

白光内镜下黏膜内癌与黏膜下层癌特征的多因素分析

刘 鑫 张 静 王 晔 张贺军 丁士刚*

(北京大学第三医院消化科, 北京 100191)

【摘要】 目的 探讨黏膜内癌和黏膜下层癌在白光内镜下的主要特征。 **方法** 回顾性分析 2009 年 4 月 ~ 2017 年 6 月我院经内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)或手术切除证实为早期胃癌患者的白光内镜资料,依据术后病理结果将早期胃癌病灶分为黏膜内癌和黏膜下层癌,比较不同病灶间内镜下长径、病灶数目、病灶部位、病灶质地、自发性出血、伴随黏膜色泽、病灶形态和黏膜破损情况等内镜特征。 **结果** 单因素分析显示病灶部位、病灶质地、自发性出血、病灶形态和黏膜破损情况差异有显著性,多因素 logistic 回归分析显示病灶部位为胃上部 ($OR = 0.538, 95\% CI: 0.394 \sim 0.733$)、存在自发性出血 ($OR = 2.304, 95\% CI: 1.170 \sim 4.537$) 和病灶形态为凹陷型 ($OR = 1.374, 95\% CI: 1.016 \sim 1.858$) 是早期胃癌病灶为黏膜下层癌的独立影响因素。 **结论** 早期胃癌病灶中,位于胃上部、有自发性出血的凹陷型病灶,更易浸润黏膜下层。

【关键词】 早期胃癌; 浸润深度; 白光内镜

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2021)05-0390-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2021.05.002

Multivariate Analysis of Intramucosal Carcinoma and Submucosal Carcinoma Under White Light Endoscopy Liu Xin, Zhang Jing, Wang Ye, et al. Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China
Corresponding author: Ding Shigang, E-mail: dingshigang222@163.com

【Abstract】 Objective To find out main characteristics of intramucosal carcinoma and submucosal carcinoma under white light endoscopy. **Methods** A retrospective study was made on findings of white light endoscopy in patients received endoscopic submucosal dissection (ESD) or surgery diagnosed as early gastric cancer from April 2009 to June 2017. According to the postoperative pathological results, the lesions of early gastric cancer were divided into intramucosal carcinoma and submucosal carcinoma. The endoscopic characteristics of different lesions were compared, such as the long diameter, quantity, location, texture, spontaneous hemorrhage, color of concomitant mucosa, morphology and mucosal damage. **Results** Univariate factor analysis showed that there were significant differences in the location, texture, spontaneous hemorrhage, lesion morphology and mucosal damage. Multivariate logistic regression analysis showed that the lesions located in the upper part of the stomach ($OR = 0.538, 95\% CI: 0.394 - 0.733$), spontaneous hemorrhage ($OR = 2.304, 95\% CI: 1.170 - 4.537$), and depressed type ($OR = 1.374, 95\% CI: 1.016 - 1.858$) were independent risk factors associated with early stage of submucosal carcinoma. **Conclusion** Depressed lesions located in the upper part of the stomach with spontaneous hemorrhage are more likely to infiltrate the submucosal layer in early gastric cancer lesions.

【Key Words】 Early gastric cancer; Infiltration depth; White light endoscopy

胃癌是我国的常见疾病,早期胃癌的诊断比例低,仅为 7% ~ 10%^[1]。对早期胃癌的治疗,内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)在亚洲地区应用广泛,是治疗淋巴结转移风险很低且便于整块切除的早期胃癌的首选方式。ESD 的适

应证主要为黏膜内癌,但仅依靠术前镜下活检无法准确评估病灶的浸润深度,从而增加非治愈性切除的风险。日本胃癌治疗指南指出对于超出黏膜肌层 < 500 μm 的黏膜下层癌,若病灶直径 ≤ 3 cm、分化型、整块切除、水平及垂直切缘阴性且无淋巴血管

* 通讯作者, E-mail: dingshigang222@163.com

侵犯,也可认为是治愈性切除^[2]。由此可见,术前准确评估早期胃癌病灶的浸润深度对于患者的治疗效果极为关键。本研究分析并比较不同浸润深度早期胃癌的内镜特征,旨在提高内镜医师在白光内镜下对黏膜下层癌的识别能力,为临床医师把握内镜下切除指征提供帮助。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 4 月~2017 年 6 月我院 ESD 或手术切除证实为早期胃癌的患者。病例选择标准:①术后病理报告翔实,浸润深度明确;②曾在我科内镜室接受过白光内镜筛查且胃镜图像资料齐全。排除标准:①早期胃癌患者 ESD 或手术治疗后 6 个月内于同一部位再次诊断早期胃癌;②白光胃镜筛查阶段相应病灶部位的胃镜图像资料缺失。纳入 271 例(病灶 279 处)。男 190 例,女 81 例。年龄 25~90 岁,(63.7±12.4)岁。腹痛 88 例,腹胀 87 例,反酸烧心 19 例,呕血黑便 14 例,纳差消瘦 10 例,恶心呕吐 10 例,嗝气呃逆 7 例,无症状体检内镜检查发现病灶 36 例。无合并症 167 例,有合并症 104 例,其中 28 例有 2 种以上合并症,周围血管疾病、糖尿病和肝脏疾病居前三位,分别为 61、26、22 例。胃癌家族史阴性 251 例,阳性 20 例。便潜血阴性 164 例,阳性 13 例,不详 94 例。根据术后病理的浸润深度分为 2 组,黏膜内癌组 168 例 173 处病灶,黏膜下层癌 103 例 106 处病灶。

1.2 观察指标

内镜特征涉及内镜下长径、病灶数目、病灶部位、病灶质地、自发性出血(指内镜下观察到病灶自行出血或者有新鲜血迹,可能与胃癌肿瘤负荷重有关^[3])、伴随黏膜色泽、病灶形态和黏膜破损情况等多个指标。原始胃镜图像资料由一名副主任医师统一再次阅览。

在病灶部位方面,将胃分为上、中、下部,上部包括贲门和胃底,中部包括胃体,下部包括胃窦和幽门。根据内镜检查时活检钳触碰病灶的情况,将病灶质地分为脆、软、韧、硬,内镜报告中未记录视为不详。伴随黏膜色泽分为正常、发红、苍白 3 种情况。病灶形态分为隆起型、平坦型和凹陷型 3 种情况;隆起型包括 I 型、II a 型病灶和以 I 型或 II a 型为主要肉眼表现的混合病灶;平坦型包括 II b 型病灶和以 II b 型为主要肉眼表现的混合病灶;凹陷型包括 II c

型、III 型病灶和以 II c 型为主要肉眼表现的混合病灶。黏膜破损情况分为糜烂(指仅有黏膜层缺损且愈合后不留瘢痕),浅溃疡(病理损害超过黏膜肌层达黏膜下层或更深,愈合后留瘢痕^[4]),内镜下多表现为凹陷型病变覆以渗出或病变位于皱襞集中的区域)和无黏膜破损 3 种情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。非正态分布的计量资料以中位数(P_{25} , P_{75})表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验或卡方检验。先进行单因素分析,筛选出有显著差异的指标进行 logistic 回归分析。 $P<0.05$ 差异有显著性。

2 结果

2.1 不同浸润深度早期胃癌的单因素分析

对 2 组内镜特征进行单因素分析,病灶部位、病灶质地、自发性出血、病灶形态和黏膜破损情况 2 组间差异有显著性($P<0.05$),内镜下长径、病灶数目和伴随黏膜色泽 2 组间差异无显著性($P>0.05$)。位于胃上部的早期胃癌病灶以黏膜下层癌居多,占 56.3% (36/64),位于胃中部和胃下部的早期胃癌病灶均以黏膜内癌居多,分别占 58.3% (21/36) 和 69.3% (124/179)。有自发性出血的早期胃癌病灶以黏膜内癌居多,占 56.2% (82/146),无自发性出血的早期胃癌病灶中黏膜内癌占比更高,为 68.4% (91/133)。隆起型和平坦型早期胃癌病灶均以黏膜内癌居多,分别占 65.8% (100/152) 和 79.2% (38/48),凹陷型早期胃癌病灶以黏膜下层癌居多,占 55.7% (44/79),见表 1。典型的病灶形态见图 1。

2.2 不同浸润深度早期胃癌的多因素分析

多因素 logistic 回归分析显示,病灶部位为胃上部、自发性出血和病灶形态为凹陷型是提示早期胃癌病灶为黏膜下层癌的独立影响因素,见表 2。

2.3 不同浸润深度早期胃癌的分层分析

对自发性出血、病灶部位和形态 3 个独立影响因素进行分层分析,见表 3。早期胃癌位于胃下部且无自发性出血,各种形态的病灶均以黏膜内癌居多,其中隆起型 79.6% (39/49)、平坦型 87.5% (14/16)、凹陷型 85.7% (6/7);早期胃癌病灶位于胃上部、凹陷型且有自发性出血时,黏膜下层癌占比高达 78.6% (11/14);早期胃癌位于胃下部、平坦型即使有自发性出血时,病灶也以黏膜内癌居多,占 83.3% (10/12)。

表 1 黏膜内癌与黏膜下层癌白光内镜特征的单因素分析

内镜特征	黏膜内癌组 (n = 173)	黏膜下层癌组 (n = 106)	Z(χ ²) 值	P 值
内镜下长径(cm) *	1.8 (0.8, 3.0)	2.0 (1.2, 2.9)	Z = -1.331	0.183
病灶数目			χ ² = 0.002	0.967
单发	163	100		
多发	10	6		
病灶部位			χ ² = 13.274	0.001
胃上部	28	36		
胃中部	21	15		
胃下部	124	55		
病灶质地			χ ² = 28.258	0.000
脆	18	34		
软	32	13		
韧	9	7		
硬	3	7		
不详	111	45		
自发性出血			χ ² = 4.438	0.035
有	82	64		
无	91	42		
伴随黏膜色泽			χ ² = 4.685	0.096
正常	123	80		
发红	39	25		
苍白	11	1		
病灶形态			χ ² = 17.432	0.000
隆起型	100	52		
平坦型	38	10		
凹陷型	35	44		
黏膜破损情况			χ ² = 7.264	0.026
糜烂	25	7		
浅溃疡	65	55		
无黏膜破损	83	44		

* 黏膜内癌组有 18 处病灶的内镜下长径不详,黏膜下层癌组有 12 处病灶的内镜下长径不详

3 讨论

早期胃癌预后良好,5 年生存率超过 90%^[5],提高早期胃癌的诊治率对于改善我国胃癌诊疗现状极为重要。随着内镜技术的推广与普及,早期胃癌在日本的诊断中比例已接近 70%,在我国仅为 7% ~ 10%^[1]。ESD 在东亚地区已广泛开展,是治疗早期胃癌的重要方式。术前评估早期胃癌病灶的淋巴结转移风险大小是决定能否进行内镜下治疗的关键。多项研究证实病灶浸润深度与淋巴结转移密切相关^[6~10]。黏膜内癌的淋巴结转移率为 5.3% ~ 8.3%,黏膜下层癌的淋巴结转移率为 17.8% ~ 23.5%^[6,7,10]。白光内镜在我国大部分医院中应用广泛,是初步评价胃部病变的重要检查手段。白光内镜下早期胃癌病灶的识别也是提高消化专科内镜医师水平的重要方面。本研究针对不同浸润深度早期胃癌病灶的白光内镜资料进行回顾性研究,分析黏膜内癌和黏膜下层癌在白光内镜下的主要特征。

本研究单因素分析显示病灶部位、病灶质地、自发性出血、病灶形态和黏膜破损情况 2 组间存在显著差异($P < 0.05$),多因素分析显示病灶部位为胃上部、存在自发性出血和病灶形态为凹陷型是提示早期胃癌病灶为黏膜下层癌的独立影响因素。分层分析显示,满足上述 3 项内镜指标后,黏膜下层癌占比高达 78.6% (11/14)。

本研究中,位于胃上部的早期胃癌病灶以黏膜下层癌居多,占 56.3% (36/64),位于胃中部和胃下

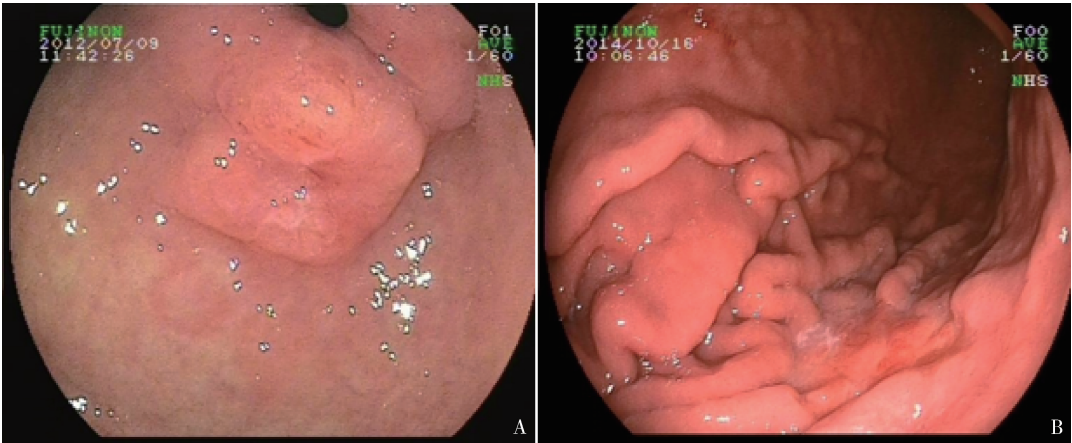


图 1 白光内镜下典型的黏膜内癌和黏膜下层癌 A. II a + II c 型黏膜内癌:胃镜提示幽门门区大弯侧病变,中心不规则溃疡,病理提示胃中低分化腺癌,局限于黏膜层内,未穿透黏膜肌层;B. III 型黏膜下层癌:胃镜提示胃体病变,病理提示胃中部大弯侧印戒细胞癌,侵及黏膜下层

表 2 黏膜内癌与黏膜下层癌内镜特征的多因素 logistic 回归分析

内镜特征	β 值	S. E.	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
病灶部位	-0.620	0.158	15.374	0.538	0.394 ~ 0.733	0.000
病灶质地	-0.038	0.090	0.179	0.963	0.807 ~ 1.148	0.672
自发性出血	0.835	0.346	5.824	2.304	1.170 ~ 4.537	0.016
病灶形态	0.318	0.154	4.248	1.374	1.016 ~ 1.858	0.039
黏膜破损情况	0.401	0.246	2.643	1.493	0.921 ~ 2.419	0.104
常量	-0.815	0.893	0.833	0.443		

表 3 联合 3 个独立影响因素的分层分析

自发性出血	病灶部位	病灶形态	浸润深度[处(%)]	
			黏膜内癌	黏膜下层癌
无($n=133$)	胃上部($n=36$)	隆起型	10(43.5)	13(56.5)
		平坦型	5(62.5)	3(37.5)
		凹陷型	2(40.0)	3(60.0)
	胃中部($n=25$)	隆起型	10(62.5)	6(37.5)
		平坦型	4(66.7)	2(33.3)
		凹陷型	1(33.3)	2(66.7)
	胃下部($n=72$)	隆起型	39(79.6)	10(20.4)
		平坦型	14(87.5)	2(12.5)
		凹陷型	6(85.7)	1(14.3)
有($n=146$)	胃上部($n=28$)	隆起型	6(54.5)	5(45.5)
		平坦型	2(66.7)	1(33.3)
		凹陷型	3(21.4)	11(78.6)
	胃中部($n=11$)	隆起型	2(50.0)	2(50.0)
		平坦型	3(100.0)	0(0.0)
		凹陷型	1(25.0)	3(75.0)
	胃下部($n=107$)	隆起型	33(67.3)	16(32.7)
		平坦型	10(83.3)	2(16.7)
		凹陷型	22(47.8)	24(52.2)

部的早期胃癌病灶均以黏膜内癌居多,分别占 58.3%(21/36)和 69.3%(124/179)。Kim 等^[11]对行 ESD 和手术治疗 644 处早期胃癌病灶进行研究,黏膜下浸润多见于胃上部,占 53.1%(34/64),这可能与贲门部较胃内其他部位的平滑肌束更疏松、黏膜肌层的淋巴管更粗大有关^[12]。此外,胃上部病灶的观察难度大于胃下部,部分内镜经验不足的医师可能漏诊该部位病灶。本研究提示黏膜下层癌好发于胃上部,与上述报道的结果相近,可能与近年来贲门癌发病率升高有关^[13]。

本研究黏膜下层癌自发出血比例为 60.4%(64/106),高于黏膜内癌 47.4%(82/173),提示有自发性出血的病灶的浸润深度更深。自发性出血作为一种独特的内镜下征象,对评估 ESD 治疗效果具有一定的指导意义。Kim 等^[3]回顾性分析接受 ESD 治疗的 1639 例早期胃癌,自发性出血是非治愈性切除的相关因素之一。因此,对于此类病灶,需要注意术前充分评估,谨慎选择内镜下切除的治疗方式。

预测早期胃癌的浸润深度对治疗决策的选择极为重要,目前,传统内镜对早期胃癌 T 分期的评估准确、可靠,区分黏膜内癌与黏膜下层癌的总体准确率可达到 78.0%^[14]。Choi 等^[14]指出黏膜内癌以表面光滑的隆起或凹陷型病灶为特征,可伴糜烂及边缘隆起;黏膜下层癌以结节状隆起或凹陷型病灶为特征,可伴皱襞融合或中断。Kang 等^[15]使用白光内镜对 332 处早期胃印戒细胞癌病灶进行观察,提出预测黏膜下浸润的内镜评分模型(皱襞融合1分、结节状黏膜改变2分、深凹陷型病灶2分),当评分为1分时,2名内镜医师诊断黏膜下浸润的敏感性分别为 76.8%和 78.6%,特异性分别为 61.6%和 74.7%。因为印戒细胞癌的细胞很少黏附聚集,所以其黏膜内癌很少见隆起型病灶而多表现为无黏膜及皱襞改变的平坦型或浅表凹陷型病灶。不同的病灶形态体现不同的肿瘤细胞生长模式,反映不同的临床行为,凹陷型病灶可能与浸润生长相关,平坦型病灶可能与蔓延扩散相关,隆起型病灶可能与肿瘤细胞负荷关系更为密切^[16]。本研究结果显示隆起型病灶和平坦型病灶均以黏膜内癌多见,分别为 65.8%(100/152)和 79.2%(38/48),凹陷型病灶中黏膜下层癌比例较高,为 55.7%(44/79)。由此可见,白光内镜下对凹陷型病灶需警惕其浸润深度更深。

另外, Lee 等^[17]对 3270 例早期胃癌的研究显示,溃疡型早期胃癌较非溃疡型早期胃癌的黏膜下层浸润比例显著升高,并且黏膜下层浸润在活动期溃疡中最常见、在瘢痕期溃疡最少见。本研究同样显示黏膜内癌以无黏膜破损居多,黏膜下层癌以浅溃疡居多,但是多因素分析未证实存在溃疡是黏膜下层癌的独立危险因素,可能与样本例数偏少相关,有待进一步扩大样本量加以验证。

本研究的主要局限性为单中心、回顾性,尚需多中心、前瞻性研究来证实相关研究结果。综上所述,病灶部位为胃上部、有自发性出血和病灶形态为凹

陷型是早期胃癌浸润至黏膜下层的独立影响因素, 对此类病灶需要谨慎选择内镜下切除治疗。

参考文献

1 彭 旻,李 鹏,张澍田. 重视内镜在消化道早期癌诊治中的作用. 中华消化内镜杂志,2017,34(3):153-154.

2 Japanese Gastric Cancer A. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). Gastric Cancer,2017,20(1):1-19.

3 Kim EH, Park JC, Song IJ, et al. Prediction model for non-curative resection of endoscopic submucosal dissection in patients with early gastric cancer. Gastrointest Endosc,2017,85(5):976-983.

4 李益农,陆星华,主编. 消化内镜学. 第 2 版. 北京:科学出版社, 2004. 355,405-406.

5 Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K, et al. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. Gastric Cancer,2011,14(4):301-316.

6 Wang Z, Ma L, Zhang XM, et al. Risk of lymph node metastases from early gastric cancer in relation to depth of invasion: Experience in a single institution. Asian Pac J Cancer Prev,2014,15(13): 5371-5375.

7 Feng F, Sun L, Xu G, et al. Is it reasonable to treat early gastric cancer with mucosal infiltration and well differentiation by endoscopic submucosal resection? J Gastrointest Surg, 2015, 19 (12):2111-2119.

8 Ma DW, Lee SJ, Kook MC, et al. The suggestion of revised criteria for endoscopic resection of differentiated-type submucosal gastric cancer. Ann Surg Oncol,2020,27(3):795-801.

9 Zhu ZL, Shi HP, Beeharry MK, et al. Expanding the indication of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer is safe or not? Asian J Surg,2020,43(4):526-531.

10 闵丛丛,张 静,丁士刚,等. 早期胃癌淋巴结转移的多因素分析. 中国微创外科杂志,2018,18(3):193-196.

11 Kim K, Cho Y, Sohn JH, et al. Clinicopathologic characteristics of early gastric cancer according to specific intragastric location. BMC Gastroenterol,2019,19(1):24.

12 Akashi Y, Noguchi T, Nagai K, et al. Cytoarchitecture of the lamina muscularis mucosae and distribution of the lymphatic vessels in the human stomach. Med Mol Morphol,2011,44(1):39-45.

13 Huang Q, Sun Q, Fan XS, et al. Recent advances in proximal gastric carcinoma. J Dig Dis,2016,17(7):421-432.

14 Choi J, Kim SG, Im JP, et al. Endoscopic prediction of tumor invasion depth in early gastric cancer. Gastrointest Endosc,2011,73 (5):917-927.

15 Kang SH, Moon HS, Sung JK, et al. Endoscopic prediction of tumor invasion depth in early gastric signet ring cell carcinoma. Dig Dis, 2019,37(3):201-207.

16 Jung DH, Park YM, Kim JH, et al. Clinical implication of endoscopic gross appearance in early gastric cancer: revisited. Surg Endosc,2013,27(10):3690-3695.

17 Lee YJ, Kim JH, Park JJ, et al. The implications of endoscopic ulcer in early gastric cancer: can we predict clinical behaviors from endoscopy? PLoS One,2016,11(10):e0164339-e0164350.

(收稿日期:2020-09-26)

(修回日期:2021-01-22)

(责任编辑:李贺琼)