

·短篇论著·

早期食管胃结合部癌的临床病理和内镜表现特点及手术效果分析

周影^{1,2,3} 姜琦^{1,2,3} 陈百胜^{1,2,3} 吴瑕^{1,2,3} 姜秋利^{2,3,4} 周平红⁵ 陈巍峰⁵

¹复旦大学附属中山医院(厦门)内镜中心, 厦门 361015; ²福建省腹部肿瘤精准诊疗临床医学研究中心, 厦门 361015; ³厦门市恶性肿瘤综合治疗临床研究中心, 厦门 361015; ⁴复旦大学附属中山医院(厦门)病理科, 厦门 361015; ⁵复旦大学附属中山医院内镜中心, 上海 200032

通信作者: 陈巍峰, Email: chen.weifeng@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 为探讨早期食管胃结合部癌的临床病理特征、内镜表现及内镜手术效果, 对2014年11月至2021年10月于复旦大学中山医院和厦门分院行内镜黏膜下剥离术治疗且术后病理证实为早期食管胃结合部癌患者的病理和胃镜表现、内镜手术切除短期效果进行回顾性分析。结果显示401例患者中, 男332例, 年龄(66.02±7.93)岁, 女69例, 年龄(66.26±9.31)岁, 男女比例为4.8:1。Siewert II型占70.82%(284/401), 累及小弯侧的病变为57.10%(229/401), 内镜表现为黏膜发红占96.26%(386/401), 病灶形态0-IIc型占38.15%(153/401), 管状腺癌占86.53%(347/401)。内镜黏膜下剥离术整块切除率为99.75%(400/401), 治愈性切除比例72.82%(292/401)。可见, 早期食管胃结合部癌好发于中老年男性, 多为Siewert II型, 最常累及小弯侧, 形态以0-IIc型为主, 多表现为黏膜发红, 以高中分化腺癌居多, 内镜黏膜下剥离术治疗早期食管胃结合部癌是一种安全、有效的治疗方法。

【关键词】 胃镜; 食管胃结合部; 早期胃癌; 内镜黏膜下剥离术; 临床特征

基金项目: 厦门市医疗卫生指导性项目(3502Z20199178, 3502Z20224ZD1069)

Analysis of clinicopathological and endoscopic features and endoscopic efficacy of early gastroesophageal junction cancer

Zhou Ying^{1,2,3}, Jiang Qi^{1,2,3}, Chen Baisheng^{1,2,3}, Wu Xia^{1,2,3}, Jiang Qiuli^{2,3,4}, Zhou Pinghong⁵, Chen Weifeng⁵

¹Endoscopy Center, Zhongshan Hospital (Xiamen), Fudan University, Xiamen 361015, China; ²Clinical Research Center for Precision Medicine of Abdominal Tumor of Fujian Province, Xiamen 361015, China; ³Xiamen Clinical Research Center for Cancer Therapy, Xiamen 361015, China; ⁴Department of Pathology, Zhongshan Hospital (Xiamen), Fudan University, Xiamen 361015, China; ⁵Endoscopy Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Chen Weifeng, Email: chen.weifeng@zs-hospital.sh.cn

【Summary】 To explore the clinicopathological characteristics, endoscopic manifestations, and efficacy of endoscopic procedure for early esophagogastric junction cancer, a retrospective analysis was conducted on the patients who underwent endoscopic submucosal dissection (ESD) and pathologically confirmed early cancer of the esophagogastric junction at Zhongshan Hospital, Fudan University and Xiamen Branch from November 2014 to October 2021. The pathological and gastroscopic features, as well as short-term efficacy of ESD were analyzed. Among the 401 patients, there were 332 males with the age of 66.02±7.93 years, and 69 females with the age of 66.26±9.31 years. The male-to-female ratio was 4.8:1. Siewert type II accounted for 70.82% (284/401). Lesions involving the lesser curvature accounted for 57.10% (229/401). Endoscopic manifestation of mucosal erythema accounted for 96.26% (386/401). Lesion morphology of 0-IIc type accounted for 38.15% (153/401) and tubular adenocarcinoma accounted for

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20240924-00292

收稿日期 2024-09-24 本文编辑 许文立

引用本文: 周影, 姜琦, 陈百胜, 等. 早期食管胃结合部癌的临床病理和内镜表现特点及手术效果分析[J]. 中华消化内镜杂志, XXXX, XX(X): 1-4. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20240924-00292.



86.53% (347/401). The en bloc resection rate of ESD was 99.75% (400/401), with a curative resection rate of 72.82% (292/401). It is indicated that early gastroesophageal junction cancer predominantly occurs in middle-aged and elderly males. It is mostly Siewert type II, and involves the lesser curvature, and primarily presents as type 0-IIc morphology. The lesions are most commonly manifested as mucosal redness and are predominantly moderately to well-differentiated adenocarcinomas. ESD demonstrates a safe and effective therapeutic approach for early gastroesophageal junction cancer.

【Key words】 Gastrosopes; Gastroesophageal junction; Early gastric cancer; Endoscopic submucosal dissection; Clinical features

Fund program: Xiamen Medical and Health Guidance Project(3502Z20199178, 3502Z20224ZD1069)

食管胃结合部(gastroesophageal junction, GEJ)既是食管和胃交界的部位,也是鳞状上皮和柱状上皮移行处,发生的恶性肿瘤可能是鳞状细胞癌也可能是腺癌或其他罕见类型。目前的研究大部分涉及的是腺癌,而腺癌的相关治疗依据又主要来源于非贲门部腺癌,彼此之间存在流行病学和病理学差异,得出的结论是否适用于食管胃结合部肿瘤存在争议,其诊断分型、治疗模式也没有统一标准^[1]。为更好地认识早期食管胃结合部癌的临床病理特点、内镜表现、内镜手术治疗效果及安全性,对我院内镜手术切除的患者资料进行分析,以期临床诊断和治疗提供理论依据。

一、资料与方法

(一)患者纳入

纳入2014年11月至2021年10月在复旦大学附属中山医院及厦门分院因早期食管胃结合部癌进行内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗的患者共计401例,术前影像学检查排除淋巴结转移可能,术后病理确诊为恶性肿瘤的患者。排除标准:(1)各种原因未能顺利完成ESD切除的患者;(2)无完整医疗记录。相关治疗均已签署知情同意书。本研究方案经院医学伦理委员会批准(编号:B2024-005)。

(二)方法

收集患者临床基本资料,记录病灶的内镜表现(病变部位、形态、颜色、大小、有无溃疡等)、病理(肿瘤大小、类型、浸润深度、切缘、脉管、淋巴管侵犯等)结果。患者均采用ESD治疗,手术步骤:确定病灶边界-标记-黏膜下注射-电刀切开黏膜层-剥离病变-止血-留置胃管,如术中如肌层损伤或肉眼可见穿孔情况,予以内镜下金属夹确切缝合;观察术后有无出血,保守治疗无效的出血优先内镜下止血;术后患者如出现消化道狭窄导致的进食困难,予以内镜下球囊扩张或放射状切开治疗。

(三)相关定义

1. 2005年病变形态巴黎分型: Type 0分为隆起型(0-I)、平坦型(0-II)和凹陷型(0-III)。0-I型又分为有蒂型(0-Ip)和无蒂型(0-I_s)。0-II型根据病灶轻微隆起、平坦、轻微凹陷分为0-IIa、0-IIb和0-IIc 3个亚型,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-IIc+IIa及0-IIa+IIc型^[2]。

2. 病变位置Siewert分型标准: I型,肿瘤中心位于齿状

线上1~5 cm; II型,肿瘤中心位于齿状线上1 cm至齿状线下2 cm; III型,肿瘤中心位于齿状线下2~5 cm^[3]。

3. 评估ESD治疗短期疗效指标^[4]

(1)整块切除:病灶在内镜下被整块切除并获得单块标本。

(2)水平/垂直切缘阳性:显微镜下观察见标本侧切缘有肿瘤细胞浸润为水平切缘阳性,基底切缘有肿瘤细胞浸润则称为垂直切缘阳性。

(3)早期胃癌内镜下切除的治愈度分级标准^[5]

eCura A: ①病灶被完整切除(整块切除且水平、垂直切缘阴性、无淋巴血管侵犯); ②任何大小且无溃疡病灶,或≤3 cm有溃疡病灶; ③主要组织学类型为分化型且病灶不存在>2 cm的未分化型成分,肿瘤分期为pT1a。

eCura B: ①病灶被完整切除; ②病灶≤2 cm、未分化型为主、肿瘤分期为pT1a,或≤3 cm、分化型为主、SM1(病灶浸润黏膜下层<500 μm)且黏膜下层无未分化型成分。

eCura C-1: 分化型早期胃癌中,满足eCura A或B但未实现整块切除或水平缘阳性。

eCura C-2: 其他类型及另黏膜下有未分化成分浸润。

新版指南中的治愈性切除对应eCura A和eCura B。非治愈性切除主要指eCura C-2,虽然eCura C-1手术标本水平缘可能为阳性,但ESD可实现完整切除,本文中将eCura C-1单独体现,并未纳入治愈性切除或非治愈性切除^[6-7]。

(4)早期食管癌非治愈性切除标准: 切缘病理阳性、淋巴血管侵犯、病变浸润深度达到黏膜下层(>200 μm)、肿瘤低分化(≥G3)^[8]。

(四)统计学方法

应用SPSS 23.0软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;符合偏态分布应采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,多重比较采用Games-Howell检验;计数资料采用例(%)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

(一)一般资料

本研究共纳入401例患者,其中男332例,年龄(66.02±7.93)岁;女69例,年龄(66.26±9.31)岁,男女比例4.8:1。

(二)内镜表现

1. Siewert分型: 401例病灶中Siewert I型20例(4.99%), Siewert II型284例(70.82%),其中累及齿状线的25例

(8.80%, 25/284); Siewert III 型 97 例 (24.19%)。

2. 肿瘤发病位置: 病灶累及小弯侧 229 例 (57.10%), 累及后壁 179 例 (44.63%), 累及前壁 39 例 (9.73%), 累及大弯侧 28 例 (6.98%), 累及食管下段 20 例 (4.99%), 其中环周病变 6 例 (1.50%)。部分病灶可累及多个位置, 因无法确认病灶始发中心, 如病变同时累及多个位置, 则每个部位各算 1 次。

3. 病灶形态: 401 例病灶中形态为 0-I p 型 5 例 (1.25%), 0-I s 型 12 例 (2.99%), 0-II a 型 78 例 (19.45%), 0-II a+II c、0-II c+II a 型 81 例 (20.20%), 0-II b 型 72 例 (17.96%), 0-II c 型 153 例 (38.15%)。

4. 病灶颜色: 15 例 (3.74%) 病灶 (术后病理证实包含印戒细胞癌及黏液细胞癌) 表现存在黏膜褪色改变, 余 386 例 (96.26%) 均不同程度的表现为黏膜发红。

(三) 病理特征

1. 肿瘤类型: 管状腺癌共计 347 例 (86.53%), 乳头状腺癌 2 例 (0.50%), 黏液腺癌 1 例 (0.25%), 印戒细胞癌 1 例 (0.25%), 混合型癌 36 例 (8.98%), 鳞状细胞癌 6 例 (1.50%), 其他少见组织亚型 8 例 (2.00%)。62 例 pT1b-SM2 期患者中, 有 27 例包含低分化、印戒、黏液、乳头状腺癌、神经内分泌癌成分, 占比达 43.55%。

2. 肿瘤大小: 病灶长径为 1.8 (1.2, 2.7) cm。Siewert I 型 1.35 (0.925, 1.50) cm, Siewert II 型 1.80 (1.20, 2.50) cm, Siewert III 型 2.00 (1.20, 3.00) cm, Siewert I 型与 II 型 ($P=0.020$)、Siewert I 型与 III 型 ($P<0.001$) 之间病灶大小差异有统计学意义, Siewert II 型与 III 型 ($P=0.053$) 之间病灶大小差异无统计学意义。

3. 病灶背景黏膜情况: 70.07% (281/401) 的病灶背景黏膜存在萎缩性胃炎。

(四) 手术治疗效果

1. 肿瘤分期及治愈情况

病灶为 Siewert II 型且未累及齿状线和 Siewert III 型按照胃癌标准进行肿瘤层次的判定, 其中 pT1a-M 期 227 例 (56.61%), pT1b-SM1 期 72 例 (17.96%), pT1b-SM2 期 57 例 (14.21%)。采用 eCura 分级进行治愈分级, 其中 eCura A 级 241 例 (60.10%), eCura B 级 11 例 (2.74%), eCura C-1 级 22 例 (5.49%), eCura C-2 级 82 例 (20.45%)。

病灶为 Siewert I 型和 Siewert II 型且累及齿状线按照食管癌标准进行肿瘤层次判定, 其中 pT1a-M 期 38 例 (9.48%); pT1b-SM1 期 2 例 (0.50%), pT1b-SM2 期 5 例 (1.25%), 采用早期食管癌非治愈性切除标准判定共计 40 例达到治愈性切除 (9.98%)。

401 例病灶中整块切除率为 99.75% (400/401), 达到治愈性切除标准的达 72.82% (292/401), 非治愈性切除的有 21.70% (87/401), eCura C-1 级的 22 例 (5.49%) 不计入治愈性切除或非治愈性切除。非治愈性切除病例中, 术后追加外科手术治疗且能够获取到病理结果的患者 43 例, 其中 5 例手术标本见癌组织残留 (11.63%, 5/43), 1 例伴淋巴结转

移 (2.3%, 1/43)。

2. 并发症

术中固有肌层损伤 32 例, 金属夹夹闭损伤点后均未出现穿孔; 短期术后出血 3 例, 均成功内镜下止血; 病变占据贲门或食管下段半周以上病变共计 137 例, 术后狭窄 10 例, 其中 2 例为术后追加外科手术导致, 球囊扩张治疗 6 例, 支架置入 1 例, 放射状切开 1 例, 均有效改善狭窄。

讨论 食管胃结合部早期癌涵盖食管下段的鳞状细胞癌、食管腺癌及多种类型, 在对肿瘤的区域划分上, 本研究结合了目前最为医师所采纳的 Siewert 等^[3]提出的定义和分型, 依据内镜正镜、翻转位来确定齿状线, 即对应于纵向胃皱襞的最近端, 但是仍然会受食管裂孔疝、呼吸和膈肌运动的影响, 存在一定误差。本研究发现在食管胃结合部早期癌中, Siewert I 型和 Siewert III 型各占 24.99% 和 24.19%, Siewert II 型占比最高, 可达 70.82%, 即临床最常见的贲门癌, 这与其他研究结果类似, 但临床中需明确区分病变的分型, 因不同位置的病变发病原因、病变特点淋巴结转移规律、手术切除要求及术后评估均存在差异, 不能一概而论^[9]。

日本食管学会在第 12 版的《食管癌处理规约》中提出, 对于食管胃结合部癌的病理学分期, 首先应视组织学类型而定, 其次对累及齿状线且肿瘤中心距齿状线 2 cm 以内的肿瘤, 应用食管癌 TNM 分期标准, 所有未累及齿状线的肿瘤, 不论肿瘤中心距离齿状线多远, 均按胃癌处理^[10]。据此, 本研究中 Siewert I 型肿瘤按照食管癌标准分期, Siewert III 型参照胃癌标准分期, Siewert II 型依据是否累及齿状线进行划分, 最终得出 pT1a-M 及 pT1b-SM1 共占 84.55%, pT1b-SM2 占 15.45%。因病理上评估食管及胃黏膜下浸润的深度不同, Siewert II 型病变依据不同分期标准可能出现不同结果, 进一步导致后续治疗方案受到影响, 结合长期预后分析哪种分期方式更为合适有待进一步研究。62 例 pT1b-SM2 患者中有 27 例包含低分化、印戒、黏液、乳头状腺癌、神经内分泌癌成分, 占比达 43.55%, 可见病灶包含分化差或乳头、神经内分泌癌成分更容易导致 ESD 不完全切除率的增加, 可能由于该类肿瘤起源于深层细胞有关, 这与其他研究结果也相似^[11]。本研究按照 Siewert 分型对病变分组评估达到了治愈性切除比例为 72.82%, 非治愈性切除为 21.70%。新版指南中的治愈性切除对应 eCura A 和 eCura B。非治愈性切除主要指 eCura C-2, 虽然 eCura C-1 手术标本水平缘可能为阳性, 但 ESD 可实现完整切除, 本文中将占比 5.49% 的 eCura C-1 单独体现, 并未纳入治愈性切除或非治愈性切除^[6-7]。我们对非治愈性切除的患者建议追加外科手术治疗, 追加外科手术治疗且能够获取到病理结果的患者共 43 例, 5 例 (11.63%) 手术标本见癌组织残留, 1 例印戒细胞癌+大细胞神经内分泌癌患者伴淋巴结转移, 提示 ESD 对治疗食管胃结合部早期癌有较好的近期疗效, 但是对于包含分化程度差或罕见类型肿瘤成分的病灶, 容易出现非治愈性切除。随着术前放大及超声内镜技术的发展, 术前评估肿瘤成分有着至关重要的作用, 如怀疑存在上

述肿瘤成分,对ESD指征要慎重评估。

401例患者只有1例因粘连严重最后进行了内镜下分片黏膜切除,并追加了外科手术治疗,整块切除率为99.75%,可见ESD对早期癌病变整块切除有着明显优势。本研究涵盖了食管胃结合部常见类型及大部分罕见肿瘤,其中以管状腺癌最为常见,高中分化占比达81.05%,术中出现肌层损伤32例,术后出血3例,狭窄10例,均通过内镜下治疗得到缓解或治愈,可见大部分早期分化的食管胃结合部癌为内镜下手术适应证^[12]。

流行病学上,研究发现男性是食管胃结合部早期癌的高发人群,发病年龄为(66.02±7.93)岁,其发病率约为女性的4.8倍。这与食管早期癌及贲门早期癌、胃癌的男女发病比例类似^[13]。既往研究显示Siewert I型肿瘤类似于远端食管腺癌,如好发于男性、有反流症状史、组织学类型以肠型为主、好继发于巴雷特食管。Siewert III型和II型肿瘤也好发于男性,存在两种不同病因:一是源自巴雷特食管,二是由幽门螺杆菌感染和萎缩性胃炎引起^[14-16]。本研究中有70.07%的病例发生在萎缩性胃炎的背景黏膜上,其他研究还发现深在性囊性胃炎也可能是腺癌形成的重要原因^[12]。病变大小上Siewert I型和II及III型之间存在统计学意义($P<0.05$),这与解剖学上I型处于食管下端,空间较小,病变相对容易被早期发现有关。

内镜表现上,食管胃结合部早期癌发病部位最常累及小弯侧(57.10%, 229/401)和(或)后壁(44.63%, 179/401);401例病变中只有包含印戒细胞癌及黏液细胞癌表现为黏膜褪色改变,余均不同程度的表现为黏膜发红(386/401, 96.26%),病变形态上以0-IIc型占比最大,为38.15%,临床中需要正镜-倒镜结合观察,重点观察小弯及后壁区域中黏膜发红、伴有凹陷的病变。

本研究尚存在一些不足之处。首先,本研究主要意在分析临床病理、内镜表现及短期手术治疗效果特征,未纳入长期随访数据;其次,本研究为回顾性分析内镜图片进行位置分型,判定结果会出现一定程度的误差。但本研究涵盖了该部位常见类型癌的及大部分罕见肿瘤类型,总结了食管胃结合部早期癌的内镜及临床病理特征,并证实ESD治疗早期食管胃结合部癌是一个安全有效的方法。

综上,早期食管胃结合部癌好发于中老年男性,多为Siewert II型,最常累及小弯侧及后壁,形态以0-IIc型为主,普通白光下病变多表现为黏膜发红,以高中分化腺癌居多。ESD治疗食管胃结合部癌是一种安全、有效的治疗方法,具有较高的治愈率和较低的手术并发症。食管胃结合部在解剖学上跨越食管远端和胃近端,需重视食管胃结合部癌的范围与分型,加深食管胃结合部癌的认识,有助于提高对这一特殊区域恶性肿瘤的治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 周影:研究设计,论文书写;姜琦、陈百胜、吴瑕:数据采集及整理;姜秋利:病理数据确认;周平红、陈巍峰:论文逻辑

框架搭建、全文终稿的校对与投稿流程管理

参 考 文 献

- [1] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (6th edition) [J]. Gastric Cancer, 2023, 26(1):1-25. DOI: 10.1007/s10120-022-01331-8.
- [2] Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002 [J]. Gastrointest Endosc, 2003, 58(6 Suppl):S3-43. DOI: 10.1016/s0016-5107(03)02159-x.
- [3] Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction [J]. Br J Surg, 1998, 85(11): 1457-1459. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x.
- [4] 国家卫生健康委员会.胃癌诊疗规范(2018年版)[J].肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 55-82. DOI: 10.12151/JMCM.2019.01-08.
- [5] Hatta W, Gotoda T, Koike T, et al. History and future perspectives in Japanese guidelines for endoscopic resection of early gastric cancer [J]. Dig Endosc, 2020, 32(2): 180-190. DOI: 10.1111/den.13531.
- [6] Shimada T, Yamagata T, Kanno Y, et al. Predictive factors for short-term survival after non-curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer [J]. Digestion, 2021, 102(4): 630-639. DOI: 10.1159/000510165.
- [7] Yamada S, Hatta W, Gotoda T. Response [J]. Gastrointest Endosc, 2020, 92(1):224-225. DOI: 10.1016/j.gie.2020.02.045.
- [8] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组.中国食管癌早诊早治专家共识 [J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(10):1066-1075. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220220-00114.
- [9] 曹智博, 赵治国, 申民强, 等. 胃食管结合部早期癌53例内镜特征分析 [J]. 中华消化内镜杂志, 2016, 33(9):603-608. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.09.007.
- [10] 日本食道学会.食道癌处理规约[M].12版.东京:金原出版株式会社, 2022.
- [11] 黄小杰, 林晓露, 梁玮, 等. 早期胃食管结合部癌行内镜黏膜下剥离术后非治愈切除的危险因素分析 [J]. 江苏大学学报(医学版), 2022, 32(4): 350-354. DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y220016.
- [12] 北京市科委重大项目《早期胃癌治疗规范研究》专家组.早期胃癌内镜下规范化切除的专家共识意见(2018,北京)[J].中华消化内镜杂志, 2019, 36(6):381-392. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.06.001.
- [13] 袁晓晨, 曹守莉, 倪牧含, 等. 分化型早期贲门癌的临床病理特征及内镜治疗疗效观察 [J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(3): 215-219. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210802-00284.
- [14] Tan PO, Soh A, Kusano C, et al. Is there an increasing incidence of gastroesophageal junctional adenocarcinoma and barrett esophagus in Asia? A review of diagnostic conundrums [J]. Digestion, 2022, 103(1):37-44. DOI: 10.1159/000519922.
- [15] Tan WW, Cheng CS, Wang KX, et al. Most Siewert type II esophagogastric junction adenocarcinomas in Chinese patients lack a Barrett esophagus background [J]. Ann Diagn Pathol, 2023, 67:152216. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2023.152216.
- [16] McColl KE, Going JJ. Aetiology and classification of adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction/cardia [J]. Gut, 2010, 59(3):282-284. DOI: 10.1136/gut.2009.186825.