

·综述·

胃印戒细胞癌的研究进展

徐仲航 金殷植 房学东

【摘要】 近年的流行病学调查发现,胃印戒细胞癌(SRCC)发病率显著升高。本文首先综述了关于 SRCC 的细胞起源和生物标记物以及 SRCC 与各种胃癌病理分型之间的关系,并分析胃 SRCC 的早期诊断率不高可能是由于对病理形成机制和癌前病变并不清楚。胃 SRCC 的临床特点是肿瘤分化程度低、恶性程度高,在胃癌 Borrmann IV 型(弥漫浸润型)患者中,大多为胃 SRCC,故预后不良。胃 SRCC 平均发病年龄 55~61 岁,女性胃 SRCC 的发病率明显多于非 SRCC 胃癌女性。研究发现,SRCC 组织中雌激素和孕激素受体高表达,胃 SRCC 与性激素具有一定相关性,性激素可能是引起胃 SRCC 发病性别差异的原因。由于早期胃 SRCC 淋巴结转移风险较低,对于<3 cm、没有黏膜下侵袭的中分化肿瘤,或者<3 cm、高分化、无溃疡和黏膜下病变的胃 SRCC 患者,可以行内镜黏膜切除术和内镜黏膜下剥离术。对于非转移性晚期胃 SRCC,由于淋巴结转移风险太高,所以应手术切除结合足够的淋巴结清扫。辅助化疗也被认为可以改善患者的长期预后,紫杉醇疗法在胃 SRCC 中可能更有效。近期研究数据表明,胃 SRCC 和弥漫型胃癌对丝裂霉素 C、阿霉素和多西紫杉醇的敏感性显著高于肠型胃癌,但对氟尿嘧啶和顺铂类却不敏感。这些治疗观点有待今后在前瞻性研究中得到证实。

【关键词】 胃肿瘤; 印戒细胞癌; 病理分型; 预后; 治疗

基金项目: 吉林省卫生计生委吉林省卫生服务能力提升项目(2017F013)

Advances in the research of gastric signet ring cell carcinoma Xu Zhonghang, Jin Yinzhi, Fang Xuedong
Department of Gastrointestinal Colorectal and Anal Surgery,
China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun
130031, China
Corresponding author: Jin Yinzhi, Email: jinyinzhi@163.com

【Abstract】 Epidemiological studies in recent years

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.10.022

作者单位: 130031 长春, 吉林大学中日联谊医院胃肠结直肠肛门外科

通信作者: 金殷植, Email: jinyinzhi@163.com

作者简介: 徐仲航, 男, 1994 年 2 月出生, 胃肠结直肠肛门外科硕士研究生, Email: zhonghangxu@gmail.com; 金殷植, 男, 1963 年 11 月出生, 医学博士, 副教授, 硕士研究生导师

have found that the incidence of gastric signet ring cell carcinoma (SRCC) has increased significantly. In this paper, we first reviewed cell origin and biomarkers of SRCC, and the relationship between SRCC and various pathological types of gastric cancer. The early diagnosis rate of gastric SRCC is low, which may be due to the unclear mechanism of pathology and precancerous lesions. In clinical practice, SRCC has the characteristics of low differentiation and high degree of malignancy. Most of patients with gastric cancer Borrmann IV (diffuse infiltrative type) are gastric SRCC, and their prognosis is poor. The average age of gastric SRCC was 55 to 61 years old. Besides, in female, the incidence of SRCC was significantly higher than that of non-SRCC gastric cancer. It is found that the expressions of estrogen and progesterone receptors in SRCC tissues are high. The relationship between gastric SRCC and sex hormones may be the cause of gender differences in the pathogenesis of gastric SRCC. Due to the low risk of lymph node metastasis in early SRCC, endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection can be performed for <3 cm, submucosal invasive, medium differentiated tumors, or <3 cm, highly differentiated, ulcerative and submucosal lesions. For non-metastatic advanced gastric SRCC, surgical resection and adequate lymph node dissection should be performed owing to the high risk of lymph node metastasis. Adjuvant chemotherapy is also considered to improve the long-term prognosis of patients. Taxane therapy may be more effective in gastric SRCC. Recent data show that gastric SRCC and diffuse gastric cancer are more sensitive to mitomycin C, doxorubicin and docetaxel than intestinal type gastric cancer, but are not sensitive to fluorouracil and cisplatin. These treatment perspectives still need to be confirmed in future studies.

【Key words】 Stomach neoplasms; Signet ring cell carcinoma; Pathological classification; Prognosis; Treatment

Fund program: Jilin provincial health and family planning commission jilin provincial health service capacity improvement project (2017F013)

胃癌是全球第四大常见恶性肿瘤,仅次于肺癌、乳腺癌和结直肠癌之后,但胃癌的病死率却占恶性肿瘤病死率的第三位,据统计,2012 年约有 100 万胃癌新发病例,723 100 例

因胃癌死亡^[1]。自根除幽门螺杆菌治疗以来,胃癌的发病率有所下降,然而,近年的流行病学调查发现,弥漫型胃癌、尤其是胃印戒细胞癌(signet ring cell carcinoma, SRCC)的发病率却显著升高^[2-3]。由于对胃 SRCC 的病理形成机制和癌前病变并不清楚,胃 SRCC 的早期诊断率并不高,一般发现时已经处于进展期胃癌Ⅲ期或Ⅳ期^[4]。胃 SRCC 分化差,呈弥漫型胃癌,这也可能是其预后差的原因。目前胃癌的病理分型,有 Borrmann 分型、Lauren 分型和 WHO 分型,但都不能作为指导预后的公认标准。Kitamura 等^[5]的研究认为,Borrmann Ⅳ型是胃癌低分化和预后差的独立因素。Compton 和 Sobin^[6]的研究认为,胃癌用组织类型来评价其预后存在争议。一些研究认为,SRCC 是胃癌预后不良的独立因素^[7-10];而另一些研究则认为,对于早期胃癌患者,SRCC 的生存率更高^[11-14]。本文主要对胃 SRCC 与胃癌各分型之间的关系以及其相关预后和干预措施进行阐述,以便为胃 SRCC 患者提供个体化治疗和更客观的临床评估。

一、胃 SRCC 的细胞起源及相关生物标志物

1. 胃 SRCC 的细胞起源及癌灶内分化标记物 MUC5AC 的表达:SRCC 根据其癌细胞在显微镜下的形态而得名,是一种含有大量黏液、胞质丰富、核被挤压至胞质一侧的分泌型腺癌,呈“印戒”样,故得名。胃印戒细胞起源于胃黏膜上皮,主要起源于黏膜固有层中胃腺体的峡部以及颈上部未分化干细胞,该区细胞增殖活跃,被称为增殖区。目前研究显示,增殖区是 SRCC 起源的部位^[15]。早期胃 SRCC 内即可发现特征性的分层结构^[16]。Nguyen 等^[17]研究发现,印戒细胞具有胃小凹上皮的分化表型,表达 MUC5AC,基层癌细胞移行行为经典印戒细胞的过程中,细胞分化不断成熟,表现为干细胞标志物 musashi-1 表达减少,而 MUC5AC 表达增强。随着胃癌干细胞学说的提出,部分学者认为,胃癌发生发展的始动力是胃癌干细胞^[18-19]。Humar 和 Guilford^[20]发现,在同一癌灶内的胃 SRCC 细胞中,其 CDH1 基因甲基化的位点相同,提示癌灶具有单克隆性且起源于同一干细胞,说明胃 SRCC 内可能存在胃癌干细胞。

2. PTEN 基因突变:抑癌基因(PTEN)又称 MMAC1 或 TEP1,在许多肿瘤中常表现为基因失活和相关蛋白表达丢失。多项关于 PTEN 表达与胃癌的相关性研究中提示:PTEN 与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、脏器转移以及 TNM 分期有关^[21-22]。PTEN 基因的突变位点多位于编码磷酸酶的功能区,可表现为等位基因缺失、甲基化突变,引起相关蛋白表达的缺失使磷酸酶活性降低,细胞凋亡受到抑制,细胞增殖增强,促进细胞发生恶性转化。

3. CDH1 基因突变:SRCC 具有与胃腺癌不同的特异性发病机制,在细胞水平主要有两个病理过程,分别是细胞-细胞黏附分子的丧失和大液泡中黏蛋白的累积。E-钙黏蛋白(E-Cadherin)是由 CDH1 基因编码的细胞-细胞黏附分子组成,在癌发生中起关键作用,它在肿瘤发展和上皮间质转变过程中的作用已经在许多类型的癌症中被证实^[23]。在 SRCC 中,E-钙黏蛋白与肿瘤发生的早期有关^[24]。Mimata

等^[25]认为,CDH1 的突变可引起胃癌的癌前病变,但不足以引起其恶性转化。最常见的 CDH1 突变是启动子甲基化^[26]。

4. CD44 变异:CD44 被认为参与细胞-细胞以及细胞-基质之间的特异性黏附过程,是细胞内一种透明质酸受体,并且与淋巴细胞归巢有关。CD44v6 是 CD44 的变异体,其通过改变黏附分子的结构和功能来明显改变细胞-细胞之间黏附能力,从而促进肿瘤细胞的转移,其能够增强肿瘤细胞的侵袭能力,通过参与淋巴细胞归巢过程而影响肿瘤的淋巴结转移。既往研究表明,CD44v6 的表达与癌细胞的发生、发展以及转移密切相关^[27-28]。

5. 雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)表达升高:近几年临床研究发现,女性胃 SRCC 的发病率明显多于非 SRCC 胃癌女性,且胃 SRCC 多发生于年轻患者,平均发病年龄 55~61 岁,较非 SRCC 胃癌患者提前 7 年^[3,9]。胃 SRCC 更多见于年轻的女性患者,并且好发于胃的中下三分之一处^[10]。Kim 等^[29]研究发现,女性胃癌患者更倾向于 SRCC,并且癌细胞低分化,多见于年青人,并且女性胃 SRCC 患者中 ER-β 表达明显不同。以往研究均提示,SRCC 组织中雌激素和孕激素受体高表达,胃 SRCC 与性激素具有一定相关性,年轻女性和低分化胃癌患者的雌激素受体水平较高,性激素在胃癌的发生与发展中有一定的影响作用^[30-31]。性激素可能是引起胃 SRCC 发病性别差异的原因。

二、胃癌的常用分型及胃 SRCC 与各分型之间的关系

1. 胃癌的常用分型:目前,胃癌的病理分型较多,常用的有 Borrmann 分型、Lauren 分型以及 WHO 分型。

进展期胃癌根据肿瘤的大体形态、以及在胃壁内的浸润方式来分型的方法称为 Borrmann 分型^[5]。Ⅰ型(结节型),癌灶隆起明显、界限清楚,癌灶向胃腔内生长。Ⅱ型(溃疡局限型),癌灶有明显的溃疡形成但界限清楚。Ⅲ型(浸润溃疡型),癌灶有明显的溃疡形成,边界不清并向周围组织浸润,该类型最常见。Ⅳ型(弥漫浸润型),癌灶呈弥漫浸润性生长,纤维组织增生,胃壁增厚变硬,称“革囊胃”。Ⅳ型的特点是分化低、浸润明显、病程进展迅速和较早发生转移。目前,关于 Borrmann 分型是否可以作为胃 SRCC 独立的预后因素仍存在争议^[32]。

Piessen 等^[8]的分型是根据胃癌的生长方式,分为膨胀型和浸润型两类;Compton 和 Sobin^[6]的分型是根据胃癌的组织类型,分为肠型和弥漫型。WHO 分型将胃癌分为乳头状腺癌、管状腺癌、黏液腺癌和印戒细胞癌,还包括少见类型如透明细胞样变异和嗜酸性细胞性癌变等。

2. 胃 SRCC 与胃癌各分型之间的关系:在 Borrmann Ⅳ型中,大多数病例都是胃 SRCC,这是由于胃 SRCC 能够在黏膜层内广泛播散,虽然其侵犯黏膜下层较其他类型胃癌慢,但当其侵入黏膜下层后,其播散速度非常快,纤维组织及间质的增殖以及癌细胞的浸润使胃壁增厚形成“革囊胃”。但胃 SRCC 应该与“革囊胃”区别开来,革囊胃在宏观上是由于丰富的纤维组织增生继发的胃壁增厚和僵硬而定义的,10%~20%的革囊胃不是由印戒细胞而来^[33]。根据 Lauren 分

型,胃 SRCC 属于“弥漫型”;根据 Ming 分型为“浸润型”;根据 Nakamura 分型属于“未分化型”^[34]。

三、胃 SRCC 的危险因素及流行病学特点

自开展根治幽门螺杆菌治疗以来,胃癌的发病率有所下降,但胃 SRCC 的发病率却正在上升,这说明,胃 SRCC 的流行病学和危险因素不同于非 SRCC 胃癌。除了贲门癌以外,大多数胃癌都是由导致慢性胃炎的幽门螺杆菌感染引起,但是幽门螺杆菌在 SRCC 中的作用备受争议,幽门螺杆菌阴性胃癌已经出现,包括胃底腺癌(GA-FG-CCP)和 SRCC^[35]。以往的报道提示,亚洲人的胃癌发生率较低,但胃 SRCC 作为个体其发病率并不是如此^[36]。最近一项研究中提示,胃 SRCC 在黑人、亚裔、印第安人和西班牙裔中更为常见,特别是在亚洲人群中,占总发病率的 14%^[37]。近几年临床研究发现,胃 SRCC 以女性患者居多,非胃 SRCC 中男性患者居多,提示胃 SRCC 对性激素具有一定依赖性。

四、胃 SRCC 的预后

以往关于胃 SRCC 预后的研究结论并不一致,因此,关于胃 SRCC 的预后仍然存在争议^[38-39]。调查结果显示,在总人群中,SRCC 和非 SRCC 胃癌患者总的生存率差异并无统计学意义。然而,在早期胃癌中,SRCC 相对非 SRCC 预后好;而在晚期胃癌中,SRCC 生存率较其他类型胃癌的预后差。早期胃 SRCC 患者和晚期胃 SRCC 患者的预后较非 SRCC 患者的预后结果截然相反,目前并没有明确原因可以解释这种现象。早期胃癌被定义为局限于黏膜或黏膜下层的病变,而不考虑淋巴结是否有转移,且研究已经证实,早期胃 SRCC 的淋巴结受累发生率较低,这可能是早期胃 SRCC 预后较非 SRCC 好的原因^[26,40-42]。部分研究提示:进展期胃 SRCC 肿瘤细胞浸润明显,存在较多的淋巴结转移和腹膜播散,这可能是其预后较差的原因^[39]。另一个可能引起进展期胃 SRCC 预后较差的原因,是由于 CDH1 突变,早期 SRCC 存在低侵袭性,其侵犯至黏膜下层较其他非 SRCC 相对慢;但 SRCC 一旦侵入固有层时会加速播散,出现淋巴结转移和腹膜种植^[43]。

五、印戒细胞癌的治疗

淋巴结转移被认为是胃癌患者长期生存的最重要的预后因素之一,对于一些早期的胃癌,淋巴结转移的风险是非常低的。因此,对于<3 cm、没有黏膜下侵袭的中分化肿瘤、或者<3 cm、高分化、无溃疡和黏膜下病变的患者,可以用内镜黏膜切除术和内镜黏膜下剥离术治疗,并得到相对更好的长期结果^[44]。对于非转移性晚期胃癌,由于淋巴结转移的风险太高,所以不可能进行内镜切除。手术切除结合足够的淋巴结清扫术对于治疗这些肿瘤至关重要。尽管晚期胃 SRCC 淋巴结转移率较高,但对于其淋巴结清扫类型并没有具体的建议。辅助化疗也被认为可以改善患者的长期预后,但部分研究提出,胃 SRCC 的化疗敏感性低于非 SRCC,目前这种评估结果仍然存在争议。近期研究数据表明,紫杉烷的疗法在胃 SRCC 中可能更有效。一项针对不同胃癌样本分析化疗药物敏感性的离体实验结

果提示,胃 SRCC 和弥漫型胃癌对丝裂霉素 C、阿霉素和多西紫杉醇的敏感性显著高于肠型胃癌,但对氟尿嘧啶和顺铂类却不敏感^[45]。顺铂和氟尿嘧啶的旧组合,可能不是胃 SRCC 的最佳方案。这些观点有待在具体的前瞻性研究中得到证实。

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. DOI:10.3322/caac.21262.
- [2] Bamboat ZM, Tang LH, Vinuela E, et al. Stage-stratified prognosis of signet ring cell histology in patients undergoing curative resection for gastric adenocarcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2014,21(5):1678-1685. DOI:10.1245/s10434-013-3466-8.
- [3] Henson DE, Dittus C, Younes M, et al. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase the signet ring cell type [J]. Arch Pathol Lab Med, 2004,128(7):765-770.
- [4] Zu H, Wang H, Li C, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic value of various histological types in advanced gastric cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014,7(9):5692-5700.
- [5] Kitamura K, Beppu R, Anai H, et al. Clinicopathologic study of patients with Borrmann type IV gastric carcinoma [J]. J Surg Oncol, 1995,58(2):112-117.
- [6] Compton C, Sobin LH. Protocol for the examination of specimens removed from patients with gastric carcinoma: a basis for checklists[J]. Arch Pathol Lab Med, 1998,122(1):9-14.
- [7] Nafteux PR, Lerut TE, Villeneuve PJ, et al. Signet ring cells in esophageal and gastroesophageal junction carcinomas have a more aggressive biological behavior[J]. Ann Surg, 2014,260(6):1023-1029. DOI:10.1097/SLA.0000000000000689.
- [8] Piessen G, Messager M, Leteurtre E, et al. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation[J]. Ann Surg, 2009,250(6):878-887. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181b21c7b.
- [9] Lu M, Yang Z, Feng Q, et al. The characteristics and prognostic value of signet ring cell histology in gastric cancer: A retrospective cohort study of 2199 consecutive patients[J]. Medicine (Baltimore), 2016,95(27):e4052. DOI:10.1097/MD.0000000000004052.
- [10] Liu X, Cai H, Sheng W, et al. Clinicopathological characteristics and survival outcomes of primary signet ring Cell carcinoma in the stomach: retrospective analysis of single center database[J]. PLoS One, 2015,10(12):e0144420. DOI:10.1371/journal.pone.0144420.
- [11] Postlewait LM, Squires MH 3rd, Kooby DA, et al. The prognostic value of signet-ring cell histology in resected gastric

- adenocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015,22 Suppl 3:S832-S839. DOI:10.1245/s10434-015-4724-8.
- [12] Zhang M, Zhu G, Zhang H, et al. Clinicopathologic features of gastric carcinoma with signet ring cell histology[J]. *J Gastrointest Surg*, 2010,14(4):601-606. DOI:10.1007/s11605-009-1127-9.
- [13] Gronnier C, Messenger M, Robb WB, et al. Is the negative prognostic impact of signet ring cell histology maintained in early gastric adenocarcinoma? [J]. *Surgery*, 2013,154(5):1093-1099. DOI:10.1016/j.surg.2013.05.020.
- [14] Wang Z, Zhang X, Hu J, et al. Clinicopathological features and outcomes in patients undergoing radical resection for early gastric cancer with signet ring cell histology [J]. *J Visc Surg*, 2015,152(6):357-361. DOI:10.1016/j.jvisurg.2015.09.021.
- [15] Humar B, Fukuzawa R, Blair V, et al. Destabilized adhesion in the gastric proliferative zone and c-Src kinase activation mark the development of early diffuse gastric cancer[J]. *Cancer Res*, 2007,67(6):2480-2489.
- [16] Akamatsu T, Katsuyama T. Histochemical demonstration of mucins in the intramucosal laminated structure of human gastric signet ring cell carcinoma and its relation to submucosal invasion[J]. *Histochem J*, 1990,22(8):416-425.
- [17] Nguyen MD, Plasil B, Wen P, et al. Mucin profiles in signet-ring cell carcinoma [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2006,130(6):799-804.
- [18] Takaishi S, Okumura T, Tu S, et al. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44[J]. *Stem Cells*, 2009,27(5):1006-1020. DOI:10.1002/stem.30.
- [19] Takaishi S, Okumura T, Wang TC. Gastric cancer stem cells [J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(17):2876-2882. DOI:10.1200/JCO.2007.15.2603.
- [20] Humar B, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer and lost cell polarity: a short path to cancer[J]. *Future Oncol*, 2008,4(2):229-239. DOI:10.2217/14796694.4.2.229.
- [21] 郑华川,陈颖,况立革,等. PTEN 编码产物在胃癌发生发展不同阶段中的表达及意义 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2003,25(1):13-16. DOI:10.3760/j.issn.0253-3766.2003.01.004.
- [22] 李锦毅,郑华川,杨琳,等. 胃癌中 PTEN 异常表达与微卫星的杂合性缺失[J]. *中华肿瘤杂志*, 2004,26(7):389-392. DOI:10.3760/j.issn.0253-3766.2004.07.002.
- [23] Chon HJ, Hyung WJ, Kim C, et al. Differential prognostic implications of gastric signet ring cell carcinoma: stage adjusted analysis from a single high volume center in asia[J]. *Ann Surg*, 2017,265(5):946-953. DOI:10.1097/SLA.0000000000001793.
- [24] Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification[J]. *Cancer*, 1977,39(6):2475-2485.
- [25] 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. DOI:10.1111/j.1349-7006.2011.01890.x.
- [26] Jiang CG, Wang ZN, Sun Z, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach: results from a Chinese mono-institutional study [J]. *J Surg Oncol*, 2011,103(7):700-703. DOI: 10.1002/jso.21878.
- [27] 陈江,张振玉,祝金泉,等. CD44V6 在胃癌中表达及其临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 1998,14(5):440-441. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.1998.05.010.
- [28] 金卫中,杨东慧,赵景轩,等. nm23、CD44H 和 CD44V6 蛋白在胃癌的表达及意义[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2000,7(3):141-143. DOI:10.1969/j.issn.1007-9424.2000.03.004.
- [29] Kim HW, Kim JH, Lim BJ, et al. Sex disparity in gastric cancer: female sex is a poor prognostic factor for advanced gastric cancer[J]. *Am Surg Oncol*, 2016,23(13):4344-4351.
- [30] Matsui M, Kojima O, Kawakami S, et al. The prognosis of patients with gastric cancer possessing sex hormone receptors [J]. *Surg Today*, 1992,22(5):421-425.
- [31] Kim H, Kim JH, Lee YC, et al. Growth patterns of signet ring cell carcinoma of the stomach for endoscopic resection [J]. *Gut Liver*, 2015,9(6):720-726. DOI:10.5009/gnl14203.
- [32] Li C, Oh SJ, Kim S, et al. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer [J]. *Oncology*, 2009,77(3-4):197-204. DOI: 10.1159/000236018.
- [33] Yamamoto Y, Fujisaki J, Omae M, et al. Helicobacter pylori-negative gastric cancer: characteristics and endoscopic findings [J]. *Dig Endosc*, 2015,27(5):551-561. DOI:10.1111/den.12471.
- [34] Nakamura K, Sugano H, Takagi K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances [J]. *Gan*, 1968,59(3):251-258.
- [35] Lauwers G, Carneiro F, Graham D, et al. Classification of tumours of the digestive system[M]. 4th ed. Lyon:IARC Press, 2010:48-58.
- [36] Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, et al. Prognostic significance of signet ring gastric cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012,30(28):3493-3498.
- [37] Liu K, Wan J, Bei Y, et al. Prognostic impact of different histological types on gastric adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis [J]. *Pathol Oncol Res*, 2017,23(4):881-887. DOI:10.1007/s12253-017-0198-2.
- [38] Chiu CT, Kuo CJ, Yeh TS, et al. Early signet ring cell gastric cancer[J]. *Dig Dis Sci*, 2011,56(6):1749-1756. DOI:10.1007/s10620-010-1487-8.
- [39] Voron T, Messenger M, Duhamel A, et al. Is signet-ring cell carcinoma a specific entity among gastric cancers? [J]. *Gastric Cancer*, 2016,19(4):1027-1040. DOI:10.1007/s10120-015-0564-2.
- [40] Kong P, Wu R, Yang C, et al. Prognostic Impact of the Signet Ring Cell Type in Node-Negative Gastric Cancer [J]. *Sci Rep*, 2016,6:26313. DOI:10.1038/srep26313.

- [41] Li C, Kim S, Lai JF, et al. Advanced gastric carcinoma with signet ring cell histology[J]. *Oncology*, 2007,72(1-2):64-68.
- [42] Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research [J]. *J Med Genet*, 2010,47(7):436-444. DOI:10.1136/jmg.2009.074237.
- [43] Chiu PW, Teoh AY, To KF, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with gastrectomy for treatment of early gastric neoplasia: a retrospective cohort study [J]. *Surg Endosc*, 2012,26(12):3584-3591. DOI:10.1007/s00464-012-2371-8.
- [44] Uedo N, Iishi H, Tatsuta M, et al. Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2006,9(2):88-92.
- [45] Hultman B, Mahteme H, Sundbom M, et al. Benchmarking of gastric cancer sensitivity to anti-cancer drugs ex vivo as a basis for drug selection in systemic and intraperitoneal therapy [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014,33:110. DOI:10.1186/s13046-014-0110-9.

(收稿日期:2018-06-19)

(本文编辑:卜建红)

· 医学信息 ·

可切除胃癌网膜囊切除对比大网膜切除的三期随机对照试验: JCOG1001 研究结果

背景:网膜囊切除包括胰腺被膜和横结肠前叶的剥离,而网膜囊在预防腹膜种植中的作用长期存在争议。本研究旨在探索网膜囊切除对于可切除胃癌的生存获益情况。**方法:**本三期、开放性、随机对照试验共纳入日本的 57 家医院的患者。入组标准:20~80 岁;病理诊断为 cT₃(SS)-cT_{4a}(SE)的胃腺癌;体力状况 ECOG 评分为 0~1 分;体质指数(BMI)<30 kg/m²。排除标准:合并远处转移或融合淋巴结。按 1:1 随机分配原则选择接受大网膜切除或网膜囊切除。通过电话或日本临床肿瘤数据中心网址,随机通过最小化方法对入组中心、cT 分期(T₃及 T₄)和胃切除类型(远端或全胃)进行调整。所有患者均接受全胃切除或远端胃切除联合 D₂ 淋巴结清扫。首要研究终点是意向性治疗人群的总生存率(OS)。本研究已经临床试验注册(UMIN-CTR,注册号:UMIN000003688)。**结果:**根据以上入组和排除标准,自 2010 年 6 月 1 日至 2015 年 3 月 30 日期间,最终共 1204 例患者纳入本研究,根据 1:1 随机化原则进行分配,网膜囊切除组和非网膜囊切除组各 602 例。2016 年 9 月 17 日,进行第 2 次中期分析后,因为网膜囊切除组比非网膜囊切除组的总生存低,而且预测的网膜囊切除患者最终能带来生存获益的可能性仅为 12.7%。所以 JCOG 数据和安全监测委员会独立评估结果后推荐早期发表研究结果。非网膜囊切除组的 5 年 OS 是 76.7%(95%CI:72.0~80.6),网膜囊切除组是 76.9%(72.6~80.7)(HR:1.05,95%CI:0.81~1.37,单侧 P=0.65)。非网膜囊切除组的 3~4 级并发症发生率为 11%(64/601),而网膜囊切除组是 13%(77/600)。网膜囊切除组的胰漏发生率明显高于非网膜囊切除组[5%(29/600)比 2%(15/601),P=0.032]。6 例患者在住院期间或术后 1 月内发生死亡,其中 5 例发生在非网膜囊切除组,1 例发生在网膜囊切除组。

结论:网膜囊切除并未能为可切除胃癌患者带来生存获益。仅行大网膜切除的 D₂ 淋巴结清扫仍为可切除的 cT₃~T_{4a} 期胃癌患者的标准术式。

[Kurokawa Y, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018,3(7):460-468. DOI:10.1016/s2468-1253(18)30090-6.中山大学附属肿瘤医院聂润聪、赵百伟摘译 周志伟审校]