

不同 Lauren 分型胃癌的临床病理特征及影响胃癌根治术后复发的危险因素分析

刘 苗,王英南,赵 群,张瑞星
(河北医科大学第四医院,河北 石家庄 050011)

摘 要: [目的] 探讨不同 Lauren 分型胃癌的临床病理特征、最佳辅助化疗方案,以及影响胃癌根治术后复发的独立危险因素。[方法] 回顾性分析 268 例 2014 年 1 月 1 日至 2016 年 9 月 30 日在河北医科大学第四医院行 D2 根治术且达 R0 切除的胃癌患者的病历资料及随访资料,采用 SPSS23.0、MedCalc15.8 及 GraphPad Prism7.0 软件进行统计学分析及绘图。比较肠型胃癌与弥漫型胃癌的临床病理特征,通过多因素分析筛选影响胃癌根治术后复发的独立危险因素,并根据 Lauren 分型及 TNM 分期进行分层,分别筛选引起不同 Lauren 分型及不同 TNM 分期胃癌根治术后复发的独立危险因素。[结果] (1) 肠型胃癌多位于贲门、组织学高分化,与 EGFR、HER-2、P53、TOPO II、Ki67 高表达相关,其肿瘤直径偏小,淋巴结阳性率偏低,男性占比较多。弥漫型胃癌多位于非贲门部位、组织低分化,与 EGFR、HER-2、p53、TOPO II、Ki67 低表达相关,其肿瘤直径偏大,淋巴结阳性率偏高;女性所占比例较肠型胃癌患者多,但仍以男性为主。弥漫型胃癌首诊时 CA724 升高率明显较肠型胃癌高,且更易发生神经受侵及脉管瘤栓。(2) 术后辅助化疗方案、肿瘤最大直径、淋巴结阳性率是胃癌复发的独立危险因素,根治术后应用XELOX 方案辅助化疗的复发风险是 SOX 方案的 2.323 倍。随着肿瘤最大直径的增大和淋巴结阳性率的增高,胃癌复发风险增加。分层分析中,弥漫型胃癌根治术后应用 XELOX 方案辅助化疗的复发风险是 SOX 方案的 2.209 倍,而术后辅助化疗方案不是肠型胃癌根治术后复发的独立危险因素。Ⅲ期胃癌根治术后应用 XELOX 方案辅助化疗的复发风险是 SOX 方案的 2.161 倍,而术后辅助化疗方案不是Ⅱ期胃癌根治术后复发的独立危险因素。(3) 淋巴结阳性率是胃癌根治术后复发的独立危险因素,不同 Lauren 分型胃癌复发的独立危险因素不同。[结论] (1) 不同 Lauren 分型的胃癌在临床病理特征、对辅助化疗方案的反应及影响预后的独立危险因素方面均各不相同,以 Lauren 分型指导个体化治疗具有一定的临床意义。(2) SOX 方案可作为有效的辅助化疗方案应用于临床,尤其在Ⅲ期及弥漫型胃癌患者中可能获益更佳。

关键词: Lauren 分型;胃癌;复发;危险因素;辅助化疗

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2019)12-0941-010
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.12.A011

Clinicopathological Characteristics of Gastric Cancer with Different Lauren Classifications and Risk Factors for Recurrence after Radical Gastrectomy

LIU Miao, WANG Ying-nan, ZHAO Qun, ZHANG Rui-xing
(The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: [Purpose] To analyze the clinicopathological characteristics of gastric cancer with different Lauren classifications, and risk factors for recurrence after radical gastrectomy. [Methods] The clinical data of 268 patients with gastric cancer who received D2 gastrectomy and R0 resection in the Fourth Hospital of Hebei Medical University from January 2014 to September 2016 were retrospectively analyzed. SPSS23.0, MedCalc15.8 and GraphPad Prism7.0 softwares were used for statistical analysis and plotting. Clinicopathological characteristics of intestinal type gastric cancer and diffuse gastric cancer were compared. The risk factors of recurrence after radical operation were analyzed by multivariate analysis. [Results] Most of intestinal type gastric carcinoma was located in cardia and highly differentiated; in intestinal type gastric cancer the expression of EGFR, HER-2, p53, TOPO II and Ki67 was high, the diameter of the tumor was smaller, the positive rate of lymph node was lower, and more male patients than female. The diffuse type of gastric cancer mostly located in the non-cardiac region with low differentiation; in diffuse type gastric cancer, the expression of EGFR, HER-2, P53, TOPO II and Ki67 was low, the diameter of the tumor was larger and the positive rate of lymph nodes was higher, and there were more female patients than those of intestinal type gastric cancer patients, but the male was still the dominant one. The percentage of elevated CA724 at the first diagnosis of diffuse type was significantly higher than that of intestinal type, and the diffuse type was more prone to nerve invasion and

收稿日期:2019-06-29;修回日期:2019-09-03

通信作者:张瑞星, E-mail: zrx@medmail.com.cn

blood vessel invasion. Adjuvant chemotherapy regimen, maximum diameter of tumor and positive rate of lymph node were independent risk factors for recurrence of gastric cancer. The recurrence risk of XELOX regimen was 2.323 times higher than SOX regimen. With the increasing of the maximum diameter of the tumor and the positive rate of lymph nodes, the risk of recurrence of gastric cancer increased. The recurrence risk of adjuvant chemotherapy with XELOX regimen in stage III gastric cancer was 2.161 times higher than SOX regimen. The positive rate of lymph nodes was an independent risk factor for recurrence of gastric cancer post radical resection. The independent risk factors for recurrence in gastric cancer with different Lauren classification were different. [Conclusion] The clinicopathological characteristics, response to adjuvant chemotherapy and independent risk factors affecting prognosis of gastric cancer with different Lauren classification are different. It has certain clinical significance to guide individualized treatment by Lauren classification. SOX regimen can be used as an effective adjuvant chemotherapy, especially in patients with stage III and diffuse gastric cancer.

Key words: Lauren classification; gastric cancer; recurrence; risk factors; adjuvant chemotherapy

中国胃癌每年发病例数约占世界总发病例数的50%^[1],并且每年约有29.1万例患者死于胃癌,居我国恶性肿瘤死亡例数第3位^[2]。进展期胃癌患者即便接受了根治性手术,其5年生存率也仅为50%左右^[3]。据胃癌的异质性,制定个体化治疗方案可能会为进展期胃癌患者带来福音。

Lauren分型于1965年被提出,将胃癌分为肠型、弥漫型及混合型。其简单明了的分类标准及对预后的较好指导,使之成为至今仍广泛应用的胃癌分型之一。肠型胃癌组织分化程度较好,一般具有明显的腺管结构,肿瘤细胞呈柱状或立方形,预后较好。而弥漫型胃癌肿瘤细胞缺乏连接,呈弥漫性生长,一般不形成腺管,组织分化较差。细胞内黏液可将细胞核推向一边形成印戒细胞癌。易出现淋巴结转移和远处转移,预后差,而混合型兼有肠型及弥漫型的特征^[4]。不同Lauren分型除临床病理特点不同外,对不同的化疗药物也存在不同的敏感性。日本ACTS-GC试验和中韩CLASSIC试验,使得替吉奥(S-1)单药或卡培他滨联合奥沙利铂辅助化疗成为II/III期胃癌患者D2根治术后标准治疗方案。为探究单药替吉奥方案和XELOX方案哪个更佳,韩国开展了一项多中心回顾性观察性研究,共入组1898例患者,并对实验组和对照组进行倾向性评分匹配,结果显示在IIIB期和IIIC期胃癌中,S-1组的3年无复发生存时间(recurrence-free survival, RFS)显著低于XELOX组^[5]。因此,2019年CSCO胃癌诊疗指南不再推荐S-1单药用于III期胃癌D2术后的辅助化疗^[6]。日本的SOXaGC试验^[7]和J-CLASSIC试验^[8]表明,

替吉奥联合奥沙利铂(SOX)和卡培他滨联合奥沙利铂(XELOX)辅助化疗的毒性均是安全、可控的。于是SOX方案被广泛应用于临床。中国的一项多中心回顾性观察性研究发现,SOX对比单纯手术可显著改善预后,并具有可接受毒性,同时将SOX组和XELOX组进行PSM1:1匹配后发现,在无复发生存和总生存方面,两个方案之间差异均无统计学意义^[9]。SOXaGC试验和J-CLASSIC试验仅对化疗药物的安全性进行了评估,并没有进行生存分析。日本的一项临床试验则填补了这块空白。虽然相比SOX与XELOX方案,3年无复发生存率的差异无统计学意义,但化疗方案与Lauren分型间存在明显的交互作用^[10]。遗憾的是,SOXaGC试验中仅纳入了III期胃癌患者,结果仅得出在III期弥漫型胃癌中,SOX方案的无复发生存要显著优于XELOX方案。本研究旨在探讨不同Lauren分型胃癌的临床病理特征、最佳辅助化疗方案,以及影响胃癌根治术后复发的独立危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性队列研究的方法,收集河北医科大学第四医院病案室2014年1月1日至2016年9月30日行根治性切除术且围手术期存活的胃癌患者的临床病理和随访资料。纳入标准:(1)行胃癌根治术+D2淋巴清扫术;(2)术后病理确诊为原发性胃腺癌;(3)手术达到R0切除;(4)术后接受SOX或

XELOX 方案辅助化疗。排除标准:(1)手术病理分期为Ⅳ期(AJCC 第 7 版);(2)关键的临床病理资料(如 Lauren 分型、肿瘤最大直径等)缺失;(3)5 年内合并其他部位原发性恶性肿瘤;(4)术前接受过放疗或靶向药物治疗;(5)术前新辅助化疗方案与术后辅助化疗方案不同;(6)术后 1 个月内胃癌复发;(7)因其他疾病死亡。

1.2 临床病理资料收集及整理

从病历资料中获得有关临床和病理变量的信息,淋巴结阳性率(Rn)定义为淋巴结阳性个数除以淋巴结清扫个数。首诊时血小板计数(platelet count, PC)与淋巴细胞计数(lymphocyte count, LC)比值(ratio of PC to LC, PLR)定义为首诊时 PC 除以首诊时 LC。根据 WHO 组织分型将患者分为低分化组和高分化组。高分化组包括高分化管状腺癌、中分化管状腺癌、乳头状腺癌。低分化组包括低分化管状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌。在收集的病理资料中, Ki67 以阳性细胞百分数记录, 阳性细胞数<10%定义为阴性, 10%~29%定义为 1+, 30%~49%定义为 2+, ≥50%定义为 3+。另外, 将 EGFR、p53、HER-2、TOPO II、c-Met、Ki67 分为低表达组和高表达组。低表达组包括阴性、1+、2+, 高表达组包括 3+。

1.3 辅助化疗方案

SOX 方案:替吉奥(体表面积<1.25m², 40mg/次; 体表面积 1.25~1.5m², 50mg/次; 体表面积 ≥1.5m², 60mg/次。2 次/d, 在每个周期的第 1~14d 口服)和奥沙利铂(每次用量 130mg/m², 在每个周期的第 1d 静脉滴注), 3 周为一个化疗周期。

XELOX 方案:卡培他滨(每次用量 1000mg/m², 2 次/d, 在每个周期的第 1~14d 口服)和奥沙利铂(每次用量 130mg/m², 在每个周期的第 1d 静脉滴注), 3 周为一个化疗周期。

1.4 随访

术后 2 年内每 3 个月进行一次胸腹部 CT 检查, 术后 2~5 年每 6 个月进行一次胸腹部 CT 检查。术后每年行一次胃镜检查。随访终点为影像学检查或胃镜提示复发。随访截止时间为 2018 年 12 月 31 日。对随访资料不完整的患者进行一次电话随访, 询问患者复发及生存情况。无复发生存时间(RFS)定义为行胃癌根治术的日期到复发确认日期之间的时间间隔。

1.5 统计学处理

服从正态分布的二分类计量资料采用 *t* 检验, 无序分类的计数资料采用 χ^2 检验, 单向有序的计数资料及不服从正态分布的计量资料采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验, 服从正态分布的计量资料的相关性分析采用 Pearson 相关分析, 相关系数为 *r*。*r*>0 表示正相关, *r*<0 表示负相关, 0<*r*<0.4 代表弱相关, 0.4~0.6 代表中等程度相关, 0.6~0.8 代表强相关, 0.8~1 代表极强相关。一般认为, *r*>0.7 认为两变量存在共线性。

不服从正态分布的计量资料及等级资料的相关性分析采用 Spearman 相关分析, 相关系数为 *r_s*, 其代表含义同 *r*。以生存状态为参考标准, 绘制 ROC 曲线, 通过约登指数最大找到截断值, 将首诊时 PLR、淋巴结阳性率、肿瘤最大直径、辅助化疗周期数及年龄这些计量资料转换为二分类的计数资料。以 RFS 为时间, 复发为终点事件, 绘制 K-M 生存曲线并进行 Log-rank 检验进行单因素分析, 将单因素分析中曲线不存在明显交叉且 *P*<0.15 同时不存在多重共线性的自变量纳入 COX 比例风险回归模型, 并采用基于偏最大似然估计前进法 (Forward LR) 的逐步回归模型选择变量, 筛选胃癌复发的独立危险因素并计算风险比(hazard ratio, HR)。然后分别对 Lauren 分型、TNM 分期进行分层分析。

采用 MedCalc15.8 绘制 ROC 曲线, GraphPad Prism7.0 绘制 K-M 生存曲线, 剩余统计学分析均采用 SPSS23.0 软件进行, *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者资料

纳入 2014 年 1 月 1 日至 2016 年 9 月 30 日在河北医科大学第四医院行胃癌根治术的患者共 311 例。截止 2018 年 12 月 31 日, 未复发患者 156 例, 复发患者 112 例, 失访患者 43 例, 失访率 13.8%。中位随访时间为 35 个月, 所有未复发患者的随访时间均超过 26 个月, 最长随访时间为 58 个月 (Table 1、2)。

2.2 Lauren 分型与临床病理特征

因混合型兼有肠型和弥漫型的特征, 其表现特征可能随肠型成分与弥漫型成分的占比不同而发生变化, 因此, 本研究只对单纯肠型胃癌和弥漫型胃癌

患者进行临床病理特征分析(Table 3~6)。

肠型胃癌与弥漫型胃癌在病灶部位、组织学分级、脉管瘤栓、神经受侵、肿瘤最大直径、淋巴结阳性率、性别、首诊时 CA724 水平升高方面均存在显著性差异。肠型胃癌更好发于男性,病灶部位好发

Table 1 The characteristics of patients with gastric cancer (without missing value)

Variable	N	Proportion(%)
Situation		
Non-recurrence	156	58.2
Recurrence	112	41.8
Gender		
Male	208	77.6
Female	60	22.4
Age(years)		
≤57	99	36.9
>57	169	63.1
Location		
Cardia	133	49.6
Non-cardiac	135	50.4
Lauren classification		
Intestinal type	89	33.2
Diffuse type	99	36.9
Mixed type	80	29.9
Grade		
Well differentiated	76	28.4
Poorly differentiated	192	71.6
T stage(AJCC 7 th Edition)		
T _{1b}	6	2.2
T ₂	39	14.6
T ₃	48	17.9
T ₄	175	65.3
T stage(two classified)		
T _{1b} +T ₂	45	16.8
T ₃ +T ₄	223	83.2
TNM stage(AJCC 7 th Edition)		
I	14	5.2
II	90	33.6
III	164	61.2
Blood vessel invasion		
Yes	60	22.4
No	208	77.6
Nerve invasion		
Yes	67	25.0
No	201	75.0
Maximum diameter of tumor		
<48mm	139	51.9
≥48mm	129	48.1
Positive rate of lymph node		
<0.1463	149	55.6
≥0.1463	119	44.4
Neoadjuvant chemotherapy		
Yes	50	18.7
No	218	81.3
Adjuvant chemotherapy regimen		
SOX	188	70.1
XELOX	80	29.9
Adjuvant chemotherapy cycle		
≤3	85	31.7
≥4	183	68.3

Table 2 The characteristics of patients with gastric cancer (with missing value)

Variable	N	Proportion(%)
EGFR		
-	8	3.0
1+	50	18.7
2+	147	54.9
3+	32	11.9
Total	237	88.4
Lost	31	11.6
P53		
-	47	17.5
1+	41	15.3
2+	45	16.8
3+	102	38.1
Total	235	87.7
Lost	33	12.3
HER-2		
0	72	26.9
1+	78	29.1
2+	75	28.0
3+	25	9.3
Total	250	93.3
Lost	18	6.7
TOPO II		
-	2	0.7
1+	59	22.0
2+	109	40.7
3+	66	24.6
Total	236	88.1
Lost	32	11.9
c-Met		
-	17	6.3
1+	72	26.9
2+	107	39.9
3+	40	14.9
Total	236	88.1
Lost	32	11.9
Ki67		
1+	4	1.5
2+	41	15.3
3+	130	48.5
Total	175	65.3
Lost	93	34.7
Elevated CEA at first visit		
No	151	56.3
Yes	48	17.9
Total	199	74.3
Lost	69	25.7
PLR at first visit(two classified)		
<141.58	142	53.0
≥141.58	118	44.0
Total	260	97.0
Lost	8	3.0
Elevated CA199 at first visit		
No	154	57.5
Yes	45	16.8
Total	199	74.3
Lost	69	25.7
Elevated CA724 at first visit		
No	150	56.0
Yes	45	16.8
Total	195	72.8
Lost	73	27.2

于贲门,病理组织分化程度较高。而弥漫型胃癌中女性占比高,好发于非贲门部位,组织分化程度较低,易发生脉管瘤栓及神经受侵,肿瘤最大直径偏大,淋巴结阳性率较肠型胃癌偏高,首诊时更易出现 CA724 水平升高。Lauren 分型在浸润深度、年龄、首诊时 CEA、首诊时 CA199、首诊时 PLR 方面差异无统计学意义。相关性分析显示,肠型胃癌较弥漫型胃癌患者更易发生 EGFR、P53、HER-2、TOPO II、Ki67 的高表达,但在 c-Met 表达方面差异无统计学意义。在本队列研究中,肠型胃癌术后辅助化疗周期数明显多于弥漫型胃癌,而术后辅助化疗方案、是否行术前新辅助化疗方面两者差异无统计学意义。

2.3 Lauren 分型与 RFS

将三种类型胃癌均纳入生存分析(Figure 1)。以复发为终点事件,绘制 K-M 生存曲线并进行 Log-rank 检验,单因素分析结果显示是否术前新辅助化疗、术后辅助化疗方案 ($P=0.001$) (Figure 2)、辅助化疗周期数、浸润深度、TNM 分期(AJCC 第 7 版)、肿瘤最大径线、淋巴结阳性率、首诊时 PLR、首诊时 CA199 和 c-Met 是胃癌根治术后复发的危险因素($P<0.05$)。年龄($P=0.116$)、脉管瘤栓($P=0.117$)和 HER-2($P=0.076$)曲线不交叉,但差异无统计学意义。因此,将分类变量是否术前新辅助化疗、术后辅助化疗方案、浸润深度、首诊时 CA199 升高、c-Met、脉管瘤栓、HER-2 及连续变量辅助化疗周期数、肿瘤最大直径、淋巴结阳性率、首诊时 PLR、年龄纳入 COX 比例风险回归模型,采用 Forward LR 的逐步回归模型选择变量进行多因素分析,结果显示在整个队列中,术后辅助化疗方案、肿瘤最大直径、淋巴结阳性率是胃癌复发的独立危险因素,根治术后应用 XELOX 方案辅助化疗的复发风险是 SOX 方案的 2.323 倍 (95% CI: 1.431~3.772)。随着肿瘤最大直径的增大和淋

Table 3 Comparison of pathological features between intestinal type and diffuse type

Variable	Intestinal type (N=89)	Diffuse type (N=99)		P
Location				
Cardia	54(60.7%)	33(33.3%)	$\chi^2=14.092$	<0.001
Non-cardiac	35(39.3%)	66(66.7%)		
T stage (AJCC 7th Edition)				
T _{1b}	2(2.3%)	3(3.0%)	$U=4154.0$ $Z=-0.793$	0.428
T ₂	15(16.9%)	13(13.1%)		
T ₃	11(12.4%)	23(23.2%)		
T ₄	61(68.5%)	60(60.6%)		
TNM stage (AJCC 7th Edition)				
I	5(5.6%)	5(5.1%)	$U=4215.5$ $Z=-0.591$	0.555
II	33(37.1%)	33(33.3%)		
III	51(57.3%)	61(61.6%)		
Grade				
Well differentiated	65(73.0%)	0	$\chi^2=110.512$	<0.001
Poorly differentiated	24(27.0%)	99(100.0%)		
Blood vessel invasion				
Yse	12(13.5%)	29(29.3%)	$\chi^2=6.870$	0.009
No	77(86.5%)	70(70.7%)		
Nerve invasion				
Yes	13(14.6%)	27(27.3%)	$\chi^2=4.489$	0.034
No	76(85.4%)	72(72.7%)		
Maximum diameter of tumor(mm)				
Average	45.26±17.57	56.74±28.21	$t'=-3.384$	0.001
Median	40	50		
Positive rate of lymph node				
Average	0.14±0.16	0.26±0.27	$t'=-3.691$	<0.001
Median	0.09	0.17		

Table 4 Correlation analysis between Lauren classification and immunohistochemical characteristics

Variable	-	1+	2+	3+	r_s	P
EGFR						
Intestinal(N=81)	2(3%)	14(17%)	52(64%)	13(16%)	-0.225	0.004
Diffuse(N=85)	4(5%)	31(37%)	42(49%)	8(9%)		
P53						
Intestinal(N=82)	16(20%)	10(12%)	11(13%)	45(55%)	-0.164	0.036
Diffuse(N=82)	18(22%)	20(25%)	15(18%)	29(35%)		
HER-2						
Intestinal(N=83)	13(16%)	24(29%)	33(40%)	13(15%)	-0.413	<0.001
Diffuse(N=92)	44(48%)	29(32%)	17(18%)	2(2%)		
TOPO II						
Intestinal(N=82)	0	11(13%)	42(51%)	29(36%)	-0.269	<0.001
Diffuse(N=83)	1(1%)	29(35%)	37(45%)	16(19%)		
Ki67						
Intestinal(N=57)	0	1(1.8%)	5(8.8%)	51(89.5%)	-0.329	<0.001
Diffuse(N=65)	0	2(3.1%)	24(36.9%)	39(60.0%)		
c-Met						
Intestinal(N=82)	6(7%)	22(27%)	38(46%)	16(20%)	-0.143	0.066
Diffuse(N=83)	7(8%)	32(39%)	35(42%)	9(11%)		

巴结阳性率的增高,胃癌复发风险增加(Table 7)。

将队列根据 Lauren 分型进行分层,首先将肠型胃癌患者绘制 K-M 生存曲线并进行 Log-rank 检验,结果显示,是否术前新辅助化疗、术后辅助化疗方案(Figure 3)、浸润深度、肿瘤最大直径、淋巴结阳性

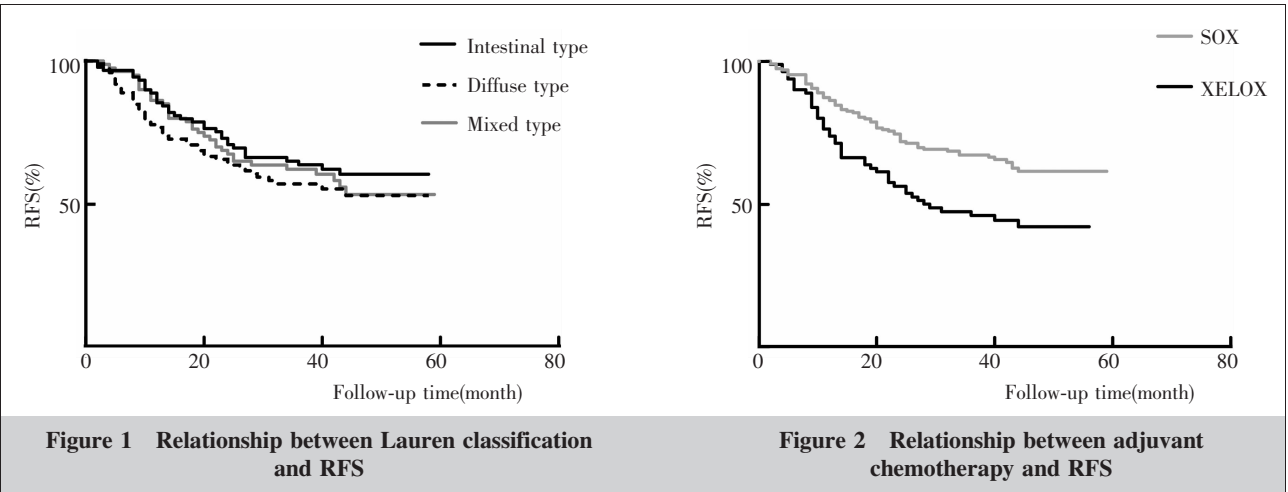
率、首诊时 PLR 是肠型胃癌复发的危险因素 ($P<0.05$)。另外,c-Met 曲线不存在明显交叉,但差异无显著性($P=0.062$)。同理,将上述分类变量及连续变量纳入 COX 比例风险回归模型,采用 Forward LR 的逐步回归模型选择变量进行多因素分析,结果显

Table 5 Baseline data and treatment of different Lauren classification

Variable		Intestinal type(N=89)	Diffuse type(N=99)		P
Gender	Male	76(85.4%)	71(71.7%)	$\chi^2=5.141$	0.023
	Female	13(14.6%)	28(28.3%)		
Age(years)	Average	59.26±7.08	58.52±9.94	$t'=0.595$	0.553
	Median	59	60		
PLR at first visit	Average	142.51±61.88	156.74±64.63	$t=-1.524$	0.129
	Median	129.17	140.72		
Adjuvant chemotherapy regimen	SOX	60(67.4%)	67(67.7%)	$\chi^2=0.001$	0.970
	XELOX	29(32.6%)	32(32.3%)		
Neoadjuvant chemotherapy	Yes	17(19.1%)	22(22.2%)	$\chi^2=0.278$	0.598
	No	72(80.9%)	77(77.8%)		
Adjuvant chemotherapy cycle	Average	5.24±2.23	4.56±2.25	$t=2.079$	0.039
	Median	5.44	4.00		

Table 6 Relationship between Lauren classification and tumor markers

Variable		Intestinal type(N=62)	Diffuse type(N=81)		P
CEA at first visit(μg/L)	Average	10.16	16.60	$U=2313.0$ $Z=-0.807$	0.420
	Median	2.68	2.26		
Elevated CEA at first visit	No	44(71.0%)	61(75.3%)	$\chi^2=0.339$	0.560
	Yes	18(29.0%)	20(24.7%)		
CA199 at first visit(U/ml)	Average	54.52	41.04	$U=2250.5$ $Z=-1.061$	0.289
	Median	9.88	8.74		
Elevated CA199 at first visit	No	54(87.1%)	65(80.2%)	$\chi^2=1.180$	0.277
	Yes	8(12.9%)	16(19.8%)		
CA724 at first visit(U/ml)	Average	8.17	22.84	$U=1818.0$ $Z=-2.823$	0.005
	Median	2.58	3.98		
Elevated CA724 at first visit	No	55(88.7%)	54(66.7%)	$\chi^2=9.416$	0.002
	Yes	7(11.3%)	27(33.3%)		



示淋巴结阳性率和首诊时 PLR 是肠型胃癌复发的独立危险因素,随着淋巴结阳性率及首诊时 PLR 的升高,肠型胃癌复发风险增加。而术后辅助化疗方案不是肠型胃癌术后复发的独立危险因素(Table 7)。

对弥漫型胃癌患者绘制 K-M 生存曲线并进行 Log-rank 检验,结果显示术后辅助化疗方案(Figure 4)、辅助化疗周期数、肿瘤最大直径、淋巴结阳性率、Ki67 是影响弥漫型胃癌复发的危险因素($P<0.05$)。K-M 曲线无交叉,但差异无显著性。同理将上述分类变量及连续变量纳入 COX 比例风险回归模型,采用 Forward LR 的逐步回归模型选择变量进行多因素分析,结果显示术后辅助化疗方案、淋巴结阳性率、Ki67 是弥漫型胃癌复发的独立危险因素。弥漫型胃癌根治术后应用 XELOX 方案辅助化疗的复发风险是 SOX 方案的 2.209 倍(95%CI:1.015~4.808),Ki67 阳性细胞数 $\geq 50\%$ 患者的复发风险是 Ki67 阳性细胞数 $< 50\%$ 患者的 2.642 倍(95%CI:1.061~6.577),随着淋巴结阳性率的增高,弥漫型胃癌复发风险增加(Table 7)。

2.4 TNM 分期与 RFS

将队列依据 TNM 分期分层,分别将是否术前新辅助化疗、术后辅助化疗方案、辅助化疗周期数、浸润深度、淋巴结阳性率、肿瘤最大直径、脉管瘤栓、首诊时 PLR 纳入 COX 比例风险回归模型,采用 Forward LR 的逐步回归模型选择变量进行多因素分析,结果显示Ⅱ期胃癌中,术后辅助化疗方案不是独立危险因素,在Ⅲ期胃癌中,根治术后应用 XELOX

Table 7 Multivariate COX regression analysis of RFS

Variable	P	HR	95%CI
Total			
Adjuvant chemotherapy regimen	0.001	2.323	1.431~3.772
Maximum diameter of tumor	0.042	1.010	1.000~1.019
Positive rate of lymph node	<0.001	7.276	2.596~20.396
Intestinal type			
Adjuvant chemotherapy regimen	0.053	—	—
Positive rate of lymph node	<0.001	36.098	5.889~221.256
PLR at first visit	<0.001	1.009	1.004~1.014
Diffuse type			
Adjuvant chemotherapy regimen	0.046	2.209	1.015~4.808
Positive rate of lymph node	0.008	6.604	1.639~26.608
Ki67(two classified)	0.037	2.642	1.061~6.577
Stage II			
Neoadjuvant chemotherapy	0.011	0.343	0.150~0.785
Adjuvant chemotherapy cycle	0.027	0.799	0.654~0.975
Maximum diameter of tumor	0.006	1.021	1.006~1.036
Stage III			
Adjuvant chemotherapy regimen	0.001	2.161	1.387~3.369
Adjuvant chemotherapy cycle	0.043	0.910	0.830~0.997
Positive rate of lymph node	<0.001	5.942	2.429~14.541

方案辅助化疗的复发风险是 SOX 方案的 2.161 倍(95%CI:1.387~3.369; $P=0.001$)(Table 7)。

3 讨论

3.1 Lauren 分型与临床病理特征

在本研究中,弥漫型胃癌占比最多。而在 Lauren 分型制定初期,人们发现以肠型胃癌多见。但近年来,随着全世界胃癌发病率的下降,组织学亚型逐渐从肠型多见转移到弥漫型多见。而且,Lauren 分型的

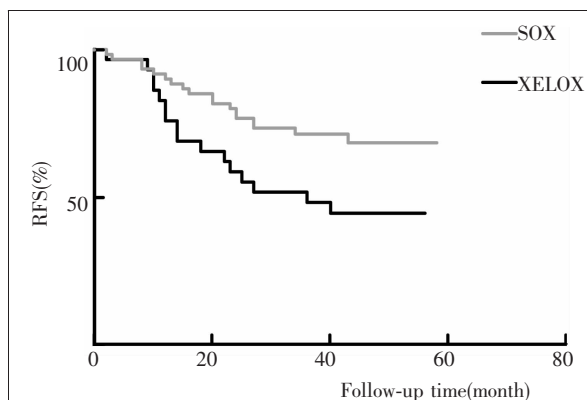


Figure 3 Relationship between adjuvant chemotherapy and RFS in intestinal type

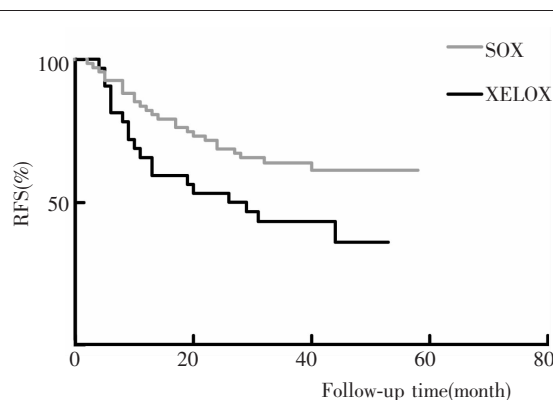


Figure 4 Relationship between adjuvant chemotherapy and RFS in diffuse type

分布在东西方国家之间存在较大差异。西方国家(德国、芬兰、意大利等)以肠型多见,而亚洲国家以弥漫型多见^[11],与本研究结果相似。多项研究表明,肠型胃癌常见于老年男性,而弥漫型多见于年轻女性^[4],在本研究中年龄在肠型及弥漫型中不存在显著差异,且肠型及弥漫型均以男性多见,但弥漫型中女性占比较肠型显著增多,与既往研究结果不同。

肠型胃癌好发于近端胃,一般具有明显的腺管结构,肿瘤细胞呈柱状或立方形,可见刷状缘、炎症细胞浸润和肠上皮化生,结构类似肠癌,以膨胀型方式生长,大多为管状腺癌和乳头状腺癌,浸润深度较浅,分期较早,病程较长,预后较好。而弥漫型胃癌好发于远端胃或全胃,缺乏细胞连接,呈弥漫性生长,一般不形成腺管,分化较差。细胞内黏液可将细胞核推向一边形成印戒细胞癌。易出现淋巴结转移和远处转移,大多为印戒细胞癌和其他低粘着性癌,浸润深度较深,分期较晚,预后较差^[4]。

其病理特征表现与发生机制密切相关。肠型胃癌的发生被认为与饮食和环境因素相关,其发病过程包括萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生和胃癌,因此肠型胃癌类似于肠癌。而遗传因素在弥漫型胃癌的发生中发挥着主要作用。在弥漫型胃癌中,80%~90%为散发型,10%呈家族聚集性。编码上皮细胞钙粘蛋白(E-cadherin)的基因 *CDH1* 突变是遗传性弥漫型胃癌发生的基础。*CDH1* 突变导致 *CDH1* 表达降低,从而降低细胞粘附,使肿瘤弥漫性增长,并激活多种信号转导途径,导致肿瘤的侵袭和转移^[12]。散发性弥漫型胃癌中也存在 *CDH1* 突变^[13]。

同时,本研究结果提示,肠型胃癌与 EGFR^[14]、HER-2^[15-17]、P53^[18-19]、TOPO II^[20-21]、Ki67^[22] 高表达相关,弥漫型胃癌与 EGFR、HER-2、P53、TOPO II、Ki67 低表达相关,c-Met^[23-25] 的表达水平与 Lauren 分型无关。目前公认的胃癌血清肿瘤标志物包括肿瘤细胞表面抗原 CEA,糖类抗原 CA199 及糖类抗原 CA724,其水平升高往往预示胃癌预后差及肿瘤复发或进展,但不同 Lauren 分型中各肿瘤标志物的表达是否不同尚未得出一致性结论^[26]。本研究发现,弥漫型胃癌中 CA724 升高较肠型更多见。

3.2 Lauren 分型与辅助化疗方案

在本研究的整个队列中,SOX 为辅助化疗方案的弥漫型胃癌中无复发生存明显优于 XELOX,但在

肠型胃癌中差异无显著性,而在弥漫型中,SOX 方案可获得较好的无复发生存。因此,不同 Lauren 分型胃癌患者对不同的辅助化疗方案的反应存在差异。

SOX 方案中的替吉奥和 XELOX 方案中的卡培他滨均为氟尿嘧啶类药物。研究^[27]表明,DPD 在弥漫型胃癌中高表达,直接进入体内或由卡培他滨转化成的 5-FU 迅速被 DPD 分解,因此,弥漫型胃癌对卡培他滨及 5-FU 存在原发耐药。TS 是氟尿嘧啶类药物的靶酶,有研究表明,TS 高表达与胃癌对氟尿嘧啶类药物耐药有关^[28],TS 高表达在肠型胃癌中更常见^[29-30]。而在弥漫型胃癌中具有 TS 低表达且 DPD 高表达的特点,因此弥漫型胃癌从 S-1 治疗中获益较大,在卡培他滨中获益较小。而肠型胃癌在 S-1、卡培他滨和 5-FU 中的获益无显著性差异^[31-32]。

而对于奥沙利铂而言,不同的 Lauren 分型也表现出不同的敏感性。一项入组 580 例 D2 根治术后接受辅助化疗且病理分期为 II/III 期胃癌患者的真实世界研究显示,仅肠型胃癌患者能从以奥沙利铂为基础的辅助化疗中获益,弥漫型胃癌患者则不能明显获益^[33]。同时有研究表明,弥漫型胃癌患者对奥沙利铂耐药可能与 CD44 蛋白家族的成员之一 CD44v6 在弥漫型胃癌中高表达相关^[34]。那么,对于弥漫型胃癌患者,SOX 方案辅助化疗是否优于单药 S-1 方案呢?

有研究发现,III B 期和 III C 期胃癌中 XELOX 方案优于 S-1 方案,III 期胃癌中 SOX 方案与 XELOX 方案的 3 年无复发生存差异无统计学意义。而本研究中,III 期胃癌中 SOX 方案优于 XELOX 方案,因此,SOX 方案似乎优于单药 S-1 并同时不劣于 XELOX 方案,同时,在本研究的中 RFS 中,SOX 方案在弥漫型胃癌中获益更大,因此,SOX 方案可以作为有效的辅助化疗方案应用于临床,对于 III 期和弥漫型胃癌的疗效可能更佳。但仍需进一步的研究证实对于弥漫型胃癌是否 SOX 方案优于单药 S-1 方案。

近期,一项名为 ARTIST2 的 III 期临床试验的中期试验结果于 2019 的 ASCO 会议上发布,该研究对比了胃癌患者 D2 根治术后单药 S-1 治疗 1 年与 SOX 方案治疗 6 个月及 SOX 方案+放疗治疗 6 个月的预后,同时根据 TNM 分期(II/III 期)和 Lauren 分型进行了分层分析,结果提示,SOX 方案要显著优于单药 S-1,而 SOX 方案是否联合放疗,3 年无复发

生存无显著性差异。同时,在亚组分析中,无论是肠型或弥漫型胃癌,SOX 方案均优于单药 S-1 方案。

3.3 胃癌根治术后复发的独立危险因素

本研究发现,除术后辅助化疗方案外,淋巴结对阳性率是引起胃癌 D2 根治术后复发的独立危险因素。随着淋巴结对阳性率的增高,胃癌复发风险增加。有研究^[35]发现,淋巴结对阳性率是胃癌根治术后总生存期(overall survival, OS)的独立危险因素,且淋巴结对阳性率对胃癌根治术后 OS 的预测较 N 分期更有效。同时还表明,淋巴结对阳性率可作为弥漫型胃癌患者生存的独立预测指标。因此,在临床工作中除关注胃癌的 N 分期外,还应关注淋巴结对阳性率,针对淋巴结对阳性率高的胃癌患者适当加强辅助化疗强度,并缩短复诊时间间隔,同时不断探索减少该类型胃癌复发的最佳治疗策略。

此外,本研究发现不同 Lauren 分型表现出不同的独立危险因素。肠型胃癌首诊时血小板淋巴细胞计数比值(PLR)是胃癌复发的独立危险因素,随着首诊时 PLR 水平的升高,复发风险增加,而在弥漫型中无显著性差异。弥漫型中 Ki67 阳性细胞数 $\geq 50\%$ 患者的复发风险是 Ki67 阳性细胞数 $< 50\%$ 患者的 2.642 倍,在肠型中无显著性差异。充分体现了不同 Lauren 分型胃癌的高度异质性,进一步证实了以 Lauren 分型指导胃癌个体化治疗的可行性。

在本研究的胃癌复发危险因素筛查中发现,在 II 期胃癌中,未接受新辅助化疗患者的复发风险是接受新辅助化疗患者的 0.343 倍,与大部分研究结果提示的肠型胃癌可从新辅助化疗中获益不相符^[36],考虑与本研究纳入接受新辅助化疗患者例数较少(仅 50 例),且大部分新辅助化疗以 XELOX 为化疗方案,使是否术前新辅助化疗与辅助化疗方案存在较强相关性有关,其结果的可靠性低。同时,因本研究为回顾性研究,不可避免存在选择性偏倚及混杂偏倚,其研究结果的可靠性仍需要前瞻性研究进一步证实。

总之,不同 Lauren 分型胃癌因发生机制不同表现出不同的临床病理特征,因酶学表达不同表现出对不同化疗药物不同的敏感性。在独立危险因素的筛查中,虽仅得出辅助化疗方案及淋巴结对阳性率为复发的独立危险因素,但在 Lauren 分型的分层分析中,体现出 Ki67、首诊时 PLR 等对预后的独立指导

意义,且不同 Lauren 分型拥有不同的复发独立危险因素。充分体现了不同 Lauren 分型的高度异质性。此外,不同 Lauren 分型在本研究未涉及的 MSI、CIN 等分子表达方面也存在高度异质性^[36]。因此在治疗中,可根据不同 Lauren 分型的分子靶点选用相应的靶向药物治疗,根据不同 Lauren 分型的分子表型选用相应的免疫治疗,即根据不同 Lauren 分型制定个体化的治疗方案。

综上,不同 Lauren 分型的胃癌临床病理特征不同,对不同辅助化疗方案的反应不同,其预后的独立危险因素也各不相同。因此,以 Lauren 分型指导个体化治疗具有一定的临床意义。SOX 方案可作为有效的辅助化疗方案应用于临床,尤其在 III 期及弥漫型胃癌患者中可能获益更佳。

参考文献:

- [1] Chang M,Zhang JC,Zhou Q,et al. Research progress of clinical epidemiology of gastric cancer[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2017, 26(9): 966-969. [常敏,张久聪,周琴,等. 胃癌流行病学研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(9): 966-969.]
- [2] Sun KX,Zhang RS,Zhang SW,et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China, 2015[J]. China Cancer, 2019, 28(1): 1-11. [孙可欣,郑荣寿,张思维,等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1-11.]
- [3] Wang W,Sun Z,Deng J,et al. Integration and analysis of associated data in surgical treatment of gastric cancer based on multicenter, high volume databases[J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2016, 19(2): 179-185.
- [4] Chen YC,Fang WL,Wang RF,et al. Clinicopathological variation of Lauren classification in gastric cancer [J]. Pathol Oncol Res, 2016, 22(1): 197-202.
- [5] Kim IH,Park SS, Lee CM,et al. Efficacy of adjuvant S-1 versus XELOX chemotherapy for patients with gastric cancer after D2 lymph node dissection: a retrospective, multi-center observational study[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(5): 1176-1183.
- [6] Wang FH, Shen L, Li J, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer [J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 10.
- [7] Shitara K, Chin K, Yoshikawa T, et al. Phase II study of adjuvant chemotherapy of S-1 plus oxaliplatin for patients with stage III gastric cancer after D2 gastrectomy[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(1): 175-181.
- [8] Fuse N, Bando H, Chin K, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin after D2 gastrectomy in Japanese patients with gastric cancer: a phase II study[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(2): 332-340.
- [9] Ren DF, Zheng FC, Zhao JH, et al. Adjuvant chemotherapy with S-1 plus oxaliplatin improves survival of patients with gastric cancer after D2 gastrectomy: a multicenter propensity score-matched study[J]. World J Clin Cases,

- 2018,6(10):373-383.
- [10] Nakamura Y,Yamanaka T,Chin K,et al. Survival outcomes of two phase 2 studies of adjuvant chemotherapy with S-1 plus oxaliplatin or capecitabine plus oxaliplatin for patients with gastric cancer after D2 gastrectomy [J]. *Ann Surg Oncol*,2019,26(2):465-472.
- [11] Yang J,Wu ZK,Li LX,et al. Research progress of Lauren classification for gastric cancer[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*,2015,40(8):934-940.[杨洁,武赞凯,李连顺,等.胃癌 Lauren 分型研究进展[J]. *中南大学学报:医学版*,2015,40(8):934-940.]
- [12] Luo W,Fedda F,Lynch P,et al. CDH1 gene and hereditary diffuse gastric cancer syndrome:molecular and histological alterations and implications for diagnosis and treatment[J]. *Front Pharmacol*,2018,9:1421.
- [13] Bustos-Carpinteyro AR,Oliveira C,Sousa A,et al. CDH1 somatic alterations in Mexican patients with diffuse and mixed sporadic gastric cancer[J]. *BMC Cancer*,2019,19(1):69.
- [14] Liao JB, Lee HP, Fu HT, et al. Assessment of EGFR and ERBB2 (HER2) in gastric and gastroesophageal carcinomas[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*,2018,26(6):374-382.
- [15] Dan H,Ning L,Qinhe F,et al. HER2 status in gastric and gastroesophageal junction cancer assessed by local and central laboratories:Chinese Results of the HER-EAGLE Study[J]. *PLoS One*,2013,8(11):e80290.
- [16] Xu W,Fu J,Wu H,et al. Human epidermal growth factor receptor 2 expressions and Janus-activated kinase/signal transducer and activator of transcription 3-suppressor of cytokine signaling 3 pathway may be associated with clinicopathological features and prognosis of gastric cancer[J]. *J Cancer Res Ther*,2018,14(Suppl):S311-S318.
- [17] Zhou H,Dong A,Xia H,et al. Associations between CA19-9 and CA125 levels and human epidermal growth factor receptor 2 overexpression in patients with gastric cancer[J]. *Oncol Lett*,2018,16(1):1079-1086.
- [18] Ji LH,Zhang B,Wang CJ,et al. The relationship between the expression levels of p53 and Ki67 in gastric cancer tissues and the quality of life and clinical prognosis of patients with gastric cancer[J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version)*,2017,9(3):124-127.[季林华,张斌,王超杰,等.胃癌组织中 p53、Ki67 表达与患者生存质量及预后的关系[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*,2017,9(3):124-127.]
- [19] Rahman MM,Sarker MAK,Hossain MM,et al. Association of p53 gene mutation with helicobacter pylori infection in gastric cancer patients and its correlation with clinicopathological and environmental factors[J]. *World J Oncol*,2019,10(1):46-54.
- [20] An HL,Jin RS. Expression and clinical significance of Topo II and GST- π in gastric and colorectal carcinoma[J]. *Modern Oncology*,2014,(6):1369-1372.[安海莲,金仁顺. Topo II 及 GST- π 在胃癌和结直肠癌中的表达及其临床意义[J]. *现代肿瘤医学*,2014,(6):1369-1372.]
- [21] Bian GC,Sun HX,Dong XQ,et al. Characteristics of expression of multi-drug resistance gene in gastric cancer and its correlation with p53 gene expression[J]. *Heilongjiang Medical Journal*,2016,29(4):634-638.[卞国春,孙华新,董晓强,等.多药耐药基因在胃癌组织表达的特点及其与 P53 基因表达相关性分析 [J]. *黑龙江医药*,2016,29(4):634-638.]
- [22] Luo G,Hu Y,Zhang Z,et al. Clinicopathologic significance and prognostic value of Ki-67 expression in patients with gastric cancer:a meta-analysis[J]. *Oncotarget*,2017,8(30):50273-50283.
- [23] Matsumoto K,Umitsu M,De Silva DM,et al. Hepatocyte growth factor/MET in cancer progression and biomarker discovery[J]. *Cancer Sci*,2017,108(3):296-307.
- [24] Yildiz Y,Sokmensuer C,Yalcin S. Evaluation of c-Met, HGF,and HER-2 expressions in gastric carcinoma and their association with other clinicopathological factors[J]. *Onco Targets Ther*,2016,9:5809-5817.
- [25] Peng Z,Li Z,Gao J,et al. Tumor MET expression and gene amplification in Chinese patients with locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. *Mol Cancer Ther*,2015,14(11):2634-2641.
- [26] Yu J,Zhang S,Zhao B. Differences and correlation of serum CEA,CA19-9 and CA72-4 in gastric cancer[J]. *Mol Clin Oncol*,2016,4(3):441-449.
- [27] Sharon P,Catherine M,Stephen L,et al. Early relapses after adjuvant chemotherapy suggests primary chemoresistance in diffuse gastric cancer[J]. *PLoS One*,2017,12(9):1-12.
- [28] Gao Y,Cui J,Xi H,et al. Association of thymidylate synthase expression and clinical outcomes of gastric cancer patients treated with fluoropyrimidine-based chemotherapy:a meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*,2016,9:1339-1350.
- [29] Wiesława RM,Domagala P,Kaczmarczyk M,et al. Immunohistochemical analysis of thymidylate synthase expression in gastric carcinoma:correlation with clinicopathological parameters and survival[J]. *Histol Histopathol*,2017,32(2):193-201.
- [30] Pereira MA,Ramos MFKP,Dias AR,et al. Immunohistochemical expression of thymidylate synthase and prognosis in gastric cancer patients submitted to fluoropyrimidine-based chemotherapy [J]. *Chin J Cancer Res*,2018,30(5):526-536.
- [31] Shen XM,Zhou C,Lian L,et al. Relationship between the DPD and TS mRNA expression and the response to S-1-based chemotherapy and prognosis in patients with advanced gastric cancer [J]. *Cell Biochem Biophys*,2015,71(3):1653-1661.
- [32] Takahari D,Boku N,Mizusawa J,et al. Determination of prognostic factors in Japanese patients with advanced gastric cancer using the data from a randomized controlled trial,Japan clinical oncology group 9912 [J]. *Oncologist*,2014,19(4):358-366.
- [33] Cheng X,Yu S,Wang Y,et al. The role of oxaliplatin in the adjuvant setting of different Lauren's type of gastric adenocarcinoma after D2 gastrectomy:a real-world study [J]. *Gastric Cancer*,2019,22(3):587-597.
- [34] Xie JW,Chen PC,Zheng CH,et al. Evaluation of the prognostic value and functional roles of CD44v6 in gastric cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2015,141(10):1809-1817.
- [35] Wang H,Xing XM,Ma LN,et al. Metastatic lymph node ratio and Lauren classification are independent prognostic markers for survival rates of patients with gastric cancer[J]. *Oncol Lett*,2018,15(6):8853-8862.
- [36] Cislo M, Filip AA, Arnold Offerhaus GJ, et al. Distinct molecular subtypes of gastric cancer:from Laurén to molecular pathology[J]. *Oncotarget*,2018,9(27):19427-19442.