

食管胃结合部癌前病变和早期癌的研究进展

杨惠珍 张立玮

【摘要】 Siewert 将在食管胃连接部上下 5 cm 范围内发生的肿瘤定义为食管胃结合部肿瘤, 包括远端食管腺癌、真正意义上的贲门癌和近端胃癌。传统上认为远端食管腺癌起源于 Barrett 食管黏膜, 与反流相关疾病关系密切; 贲门腺癌起源于贲门黏膜, 与幽门螺杆菌感染关系密切; 而近端胃癌则与幽门螺杆菌和肠化具有较强的关联性。反流相关疾病、Barrett 食管和肠上皮化生、幽门螺杆菌感染等与食管胃结合部肿瘤的关系一直是该部位肿瘤的研究热点, 但是也存在强烈的争议。随着食管胃结合部解剖学和组织学发展成熟, 结合早期发现该部位癌变倾向, 使得关于食管胃结合部癌变的病因、分子机制、解剖学及组织学上的探讨越来越深入明朗。因此在早期发现该部位病变并加以干预可以有效地帮助临床和科研工作者解决困扰, 同时显著提高肿瘤患者的生存率。

【关键词】 食管胃接合处; 癌前病变; 早期癌; 监测; 治疗

The study and research of gastro-esophageal junction early lesion and adenocarcinoma Yang Huizhen, Zhang Liwei. Endoscope Department of The Fourth Hospital Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China
Corresponding author: Zhang Liwei, Email: hbsyzlw@126.com

【Abstract】 Siewert defined esophagogastric junction tumors as tumor esophagogastric junction within the range of the upper and lower 5 cm, and divided it into distal esophageal adenocarcinoma, gastric cardia in the true sense and proximal gastric adenocarcinoma. Traditionally considered distal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus mucosa origin, closely related with reflux diseases; cardia adenocarcinoma originated in the cardia mucosa, closely related to *Helicobacter pylori* infection; proximal gastric adenocarcinoma strongly correlation with intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*. The relationship between reflux-related disease, Barrett esophagus, intestinal metaplasia, *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal junction tumors has been the site of the tumor hotspot, and has a strong controversy. With the esophagogastric junction anatomy and histology developed, combined with early detection, makes the etiology, molecular mechanisms, anatomy and histology about gastroesophageal junction cancer more deeply clear. Therefore, early detection of the lesion and to intervene effectively can help clinicians and researchers to solve problems, while significantly improve the survival rate of cancer patients.

【Key words】 Esophagogastric junction; Early lesion; Early stage of adenocarcinoma; Surveillance; Therapy

国内外流行病学研究发现食管胃结合部肿瘤发病率逐年上升^[1-2], 而远端胃癌发病率则呈下降的趋势。由于疾病发病的隐匿性使得大部分食管胃结合部肿瘤患者就诊时已属晚期, 病灶侵及远端食管和近端胃, 解剖学和组织学界界限不清, 难以进行准确的分型分类诊断。同时由于诊断手段的局限性及对该部位重要概念的混淆, 使得临床医师不能及时

发现该部位病变或者是诊断笼统含糊, 这就为后续的科研和临床工作带来了很大的困难。深入了解食管胃结合部肿瘤发病的高危因素有助于临床医师提高警惕, 早期发现该部位病变, 准确分型, 同时结合早期治疗阻断病变进展, 可以有效地指导临床和预后, 以及进行大规模的科学研究。因此对该部位癌前病变及早期癌的诊断及治疗越来越受到各学术界关注。

一、食管胃连接部的界定

对食管胃结合部的正确认识基于对食管胃连

接部的正确理解。1950年Norman Barrett将食管定义为由复层鳞状上皮覆盖的前肠^[3],这样解剖学上的食管胃连接部与组织学上鳞柱状上皮交界相重叠。几年之后Barrett推翻了自己的观点并且提出食管远端存在着一段正常的柱状上皮覆盖的区域。Spechler将这段柱状上皮覆盖的食管解释为食管由柱状上皮化生取代了正常的鳞状上皮^[4],这样一来,人们仅靠肉眼就很难区分解剖学上正常的食管和胃。

Sharma等在芝加哥会议上提出管状食管和囊状胃的分界可以以胃在最小充气状态下胃黏膜皱褶消失的地方作为标志。日本食管协会则将食管下段栅栏状血管消失的地方作为正常食管和胃的分界。Barrett食管Prague C&M分型标准中强调将胃最小充气状态下胃皱褶消失的地方作为食管胃连接的部位,并且以此将Barrett食管分为长节段Barrett食管和短节段Barrett食管。随着大量临床研究的出现,人们越来越倾向于接受一种观点,即正常情况下鳞柱状上皮交界处与食管胃连接部重叠,随着长时间的胃食管反流以及Barrett食管的形成,鳞柱状上皮交界逐渐向食管胃连接部近端移位。

由于对食管胃连接部的认识不清,导致临床上将部分远端食管早期癌及癌前病变归入贲门早期癌及癌前病变的情况时有发生。Siewert将食管胃连接部上下5cm的范围定义为食管胃结合部,并且按照肿瘤的中心位置将食管胃结合部肿瘤分为三型^[5],I型即食管远端腺癌,肿瘤中心位置在食管胃连接部上1~5cm范围内;II型,真正意义上的贲门癌,肿瘤中心位置在食管胃连接部上1cm和其下2cm之间;III型即贲门下胃癌,肿瘤中心位置在食管胃连接部下2~5cm范围内。Siewert分型是针对晚期食管胃结合部肿瘤而出现的,在无法判断肿瘤的起源时协助临床医师选择手术方式。若在早期发现食管胃结合部病变结合Siewert分型就可以有效地帮助内镜医师进行诊断和分类,具有重要的临床和科研价值。可见正确认识食管胃连接部是临床和科研工作中容易忽略又具有重要意义的一部分。

二、病因及发病机制

1. 胃食管反流疾病和Barrett食管:胃食管反流病被认为是食管腺癌一个重要危险因素,长期的胃食管反流导致食管远端鳞状上皮被腺上皮取代形成Barrett食管,在此基础上Barrett食管黏膜长

期损伤最终发生食管远端腺癌。研究发现无不典型增生的Barrett食管每年有0.33%发展为食管腺癌,食管腺癌的标准化发病率随着胃食管反流患者随访时间的增加而增加^[6]。尽管如此,慢性反流疾病在Barrett食管及食管腺癌进展上的作用仍然不确定。一项对于110名行乙状结肠镜检查的退伍军人进行反流相关症状的问卷调查研究,未发现该组无症状大龄退伍军人与病理学证实胃食管反流患者的Barrett食管发病率存在差别^[7]。同时研究发现无论是抗反流手术还是抗反流药物都没有更有效降低腺癌发病率的证据^[6]。

胃食管反流和胃贲门腺癌的相关性很弱,但是澳大利亚的一组人群资料研究发现,吸烟和频繁的反流症状解释了大部分的贲门腺癌^[8]。有研究也发现了胃食管反流与贲门腺癌发生存在统计学意义。组织学上Chandrasoma研究发现贲门黏膜不是正常存在于食管胃结合部的黏膜,贲门和泌酸性贲门黏膜的患者24h pH监测存在异常的酸反流,并且较大可能存在食管下括约肌闭锁不全^[9]。Jain对内镜下正常人鳞柱状上皮交界处的活检发现65%缺乏贲门黏膜。这些研究倾向于将贲门腺癌也归于反流相关的肿瘤。但是这种联系的机制还不清楚,因为胃贲门肠化的发生中并没有发现反流存在的证据。胃食管反流疾病在食管腺癌和贲门腺癌发病中均体现了其高危致癌因素的特征。但是反流相关疾病在Barrett食管、食管腺癌及贲门腺癌进展上的意义尚存在较大的争论^[10]。

2. 肠上皮化生:肠上皮化生被认为是Barrett食管癌变的起点,伴随杯状细胞出现的特殊肠化癌变发生率远高于贲门型和胃底型肠化^[11]。美国将Barrett食管定义为鳞柱状上皮交界向食管胃连接部近端移位,且伴随特殊肠上皮化的组织学改变,强调特殊肠化在Barrett食管及食管腺癌进展中的重要性。关于贲门腺癌,王立东等^[12]的研究认为肠上皮化生是贲门癌癌前病变一种重要的表现形式,大肠型和完全型肠化是贲门癌癌前病变的主要组织学类型。Ruol等^[13]对Barrett食管腺癌和贲门腺癌早期癌手术切除标本的研究发现26例Barrett食管腺癌中25例癌旁黏膜存在肠化,16例贲门腺癌中11例存在贲门肠化。该研究发现肠化是Barrett食管腺癌和贲门腺癌早期癌癌旁组织中普遍存在的现象。Barrett食管伴随肠化是食管腺癌发生的癌前病变,是否胃贲门腺癌也具有同样的癌前病变,

例如贲门肠化。只是前者产生于更长节段的肠化,而贲门腺癌起源于更短节段的贲门肠化。

可见肠化在食管胃结合部肿瘤进展过程中发挥了重要的作用。但是最近有研究对特殊肠化在肿瘤进展上的意义提出了质疑。认为无杯状细胞的柱状上皮化生表现出肠化的生物学特征,并且存在分子异常,符合癌前病变的危险因素^[14], Kelty等^[15]的回顾性病例分析将远端食管柱状上皮覆盖,伴或不伴特殊肠化的食管腺癌患者进行量化,700余例数据统计结果发现,两组患者食管腺癌的发生率无差别。可见无杯状细胞的柱状上皮化生有恶变可能,尽管相关的危险度不够清楚。

3. 幽门螺杆菌感染: 流行病学研究认为幽门螺杆菌聚集,尤其是携带 CagA 抗原的幽门螺杆菌的聚集与食管胃结合部腺癌的发病风险降低相关。王忻对 115 例电子内镜确诊为胃食管反流病及 90 例无反流疾病的对照组进行研究发现胃食管反流病组幽门螺杆菌感染显著低于对照组。2008 年的一篇 Meta 分析研究证明 Barrett 食管患者幽门螺杆菌感染率,特别是 cagA 阳性幽门螺杆菌菌株感染率较内镜检查正常者明显减少^[16]。幽门螺杆菌感染可能从某种程度上抑制了胃食管反流的进展,可以降低食管腺癌的发病风险。目前的大量研究认为幽门螺杆菌感染是贲门腺癌发生的重要危险因素。张立玮等研究发现幽门螺杆菌感染与贲门腺癌的发病密切相关。但是国内外也有报道称贲门腺癌的发病风险与幽门螺杆菌感染无明显的相关性^[17]。

4. 吸烟、体重指数: 2004 年, IARC 卫生组织称吸烟与食管腺癌有因果关系。美国关于食管腺癌的一项大样本的研究发现,与不吸烟者相比较,吸烟者发生食管腺癌是不吸烟者的两倍。2011 年 Eva Negri 的 Meta 分析研究发现吸烟确实是食管和贲门腺癌的发病危险因素,吸烟者食管腺癌和贲门腺癌发病危险度无差别,且随着吸烟的量和持续时间的增加其发病风险也相应增加^[18]。

西方国家研究认为超重是食管腺癌和贲门腺癌的发病高危因素。有学者研究发现体重指数与食管腺癌存在一个强的剂量依赖关系,与贲门腺癌也存在相关性,但是随着体重指数的增加并不明显增加贲门腺癌的发病风险^[19]。白文龙等^[20]的研究发现中国北方食管癌高发区贲门低级别上皮内瘤变(LIN)、高级别上皮内瘤变(HIN)及早期浸润癌在体重指数不同切点的变化无关联性,认为体重指

数可能不是贲门癌的主要危险因素。

三、早期病变监测

日本内窥镜学会确定癌组织局限于黏膜层和黏膜下层而未浸润肌层的癌为早期胃癌,这个标准同样也被应用于胃食管结合部早期癌。流行病学研究表明不典型增生是一种癌前病变的表现。对食管癌和重度不典型增生患者进行随访发现重度不典型增生和早期食管癌的生存时间无明显差别。因此对高危人群胃食管结合部进行监测发现癌前病变尤其是重度不典型增生和早期癌是目前食管胃结合部随访的主要任务。

食管胃结合部位于管状食管下端和喇叭形的胃近端,影像学检查常常难以发现该位置的病变。目前用于检测食管胃结合部早期病变的主要是胃镜检查结合电子染色,对胃镜观察可疑部位进行有目标的活检及病理可以增加癌前病变和早期癌的检出。Barrett 食管发生食管腺癌的概率约是 500/100 000 人,是普通人群的 3~6 倍^[14]。Barrett 食管伴随高级别不典型增生食管腺癌的发病率是 6%, 30% 的 Barrett 食管伴高级别不典型增生切除标本发现食管腺癌的存在^[7],可见 Barrett 食管伴随高级别不典型增生是食管腺癌的重要的癌前病变。国内尚缺乏 Barrett 食管腺癌发病的流行病学数据,但是 Barrett 食管是食管腺癌发生的高危因素得到了国内外专家的一致认可,因此 Barrett 食管长期的内镜监督和随访被提倡。2012 年美国的一篇共识上提出常规对内镜 Barrett 食管患者每隔 2 cm 进行四个象限的充分活检作为 Barrett 食管内镜监测方案,对 Barrett 食管不典型区域进行详细描述, Barrett 食管无不典型增生 2~3 年随访; Barrett 食管伴低级别不典型增生者 6~12 个月进行随访; Barrett 食管伴高级别不典型增生提倡内镜监督及治疗,对进行局部烧灼和手术治疗的患者必须进行内镜随访^[14]。

组织学上认为正常食管胃结合部包含 2 cm 由单纯黏液腺细胞组成的贲门黏膜,在此基础上发生的腺癌就是贲门腺癌。王国清等^[21]的研究发现贲门癌具有高发位点(10~1 点钟方向),内镜下对贲门癌高发部位进行重点观察,结合活检可以有助于可疑部位癌前病变和早期癌的检出。于卫芳等^[22]的研究发现贲门黏膜不规则改变伴异性血管形成是贲门早期癌的特征表现,结合放大内镜可以有效提高该病变的检出率。提倡对贲门病变伴随低级别

上皮内瘤变进行随访, 每年至少随诊一次, 伴随高级别上皮内瘤变拒绝治疗者每6个月随诊一次, 已经进行内镜治疗, 治疗后2, 3, 6, 12个月进行随访, 随访两年无异常可认定为临床治愈^[10]。

临床上关于食管胃连接部的定义含糊不清, 常常以鳞柱状上皮交界来代替食管胃连接部。发达国家研究发现食管腺癌的发病率持续上升, 而贲门腺癌在20世纪80年代以后发病率已经呈现稳定的趋势。这可能是由于以往临床医师对食管胃结合部认识不清导致将一部分远端食管腺癌归入了贲门腺癌。Hawe等^[23]报道了5例食管下段腺癌手术切除标本, 发现3例肿瘤定位在柱状上皮覆盖的食管的顶部, 另外2例发生在鳞柱状上皮交界处, 临床上常常将这个位置的癌归于贲门癌的范围, 这将严重影响食管胃结合部的诊断、治疗和随访。可见临床医师尤其是内镜医师必须首先加强对食管胃连接部的认识, 才能更好地对食管胃结合部癌前病变和早期癌进行监测。

四、早期病变治疗

有资料显示食管远端腺癌治疗预后最好, 这可能基于该部位早期癌及癌前病变发现率和肿瘤完全切除率均高的原因。随着临床诊断水平的提高, 越来越多的食管胃结合部癌前病变和早期癌被发现, 这就使得患者可以实现瘤体的完全切除, 同时针对早期癌及癌前病变的内镜黏膜切除、氩气等离子电凝、光动力学治疗、内镜激光治疗联合质子泵抑制剂等大量非手术方法也已经发展起来。目前内镜黏膜切除及氩气等离子治疗是贲门癌前病变及早期癌的主要治疗手段。研究也发现内镜黏膜切除和射频消融是Barrett食管最有效的治疗方法, 提倡Barrett食管伴高级别不典型增生和黏膜内癌的内镜治疗^[14]。

氩气等离子凝固是一种非直接接触性的透热疗法, 与其他治疗方法相比具有较低的穿孔率, 被广泛应用在食管、胃、结肠的烧灼和姑息治疗, 止血, 电凝, 血管发育不良损伤, Barrett食管的黏膜消融等治疗上。研究发现内镜下氩气等离子凝固是治疗食管早期病变的安全有效的措施。国外10例高级别不典型增生和早期癌, 氩气等离子凝固治疗后随访2年8例未发现肿瘤的复发^[14]。25例Barrett食管伴高级别不典型增生患者氩气等离子凝固治疗后22例食管黏膜得到完全恢复, 内镜随访7年未发现食管腺癌的发生。Barrett食管伴随高级别上

皮内瘤变及黏膜内癌, 且范围 $<2/3$ 周的病灶推荐内镜下黏膜切除术(EMR); Barrett腺癌浸润黏膜下层, 浸润深度 $<500\mu\text{m}$ 、不伴血管浸润的低度恶性的肿瘤, 内镜下EMR术可以代替传统的食管切除手术^[14]。贲门高级别上皮内瘤变及中高分化黏膜内癌推荐EMR和内镜黏膜下层剥离术(ESD)^[10]。EMR是内镜下对黏膜固有层及以上表浅病变进行切除, 对直径 $<2\text{cm}$ 的病变可以达到完全的切除, 具有切除范围小、预后好等优点, 已经代替了传统手术治疗成为表浅肿瘤的主要治疗手段。一项前瞻性研究数据资料显示在92例内镜黏膜切除的患者, 90例可以达到完全的病灶切除^[7]。ESD术适用于 $>2\text{cm}$ 的高级别上皮内瘤变; 无合并溃疡存在的分化型黏膜内癌, 不论病变大小; 合并溃疡存在的直径 $\leq 3\text{cm}$ 的分化型黏膜内癌; 无溃疡发生, 直径 $<2\text{cm}$ 的低分化型黏膜内癌^[24]。

五、结论

食管胃结合部肿瘤发病机制一直是临床及科研工作者困扰和关注的问题。无论是反流相关疾病、肠上皮化生还是幽门螺杆菌感染, 这些证据的收集都必须在病变早期阶段进行, 一旦到了晚期、肿瘤细胞占满整个消化道管壁将严重影响这些证据的收集。深入研究该部位肿瘤发病的病因病机, 有助于临床医师对高危人群进行重点观察。

目前内镜监测和治疗是食管胃结合部癌前病变和早期癌处理的主要手段, 加强食管胃结合部的内镜及各种影像监测, 早期发现病变的存在和癌变潜能, 同时对其进行治疗干预, 不仅有助于食管胃结合部肿瘤的明确诊断, 在临床上还可以更好地指导治疗方法、预后分析, 且对进行大样本的科学研究提供了良好的解剖学和组织学支持。临床上一直缺乏明确的食管胃结合部肿瘤相关研究数据, 或者是样本数量较小难以服众。我们期待更大数量的食管胃结合部肿瘤癌前病变和早期癌的研究资料的出现。

参 考 文 献

- [1] 陈万青, 张思维, 陈志峰. 中国食管癌胃癌高发区贲门癌流行趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2008, 12(17): 998-1000.
- [2] 陈志峰, 李军, 何永明, 等. 四川盐亭与河北磁县1988~2007年贲门癌发病趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 5(22): 344-349.
- [3] Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis' [J]. Br J Surg, 1950, 38(150): 175-182.
- [4] Spechler SJ. The columnar lined esophagus: History, terminology, and clinical issues[J]. Gastroenterol Clin North Am, 1997, 26(3): 455-465.

- [5] Siewert JR, Tein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction[J]. Br J Surg, 1998, 85(11): 1457-1459.
- [6] Ye W, Chow WH, Lagergren J, et al. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery[J]. Gastroenterology, 2001, 121(6): 1286-1293.
- [7] Gerson LB, Triadafilopoulos G. Screening for Esophageal Adenocarcinoma: An Evidence-Based Approach[J]. Am J Med, 2002, 113(6): 499-505.
- [8] Olsen CM, Pandeya N, Green AC, et al. Population Attributable Fractions of Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction[J]. Am J Epidemiol, 2011, 174(5): 582-590.
- [9] Chandrasoma P. Controversies of the cardiac mucosa and Barrett's oesophagus[J]. Histopathology, 2005, 46(4): 361-373.
- [10] 卫生部疾病预防控制局. 癌症早诊早治项目专家委员会主编. 癌症早诊早治项目技术方案 2011年版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011:8.
- [11] 田洋, 李延青. Barrett食管临床及内镜特点与病理关系分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2009, 8(18): 728-731.
- [12] 王立东, 高社干, 冯笑山, 等. 贲门癌癌旁和无症状人群贲门黏膜活检组织肠上皮化生检测[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2006, 1(41): 41-44.
- [13] Ruol A, Parenti A, Zaninotto G, et al. Intestinal Metaplasia Is the Probable Common Precursor of Adenocarcinoma in Barrett Esophagus and Adenocarcinoma of the Gastric Cardia[J]. Cancer, 2000, 88(11): 2520-2528.
- [14] Bennett C, Vakili N, Bergman J, et al. Consensus Statements for Management of Barrett's Dysplasia and Early-Stage Esophageal Adenocarcinoma, Based on a Delphi Process[J]. Gastroenterology, 2012, 143(2): 336-346.
- [15] Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, et al. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation[J]. Hum Pathol, 2001, 32(4): 368-378.
- [16] 刘芳勋, 王蔚虹, 帅晓玮. Barrett食管患者幽门螺杆菌感染率的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(12): 1086-1093.
- [17] 于卫芳, 张立玮, 王士杰, 等. 肿瘤高发区幽门螺杆菌感染与贲门病变的相关性研究[J]. 中国内镜杂志, 2010, 5(16): 452-454.
- [18] Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. Tobacco Smoking and Esophageal and Gastric Cardia Adenocarcinoma A Meta-analysis[J]. Epidemiology, 2011, 22(3): 344-349.
- [19] Felley C, Bouzourene H, VanMelle MB, et al. Age, smoking and overweight contribute to the development of intestinal metaplasia of the cardia[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(17): 2076-2083.
- [20] 白文龙, 温登瑰, 王士杰, 等. 体质指数与贲门腺上皮内瘤变和早期贲门癌关系分析[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 13(35): 721-724.
- [21] 王国清, 郝长青, 赖少清. 贲门癌高发位点的内镜研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 4(24): 381-383.
- [22] 于卫芳, 牛巍, 张立玮, 等. 粘膜微细形态类型的可视化判断对早期贲门癌及癌前病变的诊断价值[J]. 临床荟萃, 2008, 18(23): 1310-1313.
- [23] Hawe A, Payne WS, Weiland LH, et al. Adenocarcinoma in the columnar epithelial lined lower (Barrett) oesophagus[J]. Thorax, 1973, 28:511-514.
- [24] Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a largescale feasibility study[J]. Gut, 2009, 58(3): 331-336.

(收稿日期: 2013-12-23)

(本文编辑: 马超)

杨惠珍, 张立玮. 食管胃结合部癌前病变和早期癌的研究进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(1): 136-140.

中华医学会