

· 专题论坛 ·

从分期标准演变看胃癌评估体系的发展趋势

孙凌宇



【摘要】 胃癌有两个主要分期系统：国际抗癌联盟(UICC)/美国肿瘤联合会(AJCC)的TNM分期和日本胃癌学会(JGCA)的日本胃癌分期，两大系统的演变过程反映了胃癌治疗的进步。TNM和JGCA分期独立修订，不利于进行国际交流和合作。2010年，日本第14版

《胃癌处理规约》与第7版UICC/AJCC TNM分期整合形成国际上统一的临床分期，以淋巴结转移个数判定的N因子进行TNM分期，使不同分期的生存曲线更精确地分层。2018年1月1日正式实施第8版胃癌TNM分期系统。第8版TNM分期对食管胃结合部癌分期标准做出了新的定义；在单一分期系统的基础上新增了临床TNM分期(cTNM)和新辅助治疗后分期(ypTNM)；将N_{3a}和N_{3b}独立进行分期，还对组织学分级进行了一些调整。胃癌的多学科诊疗模式要求准确地进行临床分期，以制定综合治疗方案。综合应用内镜超声(EUS)、多排螺旋CT(MDCT)、正电子计算机断层显像联合CT检查(PET-CT)、分期腹腔镜检查等，可提高胃癌术前分期的准确性。ypTNM分期的出现是第8版分期的一大亮点，但由于为cTNM和ypTNM分期提供的病例数据不足，分期标准相对宽泛，未来还需要更多的数据验证、细化和修订。第8版pTNM分期在中国胃癌患者的同质性、辨别能力和梯度单调性方面优于第7版分期。新版分期可以指导临床医生更加合理地制定治疗方案，更加科学地评价治疗效果，更加准确地评估预后。淋巴结新分期方法如淋巴结转移率(rN)、阳性淋巴结对数(LODDS)、基于淋巴结转移解剖范围的新分期系统等，也能较好地预测患者的预后。目前，胃癌分子分型对预后指导意义不大，未来可能改写或补充胃癌TNM分期。本文就胃癌分期的发展历史、现状及研究进展进行讨论。

【关键词】 胃肿瘤； 肿瘤分期； 术前治疗； 生存； 分子分型

Development trend of assessment system in gastric cancer based on evolution of staging criteria Sun Lingyu

Department of Oncology, The Fourth Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 154000, China

Email: lingyu5758@163.com

【Abstract】 There are two major stage classification systems for gastric cancer: the tumor-node-metastasis (TNM) staging by the International Union against Cancer (UICC)/the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the Japanese Classification of Gastric Carcinoma by the Japanese Gastric Cancer Association (JGCA). The evolution of these two systems showed the advancement of gastric cancer treatment. The independence of TNM and JGCA staging system is not conducive to global communication and cooperation. The integration of 2010 Japan's 14th edition of the "General Rules for Gastric Cancer Study" and the 7th edition of UICC/AJCC TNM staging formed an internationally unified clinical staging system. TNM staging determined by the N factor according to the number of lymph node metastasis more accurately stratified the survival curves of different stages. On January 1, 2018, the 8th edition of the TNM staging system for gastric cancer was officially implemented. The 8th edition of TNM staging provided a new definition of the staging criteria for esophagogastric junction cancer. On the basis of a single staging system, clinical TNM staging (cTNM) and neoadjuvant treatment staging (ypTNM) were added. N_{3a} and N_{3b} were separately staged, and adjustments were made to the histological grading. A comprehensive treatment plan was determined by accurate clinical staging in the model of multidisciplinary diagnosis and treatment for gastric cancer. Comprehensive application of endoscopic ultrasonography (EUS), multi-slice spiral CT (MDCT), positron computed tomography combined with CT (PET-CT), and staging laparoscopy can improve the accuracy of preoperative staging of gastric cancer. The emergence of ypTNM staging is a highlight of the 8th edition of the staging, but due to insufficient case data for cTNM and ypTNM staging, the staging criteria are relatively broad, and more data validation, refinement and revision are required in the future. The 8th edition system is superior to the 7th edition system in terms of homogeneity, discriminatory ability, and monotonicity of gradients for Chinese patients

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.10.007

作者单位: 154000 哈尔滨医科大学附属第四医院肿瘤外科

Email: lingyu5758@163.com

作者简介: 孙凌宇, 男, 1971年12月出生, 医学博士, 副主任医师, 硕士生导师

with gastric cancer. The new version of the staging can guide clinicians to develop treatment plans more rationally, evaluate the treatment more scientifically, and assess the prognosis more accurately. New lymph node staging methods such as metastatic rate (rN), log odds of positive lymph nodes (LODDS), and a new staging system based on the anatomical range of lymph node metastasis can also better predict the prognosis of patients. At present, molecular type of gastric cancer has little significance for prognosis guidance, and may be rewritten or supplemented with TNM staging of gastric cancer in the future. This article discusses the history, current status and research progress of gastric cancer staging.

【Key words】 Stomach neoplasms; Tumor staging system; Preoperative therapy; Survival; Molecular type

从 20 世纪 60 年代开始,国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)、美国肿瘤联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)、日本肿瘤协会(Japanese Cancer Committee, JCC)先后出版胃癌分期法,经过不断完善与修订,各种分期法从分歧、到逐渐融合、最终达到统一,形成了全世界胃癌诊疗的通用语言^[1]。在 AJCC、UICC 和国际胃癌协会(International Gastric Cancer Association, IGCA)的合作和推动下,第 8 版 UICC/AJCC 胃癌分期于 2018 年 1 月 1 日正式实施,新分期显示了对中国胃癌患者的良好预测效果。

一、UICC/AJCC 胃癌 TNM 分期的历史

UICC 根据胃癌的临床特点、X 线表现、内镜情况,分别于 1968 年和 1974 年出版了第 1 版和第 2 版 TNM 分期,而 JCC 坚持临床分期的重要性, AJCC 则认为手术所见和病理结果更重要^[1]。UICC 在三方尚存争议的情况下于 1982 年颁布了第 3 版 TNM 分期。1987 年 UICC 和 AJCC 联合颁布了第 4 版 TNM 分期,此后 UICC 与 AJCC 的 TNM 分期得以整合,不再分别出版;JCC 则仍然发表自己的分期标准。

1987 年的第 4 版 UICC/AJCC 胃癌 TNM 分期,定义了区域淋巴结和远隔淋巴结,借鉴日本胃癌分期以转移淋巴结至原发灶的距离定义 N 分期,既强调了临床分期(cTNM)和病理分期(pTNM)的同等重要性,又考虑到临床分期的技术可行性^[2]。而 1997 年的第 5 版 UICC/AJCC 胃癌 TNM 分期,则改为以胃癌区域淋巴结数目为淋巴结分级标准,解决了胃癌标本经甲醛固定后难以根据距离判断淋

巴结站别的困扰^[3-4]。从这版分期开始,要求获取的淋巴结数目不得少于 15 枚,以保证准确的 N 分期。与上版分期相比,将肝十二指肠韧带淋巴结归为区域淋巴结, T₄N₁M₀ 由 III b 期改为 IV 期, N₃ 者均归为 IV 期。2002 年的第 6 版分期总体改变不大,仅将 T₂ 分为 T_{2a}(肿瘤侵及肌层)和 T_{2b}(肿瘤侵及浆膜下层)两个亚组,但在分期标准中并未独立分期,其他定义亦未改变^[5]。

二、日本胃癌分期法的演变

日本胃癌研究会成立后,于 1962 年出版了第 1 版日本胃癌处理规约。1997 年成立日本胃癌学会(Japanese Gastric Cancer Association, JGCA)取代胃癌研究会,故从 1999 年的第 13 版规约开始由 JGCA 出版。分期法是日本胃癌处理规约(以下简称规约)的重要内容,是由原发灶浸润深度、淋巴结转移、腹膜转移、肝转移、腹腔脱落细胞学检查以及其他远隔转移的不同组合而成。日本的胃癌分期多年来不断完善,与 UICC 的 TNM 分期互相借鉴、学习,这其中 N 分类改动颇大,造成分期的变化,给解读以往研究成果和阅读文献造成困扰和混淆。

1. 日本胃癌 PHNS 分期法^[69]:直至第 11 版规约,日本胃癌研究会制定了 PHNS 分期法(P:腹膜转移, H:肝转移, N:淋巴结转移, S:浆膜面浸润程度)。1985 年第 11 版规约之肉眼分期未以胃壁实际侵犯深度作为分期指标,所以只有 S 分类(用大写字母表示)而无 T 分类。组织学分期则用小写字母表示癌的浸润深度:m:黏膜层, sm:黏膜下层, pm:固有肌层, ss:浆膜下层(根据浸润增殖样式分为 ss α , ss β , ss γ), s:浆膜表面, se:癌浸润直接接触浆膜层表面或突破浆膜面露出游离腹腔, si:癌浸润超过浆膜面直接侵及其他脏器, sei:se 与 si 共存。浆膜面因子评价:m, sm, pm, ss α , ss β 记为 ps(-), ss γ , se, si, sei 记为 ps(+). 组织学分期还需记录组织学分型、癌实质与间质量比例、癌周围组织浸润增殖方式、淋巴管和静脉侵袭等,颇为细致。

2. 日本胃癌 TNHPCYM 分期法:1993 年,第 12 版规约吸取了 UICC 的 T 分期系统,将仅以浆膜浸润与否界定的 S 分类改为以胃壁内不同浸润深度界定的 T 分类,明确提出早期胃癌的概念,改进了 S 分类不能区别早期胃癌与进展期胃癌的不足;本版分期分为手术所见分期及综合分期两部分,浸润深度也相应分为手术所见的浸润深度(大写)及组织学检查的浸润深度(小写)两部分^[10]。

日本的 N 分类是日本分期中最大的特点,日本学者对淋巴结转移规律研究的不断完善引领了 N 分类的不断变更。规约把胃周淋巴结根据解剖部位归纳为 16 个组群,不同的规约版本中,有所增加至 20 个组群淋巴结,或将某些组群加以细分,如 14 版规约将 No.3 细分为 No.3a 和 No.3b^[11];第 15 版规约提议将 No.6 细分为 No.6a、No.6i 和 No.6v^[12]。第 11 版规约,依据胃原发灶引流方向由近及远将胃周淋巴结分为 1、2、3 站。而第 12 版规约增加了所谓第 4 站的规定,相应的淋巴结转移程度分为 N₀~N₄ 共 5 个等级,相应的手术方式为 D₁~D₄。另外,第 12 版规约规定了腹腔脱落细胞学检查,但仅以 cy(-)、cy(±)和 cy(+)记载于 P 分期中。

3. 日本胃癌 TNHPCYM 分期法与国际 TNM 分期法并存:1999 年,第 13 版规约吸收了 UICC 分期法的合理部分,简化了淋巴结分站以及部分亚组,将淋巴结转移的站别从 4 站改回为 3 站,取消 N₄ 将其改为 M₁,淋巴结转移程度也分为 4 级(N₀~N₃)^[13]。胃周淋巴结是胃周固有的引流淋巴结,是客观存在的,但将这些淋巴结依其与胃原发灶部位的不同而分为不同的站别,则是“人为”设定,所以规约不同年代版本间的淋巴结分站有所不同。日本胃癌分期因淋巴结转移规定的不同,造成了多版之间 N 分类的不同,引起了分期的变化,可参考陈峻青^[14]总结的各版规约中胃周淋巴结站别的规定。这版规约亦简化了 P 分类和 H 分类,由原来的 0~3 级改为 0~1 级,正式增加了对腹腔脱落癌细胞(CY)的检测。此版规约在分期前冠以 c、s、p、f 分别代表临床、手术、病理、最终分期,还以附录的形式收录了 UICC 第 5 版 TNM 分期系统,预示着日本分期与国际 TNM 分期相并存和靠拢的趋势。

三、UICC/AJCC 胃癌 TNM 分期与日本胃癌分期相整合

1. 第 7 版 UICC/AJCC 胃癌 TNM 分期^[15]:2010 年颁布的第 7 版 UICC/AJCC 胃癌 TNM 分期系统,所采用的数据主要来自于欧美的食管癌数据和日本、韩国的胃癌数据,这是日本首次参与国际胃癌 TNM 分期的修订。T 分期方面,上一版的 pT_{2a}和 pT_{2b}被归类为 pT₂和 pT₃,pT₃和 pT₄被归类为 pT_{4a}和 pT_{4b};N 分期方面,这版分期要求至少送检 16 枚淋巴结,上一版的 pN₁细分为 pN₁和 pN₂,pN₂和 pN₃上升为 pN_{3a}和 pN_{3b},但此版 pN_{3a}和 pN_{3b}并未独立参与分期,仅为将来独立分期做好准备;M 分期方面,

UICC 取消了 M_x 的规定,意味着要在术前明确是否有远处转移,以决定治疗策略。

2010 年第 14 版规约废弃了日本分期,改用第 7 版国际分期^[11]。但日本病理学家将 UICC 分期中 Tis 的表述纳入到 T_{1a},故而第 14 版规约中没有 Tis 的概念。第 14 版规约以前,日本学者一直根据原发灶部位制定淋巴结分站和清扫范围,但由于其复杂性使得非胃肠肿瘤专科医生难以充分掌握;而且,对于原发肿瘤部位和转移淋巴结的部位也缺乏客观的判断方法,难以与国际研究接轨。第 14 版规约把以往按照解剖学部位划分的 N 分类,改为以转移淋巴结个数的 N 分类。第 14 版规约以前各版中,M₁是指除胃周淋巴结转移、肝转移、腹膜转移及腹腔脱落细胞学检查阳性以外的转移,所以在分期表中出现 H₁、P₁、CY₁和 M₁并列的现象。第 14 版规约将 No.1~No.12 及 No.14v 淋巴结规定为胃的区域淋巴结,这些之外的淋巴结有转移时定义为 M₁,这点与国际 TNM 分期一致。但记录中要标注肝(H)、腹膜(P)、腹腔脱落细胞学检查(CY)以及其他转移(如远隔淋巴转移及皮肤、肺、骨、骨髓、膈肌、肾上腺、卵巢转移等),这又保持了日本的特色。这版分期公布以后,无论亚洲^[16-18]还是西方^[19-20]均验证了第 7 版 UICC 分期的合理性,可以看出日本分期与国际分期整合和统一,有利于胃癌研究数据的收集和交流。

2. 第 8 版 UICC/AJCC 胃癌 TNM 分期:2017 年,出版了第 8 版 UICC/AJCC 胃癌 TNM 分期(以下简称第 8 版分期)并于 2018 年 1 月 1 日正式实施^[21]。2017 年 10 月出版的第 15 版规约也同步采用第 8 版分期^[12]。新版分期的 T 和 N 的定义未变,但由第 7 版的单分期系统更改为综合分期系统,包括临床分期、病理分期和新辅助治疗后分期,分别以 cTNM、pTNM 和 ypTNM 表示,见表 1、表 2 和表 3。病理分期方面:对全球 15 个国家的大数据进行生存分析发现,N_{3a}和 N_{3b}两个亚组的患者生存期差异有统计学意义^[22]。故第 8 版分期将 N_{3a}和 N_{3b}两个亚组单独进行分期,原 III 期部分亚组的分期有升有降。

准确的临床分期,是制定个体化治疗方案的重要参考依据,之前用 pTNM 分期标准代替 cTNM 分期略显繁琐,亦不合理。此次修订新增加了临床分期,并强调首选内镜超声(EUS)进行临床分期。新辅助治疗后残留肿瘤的 ypT 分期根据胃壁残留恶

表 1 第 8 版 UICC/AJCC 胃癌临床分期^[21]

临床分期	N ₀	N ₁ 、N ₂ 、N ₃
T ₁ 、T ₂	I	II A
T ₃ 、T _{4a}	II B	III
T _{4b}	IV A	IV A
任何 T/NM ₁	IV B	IV B

表 2 第 8 版 UICC/AJCC 胃癌病理分期^[21]

病理分期	N ₀	N ₁	N ₂	N _{3a}	N _{3b}	任何 NM ₁
T ₁	I A	I B	II A	II B	III B	IV
T ₂	I B	II A	II B	III A	III B	IV
T ₃	II A	II B	III A	III B	III C	IV
T _{4a}	II B	III A	III A	III B	III C	IV
T _{4b}	III A	III B	III B	III C	III C	IV
任何 TM ₁	IV	IV	IV	IV	IV	IV

表 3 第 8 版 UICC/AJCC 胃癌新辅助治疗后分期^[21]

新辅助治疗后分期	N ₀	N ₁	N ₂	N _{3a}	N _{3b}	任何 NM ₁
T ₁	I	I	II	II	III	IV
T ₂	I	II	II	III	III	IV
T ₃	II	II	III	III	III	IV
T _{4a}	II	III	III	III	III	IV
T _{4b}	III	III	III	III	III	IV
任何 TM ₁	IV	IV	IV	IV	IV	IV

性上皮的最深度,ypN 阳性定义为淋巴结中至少有一处残留肿瘤细胞。第 7 版分期对于肿瘤中心位于食管胃结合部 5 cm 内、且向食管内扩展的肿瘤,以食管癌归类 and 分期。肿瘤中心位于胃内、且距食管胃交界处>5 cm,或者肿瘤中心位于食管胃交界处 5 cm 以内、未向食管部扩展的肿瘤,均以胃癌分期。Sano 等^[22]对来自全球 15 个国家的 1170 例 Siewert II 型和 III 型食管胃结合部癌分别按照第 7 版食管癌、胃癌以及第 8 版胃癌 TNM 分期进行生存分析,如果按照食管癌分期,II A 期和 II B 期患者的生存曲线发生倒置,按照胃癌分期系统,则各分期的生存曲线分布更为合理。故第 8 版分期对食管胃结合部癌的划分做了修订:累及食管胃结合部肿瘤,如肿瘤中心位于近端胃内<2 cm,则以食管癌进行分期;如肿瘤中心位于近端胃>2 cm,则以胃癌进行分期。

四、从胃癌分期演变看胃癌评估体系的发展趋势

1. 准确临床分期是多学科诊疗模式的要求与挑战:胃癌的多学科诊疗模式(multiple disciplinary team,MDT)需要通过各种影像学手段做出准确的

临床分期,以制定综合治疗方案。良好的术前分期可以更好地指导治疗决策,比如日本胃癌治疗指南第 5 版规定^[23]:(1)内镜黏膜下切除术和内镜黏膜剥离术适应证:直径≤2 cm 的黏膜内癌(cT_{1a}),分化型癌,无溃疡。(2)内镜黏膜剥离术适应证:直径>2 cm 的黏膜内癌(cT_{1a}),分化型癌,无溃疡;直径≤3 cm、大体可见的黏膜内癌(cT_{1a}),分化型癌,有溃疡。扩大适应证:直径≤2 cm、大体可见的黏膜内癌(cT_{1a}),未分化型,无溃疡。可见,鉴别 T_{1a} 和 T_{1b} 有助于选择内镜切除适应证。再如术前需鉴别 cT_{4a} 与 cT_{4b},因 cT_{4b} 患者预后较差,有较高的腹膜转移率^[24];临床分期归为 cTNM IV A 期,提示此类局部晚期患者,外科手术不是首选治疗方案,转化治疗应当适时地介入,或经 MDT 讨论最佳的治疗模式。近年来,多排螺旋 CT (MDCT)、正电子计算机断层显像联合 CT 检查(PET-CT)和分期腹腔镜检查等提高了进展期胃癌术前分期的准确性。第 8 版分期推荐 EUS 为首选分期工具,EUS 的超声探头下胃壁可分为与解剖学对应的层次,肿瘤主要表现为不均匀低回声区伴随相应胃壁结构层次的破坏。同时,EUS 可探及胃周肿大淋巴结甚至部分肝及腹腔的转移。第 8 版分期详尽规定了 cT₁ 至 cT₄ 的 EUS 诊断标准,但对 CT 征象并未提及,说明胃癌尚无 CT 诊断标准。Kim 等^[25]根据 AJCC 第 7 版 T 分期开发了新的 CT 分期标准,准确率达 80%。唐磊^[26]总结了胃癌 cT 分期诊断所需的 CT 常规及辅助标准,可供参考。随着分子生物学领域的研究进展,使用特定的放射性探针标记和鉴定特异的肿瘤抗原和(或)受体,有助于胃癌术前分期,产生更有效的分期策略^[27]。比如,采用 CT 结合血管探针重建技术将 T 分期的准确率可从 68%提高至 94%^[28]。对于 N 分期,当胃周淋巴结短轴直径>6 mm 或胃外淋巴结>8 mm 时,认为是阳性淋巴结,其他标准包括圆形、正常脂肪门丧失和不均匀强化。然而,一项荟萃分析结果显示,胃癌淋巴结术前分期准确率为 50%~70%,因为微转移可能不会增加淋巴结的大小,淋巴结反应性增生也可增大到 2 cm^[29]。也可能是考虑到 N 分期的困难,cN₁~cN₃ 并未在临床分期系统中独立分期,造成临床分期比较粗犷。基于多个胃癌生物学行为相关的 CT 征象指标来构建人工智能综合评价模型,可能有助于术前淋巴结转移的诊断^[30]。MDCT 检查对胃癌远处转移的准确率达 94.5%,但对胃癌腹膜转移的敏感度相对偏低^[31]。分期腹腔镜检查可以检

测放射学上隐匿的腹膜转移,应至少对 cT₄M₀ 的患者进行分期腹腔镜检查。一项系统评价发现,接受分期腹腔镜检查的病例中,有 8.5%~43.8% 避免了不必要的开腹手术^[32]。此外,腹腔镜联合腹腔镜脱落细胞学检查,可以进一步提高分期的敏感度和准确率^[33]。

cTNM 分期仅由 3 个 cT 类别(cT₁/cT₂, cT₃/cT_{4a} 和 cT_{4b})和两个 cN 类别(cN₀ 和 cN₊)定义。静冈癌症中心分析 4374 例手术的胃癌患者,根据 cTNM 分期的 5 年存活率:Ⅰ期 91.2%,ⅡA 期 75.1%,ⅡB 期 57.7%,Ⅲ期 43.2%,ⅣA 期 31.6%,ⅣB 期 7.7%,各分期差异均有统计学意义,具有良好的预测能力^[34]。基于 cN 的 5 年存活率 cN₀:83.7%,cN₁:57.2%,cN₂:42.4%,cN_{3a}:22.1%和 cN_{3b}:0,所有 cN 等级差异均有统计学意义,建议 cN 可以应用于更精确的胃癌临床分期。该研究亦建议,将 cTNM Ⅰ期分为ⅠA(T₁N₀)和ⅠB期(T₂N₀),因 5 年总体生存率分别为 92.4%和 83.7%($P<0.001$)。

2.新辅助治疗后的分期亟待完善:新辅助治疗已广泛用于治疗胃癌患者,适应证为 cT₃/cT₄ 并且 cN₁/cN₂/cN₃ 的患者^[35]。以往 pTNM 用于新辅助治疗的患者可能并不恰当,第 8 版分期首次提出 ypTNM 分期是一个亮点,它是基于美国国家癌症数据库(National Cancer Database,NCDB)的 683 例患者数据制定^[22]。由于 NCDB 中的临床信息尚不充分,中位随访时间短(23 个月),ypTNM 分期还需进一步验证和完善。Ikoma 等^[36]分析 354 例新辅助治疗的胃癌患者,cTNM 的Ⅰ期与ⅡA 期之间,ⅡB 期和Ⅲ期与ⅣA 期之间的生存率差异无统计学意义,ypTNM 的各个分期间则显示了合理的生存预测。很意外,ypT₀ 患者(在第 8 版分期中没有定义)生存率并不优于 ypTNM Ⅰ期患者,所以,不应低估 ypT₀ 患者的生存风险,尤其是 ypT₀N₁ 患者。还有,尽管 ypT₃N₀ 和 ypT₃N₁ 均包括在 ypTNM Ⅱ期中,但 ypT₃N₀ 患者的生存率高于 ypT₃N₁ 患者(3 年总体生存率 82%比 61%),未来需要更多数据来验证是否应分为两个亚组。Li 等^[37]分析 473 例新辅助治疗后的中国胃癌患者,ypTNM Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期患者的 3 年无病生存率和 5 年总体生存率显著不同,表明其在中国人群中良好的预后预测价值。log-rank 检验显示,ypN 分期比 ypT 具有更好的预后价值。亚组分析显示,ypT_{4b} 或 ypN₃ 期患者的预后较其他Ⅲ期患者更差,建议将Ⅲ期患者分为两个亚

组:Ⅲa 期(ypT_{4a}N₁M₀,ypT₃N₂M₀,ypT_{4a}N₂M₀)和Ⅲb 期(ypT₂N₃M₀,ypT_{4b}N₀M₀,ypT_{4b}N₁M₀,ypT₃N₃M₀,ypT_{4b}N₂M₀,ypT_{4b}N₃M₀,ypT_{4a}N₃M₀)。该研究显示,pCR 患者的无病生存率和总体生存率与 ypTNM Ⅰ期患者相似,当 pCR 患者纳入Ⅰ期时,当前 ypTNM 分期系统的辨别能力得以改善。上述两个研究中 ypT₀ 的差异,可能与样本量不足有关,也可能与术前分期差异有关,尤其是无论原发肿瘤的病理反应如何,持续的 ypN 阳性状态与生存率降低有关^[38]。

3.更加精准的病理分期需稳定中寻求突破:Qiu 等^[39]比较第 7 版与第 6 版分期系统,发现 37.2% 的患者分期发生迁移。更有研究报道的分期迁移率达 60%^[40]。韩国的一项研究发现,从第 7 版到第 8 版分期仅有 6.4% 的患者分期迁移,表明与第 6 版至第 7 版分期的变化相比,从第 7 版到第 8 版病理分期的改动影响相对较小^[41]。第 8 版分期有 7 个亚组的分期发生变化,使新分期更加细化,更能够精确评估预后^[42]。Ji 等^[43]分析 1663 例中国胃癌根治性切除患者的生存结果,按照第 8 版分期,同一分期中的不同 pT 和 pN 分类的患者预后一致性更好;而对于不同分期,其预后的差异较第 7 版分期更显著:术后 5 年生存率分别为ⅠA 期 94.5%,ⅠB 期 88.4%,ⅡA 期 78.0%,ⅡB 期 70.6%,ⅢA 期 53.8%,ⅢB 期 33.3%和ⅢC 期 18.7%;该研究还分析了 pN_{3a} 和 pN_{3b} 纳入分期系统后的优势,显示 pT₁₋₃N_{3a}M₀ 优于 pT₁₋₃N_{3b}M₀ 患者的 5 年生存率,而 pT_{4a}N_{3a}M₀ 和 pT_{4a}N_{3b}M₀ 患者的 5 年生存率也存在显著差异,对于若干 pT、pN 分类的降期、升期调整亦证实其合理性;提示第 8 版分期在中国胃癌患者的同质性、辨别能力和梯度单调性方面优于第 7 版分期。从第 8 版分期调整来看,Ⅲ期改动较大,Shu 等^[44]研究发现,第 7 版分期极好地将ⅢA 期患者的生存曲线与ⅢB 期和ⅢC 期分开,但未能区分ⅢB 期和ⅢC 期患者的预后。IGCA 分期则精确地分层分析了ⅢA、ⅢB 和ⅢC 期患者的生存率。Lu 等^[45]发现,第 8 版分期总的 N_{3a} 患者比 N_{3b} 患者有显著的生存获益,且与获取淋巴结数目无关,但分析Ⅲ期时发现:当获取淋巴结 ≥ 30 枚时,T₃/T_{4a}N_{3a}M₀ 和 T₃/T_{4a}N_{3b}M₀ 患者的生存获益差异有统计学意义,而获取淋巴结 < 30 枚时,两组差异没有统计学意义。

尽管以淋巴结转移数目为基础的分级方案已被广泛接受并应用,但其准确性受到淋巴结送检数目的影响,送检不足将导致分期偏倚。淋巴结转移

率分级(N ratio)指阳性淋巴结数目与淋巴结送检总数之比,rN 是预测治愈性手术后患者总体生存率的独立影响因素,与 N 分期系统相比,rN 分类是更好的预后预测工具,可以防止分期迁移,并且无论送检淋巴结数量如何都可以使用,尤其是淋巴结数量<15 枚时^[46]。尽管 rN 分类已被证明优于 pN 分类,但由于 pN₀ 与 rN₀ 的定义相同,缺陷仍然存在。甚至 rN 分类为避免分期迁移,仍然需要送检最少数量的淋巴结以确保其预后评估的准确性。阳性淋巴结的对数比(log odds of positive lymph nodes, LODDS)定义为阳性淋巴结数加 0.5 与阴性淋巴结数加 0.5 比率的对数。Sun 等^[47]回顾性分析 257 例胃癌患者行 R₀ 手术的临床病理和预后资料,LODDS 分期是一个独立的预后因素,LODDS 比 pN 和 rN 分类对预后评估更有用。Lee 等^[48]根据 LODDS 分期系统分层 pN 和 rN 分类的生存分析结果表明,LODDS 优于 pN 和 rN。Jian-Hui 等^[49]发现,即使获取淋巴结数目不同(≤10 枚、11~14 枚、15~25 枚、>25 枚),LODDS 也能很好地预测患者预后和区分组群间的异质性。淋巴结分期系统从基于解剖学改为基于数字,提供了更好的预后性能,但是它不提供疾病的解剖学范围,并且不能代表淋巴结清扫的程度。Choi 等^[50]把淋巴结重新分类为小弯组 LC(No.1、No.3、No.5)、大弯组 GC(No.2、No.4sa、No.4sb、No.4d、No.6 和大网膜)和胃外组 EP(No.7、No.8a、No.9、No.10、No.11、No.12a),每组中只要有淋巴结转移即定义为该组阳性,根据阳性淋巴结组的数量,分为新的 N₀~N₃。这种基于淋巴结转移解剖范围的新分期系统,显示出与第 7 版 TNM 分期系统相同的预后价值。这个新分类比较简洁,N 分期仅取决于 LC、GC 和 EP 组中是否存在转移性淋巴结,与转移淋巴结的数量无关。尽管有若干 N 分期的替代方案,淋巴结检出数不足对预后的影响仍是客观存在的,未来的努力方向是根治手术的标准化的,正如 Ruspi 等^[51]所言,完美的淋巴结分期依赖于完美的手术。

4. 胃癌风险预测模型并未出现,分子分型对预后指导不足:最近,AJCC 建立指南用于评估已发表的统计预测模型,以评价是否许可应用于临床^[52]。目前,胃癌分期所需的预后因素仅需 T、N、M,尚不需要其他的预后因素,比如癌胚抗原、癌抗原 19-9、人类表皮生长因子受体-2(HER2)、微卫星不稳定(MSI)等均未证实其独立预后价值。现有的已发表模型、或临床中已应用的模型,均未经 AJCC 精准

医疗中心评估。尽管这是朝着精准医疗的目标迈出的巨大进步,但只有符合 AJCC 全部标准的方可批准临床应用^[21]。

近年来,随着基因组学和二代测序技术的进步,胃癌分子分型有了一定的发展,如 Shah 等^[53]把胃癌分为弥漫型、近端非弥漫型和远端非弥漫型;Tan 等^[54]在胃癌细胞系鉴定出基因肠型和基因弥散型;Lei 等^[55]把胃癌分成了增殖型、间充质型和代谢型;TCGA 分型把胃癌分为 4 种亚型:EBV 感染型(EBV+)、MSI、基因组稳定型(GS)和染色体不稳定型(CIN)^[56]。这些分型为不同胃癌人群的化疗和靶向药物选择提供了指导,但由于缺乏足够的临床随访数据,各亚型对预后的指导意义不大。亚洲癌症研究组的 ACRG 分型,把胃癌分成 MSI 型、MSS/EMT 型、MSS/TP53+型和 MSS/TP53-型,各亚型之间的生存时间、复发率和预后差异有统计学意义^[57]。Sawada 等^[58]将 P53 和 MMP-7 作为 G 因子提出 TNM-G 分期系统,发现 II 期胃癌 P53 和 MMP-7 均阳性者,总体生存率和无病生存率差异仅有一个阳性或均阴性者,与 III 期相当。由于胃癌是异质性较强的癌肿,靶向治疗药物有限,分子分型的发展逊于乳腺癌和肺癌领域,补充或者改写 TNM 分期任重而道远。

参 考 文 献

- [1] 詹文华.胃癌外科学[M].北京:人民卫生出版社,2014.
- [2] Hermanek P, Sobin LH. UICC: TNM Classification of Malignant Tumors[M]. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag, 1987.
- [3] Fleming ID, Cooper JS, Henderson DE. AJCC Cancer Staging Manual[M]. 5th ed. New York:Springer, 1997.
- [4] Roder JD, Böttcher K, Busch R, et al. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group[J]. Cancer, 1998, 82(4): 621-631.
- [5] Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours [M]. 6th ed. New York: Wiley, 2002.
- [6] 日本胃癌研究会編.外科病理胃癌取扱い規約[M]. 8 版.東京:金原出版,1971.
- [7] 日本胃癌研究会編.外科病理胃癌取扱い規約[M]. 9 版.東京:金原出版,1974.
- [8] 日本胃癌研究会編.胃癌取扱い規約[M]. 10 版.東京:金原出版,1979.
- [9] 日本胃癌研究会編.胃癌取扱い規約[M]. 11 版.東京:金原出版,1985.
- [10] 日本胃癌研究会編.胃癌取扱い規約[M]. 12 版.東京:金原出版,1993.
- [11] 日本胃癌學會編.胃癌取扱い規約[M]. 14 版.東京:金原出版,2018.

- 版, 2010.
- [12] 日本胃癌學會編. 胃癌取扱い規約[M]. 15 版. 東京: 金原出版, 2017.
 - [13] 日本胃癌學會編. 胃癌取扱い規約[M]. 13 版. 東京: 金原出版, 1999.
 - [14] 陈峻青. 正确掌握当今胃癌淋巴结清扫术的站、号问题[J]. 中国实用外科杂志, 2005, 25(7): 385-387. DOI: 10.3321/j.issn.1005-2208.2005.07.001.
 - [15] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. International Union Against Cancer (UICC) TNM Classification of Malignant Tumors[M]. 7th ed. New York: Wiley-Liss, 2010.
 - [16] Wang W, Sun XW, Li CF, et al. Comparison of the 6th and 7th editions of the UICC TNM staging system for gastric cancer: results of a Chinese single-institution study of 1,503 patients[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(4): 1060-1067. DOI: 10.1245/s10434-010-1424-2.
 - [17] Kikuchi S, Futawatari N, Sakuramoto S, et al. Comparison of staging between the old (6th edition) and new (7th edition) TNM classifications in advanced gastric cancer [J]. Anticancer Res, 2011, 31(6): 2361-2365.
 - [18] Fang WL, Huang KH, Chen JH, et al. Comparison of the survival difference between AJCC 6th and 7th editions for gastric cancer patients[J]. World J Surg, 2011, 35(12): 2723-2729. DOI: 10.1007/s00268-011-1275-4.
 - [19] McGhan LJ, Pockaj BA, Gray RJ, et al. Validation of the updated 7th edition AJCC TNM staging criteria for gastric adenocarcinoma [J]. J Gastrointest Surg, 2012, 16(1): 53-61. DOI: 10.1007/s11605-011-1707-3.
 - [20] Marrelli D, Morgagni P, de Manzoni G, et al. Prognostic value of the 7th AJCC/UICC TNM classification of noncardia gastric cancer: analysis of a large series from specialized Western centers[J]. Ann Surg, 2012, 255(3): 486-491. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182389b1a.
 - [21] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC cancer staging manual[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
 - [22] Sano T, Coit DG, Kim HH, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project [J]. Gastric Cancer, 2017, 20(2): 217-225. DOI: 10.1007/s10120-016-0601-9.
 - [23] 日本胃癌學會編. 胃癌治療力“イト”ライン(改訂第 5 版)[M]. 東京: 金原出版, 2018.
 - [24] De Andrade JP, Mezhr JJ. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review[J]. J Surg Oncol, 2014, 110(3): 291-297. DOI: 10.1002/jso.23632.
 - [25] Kim JW, Shin SS, Heo SH, et al. Diagnostic performance of 64-section CT using CT gastrography in preoperative T staging of gastric cancer according to 7th edition of AJCC cancer staging manual[J]. Eur Radiol, 2012, 22(3): 654-662. DOI: 10.1007/s00330-011-2283-3.
 - [26] 唐磊. 从 UICC/AJCC 第 8 版 TNM 分期看胃癌影像学 T 分期的发展方向 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(7): 735-739. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.07.004.
 - [27] Van Binnebeek S, Karges W, Mottaghy FM. Functional imaging of neuroendocrine tumors[J]. Methods Mol Biol, 2011, 727: 105-122. DOI: 10.1007/978-1-61779-062-1_7.
 - [28] Moschetta M, Stabile IAA, Anglani A, et al. Preoperative T staging of gastric carcinoma obtained by MDCT vessel probe reconstructions and correlations with histological findings [J]. Eur Radiol, 2010, 20(1): 138-145. DOI: 10.1007/s00330-009-1482-7.
 - [29] Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis[J]. Gastric Cancer, 2012, 15(Suppl 1): 3-18. DOI: 10.1007/s10120-011-0069-6.
 - [30] Zhang XP, Wang ZL, Tang L, et al. Support vector machine model for diagnosis of lymph node metastasis in gastric cancer with multidetector computed tomography: a preliminary study [J]. BMC Cancer, 2011, 11: 10. DOI: 10.1186/1471-2407-11-10.
 - [31] 严超, 朱正纲, 燕敏, 等. 多排 CT 对胃癌术前分期的单中心大宗病例研究[J]. 外科理论与实践, 2013, 19(4): 335-339. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9610.2013.04.009.
 - [32] Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2012, 15(1): 38-47. DOI: 10.1007/s10120-011-0047-z.
 - [33] Convie L, Thompson RJ, Kennedy R, et al. The current role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancer [J]. Ann R Coll Surg Engl, 2015, 97(2): 146-150. DOI: 10.1308/003588414X14055925061270.
 - [34] Bando E, Makuuchi R, Irino T, et al. Validation of the prognostic impact of the new tumor-node-metastasis clinical staging in patients with gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2018, In press. DOI: 10.1007/s10120-018-0799-9.
 - [35] Fukagawa T, Katai H, Mizusawa J, et al. A prospective multi-institutional validity study to evaluate the accuracy of clinical diagnosis of pathological stage III gastric cancer (JCOG1302A) [J]. Gastric Cancer, 2018, 21(1): 68-73. DOI: 10.1007/s10120-017-0701-1.
 - [36] Ikoma N, Blum M, Estrella JS, et al. Evaluation of the American Joint Committee on Cancer 8th edition staging system for gastric cancer patients after preoperative therapy[J]. Gastric Cancer, 2018, 21(1): 74-83. DOI: 10.1007/s10120-017-0743-4.
 - [37] Li Z, Wang Y, Shan F, et al. ypTNM staging after neoadjuvant chemotherapy in the Chinese gastric cancer population: an evaluation on the prognostic value of the AJCC eighth edition cancer staging system[J]. Gastric Cancer, 2018, In press. DOI: 10.1007/s10120-018-0830-1.
 - [38] Verlato G, Zanoni A, Tomezzoli A, et al. Response to induction therapy in oesophageal and cardia carcinoma using

- Mandard tumour regression grade or size of residual foci[J]. Br J Surg, 2010,97(5):719-725. DOI:10.1002/bjs.6949.
- [39] 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. DOI:10.1245/s10434-010-1542-x.
- [40] Warneke VS, Behrens HM, Hartmann JT, et al. Cohort study based on the seventh edition of the TNM classification for gastric cancer; proposal of a new staging system [J]. J Clin Oncol, 2011,29(17):2364-2371. DOI:10.1200/JCO.2010.34.4358.
- [41] Kim SG, Seo HS, Lee HH, et al. Comparison of the differences in survival rates between the 7th and 8th editions of the AJCC TNM Staging System for gastric adenocarcinoma; a single-institution study of 5,507 patients in Korea[J]. J Gastric Cancer, 2017,17(3):212-219. DOI:10.5230/jgc.2017.17.e23.
- [42] 郝洪庆,张珂诚,卫勃,等.胃癌TNM分期第八版更新在临床诊断治疗中的意义和思考[J].中华胃肠外科杂志,2017,20(2):166-170. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.02.011.
- [43] Ji X, Bu ZD, Yan Y, et al. The 8th edition of the American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis staging system for gastric cancer is superior to the 7th edition; results from a Chinese mono-institutional study of 1663 patients [J]. Gastric Cancer, 2018,21(4):643-652. DOI:10.1007/s10120-017-0779-5.
- [44] Shu P, Qin J, Shen K, et al. The IGCA staging system is more accurate than AJCC7 system in stratifying survival of patients with gastric cancer in stage III [J]. BMC Cancer, 2017,17(1):238. DOI:10.1186/s12885-017-3235-3.
- [45] Lu J, Zheng CH, Cao LL, et al. Validation of the American Joint Commission on Cancer (8th edition) changes for patients with stage III gastric cancer; survival analysis of a large series from a Specialized Eastern Center[J]. Cancer Med, 2017,6(10):2179-2187. DOI:10.1002/cam4.1118.
- [46] Alatengbaolide, Lin D, Li Y, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection (R0) regardless of the examined number of lymph nodes[J]. Am J Clin Oncol, 2013,36(4):325-330. DOI:10.1097/COC.0b013e318246b4e9.
- [47] Sun Z, Xu Y, de ML, et al. Log odds of positive lymph nodes; a novel prognostic indicator superior to the number-based and the ratio-based N category for gastric cancer patients with R0 resection[J]. Cancer, 2010,116(11):2571-2580. DOI:10.1002/cncr.24989.
- [48] Lee JW, Ali B, Park CH, et al. Different lymph node staging systems in patients with gastric cancer from Korean; What is the best prognostic assessment tool? [J]. Medicine (Baltimore), 2016,95(25):e3860. DOI:10.1097/MD.0000000000003860.
- [49] Jian-Hui C, Shi-Rong C, Hui W, et al. Prognostic value of three different lymph node staging systems in the survival of patients with gastric cancer following D2 lymphadenectomy[J]. Tumour Biol, 2016,37(8):11105-11113. DOI:10.1007/s13277-015-4191-7.
- [50] Choi YY, An JY, Katai H, et al. A Lymph Node Staging System for Gastric Cancer: A Hybrid Type Based on Topographic and Numeric Systems [J]. PLoS One, 2016,11(3):e0149555. DOI:10.1371/journal.pone.0149555.
- [51] Ruspi L, Galli F, Frattini F, et al. A "perfect" lymph node staging system requires a "perfect" surgery [J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2016,1:10. DOI:10.21037/tgh.2016.01.05.
- [52] Kattan MW, Hess KR, Amin MB, et al. American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine [J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(5):370-374. DOI:10.3322/caac.21339.
- [53] Shah MA, Khanin R, Tang L, et al. Molecular classification of gastric cancer; a new paradigm [J]. Clin Cancer Res, 2011,17(9):2693-2701. DOI:10.5230/jgc.2013.13.3.129.
- [54] Tan IB, Ivanova T, Lim KH, et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy [J]. Gastroenterology, 2011,141(2):476-485. e1-11. DOI:10.1053/j.gastro.2011.04.042.
- [55] Lei Z, Tan IB, Das K, et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil[J]. Gastroenterology, 2013,145(3):554-565. DOI:10.1053/j.gastro.2013.05.010.
- [56] Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma [J]. Nature, 2014,513(7517):202-209. DOI:10.1038/nature13480.
- [57] Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes[J]. Nat Med, 2015,21(5):449-456. DOI:10.1038/nm.3850.
- [58] Sawada T, Yashiro M, Sentani K, et al. New molecular staging with G-factor supplements TNM classification in gastric cancer; a multicenter collaborative research by the Japan Society for Gastroenterological Carcinogenesis G-Project committee [J]. Gastric Cancer, 2015,18(1):119-128. DOI:10.1038/nm.3628.

(收稿日期:2018-08-17)

(本文编辑:卜建红)