

Lauren 分型与胃癌临床病理特征及预后的相关性研究

袁倩倩, 叶海主, 徐礼鹏, 赵文英

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肿瘤内科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨 Lauren 分型与胃癌临床病理特征及预后的相关性。方法: 收集 2009 年 1 月~2010 年 12 月在皖南医学院弋矶山医院就诊的 791 例胃癌患者的病理资料, 其中弥漫型胃癌(DGC) 331 例, 肠型胃癌(IGC) 355 例, 混合型(MGC) 105 例。分析 DGC 与 IGC 患者临床病理特征与预后的关系。结果: DGC 与 IGC 患者在性别、年龄、肿瘤最大径、T 分期、N 分期、TNM 分期上差异均有统计学意义($P < 0.05$)。单因素生存分析显示年龄、肿瘤最大径、肿瘤部位、T 分期、N 分期、TNM 分期和 Lauren 分型是影响胃癌患者预后的相关因素。多因素生存分析显示: 仅年龄、肿瘤部位、N 分期、TNM 分期和 Lauren 分型是影响胃癌患者预后的独立影响因素。生存函数显示: DGC 的 5 年生存率低于 IGC(32.4% vs.47.2% , $P < 0.001$)。结论: Lauren 分型与胃癌临床病理特征及预后关系密切。

【关键词】胃肿瘤; Lauren 分型; 临床病理特征; 预后

【中图分类号】R 735.2 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2016.06.010

Clinicopathological characteristics and prognosis of gastric carcinoma by Lauren classification

YUAN Qianqian, YE Haizhu, XU Lipeng, ZHAO Wenyong

Department of Medical Oncology, The first Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To explore the clinicopathological characteristics and prognosis of gastric carcinoma by Lauren classification. **Methods:** The pathological data were collected from 791 cases of gastric carcinoma admitted to our hospital between January 2009 and December 2010, including diffuse-type gastric carcinoma(DGC) in 331 cases, intestinal-type(IGC) in 355 and mixed-type(MGC) in 105, and analyzed pertaining to clinicopathological characteristics and prognosis. **Results:** DGC type was significantly different from IGC type concerning the patient's age, gender, tumor size, T-staging, N-staging and INM-staging by Lauren classification($P < 0.05$). Univariate survival analysis revealed that prognostic factors for gastric carcinoma patients were associated with age, tumor size, tumor location, T-staging, N-staging, TNM-staging and Lauren classification. Contrarily, multivariate analysis indicated that only age, tumor location, N-staging, TNM-staging and Lauren classification were independent factors for patients' prognosis. Survival function showed that DGC type had lower rate of 5-year survival than IGC patients(32.4% vs.47.2% , $P < 0.001$). **Conclusion:** Lauren classification is closely related with clinicopathological characteristics and prognosis of gastric carcinoma.

【Key words】gastric carcinoma; lauren classification; clinicopathological characteristics; prognosis

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤, 居 2012 年全球统计的恶性肿瘤发病率排名第 5 位, 病死率排名第 3 位^[1]。2015 年我国统计数据 displays, 胃癌已跃居恶性肿瘤发病率及病死率第 2 位^[2], 成为严重威胁人类健康的疾病。依照 Lauren 分型可将胃癌分为弥漫型胃癌(diffuse-type gastric carcinoma, DGC)、肠型胃癌(intestinal-type gastric carcinoma, IGC) 和混合型胃癌(mixed-type gastric carcinoma, MGC)。近年来, 多项研究^[3-5]显示: Lauren 分型与胃癌临床病理特征及预后关系密切。本研究旨在探讨 Lauren 分

型与胃癌临床病理特征及预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2009 年 1 月~2010 年 12 月皖南医学院第一附属医院术后病理检查确诊为原发性胃癌且围手术期存活, 临床病理和随访资料完整的 791 例胃癌患者资料, 其中 IGC 355 例, DGC 331 例, MGC 105 例。IGC 和 DGC 患者的临床病理特征见表 1。

1.2 研究方法

收稿日期: 2016-03-23

作者简介: 袁倩倩(1991-), 女, 2014 级硕士研究生, (电话) 18895300030, (电子信箱) y1150224362@163.com;

赵文英, 女, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, (电子信箱) zwy815@126.com, 通信作者。

1.2.1 分组 胃癌分期采用第 7 版 TNM 分期。依照 Lauren 分型分为 IGC、DGC 和 MGC。WHO 与 Lauren 分型相互转化原则根据国家 863 重大项目胃癌分子分型与个体化诊疗课题组的胃癌病理分型和诊断标准的建议^[6]: IGC 是指有明显腺体形成的胃癌,包括高、中分化管状腺癌以及乳头状腺癌; DGC 是指孤立或小条索状癌细胞在胃壁内散在浸润的胃癌,包含低分化腺癌和印戒细胞癌。黏液腺癌则根据其具体背景图像分为肠型或弥漫型,肠型以腺体形成为主,弥漫型以印戒细胞为主。

1.2.2 随访 以门诊和电话方式定期随访,若死亡或失访则记作随访终结,随访截止日期是 2016 年 1 月 1 日。失访 20 例,随访率为 97.08%。

1.3 统计学分析 使用 SPSS18.0 统计软件分析数据,定量资料以及定性资料分别采用 *t* 检验和 χ^2 检验,运用 Kaplan-Meier 法计算累计生存率,Log-Rank 检验应用于生存曲线比较和单因素分析,预后的多因素分析采用 Cox 模型。 $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理资料

2.1.1 一般情况 DGC、IGC 两组患者平均发病年龄、男女性别比例差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.1.2 肿瘤发生部位 331 例 DGC 中,96 例患者肿瘤发生部位位于上部(近端 1/3 胃),108 例位于中部(中段 1/3 胃),127 例位于下部(远端 1/3 胃);而 IGC 中发生于上、中、下部分别为 125 例、91 例、139 例,两者均高发于下部,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.1.3 肿瘤最大径 DGC 的平均肿瘤最大径为(4.94±3.71) cm,IGC 的平均肿瘤最大径为(3.72±1.99) cm,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.1.4 T 分期 两组中 T4 期均占较高比例(68.6% vs. 40.6%),但 IGC 中 T1 期所占比例高于 DGC(27.3% vs. 8.8%),差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 1。

2.1.5 N 分期 DGC 组有 252 例为 N2~N3 期患者,IGC 组有 89 例为 N2~N3 期患者,两组淋巴结转移情况的差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 1。

2.1.6 TNM 分期 DGC 组 I~II 期患者比例明显低于 IGC,而 III~IV 期患者比例明显高于 IGC,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 1。

表 1 DGC 与 IGC 临床病理特征比较

临床特征	DGC	IGC	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别			6.662	<0.05
男性	239(72.2%)	286(80.6%)		
女性	92(27.8%)	69(19.4%)		
年龄/岁	59.77±10.80	63.12±9.30	4.355	<0.05
肿瘤最大径/cm	4.94±3.71	3.72±1.99	5.401	<0.05
肿瘤位置			4.965	>0.05
上部	96(29.0%)	125(35.2%)		
中部	108(32.6%)	91(25.6%)		
下部	127(38.4%)	139(39.2%)		
T 分期			67.333	<0.001
T1	29(8.8%)	97(27.3%)		
T2	29(8.8%)	63(17.7%)		
T3	46(13.8%)	51(14.4%)		
T4	227(68.6%)	144(40.6%)		
N 分期			205.958	<0.001
N0	44(13.3%)	196(55.2%)		
N1	35(10.6%)	70(19.7%)		
N2	90(27.2%)	60(16.9%)		
N3	162(48.9%)	29(8.2%)		
TNM 分期			117.494	<0.001
I 期	34(10.3%)	136(38.3%)		
II 期	26(7.8%)	58(16.4%)		
III 期	215(65.0%)	152(42.8%)		
IV 期	56(16.9%)	9(2.5%)		

2.2 生存分析

2.2.1 单因素生存分析 年龄、肿瘤最大径、肿瘤部位、T 分期、N 分期、TNM 分期及 Lauren 分型是影响胃癌患者预后的相关因素。见表 2。

表 2 686 例胃癌患者的临床资料及单因素生存分析结果

项目	病例数	5 年生存率/%	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别			0.269	0.604
男	525	39.4		
女	161	41.0		
年龄			19.778	<0.001
<60 岁	433	33.8		
≥60 岁	253	50.3		
肿瘤最大径			42.990	<0.001
≤5 cm	505	46.4		
>5 cm	181	20.9		
肿瘤部位			69.015	<0.001
上部	221	19.5		
中部	199	48.4		
下部	266	50.1		
T 分期			427.155	<0.001
T1	126	98.4		
T2	92	84.8		
T3	97	37.6		
T4	371	7.2		
N 分期			374.721	<0.001
N0	240	75.7		
N1	105	41.8		
N2	150	20.9		
N3	191	2.5		
TNM 分期			685.580	<0.001
I 期	170	99.4		
II 期	84	62.6		
III 期	367	12.3		
IV 期	65	0		
Lauren 分型			14.373	<0.001
肠型	355	47.1		
弥漫型	331	31.8		

2.2.2 多因素生存分析 除年龄、肿瘤发生部位、淋巴结转移外,Lauren 分型亦是胃癌预后的独立影

响因素。见表 3。

表 3 胃癌患者生存率的多因素分析结果

项目	B 值	SE 值	Wald 值	df	P 值	Exp(B)	95% CI for Exp(B)
年龄	0.352	0.111	10.126	1	0.001	1.422	1.145~1.767
肿瘤部位	0.369	0.108	11.711	1	0.001	1.447	1.171~1.788
T 分期	1.442	0.737	3.832	1	0.050	4.231	0.998~17.934
N 分期	0.871	0.152	32.797	1	<0.001	2.389	1.773~3.218
TNM 分期	4.425	1.043	17.992	1	<0.001	83.494	10.807~645.052
Lauren 分型	-0.475	0.107	19.865	1	<0.001	0.622	0.505~0.766

2.2.3 DGC 与 IGC 的总生存率对比 DGC 患者的 1 年、3 年、5 年生存率分别为 74.2%、44.9%、32.4%; 而 IGC 患者 1、3、5 年生存率分别为 80.2%、57%、47.2% (见图 1)。Log-Rank 检验提示 DGC 与 IGC 患者 5 年生存率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 14.921, P < 0.001$)。

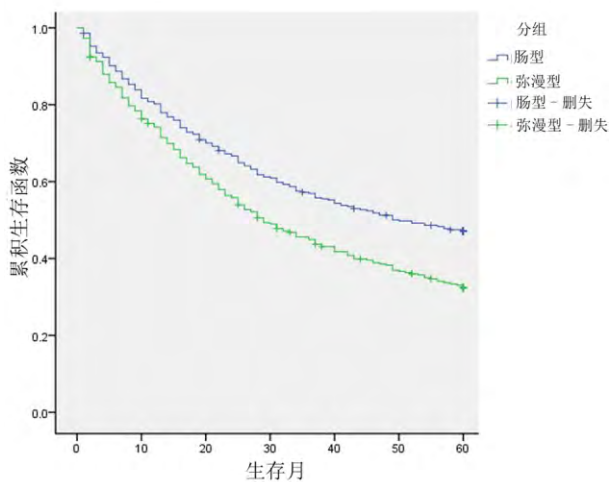


图 1 DGC 与 IGC 总生存率的比较

3 讨论

源于胃癌的组织学特征,Lauren 于 1965 年将胃癌分为肠型和弥漫型胃癌^[7]。胃癌病理分型研究显示^[8],由散在于胃壁内、无或只有少量腺体形成的瘤细胞组成弥漫型胃癌,常呈小圆形,单细胞索状、不完整腺状或网状结构的癌细胞,偶可见少量间质黏液,偶可伴有明显间质纤维结缔组织增生。肠型胃癌则常产生于肠化生的基础之上,其主要特征为由大小不等的腺样结构组成,以高、中分化腺体为主,有时在其浸润前沿可见低分化腺体成分。混合型为两者成分相当时。该分型不但体现了胃癌的生物学行为,并且反映了胃癌的病因、发病机制及流行特征。

3.1 关于性别、年龄 本研究中,DGC 多见于女性、年轻者,IGC 多见于男性、老年者,与相关文献报道统一^[3,9]。其原因可能与癌细胞表达雌、孕激素受体有关,其生长和发展依赖雌激素的存在,因此,年轻女性患者中较易发生雌激素靶器官包括卵巢等的转移。

3.2 关于肿瘤最大径及其发生部位 本研究显示,DGC 组肿瘤最大径较 IGC 大($P < 0.05$),而在胃癌发生部位上无显著差异($P > 0.05$)。可能是由于 DGC 早期临床症状较隐匿,不易早期发现而使得肿瘤最大径较大。而有关 DGC 及 IGC 的发生部位的研究结果尚无定论。Sakitani 等^[10]研究显示:随年龄增长,肠上皮化生可从胃底向近端贲门移动,可导致 DGC 与 IGC 患者在肿瘤部位和切除方式上有所差异。

3.3 关于肿瘤的浸润深度、淋巴结转移、肿瘤分期 一般认为 DGC 侵袭性强,极易侵犯浆膜,早期即可出现淋巴结转移,TNM 分期较晚^[3,9,11]。多项研究^[12-14]证实 CDH1 基因突变与 DGC 有关,且 DGC 与 IGC 患者 CDH1 表达水平存在明显差异,从而导致 DGC 表现出更强的侵袭性及发生淋巴结转移和远处转移的可能。此外,大多胃癌细胞都能产生黏蛋白,而 DGC 中主要包括印戒细胞癌和低分化腺癌,大多不能形成腺管,造成黏蛋白在细胞内汇聚,进而导致细胞和周围组织黏附能力较低;与之相反的是 IGC 多可形成腺管,可以将黏蛋白由细胞内分泌到细胞外,促进细胞和周围组织密切黏附,这可能是造成 DGC 比 IGC 更易发生局部淋巴结转移的原因之一^[15]。Qiu 等^[11]的研究发现,DGC 中 III~IV 期患者比例明显高于 IGC 患者(61.6% vs.43.0%)。而在我们的研究中也得出了类似的结果(81.9% vs.45.3%)。众所周知,胃镜在我国尚未被用作常规胃癌普查手段,因而晚期胃癌比例仍较高。

3.4 关于多因素分析 目前,年龄、性别、肿瘤部位

及大小作为胃癌的独立影响因素仍存在较多争议,但 T 分期、N 分期及 TNM 分期作为评估预后的独立影响因素已被广泛接受^[16-18]。Chen 等^[4]的研究表明,年龄是胃癌预后的独立影响因素($HR = 1.172$, $95\% CI$ 为 $1.048 \sim 1.311$, $P = 0.005$)。另有研究表明^[4-5] Lauren 分型为弥漫型是胃癌预后的独立影响因素(B 值 = 0.378 , SE 值 = 0.081 , $Wald$ 值 = 21.839 , HR 值 = 1.460 , $95\% CI$ 值 = $1.246 \sim 1.711$, $P < 0.01$)。本组研究提示,胃癌患者的独立预后因素包括年龄、肿瘤部位、N 分期、TNM 分期以及 Lauren 分型。与文献报道结果相符。

3.5 关于生存分析 有研究显示^[11,19], DGC 患者多为进展期或晚期胃癌。而在我们的研究中, DGC 患者中 III ~ IV 期患者比例明显高于 IGC 患者 (81.9% vs. 45.3%) 这一比例的差异可能是导致 DGC 总生存率低于 IGC 的原因之一。一项 Meta 分析^[20] 纳入 21 项研究,共 11 073 例胃癌患者病例,结果发现 IGC 与 DGC 患者的 5 年生存率分别为 61.7% 和 41.1% , DGC 患者的 5 年生存率显著低于 IGC 患者。与本组研究结果 (47.1% vs. 31.8%) 相近。

本研究显示,与 IGC 相比, DGC 更易发生于年轻女性,发病时肿瘤体积较大、侵袭性更强、淋巴结转移发生率更常见、分期更晚、较 IGC 预后更差。因此有必要进一步研究 DGC 与 IGC 的临床病理特征及预后影响因素,从而进一步认识两者之间的差异,更好地指导临床实践。

【参考文献】

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin* 2015, 65(2): 87-108.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAAD E PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin* 2016, 66(2): 115-132.
- [3] STIEKEMA J, CATS A, KUIJPERS A, *et al.* Surgical treatment results of intestinal and diffuse type gastric cancer. Implications for a differentiated therapeutic approach[J]. *Eur J Surg Oncol* 2013, 39(7): 686-693.
- [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] 崔景利, 梁寒, 邓靖宇, 等. Lauren 分型在胃癌预后评估中的临床意义[J]. *中华消化杂志* 2014, 34(7): 449-452.
- [6] 国家“863”重大项目“胃癌分子分型与个体化诊疗”课题组. 胃癌病理分型和诊断标准的建议[J]. *中华病理学杂志* 2010, 39(4): 266-269.
- [7] LAUREN P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification[J]. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965, 64: 31-49.
- [8] 于颖彦. 胃癌经典分型在分子分型时代的临床诊断价值[J]. *中华胃肠外科杂志* 2014, 17(1): 18-20.
- [9] QIU MZ, CAI MY, ZHANG DS, *et al.* Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China[J]. *J Transl Med* 2013, 11: 58.
- [10] SAKITANI K, HIRATA Y, WATABE H, *et al.* Gastric cancer risk according to the distribution of intestinal metaplasia and neutrophil infiltration[J]. *J Gastroenterol Hepatol* 2011, 26(10): 1570-1575.
- [11] 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.
- [12] YANJUN X, WENMING C, LISHA Y, *et al.* Detection of CDH1 gene variants in early-onset diffuse gastric cancer in Chinese patients[J]. *Clin Lab* 2014, 60(11): 1823-1830.
- [13] MIMATA A, FUKAMACHI H, EISHI Y, *et al.* Loss of E-cadherin in mouse gastric epithelial cells induces signet ring-like cells, a possible precursor lesion of diffuse gastric cancer[J]. *Cancer Sci* 2011, 102(5): 942-950.
- [14] SHIMADA S, MIMATA A, SEKINE M, *et al.* Synergistic tumour suppressor activity of E-cadherin and p53 in a conditional mouse model for metastatic diffuse-type gastric cancer[J]. *Gut* 2012, 61(3): 344-353.
- [15] BU Z, ZHENG Z, LI Z, *et al.* Clinicopathological and prognostic differences between mucinous gastric carcinoma and signet-ring cell carcinoma[J]. *Chin J Cancer Res* 2013, 25(1): 32-38.
- [16] DENG Q, HE B, LIU X, *et al.* Prognostic value of pre-operative inflammatory response biomarkers in gastric cancer patients and the construction of a predictive model[J]. *J Transl Med* 2015, 13: 66.
- [17] QIU MZ, WANG ZQ, ZHANG DS, *et al.* Comparison of 6th and 7th AJCC TNM staging classification for carcinoma of the stomach in China[J]. *Ann Surg Oncol* 2011, 18(7): 1869-1876.
- [18] DENG J, ZHANG R, PAN Y, *et al.* Tumor size as a recommendable variable for accuracy of the prognostic prediction of gastric cancer: a retrospective analysis of 1 521 patients[J]. *Ann Surg Oncol* 2015, 22(2): 565-572.
- [19] 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]. *Hepato-gastroenterology* 2009, 56(89): 276-281.
- [20] LIU L, WANG ZW, JI J, *et al.* A cohort study and meta-analysis between histopathological classification and prognosis of gastric carcinoma[J]. *Anticancer Agents Med Chem* 2013, 13(2): 227-234.