

肠型胃癌的研究进展

刘霞, 杨明, 张艳桥

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: Lauren 分型是最常用的胃癌组织病理学分型之一, 它将胃癌分为肠型、弥漫型和混合型。我国是胃癌高发区, 其中肠型胃癌在我国的发病率明显高于弥漫型胃癌和混合型胃癌。全文分析了近十几年与 Lauren 分型相关的文献, 从流行病学及病因、发病机制、生物学特征等三个方面对肠型胃癌展开讨论, 对肠型胃癌的研究进展作一综述。

关键词: 肠型胃癌; 发病机制; 生物学特征; 预后

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2015)10-0855-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.10.A012

Research Progress in Intestinal-Type Gastric Cancer

LIU Xia, YANG Ming, ZHANG Yan-qiao

(The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Lauren classification is one of the most common pathological classifications of gastric cancer. Gastric cancer can be divided into intestinal type, diffuse type and mixed type according to Lauren classification. China is a high incidence area of gastric cancer. Most of the gastric cancers are intestinal type and the incidence rate is obviously higher than diffuse type and mixed type. This review analyzes the literature of Lauren classification in the recent ten years. We discuss and introduce the progress of intestinal type of gastric cancer which picked out from Lauren classification into three aspects, including the epidemiology and etiology, pathogenesis, biology characteristics.

Key words: intestinal-type gastric cancer; pathogenesis; biological characteristics; prognosis

1965 年 Lauren 根据胃癌的组织结构和生物学行为提出将胃癌分为肠型和弥漫型^[1]。部分胃癌兼有肠型和弥漫型的特点, 被称为混合型胃癌。三种类型胃癌的生物学行为、流行病学、病因、发病机制、分子生物学特征等方面均存在明显差异。在临床中, 弥漫型胃癌的研究相对较多, 也相对比较全面, 而肠型胃癌的研究较分散, 缺乏系统的分析。本文对近十几年关于肠型胃癌的文献进行归纳总结, 对其研究进展作一综述。

1 肠型胃癌流行病学与病因

肠型胃癌在胃癌高发区, 如中国、日本的发病率

高于弥漫型胃癌, 而弥漫性胃癌在非胃癌高发区较为常见, 且常与某些遗传因素相关。近些年, 胃癌的发病率有所下降, 尤以肠型胃癌发病率的下降为甚。肠型胃癌的发病年龄通常在 55~80 岁之间, 男女性发病比例为 2:1^[2]。

肠型胃癌与环境致癌物, 如高盐饮食、进食烧烤鱼类、肉类以及饮酒、吸烟等密切相关。吸烟、幽门螺旋杆菌(Hp)感染是公认的胃癌危险因素。Hp 感染与肠型和弥漫型胃癌均相关。Fuccio 等^[4]对 6 项临床研究进行了综合分析, 共纳入 6695 例患者, 随访 4~10 年, 显示根除 Hp 感染可使胃癌发病风险降低 35%。肠型胃癌往往有比较明确的癌前病变, 与萎缩性胃炎、肠上皮化生、不典型增生癌变有关^[3]。而一般认为弥漫型胃癌与癌前病变无明显相关性。也就是说, 肠型胃癌与 Hp 感染密切相关。

收稿日期: 2014-12-13; 修回日期: 2015-01-06

通讯作者: 张艳桥, E-mail: yanqiaozhang@126.com

2 肠型胃癌发病机制

2.1 Correa's 级联

肠型胃癌的发生是多步骤过程(称为 Correa's 级联):非萎缩性胃炎→多灶萎缩性胃炎伴化生→完整的肠上皮化生→不完整的肠上皮化生→不典型增生^[5,6]。萎缩性胃炎、肠上皮化生、低度异型增生、高度异型增生在 10 年内进展为胃癌的概率分别为 0.8%、1.8%、4%和 33%^[7]。在这个过程中,存在多种遗传学及表观遗传学变化,深入研究这些变化并采取有效措施阻断 Correa's 级联反应,对预防肠型胃癌的发生有着重要的作用。

Aviles-Jimenez 等^[8]发现在非萎缩性胃炎→肠上皮化生→肠型胃癌过程中,胃内定植菌群是一个渐变的过程,非萎缩性胃炎菌群的多样性显著高于肠型胃癌($P=0.004$),认为定植菌群的变化是由于胃黏膜产生黏蛋白所造成的。生理情况下胃黏膜产生黏蛋白 MUC5AC 和 MUC6,适合胃内菌群定植,而正常黏膜萎缩或发生肠上皮化生后产生黏蛋白 MUC224,不适合胃内菌群定植。由此可以推断,通过对黏蛋白或胃内定植菌群的检测,可以对肠型胃癌进行早期诊断。

2.2 白介素相关基因多态性

白介素在胃癌发生中起重要作用,但与肠型胃癌相关的基因多态性主要有以下两个:*IL1B-511T* 等位基因多态性和 *IL-10-1082G* 等位基因多态性。

研究证实携带 *IL1B-511T* 等位基因可以产生大量 IL-1 β ,这与胃癌的发生可能相关^[9]。一项荟萃分析表明,在白种人(非亚洲人群)的肠型胃癌患者中,*IL1B-511T* 基因型(含显性基因)与 *C/C* 基因型(隐性基因纯合子)的比值比为 1.80(95%CI:1.27~2.56),说明 *IL1B-511T* 基因多态性与肠型胃癌的发生有强相关性^[10]。最近一项荟萃分析^[11]在 9 项亚洲人群的临床研究中,发现无论是 *IL1B-511T* 等位基因纯合子还是携带者,均可降低肠型胃癌的发病风险(OR 值分别为 0.69 和 0.78),但在这 9 项研究中对高质量的临床研究进行分析时,并无统计学差异;在 16 项非亚洲人群的临床研究中,无论是 *IL1B-511T* 等位基因纯合子还是携带者,均可增加肠型胃癌的风险(OR 值分别为 1.49 和 1.42)。

一项关于 *IL-10-1082* 基因 A/G 单核苷酸多态

性的荟萃分析纳入了 10 项研究,通过亚组分析及敏感性分析表明,*IL-10-1082* 基因型 GG 和 GA 与胃癌发生相关,且在亚洲人群中的相关性更高。*IL-10-1082* 基因型 GG 和 GA 与肠型胃癌相关^[12]。

2.3 肿瘤干细胞

在肠型胃癌中,LGR5(富含亮氨酸的重复序列-G 蛋白偶联受体 5),备受关注,是 Wnt 通路的一个靶点,是肠源干细胞的潜在标志物,也是新兴的肿瘤干细胞标志物^[13,14]。一项胃癌 LGR5 相关的临床研究^[15]表明,LGR5 表达与 Lauren 分型、分化程度和 TNM 分期相关,在高中分化、肠型和 I、II 期胃癌中 LGR5 表达更常见;在 III、IV 期胃癌中,LGR5 表达明显下降。因此,推断 LGR5 在胃癌发生早期起到了重要作用。

3 肠型胃癌生物学特征

3.1 Septin9 基因甲基化

Septin 是一个广泛存在于除植物以外所有真核生物中的基因家族,成员众多,参与细胞分裂、细胞极化、囊泡运输及胞膜重构等多个过程。针对 Septin 基因家族的功能研究正逐步成为肿瘤研究的新热点。近几年有临床研究表明 *Septin9* 基因甲基化(mSEPT9)可作为结直肠癌早期诊断的分子标志物^[16,17]。由于肠型胃癌与肠癌在形态学上非常相似,一些研究者对 mSEPT9 在胃癌中的应用进行了探索。研究表明在胃癌患者中,肠型(23.5%)、混合型(40%)中血浆 mSEPT9 较弥漫型(7.3%)更常见($P=0.009$),因此该研究作者推荐在进行胃癌筛查时,可考虑进行血浆 mSEPT9 检测。综合分析 mSEPT9、CEA 和 CA19-9 可以提高胃癌诊断的敏感性(32.7%, $P=0.002$)^[18]。另一项研究表明肠型胃癌 mSEPT9(83.3%,45/54)发生胃癌的概率性显著高于弥漫型胃癌(50%,14/28, $P<0.01$),且 mSEPT9 在肠上皮化生的胃黏膜组织癌前病变时就已经发生,说明 mSEPT9 在胃癌尤其是肠型胃癌发生早期起重要作用,有望成为肠型胃癌早期诊断的分子标志物^[19]。

3.2 RUNX3 启动子甲基化

RUNX3 被称为核心结合因子(CBF),目前已被证实为抑癌基因,RUNX3 失活与多种肿瘤的发生相关。通常有三种方式可以导致 RUNX3 失活:杂合子

丢失(LOH)、启动子超甲基化或者蛋白的异常分布,而在肿瘤发生中以 RUNX3 启动子超甲基化最为常见^[20]。一项荟萃分析^[21]表明,RUNX3 启动子的甲基化与胃癌相关。对不同组织学类型的胃癌进行亚组分析发现,RUNX3 启动子甲基化在肠型胃癌中的发生率明显高于弥漫型胃癌 (HR=2.62,95%CI:1.33~5.14),表明 RUNX3 基因的失活可能在肠型胃癌的发生中起重要作用。

3.3 预后相关分子生物学特征

一系列临床研究表明肠型胃癌预后好于弥漫型、混合型胃癌^[22~24]。较有影响力的一项研究是 Sylvie 等^[25]开展的,他们对 410 例接受了新辅助治疗的胃癌患者进行了统计学分析,提示肠型胃癌接受新辅助治疗后病理有效率明显高于弥漫型(0.329 vs 0.174, $P=0.007$),且肠型胃癌的中位生存时间明显高于弥漫型(50.5 个月 vs 23.5 个月, $P<0.001$)。

肠型胃癌预后不同,针对这一现象进行文献回顾发现,导致肠型胃癌预后存在差异的原因可能与以下生物学特征相关。

3.3.1 预后良好的分子生物学特征

肠型胃癌预后较好可能与高频微卫星不稳定(MSI-H)和过氧化物酶增殖子激活受体 γ (PPAR γ)表达相关。

研究^[26]表明,MSI-H 胃癌相比低频微卫星不稳定(MSI-L)胃癌和微卫星不稳定阴性(MSS)胃癌而言,Lauren 分型更多见于肠型,淋巴结转移率较低,预后较好。意大利的一项临床研究^[27]表明 MSI-H 与肠型胃癌密切相关 ($P=0.002$),另一方面免疫组化显示 MSI-H 且伴有 hMLH1 缺失表达的患者 5 年生存率高 ($P=0.01$)。

韩国的一项临床研究^[28]表明 PPAR γ 在胃癌中的表达率为 69.2%(462/688),在 306 例肠型胃癌中 PPAR γ 阳性率为 68.3%(209/306),PPAR γ 阳性肿瘤的总死亡率和癌症特异死亡率均低于 PPAR γ 阴性肿瘤(P 值分别为 0.0010 和 0.0016)。多因素分析表明 PPAR γ 阳性表达是肠型胃癌总死亡率和癌症特异的死亡率的独立预后因子 (HR 分别为 0.36 和 0.42;95%CI 分别为:0.19~0.70 和 0.22~0.81)。尽管弥漫型胃癌中,PPAR γ 阳性率 (71.6%,166/232)高于肠型胃癌,但 PPAR γ 阳性与总死亡率和癌症特异的死亡率并没有相关性 (P 值分别为 0.5041 和

0.5248)。研究者认为这可能是由于在弥漫型胃癌中有比 PPAR γ 表达更重要的预后分子标志物。此外,这项临床研究也提示在肠型胃癌中应用 PPAR γ 激动剂可以避免化疗耐药,减少转移的发生,或许 PPAR γ 将成为新药的治疗靶点。

3.3.2 预后不良的分子生物学特征

在肠型胃癌中,也存在一定比例的患者预后不良。目前已经证明 Her-2、肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白酶 8(TNFAIP8)、胸苷磷酸化酶(TP)表达与肠型胃癌预后不良相关。

临床研究表明,肠型胃癌预后较好,但 Her-2 过表达比例明显高于弥漫型和混合型胃癌,而 Her-2 过表达通常被认为是预后不良的预测因子,针对这看似矛盾的现象,有学者^[29]进行了一项回顾性研究,纳入了 838 例患者,表明肠型胃癌 Her-2 阳性率高,其中 Her-2 阴性者预后较好,提示结合 Lauren 分型及 Her-2 检测可以更好地判断胃癌患者预后。另一项来自日本的多中心大型临床研究纳入 1148 例接受胃切除术的患者,并随访这些患者的总生存期(OS),也证明了 Her-2 阳性患者预后较差^[30]。尽管 Her-2 基因过表达提示预后不良,但抗 Her-2 靶向药物的出现可能改变这部分患者的预后。ToGA 研究^[31]是对晚期 Her-2 阳性胃癌患者进行靶向治疗的三期临床研究,表明曲妥珠单抗可以使 Her-2 阳性胃癌患者中位生存延长约 2.7 个月 ($P=0.0046$),亚组分析显示,肠型胃癌使用曲妥珠单抗有更好的生存获益(HR=0.69,95%CI:0.54~0.88)。

有研究选取了 123 例胃癌术后组织以及 30 例正常胃组织进行研究^[32],经免疫组化染色以及统计学分析,显示 TNFAIP8 高表达的肠型胃癌生存期比低表达的肠型胃癌生存期短 ($P<0.05$),提示伴有 TNFAIP8 蛋白过表达的肠型胃癌预后不良。

胸苷磷酸化酶(TP)是一种血管生成因子。伴有 TP 表达的原发肿瘤被认为是胃癌淋巴结转移、肝转移的一个危险因素。Zhang 等^[33]在一项临床研究中入组了 103 例胃癌患者,其中肠型胃癌 65 例,得出如下结果:(1)无论在肿瘤内或是间质内,TP 表达均更常发生在肠型胃癌中(肿瘤内:40.0% vs 7.9%, $P<0.001$;间质内:58.5% vs 18.4%, $P<0.001$);(2)在肠型胃癌中,TP 表达水平与微血管密度(MVD)、淋巴管密度(LVD)、增殖指数(PI)显著相关;(3)在肠型

胃癌中,间质内 TP 表达与肿瘤侵犯深度、淋巴结转移、分期和肿瘤大小相关,且为独立因素(OR 值分别为 40.0、11.8、19.3、8.84;95%CI 分别为 2.41~662.9、2.15~65.1、2.58~144、1.43~54.8;*P* 值分别为 0.01、0.005、0.004、0.019);(4)间质内 TP 高表达的患者比低表达的患者预后差(中位生存时间 76 个月 vs 91 个月,*P* 值为 0.036)。也就是说,伴有 TP 高表达的肠型胃癌预后较差,这可能与 MVD、LVD、PI 增加相关。

4 展 望

Lauren 分型是胃癌最常用的组织病理学分型之一。我国胃癌高发,且以肠型胃癌为主,深入研究肠型胃癌的发病机制及分子生物学特征,筛选早期诊断、治疗靶点、预后相关的分子标志物,可以更好地识别高危因素、筛选治疗优势人群以及判断预后。

参考文献:

- [1] Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma; diffuse and so-called intestinal-type carcinoma, an attempt at histochemical classification[J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1965, 64: 31-49.
- [2] Piazuelo MB, Correa P. Gastric cancer: overview [J]. *Colomb Med*, 2013, 44(3): 192-201.
- [3] Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer [J]. *IARC Sci Publ*, 2004, (157): 327-349.
- [4] Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(2): 121-128.
- [5] Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade [J]. *J Dig Dis*, 2012, 13(1): 2-9.
- [6] Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model for gastric cancer epidemiology [J]. *Lancet*, 1975, 2(7924): 58-60.
- [7] de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(4): 945-952.
- [8] Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R, et al. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 4202.
- [9] El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer [J]. *Nature*, 2000, 404(6776): 398-402.
- [10] Camargo M, Mera R, Correa P, et al. Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: a meta-analysis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(9): 1674-1687.
- [11] Persson C, Canedo P, Machado JC, et al. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: A HuGE systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Epidemiol*, 2011, 173(3): 259-270.
- [12] Ni P, Xu H, Xue H, et al. A meta-analysis of interleukin-10-1082 promoter polymorphism associated with gastric cancer risk [J]. *DNA Cell Biol*, 2012, 31(4): 582-591.
- [13] Pinson KI, Brennan J, Monkley S, et al. An LDL-receptor related protein mediates Wnt signalling in mice [J]. *Nature*, 2000, 407(6803): 535-538.
- [14] Van der Flier LG, Sabates-Bellver J, Oving I, et al. The intestinal Wnt/TCF Signature [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(2): 628-632.
- [15] Bu Z, Zheng Z, Zhang L, et al. LGR5 is a promising biomarker for patients with stage I and II gastric cancer [J]. *Chin J Cancer Res*, 2013, 25(1): 79-89.
- [16] Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and legionnaires' disease: 25 years of investigation [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2002, 15(3): 506-526.
- [17] Newton KF, Newman W, Hill J, et al. Review of biomarkers in colorectal cancer [J]. *Colorectal Dis*, 2012, 14(1): 3-17.
- [18] Lee HS, Hwang SM, Kim TS, et al. Circulating methylated septin 9 nucleic acid in the plasma of patients with gastrointestinal cancer in the stomach and colon [J]. *Transl Oncol*, 2013, 6(3): 290-296.
- [19] Zhang YQ, Hu XR, Mao XY, et al. Septin 9 gene methylation in gastric carcinoma and its clinical significance [J]. *Chin J Health Lab Tec*, 2014, 24(14): 1987-1990. [张意琴, 胡笑蓉, 毛雄鹰, 等. 胃癌组织 septin 9 基因甲基化及其临床意义研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2014, 24(14): 1987-1990.]
- [20] Chuang LS, Ito Y. RUNX3 is multifunctional in carcinogenesis of multiple solid tumors [J]. *Oncogene*, 2010, 29(18): 2605-2615.
- [21] Fan XY, Hu XL, Han TM, et al. Association between RUNX3 promoter methylation and gastric cancer: a meta-analysis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2011, 11: 92.
- [22] Tanner M, Hollmén M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II alpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(2): 273-278.

- [23] Yamashita K, Sakuramoto S, Katada N, et al. Diffuse type advanced gastric cancer showing dismal prognosis is characterized by deeper invasion and emerging peritoneal cancer cell; the latest comparative study to intestinal advanced gastric cancer[J]. Hepatogastroenterology, 2009, 56(89): 276–281.
- [24] Zheng H, Takahashi H, Murai Y, et al. Pathobiological characteristics of intestinal and diffuse-type gastric carcinoma in Japan: an immunostaining study on the tissue microarray[J]. J Clin Pathol, 2007, 60(3): 273–277.
- [25] Sylvie L, Susanne B, Katja O. Prediction of response and prognosis by a score including only pretherapeutic parameters in 410 neoadjuvant treated gastric cancer patients[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 196: 269–289.
- [26] Nobili S¹, Bruno L, Landini I, et al. Genomic and genetic alterations influence the progression of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(3): 290–299.
- [27] Falchetti M, Saieva C, Lupi R, et al. Gastric cancer with high-level microsatellite instability: target gene mutations, clinicopathologic features, and long-term survival [J]. Human Pathology, 2008, 39(6): 925–932.
- [28] Cho SJ, Kook MC, Lee JH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ upregulates galectin-9 and predicts prognosis in intestinal-type gastric cancer[J]. Int J Cancer, 2015, 136(4): 810–820.
- [29] Qiu M, Zhou Y, Zhang X, et al. Lauren classification combined with HER2 status is a better prognostic factor in Chinese gastric cancer patients[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 823.
- [30] Kurokawa Y, Matsuura N, Kimura Y, et al. Multicenter large-scale study of prognostic impact of HER2 expression in patients with resectable gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2014. [Epub ahead of print]
- [31] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, 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[J]. Lancet, 2010, 376(9742): 687–697.
- [32] Yang M, Zhao Q, Wang X, et al. TNFAIP8 overexpression is associated with lymph node metastasis and poor prognosis in intestinal-type gastric adenocarcinoma[J]. Histopathology, 2014, 65(4): 517–526.
- [33] Zhang X, Zheng Z, Shin YK, et al. Angiogenic factor thymidine phosphorylase associates with angiogenesis and lymphangiogenesis in the intestinal-type gastric cancer[J]. Pathology, 2014, 46(4): 316–324.

2015 年第二届国家级继续教育项目“常见恶性肿瘤内科诊治规范及临床实践学习班”暨“癌痛规范化治疗与临床实践学习班”预告

由浙江省肿瘤医院、浙江省抗癌协会联合主办,肿瘤学杂志社承办的 2015 年第二届国家级继续教育项目“常见恶性肿瘤内科诊治规范及临床实践学习班”暨“癌痛规范化治疗与临床实践学习班”(项目编号:2015-04-08-164(国),2015-04-08-162(国))将于 2015 年 11 月 20~22 日在杭州举行。

●注册费用

注册时间	2015 年 10 月 31 日前报名注册	现场注册
会务费	700 元/人	800 元/人

●报名方式

- 1.短信报名:15906664718(联系人:石志永)或 13735889701(联系人:刘念)
- 2.E-mail 报名:发邮件至 shizhiyong027@163.com
- 3.现场报名:报到时间:2015 年 11 月 20 日(周五)下午 13:00 起 报到地点:杭州天元大厦(杭州钱潮路 2-6 号)一楼大堂

●汇款方式

开户行:中国工商银行杭州半山支行 账号:1202020009900009865 户名:浙江《肿瘤学杂志》社

* 请注明“2015 年第二届国家级继续教育项目常见恶性肿瘤内科诊治规范及临床实践学习班暨癌痛规范化治疗与临床实践学习班”及汇款单位和姓名

* 经银行汇款后请电话通知会务组联系人,以及时确定是否到款;也可先报名注册,到现场交费。

●会务组联系方式

地址:杭州市拱墅区半山桥广济路 38 号 浙江省肿瘤医院行政科研楼 209 室(310022)

联系人:张沂平 13750881678,夏庆民 13757142507,石志永 15906664718,宋正波 13857153345,刘念 13735889701

E-mail: shizhiyong027@163.com