

内镜治疗早期贲门癌术后合并同时癌的危险因素及预后分析

秦睿璐 徐桂芳 曹守莉 何怡 黄静雯 孟睿 王雷

南京医科大学鼓楼临床医学院消化科 210008

通信作者:王雷,Email: 867152094@qq.com

【摘要】 目的 分析合并同时癌的早期贲门癌的临床特点、合并同时癌的危险因素及预后。方法 回顾2011年1月—2018年6月在南京鼓楼医院消化内镜中心行内镜黏膜下剥离术治疗且术后病理证实为早期贲门癌的499例患者(512处病灶)的病例资料,其中47例患者(50处病灶)合并同时癌,纳入同时癌组,剩余452例患者(462处病灶)纳入非同时癌组。采用 t 检验、 χ^2 检验及Logistic回归分析术后合并同时癌的危险因素,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,对数秩检验进行生存曲线比较。结果 499例患者中有47例(50处病灶)同时癌,发生率为9.4%(47/499)。Logistic回归分析显示,切除病灶大小($P=0.046$, $OR=0.807$, 95% $CI: 0.653\sim 0.996$)、萎缩及肠化($P=0.017$, $OR=3.207$, 95% $CI: 1.229\sim 8.371$)、幽门螺杆菌感染($P=0.046$, $OR=1.952$, 95% $CI: 1.013\sim 3.761$)是早期贲门癌内镜下切除术后合并同时癌的独立危险因素。499例患者中,453例(90.8%)成功随访,Kaplan-Meier曲线显示同时癌组与非同时癌组总体生存率分别为95.2%和97.6%,预后比较差异无统计学意义($P=0.72$)。结论 早期贲门癌合并同时癌发病率不高但仍不容忽视,若贲门病灶较小,需考虑其他部位合并主病灶可能;对于合并幽门螺杆菌感染或周围黏膜萎缩肠化严重的患者,行内镜检查时应仔细观察病变以外黏膜情况,同时建议患者进行更严谨的内镜随访。

【关键词】 胃肿瘤; 早期贲门癌; 内镜治疗; 同时癌

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1303600)

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20191221-00839

Risk factors and prognosis of synchronous tumor of early gastric cardia carcinoma treated by endoscopy

Qin Ruilu, Xu Guifang, Cao Shouli, He Yi, Huang Jingwen, Meng Rui, Wang Lei

Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Wang Lei, Email: 867152094@qq.com

【Abstract】 Objective To study the different clinical features of early gastric cardia carcinoma (EGCC) patients with synchronous tumor, and identify the risk factors and prognosis of the occurrence of synchronous tumor after endoscopic resection. **Methods** A retrospective study was made on the data of 499 patients (512 lesions) who underwent cardiac endoscopic submucosal dissection (ESD) and were pathologically confirmed as EGCC in Nanjing Drum Tower Hospital from January 2011 to June 2018. The patients were divided into synchronous tumor group (47 patients with 50 lesions) and non-synchronous tumor group (452 patients with 462 lesions). Univariate and multivariate logistic regression analysis were performed to identify independent risk factors for the occurrence of synchronous tumor. Kaplan-Meier method was conducted to prognosis. Differences between the two groups were analyzed for significance by the log-rank test. **Results** Among the 499 patients, the incidence of synchronous tumor was 9.4% (47/499). Logistic regression analysis showed that the lesion size ($P=0.046$, $OR=0.807$, 95% $CI: 0.653\sim 0.996$), atrophic gastritis and intestinal metaplasia ($P=0.017$, $OR=3.207$, 95% $CI: 1.229\sim 8.371$), *Helicobacter pylori* infection ($P=0.046$, $OR=1.952$, 95% $CI: 1.013\sim 3.761$) were independent risk factors for the occurrence

of synchronous tumor after endoscopic resection. A total of 453 (90.8%) patients were successfully followed up. Kaplan-Meier curve showed that the overall survival rate of the synchronous tumor group and the non-synchronous tumor group were 95.2% and 97.6%, respectively ($P=0.72$). **Conclusion** The incidence of EGCC accompanied with synchronous tumor is not high, but it should not be neglected. For patients with small lesions, it is necessary to consider the possibility of main cancer in other parts. For patients with *Helicobacter pylori* infection or severe mucosal atrophy and intestinal metaplasia, more attention should be paid to the mucosa around the lesion during endoscopic examination and strict endoscopic follow-up should be carried out.

【Key words】 Stomach neoplasms; Early gastric cardia carcinoma; Endoscopic therapy; Synchronous cancer

Fund program: National Key Research and Development Plan (2016YFC1303600)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20191221-00839

早期贲门癌 (early gastric cardia carcinoma, EGCC) 是指发生于食管胃交界处的腺癌。近年来, 贲门癌发病率逐渐增高^[1], 虽然手术切除被认为是胃肿瘤的唯一治愈性治疗方法, 但其存在手术创伤大、术后生活质量差、并发症多等弊端, 因此内镜下治疗逐渐被人们重视。Huang 等^[2]一项多中心研究表明, 与胃其他部位肿瘤相比, 早期贲门癌的淋巴结转移风险明显较低, 这表明其可能更适合内镜下治疗。日本的长期随访研究显示, 早期贲门癌行内镜黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 治疗的五年生存率为 93.9%~94.2%, 且与外科手术疗效和预后均相当^[3-5]。同时癌是指 1 年以内原发切除部位以外发现的病灶, 包括内镜治疗时已存在或术后 12 个月内经内镜发现的继发性病灶。由于 ESD 保留了更多的胃黏膜, 遗漏同时癌的风险可能增高, 因此明确早期贲门癌内镜切除术后同时癌的危险因素, 对提高内镜下治愈率及制定后续随访方案均有帮助。国内对该方面的大样本研究甚少, 为此本研究对我院内镜下治疗的早期贲门癌合并同时癌患者的相关资料进行回顾性分析, 以期为临床实践提供指导依据。

资料与方法

1. 病例资料: 选取 2011 年 1 月—2018 年 6 月在北京鼓楼医院消化内镜中心行贲门 ESD 治疗的患者共 570 例, 排除低级别上皮内瘤变患者 25 例、合并其他癌症患者 10 例、胃黏膜非肿瘤性病变患者 28 例、病例及随访记录缺失者 8 例, 剩余 499 例患者 (512 处病灶) 的术后病理均为早期贲门癌。其中 47 例患者 (50 处病灶) 合并同时癌, 纳入同时癌组, 剩余 452 例患者 (462 处病灶) 纳入非同时癌组。

2. 治疗方法: 结合染色和放大内镜检查, 确定病灶的范围、性质和浸润深度, 标记、确定病变范围后, 内镜下距病灶边缘外约 5 mm 处进行电凝标记, 注射针于病灶边缘标记点外侧进行多点黏膜下注射, 将病灶抬起, 与肌层分离; 使用 ESD 高频电切开刀沿标记点外侧缘环周切开并充分分离病变周围黏膜, 利用透明帽的作用, 反复进行黏膜下注射, 寻找正确的黏膜下层剥离层面进行剥离直至切除病变, 必要时在过程中和之后进行止血治疗。

3. 观察指标: 患者年龄、性别、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 感染情况、是否吸烟饮酒、家族史、体重指数, 贲门癌灶大小、内镜下形态、ESD 切除病灶大小、组织学分化程度、浸润深度、术前周围黏膜萎缩及肠化程度、是否伴溃疡、是否治愈性切除、是否脉管浸润等。

4. 定义标准: 病灶内镜下形态按照 2005 年巴黎分型更新标准, 浅表性胃癌 (0 型) 分为隆起型 (0-I 型)、平坦型 (0-II 型) 和凹陷型 (0-III 型)。0-II 型根据病灶轻微隆起、平坦、轻微凹陷分为 0-II a、0-II b 和 0-II c 3 个亚型。0-I 型与 0-II a 型的界限为隆起高度是否达到 2.5 mm (活检钳闭合厚度), 0-III 型与 0-II c 型的界限为凹陷深度是否达到 1.2 mm (活检钳张开单个钳厚度)。同时具有轻微隆起及轻微凹陷的病灶根据隆起/凹陷比例分为 0-II c+II a 及 0-II a+II c 型^[6]。癌灶大小以病理测定为准。分化程度及病变周围黏膜萎缩肠化程度均由经验丰富的病理科医师评估。治愈性切除必需同时满足以下两个条件: (1) 切除标本的侧切缘和基底切缘无肿瘤残留; (2) 肿瘤侵犯距离黏膜肌层不超过 500 μm , 无淋巴管侵犯^[7]。

5. 统计方法: 数据分析采用 SPSS 23.0 统计软

件进行,满足正态分布的计量指标用 Mean±SD 描述,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料用例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,当样本量较小时,采用 Fisher 确切概率法;多因素分析采用 Logistic 回归分析;采用 Kaplan-Meier 法分析两组患者的生存率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.同时癌发生情况:同时癌共发生 47 例,发生率为 9.4%(47/499)。大部分同时癌位于胃窦(17 例),其次为胃角(9 例),其余部位分别为胃体 8 例、贲门下 6 例、胃底 3 例;有 4 例患者存在多部位癌变,其中胃角+胃体 1 例,胃底+胃体 1 例,胃窦+胃体 1 例,胃窦+胃角 1 例。

2.单因素分析:分析两组患者资料,同时癌组和非同时癌组患者的年龄、性别、内镜下形态、贲门癌灶大小、病变分化程度、病变浸润深度、是否伴有溃疡、是否有脉管浸润、是否治愈性切除、吸烟史、饮酒史、家族史及体重指数比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);同时癌组患者的 ESD 切除病灶大小(4.3 ± 1.7)cm,小于非同时癌组的(4.9 ± 1.7)cm,同时癌组伴有中-重度萎缩及肠化患者及 HP 感染患者比例均高于非同时癌组(P 均 < 0.05),详见表 1。

3.多因素分析:将单因素分析结果中 $P < 0.15$ 的变量(年龄、切除病灶大小、贲门癌灶大小、萎缩肠化程度、HP 感染)纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,切除病灶越大是早期贲门癌 ESD 术后合并同时癌的独立保护因素($OR = 0.807, 95\% CI: 0.653 \sim 0.996, P = 0.046$),而周围黏膜萎缩及肠化程度越重($OR = 3.207, 95\% CI: 1.229 \sim 8.371, P = 0.017$)和存在 HP 感染($OR = 1.952, 95\% CI: 1.013 \sim 3.761, P = 0.046$)是早期贲门癌 ESD 术后合并同时癌的独立危险因素。

4.生存分析:499 例患者中,453 例(90.8%)成功随访,随访时间 2~101 个月,中位随访时间 48 个月,17 例(3.4%)死亡,其中转移死亡 3 例,手术相关并发症死亡 2 例,其他肿瘤死亡 5 例,其他原因死亡 7 例。同时癌组仅 1 例因其他原因死亡,其余均存活。随访期间,同时癌组和非同时癌组分别有 1 例和 4 例发生异时癌,行第 2 次 ESD 后均恢复良好,未发生相关死亡。Kaplan-Meier 曲线显示同时癌组和非同时癌组的总生存率分别为 95.2% 和 97.6%,差异无统计学意义($P = 0.720$),见图 1。

讨 论

近 20 年来,胃远侧部位肿瘤发生率呈显著下降趋势,而贲门癌发病率却呈明显上升趋势^[1]。在美国和英国贲门癌的发病率以 4%~10% 的增长率逐年升高,位于所有恶性肿瘤发病率增长速度之首,其原因目前尚不十分清楚^[8]。对于早期贲门癌的治疗方法,内镜下切除术较外科手术具有创伤小、术后并发症少、生活质量高等优势。但正是由于内镜切除术可以避免大面积胃黏膜切除,剩余有潜在风险的胃黏膜在原发病灶外其他部位发生同时癌的可能性大大提高^[9]。且因为贲门处特殊的解剖结构,如空间狭窄、下食管括约肌收缩等,内镜操作难度增加^[7],同时癌的漏诊率也随之提高。已有其他关于早期胃癌的研究表明,内镜下切除后合并胃同时癌的发生率为 6.8%~8.1%^[10-11],而本研究中有 9.4% 的患者发现了同时癌,较其他研究稍高,考虑可能因纳入高级别上皮内瘤变为同时癌灶导致。

对于同时癌的起源,Yasuda 等^[12]提出“领域致癌作用”的假说,即在胃癌发病之初,整个胃都暴露在相同的致病原下,每个部位都有潜在癌变可能,最终可能导致胃同时在 2 个或 2 个以上部位发生癌变。本研究结果显示中重度萎缩及肠化和 HP 感染是合并同时癌的独立危险因素也支持了这一观点。现已有文献报道,HP 感染与胃癌的发生发展具有明确相关性^[13],认为 HP 感染与胃黏膜慢性炎症有关,而持续的慢性炎症导致萎缩及肠化是胃黏膜恶变的重要因素^[14-15]。本研究中,同时癌组患者 HP 总体感染阳性率为 72.0%,明显高于非同时癌组的 56.3%,结合上述假说,考虑 HP 引发的炎症导致胃黏膜发生萎缩及肠化并逐渐加重,且整个消化道上皮长期暴露于 HP 感染中,胃的不同部位便会先后或同时出现 1 个或多个癌灶,导致同时癌的发生。遗憾的是在本研究中很多病例资料的 HP 治疗状态信息不全,且 HP 感染持续时间不确定,故病程中患者胃黏膜萎缩及肠化的变化情况不可知,导致无法进一步分析根除 HP 对降低同时癌发生的作用,将来可能需要更大的前瞻性研究来证实。

本研究结果显示贲门切除病灶较小也是合并同时癌的危险因素之一。本研究的 47 例同时癌患者中,42 例均为内镜下同时发现的贲门癌合并远端胃癌,且同时癌组患者病理证实的癌灶大小小于非同时癌组 [1.5 ± 0.8) cm 比 (1.7 ± 1.1) cm],故不排

表 1 早期贲门癌患者临床病理资料比较

资料	非同时癌组 (n=462)	同时癌组 (n=50)	χ^2/t 值	P 值
年龄 (岁, Mean±SD)	65.5±7.7	67.3±7.5	1.587	0.113
性别 [个 (%)]			1.118	0.290
男	379 (82.0)	44 (88.0)		
女	83 (18.0)	6 (12.0)		
镜下形态 [个 (%)]			1.637	0.897
0-I	4 (0.9)	0		
0-II a	71 (15.4)	6 (12.0)		
0-II b	45 (9.7)	5 (10.0)		
0-II c	210 (45.5)	25 (50.0)		
0-II a+II c	126 (27.2)	14 (28.0)		
0-III	6 (1.3)	0		
切除病灶大小 (cm, Mean±SD)	4.9±1.7	4.3±1.7	-2.246	0.025
贲门癌灶大小 (cm, Mean±SD)	1.7±1.1	1.5±0.8	-1.724	0.089
分化程度 [个 (%)]				1.000 ^a
低分化	8 (1.7)	0		
中或高分化	454 (98.3)	50 (100.0)		
浸润深度 [个 (%)]			0.757	0.384
M~SM1	395 (85.5)	45 (90.0)		
≥SM2	67 (14.5)	5 (10.0)		
萎缩及肠化 [个 (%)]			4.699	0.030
无/轻度	438 (95.0)	43 (86.0)		
中/重度	24 (5.0)	7 (14.0)		
溃疡 [个 (%)]			0.000	1.000
有	22 (4.8)	2 (4.0)		
无	440 (95.2)	48 (96.0)		
治愈性切除 [个 (%)]			0.083	0.774
是	371 (80.3)	41 (82.0)		
否	91 (19.7)	9 (18.0)		
幽门螺杆菌感染 [个 (%)]			4.573	0.032
有	260 (56.3)	36 (72.0)		
无	202 (43.7)	14 (28.0)		
淋巴脉管浸润 [个 (%)]			0.726	0.394
有	15 (3.2)	0		
无	447 (96.8)	50 (100.0)		
体重指数 (kg/m ² , Mean ± SD)	23.1±3.3	22.6±2.9	0.957	0.339
吸烟 [个 (%)]			0.009	0.925
是	274 (59.3)	30 (60.0)		
否	188 (40.7)	20 (40.0)		
饮酒 [个 (%)]			0.025	0.873
是	244 (52.8)	27 (54.0)		
否	218 (47.2)	23 (46.0)		
家族史 [个 (%)]			1.709	0.191
有	192 (41.6)	16 (32.0)		
无	270 (58.4)	34 (68.0)		

注:^a 处行 Fisher 确切概率法

除主癌灶为远端胃癌灶可能,因此对于贲门病灶较小患者在行内镜检查时需更加注意远端胃的情况。

预后方面,随访的 453 例患者中仅 17 例死亡,其中因原发病或手术死亡的仅 5 例,同时癌组没

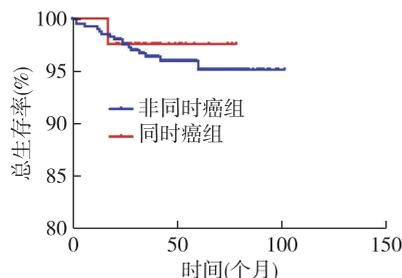


图 1 早期贲门癌患者生存情况的 Kaplan-Meier 曲线

有因疾病本身原因死亡患者, Kaplan-Meier 曲线显示两组的总生存率无显著差异, 提示内镜下治疗效果佳, 长期疗效可, 但后续仍需要规律行胃镜复查。

本研究存在一些不足之处。首先, 因为是回顾性研究并且仅在一个中心进行, 所以存在一定的选择偏倚及转诊偏倚。其次, 部分患者的随访时间偏短, 可能导致结果偏倚。尽管存在这些局限性, 但本研究总结了近 7 年的大量病例资料, 初步结果可证实切除病灶较小, 癌灶周围黏膜存在中重度萎缩及肠化以及合并 *HP* 感染是早期贲门癌合并同时癌的独立危险因素。

总之, 早期贲门癌合并同时癌在临床上已不少见, 应引起高度重视。对于贲门病灶较小的患者需考虑其他部位合并主癌灶可能; 对于合并 *HP* 感染或周围黏膜萎缩肠化严重的患者, 行内镜检查时需要更仔细地检查和评估, 避免遗漏, 术后规律的内镜随访也十分重要。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2013, 23(1):3-9. DOI: 10.1016/j.semradonc. 2012. 09. 008.

[2] Huang Q, Cheng Y, Chen L, et al. Low risk of lymph node metastasis in 495 early gastric cardiac carcinomas: a multicenter clinicopathologic study of 2101 radical gastrectomies for early gastric carcinoma [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(10):1599-1607. DOI: 10.1038/s41379-018-0063-1.

[3] Gong EJ, Kim DH, Ahn JY, et al. Comparison of long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection and surgery for esophagogastric junction adenocarcinoma[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(Suppl 1):84-91. DOI: 10.1007/s10120-016-0679-0.

[4] Yamada M, Oda I, Nonaka S, et al. Long-term outcome of endoscopic resection of superficial adenocarcinoma of the esophagoga-

stric junction[J]. *Endoscopy*, 2013, 45(12):992-996. DOI: 10.1055/s-0033-1344862.

- [5] Hirasawa K, Kokawa A, Oka H, et al. Superficial adenocarcinoma of the esophagogastric junction: long-term results of endoscopic submucosal dissection [J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 72(5):960-966. DOI: 10.1016/j.gie. 2010. 07. 030.
- [6] Milosavljevic T, Popovic D, Zec S, et al. Accuracy and Pitfalls in the Assessment of Early Gastrointestinal Lesions[J]. *Dig Dis*, 2019, 37(5):364-373. DOI: 10.1159/000495849.
- [7] Wang Z, Lu H, Wu L, et al. Long-term outcomes of endoscopic multiband mucosectomy for early esophageal squamous cell neoplasia: a retrospective, single-center study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 84(6):893-899. DOI: 10.1016/j.gie. 2016. 04. 015.
- [8] Su M, Liu M, Tian DP, et al. Temporal trends of esophageal cancer during 1995-2004 in Nanao Island, an extremely high-risk area in China[J]. *Eur J Epidemiol*, 2007, 22(1):43-48. DOI: 10.1007/s10654-006-9086-x.
- [9] Park CH, Lee H, Kim DW, et al. Clinical safety of endoscopic submucosal dissection compared with surgery in elderly patients with early gastric cancer: a propensity-matched analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 80(4):599-609. DOI: 10.1016/j.gie. 2014. 04. 042.
- [10] Lee HJ, Lee YJ, Lee JY, et al. Characteristics of Synchronous and Metachronous Multiple Gastric Tumors after Endoscopic Submucosal Dissection of Early Gastric Neoplasm[J]. *Clin Endosc*, 2018, 51(3):266-273. DOI: 10.5946/ce. 2017. 109.
- [11] Nishida T, Tsujii M, Kato M, et al. Endoscopic surveillance strategy after endoscopic resection for early gastric cancer [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(2):100-106. DOI: 10.4291/wjgp. v5. i2. 100.
- [12] Yasuda M, Kuwano H, Watanabe M, et al. p53 expression in squamous dysplasia associated with carcinoma of the oesophagus: evidence for field carcinogenesis[J]. *Br J Cancer*, 2000, 83(8):1033-1038. DOI: 10.1054/bjoc. 2000. 1443.
- [13] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis [J]. *Gut*, 2015, 64(9):1353-1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- [14] Buckley MJ, O'Shea J, Grace A, et al. A community-based study of the epidemiology of Helicobacter pylori infection and associated asymptomatic gastroduodenal pathology [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 10(5):375-379. DOI: 10.1097/00042737-199805000-00004.
- [15] Genta RM. Review article: after gastritis--an imaginary journey into a Helicobacter-free world [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(Suppl 4):89-94. DOI: 10.1046/j.1365-2036.16.s4.15.x.

(收稿日期:2019-12-21)

(本文编辑:朱悦)