

56 例早期胃癌患者临床病理特征及诊治

李宗先, 丁百静, 李 生, 张晶晶

(芜湖市第二人民医院 消化内科, 安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的: 分析早期胃癌的临床病理特征, 探讨影响其淋巴结转移的因素, 评价内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗的疗效及安全性。**方法:** 收集2013年3月~2016年10月我院诊治的早期胃癌病例资料, 分析病人性别、年龄、病变大小、部位、形态、分化程度、浸润深度、合并溃疡是否与淋巴结转移相关, 根据ESD术后病理分析早期胃癌ESD治疗的完全切除率、治愈性切除率和并发症情况。**结果:** 56例早期胃癌的淋巴结转移率为14.28%, 单因素分析显示分化程度及浸润深度与早期胃癌淋巴结转移相关, 多因素 Logistic 回归分析显示浸润深度是早期胃癌淋巴结转移的独立危险因素($OR = 6.333, P < 0.05$)。ESD治疗22例早期胃癌的完全切除率为90.9%, 治愈性切除率为86.4%, 仅1例发生迟发性出血。**结论:** 早期胃癌淋巴结转移与分化程度及浸润深度有关, ESD治疗早期胃癌具有良好的应用前景。

【关键词】早期胃癌; 内镜下剥离术; 外科手术; 临床病理

【中图分类号】R 735.2 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2018.02.009

Early gastric cancer: Clinical features and therapeutic experience in 56 cases

Li Zongxian, DING Baijing, LI Sheng, ZHANG Jingjing

Department of Gastroenterology, Wuhu No. 2 People's Hospital, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To assess the efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection(ESD) in early gastric cancer through analysis of the clinicopathological properties and factors affecting the lymph node metastasis of this clinical entity. **Methods:** Clinical data were reviewed in the patients of early gastric cancers treated in our hospital between March 2013 and October 2016 for analysis of the relationship between gender, age, lesion size, location, morphology, differentiation, depth of invasion and lymph node metastasis. Other information was also analyzed on the complete resection rate, curative resection rate and complications of ESD based on the pathological findings. **Results:** The rate of lymph node metastasis was 14.28% in the 56 cases of early gastric cancer. Univariate analysis showed that the differentiation and invasion depth were correlated with lymph node metastasis, and multivariate logistic regression analysis indicated that invasion depth was the independent risk factor for lymph node metastasis in early gastric cancer($OR = 6.333, P < 0.05$). The complete resection rate and curative resection rate of ESD in early gastric cancer were 90.9% and 86.4%, respectively. Delayed bleeding occurred in only 1 case. **Conclusion:** Lymph node metastasis in early gastric cancer is associated with the degree of differentiation and depth of invasion, and ESD is promising in the treatment of early gastric cancer.

【Key words】early gastric cancer; endoscopic submucosal dissection; surgical operation; clinical pathology

胃癌是一种常见的消化道恶性肿瘤, 进展期胃癌通常预后差, 而早期胃癌的五年生存率高达90%。得益于内镜诊治技术的提高, 早期胃癌的检出率呈增加趋势。内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的开展, 使得无淋巴结转移风险的早期胃癌可通过内镜下治愈性切除, 达到与外科手术相同的疗效。然而, 目前国内胃癌的早期诊断率仍较低, 且不同级别医院之间内镜诊治水平仍存在较大差距。我院消化内科自2012年起开展超声、放大内镜及ESD技术, 现将2013年3月~2016年10月我院诊治的56例早期胃癌的临床病理特征总结如下, 并对22例早期胃癌行ESD治

疗的临床疗效和安全性进行分析。

1 资料与方法

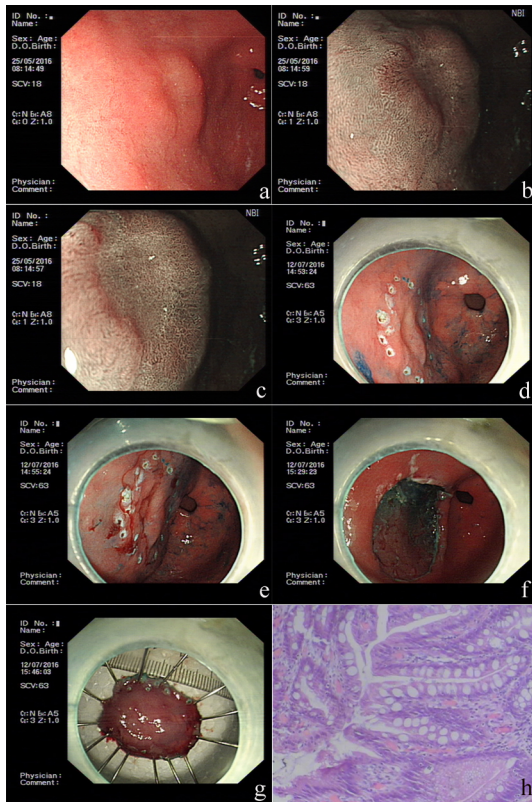
1.1 研究对象 选择2013年3月~2016年10月在我院行胃镜检查发现, 并经ESD或外科手术切除标本病理确诊的早期胃癌病例为研究对象。排除进展期胃癌、未行内镜或手术治疗、以及资料不完整的病例, 最终将56例早期胃癌纳入本研究, 其中22例行ESD治疗, 34例行外科根治手术。

1.2 研究方法 回顾性分析56例早期胃癌的内镜下临床特征, 内镜或手术切除组织病理学检查结果, ESD疗效及并发症。收集病人的性别、年龄、病变部

收稿日期: 2017-09-10

作者简介: 李宗先(1981-), 男, 主治医师, (电话) 18055317401, (电子信箱) zongxian1926@sina.com。

位、大小、形态、分化程度、浸润深度、有无淋巴结转移、是否合并溃疡等临床资料。早期胃癌的形态参照巴黎分型。组织学分型分为分化型和未分化型。浸润深度分为黏膜层和黏膜下层,黏膜下层又分为黏膜下浅层(距黏膜肌层 < 500 μm)和黏膜下深层(距黏膜肌层 > 500 μm)。ESD 操作方法如图 1 所示。



a. 白光病变 II a + II c 型; b. NBI 病变(远); c. NBI 病变(近); d. 病变标记; e. 抬举(阳性); f. 切除后创面; g. 切除标本; h. ESD 术后病理 HGIN。

图 1 胃窦黏膜病变 ESD 治疗过程图

1.3 ESD 标准 ESD 适应证参考日本胃癌治疗指南^[1],绝对指征为:病变直径 ≤ 2 cm,不合并溃疡,分化型黏膜层癌;扩大指征包括:① > 2 cm 的分化型黏膜层癌,无溃疡形成;②分化型黏膜层癌,合并有溃疡,直径 ≤ 3 cm;③未分化型黏膜层癌,直径 ≤ 2 cm,不合并溃疡;④黏膜下浅层浸润癌,直径 ≤ 3 cm,分化型癌。ESD 疗效评价:完全切除是指将病灶一次性完整切除,且侧切缘和基底切缘均无癌组织;治愈性切除是指在完全切除的基础上,经组织学检查满足 ESD 治疗的绝对或扩大指征,且无血管癌栓形成。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料采用均数 ± 标准差表示;计数资料采用例数或%表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。多因素分析采用多因素 Logistic 回归

分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 56 例早期胃癌的临床病理特征 共检出早期胃癌 56 例。其中男性 37 例,女性 19 例,年龄 41 ~ 86 岁,平均年龄(62.25 ± 9.74)岁。病变部位:胃窦 22 例,胃角 14 例,胃体 11 例,贲门 9 例;内镜下大体形态:II a 型 7 例,II b 型 5 例,II c 型 9 例,III 型 13 例,II a + II c 型 22 例;病变大小 7 ~ 35 mm,平均(18.5 ± 6.7) mm;组织学分型:高分化型 27 例,中分化型 16 例,未分化型 13 例,其中低分化腺癌 9 例,印戒细胞癌 4 例;根据肿瘤浸润深度分为:黏膜层癌 41 例,黏膜下癌 15 例。7 例合并有溃疡,8 例伴有淋巴结转移,3 例发现有脉管浸润。

2.2 早期胃癌淋巴结转移的相关危险单因素分析

56 例早期胃癌的淋巴结转移率为 14.29% (8/56)。早期胃癌淋巴结转移与性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤形态及合并溃疡无相关性 ($P > 0.05$),而黏膜下癌的淋巴结转移率(33.33%)高于黏膜内癌(7.32%) ($P < 0.05$)。高分化、中分化和低分化癌的淋巴结转移率分别为 3.70%、18.75% 和 30.77%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 早期胃癌淋巴结转移危险因素分析

因素	例数	淋巴结转移		χ^2	P
		阳性	阴性		
性别					
男	37	5	32	0.000	1.000
女	19	3	16		
年龄					
< 60 岁	19	1	18	0.959	0.327
≥ 60 岁	37	7	30		
肿瘤部位					
胃上部	9	1	8		0.406*
胃中部	11	3	8		
胃下部	36	4	32		
肿瘤大小					
≤ 2 cm	42	4	38	1.750	0.186
> 2 cm	14	4	10		
肿瘤形态					
II 型	43	4	39	2.208	0.137
III 型	13	4	9		
分化程度					
高分化	27	1	26		0.034*
中分化	16	3	13		
未分化	13	4	9		
浸润深度					
黏膜层	41	3	38	4.132	0.042
黏膜下	15	5	10		
合并溃疡					
有	7	2	5	0.333	0.564
无	49	6	43		

注: * 表示 Fisher 确切概率法。

2.3 早期胃癌淋巴结转移的相关危险多因素 Logistic 回归分析 根据单因素分析的结果,按照纳入与排除标准,分化程度和浸润深度进入方程,进行多因素 Logistic 回归分析(逐步回归法)显示,浸润深度是早期胃癌淋巴结转移的危险因素($OR = 6.333$, $OR95\% CI 1.289 \sim 31.115$),见表 2。

2.4 早期胃癌 ESD 疗效及安全性分析 22 例早期胃癌行 ESD 治疗,占有早期胃癌的 39.29%。ESD 术后病理诊断为高级别上皮内瘤变 12 例,高分化腺癌 6 例,中分化腺癌 3 例,低分化癌 1 例。1 例为黏膜下浅层浸润癌,余 21 例为黏膜层癌。伴有溃疡形成 2 例,脉管浸润 2 例。

根据 ESD 术后病理分析,满足 ESD 治疗绝对指征 16 例,满足 ESD 治疗相对指征 5 例,超出 ESD 治

疗指征 1 例。满足 ESD 治疗相对指征的 5 例中,2 例为 $>2\text{ cm}$ 的分化型黏膜内癌,2 例为合并有溃疡形成的分化型黏膜内癌,1 例为 $\leq 3\text{ cm}$ 的分化型黏膜下浅层癌。1 例为直径 2.5 cm 的低分化腺癌,超出 ESD 治疗指征。

ESD 治疗 22 例早期胃癌疗效:完全切除 20 例,完全切除率为 90.91%;治愈性切除 19 例,治愈性切除率为 86.36%。3 例非治愈性切除的病例特点如表 3 所示,均追加外科手术治疗,手术病理淋巴结阴性。ESD 术后患者多有轻度腹痛,1 例发生迟发性出血,转外科行毕 II 式手术止血,所有 ESD 治疗病例无穿孔发生。ESD 术后定期复查均未发现有复发或转移。

表 2 早期胃癌淋巴结转移的相关危险多因素 Logistic 回归分析

	β	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95% CI	
浸润深度	1.846	0.812	5.165	0.023	6.333	1.289	31.115
Constant	-4.385	1.319	11.059	0.001			

表 3 ESD 非治愈性切除病例临床病理特征

病变	大小/mm	部位	分化程度	浸润深度	合并溃疡	非治愈性切除因素
1	15	贲门	高分化	黏膜层	否	侧缘阳性
2	10	胃体	中分化	黏膜层	是	脉管浸润
3	25	胃体	低中分化	黏膜层	是	侧缘阳性,脉管浸润,超指征

3 讨论

早期胃癌的传统治疗方法为外科根治术加淋巴结清扫,但手术创伤大,术后对患者生活质量影响较大。自 1999 年日本专家首次使用 IT 刀实现内镜下对消化道黏膜病变的大块完整切除^[2],ESD 技术日益发展成熟,已被公认为早期胃癌的首选治疗方式。

淋巴结转移是影响早期胃癌预后的独立因素。早期胃癌局限于黏膜层时,淋巴结转移率为 2% ~ 5%,而黏膜下层癌的淋巴结转移率为 10% ~ 25%^[3-4]。本研究也发现黏膜下癌的淋巴结转移率(33.33%)高于黏膜内癌(7.32%)。早期胃癌淋巴结转移相关危险因素方面已有较多文献报道,但各研究结果不尽一致,且多基于国外人群资料。影响早期胃癌淋巴结转移的危险因素包括肿瘤大小、分化程度、脉管浸润、浸润深度以及是否合并溃疡形成等^[5-6]。国内有文献报道,肿瘤直径 $>2\text{ cm}$ 及浸润至黏膜下层与早期胃癌淋巴结转移相关^[7]。另有研究发现,浸润深度和脉管癌栓是胃早癌淋巴结转移的独立危险因子^[8]。本研究发现肿瘤分化程度及浸润深度影响早期胃癌的淋巴结转移,而性别、年

龄、肿瘤部位与淋巴结转移无关。肿瘤直径 $>2\text{ cm}$,凹陷型,合并有溃疡形成的早期胃癌淋巴结转移率均高于对照组,但差异无统计学意义。本研究中早期胃癌病例数较少,仍有待国内大样本量的病例资料来证实。

ESD 治疗早期胃癌具有创伤小,恢复快,可获得完整病理结果等优点^[9]。Meta 分析显示,对于符合 ESD 绝对适应证和扩大适应证的早期胃癌,ESD 完整切除率分别为 95.8% 和 87.8%,治愈性切除率分别为 94.0% 和 82.4%,术后复发率为 0.6% 和 1.5%^[10]。我们对 22 例早期胃癌行 ESD 治疗,完全切除 20 例,治愈性切除 19 例。非治愈性切除的 3 例病变均位于胃体或贲门,非治愈性切除的因素包括侧切缘阳性,脉管浸润及超出 ESD 治疗指征。其中 1 例为低中分化腺癌,由于术前对病变范围及分化程度的评估不够准确,导致对是否符合 ESD 治疗适应证判断错误。相对于 EMR 等内镜治疗,ESD 对操作者技术水平要求高,并发症发生的风险也较大。近期有研究发现,对于肿瘤 $>2\text{ cm}$,部位在胃的上 1/3,黏膜下层纤维化和黏膜下层浸润的早期胃癌,

ESD 操作难度较大,手术时间较长,分片切除及非治愈性切除率较高^[11]。ESD 常见并发症包括出血和穿孔^[12]。本研究中的 ESD 术中出血均为少量,仅 1 例发生迟发性出血,转外科手术止血,所有病例均未发生穿孔。ESD 术后患者常有轻微腹痛等不适,经质子泵抑制剂及胃黏膜保护剂治疗可缓解。

肿瘤分化程度及浸润深度与早期胃癌淋巴结转移相关,ESD 治疗早期胃癌的完全切除率和治愈性切除率高,并发症发生率较低,是早期胃癌有效、安全的治疗方式。

【参考文献】

- [1] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010(ver. 3) [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14: 113 - 123.
- [2] GOTODA T, KONDO H, ONO H, *et al.* A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions: report of two cases [J]. *Gastrointest Endosc*, 1999, 50(4): 560 - 563.
- [3] LEE KS, OH DK, HAN MA, *et al.* Gastric Cancer Screening in Korea: Report on the National Cancer Screening Program in 2008 [J]. *Cancer Res Treat*, 2011, 43(2): 83 - 88.
- [4] KWEE RM, KWEE TC. Predicting lymph node status in early gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2008, 11(3): 134 - 148.

(上接第 129 页)

【参考文献】

- [1] AHN JH, YU JH, KO SH, *et al.* Prevalence and determinants of diabetic nephropathy in Korea: Korea national health and nutrition examination survey [J]. *Diabetes Metab J*, 2014, 38(2): 109 - 119.
- [2] SARAN R, LI Y, ROBINSON B, *et al.* Us renal data system 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the united states [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2015, 66(Suppl 1): 301 - 305.
- [3] YOON HJ, KIM H, LEE JP, *et al.* The efficacy of the cystatin C based glomerular filtration rate in the estimation of safe contrast media volume [J]. *Korean Circ J*, 2013, 43(9): 622 - 627.
- [4] 汪丹丹, 汪裕伟. 胱抑素 C 在早期糖尿病肾病诊断中的价值 [J]. *皖南医学院学报*, 2015, 34(4): 336 - 338.
- [5] CORESH J, TURIN TC, MATUSHITA K, *et al.* Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality [J]. *JAMA*, 2014, 311(24): 2518 - 2531.
- [6] ODUTAYO A, CHERNEY D. Cystatin C and acute changes in glomerular filtration rate [J]. *Clin Nephrol*, 2012, 78(8): 64 - 75.
- [7] LIN CH, CHANG YC, CHUANG LM. Early detection of diabetic kidney disease: Present limitations and future perspective [J]. *World J Diabetes*, 2016, 7(14): 290 - 301.
- [8] ZHOU BQ, ZOU HH, XU GS. Clinical Utility of Serum Cystatin C in Predicting Diabetic Nephropathy Among Patients with Diabetes

- [5] CHOI KK, BAE JM, KIM SM, *et al.* The risk of lymph node metastases in 3951 surgically resected mucosal gastric cancers: implications for endoscopic resection [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(5): 896 - 901.
 - [6] NAKAHARA K, TSURUTA O, TATEISHI H, *et al.* Extended indication criteria for endoscopic mucosal resection of early gastric cancer with special reference to lymph node metastasis-examination by multivariate analysis [J]. *Kurume Med J*, 2004, 51(1): 9 - 14.
 - [7] 王婕敏, 周丽雅, 林三仁, 等. 早期胃癌淋巴结转移规律及其影响因素分析 [J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(4): 297 - 300.
 - [8] 李小毅, 王常琚, 钟定荣, 等. 166 例早期胃癌的诊治分析 [J]. *中国医学科学院学报*, 2011, 33(3): 325 - 329.
 - [9] 李娟, 贾玉良, 袁鹤鸣, 等. 内镜黏膜下剥离术在消化道隆起性病变中的临床应用 [J]. *皖南医学院学报*, 2017, 36(1): 46 - 48.
 - [10] PENG LJ, TIAN SN, LU L, *et al.* Outcome of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer of conventional and expanded indications: systematic review and meta-analysis [J]. *J Dig Dis*, 2015, 16(2): 67 - 74.
 - [11] KIM JH, NAM HS, CHOI CW, *et al.* Risk factors associated with difficult gastric endoscopic submucosal dissection: predicting difficult ESD [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(4): 1617 - 1626.
 - [12] CHUNG IK, LEE JH, LEE SH. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69(7): 1228 - 1235.
-
- Mellitus: a meta-Analysis [J]. *Kidney Blood Pressure Research*, 2016, 41: 919 - 928.
 - [9] ROHANI F, HOOMAN N, MORADI S, *et al.* Glomerular filtration rate-based cystatin C compared to microalbuminuria to detect early stage of diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes mellitus [J]. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2015, 35(Suppl3): 342 - 348.
 - [10] RAO X, WAN M, QIU C, *et al.* Role of cystatin C in renal damage and the optimum cut-off point of renal damage among patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8: 887 - 892.
 - [11] YASSINE HN, TRENCHESKA O, DONG ZW, *et al.* The association of plasma cystatin C proteoforms with diabetic chronic kidney disease [J]. *Proteome Science*, 2016(14): 7 - 14.
 - [12] SUN SJ, LI ML, ZHOU J, *et al.* Cystatin C predicts diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2015, 35(Suppl 3): 398 - 404.
 - [13] ARUN O, CELIK G, OC B, *et al.* Renal effects of coronary artery bypass graft surgery in diabetic and non-diabetic patients: a study with urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and serum cystatin C [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2015, 40: 141 - 152.
 - [14] ZHANG JJ, WU XH, GAO PZ, *et al.* Correlations of serum cystatin C and glomerular filtration rate with vascular lesions and severity in acute coronary syndrome [J]. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2017(17): 47 - 56.
 - [15] GARG V, KUMAR M, MAHAPATRA HS *et al.* Novel urinary biomarkers in pre-diabetic nephropathy [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2015, 19: 895 - 900.