

术前超声内镜对早期胃癌浸润深度的诊断价值及其影响因素分析

闫 炎, 吴 齐, 步召德, 季加孚

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

摘 要: [目的] 探讨超声内镜对早期胃癌浸润深度诊断的准确性及影响因素分析。[方法] 回顾性分析 2012~2013 年行术前超声内镜检查且超声内镜分期为 T₁、术后获得明确病理诊断为早期胃癌临床病例 138 例, 比较超声内镜与病理判断肿瘤黏膜下浸润的一致性, 以及影响超声内镜分期准确性的相关因素。[结果] 在 138 例病例中, 超声内镜诊断黏膜下层受侵与否的准确率为 71.74%, 特异性为 76.67%, 灵敏度为 62.5%。肿瘤大小和分化程度与过度分期和分期不足相关。[结论] 对早期胃癌浸润深度的诊断, 超声内镜具备临床应用价值。肿瘤大小、病理分化程度影响术前超声内镜分期的准确性。

关键词: 超声内镜; 早期胃癌; 黏膜下浸润

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2014)12-1039-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.12.A017

The Value of Endoscopic Ultrasound for the Diagnosis of Depth of Tumor Invasion in Early Gastric Cancer and Its Related Factors

YAN Yan, WU Qi, BU Zhao-de, et al.

(Peking University Cancer Hospital & Institute, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the accuracy of endoscopic ultrasound(EUS) for determination of invasive depth of early gastric cancer, and to analyze the related factors affecting the accuracy. [Methods] The data of 138 patients who accepted examination with EUS and staged as T₁, as early gastric cancer from 2012 to 2013 were analyzed retrospectively. The results of EUS with pathology diagnosis for submucosal invasion were compared, and the related factors affecting the accuracy of EUS staging were analyzed. [Results] Of 138 cases of early gastric cancer, EUS determined submucosal invasion with an accuracy of 71.74%, specificity of 76.67%, sensitivity of 62.5%. Tumor size and tumor differentiation were associated with the over-staged and under-staged. [Conclusion] EUS is useful for evaluating the depth of early gastric cancer invasion. Tumor size and pathological differentiation could cause incorrect staging by endoscopic ultrasonography.

Key words: endoscopic ultrasound; early gastric cancer; submucosal infiltration

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤, 其发病率仅次于肺癌、肝癌, 呈发病率高、病死率高的特点。然而, 早期胃癌治疗后 5 年生存率可达 90% 以上^[1]。早期胃癌(early gastric cancer, EGC), 定义为病变局限于黏膜或黏膜下层, 无论病灶大小及是否有局部淋

巴结转移。随着内镜技术的进步, 内镜治疗对部分早期胃癌也显示了良好的疗效, 而内镜治疗最大的局限在于其无法精准评价及清扫淋巴结。有无淋巴结转移仍是决定治疗方案、影响预后的关键因素。而局限于黏膜层的胃癌淋巴结转移率较低, 侵至黏膜下层的早期胃癌淋巴结转移率可达 20%~40%^[2-4]。因此, 治疗前对于早期胃癌浸润深度的判断, 是指导治

收稿日期: 2014-05-05; 修回日期: 2014-06-09

通讯作者: 季加孚, E-mail: jiafu.j@outlook.com

疗策略选择、决定治疗效果的关键步骤。

超声内镜能将内镜对消化道黏膜的表面观察与超声的深部探测结合起来,在胃肠道肿瘤分期及判断起源方面具有明显的优势,也是惟一可清晰显示胃肠道各层次的无创检查。在 NCCN 胃癌治疗指南中,推荐在任何治疗前均应行超声内镜分期,尤其对早期胃癌更具临床参考价值。本研究拟就超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)对早期胃癌浸润深度的判断准确性进行分析,探讨其在术前精确分期上的应用价值,并分析可能影响其检查准确性的相关因素,以期进一步提高超声内镜在早期胃癌诊治中的准确性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2012 年 1 月至 2013 年 12 月间在我院行超声内镜检查胃部病变的患者 1212 例,其中 188 例超声内镜分期为 T_1 (包括 T_{1a} 及 T_{1b} , N_0M_0),剔除其中病理结果报告为非肿瘤病变者 12 例,有效病例 176 例。其中 152 例经内镜治疗或外科手术治疗,术后病理分期参照 2010 年美国癌症联合会(AJCC) 和国际抗癌联盟(UICC)第 7 版 TNM 分期标准,满足病理分期为早期胃癌者 138 例,其中男性 91 例(65.9%),女性 47 例(34.1%),年龄 24~79 岁,平均年龄 56.83 ± 11.46 岁。肿瘤直径平均为 2.51 ± 0.54 cm;肿瘤深度平均为 0.45 ± 0.20 cm;大体类型分别为隆起型 36 例,平坦型 22 例,凹陷型 80 例;分化程度:分化较好 74 例(53.6%),分化较差 64 例(46.4%)。

1.2 检查方法

术前 2 周内常规超声内镜检查。器械:应用日本 Olympus GIF H260 胃镜以及 Olympus UM-20-25R 微型探头(频率 20MHz) 或彩色多普勒超声诊断仪(SSD- α 5)及超声电子胃镜 GF-UE260。术前常规服用 10%利多卡因胶浆 10 ml,必要时肌注丁溴东莨菪碱 0.1g。胃镜观察及确定病变位置后,局部灌注无气蒸馏水进行超声检查。

分期标准:超声内镜对胃癌浸润深度的判断标准为:①黏膜癌(T_{1a})病变局限在第 1 层和第 2 层,局部增厚、不规则,第 3 层结构完整;②黏膜下癌(T_{1b}):第 1~3 层结构模糊、变薄或缺损,回声不均,但

无中断,第 4 层结构完整,无受压狭窄。分期由 2 位有经验的超声内镜医生读图并确定最终 u 分期。

1.3 资料收集与统计分析

收集整理患者的年龄、性别、内镜下病变特点(镜下分型)、超声内镜下特点(T 分期、病变直径、深度)、病理特点(病理分化程度、分期)及相关图像等临床资料。

计算超声内镜判断黏膜下浸润的准确性、灵敏度及特异性。根据病理分期将临床数据分为两组,A 组黏膜癌(pT_{1a})及黏膜下组(pT_{1b})。各组内存在的错误分期分别为过度分期(pT_{1a} 误判至 uT_{1b})及分期不足(pT_{1b} 误判至 uT_{1a})。在各组内对影响准确性的可能因素(年龄、性别、肿瘤大小、深度、镜下分型、病理分化程度)行卡方检验分析相关性。采用 Logistic 回归后退法筛选变量(最大似然比法)进行多因素分析。所有统计分析均由 SPSS 19.0 分析软件完成。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 超声内镜区分病变侵犯深度的价值

术前 EUS 判断存在黏膜下浸润的 51 例中,30 例病理证实黏膜下浸润;术前 EUS 判断不存在黏膜下浸润的 87 例中,69 例病理证实不存在黏膜下浸润。超声内镜诊断黏膜下层受侵与否的准确率为 71.74%,特异性为 76.67%,灵敏度为 62.50%。

2.2 影响准确性因素分析

将数据分为两组,黏膜癌(pT_{1a})及黏膜下组(pT_{1b}),各组内存在的错误分期分别为过度分期(pT_{1a} 误判至 uT_{1b})及分期不足(pT_{1b} 误判至 uT_{1a})。

2.2.1 过度分期影响因素分析

单因素分析结果显示,年龄、肿瘤大小、深度、病理类型与过度分期有关(Table 1)。多因素分析结果显示,肿瘤大小、分化程度与过度分期有关,直径较大(>2 cm)、分化较差(低分化腺癌、印戒细胞癌、黏液腺癌)易导致过度分期(Table 2)。

2.2.2 分期不足的影响因素分析

单因素分析结果显示,肿瘤大小与分期不足有关(Table 3)。多因素分析结果显示,肿瘤较小(≤ 2 cm)、分化较好(高中分化腺癌)易导致分期不足(Table 4)。

Table 1 Univariate analysis of patients with over-staged

Variable	N (n=90)	Well-staged (n=69)	Over-staged (n=21)	χ^2	P
Age (years)				12.043	0.001
≤55	39	23	16		
>55	51	46	5		
Gender				0.773	0.379
Male	57	42	15		
Female	33	27	6		
Tumor size (cm)				7.547	0.006
≤2	36	33	3		
>2	54	36	18		
Tumor depth (cm)				9.031	0.005
≤0.5	69	58	11		
>0.5	21	11	10		
Macroscopic type				2.311	0.317
Elevated	24	19	5		
Flat	18	16	2		
Depressed	58	34	14		
Histologic type				10.399	0.001
Well-differented	53	47	6		
Poorly-differented	37	22	15		

Table 2 Multivariate logistic regression analysis for influenced factor of over-staged group

Variable	B	P	OR	95%CI
Tumor size	-1.432	0.047	0.239	0.058~0.980
Histologic type	-1.507	0.024	0.222	0.060~0.819

Table 3 Univariate Analysis for patients with under-staged group

Variable	N (n=48)	Well-staged (n=30)	Under-staged (n=18)	χ^2	P
Age (years)				0.055	0.815
≤55	17	11	6		
>55	31	19	12		
Gender				0.242	0.623
Male	34	22	12		
Female	14	8	6		
Tumor size (cm)				4.396	0.049
≤2	13	5	8		
>2	35	25	10		
Tumor depth (cm)				0.941	0.332
≤0.5	25	14	11		
>0.5	23	16	7		
Macroscopic type				0.409	1.000
Elevated	12	7	5		
Flat	4	3	1		
Depressed	32	20	12		
Histologic type				1.631	0.202
Well-differented	21	11	10		
Poorly-differented	27	19	8		

Table 4 Multivariate logistic regression analysis for influenced factor for under-staged group

Variable	B	P	OR	95%CI
Tumor size	1.955	0.016	7.067	1.445~34.559
Histologic type	1.419	0.058	4.132	0.955~17.886

3 讨论

超声内镜(EUS)自 20 世纪 80 年代问世以来,因高频探头能直接接触病灶故能较为清晰地分清胃壁各层结构,在胃癌分期上具有绝对优势。对于早期胃癌而言,准确的术前分期对于治疗选择、预后判断至关重要。而其他影像学检查明显受限,故术前 EUS 的作用更加不容忽视。

国外已有大量的文献总结及报道了早期胃癌 EUS 分期准确性。Kwee 等^[5]于 2008 年发表的系统性回顾,专门评价了 EUS 对胃癌内镜可切除性的判别能力。在 18 篇近 2000 例患者的系统分析提示 EUS 对于黏膜下侵犯的诊断灵敏度为 18.2%~100.0%,特异性为 34.7%~100%,但各个研究差异较大。而其他学者也报道了大致类似的研究结果。内镜 T 分期准确性的相关影响因素众说纷纭,包括 EUS 图像质量、探头频率、大小、镜下分型和分化程度等^[6-11]。

目前国内关于超声内镜术前分期的文献多针对 T₁~T₄ 的粗略分期,对于早期胃癌分期准确性的相关研究较少报道^[12-17]。最近国内文献系统分析了 2011 年 5 月以前有完整资料、研究样本大于 50 例的 17 篇文献,Meta 分析显示 EUS 对胃癌 T₁ 诊断最有意义,灵敏度为 84%,而特异性为 97%^[18]。

我们的研究针对早期胃癌病例来分析 EUS 对黏膜下浸润的诊断准确性。在本研究中超声内镜鉴别黏膜下层受侵与否的准确率为 71.74%,特异性为 76.67%,灵敏度为 62.50%。这与日韩学者所报道的情况大致相仿^[6,7]。在进一步行单因素及多因素分析得知,肿瘤大小、病理分化程度影响分期的准确性,肿瘤较大者(>2cm)

易过度分期,肿瘤较小($\leq 2\text{cm}$)易分期不足;分化较差者易过度分期,分化较好者易分期不足。这可能与超声的传播属性等有关;并且较大病变在肿瘤发展过程中,伴随间质反应如增生、纤维化等的机会增高。国外学者也观察到类似的情况。病理分化程度不同的肿瘤可能有着不同的超声特点,病理分化较差者与正常组织差别更大,微血管构筑及间质排列与分化好者不同,错误分期可能与此有关。同时溃疡、活检等导致的黏膜水肿、黏膜下纤维化往往也会影响黏膜下浸润的判读(附录)。

超声内镜对于早期胃癌的精确分期有临床应用价值,结合既往文献及我们的结果,笔者认为可进一步提高超声内镜对黏膜下浸润的诊断准确性的方法有如下几个方面:①胃腔的充分准备(冲净黏液等),②尽可能采用高频率小探头(至少 15MHz)检查,③检查过程中对患者适度镇静,④检查者注意探头的位置等以得到更好的图像质量,⑤对疑为早期胃癌的病变活检时应尽量慎重,过度取检影响结果判定。⑥在判读超声内镜图像时应结合病变的大小、病理分化程度等临床病理因素来客观看待分期,⑦必要时可行内镜下试验性治疗来最终获得准确分期诊断,以给患者最大的获益。

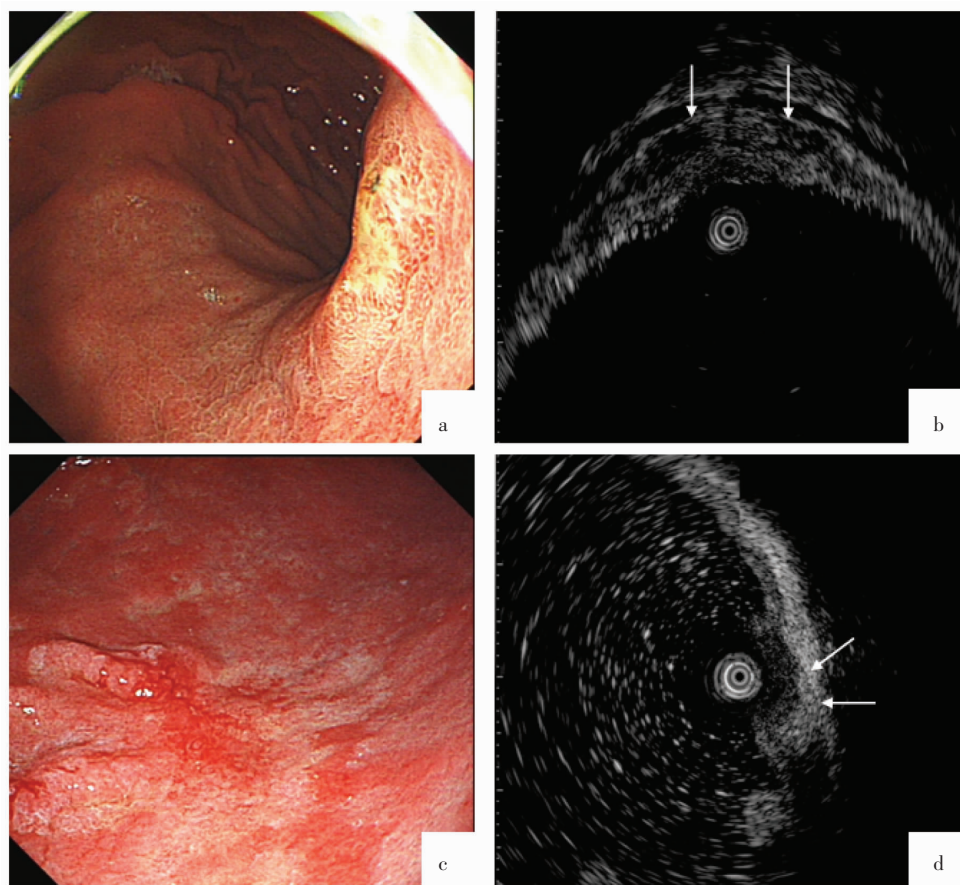
总之,超声内镜作为诊断早期胃癌黏膜下浸润的有效手段,具有其他检查不可取代的优势,但目前国内外各中心对其诊断准确率报道不一,而对其影响因素分析较少,希望能有更多的同仁予以关注,以期进一步找出影响超声内镜诊断准确率的相关因素,进一步提高超声内镜在早期胃癌黏膜下浸润诊断准确率,进而提高早期胃癌的临床诊治水平。

参考文献:

- [1] Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers[J]. *Gastric Cancer*, 2000, 3(4): 219-225.
- [2] Kurihara N, Kubota T, Otani Y, et al. Lymph node metastasis of early gastric cancer with submucosal invasion[J]. *Br J Surg*, 1998, 85(6): 835-839.
- [3] Park DJ, Lee HK, Lee HJ, et al. Lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: feasibility of minimally invasive surgery[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(24): 3549-3552.

- [4] Hölischer AH, Drebbler U, Mönig SP, et al. Early gastric cancer: lymph node metastasis starts with deep mucosal infiltration[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(5): 791-797.
- [5] Kwee RM, Kwee TC. The accuracy of endoscopic ultrasonography in differentiating mucosal from deeper gastric cancer[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(7): 1801-1809.
- [6] Yoshinaga S, Oda I, Nonaka S, et al. Endoscopic ultrasound using ultrasound probes for the diagnosis of early esophageal and gastric cancers [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2012, 4(6): 218-226.
- [7] Yamamoto S, Nishida T, Kato M, et al. Evaluation of endoscopic ultrasound image quality is necessary in endosonographic assessment of early gastric cancer invasion depth[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2012, 2012: 194530.
- [8] Tsuzuki T, Okada H, Kawahara Y, et al. Usefulness and problems of endoscopic ultrasonography in prediction of the depth of tumor invasion in early gastric cancer[J]. *Acta Med Okayama*, 2011, 65(2): 105-112.
- [9] Cho JW. The role of endoscopic ultrasonography in T staging: early gastric cancer and esophageal cancer[J]. *Clin Endosc*, 2013, 46(3): 239-242.
- [10] JH Kim, KS Song, YH Youn, et al. Clinicopathologic factors influence accurate endosonographic assessment for early gastric cancer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 66(5): 901-908.
- [11] Mandai K, Yasuda K. Accuracy of endoscopic ultrasonography for determining the treatment method for early gastric cancer[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2012, 2012: 245390.
- [12] Mao ZP, Sun HQ, Zhang RK, et al. Role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and preoperative staging of gastric carcinoma[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2010, 17(7): 545-546. [毛中鹏, 孙会群, 张瑞奎, 等. 胃癌术前超声内镜评估 TNM 分期的临床研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(7): 545-546.]
- [13] Pan ZL, Zhang H, Ding B, et al. Evaluation of the accuracy of preoperative T-staging in gastric cancers with multi-slice CT, endoscopic ultrasonography and transabdominal ultrasonography [J]. *Chinese Journal of CT and MRI*, 2004, 2(1): 25-28. [潘自来, 张欢, 丁蓓, 等. 胃癌术前 T 分期影像学比较研究——多层螺旋 CT、超声内镜、经腹超声与病理对照 [J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2004, 2(1): 25-28.]
- [14] Zhu ZG, Yan C, Chen KM, et al. Comparative study of endoscopic ultrasonography and multi-slice spiral CT in the preoperative staging of gastric carcinoma [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2002, 5(2): 99-103. [朱正纲, 严超, 陈克敏, 等. 内镜超声检查与多层螺旋 CT 对

- 胃癌术前分期的对比研究 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2002,5(2): 99-103.]
- [15] Tan YL,Zhao ZQ,Ye DK,et al. Comparative study of Multi-slice CT and endoscopic ultrasonography in T staging of gastric cancer [J]. Chinese Journal of Misdiagnos-tics,2010,10(30): 7309-7311.[谭永良,赵志清,叶定开,等. 多层螺旋 CT 和内镜超声对胃癌术前 T 分期的对比研究[J]. 中国误诊学杂志,2010,10(30): 7309-7311.]
- [16] Xu GL,Gao XY,Shan HB,et al. Endoscopic ultrasonogra-phy in preoperative staging of gastric cancer[J]. Journal of Sun Yat-Sen University (Medical Sciences),2009,30(5): 611-614.[徐国良,高晓燕,单宏波,等. 超声内镜检查在胃癌术前分期中的临床应用价值[J]. 中山大学学报(医学科学版),2009,30(5): 611-614.]
- [17] Sun MJ,Wang YC,Liu XD.Endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric carcinoma [J].China Journal of Endoscopy,2006,26(2): 133-134.[孙明军,王轶淳,刘晓东.超声内镜对胃癌术前分期的意义[J]. 中国内镜杂志,2006,26(2): 133-134.]
- [18] Li N,Wen YH,Guo HM. Accuracy of endoscopic ultra-sound in the preoperative TN staging for gastric cancer: A Meta-analysis[J]. Modern Oncology,2012,20(1): 110-114.[李诺,温艳惠,郭海梅.超声内镜对胃癌术前 TN 分期准确性的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学,2012,20(1): 110-114.]



a:近端胃体后壁平坦凹陷型病变,活检病理高分化腺癌。b:超声内镜(15MHz)下见 1~2 层结构消失、第 3 层结构正常,分期 uT_{1a},经病理证实为 T_{1a}。c:胃窦大弯侧黏膜平坦凹陷型病变伴周围黏膜水肿,活检病理中分化腺癌。d:超声内镜(15MHz)下见 1~2 层结构消失、第 3 层结构正常,考虑不存在黏膜下浸润,分期 uT_{1a},经病理证实为 T_{1b}。

附录 超声内镜对于黏膜下浸润的判定