

WEIAIDEXIANDAIJICHUYULINCHUANG

胃癌的现代基础

与临床

主编◎任洪波 周涛 戴勇



吉林科学技术出版社

胃癌的现代基础与临床

主 编 任洪波 周 涛 戴 勇

江苏工业学院图书馆
藏书章

吉林科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

胃癌的现代基础与临床/任洪波主编. —长春: 吉林科学技术出版社, 2007.2

ISBN 978-7-5384-3419-4

I.胃... II.任... III.胃肿瘤-研究 IV.R735.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 019888 号

胃癌的现代基础与临床

任洪波 周 涛 戴 勇 主编

责任编辑:李 梁 封面设计:创意广告

*

吉林科学技术出版社出版、发行

长春市康华彩印厂印刷

*

787×1092 毫米 16 开本 19.25 印张 468 千字

2007 年 2 月第 1 版 2007 年 2 月第 1 次印刷

定价:38.50 元

ISBN 978-7-5384-3419-4

版权所有 翻印必究

如有印装质量问题,可寄本社退换。

社址 长春市人民大街 4646 号 邮编 130021

编委会

主 审 李延青

主 编 任洪波 周 涛 戴 勇

副主编 朱孔锡 韩少荣 赵 雷 隋 刚

编者及所在单位(按姓氏笔画顺序)

王庆才	泰安市中心医院消化内科	医学硕士	主任医师
王要军	济南军区总医院消化内科	医学博士	主任医师
李延青	山东大学齐鲁医院消化内科	医学博士	教授
朱孔锡	山东大学第二医院消化内科	医学博士	主治医师
任洪波	济南军区总医院消化内科	医学博士后	副主任医师
张 军	第二军医大学附属长海医院中心实验室	医学博士	
周 涛	山东大学齐鲁医院消化内科	医学博士	主治医师
赵 雷	济南军区总医院肝胆外科	医学硕士	主治医师
隋 刚	济南军区总医院肝胆外科	医学博士	主治医师
韩少荣	济南军区总医院肿瘤科	医学硕士	主治医师
戴 勇	山东大学齐鲁医院普通外科	医学博士	副教授

前 言

胃癌是世界上第二常见的癌症,主要分布在亚洲、拉丁美洲和中欧等地,尽管全世界范围内发病率有所降低,但死亡率仍居高不下。与世界各国比较,中国胃癌男、女性死亡率居于首位,故胃癌仍然是目前肿瘤防治的重点。随着分子生物学、遗传学和生物技术的发展,近几年来我国在胃癌的基础、临床诊断和治疗方面的研究取得了较大的进展。各种新的治疗技术和手段进展迅猛,以外科治疗为基础的综合治疗更使得胃癌的疗效包括长期生存和生活质量提高到一个新的水平。我们觉得有必要将这些资料较系统地介绍给大家。为此,由本人牵头,组织国内十几位中青年学者和临床工作者全力合作,以最新的理论成果和临床实践为基础,结合多年来的临床经验和体会,对胃癌的基础和临床实践进行了全面、系统的阐述。本书重点突出胃癌的新知识、新进展、新技术,并切合实用。若广大科研工作者和临床工作者能籍此书对胃癌的基础与临床方面认识有所提高,在胃癌的规范化诊断和治疗方面有所借鉴和帮助,将是我们莫大的荣幸!

全书共二十三章,内容新颖、翔实、图文并茂、言简意赅,注重理论与实践结合,具有很强的临床实用性,可作为各级医务人员、医学院校教师、医学生、研究生和相关科研工作者的专业书籍和参考读物。

在繁忙的工作之余编写此书,倍觉时间紧迫、任务繁重,加上作者水平有限,虽几经编者相互评阅和编辑精心审校,仍难免有不当之处,敬请读者海涵并指正。《胃癌的现代基础与临床》的出版得到了吉林科学技术出版社的大力支持,各位作者在百忙之中抽出时间积极撰稿,在此表示衷心的感谢!

任洪波
二〇〇六年冬于泉城

目 录

第一章 胃癌的研究概况	1
第二章 多发胃癌	14
第三章 胃癌的流行病学	17
第一节 胃癌的发病率与死亡率	17
第二节 胃癌的地理分布特点	17
第三节 胃癌的人群分布	18
第四节 胃癌的流行因素	19
第四章 胃癌病理学	24
第一节 胃癌的组织发生	24
第二节 胃癌的组织学类型	28
第三节 胃癌癌前病变的病理	34
第四节 早期胃癌的病理	41
第五节 进展期胃癌的病理	43
第六节 胃癌的扩散与转移	44
第七节 胃癌的临床病理分期	46
第八节 胃癌细胞的超微结构	50
第五章 胃的癌前期状态和癌前病变	54
第一节 慢性萎缩性胃炎和肠化	54
第二节 慢性胃溃疡	57
第三节 胃息肉	58
第四节 残胃	60
第五节 胃癌的其他癌前状态	63
第六节 胃的癌前病变(异型增生)	65
第六章 胃癌的分子生物学基础	79
第一节 胃癌分子生物学的研究现状	79
第二节 环氧化酶-2 与胃癌	84
第三节 VEGF 与胃癌	85
第四节 NO 与胃癌免疫	87
第五节 TGF- β 与胃癌	89
第六节 细胞凋亡与胃癌	92
第七节 雌、孕激素与胃癌	97
第八节 端粒酶与胃癌	99
第九节 微卫星 DNA 不稳定性与胃癌	102

第十节 生存素与胃癌	104
第七章 基因异常与胃癌	105
第一节 p53 基因与胃癌	105
第二节 p16 基因与胃癌	107
第三节 原癌基因	109
第四节 细胞凋亡基因	111
第五节 CD44 基因表达与胃癌	112
第八章 幽门螺杆菌感染与胃癌	115
第一节 幽门螺杆菌的传播途径	115
第二节 Hp 感染过程	118
第三节 幽门螺杆菌的毒力因子	120
第四节 Hp 感染与胃癌及癌前病变	125
第五节 Hp 的促癌机制	128
第九章 胃癌的动物模型	131
第一节 胃癌动物模型研究概况	131
第二节 Wistar 大鼠胃癌模型	134
第三节 小鼠胃癌模型	136
第四节 胃癌裸鼠胃原位移植转移模型	138
第十章 胃癌的诊断概论	140
第一节 胃癌临床表现	140
第二节 胃癌的肿瘤标志物	141
第三节 胃癌的基因诊断	143
第四节 胃癌的临床分期	149
第五节 胃癌的鉴别诊断	150
第十一章 胃癌影像学诊断	161
第一节 胃癌的 X 线诊断	161
第二节 胃镜检查与胃癌早期诊断	165
第三节 胃癌 B 超诊断	168
第四节 胃癌 CT 诊断	169
第五节 胃癌 MRI 检查的研究进展	172
第十二章 胃癌手术治疗	176
第一节 早期胃癌的外科治疗	176
第二节 胃癌根治手术的基本原则	178
第三节 胃癌根治术	179
第四节 近全胃切除术	188
第五节 联合脏器切除术在进展期胃癌中的应用	188
第十三章 胃癌化学药物治疗	191
第一节 胃癌常用化学药物	191

第二节 胃癌常用化疗方案·····	192
第三节 胃癌的新辅助化疗·····	194
第四节 胃癌术后的辅助化疗·····	195
第五节 胃癌的腹腔内温热灌注化疗·····	197
第六节 胃癌化疗新进展·····	203
第七节 胃癌的化疗耐药性研究进展·····	204
第十四章 胃癌早期内镜治疗及技巧·····	207
第一节 内镜下局部注射治疗·····	207
第二节 内镜下粘膜切除术·····	208
第三节 内镜下电凝治疗·····	210
第四节 微波治疗·····	211
第五节 激光治疗·····	212
第十五章 胃癌的介入治疗·····	216
第十六章 胃癌的生物治疗·····	219
第十七章 胃癌的光动力学治疗·····	222
第一节 PDT 的原理·····	222
第二节 光动力学疗法治疗胃癌·····	226
第三节 增强 PDT 效应的方法·····	228
第四节 胃癌光动力学治疗展望·····	229
第十八章 胃癌的导向治疗·····	231
第一节 放射性核素导向治疗·····	231
第二节 化疗药物及毒素的导向治疗·····	233
第三节 导向治疗中存在的问题及对策·····	233
第四节 放射免疫导向手术·····	234
第十九章 胃癌的综合治疗·····	236
第一节 综合治疗原则·····	236
第二节 胃癌不同分期的综合治疗·····	238
第三节 胃癌的心理康复治疗·····	240
第二十章 胃癌的中医治疗·····	241
第一节 中医对胃癌的认识·····	241
第二节 胃癌的中医辨证分型治疗·····	242
第三节 胃癌的辨病治疗常用方药·····	243
第四节 中西医结合治疗胃癌·····	244
第二十一章 胃癌复发与转移·····	247
第一节 胃壁内的扩展·····	247
第二节 胃癌的血行性转移·····	248
第三节 胃癌淋巴道转移·····	248
第四节 局部浸润与种植转移·····	251

第五节	胃癌浸润转移的分子生物学基础·····	253
第六节	胃癌侵袭、转移的治疗·····	262
第二十二章	胃癌预后研究·····	266
第一节	胃癌预后与病人的一般因素分析·····	266
第二节	影响胃癌预后的基因·····	267
第三节	胃癌预后与病理·····	271
第四节	胃癌根治术后预后分析·····	273
第五节	早期胃癌(EGC)预后·····	276
第六节	复发性胃癌预后·····	278
第二十三章	胃癌的预防·····	283
第一节	胃癌的饮食预防·····	284
第二节	胃癌的化学预防·····	286
第三节	胃癌复发及转移的预防·····	288

第一章 胃癌的研究概论

胃癌是世界上第二常见的癌症，胃癌发病率较高的国家和地区包括日本、哥斯达黎加、秘鲁、巴西、中国、韩国、智利、中国台湾和一些前苏联的加盟国。近二十年来，世界部分国家同期胃癌世界调整死亡率的下降趋势很明显，包括日本、新加坡。与世界各国比较，中国胃癌男、女性世界调整死亡率居于首位，但其变化有升有降，城市胃癌死亡率下降近25%，农村上升25%，这与我国城市和农村在经济状况、文化教育程度、卫生水平、生活方式及社会经济发展等方面存在较大的差异有关。年龄组死亡率方面，青少年组及老年组胃癌死亡率均有上升趋势，青少年组以女性为主，老年组以男性为主。各省（市、自治区）胃癌死亡率，其中以广东省的胃癌死亡率上升幅度最大。故胃癌仍然是目前肿瘤防治的重点。

一、概念

（一）粘膜内癌

癌细胞局限在黏膜内，称为黏膜内癌。

（二）原位癌

癌细胞在腺管内，称为原位癌。

（三）早期胃癌

凡癌侵及黏膜或黏膜下层者，不论有无淋巴结转移，均称为早期胃癌；直径 $<5\text{mm}$ 者，称为微小胃癌；直径 $<2\text{mm}$ 者，称为超微小胃癌。胃镜检查时粘膜疑癌病变处钳取活检，病理确诊为癌而手术切除标本经节段连续切片检查再未发现癌，称一点癌，也称点状癌，实际上它是微小胃癌的特殊类型。

（四）进展期胃癌

胃癌深度超过粘膜下层，称为进展期胃癌。其中已侵入肌层者称中期，已侵及浆膜层或浆膜层外组织者称晚期。

二、病因和发病机制

（一）化学致癌物

动物实验证明诱发胃癌的化学致癌物为多环芳烃类化合物和亚硝基胺类化合物。多环芳烃类化合物可污染食品或在食品加工过程中形成，如冰岛为胃癌高发国家，居民有食用熏鱼、熏羊肉的习惯，分析熏肉食品中有较严重的包括苯并芘在内的多环芳烃化合物的污染。近30年来，冰岛居民食用熏制食品减少，新鲜食品增加，胃癌发病率呈下降趋势。日本调查资料也显示，有20%的家庭经常食用烤鱼，并在烤鱼中分析出多环芳烃化合物，食用量水平与胃癌死亡率呈正相关。蛋白质和氨基酸在高温下的分解物具有致突变作用，推测某些地区胃癌高发与食品中的多环芳烃化合物有关。到目前为止，尚未证实亚硝基化合物是人类胃癌的直接致病因子，但许多来自于人群和动物实验研究结果支持胃癌的亚硝基化合物病因

假说。有人用 N-甲基 N-硝基 N-亚硝基胍 (MNNG) 诱发出了大鼠、狗的胃腺癌, 具有高度的器官亲和性和特异性。流行病学调查发现一些胃癌高发区居民食物中含有亚硝基化合物, 山东临朐县居民食用的主食发酵酸煎饼中检出了二甲基、二乙基等亚硝基化合物; 用福建长乐县居民经常食用的鱼露进行亚硝基化后检出了亚硝基胍类化合物并在大鼠诱发出了胃腺癌。

(二) 环境与食物因素

饮水与胃癌关系的研究, 目前皆取得了较为一致的认识, 即不同饮水类型与胃癌发病关系有一定差异, 饮用地表水人群的胃癌死亡率明显高于地下水, 饮用水源中有机物的污染以及水中微量元素的分布与胃癌发病有关。

现已证实, 膳食营养与胃癌的关系具有特别重要的意义。研究表明: 不合理的膳食结构、高盐饮食、不良饮食行为等是胃癌的危险因素。饮食与胃癌的关系研究中, 各国学者都提出了营养低下易致胃癌的假说。在膳食结构中, 碳水化合物占膳食比例过大往往被认为是可能与胃癌有关, 高碳水化合物的饮食结构往往代表不合理的膳食结构和低营养水平。目前普遍公认新鲜蔬菜、水果、蒜葱、豆类等食品具有保护作用, 并把这种作用归功于其中所含的维生素 C 和 β -胡萝卜素、维生素 E 等, 并认为 β -胡萝卜素不仅能转变成维生素 A, 参与上皮细胞的分化, 而且本身亦具有较强的抗氧化作用。

已有众多的文献报道了饮食中不良的饮食习惯、饮食方式、暴饮暴食、干、硬、烫、快食以及三餐不定时等一系列饮食行为因素对胃癌发病所产生的作用。

(三) 遗传因素及其他

在遗传因素的研究方面, 早期主要是明确胃癌的家族性聚集倾向, 即从胃癌病人的一级亲属的发病率高于对照组来说明胃癌与遗传有关; 近年应用分子生物学技术, 通过对 ras 癌基因和 p53 抑癌基因等基因突变的研究确立了胃癌与遗传的关系。

自 1953 年 Aird 发现胃癌病人中 A 型血者的比例高于一般人群以来, 随后 40 多年来的多项研究肯定了 A 型血的人患胃癌危险度比其他血型高 20%~30%。

(四) 相关基因

使用杂交、重组 DNA、基因转染、聚合酶链反应、核苷酸序列分析等技术应用, 认为肿瘤发生的原因是基因的改变, 致使正常细胞转变成肿瘤细胞。癌基因的激活和抑癌基因失活起重要作用。在正常情况下存在于细胞中的原癌基因对细胞的生长、分化等生理功能起调控作用。但在化学致癌剂、病毒感染或射线照射的作用下发生突变或活化, 转变成癌基因。已知和胃癌有关的癌基因有 C-myc、ras、c-erbB2、K-sam、hst、N-myc、met、p53 (突变型) 等。各种癌基因通过点突变、扩增、易位, 过度表达引起细胞的恶变和无限增殖, 最终导致肿瘤的形成、发展和转移。在各种癌基因中, ras 基因特别是 H-ras 基因与胃癌的关系比较密切, 其所编码的蛋白质 ras21 具有调节细胞生长和分化的功能, 它的异常表达对细胞恶变和恶性表型起着重要作用。对于抑癌基因的研究已成为继癌基因之后肿瘤遗传学和分子生物学领域中的前沿和热点。抑癌基因存在于正常细胞中, 是细胞正常增殖的稳定因素。在人体最早发现和鉴定的抑癌基因是 Rb 基因, 其后陆续发现多种抑癌基因, 和胃癌有关的有 p53、DCC、APC、MCC 等。p53 基因是迄今发现的与人类肿瘤相关性最高的基因。野生型 p53 基因在细胞损伤修复过程中, 监视着基因组 DNA 的完整性。当细胞受到射线或

某些药物作用而发生 DNA 损伤时, p53 蛋白能使细胞分裂停在 G1/S 期, 给细胞以充分的时间修复 DNA 的损伤, 使之恢复正常。若不能恢复, 野生型 p53 基因还能启动细胞的凋亡过程引发细胞的程序性死亡, 阻止具有癌变倾向的突变细胞产生。野生型 p53 基因很容易发生突变, 转变成突变型 p53 基因, 后者不但丧失了抑癌作用, 反而具有致癌作用, 成为癌基因。突变型 p53 基因多见于分化较好的管状腺癌和乳头状腺癌。p53 突变蛋白表达阳性的胃癌转移可能性大, 预后较差。除野生型 p53 基因外, 定位于 18 号染色体长臂的 DCC 基因、定位于 5 号染色体短臂的 APC 基因和 MCC 基因也是近年来发现的抑癌基因, 它们的缺失或突变常见于结直肠癌, 也可在胃癌中出现。

(五) 感染

1. Hp 感染 不同的国家及地区感染率不一样, 与当地环境、生活习惯、社会经济状况有关。发达国家感染率较低约 50%, 不发达国家感染率较高达 60%~90%, 其儿童和青少年感染亦比发达国家高。我国自然人口 Hp 感染率为 41.45%~83.3%, 属高感染国家。胃癌高发区国家和人群有较高的 Hp 感染率, 如中国、秘鲁、哥伦比亚等国为胃癌高发国家, 其 Hp 感染率为 60%~80%。美国胃癌年死亡率为 20/10 万, 其人群 Hp 感染率只有 30%, Hp 感染率与胃癌发生呈正相关。流行病学调查显示, 年龄在 Hp 感染中尤为重要, 年龄较小儿童如感染 Hp, 今后发生胃癌的可能性较大。在胃癌高发区年青人中就有 Hp 感染, 儿童感染 Hp 的年龄则更早。胃癌的死亡率由低到高的地区 Hp 感染率也由 63% 上升到 96%。Dore 等研究显示儿童高 Hp 感染与该地区高胃癌发生率一致, 且农村高于城市, 年青人 Hp 感染胃癌的发生率是对照组的 4.2 倍。

虽然大量的流行病学资料证实 Hp 为致癌原, 但一直未有直接证据。最近, 这方面的研究获得了突破, Watanabe T 等以含 Hp 的饲料长期喂养蒙古沙地鼠进行对照研究。结果发现所有的实验鼠均发生了 Hp 感染, 而在实验开始后的第 26 周, 实验鼠都发生了活动性胃炎、溃疡以及肠型化生, 至第 62 周时, 37% 的实验鼠检出了分化良好的胃癌; 而对照组却无此变化。这可能是迄今为止 Hp 致胃癌最有力、最直接的证据之一。

Parsonnet J 早在 1993 年提出了 Hp 致胃癌的三种假设: ①细菌代谢产物直接转化胃粘膜; ②类似病毒的致病原理, Hp 的 DNA 整合入宿主细胞 DNA 引起突变; ③Hp 引起炎症反应, 而此炎症有基因致畸作用。

2. 其他感染 近年通过检测胃癌组织细胞中 EB 病毒 (EBV) 基因组发现, EBV 感染与胃癌发生有关。研究发现残胃癌病人的 EBV 阳性率明显高于非残胃癌, 提示胃切除后残胃发生癌变的危险性可能与 EBV 感染密切相关。EBV 不仅与淋巴上皮样胃癌有关, 亦与普通腺癌相关, 但各家报道阳性率不一, 在 3%~6% 之间。HBV 感染与胃癌的关系也不容忽视。

(六) 癌前疾病与癌前病变

从正常胃粘膜上皮到发生细胞癌变往往经过一个相当长的演变阶段。世界卫生组织将胃溃疡 (GU)、胃息肉 (GP)、残胃 (GS)、慢性萎缩性胃炎 (CAG)、胃粘膜异型增生 (ATP)、肠上皮化生 (IM) 等这些癌前慢性疾病和癌前病变列为胃癌前状态。这些癌前状态与胃癌有发病学的联系。

三、临床表现

(一) 临床症状

早期胃癌 70% 以上可毫无症状。根据发生机理可将晚期胃癌症状分为 4 个方面。

1. 因癌肿增殖而发生的能量消耗与代谢障碍, 导致抵抗力低下、营养不良、维生素缺乏等, 表现为乏力、食欲不振、恶心、消瘦、贫血、水肿、发热、便秘、皮肤干燥和毛发脱落等。

2. 胃癌溃烂而引起上腹部疼痛、消化道出血、穿孔等。胃癌疼痛常为咬啮性, 与进食无明确关系或进食后加重。有的象消化性溃疡的疼痛, 进食或抗酸剂可缓解, 这种情况可维持较长时间, 以后疼痛逐渐加重而持续。癌肿出血时表现为粪便隐血试验阳性、呕血或黑粪, 5% 患者出现大出血, 甚至有因出血或胃癌穿孔等急腹症而首次就医者。

3. 胃癌的机械性作用引起的症状, 如由于胃充盈不良而引起的饱胀感、沉重感, 以及无味、厌食、疼痛、恶心、呕吐等。胃癌位于贲门附近可侵犯食管, 引起打呃、咽下困难, 位于幽门附近可引起幽门梗阻。

4. 癌肿扩散转移引起的症状, 如腹水、肝大、黄疸及肺、脑、心、前列腺、卵巢、骨髓等的转移而引起相应症状。

(二) 体征

早期胃癌可无任何体征, 中晚期癌的体征中以上腹压痛最为常见。1/3 患者可扪及上腹部肿块, 质坚而不规则, 可有压痛。能否发现腹块, 与癌肿的部位、大小及患者腹壁厚度有关。胃窦部癌可扪及腹块者较多。

其他体征多由胃癌晚期或转移而产生, 如肿大, 质坚、表面不规则的肝脏, 黄疸, 腹水, 左锁骨上与左腋下淋巴结肿大。男性患者直肠指诊时于前列腺上部可扪及坚硬肿块, 女性患者阴道检查时可扪及肿大的卵巢。其他少见的体征尚有皮肤、腹白线处结节, 腹股沟淋巴结肿大, 晚期可发热, 多呈恶病质。此外, 某些患者可出现伴癌综合征, 包括反复发作性血栓性静脉炎 (Trousseau 征)、黑棘皮病、皮炎、膜性肾病、微血管病性溶血性贫血等, 可有相应的体征, 这些有时可在胃癌被察觉之前。

四、诊断

因早期胃癌多无明确症状, 所以辅助检查尤为重要。目前主要的诊断检查方法为胃镜和 X 线气钡双对比造影。其他辅助检查方法如血清学诊断简便易行, 适用于大量人群普查。近年来, 应用各种实验室方法, 检查血中胃癌相关抗原或其他肿瘤标志物, 作为胃癌的初筛手段或初步检诊方法已有不少报道。其中应用较多者有 CA19-9、CEA、CA72-4 等。Kodama、Joypaul 均认为 CA72-4 较 CA19-9 及 CEA 灵敏, 在肿瘤复发时 CA72-4 也能更早地检出。根据国内报道, 应用胃癌单克隆抗体检查血中相应抗原也取得较好结果。有报道比较 CA19-9、CA50、CEA、TAG72 和 MG7Ag 等在胃癌患者血中检出情况, 结果表明应用 IRMA 法检查 MG7Ag 的灵敏性优于其他肿瘤标志物。还有报道采用免疫 PCR 检测血清中 MGAg, 在胃癌患者阳性率可达到 80%。此外, 据报道血中胎盘型谷胱甘肽 S-转移酶、胃蛋白酶原 I、II 含量比等检查方法都有较高的灵敏性, 有可能用于临床诊断和普查初筛。

(一) 早期胃癌的内镜诊断

1. 早期胃癌的内镜分型 目前仍采用日本内镜学会分类法。早期胃癌内镜诊断, 根据病变形态特征分3型: I型: 隆起型, 表现为局部粘膜隆起, 向腔内隆起 $>5\text{mm}$ 以上。表面粗糙, 呈颗粒结节, 表面色泽深浅不匀的发红或褪色, 质硬易出血。II型: 平坦型, 分3个亚型。IIa型: 浅表隆起型。局部粘膜粗糙, 病灶隆起 $<5\text{mm}$ 。IIb型: 表面平坦型。病灶隆起、凹陷均不显著, 仅有色泽改变。IIc型: 浅凹陷型。病灶轻度凹陷, 相当于糜烂。III型: 凹陷型, 有明显的浅溃疡, 基底覆白苔或污苔, 边缘不规则, 局部发红或褪色。肉眼观察病灶时, 有时并有两种形态, 则分别记录, 如IIa+IIc, III+IIa等, 主要病变在前, 小的病灶在后。病理活检是确诊胃癌最可靠的方法, 活检部位的选择, 隆起型病变取材在其顶端高低不平处; 平坦型病变, 应在病灶中心取材和病变与正常粘膜交界处; 凹陷型病变, 应在溃疡边缘。组织坏死处取材胃癌阳性率较低。活检标本应取4~6块, 阳性率几乎达100%。

近年来, 采用内镜下胃粘膜染色(色素内镜)提高胃癌检出率, 如早期胃癌IIb型, 内镜检出率为28%, 而色素内镜检出率为89%; 小胃癌的内镜检出率为25%, 而色素内镜检出率75%。常用的色素染色法有: 0.1%~0.4%靛胭脂染色法; 0.1%~0.5%美兰法; 0.3%刚果红-美兰染色法。这些染色法可清楚显示胃粘膜表面的微细结构, 正常胃粘膜一般不染色, 癌细胞及核固定染料牢固, 易于染色。

2. 荧光内镜检查 口服或静脉注射光敏剂后, 经内镜导入紫光或激光, 激发组织产生自身荧光, 用光纤探头采集此内源性荧光进行光谱分析。并可在出现荧光处进行活检, 做组织学检查及荧光光谱分析。根据荧光光谱的特征差异作出胃良性或恶性病变的判断。

3. 放大内镜 是一种高清晰度放大电子内镜, 它可达到与解剖显微镜相同的观察水平, 观察粘膜细微结构, 根据腺体开口形态和排列、病灶凹凸变化来帮助诊断。放大内镜结合染色方法更有助于发现早期胃癌。

超声内镜鉴别早期胃癌与进展期胃癌的准确率达90%, 判断肿瘤浸润深度准确率达75%。

(二) 进展期胃癌的内镜诊断

1. 进展期胃镜内镜下大体形态 1978年我国胃癌协作组会议, 统一了我国中晚期胃癌的分类法, 共分成七型。

I型: 结节蕈伞型, 即Borrmann氏I型, 隆起肿物呈结节息肉状, 中央可以有浅溃疡;

II型: 盘状蕈伞型, 隆起顶部呈盘状, 边缘高起外翻, 中央有溃疡;

III型: 局部溃疡型, 溃疡边缘隆起, 溃疡较深;

IV型: 浸润溃疡型, 溃疡底盘大, 浸润范围广泛;

V型: 局限浸润型, 又称硬癌, 肿瘤呈浸润性生长扩展, 表面有糜烂或浅溃疡;

VI型: 弥漫浸润型, 又称皮革胃, 肿瘤浸润全胃或大部分胃壁;

VII型: 表面扩散型, 肿瘤主要浸润到粘膜下层, 扩展的面积较大, 部分区域浸润到肌层或肌层以外。

上述不同类型在同一病例中出现, 临床上称之为混合型。

但目前仍以Borrmann分型最常用: BorrmannI型(肿瘤型)病变明显隆起, 与周围粘

膜界限清晰,隆起的表面不规整,呈颗粒状或结节状,表面多有发红或渗出液附着。Borrmann II型(溃疡局限型)有溃疡形成,包绕溃疡的胃壁肥厚,形成周堤。周堤与周围粘膜界限较清楚。周堤背向周围粘膜呈陡峭抬起,虽有色泽变化但与正常粘膜类似,溃疡底较浅。Borrmann III型(溃疡浸润型)有溃疡形成,包绕溃疡的胃壁肥厚,形成周堤,周堤与周围粘膜界限不清楚。周堤不规则呈结节状,溃疡形状不规则,底部凹凸不平,脓苔分布不均匀,肉眼所见表现多样化,有的近似于II型,有的近似于IV型。有时,需要与胃溃疡或恶性淋巴瘤鉴别。Borrmann IV型(弥漫浸润型)既无明显的溃疡形成也无周堤。特点是胃壁肥厚、硬化,病灶与周围粘膜边界不清楚。可见胃壁伸展不良、色泽变化和极小的糜烂面。需要同各种胃炎鉴别,是进展期胃癌中,内镜下最难诊断的一型。IV型进行期胃癌至发现时已是相当的晚期,但是有人报告IV型进展期癌的初期表现是胃体部IIc样病变,所以,在日常进行检查时,要加以充分注意。也有人赞同有Borrmann V型(不能分型):主要包括两种类型:其一为不能列入Borrmann I~IV型中任何一型者。形态特征为,癌肿虽向胃腔内突出,但基底有浸润,顶部可有浅溃疡。生物学特性与Borrmann III型近似。另一为类似早期胃癌的进展期癌,即术前胃镜、放射线检查、术后大体观察,均诊断为早期胃癌。但组织学检查却为进展期胃癌。此外,极罕见的向胃外生长的胃癌,由迷入胃粘膜下的异位上皮、腺体等发生的癌亦可列入V型。

2. 进展期胃癌内镜表现 皮革袋样胃癌,此型进展期胃癌病变弥漫,无明显粘膜隆起及溃疡粘膜可无破损,不便辨认。内镜下此类胃癌的特点为表面粘膜粗糙,不光滑,可呈结节状增生,这类结节较之萎缩性胃炎的结节更大且不规则,粘膜出现巨大皱壁,如病变较局限,与正常粘膜有明显界限,亦可伴有出血糜烂,粘膜苍白,灰白或褪色。蠕动减弱或消失,胃体腔体积小。

贲门胃底部进展期胃癌,该部位的胃癌无论是胃镜还是X线钡餐摄影检查均易于漏诊。贲门部癌的观察方法包括胃镜插入贲门时直接观察及“U”字形倒转法观察,除了直接寻找癌病灶外,还应仔细观察贲门胃底部蠕动,如是否有僵硬感,贲门变形,移位等,U形倒转时,镜身一定要上提到足以看到贲门食道联接处,尽可能左右转动镜身,看清全貌。

形似早期胃癌的进展期胃癌,主要表现为胃粘膜糜烂、溃疡、粘膜粗糙,局部小结节隆起病变等,内镜下易于误诊为溃疡、胃炎等。

(三) 双对比造影检查(GI)

双对比造影检查对进展期胃癌的检出率甚高,一般均在90%以上,甚至有高达100%的报道。介于其敏感性、特异性和正确性很高,一般作者均认为它应该是胃癌检测的敏感技术和首选方法。

(四) 超声内镜检查

可以明确胃部病灶的生发层、大小、回声和范围,同时可以鉴别病灶是胃内还是胃外的。超声内镜引导的细针穿刺活检可以为胃肠道肿瘤提供细胞学诊断。

(五) 内镜下磁共振技术

可以获得内镜超声或者其他方法所不能获得的信息,它在胃肠道和胰胆管肿瘤的诊断和分期上具有巨大的潜力。

(六) CT 和 MRI

多排 CT 可以进行薄层扫描,提高了微小肿瘤的检测率。但 CT 无法识别正常大小淋巴结是否有肿瘤侵犯,在决定是否局部浸润也是很困难的。近年 MR 技术取得了长足的进步。动态和延迟 MR 检查对于评估胃癌侵犯的深度、胃周侵犯(浆膜外侵犯)、胃周脏器的侵犯是有效的, MRI 在 T3、T4、N 和 M 的分期上较 CT 和超声内镜准确。目前对于 MRI 作为胃部肿瘤病灶的诊断方法上存在着相当大的偏见。MRI 具有根本上提高胃癌分期的最大潜在优势,应该赋予其明确的地位。常规经腹部超声对胃癌的显示不甚理想。影像学方法的配对比较研究证实 FDG PET 的敏感性比 US、CT 和 MR 要高得多,是胃癌肝转移最敏感的非侵袭性影像诊断方法。腹腔镜检在诊断胃癌转移上的敏感性和准确性明显高于 B 超和 CT 扫描。

(七) 血管造影 (DSA)

近年来,胃癌手术逐渐趋向于个体化、合理化,选择合适的术式有赖于正确的术前诊断。临床上一般综合钡餐、CT 所见,根据经验结合肿瘤所在部位、肉眼类型、大小等判断浸润深度。而 DSA 为胃癌的诊断,尤其是癌浸润程度的判断开辟了新途径,据报道其准确率可达 83% 左右。进展期胃癌行选择性动脉造影,其意义还在于明确有无肝转移,尤其对于 CT 和 B 超不敏感的 <2cm 小病灶。胃周动脉浸润是判断胃癌侵及浆膜的可靠征象。但由于血管造影对观察肿瘤侵及毗邻关系仍有一定限度,对淋巴结转移也受造影部位等条件限制,因而其只能作为胃癌术前预测的一种辅助检查方法。

五、鉴别诊断

胃癌须与胃溃疡、胃内单纯性息肉、良性肿瘤、肉瘤、胃内慢性炎症相鉴别。有时尚需与胃皱襞肥厚、巨大皱襞症、胃粘膜脱垂症、幽门肌肥厚和严重胃底静脉曲张等相鉴别。鉴别诊断主要依靠 X 线钡餐造影、胃镜和活组织病理检查。

六、治疗

手术治疗仍是首选方案,术后 5 年和 10 年生存率可达 95% 以上。手术方式有腹腔镜胃楔型切除术,保留幽门胃切除术,改良根治性胃切除术和单纯远端胃大部切除术等。应根据肿瘤部位和淋巴结转移等选择手术方案。

手术原则由长期探索达到共识和统一:1879 年 Pean 与 Rydiger 最早施行胃癌手术,但未获得成功。1881 年 Billroth 首次实行胃癌切除术,病人存活 4 个月,因复发而死亡,却为胃癌的外科治疗拉开了序幕。到 1890 年, Billroth 共施行幽门癌手术 41 例,成功率达 46.3%,并使 Billroth I 式和 II 式成为胃癌手术的经典性术式。此后半个多世纪,外科医师关注胃癌的手术范围和深度,以及术后并发症的处理。近 30 年来,胃癌的研究取得了长足的进步,特别是早期病例的迅速增加,明显的提高了外科治疗的地位。

(一) 早期胃癌的治疗

1. 早期胃癌局限性切除 日本作者报道较多,一般适用于 2~3cm 之早期胃癌,最好为隆起型,无淋巴结转移。作者认为有下列优点:手术高度安全,术后并发症很少,体重和营养状况改变不大,住院时间短,经费较少。

目前对早期胃癌手术范围有逐渐缩小的趋势。且临床疗效并未减少,所以微创手术受到广泛的关注。

2. 腹腔镜早癌切除术 目前,已在欧美等国家开展,包括:(1)腹腔镜下胃楔形局部切除术;(2)腹腔镜下胃内粘膜切除术;(3)腹腔镜下 D2 胃癌切除术或全胃切除术。有作者报告,腹腔镜胃癌根治术,损伤小,并发症低,但缺点是癌细胞容易种植于 Trochar 部位。

3. 早期胃癌的内镜治疗

绝对指征:内镜所见肿瘤:隆起性病变直径 $<2\text{cm}$;凹陷性病变直径 $<1\text{cm}$,无瘢痕;肿瘤浸润限于黏膜层;组织学类型为肠型(分化型)。相对指征:疑有淋巴结转移;拒绝外科手术的粘膜下癌患者;有外科手术禁忌证。

早期胃癌内镜治疗主要有黏膜切除法(Endoscopic Mucosal Resection, EMR)和组织破坏法(Non EMR)两大类。EMR 法,包括圈套切除法,剥离活检法,内镜双通道息肉样切除术(EDSP)。Non EMR 法有激光治疗、光动力学治疗、电凝、微波以及瘤内注射药物等。

内镜治疗不同的方法各有优缺点,需根据患者的具体情况选择最恰当的治疗方法或联合应用几种方法,往往能获得满意的疗效。早期胃癌内镜治疗已达到治愈。东京肿瘤研究所医院综合 1978~1990 年 3517 例胃癌,早期胃癌由 34%增至 55%,适合内镜切除的早期胃癌由 10%增至 29%,内镜切除的有效率由 5%增至 23%;文献报道,内镜下治疗黏膜内早期胃癌的效果最好;对黏膜下早期胃癌和有淋巴结转移的早期胃癌,仍需进行外科第二次手术治疗。判断内镜下癌肿是否完全切除,必须将切下的组织标本,进行连续切片和病理组织学检查,只有在水平和垂直方向离病灶 2mm 以上均无癌细胞,才能肯定病灶完全切除。内镜治疗后应定期随访。早期胃癌内镜治疗要严格掌握适应证,对部分年老体弱,伴有心、肝、肾等器质性疾病不能耐受或不愿手术的患者,可作为首选的治疗方法。

(二) 进展期胃癌的治疗

1. 进展期胃癌手术原则 进展期胃癌手术清扫范围是根据病灶占居部位和区域淋巴结浸润情况而决策的,这是胃癌外科治疗的最大进展。

(1) 胃的切除范围 切除应广泛彻底,防止切除断端残留癌灶。瘤缘距胃的切除线,早期局限性癌不能少于 4cm,溃疡浸润性癌需 5cm 以上,弥漫浸润癌应在 6cm 以上。胃上部癌有向上浸润的特点,应至少切除食管下段 3~5cm;胃中部癌已浸透胃浆膜或浸及胰体脾门时,则需行胰体、尾、脾等联合脏器切除,如果界限不清,则可行全胃切除术。

(2) 十二指肠切除长度 国内外文献统计,约 10%~30%胃幽门癌侵入十二指肠,故十二指肠切除长度最低需达 4cm,个别病例甚至应达 5cm。

(3) 淋巴结清扫 淋巴结的分组,目前临床惯用日本胃癌研究会规范的 16 组淋巴结,并根据癌肿部位将 16 组淋巴结分成 3 个组站。临床依据不同的胃癌分期,来施行不同范围的组站切除。过去我们常用 resection 一词,而延伸出 R1、R2、R3、R4 等相应符号,代表某种手术之根治范围。目前,国际已改用 dissection 一词来代表,简称 D1、D2、D3、D4 等手术式。

Ⅱ期病例:此期淋巴结常累及第一组站,所以大多数情况下只清扫到第二站淋巴结(D2 术式),即可达到根治目的。Ⅲ期病例:也称进展期胃癌。此期淋巴结转移率较高,应