

·论著·

漏诊型同时性多发早期胃癌的临床病理特征分析

关雪 张倩 邢洁 朱圣韬 孙秀静 张澍田

首都医科大学附属北京友谊医院消化内科 国家消化系统疾病临床医学研究中心 北京市消化疾病中心 首都医科大学消化病学系 消化疾病癌前病变北京市重点实验室, 北京 100050

通信作者: 孙秀静, Email: sunxiujing@ccmu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨漏诊型同时性多发早期胃癌(synchronous multiple early gastric cancer, SMEGC)的临床病理学特征。**方法** 回顾性收集并分析2015年1月—2019年12月于首都医科大学附属北京友谊医院就诊的10例漏诊型SMEGC患者的临床资料,并对其临床特点、内镜表现及病理结果进行描述总结并讨论。**结果** 10例漏诊型SMEGC患者年龄均在60岁以上,男性居多(6例),分别有6例患者合并有肿瘤家族史或有合并症(高血压、糖尿病、血脂代谢异常及心脑血管疾病之一)。内镜及病理表现方面,6例患者的漏诊病灶长径不小于初诊病灶,且有半数以上的漏诊病灶在胃内垂直位置(6/10)、浸润深度(8/10)、组织学分型(9/10)、萎缩(8/10)及肠化(8/10)方面与初诊病灶一致。**结论** 在首次内镜诊治及随访过程中均应仔细识别并警惕漏诊病灶的存在,特别应注意观察与初诊病灶垂直位置相同的部位,尤其是老年男性、有肿瘤家族史及合并症的患者。

【关键词】 胃肿瘤; 同时性多发早期胃癌; 漏诊病灶; 临床病理学特征

基金项目: 国家自然科学基金(81802310); 国家重点研发计划(2017YFC1700601); 北京市医院管理中心消化内科学科协同发展中心项目(XXZ0103)

Clinicopathological features of missed synchronous multiple early gastric cancer

Guan Xue, Zhang Qian, Xing Jie, Zhu Shengtao, Sun Xiujing, Zhang Shutian

Department of Gastroenterology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University; National Clinical Research Center for Digestive Diseases; Beijing Digestive Disease Center; Faculty of Gastroenterology of Capital Medical University; Beijing Key Laboratory for Precancerous Lesion of Digestive Diseases, Beijing 100050, China

Corresponding author: Sun Xiujing, Email: sunxiujing@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinicopathological features of missed synchronous multiple early gastric cancer (SMEGC). **Methods** Clinical and pathological data of 10 missed SMEGC patients in Beijing Friendship Hospital collected from January 2015 to December 2019 were reviewed for the clinicopathological and endoscopic features. **Results** Ten missed SMEGC patients were all over 60 years old, and 6 of them were males. Six patients had family history of tumor and 6 had comorbidity (hypertension, diabetes, dyslipidemia, cardiovascular or cerebrovascular diseases). In terms of endoscopic and pathological manifestations, missed lesions of 6 cases were not smaller than the initial lesions, and more than half of the missed lesions had the same vertical location in the stomach (6/10), infiltration depth (8/10), histological classification (9/10), atrophic (8/10) and intestinal metaplasia (8/10) as the initial lesions. **Conclusion** Physicians should be aware of the possibility of missed lesions during the first endoscopic treatment and the follow-up, especially at the same vertical location of the initial lesions in elderly males with family history of

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210308-00909

收稿日期 2021-03-08 本文编辑 朱悦

引用本文: 关雪, 张倩, 邢洁, 等. 漏诊型同时性多发早期胃癌的临床病理特征分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(1): 60-64. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210308-00909.



tumor and comorbidity.

【Key words】 Stomach neoplasms; Synchronous multiple early gastric cancer; Missed lesions; Clinicopathological features

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81802310); National Key Research and Development Program of China (2017YFC1700601); Project of the Digestive Medical Coordinated Development Center of Beijing Hospitals Authority (XXZ0103)

1 年内发现存在 2 个及 2 个以上独立的早期胃癌病灶被认为是同时性多发早期胃癌(synchronous multiple early gastric cancer, SMEGC)^[1], 其中将内镜治疗前即发现并诊断有多个早期癌病灶的 SMEGC 定义为并存型 SMEGC, 将首次内镜治疗时未发现但在术后 1 年内发现新发癌灶的 SMEGC 定义为漏诊型 SMEGC^[2](图 1)。有文献显示 SMEGC 的检出率为 2.7%~10.9%^[3-8], 而漏诊率高达 19.0%^[2]。SMEGC 一旦漏诊将延误进一步干预及治疗, 从而严重影响患者的预后及远期生活质量。本研究回顾性收集并分析 10 例漏诊型 SMEGC 患者的临床资料, 并结合以往发表的相关文献, 探讨漏诊型 SMEGC 的临床病理学特征, 以期临床提供参考, 从而降低漏诊率。

资料与方法

一、患者资料

本研究共纳入 2015 年 1 月—2019 年 12 月在首都医科大学附属北京友谊医院诊治的漏诊型 SMEGC 患者 10 例, 收集并分析患者基本信息, 包括年龄、性别、体重指数、吸烟饮酒史、肿瘤家族史及

是否存在高血压、血脂代谢异常、糖尿病和心脑血管疾病等合并症等指标。

患者内镜治疗前常规完善腹部 CT 及相关必要的实验室检查, 排除内镜治疗禁忌证后签署知情同意书。进行规范化内镜治疗, 收集癌灶的镜下表现(垂直及水平位置、大体分型等)及病理结果(大小、组织学分型、萎缩、肠化、溃疡、瘢痕、浸润深度、脉管浸润等)。术后内镜随访 1 年并收集随访时的内镜资料, 若进行活组织病理检查, 同时收集病理资料。

二、定义与分类

1. 定义: 当同时存在多个癌灶时, 临床病理学分析以主病灶特点为主。主病灶需满足以下特点: 当浸润深度相同时, 主病灶为直径最大的病灶; 当浸润深度不同时, 主病灶为浸润深度最深的病灶^[3]。漏诊型 SMEGC 中首次内镜治疗时发现的病灶为初诊病灶, 术后随访期间发现的病灶为漏诊病灶, 若随访期间出现多个漏诊病灶, 根据以上主病灶的定义, 分析主病灶相关的临床病理学特征。

2. 分类: 参考日本胃癌协会分类标准^[9], 水平方向上将胃分为前壁、小弯、后壁、大弯 4 个部分, 垂直方向上将胃分为上 1/3、中 1/3 及下 1/3 3 个部

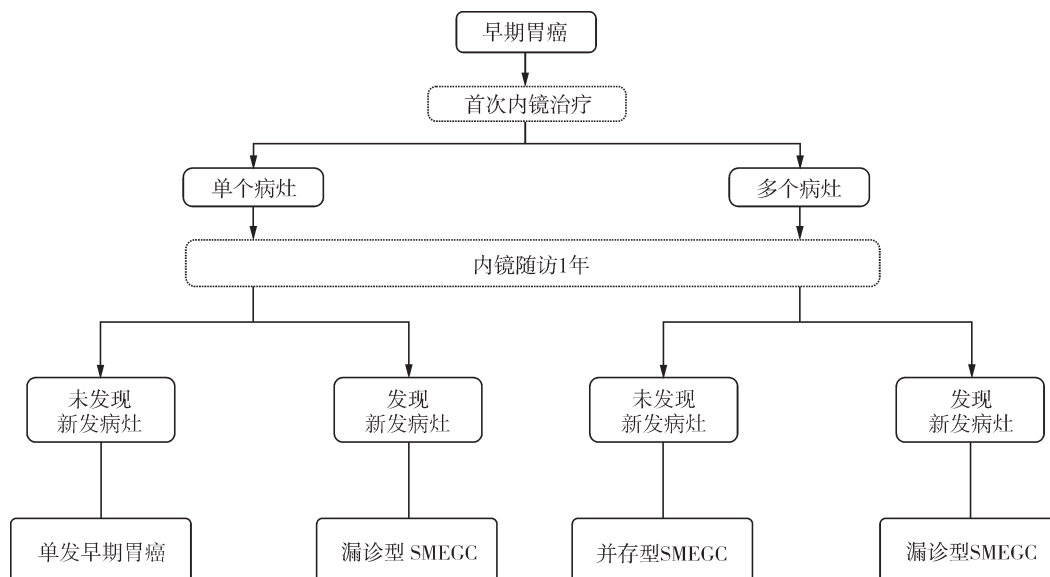


图1 同时性多发早期胃癌(SMEGC)的分型

分。病变大小以病理标本的癌灶最长径表示。大体形态上将病变分为隆起型(I、II a、II a+II c)、平坦型(II b)和凹陷型(II c、II c+II a、III);组织学上分为分化型癌(乳头状腺癌及高、中分化管状腺癌)及未分化型癌(低分化管状腺癌、黏液腺癌及印戒细胞癌等)。

结 果

一、漏诊型SMEGC的基本临床资料

10例漏诊型SMEGC患者年龄均在60岁以上,平均年龄66.8岁,平均体重指数为23.89 kg/m²,男性6例,有吸烟史、饮酒史者分别为4例,存在高血压、血脂代谢异常、糖尿病和心脑血管疾病其中之一的合并症患者6例,存在肿瘤家族史的患者6例(表1)。

二、漏诊型SMEGC的内镜表现及组织病理学特征

1. 内镜表现:初诊癌灶与漏诊癌灶在垂直位置上有6例相同,在水平位置和大体分型上分别有4例相同。初诊时有8例为单发病灶。初诊癌灶的垂直位置有5例位于胃中1/3,3例位于胃下1/3,2例位于胃上1/3;水平位置有3例位于前壁,2例位

表1 10例漏诊型同时性多发早期胃癌患者的基本临床资料

病例编号	年龄(岁)	性别	体重指数(kg/m ²)	吸烟史	饮酒史	合并症 ^a	肿瘤家族史
1	63	男	20.84	有	有	无	无
2	74	男	24.84	有	有	有	无
3	67	男	20.89	有	无	无	有
4	61	男	26.23	有	有	有	无
5	62	男	26.51	无	无	无	有
6	65	女	24.54	无	无	有	有
7	67	女	21.97	无	无	无	无
8	73	男	19.49	无	无	有	有
9	72	女	25.05	无	无	有	有
10	64	女	28.53	无	有	有	有

注:^a合并症指合并有高血压、血脂代谢异常、糖尿病及心脑血管疾病其中之一

于小弯侧,4例位于后壁,1例位于大弯侧;大体分型有5例为非隆起型病灶。在这10例患者中,病例4共有3处漏诊癌灶,分别在首次内镜治疗后2个月发现1处漏诊癌灶,首次治疗后6个月发现2处漏诊癌灶;病例10共有2处漏诊癌灶,均为首次内镜治疗后3个月发现。见表2。

2. 组织病理学特征:10例患者中,初诊癌灶的平均长径为2.22 cm,6例患者初诊癌灶长径不大于漏诊癌灶;背景黏膜方面,10例初诊癌灶均合并有

表2 漏诊型同时性多发早期胃癌患者的内镜表现及组织病理学特征

病例编号	病灶类型	病灶个数	垂直位置	水平位置	大体分型	大小(cm)	溃疡/瘢痕	萎缩	肠化	组织学	浸润深度	脉管浸润
1	初诊	1	中1/3	小弯	平坦	4.0	无	有	有	分化型	黏膜层	无
	漏诊	1	上1/3	小弯	隆起	1.5	无	有	无	分化型	黏膜层	无
2	初诊	1	下1/3	前壁	凹陷	3.0	无	有	有	分化型	黏膜层	无
	漏诊	1	下1/3	前壁	隆起	1.7	无	有	有	分化型	黏膜层	无
3	初诊	1	中1/3	大弯	凹陷	2.8	无	有	有	未分化型	黏膜下层	无
	漏诊	1	中1/3	小弯	隆起	2.0	无	有	有	分化型	黏膜层	无
4	初诊	1	中1/3	前壁	凹陷	1.1	无	有	有	分化型	黏膜层	无
	漏诊	3	上1/3	后壁	平坦	2.5	无	有	有	分化型	黏膜层	无
5	初诊	1	上1/3	后壁	隆起	1.0	无	有	有	分化型	黏膜层	无
	漏诊	1	上1/3	后壁	隆起	2.0	无	有	有	分化型	黏膜层	无
6	初诊	1	下1/3	后壁	隆起	0.9	无	有	有	分化型	黏膜层	无
	漏诊	1	下1/3	后壁	隆起	0.9	无	无	有	分化型	黏膜层	无
7	初诊	1	上1/3	小弯	凹陷	3.5	无	有	无	分化型	黏膜下层	无
	漏诊	1	上1/3	前壁	凹陷	0.6	无	有	无	分化型	黏膜层	无
8	初诊	2	中1/3	后壁	隆起	3.4	无	有	有	分化型	黏膜层	无
	漏诊	1	下1/3	小弯	隆起	4.1	无	有	有	分化型	黏膜层	无
9	初诊	2	下1/3	后壁	隆起	1.5	无	有	有	分化型	黏膜层	无
	漏诊	1	下1/3	小弯	凹陷	2.2	无	有	有	分化型	黏膜层	无
10	初诊	1	中1/3	前壁	隆起	1.0	无	有	有	分化型	黏膜层	无
	漏诊	2	下1/3	后壁	平坦	1.8	无	无	无	分化型	黏膜层	无

萎缩表现,背景黏膜表现为肠化 9 例,8 例患者初诊癌灶和漏诊癌灶的萎缩情况相同,8 例患者初诊癌灶和漏诊癌灶的肠化结果相同。所有病例无溃疡、瘢痕以及脉管浸润。初诊癌灶中组织学分型为分化型早期胃癌 9 例,黏膜层浸润 8 例。分别有 9 例及 8 例患者初诊癌灶与漏诊癌灶的组织学分型和浸润深度相同。见表 2。

讨 论

由于亚洲的胃癌发病率及死亡率多年位于世界首位,故对于胃癌,特别是早期胃癌的研究以亚洲为主。有研究显示,与进展期胃癌相比,同时性多发胃癌更多见于早期胃癌^[10],而即便是经验丰富的内镜医师,对于 SMEGC 的漏诊率仍然高达 14.7%^[4,10],且在高龄患者中漏诊率大大增加^[11-12]。这与本研究结果相符,本研究共纳入 10 例患者,年龄均在 60 岁以上,男性、存在合并症及肿瘤家族史的患者均分别占半数以上,而既往有吸烟、饮酒史的患者比例不高(4/10)。

目前关于 SMEGC 的发生机制主要有两种假说,多数研究支持“区域癌变”假说,即每个部位的胃黏膜均暴露于相同的致癌背景下,每个部位都可能发生潜在的癌变,所以不同部位的胃黏膜可能会同时或先后发生肿瘤^[13-14]。本研究中有 6 例患者初诊癌灶及漏诊癌灶的背景黏膜情况完全一致。另一种即为“肿瘤碰撞理论”假说,这一假说是指 2 个及以上相邻的 SMEGC 通过水平或垂直融合形成单发的进展期胃癌。既往大部分研究的主、副癌灶位于同一解剖区域支持此假说^[15]。

并存型 SMEGC 大多可在首次内镜治疗时发现并同时或分次行内镜下切除,也有研究表明,通过定期复查内镜,几乎所有复发的癌灶都可以通过内镜切除治疗^[2,16-18]。故对于漏诊型 SMEGC 来说,提高漏诊癌灶的检出率至关重要。有国外研究显示,非隆起型癌灶更易被漏诊,而本研究 10 例患者中有 4 例为非隆起型漏诊癌灶,初诊癌灶中有 5 例为非隆起型癌灶,这可能与样本量不足相关,需进一步对大样本人群进行统计分析。

另外,本研究纳入的 10 例漏诊型 SMEGC 中,一半以上漏诊癌灶的垂直位置、萎缩及肠化结果、组织学分型、浸润深度及脉管浸润与初诊癌灶相同,符合既往研究结果^[7]。与相关研究不同的是,10 例患者中有 6 例患者的漏诊癌灶长径不小于初

诊癌灶。本研究以病理标本的癌灶大小衡量癌灶直径,而不是以内镜下大小判断为基准,这可能是与既往研究结果不同的原因。

首次治疗时癌灶为单发也可能是造成漏诊的原因。本研究中有 2 例患者的初诊癌灶为 2 处,余下 8 例均为单发。多发癌灶可能促使更加细致地术前检查,如指南中推荐的色素内镜、放大内镜及超声内镜等^[1],这也与内镜医师的经验相关,经验丰富的内镜医师对于术前诊断手段的选择及多发病灶的发现可能把握更好。对 10 例患者每次术前的消化道肿瘤标志物进行对比分析后发现,再次治疗时的肿瘤标志物较初次治疗无明显改变,故消化道肿瘤标志物对于 SMEGC 的漏诊提示意义可能不大,需要更大样本的分析加以验证。

10 例患者中,病例 3 分别在首次内镜治疗后 9 个月及 22 个月发现 1 处新发癌灶,为合并同时性癌和异时性癌的病例。异时性癌指早期胃癌首次治疗后超过 1 年发现的新发癌灶^[19]。对该患者内镜及组织病理学进行分析后,考虑患者并发同时性癌和异时性癌的原因可能与其初诊癌灶为未分化型癌且浸润深度达黏膜下层相关。

综上所述,对于诊断为早期胃癌的老年男性患者,若同时存在肿瘤家族史及合并症(高血压、糖尿病、血脂代谢异常及心脑血管疾病),需在内镜随访时进行更为细致地检查,尤其是在与初诊癌灶相同垂直位置的胃黏膜处,且应注意是否存在萎缩及肠化的表现,警惕漏诊型 SMEGC。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 关雪、张倩、邢洁:酝酿和设计试验,实施研究,采集数据,分析、解释数据,起草文章,统计分析;朱圣韬、孙秀静、张澍田:对文章的知识性内容作批评性审阅,获取研究经费,行政、技术或材料支持,指导、支持性贡献

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Kato M, Nishida T, Yamamoto K, et al. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group[J]. Gut, 2013, 62(10): 1425-1432. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301647.
- [3] 凌亭生, 张松, 夏满奎, 等. 同时性多发早期胃癌和(或)高级别上皮内瘤变临床病理特点和癌灶之间关联性分析[J]. 中华消化内镜杂志,2017,34(11):769-774. DOI: 10.3760/cma.j.

- issn.1007-5232.2017.11.003.
- [4] Lee IS, Park YS, Kim KC, et al. Multiple synchronous early gastric cancers: high-risk group and proper management[J]. Surg Oncol, 2012, 21(4): 269 - 273. DOI: 10.1016/j.sur-
onc.2012.08.001.
 - [5] 陈光侠, 吴传楠, 张海涵, 等. 同时性多发早期胃癌与单发
早期胃癌临床特征的比较[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(12):
806-810. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.12.004.
 - [6] Isobe T, Hashimoto K, Kizaki J, et al. Characteristics and
prognosis of synchronous multiple early gastric cancer[J].
World J Gastroenterol, 2013, 19(41): 7154-7159. DOI: 10.3748/
wjg.v19.i41.7154.
 - [7] Kim JH, Jeong SH, Yeo J, et al. Clinicopathologic similarities
of the main and minor lesions of synchronous multiple early
gastric cancer[J]. J Korean Med Sci, 2016, 31(6): 873 - 878.
DOI: 10.3346/jkms.2016.31.6.873.
 - [8] Choi J, Kim SG, Im JP, et al. Lymph node metastasis in multi-
ple synchronous early gastric cancer[J]. Gastrointest Endosc,
2011, 74(2): 276-284. DOI: 10.1016/j.gie.2011.04.009.
 - [9] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification
of gastric carcinoma: 3rd English edition[J]. Gastric Cancer,
2011, 14(2): 101-112. DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5.
 - [10] Lee HL, Eun CS, Lee OY, et al. When do we miss synchro-
nous gastric neoplasms with endoscopy? [J]. Gastrointest
Endosc, 2010, 71(7): 1159 - 1165. DOI: 10.1016/j.gie. 2010.
01.011.
 - [11] Yoo JH, Shin SJ, Lee KM, et al. How can we predict the pres-
ence of missed synchronous lesions after endoscopic submuco-
sal dissection for early gastric cancers or gastric adenomas?[J].
J Clin Gastroenterol, 2013, 47(2): e17 - 22. DOI: 10.1097/
MCG.0b013e31825c0b69.
 - [12] Kim HH, Cho EJ, Noh E, et al. Missed synchronous gastric
neoplasm with endoscopic submucosal dissection for gastric
neoplasm: experience in our hospital[J]. Dig Endosc, 2013,
25(1): 32-38. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01339.x.
 - [13] Peng J, Wang Y. Epidemiology, pathology and clinical man-
agement of multiple gastric cancers: a mini-review[J]. Surg
Oncol, 2010, 19(4): e110 - 114. DOI: 10.1016/j.sur-
onc.2010.05.002.
 - [14] Mizuguchi A, Takai A, Shimizu T, et al. Genetic features of
multicentric/multifocal intramucosal gastric carcinoma[J]. Int
J Cancer, 2018, 143(8): 1923-1934. DOI: 10.1002/ijc.31578.
 - [15] Kitamura K, Yamaguchi T, Okamoto K, et al. Clinicopatholog-
ic features of synchronous multifocal early gastric cancers[J].
Anticancer Res, 1997, 17(1B): 643-646.
 - [16] Chen ZS, Jin XF, Wu HL, et al. Simultaneous endoscopic sub-
mucosal dissection for multiple early gastric cancers in a low
volume center[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(36): e7745.
DOI: 10.1097/MD.0000000000007745.
 - [17] Kasuga A, Yamamoto Y, Fujisaki J, et al. Simultaneous endo-
scopic submucosal dissection for synchronous double early
gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2013, 16(4): 555 - 562. DOI:
10.1007/s10120-012-0218-6.
 - [18] Joh DH, Park CH, Jung S, et al. Safety and feasibility of simul-
taneous endoscopic submucosal dissection for multiple gastric
neoplasias[J]. Surg Endosc, 2015, 29(12): 3690 - 3697. DOI:
10.1007/s00464-015-4139-4.
 - [19] Nasu J, Doi T, Endo H, et al. Characteristics of metachronous
multiple early gastric cancers after endoscopic mucosal resec-
tion[J]. Endoscopy, 2005, 37(10): 990 - 993. DOI: 10.1055/s-
2005-870198.

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中华消化内镜杂志》2022 年可直接使用英文缩写的常用词汇

ERCP(经内镜逆行胰胆管造影术)	MRCP(磁共振胰胆管成像术)	PaO ₂ (动脉血氧分压)
EST(经内镜乳头括约肌切开术)	GERD(胃食管反流病)	PaCO ₂ (动脉血二氧化碳分压)
EUS(内镜超声检查术)	RE(反流性食管炎)	ALT(丙氨酸转氨酶)
EUS-FNA(内镜超声引导下细针抽吸术)	IBD(炎症性肠病)	AST(天冬氨酸转氨酶)
EMR(内镜黏膜切除术)	UC(溃疡性结肠炎)	AKP(碱性磷酸酶)
ESD(内镜黏膜下剥离术)	NSAIDs(非甾体抗炎药)	IL(白细胞介素)
ENBD(经内镜鼻胆管引流术)	PPI(质子泵抑制剂)	TNF(肿瘤坏死因子)
ERBD(经内镜胆道内支架放置术)	HBV(乙型肝炎病毒)	VEGF(血管内皮生长因子)
APC(氩离子凝固术)	HBsAg(乙型肝炎病毒表面抗原)	ELISA(酶联免疫吸附测定)
EVL(内镜下静脉曲张套扎术)	Hb(血红蛋白)	RT-PCR(逆转录-聚合酶链反应)
EIS(内镜下硬化剂注射术)	NO(一氧化氮)	