

DOI: 10.12235/E20210173

文章编号: 1007-1989 (2022) 01-0066-06

论 著

内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌术后复发的 相关因素分析

吉栋德¹, 段旭红², 荣光宏¹, 逯艳艳¹, 李晓林¹, 薛晓红¹, 许国彩¹, 安玲¹, 刘芝兰¹

(1. 青海省人民医院 消化内科, 青海 西宁 810007; 2. 解放军总医院第一医学中心 消化内科, 北京 100853)

摘要: **目的** 探讨内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗早期胃癌(EGC)的术后复发情况及相关危险因素。**方法** 回顾性分析2016年1月—2019年12月青海省人民医院消化内科实施ESD治疗且病理结果为EGC的258例患者的临床及随访资料, 分析影响术后复发的相关因素。**结果** 258例患者术后均获得长期随访, 随访期间14例复发, 复发率为5.4%, 平均复发时间为(10.6±4.3)个月。经单因素和多因素统计分析, 病变浸润深度为SM2或以上($OR = 5.22$, 95%CI: 1.257~21.648, $P = 0.023$)、病变最大径≥4.0 cm($OR = 5.23$, 95%CI: 1.331~20.568, $P = 0.018$)是影响ESD术后复发的独立危险因素。**结论** ESD治疗EGC临床疗效好, 病变的浸润深度及大小是影响ESD术后复发的独立危险因素。

关键词: 早期胃癌; 内镜黏膜下剥离术; 治疗; 复发; 影响因素

中图分类号: R735.2

Risk factors of recurrence for early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection

Dong-de Ji¹, Xu-hong Duan², Guang-hong Rong¹, Yan-yan Lu¹, Xiao-lin Li¹, Xiao-hong Xue¹, Guo-cai Xu¹,
Ling An¹, Zhi-lan Liu¹

(1. Department of Gastroenterology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810007, China; 2. Department of Gastroenterology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: **Objective** To investigate the recurrence and related risk factors of early gastric cancer (EGC) after endoscopic submucosal dissection (ESD). **Methods** The clinical data of 258 patients with early gastric cancer who received ESD treatment from January 2016 to December 2019 were retrospectively analyzed, the related factors influencing postoperative recurrence were analyzed. **Results** 258 patients were followed up for a long time. 14 cases recurred during the follow-up period, the recurrence rate was 5.4%, and the average recurrence time was (10.6±4.3) months. By univariate and multivariate statistical analysis, the depth of invasion was SM2 or above ($OR = 5.22$, 95%CI: 1.257~21.648, $P = 0.023$), and the maximum diameter of lesion ≥ 4.0 cm ($OR = 5.23$, 95%CI: 1.331~20.568, $P = 0.018$) were independent risk factors for recurrence after ESD. **Conclusion** ESD has good clinical efficacy in the treatment of EGC. The depth and size of the lesions were independent risk factors for recurrence after ESD.

Keywords: early gastric carcinoma; endoscopic submucosal dissection; treatment; recurrence; influencing factors

收稿日期: 2021-03-30

[通信作者] 刘芝兰, E-mail: Liuzhilan2008@sina.com.

早期胃癌(early gastric carcinoma, EGC)是指癌变组织局限于黏膜层或黏膜下层的病变。随着内镜下检查及治疗设备的研发,以及内镜下操作技术的成熟,内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)逐渐应用于EGC的治疗中,并取得了与根治性外科切除手术相当的治疗效果,5年生存率在90%以上^[1],该技术在国外已成为治疗EGC的首选方法。同时,ESD手术具有创伤小和恢复快的优势,不会破坏胃正常解剖结构及分泌功能^[2-3]。2018第5版日本《胃癌治疗指南》^[4]指出,对于淋巴结转移风险<1%的病变,ESD具有与外科手术相同的治疗效果,是绝对适应证。但是,在创伤减少的同时,由于ESD手术保留了更多的胃黏膜组织,术后复发的风险可能也会增高^[5]。因此,明确ESD治疗EGC术后复发的危险因素,对于更好地把控ESD适应证,制定相应的治疗策略,提高早期胃癌治愈率,具有重要的指导意义。本研究旨在探讨ESD术后EGC复发的相关危险因素。现报道如下:

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2019年12月青海省人民医院消化内科258例实施ESD手术的EGC患者,根据术后复查结果,分为复发组($n=14$)和未复发组($n=244$)。258例患者中,男160例,女98例,年龄38~70岁,平均(55.2 ± 7.6)岁。258例患者共计切除286处病变,病变平均大小为(3.6 ± 1.3)cm,对于存在多处病变的病例,在进一步统计分析中,选择一处病变组织浸润深度较深和(或)直径较大的相关数据纳入研究序列。所有患者术前均接受胃镜下组织活检,并经病理证实为EGC。同时进行内镜窄带成像(narrow band imaging, NBI)、放大内镜(magnifying endoscopy, ME)和(或)超声内镜检查,以评估病变的性质、大小和深度等。完善心肺功能、凝血功能、血生化等检查,评估患者全身状况,排除麻醉及ESD手术操作禁忌。所有患者均知晓ESD手术操作流程及术后发生相关并发症的风险,并签署知情同意书。

1.2 ESD手术适应证

指南^[4]明确ESD的绝对适应证为:①>2.0 cm肉眼可见的黏膜内癌(cT_{1a})、分化型癌,无溃疡或溃疡

瘢痕;②≤3.0 cm肉眼可见的黏膜内癌(cT_{1a})、分化型癌,存在溃疡或溃疡瘢痕。扩大适应证为:≤2.0 cm肉眼可见的黏膜内癌(cT_{1a})、未分化型癌,无溃疡或溃疡瘢痕。术前通过ME、NBI和超声内镜等辅助检查精确评估病变的性质、范围和浸润深度等,可有效掌握ESD手术的适应证。

1.3 操作器械

GIF Q260J胃镜(日本Olympus),胃镜前端带软式透明帽(日本Olympus),Erbotom VIO200D或ICC200高频电设备(德国ERBE),Olympus注水泵、CO₂气泵、注射针、针形切开刀、Dual刀、IT刀、Hook刀、热活检钳和止血夹等各种内镜下操作器械。以甘油果糖配适量美兰作为黏膜下注射液,并在注射液中按1:100 000配肾上腺素。

1.4 ESD手术过程

常规全身麻醉后气管插管,置入胃镜寻找病变,确定病变位置后,采用NBI放大观察或使用0.4%靛胭脂喷洒于病变表面,以明确病变与正常黏膜的交界。距离病变边缘1.0 cm处行点状电热凝固标记,点与点之间的间隔约0.2 cm。将配置好的黏膜下注射液沿标记点外侧进行多点黏膜下注射至整块黏膜隆起。使用IT刀于标记点外侧约0.5 cm处环形切开至黏膜下层,经黏膜开口处进行黏膜下剥离,剥离过程中根据黏膜隆起情况,适当补充注射黏膜下注射液,尽可能完整剥离病变黏膜。在剥离过程中,如遇渗血或活动性出血,应及时电凝止血,以确保操作视野清晰。对于小血管出血,可使用IT刀或Dual刀凝固止血;若发生较大血管破裂出血时,需使用电热止血钳凝固止血。值得注意的是,若在剥离过程中遇到较大的血管,可先行使用电热止血钳钳夹凝固,再继续剥离,以防出血。完整剥离病变黏膜组织后,需仔细检查创面,对裸露的血管使用电热止血钳钳夹凝固,以防术后迟发性出血的发生。病变黏膜组织整块完整切除为整块切除,病变黏膜分次多块切除或未完全切除则为不完整切除。

1.5 术后病理

将切除的病变黏膜展平固定并测量其大小,以10%福尔马林溶液固定后送病理检查,明确病变的性质、分化程度以及是否浸润脉管,判断切除的黏膜边缘和基底部是否暴露病变组织。若病理结果提示标本的边缘和(或)基底部未暴露癌变组织,无脉管浸

润, 癌变侵及深度未超过黏膜肌层以下 500 μm , 则达到治愈性切除, 即 R0 切除。若术后病理提示标本的边缘和(或)基底残留癌细胞, 癌变浸润深度超过黏膜肌层以下 500 μm , 则未达到治愈性切除, 即 R1 切除。根据浸润深度的不同, 病变局限于黏膜内层记为 M, 病变侵及黏膜下层记为 SM, 其中黏膜肌层以下垂直深度 500 μm 是区分黏膜下层浅层(SM1)及深层(SM2或以上)浸润的临界值。

1.6 术后处理

术后常规给予禁食、补液、抑酸、胃黏膜保护剂、抗炎和止血等治疗, 第 2 天开始酌情进流食, 密切监护患者的生命体征。复查血常规, 观察血红蛋白变化情况, 对存在迟发性出血者急诊行内镜下止血治疗; 若发生胃壁穿孔则给予内镜下钛夹夹闭及胃肠减压治疗。对于切缘或基底部存在癌细胞残留者, 再次行 ESD 或追加外科手术治疗。

1.7 随访

术后 1、3、6 和 12 个月于本科内镜中心复查胃镜, 之后每年复查 1 次, 了解 ESD 术后创面愈合情况及是否存在复发, 随访截止时间为 2020 年 12 月。其中, 复发是指原肿物病变切除部位及其周围 1.0 cm 以内再次发生肿瘤病变(术后 12 个月内复发为同时性复发, 术后超过 12 个月复发则为异时性复发)。对可疑复发的病例行 HE 染色和 ME 检查, 并取组织活检。根据复查情况, 将患者分为复发组和未复发组。对于

存在复发的患者, 根据组织病理学检查结果, 可追加 ESD 或外科手术治疗。

1.8 统计学方法

选用 SPSS 20.0 软件行统计学分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 t 检验; 计数资料以例表示, 行 χ^2 检验; 用 Logistic 回归模型对影响术后复发的因素进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料

术后复发 14 例, 复发率为 5.4%, 平均复发时间为 (10.6 ± 4.3) 个月。复发病例中, 12 例达到整块切除, 有 9 例达到 R0 切除; 6 例病变位于上段胃, 4 例位于中段胃, 4 例位于下段胃, 有 3 例存在多处病变; 病变最大径 ≤ 2.0 cm 者 5 例, 2.0 ~ 4.0 cm 者 5 例, ≥ 4.0 cm 者 4 例; 镜下分型 I 型 0 例, II_a 型 5 例, II_b 型 3 例, II_c 型 4 例, II_a + II_c 型 2 例; 病理结果为分化型 10 例, 未分化型 4 例; 病变浸润深度为 M ~ SM1 者 8 例, SM2 或以上者 6 例。复发病例中, 5 例再次接受 ESD 治疗, 9 例接受外科根治性手术切除治疗。截止 2020 年 12 月, 无死亡病例。

2.2 术后复发的单因素分析

如表 1 所示, 单因素分析表明, 两组患者病变浸润深度、病变大小以及是否达到 R0 切除比较, 差异

表 1 术后复发的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of postoperative recurrence

组别	年龄/岁	性别/例		浸润深度/例		病变大小/例			R0 切除/例		多发占位/例	
		男	女	M ~ SM1	SM2 或以上	≤ 2.0 cm	2.0 ~ 4.0 cm	≥ 4.0 cm	是	否	是	否
复发组 ($n = 14$)	57.6 \pm 7.2	8	6	8	6	5	5	4	9	5	3	11
未复发组 ($n = 244$)	56.5 \pm 9.3	152	92	201	43	121	103	20	206	38	25	219
t/χ^2 值	0.44 [†]	0.15		5.48		6.56			3.87		0.75	
P 值	0.664	0.699		0.019		0.037			0.049		0.386	

组别	分化类型/例		病变位置/例			整块切除/例		镜下分型/例				
	分化型	未分化型	上段胃	中段胃	下段胃	是	否	I 型	II _a 型	II _b 型	II _c 型	II _a + II _c 型
复发组 ($n = 14$)	10	4	6	4	4	12	2	0	5	3	4	2
未复发组 ($n = 244$)	216	28	76	65	103	237	7	16	79	51	33	65
t/χ^2 值	2.16		1.18			2.30		3.83				
P 值	0.142		0.553			0.130		0.429				

注: \dagger 为 t 值

有统计学意义 ($P < 0.05$); 而年龄、性别、病变位置、是否多发占位、分化类型、是否整块切除和病变镜下分型等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 术后复发的多因素分析

进一步采用 Logistic 回归模型进行多因素分

析, 结果显示: 病变浸润深度为 SM2 或以上 ($\hat{OR} = 5.22$, 95%CI: 1.257 ~ 21.648, $P = 0.023$)、病变最大径 ≥ 4.0 cm ($\hat{OR} = 5.23$, 95%CI: 1.331 ~ 20.568, $P = 0.018$) 是影响 ESD 术后复发的独立危险因素。见表 2。

表 2 术后复发的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of postoperative recurrence

因素	B	SE	Wald	P 值	\hat{OR}	95%CI
病变最大径 ≥ 4.0 cm	1.655	0.698	2.370	0.018	5.23	1.331 ~ 20.568
浸润深度为 SM2 或以上	1.652	0.726	2.275	0.023	5.22	1.257 ~ 21.648
未达到 R0 切除	0.735	0.808	0.910	0.363	2.08	0.428 ~ 10.149

3 讨论

近年来, 随着医疗水平及人们对健康意识的提高, EGC 的检出率明显增高。EGC 患者若能得到及时治疗, 其 5 年生存率可达 90% 以上^[1]。随着微创外科技术的发展和现代医学理念的转变, 医务工作者追求既能保证根治病变, 又能最大限度地减少对患者的侵袭性损伤, 从而避免过度治疗, 保留机体的正常生理结构及功能, 以提高患者的生活质量。随着内镜设备的发展, 以及内镜操作技术的提高, ESD 逐渐应用于 EGC 的治疗中, 并取得了良好的治疗效果, 已成为 EGC 的主要治疗方法。ESD 由内镜下黏膜切除术 (endoscopic mucosal resection, EMR) 发展而来, 其切除深度包括黏膜全层、黏膜肌层及大部分黏膜下层, 突破了 EMR 对于切除病变黏膜范围及深度的限制, 与 EMR 比较, 其可控制黏膜剥离范围及深度, 可切除浅表凹陷型病变, 可一次性整块剥除较大病变, 局部复发率还低, 且完整地剥离病变组织有助于根据肿瘤组织的浸润深度进行病理分期^[6-7], 对于 EMR 术后复发的病例可进一步通过 ESD 切除。KIM 等^[8]报道, ESD 的整块切除率为 81.3%, 治愈性切除率为 86.1%, 5 年生存率为 96.6%, 局部复发率为 0.9%, 异时癌的发生率为 7.8%。ESD 仅局部切除癌变组织, 较外科手术可更多地保留胃黏膜组织, 但术后复发风险可能随之增高。有研究^[9-13]表明, ESD 治疗 EGC 的术后局部复发率为 0.3% ~ 10.3%。本研究中, 入组病例均接受 ESD 治疗, 术后局部复发率为

5.4% (14/258), 与文献^[9-13]报道结果相似。

目前, 分析 ESD 术后复发的相关危险因素, 提高 EGC 的远期疗效非常重要。SEKIGUCHI 等^[14]指出, 非治愈性切除是影响 ESD 术后局部复发的相关因素。TOYOKAWA 等^[15]指出, 内镜操作者经验不足、病变组织范围过大、病变位于上段胃以及病变组织浸润黏膜下层是导致 ESD 非治愈性切除的危险因素。JANG 等^[16]指出, 病变直径 > 2.0 cm 是 ESD 术后局部复发的危险因素。KIM 等^[17]分析了 1 083 例 EGC 患者实施 ESD 治疗后的临床疗效, 结果显示: 病变 > 2.0 cm、切缘残留长度 > 0.6 cm 是影响术后局部复发的独立危险因素。OJIMA 等^[18]对 85 例病变组织浸润黏膜下层的 EGC 患者采用 ESD 治疗, 随访发现 12 例患者存在癌残留或复发, 其指出: 病变组织浸润黏膜下层是影响癌残留或术后复发的危险因素。本研究总结本院消化内镜中心近 4 年实施 ESD 治疗的 258 例 EGC 患者的临床及随访资料, 单因素分析显示, 病变浸润深度、病变大小以及是否达到 R0 切除是影响 ESD 术后复发的危险因素; 多因素分析显示, 病变的浸润深度为 \geq SM2 ($\hat{OR} = 5.22$, 95%CI: 1.257 ~ 21.648, $P = 0.023$)、病变最大径 ≥ 4.0 cm ($\hat{OR} = 5.23$, 95%CI: 1.331 ~ 20.568, $P = 0.018$) 是影响 ESD 术后复发的独立危险因素。值得注意的是, 既往有研究^[16, 19]显示, 病变最大径 ≥ 2.0 cm 是影响 ESD 术后复发的危险因素, 而本研究分析得出病变最大径 ≥ 4.0 cm 是 ESD 术后复发的危险因素, 可能与本研究病例数较少有关。

笔者认为,病变过大以及浸润深度增加会加大剥离难度,操作者会担心剥离创面过大或过深导致出血、穿孔等并发症,使病变剥离不够完全,进而导致术后复发。因此,术前需通过NBI、ME和超声内镜等检查评估病变大小和浸润深度,还要提高术者的内镜下操作水平,从而提高EGC的治愈率,降低术后复发率。

综上所述,ESD治疗EGC临床疗效好,病变浸润深度及大小是影响ESD术后复发的独立危险因素。术前需充分检查,以了解癌变大小和浸润深度等,同时还要不断提高术者的内镜下操作水平,从而提高ESD治疗的长期疗效。

参 考 文 献 :

- [1] 张志镒,吴正奇,卢林芝,等. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌及癌前病变的疗效分析[J]. 中国内镜杂志, 2018, 24(7): 102-107.
- [1] ZHANG Z Y, WU Z Q, LU L Z, et al. Efficacy of endoscopic submucosal dissection in treatment of early gastric cancer and precancerous lesions[J]. China Journal of Endoscopy, 2018, 24(7): 102-107. Chinese
- [2] 周平红,彭贵勇,杨仕明,等. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌及癌前病变的临床疗效分析[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(14): 1507-1511.
- [2] ZHOU P H, PENG G Y, YANG S M, et al. Effectiveness of endoscopic submucosal dissection vs gastrectomy for early gastric cancer and precancerous lesions[J]. Journal of Third Military Medical University, 2014, 36(14): 1507-1511. Chinese
- [3] 柴小兵,段旭红,李娅,等. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌及癌前病变的临床疗效[J]. 中国内镜杂志, 2018, 24(1): 50-55.
- [3] CHAI X B, DUAN X H, LI Y, et al. Clinical efficiency of endoscopic submucosal dissection in treatment of gastrointestinal neoplasms[J]. China Journal of Endoscopy, 2018, 24(1): 50-55. Chinese
- [4] 所剑,李伟. 第5版日本《胃癌治疗指南》解读[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(4): 407-413.
- [4] SUO J, LI W. Interpretation of Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) gastric cancer treatment guidelines 2018-the 5th edition[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2018, 38(4): 407-413. Chinese
- [5] 李韶华,谢华红,幺立萍,等. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌复发及影响因素分析[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(9): 58-61.
- [5] LI S H, XIE H H, YAO L P, et al. Endoscopic submucosal dissection for recurrence of early gastric cancer and the influencing factors[J]. Clinical Misdiagnosis & Mistherapy, 2019, 32(9): 58-61. Chinese
- [6] 梁丽,张继新,戎龙,等. 80例早期胃癌及癌前病变内镜黏膜下剥离术标本的处理及病理学评估[J]. 中华消化内镜杂志, 2016, 33(9): 589-597.
- [6] LIANG L, ZHANG J X, RONG L, et al. Processing of specimens and standardized pathological evaluation of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer and precancerous lesion in 80 cases[J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2016, 33(9): 589-597. Chinese
- [7] 崔盈盈,卢忠生,令狐恩强,等. 内镜黏膜下剥离术对治疗早期胃癌的临床应用价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(4): 341-343.
- [7] CUI Y Y, LU Z S, LINGHU E Q, et al. The clinical value of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2013, 22(4): 341-343. Chinese
- [8] KIM S G, PARK C M, LEE N R, et al. Long-term clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection in patients with early gastric cancer: a prospective multicenter cohort study[J]. Gut Liver, 2018, 12(4): 402-410.
- [9] CHOI M K, KIM G H, PARK D Y, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a singlecenter experience[J]. Surg Endosc, 2013, 27(11): 4250-4258.
- [10] RYU S J, KIM B W, KIM B G, et al. Endoscopic submucosal dissection versus surgical resection for early gastric cancer: a retrospective multicenter study on immediate and long-term outcome over 5 years[J]. Surg Endosc, 2016, 30(12): 5283-5289.
- [11] KANG M S, HONG S J, KIM D Y, et al. Long-term outcome after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: focusing on a group beyond the expanded indication[J]. J Dig Dis, 2015, 16(1): 7-13.
- [12] KOSAKA T, ENDO M, TOYA Y, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a singlecenter retrospective study[J]. Dig Endosc, 2014, 26(2): 183-191.
- [13] CHO J H, CHA S W, KIM H G, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a comparison study to surgery using propensity score-matched analysis[J]. Surg Endosc, 2016, 30(9): 3762-3773.
- [14] SEKIGUCHI M, SUZUKI H, ODA I, et al. Risk of recurrent gastric cancer after endoscopic resection with a positive lateral margin[J]. Endoscopy, 2014, 46(4): 273-278.
- [15] TOYOKAWA T, INABA T, OMOTE S, et al. Risk factors for non-curative resection of early gastric neoplasms with endoscopic submucosal dissection: analysis of 1,123 lesions[J]. Exp Ther Med, 2015, 9(4): 1209-1214.
- [16] JANG J S, CHOI J S, QURESHI W, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection in gastric neoplastic lesions

- at a single institution in South Korea[J]. Scand J Gastroenterol, 2009, 44(11): 1315-1322.
- [17] KIM T K, KIN G H, PARK D Y, et al. Risk factors for local recurrence in patients with positive lateral resection margins after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer[J]. Surg Endosc, 2015, 29(10): 2891-2898.
- [18] OJIMA T, TAKIFUJI K, NAKAMURA M, et al. Feasibility of endoscopic submucosal dissection for submucosal-invasive gastric cancer and the predictors of residual or recurrent cancer[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2016, 26(5): 401-405.
- [19] KIM J S, KANG S H, MOON H S, et al. Clinical outcome after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer of

absolute and expanded indication[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(17): e6710.

(彭薇 编辑)

本文引用格式:

吉栋德, 段旭红, 荣光宏, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌术后复发的相关因素分析[J]. 中国内镜杂志, 2022, 28(1): 66-71.

JI D D, DUAN X H, RONG G H, et al. Risk factors of recurrence for early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection[J]. China Journal of Endoscopy, 2022, 28(1): 66-71. Chinese