

## · 文献综述 ·

## 近、远端胃癌差异的研究进展\*

刘惠滨 综述 林伟\*\* 审校

(莆田学院附属医院胃肠外科,莆田 351100)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2019)10-0933-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2019.10.018

胃癌同结直肠癌一样,均为常见的、高发的消化道恶性肿瘤。随着人们生活方式的改变,我国结直肠癌的发病率逐渐升高,胃癌的发病率同样居高不下,我国最新的肿瘤流行病学调查<sup>[1]</sup>显示,结直肠癌位居中国恶性肿瘤发病率第4位,死亡率第5位,胃癌位居中国恶性肿瘤发病率第2位,死亡率第3位。结肠从解剖上可分为左半结肠和右半结肠。左右半结肠癌的生物行为差异很早就被临床发现,1990年Bufill<sup>[2]</sup>第1次从胚胎学和基因的角度较为系统地阐述了左右半结肠癌的差异,并认为二者是两种不同的疾病。与左右半结肠癌类似的是近端胃癌和远端胃癌,德国等<sup>[3]</sup>欧洲国家以及中国<sup>[4]</sup>、韩国<sup>[5]</sup>等东亚国家的研究表明,近端胃癌具有和远端胃癌不同的临床病理特点和预后。同左右半结肠癌相对明确的差异来说,临床上对胃癌的研究主要集中于胃下部的胃窦癌,对于胃上部的贲门、胃底癌的研究相对较少,二者存在差异的具体机制尚不明确,近远端胃癌的研究有必要进一步的深入。本文从左右半结肠癌的相关研究获得启发,对近、远端胃癌的相关研究及其差异做文献总结。

## 1 流行病学及临床特征的差异

全国肿瘤登记中心发布的最新中国癌症统计结果<sup>[6]</sup>显示,2015年我国胃癌新发病总数约为67.9万,其中男性新发47.8万(约占70%),女性新发20.1万(约占30%)。根据Torre等<sup>[7]</sup>统计的全球胃癌数据,从20世纪中期开始,北美和欧洲一些发达国家的胃癌发生率和死亡率均有稳定下降,且在之前为胃癌高发的国家(如亚洲的日本、中国和韩

国),近几年胃癌的发生率和死亡率也有所下降。尽管胃癌的总体发生率呈下降趋势,但是近几年国内外学者的相关研究表明,胃上部癌的发病率呈逐年上升的趋势<sup>[8,9]</sup>。乔鲁冀等<sup>[10]</sup>报道近端胃癌更好发于男性,男女近端胃癌发病比约为7.96:1,且近端胃癌患者的发病年龄也高于远端胃癌,近端胃癌发病年龄>60岁占约54.5%,远端胃癌约为40.2%。Yu等<sup>[11]</sup>研究显示近端胃癌在男性的发生率高达83.4%,且近端胃癌中年龄≥65岁患者占约35.3%,与远端胃癌29.1%相比,差异具有统计学意义。此外,近、远端胃癌的发病在我国不同地区有明显差异:赵晨燕等<sup>[12]</sup>报道河北省1993~2006年胃癌中贲门癌的比例由54.8%升高至75.9%,胃窦癌的比例由17.5%下降至7.7%;荆晓岳等<sup>[13]</sup>报道豫北地区1998~2008年胃癌患者中胃底贲门部占57.52%,胃窦部占28.90%。

在临床特征方面,胡晓峰等<sup>[14]</sup>对82例近端胃癌和146例远端胃癌进行对比研究,二者在根治情况、分化程度、浸润深度、病灶大小和病理学分期存在显著差异( $P<0.05$ ),在淋巴结转移、肿瘤生长方式以及组织学分型方面无差异( $P>0.05$ )。刘飞等<sup>[15]</sup>研究420例早期胃癌(近端胃癌101例,远端胃癌319例),早期近、远端胃癌在组织分化程度( $P=0.000$ )、淋巴结转移( $P=0.010$ )以及是否合并溃疡( $P=0.002$ )方面差异有显著性,早期近端胃癌更倾向于未分化型,较少合并溃疡且较少出现淋巴结转移。周思宁等<sup>[16]</sup>对比研究107近端胃癌和505远端胃癌,结果显示近端胃癌具有病灶较大、分化较低、呈浸润型弥漫生长、浆膜较易受侵、病期偏

\* 基金项目:莆田市科技计划项目(2018S3F014)

\*\* 通讯作者,E-mail:linwbj@outlook.com

晚等特点 ( $P < 0.05$ ), 近、远端胃癌在淋巴结总转移率上差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 认为肿瘤位置与淋巴结转移不相关。

## 2 生物学差异

近端胃癌和远端胃癌在分子生物学方面的差异目前尚不明确, 但已有研究证实二者部分基因表达的差异。在癌基因方面, Tanner 等<sup>[17]</sup>研究 131 例远端胃癌和 100 例近端胃癌, 近端胃癌中 HER2 的阳性率为 24.0%, 远高于远端胃癌的 12.2%, 且 HER2 阳性患者表现为更差的生存预后 ( $P = 0.0089$ )。Gulmann 等<sup>[18]</sup>和 Kim 等<sup>[19]</sup>研究显示癌基因 E-cadherin (上皮钙黏素) 和  $\beta$ -catenin ( $\beta$ -连环素) 在近端胃癌中的表达无明显差异。此外, Kim 等<sup>[19]</sup>研究显示 smad4 在近端胃癌中的表达缺失率为 29.6%, 远高于非近端癌 12.8%, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.001$ ), smad4 的表达缺失与胃癌的不良预后密切相关。在抑癌基因方面, Tang 等<sup>[20]</sup>研究表明 p53 基因在近端胃癌的表达率比远端胃癌高 (38.8% vs. 20.0%,  $P < 0.05$ ), 但其表达率与近端胃癌和远端胃癌的预后无显著相关。Azarhoush 等<sup>[21]</sup>研究显示 p53 在近端胃癌中有更高的表达率, 25 例近端胃癌中 14 例表达 (56%), 但是其表达与否和肿瘤的临床病理学特点无显著相关 ( $P > 0.05$ )。Kim 等<sup>[19]</sup>研究认为近端胃癌更容易出现抑癌基因 p16 表达的缺失 ( $P = 0.038$ ), 从而导致细胞生长失控。

2014 年 7 月 23 日 *Nature* 在线发表一项研究<sup>[22]</sup>, 引起人们的关注, 该研究分析 295 例胃癌的分子类型, 提出新的胃癌分子分型, 分为 4 种亚型: ①EBV 病毒阳性型, 约占 9%, 好发部位为胃底和胃体, 即近端胃癌, 男性多见; ②MSI 型 (微卫星不稳定型), 约占 22%, 好发部位为胃窦和幽门, 即远端胃癌, 女性多见; ③GS 型 (基因组稳定型), 约占 20%, 目前研究尚未发现其好发于近端胃癌或远端胃癌; ④CIN 型 (染色体不稳定型), 约占 50%, 多发于贲门以及胃食管交界处, 即近端胃癌。新的胃癌分子分型对胃癌靶向治疗的个体化药物选择具有重要意义。

## 3 治疗模式的差异

胃癌的治疗模式是手术联合化疗的综合治疗。近、远端胃癌由于肿瘤部位的差异导致手术方式存在一些不同。现阶段临床上针对近端胃癌常用的术

式主要有近端胃切除术和全胃切除术 2 种<sup>[23]</sup>, 其中近端胃切除术又可分为以下几种术式: 传统食管残胃吻合术、食管胃吻合联合管状胃成形术、食管胃吻合联合幽门成形术、食管胃前壁吻合联合胃底折叠术、近端胃切除术后肠管间置术、近端胃切除联合空肠袋间置术以及保留迷走神经的近端胃切除术。刘俊松等<sup>[24]</sup>对胃上部癌 meta 分析认为, 近端胃癌行全胃切除的远期疗效较近端胃切除术更好。远端胃癌的术式包括远端胃切除术和全胃切除术, Liu 等<sup>[25]</sup>研究 1262 例远端胃癌, 其中 1157 例行远端胃切除术, 157 例行全胃切除术, 结果显示远端胃切除术同全胃切除术一样可行, 但远端胃切除术的 5 年生存率远高于全胃切除术 (67.6% vs. 44.3%,  $P < 0.001$ ), 因此, 建议在保证切缘阴性的前提下, 远端胃癌优先选用远端胃切除术。王晓鹏等<sup>[26]</sup>回顾性比较 72 例进展期远端胃癌, 其中达芬奇 + 纳米碳 (纳米碳作为淋巴示踪剂) 组 24 例, 开腹手术 + 纳米碳组 20 例, 开腹手术组 28 例, 结果显示: 达芬奇 + 纳米碳组淋巴结检出 ( $28.9 \pm 5.3$ ) 枚, 明显高于开腹手术 + 纳米碳组 ( $24.6 \pm 5.5$ ) 枚 ( $P = 0.006$ ) 和开腹组 ( $20.2 \pm 4.5$ ) 枚 ( $P = 0.000$ ); 达芬奇 + 纳米碳组出血量 ( $162.5 \pm 84.0$ ) ml, 明显少于开腹手术 + 纳米碳组 ( $227.0 \pm 53.9$ ) ml ( $P = 0.005$ ) 和开腹组 ( $208.9 \pm 76.0$ ) ml ( $P = 0.026$ ); 达芬奇 + 纳米碳组术后排气时间 ( $2.2 \pm 0.6$ ) d, 早明显于开腹手术 + 纳米碳组 ( $3.7 \pm 1.3$ ) d ( $P = 0.000$ ) 和开腹组 ( $4.0 \pm 1.2$ ) d ( $P = 0.000$ ); 术后 48 h 疼痛评分方面, 达芬奇 + 纳米碳组 ( $0.40 \pm 0.16$ ) 分, 明显低于开腹手术 + 纳米碳组 ( $1.33 \pm 0.18$ ) 分 ( $P = 0.000$ ) 和开腹组 ( $1.36 \pm 0.20$ ) 分 ( $P = 0.000$ )。该研究显示达芬奇联合纳米碳技术在进展期远端胃癌手术治疗的安全性, 创伤小、恢复快, 淋巴结清扫数量更多。高金辉等<sup>[27]</sup>回顾性比较腹腔镜辅助和开腹根治性远端胃切除术各 16 例, 腹腔镜组手术时间较长 [ $(183.4 \pm 20.2)$  min vs.  $(143.4 \pm 21.6)$  min,  $t = 5.400$ ,  $P = 0.000$ ], 术中出血量较少 [ $(157.5 \pm 30.1)$  ml vs.  $(183.1 \pm 28.4)$  ml,  $t = -2.474$ ,  $P = 0.010$ ], 肛门排气时间较早 [ $(2.8 \pm 0.3)$  d vs.  $(3.6 \pm 0.3)$  d,  $t = -7.005$ ,  $P = 0.000$ ], 术后开始流质饮食较早 [ $(2.9 \pm 0.2)$  d vs.  $(4.0 \pm 0.2)$  d,  $t = -13.421$ ,  $P = 0.000$ ]; 2 组淋巴结清扫数量和并发症差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。该研究显示, 远端胃癌行腹腔镜手术同开腹手术一样安全可行, 并且更具优势。

在化疗及靶向治疗方面,刘勇等<sup>[28]</sup>对比 18 例胃上部癌和 31 例胃下部癌术前化疗的效果,结果显示胃上部肿瘤控制率为 100%,胃下部肿瘤控制率为 87.1%,胃上部肿瘤控制率较好,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Murat Sedef 等<sup>[29]</sup>对土耳其 8 家肿瘤中心 516 例胃癌进行回顾性研究,240 例(46.5%)采用 PF 方案(氟尿嘧啶 + 顺铂),276 例(53.5%)采用 DCF 方案(氟尿嘧啶 + 顺铂 + 多西他赛)化疗,2 种方案中位无进展生存率(PFS)分别为 5.0 月(95% CI: 4.21 ~ 5.29)和 8.0 月(95% CI: 7.22 ~ 8.77),差异有统计学意义( $P = 0.000$ );2 种方案的中位总生存期(OS)分别为 12 个月(95% CI: 9.8 ~ 14.2)和 16 个月(95% CI: 13.6 ~ 18.4),差异有统计学意义( $P = 0.01$ )。但是如果将肿瘤位置作为一个因素进一步分析,紫杉烷类药物作为第 3 种药物的添加可能只在远端肠型胃癌中显著增加 PFS 和 OS( $P = 0.01$ ),在近端胃癌患者中没有。

#### 4 生存预后的差异

目前,大多数研究认为近端胃癌的预后更差,生存率较低。陈志新等<sup>[30]</sup>分析 118 例近端胃癌和 310 例远端胃癌的临床资料,近端胃癌发生率虽然较低但是分期多较晚[Ⅲ期(59.3%)和Ⅳ期(17.8%)为主],病理组织类型较差(低分化、未分化以及黏液腺癌为主),随访 5 年生存率,近端胃癌组为 41.1%(44/107),显著低于远端胃癌组 51.3%(141/275)。Yu 等<sup>[11]</sup>研究 187 例近端胃癌和 777 例远端胃癌,远端胃癌更多见于年纪较轻的患者(按  $< 40$  岁、 $40 \sim 65$  岁、 $> 65$  岁进行分段,远端胃癌和近端胃癌分别为 52 例和 5 例、499 例和 116 例、226 例和 66 例, $P = 0.046$ ),有家族史(远端胃癌和近端胃癌有家族史分别为 154、22 例, $P = 0.014$ ),表现出更好的预后(5 年生存率达 51%);近端胃癌表现为病理分期较晚(按照 TNM I、II、III、IV 进行分期,近、远端胃癌相应的例数为 10 例和 177 例、62 例和 225 例、97 例和 343 例、18 例和 32 例, $P < 0.001$ ),肿瘤较大(按肿瘤  $< 5$  cm 和  $\geq 5$  cm 分类,近、远端胃癌分别为 46 例和 367 例、141 例和 410 例, $P < 0.001$ ),具有更高的淋巴结转移率(近端胃癌淋巴结出现转移 18 例,远端胃癌淋巴结出现转移 31 例, $P < 0.001$ )以及较差的预后(5 年生存率仅为 28%, $P < 0.01$ )。Wang 等<sup>[31]</sup>的研究结果与 Yu 等存在一些差异,其研究 97 060 例胃癌,其中近端胃癌 60 513

例(62.%) ,远端胃癌 36 547 例(37.7%) ,近端胃癌相对于远端胃癌的发病年龄较小[(66.68 ± 12.4) 岁 vs. (69.28 ± 14.2) 岁, $P < 0.01$ ],且更多见于男性(77.46% vs. 54.85%, $P < 0.01$ );在生存期方面,早期远端胃癌的中位生存期为 106.55 月,明显长于早期近端胃癌 91.83 月( $P < 0.01$ );在远处转移的病例中,近端胃癌患者中位生存时间为 13.85 月,明显长于远端胃癌患者 12.24 月( $P < 0.01$ );此外,多因素分析提示远端胃癌( $HR = 1.07$ ,95% CI: 1.05 ~ 1.10, $P < 0.01$ )是胃癌患者生存预后不良的重要预测因素。考虑到不同研究者所研究病例的地域、人种存在差异,近、远端胃癌生存预后的差异是否和地域、人种以及不同基因有关尚需要进一步探索。

#### 5 展望

综上所述,近端胃癌和远端胃癌在流行病学、临床特征、生物学、治疗模式以及生存预后上均存在一些差异,但是与左右半结肠癌相对明确的差异以及治疗方面的差异相比,近、远端胃癌之间的差异尚需要更进一步的研究,特别是在分子生物学方面的研究,相信在不久的将来,随着研究的深入,近端胃癌和远端胃癌的治疗将更加个体化。

#### 参考文献

- 1 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤,2017,26(1):1-7.
- 2 Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal location. Ann Inter Med,1990,113(10):779-788.
- 3 Gertler R, Stein HJ, Loos M, et al. How to classify adenocarcinomas of the esophagogastric junction: as esophageal or gastric cancer? Am J Surg Pathol,2011,35(10):1512-1522.
- 4 Huang Q, Shi J, Feng A, et al. Gastric cardiac carcinomas involving the esophagus are more adequately staged as gastric cancers by the 7th edition of the American Joint Commission on Cancer Staging System Mod Pathol,2011,24(1):138-46.
- 5 Sun YS, Han DS, Kong SH, et al. Should adenocarcinoma of the esophagogastric junction be classified as esophageal cancer? A comparative analysis according to the seventh AJCC TNM classification. Ann Surg,2012,255(5):908-915.
- 6 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin,2016,6(2):115-132.
- 7 Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin,2015,65(2):87-108.
- 8 Jemal A, Center MM, DeSantis C, et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2010,19(8):1893-907.
- 9 徐惠绵,徐 岩. 胃癌转移规律研究新进展. 中国实用外科杂志,

- 2011,31(8):666-669.
- 10 乔鲁冀,徐惠绵,王振宁,等.不同部位胃癌的临床病理学特点及预后对比分析.中国社区医师,2014,30(2):105-107.
- 11 Yu X, Hu F, Li C, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of proximal and distal gastric cancer. *Onco Targets Ther*, 2018,27(11):1037-1044.
- 12 赵晨燕,张祥宏,薛丽英,等.河北省食管癌和胃癌高发区居民胃癌发生部位的变化及趋势分析.中华肿瘤杂志,2008,30(11):817-820.
- 13 荆晓岳,王建国,周兵,等.近10年豫北地区胃癌临床流行病学特征.中国普外基础与临床杂志,2010,17(1):29-32.
- 14 胡晓峰,李磊,等.不同发病部位原发性胃癌患者临床病理特征比较.实用癌症杂志,2016,31(03):449-451.
- 15 刘飞,王雷.早期近、远端胃癌淋巴结转移差异以及内镜下切除指征的探讨.胃肠病学,2018,23(03):157-160.
- 16 周思宁,周小兰.不同部位胃癌组织临床病理特点和生物学行为的差异.世界华人消化杂志,2014,22(18):2607-2611.
- 17 Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma; association with topoisomerase II a gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol*,2005,16(2):273-278.
- 18 Gulmann C, Grace A, Leader M, et al. Adenomatous polyposis COLi Gene,  $\beta$ -Catenin, and E-cadherin expression in proximal and distal gastric cancers and precursor lesions: An immunohistochemical study using tissue microarrays. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2003,11(3):230-237.
- 19 Kim MA, Lee HS, Yang HK, et al. Clinicopathologic and protein expression differences between cardia carcinoma and noncardia carcinoma of the stomach. *Cancer*,2005,103(7):1439-1446.
- 20 Tang H, Hokita S, Che X, et al. Comparison of p53 expression in proximal and distal gastric cancer: histopathologic correlation and prognostic significance. *Ann Surg Oncol*,1997,4(6):470-474.
- 21 Azarhoush R, Ali Keshtkar A, Amirani T, et al. Relationship between p53 expression and gastric cancers in Cardia and Antrum. *Arch Iranian Med*,2008,11(5):502-506.
- 22 刘静文,刘红利,张涛,等.胃癌分子分型研究进展.中华临床医师杂志(电子版),2014,(24):4444-4448.
- 23 李启刚,王子卫.近端胃癌的外科手术治疗.医学综述,2016,22(15):2964-2968.
- 24 刘俊松,车向明,李铎伟,等.胃上部癌行全胃切除术与近端胃切除术疗效的 Meta 分析.中华消化外科杂志,2013,12(7):496-499.
- 25 Liu Z, Feng F, Guo M, et al. Distal gastrectomy versus total gastrectomy for distal gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*,2017,96(5):e6003.
- 26 王晓鹏,郭进,李渊,等.达芬奇机器人联合淋巴示踪在进展期远端胃癌根治术中的应用.中国微创外科杂志,2018,18(3):225-229.
- 27 高金辉,李建国,蔡铭智,等.开腹及腹腔镜辅助根治性远端胃切除的对比研究.中国微创外科杂志,2014,14(8):695-697,703.
- 28 刘勇,郑志超,赵岩,等.胃上部癌与胃下部癌术前化疗效果比较.山东医药,2014,54(46):45-47.
- 29 Murat Sedef A, Taner Sumbul FKA, Ayberk Besen A, et al. Addition of taxanes to combination chemotherapy in distal intestinal gastric cancer is more beneficial than proximal ones: A multicenter retrospective study of Turkish Oncology Group. *J BUON*,2019,24(2):650-655.
- 30 陈志新,胡建昆,于永扬,等.近、远端胃癌临床病理特点分析(附428例报告).中国普外基础与临床杂志,2002,9(3):151-153.
- 31 Wang X, Liu F, Li Y, et al. Comparison on clinicopathological features, treatments and prognosis between proximal gastric cancer and distal gastric cancer: A national cancer data base analysis. *J Cancer*,2019,10(14):3145-3153.

(收稿日期:2018-12-16)

(修回日期:2019-07-28)

(责任编辑:李贺琼)