1页

(54)发明名称

依西美坦用于治疗胃癌的用途

(57)摘要

以不可逆的类固醇类芳香环酶抑制剂如依西美坦与其衍生物治疗胃癌。此方法可还包含鉴定个人是否患有胃癌与/或需要依西美坦治疗的前置步骤,与/或监测胃癌或其生物标记状态的后续步骤。

1. 一种治疗胃癌的方法,其特征在于,包含给予有需求的个人依西美坦(1,4-二烯-3,17-二酮-6-甲基雄烷)。
2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,还包含鉴定所述个人是否患有胃癌与/或需要依西美坦治疗的前置步骤。
3. 如权利要求1或2所述的方法,其特征在于,还包含监测胃癌或其生物标记状态的后续步骤,例如雄激素受体(AR)、黄体激素受体(PR)、雌激素受体1(ER α 、ESR1),与雌激素受体2(ER β 、ESR2)。
4. 如权利要求1、2或3所述的方法,其特征在于,胃癌为人类表皮生长因子受体2阴性。
5. 如权利要求1、2、3或4所述的方法,其特征在于,所述个人为胃切除术患者。
6. 如权利要求1、2、3或4所述的方法,其特征在于,所述个人为不宜接受胃切除术者。
7. 使用依西美坦(1,4-二烯-3,17-二酮-6-甲基雄烷)来制造一种治疗胃癌的药物的用途。
8. 一种用于制定与/或标记为治疗胃癌的医药组合物,其特征在于,包含依西美坦。
9. 如权利要求8所述的医药组合物,其特征在于,还包含不同的胃癌药物,如5-氟尿嘧啶(flourouracil)或其类似物卡培他滨(capecitabine)、卡莫司汀(carmustine)、司莫司汀(semustine,甲基-CCNU)、阿霉素(doxorubicin)、丝裂霉素C(mitomycin C)、顺铂(cisplatin)与克癌易(taxotere)。

依西美坦用于治疗胃癌的用途

[0001] 发明人:马文隆,中国台湾台中市

[0002] 申请人/受让人:中国医药大学,40402中国台湾台中市学士路91号

[0003] 优先权:美国第62/380,415号临时案;申请日2016年8月27日;确认号1032

背景技术

[0004] 胃癌(Gastric cancer,GCa)是全球第三大死因。胃癌如此高的死亡率是由于延迟诊断[1]以及缺乏有效的辅助治疗剂[2]。癌症末期的病患接受胃切除术的预后及存活率非常的差,五年存活率只有30%[3]。然而,对于癌症早期的患者来说,接受化学治疗的效果也是有限的[4、5]。一个关于胃癌患者接受手术或化学治疗的综合分析评论指出现有的标准治疗方法的功效有限[6]。因此,找出新颖的胃癌治疗策略非常重要。

[0005] 胃癌患者主要为男性[7],但是涉及性别因素的研究尚未有定论。一个关于如生殖年龄、卵巢切除手术、哺乳、怀孕、更年期年龄等女性因素的流行病学调查推测雌激素会抑制胃癌发生率[8-10],同时一个大规模的调查(1299名患者)则指出女性因素导致胃癌存活率差,且男性因素增加胃癌患者术后存活率[11]。另外,黄体激素受体(PR)在胃癌组织中表现量显著增加[12],虽然血清黄体激素的表现量与胃癌的发生并无关联[13]。再者,血清睾酮的表现量在胃癌复发时显著降低[14],且低睾酮表现量与术后并发症有关[15]。

[0006] 类固醇生成的最初过程始于将胆固醇转为孕烯醇酮。细胞外摄入被认为是主要的细胞胆固醇来源[16]。脂蛋白,一种脂质载体通过脂蛋白受体被细胞吞噬,是提供胆固醇进入细胞的主要路径。一些报导指出在脂蛋白-胆固醇循环与胃癌之间具有连结:通常在胃癌病变处可以观察到富含胆固醇的脂肪颗粒;脂蛋白受体在胃癌或亲代粘膜中表现[17];且脂蛋白负荷量可能影响胃癌发展[18]。在所有脂蛋白中,低密度脂蛋白与高密度脂蛋白是血液循环中主要的胆固醇载体,且高密度蛋白-胆固醇可能是胃癌的风险因数[19]。

[0007] 为了分析患者中的L/R途径到类固醇生成,利用生存分析网页介面(柯普兰-迈耶生存曲线)测试在胃癌存活中的候选基因与计算在具有医疗迫切需求的胃癌患者中基因簇的重要性。此策略利用线上互补DNA微阵列资料库大量分析来预测在合适有力族群中的结果并提供一个可行又不偏不倚且扩及全基因的方法来分析癌症发展中的基因[20、21]。我们也揭露了一个基于抑制基因CYP19A1的全新胃癌治疗法。

发明内容

[0008] 本发明的一方面是提供利用一种不可逆的类固醇类芳香环酶抑制剂:依西美坦(1,4-二烯-3,17-二酮-6-甲基雄烷)治疗胃癌的方法与组合物。

[0009] 本发明的另一方面是提供一种治疗胃癌的方法,包含给予有需求的个人上述的依西美坦。

[0010] 在实施例中:

[0011] -此方法还包含鉴定个人是否患有胃癌与/或需要依西美坦治疗的前置步骤;

[0012] -此方法还包含监测胃癌或其生物标记状态的后续步骤,例如雄激素受体(AR)、黄

体激素受体 (PR)、雌激素受体1 (ER α 、ESR1), 与雌激素受体2 (ER β 、ESR2);

[0013] -胃癌为人类表皮生长因子受体2 (HER2) 阴性;

[0014] -个人为胃切除术患者;与/或

[0015] -个人为不宜接受胃切除术者。

[0016] 本发明的一方面提供一种使用依西美坦于制造治疗胃癌的药物。

[0017] 本发明的再一方面提供提供一种治疗胃癌的医药组合物与/或标记, 包含依西美坦, 以及可选的不同的胃癌药物, 例如5-氟尿嘧啶 (5-FU, fluorouracil) 或其类似物卡培他滨 (capecitabine)、卡莫司汀 (BCNU, carmustine)、司莫司汀 (semustine, 甲基-CCNU)、阿霉素 (doxorubicin)、丝裂霉素C (mitomycin C)、顺铂 (cisplatin) 与克癌易 (taxotere), 较佳为单剂量形式。

[0018] 本发明的医药组合物可以任何适合的给药途径给予, 包含以口服、鼻腔、直肠、阴道内、肠外、脑池内、以及局部包含口腔或舌下方式给予粉类、软膏或药水。较佳的给药路径为口服与肠外。

[0019] 本发明包括在此叙述的特定实施方式的所有组合, 亦即每一组合已被详尽描述。

附图说明

[0020] 图1为依西美坦与5-氟尿嘧啶协同抑制胃癌细胞生长。

具体实施方式

[0021] 以下实施例并非限定而是仅为代表本发明的各方面与特征。

[0022] 连结胃癌发展过程中的脂蛋白/受体路径与类固醇生成

[0023] 以柯普兰-迈耶生存分析法做为平台来评估在胃癌发展过程中的基因表现。性别无差异化之下衡量性类固醇激素核受体表现在所有胃癌患者的五年总存活率中的重要性。四种主要核受体, 包含AR (雄激素受体)、PR (黄体激素受体)、ESR1 (雌激素受体1、ER α), 与ESR2 (雌激素受体2、ER β), 皆为胃癌发展启动子。每一个受体的风险比 (HR) 为: AR是1.42 (1.18-1.72; $p=2.2e-04$), PR是1.61 (1.3-1.99; $p=1.4e-05$), ESR1是1.56 (1.28-1.89; $p=6.5e-06$), 以及ESR2是1.58 (1.32-1.89; $p=3.4e-07$)。因此, 不论性别或血清激素含量, 四种核受体为独立的胃癌预后标记。

[0024] 为了确定L/R路径是否参与影响胃癌五年存活率, 衡量LDLR、LRP6 (LDLR相关蛋白6) [26]、SR-B1 (清道夫受体-B1, HDL受体[22]) 与LPL (脂蛋白脂酶) 与五年总存活率的相关性。每一个受体风险比为: LDLR是1.23 (1.04-1.47; $p=0.018$), LRP6是2.1 (1.72-2.57; $p=6.9e-14$), 2 (1.61-2.48; $p=1.5e-10$) 与LPL是1.38 (1.16-1.65; $p=3.8e-04$)。这显示了胆固醇通过L/R路径进入胃癌细胞以帮助癌症发展。

[0025] 由于黄体激素受体 (PR) 是一种胃癌发展的独立启动子, 且L/R路径提升了细胞胆固醇含量以促进胃癌, 因此检测在胃癌五年总存活率中类固醇酶对黄体激素的影响。基因CYP11A1 (将类固醇转换为孕烯醇酮)、基因CYP17 (将孕烯醇酮转换为17 α -羟基孕烯醇酮与二羟基表雄酮 (DHEA))、基因HSD3B1 (将孕烯醇酮转换为黄体激素, 将17 α -羟基孕烯醇酮转换为17 α -羟基黄体激素, 二羟基表雄酮转换为雄烯二酮, 以及将雄烯二酮转换为睾酮)、以及基因HSD17B1 (将去氢表雄酮转换为雄烯二醇) 参与黄体激素生成。因此这四种酶被调

控且全被认为是胃癌发展的启动子。风险比为基因CYP11A1是1.36 (1.14-1.64; $p=8.9e-04$), 基因CYP17是1.47 (1.22-1.77; $p=5.5e-05$), 基因HSD3B1是1.67 (1.4-1.99; $p=9.3e-09$), 以及基因HSD17B1是1.24 (1.04-1.48; $p=0.014$)。这些数据显示黄体激素生成酶是胃癌发展的启动子。性贺尔蒙由孕烯醇酮转换为雄烯二醇与转换为睾酮的病理转换是利胃癌发展的生化过程。

[0026] 检测影响雄烯二醇或睾酮转换为雌二醇(雌激素的活化态; 基因CYP19A1) 与睾酮转换为双氢睾酮(DHT, 雄激素的活化态, 基因SRD5A1) 的关键酶。以此连结胃癌中的配体与受体功能。基因CYP19A1风险比为1.92 (1.57-2.34; $p=1.1e-10$) 是不好的预后标记, 而基因SRD5A1的风险比为0.64 (0.54-0.77; $p=1.3e-06$) 是好的预后标记。因此, 胃癌中的类固醇生成病理转换偏好为黄体激素与雌二醇生成, 而非DHT。

[0027] 同时, 这些数据显示胆固醇经由L/R路径进入肿瘤, 其连结至类固醇生成酶与产生PR及ESRs的配体, 以促进胃癌发展。更进一步, DHT合成代谢并非有助于促进胃癌发展的病理生化过程。

[0028] 风险比分数计算确认基因CYP19A1可做为胃癌治疗的新兴标的

[0029] 为了评分负责从头合成黄体激素、雌二醇或DHT的基因簇, 我们发展并利用算式来测试胃癌中类固醇合成脂质体的重要性。

[0030] 风险比分数 = (基因组风险比的平均值) = $\sum (HR_n - 1) \times (-\log_{10}(p \text{ value})) / n \times 100$

[0031] 将每一个基因的风险比减去1以校正基因本身的影响, 再乘以其的负p值对数值 ($-\log_{10}$) 以平衡基因本身的重要性。上述计算总和值再除以基因数量, 并乘上100以取得风险比分数或者每一基因的平均风险比。以100为基准来表示基因簇的意义。风险比分数 >100 表示其具有重要性可做为标的, 而当风险比分数 ≤ 100 则表示较不值得做为胃癌治疗的标的。

[0032] 目前的胃癌治疗方案包含手术或化疗[23]。非完全胃切除的患者通常合并接受5-氟尿嘧啶(5-FU) 治疗做为辅助化疗[23、24]。患者接受手术与5-氟尿嘧啶的存活率中位数为36至91个月[24]。抗HER2治疗法已经被用于HER2阳性表现(HER2+) 的胃癌患者[25]。然而, 抗HER2方法仅存在边际生存效益[25]。因此, 了解胃癌的迫切医疗需求需要评估接受手术、接受手术与使用5-氟尿嘧啶治疗以及HER2表现状态的患者族群。柯普兰-迈耶生存分析法提供这些胃癌患者族群的存活率信息。

[0033] 基因CYP11A1与基因HSD3A1负责黄体激素的生成, 如在黄体激素合成代谢途径中所示。黄体激素生成的风险比分数在手术患者族群中为54.02, 在手术与使用5-氟尿嘧啶患者族群中为9.19, 在HER2阴性(HER-) 患者族群中为259.85, 以及在HER2阳性患者族群中为36.79。在HER阴性患者中具有高风险比分数显示在HER阴性的胃癌患者中将黄体激素生成做为标的可能具有效果。基因CYP11A1、基因CYP17、基因HSD17B1、与基因CYP19A1负责雌二醇的生成。雌二醇生成的风险比分数在手术患者族群中为125.25, 在手术与使用5-氟尿嘧啶患者族群中为45.06, 在HER2阴性患者族群中为215.03, 以及在HER2阳性患者族群中为166.18。因为在手术患者、HER阳性患者、与HER阴性患者中皆具高风险比分数, 将雌二醇生成做为标的可能具有效果。DHT生成的代谢合成途径显示基因CYP11A1、基因CYP17、基因HSD17B1与基因SRD5A1负责DHT生成。DHT生成的风险比分数在手术患者族群中为48.31, 在手术与使用5-氟尿嘧啶患者族群中为23.32, 在HER2阴性患者族群中为87.66, 以及在HER2

阳性患者族群中为43.72。

[0034] 类固醇合成的脂质体的分析显示基因CYP11A1与基因CYP19A1在各种分类的胃癌患者中为显性发展基因。因此,我们实施癌症基因体图谱(TCGA)来预测在胃癌患者中的非肿瘤(NT)与肿瘤母体(TP)内它们的表现。可以看到相较于非肿瘤部分,在肿瘤母体中基因CYP11A1表现较低($p=0.019$)而基因CYP19A1是表现较高($p=0.008$)。此外,非配对比较也一致的发现与非肿瘤病变处比较,在肿瘤母体也是低基因CYP11A1($p=0.02$)表现但高基因CYP19A1表现($p<0.0001$)。这些数据显示相较于非肿瘤胃组织,在肿瘤中将基因CYP19A1做为标的可具有较好的结果。最后,我们从TCGA衡量基因CYP19A1的表现以与另一个患者族群连结。数据清楚的证明相较于低表现量,高的基因CYP19A1表现量与不好的整体存活率相关。

[0035] 将基因CYP19A1做为新颖的胃癌治疗标的

[0036] 为了测试将基因CYP19A1做为标的是否为有效的胃癌治疗方法,以三种基因CYP19A1的抑制剂处理人类胃癌细胞株SNU1与SC-M1。第一型基因CYP19A1抑制剂(非类固醇;阿那曲唑(anastrozole)与来曲唑(letrozole))在48小时培养内并不会产生显著的细胞毒性。然而,第二型基因CYP19A1抑制剂(不可逆;依西美坦)在剂量 $100\mu\text{M}$ 处理之下具有显著的细胞毒性。由于SNU1与SC-M1为两种不同的细胞型态(SNU1为非附着式,而SC-M1则附着于培养皿),我们以亚致死剂量(7天; $25\mu\text{M}$)处理后进行细胞流式仪分析(SNU1)或是群落生成分析(SC-M1)来测试长期依西美坦效果。我们发现亚致死剂量的依西美坦处理可以显著增加SNU1细胞的细胞凋亡(sub-G0总数由23%变成73%),同时完全抑制SC-M1群落生成。总结我们的结果显示基因CYP19A1在胃癌患者中做为一种发展干扰子,而以依西美坦将基因CYP19A1做为标的可为一种有效的胃癌治疗策略。

[0037] 由于高发生率且预后差,在早期阶段将初期胃癌肿瘤移除是唯一可能治愈的处理。然而,大部分的患者被诊断为不能切除或具有转移性疾病。在1980年代早期,不论是单独使用或是在手术之后做为结合治疗,氟尿嘧啶化学治疗被评估为一种胃癌治疗的活性剂[32]。然而,低反应率(19%-48%)与可容忍毒性(>50%的患者具有其他胃肠恶性肿瘤)使得氟尿嘧啶化学治疗通常被做为在随机分派的第三期临床试验时的对照组[37]。在胃癌中的HER2表现也受到关注,做为以曲妥珠单抗(trastuzumab)治疗的潜力标的[33],且是治疗晚期HER2阳性胃癌的标准用药[34]。不幸地,对于HER2阴性的胃癌患者并没有更好的辅助治疗。虽然可以使用曲妥珠单抗,但即使合并化疗,患者仍然常复发[35,36]。Cho等人[37]研究类固醇合成酶的单核苷酸多样性来与胃癌风险连结,发现其中基因CYP19A1的单核苷酸多样性影响胃癌敏感度;也可参考以下文章:Jin等人2005年时发表于期刊Oncol Lett.的「胃癌的生物标记:早期诊断与预后的发展」(评论)(Jin et al.,Oncol Lett.2015Apr;9(4):1502-1508,Biomarkers for gastric cancer:Progression in early diagnosis and prognosis(Review).)。

[0038] 我们的公开直连结基因CYP19A1与患者存活率,证明标的价值。我们公开基因CYP19A1在特定的患者族群中,例如手术或HER阳性/阴性患者,是一个特定有用的标的。我们证明在胃癌细胞中给予人可接受的依西美坦剂量($25\mu\text{M}$)可引起有效的细胞毒性。Goss等人(2011)[38]报导长期使用依西美坦表现了优异的乳癌防治效果与有限的系统并发症。因此我们的公开显示在临床上于胃癌患者使用依西美坦是实用的。

[0039] 依西美坦与5-氟尿嘧啶在体外测试协同抑制胃癌细胞生长

[0040] 分四组处理 (Veh:载体、5-氟尿嘧啶、Exe:依西美坦、以及Exe+5FU:依西美坦加5-氟尿嘧啶) 并与溶剂载体处理比较。5-氟尿嘧啶处理与依西美坦处理皆可抑制人类胃癌细胞株 (SNU-1) 的细胞生长,而结合依西美坦与5-氟尿嘧啶协同增强细胞抑制。

[0041] 图为显示各处理的细胞毒性效果;数值为载体处理结果的倍数;p值 (T-Test) 如下:Veh与5-氟尿嘧啶处理间为0.0006、Veh与依西美坦处理间为0.0014、Veh与Exe+5FU处理间为0.00003。

[0042] 依西美坦与5-氟尿嘧啶在体内测试中协同抑制胃癌细胞生长

[0043] 我们建立了动物异种移植人体肿瘤的步骤来确认动物体内药效,并使用与证明肿瘤细胞生长抑制的体外测试一样的四个分组进行手术。

[0044] 在免疫缺陷裸鼠 (athymic nude mice) 的每个皮下注射部位注入106个人类胃癌细胞 (SNU-1)。

[0045] 注射两周后,开始每周三次并持续四周给予老鼠不同药剂 (腹腔内注射;5-氟尿嘧啶:5mg/kg/mouse;Exe:100mg/kg/mouse)。

[0046] 每一周以放射线测量肿瘤大小并测量体重。

[0047] 在试验结束时,收集血液与肿瘤组织进行组织切片、标记分析、基因表现分析。

[0048] 和我们的体外测试结果一致,在所有的动物异体移植小鼠中,给予5-氟尿嘧啶与依西美坦都可抑制人类胃癌肿瘤生长,且同时给予依西美坦与5-氟尿嘧啶可以协同增强肿瘤生长。

[0049] 尽管已经充分详细地描述和举例说明了本发明以使所属技术领域中的技术人员制造和使用本发明,但是在不脱离本发明的精神和范围的情况下,各种替换,修改和改进应该是显而易见的。

[0050] 所属技术领域中的技术人员容易理解本发明非常适合于实现所述目的并获得所述的目的和优点,以及其中原有的目的和优点。为了产生上述目的优点的细胞、动物与步骤以及方法已以最佳实施方式做为示范,然并非用以限定本发明。所属技术领域中的技术人员可能想到其修改与其他用途。这些修改被包含在本发明的精神内并被权利要求所限定。本文所引用的所有发表、专利与专利申请,包含其中引用的内容,在所有目的之下全部以参考资料方式并入本文。

[0051] 参考文献

[0052] 1.Thrumurthy SG,Chaudry MA,Chau I and Allum W.Does surgery have a role in managing incurable gastric cancer?Nat Rev Clin Oncol.2015;12(11):676-682.

[0053] 2.Tan P and Yeoh KG.Genetics and Molecular Pathogenesis of Gastric Adenocarcinoma.Gastroenterology.2015;149(5):1153-1162e1153.

[0054] 3.Bang YJ,et al.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(9742):687-697.

[0055] 4.Allum WH,et al.Guidelines for the management of oesophageal and

gastric cancer. *Gut*.2011;60(11):1449-1472.

[0056] 5.Foo M and Leong T.Adjuvant therapy for gastric cancer:current and future directions.*World J Gastroenterol*.2014;20(38):13718-13727.

[0057] 6.Sun J,Song Y,Wang Z,Chen X,Gao P,Xu Y,Zhou B and Xu H.Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer:a systematic review and meta-analysis.*BMC Cancer*.2013;13:577.

[0058] 7.Korenaga D,et al.Sex hormone-receptor-negative tumors have a higher proliferative activity than sex hormone-receptor-positive tumors in human adenocarcinomas of the gastrointestinal tract.*Surg Today*.1998;28(10):1007-1014.

[0059] 8.Duell EJ,et al.Menstrual and reproductive factors,exogenous hormone use,and gastric cancer risk in a cohort of women from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition.*Am J Epidemiol*.2010;172(12):1384-1393.

[0060] 9.Cronin-Fenton DP,et al.Reproductive and sex hormonal factors and oesophageal and gastric junction adenocarcinoma:a pooled analysis.*Eur J Cancer*.2010;46(11):2067-2076.

[0061] 10.Chandanros E and Lagergren J.Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer.*Eur J Cancer*.2008;44(16):2397-2403.

[0062] 11.Kim JH,Boo YJ,Park JM,Park SS,Kim SJ,Kim CS and Mok YJ.Incidence and long-term outcome of young patients with gastric carcinoma according to sex:does hormonal status affect prognosis?*Arch Surg*.2008;143(11):1062-1067; discussion 1067.

[0063] 12.Wu CW,Chi CW,Chang TJ,Lui WY and P'Eng F K.Sex hormone receptors in gastric cancer.*Cancer*.1990;65(6):1396-1400.

[0064] 13.Kuru B,Ozaslan C,Yalman K and Camlybel M.Serum progesterone levels in patients with gastric and colorectal cancers.*Acta Chir Belg*.2002;102(2):122-125.

[0065] 14.Inutsuka S,Kodama Y,Natsuda Y,Kumashiro R and Maekawa T.Serum testosterone level of patients with gastric carcinoma before and after gastrectomy.*Cancer*.1986;58(12):2675-2679.

[0066] 15.Sah BK,Chen MM,Peng YB,Feng XJ,Yan M,Liu BY,Fan QS and Zhu ZG.Does testosterone prevent early postoperative complications after gastrointestinal surgery?*World J Gastroenterol*.2009;15(44):5604-5609.

[0067] 16.Myant NB.The transport and turnover of the plasma cholesterol.*Biochem Soc Symp*.1971;(33):99-121.

[0068] 17.Caruso MG,Notarnicola M,Cavallini A and Di Leo A.3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity and low-density lipoprotein

receptor expression in diffuse-type and intestinal-type human gastric cancer. *J Gastroenterol*.2002;37(7):504-508.

[0069] 18.Enjoji M,et al.Intracellular mechanisms underlying lipid accumulation(white opaque substance)in gastric epithelial neoplasms:A pilot study of expression profiles of lipid-metabolism-associated genes. *J Gastroenterol Hepatol*.2015.

[0070] 19.Guo E,Chen L,Xie Q,Chen J,Tang Z and Wu Y.Serum HDL-C as a potential biomarker for nodal stages in gastric cancer. *Ann Surg Oncol*.2007;14(9):2528-2534.

[0071] 20.Li Q,Birkbak NJ,Gyorffy B,Szallasi Z and Eklund AC.Jetset: selecting the optimal microarray probe set to represent a gene. *BMC Bioinformatics*.2011;12:474.

[0072] 21.Gyorffy B,Surowiak P,Budczies J and Lanczky A.Online survival analysis software to assess the prognostic value of biomarkers using transcriptomic data in non-small-cell lung cancer. *PLoS One*.2013;8(12):e82241.

[0073] 22.Storey SM,et al.Intracellular cholesterol-binding proteins enhance HDL-mediated cholesterol uptake in cultured primary mouse hepatocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*.2012;302(8):G824-839.

[0074] 23.Iacovelli R,Pietrantonio F,Maggi C,de Braud F and Di Bartolomeo M.Combination or single-agent chemotherapy as adjuvant treatment of gastric cancer:A systematic review and meta-analysis of published trials. *Crit Rev Oncol Hematol*.2016;98:24-28.

[0075] 24.Liu H,et al.The efficacy and toxicity of paclitaxel plus S-1 compared with paclitaxel plus 5-FU for advanced gastric cancer:a PRISMA systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*.2014;93(25):e164.

[0076] 25.Galdy S,et al.Systemic therapy beyond first-line in advanced gastric cancer:An overview of the main randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*.2015.

[0077] 26.Lee YM,Chang WC and Ma WL.Hypothesis:solid tumours behave as systemic metabolic dictators. *J Cell Mol Med*.2016.

[0078] 27.Guillaumond F,et al.Cholesterol uptake disruption,in association with chemotherapy,is a promising combined metabolic therapy for pancreatic adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*.2015;112(8):2473-2478.

[0079] 28.Tamura T,Inagawa S,Hisakura K,Enomoto T and Ohkohchi N.Evaluation of serum high-density lipoprotein cholesterol levels as a prognostic factor in gastric cancer patients. *J Gastroenterol Hepatol*.2012;27(10):1635-1640.

[0080] 29.Dale KM,Coleman CI,Henyan NN,Kluger J and White CM.Statins and cancer risk:a meta-analysis. *JAMA*.2006;295(1):74-80.

- [0081] 30. Shimoyama S. Statins and gastric cancer risk. *Hepatogastroenterology*. 2011;58(107-108):1057-1061.
- [0082] 31. Wei W, et al. Ligand Activation of ERR α by Cholesterol Mediates Statin and Bisphosphonate Effects. *Cell Metab*. 2016.
- [0083] 32. Fujii M, Kochi M and Takayama T. Recent advances in chemotherapy for advanced gastric cancer in Japan. *Surg Today*. 2010;40(4):295-300.
- [0084] 33. Ieni A, Barresi V, Rigoli L, Caruso RA and Tuccari G. HER2 Status in Premalignant, Early, and Advanced Neoplastic Lesions of the Stomach. *Dis Markers*. 2015;2015:234851.
- [0085] 34. Wada R, Hirabayashi K, Ohike N and Morii E. New guidelines for HER2 pathological diagnostics in gastric cancer. *Pathol Int*. 2016;66(2):57-62.
- [0086] 35. Chrom P, Stec R and Szczylik C. Second-line Treatment of Advanced Gastric Cancer: Current Options and Future Perspectives. *Anticancer Res*. 2015;35(9):4575-4583.
- [0087] 36. Boekhout AH, et al. Trastuzumab. *Oncologist*. 2011;16(6):800-810.
- [0088] 37. Cho LY, et al. Genetic susceptibility factors on genes involved in the steroid hormone biosynthesis pathway and progesterone receptor for gastric cancer risk. *PLoS One*. 2012;7(10):e47603.
- [0089] 38. Goss PE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2381-2391.
- [0090] 39. Yuan LW, Yamashita H and Seto Y. Glucose metabolism in gastric cancer: The cutting-edge. *World J Gastroenterol*. 2016;22(6):2046-2059.
- [0091] 40. Chung IF, Chen CY, Su SC, Li CY, Wu KJ, Wang HW and Cheng WC. DriverDBv2: a database for human cancer driver gene research. *Nucleic Acids Res*. 2015;44(D1):D975-979.
- [0092] 41. Cheng WC, et al. DriverDB: an exome sequencing database for cancer driver gene identification. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(Database issue):D1048-1054.
- [0093] 42. Chung WM, et al. MicroRNA-21 promotes the ovarian teratocarcinoma PA1 cell line by sustaining cancer stem/progenitor populations in vitro. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4(4):88.
- [0094] 43. Ma WL, Jeng LB, Lai HC, Liao PY and Chang C. Androgen receptor enhances cell adhesion and decreases cell migration via modulating β 1-integrin-AKT signaling in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett*. 2014;351(1):64-71.
- [0095] 44. Chen L, et al. Androgen receptor increases CD133 expression and progenitor-like population that associate with cisplatin resistance in endometrial cancer cell line. *Reprod Sci*. 2014;21(3):386-394.

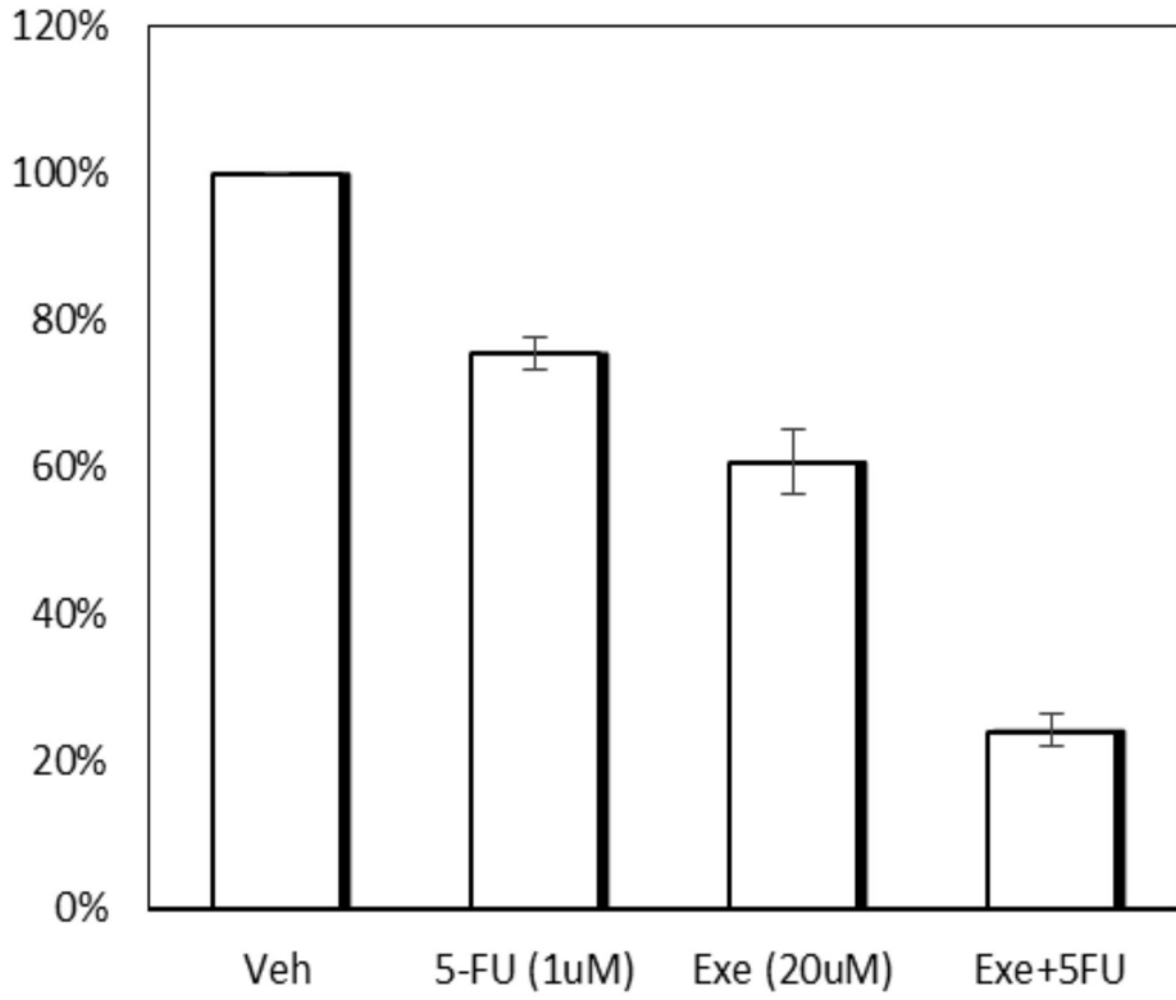


图1