文章编号:1000-5404(2014)24-2423-04

专家述评

加强对早期胃癌的认识,切实提高早期胃癌临床诊治水平

赵晓晏 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院消化内科)



[关键词] 早期胃癌;诊断;治疗;内镜
[中图法分类号] R735.2 [文献标志码] A

Strengthening the understanding and improving the diagnosis and treatment of early gastric cancer

Zhao Xiaoyan (Department of Gastroenterology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] The highest incidence of gastric cancer occurs in the East Asia (China, Korea, and Japan). The overall prognosis of gastric cancer is dismal. The average 5-year survival rate is less than 20%, and early gastric cancer (EGC) is often clinically silent. However, if the cancer is detected and endoscopically resected prior to invasion into the muscularis propria, the 5-year survival rate can reach 90%. Thus, the early detection of EGC is important. Image enhanced endoscopy (IEE) involves the use of dyes, optical methods (by manipulation of the light source), and electronic methods (by manipulation of captured light), to increase the contrast of surface structure, and thus improve visualization and diagnostic accuracy. Endoscopic resection using endoscopic mucosal resection (EMR) technique or endoscopic submucosal dissection (ESD) is potentially curative for the patients without nodal metastasis, and can avoid the morbidity associated with gastrectomy. Thus it is important to strengthen the understanding and increase endoscopic skills of EGC to improve the diagnosis and treatment.

[**Key words**] early gastric cancer; diagnosis; treatment; endoscopy

Supported by the Key Tackling Program of Chongqing Science and Technology Commission (2008AC5004). Corresponding author: Zhao Xiaoyan, E-mail: zhaoxx@medmail.com.cn

我国是胃癌高发国家,据不完全统计,其年发病率约 35~40/10 万,男性高于女性。就世界范围而言,胃癌高发国家集中在东亚国家,其中韩国、日本及我国占全球胃癌发病的 60%,其中我国是韩日中的 40% 以上[1-2]。胃癌占我国全身恶性肿瘤发病率的第 3 位,病死率约 14.33%,农村远高于城市,占第 1 位[3]。

癌组织浸润仅限于黏膜层及黏膜下层者均属早期胃癌(early gastric carcinoma,EGC)。判断 EGC 的标准不是其面积的大小和是否有局部淋巴结转移,而是其深度[4]。大量医学研究和临床实践充分证实,胃癌的预后与分期直接相关,EGC 5 年生存率高达 70% 以上,晚期不足 10%。尽管内镜技术作为 EGC 诊断主要手段在全球广泛使用,就地区而言,除日本、韩国及我国台湾之外,其他区域 EGC 检出率仍然很低,我国总体水平低于 10%。严重制约我国胃癌的临床防治工作的展开。

[基金项目] 重庆市科委重点攻关项目(2008AC5004)
[通信作者] 赵晓晏,男,博士,主任医师,教授,硕士生导师。担任中华医学会消化内镜学分会委员,胶囊内镜及小肠镜学组副组长,OMOM 胶囊内镜 863 攻关委员会主任委员,中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组委员,全军消化疾病专业委员会常务委员,中国医师协会消化医师分会委员,中国医促会胃病专业委员会常务理事,重庆市消化内镜专业委员会顾问和国家卫计委行业科研专项项目(2015SQ00176)课题首席专家。获军队科技进步奖和医疗成果二等奖各 1 项,医疗成果三等奖 2 项。主编专著 1 部,发表论文 150 余篇,主要从事胰腺疾病的临床诊治、慢性肝病的药物治疗及内镜治疗方面的研究。E-mail: zhaoxx@medmail.com.cn
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20141117.1719.001.html(2014-11-17)

1 加强对EGC的认识,切实提高EGC临床检出率

1.1 提高专业人员对EGC检出的理念

就我国EGC的检出率来看,存在明显的中西部地域差异,客观反映出地域间经济、技术及对胃癌认知水平的差异,尤其是基层医院。EGC临床检出率低下大大地增加了胃癌患者的医疗开支,占用了大量的医疗资源,产生大量的悲剧家庭。因此,亟须通过对从业人员的教育、培训,潜移默化的使其在工作中积极、主动寻找EGC,使"发现1例EGC有望拯救1条生命,治愈1例EGC可挽救多个家庭"理念扎根于从业人员脑海中[5]。

1.2 注重门诊EGC的检出率

各级综合性医院是EGC检出的主战场,尤其是我国相对医疗资源匮乏,提高门诊EGC的检出率更具有重大现实意义[6]。首先,重视门诊防癌的宣教工作,以宣传画、手册、电视录像等形式介绍胃癌的症状、检查方法,使患者提高对胃癌的警惕性,做到主动、及时就诊;第二,提高门诊接诊医师对EGC的认知水平,加强对胃癌高危人群的识别,注重胃癌报警信号的检诊,严密加强癌前期变化的复查;第三,加强门诊首诊医师、内镜医师、病理科医师互通学习交流,拓展EGC的知识涵养,提升服务水平;第四,切实做好对疑似病例的定期随访,直至病变得以诊断或排除。

1.3 灵活运用现代内镜技术,提高内镜下EGC检出率

目前胃癌的诊断主要依赖于胃镜下活检行组织病理学检查,所以胃镜下如何发现病灶并准确活检是胃癌早期诊断的关键。

1.3.1 普通胃镜检查　普通胃镜检查仍是EGC发现和检出的主要手段。在临床工作实际中,胃镜下胃癌的分类仍沿用日本内镜学会分类即隆起型(Ⅰ型)、平坦型(Ⅱ型,此型再分为Ⅱa、Ⅱb、Ⅱc即浅表隆起、浅表平坦和浅表凹陷3种亚型)和凹陷型(Ⅲ型)。Ⅰ型和Ⅲ型教易识别,Ⅱ型病灶的识别有一定难度,即使富有经验的内镜医师也有漏诊的可能。Ⅰ型和Ⅱa型易进展为Borrmann Ⅰ和Ⅱ型进展期胃癌;Ⅱc和Ⅲ型易进展为Borrmann Ⅲ和Ⅳ型进展期胃癌;Ⅱb型普通内镜较难以发现,病理类型亦较难以预测困难。胃体部凹陷型胃癌产生的恶性皱襞变化包括变细、突然中断、杵状膨大、融合、僵直、肥厚等[4,7]。

1.3.2 染色内镜　染色内镜又称为色素内镜,是指将某些染料配制成一定浓度的溶液,在内镜检查时喷洒于病灶部位,以充分揭示病灶部位黏膜的形态特征,从而提高对肿瘤、癌前病变的诊断率,是符合国情、简单易行的检查方法。醋酸、靛胭脂、美蓝和刚果红常用于EGC的检出并指导活检,从而大大提高EGC诊断的敏感性和特异性。由于EGC内镜下表现呈多态性,因此对胃黏膜异常表现如局灶型红斑、糜烂、溃疡、褪色及其周边皱襞的改变等均需常规进行色素内镜检查[8]。

1.3.3 放大内镜　放大内镜可将内镜图像放大几十倍甚至上百倍左右,因而可用来观察黏膜早期微小病变[9]。Tanaka等[10]应用增强放大内镜(联合使用放大内镜和1.5%醋酸喷洒的内镜技术)观察380例EGC患者胃黏膜表面形态,并将胃黏膜表面损伤形态改变分为5型:Ⅰ型,小凹呈大小形态均一的小圆形;Ⅱ型,小凹呈裂隙样;Ⅲ型,胃小凹呈脑回样或绒毛样;Ⅳ型,胃小凹的大小和排列形态不规则;Ⅴ型,胃小凹呈破坏的图形。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型代表正常胃粘膜、炎症以及肠上皮化生,EGC呈现Ⅳ、Ⅴ型,Ⅳ型多见于分化型胃癌,Ⅴ型多见于未分化型胃癌。其用于诊断EGC的灵敏度为100%;特异度为95%。

1.3.4 内镜窄带光谱成像技术　内镜窄带光谱成像技术(narrow band imaging, NBI)利用特殊的滤光器过滤掉氙气灯发出红蓝绿光波中的宽带波,并相对增强蓝光的强度。根据红蓝绿光波穿透组织能力不同和血红蛋白415吸收波长的特点,分别很好的显示胃粘膜下层、胃粘膜表面、胃粘膜中间层[11]。Nakayoshi[12]运用NBI联合放大内镜观察165例凹陷型EGC病变微血管结构并分型,比较所得图像与病理的关系。发现微血管共分为网格状、螺旋状、无结构3型,109例分化型癌中网格状微血管网72例(66.1%),56例未分化型腺癌中螺旋状血管48例(85.7%),认为NBI虽不能完全取代传统病理切片,但有助于预测胃癌病变组织特点。

1.3.5 内镜智能分光比色技术　内镜智能分光比色技术(fuji intelligent chromoendoscopy,FICE)是指将普通的电子胃镜彩色图像经计算机数据处理、分析产生一特定波长的分光图像,采用电子分光技术选用任意波长的红绿蓝三色光组合,根据观察的病变不同设定波长,选定不同的分光图像,再将分光图像还原为FICE图像。Mouri等[13]对100例行内镜下切除或外科手术的EGC病灶分别使用普通内镜及FICE观察肿瘤病灶边界发现FICE在判断EGC边界上比普通胃镜更为有效。

1.3.6 共聚焦激光显微内镜　共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy,CLE)是将激光扫描共聚焦显微镜安装于传统的电子内镜远端头端,以光

栅模式扫描某点，测量静脉注射或局部喷洒的荧光剂被激光束激发后产生的信号从连续的点返回至检测器的光并将其数字化，从而构成扫描区域的二维图像。它的优势在于不仅可观察上皮表层结构，而且可进行断层扫描，观察黏膜深层结构。这种放大1 000倍的图像可使内镜医生在内镜检查时不需行活检和组织病理检查而获得组织学诊断，被认为是最接近虚拟组织病理学观察的设备之一。李延青等[14]用CLE诊断上皮内瘤变的灵敏度和特异度比分别为77.8%和81.8%，观察者间一致性分析，Kappa值为0.70，其中区分低级别上皮内瘤变和高级别上皮内瘤变的灵敏度、特异度分别为66.7%、88%。

1.3.7 荧光内镜 荧光内镜是根据肿瘤部位自体荧光物质浓度或分布的变化，利用激光诱导组织的自体荧光荧光强度或光谱的变化获得的图像，使肿瘤表面色泽发生明显改变，可与正常组织相区别[15]。Kabayashi等[16]报道对EGC诊断率达94%。Otani等对67例非溃疡型胃癌患者应用AFI检查，计算侵犯至胃壁各层的平均自体荧光指数发现，浸润至M、SM、MP、SS、SE的平均自体荧光指数分别为0.99、0.77、0.75、0.74、0.61，表明AFI有助于肿瘤浸润深度的判断。

1.4 *积极寻求胃癌肿瘤标志物，开展大规模人群普查*

肿瘤标志物的研究始终是肿瘤早查的研究热点之一。尽管胃癌肿瘤标志物目前研究存在一定局限性，但对胃癌高危人群的识别还是有一定价值。日本、韩国和我国台湾将胃蛋白酶原(pepsinogen，PG)作为胃癌重要的筛查指标常规应用，与EGC的高检出率不无关系。血清PG被发现是评价胃黏膜状态包括黏膜萎缩的重要指标，研究发现低PG Ⅰ及PG Ⅰ/PG Ⅱ与严重胃粘膜萎缩相关，并常常与胃癌相关，在日本已列为胃癌筛查的无创性重要手段之一。

2 早期胃癌内镜下治疗[17]

内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection，EMR)和内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection，ESD)是日本内镜专家发明治疗EGC的方法之一。20世纪末引入我国，在我国得以广泛应用，现逐步得到欧美国家认可。内镜下微创手术与传统外科疗效相当并具有创伤小、并发症少、恢复快、费用低等优点，目前已被国内外多部指南或共识推荐为治疗EGC的首选方法。

2.1 *EGC内镜治疗的适应证和禁忌证*

目前国内尚无规范统一的内镜治疗适应证和禁忌证，经过20余年的临床探索，结合日本胃癌治疗指南(2010版)提出适合我国的适应证和禁忌证。

2.1.1 适应证 (1)绝对适应证：①病灶大小≤2 cm、无合并溃疡的分化型黏膜内癌；②胃粘膜高级别上皮内瘤变。(2)相对适应证：①病灶大小≥2 cm、无合并溃疡的分化型黏膜内癌；②病灶大小≤3 cm、溃疡的分化型黏膜内癌；③病灶大小≤2 cm、无合并溃疡的未分化型黏膜内癌；④病灶大小≤2 cm、无溃疡的分化型浅层黏膜下癌；⑤除以上条件外的EGC，伴有一般情况差、外科手术禁忌或拒绝外科手术者可视为ESD相对适应证。

2.1.2 禁忌证 ①明确淋巴结转移的EGC；②癌症侵犯固有肌层；③患者存在凝血功能障碍。另外，ESD的相对手术禁忌证还包括抬举征阴性，此时ESD治疗，发生穿孔的危险性较高，但是随着ESD操作技术的熟练，即使抬举征阴性也可以安全地进行ESD。

2.2 *EGC内镜下切除术*

EGC内镜下切除术主要包括EMR和ESD，EMR和ESD适应证最大的区别在于两种方法能够切除病灶的大小和浸润深度不同。EMR对整块切除的病变有大小限制，且仅能切除黏膜层病灶；而ESD则无大小限制，可切除SM1层病灶。相对EMR，ESD治疗EGC的整块切除率和完全切除率更高，局部复发率更低，但穿孔等并发症发生率更高[18]。

我国EMR治疗EGC完全切除率80%～95%，优于文献报道，整块切除率70%左右，与文献报道相一致。ESD治疗EGC完全切除率84.6%～100%，整块切除率93.8%～100%，优于文献报道。研究表明，ESD与外科治疗疗效和预后均相当，但复发率高于外科治疗[19]。

2.3 *术后并发症及处理*

尽管EMR和ESD属于微创手术，但仍存在较高并发症发生率，ESD并发症发生率明显高于EMR。常见并发症有出血、穿孔、狭窄等。

2.3.1 出血 出血是内镜治疗常见并发症，ESD术中急性出血发生率22.6%～90.6%；迟发性出血发生率3.1%～15.6%。文献报道病变大于40 mm是迟发性出血唯一相关危险因素。因此在手术前正确掌握治疗适应证，熟练掌握和应用电止血钳或热凝止血钳对创面止血，术中发现裸露血管应预防性电凝止血。对于晚期迟发性出血，推荐黏膜下注射药物止血。术后常规使用止血药物和质子泵抑制剂。经内科保守和内镜治疗失败病例需要外科手术治疗。

2.3.2 穿孔 穿孔也是内镜治疗常见并发症。近

端胃壁薄、溃疡、病变所在部位均是导致穿孔的高危因素。病灶大于2 mm、病变位于胃上部被认为是ESD术后穿孔发生的高危因素。术中穿孔绝大多数病例可通过金属夹夹闭裂口进行修补,建议采用CO_2代替空气注气以减少因穿孔导致气腹症的发生率。术中、术后迟发性穿孔由于大范围肌层剥脱,难以内镜治疗者需要急诊手术。

2.3.3 狭窄 ESD发生胃腔狭窄的发生率较低,主要见于贲门、幽门或胃窦较大面积的ESD术后。ESD术后幽门狭窄发生率为1.9%,黏膜环周缺损大于3/4和纵向长度大于5 mm均是ESD术后发生狭窄的危险因素。内镜柱状气囊扩张是一种有效的治疗方法,但存在穿孔的危险。

2.4 随访

由于EMR和ESD治疗EGC存在较高的复发率,多于适应证掌握不好和切除不彻底相关。因此需要制订较好的随访计划。国内推荐EGC内镜切除术后3、6个月和12个月各复查1次胃镜,此后每年复查1次胃镜,同时行肿瘤指标和相关影像检查。由于EGC患者合并肠道腺瘤的可能性明显高于正常人群,建议有条件单位同时进行肠镜检查。

3 展望

在我国,EGC的检出的主战场在广袤的基层医院,主要手段是依靠内镜。高清电子内镜、色素内镜、放大内镜、NBI、FICE、共聚焦放大内镜等均已证明可大大提高EGC的检出率。但是,我国基层医院从业人员存在对EGC的认识不够、镜下表观识别不清、仪器设备投入不足,极大地影响了我国EGC的早期检出率。EGC的早期发现和内镜下治疗可显著提高5年生存率达90%以上,目前内镜下有效治疗手段有EMR和ESD。较传统外科手术具有微创、快捷、安全、有效、经济的优点。但是,我国现状是术者单纯追求此项技术,缺乏规范化理论指导和技术培训,临床应用过于泛滥,直接影响患者的5年生存率。因此,普及胃癌常识、提高人群警惕性;加强内镜知识传递,规范内镜技术的应用,提高内镜医师技能;联合外科等多学科共同治疗,切实提高患者的生存率。

参考文献:

[1] Sung J J, Ng E K, Lin J T, *et al*. Digestive cancer management in Asia: position statements: a report on GI Oncology Summit in 2011 [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(9): 1417-1422.

[2] Jemal A, Bray F, Center M M, *et al*. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.

[3] 吴菲, 林国桢, 张晋昕. 我国恶性肿瘤发病现状及趋势[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(2): 81-85.

[4] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guideline 2010 (Ver. 3)[J]. Gastric Cancer, 2011, 14(2): 113-123.

[5] Miyahara R, Niwa Y, Matsuura T, *et al*. Prevalence and prognosis of gastric cancer detected by screening in a large Japanese population: data from a single institute over 30 years[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(9): 1435-1442.

[6] 王钰文, 吴云林, 蔚青, 等. 早期胃癌及胃炎样早期胃癌诊治[J]. 内科理论与实践, 2010, 5(3): 207-209.

[7] 吴云林, 吴巍. 提高内镜下早期胃癌识别能力的有效方法[J]. 外科理论与实践, 2011, 16(3): 224-226.

[8] Kaltenbach T, Sano Y, Friedland S, *et al*. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technology assessment on image-enhanced endoscopy[J]. Gastroenterology, 2008, 134(1): 327-340.

[9] ASGE Technology Committee, Kwon R S, Adler D G, *et al*. High-resolution and high-magnification endoscopes[J]. Gastrointest Endosc, 2009, 69(3 Pt 1): 399-407.

[10] Tanaka K, Toyoda H, Kadowaki S, *et al*. Surface pattern classification by enhanced-magnification endoscopy for identifying early gastric cancer[J]. Gastrointest Endosc, 2008, 67(3): 430-437.

[11] Song M, Ang T L. Early detection of early gastric cancer using image-enhanced endoscopy: Current trends[J]. Gastrointest Interv, 2014, 3(1): 1-7.

[12] Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, *et al*. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video)[J]. Endoscopy, 2004, 36(12): 1080-1084.

[13] 陆锐明, 宁俭, 谭毅. 早期胃癌内镜诊断现状及进展[J]. 中国临床新医学, 2011, 4(12): 1208-1211.

[14] 刘红, 李延青, 赵幼安, 等. 用共聚焦内镜对早期胃癌血管形态变化规律的研究[J]. 中国消化内镜, 2007, 1(3): 31-34.

[15] Kato M, Kaise M, Yonezawa J, *et al*. Autofluorescence endoscopy versus conventional white light endoscopy for the detection of superficial gastric neoplasia: a prospective comparative study[J]. Endoscopy, 2007, 39(11): 937-941.

[16] Kobayashi M, Tajiri H, Seike E, *et al*. Detection of early gastric cancer by a real-time autofluorescence imaging system[J]. Cancer Lett, 2001, 165(2): 155-159.

[17] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年4月, 长沙)[J]. 胃肠病学, 2014, 19(7): 408-427.

[18] 房殿春. 早期胃癌内镜黏膜下切除治疗:现状与展望[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(14): 1443-1447.

[19] 周平红, 彭贵勇, 杨仕明, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌及癌前病变的临床疗效分析[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(14): 1507-1511.

(**收稿**:2014-11-11;**修回**:2014-11-17)

(编辑 王 红)