

· 论著 ·

内镜黏膜下剥离术治疗黏膜下层早期贲门癌的临床疗效

庄端明¹ 曹友红¹ 邢一鸣¹ 赵静¹ 傅启英¹ 王小平¹ 徐桂芳^{1,2}

¹南京市高淳人民医院消化科 211300; ²南京大学医学院附属鼓楼医院消化科 210008

通信作者:徐桂芳, Email: 13852293376@163.com

【摘要】 目的 评估黏膜下层早期贲门癌的内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗效果。**方法** 2011年1月—2018年3月,南京市高淳人民医院消化科10例和南京大学医学院附属鼓楼医院136例病例纳入回顾性分析,146例患者(147处病变)均行ESD治疗,最终病理证实均为黏膜下层早期贲门癌。主要观察指标为短期疗效(整块切除率、完整切除率、治愈性切除率)和长期疗效(五年总体生存率、五年疾病特异性生存率)。**结果** ESD整块切除率、完整切除率和治愈性切除率分别为100.0%(147/147)、84.4%(124/147)和38.8%(57/147)。75处浸润至黏膜下浅层(浸润深度<500 μm, SM1)的病变中,57处为扩大适应证,均为治愈性切除;其余18处为超适应证,均为非治愈性切除。72处浸润至黏膜下深层(浸润深度≥500 μm, SM2)的病变,均为超适应证和非治愈性切除。中位随访时间43个月(2~101个月),133例完成随访,五年总体生存率为90.9%。133例完成随访患者中,扩大适应证者(50例)的五年总体生存率为95.7%,超适应证者(83例)的五年总体生存率为88.5%,两者差异无统计学意义($P=0.48$);扩大适应证者的五年疾病特异性生存率为100.0%,超适应证者的五年疾病特异性生存率为97.5%,两者差异无统计学意义($P=0.26$)。**结论** 对于符合ESD扩大适应证的黏膜下层早期贲门癌,ESD是一种有效的治疗方案;而对于ESD超适应证的黏膜下层早期贲门癌,ESD切除也有较好的预后,但术后要进行密切随访。

【关键词】 胃肿瘤; 黏膜下层早期贲门癌; 内镜黏膜下剥离术; 扩大适应证; 超适应证

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81572338);333高层次人才培养工程[(2016)Ⅲ-0126];江苏省六大人才高峰(2015-WSN-078);江苏大学医学临床科技发展基金项目(JLY20160188)

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20200722-00648

Clinical outcomes of early gastric cardiac cancer with submucosal invasion treated with endoscopic submucosal dissection

Zhuang Duanming¹, Cao Youhong¹, Xing Yiming¹, Zhao Jing¹, Fu Qiyang¹, Wang Xiaoping¹, Xu Guifang^{1,2}

¹Department of Gastroenterology, Gaochun People's Hospital, Nanjing 211300, China; ²Department of Gastroenterology, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Xu Guifang, Email: 13852293376@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the outcomes of early gastric cardiac cancer with submucosal invasion treated with endoscopic submucosal dissection (ESD). **Methods** A retrospective study was performed on data of 147 ESD-resected early gastric cardiac cancer with submucosal invasion in consecutive 146 patients over the period between January 2011 and June 2018 at Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School (136 patients) and Gaochun People's Hospital (10 patients). Short-term outcome results (*en bloc*, complete, and curative resection rates) and post-resection patient survival (5-year overall survival rate and disease-specific survival rate) were investigated. **Results** The *en bloc*, complete, and curative resection rates were 100.0% (147/147), 84.4% (124/147), and 38.8% (57/147), respectively. In the 75 tumors with SM1 (depth of invasion<500 μm), 57 were expanded indication with

curative resection and 18 others were beyond indication with non-curative resection. All the 72 tumors with SM2 (depth of invasion $\geq 500 \mu\text{m}$) underwent non-curative resection beyond indication. The median follow-up period was 43 months (2-101 months), and 133 patients were followed up. The 5-year overall survival rate was 90.9% for the cohort, not significantly different between expanded indication group (95.7%) and beyond indication group (88.5%) ($P=0.48$). The difference in the 5-year disease-specific survival rate was not significant between expanded indication group (100.0%) and beyond indication group (97.5%) ($P=0.26$). **Conclusion** ESD is an effective treatment option with favorable outcomes for early gastric cardiac cancer with submucosal invasion in expanded indication. Patients in the beyond indication show favorable clinical outcomes but need to be carefully followed up after ESD.

【Key words】 Stomach neoplasms; Early gastric cardiac cancer with submucosal invasion; Endoscopic submucosal dissection; Expanded indication; Beyond expanded indication

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81572338); 333 High Level Talents Training Project [(2016) III-0126]; Six Talent Peaks in Jiangsu Province (2015-WSN-078); Jiangsu University Medical Clinical Science and Technology Development Fund Project (JLY20160188)

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20200722-00648

日本胃癌协会指南指出,早期胃癌内镜下切除的扩大适应证为:①无溃疡性病灶、病灶 $>2\text{ cm}$ 的分化型黏膜内癌;②合并溃疡存在、病灶 $\leq 3\text{ cm}$ 的分化型黏膜内癌;③无溃疡性病灶、病灶 $\leq 2\text{ cm}$ 的未分化型黏膜内癌;④病灶 $\leq 3\text{ cm}$ 的分化型,黏膜下浅层癌(浸润深度 $<500\mu\text{m}$, SM1 癌)^[1-2]。但与日本及西方国家相比,我国的胃癌中贲门癌更为普遍^[3],贲门癌切除病例占胃癌根治术病例的 23.2%,约是日本国立癌症中心的 10 倍^[4]。有研究表明,早期贲门癌(early gastric cardiac cancer, EGCC)的淋巴结转移风险明显低于早期胃非贲门癌(6.7%比 17.1%, $P<0.001$),且黏膜下层癌的淋巴结转移风险也明显低于早期胃非贲门癌(10%比 26.1%)^[5]。但由于内镜下切除 EGCC 需要倒镜进行,同时由于受到食管下括约肌收缩的干扰以及操作空间的限制,因此 ESD 在治疗 EGCC 时更具技术上的挑战性,而以往与 ESD 治疗黏膜下层 EGCC 安全性及有效性相关的研究并不多见。为此,我们对近几年采用 ESD 切除的黏膜下层 EGCC 病例的短期疗效和长期预后进行了回顾性分析,旨在评估 ESD 治疗黏膜下层 EGCC 的临床疗效。

资料与方法

一、病例资料

本研究回顾性纳入 2011 年 1 月—2018 年 3 月南京市高淳人民医院消化科 10 例病例和南京大学医学院附属鼓楼医院 136 例病例,以上均为行 ESD 治疗的黏膜下层 EGCC 病例,病理诊断依据 WHO

标准^[6]。所有患者 ESD 前行胸部、腹部 CT 检查,以确保无淋巴结及远处转移。本研究方案经南京大学医学院附属鼓楼医院医学伦理委员会批准(编号:2019-050-01)。

二、治疗过程

1. ESD 治疗:术前每例患者行常规食管、胃、十二指肠镜检查。ESD 治疗由南京大学医学院附属鼓楼医院消化内镜中心 5 位经验丰富的内镜医师进行,采用标准的内镜治疗方案。首先,内镜下使用 Dual 刀(KD-650L, 日本 Olympus)在肿瘤边缘外 0.5 cm 处进行标记;随后,注射生理盐水、靛胭脂、稀释后肾上腺素的混合液(按 1:1:10 000 比例混合),在标记点周围行环周黏膜切除,用 Dual 刀剥离黏膜下层,逐渐剥离病灶;再随后,将切除的标本取出,展平,用昆虫针将标本固定在平板上;最后,创面所有可见的活动出血的血管予热凝凝固,以防止延迟出血。术中病变内镜形态学分类依据巴黎分类标准^[7]。

2. 术后处理:术后常规予禁食、抑酸、补液等处理。术中有穿孔等不良事件发生的,予胃肠减压、抗感染等治疗,并密切监测患者体温、血压、脉搏、呼吸等生命体征,病情平稳的一般术后 24 h 可进流食。术中穿孔、创面较大者可适当延长禁食时间,术后 3 d 内每日予质子泵抑制剂静脉给药,之后继续口服 8 周。

3. 病理评估:切除的新鲜标本用 3.7% 甲醛缓冲溶液固定过夜。切除标本遵循标准胃癌切除病理流程进行处理,大体检查并记录肿瘤的大小、形状、

表面颜色及从肿瘤边缘至切除侧缘的距离,然后间隔 2 mm 横切标本,全部按顺序用石蜡包埋,切取 5 mm 组织切片,常规苏木精-伊红染色,由 2 位经验丰富的病理学专家在不了解临床和内镜信息的情况下对每个病例进行独立评估。

4. 并发症:术中及围术期主要并发症包括出血、穿孔和狭窄。早期出血定义为:术后 48 h 内内镜下可见的出血,临床表现为黑便、呕血,或血清血红蛋白水平明显下降超过 2 g/dL,需要急诊内镜或手术止血,但须排除 ESD 操作过程中止血钳处理的出血事件。迟发出血定义为:术后超过 48 h 发现的出血。穿孔:指内镜下直接观察到黏膜剥离术创面的孔,或在胸部正位片或胸部 CT 中发现游离气体。术后狭窄:胃镜检查发现贲门明显狭窄,标准内镜不能通过远端食管进入贲门。

5. 随访:治愈性切除的患者,术后第 3、6、12 个月以及之后每年进行一次内镜检查,术后第 6、12 个月以及之后每年进行胸部、腹部 CT 检查明确是否有淋巴结和远处转移;非治愈性切除的患者,建议行远端食管加近端胃或全胃切除及淋巴结清扫术,如果患者拒绝接受外科手术,建议 3~6 个月后行内镜检查和胸部、腹部 CT 随访。

三、统计学分析

应用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据。定量资料满足正态分布者用中位数(范围)表示;定性资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;总体生存率和疾病特异性生存率使用 Kaplan-Meier 分析法和 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 人口学和临床特征:本研究共纳入 146 例患者。男 117 例、女 29 例,男女比例约为 4.0:1,以男性多见;中位年龄 66 岁(44~87 岁);60 例(41.1%)有合并症,包括糖尿病 10 例(6.8%)、高血压 37 例(25.3%)、高脂血症 4 例(2.7%)、心血管疾病 3 例(2.1%)、反流性食管炎 6 例(4.1%)。

2. 内镜和病理特征:共 147 处病灶。肿瘤中位大小 18 mm(5~65 mm),直径 ≤ 20 mm 87 处,直径 > 20 mm 60 处;肿瘤部位:后壁 73 处,小弯侧 69 处,前壁 2 处,大弯侧 1 处,环周 2 处;大体类型:0-I 型 1 处,0-II a 型 17 处,0-II b 型 6 处,0-II c 型 71 处,0-II a+II c 型 50 处,0-III 型 2 处。切除标本中位大小 50 mm(20~120 mm);浸润深度:SM1 75 处,SM2

(浸润深度 ≥ 500 μm) 72 处;浸润模式:INFa(癌细胞灶显示膨胀性生长,和周围组织境界清楚)77 处,INFc(癌细胞灶显示浸润性生长,和周围组织的境界不清楚)13 处,INFb(癌细胞的生长状态处于 INFa 和 INFc 的中间状态)57 处;组织学类型:高、中分化的管状或乳头状腺癌 142 处,未分化癌 5 处。8 处病灶存在溃疡,27 处病灶有食管浸润;14 处病灶存在脉管浸润;42 处病灶存在深在性囊性胃炎,130 处病灶存在慢性萎缩性胃炎。

3. 短期疗效:中位手术时间 55 min(10~246 min);ESD 整块切除率、完整切除率和治愈性切除率分别为 100.0%(147/147)、84.4%(124/147)和 38.8%(57/147);ESD 相关不良事件:5 处(3.4%)发生术后早期出血(均通过内镜成功止血),6 处(4.1%)发生术后狭窄(均成功行内镜扩张成功),ESD 相关不良事件总体发生率为 7.5%(11/147);中位住院时间 7 d(2~19 d)。

72 处浸润至 SM2 的病变(超适应证)均为非治愈性切除;75 处浸润至 SM1 的病变中有 18 处(超适应证)为非治愈性切除,其中 16 处病变大小 > 3 cm、1 处伴脉管浸润、1 处为未分化型癌,其余 57 处均为治愈性切除。治愈性切除组(57 处)与非治愈性切除组(90 处)病变的内镜及病理特征比较发现,2 组在大体类型构成、浸润深度构成、浸润模式构成、基底切缘构成、脉管浸润构成方面差异均有统计学意义,见表 1。

4. 长期疗效:中位随访时间 43 个月(2~101 个月),13 例(8.9%)失访,完成随访的患者共 133 例,包括治愈性切除 50 例(扩大适应证)和非治愈性切除 83 例(超适应证),长期随访结果见表 2。1 例治愈性切除未追加外科手术者发生异时性癌,予内镜黏膜下切除成功治愈。42 例非治愈性切除且未追加外科手术者中,2 例发生远处转移、随访期内死亡;41 例非治愈性切除但追加外科手术中,经手术切除标本最终病理诊断发现,仅有 1 例淋巴结转移和 1 例肿瘤残留伴淋巴结转移,SM2 的淋巴结转移率为 4.9%(2/41)。本研究中,133 例完成随访患者的五年总体生存率为 90.9%,其中扩大适应证和超适应证患者的五年总体生存率分别为 95.7%和 88.5%,两者差异无统计学意义($P = 0.48$),见图 1A;133 例完成随访患者中扩大适应证和超适应证患者的五年疾病特异性生存率分别为 100.0%和 97.5%,两者差异无统计学意义($P = 0.26$),见图 1B。

表 1 黏膜下层早期贲门癌内镜黏膜下剥离术治愈性切除组与非治愈性切除组病变的内镜及病理特征比较(处)

项目	治愈性切除组 (n=57)	非治愈性切除组 (n=90)	P 值
部位			0.072
后壁	36	37	
小弯侧	21	48	
前壁	0	2	
大弯侧	0	1	
环周	0	2	
大体类型			0.030
0-I	0	1	
0-II a	2	15	
0-II b	5	2	
0-II c	33	38	
0-II a+II c	17	32	
0-III	0	2	
大小			0.142
≤20 mm	38	49	
>20 mm	19	41	
浸润深度			<0.001
SM1	57	18	
SM2	0	72	
浸润模式			0.040
INFa	30	47	
INFb	26	31	
INFc	1	12	
组织学类型			0.157
管状/乳头状	57	85	
未分化型	0	5	
溃疡			0.150
有	1	7	
无	56	82	
基底切缘			<0.001
阳性	0	20	
阴性	57	70	
侧切缘			0.157
阳性	0	5	
阴性	57	85	
脉管浸润			<0.001
有	0	14	
无	57	76	
萎缩性胃炎			0.202
有	48	82	
无	9	8	

注:浸润模式中,INFa 代表癌细胞灶显示膨胀性生长,和周围组织境界清楚;INFc 代表癌细胞灶显示浸润性生长,和周围组织的境界不清楚;INFb 代表癌细胞的生长状态处于 INFa 和 INFc 的中间状态

讨 论

早期胃癌根据浸润深度可分为黏膜内癌和黏膜下癌。黏膜内早期胃癌的淋巴结转移率较低,大多数

表 2 133 例完成随访患者的长期疗效(例)

项目	治愈性切除(n=50)		非治愈性切除(n=83)	
	追加外科手术	未追加外科手术	追加外科手术	未追加外科手术
例数	9	41	41	42
异时性癌	0	1	0	0
复发	0	0	0	0
远处转移	0	0	0	2
疾病相关死亡	0	0	0	2
总体死亡	0	2	3	3

可采用内镜下切除^[8];而大多数黏膜下层早期胃癌应考虑外科切除+D2 淋巴结清扫术^[2]。随着内镜技术的发展,ESD 可以达到更大病灶的整块切除和术后病理的精准评估,所以更多人提出了内镜下切除的扩大适应证。Kurihara 等^[9]研究发现,对于 ESD 整块切除的直径小于 3 cm、肿瘤浸润深度<500 μm、无脉管浸润的分化型癌,其淋巴结转移风险极低,可以不追加外科手术,即为 ESD 的扩大适应证。

对于 EGCC 来说,由于内镜下切除需要在倒镜下进行,同时还受到食管下括约肌收缩的干扰,因此 ESD 治疗 EGCC 在技术上更具挑战性。本研究中共有 147 处 EGCC 病变行 ESD 切除,其中肿瘤浸润至 SM1 75 处、浸润至 SM2 72 处,部位以贲门后壁(73 处)和小弯侧(69 处)为主,直径多小于等于 20 mm(87 处),内镜大体类型以 0-II c 型(71 处)和 0-II a+II c 型(50 处)为主,绝大多数为高、中分化的管状或乳头状腺癌(142 处),多伴有慢性萎缩性胃炎(130 处),57 处符合扩大适应证,90 处为超适应证,整块、完整和治愈性切除率分别为 100.0%、84.4%和 38.8%,ESD 相关不良事件总体发生率为 7.5%。

我们发现,SM2 浸润是导致 EGCC 非治愈性切除的主要原因。因此,EGCC 浸润深度的术前评估至关重要。但是,内镜超声评估贲门病变浸润深度的准确率较低,原因在于病变位于贲门附近时很难将超声换能器定位到最佳位置,从而导致伪增厚及胃壁层显示不佳^[10]。本研究中,有 41 例非治愈性切除患者追加了外科手术,经手术切除标本最终病理诊断发现,仅有 1 例淋巴结转移和 1 例肿瘤残留伴淋巴结转移,因此 SM2 的淋巴结转移率较低(4.9%)。我们之前的研究也发现,EGCC 合并 SM2 浸润的淋巴结转移率仅为 12.3%(23/187),明显低

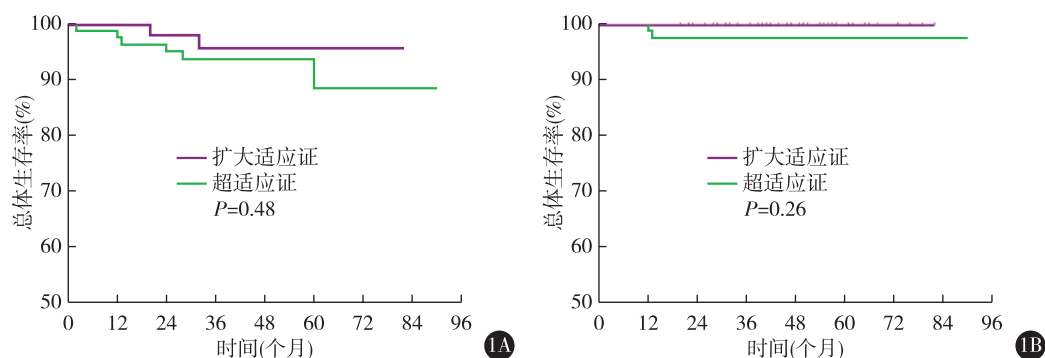


图1 扩大适应证患者(n=50)和超适应证患者(n=83)生存率的Kaplan-Meier分析 1A:总体生存率分析;1B:疾病特异性生存率分析

于早期非贲门癌^[5]。因为该区域特殊结构导致淋巴结转移风险低于远端胃,这也为EGCC患者适当放宽治疗限制提供了一些依据。尤其是高龄、基础伴发疾病较多的不适合外科手术的患者,内镜局部病变切除也是让患者获益的方法,可以保持患者解剖功能,提高患者术后质量。

日本国家癌症中心的数据显示,黏膜内早期胃癌外科切除的五年生存率为99%,黏膜下层早期胃癌外科切除的五年生存率为96%^[11]。Isomoto等^[12]报道,符合扩大适应证的早期胃癌的五年总体生存率和五年疾病特异性生存率分别为97.2%和100%。因此,淋巴结转移率很低符合扩大适应证的早期胃癌可行ESD治疗。我们的研究中,133例完成随访患者的五年总体生存率为90.9%,其中符合扩大适应证者的五年总体生存率为95.7%,提示黏膜下层EGCC符合扩大适应证者可以行ESD切除以避免进行胃切除术;另外,超适应证者的五年总体生存率也达到了88.5%,所以对于不适合外科切除的超适应证患者,ESD可能是一种可选择的治疗方法。

综上所述,对于符合ESD扩大适应证的黏膜下层EGCC,ESD是一种微创、安全、有效的治疗方案;而对于符合ESD超适应证的黏膜下层EGCC,ESD切除也有较好的预后,但术后要进行密切随访。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer

treatment guidelines 2014 (ver. 4)[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(1): 1-19. DOI: 10.1007/s10120-016-0622-4.

- [3] 张月明,王瑞刚.早期贲门癌内镜下诊断与治疗[J].中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(5):23-28. DOI: 10.12037/YXQY.2017.05-06.
- [4] 黄勤,徐桂芳,樊祥山,等.早期贲门癌临床病理及内镜治疗研究进展[J].中华消化内镜杂志,2019,36(5):309-311. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.05.002.
- [5] Huang Q, Cheng Y, Chen L, et al. Low risk of lymph node metastasis in 495 early gastric cardiac carcinomas: a multicenter clinicopathologic study of 2101 radical gastrectomies for early gastric carcinoma[J]. Mod Pathol, 2018, 31(10): 1599-1607. DOI: 10.1038/s41379-018-0063-1.
- [6] Fléjou JF. WHO Classification of digestive tumors: the fourth edition[J]. Ann Pathol, 2011, 31(5 Suppl): S27-31. DOI: 10.1016/j.annpat.2011.08.001.
- [7] The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002[J]. Gastrointest Endosc, 2003, 58(6 Suppl): S3-43. DOI: 10.1016/s0016-5107(03)02159-x.
- [8] The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part II. Histological classification of gastric cancer[J]. Jpn J Surg, 1981, 11(2): 140-145.
- [9] 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. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00743.x.
- [10] Chemaly M, Scalone O, Durivage G, et al. Miniprobe EUS in the pretherapeutic assessment of early esophageal neoplasia[J]. Endoscopy, 2008, 40(1): 2-6. DOI: 10.1055/s-2007-966958.
- [11] Moreaux J, Bougaran J. Early gastric cancer. A 25-year surgical experience[J]. Ann Surg, 1993, 217(4): 347-355. DOI: 10.1097/0000658-199304000-00006.
- [12] 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.

(收稿日期:2020-07-22)

(本文编辑:顾文景)