

· 综述 ·

外生型胃癌的研究现状

李凡，杨含腾，周辉年，程晓成，肖竟英，张树泽，焦作义

兰州大学第二医院普外科，甘肃 兰州 730030

摘要：外生型胃癌指原发于胃壁，向浆膜方向或胃腔外生长的恶性肿瘤。此类型胃癌不能沿用进展期 Bormann 分型对其进行归类，在胃癌中表现为特殊的生物学行为，发病率虽罕见，但其特殊生长模式，直接关乎胃癌的诊断、鉴别诊断及治疗甚至预后。腔外型生长使其对胃腔的影响较小，或者黏膜层基本正常，即使内镜检查技术日趋成熟，然而，对外生型胃癌的诊断上仍有一定困难或出现假阴性结果。目前，关于外生型胃癌的国内外相关报道并不多见，本文从现有报道中对外生型胃癌的发病原理、临床表现、诊断、鉴别诊断、治疗及预后进行综述。

关键词：胃癌；外生型生长；黏膜层；腔镜探查；化疗

中图分类号：R 735.2 文献标识码：A 文章编号：1674-8182(2020)12-1730-04

在全球，胃癌的发病率仅次于肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌和前列腺癌，成为全球第五大恶性肿瘤^[1]。我国是胃癌的高发区之一，尤其在西北地区，发病率甚至超过肺癌，死亡率仅次于肺癌和肝癌，占肿瘤死亡原因的第三位^[2]。严重威胁人类的生命健康^[3-4]，越来越受到临床医师和国民的关注和重视。1926 年，德国医师 Knotlach 等首次提出胃外发育型胃癌的概念。外生型胃癌发病率罕见，国外相关文献报道外生型胃癌仅占胃癌的 0.1% ~ 0.63%^[5]，仅在极少数情况下表现为腔外生长模式^[6]，所以之后关于外生型胃癌的文献多为个案报道，缺乏系统全面的研究和认识。

普通胃癌的大体分型主要依据黏膜层肿瘤的形态，并依据 Bormann 分型预测和评估进展期胃癌根治率及预后^[7-9]；而外生型胃癌黏膜层病变多为小的癌性溃疡灶甚至黏膜层基本正常，因此其具体分型不能按传统胃癌分型进行划分。胃间质瘤可表现为腔内型、外生型和混合型三种生长方式，其中外生型生长约占 53% ~ 76%^[10-11]。此外，胃平滑肌瘤也可表现为外生型生长^[12]。由于其特殊的生长模式、隐匿的临床表现，给诊断及鉴别诊断带来了一定难度。近些年关于外生型胃癌的文献罕有报道，笔者最近再次发现此特殊类型胃癌，特此引起临床医师关注。

1 发病原理

有学者认为外型生胃癌形成外生型肿物的机理有两种可能：(1) 外生型胃癌原发于黏膜层，通过静脉系统，到达黏膜下、肌层及浆膜甚至凸向腹腔；(2) 黏膜下或胃外迷入组织恶变所致^[13]。张英豪等^[14]对 12 例外生型胃癌的诊疗分析中发现 3 例外生型胃癌黏膜层基本正常，故前者机理不一定完全成立，后者机理尚未进一步考究。近些年关于外生型胃癌的发病机理知之甚少，究其原因可能为该特殊类型胃癌发病率罕见，或者临床对于外生型胃癌未给予重视。

2 临床特征

国内张英豪等^[14]报道 12 例外生型胃癌患者的年龄在 26 ~ 78 岁，平均 58.8 岁，性别未发现明显差异，而公纯秀^[15]报道中指出该类型胃癌以男性多见。外生型胃癌由于向浆膜侧生长，对胃腔的影响较小，故临床早期症状不明显^[14-15]。其消化道症状与瘤体大小相关性较小，主要与黏膜层的病变范围及程度密切相关^[15]。但黏膜层的病变常常表现为小的癌性溃疡灶甚至未发现病变，消化道症状一般出现较晚，往往以发现腹部肿块而就诊^[14-16]。消瘦、便血、贫血及食欲不振等全身表现是普通胃癌的常见临床症状^[17-18]，外生型胃癌也可出现类似症状，多与黏膜的病变关系密切。部分患者以腹痛就医，多由癌肿侵犯周围脏器所致。由于特殊的生长方式，外生型胃癌极易侵犯十二指肠、横结肠、胰腺、膈肌甚至肝脏，有时难以区分原发肿瘤在胃还是在其他腹腔脏器^[19-20]。公纯秀^[15]报道胃内型胃癌常常位于胃窦小弯侧，而外生型胃癌的瘤体大多位于胃体大弯侧，瘤体的位置可能决定早期侵犯周围脏器的位置。目前关于外生型胃癌的报道中，肿瘤体积 10 ~ 78 mm，平均 26 mm，部分患者以消化道梗阻症状就诊^[21]。在病理类型上，该型以低分化腺癌常见^[14-15, 21-22]，而关于高分化型腺癌报道并不多见，也有关于硬癌和黏液癌的报道^[14]。

3 诊断与鉴别诊断

外生型胃癌凸向腔外生长，极易侵犯周围器官，给手术增加难度甚至丧失手术机会，故早期诊断或尽早怀疑本病或能改善患者预后^[20]。内镜检查技术不断趋于成熟，对普通胃癌的诊断，内镜下活检已经成为胃癌确诊的主要确诊手段^[23-25]。但外生型胃癌黏膜层常被非癌性黏膜上皮覆盖，活检很难获得理想取材^[5]。相关临床研究表明，内镜联合活检

对黏膜下恶性肿瘤精确诊断率仅为 33%^[26]。增强 CT 可观察胃黏膜层是否增厚、边缘顿锐、瘤体的位置、大小是否有淋巴结肿大及对胃癌进行大致的 TNM 分期,但在横断面上有时难以界定肿瘤的起源部位^[27~29]。而外生型胃癌进展期胃黏膜呈现充血水肿或糜烂等炎症反应,有的在癌灶表层形成息肉状增生,而主癌灶则向壁外迅速扩展,胃镜下活组织病理检查很难做出准确诊断,常常误诊或漏诊^[14,20,22]。张英豪等^[14]对 12 例外生型胃癌患者术前诊断中仅 4 例与病理结果相符,其余分别误诊为胃平滑肌肉瘤、结肠癌、大网膜肿瘤、肝癌等;刘熠等^[20]报道 2 例外生型胃癌患者的胃黏膜层无缺损形成,胃镜检查呈假阴性,患者均以消化道梗阻征象为主要表现,导致 2 例外生型胃癌患者均出现误诊。另外,外生型胃癌与胃肠间质瘤、胃平滑肌瘤其他消化道外生型肿瘤易混淆,术前仅凭想象学检查难以清楚的做出诊断及鉴别诊断^[30]。

笔者在临床所见 1 例外生型胃癌患者,其 CT 特征性改变为瘤体边缘呈环状强化,其内未见明显强化。而术中切开瘤体与 CT 征象相符,瘤体边缘厚且致密,而中心则为疏松的坏死组织。Lee 等^[30]发现 17 例外生型胃腺癌患者在 CT 表现上有 12 例(70.6%)显示外生型肿块邻近胃壁增厚,区域淋巴结肿大较胃其他外生型肿物更常见,借此与胃恶性间质瘤鉴别诊断。鲁志诚等^[22]认为超声内镜(EUS)可显示胃壁及壁外肿瘤浸润的低回声及淋巴结转移对本病具有独特的诊断价值,通过 EUS 判断病变来源于消化道壁的哪层结构、在消化道的部位以及病变的大小、形状、边缘和回声等情况,可以初步排除常表现为脂肪瘤、异位胰腺等黏膜下肿瘤。EUS 不仅可以区分病变大小、起源层、边缘和回声情况,还可通过 EUS 引导的细针抽吸(EUS-FNA)获得可疑病变或淋巴结标本,有助于胃癌术前进行 TNM 分期^[21,31],其缺点可能导致癌细胞远处扩散和种植。

随着腔镜技术的发展与成熟,腔镜探查联合腹腔脱落细胞学检查可提高胃癌 TNM 分期的精准性,对治疗方案的选择及预后的评估具有重要指导价值,同时可避免创伤较大的开腹探查^[32]。虽然现在辅助检查设备日新月异的发生变化,体检检查的效果终究无法被取代,胃的外生型肿物常常与中腹部或左上腹可触及,有时可随着体位改变和呼吸运动而移动,借此与腹膜后肿瘤区别,腹膜后肿瘤位置较深,且常为固定性肿块^[13,20]。血清学肿瘤标记物具有巨大辅助参考价值,糖类抗原 125(CA125)、胃癌抗原 724(CA724)、癌胚抗原(CEA)与糖类抗原 199(CA199)联合检测有助于胃癌的辅助诊断及预后的判断^[33~34]。总之,该型胃癌不能简单地凭借胃镜联合活检结果而排除该病的可能性,结合其他辅助检查、临床表现综合进行评估,以免造成误诊或漏诊。

4 诊治

关于外生型胃癌的治疗,缺乏相关系统的临床对照研究。目前其治疗方案大致与普通胃癌相似^[21]。早期胃癌的概念为癌细胞局限于黏膜或黏膜下层,无论病灶大小及有无淋巴结转移。笔者认为外生型胃癌应直接归类于进展期胃癌,因为外生型胃癌细胞并不一定完全起源于黏膜层,部分患者

黏膜层并无缺损,反而因其特殊的生长方向更容易侵犯浆膜层。其治疗方案也应参照进展期胃癌实施,其总的治疗原则为以手术为主的综合治疗,根治性部分胃或全胃切除术 + D2 淋巴结清扫为胃癌的标准术式^[35]。但外生型胃癌易侵犯周围器官的特性,必要时要进行联合脏器切除术^[13~14]。Oki 等^[13]报道了一例巨大外生型胃癌同时侵犯胰腺和横结肠,综合评估后实施了根治性胰十二指肠切除术,且手术效果显著。国内也有相关文献报道联合横结肠、脾脏切除,由于缺乏对照研究,且效果尚待进一步考究。值得注意是胃癌术后再次出现肝转移,国内外相关文献报道可进行肝切除、射频消融(RFA)或肝动脉化疗栓塞(TACE)^[36]。刘爱俊等^[37]报道雷替曲塞 TACE 治疗胃癌术后肝转移患者有效性高,安全性强等优势。国外研究表明对胃癌肝转移的患者,施行肝转移灶切除和射频消融对总生存期和无进展生存期差异无统计学意义^[38]。对于肿瘤侵犯肠系膜上动脉、腹腔干等大血管,无法行根治术时,应尽量行姑息性手术,保障消化道的通畅性及生理功能,以提高患者生活质量为目的。

对于外生型胃癌患者,术后化疗必不可少。当然,部分无法行根治术晚期患者以化疗为主。目前关于胃癌的化疗方案较多,近年关于外生型胃癌的报道并不多见,尚未报道关于此特殊类型胃癌的标准化疗方案。但是,目前关于胃癌的新辅助化疗逐步得到临床的关注和重视。有循证医学表明,新辅助化疗在不影响胃癌和食管癌的发病率和围手术期死亡率的情况下,可降低胃癌和食管癌的死亡率且可降低食管癌等的复发率^[39~40]。靶向治疗及免疫治疗等综合治疗也可考虑,但目前缺乏相关临床研究,其疗效有待进一步探究。

5 预后

有关外生型胃癌的报道其术后病理结果大多都是低分化腺癌,恶性程度高;另外,其易侵犯周围脏器和淋巴转移的特性,对于患者预后来说无疑雪上加霜。此外,有案例报道外生型胃癌患者伴有血清甲胎蛋白(AFP)水平的异常增高,其术中探查时未发现肝转移灶,术后 8 个月死于多发性肝转移^[41]。对于胃癌血清 AFP 水平升高者,肝转移更常见、预后更差^[42]。国内张英豪等^[14]对 12 例外生型胃癌患者诊疗分析中,仅 4 例患者中位总生存期(OS)超过 1 年,且最长 1 例不超过 3.5 年。目前国内关于外生型胃癌的报道,大多预后欠佳。

6 小结

外生型胃癌起病隐匿,其具体机制尚待进一步考究,早期缺乏临床症状和体征,胃镜及镜下活检常常出现假阴性。影像学检查易与其他外生型肿瘤混淆,故对于外生型胃癌的早期诊断和鉴别诊断存在一定难度。当胃镜出现假阴性,而影像学检查发现外生型肿物且伴腹腔淋巴结肿大时,不应该排除本病的存在,必要时行腹腔镜下活检联合腹腔脱落细胞学检查,进一步明确诊断。本病的治疗与普通型胃癌类似,国内外尚未出现外生型胃癌的标准治疗方案。早期明确诊断对患者意义重大,因为其外生型特质,易侵犯周围器官。另外,当外生型胃癌伴血清 AFP 水平异常时,特别是术前 AFP 水平异

常升高,术后短时间内降至正常水平,而后再次升高时,应警惕术后出现肝转移,笔者最近临床也观察到此情形。此类型胃癌一般分化程度较低,恶性程度较高,常预后欠佳,临床医生应给予重视。

参考文献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136 (5) : E359 – E386.
- [2] 陈万青,李贺,孙可欣,等.2014年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中华肿瘤杂志,2018,40(1):5–13.
- [3] Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25 (1) : 16 – 27.
- [4] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: a Cancer J Clin, 2018, 68 (6) : 394 – 424.
- [5] Umehara Y, Kimura T, Okubo T, et al. Gastric carcinoma resembling submucosal tumor [J]. Gastric Cancer, 1999, 2 (3) : 191 – 193.
- [6] Lee DH, Choi BI, Lee MG, et al. Exophytic adenocarcinoma of the stomach: CT findings [J]. AJR Am J Roentgenol, 1994, 163 (1) : 77 – 80.
- [7] Zhu YL, Yang L, Sui ZQ, et al. Clinicopathological features and prognosis of Borrmann type IV gastric cancer [J]. J BUON, 2016, 21 (6) : 1471 – 1475.
- [8] Gao S, Cao GH, Ding P, et al. Retrospective evaluation of lymphatic and blood vessel invasion and Borrmann types in advanced proximal gastric cancer [J]. World J Gastrointest Oncol, 2019, 11 (8) : 642 – 651.
- [9] Kim JH, Lee HH, Seo HS, et al. Borrmann type 1 cancer is associated with a high recurrence rate in locally advanced gastric cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25 (7) : 2044 – 2052.
- [10] Chernousov AF, Vetshev FP, Vychuzhanin DV, et al. [Laparoscopic and robot-assisted procedures in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) of stomach] [J]. Khirurgia (Mosk), 2020, (1) : 5 – 13.
- [11] Mathew RP, Xavier JV, Babukumar SM, et al. Clinicopathological and morphological spectrum of gastrointestinal stromal tumours on multi-detector computed tomography [J]. Pol J Radiol, 2018, 83 : e545 – e553.
- [12] Yang HK, Kim YH, Lee YJ, et al. Leiomyomas in the gastric cardia: CT findings and differentiation from gastrointestinal stromal tumors [J]. Eur J Radiol, 2015, 84 (9) : 1694 – 1700.
- [13] Oki E, Higashi H, Honboh T, et al. Huge gastric carcinoma showing an exophytic growth pattern:a case report and review of the literature [J]. J Gastrointest Cancer, 2008, 39 (1 – 4) : 42 – 45.
- [14] 张英豪,张艳君.外生型胃癌 12 例诊治分析[J].肿瘤研究与临床,1999,11(1):3–5.
- [15] 公纯秀.外生型胃癌[J].吉林医药,1975(2):65–70.
- [16] 安国水.外生型胃癌一例[J].宁夏医学杂志,1983,5(5):47–49.
- [17] Ongaro E, Buoro V, Cinausero M, et al. Sarcopenia in gastric cancer: when the loss costs too much [J]. Gastric Cancer, 2017, 20 (4) : 563 – 572.
- [18] Kahlke V, Bestmann B, Schmid A, et al. Palliation of metastatic gastric cancer: impact of preoperative symptoms and the type of operation on survival and quality of life [J]. World J Surg, 2004, 28 (4) : 369 – 375.
- [19] 蒋观征.外生型胃癌(附三例报告)[J].泸州医学院学报,1981,4(3):313–315.
- [20] 刘熠,万智恒.外生型胃癌误诊 2 例[J].包头医学院学报,2000,16(2):163–164.
- [21] Yamane H, Ishida M, Banzai S, et al. Advanced gastric cancer with features of a submucosal tumor diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and boring biopsy preoperatively: a case report and literature review [J]. Int J Surg Case Rep, 2019, 55: 223 – 226.
- [22] 鲁志诚,赵振刚,封月圆.外生型胃腺癌 5 例分析[J].中华消化内镜杂志,2002,19(4):236–237.
- [23] 韦仲,毛华,黄富荣,等.光纤拉曼内窥探头可有效鉴别胃癌组织[J].南方医科大学学报,2019,39(12):1506–1510.
- [24] Leung WK, Ho HJ, Lin JT, et al. Prior gastroscopy and mortality in patients with gastric cancer: a matched retrospective cohort study [J]. Gastrointest Endosc, 2018, 87 (1) : 119 – 127. e3.
- [25] Zhang X, Li M, Chen S, et al. Endoscopic screening in Asian countries is associated with reduced gastric cancer mortality: a meta-analysis and systematic review [J]. Gastroenterology, 2018, 155 (2) : 347 – 354.
- [26] Lim TW, Choi CW, Kang DH, et al. Endoscopic ultrasound without tissue acquisition has poor accuracy for diagnosing gastric subepithelial tumors [J]. Medicine (Madr), 2016, 95 (44) : e5246.
- [27] Tanaka T, Akiyoshi H, Mie K, et al. Contrast-enhanced computed tomography may be helpful for characterizing and staging canine gastric tumors [J]. Vet Radiol Ultrasound, 2019, 60 (1) : 7 – 18.
- [28] Joo I, Kim SH, Lee DH, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasound of gastric cancer: correlation with perfusion CT and histopathology [J]. Korean J Radiol, 2019, 20 (5) : 781 – 790.
- [29] Liu S, Shi H, Ji C, et al. Preoperative CT texture analysis of gastric cancer: correlations with postoperative TNM staging [J]. Clin Radiol, 2018, 73 (8) : 756. e1 – 756. e9.
- [30] Lee DH, Park JH, Kim HJ, et al. Exophytic adenocarcinoma of the stomach: computed tomography and ultrasonography features with emphasis on differentiation from a malignant gastrointestinal stromal tumor [J]. Clin Imaging, 2008, 32 (6) : 447 – 452.
- [31] Pellicano R, Bruno M, Fagoonee S, et al. Endoscopic ultrasound in the preoperative staging of gastric cancer: key messages for surgeons [J]. Minerva Chir, 2015, 70 (6) : 417 – 427.
- [32] 丁平安,刘洋,郭洪海,等.腹腔镜探查联合腹腔脱落细胞学检查在局部进展期胃癌诊治中的应用[J].中华胃肠外科杂志,2020,23(2):170–176.
- [33] Chen C, Chen Q, Zhao Q, et al. Value of combined detection of serum CEA, CA72-4, CA19-9, CA15-3 and CA12-5 in the diagnosis of gastric cancer [J]. Ann Clin Lab Sci, 2017, 47 (3) : 260 – 263.

(下转第 1736 页)

- [8] 江方正,周洁,叶向红. 消化液回输方法及其护理的研究进展 [J]. 解放军护理杂志,2013,30(20):33-36.
- [9] 朱晋国,王健,和源,等. 小肠双造口和肠液回输在重度腹腔感染患者的应用[J]. 中华胃肠外科杂志,2015,18(7):667-670.
- [10] 李艳华,王新利. 新生儿肠外营养相关性胆汁淤积综合征的危险因素[J]. 中国生育健康杂志,2013,24(2):171-173.
- [11] Demehri FR, Stephens L, Herman E, et al. Enteral autonomy in pediatric short bowel syndrome: predictive factors one year after diagnosis[J]. J Pediatr Surg,2015,50(1):131-135.
- [12] 吴锦晖,孙静,李乐,等. 婴幼儿短肠综合征的院内营养支持疗效观察[J]. 临床小儿外科杂志,2016,15(3):277-280.
- [13] 高丽娟,王金秀,莫革琴. 集束化护理策略对早产儿喂养不耐受的影响[J]. 中华现代护理杂志,2019,25(31):4109-4111.
- [14] Edwards S, Davis AM, Bruce A, et al. Caring for tube-fed children: a review of management, tube weaning, and emotional considerations [J]. J Parenter Enteral Nutr,2016,40(5):616-622.
- [15] 吴国豪. 短肠综合征患者的代谢改变及营养支持治疗[J]. 中华胃肠外科杂志,2017,20(10):1117-1121.
- [16] 刘斌,宾文凯,陈小梅,等. 肠内营养与肠外营养对危重症临床疗效的 Meta 分析[J]. 肠外与肠内营养,2017,24(5):277-282.
- [17] Dicken BJ, Sergi C, Rescorla FJ, et al. Medical management of motility disorders in patients with intestinal failure: a focus on necrotizing enterocolitis, gastroschisis, and intestinal atresia[J]. J Pediatr Surg,2011,46(8):1618-1630.
- [18] 周佳亮,葛午平,田松,等. 肠液回输治疗新生儿肠造瘘术后短肠综合征[J]. 临床小儿外科杂志,2018,17(7):537-541.
- [19] 陈焕,蒋维维,路长贵,等. 肠液回输对新生儿小肠造瘘术后的加速康复作用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(7):872-875.
- [20] 朱晋国,于仁,葛恒发,等. 肠液回输对肠外瘘患者小肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中华临床营养杂志,2011,19(4):239-241.
- [21] 胡晓静,张玉侠,曹云. 1 例短肠综合征早产儿应用肠内回输技术的护理[J]. 中华护理杂志,2015,50(9):1147-1148.

收稿日期:2020-03-15 修回日期:2020-04-02 编辑:王宇

(上接第 1732 页)

- [34] Abbas M, Ahmed A, Khan GJ, et al. Clinical evaluation of carcinoembryonic and carbohydrate antigens as cancer biomarkers to monitor palliative chemotherapy in advanced stage gastric cancer[J]. Curr Probl Cancer,2019,43(1):5-17.
- [35] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) [J]. Gastric Cancer,2017,20(1):1-19.
- [36] Oki E, Tokunaga S, Emi Y, et al. Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study (KSCC1302) [J]. Gastric Cancer,2016,19(3):968-976.
- [37] 刘爱俊. 雷替曲塞 TACE 治疗胃癌术后肝转移患者的临床疗效 [J]. 当代医学,2020,26(13):63-65.
- [38] Guner AL, Son T, Cho I, et al. Liver-directed treatments for liver metastasis from gastric adenocarcinoma: comparison between liver resection and radiofrequency ablation[J]. Gastric Cancer,2016,19(3):951-960.
- [39] Choi AH, Kim J, Chao J. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond [J]. World J Gastroenterol,2015,21(24):7343-7348.
- [40] Miao ZF, Liu XY, Wang ZN, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cancer,2018,18(1):118.
- [41] Nakashima H, Sakada T, Otsuka M, et al. A case of α -fetoprotein-producing gastric cancer showing an exogastric growth pattern[J]. J Clin Gastroenterol,1996,22(2):150-153.
- [42] 王雅坤,沈琳,张小田. 70 例血清甲胎蛋白升高晚期胃癌患者的临床病理特征及预后[J]. 中华肿瘤杂志,2017,39(7):514-517.

收稿日期:2020-05-25 修回日期:2020-07-10 编辑:王国品