

早期胃癌的诊断与治疗

权哲源, 叶华, 陈平

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.08.003

【中图分类号】 R735.2 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)08-0990-04

据统计,胃癌(GC)的全球发病率和死亡率在恶性肿瘤中分别排名第5位和第3位,是最常见的恶性肿瘤之一,每年新发病例超过100万,且由于胃癌确诊时往往已处于晚期,因此死亡率很高,2020年共造成76.8万人死亡,严重威胁着人类的生存健康^[1]。然而,相比晚期GC,早期胃癌(EGC)具有良好的预后,I期和II期GC的5年生存率在70%以上,这表明早期诊断和治疗的重要性。

近年来,随着技术的成熟,内镜检查逐渐成为GC诊断的“金标准”,数字化彩色内镜(CE)等技术的实施有可能进一步提高EGC的检出率^[2]。内镜切除术(ER)因其微创、安全及方便等优点成为了目前最符合EGC的标准治疗方法。同时,前哨淋巴结导航手术和保留功能的胃切除术也为传统外科手术提供了一个新的方向。本文综述了近年来EGC诊断和治疗的相关进展,并对EGC患者的治疗提出了新的观点,现报道如下。

1 诊断

1.1 内镜诊断

1.1.1 白光内镜(WLE) WLE使用的常规白光成像(WLI)是检测EGC的基础方法。提示胃浅表黏膜病变时,如黏膜颜色改变(发红或淡色)、下层上皮血管不可见、黏膜褶皱变薄、中断及自发性出血,应仔细检查。区分癌性病变和非癌性病变的关键标志

是表面和颜色的变化。若WLE检测到可疑病变,需要进一步诊断时,可采用图像增强的染色内镜等更加先进的手段。

1.1.2 图像增强的染色内镜 染色剂的使用突出了黏膜升高、表面结构和颜色的变化,以及病变边界(分界线)的差异。WLE联合靛胭脂红染色内镜已被广泛用于确定癌与非癌黏膜的边界及EGC的侵袭程度。但由于浅表型EGC常表现出不明显的特征,因此要注意黏膜高度和变色(淡红或苍白)的细微差异,检查时局部应用染色剂或染料(如靛胭脂红和醋酸)以增强组织特征。

1.1.3 超声内镜(EUS) EUS是评估原发性局部胃肿瘤深度和侵袭最可靠的非手术方法之一,通常用于常规活检无法诊断的可疑病变^[3]。但是有研究发现,相较于WLE,EUS对EGCT分期的总体准确性并无明显提升。同时,一些肿瘤部位和天然狭窄也降低了EUS分期的有效性,特别是在胃食管交界处^[4]。

1.1.4 窄带成像技术(NBI) NBI在评估血管化病变方面起着重要作用。NBI使用绿光和蓝光增强血管帮助识别黏膜模式和病变边缘,在聚焦图像上的不规则微血管的结构影像对诊断早期癌症的敏感性与特异性均表现出较大作用。

此外,放大内镜结合窄带成像(ME-NBI)可以在隆起型胃癌中显示粗糙和不规则的黏膜,而在扁平型胃癌中则显示更细的黏膜。此外,它还可以显示血管微结构的变化,因此NBI的诊断准确率和特异性均明显优于WLE。

1.1.5 细胞内镜(EC) EC是一种最新的新型内镜技术,它提供超高的放大倍率,可以在细胞水平上观察胃肠道黏膜^[5],目前已用于诊断胃早期病变。但是,EC相对昂贵的价格和较高的操作难度使得这一技术目前仅在少数地区开展。同时,由于EC不能显示浅表上皮层以外的细胞结构,因此仍无法评估

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2021KY1010);宁波市医学重点学科(2022-B09)

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(权哲源);宁波市第二人民医院(叶华、陈平)

通信作者: 陈平,主任医师,硕士研究生导师。浙江省医师协会肿瘤外科医师分会副会长,浙江省抗癌协会胃癌外科学分会副主任委员,浙江省医学会肿瘤学分会常务委员,宁波市医学会肿瘤学分会主任委员。Email: nbchp@126.com

胃病变的浸润深度。

1.1.6 共聚焦激光显微内镜(CLE) CLE是内窥镜和电子显微镜的结合,用于在进行内窥镜检查期间进行即时组织和血管分析。CLE在食管癌、胃癌、结直肠腺瘤等多种消化道疾病中均有研究。一些研究表明,CLE能够成功区分正常组织和再生组织或肿瘤组织,这使得对胃发育不良的诊断敏感性有明显提高。在最近的一项研究中,将CLE诊断的准确性与ESD活检和组织病理学进行了比较,结果显示,与传统活检相比,CLE诊断EGC的准确性更高^[6]。

1.2 影像学诊断 过去计算机断层扫描(CT)等影像学手段曾经是诊断EGC临床分期的最有效手段,通过CT扫描,既可以看到主要肿瘤,又可以观测肿瘤的侵袭程度,发现淋巴结累及和远处转移。但随着内镜技术的成熟普及和CT辐射暴露的相关报道,CT检查正逐渐被内镜检查取代。不过,CT对于远处转移,尤其是隐匿性转移的检测仍具有重要价值^[7]。人工智能(AI)技术与CT影像的结合为EGC的诊断提供了新的可能性。Zeng等^[8]的研究证实了AI深度学习模型鉴别胃癌黏膜肿瘤和黏膜下层肿瘤的巨大潜力。

1.3 分子诊断

1.3.1 癌前病变的动态基因筛查 利用一组差异表达基因来诊断早期癌症一直是研究热点。虽然目前已经开发了许多针对胃癌的肿瘤标志物,如相关研究发现,TP53突变与GC患者免疫活性降低有关,并可能导致免疫治疗反应变差^[9];蜗牛家族转录抑制因子1(SNAI1)也被证实可能是胃炎向EGC过渡的关键启动子,是GC早期诊断的潜在靶基因^[10]。但是目前有关癌前病变转化为GC时基因的动态变化,以及它们如何影响GC进展的研究仍旧较为稀少。

1.3.2 DNA甲基化 DNA甲基化是最重要的表观遗传修饰之一。越来越多的研究表明,DNA甲基化在肿瘤的发生和发展中起着突出的作用^[11]。随着相关技术的发展,癌症全基因组甲基化数据已成为研究早期诊断、预后评估、进展监测和放化疗敏感性的潜在标志物^[12]。对于EGC而言,DNA甲基化主要用于评估EGC中淋巴结转移(LNM)的可能性,目前已有许多研究提出了不同的预测模型^[13-14]。有些研究也表明,与RNA表达相比,DNA甲基化作为诊断性生物标志物的可靠性更高^[11,15]。

2 EGC的治疗

2.1 内镜切除 内镜黏膜切除术(EMR)和内镜下切除(ESD)是EGC的局部切除方法,与手术切除相比,EMR和ESD可以保留胃,并获得良好的生活质量。然而,由于EMR和ESD是局部治疗,局限于LNM转移可能性极低的肿瘤^[16]。

1974年报道了息肉切除术治疗息肉样癌。然而,受技术限制,息肉切除术可以治疗的病例仅限于少数息肉样病变。至20世纪80年代,得益于技术发展,对于其他病变的如隆起型、平坦型EGCs,ER成为可能。2006年,ESD被日本批准为保险医疗检查,并广泛使用。《2021年日本胃癌治疗指南(第6版)》^[17]指出,EMR或ESD的绝对手术指征:无溃疡表现的分化型腺癌(UL0),临床诊断浸润深度为T1a,直径 ≤ 2 cm;相对手术指征:伴有溃疡表现的分化型腺癌(UL1),临床诊断浸润深度为T1a,直径 ≤ 3 cm。

一些改进的ER技术,如最近的口袋创建方法(PCM)和隧道技术利用第三空间或内部内窥镜的原理,已被应用于改善内镜下切除肿瘤的效果。PCM技术使用一个更小的切口替代传统的环周围黏膜切口,这进一步改善了预后,降低了黏膜下纤维化的风险,并降低了穿孔率。此外,水下静电放电(U-ESD)也因其手术视野方面的优势成为了一个新的热点。

由于术前影像学检查(如CT)难以准确确定LNM的存在,因此ER的适应证是基于预测肿瘤深度、组织学类型、有无溃疡(UL)和病变大小的LNM的患病率。然而,由于单纯的内镜诊断不能准确判断淋巴结的深度和淋巴管浸润(Ly),ER标本的病理诊断可以评估LNM的风险,并确定是否需要进行治疗性切除。因此,获得足够病理诊断的标本是很重要的。《胃癌治疗指南》^[18]中明确引用了适应证原则:(1)理论条件,LNM的可能性极低;(2)技术条件,适合整体切除。

LNM是内镜治疗EGC最重要的预后因素。EGC淋巴结转移的发生率在3%~20%,淋巴结转移的风险与肿瘤大小、肿瘤浸润深度、组织学类型和有无淋巴管浸润有关^[19-20]。有学者纳入1425例EGC患者,LNM的发生率仅为11.9%,88.1%的患者未见LNM。这证明黏膜下浸润的EGC中,ESD与手术的生存率无差异^[21]。

对于无法治愈的ESD术后复发(如已出现早期

转移)患者,如果没有进行额外的根治性手术,则很难进一步提升生存率。远处转移可能是这些患者中最常见的复发模式。因此,对于这类患者,如果拒绝追加手术,ESD术后的效果将大打折扣^[22]。

至于一些特殊种类的胃癌,如印戒细胞癌(GSRC),ESD也是一种安全有效的治疗方法,除了符合绝对指征的患者外,黏膜内GSRC病变在20~40mm的LNM风险也相对较低^[21]。未来的研究应根据术前病理判断是否存在双层结构(DLS),将早期GSRC的适应证扩大到DLS阳性、无溃疡、无淋巴血管侵犯的20~40mm病变^[23]。当然,早期混合性GSRC伴低分化者,由于LNM风险较高,应行胃切除术和淋巴切除术,如果这些患者已经接受过ESD治疗,则应采取更严格的监测策略来预防。

值得注意的是,另一项非随机单臂验证性试验证实未分化EGC的5年总生存率(OS)为99.3%,但是ESD后治愈性切除的比例仅为71%,部分患者仍需二次手术治疗^[24]。因此,对于是否扩大内镜治疗适应证仍存在一定争议。

2.2 手术切除 对于不符合内镜治疗标准或接受过无疗效的内镜治疗肿瘤患者来说,手术治疗仍被认为是治疗GC的最有效手段。

2.2.1 手术方式 对于EGC,根据肿瘤位置可考虑以下胃切除术方式:(1)保留幽门的胃切除术(PPG),用于胃中部肿瘤,肿瘤远端边界距幽门近端至少4cm;(2)近端胃切除术,用于能保留远端胃一半以上的近端肿瘤,当不能获得干净的近端切除边缘时,选择根治性全胃切除术;(3)局部胃切除术和节段性胃切除术仍应被视为研究性治疗。

根治性胃切除术后功能障碍是其存在的主要问题之一。因此,保留功能的胃切除术,如近端胃切除术(PG)和PPG,在足以保持患者术后生活质量时可以考虑^[25]。PG和PPG是保留功能的胃切除术的典例,可以在胃癌患者中进行。对于位于胃上部的胃癌患者,PG是全胃切除术(TG)的替代方案,而对于位于胃中部的胃癌患者,PPG是远端胃切除术(DG)的替代方案。相比传统手术方式,PG和PPG手术效果和长期营养状况均有着显著的优势,其手术时间、出血量和总并发症方面与传统手术并无差异^[26-27]。

2.2.2 淋巴结清扫 淋巴结状态是EGC最重要的预后

因素。pT1N1患者行适当淋巴结清扫术后的5年和10年癌症相关生存率分别为98%和95%,而pT1N2/N3患者的5年和10年癌症相关生存率则降至70%~80%,当累及超过6个淋巴结时,生存率将低于30%^[28]。淋巴结清扫术的程度按照D级标准分为D1、D1+及D2。对于EGC而言,cT1N+或≥cT2肿瘤应行D2淋巴结清扫术,cT1N0肿瘤应行D1或D1+淋巴结清扫术^[17]。

淋巴结清扫的范围一直以来存在很大争议。一般而言,对于局限在黏膜内的EGC,应考虑D1或D1+淋巴结清扫,对于浸润深度超过黏膜的EGC,应考虑D2淋巴结清扫,以确保完全切除转移性淋巴结。但荷兰和意大利进行的随机对照试验显示D2比D1更具有循证医学的生存优势。因此,与D1淋巴结清扫相比,D2淋巴结清扫更能改善局部控制效果和长期患者生存状况,但前提是围手术期发病率和死亡率较低。

前哨淋巴结(SN)是否转移是影响淋巴结清扫范围的最主要因素,如果任何一个SN呈阳性,则进行根治性胃切除术。如果所有SN均为阴性,则只需行保胃切除至阴性边缘,无需额外的淋巴结切除术。因此,使用前哨淋巴结导航手术(SNNS)进行个性化手术治疗可以避免不必要的根治性淋巴结清扫。相关研究表明,对术中SN活检为阴性的患者进行保留功能的胃部分切除术,其长期生活质量比接受胃大部切除术或全胃切除术的患者更好。近期一项研究也证实,SNNS治疗的患者预后良好,5年总生存率为98.0%~98.5%^[29]。然而SNNS作为一项临床试验项目,目前还未被临床纳入标准治疗规范当中^[17]。

2.2.3 腹腔镜手术 目前认为,腹腔镜辅助胃癌远端胃切除术(LADG)是安全可行的,其和开放手术在并发症发生率和短期结果上没有差异。《2021年日本胃癌治疗指南(第6版)》^[17]已建议将腹腔镜远端胃切除术作为临床I期胃癌的标准治疗方案之一。另一方面,尽管腹腔镜辅助全胃或近端胃切除术治疗EGC也有相关报道,但日本医师协会并未将其纳入推荐^[30]。

近年来,腹腔镜与内镜联合手术(LECS)也被更多提及,相比传统的根治性手术,LECS不仅在预后得到保证的同时扩大了内镜切除的手术指征,而且可以保留胃的部分功能,大大提高了EGC患者的术后生活质量,但该术式目前仍停留在动物实验及前瞻性研究上。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] CONTI C B, AGNESI S, SCARAVAGLIO M, et al. Early gastric cancer: Update on prevention, diagnosis and treatment[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(3): 2149.
- [3] ISOMOTO H, SHIKUWA S, YAMAGUCHI N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: A large-scale feasibility study[J]. *Gut*, 2009, 58(3): 331-336.
- [4] HAGI T, KUROKAWA Y, MIZUSAWA J, et al. Impact of tumor-related factors and inter-institutional heterogeneity on preoperative T staging for gastric cancer[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(20): 2511-2519.
- [5] KAISE M, OHKURA Y, IIZUKA T, et al. Endocytoscopy is a promising modality with high diagnostic accuracy for gastric cancer[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(1): 19-25.
- [6] JEON S R, CHO W Y, JIN S Y, et al. Optical biopsies by confocal endomicroscopy prevent additive endoscopic biopsies before endoscopic submucosal dissection in gastric epithelial neoplasias: A prospective, comparative study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(4): 772-780.
- [7] SMYTH E, NILSSON M, GRABSCH H, et al. Gastric cancer[J]. *The Lancet*, 2020, 396: 635-648.
- [8] ZENG Q W, FENG Z F, ZHU Y Y, et al. Deep learning model for diagnosing early gastric cancer using preoperative computed tomography images[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1065934.
- [9] JIANG Z H, LIU Z X, LI M Y, et al. Immunogenomics analysis reveals that TP53 mutations inhibit tumor immunity in gastric cancer[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(5): 1171-1187.
- [10] LONG F, LI S, XU Y Q, et al. Dynamic gene screening enabled identification of a 10-gene panel for early detection and progression assessment of gastric cancer[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2023, 21: 677-687.
- [11] BERDASCO M, ESTELLER M. Clinical epigenetics: Seizing opportunities for translation[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(2): 109-127.
- [12] WIDSCHWENDTER M, JONES A, EVANS I, et al. Epigenome-based cancer risk prediction: Rationale, opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 292-309.
- [13] KIM S M, MIN B H, AHN J H, et al. Nomogram to predict lymph node metastasis in patients with early gastric cancer: A useful clinical tool to reduce gastrectomy after endoscopic resection[J]. *Endoscopy*, 2020, 52(6): 435-443.
- [14] SEKIGUCHI M, ODA I, TANIGUCHI H, et al. Risk stratification and predictive risk-scoring model for lymph node metastasis in early gastric cancer[J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(10): 961-970.
- [15] CHEN S, YU Y Q, LI T, et al. A novel DNA methylation signature associated with lymph node metastasis status in early gastric cancer[J]. *Clin Epigenetics*, 2022, 14(1): 18.
- [16] TAKIZAWA K, ONO H, MUTO M. Current indications of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in Japan[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(9): 797-802.
- [17] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (6th edition)[J]. *Gastric Cancer*, 2023, 26(1): 1-25.
- [18] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(1): 1-21.
- [19] POKALA S K, ZHANG C, CHEN Z J, et al. Lymph node metastasis in early gastric adenocarcinoma in the United States of America[J]. *Endoscopy*, 2018, 50(5): 479-486.
- [20] TANABE S, ISHIDO K, HIGUCHI K, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: A retrospective comparison with conventional endoscopic resection in a single center[J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(1): 130-136.
- [21] HORIUCHI Y, IDA S, YAMAMOTO N, et al. Feasibility of further expansion of the indications for endoscopic submucosal dissection in undifferentiated-type early gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(2): 285-292.
- [22] TAKIZAWA K, HATTA W, GOTODA T, et al. Recurrence patterns and outcomes of salvage surgery in cases of non-curative endoscopic submucosal dissection without additional radical surgery for early gastric cancer[J]. *Digestion*, 2019, 99(1): 52-58.
- [23] MURAI K, TAKIZAWA K, SHIMODA T, et al. Effect of double-layer structure in intramucosal gastric signet-ring cell carcinoma on lymph node metastasis: A retrospective, single-center study[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4): 751-758.
- [24] TAKIZAWA K, ONO H, HASUIKE N, et al. A nonrandomized, single-arm confirmatory trial of expanded endoscopic submucosal dissection indication for undifferentiated early gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1009/1010)[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(2): 479-491.
- [25] HIRAMATSU Y, TAKEUCHI H, GOTO O, et al. Minimally invasive function-preserving gastrectomy with sentinel node biopsy for early gastric cancer[J]. *Digestion*, 2019, 99(1): 14-20.
- [26] KOSUGA T, TSUJIURA M, NAKASHIMA S, et al. Current status of function-preserving gastrectomy for gastric cancer[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2021, 5(3): 278-286.
- [27] MAO X Y, XU X L, ZHU H, et al. A comparison between pylorus-preserving and distal gastrectomy in surgical safety and functional benefit with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 160.
- [28] HAN D S, SUH Y S, KONG S H, et al. Nomogram predicting long-term survival after d2 gastrectomy for gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(31): 3834-3840.
- [29] ISOZAKI H, MATSUMOTO S, MURAKAMI S. Survival outcomes after sentinel node navigation surgery for early gastric cancer[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2019, 3(5): 552-560.
- [30] KATAI H, MIZUSAWA J, KATAYAMA H, et al. Single-arm confirmatory trial of laparoscopy-assisted total or proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1401[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(5): 999-1008.

收稿日期:2024-07-01

(本文编辑:吴迪汉)