

· 论著 ·

早期胃癌内镜下切除后复发及异时癌的影响因素探究

黄戩 章庆伟 张昕恬 周颖 李晓波

【摘要】 目的 探讨早期胃癌(EGC)内镜下切除术后复发及异时癌的影响因素。**方法** 2008 年 10 月至 2016 年 12 月,上海仁济医院消化内镜中心行内镜黏膜切除术(EMR)或内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗,且术后病理证实为 EGC(包括高级别上皮内瘤变)的 309 例患者(318 处病灶)的病例资料,先后运用单因素和多因素 Cox 回归分析方法分析复发及异时癌的影响因素。**结果** 随访时间 6~80 个月,中位时间 26.6 个月,出现 13 例(4.2%,13/309)复发和 8 例(2.6%,8/309)异时癌,复发和异时癌总发生率为 6.8%(21/309)。多因素 Cox 回归分析显示,非治愈性切除($P<0.01$, $HR=5.73$, 95% CI : 1.75~18.74)是复发的独立危险因素,术前周边黏膜中-重度萎缩($P=0.04$, $HR=4.87$, 95% CI : 1.10~21.50)是分化型 EGC 异时癌的独立危险因素。**结论** EGC 内镜下切除术后复发及异时癌并不多见,但不容忽视。对于非治愈性切除者,须警惕术后复发;而对分化型 EGC 且术前病灶周边黏膜中-重度萎缩者,须警惕术后异时癌的发生。

【关键词】 胃肿瘤; 肿瘤复发; 危险因素; 内镜下切除术; 异时癌

Risk factors of recurrent and metachronous cancer of early gastric cancer after endoscopic resection

Huang Jian, Zhang Qingwei, Zhang Xintian, Zhou Ying, Li Xiaobo. Department of Gastroenterology, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai 200001, China

Corresponding author: Li Xiaobo, Email: lxb_1969@163.com

【Abstract】 Objective To study the risk factors of recurrent and metachronous cancer of early gastric cancer (EGC) after endoscopic resection. **Methods** A retrospectively study was performed on the data of 309 patients (318 lesions) who underwent endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection and were pathologically confirmed as EGC (including high-grade intraepithelial neoplasia) in the digestive endoscopy center of Shanghai Renji Hospital from October 2008 to December 2016. The risk factors of recurrent and metachronous cancer were analyzed using univariate and multivariate Cox regression analysis. **Results** The follow-up time ranged from 6 to 80 months, with median time of 26.6 months. Thirteen patients (4.2%, 13/309) had recurrence, and 8 (2.6%, 8/309) occurred metachronous cancer, and the total incidence rate of recurrent and metachronous cancer was 6.8% (21/309). The multivariate regression analysis showed that non-curative resection ($P<0.01$, $HR=5.73$, 95% CI : 1.75-18.74) was the independent risk factor of recurrence, and moderate to severe mucosa atrophy around the lesions before resection ($P=0.04$, $HR=4.87$, 95% CI : 1.10-21.50) was the independent risk factor of metachronous cancer of differentiated EGC after endoscopic resection. **Conclusion** Recurrent and metachronous cancer of EGC after endoscopic resection are rare but cannot be ignored. Patients with non-curative resection should be alert to postoperative recurrence, and differentiated EGC patients with moderate to severe mucosa atrophy around the lesions before resection should pay more attention to metachronous cancer.

【Key words】 Stomach neoplasms; Neoplasm recurrence; Risk factors; Endoscopic resection; Metachronous cancer

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.07.008

作者单位: 200001 上海, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 上海市消化疾病研究所

通信作者: 李晓波, Email: lxb_1969@163.com

EMR 和 ESD 较外科手术具有创伤小、费用低和对术后生活质量影响小的优势,在早期胃癌(early gastric cancer, EGC)及高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN)的治疗上,已作为一种标准治疗手段被广泛接受和采用^[1]。但由于 EMR 和 ESD 保留了更多的胃黏膜,复发及异时癌的风险可能增高^[2],因此明确 EGC 内镜下切除术后复发及异时癌的危险因素,并以此制定相应的随访及后续治疗策略,将有助于提高 EGC 内镜下切除术的治愈率。国内尚缺少该方面相关研究及数据,为此本研究对 EGC 内镜下切除术后复发及异时癌的危险因素进行了探讨,报道如下。

资料与方法

1. 病例资料:2008 年 10 月至 2016 年 12 月,在我院消化内镜中心行上消化道 EMR 或 ESD 治疗者纳入本次回顾性研究。排除标准:(1)食管、十二指肠病变内镜下治疗者;(2)内镜及病理证实黏膜下肿瘤,包括平滑肌瘤、间质瘤、纤维神经鞘瘤、神经内分泌肿瘤、异位胰腺、脂肪瘤、囊肿、毛细血管瘤等;(3)病理证实为低级别上皮内瘤变及黏膜非肿瘤性病变。

2. 观察指标:患者年龄、性别、病灶部位、大小、内镜下形态、组织学分化程度、浸润深度、术前周围黏膜萎缩及肠上皮化生程度、是否整块切除、是否治愈性切除、是否多灶性等。

3. 判定标准:病灶部位分为胃上 1/3 部(贲门、胃底)、中 1/3 部(胃体)、下 1/3 部(胃窦,包括幽门)。病灶大小以病理测定为准。病灶形态依照 2005 年巴黎分型更新标准,将浅表性病变(Type 0)分为隆起型(0-I)、平坦型(0-II)和凹陷型(0-III),其中 0-I 型又分为有蒂型(0-I p)和无蒂型(0-I s),0-II 型根据轻微隆起、平坦、轻微凹陷分为 0-II a、0-II b 和 0-II c 三个亚型,同时有轻微隆起和轻微凹陷的病灶为 0-II a+II c^[3]。组织学分化程度分类上根据 WHO 及 Lauren 分型,将高、中分化管状腺癌和乳头状腺癌归为分化型,将低分化腺癌、印戒细胞癌、黏液腺癌归为未分化型,同时存在上述两种类型者归为混合型^[3]。与周围黏膜的边界主要通过白光及窄带成像技术、靛胭脂染色、醋酸染色等方法判定。

4. 相关术语定义:癌组织最深处位于黏膜肌层及以上者称为黏膜内癌,穿透黏膜肌层后以病变最

深处垂直距离黏膜肌层 500 μm 为区分黏膜下浅(SM1)、深层($\geq$ SM2)浸润的临界值。术前病灶周围黏膜萎缩、肠上皮化生程度根据初始 EMR 或 ESD 切除标本或术前内镜检查活检病理组织学诊断结果取得。病理诊断参照胃肠道上皮性肿瘤维也纳分类标准,由同一位高年资病理医生进行诊断^[4]。完全切除指病灶在内镜下整块切除并水平及垂直切缘均阴性。治愈性切除必需同时满足以下两个条件:(1)符合国际公认的早期胃癌切除绝对或扩大适应证;(2)病灶完全切除^[5]。多灶性包括:(1)内镜下发现至少 2 处病变,切除后经病理证实均为 EGC;(2)内镜切除单一标本上发现互不相连的 2 处以上 EGC。复发定义为原切除部位及周围 1 cm 以内发生的肿瘤病变。异时癌定义为同一脏器内原切除部位及周围 1 cm 外发生的肿瘤病变。

5. 统计学分析:应用 Stata 13.0 统计软件,风险因素采用单因素和多因素 Cox 回归进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 入组情况:2008 年 10 月至 2016 年 12 月,在我院消化内镜中心行上消化道 EMR 或 ESD 治疗者共 1 044 例,排除食管病变患者 213 例、十二指肠病变患者 17 例、胃黏膜下病变患者 130 例、胃黏膜非肿瘤性病变患者 158 例、胃低级别上皮内瘤变患者 149 例,剩余 377 例患者的术后病理均为 EGC,排除其中失访或者无随访记录者 68 例,最终共纳入 309 例患者(318 处病灶)进行数据分析,分为非复发或异时癌组 288 例(297 处病灶)、复发组 13 例(13 处病灶)、异时癌组 8 例(8 处病灶),基线资料见表 1。

2. 复发及异时癌发生情况:复发和异时癌合计 21 例,总发生率为 6.8% (21/309)。发生在术后 1.5~49.5 个月,平均(15.1 $\pm$ 13.5)个月,中位时间为 9.2 个月。其中,复发 13 例,发生在术后 1.5~25.5 个月,平均(9.9 $\pm$ 7.8)个月,中位时间为 6.3 个月;异时癌 8 例,发生在术后 6.3~49.5 个月,平均(23.4 $\pm$ 17.0)个月,中位时间为 18.9 个月。初始治疗方式为 EMR 的 14 例(15 处病灶)中,2 例复发,无异时癌;初始治疗方式为 ESD 的 295 例(303 处病灶)中,11 例复发,8 例发生异时癌。

3. 复发分析结果:单因素 Cox 回归分析结果显示,浸润深度 $\geq$ SM2 和非治愈性切除是复发的危险因素(表 2)。将单因素分析结果中 P 值 <0.2 的变

表 1 早期胃癌行 EMR 或 ESD 的基线资料

项目	非复发或 异时癌组	复发组	异时癌组
例数	288	13	8
病灶数(处)	297	13	8
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.0 $\pm$ 9.2	63.5 $\pm$ 10.9	64.6 $\pm$ 11.6
性别(男/女)	201/87	10/3	5/3
病变内镜下形态(处)			
0-I	10	1	1
0-II a	69	4	2
0-II b	18	1	0
0-II c	64	3	3
0-II a+II c	136	4	2
病变分化程度(处)			
分化型	278	11	8
未分化型	7	1	0
混合型	12	1	0
病变浸润深度(处)			
M~SM1	287	11	8
$\geq$ SM2	10	2	0
病变大小(cm, $\bar{x} \pm s$)	2.0 $\pm$ 1.1	2.4 $\pm$ 1.1	1.8 $\pm$ 1.0
病变部位(处)			
胃上 1/3	47	3	2
胃中 1/3	87	4	2
胃下 1/3	163	6	4
病变萎缩程度(处)			
无或轻度	80	5	1
中或重度	217	8	7
病变肠化程度(处)			
无或轻度	102	6	2
中或重度	195	7	6
病变多灶性(处)			
无	258	12	6
有	39	1	2
病变整块切除(处)			
是	294	12	8
否	3	1	0
病变治愈性切除(处)			
是	257	6	7
否	40	7	1

注: M~SM1 代表癌组织浸润深度在黏膜内至黏膜下浅层; $\geq$ SM2 代表癌组织浸润深度在黏膜下深层以深

量(病灶浸润深度、整块切除、治愈性切除)纳入多因素 Cox 回归分析,结果显示非治愈性切除($P < 0.01$, $HR = 5.73$, $95\% CI: 1.75 \sim 18.74$)是复发的独立危险因素,而浸润深度 $\geq$ SM2 ($P = 0.54$, $HR = 1.17$, $95\% CI: 0.31 \sim 9.63$)以及非整块切除($P =$

0.93 , $HR = 1.11$, $95\% CI: 0.12 \sim 10.33$)均不是复发的独立危险因素。

4.异时癌分析结果:由于异时癌发生率较低,导致 II b 型病变、未分化癌、黏膜下深层浸润($\geq$ SM2)、非整块切除病例样本量均为 0,无法纳入研究,因此将年龄、性别、病灶大小、病灶部位、术前周围黏膜萎缩及肠化生程度、病灶多灶性、治愈性切除 8 个变量进行了单因素 Cox 回归分析,结果见表 2。将单因素分析结果中 P 值 < 0.2 的变量(病变部位、黏膜萎缩程度)纳入多因素 Cox 回归分析,结果显示中-重度萎缩是异时癌的独立危险因素($P = 0.04$, $HR = 4.87$, $95\% CI: 1.10 \sim 21.50$),病变位于胃中 1/3($P = 0.18$, $HR = 0.25$, $95\% CI: 0.03 \sim 1.89$)和胃下 1/3($P = 0.12$, $HR = 0.24$, $95\% CI: 0.04 \sim 1.47$)均不是异时癌的独立危险因素。

讨 论

有研究显示组织分化不良、脉管侵犯、浸润深度、肿瘤部位等是 EGC 内镜下切除后复发的危险因素^[6],但未分析背景黏膜萎缩和肠上皮化生程度、复发定义笼统、认可 ESD 行分片切除的做法,可能导致结果偏倚,对 EGC 治疗方式选择、术后随访策略实施等产生误导。本研究将病灶周边黏膜萎缩和肠上皮化生程度列入观察指标,严格按照 EMR 及 ESD 定义操作^[7],并细分复发和异时癌两种情况,分析 EGC 内镜下切除后复发及异时癌的危险因素,以制定相应的随访策略。

已有多篇文献报道,非完全切除是内镜下切除术后复发的危险因素,而完全切除是治愈性切除的先决条件^[2,8]。本研究中,复发组非治愈性切除率为 53.8% (7/13),显著高于异时癌组的 12.5% (1/8)和非复发或异处癌组的 13.5% (40/297),说明复发与非治愈性切除有密切关系^[1];同时还发现,7 例非治愈性切除者均为非完全切除,其中 6 例为切缘阳性、1 例为非整块切除。由此认为,对于 EGC 内镜下切除术后病理证实为非完全切除的患者,早期及定期随访十分重要。本研究中共有 30 例为非完全切除,其中 7 例出现复发,在后续治疗方式上,1 例因患者意愿采取保守治疗,2 例再次 ESD,4 例外科手术。发现 1 例淋巴结转移,进一步分析发现该患者因垂直切缘阳性导致非完全切除。再次 ESD 者术后病理证实均属于 ESD 治疗适应证。由此认为,仅因水平切缘阳性导致非治愈性切除者,

表 2 早期胃癌内镜切除术后复发及异时癌风险因素的单因素 Cox 回归分析结果

项目	复发组		异时癌组	
	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
年龄				
≤65 岁	1.00		1.00	
>65 岁	1.02(0.34~3.05)	0.97	1.04(0.26~4.23)	0.96
性别				
女	1.00		1.00	
男	0.66(0.18~2.39)	0.52	1.53(0.36~6.61)	0.58
病变内镜下形态				
0-I	1.00		—	
0-II a	0.45(0.05~4.01)	0.47	—	—
0-II b	0.52(0.03~8.35)	0.65	—	—
0-II c	0.45(0.05~4.34)	0.49	—	—
0-II a+II c	0.27(0.03~2.43)	0.24	—	—
病变分化程度				
分化型	1.00		—	
未分化型	3.08(0.40~23.87)	0.28	—	—
混合型	3.08(0.40~24.16)	0.29	—	—
病变大小				
≤2.0 cm	1.00		1.00	
>2.0 cm	1.81(0.59~5.54)	0.30	1.07(0.26~4.32)	0.93
病变浸润深度				
M~SM1	1.00		—	
≥SM2	5.41(1.18~24.71)	0.03	—	—
病变部位				
胃上 1/3	1.00		1.00	
胃中 1/3	0.62(0.14~2.80)	0.54	0.37(0.05~2.66)	0.24
胃下 1/3	0.53(0.13~2.13)	0.37	0.36(0.06~2.07)	0.20
病变萎缩程度				
无或轻度	1.00		1.00	
中或重度	0.63(0.21~1.93)	0.42	3.96(0.94~16.69)	0.06
病变肠化程度				
无或轻度	1.00		1.00	
中或重度	0.65(0.20~2.13)	0.48	2.25(0.56~9.02)	0.25
病变多灶性				
无	1.00		1.00	
有	0.55(0.07~4.19)	0.56	2.26(0.46~11.25)	0.32
病变整块切除				
是	1.00		—	
否	4.97(0.64~38.32)	0.12	—	—
病变治愈性切除				
是	1.00		1.00	
否	6.52(2.19~19.41)	<0.01	0.73(0.09~5.99)	0.78

注:M~SM1 代表癌组织浸润深度在黏膜内至黏膜下浅层;≥SM2 代表癌组织浸润深度在黏膜下深层以深;“—”处受限于异时癌样本量未行统计分析

在其后续治疗方式上能够选择再次 ESD 而非外科手术。

幽门螺杆菌(HP)感染是胃癌发生最一致、最重要的致病因素,约 90% 的胃癌与 HP 感染相关^[9]。根除 HP 降低胃癌发生率已是不争的事实,但能否降低 EGC 术后复发及异时癌存在争议,在很大程度上取决于根除治疗时感染者是否已有胃黏膜显著萎缩及肠上皮化生^[9-10]。遗憾的是在本研究中发现很多病例资料的 HP 感染状态信息不全,导致无法进一步分析 HP 感染与复发及异时癌的相关性,也无法了解根除 HP 对降低 EGC 术后复发及异时癌的作用。

至于异时癌,本研究显示非治愈性切除并非独立危险因素,该结果与文献结论一致^[11]。本研究共纳入分化型 EGC 患者 289 例(297 处病灶),发生异时癌 8 例(8 处病灶),其中 7 例均有术前周边黏膜中-重度萎缩,占 87.5%(7/8);而 7 例未分化癌及 12 例混合型癌中无异时癌发生。由此,我们推测内镜下切除术前周边黏膜中-重度萎缩可能是分化型 EGC 内镜下切除术后异时癌的独立危险因素,符合“胃癌三角”理论中萎缩性黏膜多发生分化癌,非萎缩性黏膜、胃底腺黏膜多发生未分化癌的说法。因此,在分化型 EGC 内镜下切除术后的内镜随访中,需特别关注周边黏膜中重度萎缩者。此外,本研究发现术前周边黏膜肠上皮化生程度与异时癌无相关性,与文献报道不一致^[10]。

本研究的不足之处主要在以下几个方面:(1) 由于 EMR 和 ESD 治疗例数相差太大,故未进一步比较手术方式对术后复发及异时癌的影响;(2) 仅收集 EMR 及 ESD 前周边黏膜萎缩程度,但不能确认随访过程中同一病例萎缩程度的变化;(3) 随访时间相对偏短,最短随访间期仅 6 个月,可能导致结果偏倚;(4) 由于纳入的未分化癌和混合型癌例数较少,而得出了分化程度与复发及异时癌无关的结论,与文献不符^[6,12]。因此,尚需前瞻性大样本研究来进一步验证。总之,本研究结果初步显示,内镜下切除术前 EGC 周边黏膜中重度萎缩是分化型 EGC 行 EMR 或 ESD 后异时癌的独立危险因素;非治愈性切除尤其是非完全切除是 EGC 行 EMR 或 ESD 后复发的独立危险因素。

EGC 内镜下切除术后存在复发可能,其中非治愈性切除者须警惕术后复发;至于异时癌,其发生率较低,但对于术前证实病灶周边黏膜中-重度萎缩

的分化型 EGC 患者,须警惕术后异时癌的出现。

参 考 文 献

- [1] Yoon H, Kim SG, Choi J, et al. Risk factors of residual or recurrent tumor in patients with a tumor-positive resection margin after endoscopic resection of early gastric cancer[J]. Surg Endosc, 2013, 27(5): 1561-1568. DOI: 10.1007/s00464-012-2627-3.
- [2] Sekiguchi M, Suzuki H, Oda I, et al. Risk of recurrent gastric cancer after endoscopic resection with a positive lateral margin[J]. Endoscopy, 2014, 46(4): 273-278. DOI: 10.1055/s-0034-1364938.
- [3] Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2016, 388(10060): 2654-2664. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30354-3.
- [4] Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited[J]. Gut, 2002, 51(1): 130-131.
- [5] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014 年, 长沙)[J]. 中华消化内镜杂志, 2014, 31(7): 361-377. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2014.07.001.
- [6] 朱敏, 李明阳, 吴本俨. 早期胃癌内镜下切除术后复发的相关因素分析[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(5): 366-369. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.05.003.
- [7] 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.
- [8] Oda I, Saito D, Tada M, et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2006, 9(4): 262-270. DOI: 10.1007/s10120-006-0389-0.
- [9] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- [10] Kim SB, Lee SH, Bae SI, et al. Association between Helicobacter pylori status and metachronous gastric cancer after endoscopic resection[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(44): 9794-9802. DOI: 10.3748/wjg.v22.i44.9794.
- [11] Tanabe S, Ishido K, Higuchi K, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a retrospective comparison with conventional endoscopic resection in a single center[J]. Gastric Cancer, 2014, 17(1): 130-136. DOI: 10.1007/s10120-013-0241-2.
- [12] Takekoshi T, Baba Y, Ota H, et al. Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of a retrospective analysis of 308 cases[J]. Endoscopy, 1994, 26(4): 352-358. DOI: 10.1055/s-2007-1008990.

(收稿日期:2017-12-21)

(本文编辑:顾文景)