

内镜粘膜下剥离术后是否追加治疗对早期胃癌疗效的影响

陆友祝,余超,孙玉立,肖君,韩树堂

南京中医药大学附属医院消化内镜中心,江苏 南京,210000

【摘要】 目的 探讨早期胃癌患者接受内镜粘膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗后是否需要追加治疗,如手术或化疗。**方法** 回顾性分析2010年至2017年因早期胃癌于我院住院接受ESD治疗及手术或化疗的70例患者,平均随访时间为46.4月。53例单纯接受ESD治疗者为对照组,17例ESD术后追加手术或化疗者为实验组,比较两组患者的生存率、复发率及不良反应发生率(包括反酸、腹痛、腹胀、恶心、呕吐、早饱、嗝气及便秘等)是否存在差异。**结果** 两组患者在生存率及复发率方面无显著差异,但是对照组患者不良反应发生率显著低于实验组患者。**结论** ESD是治疗早期胃癌有效且安全的方法。

【关键词】 内镜粘膜下剥离术(ESD);早期胃癌;手术;化疗

Comparing the efficacy of endoscopic submucosal dissection with or without further treatment for early gastric cancer

LU You-zhu, YU Chao, SUN Yu-li, XIAO Jun, HAN Shu-tang

Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Digestive Endoscopic Center, Nanjing 210000, China

【Abstract】 Objective This study aimed to compare the efficacy and side effects of endoscopic submucosal dissection (ESD) with or without further intervention for early gastric cancer. **Methods** Medical records of 70 patients with EGC from January 2010 to January 2017 were respectively reviewed, and the median follow-up duration was 46.4 months. 53 patients only received ESD treatment (control group), while 17 patients received further intervention after ESD (experimental group) in which 9 patients received surgery and 8 patients received chemotherapy. Survival rate, recurrence rate and side effects were compared between the two groups. Side effects included acid reflux, stomachache, abdominal distension, nausea, vomiting, early satiety, belching, diarrhea and constipation. **Results** The overall survival rate and recurrence rate had no significant difference between two groups, but the incidence rate of side effects in control group was significantly lower than experimental group except constipation. **Conclusion** ESD could be an efficient and safe option for EGC patients.

【Key words】 Endoscopic submucosal dissection (ESD); Early gastric cancer; Surgery; Chemotherapy

我国胃癌的发病率及病死率分别居所有恶性肿瘤的第二及第三位,五年生存率低于30%^[1]。早期胃癌是指癌组织局限于粘膜层或粘膜下层,伴或不伴淋巴结转移^[2]。随着内镜检查技术的发展,早期胃癌的检出率逐年提升。手术曾经是治疗早期胃癌的首选方案。早期胃癌的淋巴结转移率为2%~18%,而病灶局限于粘膜下浅层(浸润深度未

超过粘膜下500 μm)的早期胃癌的淋巴结转移率不到3%^[3-4]。鉴于此,许多内镜粘膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗早期胃癌的研究已经证实ESD是治疗早期胃癌的一种有效且安全的方法^[5-7]。本文选择了于南京中医药大学附属医院消化内镜中心接受治疗的70例早期胃癌患者进行回顾性分析,单纯接受ESD治疗的53例患者为对照组,ESD术后追加手术或化疗的17例患者为实验组,其中追加手术9例,追加化疗8例。我们通过比较两组患者生存率、复发率及

作者简介:陆友祝,主治医师,E-mail:18941655039@163.com

通讯作者:韩树堂,主任医师,博士生导师,E-mail:shutanghanhst@163.com

生存质量的差异,旨在探讨ESD治疗早期胃癌的疗效及安全性。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集2010年至2017年于南京中医药大学附属医院消化内镜中心住院接受ESD治疗的70例早期胃癌患者的临床病例数据,包括入组患者的年龄、性别、幽门螺旋杆菌感染率、浸润深度、肿瘤大小、分化程度、整块切除率、治愈性切除率、生存率、复发率、出血发生率、穿孔发生率及包括腹痛、腹胀、恶心、呕吐等在内的并发症发生率。70例入组患者分为两组,对照组53例,所有病人接受ESD治疗后均未追加任何治疗,其中49例达到治愈性切除标准,4例为非治愈性切除,实验组17例,其中ESD术后接受外科胃部分切除术的共9例,包括7例治愈性切除患者及2例非治愈性患者,ESD术后接受化疗的共8例,包括7例治愈性切除患者及1例非治愈性切除患者。入组标准:(1)一般情况可,术前检查无治疗禁忌;(2)组织学检查确诊为早期胃癌;(3)术前经超声胃镜、放大胃镜及CT检查初步判断符合ESD治疗绝对适应症及相对适应症(4)临床病例数据及随访数据完整。排除标准:(1)临床病理及随访数据不完整;(2)因严重心肺疾患无法耐受ESD治疗;(3)既往有胃切除手术史。本研究经南京中医药大学伦理委员会批准,所有入组患者均签署了知情同意书。

1.2 ESD步骤 ESD均由我院内镜中心一位经验丰富的专家完成。首先需要确定病灶的边界,使用APC,Hook刀或IT刀进行标记后进行粘膜下注射。病灶隆起后,进行预切开,然后开始粘膜下剥离。在粘膜下剥离的过程中,需要反复进行粘膜下注射,且需要保持剥离的层面位于粘膜下层以内。术中发生出血需要及时使用热凝等方法进行止血。最后,对创面进行处理,病情需要时进行钛夹缝合(图1)。

1.3 病理判读及数据收集 将ESD术后标本制作成2 mm厚的切片进行HE染色以便病理判读。数据收集主要包括两组患者的年龄、性别、幽门螺旋杆菌感染率、浸润深度、肿瘤大小、分化程度、整块切除率、治愈性切除率、生存率、复发率、出血发生率、穿孔发生率及包括腹痛、腹胀、恶心、呕吐等在内的并发症发生率。整块切除率、治愈性切除率、复发率及长期生存率是评估ESD疗效的主要指标。

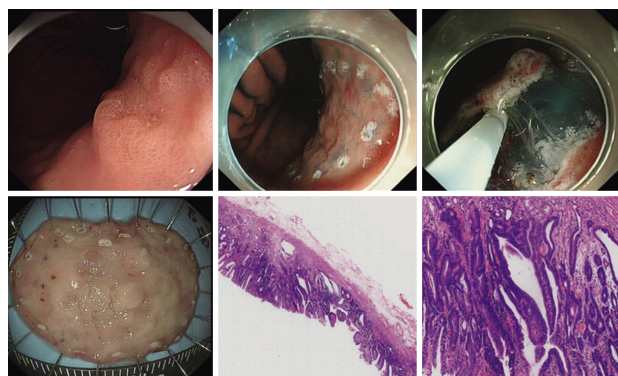


图1 病灶白光表现、术中过程、大体标本及术后病理

完整切除指一次性完整切除病变。治愈性切除,指水平切缘及垂直切缘阴性,且没有脉管浸润,分化型癌病变位于黏膜层伴或不伴溃疡或小于3 cm不伴溃疡的SM1层;未分化型癌需位于黏膜层且小于2 cm^[8]。

1.4 统计分析 所有数据均采用SPSS 18.0软件进行分析(Chicago, IL, USA)。整块切除率、治愈性切除率、生存率、复发率、出血发生率、穿孔发生率及并发症发生率的比较采用卡方检验,两组患者基本信息的比较采用独立样本T检验。 $P < 0.05$ 有统计学差异。

2 结果

2.1 早期胃癌的内镜下特征 病变主要分布于胃的上1/3及下1/3。84.3%的病灶直径小于3 cm。依据巴黎分型,大部分病变为0-II型,尤其是0-IIc型。仅有8例早期胃癌病灶表面有溃疡形成(表1)(图2)。

2.2 两组患者基本信息比较 两组患者在年龄、性别、幽门螺旋杆菌感染率、浸润深度、肿瘤大小及分化程度方面均无显著差异,具有可比性(表2)。

2.3 整块切除率、治愈性切除率、出血发生率及穿孔发生率的比较 对照组及实验组的整块切除率均为100%,治愈性切除率分别为92.5%及82.4%。两组均无出血及穿孔发生(表3)。

2.4 生存率、复发率及并发症发生率的比较 随访结果显示两组患者的生存率均为100%,复发率均为0%,但是对照组的不良反应发生率显著低于实验组(表4)。

3 讨论

外科手术是早期胃癌经典的治疗方式,且符

效较好, Nashimoto A 及 An JY 等人关于胃癌的研究发现早期胃癌术后五年生存率超过 90%^[9-10]。然而, 由于手术改变了正常的解剖结构, 病人术后生存质量显著下降^[11-13]。此外, 不愿接受手术或因心肺功能差等原因无法耐受手术的早期胃癌患者

可能会选择化疗, 但是单纯化疗的效果欠佳, 且可导致许多并发症进而影响病人的生存质量。

自从 Gotoda 等人首次将 ESD 用来治疗早期胃癌后, 越来越多的国内外研究证实了 ESD 在治疗早期胃癌中的疗效、优势及价值^[14]。有些研究表明 ESD 及手术治疗对早期胃癌患者的五年生存率无显著影响^[15-16], 且 ESD 具有可控性及较低的并发症发生率。即使术后病理证实未达到治愈性切除的早期胃癌患者仍可再次接受 ESD 治疗并达到治愈性切除, 即二次 ESD^[17]。此外, 有研究发现即便符合 ESD 治疗扩大适应症的患者接受 ESD 治疗, 其五年生存率仍可高达 92.6% to 100%^[18-22]。ESD 治疗适应症的判断是研究热点, 也是难点。目前, ESD 的绝对适应症是直径 2 cm 以内无溃疡形

表 1 早期胃癌的内镜下特点

	病灶数目	比例 (%)
分布		
上 1/3	32	45.7
中 1/3	10	14.3
下 1/3	28	40.0
病灶大小		
<3 cm	59	84.3
≥3 cm	11	15.7
病灶形态		
0-I	9	12.9
0-IIa	15	21.4
0-IIb	9	12.9
0-IIc	29	41.4
0-IIa+0-IIc	6	8.6
0-IIb+0-IIc	2	2.8
溃疡		
阴性	62	88.6
阳性	8	11.4

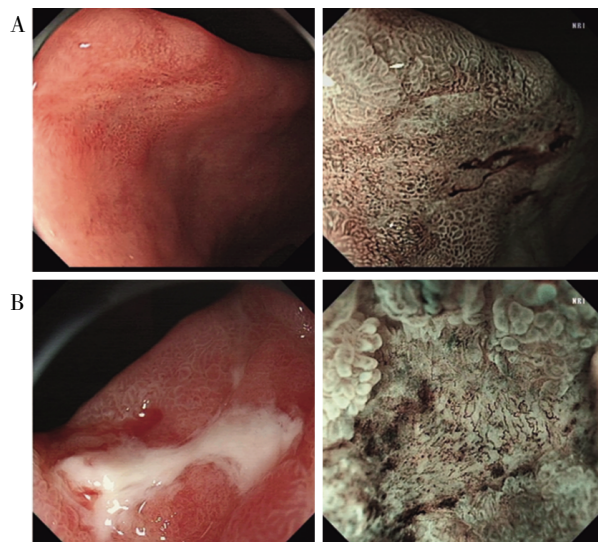


图 2 A:0-IIc 型病灶白光及放大内镜下表现, 表面无溃疡; B:0-III 型病灶白光及放大内镜下表现, 表面溃疡形成。

表 2 两组患者基本信息比较

	对照组	实验组	P
平均年龄	65.34	64.88	0.858
性别			0.935
男性	40	13	
女性	13	4	
幽门螺旋杆菌感染			0.931
阳性	15	5	
阴性	38	12	
浸润深度			0.552
粘膜内	44	13	
粘膜下	9	4	
病灶大小			0.557
<3 cm	45	14	
≥3 cm	8	3	
分化程度			0.054
高分化	51	14	
低分化	2	3	

表 3 整块切除率、治愈性切除率、出血及穿孔发生率的比较

	完整切除		治愈性切除		出血		穿孔	
	+	-	+	-	+	-	+	-
对照组	50	3	49	4	1	52	0	53
治疗组	16	1	14	3	0	17	0	17
P	0.681		0.220		0.757		1.000	

表 4 并发症发生率的比较

	反酸		腹痛、腹胀		恶心、呕吐		早饱、暖气		腹泻		便秘	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
对照组	6	47	3	50	9	44	5	48	2	51	4	49
治疗组	7	10	5	12	10	7	6	11	4	13	2	15
P	0.011		0.017		0.002		0.019		0.028		0.453	

成的分化型粘膜内癌,相对适应症包括:(1)无溃疡形成的直径超过2 cm的分化型粘膜内癌,(2)分化型粘膜内癌,直径超过3 cm,伴或不伴溃疡形成,(3)直径不超过3 cm,粘膜下浸润不超过500 μm的分化型癌,(4)直径不超过2 cm且不伴溃疡形成的未分化型粘膜内癌^[23]。随着内镜技术的发展,ESD治疗前可通过放大胃镜来判断病变的范围,超声胃镜来判断病变的深度。此外,CT可用来判断病变是否伴有淋巴结及远处器官的转移。通过上述检查手段可严格把控ESD治疗的适应症,从而提高ESD治愈性切除率。

对本次入组的早期胃癌患者的生物学特征进行分析,结果显示对照组及治疗组病例在胃癌分化程度、浸润深度及病灶大小方面均无统计学差异,且两组患者在生存率及复发率方面亦无统计学差异。本次研究入组的患者术前均通过放大胃镜、超声胃镜等检查初步评估符合ESD治疗适应症,术后病理提示有7例患者为非治愈性切除,即超出了ESD治疗适应症,结果表明术前超声及放大胃镜对早期胃癌浸润深度的判断准确率为90%,7例非治愈性切除患者,有2例患者接受了手术治疗,1例患者接受化疗,其余4例患者未接受进一步治疗,对上述7例患者的随访结果发现7例患者复查胃镜均未见复发,日本的一项研究也发现非治愈性切除的早期胃癌五年复发率仅仅为3.2%^[24],因此,对非治愈性切除的早期胃癌患者是否需要追加手术治疗有待大样本、多中心的研究进一步证实。本次研究中,已达到治愈性切除的患者中,有7例追加了外科部分胃切除手术,7例追加了化疗,我们考虑与宣教不足及患者的恐癌心理有关,相关工作有待进一步加强。

此外,我们的研究结果显示病变主要分布于胃的上1/3及下1/3。根据2005年巴黎分型^[25],早期胃癌可分为隆起型(0-I型);浅表隆起型(0-IIa型);浅表平坦型(0-IIb型);浅表凹陷型(0-IIc型)及凹陷型(III型),本次研究结果显示早期胃癌以0-IIc型居多。在胃镜检查过程中,需注意上述特点。

一些国外研究表明ESD的整块切除率可达89.7%~96.7%,而治愈性切除率可达75~95%^[26-27]。本次研究的结果与上述研究结果相近,整块切除率及治愈性切除率均超过90%,且随访过程中未出现死亡及复发病例。对照组患者并发症的发生

率显著低于实验组应该与手术改变胃肠道正常解剖结构或化疗药物的不良反应相关。

总之,对于符合ESD治疗绝对适应症及相对适应症的早期胃癌患者,ESD是一种安全、有效且性价比较高的治疗方案。一旦达到治愈性切除,患者无需追加手术或化疗,仅仅需要定期随访即可。对于术前病变浸润层次判断困难的患者,治疗方案的选择需要根据病人的具体情况进行判定。非治愈性切除的早期胃癌患者是否需要追加治疗有待大样本、多中心的研究进一步证实。

参考文献

- [1] Zeng H, Zheng R, Guo Y, et al. Cancer survival in China, 2003–2005: a population-based study [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(8):1921–1930.
- [2] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2):101–112.
- [3] 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.
- [4] Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers [J]. *Gastric Cancer*, 2000, 3(4):219–225.
- [5] Tanaka M, Ono H, Hasuike N, et al. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer [J]. *Digestion*, 2008; 77 Suppl 1:23–28.
- [6] Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association* [J]. 2007; 10(1):1–11.
- [7] Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer [J]. *Gut*. 2001; 48(2):225–229.
- [8] Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline [J]. *Endoscopy*, 2015, 47(9):829–854.
- [9] Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y, et al. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association* [J]. 2013; 16(1):1–27.
- [10] An JY, Heo GU, Cheong JH, et al. Assessment of open versus laparoscopy-assisted gastrectomy in lymph node-positive early gastric cancer: a retrospective cohort analysis [J]. *Journal of surgical oncology*. 2010; 102(1):77–81.

- [11] Yasunaga H, Horiguchi H, Kuwabara K, et al. Outcomes after laparoscopic or open distal gastrectomy for early-stage gastric cancer: a propensity-matched analysis [J]. *Annals of surgery*. 2013;257(4):640-646.
- [12] Lee SS, Chung HY, Kwon OK, et al. Quality of life in cancer survivors 5 years or more after total gastrectomy: a case-control study [J]. *International journal of surgery*. 2014;12 (7):700-705.
- [13] Karanicolas PJ, Graham D, Gonen M, et al. Quality of life after gastrectomy for adenocarcinoma: a prospective cohort study. *Annals of surgery*[J]. 2013;257(6):1039-1046.
- [14] Gotoda T, Kondo H, Ono H, et al. A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electro-surgical knife for rectal flat lesions: report of two cases [J]. *Gastrointestinal endoscopy*. 1999;50(4):560-563.
- [15] 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.
- [16] Sanomura Y, Oka S, Tanaka S, et al. Clinical validity of endoscopic submucosal dissection for submucosal invasive gastric cancer: a single-center study. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*[J]. 2012;15(1):97-105.
- [17] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver.3)[J]. *Gastric cancer*,2011,14(2):113-123.
- [18] Hasuike N, Ono H, Boku N, et al. A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a): the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607). *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association* [J]. 2018;21(1):114-123.
- [19] Kim YI, Kim YW, Choi IJ, et al. Long-term survival after endoscopic resection versus surgery in early gastric cancers [J]. *Endoscopy*. 2015;47(4):293-301.
- [20] Chiu PW, Teoh AY, To KF, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with gastrectomy for treatment of early gastric neoplasia: a retrospective cohort study[J]. *Surgical endoscopy*. 2012;26(12):3584-3591.
- [21] Pyo JH, Lee H, Min BH, et al. Long-Term Outcome of Endoscopic Resection vs Surgery for Early Gastric Cancer: A Non-inferiority-Matched Cohort Study [J]. *The American journal of gastroenterology*. 2016;111(2):240-249.
- [22] Choi IJ, Lee JH, Kim YI, et al. Long-term outcome comparison of endoscopic resection and surgery in early gastric cancer meeting the absolute indication for endoscopic resection [J]. *Gastrointestinal endoscopy*. 2015;81(2):333-341.
- [23] Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers [J]. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2000;3 (4):219-225.
- [24] Yamada S, Hatta W, Shimosegawa T, et al. Different risk factors between early and late cancer recurrences in patients without additional surgery after noncurative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer[J]. *Gastrointest Endosc*. 2019 May;89(5):950-960.
- [25] The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions, esophagus, stomach, and colon[J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 58(Supl6): S3-S43.
- [26] Kim MY, Cho JH, Cho JY. Ever-changing endoscopic treatment for early gastric cancer: yesterday-today-tomorrow [J]. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(37):13273-13283.
- [27] Uedo N, Takeuchi Y, Ishihara R. Endoscopic management of early gastric cancer: endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection: data from a Japanese high-volume center and literature review [J]. *Annals of gastroenterology*. 2012;25(4):281-290.