

Barrett食管与贲门癌

张军, 程妍

张军, 程妍, 西安交通大学医学院第二附属医院消化内科 陕西省西安市 710004

张军, 教授, 博士生导师, 主要从事Barrett食管及其相关腺癌的研究。

通讯作者: 张军, 710004, 陕西省西安市西五路157号, 西安交通大学医学院第二附属医院消化内科. jun3z@163.com

电话: 029-87678009

收稿日期: 2007-05-14 修回日期: 2007-08-26

Relationship between Barrett's esophagus and cardia adenocarcinoma

Jun Zhang, Yan Cheng

Jun Zhang, Yan Cheng, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jun Zhang, Section of Gastroenterology, Department of Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. jun3z@163.com

Received: 2007-05-14 Revised: 2007-08-26

Abstract

The incidence of cardia adenocarcinoma (CA) has been increasing during the past few decades. CA and esophageal adenocarcinoma (EA) are known to share the same epidemiologic features. Barrett's esophagus (BE) is judged to be the precursor of EA. Thus, the question of whether BE is a risk factor for CA is currently much discussed. In this review, we describe the progress in the study of CA, and the relationship between CA and BE.

Key Words: Cardia adenocarcinoma; Barrett's esophagus; Pathogenesis

Zhang J, Cheng Y. Relationship between Barrett's esophagus and cardia adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(25): 2665-2668

摘要

贲门癌的发病率逐年升高. 由于贲门癌与食管腺癌流行病学特征相似, 且Barrett食管已证实是食管腺癌的癌前病变, 所以贲门癌的发生是否与Barrett食管有关成为目前研究的热点. 本

文就贲门癌研究现状及其与Barrett食管的相关性作一述评.

关键词: 贲门癌; Barrett食管; 发病机制

张军, 程妍. Barrett食管与贲门癌. 世界华人消化杂志 2007;15(25):2665-2668

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2665.asp>

0 引言

自20世纪70年代中期以来, 世界许多地区和国家均呈现食管末端腺癌和贲门腺癌发病率呈逐年上升, 而胃远侧部位肿瘤发病率明显下降的趋势^[1-4]. 近些年来, 我国食管腺癌发病率也有一些增长, 但主要是贲门腺癌发病率增高趋势明显. 目前的研究表明, 贲门癌发生、发展过程涉及多种基因和蛋白的改变, 但其发病机制仍不清楚. 大多数学者认为贲门癌的发生经历了贲门炎→肠上皮化生(Barrett食管)→异型增生→原位癌→浸润性腺癌的病理过程, 是一个多阶段渐进性过程, 与Barrett食管(barrett esophagus, BE)、贲门肠化生(cardia intestinal metaplasia, CIM)、幽门螺杆菌(*H pylori*)、胃食管反流疾病(GERD)等因素有关.

1 贲门癌的定义

由于对贲门的范围和位置存在争议, 所以对贲门癌的诊断标准仍不统一. 大多数学者是根据肿瘤的中心或大部分瘤体的解剖学位置进行分类. 1998年, Siewert *et al*^[5]与国际胃癌联合会和国际食管疾病学会, 为了统一发生于胃食管连接部(gastroesophageal junction, GEJ)肿瘤的概念, 协作提议将病变中心位于GEJ上下各5 cm范围内的肿瘤定义为食管胃交界区肿瘤, 并分三型: I型为发生于食管远端黏膜的腺癌; II型为真正意义的贲门癌, 指刚好发生在解剖学贲门或食管胃交界部的肠上皮化生区, 又称交界部癌; III型为贲门下癌. 这个分类法对选择手术治疗方法有一定的意义^[6], 已被大多数学者接受并广泛应用.

背景资料

近30 a以来, 食管腺癌和贲门癌的发病率在西方国家和亚洲地区均呈上升趋势. 研究发现, 食管腺癌和贲门癌的发生和BE有关. 病理研究发现, BE的癌变将经历特殊肠化生→低度异型增生→高度异型增生→原位癌→浸润性腺癌的病理过程. 通过对BE的随访可监测其进一步发生异型增生甚至癌变. 目前我国主要是贲门癌的发病率增高趋势明显, 尤其是BE继发于GERD, 临床上GERD发病率不断增加, 使得BE也呈上升趋势. BE与贲门癌发病的相关程度以及是否是引起贲门癌发病率增高的原因尚不清楚.

研发前沿
流行病学资料显示大约1.5%的人群可发生BE, BE的癌变率约为1/104人年, 较一般人群高出30-125倍。大量研究发现, 几乎所有的食管腺癌起源于BE, 42%-68%的贲门癌与BE有关。因此, BE及其腺癌的相关研究已成为消化界关注的焦点。存在问题: (1)我国缺乏上消化道肿瘤发病情况的流行病学资料; (2)中国人BE的发病率不清; (3)BE的病因与发病机制不清; (4)BE与贲门癌的相关性不清; (5)贲门及贲门癌的定义不统一; (6)贲门癌癌变机制不清。

但目前对贲门癌定义的认识仍存在一些问题, 即经常将肿瘤中心所在的部位与肿瘤细胞来源的部位相混淆。一些学者将近端胃癌与贲门癌等同, 但在正常情况下近端胃黏膜主要由泌酸上皮组成^[7]。虽然近端胃体和基底部的肿瘤可以侵及贲门, 但不属于贲门癌。此外, 食管末端腺癌也可以向下侵及贲门, 而贲门癌也可向上延伸至食管下段。所以即使肿瘤位于贲门部, 也不一定来源于贲门上皮。相反, 位于食管远端的肿瘤则可能来源于食管的贲门上皮。因此把一部分胃癌和食管腺癌误归入到贲门癌中则有可能导致贲门癌发病率的升高^[8]。

2 贲门癌的流行病学特征

贲门腺癌显著的流行病学特征是其与食管癌地域性分布的一致性。我国贲门癌发病率较高, 主要在食管癌高发区, 贲门腺癌的发病率为50/10万, 部分地区可高达190/10万。贲门腺癌的发病率与食管癌发病率之比为1:2.4-4.1^[9]。

由于食管腺癌和贲门癌有相似的流行病学特征, 提示二者可能存在共同的发病因素, 所以很多学者将他们作为同一种疾病对待, 并且将食管下段腺癌和贲门癌合称为胃食管连接部腺癌^[10]。但瑞典的一项研究显示, 食管腺癌和贲门腺癌的危险因素, 如饮酒, 吸烟, 体质量指数, 遗传因素, 低抗氧化剂膳食, 服用食管下括约肌松弛药物等并不相同, 因此应将两者作为不同的疾病分别对待。

贲门腺癌的第二个显著的流行病学特征是其与胃远侧部位肿瘤的不一致性, 80年代以来, 胃远侧部位肿瘤发生率呈明显下降趋势, 但贲门癌发病率却维持在很高水平, 而且贲门癌与胃癌在年龄, 性别, 危险因素等多方面均存在很大差异, 提示贲门癌有别于胃远侧部位的肿瘤, 应作为独立的疾病对待^[11-12]。

3 贲门癌发病机制研究进展

3.1 贲门黏膜的起源问题“贲门”这一医学术语最早由Hippocrates在公元前5世纪提出^[13]。但长期以来, 有关贲门的研究很少。直到1730年贲门才首次在文献中被提到为“从食管到胃的部分”^[14]。近年来随着贲门腺癌发病率的不断增高, 国内外学者对贲门解剖、生理和病理等方面的研究兴趣日益增加, 涌现出很多关于贲门及贲门黏膜的报道, 但到目前为止, 还没有一个国际公认的贲门定义, 并且对贲门是否存在以

及贲门是与生俱来的还是后天因素, 如胃食管反流, 引起的化生上皮存在争议。

贲门是胃和食管的移行部。贲门为正常GEJ及其下2 cm的部分。Kilgore *et al*^[15]和Ormsby *et al*^[16]分别对平均年龄6岁的儿童和平均年龄47岁成人进行尸体解剖, 结果证实贲门是生来即有的自然结构, 长度约为1-4 mm, 平均长度为1.8 mm。一些关于胎儿的研究认为食管末端贲门黏膜是胃泌酸黏膜衍生而来, 在妊娠21 wk后贲门部出现混合黏液泌酸腺体, 并于出生1 wk后发育成贲门黏膜^[17]。但这一观点遭到部分学者的质疑, 他们认为正常的食管和近端胃上皮由鳞状上皮和胃泌酸黏膜构成, 贲门黏膜不是每个人生来就有的正常结构^[7,18], 而是由食管末端鳞状上皮在胃食管反流作用下的化生改变^[19]。资料显示约26%-65%的人群在GEJ没有贲门黏膜^[18-21]。行食管下段切除胃食管吻合术患者常并发严重的反流性食管炎, 在其剩余食管内可见到贲门黏膜^[22]。并有报道贲门黏膜起始长度为1 mm, 他的出现与食管酸反流的程度, 反流持续时间有关^[18,23,25]。

3.2 BE与贲门黏膜 BE的最初定义是食管远端的正常鳞状上皮被柱状上皮替代, 受累长度 ≥ 3 cm, 也称为长节段Barrett's食管(long-segment Barrett's esophagus, LSBE)。1998年美国胃肠病学学会提出短节段Barrett's食管(short-segment Barrett's esophagus, SSBE)的定义, 即食管末端组织活检有肠化生存在, 不考虑受累节段的长度。SSBE强调了与腺癌发病有关的肠化生上皮, 目前被广泛使用。

BE是如何发生的目前尚不清楚。近来国外学者研究认为, 贲门黏膜是真正的化生黏膜, 是肠化生形成的一个动态过程, 是BE的前体。

研究显示^[7]柱状上皮化生是反流性腺癌的最初形态学改变。食管鳞状上皮只有化生为柱状上皮以后, 才能在GERD作用下发生基因突变成腺癌。这一化生过程是由反流物中那些20 kDa的物质作用位于鳞状上皮细胞基底的干细胞而导致的^[25-26]。分化而来的柱状上皮由未分化的黏液细胞构成, 他们在反流物作用下, 继续分化成贲门黏膜和泌酸-贲门黏膜。但结果发现只有贲门黏膜才发生含有杯状细胞的肠化生上皮(表达CDX1和CDX2^[27-28]), 继而进展为不典型增生, 最终形成腺癌。即鳞状上皮 \rightarrow 柱状上皮 \rightarrow 贲门黏膜 \rightarrow 肠化生上皮(BE) \rightarrow 不典型增生 \rightarrow 腺癌。另外, 肠化生的发生率与贲门黏膜的长度

成正比, 贲门黏膜长度>2 cm的人100%存在肠化生, 贲门黏膜长度<2 cm的人39%存在肠化生^[29]。此外, 研究显示mAb DAS-1(7E₁₂H₁₂)可特异性地与Barrett上皮反应。将近1/3的食管贲门型上皮和大约40%的GEJ贲门型黏膜与mAb DAS-1反应阳性^[30]。

3.3 BE与贲门癌 流行病学资料显示大约1.5%的人群可发生BE, 其发展为腺癌的危险性是普通人群的30-125倍^[31]。大量研究发现, 几乎所有的食管腺癌起源于BE, 42%-68%的贲门癌与BE有关^[32]。贲门癌旁BE的长度较短, 在内镜下容易被漏诊^[33]。我们研究发现贲门癌旁BE检出率为53.3%。此外, 在BE组织中发现不典型增生提示贲门癌可能来源于BE^[34]。

目前已知BE是贲门腺癌的危险因素, 虽然研究发现食管末端腺癌和部分贲门癌都在BE的基础上发生, 称其为Barrett食管相关腺癌^[34-35], 但两者的发病机制是否相同尚不清楚。

4 结论

贲门癌的发病率逐年升高, 对其病因和发病机制的研究成为目前的热点。尤其是贲门癌与食管下段腺癌流行病学特征相似, 并且BE已证实是食管腺癌的癌前病变, BE与贲门癌发病是否有关以及是否是引起贲门癌发病率增高的原因更是国内外学者研究的焦点。

由于贲门结构的特殊性, 所以目前对贲门及贲门癌的定义尚不统一。贲门癌来源存在争议。贲门癌的发病可能与BE和贲门肠化生有关, 其中SSBE与贲门癌的相关性更高。并有学者认为贲门黏膜是BE的前体, 这是否更能表明BE与贲门癌的关系, 还须更进一步的研究。从目前的研究结果判断, 我国贲门腺癌发病率有继续增高的趋势。

通过我国人上消化道肿瘤的前瞻性流行病学调查, 查明我国上消化道肿瘤的发病情况, 如有无食管癌构成比的变化, 有无贲门癌发病率的增加? 有无远端胃癌发病率的减少? 通过对我国人胃镜下流行病学调查研究中国人BE的发病率? BE的癌变率? 系统研究贲门癌癌变机制, 以便预防和早期诊断和治疗。

5 参考文献

- 1 Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-1289
- 2 Wijnhoven BP, Louwman MW, Tilanus HW,

- Coebergh JW. Increased incidence of adenocarcinomas at the gastro-oesophageal junction in Dutch males since the 1990s. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 115-122
- 3 Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, Dorant E, van Den Brandt PA. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 645-654
- 4 Walther C, Zilling T, Perfekt R, Moller T. Strongly increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Lakartidningen* 2004; 101: 180-183
- 5 Siewert JR, Holscher AH, Becker K, Gossner W. Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification. *Chirurg* 1987; 58: 25-32
- 6 Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol* 2005; 90: 139-146; discussion 146
- 7 Chandrasoma P. Controversies of the cardiac mucosa and Barrett's oesophagus. *Histopathology* 2005; 46: 361-373
- 8 Prateek Sharma, Richard Sampliner. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Second edition. UK: Blackwell Publishing Ltd, 2006: 267
- 9 王贵齐, 魏文强, 吕宁, 林冬梅, 张宏图, 郝长清, 孙耘田, 王国清, 乔友林, 董志伟. 应用内镜普查研究食管癌高发区贲门癌的发病情况. *中国肿瘤临床* 2003; 30: 156-158
- 10 Jeon J, Luebeck EG, Moolgavkar SH. Age effects and temporal trends in adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17: 971-981
- 11 Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, Fukuda K, Tatebe S, Tsujitani S, Ikeguchi M. Distinct recurrence pattern and outcome of adenocarcinoma of the gastric cardia in comparison with carcinoma of other regions of the stomach. *World J Surg* 2006; 30: 1864-1869
- 12 王立东, 郑树. 河南食管癌高发区人群食管和贲门癌变机制. *郑州大学学报(医学版)* 2002; 37: 717-729
- 13 Hippocrate. *Prorrhetica*. Vol 5, translated by Littré E. Paris: Ballière, 1846: 529, paragraph 72
- 14 Cheselden W. The anatomy of human stomach. London: Bowyer, 1730: 141
- 15 Kilgore SP, Ormsby AH, Gramlich TL, Rice TW, Richter JE, Falk GW, Goldblum JR. The gastric cardia: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 921-924
- 16 Ormsby AH, Goldblum JR, Kilgore SP. The frequency and nature of cardiac mucosa and intestinal metaplasia of the esophagogastric junction: a population based study of 223 consecutive autopsies. *Gastroenterology* 1999; 116: G1197
- 17 Zhou H, Greco MA, Daum F, Kahn E. Origin of cardiac mucosa: ontogenic consideration. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 358-363
- 18 Oberg S, Peters JH, DeMeester TR, Chandrasoma P, Hagen JA, Ireland AP, Ritter MP, Mason RJ, Crookes P, Bremner CG. Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1997; 226: 522-530; discussion 530-532
- 19 Jain R, Aquino D, Harford WV, Lee E, Spechler SJ.

应用要点

目前我国BE及其腺癌的研究处于初始阶段, 有很多问题仍不清楚, 积极开展BE及其腺癌的相关研究可改善我国BE研究的薄弱状况, 带动并促进国内同行对BE研究的重视, 可为今后BE及其腺癌的进一步研究、治疗和预防提供依据。

同行评价

本文就Barrett食管与贲门癌发病的关系作了较好的综述,层次清楚,语言简洁流畅,提出了一些有建设性的看法,引用的参考文献较新,较全面,有很好的借鉴价值。

- Cardiac epithelium is found infrequently in the gastric cardia. *Gastroenterology* 1998; 114: A106
- 20 Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, Dalton P, Taira M. Histology of the gastroesophageal junction: an autopsy study. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 402-409
- 21 Marsman WA, van Sandick JW, Tytgat GN, ten Kate FJ, van Lanschot JJ. The presence and mucin histochemistry of cardiac type mucosa at the esophagogastric junction. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 212-217
- 22 Dresner SM, Griffin SM, Wayman J, Bennett MK, Hayes N, Raimes SA. Human model of duodenogastro-oesophageal reflux in the development of Barrett's metaplasia. *Br J Surg* 2003; 90: 1120-1128
- 23 Nandurkar S, Talley NJ, Martion CJ. Prevalence and associations of cardia epithelium. *Gastroenterology* 2000; 118: A226
- 24 Glickman JN, Fox V, Antonioli DA, Wang HH, Odze RD. Morphology of the cardia and significance of carditis in pediatric patients. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1032-1039
- 25 Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, Dobrucali AM, Awayda MS, Orlando RC. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 13-22
- 26 Villanacci V, Grigolato PG, Cestari R, Missale G, Cengia G, Klersy C, Rindi G. Dilated intercellular spaces as markers of reflux disease: histology, semiquantitative score and morphometry upon light microscopy. *Digestion* 2001; 64: 1-8
- 27 Phillips RW, Frierson HF Jr, Moskaluk CA. Cdx2 as a marker of epithelial intestinal differentiation in the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1442-1447
- 28 Silberg DG, Swain GP, Suh ER, Traber PG. Cdx1 and cdx2 expression during intestinal development. *Gastroenterology* 2000; 119: 961-971
- 29 Pfaffenbach B, Hullerum J, Orth KH, Langer M, Stabenow-Lohbauer U, Lux G. Bile and acid reflux in long and short segment Barrett's esophagus, and in reflux disease. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 565-570
- 30 Griffel LH, Amenta PS, Das KM. Use of a novel monoclonal antibody in diagnosis of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 40-48
- 31 Dulai GS, Guha S, Kahn KL, Gornbein J, Weinstein WM. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review. *Gastroenterology* 2002; 122: 26-33
- 32 Underwood JA, Williams JW, Keate RF. Clinical findings and risk factors for Candida esophagitis in outpatients. *Dis Esophagus* 2003; 16: 66-69
- 33 Clark GW, Smyrk TC, Burdiles P, Hoeft SF, Peters JH, Kiyabu M, Hinder RA, Bremner CG, DeMeester TR. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia? *Arch Surg* 1994; 129: 609-614
- 34 Filipe, MI. Borderline lesions of the gastric epithelium: new indicators of gastric risk and clinical implications. In: Fenoglio-Preiser CM, Wolfe M, Rilke F editor. *Progress in Surgical Pathology USA: Field and Wood*, 1992: 269-290
- 35 Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, Carpenter HA. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1995; 109: 1541-1546

编辑 程剑侠 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

消化内镜诊疗技术研讨班通知 (第一轮)

本刊讯 2007年国家继续医学教育项目“消化内镜诊疗技术研讨班”(项目编号2007-03-03-046)将于2007-11在青岛市举办,由青岛大学医学院附属医院主办、世界华人消化杂志协办,特邀国内外著名专家进行专题讲座和现场演示,欢迎消化内镜工作者投稿参会,优秀稿件可优先发表。回执或投稿请于2007-09底前寄青岛大学医学院附属医院内镜诊治中心,刘希双收,邮编:266003, E-mail: liuxishuang1@sina.com, 电话: 0532-82911525, 13864215672。