山东省肥城市2006—2012年676例食管癌前病变内镜筛查结果分析

高冬青[1,2]，张　楠[2,3]，王家林[2]
（1. 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院，山东 济南 250022；2. 山东省肿瘤防治研究院（山东省肿瘤医院），山东第一医科大学（山东省医学科学院），山东 济南 250117；3. 山东大学医药卫生管理学院，山东 济南 250012）

摘　要：［目的］研究食管癌高发地区食管癌前病变转归情况及其影响因素，为食管癌前病变及食管鳞癌的防治工作提供科学依据。［方法］采用历史性队列研究方法对山东省肥城市2006—2012年期间接受筛查未治疗，并进行病理检查随访的受检者资料进行分析，描述首检及随访筛检结果，分析影响癌前病变发生、发展的因素。［结果］676例首检者接受随访，筛检结果为417例（61.7%）发生逆转，157例（23.2%）保持稳定，102例（15.1%）发生进展。102例进展者的病理诊断结果分别为9例食管炎，26例轻度异型增生，27例中度异型增生，30例重度异型增生原位癌，10例食管癌。其中基底细胞增生平均间隔为2.7年，随访结果为食管癌，轻度异常增生为6.3年，中度异常增生为2.9年，重度异型增生/原位癌为1.0年。男性、饮酒、饮茶为癌前病变发生、发展的危险因素，其OR值和95%CI值分别为1.712（1.088~2.694）、1.611（1.058~2.453）、1.784（1.004~3.170）；年龄<55岁为癌前病变发生、发展的保护因素。［结论］首检后对基底细胞增生和轻度异型增生应间隔2年复查一次，对中度异型增生和未治疗的重度异型增生/原位癌应间隔半年复查一次，以减少早期癌的漏诊率；对男性、年龄≥55岁、饮酒、饮茶的癌前病变人群应加强筛查力度。

关键词：食管鳞癌；癌前病变；危险因素；筛查间隔；山东
中图分类号：R73-31；R735.1　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1004-0242（2020）05-0334-05
doi：10.11735/j.issn.1004-0242.2020.05.A003

Analysis of Endoscopic Screening Results of 676 Cases of Esophageal Precancerous Lesion from 2006 to 2012 in Feicheng County，Shandong Province

GAO Dong-qing[1,2]，ZHANG Nan[2,3]，WANG Jia-lin[2]
（1. School of Medicine and Life Sciences，Shandong Academy of Medical Sciences，University of Jinan，Jinan 250022，China；2. Shandong Cancer Research Institute （Shandong Cancer Hospital），Shandong First Medical University （Shandong Academy of Medical Sciences），Jinan 250117，China；3. School of Health Care Management，Shandong University，Jinan 250012，China）

Abstract：［Purpose］To study the prognosis of esophageal precancerous lesions and its influencing factors in high-incidence areas of esophageal squamous cell carcinomas and to provide scientific basis for prevention and control of esophageal squamous cell carcinomas.［Methods］The retrospective cohort study was used to analyze the data of subjects who accepted screening but remained untreated and had follow-up screening from 2006 to 2012 in Feicheng county，Shandong province，and the first and follow-up screening results were collected to analyze the relevant influencing factors of the progression of precancerous lesions.［Results］The results of follow-up screening tests in 676 cases were 417 cases （61.7%） reversed，157 cases （23.2%） remained stable，and 102 cases （15.1%） progressed. The specific pathological diagnosis results of 102 patients with progression were 9 cases of esophagitis，26 cases of mild dysplasia，27 cases of moderate dysplasia，30 cases of severe dysplasia carcinoma *in situ*，and 10 cases of esophageal cancer. The average time interval from basal cell hyperplasia to esophageal cancer was 2.7 years，mild dysplasia to esophageal cancer was 6.3 years，moderate dysplasia to esophageal cancer was 2.9 years，and severe dysplasia/carcinoma *in situ* to esophageal cancer was 1.0 year. Male，alcohol and tea consumption were risk factors for the development of precancerous lesions，and OR and 95%CI values were 1.712（1.088~2.694），1.611（1.058~2.453） and 1.784 （1.004~3.170），respectively. Age <55 years old was a protective factor for the development of precancerous lesions. ［Conclusion］Patients whose histological results were basal cell hyperplasia and mild dysplasia should be retested every other two years after the first test，and patients with moderate abnormal hyperplasia and untreated severe dysplasia/carcinoma *in situ* should be retested every six months，to reduce misdiagnosis rate in the early stage. Screening should be strengthened for those who were male，aged≥55 years old，alcohol drinkers and tea drinkers.

Key words：esophageal squamous cell carcinoma；precancerous lesions；risk factors；screening interval；Shandong

收稿日期：2019-12-17；修回日期：2020-02-05
基金项目：国家重点研发计划项目（2016YFC1302800，2016YFC0901400）；国家自然科学基金（81573246，71904109）；山东省自然科学基金（2R2019PG006）
通信作者：王家林，E-mail：wangjialin6681@163.com

食管癌是常见的恶性肿瘤之一，2018 年全球新发食管癌病例约 57.2 万例，死亡病例 50.9 万例[1]。2015 年我国新发食管癌病例 24.6 万例，死亡病例 18.8 万例，造成了沉重的社会经济负担[2]。食管癌的发生、发展是一个多因素、多阶段的长期缓慢过程，基底细胞增生、食管炎、轻度异型增生、中度异型增生、重度异型增生/原位癌是食管上皮组织进展为癌的过程[3]。相关研究发现，对食管癌前病变进行及时干预可延缓或逆转食管癌前病变的发展进程[4]，食管上皮异常增生在自然状态下也可出现逆转[5]。山东省肥城市自 2006 年开始承担国家农村上消化道癌筛查项目，本次研究选取 2006—2012 年期间接受首次筛查及重复筛查人群的数据资料，描述癌前病变患者的转归状态，观察进展病例的间隔时间及其影响癌前病变发生、发展的相关因素，了解癌前病变的自然史，为食管鳞癌的防控工作提供基础资料。

1 资料与方法

1.1 研究对象

山东省肥城市于 2006 年开始承担国家上消化道癌早诊早治项目，利用“内镜下碘染色观察+指示性活检”技术对 40~69 岁农村居民进行筛查。本研究选取 2006—2012 年筛查并接受重复筛查的 676 例受检者作为研究对象，重复筛查间隔时间不固定，短则半年，长达 7 年，所有重复筛查的首检者均未接受治疗。

1.2 资料收集方法

研究对象接受首检前签署知情同意书，填写流行病学调查表，采用“内镜下碘染色观察+指示性活检”技术进行筛查，其病理诊断结果为正常、基底细胞增生、食管炎、轻度异型增生、中度异型增生、重度异型增生/原位癌、食管癌[6]。对于重复受检者进行重复内镜检查，对食管同一位置进行观察，以随访病理结果为依据，定义病变较前减轻或消失为逆转；病变等级未改变为稳定；病变较前加重为进展[7]。

1.3 统计学处理

采用 Excel 进行数据汇总、清洗，应用 SPSS22.0 软件进行统计分析，计算食管癌前病变检出率、平均间隔时间，分析性别、年龄、吸烟、饮酒、饮茶、肿瘤家族史等因素引起食管癌前病变发生进展的危险度（OR 值）及 95%可信区间（95%CI），进行卡方检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 首检结果

共有 676 例接受过重复筛查的受检者纳入本次研究，男、女比例为 3:2（407 例/269 例）。首检结果为：16 例正常，20 例基底细胞增生，56 例食管炎，401 例轻度异型增生，140 例中度异型增生，43 例重度异型增生/原位癌（Table 1）。

Table 1 General demographic characteristics of the subjects

Item	Normal	BCH	Esophagitis	mD	MD	SD/CIS	Total
No. of subjects	16	20	56	401	140	43	676
Gender(male)(%)	94	85	66	56	61	70	60
Average age(years)	55	53	55	53	53	55	54
Smoking(%)	63	75	52	38	41	44	42
Alcohol use(%)	56	65	50	40	38	60	43
Drink tea(%)	88	85	68	78	78	81	78
Family history of cancer(%)	44	25	23	31	34	23	30

Notes: BCH: basal cell hyperplasia; mD: mild dysplasia; MD: moderate dysplasia; SD/CIS: severe dysplasia/carcinoma *in situ*

2.2 复检结果

676 例首检者接受重复筛检发现共有 417 例（61.7%）发生逆转，157 例（23.2%）保持稳定，102 例（15.1%）发生进展。其中 16 例首检正常者再次接受筛检，复检结果显示有 8 例发生进展，8 例为正常；20 例首检为基底细胞增生者复检发现 12 例发生进展，7 例发生逆转；56 例首检为食管炎复检发现 25 例发生进展，14 例保持稳定，17 例发生逆转；401 例首检为轻度异型增生复检发现 33 例进展，254 例发生逆转；140 例首检结果为中度异型增生复检发现 23 例进展，103 例发生逆转；43 例首检结果为重度异型增生复检发现 1 例进展，36 例逆转。平均间隔时间和检出率详见表 2（Table 2）。

2.3 进展病例复检结果

重复筛检发现的 102 例进展者的具体病理诊断结果分别为 9 例食管炎，26 例轻度异型增生，27 例中度异型增生，30 例重度异型增生/原位癌，10 例食管癌。平均间隔时间最短 1 年，最长 6.3 年，具体平

Table 2　Comparison of results in 676 re-screenings

Item	Number	Detection rate (%)	Average time interval(years)
Normal			
Stable	8	50.0	1.0
Progress	8	50.0	2.2
BCH			
Reverse	7	35.0	2.9
Stable	1	5.0	1.7
Progress	12	60.0	2.4
Esophagitis			
Reverse	17	30.4	2.6
Stable	14	25.0	2.6
Progress	25	44.6	2.5
mD			
Reverse	254	63.3	3.4
Stable	114	28.4	3.5
Progress	33	8.2	3.3
MD			
Reverse	103	73.6	1.3
Stable	14	10.0	1.1
Progress	23	16.4	1.8
SD/CIS			
Reverse	36	83.7	1.1
Stable	6	14.0	0.9
Progress	1	2.3	1.0

均间隔时间和检出率详见表 3(Table 3)。

2.4　食管癌前病变进展的危险因素

以发生进展的 102 例首检者作为病例组，其他 574 例首检者作为对照组，观察影响食管癌前病变进展病例的危险因素。比较性别、年龄、吸烟与否、饮酒与否、饮茶与否和肿瘤家族史，其 OR(95%CI)和 *P* 值分别为 1.712(1.088~2.694)，0.020；1.505(0.411~6.868)，0.058；1.417 (0.930 ~2.158)，0.105；1.611 (1.058 ~2.453)，0.026；1.784 (1.004 ~3.170)，0.048；1.118 (0.711 ~1.757)，0.629。结果显示男性、饮酒、饮茶者为癌前病变发生进展的危险因素，其差异有统计学意义；不同年龄、是否吸烟、有无肿瘤家族史者癌前病变转归结局差异无统计学意义(Table 4)。

3　讨　论

研究显示，食管癌 5 年生存率呈现上升趋势，但总体水平依然较低[8]，食管癌疾病负担依然较重，仍需进一步加强食管癌的防治工作。相关研究表明，对食管癌前病变进行定期随访，可及早发现早期食管癌[9]，提高早期癌的检出率。对食管癌前病变进行营养素干预，能延缓和逆转其发展进程，有效降低食管癌发病率[4,10]。因此，了解食管癌前病变的进展规律，探索食管癌自然史，有助于对食管癌前病变患者进行科学随访管理，可达到及早发现早期病例、降低食管癌死亡率的目的。

本次研究的 676 例首检者接受重复筛检后，417 例(61.7%)发生逆转，157 例(23.2%)保持稳定，102 例(15.1%)发生进展。其中轻度异型增生随访结果为：63.3%发生逆转，28.4%稳定，8.2%发生进展；中度异型增生随访结果为：73.6%发生逆转，10.0%保持稳定，16.4%发生进展。本研究中，食管癌前病变 50%以上可逆转为正常状态或低级别病理状态，这与何波[11]的研究结果基本一致。对未接受治疗的43 例重度异型增生/原位癌进行随访发现，其中 36 例

Table 3　Screening results of 102 progressors

Progress situation	Number	Detection rate(%)	Average time interval(years)
Normal			
BCH	0	–	–
Esophagitis	4	50.0	2.7
mD	4	50.0	2.5
MD	0	–	–
SD/CIS	0	–	–
Esophageal cancer	0	–	–
BCH			
Esophagitis	5	41.7	1.9
mD	6	50.0	3.0
MD	0	–	–
SD/CIS	0	–	–
Esophageal cancer	1	8.3	2.7
Esophagitis			
mD	16	64.0	2.9
MD	5	20.0	2.2
SD/CIS	4	16.0	1.2
Esophageal cancer	0	–	–
mD			
MD	22	66.7	3.7
SD/CIS	9	27.3	1.6
Esophageal cancer	2	6.1	6.3
MD			
SD/CIS	17	73.9	1.4
Esophageal cancer	6	26.1	2.9
SD/CIS			
Esophageal cancer	1	100.0	1.0

Table 4 Analysis of risk factors for the progression of precancerous lesions

Item	Case	Control	OR(95%CI)	χ^2	*P*
Gender			1.712(1.088~2.694)	5.403	0.020
Male	72	335			
Female	30	239			
Age(years)			1.505(0.411~6.868)	3.590	0.058
≥55	58	268			
<55	44	306			
Smoking			1.417(0.930~2.158)	2.635	0.105
Yes	50	232			
No	52	342			
Alcohol use			1.611(1.058~2.453)	4.945	0.026
Yes	54	236			
No	48	338			
Drink tea			1.784(1.004~3.170)	3.896	0.048
Yes	87	439			
No	15	135			
Family history of cancer			1.118(0.711~1.757)	0.234	0.629
Yes	33	172			
No	69	402			

(83.7%)发生逆转,6 例(14.0%)保持稳定,1 例(2.3%)发生进展,三种转归状态的比例基本与张萌等[5]的研究结果一致。在 102 例进展病例中,10 例进展为食管癌,这 10 例分别为 1 例基底细胞增生间隔 2.7 年进展为食管癌,2 例轻度异型增生平均间隔 6.3 年进展为食管癌,6 例中度异型增生平均间隔 2.9 年进展为食管癌,1 例重度异型增生间隔 1.0 年进展为食管癌。这与《中国癌症筛查及早诊早治技术方案》[12]要求对轻度异型增生每 3 年随访一次,中度异型增生每年随访一次,未治疗的重度异型增生/原位癌每年至少随访一次基本相符。本次研究结果中有 6.1%的轻度异型增生和 26.1%的中度异型增生发展为食管癌,这与河南林县随访 3.5 年后,有 5.3%的轻度异型增生和 26.7%的中度异型增生发展为食管癌的结果基本一致[13]。

食管癌的发生、发展是多因素共同作用的结果。相关研究表明,高龄、男性、上消化道肿瘤家族史、吸烟、高腌制食品摄入是食管癌发生的危险因素,增加新鲜水果摄入是食管癌发生的保护因素[14]。本次研究以 102 例进展病例为病例组,其他 574 例作为对照组进行病例对照研究,分析影响食管癌前病变发生进展的相关危险因素,结果发现,男性、饮酒、饮茶者为癌前病变发生、发展的危险因素,其 OR 值和 95%CI 值分别为 1.712 (1.088~2.694)、1.611(1.058~2.453)、1.784(1.004~3.170),差异有统计学意义(P<0.05),这与河北食管癌高发区的研究结果基本一致[15]。

综上所述,适当缩小中度、重度异型增生的随访间隔可及早发现早期食管癌,首检后对基底细胞增生和轻度异型增生应间隔 2 年复查一次,对中度异型增生和未治疗的重度异型增生/原位癌应间隔半年复查一次;对男性、年龄≥55 岁、饮酒、饮茶的癌前病变人群应加强筛查和随访力度,及时发现食管癌早期病例,降低食管癌死亡率。

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] Zhen RS,Sun KX,Zhang SW,et al. Report of cancer epidemiology in China,2015[J].Chinese Journal of Oncology,2019,41(1):19-28.[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] Wang GQ,Qiao YL. Study on precancerous lesions—the key to control the development of esophageal cancer [J]. Cancer Research and Clinic,2003,15(1):3-4.[王国清,乔友林.癌前病变研究——控制食管癌发展的关键[J].肿瘤研究与临床,2003,15(1):3-4.]

[4] Li JB,Zou XN,Wang HY,et al. Effect of riboflavin-fortified-salt intervention on esophageal preancerous lesions among population with high risk in Yanting County [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment,2009, 16(5):325-328.[李纪宾,邹小农,王华余,等. 盐亭县核黄素强化盐干预试验人群食管癌前病变与转归的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2009,16(5):325-328.]

[5] Zhang M,Li X,Zhang SK,et al. Analysis of effect of screening of esophageal cancer in 12 cities and counties of Henan province[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine,2015,49(10):879-882.[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] Chinese Society of Digestive Endoscopology,China Anti-

Cancer Association Cancer Endoscopy Committee. Consensus opinion on early Chinese esophageal cancer screening and endoscopic diagnosis and treatment (2014, Beijing) [J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2015, 20(4): 220–240.[中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会.中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014 年, 北京)[J].胃肠病学, 2015, 20(4): 220–240.]

[7] Shen Q, Wan DY, Xiang YY, et al. Preliminary report on nutritional blockade of esophageal precancerous hyperplasia[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 1991, 18(1): 32–34.[沈琼, 王东煜, 项芸岩, 等. 食管癌前增生营养阻断研究初步报告[J].中国肿瘤临床, 1991, 18(1): 32–34.]

[8] Lian SY, Liu ZC, Cheng LP, et al. An analysis of survival rate of esophageal carcinoma and gastric cardia carcinoma from 1959 to 2002 in Linzhou City, Henan Province[J]. China Cancer, 2007, 16(2): 77–78.[连士勇, 刘志才, 程兰平, 等.林州市 1959~2002 年食管癌贲门癌患者的生存分析[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(2): 77–78.]

[9] Wang SJ, Zhang LW, Wen DG, et al. Analysis of endoscopic screening for the natural history of precancerous lesion in esophagus and cardia[J].Chinese Journal of Clinical Oncology, 2007, 34(7): 370–373.[王士杰, 张立玮, 温登瑰, 等. 食管及贲门癌前病变自然史内镜筛查分析[J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(7): 370–373.]

[10] Ren JS, Fan JH, Qiao YL. Prospective study of the relationship between serum B vitamins and the risk of esophageal and gastric cardia cancer[A]. Chinese Anti-Cancer Association Oncology Specialist Committee, Chinese Anti-Cancer Association Oncology Epidemiology Professional Committee, Chinese Medical Association Chinese Journal of Preventive Medicine Editorial Board. Proceedings of the National Conference on Cancer Epidemiology and Oncology[C]. Chendu: Chinese Anti-Cancer Association, 2015.162.[任建松, 范金虎, 乔友林. 血清 B 族维生素与食管癌和胃贲门癌发病风险关系的前瞻性研究[A]. 中国抗癌协会肿瘤病因学专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤流行病学专业委员会, 中华医学会中华预防医学杂志编委会.全国肿瘤流行病学和肿瘤病因学学术会议论文集[C].成都: 中国抗癌协会, 2015.162.]

[11] He B. The outcome of esophageal and cardia precancerous lesions and early cancer and analysis of endoscopic treatment follow-up results [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2015.[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]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.]

[12] Expert Committee of the Early Diagnosis and Treatment Program for Cancer, Expert Group of Esophageal Cancer/Tumor Cancer Project, and Editor-in-Chief of the Expert Group on Gastric Cancer Project. Technical plan for early diagnosis and treatment of cancer for early diagnosis and treatment of digestive tract cancer and early diagnosis and treatment[M].Beijing: People's Medical Publishing House, 2014.12.[癌症早诊早治项目专家委员会, 食管癌/贲门癌项目专家组, 胃癌项目专家组.癌症早诊早治上消化道癌筛查及早诊早治项目技术方案[M].北京: 人民卫生出版社, 2014.12.]

[13] Dawsey SM, Lewin KJ, Wang GQ, et al. Squamous esophageal histology and subsequent risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. A prospective follow- up study from Linxian, China [J]. Cancer, 1994, 74(6): 1686–1692.

[14] Li H, Zeng HM, Zou XN, et al. Risk factors of esophageal squamous cell carcinoma in three non-high prevalence esophageal cancer in China[J]. China Cancer, 2019, 28(10): 726–730.[李贺, 曾红梅, 邹小农, 等.基于三个非食管癌高发现场的食管鳞癌相关危险因素的探究 [J]. 中国肿瘤, 2019, 28(10): 726–730.]

[15] Zou WD. Study on esophageal and cardic precancerous by endoscopic screening in high-risk area[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2011. [邹文娣. 高发区食管贲门癌内镜筛查及癌前病变自然史队列研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.]