

## • 预防研究 •

# 食管轻中度异型增生患者的疾病进展及转归情况分析\*

李婷媛, 乔良, 王霄, 赵宇倩, 刘潇霞, 马婧, 陈颖怡, 李博<sup>△</sup>

610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 癌症防治中心办公室

**[摘要]** 目的: 探索食管轻度和中度异型增生患者的疾病进展和转归情况。方法: 纳入 2015 ~ 2017 年参加四川省上消化道癌筛查的居民中首次诊断为食管轻度和中度异型增生的患者共 73 例, 整理纳入患者的基本信息、基线及随访阶段病理结果, 采用卡方检验比较进展率或转归率, 采用 Kaplan-Meier 法计算中位时间。结果: 食管轻度异型增生患者与中度异型增生患者的疾病转归率差异无统计学意义 (73.17% vs 68.75%,  $P=0.680$ ); 食管轻度异型增生患者与中度异型增生患者的疾病进展率差异无统计学意义 (12.20% vs 18.75%,  $P=0.440$ ); 轻度异型增生的转归时间显著长于中度异型增生 (16.60 月 vs 11.17 月,  $P<0.001$ ), 轻度异型增生的进展中位时间与中度异型增生差异无统计学意义 (14.60 月 vs 13.00 月,  $P=0.122$ )。结论: 食管轻度和中度异型增生的进展率和转归率均无明显差异, 但其疾病转归的时间存在明显不同。

**[关键词]** 食管异型增生; 进展; 转归

**[中图分类号]** R735.1 **[文献标志码]** B **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2020.07.009

**引文格式:** Li TY, Qiao L, Wang X, et al. Progression and regression of patients with mild or moderate esophageal dysplasia [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(7): 596-600. [李婷媛, 乔良, 王霄, 等. 食管轻中度异型增生患者的疾病进展及转归情况分析 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(7): 596-600.]

食管癌是常见的上消化道恶性肿瘤, 也是影响我国尤其是农村地区居民健康的最主要恶性肿瘤之一, 2018 年全球食管癌新发病例 57.2 万, 死亡病例约 50.9 万<sup>[1]</sup>, 而中国食管癌新发病例约占全球食管癌发病的 43%, 死亡病例约占 37%, 发病和死亡顺位分别为第 6 位和第 4 位<sup>[2]</sup>, 相关疾病负担仍较重。数据显示我国食管癌的五年生存率呈现出上升趋势, 农村地区上升趋势更明显<sup>[3]</sup>, 但仍处于较低水平 (<40%), 相关防治工作形势仍然较为严峻。

食管癌的发生发展是一个漫长的过程, 在发展为癌之前, 食管上皮组织将经历基底细胞增生、轻度异型增生、中度异型增生、重度异型增生和原位癌等过程<sup>[4]</sup>, 研究表明, 食管上皮异型增生存在逆转的情况<sup>[5]</sup>。基于对食管病变自然史的研究, 可制定科

学的随访管理策略, 对提高食管病变患者的随访效率, 降低随访和管理成本具有重要意义。国家农村上消化道癌筛查技术方案中要求对食管重度异型增生及以上病变均采取治疗措施, 对轻度和中度异型增生患者进行随访, 基于四川省上消化道癌筛查地区的数据, 本文拟对食管轻度异型增生和中度异型增生患者的病变进展、转归或维持状态进行分析, 以进一步了解食管病变的发展变化规律。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2015 ~ 2017 年, 以四川省开展上消化道癌早诊早治项目的 12 个地区的网络直报筛查数据为基础, 首次筛查诊断为食管轻度或中度异型增生病变为纳入标准, 对食管轻中度异型增生患者的疾病进展和转归情况进行分析。首次参加筛查的居民中共有 919 例被诊断为食管轻度或中度异型增生, 年龄为 40 ~ 74 岁。数据清洗和整理后, 共有 73 例具有较为完整的基线和随访病理诊断结果的轻中度异型增生患者纳入分析数据集。

### 1.2 研究方法

本项目主要采用整群抽样的方法, 确定食管癌、

**[收稿日期]** 2019-09-18 **[修回日期]** 2019-10-22

**[基金项目]** \* 国家重点研发计划 (编号: 2016TFC1302800、2016YFC0901400); 四川省科技厅重大项目 (编号: 2019JDPT0008); 四川省卫生和计划生育委员会科研课题 (编号: 17ZD049); 成都市科技局重点研发支撑计划技术创新研发项目 (编号: 2018-YF05-01368-SN)

**[通讯作者]** <sup>△</sup> 李博, E-mail: 2359472927@qq.com

贲门癌和胃癌发病率较高的乡或村作为筛查人群,完成全人口注册登记。通过开展上消化道癌健康知识宣传,提高相关健康知识的知晓率及高危人群的参与率。项目主要在四川省农村地区开展,对参与对象进行知情同意后,由经过培训的专业人员采用统一的基本信息调查问卷进行一对一的人口学信息收集,然后行无痛内镜检查。对于内镜检查可疑阳性者于可疑部位取活检,并及时送病理进行制片及病理诊断。病理诊断为重度异型增生及以上患者均进行及时治疗,对轻度异型增生的患者进行每年 3 次的随访,对中度异型增生患者进行每 1 年一次的随访;随访采用内镜碘染色检查,碘染色阳性处行指示性活检及病理诊断。本文纳入的研究对象为 2015~2017 年间首次参加筛查被诊断为食管轻、中度异型增生的患者,并具有随访病理诊断结果,随访截止时间为 2018 年 7 月。

### 1.3 内镜检查和病理诊断

内镜检查<sup>[6]</sup>:受检者左侧卧位,医生同受检者简短而亲切地交谈,安抚和鼓励受检者,以期配合检查。然后经口缓慢插入内镜。从距门齿 16 cm 开始,慢慢地推进内镜,仔细观察每 1 cm 的食管黏膜状态。观察未经内镜摩擦的正常黏膜和黏膜病灶的原始状态。内镜进入贲门时,一定要对贲门癌的高发位点(贲门脊根部黏膜胃体侧区域,交界线下 2 厘米内,10 点至 1 点处)黏膜状态进行仔细观察。要注意观察胃黏膜色泽、光滑度、黏液、蠕动及内腔的形状等。再推进内镜至十二指肠降部后缓慢退出,边退边看,仔细观察整个上消化道黏膜。如发现病变则需确定病变的具体部位、范围及形态,并详细描述,同时拍照记录。检查过程中,如有黏液和气泡应用清水或去泡剂和去黏液剂及时冲洗,再继续观察。

病理诊断<sup>[6]</sup>:主要分为基底细胞增生、轻度异型增生、中度异型增生、重度异型增生/原位癌、黏膜内癌、黏膜下癌以及早期食管癌。对筛查出的重度异型增生及以上病变患者进行及时治疗,若未接受治疗,则进行随访;对轻中度异型增生患者进行随访管理。

### 1.4 统计学分析

定性资料采用百分比进行描述,定量资料根据统计分布类型采用均数±标准差进行统计描述,定性资料的比较采用卡方检验,定量资料的比较采用方差分析或 *t* 检验进行。前瞻性随访食管轻中度异型增生患者的病理变化趋势,采用 Kaplan-Meier 法计算中位时间以描述食管病变的转归或进展情况。

病变转归定义为随访阶段疾病期别低于基线期,病变进展定义为随访阶段疾病期别高于基线期,病变维持定义为随访阶段与基线期所处的疾病期别一致。采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析和描述,检验水准为 0.05(双侧)。

## 2 结果

### 2.1 基线期病理诊断为轻中度异型增生患者的基本人口学特征

本次纳入分析的 73 例患者平均年龄为(60.7±6.84)岁,基线期病理诊断显示 41 例为轻度异型增生,32 例为中度异型增生。如表 1 所示,轻度异型增生和中度异型增生患者年龄在 60 岁及以上组分布最多,分别占 78.05% 和 65.62%。两种病变人群年龄和性别分布均不具有统计学差异,*P* 值分别为 0.450 和 0.779,但女性患者均略多于男性患者(轻度异型增生:56.10% vs 43.90%;中度异型增生:59.37% vs 40.63%)。吸烟、饮酒及烫热饮食的情况在轻度异型增生患者和中度异型增生患者中分布不同(*P*=0.001),中度异型增生患者中 21.88% 的人有吸烟史和饮酒史。

表 1 食管轻中度异型增生患者的基线人口学特征  
Table 1. Demographics of Patients with Mild or Moderate Esophageal Dysplasia

Variable	mD [n (%)]	MD [n (%)]	<i>P</i>
Age (year)			0.450
40-49	4(9.75)	6(18.75)	
50-59	5(12.20)	5(15.63)	
≥60	32(78.05)	21(65.62)	
Gender			0.779
Male	18(43.90)	13(40.63)	
Female	23(56.10)	19(59.37)	
Tobacco use			0.001
No	14(34.15)	22(68.75)	
Yes	6(14.63)	7(21.88)	
Unknown	21(51.22)	3(9.37)	
Alcohol use			0.001
No	15(36.59)	22(68.75)	
Yes	5(12.19)	7(21.88)	
Unknown	21(51.22)	3(9.37)	
Hot food			0.001
Never	6(14.63)	2(6.25)	
< Twice/week	8(19.51)	24(75.00)	
≥ Twice/week	6(14.63)	3(9.37)	
Unknown	21(51.22)	3(9.38)	

mD: Mild dysplasia; MD: Moderate dysplasia.

### 2.2 食管轻中度异型增生患者的进展率及转归率

对轻度异型增生和中度异型增生患者的病变进展和转归情况进行分析(表 2)。结果显示,基线病理诊断为轻度异型增生的患者中 12.20% 的人在随访过程中发生了疾病进展,其中 3 例(7.32%)进展为中度异型增生,1 例(3.13%)进展为重度异型增生,1 例(3.13%)进展为鳞状上皮增生不能分类;73.17% 的人在随访过程中发生了疾病转归,其中 22 例(53.66%)转归为食管正常鳞状上皮,1 例(2.44%)转归为基底细胞增生,7 例(17.07%)转

归为轻度食管炎;5 例(12.20%)患者在随访时病理诊断仍为轻度异型增生。基线病理为食管中度异型增生患者中,18.75% 的人在随访过程中进展为重度异型增生;68.75% 的患者在随访中发生了不同程度的疾病转归,其中 10 例(31.25%)患者转归为正常鳞状上皮,5 例(15.63%)转归为轻度食管炎,1 例(3.13%)转归为中度食管炎,6 例(18.75%)转归为轻度异型增生;3 例(9.38%)仍为重度异型增生。轻度和中度异型增生患者中均各有 1 例在随访中无确切的病理诊断信息。

表 2 食管轻中度异型增生患者的进展及转归情况

Table 2. Progression and Regression of Patients with Mild or Moderate Esophageal Dysplasia

Pathology	Progression	Regression	Non-progression	Unknown
mD(41)	5(12.20%)	30(73.17%)	5(12.20%)	1(2.44%)
MD(32)	6(18.75%)	22(68.75%)	3(9.38%)	1(3.12%)
<i>P</i>	0.44	0.68	0.70	—

mD: Mild dysplasia; MD: Moderate dysplasia.

### 2.3 食管轻中度异型增生患者的进展及转归中位时间

本次纳入分析的轻度异型增生患者的平均随访间隔为(15.67 ± 2.95)月,随访问隔最短为 10.03 月,最长为 22.83 月;中度异型增生患者的平均随访间隔为(12 ± 2.37)月,随访问隔最短为 8.43 月,最长为 18.87 月。对轻度和中度异型增生患者的进展或转归中位时间进行分析,结果显示(表 3、图 1),轻度异型增生患者转归为轻度异型增生以下病变的

中位时间比中度异型患者更长(16.60 月 vs 11.17 月),差异具有统计学意义(Log-rank,  $\chi^2 = 34.305$ ,  $P < 0.001$ ),轻度异型增生患者进展为重度异型增生的中位时间长于中度异型增生患者,但差异不具有统计学意义(14.60 月 vs 13 月, Log-rank,  $\chi^2 = 2.393$ ,  $P = 0.122$ )。轻度异型增生患者疾病状态维持的中位时间为 12.6 月,中度异型增生患者疾病状态维持的中位时间为 14.10 月。

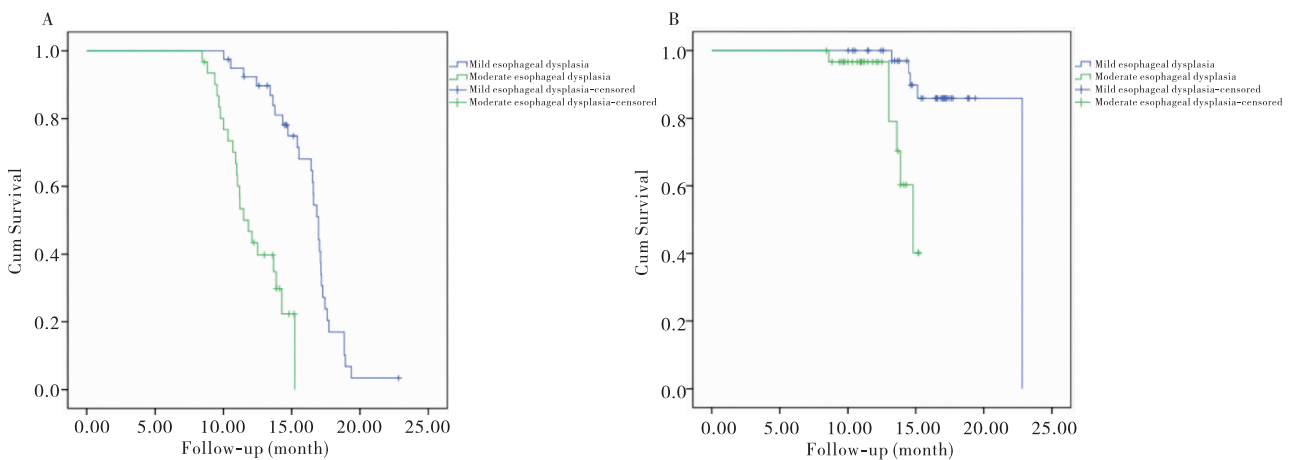


图 1 食管轻中度异型增生患者病变转归和进展 Kaplan-meier 生存曲线图

Figure 1. Kaplan-Meier Curves of Patients with Mild or Moderate Esophageal Dysplasia

A. Regression; B: Progression.

表 3 食管轻中度异型增生患者的中位进展及转归时间

Table 3. Median Time of Progression and Regression of Patients with Mild or Moderate Esophageal Dysplasia

Pathology	Pathological diagnosis in follow-up							
	< mD		mD		MD		≥SD	
	N	Median time(m*)	N	Median time(m*)	N	Median time(m*)	N	Median time(m*)
mD	30	16.60	5	12.60	3	14.47	2	14.60
MD	16	11.17	6	9.77	3	14.10	6	13.00
$P(\chi^2)$	<0.001 (34.305)		—		—		0.122 (2.393)	

mD: Mild dysplasia; MD: Moderate dysplasia; SD: Severe dysplasia.

\* Month

### 3 讨论

得益于国家农村上消化道癌(食管癌、贲门癌和胃癌)早诊早治项目的实施,越来越多的上消化道早期癌或癌前病变患者被及时发现并治疗,各地区食管癌筛查均达到较高的早诊率(75.44%~100%)<sup>[5,7-8]</sup>。且研究显示,在我国食管癌高发地区,通过内镜筛查已使食管癌首诊病理分期呈现出明显的前移趋势<sup>[9]</sup>。与此同时,大量中低级别病变患者亦被检出,高危人群中食管轻度和中度异型增生患者较多<sup>[10-12]</sup>,这些病变多具有不同程度的转归或进展可能性<sup>[5,13]</sup>,且持续性轻度异型增生者具有较高的疾病进展风险<sup>[14-15]</sup>,重度异型增生是较为稳定的病变状态,发生逆转的概率较小<sup>[10]</sup>,而国内与食管中低级别病变的疾病状态变化相关的研究较匮乏,因此,有针对性地基于自然人群的随访数据,对食管轻中度异型增生患者的疾病状态变化进行分析,可进一步丰富相关领域的科学研究,提供更多的科学数据。

食管癌的发生是环境与遗传因素共同作用的结果,研究表明吸烟、饮酒、体质指数高于 25 及具有胃食管反流症状的人群具有较高的食管癌患病风险<sup>[16]</sup>,随年龄升高,食管轻度和中度异型增生检出率均呈现出上升趋势<sup>[17]</sup>。本项研究中,食管轻中度异型增生患者的在 60 岁以上年龄组所占比例最大,女性所占构成比略微高于男性,且轻度异型增生和中度异型增生患者在吸烟、饮酒和烫热饮食方面均存在一定差异。本研究纳入的 73 例食管轻中度异型增生患者中,轻度异型增生和中度异型增生患者的转归率差异无统计学意义;73.17% 的轻度异型增生患者在随访中病变逆转为基底细胞增生、食管炎或正常;68.75% 的食管中度异型增生患者病变转归为轻度异型增生及以下病变,而其中 50% 转归为食管炎或正常,与一项来自河北省的研究结果较为一

致,该研究中食管轻度和中度异型增生的转归率分别为 82% 和 54.2%<sup>[18]</sup>。Kahn 等<sup>[19]</sup>对 183 例食管低级别异型增生患者进行至少一年随访的结果显示,有 14.21% 的患者随访期间进展为高级别异型增生或食管癌,在发生疾病进展的患者中 37.9% 均为持续性的低级别异型增生,本研究人群中 12.2% 的轻度异型增生患者在随访中进展为重度异型增生及以上病变,但未对随访问隔中的轻度异型增生病变的持续状态进行鉴别。中度异型增生患者在随访中进展为重度异型增生的有 6 例,进展率为 18.75%,与轻度异型增生无明显差异。

本研究中,虽然轻度异型增生和中度异型增生患者的转归率无明显差异,但轻度异型增生的转归中位时间较中度异型增生的转归时间更长,轻度异型增生患者发生疾病转归的中位时间为 16.60 月,中度异型增生患者病变转归的中位时间为 11.17 月;可能的原因有既有的技术方案中对该两类人群的随访问隔导致的偏倚,此外,轻度异型增生病变的持续性也是可能的原因。但轻中度异型增生患者在随访中进展中位时间差异无统计学意义,分别为 14.60 月和 13 月;另有研究显示,轻度和中度异型增生进展为重度异型增生的中位时间分别为 56 月和 31 月,远远长于本研究中的进展中位时间<sup>[20]</sup>,其原因可能有两点:1) 该研究纳入的人群时间范围较广,为 2005~2012 年,而本研究纳入的为 2015~2018 年间参与早癌筛查的人群;2) 纳入本研究的轻中度异型增生患者中进展为重度异型增生的样本例数太少;3) 随访依从性对研究结果的影响也较大<sup>[21]</sup>。Wang 等<sup>[20]</sup>的研究认为若对轻度和中度异型增生患者的随访问隔调整至 4.5 年和 3 年一次,可于再次随访时观察到半数该类病变患者进展为重度异型增生,如此将具有较高的筛查效果,并节约卫生资源。而现行的食管癌筛查技术方案中,对轻度和中度异型增生的管理原则为 1 年随访和 3 年随

访,因此,对于食管轻中度异型增生患者的随访间隔目前仍然具有较大的可探索性。

随访信息的准确获取是影响数据质量的关键,在对所有 2015~2018 年的数据进行汇总分析后,仅有 73 例轻中度异型增生患者具有较为完善的基线研究数据和随访数据,对分析集和非分析集进行分析后,发现两者的性别分布差异无统计学意义,但分析集中患轻度食管异型增生的患者比非分析集稍多,且年龄较小,这是本研究的局限性,导致研究结果的外推受到较大影响。

综上所述,本研究通过对食管轻中度异型增生患者的疾病进展或转归状态进行探索,进一步获得了轻度和中度异型增生病变的进展率和转归率及相应的中位时间,与食管中度异型增生相比,轻度异型增生具有较长的疾病进展中位时间和较高的疾病维持率,而相关数据的更新需要更多设计更严格、随访更具体的前瞻性研究来获得,从而不断完善我国食管癌高危人群的疾病自然史研究。

## 致 谢

盐亭县肿瘤医院、苍溪县中医医院、遂宁市中心医院、射洪县人民医院、南部县中医医院、阆中市人民医院、西充县人民医院、仪陇县中医医院、巴中市中心医院、朝天区人民医院、宣汉县第二人民医院、南江县中医医院

**作者声明:**本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

**学术不端:**本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:**经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

**利益冲突:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**文章版权:**本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

## [参考文献]

[1] 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 Cancer J Clin, 2018,68(6): 394-424.

[2] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况

分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019,41(1): 19-28.

- [3] Zeng HM, Chen WQ, Zheng RS, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: A pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. Lancet Glob Health, 2018,6(5): e555-e567.
- [4] 王国清,魏文强,郝长青,等. 早期食管癌自然生存状态的长期观察[J]. 中华肿瘤杂志, 2010,32(8): 600-602.
- [5] 张萌,李鑫,张韶凯,等. 河南省 12 个市、县食管癌筛查效果分析[J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49(10): 879-882.
- [6] 卫生部疾病预防控制局,癌症早诊早治项目专家委员会. 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: 1-76.
- [7] 张楠,马恒敏,孙雅文,等. 山东省 2013-2016 年农村居民食管癌社会性筛查结果分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(5): 287-290.
- [8] 王霄,李博,包郁,等. 四川省 105561 例高危人群食管癌筛查结果分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2017,39(1): 67-71.
- [9] Guan CT, Song GH, Li BY, et al. Endoscopy screening effect on stage distributions of esophageal cancer: A cluster randomized cohort study in China[J]. Cancer Sci, 2018,109(6): 1995-2002.
- [10] 宋国慧,孟凡书,白文龙,等. 磁县食管癌高发区高危人群食管癌前状态及病变分析[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 19: 1259-1263.
- [11] 王中琼,祝德,谭礼让,等. 四川省巴中市 2010~2013 年居民食管癌筛查结果分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2014,27(2): 81-84.
- [12] 敬元华,姚益猛,帅丕洪,等. 四川省南部县 14000 例 40~69 岁高危人群食管癌筛查结果分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017,30(1): 49-52.
- [13] Thota PN, Lee HJ, Goldblum JR, et al. Risk stratification of patients with barrett's esophagus and low-grade dysplasia or indefinite for dysplasia[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015,13(3): 459-465.
- [14] Duits LC, van der Wel MJ, Cotton CC, et al. Patients with barrett's esophagus and confirmed persistent low-grade dysplasia are at increased risk for progression to neoplasia[J]. Gastroenterology, 2017,152(5): 993-1001.
- [15] Kestens C, Offerhaus GJA, van Baal JWPM, et al. Patients with barrett's esophagus and persistent low-grade dysplasia have an increased risk for high-grade dysplasia and cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016,14(7): 956-962.
- [16] Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment[J]. Asian J Surg, 2018,41(3): 210-215.
- [17] 王孟,郝长青,赵德利,等. 2005-2009 年中国食管癌高发区河南省林州市、山东省肥城市食管癌及其癌前病变人群分布研究[J]. 中华预防医学杂志, 2015(8): 677-682.
- [18] 何波. 食管贲门癌前病变转归及早期癌的内镜治疗随访分析[D]. 河北:河北医科大学,2015.
- [19] Kahn A, Callaway JK, Al-Qaisi M, et al. Dysplastic burden in barrett's esophagus with low-grade dysplasia is associated with progression to high-grade dysplasia or adenocarcinoma[J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2016, 83(5): AB552.
- [20] Wang JW, Guan CT, Wang LL, et al. Natural history analysis of 101 severe dysplasia and esophageal carcinoma cases by endoscopy[J]. Gastroenterol Res Pract, 2017, 2017: 9612854.
- [21] 王孟. 中国食管癌高发区食管癌前病变分布特征及其进展规律研究[D]. 北京:北京协和医学院中国医学科学院,2016.