

基于 Lauren 分型的胃腺癌研究进展

黄裕涵 综述 孙国平 审校

摘要 胃癌是中国常见恶性肿瘤,而腺癌是胃癌常见的病理类型。手术、化疗、放疗、免疫治疗和分子靶向治疗是胃腺癌的主要治疗手段。目前,Lauren 分型是胃腺癌最常用的病理学分型方法。按照其分类,胃癌被分为肠型、弥漫型和混合型 3 类。在不同 Lauren 分型的胃癌中,病因学、流行病学、临床表现和病理特征均有所不同。尤其在分子表型方面,人表皮生长因子受体 2 (HER-2)、程序性死亡受体配体 1 (PD-L1)、微卫星不稳定性 (MSI)、血管内皮生长因子 (VEGF) 和 CDH1 基因等与不同 Lauren 分型的胃癌息息相关,提示该分型可指导靶向和免疫治疗方案的选择,并与遗传性胃癌的发生及胃癌患者的预后密切相关。

关键词 胃癌; Lauren 分型; 免疫表型; 预后

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)06-1060-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.06.032

胃癌 (gastric cancer, GC) 是一种常见的恶性肿瘤,在 2020 年世界卫生组织 (WHO) [1] 所统计的数据中,全球新发癌症病例数约为 1 930 万例,癌症死亡病例约为 1 000 万例,其中胃癌新发病例为第 5 位,约占总数的 5.6%,死亡病例数为第 4 位,约占总数的 7.7%。而胃癌在中国的发病率也一直居高不下,在 2015 年的调查统计 [2] 中,其发病率及病死率分别位列癌谱第 2 位和第 3 位,新发病例数及死亡病例数分别约为 40.3 万例和 29.1 万例。同时,胃癌 5 年标化生存率在 2006—2015 年间基本维持在 30% 左右,仍然处于较低水平 [2]。目前化疗、放疗、手术、免疫治疗和靶向治疗均已表明对胃癌有疗效,胃癌患者的生存也得到改善。

1965 年,Lauren [3] 根据是否存在腺体生长模式,将其分为肠型及弥漫型。但仍有 15% ~ 20% 的胃

癌不能被归类为这两组。在后来的发展中,1995 年 Carneiro et al [4] 提出了修订版 Lauren 分型,将不能被 Lauren 归类的胃癌分为混合型和实性型,并提出各成分 $\geq 5\%$ 应该归为混合型。因 Lauren 分型在生长过程中不存在互相转化,体现了生物学上的差异,且在流行病学上体现出了不同的趋势,目前这种组织学分型已成为胃癌最常用的分型之一。在各 Lauren 分型的胃癌中,它们不仅在形态学上存在差异,流行病学、进展模式、遗传学和临床表现等方面上也有所不同。该文将针对国内外本领域的发展现状做一综述。

1 Lauren 分型的临床与病理特征

Lauren 分型中最常见的分型为肠型,约占 54%,男性发病率为女性的 2 倍,主要局限于胃窦 [5]。组织病理学上,其特征是恶性上皮细胞显示内聚性和腺分化浸润周围组织。而弥漫亚型的特征是肿瘤细胞的分化能力差,缺乏内聚力。弥漫型胃癌通常在早期侵袭黏膜下层,肿瘤细胞常扩散到胃壁的上层,而不是作为突出到胃腔内的肿瘤生长。这种亚型在男性和女性中同样常见,这些患者平均年龄较肠型胃癌患者低。肠型胃癌主要被认为是由外源性因素引起的,如环境等,而弥漫型胃癌则被认为是由内源性因素引起,如遗传 [6]。

这两种胃癌在临床上的主要差异在于它们不同的复发模式。弥漫型及混合型更容易发生腹膜转移,尤其在累积浆膜层时,且弥漫型可较早出现淋巴结转移;而肠型更容易发生肝转移。在原发部位上,肠型胃癌好发于近端胃,弥漫型胃癌好发于远端胃或全胃。

经过数十年的发展,胃癌的总体发病率有所下降,主要是肠型胃癌下降为主,肠道型胃癌发病率下降的最重要原因可能是幽门螺杆菌发病率的下降,而幽门螺杆菌发病率的下降可能是饮食习惯及流行程度的改变造成的。相对的,弥漫型胃癌的发病率却在上升。

2023-03-06 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81872047)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科,合肥 230022

作者简介: 黄裕涵,男,硕士研究生;

孙国平,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: sungp@ahmu.edu.cn

2 不同 Lauren 分型胃癌的分子表型

2.1 人表皮生长因子受体 2 在肿瘤的发生中,作为关键驱动因子的人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2),与肿瘤细胞的增殖、凋亡、黏附、迁移和分化有一定的关系。有研究^[7]表示,与弥漫型或混合型肿瘤相比,HER-2 过表达或扩增在肠型肿瘤患者中更常见,肠型与弥漫型的 Her-2 阳性率分别为 31.8%、6.1%。为揭示 Lauren 分型与 Her-2 表达两个因素间的相互作用,一项研究选取 838 例接受治疗的胃癌患者,根据 Lauren 分型和人表皮生长因子受体 2 (Her-2) 状态 (L-H 状态) 对其进行分组,结果提示 HER-2 在肠型和 I 期及 II 期患者中是一个独立的预后因素,但在弥漫型或 III 期及 IV 期患者中则不是;对于弥漫型和肠型,多变量分析显示 HER-2 不是独立的预后因素,而 Lauren 分类和 L-H 状态是独立的预后因素^[8]。综上所述,结合 Lauren 分型与 Her-2 情况后治疗是胃癌患者较好的预后因素,Lauren 分型及 Her-2 表达可作为独立预后因素。

2.2 程序性死亡受体配体 1 在肿瘤细胞的免疫逃逸过程中,程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) (也被称作 B7-H1 或 CD274) 起重要作用,主要作用机制为肿瘤细胞上的 PD-L1 与 T 细胞上的程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) 结合,减少 T 细胞受体 (TCR) 介导的增殖和细胞因子的产生。在既往研究^[9]中,PD-L1 表达与预后良好相关。而 PD-L1 的表达与 Lauren 分型之间也存在着相关性,其中一项研究显示,免疫细胞 PD-L1 表达常与肠型癌相关 ($P = 0.015$),与无 PD-L1 表达的 MSI-H 胃癌相比,其淋巴结转移风险较低 ($P = 0.027$),肿瘤分期较低 ($P = 0.029$)。

2.3 微卫星不稳定性 错配修复 (mismatch repair, MMR) 蛋白功能维持了遗传学的保真度。微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 导致错配修复功能障碍,随后的复制错误以及整个基因组的突变积累,在这其中的一些突变基因参与了癌症的发生。同时有研究^[10]表示,MSI 状态是伴随年龄、Lauren 分型、TNM 分期和化疗的独立预后因素。

2.4 Claudin18 剪接变体 2 Claudin18 剪接变体 2 (CLDN18.2) 是上皮紧密连接处表达的四酯蛋白 Claudin 家族的一个成员,经过近年的研究^[11],已被

确定为一种有吸引力的靶向治疗生物标志物。一项研究^[12]通过分析 CLDN18、p53、HER-2、PD-L1 等在 523 例原发性胃癌和胃食管癌和 135 例匹配和同步的淋巴结转移中的免疫组化谱,结果得出膜 CLDN18 阳性表达与非贲 GCs ($P = 0.016$)、Lauren 弥漫型 ($P = 0.009$) 和 EBV 相关癌症 ($P < 0.001$) 有统计学相关性。然而在这一点上仍存在争议,部分研究^[13]表明,CLDN18.2 与 Lauren 分型胃癌无明显相关性。关于 CLDN18.2 表达与 Lauren 分型之间的相关性仍需进一步研究以明确。

2.5 CDH1 基因 CDH1 (Cadherin 1) 是编码 e 钙黏着蛋白的基因,该蛋白在胃癌的肿瘤细胞的发展、上皮细胞的侵袭和进展中起着重要作用,而 CDH1 种系突变基因是遗传性弥漫性胃癌 (hereditary diffuse gastric cancer, HDGC) 患者中最常见的突变基因。有研究^[14]显示,在弥漫型胃癌中经常检测到 CDH1 因 DNA 超甲基化而失活,其表达可能有助于理解胃癌的发生机制,也可能作为潜在的治疗靶点。

2.6 血管内皮生长因子和血管内皮生长因子受体 2 在肿瘤血管生成中的多种因子中,血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2) 起重要作用。有研究^[15]对 255 例胃癌患者的病理结果及临床资料进行分析,经 Kaplan-Meier 生存率和 Cox 回归分析,结果显示,虽然 Lauren 分型与 VEGF 和 VEGFR-2 的表达无相关性,但 VEGFR-2 过表达可能被认为是肠型胃癌中生存的独立预测因子。

2.7 Ki-67 Ki-67 是一种核蛋白,在增殖细胞中的整个细胞周期均有表达。关于 Ki-67 与胃癌患者预后的相关性,既往研究中存在争议。在一项 meta 分析研究^[16]中,该研究纳入 29 篇文献 5 600 多例胃癌患者,结果显示 Ki-67 高表达与 Lauren 分类和肿瘤大小显著相关,但 Ki-67 高表达与淋巴结转移、肿瘤分期和肿瘤分化无显著相关性。因此,临床上, Ki-67 的高表达可作为胃癌患者预后不良的预测生物标志物。Ki-67 在不同 Lauren 分型胃癌的表达及其具体相关性,有待进一步研究明确。

3 治疗方式及预后

3.1 化学治疗与放射治疗 有研究^[17]显示,只有肠型的患者才能从局部进展期胃癌的新辅助化疗中

获益。然而,这只适用于那些发展为组织病理学退化的患者。相比之下,对于那些患有弥漫型的患者,却无法体现出明显的生存获益。在一项研究中,弥漫型胃癌的客观缓解率(objective remission rate, ORR)较肠型下降,含蒽环类或多西紫杉醇的治疗方案只增加了肠型患者的 ORR;接受多西紫杉醇化疗的患者表现出仅限于肠道类型的总生存期(overall survival, OS)增加,而具有弥漫型成分的亚群的 OS 没有增加;关于无进展生存期(progression-free survival, PFS),含多西他赛的方案有显著的交互作用,更好的 PFS 仅限于肠道型亚组^[18]。而在放射治疗方面,有研究^[19]显示,肠型患者中术前放化疗组病理反应参数均优于术前化疗组,而非肠型患者中两组术后病理反应参数相近;而在术后治疗的研究中,肠型患者更易从术后放化疗中获益。

3.2 免疫治疗及靶向治疗 免疫及靶向治疗方面,基于分子亚型的胃癌分类为个体化治疗提供了机会,特别是 MSI、PD-L1、Her-2 等生物标志物,正在逐渐推进系统性治疗的进展,并可以从其表达高低来筛选可能会对治疗获益的人群,尽管 Lauren 分型胃癌在临床特点、病理特征、分子表型等方面均存在明显的差异,但治疗方式上,尚未有明显指南或研究建议针对某一免疫表型的特异性治疗。不同 Lauren 分型之间免疫表型表达的差异可以作为胃癌免疫及靶向治疗的潜在生物标志物,仍存在重要的研究价值及机会。

3.3 预后 在临床上,组织学常被视为预后评估指标之一,肠型胃癌一般被认为有更好的预后,而弥漫型及混合型较差。Lauren 分型被认为是影响胃癌患者生存的独立预后因素,而弥漫型则是影响胃癌患者 OS 的独立危险因素^[20]。而针对各分型的危险因素研究中,全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)、pTNM 分期和术后化疗是肠型组预后的独立危险因素,血小板-淋巴细胞比率(platelet lymphocyte ratio, PLR)和 pTNM 分期是弥漫型/混合型组预后的独立危险因素^[21]。

不过目前的研究中,Lauren 分型的预后相关性仍存在争议,不同分型之间对生存的影响在不同的研究中同样也存在差异。针对 Lauren 分型的精细化治疗,需要进一步研究以阐明。

4 总结与展望

Lauren 现已成为胃癌最常用的分型之一,不同

Lauren 分型的胃癌患者在形态学、流行病学、进展模式、遗传学和临床表现均存在不同程度的差异。而胃癌相关分子表型的表达,也因 Lauren 分型的不同而出现差异,这些分子表型也影响了胃癌患者预后,且部分与遗传性胃癌相关。

在胃癌患者的治疗中,虽然基于分子亚型的胃癌分类为个体化治疗提供了机会,但目前仍未有相关指南或研究建议针对胃腺癌的组织学亚型的特异性治疗。在化疗、放疗、免疫、靶向治疗方面,各 Lauren 分型之间表现出了不同的治疗反应性和预后。在今后的研究中,各免疫表型与 Lauren 之间的具体联系及针对某一亚型免疫表型的高表达的特异性治疗有待进一步阐明。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-49.
- [2] 周家琛,郑荣寿,庄贵华,等. 2000—2015 年中国肿瘤登记地区胃癌发病趋势及年龄变化 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2020, 34(1): 1-5.
- [3] 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.
- [4] Carneiro F, Seixas M, Sobrinho-simoes M. New elements for an updated classification of the carcinomas of the stomach [J]. *Pathol Res Pract*, 1995, 191(6): 571-84.
- [5] Waldum H L, Fossmark R. Types of gastric carcinomas [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 4109.
- [6] Cislo M, Filip A A, Offerhaus G J A, et al. Distinct molecular subtypes of gastric cancer: from Laurén to molecular pathology [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(27): 19427-42.
- [7] Van Cutsem E, Bang Y J, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer [J]. *Gastric cancer*, 2015, 18(3): 476-84.
- [8] 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(1): 823.
- [9] Cho J, Lee J, Bang H, et al. Programmed cell death-ligand 1 expression predicts survival in patients with gastric carcinoma with microsatellite instability [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13320-8.
- [10] Roh C K, Choi Y Y, Choi S, et al. Single patient classifier assay, microsatellite instability, and epstein-barr virus status predict clinical outcomes in stage ii/iii gastric cancer: results from classic trial [J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(2): 132-9.
- [11] Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, et al. Claudin-18 splice vari-

- ant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(23): 7624–34.
- [12] Coati I, Lotz G, Fanelli G N, et al. Claudin-18 expression in oesophagogastric adenocarcinomas: a tissue microarray study of 523 molecularly profiled cases[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(3): 257–63.
- [13] Dottermusch M, Kruger S, Behrens H M, et al. Expression of the potential therapeutic target claudin-18.2 is frequently decreased in gastric cancer: results from a large caucasian cohort study[J]. *Virchows Arch*, 2019, 475(5): 563–71.
- [14] Oue N, Sentani K, Sakamoto N, et al. Molecular carcinogenesis of gastric cancer: Lauren classification, mucin phenotype expression, and cancer stem cells[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(7): 771–8.
- [15] Tsuda H H. Prognostic and predictive value of c-erbB-2 (HER-2/neu) gene amplification in human breast cancer[J]. *Breast cancer*, 2001, 8(1): 38–44.
- [16] 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): 50273–83.
- [17] Schirren R, Novotny A, Oesterlin C, et al. Significance of Lauren classification in patients undergoing neoadjuvant/perioperative chemotherapy for locally advanced gastric or gastroesophageal junction cancers—analysis from a large single center cohort in Germany[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2): 290.
- [18] Jiménez Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Hernández R, et al. Lauren subtypes of advanced gastric cancer influence survival and response to chemotherapy: real-world data from the Agamenon national cancer registry[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(6): 775–82.
- [19] 方艺, 张玉晶, 李 霖, 等. Lauren 分型与局部进展期胃癌术前放化疗后肿瘤病理反应相关性分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2020, 29(5): 349–53.
- [20] Hu S, Liu C, Wang X, et al. Pathological evaluation of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 3.
- [21] Yin X, Fang T, Wang Y, et al. Prognostic significance of serum inflammation indexes in different Lauren classification of gastric cancer[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(3): 1103–19.

(上接第 1059 页)

primers[J]. *J Ofac Orthop* 2016, 77(3): 151–9.

- [14] Shinkai K, Takada M, Kawashima S, et al. Effects of the percentage

of air/water in spray on the efficiency of tooth ablation with erbium, chromium: yttrium-scandium-gallium-garnet (Er,Cr:YSGG) laser irradiation[J]. *Lasers Med Sci* 2019, 34(1): 99–105.

Study on optimal pulse width of ultra-short pulse Er: YAG laser for improving dentin adhesion

Zhen Danjing, Xia Rong, Xu Jiliang, Sun Zihuan, Liu Chun, Yu Jinlan

(Dept of Stomatology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective To explore the optimal pulse width of ultra-short pulse Er: YAG laser for improving dentin bonding strength. **Methods** Forty isolated third molars were prepared in the shape of wedge defect in the neck, and the coronal plane was taken. The samples were randomly divided into 5 groups: group G0 was blank group, and groups G1–G4 were treated with 30 MJ 20 Hz Er: YAG laser, and the pulse width was set to 30, 40, 50 and 60 μs , respectively. The morphology of dentin surface was observed by scanning electron microscopy (SEM), and the ratio of calcium to phosphorus was detected by energy dispersive X-ray spectroscopy (EDX). The shear bond strength (SBS) of each group and the fracture form under the type microscope were tested by the universal mechanical testing machine. The effect of different pulse width on improving dentin bonding strength was evaluated. **Results** SEM observation showed that the stained layer was removed after laser treatment with different pulse widths, and the dentin tubules were opened to different degrees. The calcium-phosphorus ratio of dentin after laser treatment increased, and the difference of calcium-phosphorus ratio in G2 group was statistically significant ($P < 0.05$). The mean value of SBS after the cold and hot cycle experiment was $G2 > G3 > G1 > G4 > G0$, and the difference between G2 group and G0 group, G1 group, G3 group and G4 group are statistically significant ($P < 0.05$). The difference between group G0 and groups G1, G2, G3 and G4 was statistically significant ($P < 0.05$). The main fracture forms of each group were type 1 and type 3. **Conclusion** The 30 MJ 20 Hz Er: YAG laser pulse width of 40 μs can significantly improve the bond strength of dentin.

Key words Er: YAG laser; ultra-short pulse; dentin bonding; scanning electron microscopy