

· 论著 ·

内镜黏膜下剥离术治疗胃黏膜病变术后复发相关因素分析

张波 令狐恩强 柴宁莉 卢忠生 陈亚东 杨竞 冯秀雪 宋丹丹 杜红 孟江云
王红斌 王向东 朱静

【摘要】 目的 探讨内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗胃黏膜高级别上皮内瘤变(HGIN)及早期胃癌(EGC)术后复发情况及其相关危险因素。**方法** 总结 2006 年 11 月至 2016 年 1 月在解放军总医院内镜中心行 ESD 且术后病理诊断为 HGIN 及 EGC 的 444 例患者(451 处病变)的临床和随访资料,统计分析术后复发的相关因素。**结果** ESD 术后共随访 410 例患者,随访期间 13 例患者(13 处病变)复发,复发率为 3.2%,平均复发时间(17.6±9.6)个月(6~38 个月)。通过单因素和多因素分析,病变直径>4.0 cm($P=0.012$, $OR=10.855$, 95% $CI:1.673\sim70.442$)是 ESD 术后复发的独立危险因素。**结论** 随着病变范围增大,ESD 术后复发率增加,对于病变较大的患者应加强术后监测。

【关键词】 内镜治疗; 胃黏膜病变; 内镜黏膜下剥离术; 复发

基金项目:北京市科委项目(D141100000414003)

Risk factors of recurrence for gastric mucosal lesions after endoscopic submucosal dissection Zhang Bo*, Linghu Enqiang, Chai Ningli, Lu Zhongsheng, Chen Yadong, Yang Jing, Feng Xiuxue, Song Dandan, Du Hong, Meng Jiangyun, Wang Hongbin, Wang Xiangdong, Zhu Jing. *Health Care Section of Security Bureau, General Office of the Communist Party of China, Beijing 100017, China
Corresponding author: Linghu Enqiang, Email: linghuenqiang@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the recurrence and risk factors of gastric high-grade intraepithelial neoplasia (HGIN) and early gastric cancer (EGC) after endoscopic submucosal dissection (ESD). **Methods** The clinical and follow-up data on 444 patients (451 lesion) with HGIN and EGC undergoing ESD in Digestive Endoscopy Center of Chinese PLA General Hospital from November 2006 to January 2016 were summarized, and the risk factors of recurrence were analyzed. **Results** A total of 410 patients were followed-up, and the recurrence rate was 3.2% (13 patients, 13 lesions), with mean recurrence time of 17.6±9.6 months (6-38 months). Univariate and multivariate analysis revealed that the size of the lesion>4.0 cm was the only risk factor of recurrence($P=0.012$, $OR=10.855$, 95% $CI:1.673\sim70.442$). **Conclusion** The rate of recurrence is increasing with the EGC extending, therefore, postoperative monitoring should be strengthened to patients with larger lesion.

【Key words】 Therapeutic endoscopy; Gastric mucosal lesions; Endoscopic submucosal dissection; Recurrence

Fund program: Beijing Science and Technology Commission Project (D141100000414003)

早期胃癌(early gastric cancer, EGC)指癌组织局限于胃黏膜层或黏膜下层,无论有无淋巴结转

移^[1]。国际癌症研究机构(IARC)于 2000 年将上皮内瘤变的概念引入胃肠道癌前病变和早期癌^[2],胃癌前病变和 EGC 多可通过内镜检查得以发现,及早诊治能够有效提高生存率,降低死亡率。近年来,内镜下诊治技术飞速发展,EGC 的检出率明显提高。内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)已经被越来越广泛地应用于胃癌前病变及 EGC 的治疗。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.01.006

作者单位:100017 北京,中共中央办公厅警卫局保健处(张波、陈亚东);解放军总医院消化内科(令狐恩强、柴宁莉、卢忠生、杨竞、冯秀雪、宋丹丹、杜红、孟江云、王红斌、王向东、朱静)

通信作者:令狐恩强, Email: linghuenqiang@vip.sina.com

资料与方法

一、一般资料

总结 2006 年 11 月至 2016 年 1 月在解放军总医院内镜中心行 ESD 的胃黏膜高级别上皮内瘤变 (high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN) 及 EGC 患者的临床资料、内镜表现及病理诊断, ESD 术后病理诊断为胃黏膜 HGIN 及病变浸润黏膜内层、黏膜肌层、黏膜下层而未突破黏膜下层的分化型腺癌患者入选。胃癌术后及其他部位的恶性肿瘤患者均不在本研究之列。共计 444 例患者 451 处病变入选, 记录患者年龄、性别、病变部位、镜下分型、病变大小、组织学分型、侵犯深度、是否整块切除等。

二、治疗方法

1. 设备: Olympus Q260J 胃镜; ERBE VIO 200D 主机; 软式透明帽; 胃镜下注射针; TT 刀、IT 刀、Dual 刀; 电凝止血钳、高频电发生器、氩离子凝固装置等; CO₂ 气体及气泵; 注射用亚甲蓝、肾上腺素等。

2. 步骤: ESD 术前内镜下染色及 NBI 放大观察, 评估病变的性质、大小, EUS 确定病变深度局限于黏膜层、黏膜下层且周围无淋巴结转移, CT 检查排除壁外肿大淋巴结。术中患者均全身静脉麻醉, 内镜下定位病变, 再次染色或 NBI 放大观察, 确定病变范围。在距离病变边缘 3~5 mm 处每间隔 5 mm 进行点状电凝标记。在病变边缘行黏膜下注射至黏膜隆起 (黏膜下注射液: 甘油果糖 + 亚甲蓝 + 0.01% 肾上腺素), 待病灶充分抬举后, 于标记点外约 5 mm 处环绕病变切开黏膜至黏膜下层, 切开过程中及时止血。沿黏膜下层逐渐剥离, 直至病变黏膜完整脱落。术中随时止血, 小血管出血用 Dual 刀或 IT-2 刀凝固止血, 较大血管破裂出血用电热止血钳凝固止血, 创面喷洒生物蛋白胶。病变黏膜完整剥离后, 应用 APC 处理创面可见的小血管, 对于可疑血管、局部剥离较深、肌层损伤及可见明显裂孔者, 应用金属夹夹闭。

3. 标本处理: 术后立刻将整块切除的标本展平, 黏膜面朝上固定于平板上, 观察黏膜病变的形态, 测量标本的大小、形状, 拍照后以 4% 甲醛溶液固定; 将组织以 2 mm 为间隔连续平行切片, 按顺序放入包埋盒, 组织脱水、浸蜡、石蜡包埋、切片; 记录肿瘤的镜下分型、部位、大小、组织学类型、分化程度、浸润深度、切缘是否阳性、是否有脉管癌栓。

4. 术后处理及随访: 术后常规补液并予 PPI、胃

黏膜保护剂和止血药物。术后第 1 天禁食、第 2 天进流食、第 3 天进软食, 以后恢复正常饮食。病理切缘阳性的病例, 通过复习手术录像进一步评估切除范围是否足够, 必要时补充 ESD。基底残留或有脉管浸润的建议患者选择补充外科手术, 或补充放疗及化疗。

术后第 1、3、6、12 个月复查胃镜, 以后每年复查 1 次。对怀疑复发的病变行染色及放大内镜检查, 并行组织活检病理检查。

三、疗效评价

1. 整块切除: 指病变在内镜下整块切除并获得单块标本。

2. 复发: 包括同时性复发和异时性复发。前者是指内镜治疗后 12 个月内发现新的病灶, 即内镜治疗时已存在但被遗漏、术后 12 个月内内镜复查发现的继发性病灶; 后者是指治疗后超过 12 个月发现新的病灶, 大部分病灶出现在胃内原发病灶的邻近部位, 且组织病理类型相同。

3. 生存率: 术后患者的长期存活状态。

四、统计学方法

统计分析术后复发的相关因素, 包括性别、年龄、病变部位、镜下分型、病变大小、组织学分型、是否整块切除。采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析, 计量资料采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。复发相关因素采用 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料及随访: 444 例患者中, 男 354 例 (79.7%)、女 90 例 (20.3%), 年龄 37~87 岁, 平均 (62.5±10.1) 岁。共切除病变 451 个, 病变平均大小 (2.6±1.3) cm。410 例患者获得长期随访, 平均随访 56 个月 (18~109 个月)。随访期间 13 例患者 (13 处病变) 复发, 平均复发时间 (17.6±9.6) 个月 (6~38 个月), 复发率为 3.2% (13/410)。复发病变位于上段胃 5 例, 中段胃 3 例, 下段胃 5 例; 镜下分型中 II a 型 10 例, II b 型 2 例, II c 型 1 例; 病变大小 ≤2.0 mm 3 例, 2.1~3.0 cm 4 例, 3.1~4.0 cm 2 例, >4.0 cm 4 例; 病理诊断为 HGIN 4 例, EGC 9 例; 12 例病变局限于黏膜内, 1 例黏膜下层; 11 例为整块切除, 2 例为分片切除。13 例复发患者中, 7 例再次行 ESD (ESD 术后 7~38 个月), 6 例接受外科手术治疗 (ESD 术后 7~30 个月), 除 1 例复发外科

术后 13 个月全身转移至多脏器衰竭死亡,其余全部获得长期生存。

2.ESD 术后复发相关因素分析:复发组与未复发组单因素分析显示,病变大小和镜下分型在两组之间差异有统计学意义($P<0.05$,表 1)。Logistic 回归分析显示,患者的性别、年龄、病变部位、镜下分型、组织学分型、浸润深度及是否整块切除与复发无相关性($P>0.05$),病变大小是影响复发的相关危险因素($P<0.05$),病变 $>4.0\text{ cm}$ ($P=0.012$, $OR=10.855$, $95\%CI:1.673\sim70.442$)是 ESD 术后复发的独立危险因素。

表 1 胃黏膜病变内镜黏膜下剥离术后复发相关单因素分析

因素	复发组 ($n=13$)	未复发组 ($n=438$)	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	69.8 $\pm$ 9.4	62.3 $\pm$ 10.0	0.079
性别(男/女)	13/0	347/91	0.137
病变部位[个(%)]			0.560
上段胃	6(46.2)	140(32.0)	
中段胃	3(23.1)	128(29.2)	
下段胃	4(30.7)	170(38.8)	
镜下分型[个(%)]			0.013
I 型	0(0)	9(2.1)	
II a 型	10(76.9)	162(37.0)	
II b 型	2(15.4)	132(30.1)	
II c 型	1(7.7)	50(11.4)	
II a+II c 型	0(0)	85(19.4)	
病变大小[个(%)]			0.007
$\leq 2.0\text{ cm}$	3(23.1)	227(51.8)	
2.1~3.0 cm	4(30.8)	114(26.1)	
3.1~4.0 cm	2(15.4)	68(15.5)	
$>4.0\text{ cm}$	4(30.8)	29(6.6)	
组织学分型[个(%)]			0.834
高级别上皮内瘤变	4(30.8)	186(42.5)	
早期胃癌	9(69.2)	252(57.5)	
浸润深度[个(%)]			0.871
黏膜内层	12(92.3)	393(89.7)	
黏膜下层	1(7.7)	45(10.3)	
整块切除[个(%)]			0.158
是	11(84.6)	415(94.7)	
否	2(15.4)	23(5.3)	

讨 论

当前,ESD 是治疗胃癌前病变及 EGC 的主要手段。与传统外科手术相比,ESD 具有创伤小、恢复

快,住院时间短等优势,疗效和预后与外科手术相当,但复发率相对较高^[3-6]。与 EMR 相比,ESD 对病变大小无限制,具有可切除较大面积病变,同时可切除侵犯较深病变(黏膜下层浅层 SM1)的优势。ESD 治疗 EGC 的整块切除率和完全切除率更高、局部复发率更低,但穿孔等并发症发生率更高^[7-10]。

有研究报道,ESD 治疗 EGC 的局部复发率为 0.1%~15.4%^[11-15]。本研究中,ESD 治疗 HGIN 及 EGC 的术后复发率为 3.2%(13/410),与以往文献报道相似。有学者报道,非治愈性切除是局部复发的相关因素,而是否整块切除与能否达到治愈性切除具有显著相关性^[16-18]。本研究中,是否整块切除与术后复发无明显相关。Toyokawa 等^[19]认为,病变过大、病变位于上段胃、病变侵犯黏膜下层、手术时间过长及经验不足的内镜操作者均是导致非治愈性切除术的危险因素。Kim 等^[20]分析 1 083 例行 ESD 的 EGC 患者的治疗结果,显示病变 $>2.0\text{ cm}$ 、切缘残留长度 $>0.6\text{ cm}$ 是局部复发的独立危险因素。Jang 等^[21]总结了 198 例 EGC 经 ESD 的治疗情况,认为病变 $>2.0\text{ cm}$ 与局部复发相关。本研究通过单因素和多因素分析,显示病变大小是 ESD 术后复发的相关因素,这与上述研究结果相一致。而病变 $>4.0\text{ cm}$ ($OR=10.855$, $P=0.012$)是 ESD 术后复发的独立危险因素。

Ojima 等^[22]随访了 85 例经 ESD 治疗的黏膜下层病变的 EGC 患者,12 例残留或复发,而黏膜下肿瘤大小是残留或复发的相关危险因素。本研究中,肿瘤侵犯深度与复发无明显相关。Lee 等^[23]统计 415 例经 ESD 完全性切除的 EGC 复发率为 8.7%,分析显示患者复发与不在不同年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤部位以及分化程度分组中无明显差异,复发在模糊不清的肿瘤边界、长时间的操作及过窄($\leq 0.1\text{ cm}$)的安全切缘组中显著增加,而肿瘤位于上段胃是导致安全切缘过窄的危险因素。Imagawa 等^[24]研究认为,肿瘤位于上段胃、病变大小 $>2.0\text{ cm}$ 是导致 ESD 不完全性切除的相关因素。当病变位于上段胃时,操作难度增加;此外,胃的上 1/3 具有更丰富的血管分布,ESD 术中更容易引发出血,这可能是导致不完全切除及复发率增加的潜在原因。本研究病变位于上、中、下段胃的局部复发率无明显差异,病变位置是否与复发相关需要大样本进一步研究验证。

Kwon 等^[25]研究显示,持续性幽门螺杆菌感染

和老年(≥ 60 岁)EGC 患者行 ESD 后异时性胃癌发生率增加。本研究多为老年患者(平均年龄为 62.5 岁),但未将幽门螺杆菌感染作为危险因素纳入,可在今后的研究中进一步探讨。

总之,随着内镜器械及技术的迅速发展及 ESD 的广泛开展,ESD 治疗癌前病变及 EGC 已经被证实安全、可靠。其具有极低的复发转移率,且复发的部分患者依然可以再次行 ESD,并获得良好预后^[9,26]。有研究报道,ESD 非治愈切除与病变深度、边界判断不清、病理分型及 ESD 方法有关^[27],因此,为提高 ESD 的长期疗效,术者应不断提升自身诊断能力及操作技术,同时在 ESD 治疗前对病变充分评估,以力争达到治愈性切除。术后密切随访,特别是对较大病变十分必要^[28]。

参 考 文 献

- [1] Sugano K, Sato K, Yao K. New diagnostic approaches for early detection of gastric cancer[J]. Dig Dis, 2004,22(4):327-333. DOI: 10.1159/000083594.
- [2] Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization classification of tumors: Pathology and genetics of tumors of digestive system[M]. Lyon: IARC Press, 2000: 37-68.
- [3] 刘晓, 窦利州, 薛丽燕, 等. 早期胃癌内镜黏膜下剥离术与外科手术临床效果及生存质量的回顾性对比研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2017, 34(8): 543-548. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.08.002.
- [4] Kim DY, Hong SJ, Cho GS, et al. Long-term efficacy of endoscopic submucosal dissection compared with surgery for early gastric cancer: a retrospective cohort study[J]. Gut Liver, 2014, 8(5): 519-525. DOI: 10.5009/gnl13061.
- [5] Cho JH, Cha SW, Kim HG, 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. DOI: 10.1007/s00464-015-4672-1.
- [6] Choi JY, Jeon SW, Cho KB, et al. Non-curative endoscopic resection does not always lead to grave outcomes in submucosal invasive early gastric cancer[J]. Surg Endosc, 2015, 29(7): 1842-1849. DOI: 10.1007/s00464-014-3874-2.
- [7] Lian J, Chen S, Zhang Y, et al. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer[J]. Gastrointest Endosc, 2012, 76(4): 763-770. DOI: 10.1016/j.gie.2012.06.014.
- [8] Park JC, Lee SK, Seo JH, et al. Predictive factors for local recurrence after endoscopic resection for early gastric cancer: long-term clinical outcome in a single-center experience[J]. Surg Endosc, 2010, 24(11): 2842-2849. DOI: 10.1007/s00464-010-1060-8.
- [9] Sekiguchi M, Suzuki H, Oda I, et al. Favorable long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for locally recurrent early gastric cancer after endoscopic resection[J]. Endoscopy, 2013, 45(9): 708-713. DOI: 10.1055/s-0033-1344332.
- [10] 令狐恩强, 秦治初. 内镜下黏膜切除及黏膜剥离术的治疗进展[J]. 临床内科杂志, 2010, 27(2): 77-80. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2010.02.001.
- [11] Suzuki H, Oda I, Abe S, et al. High rate of 5-year survival among patients with early gastric cancer undergoing curative endoscopic submucosal dissection[J]. Gastric Cancer, 2016, 19(1): 198-205. DOI: 10.1007/s10120-015-0469-0.
- [12] Choi MH, Hong SJ, Han JP, et al. [Therapeutic outcomes of endoscopic submucosal dissection in undifferentiated-type early gastric cancer] [J]. Korean J Gastroenterol, 2013, 61(4): 196-202.
- [13] Chung MW, Jeong O, Park YK, et al. Comparison on the long term outcome between endoscopic submucosal dissection and surgical treatment for undifferentiated early gastric cancer[J]. Korean J Gastroenterol, 2014, 63(2): 90-98.
- [14] Ahn JY, Jung HY, Choi KD, et al. Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications[J]. Gastrointest Endosc, 2011, 74(3): 485-493. DOI: 10.1016/j.gie.2011.04.038.
- [15] Kang MS, Hong SJ, Kim DY, 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. DOI: 10.1111/1751-2980.12208.
- [16] Choi MK, Kim GH, Park DY, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a single-center experience[J]. Surg Endosc, 2013, 27(11): 4250-4258. DOI: 10.1007/s00464-013-3030-4.
- [17] Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study[J]. Gut, 2009, 58(3): 331-336. DOI: 10.1136/gut.2008.165381.
- [18] Han JP, Hong SJ, Kim HK, et al. Risk stratification and management of non-curative resection after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer[J]. Surg Endosc, 2016, 30(1): 184-189. DOI: 10.1007/s00464-015-4180-3.
- [19] 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. DOI: 10.3892/etm.2015.2265.
- [20] Kim TK, Kim GH, Park DY, 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. DOI: 10.1007/s00464-014-4016-6.
- [21] Jang JS, Choi SR, 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. DOI: 10.3109/00365520903254304.
- [22] 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. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000315.
- [23] Lee JY, Cho KB, Kim ES, et al. Risk factors for local recurrence after en bloc endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer[J]. World J Gastrointest Endosc, 2016, 8(7):330-337. DOI: 10.4253/wjge.v8.i7.330.
- [24] Imagawa A, Okada H, Kawahara Y, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: results and degrees of technical difficulty as well as success[J]. Endoscopy, 2006, 38(10):987-990. DOI: 10.1055/s-2006-944716.
- [25] Kwon YH, Heo J, Lee HS, et al. Failure of Helicobacter pylori eradication and age are independent risk factors for recurrent neoplasia after endoscopic resection of early gastric cancer in 283 patients[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39(6):609-618. DOI: 10.1111/apt.12633.
- [26] Shimamura Y, Ishii N, Nakano K, et al. Repeat endoscopic submucosal dissection for recurrent gastric cancers after endoscopic submucosal dissection[J]. World J Gastrointest Endosc, 2013, 5(12):600-604. DOI: 10.4253/wjge.v5.i12.600.
- [27] 刘杰, 令狐恩强, 卢忠生, 等. 上消化道癌前病变及早期癌内镜黏膜下剥离术切除标本阳性的多因素分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2012, 29(10):554-557. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2012.10.004.
- [28] Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer[J]. Dig Endosc, 2016, 28(1):3-15. DOI: 10.1111/den.12518.

(收稿日期: 2017-10-24)

(本文编辑:朱悦)