

内镜黏膜下挖除术和内镜全层切除术 治疗胃间质瘤的效果比较

谭学明, 赵冉, 王燕, 朱敏, 孙永珍, 招鹏, 朱友, 杨光旭
东南大学附属中大医院江北院区(南京市大厂医院)消化内科, 江苏南京 210044

摘要: **目的** 对内镜黏膜下挖除术(ESE)和内镜全层切除术(EFTR)两种不同治疗方案的有效性及其安全性进行比较,探讨内镜下治疗胃间质瘤的效果。**方法** 回顾性收集2016年1月至2020年6月,于东南大学附属中大医院消化内科行内镜下胃间质瘤切除术的患者资料,根据手术方式分为ESE组($n=60$)和EFTR组($n=53$),对两组手术情况及安全性进行比较。**结果** ESE组操作时间[(57.1±25.1)min vs (72.4±20.0)min]、住院时间[(8.3±2.5)d vs (10.5±3.5)d]短于EFTR组,住院费用[(27 418.3±5 520.8)元 vs (30 147.8±4 819.5)元]低于EFTR组,差异有统计学意义($P<0.01$)。两组术后白细胞计数均高于术前($P<0.01$),但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后98例患者获随访,随访时间(25.07±12.09)月,均无间质瘤复发。患者总满意度为98.0%(96/98)。**结论** 内镜下治疗胃间质瘤可靠、安全。相较于EFTR术式,采取ESE术式可显著减少手术时间、住院时间及住院费用。

关键词: 胃间质瘤; 内镜; 内镜黏膜下挖除术; 内镜全层切除术

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)12-1658-04

Endoscopic submucosal excavation versus endoscopic full-thickness resection in the treatment of gastric stromal tumour

TAN Xue-ming, ZHAO Ran, WANG Yan, ZHU Min, SUN Yong-zhen, ZHAO Peng, ZHU You, YANG Guang-xu
Department of Gastroenterology, Zhongda Hospital Jiangbei Branch
Affiliated to Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210044, China
Corresponding author: YANG Guang-xu, E-mail: 45625797@qq.com

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of endoscopic submucosal excavation (ESE) and endoscopic full-thickness resection (EFTR) in the treatment of gastric stromal tumour (GST). **Methods** The clinical data of patients received ESE ($n=60$) or EFTR ($n=53$) for GST in Zhongda Hospital Jiangbei Branch from January 2016 to June 2020 were collected to compare the operative conditions and safety of two different methods. **Results** The operation time [(57.1±25.1) min vs (72.4±20.0) min], hospitalization time [(8.3±2.5) d vs (10.5±3.5) d] and the hospitalization expenses [(27 418.3±5 520.8) yuan vs (30 147.8±4 819.5) yuan] in ESE group were significantly lower than those in EFTR group ($P<0.01$). The postoperative leukocyte count was significantly higher than that before operation in two groups ($P<0.01$), but there was no significant difference in it between two groups ($P>0.05$). There were 98 patients followed up for (25.07±12.09) months, without the recurrence of GST. The total satisfaction rate of patients was 98.0% (96/98). **Conclusion** Endoscopic treatment of GST is reliable and safe. Compared with EFTR, ESE can obviously reduce the operation time, hospital stay and hospitalization expenses for the patients.

Keywords: Gastric stromal tumour; Endoscopy; Endoscopic submucosal excavation; Endoscopic full-thickness resection

Fund program: General Project of Nanjing Health Commission (YKK20187)

胃间质瘤是起源于消化道 Cajal 细胞的消化道肿瘤^[1-2],其主要特征之一是酪氨酸激酶受体过表达。

形态学和免疫组织化学(KIT 和/或 DOG1 阳性)是胃间质瘤的主要诊断依据。其预后与有丝分裂指数和

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.12.014

基金项目:南京市卫健委课题面上项目(YKK20187)

通信作者:杨光旭, E-mail: 45625797@qq.com

肿瘤大小有关^[3]。当有丝分裂指数大于5/50高倍镜视野(HPF)且肿瘤直径>4 cm时,间质瘤的恶性程度显著增加^[4]。目前,其治疗原则是未转移胃间质瘤应完整切除病灶,避免肿瘤破裂^[5],伴有转移的胃间质瘤通常采用酪氨酸激酶抑制剂治疗,但难以根治。虽然手术(开放手术、腹腔镜或胸腔镜)治疗是间质瘤的首选治疗方法,但众多研究已证明,内镜下诊断及治疗上消化道间质瘤是可行且安全的^[6-8]。同时,与开放性手术相比,内镜下治疗具有手术时间短、术中出血少、术后至首次进食时间短、住院时间短、成本低等优点^[9]。

在过去的几十年里,许多先进的内镜技术得到发展和完善,包括内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE)、内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR)、黏膜下隧道内镜切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)等^[10-11]。然而,对于内镜下治疗胃间质瘤的有效性及安全性问题仍有许多争议。因此,本研究比较ESE与EFTR两种不同治疗方案的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2016年1月至2020年6月于东南大学附属中大医院消化内科行内镜下胃间质瘤切除术的患者资料。收集数据包括人口学资料、症状与体征、实验室检查、CT及超声胃镜等器械检查资料。纳入标准:(1)病理明确为间质瘤;(2)瘤体位于胃部,包括胃底、胃体、胃窦、胃角及贲门部;(3)年龄18~90周岁;(4)适合内镜下治疗。排除标准:(1)存在淋巴结转移或远处转移;(2)存在严重感染、多器官衰竭或并发其他恶性肿瘤;(3)存在腹腔镜或开放性手术史;(4)信息不可获得或不全。60例患者行ESE术为ESE组,53例患者行EFTR术为EFTR组。本研究经过患者知情同意,且通过医院伦理委员会审查。

1.2 内镜操作 所有手术均由高年资医生在全身麻醉下完成。在手术过程中,持续监测心率、血压和血氧饱和度等体征。ESE和EFTR术式操作过程如下:内镜前端附着透明帽,病灶边界用氩等离子凝固法(APC)或Dual刀标记。将生理盐水(100 ml)、靛胭脂染料(2 ml)及肾上腺素(1 ml)混合溶液注射至间质瘤黏膜下层处,用钩刀或者Dual刀切开瘤体及其

周围的胃黏膜及黏膜下层,并利用Dual刀或者IT刀将肿瘤整体切除。最终,用钛夹闭合创面。同时,EFTR还需要切开浆膜层,造成主动穿孔。如果出血或穿孔不能在内镜下处理,则需要紧急转行腹腔镜手术或开放手术。

1.3 术后治疗 术后,常规给予抗生素、质子泵抑制剂和止血药物,以防止感染和迟发性出血。患者术后均被要求卧床24 h。依据血象情况决定术后首次进流质食物时间。监测体温、血压等指标,密切关注患者是否存在发热、腹痛、腹胀、大便异常等情况。出院后,嘱患者口服质子泵抑制剂8周以促进黏膜愈合。依据KIT/血小板源性生长因子受体(PDGFR α)基因突变类型,中危或高危患者推荐伊马替尼辅助治疗。

1.4 病理 组织标本采用CD34、SMA、DES、CD117、DOG1、Ki-67及S-100行免疫组化染色分析,并以CD34、CD117及DOG1阳性为胃间质瘤诊断依据。同时,评估肿瘤大小、切缘及有丝分裂指数。间质瘤的风险评估依据美国国立卫生研究院(NIH)共识和分类。根据肿瘤大小和有丝分裂指数进行评估,分为极低、低、中和高危险度。

1.5 随访 嘱患者术后定期复行胃镜检查,观察间质瘤复发与否,记录临床症状并调查满意度。满意度通过问卷形式进行调查,结果包括对本次治疗满意或不满意。

1.6 统计学方法 采用SPSS 21.0软件处理数据。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采取独立样本的 t 检验;计数资料采用例(%)表示。采取 χ^2 检验或Fisher精确概率检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况比较 ESE组和EFTR组性别、年龄、间质瘤起源部位、浸润深度、术前症状、危险度分级、有丝分裂指数及肿瘤大小等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 两组手术情况比较 ESE组整块切除60例,EFTR组整块切除52例,整块切除率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。ESE组操作时间、住院时间短于EFTR组,住院费用低于EFTR组,差异有统计学意义($P<0.01$)。两组术后白细胞计数均高于术前($P<0.01$),但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。ESE组发生1例术后出血,复行内镜下止血术后病情平稳。两组术后并发症发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表1 两组一般资料比较

项目	ESE组 (n=60)	EFTR组 (n=53)	χ^2/t 值	P值
性别[例(%)]				
男	23(38.3)	26(49.1)	1.318	0.251
女	37(61.7)	27(50.9)		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	60.5 \pm 10.2	59.7 \pm 10.3	0.414	0.680
部位[例(%)]				
胃底	42(70.0)	34(64.1)	2.705	0.608
胃体	13(21.7)	15(28.3)		
胃窦	4(6.7)	3(5.7)		
胃角	0	1(1.9)		
贲门	1(1.7)	0		
浸润深度[例(%)]				
黏膜下层	9(15.0)	3(5.7)	2.586	0.108
固有肌层	51(85.0)	50(94.3)		
术前症状[例(%)]				
无	49(81.7)	40(75.5)	0.646	0.422
有	11(18.3)	13(24.5)		
肿瘤大小(cm, $\bar{x}\pm s$)	1.8 \pm 1.5	2.2 \pm 1.4	1.459	0.147
危险度分级[例(%)]				
极低	40(66.7)	31(58.5)	0.806	0.369
非极低	20(33.3)	22(41.5)		
有丝分裂指数[例(%)]				
>5/50 HPF	2(3.3)	5(9.4)	0.905	0.341
≤5/50 HPF	58(96.7)	48(90.6)		

表2 两组手术情况比较

项目	ESE组 (n=60)	EFTR组 (n=53)	χ^2/t 值	P值
整块切除[例(%)]	60(100.0)	52(98.1)		0.469 ^b
操作时间(min, $\bar{x}\pm s$)	57.1 \pm 25.1	72.4 \pm 20.0	3.552	<0.001
住院时间(d, $\bar{x}\pm s$)	8.3 \pm 2.5	10.5 \pm 3.5	3.877	<0.001
住院费用(元, $\bar{x}\pm s$)	27 418.3 \pm 5 520.8	30 147.8 \pm 4 819.5	2.782	0.006
白细胞计数($\times 10^9/L$)				
术前	7.0 \pm 1.9	6.8 \pm 2.0	0.545	0.587
术后	11.1 \pm 2.2 ^a	11.0 \pm 2.1 ^a	0.246	0.806
术后并发症[例(%)]	1(1.6)	0		1.000 ^b

注:与术前比较,^a $P<0.01$;^b为 Fisher 精确概率检验。

2.3 随访 术后 98 例(86.7%)于本院或外院复行胃镜检查,并取得内镜资料。随访时间(25.07 \pm 12.09)月。98 例均未复发间质瘤。其中,85 例(86.7%)自诉术后未出现临床不适症状;余 13 例(13.3%)以腹胀及轻微腹痛为主。未出现严重术后并发症。患者总满意度为 98.0%(96/98)。

3 讨论

间质瘤是胃肠道最常见的间叶细胞肿瘤^[12-13]。即使肿瘤较小、有丝分裂指数较低的胃间质瘤仍具有一定的恶性潜能。根据国家癌症综合指南,所有>2 cm 的胃间质瘤都应切除。而对于>2 cm 的胃间质瘤,其治疗方案为内镜下切除和定期监测。重复的内镜检查可能会引起患者的焦虑,增加医疗成本及内镜

手术相关的风险^[14]。因此,一些指南建议对于<2 cm 的间质瘤,也应该积极切除^[15-16]。胃间质瘤的术前诊断主要依赖于影像学。Chen 等^[17]报道,CT 比超声胃镜具有更大的优势,不仅能够预测有丝分裂指数,也能对患者预后进行一定评估。

几十年来,外科切除(开放或腹腔镜)一直是胃间质瘤首选的治疗方法。与开放手术相比,腹腔镜手术具有许多优势,如发病率较低、住院时间较短、无病生存时间较长^[18-21]。而近期一项 Meta 分析比较内镜与腹腔镜治疗胃间质瘤的效果,提示内镜治疗的手术时间更短(SMD=-1.48,95%CI:-2.18~-0.78),术后开始进食时间更短(SMD=-1.02,95%CI:-1.52~-0.52)。黄克华等^[22]研究进一步提示,与腹腔镜相比,ESE 与 EFTR 在术后通气时间、住院时间及住院费用方面具有更加明显的优势。

本研究结果显示,相比于 EFTR 术式,ESE 术式操作时间更短,可显著降低患者住院时间及住院费用。Li 等^[23]纳入 73 例患者行回顾性研究,结果提示 ESE 组与 EFTR 组的完整切除率及并发症发生率差异无统计学意义,而 ESE 组术后进食时间更早,住院时间更短,钛夹使用量及住院费用更少。

本研究未发现明显的术后并发症。An 等^[24]报道,ESE 术治疗 168 例胃间质瘤 25 个月后无 1 例复发或远处转移,本文结果与其一致,提示内镜下治疗胃间质瘤具有较好的安全性与可靠性。然而,Pih 等^[25]报道胃间质瘤术后上消化道出血率为 6.6%(46/697),认为瘤体直径>5 cm 及 Ki-67 阳性是患者术后出血的主要高危因素。Meng 等^[26]报道,对<2 cm 的胃间质瘤,内镜手术在操作时间、术中出血量等方面显著优于腹腔镜手术,而复发率与生存率无显著差别。提示对于较小的胃间质瘤,内镜手术具有明显优势。然而,当原发肿瘤直径在 5~10 cm 时,开放性手术可显著延长患者生存期^[27]。同时,内镜治疗胃间质瘤术后,是否易发生切缘阳性及其对预后的影响是长期以来争论的焦点。本研究未见切缘阳性患者且未见复发患者。Shannon 等^[28]报道,切缘阳性不常见,且进一步认为,切缘阳性并不影响已切除的胃肠间质瘤患者的生存结局。Zhu 等^[29]报道,切缘阳性及阴性患者术后复发率无显著差别($P=0.841$),平均随访期为 34.2 个月。同时,中危及高危人群均按指南要求行术后伊马替尼治疗^[30]。

综上所述,内镜下治疗胃间质瘤可靠、安全。相较于 EFTR 术式,采取 ESE 术式可显著减少手术时间、住院时间及住院费用。

参考文献

- [1] Martin-Broto J, Moura DS. New drugs in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32(4):314-320.
- [2] Zhang H, Liu Q. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a review[J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(10):100812.
- [3] Akahoshi K, Oya M, Koga T, et al. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(26):2806-2817.
- [4] Sander B, Cameron S, Gunawan B, et al. Optimal thresholds of risk parameters for gastrointestinal stromal tumors[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(1):180-188.
- [5] Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 suppl 4: iv68-iv78.
- [6] Liu YM, Yang XJ. Endoscopic ultrasound-guided cutting of holes and deep biopsy for diagnosis of gastric infiltrative tumors and gastrointestinal submucosal tumors using a novel vertical diathermic loop [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(15):2795-2801.
- [7] Nishida T. The role of endoscopy in the diagnosis of gastric gastrointestinal stromal tumors [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(9):2810-2811.
- [8] Park CH, Kim EH, Jung DH, et al. Impact of periodic endoscopy on incidentally diagnosed gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in surgically resected and confirmed lesions[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(9):2933-2939.
- [9] Shen C, Chen H, Yin Y, et al. Endoscopic versus open resection for small gastric gastrointestinal stromal tumors: safety and outcomes[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(1):e376.
- [10] Li J, Tang J, Lua GW, et al. Safety and efficacy of endoscopic submucosal dissection of large (≥ 3 cm) subepithelial tumors located in the cardia[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(12):5183-5191.
- [11] Kim HH. Endoscopic treatment for gastrointestinal stromal tumor: advantages and hurdles[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2015, 7(3):192-205.
- [12] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1 765 cases with long-term follow-up[J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(1):52-68.
- [13] DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival [J]. *Ann Surg*, 2000, 231(1):51-58.
- [14] Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. Update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8 Suppl 2:S1-41.
- [15] Nishida T, Blay JY, Hirota S, et al. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(1):3-14.
- [16] Kaye EC, Rubenstein J, Levine D, et al. Pediatric palliative care in the community[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(4):316-333.
- [17] Chen T, Xu L, Dong X, et al. The roles of CT and EUS in the preoperative evaluation of gastric gastrointestinal stromal tumors larger than 2 cm[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(5):2481-2489.
- [18] Dong X, Chen W, Cui Z, et al. Laparoscopic resection is better than endoscopic dissection for gastric gastrointestinal stromal tumor between 2 and 5 cm in size: a case-matched study in a gastrointestinal center[J]. *Surg Endosc*, 2020, 34(11):5098-5106.
- [19] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2006, 23(2):70-83.
- [20] 崔月, 李胜昔, 姚远, 等. 内镜微创治疗胃黏膜下肿瘤临床分析[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(7):890-893.
- [21] 王越, 王兴程, 柴琛, 等. 胃巨大间质瘤1例及文献复习[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(7):989-990, 995.
- [22] 黄克华, 袁胜春, 张震. 内镜全层切除术内镜黏膜下挖除术及腹腔镜手术治疗胃固有肌层间质瘤效果以及对切除率及并发症的影响[J]. *河北医学*, 2021, 27(6):986-990.
- [23] Li DM, Ren LL, Jiang YP. Long-term outcomes of endoscopic resection for gastric subepithelial tumors[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2020, 30(2):187-191.
- [24] An W, Sun PB, Gao J, et al. Endoscopic submucosal dissection for gastric gastrointestinal stromal tumors: a retrospective cohort study [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(11):4522-4531.
- [25] Pih GY, Jeon SJ, Ahn JY, et al. Clinical outcomes of upper gastrointestinal bleeding in patients with gastric gastrointestinal stromal tumor[J]. *Surg Endosc*, 2020, 34(2):696-706.
- [26] Meng Y, Li W, Han L, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection versus laparoscopic resection for gastric stromal tumors less than 2 cm[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(10):1693-1697.
- [27] Zhao S, Zhu H, Jiao R, et al. Primary tumor resection improves survival in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors: a preliminary population-based analysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:1440.
- [28] Shannon AB, Song Y, Fraker DL, et al. Do microscopic surgical margins matter for primary gastric gastrointestinal stromal tumor? [J]. *Surgery*, 2021, 169(2):419-425.
- [29] Zhu Y, Xu MD, Xu C, et al. Microscopic positive tumor margin does not increase the rate of recurrence in endoscopic resected gastric mesenchymal tumors compared to negative tumor margin [J]. *Surg Endosc*, 2020, 34(1):159-169.
- [30] Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Survival outcomes associated with 3 years vs 1 year of adjuvant imatinib for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors: an analysis of a randomized clinical trial after 10-year follow-up[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(8):1241-1246.

收稿日期:2021-07-29 修回日期:2021-09-04 编辑:王宇