

## · 临床研究 ·

早期胃癌内镜黏膜下剥离术后追加手术的原因分析<sup>\*</sup>李焱冬 张延强<sup>①</sup> 俞江平 阮荣蔚 刘永军 陶亚利 崔 钊 朱舒文 周丹萍 陈圣森 王 实<sup>\*\*</sup>

(中国科学院肿瘤与基础医学研究所 中国科学院大学附属肿瘤医院内镜科 浙江省肿瘤医院内镜科, 杭州 310022)

**【摘要】 目的** 探讨早期胃癌内镜黏膜下剥离(endoscopic submucosal dissection, ESD)术后追加外科手术的原因。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月~2019 年 8 月 ESD 术后追加手术的 23 例早期胃癌共 25 处病灶的临床病理资料,包括内镜下表现、ESD 病理结果及手术病理结果。**结果** 早期胃癌 ESD 术后追加手术的原因有病灶侵犯黏膜下层 19 处(76%),分化类型差 16 处(64%),脉管内瘤栓 8 处(32%),阳性切缘 9 处(36%)。追加外科手术后病理提示肿瘤残留 2 例,淋巴结转移 1 例。随访 2~53 个月,中位数 17 个月,无复发及死亡。**结论** 侵犯黏膜下层、分化类型差、脉管内侵犯以及基底切缘阳性是早期胃癌 ESD 术后追加手术的主要原因。

**【关键词】** 早期胃癌; 内镜黏膜下剥离术; 追加手术

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2020)04-0300-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2020.04.004

**Analysis of Reasons for Additional Surgery After Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer** Li Yandong\*, Zhang Yanqiang, Yu Jiangping\*, et al. \*Institute of Cancer and Basic Medicine (ICBM), Chinese Academy of Sciences; Department of Endoscopy, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences; Department of Endoscopy, Zhejiang Cancer Hospital. Hangzhou 310022, China

Corresponding author: Wang Shi, E-mail: wangshi@zjcc.org.cn

**【Abstract】 Objective** To analyze the reasons for additional surgery after endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric cancer. **Methods** The clinicopathological data of 25 lesions in 23 patients with early gastric cancer who underwent additional surgery after ESD in our hospital from January 2015 to August 2019 were analyzed retrospectively. Endoscopic findings, ESD pathological results and surgical pathological results were recorded. **Results** The reasons of additional surgery for early gastric cancer after ESD included invasion of submucosa in 19 lesions (76%), poor differentiation in 16 lesions (64%), intravascular tumor thrombus in 8 lesions (32%), and positive margin in 9 lesions (36%). After additional surgery, tumor residue was found in 2 cases and lymph node metastasis in 1 case. Follow-up time was 2-53 months, with a median of 17 months. No recurrence or death was found during the follow-up period. **Conclusion** Poor differentiation, invasion of submucosa, intravascular invasion and positive basal incision margin were the main reasons for additional operation after ESD in early gastric cancer.

**【Key Words】** Early gastric cancer; Endoscopic submucosal dissection; Additional surgery

与外科手术相比,内镜黏膜下剥离(endoscopic submucosal dissection, ESD)具有创伤小、花费少、恢复快、术后生活质量高等优势,已广泛用于早期胃癌的治疗。但 ESD 有非治愈性切除的风险,需要考虑追加外科手术。根据 2016 年日本消化内镜学会和胃癌学会指南<sup>[1]</sup>,绝对治愈性切除标准为直径 $\leq 2$  cm 不伴有溃疡的分化型黏膜内癌;扩大治愈性切除的标准包括直径 $> 2$  cm 不伴有溃疡的分化型黏膜内癌,直径 $\leq 3$  cm 伴有溃疡的分化型黏膜内癌,直

径 $\leq 2$  cm 不伴有溃疡的未分化型黏膜内癌,直径 $\leq 3$  cm 侵及黏膜下浅层(SM1)的分化型癌。Hatta 等<sup>[2]</sup>统计约 12% 的 ESD 术后病理提示为非治愈性切除。因此,对于 ESD 指征的把控尤为重要。国内对于胃 ESD 术后追加手术的文献报道较少。2015 年 1 月~2019 年 8 月,我院因早期胃癌行 ESD 共 391 例,其中 23 例(5.9%)共 25 处病灶 ESD 术后追加手术。本研究回顾性分析此 23 例临床病理资料,为内镜医师提供参考。

\* 基金项目:浙江省公益技术研究(LGF20H160004)

\*\* 通讯作者, E-mail: wangshi@zjcc.org.cn

① 胃外科

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:ESD 适应证参照 2016 年日本消化内镜学会和胃癌学会指南<sup>[1]</sup>,腹部 CT、MRI 等辅助检查提示无肿瘤转移,病理证实为早期胃癌;追加手术指征包括出现严重的出血、穿孔等并发症内镜下无法控制,以及非治愈性切除<sup>[3]</sup>。

排除标准:病历资料不完整,未在我院行追加手术。

共纳入 23 例,男 18 例,女 5 例。年龄 40 ~ 71 岁,平均 60.1 岁。腹痛 7 例,腹胀 5 例,腹部不适 2 例,恶心 1 例,进食哽噎感 1 例,无症状胃镜体检 7 例。胃镜检查发现病灶,其中 1 例有 2 处病灶行 ESD,2 处病灶术后病理均为非治愈性切除,需追加手术,另 1 例有 3 处病灶行 ESD,术后病理 1 处为相对治愈性切除,2 处为非治愈性切除,故按非治愈性切除需追加手术,共 25 处病灶,ESD 术前内镜及病理资料见表 1、2。

表 1 25 处早期胃癌病灶 ESD 术前内镜资料

ESD 术前内镜资料	病灶数(%)
肿瘤主体部位	
胃窦	11(44)
胃体	8(32)
贲门	6(24)
肿瘤环周部位	
前壁	3(12)
小弯	9(36)
后壁	8(32)
大弯	5(20)
胃镜下肿瘤大小	
≤2.0 cm	21(84)
2.1 ~ 3.0 cm	3(12)
≥3 cm	1(4)
胃镜下肿瘤形态	
0 - II a	3(12)
0 - II b	5(20)
0 - II c	9(36)
0 - III	2(8)
0 - II a + II c	6(24)
合并溃疡	
是	4(16)
否	21(84)
ESD 术前活检病理	
高级别上皮内瘤变或分化型癌	22(88)
未分化型癌	3(12)
ESD 适应证	
绝对适应证	16(64)
相对适应证	9(36)

注:分化型癌包括高分化和中分化腺癌;未分化型癌包括中低分化腺癌、低分化腺癌、印戒细胞癌、黏液腺癌及绒毛膜癌

表 2 25 处早期胃癌病灶 ESD 术后病理资料

ESD 术后病理资料	病灶数(%)
病灶大小	
≤2.0 cm	18(72)
2.1 ~ 3.0 cm	4(16)
≥3 cm	3(12)
病理类型	
分化型	9(36)
未分化型	16(64)
水平切缘	
阳性	1(4)
阴性	24(96)
基底切缘	
阳性	8(32)
阴性	17(68)
脉管内瘤栓	
阳性	8(32)
阴性	17(68)
浸润深度	
黏膜层	6(24)
黏膜下层	19(76)
合并溃疡	
是	4(16)
否	21(84)

追加手术原因:基底切缘阳性 8 处,水平切缘阳性 1 处,未分化型癌且侵及黏膜下层 12 处,未分化型癌且病灶 > 2 cm 7 处,未分化型癌合并溃疡 2 处,侵及黏膜下深层(SM1)10 处,脉管内瘤栓 8 处。其中 10 例合并多种原因需追加手术。无患者因 ESD 术后严重并发症而追加手术。ESD 至追加手术时间间隔 8 ~ 32 d,平均 21.0 d。

1.2 手术方法

1.2.1 ESD 通过放大内镜和染色明确病灶边界,使用电刀环周标记;黏膜下注射几丁糖 + 亚甲蓝 + 肾上腺素混合液,充分抬举病灶;于标记点外环周切开病灶,使用电刀完整剥离病变,取出标本;创面止血并喷洒黏膜保护剂<sup>[4]</sup>。

1.2.2 追加外科手术 根据 ESD 术后病理结果及肿瘤部位,选择远端胃、近端胃或全胃切除术,均完成 D2 淋巴结清扫<sup>[5]</sup>。

1.3 随访方法

术后每半年一次电话随访患者近期状态,每年门诊随访及检查,包括肿瘤标记物、腹部 CT、胃镜,随访截止至 2019 年 10 月。

2 结果

追加手术包括腹腔镜 14 例,开腹 9 例;远端胃切除 14 例,近端胃切除 4 例,全胃切除 5 例。手术顺利,无并发症发生。

全部 25 处病灶均完成整块切除。追加手术后

病理:2 例可见癌残留,侵犯深度均为黏膜下层(此 2 例 ESD 术后基底切缘阳性);1 例有淋巴结转移(ESD 术后病理为低分化腺癌,侵及黏膜下深层);其余 20 例无癌残留,无淋巴结转移。

23 例追加手术后随访时间 2~53 个月,中位时间 17 个月,其中 15 例 >12 个月,无复发及死亡。1 例术后 10 天吻合口漏,予禁食、营养支持治疗,术后 30 天造影证实漏口闭合,术后 32 天拔除引流管。2 例术后腹腔感染,予通畅引流及抗感染保守治疗治愈;1 例术后 1 年粘连性肠梗阻,再次手术解除梗阻。

### 3 讨论

对于拟行 ESD 的患者,术前需要根据病灶的大小、病理类型、有无溃疡及浸润深度进行适应证的判断,以内镜检查为主,可以结合放大内镜(magnifying endoscopy, ME)、窄带成像(narrow-band imaging, NBI)、喷洒染色剂等观察。Yokoyama 等<sup>[6]</sup>总结内镜下对病灶组织病理学进行评估的方法,但准确性受限于操作者的主观判断,目前仍以组织活检为主进行病理分型的判断。然而受制于取材位置及组织量的影响,基于内镜活检的病理诊断,与病变的真实性并不完全一致<sup>[7,8]</sup>。早期胃癌浸润深度的判断同样是内镜下评估的难点,CT 和超声内镜对于 T1a 和 T1b 的鉴别与病变的形态、性质及操作者水平有关,具有一定局限性。本研究中 ESD 术前仅有 3 处病灶明确为未分化型癌,而 ESD 标本诊断 16 处病灶为未分化型癌,19 处浸润至黏膜下层,其中 10 处侵及黏膜下深层,显示对于病灶病理分型和浸润深度,ESD 术前评估比较困难,也是导致追加手术的主要原因。而本组全部病灶完成整块切除,仅 1 处 ESD 术后标本水平切缘阳性,可见经验丰富的医师对于病灶大小和范围的判断相对比较准确。同样,随着 ESD 操作技术的提高,ESD 并发症也不再是追加手术的主要原因,我们仅遇到 1 例 ESD 术后第 2 天呕血、血压下降,输血及保守治疗治愈,未发生因 ESD 出血、穿孔等并发症而追加手术情况。

切缘的彻底性是影响早期胃癌 ESD 疗效以及判断是否需要追加手术的重要因素。水平切缘阳性可以根据情况选择随访、追加 ESD 或追加手术;基底切缘阳性往往需要追加手术<sup>[1]</sup>。由于解剖结构的特殊性,贲门部病变术前内镜评估和术中操作的难度均较大。Hatta 等<sup>[2]</sup>的多中心研究共纳入 15 785 例胃 ESD,总体治愈性切除率为 88% (13 816/15 785)。Hirasawa 等<sup>[9]</sup>报道 58 例贲门部 ESD 中 12 例术后 ESD 病理切缘阳性,Yoshinaga 等<sup>[10]</sup>报道 24 例 25 处贲门 ESD 中 5 处术后 ESD 病

理切缘阳性,2 个研究的治愈性切除率分别为 79% (46/58) 和 72% (18/25),提示贲门病变更容易出现阳性切缘,要格外重视贲门部早期胃癌的术前评估。

治愈性切除标准的制定主要是依据淋巴结转移的风险,最初的经验主要来源于日本的大样本回顾性研究<sup>[11]</sup>,我国 Chu 等<sup>[12]</sup>2019 年报道 1262 例早期胃癌手术,符合 ESD 治愈性切除标准的无一例淋巴结转移,符合扩大适应证的淋巴结转移率为 1.3% (4/311)。闵丛丛等<sup>[13]</sup>的研究提示合并溃疡是影响淋巴结转移作用最强的危险因素。可能由于病理评判标准、手术标本处理以及肿瘤生物学行为的差别,在符合扩大治愈性切除的病例中,西方人群有更高的淋巴结转移风险<sup>[14~17]</sup>。Ono 等<sup>[1]</sup>的研究结果显示,在非治愈性切除的病例中,>3 cm 的分化型侵犯黏膜下深层(SM2)的病例淋巴结转移率为 2.6% (2/78),>2 cm 无溃疡的未分化黏膜内癌为 2.8% (6/214),>3 cm 的合并溃疡的分化型黏膜内癌为 3.0% (7/230),合并溃疡的未分化黏膜内癌为 5.1% (52/1014),未分化侵犯黏膜下浅层(SM1)胃癌为 10.6% (9/85)。本研究中追加手术病理仅 1 例有淋巴结转移,2 例有肿瘤残留。目前对于非治愈性切除,日本指南<sup>[1]</sup>和我国共识<sup>[3]</sup>的首选方案均为追加手术,然而临床上仍有相当一部分患者选择不追加手术,有研究<sup>[2,18~21]</sup>对这部分患者进行追踪随访,结果显示总生存率(overall survival, OS)未追加手术组(72%~85%)明显低于追加手术组(85%~96%),但疾病特异性生存率二者差距没有那么明显(追加手术组 98.7%~100%,未追加手术组 92.6%~97.5%)。由于上述研究均为非随机的回顾性研究,基线水平可能存在差异。对于非治愈性 ESD 切除后老年患者的预后研究中<sup>[22,23]</sup>,研究对象为 ≥75 岁的患者,合计纳入 104 例非治愈性切除患者,随访期间 38 例死亡,仅 1 例死亡与胃癌相关,多数死亡原因为其他部位肿瘤或心肺疾病,这也提示对于老年患者以及合并其他严重疾病的患者,是否追加手术需要考虑患者的整体情况,是否治愈性切除并不是唯一的标准。本研究总体随访时间较短,尚无死亡及肿瘤复发。

综上,本研究分析早期胃癌 ESD 术后追加手术的原因,结果显示常见的原因有分化类型差、侵犯黏膜下层、脉管内侵犯以及基底切缘阳性。早期胃癌 ESD 适应证的评估以及是否追加外科手术的决策需要更多大样本、多中心的研究来探讨。

致谢:特别感谢北京大学第三医院消化内科丁士刚教授对于研究方案设计以及研究结果讨论的指导。

## 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. *Dig Endosc*, 2016, 28(1): 3 – 15.
- 2 Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. Is radical surgery necessary in all patients who do not meet the curative criteria for endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer? A multi-center retrospective study in Japan. *J Gastroenterol*, 2017, 52(2): 175 – 184.
- 3 北京市科委重大项目《早期胃癌治疗规范研究》专家组. 早期胃癌内镜下规范化切除的专家共识意见(2018, 北京). *中华消化内镜杂志*, 2019, 36(6): 381 – 392.
- 4 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会消化内镜学分会, 中国医师协会消化医师分会. 胃内镜黏膜下剥离术围术期指南. *中华内科杂志*, 2018, 57(2): 84 – 96.
- 5 中华医学会外科学分会. 胃切除术后消化道重建技术专家共识. *中国实用外科杂志*, 2014, 34(3): 205 – 212.
- 6 Yokoyama A, Inoue H, Minami H, et al. Novel narrow-band imaging magnifying endoscopic classification for early gastric cancer. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(10): 704 – 708.
- 7 Lim H, Jung HY, Park YS, et al. Discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic resection in gastric epithelial neoplasia. *Surg Endosc*, 2014, 28(4): 1256 – 1262.
- 8 Kim YJ, Park JC, Kim JH, et al. Histologic diagnosis based on forceps biopsy is not adequate for determining endoscopic treatment of gastric adenomatous lesions. *Endoscopy*, 2010, 42(8): 620 – 626.
- 9 Hirasawa K, Kokawa A, Oka H, et al. Superficial adenocarcinoma of the esophagogastric junction: long-term results of endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*, 2010, 72(5): 960 – 966.
- 10 Yoshinaga S, Gotoda T, Kusano C, et al. Clinical impact of endoscopic submucosal dissection for superficial adenocarcinoma located at the esophagogastric junction. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(2): 202 – 209.
- 11 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. *Gastric Cancer*, 2000, 3(4): 219 – 225.
- 12 Chu YN, Yu YN, Jing X, et al. Feasibility of endoscopic treatment and predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(35): 5344 – 5355.
- 13 闵丛丛, 张 静, 丁士刚, 等. 早期胃癌淋巴结转移的多因素分析. *中国微创外科杂志*, 2018, 18(3): 193 – 196.
- 14 Hatta W, Gotoda T, Koike T, et al. A recent argument for the use of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancers. *Gut Liver*, 2019 Sep 30. [Epub ahead of print]
- 15 Hanada Y, Choi AY, Hwang JH, et al. Low frequency of lymph node metastases in patients in the United States with early-stage gastric cancers that fulfill Japanese endoscopic resection criteria. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(9): 1763 – 1769.
- 16 Choi AH, Nelson RA, Merchant SJ, et al. Rates of lymph node metastasis and survival in T1a gastric adenocarcinoma in Western populations. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(6): 1184 – 1192.
- 17 Abdelfatah MM, Barakat M, Othman MO, et al. The incidence of lymph node metastasis in submucosal early gastric cancer according to the expanded criteria: a systematic review. *Surg Endosc*, 2019, 33(1): 26 – 32.
- 18 Suzuki H, Oda I, Abe S, et al. Clinical outcomes of early gastric cancer patients after noncurative endoscopic submucosal dissection in a large consecutive patient series. *Gastric Cancer*, 2017, 20(4): 679 – 689.
- 19 Yano T, Ishido K, Tanabe S, et al. Long-term outcomes of patients with early gastric cancer found to have lesions for which endoscopic treatment is not indicated on histopathological evaluation after endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc*, 2018, 32(3): 1314 – 1323.
- 20 Kikuchi S, Kuroda S, Nishizaki M, et al. Management of early gastric cancer that meet the indication for radical lymph node dissection following endoscopic resection: a retrospective cohort analysis. *BMC Surg*, 2017, 17(1): 72.
- 21 Kawata N, Kakushima N, Takizawa K, et al. Risk factors for lymph node metastasis and long-term outcomes of patients with early gastric cancer after non-curative endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc*, 2017, 31(4): 1607 – 1616.
- 22 Toya Y, Endo M, Nakamura S, et al. Long-term outcomes and prognostic factors with non-curative endoscopic submucosal dissection for gastric cancer in elderly patients aged  $\geq 75$  years. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4): 838 – 844.
- 23 Sumiyoshi T, Kondo H, Fujii R, et al. Short- and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in elderly patients aged 75 years and older. *Gastric Cancer*, 2017, 20(3): 489 – 495.

(收稿日期: 2019 – 10 – 11)

(修回日期: 2020 – 01 – 12)

(责任编辑: 王惠群)