

· 临床研究 ·

上消化道外科术后行内镜黏膜下剥离术治疗早期癌的临床应用

焦文睿 季峰

[摘要] **目的** 评估上消化道外科术后行内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗早期癌的安全性及疗效。**方法** 回顾性分析上消化道外科术后行ESD治疗早期癌患者12例并设为病例组,同时另设2个对照组:外科组:上消化道外科术后因残胃早期癌再次外科手术治疗10例;正常消化道结构组:采用1:5匹配选择正常结构对照病例60例。比较病例组和对照组间的患者特征、内镜下表现及疗效指标。**结果** 外科术后重建的上消化道行ESD治疗操作空间狭小,术前超声胃镜于病灶处未探及缝线。病例组在整块切除率、完整切除率、术中大出血发生率、术后并发症发生率分别与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。病例组中位操作时间、中位术中出血量、中位禁食时间、中位抗感染治疗时间、中位住院时长均短于外科组(z 分别=-2.70、-3.91、-3.10、-2.97、-2.99, P 均 <0.05)。病例组中位切除病灶大小、中位操作时间、中位术中出血量、中位禁食时间、中位抗感染治疗时间、中位住院时长、中位住院花费等疗效指标与正常消化道结构组比较,差异均无统计学意义(z 分别=-0.76、-0.87、-1.46、-0.13、-0.02、-0.58、-1.27, P 均 >0.05)。**结论** 上消化道外科术后行ESD治疗早期癌,对于符合适应证的患者是安全有效的。

[关键词] 上消化道术后; 内镜黏膜下剥离术; 早期癌; 残胃癌; 临床疗效

Clinical application of endoscopic submucosal dissection for early cancer in postoperative upper gastrointestinal tract JIAO Wenrui, JI Feng. Department of Gastroenterology, The First affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the safety and clinical effect of endoscopic submucosal dissection (ESD) for early cancer in postoperative and reconstructed upper gastrointestinal tract. **Method** Clinical results of ESD for early cancer in postoperative and reconstructed upper gastrointestinal tract of 12 patients were retrospectively analyzed as cases group. Two control groups were set up: surgery group contained 10 patients treated by surgery for early remnant gastric cancer and normal structure group contained 60 patients with intact upper gastrointestinal tract treated by ESD matched by 1:5. The patients' characteristics, endoscopic and histopathological findings, and outcome measurements were compared. **Results** The working space of ESD in postoperative and reconstructed upper gastrointestinal tract was limited. No stump line was detected in the preoperative endoscopic ultrasonography. There were no significant differences in the rate of complete resection, intraoperative massive hemorrhage, and postoperative complication between cases group and control groups separately ($P>0.05$). The median procedure time, median amount of bleeding, median duration of fasting, median duration of anti-infective therapy, median duration of hospital stay of cases group were significantly superior to surgery group ($z = -2.70, -3.91, -3.10, -2.97, -2.99, P<0.05$). There were no significant differences in median excised lesion size, median procedure time, median amount of bleeding, median duration of fasting, median duration of anti-infective therapy, median duration of hospital stay, and median hospitalization expense between cases group and normal structure group ($z = -0.76, -0.87, -1.46, -0.13, -0.02, -0.58, -1.27, P>0.05$). **Conclusion** Within the range of indications, ESD for early cancer in postoperative and reconstructed upper gastrointestinal tract was a feasible and effective therapeutic method.

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.03.010

作者单位:310003 浙江杭州,浙江大学医学院附属第一医院消化内科

通讯作者:季峰, Email: jifeng@zju.edu.cn

[Key words] postoperative upper gastrointestinal tract; endoscopic submucosal dissection; early cancer; remnant gastric cancer; clinical effect

在外科术后结构重建的上消化道中发现早期癌需行手术或内镜治疗是一种特殊的疾病状态,临床病例相对较少。随着人口老龄化加重,2015年我国居民预期寿命测算结果为76.2岁^[1]。既往有上消化道外科手术病史的老年人检出残存和重建后的上消化道早期癌几率也越来越高。但由于其经常合并多种全身性疾病而不适合或不愿手术治疗。应用内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗上消化道早期癌的疗效被广泛认可^[2,3],但外科术后结构改变的上消化道内发现早期癌而行ESD治疗的临床报道相对少见且国内尚无此类报道,现回顾性分析这类患者行ESD治疗的安全性和有效性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2012年10月至2016年8月在浙江大学医学院附属第一医院外科术后结构改变的上消化道中行ESD治疗早期癌的患者12例。设对照组2组:外科组:上消化道外科术后因残胃早期癌再次外科手术治疗的患者10例;正常消化道结构组:采用1:5匹配,选择正常结构对照病例60例。匹配要求性别无明显差异,年龄相差不超过5岁,病变位置大致相同进行匹配。早期胃癌内镜切除适应证依据《中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见》(2014年4月·长沙)^[4]。早期食管癌ESD治疗适应证依据《消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见》^[5]。病变程度根据是否在ESD切除适应证内,分为绝对适应证、相对适应证和超出适应证的早期癌病灶。病例组与对照组性别、年龄、首次外科手术的部位及原因、两次治疗间隔时间、病变程度评估见表1。病例组与两组对照比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 治疗方法 ESD操作方法参见中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见的ESD操作步骤^[4];外科组:行残胃切除+食道空肠Roux-y吻合。

1.3 评估指标及相关定义 内镜治疗疗效包括:诊断符合率、操作时间、整块切除率、完整切除率、术中及术后并发症、住院时长、抗感染治疗时长、禁食时长。采用电话随访和医院信息系统查询就诊记录相结合的方式随访,所有病例生存随访至2017年12月1日。疗效评价:整块切除:病变在内镜下整块切除,获得单块标本。完整切除:整块切除的标本病理观察边缘和基底无肿瘤侵犯。术中大出血定义为:内镜治疗过程中估计出血量 >50 ml,外科手术

表1 病例组与两组对照的患者一般资料

临床指标	病例组 ($n=12$)	外科组 ($n=10$)	正常消化道结构组 ($n=60$)
年龄/岁	66.00 (58.00, 72.00)	63.00 (56.00, 66.00)	65.00 (60.00, 70.00)
性别(男/女)	11/1	10/0	56/4
首次手术原因/例			-
良性病变	3	3	
恶性病变	9	7	
首次手术部位/例			-
食道	1	0	
胃	11	10	
治疗间隔时间/年			-
良性病变	6.00 (3.00, 23.00)	30.00 (29.50, 33.50)	
恶性病变	2.00 (1.10, 3.50)	2.00 (1.50, 3.00)	
病灶部位/例			
食管	6	0	33
胃	5	7	27
吻合口	1	3	0
ESD适应证/例			
绝对适应证	5	3	35
相对适应证	7	4	22
超出适应证	0	3	3

中出血量 >500 ml,或需要术中或术后输血。术后并发症为Clavien-Dindo分类 $\geq$ II级的并发症^[6]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计分析。统计表中计量资料采用中位数(四分位间距)表示,组间比较采用Mann-Whitney's U 检验;计数资料采用率(%)表示,组间比较采用Fisher确切概率法。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 在外科术后结构改变的上消化道中行ESD治疗过程见封三图4

由封三图4 A、B可见,普通电子胃镜检查所示,1例远端胃大部分切除术后毕Ⅱ式吻合口残胃;贲门近胃体后壁可见一平坦型隆起病变,表面黏膜粗糙不平,大小约 $3.5\text{ cm}\times 2.5\text{ cm}$,术前病理提示黏膜中重度异型增生。外科术后重建的上消化道行ESD治疗操作空间狭小,由封三图4 C~G可见,氩

气刀在病变周围距病灶边缘5~10 mm处标记;黏膜下注射使病灶抬举,随后沿着电凝标记点环形切开胃黏膜至黏膜下层;用IT刀或钩形电刀在病变基底部逐步将黏膜下层与固有肌层剥离分开,直至整片病变被完整剥离;创面有出血时用电凝止血钳止血;完整切除标本6.0 cm × 5.5 cm,伸展后用钢针固定,放置于10%甲醛固定液中固定,送病理检验。由封三图4 H可见,术前超声胃镜(12 MHz微探头)示该病灶黏膜层及黏膜下层增厚,病灶处未探及缝线;病变未侵及固有肌层,胃壁各层境界尚清,未探及周围淋巴结肿大

2.2 病例组与外科组疗效比较见表2

表2 外科术后结构改变的上消化道行ESD治疗和外科治疗的患者的疗效比较

指标	病例组($n=12$)	外科组($n=10$)
操作时间/min	77.00 (4.50, 112.00)*	211.00 (178.00, 255.00)
整块切除率/例(%)	10(83.33)	10(100)
完整切除率/例(%)	9(75.00)	10(100)
大出血/例(%)	2(16.67)	3(30.00)
术中出血量/ml	5.00 (5.00, 10.00)*	250.00 (100.00, 500.00)
术后并发症/例(%)	1(8.33)	3(30.00)
禁食时间/h	64.00 (47.00, 92.50)*	137.00 (116.00, 276.00)
抗感染治疗时间/d	5.00(3.00, 5.50)*	8.00(5.00, 11.00)
住院时长/d	13.00(9.50, 14.00)*	20.00(15.00, 29.00)

注:*,与外科组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,病例组在整块切除率、完整切除率、术中大出血发生率、术后并发症发生率与外科组比较,*Fisher*确切概率法显示差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。病例组中位操作时间、中位术中出血量、中位禁食时间、中位抗感染治疗时间、中位住院时长均短于外科组(z 分别=-2.70、-3.91、-3.10、-2.97、-2.99, P 均 <0.05)。术后并发症上,病例组1例发生术后出血;外科组术后发生1例炎性肠梗阻,1例吻合口狭窄,1例术后出血。病例组中未完整切除病例分别为:1例病灶位于食管,因术中活动性出血未完整切除,予术后放疗;1例因术中活动性出血予圈套器分次切除;1例位于吻合口病灶由于黏膜抬举困难,仅行内镜下减瘤切除,术后内镜规律随访,未进一步处理。

2.3 病例组与正常消化道结构组疗效比较见表3

表3 病例组与正常消化道生物组疗效比较

指标	病例组($n=12$)	正常消化道结构组($n=60$)
切除病灶大小/mm	28.00 (25.00, 40.50)	34.50 (24.50, 40.00)
操作时间/min	77.00 (42.50, 112.00)	97.00 (59.50, 126.50)
整块切除率/例(%)	10(83.33)	55(91.67)
完整切除率/例(%)	9(75.00)	48(80.00)
术中大出血/例(%)	2(16.67)	2(3.33)
术中出血量/ml	5.00(5.00, 10.00)	5.00(3.00, 5.00)
术中穿孔/例(%)	0	0
术后并发症/例(%)	1(8.33)	0
禁食时间/h	64.00 (47.00, 92.50)	67.00 (48.00, 90.00)
抗感染治疗时间/d	5.00(3.00, 5.50)	4.50(0, 7.00)
住院时长/d	13.00(9.50, 14.00)	12.00(11.00, 13.00)
住院花费/万元	2.26(1.97, 2.76)	1.98(1.70, 2.60)

由表3可见,病例组中位切除病灶大小、中位操作时间、中位术中出血量、中位禁食时间、中位抗感染治疗时间、中位住院时长、中位住院花费等疗效指标与正常消化道结构组比较,差异均无统计学意义(z 分别=-0.76、-0.87、-1.46、-0.13、-0.02、-0.58、-1.27, P 均 >0.05)。病例组在整块切除率、完整切除率、术中大出血发生率、术中穿孔发生率、术后并发症发生率与正常消化道结构组比较,*Fisher*确切概率法显示差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

2.4 随访 病例组中位随访时间38.50个月,无失访或死亡病例。外科组中位随访时间124个月,失访3例。死亡3例分别为:1例136个月后因肺癌死亡、1例存活176个月后因脑血管意外死亡、1例存活66个月死亡原因不详。正常消化道结构组中位随访时间30个月,2例食道早期癌ESD治疗后因食道癌死亡,生存时间分别为6个月和37个月;失访4例。

3 讨论

早期食管癌和早期胃癌在满足一定适应证条件下行ESD治疗的疗效肯定^[2-4]。但上消化道外科术后行ESD治疗早期癌的临床应用在国内鲜见报道。残胃癌的流行病学调查显示,首次手术和残胃癌的诊断平均间隔时间在10~30年之间^[7],残胃癌平均发生时间在良性疾病胃切除术后26~32年,而在恶性疾病胃切除术后5.25~17年,恶性疾病行

胃部分切除术后残胃癌的5年死亡率是原发近端胃癌的1.08倍^[8]。

本次研究回顾性分析了在上消化道外科术后结构改变的情况下,行ESD治疗早期癌的可行性和疗效。病例组包括残胃早期癌和食管早期癌。外科组均为残胃早期癌。本次研究结果显示,病例组中位操作时间、中位术中出血量、中位禁食时间、中位抗感染治疗时间、中位住院时长均小于外科组(P 均 <0.05)。通过与外科手术比较,ESD治疗显示出微创治疗的优势,表现在术中出血少、术后住院时长、禁食时长和抗感染治疗时间缩短。术后并发症发生率虽无显著性差异,但病例组仅1例发生术后出血,外科组除术后出血外还有术后肠梗阻和吻合口狭窄发生,相较之下,ESD治疗仍具有术后并发症小的优势。这对老年且已经受过一次手术创伤的患者的治疗依从性、治疗安全性、术后恢复及护理都有很大益处。长期随访可见,外科组随访时间远远长于病例组,这与ESD治疗在国内临床开始广泛应用的时间有密切关系。目前,我国残胃癌推荐治疗方式仍是外科手术及放化疗,国内尚未见到残胃癌行ESD治疗的专家共识或推荐意见。2006年起ESD治疗在我国逐渐开始应用^[9],并在2010年后涌现出较多的临床研究,但由于残胃癌发病例数较少且分散,且残存重建的上消化道空间结构狭小、长期反流和食物潴留均可能对黏膜下剥离造成一定的困难,此类病例行ESD治疗的临床报道在我国实属少见。日韩学者公开发表此类治疗的临床研究较多,样本量也相对较大。多项回顾性分析研究表明,ESD是治疗早期残胃癌的有效手段^[10-12],完整切除率在74%~94%之间,穿孔率在0~13%左右,迟发出血在0~18%之间,无术中死亡。缝线处或吻合口病灶完整切除率较不在缝线处病灶偏低但无显著性差异,缝线或吻合口处病灶操作时间也较长^[11]。食管癌术后重建的管胃中发生的早期癌,经ESD治疗也可获得满意的整块切除率且没有复杂并发症^[13]。本次研究的完整切除率与既往国外研究大致相仿。

本次研究不足在于病例组样本量较小且尚未随访到死亡病例,目前并不适宜做生存分析,继续进行长期生存随访有利于进一步评估ESD远期疗效。回顾既往研究,ESD治疗残胃早期癌的总体生存率和5年疾病特异性生存率均较ESD治疗正常结构胃早期癌偏低^[14]。内镜下切除(包括EMR和ESD)

残胃早期癌与外科手术治疗残胃早期癌的生存分析比较显示,5年总体生存率无显著性差异^[15]。

上消化道外科术后状态对ESD操作的影响表现在,解剖结构改变,操作空间狭小;黏膜长期受反流刺激,炎症反应较重;吻合口处增生的组织加重黏膜层和黏膜下层的粘连与纤维增生,注射抬举困难,造成黏膜下层结构不清晰,增加剥离难度,本次研究的吻合口病灶亦证实了黏膜抬举困难的情况。本次研究中,病例组较正常结构上消化道治疗早期癌过程中术中出血量多,但差异无统计学意义,也不增加术中大出血的风险,这得益于治疗中及时有效地止血。位于吻合口的病灶在切除过程中还可能遇到缝线或吻合钉,不易达到治愈性切除且增加术中穿孔风险。建议吻合口病灶或缝线处病灶由经验丰富的内镜治疗医生完成切除。术前超声胃镜检查不仅可以初步探查病灶浸润深度,也可术前了解黏膜下结构,或可作为术前评估的必要检查之一。

综上所述,上消化道外科术后行ESD治疗早期癌,对于符合适应证的患者是安全有效的。

参考文献

- 1 蔡玥,孟群,王才有,等.2015、2020年我国居民预期寿命测算及影响因素分析[J].中国卫生统计,2016,33(1):2-4,8.
- 2 Jeon HK, Kim GH, Lee BE, et al. Long-term outcome of endoscopic submucosal dissection is comparable to that of surgery for early gastric cancer: a propensity-matched analysis[J]. Gastric Cancer, 2018, 21(1):133-143.
- 3 Park JS, Youn YH, Park JJ, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous neoplasms[J]. Clin Endosc, 2016, 49(2): 168-75.
- 4 廖专,孙涛,吴浩,等.中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年4月·长沙)[J].胃肠病学,2014,19(7): 408-427.
- 5 周平红,蔡明琰,姚礼庆,等.消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见[J].诊断学理论与实践,2012, 11(5): 531-535.
- 6 Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey[J]. Ann Surg, 2004, 240(2): 205-213.
- 7 Komatsu S, Ichikawa D, Okamoto K, et al. Progression of remnant gastric cancer is associated with duration of follow-up following distal gastrectomy[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(22): 2832-2836.

(下转第282页)

参考文献

- Yudkin JS, Alberti KG, McLarty DG, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose[J]. Br Med J, 1990, 301(6749):397-402.
- Lindeman RD, Romero LJ, LaRue A, et al. A biethnic community survey of cognition in participants with type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance[J]. Diabetes Care, 2001, 24(9):1567-1572.
- 王琴琴, 朱铨达, 赵列宾, 等. 糖尿病教育对糖尿病患者血糖控制及生活质量的影响[J]. 中国临床康复, 2004, 8(6): 1004-1005.
- 翁建平. 干预心血管事件, 从关注糖耐量受损开始[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25(2增录2a): 1-3.
- 钱玲, 施倡元, 黄远霞. 糖耐量异常的流行病学研究进展[J]. 国外医学·社会医学分册, 2005, 22(1):29-30.
- 唐学杰, 林海龙, 陈淑敏, 等. 2型糖尿病患者动脉弹性功能改变研究[J]. 中国实用医药, 2007, 2(18):32-33.
- 陈代杰. 微牛物药理学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008.
- 杜伟奇, 施秀芳, 邱明艳, 等. 治疗糖尿病药物的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(1):67-69.
- 俞来云. 盐酸二甲双胍与阿卡波糖治疗糖耐量异常的疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(2):272-274.
- Seifalian AM, Filippatos TD, Joshi J, et al. Obesity and arterial compliance alterations[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2010, 8(2):155-168.
- 刘时武, 王喜玉, 马建林, 等. H型高血压患者血浆炎症细胞因子水平变化及与颈动脉内膜中层厚度相关性研究[J]. 中国全科医学, 2015, 11:1236-1239.
- 刘煜德, 吴伟, 王嵩, 等. 黄芩苷对CPn 感染高胆固醇饮食小鼠血清TNF- α 、IL-6、IL-10 的调节作用[J]. 四川中医, 2006, 24(9):19-20.
- 董军, 姜华, 陈树涛, 等. 白细胞介素-6、白细胞介素-10、肿瘤坏死因子- α 与冠心病关系的初步研究[J]. 天津医药, 2014, (11):1112-1113.
- 曹源, 舒晓春, 吴贻全, 等. 复方丹参对冠心病基质金属蛋白酶-9和肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2005, 14(4):319-321.
- Watanabe K, Thandavarayan RA, Gurusamy N, et al. Role of 14-3-3 protein and oxidative stress in diabetic cardiomyopathy[J]. Acta Physiol Hung, 2009, 96(3):277-287.
- Chiasson J, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance the STOP-NIDDM trial[J]. JAMA, 2003, 290(4):486-494.

(收稿日期 2017-08-17)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第277页)

- Shimada H, Fukagawa T, Haga Y, et al. Does remnant gastric cancer really differ from primary gastric cancer? A systematic review of the literature by the task force of Japanese gastric cancer association[J]. Gastric Cancer, 2016, 19(2): 339-349.
- 周平红, 姚礼庆, 陈巍峰, 等. 上消化道病变的内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗[A]. 中华医学会消化内镜学分会、日本消化内镜学会. 第五届中日消化内镜·消化系病学术交流会资料汇编[C]. 中华医学会消化内镜学分会、日本消化内镜学会, 2007.1.
- Nonaka S, Oda I, Makazu M, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in the remnant stomach after gastrectomy[J]. Gastrointest Endosc, 2013, 78(1): 63-72.
- Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, et al. Endoscopic submucosal dissection for cancers of the remnant stomach after distal gastrectomy[J]. Gastrointest Endosc, 2008, 67(2): 359-363.
- Lee JY, Choi IJ, Cho SJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for metachronous tumor in the remnant stomach after distal gastrectomy[J]. Surg Endosc, 2010, 24(6): 1360-1366.
- Mukasa M, Takedatsu H, Matsuo K, et al. Clinical characteristics and management of gastric tube cancer with endoscopic submucosal dissection[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(3): 919-925.
- Ojima T, Takifuji K, Nakamura M, et al. Long-term survival of patients with endoscopic submucosal dissection for remnant gastric cancers[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2016, 26(1): 78-81.
- Yamashina T, Uedo N, Dainaka K, et al. Long-term survival after endoscopic resection for early gastric cancer in the remnant stomach: comparison with radical surgery[J]. Ann Gastroenterol, 2015, 28(1): 66-71.

(收稿日期 2018-02-12)

(本文编辑 蔡华波)