

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.012

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.012>

## 早期胃癌规范化诊治流程及预后因素

李忠武 综述

(北京肿瘤医院病理科, 北京 100142)

**[摘要]** 胃癌依然是世界范围内最常见的癌症之一。近些年,在日本,早期胃癌(early gastric cancer, EGC)约占胃癌治疗患者的57%,而在中国,该比例却不足10%。包括内镜粘膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)和内镜下粘膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)在内的微创手术,对于EGC患者而言是治愈性的治疗,而且患者会获得很好的预后。对于EGC而言,规范化诊治流程非常重要。首先,内镜、超声内镜及组织学检查是筛选微创手术患者的关键步骤。第二,仔细评估微创手术标本可以为将来可能的外科干预提供重要信息,这些信息包括脉管瘤栓、肿瘤体积、组织学类型、浸润深度。此外,淋巴细胞浸润情况,淋巴管侵犯、HER2/neu、Mucin-4、VEGF C、VEGF D过表达是EGC的预后因素。

**[关键词]** 早期胃癌; 规范; 预后; 内镜粘膜下剥离术; 内镜下粘膜切除术

## Early gastric cancer, the procedure of the diagnosis, treatment and the prognosis

LI Zhongwu

(Department of Pathology, Beijing Cancer Hospital, Beijing 100142, China)

**Abstract** Gastric cancer remains one of the most common cancers worldwide. In Japan, about 57% of gastric cancers that currently treated are early gastric cancer (EGC), but in China, the percentage of EGC that are treated is only 10%. Minimally invasive approaches including endoscopic mucosal resection (EMR) or endoscopic submucosal dissection (ESD) are utilized for curative treatment of EGC and the patients obtained favorable prognosis. It is very important to follow the procedure of the EGC treatment. Firstly, examination of endoscopy, endoscopic ultrasonography and histology are crucial steps of selecting suitable patients for EMR/ESD. Secondly, carefully assessment of EMR/ESD specimens is a very important component to provide information for further surgical intervention, these information including lymph vascular tumor thrombus, tumor size, histological type, and the depth of invasion, Furthermore, lymphoid infiltration, presence of lymphatic invasion, and over-expression of HER2/neu, Mucin-4, VEGF C, VEGF D are associate with prognosis of EGC.

**Keywords** early gastric cancer; procedure; prognosis; ESD; EMR

收稿日期 (Date of reception): 2014-12-16

通信作者 (Corresponding author): 李忠武, Email: zhwuli@hotmail.com

基金项目 (Foundation item): 北京市科技新星计划 (2010B033), 北京市科学技术委员会资助“首都特色”课题 (Z141107002514077). This work was supported by the Beijing Municipal Science & Technology Commission NOVA Program (2010B033) and Beijing Municipal Science & Technology Commission Program (Z141107002514077), P. R. China.

胃癌是全世界第四位常见恶性肿瘤和第二位癌症死亡原因。在美国，2013年预期胃癌新发病例21 600例，预期死亡病例10 990例<sup>[1]</sup>。据2012年中国癌症登记年度报告，胃癌为中国第三位常见癌症及第二位癌症死亡原因<sup>[2]</sup>。

早期胃癌(early gastric cancer, EGC)的定义为：癌位于粘膜层或粘膜下层，而无论淋巴结有无转移<sup>[3]</sup>。在韩国，EGC的诊断率从1995年的28.6%提高到1999年的32.8%<sup>[4]</sup>。在日本，EGC的诊断率近20年内从18%提高到57%<sup>[5-7]</sup>。这些变化，主要取决于诊断技术(影像学及内镜)的改进，使得更多的EGC得以诊断，也使得在全国大范围筛查成为可能。在我国，限于经济发展水平及公共卫生条件，胃癌早诊率较低、通常认为，我国EGC诊断占有所有胃癌的诊断比例不足10%<sup>[8-9]</sup>。

规范化的诊断流程对于EGC进行准确分期，治疗及预后判断具有重要指导意义。本文以日本第14版《胃癌处理规约》以及卫生部2011版《胃癌诊疗规范》为基础，概括介绍EGC的诊治流

程、标本处理、病理学诊断、预后判断及其中需要注意的一些问题。

目前，我国EGC的检出主要在基层医院，虽然一些内镜设备如：高清电子内镜、色素内镜、放大内镜、NBI、FICE、共聚焦放大内镜的应用提高了EGC的检出率，但是往往由于术者缺乏规范化理论指导和技术培训，尤其缺乏多学科团队(内镜、影像、病理、外科等)的合作，所以会出现临床应用趋于泛滥，严重影响到患者的5年生存率。所以EGC规范化的诊治流程非常重要。

### 1 EGC 的诊治流程

首先，基于内镜及组织学检查，筛选出适合内镜下切除的患者。在内镜下切除后，仔细评估内镜粘膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)/内镜下粘膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)标本，根据有无淋巴结管癌栓、肿瘤体积，组织学类型，Sm(粘膜下)浸润深度，决定是否需要外科干预，如图1所示。

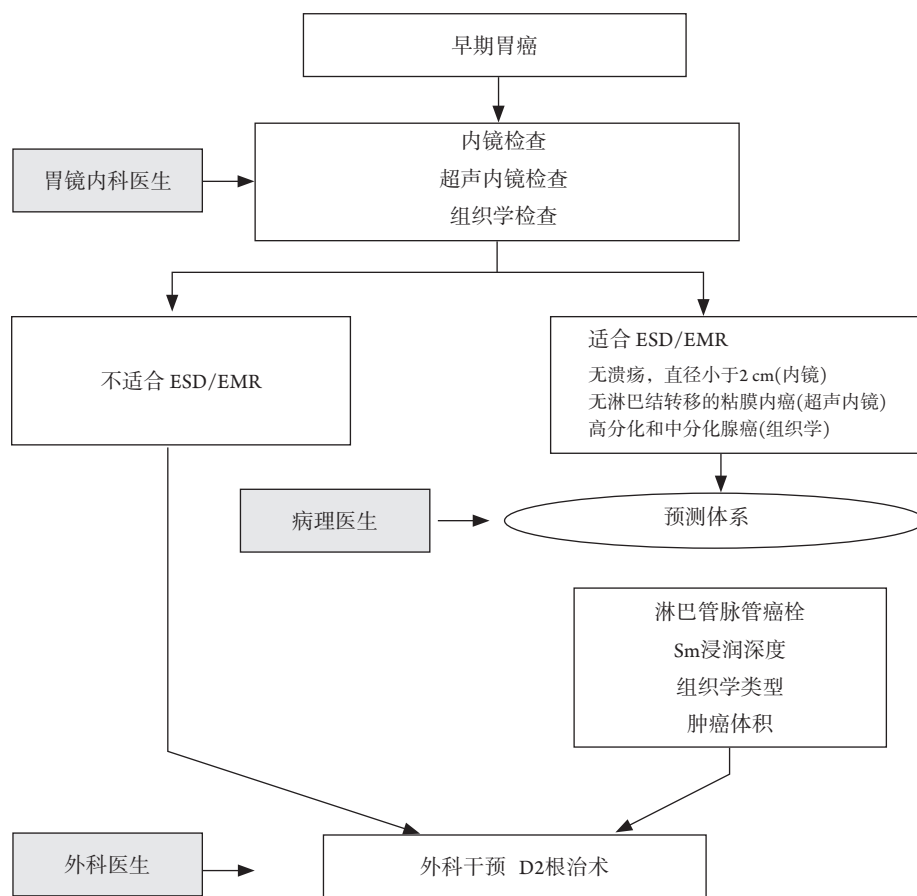


图1 早期胃癌治疗决策工作流程图<sup>[10]</sup>

Figure 1 Workflow for early gastric cancer treatment decision-making<sup>[10]</sup>

## 2 ESD 标本

内镜粘膜下切除技术在EGC具有与外科手术治疗相似的效果<sup>[2]</sup>, 而且能使大部分病人免除传统手术治疗的风险及术后对生活质量带来的严重影响, 也被愈来愈多的内镜医生和患者所接受, 与EMR相比, 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<sup>[11]</sup>。

### 2.1 ESD 适应症

高分化或中分化, 无溃疡, 直径小于2 cm, 无淋巴结转移的粘膜内癌。严格掌握ESD适应症至关重要, 近来有研究<sup>[12]</sup>表明, 无论在手术完整切除率、5年总生存率及无疾病生存时间方面, 符合标准适应症的患者较超越手术适应症的患者具有统计学意义的优势。

### 2.2 ESD 标本处理

对于此类标本的处理, 要求最为严格。我院的经验是: 标本剥离后, 迅速用银针将标本固定于泡沫板或软木板上, 标本力求平整的同时也要避免太大的张力, 以免损伤标本。钉板时, 需标记粘膜的头侧及肛侧的方向, 然后及时固定于10%的中性福尔马林溶液, 固定时间不小于12 h。

### 2.3 ESD 标本大体描述

首先量取ESD标本的面积, 然后仔细描述病变的面积、形状(I型, 隆起型; II a型, 表浅隆起

型; II b型, 表浅平坦型; II c型, 表浅凹陷型; III型, 凹陷型), 病变距离最近切缘的距离。

### 2.4 ESD 标本的取材

取材前首先拍照, 并记录可疑病变处(待镜下阅片时核对)。全部基底切缘及周边切缘均需涂墨标记。待墨迹完全干燥后, 以口侧向肛侧方向按顺序间隔2 mm全部取材, 并进行相应标记(如图2所示); 包埋的组织面应向下面向包埋盒的底部。

取材后需要与原标本等比例打印出大体照片, 按照取材顺序在照片上做相应标记。

### 2.5 ESD 标本的病理诊断

仔细阅片, 并用记号笔标记所有病变(包括癌及非典型增生)的范围, 并与事先打印好的大体照片比对, 并画出肿瘤相应的轮廓范围(如图3所示)。

病理报告应该包括: 病变位置、大体类型、病变面积、组织学类型、癌侵犯深度、病变周围粘膜情况、有无脉管癌栓、侧切缘(水平切缘)及基底切缘(垂直切缘)情况、肿瘤病理分期。

当癌侵犯至粘膜下层时, 需特别注意两种情况: 1)脉管癌栓及脉管侵犯的情况, 必要时加做D2-40、CD34等免疫组化项目, 避免疏漏; 2)癌浸润深度距离粘膜肌的距离大于500  $\mu\text{m}$ (即超过SM1的范围), 此类患者已经超出日本第14版《胃癌处理规约》ESD手术适应症, 需及时与临床联系, 必要时需要外科进一步实施补救手术。

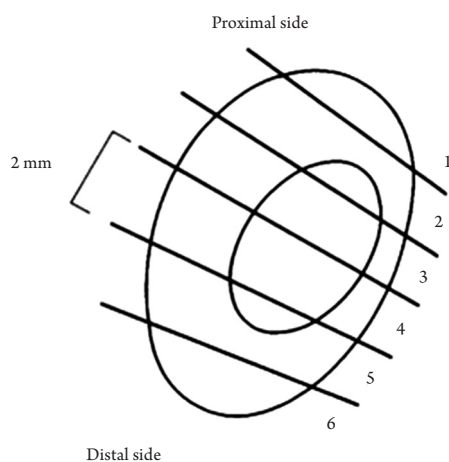


图2 ESD标本取材示意图, 间隔2 mm全部取材, 并详细标记<sup>[13]</sup>

Figure 2 Sectioning of endoscopic resection specimen, the interval of two sections is about 2 mm<sup>[13]</sup>

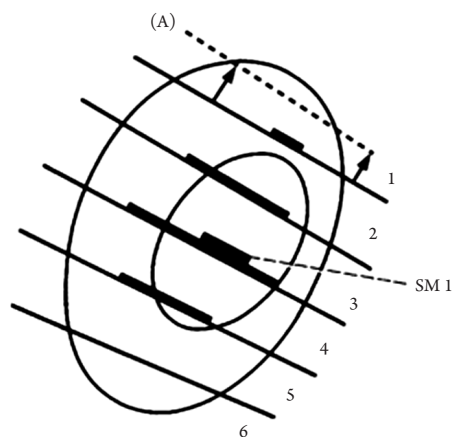


图3 早期胃癌取材及标注示意图<sup>[13]</sup>

Figure 3 Rebuilt diagram of endoscopic resection specimen<sup>[13]</sup>

### 3 EGC 预后相关因素

对于EGC而言,淋巴结转移是学界普遍关注的焦点。一项对来自中国518例实施D2根治术的EGC患者的回顾性研究<sup>[14]</sup>结果表明,肿瘤浸润深度、淋巴结转移及脉管浸润是影响患者生存的预后因素,但只有淋巴结转移是EGC的独立预后因素。

An等<sup>[15]</sup>报道,肿瘤体积,组织学类型,肿瘤浸润深度,淋巴管侵犯与神经周围浸润与粘膜下EGC的淋巴结转移相关。

Yang等<sup>[16]</sup>对1 783例经ESD手术的EGC患者进行回顾性研究,脉管侵犯、SM2浸润(肿瘤在粘膜下浸润 $\geq 500 \mu\text{m}$ ),以及肿瘤位于胃窦均是淋巴结转移的独立预测因素。如果患者没有或只有一项风险因素,其淋巴结转移率为1.1%,而当患者具有2个或多个风险因素时,其淋巴结转移率为17.8%。

对于老年患者而言,组织学类型似乎并非决定性因素。一项来自韩国的研究,共入选了6 893例患者,其中1 035例为70岁以上老年患者,随着年龄的增加,出现体积较大的分化型肿瘤、淋巴结转移及粘膜下浸润的概率显著增加。此外,就EGC而言,老年患者淋巴结转移率较低,有无溃疡及肿瘤的分化程度,与老年EGC患者的淋巴结转移并无相关性。所以,作者建议,对于组织学类型为未分化癌而无其他淋巴结转移高危因素的老年患者,可能适合ESD手术<sup>[17]</sup>。

最为有趣的是Fujii等的研究<sup>[18]</sup>,该团队引入评分系统对EGC ESD术后是否需要进一步外科手术进行预测。在该项研究中,淋巴管侵犯、淋巴细胞浸润、粘膜下出现低分化癌成份,肿瘤体积,浸润深度,静脉侵犯为参考因素。评分细则如下:淋巴管侵犯(+2),淋巴细胞浸润(-2)、粘膜下出现低分化癌成份(+2),肿瘤最小直径 $> 2 \text{ cm}$ (+1),粘膜下浸润深度 $> 2 000 \mu\text{m}$ (+1),静脉侵犯(+1),如果总积分 $\geq 4$ ,作者建议进一步外科手术治疗。该评分系统敏感性为100%,特异性为68.0%,对于伴有粘膜下浸润EGC的淋巴结状态预测准确率可达到73.7%。

关于预测EGC淋巴结转移分子标记物的研究较少,Tanaka等<sup>[19]</sup>报道,E-cadherin和beta-catenin的表达缺失与肠型EGC的淋巴结转移相关。另有研究<sup>[20]</sup>报道,Mucin-4的高表达与EGC的淋巴结转移相关。而VEGF C, VEGF D的表达与EGC的微小转移相关<sup>[21]</sup>。通过免疫组化D2-40和CD31的方法检测淋巴管密度和微血管密度,可以预测EGC的

淋巴结转移<sup>[22]</sup>。

但最近的一项研究<sup>[23]</sup>值得大家关注,该研究表明HER2过表达与pN0 EGC不良预后显著相关,所以作者建议在ESD手术之前,应该常规检测HER2的表达状态,对于HER2阳性的患者,应该实施更为激进的手术治疗。

总之,EGC的诊治需遵循非常规范的流程,这也需要多学科团队(multidisciplinary team, MDT)的密切合作,随着我国经济水平的飞速发展,卫生条件的提高,将来会有更多EGC患者得以发现并得到及时治疗。期待我国学者加强多中心合作,早日总结出符合我国人群EGC的临床病理特征及预后因素,为提高我国胃癌治疗质量,改善胃癌患者预后而努力。

### 参考文献

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012[DB/OL]. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
2. 中国国家卫生和计划生育委员会. 《2012中国卫生统计年鉴》[DB/OL]. <http://www.nhfpc.gov.cn/htmlfiles/zwgkzt/ptjnj/year2012/index2012.html>  
National Health and Family Planning Commission. 2012 China statistical yearbook[DB/OL]. <http://www.nhfpc.gov.cn/htmlfiles/zwgkzt/ptjnj/year2012/index2012.html>
3. Tan D, Lauwers GY. Advances in surgical pathology. Gastric cancer[M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 73.
4. Korea Gastric Cancer Association. Nationwide gastric cancer report in Korea[J]. J Korean Gastric Cancer Assoc, 2002, 2: 105-114.
5. Maehara Y, Orita H, Okuyama T, et al. Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer[J]. Br J Surg, 1992, 79(3): 245-247.
6. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer[J]. J Gastroenterol, 2006, 41(10): 929-942.
7. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2007, 10(1): 1-11.
8. 所剑, 王大广, 刘泽锋. 早期胃癌诊断和治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(08): 717-719.  
SUO Jian, WANG Daguang, LIU Zefeng. Diagnosis and treatment of early gastric cancer[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2011, 31(08): 717-719.
9. 陈凛, 李涛. 超胃癌综合治疗现状与进展[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(6): 571-574.  
CHEN Lin, LI Tao. Advances in treatment of gastric cancer[J]. Shijie

- Huaren Xiaohua Zazhi, 2008, 16(6): 571-574.
10. Shin N, Jeon TY, Kim GH, et al. Unveiling lymph node metastasis in early gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(18): 5389-5395.
  11. Lian J, Chen S, Zhang Y, et al. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer[J]. Gastrointest Endosc, 2012, 76(4): 763-770.
  12. Choi J, Kim SG, Im JP, et al. Long-term clinical outcomes of endoscopic resection for early gastric cancer[J]. Surg Endosc, 2015, 29(5): 1223-1230.
  13. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition[J]. Gastric Cancer, 2011, 14(2): 101-112.
  14. Wang Z, Ma L, Zhang XM, et al. Long-term outcomes after D2 gastrectomy for early gastric cancer: survival analysis of a single-center experience in China[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(17): 7219-7222.
  15. An JY, Baik YH, Choi MG, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience[J]. Ann Surg, 2007, 246(5): 749-753.
  16. Yang HJ, Kim SG, Lim JH, et al. Predictors of lymph node metastasis in patients with non-curative endoscopic resection of early gastric cancer[J]. Surg Endosc, 2015, 29(5): 1145-1155.
  17. Lee JH, Nam BH, Ryu KW, et al. Tumor differentiation is not a risk factor for lymph node metastasis in elderly patients with early gastric cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(12): 1771-1776.
  18. Fujii M, Egashira Y, Akutagawa H, et al. Pathological factors related to lymph node metastasis of submucosally invasive gastric cancer: criteria for additional gastrectomy after endoscopic resection[J]. Gastric Cancer, 2013, 16(4): 521-530.
  19. Tanaka M, Kitajima Y, Edakuni G, et al. Expression of E-cadherin and beta-catenin may be a molecular marker of submucosal invasion and lymph node metastasis in early gastric cancer[J]. Br J Surg, 2002, 89(2): 236-244.
  20. Tamura Y, Higashi M, Kitamoto S, et al. MUC4 and MUC1 expression in adenocarcinoma of the stomach correlates with vessel invasion and lymph node metastasis: an immunohistochemical study of early gastric cancer[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e49251.
  21. Arigami T, Natsugoe S, Uenosono Y, et al. Vascular endothelial growth factor-C and -D expression correlates with lymph node micrometastasis in pN0 early gastric cancer[J]. J Surg Oncol, 2009, 99(3): 148-153.
  22. Lee K, Park do J, Choe G, et al. Increased intratumoral lymphatic vessel density correlates with lymph node metastasis in early gastric carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(1): 73-80.
  23. Yan Y, Lu L, Liu C, et al. HER2/neu over-expression predicts poor outcome in early gastric cancer without lymph node metastasis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39(1): 121-126.

本文引用: 李忠武. 早期胃癌规范化诊治流程及预后因素 [J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(6): 928-932. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.012

**Cite this article as:** LI Zhongwu. Early gastric cancer, the procedure of the diagnosis, treatment and the prognosis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(6): 928-932. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.012