

早期胃癌

研究进展

主编 吴云林 丸山雅一

上海科学技术出版社

早期胃癌研究进展

主编 吴云林 丸山雅一
顾问 萧树东 于中麟 李宏为
林三仁 徐家裕 樊代明
编委 (以姓氏笔画为序)
丸山雅一 马场保昌 朱正纲
江石湖 孙波 吴云林
张万岱 陈克敏 房殿春
俞丽芬 袁耀宗 栗原稔
夏玉亭 徐采朴 浜田勉
诸琦 谢弘 曾堃

上海科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

早期胃癌研究进展 / 吴云林, (日) 丸山雅一主编.
上海: 上海科学技术出版社, 2003. 1
ISBN 7-5323-6773-8

I. 早... II. ①吴... ②丸... III. 胃肿瘤—早期—
诊疗—研究 IV. R735. 2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 079972 号

上海科学技术出版社出版发行

(上海瑞金二路 450 号 邮政编码 200020)

上海书刊印刷有限公司印刷 新华书店上海发行所经销

2003 年 1 月第 1 版 2003 年 1 月第 1 次印刷

开本 850 × 1168 1/32 印张 7.125 字数 160 000

印数 1—4 000 定价: 24.00 元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题,
请向本社出版科联系调换

内 容 提 要

胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一。本书邀请部分中国和日本的消化病专家共同就早期胃癌的致病因素、胃癌的生物学特性、癌前病变和疾病、胃癌标志物、胃癌诊断和治疗等热点话题进行介绍和评述,并提供了一些有益的启示。

本书可为从事早期胃癌研究和临床治疗的临床医生和科研人员参考阅读。

前

言

胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤。数十年来中国的广大医学工作者在胃癌的基础及临床研究方面做了大量的工作。有关胃癌的致病因素、胃癌的生物学特性、胃癌前期病变和疾病、胃癌标志物、早期胃癌的诊断及治疗、胃癌手术治疗及胃癌的免疫化疗、胃癌的中西医结合治疗等方面均已取得令人瞩目的成绩。

胃癌治疗的临床疗效与疾病的病期直接相关。早期胃癌患者行外科手术切除或内镜下黏膜切除术(EMR)后,5年生存率可达85%以上。中国在早期胃癌的诊断以及治疗方面发展很不平衡,总体水平远远落后于日本。日本从事早期胃癌研究40余年,长期观察胃癌发生、发展的规律,特别是积累了大量的早期胃癌筛选、诊断及治疗方面的经验。此外,日本在胃癌的基础研究、胃镜诊断、胃钡餐造影、早期胃癌EMR治疗、外科手术切除、早期胃癌病理学研究以及综合治疗方面等在国际上均处于领先地位。值此首届中日早期胃癌学术大会召开之际,我们特

前 言

邀请部分日本和中国的有关专家撰写有关研究专题,以进一步交流早期胃癌的诊断与治疗技术,迅速提高中国早期胃癌的临床水平。

俞丽芬、陈佩璐医师为本书的出版作了大量的联系和编辑工作,在此一并表示衷心的感谢。

上海第二医科大学内科学教授 吴云林
中国胃病专业委员会副会长

日本国早期胃癌检诊协会理事长 丸山雅一

2002年11月

目
录

第 一 节	早期胃癌的临床基础	1
第 二 节	早期胃癌——2002 年及未来展望	9
第 三 节	胃癌的筛查研究	14
第 四 节	胃癌研究二十五年回顾	20
第 五 节	近似于人的犬胃癌实验模型	30
第 六 节	细胞凋亡与早期胃癌的研究	34
第 七 节	胃癌与端粒酶研究若干进展	43
第 八 节	胃癌的分子发病模式研究进展	53
第 九 节	胃癌的多药耐药性及其逆转	63
第 十 节	幽门螺杆菌感染与胃癌	72
第 十 一 节	早期胃癌及其浸润转移	79
第 十 二 节	胃黏膜癌前病变	89
第 十 三 节	胃癌癌前病变机制及其逆转研究进展	105
第 十 四 节	胃癌前期疾病与胃癌关系的研究	116
第 十 五 节	早期胃癌临床病理研究进展	124
第 十 六 节	早期胃癌演变为皮革胃的研究	130
第 十 七 节	早期胃癌的临床病理特征及其外科治疗	137
第 十 八 节	胃癌诊断的基本事项(胃癌的三角)	145

目 录

第十九节	胃癌的影像学研究进展	155
第二十节	关于胃癌浸润度的 X 线诊断	161
第二十一节	CT 仿真内镜技术在胃部疾病中的应用	176
第二十二节	光谱诊断胃癌癌前病变的研究进展	185
第二十三节	早期胃癌的内镜下黏膜切除术适应证的 扩大研究	194
第二十四节	氩离子凝固术治疗早期胃癌	197
第二十五节	紫杉醇及其类似物抗胃癌研究	205
第二十六节	COX-2 与胃癌的化学预防	212

第一节

早期胃癌的临床基础

日本国早期胃癌检诊协会 丸山雅一

【引言】

下列各项为理解早期胃癌(EGC)定义的基本要求,日本在EGC方面的经验将解释这些内容。

1. EGC 的定义。
2. EGC 的大体分类。
3. EGC 的浸润深度及淋巴结转移。
4. EGC 的症状学。
5. EGC 的治疗效果。
6. EGC 的自然发展史。
7. 为什么日本能检测出许多 EGC 患者?

【EGC 的定义】

胃癌的“早期”是指癌肿浸润到黏膜层及黏膜下层而不论其有无淋巴结及远处器官的转移。在此定义中,只有癌肿的浸润

深度是重要的,而因为癌肿的出现时间并不明确,所以时间因素并不十分重要。

【EGC 的大体分类】

因胃癌的 Borrmann's 分型并不适用于仅限于黏膜层及黏膜下层的 EGC,所以根据上述 EGC 的定义,我们提出 EGC 的大体分类(表 1-1)。需要明确的是,EGC 的分类并非内镜下分类而是肉眼下分类。此分类的基础在于肉眼观察、X 线检查和内镜发现间均为一致,因而这种分类被应用于放射诊断和内镜诊断。

表 1-1 EGC 的大体分类

分 型	表 现
I 型(息肉型)	高度 > 0.5cm
II 型(表浅型)	
II a 型	表浅隆起型(隆起 < 0.5cm)
II b 型	表浅平坦型,黏膜微隆或无改变
II c 型	表浅凹陷型,表浅凹陷(糜烂)常未超过黏膜肌层
III 型(凹陷型)	明显凹陷,常为溃疡样改变

EGC 的大体分类分为三型:I 型(隆起型)、II 型(表浅型)和 III 型(凹陷型)。II 型又进一步分为下述三型:II a 型(表浅隆起型)、II b 型(表浅平坦型)和 II c 型(表浅凹陷型)。如果凸入胃腔内的息肉样癌肿 > 0.5cm 即诊断为 I 型,而 < 0.5cm 即诊断为 II a 型。

如果癌肿的隆起或凹陷程度与周围黏膜组织几乎无法分辨,可诊断为 II b 型,此型认为是胃癌早期阶段的转变形式。尽管当时 EGC 的分类已经提出,但这种转变并不十分清楚。

现在认为,II b 型已经比其原来的定义有了更广泛的意义。在内镜和放射诊断 II b 型时显示一种可见的病变区域,其隆起或凹陷

第一节 早期胃癌的临床基础

程度只稍微不同于邻近正常黏膜。此病变称为“类Ⅱb型病变”。

当一病变稍凹陷于黏膜表面但并未达黏膜肌层时即可诊断为Ⅱc型。

Ⅲ型病变有明显的凹陷,大多似溃疡但并不一定都是溃疡,有时Ⅲ型病变并不伴有溃疡。

当EGC显示有不同形态时,可将两种或两种以上的形态描写在一起,其中主要形态放在前面,如Ⅱc+Ⅲ型或Ⅰ+Ⅱa型。

【EGC的浸润深度及淋巴结转移】

我们注意到有将近一半的EGC为浸润性癌,其中23%有淋巴结转移(表1-2)。根据日本癌症研究医院1946~1990年的研究结果,认为EGC有12.24%的淋巴结转移(表1-3),而且癌肿浸润程度越深,淋巴结转移的频率就越高(表1-3, $P = 0.001$),而且有淋巴结转移的 T_2 期较 T_1 期高6倍。

表1-2 EGC的淋巴结转移(1946~1990年日本癌症研究医院)

浸润深度	n_0	n_1	n_2	n_3	n_4	未切除	总 数
黏膜层	1 116 (96.1%)	20 (1.7%)	9 (0.8%)	0(0.0)	0(0.0)	16 (1.4%)	1 161 (53.3%)
黏膜下层	782 (77.0%)	161 (15.8%)	55 (5.4%)	6 (0.6%)	3 (0.3%)	9 (0.9%)	1 016 (46.7%)

注:n,淋巴结转移。

表1-3 癌肿浸润深度和淋巴结转移(1946~1990年日本癌症研究医院)

淋巴结转移	T_1	T_2	T_3	T_4
n_0	2 116(88.57%)	877(33.77%)	359(13.20%)	16(6.72%)
n_{1-4}	273(11.43%)	1 720(66.23%)	2 360(86.80%)	222(93.28%)

我们应当记住一个重要的事实,EGC 中有 47% 为浸润性癌,其中 23% 有淋巴结转移。临床上对诊断 EGC 是浸润到黏膜层还是黏膜下层不易明确区分。EGC 的肝转移十分罕见(0.12%),EGC 的腹膜扩散也非常罕见(0.04%)。

【EGC 的症状学】

1946~1990 年,日本癌症研究医院治疗了 3 000 多例 EGC 患者,其中 47.6% 的患者无症状,31.2% 的患者有不确定的症状,只有 17.9% 的患者有似溃疡样症状(表 1-4)。

表 1-4 EGC 的症状(1946~1990 年日本癌症研究医院)

症 状	百 分 比
无症状	47.6%
轻度消化不良	31.2%
似溃疡样症状	17.9%
其他	3.3%

同期我们发现了 4 019 例进展期胃癌的患者,其中只有 11.0% 的患者无症状,而经常观察到的不确定症状占有进展期胃癌患者的 56.5%。

1975 年,Aichi 癌症中心的 Kurita 报道自 1967 年初至 1972 年 4 月间的胃癌症状学研究结果,38.1% 的 EGC 患者有某些症状,而早期胃癌和进展期胃癌的患者中只有 5.1% 是无症状的。有许多因素与东京和名古屋两个研究机构对症状学研究的不同结果有关,一般认为这与大多数患者在症状出现后才到 Aichi 癌症中心就诊有关。

1979~1980 年对 Miyagi 县普查的结果,我们发现了一个有趣的现象,50% 以上的 EGC 患者没有症状,甚至超过 45% 的进

第一节 早期胃癌的临床基础

展期胃癌患者亦无症状。因为普查对象认为自己是无症状的健康人,所以此结果有特别意义。但几乎一半的胃癌患者是有症状的,这个事实提示,胃癌普查包括有症状和无症状的对象。

西方国家对 EGC 症状的报道很少,1992 年由 Sue-Ling 与其合作者的报道具有代表性,此报道与 1975 年 Kurita 所描写的结果十分相似,因为大多数患者在症状出现之前没有去利兹总医院就诊。

【EGC 的治疗结果】

对 EGC 的预后进行预测十分重要。据报道,其 5 年和 10 年的生存率分别为 95% 和 84%。据日本癌症研究医院的研究结果认为,所有外科切除后的 EGC 再发率为 2.5% (表 1-5),这与某些研究机构的研究结果相似,国际癌症中心医院的报道结果为 2.3%。

表 1-5 EGC 的死亡分析(1946~1994 年日本癌症研究医院)

治 疗 结 果	病 例 数
EGC 切除	3 063
死亡	672
再发	77(2.5%)*
血液播散	46
腹膜扩散	16
局部再发	12
残留灶再发	10
远处淋巴结转移	21

* 日本胃癌研究会第 67 次年会资料(1996 年,日本富山)。

【EGC 的自然发展史】

迄今我们还不十分清楚胃癌的整个自然发生史。但毫无疑

早期胃癌研究进展

问,有些早期凹陷性胃癌经十多年后并不一定发展为进展期胃癌(AGC)。这种现象可以由 Murakami 1967 年首先提出的 EGC “恶性循环”概念来解释。

现在认为,大多数凹陷性黏膜癌(Ⅱc 或Ⅱc+Ⅲ型)的生存时间不同,自几年至十几年,据报道最长的黏膜内癌的生存时间为 21 年 7 个月。但是,一旦癌肿浸润并穿越黏膜肌层,估计其寿命仅为 1 年。据回顾性放射学研究发现,早期凹陷性癌若限定于黏膜层内,其估计寿命为 2~7 年,约 2 倍于局部溃疡型的进展期胃癌(Ⅱ型和Ⅲ型)的 3~9 个月。

关于早期胃癌的自然发展史,日本与西方国家的有些研究结果相矛盾。其中一个代表性的问题是 1998 年 Lancet 发表的由 Everett 和 Axon 得出的结论,即 EGC 和 AGC 具有不同的症状持续时间。Everett 和 Axon 认为,这些不同提示 EGC 恶变前原为良性溃疡,或者 EGC 发展为进展期胃癌前经历了许多年时间。

相对于日本的研究,上述结论令人失望。至少他们在评论日本的消化性溃疡与癌的关系以及 EGC 恶性循环的观点时应展示他们的资料,并提出溃疡-癌只是胃癌组织发生的可能性之一。

我们的经验表明,就 EGC 而言,出现的溃疡样改变只是发生于原先就存在的癌样糜烂的基础之上,或为糜烂与消化性溃疡发生空间上重叠的结果。溃疡病变演变成早期胃癌病变的关键范围在 2cm。

早期胃癌到进展期胃癌是生物学继续发展的结果,也即 EGC 可进一步发展为进展期胃癌。自然早期胃癌可持续长达 10 年,放射与内镜方面的检查也进一步阐明了局限于黏膜层的 EGC 可有较长的生存时间。

【为什么日本能检出许多的 EGC】

1997 年 Everett 和 Axon 描述了日本比欧洲国家检测到更多的 EGC 患者,但其原因并不十分清楚。他们将此矛盾现象归因于自 1957 年以来日本对无症状人群的规模普查。同样的原因也见诸西方的一些关于 EGC 的报道。日本第四和第五次国家癌症调查显示,1985 年普查检测到的 EGC 患者占有 EGC 患者的 10.6%。日本 Sasaki 和 Niigata 县癌症中心报道了由于 EGC 的规模普查使 1993 年胃癌的病死率减少到 18.1%。无疑大规模普查检测到胃癌几乎占有胃癌的 70%,而自 1980~1991 年的 12 年间,Chile 医院发现的 EGC 只占有胃癌的 6.7%。

日本 EGC 的高检测率并不似西方文章所强调的 1983 年开始进行大规模无症状人群的普查,而是在日本政府倡导的大规模普查发起之前就进行的多种形式的胃癌检测的结果,包括非政府雇员的个人及其家庭的健康体检,以及团体健康体检。

此外,许多无症状患者到医院进行胃癌的检测,以及大量的消化性溃疡患者和有轻度消化不良的患者到医院进行每年 1 次或每 2 年 1 次的上消化道检查也是其中的原因。许多 EGC 就是由这些无症状及有轻度消化不良的患者中检测到的,这就是为什么许多 EGC 患者在日本被检测到的主要原因。

(冯 莉 吴 巍 译 吴云林 校)

参 考 文 献

1. Maruyama M. Pathophysiology of gastric cancer and diagnosis & treatment. Tokyo:真興交易(株)医书出版部,2001. 33~62
2. Maruyama M, Kimura K. Early gastric cancer presenting as dyspepsia. In :Heat-

ley V, Moncur P. Dyspepsia: the clinical consequences. Sydney: Blackwell Science, 2000. 176 ~ 186

3. Kurita H. Early gastric cancer approached from epidemiological point of view, especially considering age differences. Nihon Koshu Eisei Zasshi, 1975, 12: 667 ~ 673
4. Hisamichi S. Mass screening for gastric cancer. In: Kidokoro T. Clinic of gastric cancer. Tokyo: Health-Shuppan, 1983. 33 ~ 45
5. Sue-Ling HM, Griffith IMJ, Ward DC, et al. Early gastric cancer; 46 cases treated in one surgical department. Gut, 1992, 33: 1318 ~ 1322
6. Murakami T. New concept on ulcer-cancer of the stomach. Juntendo Medical Journal, 1967, 13: 157 ~ 165
7. Ogoshi K, Kato T, Niwa M, et al. Endoscopic observation of gastric carcinoma. Stom Intest, 1992, 27: 51 ~ 58
8. Nishizawa M, Nomoto K, Ueno M, et al. Natural history of gastric cancer in a fixed population-with emphasis on depressed sm cancer. Stom Intest, 1992, 27: 17 ~ 24
9. Kori Y, Yamashita S, Shimamoto S, et al. Growth and development of human gastric cancer. The Saishin-Igaku, 1969, 24: 471 ~ 481
10. Everett SM, Axon ATR. Early gastric cancer: disease or pseudo-disease? Lancet, 1998, 351: 1350 ~ 1351
11. Nakamura K. Structure of the gastric cancer. Tokyo: Igaku-Shoin, 1992, 32 ~ 54
12. Sasaki J. Collective evaluation of reducing mortality from gastric cancer. J Gastrological Mass Survey, 1996, 34: 551 ~ 554

第 二 节 早期胃癌——2002 年及 未来展望

日本国早期胃癌检诊协会 丸山雅一

【2002 年日本早期胃癌的现状】

关于早期胃癌(EGC)的诊断与治疗,目前已有确定的理论和方法。如果患者接受内镜检查,医生通常能较容易地发现其 EGC 病灶。内镜检查有助于发现那些尚可行内镜下黏膜切除术(EMR)的 EGC。在日本的普通医疗机构中,通过内镜治疗的 EGC 病例数正在不断增加。需要注意的是,尽管 X 线检查仍是胃癌大规模筛查的重要角色,但它在日本大部分医疗机构中的相关地位却在不断下降。

鉴于上述现状,有些重大问题亟待解决,比如采用何种方法才能尽可能多地检查出 EGC,内镜检查的质量监控是否足够有效等。

【怎样才能检出大量的 EGC】

需要提请注意的是,有相关症状而去医院检查的患者可能