

食管癌:风险、预防和诊断

什么是食管癌？

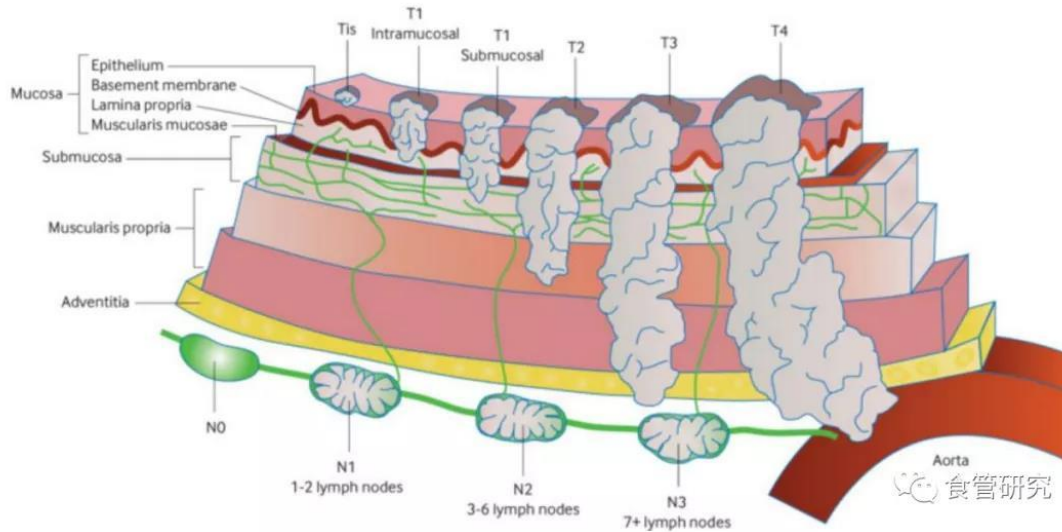


图 1：食管壁的分层和肿瘤的分期进展。食管癌是指起源于食管粘膜的肿瘤，局部进展至粘膜下层和肌层，最终侵犯邻近结构，如气管支气管树、喉返神经、胸主动脉或膈肌。

风险因子

大多数危险因素适用于所有类型的食管癌，但也有一些是特定于某些亚型的。

- 年龄

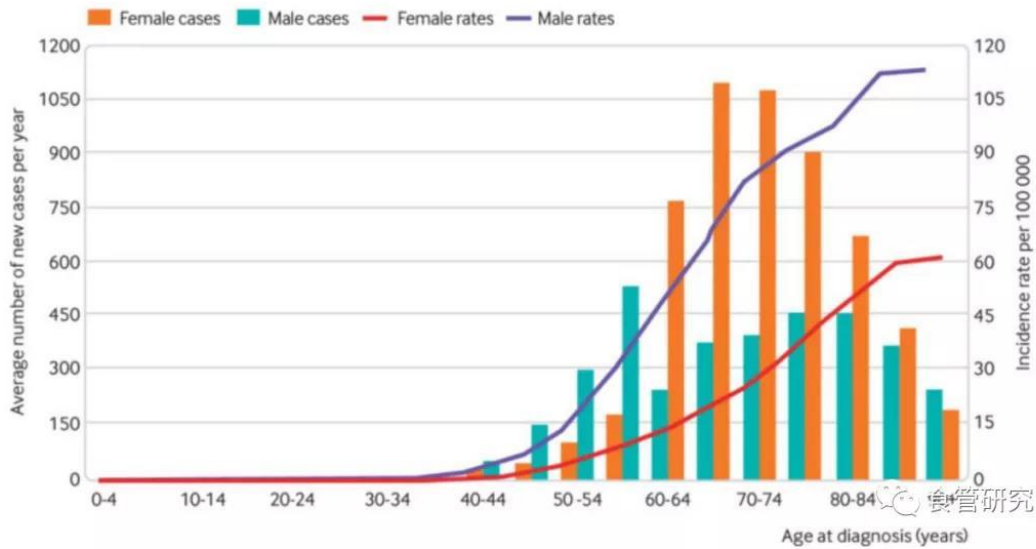


图 2：2014 年至 2014 年期间，英国食管癌的年平均发病率和年龄特异性发病率。食管癌的发病率在 45 岁以后急剧上升，全球 85 岁以上的食管癌发病率最高。

● 胃食管返流症（GORD）

一项涉及瑞典 1428 名患者的病例对照研究表明，反流症状的严重程度、症状持续时间和出现频率与食管腺癌风险之间存在相关性（优势比 43.5 (95%置信区间 18.3 到 103.5)）。

● Barrett 食管

一项基于人群的研究涉及丹麦的 11028 名 Barrett 食管患者，发现每 1000 人年有 1.2 例病例 (95%置信区间 0.9 至 1.5)，并得出结论认为患有 Barrett 食管发展为腺癌的相关风险为 11.3 (95%置信区间 8.8 至 14.4)，并且每年风险增加 0.12% (0.09%至 0.15%)。一项北美地区 234 例患者的横断面分析发现某些基因 (如 p16、RUNX3、而 HPP1) 可能与 Barrett 食管进展到异常增生或癌症有关。

恶性、高级别异型增生和早期食管癌发现在异型增生的 Barrett 食管人群中多达 40%。然而没有异型增生的 Barrett 食管人群中的演变为癌症的风险约为 0.33%，在发现有严重异型增生的个体中，这一比例上升到 10%。

目前欧洲胃肠内镜指导学会建议对 Barrett 食管无异型增生的内镜监测为：Barrett 粘膜长 1-3 厘米，每五年一次；Barrett 粘膜长 3-10 厘米，每三年一次。

● 身体质量指数 (BMI)

荷兰一项包含 120852 名患者的队列研究显示，与体重指数为 20.0-24.9 的患者相比，体重指数 25.0-29.9 患者患食道癌的相对风险为 1.40 (95% 置信区间 0.95 至 2.04)，体重指数 >30 患者的相对风险为 3.96 (2.27 至 6.88)。这种联系以前被认为是肥胖人群中 GORD 的增加，但基于人口的研究已经证实，BMI 引起的风险与反流无关。

同样，瑞典的一项病例对照研究发现 BMI 指数 >30 的人群比 BMI <22 的人群发生食管腺癌的可能性更大 (优势比 16.2 (95% 置信区间 6.3 至 41.4))。

● 性别

在世界范围内，男性在食管癌 (男女比例为 2.4:1) 方面具有很强的优势，但这并不能被诸如 GORD 和肥胖等风险因素所解释 (这些风险因素在两性之间的分布相对均匀)。然而，全球发病率存在显著差异，东亚男性的发病率高达 170/1000000，西非男性的发病率高达 8/1000000。同样，在东非妇女的比率高达 78/1000000，而在密克罗尼西亚/波利尼西亚则低至 2/1000000。

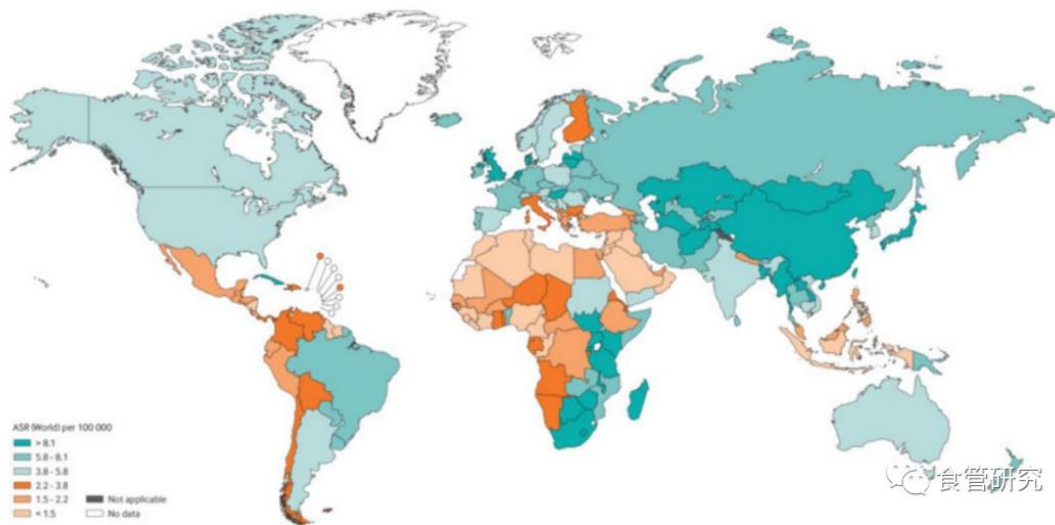


图 3: 预估 2018 年全球男性食管癌发病率(年龄标准化, 每 1000000 人)。

● 饮食

一项对 47 项多模态研究的全球流行病学审查表明, 每天增加蔬菜和水果消费 50 克, 使食管癌风险降低了大约五分之一。一项对 1838 名来自北美多个机构的参与者进行的病例对照研究表明, 经常食用蔬菜, 尤其是十字花科蔬菜和黄/绿色蔬菜, 可以预防食道癌的发生。该研究还发现, 在食道鳞状细胞癌病例中, 低水果和蔬菜摄入量(每天少于 2 份, 不包括果汁、沙拉和土豆)占 28.7% (95%置信区间 11.1%至 56.5%), 腺癌占 15.3%(5.8%至 34.6%)。

虽然上述观点表明, 饮食中的水果和蔬菜有助于降低食道恶性肿瘤的风险, 但尚不清楚这是否与抗氧化特性有关:一篇 Cochrane 综述表明 20 个随机试验(n=211 818)并没有在抗氧化补充剂和胃肠道癌症之间建立明确的预防联系。

一项基于爱尔兰 919 名人群的研究表明，在总脂肪消耗最高四分位数（优势比 5）的患者中，食管癌风险显著增加（优势比 5.44 (95%置信区间 2.08 至 14.27)），和单不饱和脂肪消耗（优势比 5.35 (2.14 至 13.34)）。

● 烟草和酒精

一项涉及 474 606 名参与者的美国前瞻性研究发现，吸烟导致食道鳞状细胞癌（风险比 9.27 (95%置信区间 4.04 至 21.29)）和腺癌（风险比 3.70 (2.20 至 6.22)）的风险要大得多。相同的研究报道，每日饮酒超过三个饮酒量的参与者（一个饮酒量定义为 12 盎司啤酒，或 5 盎司红酒，或 1.5 盎司的烈酒（每个饮酒量约含 13g 酒精））其患食管鳞状细胞癌的风险显著增加（风险比 4.93 (2.69 至 9.03)）相比于每天摄入一酒精量的参与者。食管腺癌的风险没有类似的增加。

一项涉及加拿大 4263 名参与者的病例对照研究发现，烟草使用者的相对风险为 2.4，人口归属风险为 54.2/100 人 (95%置信区间 3.0 至 76.2)。吸烟和过量饮酒的协同效应也已得到证实。对涉及 2609 名参与者的 5 项病例对照研究的分析发现，每天饮酒 >249ml 乙醇和吸黑烟的人患食道癌的风险显著增加（优势比为 106.89 (95% 置信区间 44.91 至 254.41)）。

● 人乳头瘤病毒（HPV）

对亚洲、欧洲、北美、南部非洲、中东和澳大利亚进行的观察性研究的 Meta 分析涉及 2638 名患者结果显示感染 HPV 增加食管鳞状细胞癌的风险为三倍（优势比 3.04 (95%置信区间 2.20 至 4.20)）。

表现

肿瘤位置、肿瘤分期和组织学亚型都会影响表现方式。早期食管癌(0~II期)患者由于食管壁的膨胀性及其容纳食物通过的能力,可能不会出现明显的症状。超过半数的晚期食管癌患者(III期和IV期)这一阶段最常见的症状是吞咽困难和吞咽疼痛。

反流(胃灼热)和消化不良是早期腺癌患者最常见的症状。在局部进展的病人中,吞咽困难预示着严重的体重减轻。

局部进展的上段食道肿瘤(典型的鳞状细胞癌)患者也可能由于肿瘤压迫喉返神经而出现声音沙哑,而膈神经受累的患者可能出现呃逆。阵发性或餐后咳嗽可能表明食道-支气管或食道-气管瘘继发于局部晚期肿瘤侵袭。

诊断

食管癌最初是通过胃镜检查和对可疑组织活检确诊的。所有符合国家健康和保健卓越研究所(National Institute for Health and Care ExcellenceNICE)推荐标准的疑似食管癌患者(框1)都应进行上消化道内窥镜检查(胃镜检查)。

患者症状不符合(框1)标准的也可考虑征求专家意见,专家将考虑(框2)中的调查,以进一步确定内镜诊断食管癌的特征。

Table 1 | Common differential diagnoses of oesophageal cancer

Pathology	Differentiating clinical features	Differentiating investigations
Benign Barrett's oesophagus	<ul style="list-style-type: none"> • Longstanding reflux • Dysphagia is rare 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastroscopy and biopsy differentiates between benign Barrett's strictures, benign intestinal metaplasia, dysplasia, and invasive cancer
Benign peptic stricture	<ul style="list-style-type: none"> • Chronic reflux • Slowly progressive dysphagia 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastroscopy confirms stricture of benign appearance
Achalasia	<ul style="list-style-type: none"> • Long history of regurgitation • No history of reflux • May be clinically indistinguishable from oesophageal cancer 	<ul style="list-style-type: none"> • Contrast swallow reveals typical "bird's beak" filling defect • To differentiate achalasia from pseudoachalasia* (which may mimic achalasia clinically and radiologically), gastroscopy is vital for mucosal assessment and biopsy • Early achalasia is often reported as "normal" with gastroscopy because of its low sensitivity to achalasia • Oesophageal manometry testing reveals incomplete relaxation of the lower oesophageal sphincter

* Pseudoachalasia refers to achalasia-like dilatation of the oesophagus secondary to distal oesophageal narrowing from causes other than primary oesophageal muscle dysfunction. Causes include malignancy (typically submucosal gastric cancer) with distal oesophageal extension.

表 1：食管癌的常见鉴别诊断。

Box 1: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) referral criteria for suspected oesophageal cancer⁶

Urgent referral criteria

For direct access gastroscopy to be performed within 2 weeks

- Dysphagia *or*
- Age ≥ 55 years with weight loss and any of:
 - Upper abdominal pain
 - Reflux
 - Dyspepsia

Non-urgent referral criteria

For direct access gastroscopy

- Haematemesis *or*
- Age ≥ 55 years with any of:
 - Treatment-resistant dyspepsia
 - Upper abdominal pain and anaemia
 - Raised platelet count with nausea, vomiting, weight loss, reflux, dyspepsia, or upper abdominal pain
 - Nausea or vomiting with weight loss, reflux, dyspepsia, or upper abdominal pain

食管研究

框 1：总结了 2015 年 NICE 推荐疑似食管癌患者指南。

Box 2: Investigations arranged by specialists to further characterise endoscopically diagnosed oesophageal cancer

- *Computed tomography (CT)*—Used to determine TNM (tumour invasion, lymph node involvement, metastasis) staging^{4 39 40}
- *Magnetic resonance imaging (MRI)*—May confirm the nature of equivocal lesions that cannot be fully characterised on CT^{41 42}
- *Positron emission tomography with CT (PET-CT)*—Detects distant metastases not evident on CT staging alone⁴³
- *Endoscopic ultrasound*—Provides the most precise loco-regional characterisation of disease and can be used in conjunction with fine-needle aspiration to stage indeterminate nodes in the tumour vicinity⁴⁴
- *Diagnostic laparoscopy*—An adjunct to staging to exclude peritoneal metastasis that may not have been evident on PET-CT^{43 45}



框 2：专家进一步确定内镜诊断食管癌的特征。

预防

全球专家一致认为，虽然总膳食脂肪、饱和脂肪和胆固醇的减少降低了食管腺癌的风险，但避免饮酒吸烟可能是降低食管癌风险的最佳手段。

公共卫生机构也考虑在发病率高的地区通过现有或新的 HPV 疫苗接种方案进行预防食管鳞状细胞癌的发病率。

药理学

有几种假设认为某些药理药物可以帮助预防食管癌的发展：

2003 年发表的一项涉及 1813 名食管癌患者的 Meta 分析表明，阿司匹林和非甾体抗炎药 (NSAIDs) 的使用降低了食管癌的风险 (优势比 0.57 (95% 置信区间 0.47 至 0.71))。2015 年发表的一项涉及 637 名参与者的病例对照研究支持这一发现，表明定期使用阿司匹林或非甾体抗炎药降低了 Barrett 食管的风险 (优势比 0.53 (0.35~0.81))。

他汀类药物同样被证明能降低食管癌的风险。2012 年发表的一项涉及 35214 名参与者的 Meta 分析显示，当之前使用过他汀类药物时，联合用药的效应大小为 0.86(95%置信区间 0.78 至 0.94，P=0.001)。

一项多中心随机对照试验于 2018 年发表，其中包含 2557 例 Barrett 食管患者，其结果表明高剂量埃索美拉唑(80 mg *v* 20 mg 每日)的使用没有显著减少食管腺癌的发病率(40/1270 *v*41/1265，P=0.86)。

筛查

英国胃肠病学协会指导建议，对 Barrett 食道癌进行筛查是为了识别癌前病变和早期癌症。该指南还指出，在一般人群中针对反流症状使用内镜筛查是不合理的，因为食管癌的发病率相对较低而反流病的患病率总体较高。北美国家癌症研究所的指南支持这一点：他们指出，在普通人群中，内镜检查对降低食管癌死亡率的作用微不足道，与内镜相关风险有不适当的升高。

然而，非侵入性食管癌普查正在考虑中。发表于 2017 年多中心 BEST2 试验，评估了可食用取样装置-Cytosponge- 潜在地避免了对 Barrett 食管低风险患者进行内镜评估的需要。