

中华医学会系列杂志

ISSN 1007-5232

CN 32-1463/R

中华消化内镜杂志®

ZHONGHUA XIAOHUA NEIJING ZAZHI

2023年10月 第40卷 第10期

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

Volume 40 Number 10
October 2023



中华医学会

CHINESE
MEDICAL
ASSOCIATION

ISSN 1007-5232



9 771007 523236

· 论著 ·

早期胃癌及癌前病变内镜黏膜下剥离术后切缘阳性的危险因素与随访分析

吴隐鑫 许炎钦 陈洋洋 林静莹 罗绮琳 梁玮

福建医科大学省立临床医学院(福建省立医院)消化内镜中心,福州 350001

通信作者:梁玮,Email:2728631719@qq.com

【摘要】 目的 探究早期胃癌及癌前病变内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)后切缘阳性的危险因素,并随访复发情况。方法 回顾性收集2015年1月—2020年12月在福建省立医院经ESD治疗的489例早期胃癌及癌前病变患者的内镜、临床及病理资料,根据切缘情况分为切缘阴性组(371例)、切缘低级别上皮内瘤变(low grade intraepithelial neoplasia, LGIN)组(79例)及切缘高级别上皮内瘤变(high grade intraepithelial neoplasia, HGIN)或癌组(39例)。采用logistic回归分析切缘阳性的危险因素,Kaplan-Meier法和log-rank检验对比不同切缘组复发风险,采用Cox比例风险回归模型探讨阳性者复发的相关因素。结果 489例患者中,切缘阳性率24.1%(118/489),其中HGIN或癌占33.1%(39/118)。病灶面积 $>10\text{ cm}^2$ ($OR=1.58, 95\%CI: 1.13\sim 2.08, P=0.033$)、存在溃疡($OR=2.92, 95\%CI: 1.37\sim 4.54, P=0.012$)以及1~2年ESD经验 [$OR=1.69$ (1~2年比5~6年ESD经验), $95\%CI: 1.51\sim 1.94, P=0.026$]易导致切缘LGIN的出现;而位于胃上1/3 [$OR=3.64$ (胃上1/3比胃下1/3), $95\%CI: 1.27\sim 5.50, P=0.010$]和黏膜下浸润(黏膜下浅层比黏膜上皮层+固有层: $OR=2.37, 95\%CI: 1.04\sim 5.72, P=0.028$;黏膜下深层比黏膜上皮层+固有层: $OR=6.08, 95\%CI: 1.31\sim 12.75, P=0.002$)是切缘HGIN或癌的高危因素。术后对337例患者中位随访26.0(22)个月,总体累积复发率5.3%(18/337),切缘阴性组复发率2.1%(5/239),LGIN组复发率8.3%(6/72),HGIN/癌组复发率26.9%(7/26),组间复发差异均有统计学意义($P<0.05$)。切缘阳性组复发的危险因素包括基底切缘阳性($HR=5.17, 95\%CI: 1.47\sim 14.09, P=0.011$)以及黏膜下浅层侵犯($HR=4.82, 95\%CI: 1.38\sim 14.77, P=0.013$)。结论 早期胃癌及癌前病变ESD术后切缘阳性与病灶部位、面积、有溃疡、浸润深度和术者经验有关。切缘阳性者总体复发风险较阴性者高,对于黏膜下侵犯和基底切缘阳性者,需综合考虑是否补充干预治疗。

【关键词】 胃肿瘤; 早期胃癌; 癌前病变; 内镜黏膜下剥离术; 切缘阳性; 随访

基金项目:福建医科大学启航基金项目(2021QH1271)

Risk factors and follow-up of positive resection margins after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer and precancerous lesions

Wu Yinxin, Xu Yanqin, Chen Yangyang, Lin Jingying, Luo Qilin, Liang Wei

Gastrointestinal Endoscopy Center, Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: Liang Wei, Email: 2728631719@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors for positive margins after endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric cancer and precancerous lesions, and to follow up the recurrence. **Methods** The endoscopic, clinical and pathological data of 489 patients with early gastric cancer or precancerous lesions treated by ESD in Fujian Provincial Hospital from January 2015 to December

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20221228-00511

收稿日期 2022-12-28 本文编辑 朱悦

引用本文:吴隐鑫,许炎钦,陈洋洋,等.早期胃癌及癌前病变内镜黏膜下剥离术后切缘阳性的危险因素与随访分析[J].中华消化内镜杂志,2023,40(10):798-805. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20221228-00511.



2020 were retrospectively collected. They were categorized into a negative group (371 cases), a low-grade intraepithelial neoplasia (LGIN)-positive group (79 cases), and a high-grade intraepithelial neoplasia (HGIN) or cancer-positive group (39 cases) according to the different margins. Logistic regression was used to analyze the risk factors for positive margins, the Kaplan-Meier method and log-rank test to compare the risk of recurrence in different margin groups, and the Cox proportional risk regression model to explore the associated factors that caused recurrence in those with positive margins. **Results** In the 489 patients, the positive resection margin rate was 24.1% (118/489), of which HGIN or cancer accounted for 33.1% (39/118). LGIN-positive margin was more likely to occur for lesions larger than 10 cm² (*OR*=1.58, 95%*CI*: 1.13-2.08, *P*=0.033), in the presence of ulcers (*OR*=2.92, 95%*CI*: 1.37-4.54, *P*=0.012) and for 1-2 years of ESD experience [*OR*=1.69 (1-2 years VS 5-6 years), 95%*CI*: 1.51-1.94, *P*=0.026]. Those located in the upper 1/3 of the stomach [*OR*=3.64 (upper 1/3 VS lower 1/3), 95%*CI*: 1.27-5.50 *P*=0.010] and submucosal infiltration (SM1 VS M1+M2: *OR*=2.37, 95%*CI*: 1.04-5.72, *P*=0.028; SM2 VS M1+M2: *OR*=6.08, 95%*CI*: 1.31-12.75, *P*=0.002) were high risk factors for HGIN/cancer-positive margin. Postoperative follow-up was completed in 337 patients, with a median follow-up time of 26.0 (22) months. The overall cumulative recurrence was 5.3% (18/337), 2.1% (5/239) in the negative margin group, 8.3% (6/72) in the LGIN-positive margin group, and 26.9% (7/26) in the HGIN/cancer-positive group, with statistically significant differences among the 3 groups (*P*<0.05). Risk factors for recurrence in the positive margin group included positive basal margins (*HR*=5.17, 95%*CI*: 1.47-14.09, *P*=0.011) and SM1 invasion (*HR*=4.82, 95%*CI*: 1.38-14.77, *P*=0.013). **Conclusion** Positive margins after ESD for early gastric cancer and precancerous lesions are related to lesion location, size, presence of ulceration, depth of infiltration, and endoscopists' experience. The overall risk of recurrence is higher in those with positive margins than in those with negative margins. Additional treatments need to be considered comprehensively for those with submucosal invasion and positive basal margins.

【 Key words 】 Stomach neoplasms; Early gastric cancer; Precancerous lesions; Endoscopic submucosal dissection; Positive margin; Follow-up

Fund program: Startup Fund of Fujian Medical University (2021QH1271)

早期胃癌(early gastric cancer, EGC)是指癌组织仅局限于黏膜层(mucosa, M)及黏膜下层(submucosa, SM),不论有无区域性淋巴结转移。癌前病变指胃黏膜上皮内瘤变,根据病变程度,分为低级别上皮内瘤变(low grade intraepithelial neoplasia, LGIN)和高级别上皮内瘤变(high grade intraepithelial neoplasia, HGIN)^[1]。基于早期胃癌的淋巴结转移风险低,内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)已被广泛用于早期胃癌的治疗^[2]。然而,早期胃癌的术前诊断较困难,加上内镜下病灶边界范围和深度的判断可能受到胃背景黏膜炎症、萎缩和肠化等影响,因而术后易出现切缘阳性的问题,影响预后。另外,关于ESD术后切缘阳性者是否追加外科治疗,有研究表明补充根治性切除术后病灶残余率实际不足50%^[3],且Noh等^[4]发现追加外科组和随访组的生存、复发率差异并无统计学意义,意味着ESD术后切缘阳性仍有近半数患者可以通过密切随访而不必追加外科治疗。因此,提高对早期胃癌及癌前病变ESD术后病灶切缘阳性及复发高危者相关危险因素的认知有重要意义。故本研究试图通过多方面和多层次的数据,分析导致早期胃癌及癌前病变ESD术后切

缘阳性以及进展复发的危险因素,为提高ESD的治愈性切除和评估患者预后提供临床参考。

对象与方法

一、研究对象

采用回顾性队列研究的方法,收集2015年1月—2020年12月期间所有在福建省立医院消化内镜中心因早期胃癌及癌前病变行ESD治疗的患者资料。结合纳入和排除标准确定最终纳入对象进行回顾性分析。根据ESD术后标本切缘病理情况分成切缘阴性组和切缘阳性组。本研究按照《赫尔辛基宣言》的伦理指导原则进行。

1. 纳入标准:(1)病灶术后病理证实为HGIN或不突破黏膜下层的早期胃癌;(2)超声内镜和CT提示无区域淋巴结和远处转移;(3)病灶单发且完整切除;(4)患者内镜、临床和病理资料完整且可分析。

2. 排除标准:(1)病灶早期胃癌为非腺癌类型(如鳞癌、鳞腺癌和未分化的小细胞胃癌);(2)既往有胃癌的内镜或外科手术史,或同时伴有其他原发性恶性肿瘤。

二、器械设备及治疗过程

日本 Olympus CV-290 主机及 GIF-Q260J 内镜, 美国 COOK VIN-23 注射针, 日本 Olympus KD-650L/655L Dual 刀、FD-410QR 热活检钳、HX-610-090 止血夹、CO₂ 气泵以及副注水泵。

所有患者围术期入院接受治疗, 术中予气管插管和静脉麻醉, 常规左侧卧位。①内镜下观察确定病变性质及范围, 病灶边缘外 3~5 mm 充分标记; ②标记圈外多点黏膜下注射玻璃酸钠-亚甲蓝-生理盐水混合液; ③沿标记病灶周边切开, 紧贴肌层表面剥离; ④创面予止血、预防穿孔等处理; ⑤回收、固定并送检标本。病理报告经过至少 2 名胃肠道病理科医师审查。

三、定义标准

1. 切缘阳性: 标本切缘见癌前病变(LGIN 或 HGIN)或癌细胞视为切缘阳性。由于 HGIN 生物学行为与早期癌近似, 在临床治疗中已被视为早期癌, 符合 ESD 治疗的绝对指征, 故将其与癌合并视为同一阳性亚组^[1]。阳性癌灶率指阳性切缘中癌灶(病理提示为 HGIN 和癌的病灶)所占比例。如病理提示病灶多处切缘阳性者, 选择病理级别高(重)处切缘纳入。

2. 病灶面积: 参照标本尺寸, 利用椭圆面积= $(\pi \times \text{标本长径} \times \text{标本短径})/4$ 计算。

3. 病灶部位: 综合患者的内镜检查及治疗记录, 将胃内部位归类划分为胃上 1/3(含贲门部、胃底及胃体上段)、胃中 1/3(含胃体中、下段)和胃下 1/3(含胃角、胃窦及幽门口)3 个部分。

4. 病灶大体形态: 参照巴黎分型, 分为隆起型、凹陷型和表浅型。

5. 局部复发: 指术后 6 个月及以上在原病灶 ESD 部位及其周围 1.0 cm 内活检发现 HGIN 或癌^[3]。

6. 浸润深度: 黏膜层由浅至深可分上皮层(M1), 固有层(M2)和黏膜肌层(M3); 黏膜下层以 500 μm 为界定, 依据肿瘤侵犯深度分为黏膜下浅层(SM1)和深层(SM2)。

四、补充治疗

对于侵犯至黏膜下层特别是黏膜下深层的癌灶, ESD 治疗效果有限, 若切缘阳性, 基于脉管/神经浸润和淋巴结转移高风险, 需考虑补充治疗; 而病理证实存在脉管/神经侵犯者, 不论浸润深度, 均被要求追加胃切除手术或放化疗, 并内镜随访; 黏膜肌层及黏膜下浅层部分切缘阳性患者, 需综合评估病理、

CT 检查及患者意愿, 予个性化干预或密切随访。

五、术后随访

所有接受完整随访的患者, 术后第 3、6、12 个月在我科常规行内镜检查, 配合活检病理结果, 若两者均未见异常, 之后每年随访 1~2 次。除局部复发者外, 均随访至 2021 年 12 月结束。随访内容主要包括是否生存、有无按时复查胃镜、复查次数、最后一次复查时间、术后随访时间、胃镜及相关病理检查结果、期间有无接受补充治疗等。对于资料不全或未在我院如期随访者, 进行多次详细电话随访。

六、统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析, 不符合正态分布的计量资料以 $M(IQR)$ 表示, 有序或无序分类变量以频数表示, 差异性分析采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。运用 logistic 回归将组间分析结果中有统计学意义的影响因素纳入多因素 logistic 回归。根据随访复发资料, 采用 Kaplan-Meier 法绘制复发曲线, log-rank 检验比较组间复发的差异性。运用 Cox 比例回归模型在切缘阳性组内探究导致其局部复发的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、切缘阳性危险因素分析

1. 基本情况: 共有 489 例对象入选病灶切缘阳性的危险因素分析, 其中男女比例近似 3:1, 年龄(64.6 \pm 6.5)岁, 切缘阳性率 24.1%(118/489), 癌灶率 33.1%(39/118)。阳性者切缘病理见表 1, 切缘阳性组与阴性组的基本特征见表 2。

表 1 早期胃癌及癌前病变患者行内镜黏膜下剥离术后标本切缘阳性情况

阳性切缘	例数	切缘病理(例)			阳性癌灶率(%)
		LGIN	HGIN	癌	
水平阳性	96	70	19	7	27.1
基底阳性	22	9	8	5	59.1
合计	118	79	27	12	33.1

注: LGIN 指低级别上皮内瘤变; HGIN 指高级别上皮内瘤变

2. logistic 回归分析: 对切缘 LGIN 组与 HGIN/癌组两组分别与切缘阴性组进行组间差异性分析, 结果见表 2; 将各自有统计学意义的单因素视为自变量汇总, 分别纳入阳性切缘的多因素 logistic 回归,

结果显示,病灶处存在溃疡、面积>10 cm²以及较少(1~2年)的ESD经验是术后切缘LGIN阳性的独立危险因素(表3),位于胃上1/3和侵犯至黏膜下层特别是黏膜下深层的病灶,术后更易出现HGIN/癌阳性(表4)。

二、随访复发结果分析

1. 基本情况:对于纳入的489例患者,排除术后因失联、死亡、不配合以及ESD术后即补充治疗者,共337例患者完成随访,其中切缘阳性者98例,阳性癌

灶率26.5%(26/98)。中位随访26.0(22)个月,18例患者局部复发,累积复发率5.3%,中位复发时间15(7)个月。随访阳性患者切缘病理见表5,不同切缘组随访复发基本信息见表6。

2. 随访复发对比:不同切缘组累积复发曲线见图1。HGIN/癌组及LGIN组复发风险较阴性组均升高,差异有统计学意义($\chi^2=31.38, P=0.007$; $\chi^2=5.57, P=0.018$);阳性组内,HGIN/癌组复发风险高于LGIN组($\chi^2=5.15, P=0.023$),表明切缘阳性对患

表2 早期胃癌及癌前病变患者行内镜黏膜下剥离术后切缘阳性组与阴性组的基本特征及差异对比(例)

因素	切缘阴性组 (n=371)	切缘阳性LGIN组 (n=79)	切缘阳性HGIN/癌组 (n=39)	切缘阴性组与阳性LGIN组比较		切缘阴性组与阳性HGIN/癌组比较	
				χ^2 值	P值	χ^2 值	P值
年龄(≤65岁/>65岁)	105/266	26/53	14/25	0.67	0.413	0.99	0.320
性别(男/女)	263/108	59/20	31/8	0.46	0.497	1.29	0.257
消化道肿瘤家族史(无/有)	286/85	62/17	27/12	0.07	0.788	1.21	0.272
病灶部位				1.32	0.250	6.11	0.013
胃下1/3	196	36	12				
胃中1/3	55	13	8				
胃上1/3	120	30	19				
病灶面积(≤10 cm ² />10 cm ²)	134/237	19/60	11/28	4.23	0.039	0.97	0.325
大体形态				5.61	0.018	0.48	0.488
隆起型	173	28	20				
凹陷型	125	26	13				
表浅型	73	25	6				
内镜下黏膜萎缩 ^a				3.99	0.046	2.99	0.084
C1~C2	91	9	5				
C3~O1	269	69	32				
O2~O3	11	1	2				
病理萎缩				1.10	0.294	3.23	0.072
轻度	10	2	1				
中度	185	34	13				
重度	176	43	25				
病理肠化				2.35	0.126	4.16	0.041
轻度	6	1	1				
中度	171	29	10				
重度	194	49	28				
幽门螺杆菌感染(阴性/阳性)	225/146	47/32	21/18	0.03	0.849	0.82	0.365
黄色斑(无/有)	316/55	65/14	32/7	0.42	0.516	0.27	0.604
病灶溃疡(无/有)	326/45	62/17	31/8	4.83	0.028	2.20	0.137
活检病理				1.67	0.196	1.92	0.166
LGIN	42	6	2				
HGIN	250	52	26				
腺癌	79	21	11				
术后病理				0.06	0.810	4.61	0.032
HGIN	151	31	9				
腺癌	220	48	30				
浸润深度				0.44	0.509	8.29	0.004
上皮层+固有层	191	36	11				
黏膜肌层	100	23	13				
黏膜下浅层	62	18	11				
黏膜下深层	18	2	4				
内镜黏膜下剥离术经验				5.65	0.017	2.70	0.110
5~6年	185	26	14				
3~4年	111	32	14				
1~2年	75	21	11				
脉管侵犯(不存在/存在) ^b	369/2	78/1	37/2	0.52	0.471	7.69	0.006

注:LGIN指低级别上皮内瘤变;HGIN指高级别上皮内瘤变;^a内镜下黏膜萎缩参照木村-竹本分型,如患者术前多次检查结果不一,纳入术前1年内最严重的一次;^b本研究所有对象未合并有神经侵犯,故未列出

表 3 早期胃癌及癌前病变患者行内镜黏膜下剥离术后切缘低级别上皮内瘤变(LGIN)阳性的危险因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	P 值	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)
病灶面积				
≤10 cm ²	参照	1	参照	1
>10 cm ²	0.039	1.79(1.02~3.02)	0.033	1.58(1.13~2.08)
大体形态	0.018		0.134	
隆起型	参照	1	参照	1
凹陷型	0.398	1.29(0.72~2.30)	0.313	1.33(0.86~2.05)
表浅型	0.015	2.12(1.16~3.87)	0.132	1.41(1.01~1.96)
胃镜下黏膜萎缩	0.046		0.392	
C1~C2	参照	1	参照	1
C3~O1	0.011	2.59(1.25~5.40)	0.368	1.22(0.79~2.03)
O2~O3	0.939	0.92(0.11~7.96)	0.022	2.01(1.33~3.49)
病灶溃疡				
无	参照	1	参照	1
有	0.028	1.99(1.07~3.70)	0.012	2.92(1.37~4.54)
内镜黏膜下剥离术经验	0.017		0.041	
5~6年	参照	1	参照	1
3~4年	0.013	1.99(1.05~3.75)	0.445	1.14(0.87~1.52)
1~2年	0.033	2.05(1.16~3.62)	0.026	1.69(1.51~1.94)

表 4 早期胃癌及癌前病变患者行内镜黏膜下剥离术后切缘高级别上皮内瘤变(HGIN)/癌阳性的危险因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	P 值	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)
病灶部位	0.013		0.028	
胃下 1/3	参照	1	参照	1
胃中 1/3	0.072	2.36(0.92~6.07)	0.469	1.31(0.82~4.09)
胃上 1/3	0.014	2.57(1.21~5.49)	0.010	3.64(1.27~5.50)
病理肠化	0.041		0.212	
轻度	参照	1	参照	1
中度	0.353	0.35(0.04~3.20)	0.352	0.56(0.21~3.07)
重度	0.896	0.87(0.10~7.46)	0.523	1.30(0.25~7.09)
术后病理				
HGIN	参照	1	参照	1
腺癌	0.032	2.29(1.06~4.96)	0.407	1.57(0.87~2.81)
浸润深度	0.004		0.008	
上皮层+固有层	参照	1	参照	1
黏膜肌层	0.057	2.26(0.98~5.22)	0.397	1.91(0.85~4.27)
黏膜下浅层	0.013	3.08(1.27~7.45)	0.028	2.37(1.04~5.72)
黏膜下深层	0.033	3.86(1.11~13.36)	0.002	6.08(1.31~12.75)
脉管侵犯				
不存在	参照	1	参照	1
存在	0.006	9.97(1.37~72.88)	0.224	3.18(0.44~54.65)

表 5 完成随访的早期胃癌及癌前病变患者内镜黏膜下剥离术后标本切缘阳性组切缘病理情况

阳性切缘	例数	切缘病理(例)			阳性癌灶率(%)
		LGIN	HGIN	腺癌	
水平阳性	89	67	16	6	24.7
基底阳性	9	5	2	2	44.4
合计	98	72	18	8	26.5

注:LGIN指低级别上皮内瘤变;HGIN指高级别上皮内瘤变

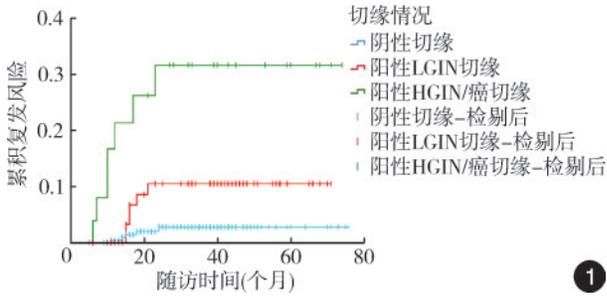
表 6 早期胃癌及癌前病变患者内镜黏膜下剥离术后标本切缘阳性组和阴性组随访情况

组别	例数	局部复发[例(%)]	随访时间[个月,M(IQR)]	随访次数[次,M(IQR)]	复发时间[个月,M(IQR)]
切缘阳性组	239	5(2.1)	28.0(19)	3(1)	15(9)
切缘阳性 LGIN 组	72	6(8.3)	32.5(17)	4(2)	16(4)
切缘阳性 HGIN/癌组	26	7(26.9)	35.5(19)	5(2)	10(10)
合计	337	18(5.3)	26.0(22)	3(1)	15(7)

注:LGIN指低级别上皮内瘤变;HGIN指高级别上皮内瘤变

者整体预后影响大。

3.Cox 比例风险回归分析:在阳性组内,基底切缘阳性和黏膜下侵犯相比水平切缘阳性和局限于黏膜内的病灶,更易导致非治愈性切除术后局部复发,是造成术后切缘阳性患者局部复发的独立危险因素,而与切缘病理级别等无明显相关,见表 7 及图 2。



注:LGIN指低级别上皮内瘤变;HGIN指高级别上皮内瘤变

图1 不同切缘组随访的累积复发曲线

讨论

ESD在早期胃癌及癌前病变中的表现非常可观,但术后切缘阳性的发生在临床实践中也越来越常见。切缘阳性说明病灶有不同程度的残留可能,属非治愈性切除,影响ESD治疗效果和患者的预后情况^[3]。本研究中,切缘阳性的标准为标本切缘见癌前病变或癌,总发生率为24.1%;而后对阳性者的复发随访,仅13.3%的病灶出现局部复发,因此对切缘阳性患者密切随访是理论可行的,但对于当中基底切缘阳性和黏膜下浸润的高危复发者,需个

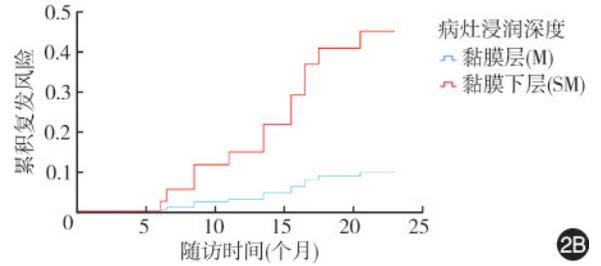
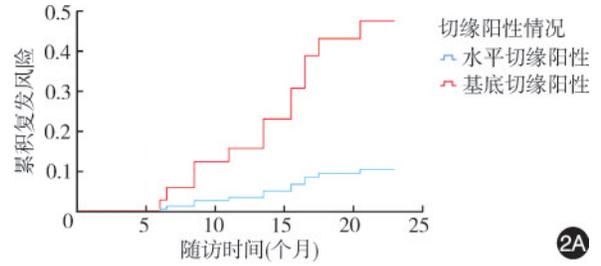


图2 切缘阳性者累积复发风险曲线 2A:基底切缘阳性者和水平切缘阳性者复发风险对比($P=0.011$);2B:黏膜内累及者和黏膜下累及者复发风险对比($P=0.013$)

性评估是否补充治疗。

在探究切缘阳性的危险因素方面,Wen等^[5]报道在对老年人群目标病灶行ESD时,其整体范围往往不够而较易出现切缘LGIN,这可能是由于部分老年患者虽病情较重,仍不愿接受或无法耐受外科

表7 内镜黏膜下剥离术后标本切缘阳性的早期胃癌及癌前病变患者复发危险因素分析

因素	未复发组 (n=85)	复发组 (n=13)	单因素Cox分析		多因素Cox分析	
			HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
年龄						
≤65岁	24	3	1			
>65岁	61	10	1.49(0.48~11.82)	0.346		
性别						
男	69	9	1			
女	16	4	1.51(0.27~12.08)	0.313		
幽门螺杆菌感染						
阴性	59	7	1			
阳性	26	6	1.29(0.60~16.34)	0.425		
胃镜下黏膜萎缩						
C1~C2	6	1	1			
C3~O1	79	12	0.94(0.58~9.92)	0.320		
病灶溃疡						
无	75	11	1			
有	10	2	1.41(0.67~8.90)	0.312		
消化道肿瘤家族史						
无	69	10	1			
有	16	3	1.22(0.23~10.14)	0.466		
切缘阳性						
水平阳性	80	9	1		1	
基底阳性	5	4	6.02(1.61~26.38)	0.011	5.17(1.47~14.09)	0.011
切缘病理						
低级别上皮内瘤变	66	6	1		1	
高级别上皮内瘤变/癌	19	7	2.52(0.46~12.07)	0.228	2.67(0.48~10.79)	0.342
病灶部位						
胃下1/3	40	4	1			
胃中1/3	13	4	1.15(0.48~10.79)	0.552		
胃上1/3	32	5	2.62(0.89~12.37)	0.162		
浸润深度						
黏膜层	70	8	1		1	
黏膜下浅层	15	5	6.11(1.59~22.83)	0.007	4.82(1.38~14.77)	0.013

手术,而选择局部微创的保守治疗;其次随着年龄增长,胃黏膜变性加重,对病灶边界造成不同程度的误判。这侧面提醒内镜医师在追求小范围内完整切除病灶时,也应避免黏膜假阴性干扰,特别是老年人群,可适当扩大处理。本研究关于年龄以及萎缩肠化因素均未能得出有意义的结果,这可能与阳性者样本总量较少,且进一步分组,年龄、萎缩肠化因素大多以老年和中重度多见,弱化了因素的相关性有关。在病灶位置方面,本研究发现位于胃上 1/3 的病灶术后更易出现阳性切缘,与 Lee 等^[6]结果一致,这可能是由于对该处胃内病灶观察、活检和治疗时常需反转镜身,倒镜观察,操作难度较大,且此处胃腔宽大,切线位观察较多,遗漏风险相对较高^[7]。亦有研究报道,胃底及附近黏膜下层较薄,淋巴管位于黏膜肌层上,这种解剖结构增加了黏膜下浸润和淋巴转移的风险,易导致切缘阳性与复发^[8]。

在 Ohara 等^[7]报道中,病灶超过 2 cm 以及大体表浅型病灶是造成切缘不干净的两个危险因素。本研究虽未得出相关性结论,但发现病灶面积 > 10 cm² 时更易造成切缘 LGIN 的非治愈性切除。笔者认为虽然面积较长度难以被直观感受,但病灶本身是二维平面,面积更能突出其范围大小的含义,但总的来说,大范围病灶的治疗较难实现治愈性切除。另外对于形态学因素,与 Wen 等^[5]一样未发现有意义结果的可能原因是:(1)不同研究的形态学划分存在主观偏倚,最终各形态比例会有所不同,故导致结果上的差异;(2)存在共线性因素的干扰。本研究证实了病灶处存在溃疡对阳性切缘的发生具有促进作用,同 Ma 等^[9]最近一项研究一致,可能是溃疡的存在多会发生黏膜下粘连,术中病灶抬起不佳而增加了手术难度与基底阳性的风险所致。另外, Lee 等^[6]和 Fu 等^[10]分别报道未分化型胃癌和混合型胃癌是导致术后切缘阳性的独立危险因素,本文未纳入分化程度和组织类型进行分析,原因有:(1)本研究包含的癌前病变并无分化概念,分析数据不完整,干扰实际结果;(2)在病理的组织类型中,胃管状腺癌占绝大多数,其余乳头状癌、黏液腺癌和印戒细胞癌等样本过小,Ⅱ类错误发生率高,统计学意义不大。本文将 ESD 经验纳入到对切缘阳性的分析中,既往无类似报道,间接反映出术者熟练度在实现治愈性切除中的必要性,符合客观事实。但对于脉管侵犯,在 Lee 等^[6]研究中是导致阳性切缘的危险因素,而本研究未能得出该结果可能

是存在脉管浸润的样本量过少。

本文随访复发部分证实切缘阳性者术后局部累积复发风险明显高于阴性者的事实,与文献报道结果一致^[11];同时发现阳性者中基底切缘阳性以及黏膜下浸润会进一步加重局部复发的风险,这与近年 Jiang 等^[12]和 Zhao 等^[13]荟萃分析结果相符。笔者认为,基底切缘阳性多意味着肿瘤实际浸润深度大于术前判断深度,或术中组织烧灼造成观察障碍继而导致病灶切除深度不足,这往往提示较深的黏膜下浸润可能,而淋巴管通常在黏膜肌层附近成丛,故基底切缘阳性以及黏膜下浸润与切缘阳性以及复发关系密切。对于低复发风险的黏膜内和水平切缘阳性病灶,随访观察或是一个优选^[14],但亦有学者推荐术后即追加二次 ESD^[15],笔者认为追加二次 ESD 不失为一种补救措施,但初次 ESD 治疗后局部纤维化对操作的影响可能增加局部并发症的发生率^[3,16],即使后续随着复发,亦可行补救手术切除,其预后与 ESD 术后立即追加内镜手术的预后并无差异^[17]。另外, Kim 等^[18]在对非治愈性切除术后阳性复发者的统计分析中发现,阳性切缘的长度超过 6 mm 是局部复发的危险因素,但其研究中纳入例数过少($n=55$),随访时间过短(中位随访 23 个月),故与复发是否相关以及相关性如何还待进一步验证。本研究病灶处溃疡存在的因素虽是切缘阳性的危险因素,但对术后复发的影响并不明显,这点与张波等^[19]和 Numata 等^[20]结果一致。

本研究存在的局限性:(1)本研究为单中心的回顾性分析,样本纳入较少,分析结果不足以代表临床实际情况,未来仍需多中心、大样本和前瞻性的研究结果。(2)研究随访时间较短,中位随访 26 个月,病例失访较多,可能造成较大偏倚。(3)本研究基于患者远期预后,凡存在黏膜下深浸润的切缘阳性以及脉管侵犯者均予补充治疗,排除在随访之外,这可能导致后续复发率比实际偏低,对于黏膜下浸润特别是深浸润患者的临床指导意义有限。(4)本研究并非全部患者复查时在原 ESD 部位及周边活检,且部分患者的随访结果由电话回访所得,与实际可能不符。

综上所述,病灶处存在溃疡,面积超过 10 cm² 以及 ESD 术者较少的经验是造成术后切缘 LGIN 的独立危险因素;而位于胃上 1/3 和侵犯至黏膜下特别是黏膜下深层的病灶,更易出现切缘 HGIN/癌。随访期间,切缘阳性者累积复发风险明显升高,对于基底切缘阳性和侵犯黏膜下层的高危复发者,建

议综合评估后密切随访或及时追加治疗。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 吴隐鑫、许炎钦:研究设计、数据分析、论文撰写及修改;陈洋洋、林静莹、罗绮琳:数据收集、整理,论文修改;梁玮:研究指导、经费支持

参 考 文 献

- [1] 赫捷, 陈万青, 李兆申, 等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022, 北京)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(7): 634-666. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220617-00430.
- [2] Abdelfatah MM, Barakat M, Ahmad D, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(4): 418-424. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001352.
- [3] 李宝, 柴宁莉, 令狐恩强. 早期胃癌内镜下切除术后复发及治疗现状[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2021, 8(3): 119-124. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2021.03.007.
- [4] Noh GY, Ku HR, Kim YJ, et al. Clinical outcomes of early gastric cancer with lymphovascular invasion or positive vertical resection margin after endoscopic submucosal dissection[J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(9): 2583-2589. DOI: 10.1007/s00464-014-3973-0.
- [5] Wen J, Linghu EQ, Yang YS, et al. Associated risk factor analysis for positive resection margins after endoscopic submucosal dissection in early-stage gastric cancer[J]. *J BUON*, 2015, 20(2): 421-427.
- [6] Lee SH, Kim MC, Jeon SW, et al. Risk factors and clinical outcomes of non-curative resection in patients with early gastric cancer treated with endoscopic submucosal dissection: a retrospective multicenter study in Korea[J]. *Clin Endosc*, 2020, 53(2): 196-205. DOI: 10.5946/ce.2019.123.
- [7] Ohara Y, Toshikuni N, Matsueda K, et al. The superficial elevated and depressed lesion type is an independent factor associated with non-curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(11): 4880-4888. DOI: 10.1007/s00464-016-4825-x.
- [8] Kim H, Kim JH, Lee YC, et al. Growth patterns of signet ring cell carcinoma of the stomach for endoscopic resection[J]. *Gut Liver*, 2015, 9(6): 720-726. DOI: 10.5009/gnl14203.
- [9] Ma X, Zhang Q, Zhu S, et al. Risk factors and prediction model for non-curative resection of early gastric cancer with endoscopic resection and the evaluation[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 637875. DOI: 10.3389/fmed.2021.637875.
- [10] Fu QY, Cui Y, Li XB, et al. Relevant risk factors for positive lateral margin after en bloc endoscopic submucosal dissection for early gastric adenocarcinoma[J]. *J Dig Dis*, 2016, 17(4): 244-251. DOI: 10.1111/1751-2980.12342.
- [11] Kim TS, Min BH, Min YW, et al. Long-term outcomes of additional endoscopic treatments for patients with positive lateral margins after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer[J]. *Gut Liver*, 2022, 16(4): 547-554. DOI: 10.5009/gnl210203.
- [12] Jiang B, Zhou L, Lu J, et al. Predictors of lymph node metastasis and residual tumor in early gastric cancer patients after noncurative endoscopic resection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2020, 13: 1756284820935033. DOI: 10.1177/1756284820935033.
- [13] Zhao B, Zhang J, Zhang J, et al. Risk factors associated with lymph node metastasis for early gastric cancer patients who underwent non-curative endoscopic resection: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(7): 1318-1328. DOI: 10.1007/s11605-018-3924-5.
- [14] Park JW, Ahn S, Lee H, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with lymphatic invasion after endoscopic resection[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(11): 4419-4424. DOI: 10.1007/s00464-017-5490-4.
- [15] Kim HW, Kim JH, Park JC, et al. Additive endoscopic resection may be sufficient for patients with a positive lateral margin after endoscopic resection of early gastric cancer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(5): 849-856. DOI: 10.1016/j.gie.2017.02.037.
- [16] Bae SY, Jang TH, Min BH, et al. Early additional endoscopic submucosal dissection in patients with positive lateral resection margins after initial endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 75(2): 432-436. DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.044.
- [17] Duan K, Li D, Shi D, et al. Risk factors and timing of additional surgery after noncurative ESD for early gastric cancer[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 21: 3421078. DOI: 10.1155/2022/3421078.
- [18] 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.
- [19] 张波, 令狐恩强, 柴宁莉, 等. 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[J]. 中华消化内镜杂志, 2018, 35(1): 32-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.01.006.
- [20] Numata N, Oka S, Tanaka S, et al. Risk factors and management of positive horizontal margin in early gastric cancer resected by en bloc endoscopic submucosal dissection [J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(2): 332-338. DOI: 10.1007/s10120-014-0368-9.

检查消化道疾病的“电子眼”

MiroCam[®] 胶囊内镜



10.8x24.5mm
尺寸小 易吞服



人体通信技术
传输免受干扰保密性好



170°宽视角
多视野拍摄图像



6帧/秒
拍摄速度快



工作12小时以上
电量持久



有效期长
24个月



食道



胃



小肠



大肠



硫酸镁

散剂

MAGNESIUM SULFATE

国药准字H13022977



【适应症】

- 1.用于急性便秘，食物中毒或药物中毒时清洗肠道。
- 2.肠内异常发酵引起的下腹胀胀，还可与驱虫药合用。

【药理毒理】本品为缓泻类药物

本品给药途径不同呈现不同药理作用。

- 1、本品为容积性泻药。口服不易被肠道吸收，停留在肠腔内，使肠内容积的渗透压升高，阻止肠内水份的吸收，同时将组织中的水份吸收到肠腔中来，使肠内容积增大，对肠壁产生刺激，放射性的增加肠蠕动而导泄。
- 2、利胆作用，口服高浓度（33%）硫酸镁溶液，或用导管直接灌入十二指肠，可刺激十二指肠粘膜，反射性的引起总胆管括约肌松弛，胆囊收缩，促进胆囊排空，产生利胆作用。
- 3、消炎去肿，本品50%溶液外用热敷患处，有消炎去肿的功效

【不良反应】导泄时如服用浓度过大的溶液，可自组织中吸取大量水份而导致脱水，因此宜清晨空腹服用，并大量饮水，以加速导泄作用并缓解脱水。

【禁忌】尚不明确。

立美无限 舒通未来



武罗药业

WOOLOVE PHARMACEUTICAL

河北武罗药业有限公司

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

本广告仅供医学药学专业人士阅读