

不同放疗模式对食管癌患者根治性放疗后放射性损伤和远期生存的影响

段有升^{1*}, 张丽娜¹, 沈文斌²

1.新疆巴州人民医院 放疗科, 新疆 库尔勒 841000

2.河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050000

【摘要】 目的 探讨不同放疗模式对食管癌患者根治性放疗后放射性损伤和远期生存的影响。方法 选取2017年6月至2019年6月在新疆巴州人民医院和河北医科大学第四医院接受根治性放疗的食管癌患者161例, 将纳入研究的食管癌患者按不同放疗模式分为选择性淋巴引流区照射(ENI)组和累及野照射(IFI)组, 采用 t 检验或 χ^2 检验比较两组患者年龄、性别、体重指数、病理类型等一般临床资料, 采用 χ^2 检验比较两组患者放射性损伤的发生率, 绘制两组患者根治性放疗后3年的生存情况的Kaplan-Meier生存曲线, 比较两组患者根治性放疗后3年的肿瘤局部控制率、无病生存率以及总生存率。结果 研究共纳入接受根治性放疗的食管癌患者161例, 其中男103例(63.9%), 女58例(36.1%), 年龄32~74岁, 平均年龄(55.1±13.4)岁, 中位年龄57岁, 平均体重指数(22.3±3.1)kg/m²。所有患者按不同放疗模式分为ENI组98例(60.9%)和IFI组63例(39.1%), 两组患者一般临床病理资料组间比较差异无统计学意义。ENI组患者放射性食管炎的发生率(59.2%)高于IFI组患者(44.4%)($P=0.043$), 161例食管癌患者根治性放疗后1年、3年、5年肿瘤局部控制率分别为81.6%、65.4%、45.5%, 无病生存率分别为65.4%、40.2%、26.7%, 总生存率分别为82.3%、75.8%、61.4%。Kaplan-Meier生存分析显示, ENI组患者根治性放疗后1年、2年、3年肿瘤局部控制率、无病生存率以及总生存率高于IFI组患者($P=0.035, 0.032, 0.049$)。结论 IFI模式能相对减少放射性食管炎的发生风险, 但ENI模式可以提高患者的肿瘤局部控制率, 使患者生存获益。

【关键词】 食管癌; 根治性放疗; 放射性损伤; 远期生存

Effects of different radiotherapy modes on radiation injury and long-term survival in esophageal cancer patients after radical radiotherapy

Duan Yousheng^{1*}, Zhang Lina¹, Shen Wenbin²

1. Department of Radiotherapy, Bazhou People's Hospital, Korla 841000, Xinjiang, China

2. The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

*Corresponding author: Duan Yousheng, E-mail: wh138768@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of different radiotherapy modes on radiation injury and long-term survival of patients with esophageal cancer after radical radiotherapy. **Method** From June 2017 to June 2019, 161 patients with esophageal cancer who received radical radiotherapy in Xinjiang Bazhou People's Hospital and the Fourth Hospital of Hebei Medical University were divided into selective lymphatic drainage area irradiation (ENI) group and involved field irradiation (IFI) group. T-test or χ^2 test was used to compare the general clinical data of the two groups, such as age, sex, body mass index, pathological type and so on. The incidence of radiation injury in the two groups was compared by χ^2 test, and the Kaplan-Meier survival curves of the two groups were drawn 3 years after radical radiotherapy. The tumor local control rate, disease-free survival rate and overall survival rate of the two groups were compared. **Result** The local control rate, disease-free survival rate and overall survival rate of the two groups were compared 3 years after radical radiotherapy. **Result** A total of 161 patients with esophageal cancer were enrolled in the study,

基金项目: 新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项科研项目(WJWY-202037)

*通信作者: 段有升, E-mail: wh138768@163.com

including 103 males (63.9%) and 58 females (36.1%), aged 32 to 74 years, mean age (55.1 ± 13.4) years, median age 57 years, mean body mass index (BMI) (22.3 ± 3.1) kg/m². all patients were divided into ENI group (n=98) and IFI group (n=63) according to different radiotherapy modes. There was no significant difference in general clinicopathological data between the two groups. The incidence of radiation esophagitis in ENI group (59.2%) was higher than that in IFI group (44.4%) (P=0.043). The tumor local control rates at 1 year, 3 years and 5 years after radical radiotherapy were 81.6%, 65.4% and 45.5%, respectively, and the disease-free survival rates were 65.4%, 40.2% and 26.7%, respectively. The overall survival rates were 82.3%, 75.8% and 61.4%, respectively. The tumor local control rate, disease-free survival rate and overall survival rate in the ENI group were higher than those in the IFI group at 1, 2 and 3 years after radical radiotherapy (P=0.035, 0.032, 0.049).

Conclusion IFI mode can relatively reduce the risk of radiation esophagitis, but ENI mode can improve the local tumor control rate of esophageal cancer patients, and benefit the survival of patients.

【Key words】 Esophageal cancer; Radical radiotherapy; Radiation injury; Long-term survival

食管癌是由食管鳞状上皮或腺上皮异常增生而导致的消化道恶性肿瘤,其发病率高,治疗效果差,5年生存率低,我国是食管癌的高发国家。相关文献报道,我国每年新增食管癌高达25万例,每年死于食管癌患者高达15万例,其发病率和死亡率远远高于其他国家^[1-2]。根治性切除联合放疗仍为早中期食管癌患者首选治疗手段,但对于高龄、基础疾病较多、耐受力差、不能手术或不愿接受手术治疗的患者,根治性放疗是其最佳的治疗方式^[3-4]。目前虽然随着放射影像、放疗技术的快速发展及普及,食管癌患者的生存率较之前有了明显提高和改善,但整体治疗效果依然不理想。此外,常规放疗不能准确区分放疗靶区和周围正常组织,以至于放疗过程可能会损伤到肺、心脏等正常组织和器官,导致患者放疗后出现严重的并发症,并且限制了肿瘤靶区的照射剂量,进而影响食管癌患者放疗疗效^[5]。近年,根治性适型调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)被广泛应用于食管癌的治疗中,较常规放疗具有明显的优势,其副作用小,可以给予靶区精确的剂量,尽可能减小正常组织受到的放射性损伤^[6-7]。但有关食管癌放疗靶区勾画范围存在较大争议,尤其是根治性放疗模式累及野照射(involved field irradiation, IFI)和选择性淋巴引流区照射(elective nodal irradiation, ENI)的治疗效果目前尚无统一共识。本研究通过对在新疆巴州人民医院和河北医科大学第四医院接受IFI和ENI两种根治性放疗的食管癌患者的临床资料进行回顾性分析,评价两种放疗模式的治疗效果以及对食管癌患者根治性放疗后放射性损伤和远期生存的影响,以指导

临床医生更为科学合理地勾画放疗靶区范围。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2017年6月至2019年6月在新疆巴州人民医院和河北医科大学第四医院接受根治性放疗的食管癌患者161例,将纳入研究的食管癌患者按不同放疗模式分为ENI组和IFI组。纳入标准:首次诊断食管癌并接受根治性放疗;放疗前未接受过手术或化疗等其他治疗;Karnofsky功能状态评分(Karnofsky performance score, KPS) ≥ 70分。排除标准:首次确诊时食管癌伴有远处转移;一般情况差,不能耐受放疗者;合并严重心肺、肝肾疾病患者;合并其他系统恶性肿瘤患者;食管活动性出血患者。本研究经医院伦理委员会审核批准(批号:201704004)。

1.2 研究方法 治疗方法:两组患者均采用IMRT进行治疗。IFI组:根据食管造影和纤维食管镜显示病变长度以及计算机断层扫描(computed tomography, CT)显示的外侵深度范围,定义为肿瘤靶区(gross target volume, GTV);GTV前后左右方向各外放0.5~0.8 cm,上下方向各外放2.0~3.0 cm为临床靶区(clinical target volume, CTV);CTV再均匀外放0.5~1.0 cm为计划靶区(planning target volume, PTV);定义转移淋巴结为GTV-L, GTV-L均匀外放0.5~1.0 cm为PTV-L;PTV与PTV-L处方剂量为58.8~60 Gy/28~30 F,共6周。ENI组:GTV、CTV及PTV勾画方式同IFI组患者勾画方式。再依据美国胸科协会对胸部淋巴结的分组进行淋巴结引流区的勾画,其中胸上段食管癌淋巴结引流区包括双侧锁上、2区、4区、5区、6区、7区及8区,下

界为气管隆突下4~5 cm;胸中段淋巴结引流区包括2区、4区、5区、6区、7区及8区,下界为贲门淋巴结区;胸下段引流区包括4区、5区、6区、7区、8区、贲门旁、胃小弯和胃左淋巴结区。勾画的淋巴结引流区包括PTV和PTV-L,定义为CTV-N,在CTV-N的基础上前后左右方向各外放0.3~0.5 cm,上下方向各外放1.0~1.5 cm为PTV-N。处方剂量:PTV-N处方剂量为50.4 Gy/28次/5.3周,单次1.8 Gy,同期PTV和PTV-L处方剂量58.8~60.2 Gy/28次/5.3周,单次2.15 Gy。

临床资料收集与随访:入院收集患者一般临床病理资料如年龄、性别、体重指数、病理类型、病变部位、肿瘤最大直径、TNM/T分期、化疗、KPS评分以及GTV体积。

采用电话、微信以及门诊复查等方式对所有患者根治性放疗后随访3年,终点事件包括局部失败、肿瘤复发转移以及死亡,从随访之日起至局部失败、肿瘤复发转移以及死亡的时间为患者肿瘤局部控制生存时间、无病生存时间以及总生存时间。记录两组食管癌患者根治性放疗后放射性食管炎、放射性气管炎和放射性肺炎的发生情况。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学软件对数据进行分析,正态分布计量资料(年龄、体重指数)以(均数±标准差)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料(性别、病理类型、病变部位、肿瘤最大直径、TNM/T分期、化疗、KPS评分以及GTV体积)以百分率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier生存分析比较两组食管癌患者根治性放疗后3年肿瘤局部控制率、无病生存率以及总生存率, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床病理资料比较 研究共纳入接受根治性放疗的食管癌患者161例,其中男103例(63.9%),女58例(36.1%),年龄32~74岁,平均年龄(55.1±13.4)岁,中位年龄57岁,平均体重指数(22.3±3.1)kg/m²,所有患者按不同放疗模式分为ENI组98例(60.9%)和IFI组63例(39.1%),两组患者年龄、性别、体重指数、病理类型、病变部位、肿瘤最大直径、TNM/T分期、化疗、KPS评分以及GTV体积组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

表1 两组患者一般临床病理资料比较

| 项目 | ENI组(n=98例) | IFI组(n=63例) | t/χ^2 值 | P 值 |
|--|-------------|-------------|--------------|-------|
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 55.4±13.8 | 54.2±13.5 | 1.029 | 0.237 |
| 性别[例(%)] | | | 0.954 | 0.247 |
| 男 | 62(63.3) | 41(65.1) | | |
| 女 | 36(36.7) | 22(34.9) | | |
| 体重指数($\bar{x}\pm s$, kg/m ²) | 22.5±3.1 | 22.2±3.2 | 0.836 | 0.336 |
| 病理类型[例(%)] | | | 0.915 | 0.289 |
| 鳞状细胞癌 | 71(72.4) | 48(76.2) | | |
| 非鳞状细胞癌 | 27(27.6) | 15(23.8) | | |
| 病变部位[例(%)] | | | 1.346 | 0.198 |
| 胸上段 | 30(30.6) | 18(28.6) | | |
| 胸中段 | 45(45.9) | 31(49.2) | | |
| 胸下段 | 23(23.5) | 14(22.2) | | |
| 肿瘤最大直径[例(%)] | | | 1.763 | 0.179 |
| ≥5 cm | 64(65.3) | 43(68.3) | | |
| <5 cm | 34(34.7) | 20(31.7) | | |
| TNM/T分期[例(%)] | | | 2.358 | 0.136 |
| T ₁ ~T ₂ 期 | 34(34.7) | 25(39.7) | | |
| T ₃ ~T ₄ 期 | 64(65.3) | 38(60.3) | | |
| TNM/N分期[例(%)] | | | 2.757 | 0.114 |
| N ₀ ~N ₁ 期 | 50(51.0) | 35(55.6) | | |
| N ₂ 期 | 48(49.0) | 28(44.4) | | |
| 化疗[例(%)] | | | 1.875 | 0.172 |
| 有 | 67(68.4) | 45(71.4) | | |
| 无 | 32(32.7) | 18(28.6) | | |
| KPS评分[例(%)] | | | 2.174 | 0.152 |
| ≥80分 | 52(53.1) | 37(58.7) | | |
| <80分 | 46(46.9) | 25(41.3) | | |
| GTV体积[例(%)] | | | 2.917 | 0.095 |
| ≥40 cm ³ | 58(59.2) | 42(66.7) | | |
| <40 cm ³ | 40(40.8) | 21(33.3) | | |

注:ENI,选择性淋巴引流区照射;IFI,根治性放疗模式累及野照射;KPS,Karnofsky功能状态评分;GTV,肿瘤靶区。

2.2 两组患者放射性损伤情况比较 ENI组患者放射性食管炎的发生率[59.2%(58/98)]明显高于IFI组患者[44.4%(28/63)]($\chi^2=4.156, P=0.043$),其他放射性损伤如放射性肺炎以及放射性气管炎两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)(图1)。

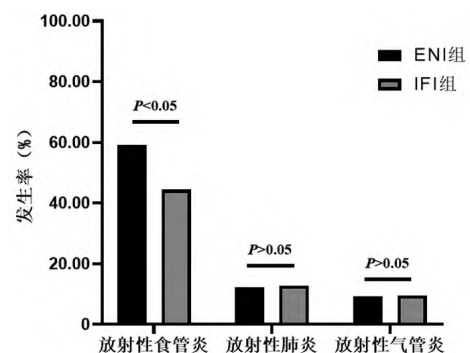


图1 两组患者放射性损伤情况比较

2.3 两组患者根治性放疗后肿瘤局部控制率比较 161例食管癌患者根治性放疗后1年、2年、3年肿瘤局部控制率分别为81.6%、65.4%、45.5%。Kaplan-Meier生存分析显示,ENI组患者根治性放疗后1年、2年、3年肿瘤局部控制率高于IFI组患者(84.5%、73.4%、59.3%比73.4%、57.2%、38.6%, $\chi^2=4.438, P=0.035$)(图2)。

2.4 两组患者根治性放疗后无病生存率及总生存率比较 161例食管癌患者根治性放疗后1年、2年、3年无病生存率分别为65.4%、40.2%、26.7%。Kaplan-Meier生存分析显示,两组患者根治性放

疗后无病生存率比较差异有统计学意义,ENI组患者根治性放疗后1年、2年、3年无病生存率明显高于IFI组患者(75.2%、58.4%、41.5%比62.3%、22.5%、19.3%, $\chi^2=4.802, P=0.032$)。161例食管癌患者根治性放疗后1年、2年、3年总生存率分别为82.3%、75.8%、61.4%。Kaplan-Meier生存分析显示,两组患者根治性放疗后总生存率比较差异有统计学意义,ENI组患者根治性放疗后1年、2年、3年总生存率高于IFI组患者(85.3%、76.2%、66.5%比75.6%、58.9%、47.6%, $\chi^2=3.755, P=0.049$)(图3)。

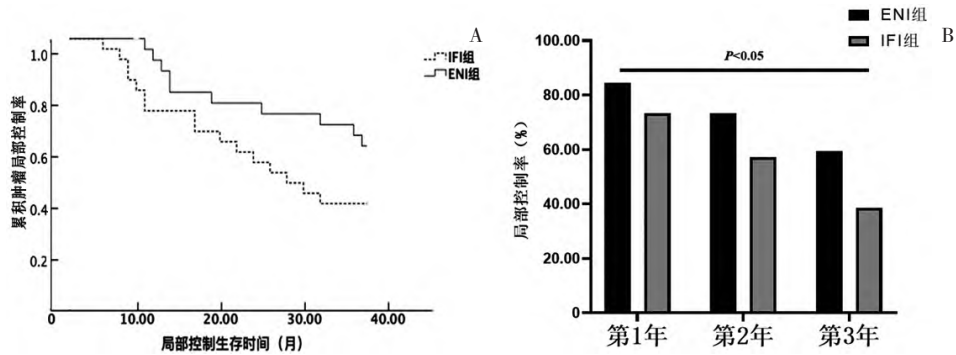


图2 两组患者根治性放疗后局部控制率比较

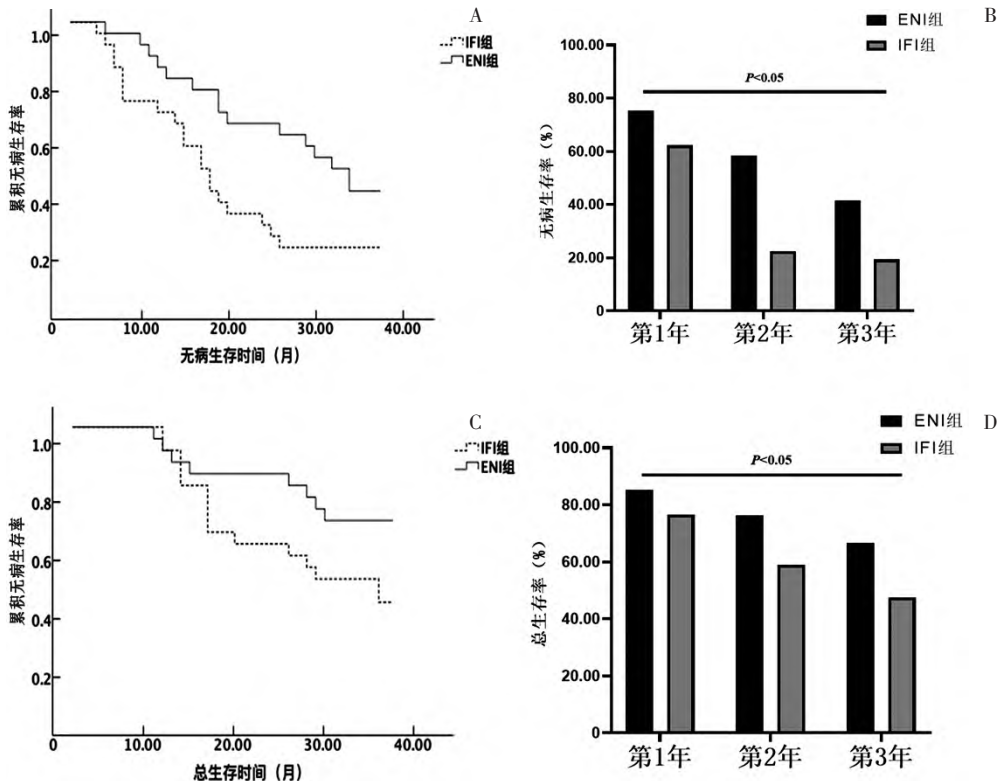


图3 两组患者根治性放疗后无病生存率及总生存率比较

3 讨论

食管癌发病原因复杂,是由遗传、病毒、长期不良生活习惯或饮食习惯等多种因素相互作用引起的食管基因突变,食管癌家族史、高危人乳头瘤病毒感染、吸烟、饮酒以及长期不良饮食习惯均为导致食管癌的高危因素^[8-10]。我国是食管癌高发地区,食管癌的发病率和病死率极高,目前根治性手术切除联合放化疗的综合治疗仍是治疗食管癌最有效的手段,但对于高龄、基础疾病较多、耐受力差、肿瘤分期较晚的食管癌患者,手术麻醉风险较大、并发症多,无法承受手术联合放化疗的综合治疗。此外,临床研究证实鳞状细胞癌对放疗较为敏感,而90%以上的食管癌为鳞状细胞癌,因此对于这部分食管癌患者,根治性放疗是目前最安全、有效的治疗方式^[11-12]。近年来随着放疗设备以及放疗技术的发展,根治性强调IMRT技术被广泛应用于食管癌的治疗,其对放疗剂量和放射损伤率的评估更准确,可提高靶区在剂量学上的适形性,同时可以减少放射性损伤^[13]。IFI和ENI是根治性IMRT的主要勾画模式,但是关于二者的治疗效果以及对患者根治性放疗后放射性损伤和远期生存的影响尚存争议,本研究通过评价IFI和ENI二者对周围脏器的放射性损伤情况和远期疗效为临床更为科学合理地勾画放疗靶区范围、为不同患者精细化治疗提供依据。

IMRT由于避开周围正常组织,给予肿瘤区域精准均匀的照射剂量,因此对周围组织的急性放射性损伤有明显差别。一般食管局部炎症反应比较严重,而邻近组织如肺、气管、心脏由于接受的照射剂量较少,则炎症损伤较轻。本研究结果也显示,两种放疗模式放射性肺炎和放射性气管炎的发生率均较低,而放射性食管炎的发生率均较高,并且IFI组患者放射性食管炎的发生率明显低于ENI组患者。究其原因:ENI对肿瘤照射野范围较大,增加了食管放射性损伤的严重程度,而IFI相对照射范围较小,一定程度上减少了食管的炎症反应和放射性损伤。总之,两种放疗模式对周围正常组织的放射性损伤较小,但都有较为严重的食管放射性损伤,IFI组的放射性食管炎的发生率相对较低。

此外,为了进一步探讨两种放疗模式对食管癌患者远期预后的影响,本研究比较了两组患者

的放疗后3年肿瘤局部控制率、无病生存率以及总生存率后发现,ENI组患者根治性放疗后1年、2年、3年肿瘤局部控制率、无病生存率以及总生存率高于IFI组患者。其可能原因:ENI模式扩大了食管癌的照射范围使瘤周亚临床病灶也得到足够剂量,从而降低了区域淋巴结复发转移的风险,而淋巴结微转移是影响食管癌患者预后的重要因素。既往多项研究表明ENI模式能明显降低食管癌局部区域淋巴结转移的发生率,从而改善患者的长期生存,使患者生存获益^[14-15]。Zou等^[16]的研究也发现与IFI模型相比,食管癌患者采用ENI模式能明显减少局部病变的失败以及降低局部区域淋巴结复发,而IFI范围很难保证包括所有亚临床病灶。本研究结果再次证实了以上结论。

综上所述,IFI模式能相对减少放射性食管炎的发生风险,但ENI模式可以明显提高食管癌患者的肿瘤局部控制率、无病生存率以及总生存率,使患者的生存获益。此外,本研究还需进一步扩大样本量来证实我们的结论。

参考文献

- [1] 傅剑华,谭子辉.食管癌外科治疗的现状与未来展望[J].中国肿瘤临床,2016,43(12):507-510.
- [2] 张思维,郑荣寿,左婷婷,等.中国食管癌死亡状况和生存分析[J].中华肿瘤杂志,2016,38(9):709-715.
- [3] LI J, WEN Y, XIANG Z, et al. Radical radiotherapy for metachronous oligometastasis after initial treatment of esophageal cancer[J]. Radiother Oncol, 2021, 154(1):201-206.
- [4] 廖烨,赵丽娜,石梅.多模态功能影像及放射组学预测食管癌早期放化疗反应性研究进展[J].中华放射肿瘤学杂志,2019,28(4):314-316.
- [5] KAWAMOTO T, SHIKAMA N, OSHIMA M, et al. Safety of radiotherapy with concurrent docetaxel in older patients with esophageal cancer[J]. J Geriatr Oncol, 2020, 11(4):675-679.
- [6] 张芳静,周乾华,汪海燕,等.重组人血管内皮抑制素联合同步放化疗治疗晚期食管癌患者的护理方案构建及效果评价[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2022,14(1):90-94,103.
- [7] 李丹丹,亢崇照,赵芳宗,等.同期放化疗模式下不同放疗剂量对局部晚期食管癌患者的疗效及安全性[J].癌症进展,2020,18(8):799-802,830.
- [8] 黄锐,张允清,张伟.小剂量阿帕替尼联合同步放化疗治疗老年食管癌的安全性评价及近期疗效[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2022,14(1):85-89.
- [9] ZHENG B, CHEN M, CHEN C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy for patients with pathologic node-positive esophageal cancer following radical resection is associated with improved survival

- [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(24): 1633.
- [10] MANUR JG, SEBASTIAN MGJ, DAVID SM. Chemo-radiation outcomes for esophageal cancer: A reflection from a tertiary cancer center on selection of patients for more aggressive therapy [J]. *Indian J Cancer*, 2020, 57(1): 84-88.
- [11] 王云晓, 霍忠超, 金秀, 等. 同步放化疗在食管癌中的研究进展 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2020, 32(6): 436-441.
- [12] 赖沛宝, 管世王, 王继宇, 等. 食管癌有无均整器模式下的固定野调强放疗剂量学比较 [J]. *中国医疗器械信息*, 2021, 27(15): 104-105, 180.
- [13] GUO D, ZHENG K. Effect of Prophylactic Radiotherapy on Patients with Stage II-III Esophageal Cancer after Esophageal Cancer Radical Operation and Influencing Factors in Its Recurrence [J]. *J Oncol*, 2021, 20(12): 7462012.
- [14] YAO R, ZHANG T, ZHANG J, et al. Effects of postoperative enteral nutrition combined with adjuvant radiotherapy on inflammatory response, nutrition, healing and prognosis in patients receiving radical surgery for esophageal carcinoma [J]. *J BUON*, 2019, 24(4): 1673-1678.
- [15] LIN CY, FANG HY, LEIN MY, et al. Clinical Outcomes and Prognostic Factors of Patients With Esophageal Squamous Cell Carcinoma With Oligo-recurrence Treated With Radical Re-irradiation [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(4): 2387-2392.
- [16] ZOU B, TU Y, LIAO D, et al. Radical esophagectomy for stage II and III thoracic esophageal squamous cell carcinoma followed by adjuvant radiotherapy with or without chemotherapy: Which is more beneficial? [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(3): 631-639.

(上接 21 页)

- [18] LUCHINI C, BIBEAU F, LIGTENBERG MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1232-1243.
- [19] PARK J, YOO HM, JANG W, et al. Distribution of somatic mutations of cancer-related genes according to microsatellite instability status in Korean gastric cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(25): e7224.
- [20] DÍAZ DEL ARCO C, ORTEGA MEDINA L, ESTRADA MUÑOZ L, et al. Are Borrmann's Types of Advanced Gastric Cancer Distinct Clinicopathological and Molecular Entities? A Western Study [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(12).
- [21] ZHAO Y, ZHENG ZC, LUO YH, et al. Low-frequency microsatellite instability in genomic di-nucleotide sequences correlates with lymphatic invasion and poor prognosis in gastric cancer [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(1): 235-241.
- [22] KIM H, AN JY, NOH SH, et al. High microsatellite instability predicts good prognosis in intestinal-type gastric cancers [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(3): 585-592.
- [23] PIETRANTONIO F, MICELI R, RAIMONDI A, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(35): 3392-3400.
- [24] POLOM K, MARRELLI D, SMYTH EC, et al. The Role of Microsatellite Instability in Positive Margin Gastric Cancer Patients [J]. *Surg Innov*, 2018, 25(2): 99-104.
- [25] AN JY, KANG TH, CHOI MG, et al. Borrmann type IV: an independent prognostic factor for survival in gastric cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(8): 1364-1369.
- [26] ZHU YL, YANG L, SUI ZQ, et al. Clinicopathological features and prognosis of Borrmann type IV gastric cancer [J]. *J Buon*, 2016, 21(6): 1471-1475.
- [27] 黄嘉华, 唐维, 李广华, 等. Borrmann IV型胃癌的临床病理特点及预后分析 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022, 14(1): 48-54.
- [28] HAUSE RJ, PRITCHARD CC, SHENDURE J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types [J]. *Nat Med*, 2016, 22(11): 1342-1350.
- [29] ZHAO L, ZHANG J, QU X, et al. Microsatellite Instability-Related ACVR2A Mutations Partially Account for Decreased Lymph Node Metastasis in MSI-H Gastric Cancers [J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 3809-3821.
- [30] KIM JY, SHIN NR, KIM A, et al. Microsatellite instability status in gastric cancer: a reappraisal of its clinical significance and relationship with mucin phenotypes [J]. *Korean J Pathol*, 2013, 47(1): 28-35.
- [31] MATHIAK M, WARNEKE VS, BEHRENS HM, et al. Clinicopathologic Characteristics of Microsatellite Instable Gastric Carcinomas Revisited: Urgent Need for Standardization [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2017, 25(1): 12-24.