doi:10.11659/jjssx.12E015213

内镜黏膜下剥离术治疗胃间质瘤的远期疗效研究

於常吉,樊超强,于 劲,谢 霞,聂绪彪,刁鑫伟,刘 恩,柏健鹰,杨仕明 (第三军医大学新桥医院消化科,重庆 400037)

[摘 要] **目的** 探讨内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗胃间质瘤的远期疗效。**方法** 回顾性研究25例在我院行ESD治疗的胃间质瘤患者的临床资料,归纳分析其临床特征、病理结果、并发症及远期疗效。**结果** 25例患者均一次性完整切除病变,病变直径0.6~7.6 cm,平均3.0 cm。手术时间15~154 min,平均65 min。1例术中出血200 mL,予止血钳成功止血。4例发生术中穿孔,穿孔率16%,均采用金属钛夹成功关闭。1例切除肿瘤过大,取出时致食道黏膜机械性撕裂伤。术后住院时间为4~21 d,平均7.3 d。术后随访13~54个月,平均30个月,均未见肿瘤复发及远处转移。**结论** 内镜黏膜下剥离术治疗胃间质瘤远期有效,可作为无远处转移的胃间质瘤的治疗方法。

[关键词] 胃间质瘤;内镜黏膜下剥离术;远期疗效
[中图分类号] R735.2 [文献标识码] A [收稿日期] 2015-12-05

Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for gastric stromal tumors

YU Chang-ji, FAN Chao-qiang, YU Jin, XIE Xia, NIE Xu-biao, DIAO Xin-wei, LIU En, BAI Jian-ying, YANG Shi-ming
(Department of Gastroenterolory, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To explore the long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD) of gastric GISTs. **Methods** Data of 25 patients with gastric stromal tumors, who underwent ESD, were reviewed in terms of clinical characteristics, histopathologic results, complications and long-term outcomes. **Results** Twenty-five patients underwent one-time complete removal of lesion, with a average tumor size of 3.0 cm

[基金项目] 重庆市科技攻关项目(cstc2015shmszx120010)
[通信作者] 杨仕明,E-mail:shimingyang@yahoo.com;柏健鹰,E-mail:jy2015@163.com

[参考文献]

[1] 赵 旸,张嫚嫚.上肺部分通气在胸科手术中的应用[J].局解手术学杂志,2013,22(6):669-670.doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201306039.
[2] 肖颖琨,李天远,曾庆诗,等.乌司他丁对单肺通气和体外循环下行胸腔镜心脏手术患者肺功能的影响[J].广东医学,2015,11(6):949-952.doi:10.13820/j.cnki.gdyx.2015.06.042.
[3] 严六狮,袁 伟,王 伟,等.乌司他丁预先给药对单肺通气患者肺损伤的影响[J].中国临床药理学杂志,2012,28(8):569-571.doi:10.3969/j.issn.1001-6821.2012.08.003.
[4] 苏瑞雪,李玉兰,潘道刚,等.单肺通气中肺损伤及肺复张策略[J].临床肺科杂志,2015,20(10):1876-1879.doi:10.3969/j.issn.1009-6663.2015.10.041.
[5] 张鸣号,徐 华,王 菲,等.苦参素对感染性休克大鼠肺损伤防治作用的实验研究[J].宁夏医学院学报,2008,30(4):421-423.doi:10.3969/j.issn.1674-6309.2008.04.004.
[6] 张鸣号,李桂忠,徐 华,等.苦参素对感染性休克大鼠肺组织NF-κB等细胞因子的影响[J].中国中药杂志,2008,20(33):2390-2394.doi:10.3321/j.issn:1001-5302.2008.20.025.
[7] 刘 洁,赵仁永,李 芹,等.苦参对大鼠细胞色素P4501A2体内代谢活性的影响[J].中国临床药理学杂志,2011,27(10):773-776.doi:10.3969/j.issn.1001-6821.2011.10.011.
[8] 姚梅芬,张思巨,李 琳,等.苦参中黄酮类成分及其药理作用研究现状[J].中国中医药信息杂志,2013,20(3):110-112.doi:10.3969/j.issn.1005-5304.2013.03.052.
[9] 曾明辉,谭正怀.5种中药制剂对急性肺损伤小鼠的保护作用[J].华西药学杂志,2015,30(3):305-307.doi:10.13375/j.cnki.wcjps.2015.03.014.
[10] 陈诗奉,江跃全,朱 冰,等.氧化苦参碱减轻肺缺血再灌注损伤的实验研究[J].重庆医学,2010,39(4):411-412.doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.04.011.
[11] 孟庆春,王玲玲,孔小燕,等.奥扎格雷钠对大鼠肢体缺血再灌注所致肺损伤的保护作用[J].天津医药,2012,40(1):60-63.doi:10.3969/j.issn.0253-9896.2012.01.021.
[12] Bitencourt CS, Bessi VL, Huynh DN, et al. Cooperative role of endogenous leucotrienes and platelet-activating factor in ischaemia-reperfusion-mediated tissue injury[J]. J Cell Mol Med, 2013, 17(12):1554-1565. doi:10.1111/jcmm.12118.
[13] 朱宏飞,冯 丹,姚尚龙,等.大潮气量机械通气对大鼠肺组织急性炎症、氧化应激及细胞凋亡的影响[J].华中科技大学学报(医学版),2010,39(1):59-63.doi:10.3870/j.issn.1672-0741.2010.01.015.
[14] 廖锦华,李健玲,严彦念,等.七氟醚预处理对缺血再灌注大鼠心肌活性氧产生的影响及其发挥心肌保护作用的机制[J].中国病理生理杂志,2011,27(8):1476-1484.doi:10.3969/j.issn.1000-4718.2011.08.005.
[15] 朱宏伟,吴镜湘,蒋琦亮,等.右美托咪定对大鼠肺缺血再灌注损伤后诱导型一氧化氮合酶表达的影响[J].上海医学,2015,38(2):129-132.

(编辑:魏 源)

(range,0.6 to 7.6 cm). The average time of operation was 65 minutes (range,15 to 154 minutes). one case was observed with intraoperative hemorrhage of 200 mL blood,which was successfully managed by hemostatic forceps. Perforation with incidence rate of 16% occurred in 4 cases and was closed well with clips. Mucosal mechanical laceration of esophagus occurred in 1 case when the big tumor was taken out. The average length of hospitalization was 7.3 days (range,4 to 21 days). A follow-up for 30 months (range,13 to 54 months) showed no tumor recurrence or metastasis. **Conclusion** ESD is an effective and safe endoscopic procedure to remove gastric GISTs for long-term outcomes in patients with no metastasis.

Keywords: gastric stromal tumor;endoscopic submucosal dissection;long-term outcomes

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor,GIST)是消化道最常见的间叶源性肿瘤,可发生在消化道的任何部位,但最多见于胃[1-2]。它是一类非定向分化的潜在恶性肿瘤,其生物学特性尚未明确,目前手术切除病灶仍是治疗的最有效手段。既往对于无远处转移的GIST,外科手术或腹腔镜切除病灶是首选治疗方式[3-4]。随着消化内镜诊疗技术的发展和成熟,多种内镜技术相继被用于GIST的诊疗。内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection,ESD)作为其中一种,最早由Gotoda等[5]报告用于早期胃癌的切除,具有可完整切除病灶、切除较大病灶、提供完整病理诊断标本等优点,已成为消化道早期胃癌和癌前病变的首选治疗方法。近年来,ESD成功用于GIST的治疗被陆续报道,其中不乏较大病变被完整切除的病例[6-9],该方法已被临床所广泛接受,但大部分研究报道旨在探讨ESD治疗间质瘤的短期临床价值及并发症情况,其远期疗效尚有待证实。本文回顾性分析2009年5月至2014年1月在我院行ESD治疗的25例胃间质瘤患者的临床资料,并通过术后长期随访探讨内镜黏膜下剥离术治疗胃间质瘤的远期疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

25例患者于2009年5月至2014年1月在第三军医大学新桥医院经常规内镜和(或)超声内镜检查时发现固有肌层来源病灶。25例患者行超声内镜均提示病变来源于固有肌层的低回声影,24例回声均质,边界清楚。1例回声欠均质,包块内含囊性暗区。13例病灶位于胃底,9例位于胃体,2例位于胃窦。1例为胃底胃体多发肿瘤,其余为单发。行ESD治疗且术后病理学诊断为胃GIST,其中男9例,女16例,年龄16~79岁,平均55岁。17例表现为上腹隐痛、腹胀、消化不良等消化道非特异性症状,3例表现为消化道出血,5例无任何症状因体检时偶然发现。25例患者术前均排除转移性肿瘤,且无内镜手术治疗禁忌证,告知患者手术风险及获益并签署ESD治疗知情同意书。

1.2 手术器械

Olympus GIF-H260电子胃镜;Olympus GF-UE260超声内镜;Fujinon-SP-701系统超声探头;MU-400U-0423注射针;黏膜下剥离刀(Hook刀、IT刀);透明帽;FD-410LR止血钳;Olympus内镜钛夹;热活检钳;ICC200高频电切装置及APC300氩离子凝固器。

1.3 方法

1.3.1 术前准备 确认患者血常规、凝血及肝肾功能等指标无异常、评估心肺功能可耐受麻醉、术前1周内未服用阿司匹林、氯吡格雷等抗凝药物。术前禁食12 h、禁水4 h,静脉注射丙泊酚诱导麻醉。

1.3.2 手术步骤 镜下于病灶边缘行电凝标记,于标记点黏膜下多点局部注射0.9%氯化钠注射液、肾上腺素和靛胭脂混合液,HOOK刀沿标记点切开黏膜及黏膜下层显露病灶,IT刀沿病灶边缘进行剥离,或剥离将结束时采用圈套器于病变根部行完整切除(图1)。术后标本用4%甲醛溶液固定并送病理及免疫组织化学检查。

1.3.3 术后处理及随访 术后患者取平卧位,禁食水,予以抑酸、止血、抗炎、维持水电解平衡及营养支持等对症治疗。密切观察患者生命体征、有无腹痛、腹胀及消化道出血等,以防迟发性出血及穿孔的发生。穿孔者留置胃管持续胃肠减压,观察胃管引流液体量和颜色。对于无严重出血及穿孔者,一般术后第3天开放饮食。所有患者术后第3、6、12个月复查胃镜,此后每年随访1次胃镜,每年1次腹部B超检查。观察指标包括创面愈合情况、有无肿瘤局部复发及远处转移,每位患者随访1年以上,平均随访2年以上。

1.4 病理诊断及危险度分级标准

胃GIST的病理诊断标准为免疫组织化学法检测CD117、CD34和(或)DOG-1等指标[10]。危险度分级标准参照美国国立卫生署(NIH)的危险度分级[11]。

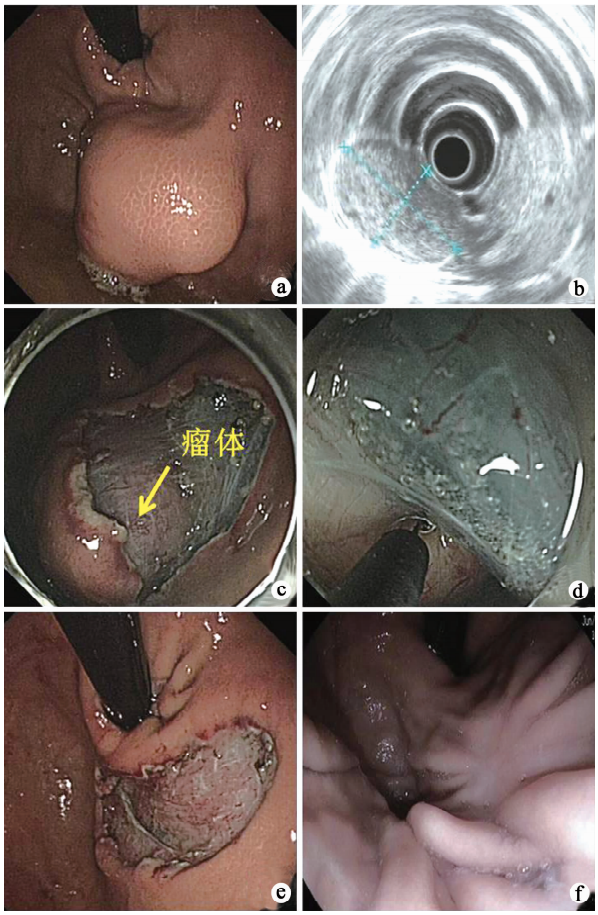
1.5 统计学方法

所有资料采用计量资料或计数资料表示,采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,计数资料以百分比(%)表示,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

2 结果

2.1 手术结果

所有病灶均一次性完整切除,手术操作时间(自



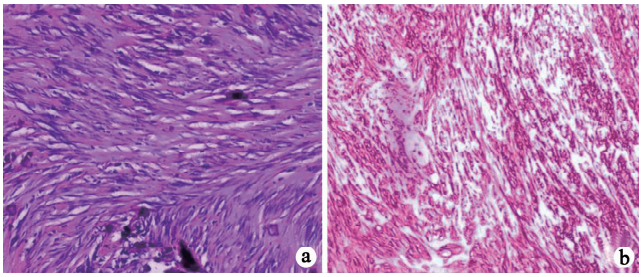
a:普通白光内镜可见胃底 GIST;b:超声内镜示病变源自固有肌层;c:预切开后见部分瘤体;d:剥离中;e:剥离后创面;f:术后随访可见白色手术瘢痕

图 1 内镜黏膜下剥离术治疗胃底巨大间质瘤

黏膜下注射开始至完整剥离病变的时间)15 ~ 154 min,平均65 min。切除病灶直径0.6 ~ 7.6 cm,平均3.0 cm。术中 1 例患者出血 200 mL,予止血钳成功止血,术后未出现迟发性出血,其余患者术中创面均有 5 ~ 10 mL 出血,经氩离子凝固术、电活检钳凝固治疗或金属夹闭合创面均止血成功。4 例发生术中穿孔,裂孔直径 0.2 ~ 1.2 cm,穿孔率 16%,予金属夹从穿孔部位两侧向中央夹闭缝合成功,未转外科手术。1 例切除肿瘤过大,取出时致食道黏膜机械性裂伤。术后住院时间 4 ~ 21 d,平均 7.3 d。

2.2 病理结果

所有切除标本送病理检查,典型病理切片见图 2。25 例胃 GIST 均为梭形细胞肿瘤。免疫组化提示 CD117 阳性 22 例(88%),CD34 阳性 21 例(84%),DOG-1 阳性 15 例(60%);其中 1 例患者为高危险度,4 例为中危险度,10 例为低危险度,10 例为极低危险度。中危及高危患者术后均接受苯磺酸伊玛替尼片辅助治疗,剂量为 400 mg/d。



a:HE 染色显示肿瘤细胞呈梭形(×200);b:免疫组化染色显示 CD117(+)、CD34(+)(×100)

图 2 病变病理及免疫组化结果

2.3 随访及长期疗效

25 例患者术后随访时间为 13 ~ 54 个月,平均 30 个月。所有患者行胃镜次数为 3 ~ 6 次,平均 4.3 次,均提示手术创面愈合良好,未见肿瘤局部复发;行腹部超声次数为 2 ~ 5 次,平均 3 次,均未见肿瘤远处转移。5 例患者服用苯磺酸伊马替尼片后在随访时间内未见肿瘤复发及转移,1 例患者服药后出现轻度颜面部水肿,其余患者服药后未见明显不适。

3 讨论

胃肠道间质瘤是胃肠道最常见的黏膜下肿瘤之一,缺乏特异性临床表现,其实际发病率常被低估。近年来,随着消化内镜检查的普及及患者健康体检意识的提高,直径小于 2 cm 的小 GIST 检出率逐年升高[12],远远超出临床显性 GIST 的发病率,应引起广大消化及内镜诊疗医师的重视。

GIST 无论病灶大小,其病情进展目前尚不确定,其中 10% ~ 30% 病例属于高度恶性[13],且小间质瘤切除后确诊为恶性甚至远处转移[14-16]。故对于直径小于 2 cm 者,完整切除病灶对阻断疾病的进展及复发依然十分必要。但传统的外科手术创伤较大,住院费用高,术后恢复慢;腹腔镜对腔内型生长的病变,特别是瘤体较小的胃 GIST 定位较困难,且近贲门处的 GIST 可能会造成术后贲门部狭窄。

ESD 作为一种安全有效的内镜下微创治疗新技术,近年来在治疗胃肠道黏膜下隆起性病变中逐渐得到广泛应用,手术切除成功率可达 90%[8]。其治疗 GIST 的适应证为肿瘤直径小于 5 cm、无邻近器官侵犯和腹腔转移、肿瘤边界清楚和包膜完整。多数报道 ESD 治疗间质瘤的研究术后患者随访时间多为数月至数十月不等,一般不超过 3 年。本研究中每位患者术后随访时间至少 1 年以上,最长达 54 个月,平均随访时间与 Novitsky 等[17]报道的观察腹腔镜治疗胃间质瘤远期疗效的时间相近。最终随访结果为所有患者均

未见肿瘤局部复发及远处转移,且我们的手术成功切除率为100%,其中不乏直径大于5 cm者,术后无严重手术相关并发症出现,说明ESD治疗胃间质瘤远期安全可靠,而术后患者未见肿瘤复发及转移考虑与肿瘤本身危险度分级相关。此外,本研究中以中老年患者多见,亦发现1例青年患者,提示GIST发病可能有年轻化趋势。1例患者术前EUS提示肿瘤回声欠均质,包块内含囊性暗区,术后肿瘤危险度分级提示高危险度,该结果与Shah等[18]报道一致。

ESD手术过程中操作应小心、轻柔,为尽可能完成肿瘤病灶的完整切除及减少ESD并发症的发生,术者不能盲目追求黏膜下剥离速度,应在黏膜下注射形成足够厚的水垫,充分暴露黏膜下层,使手术视野清晰,从而避免肿瘤破裂造成腹腔种植转移及减少出血、穿孔等情况发生。对于不同部位的病灶切除,胃底较胃窦难度大,胃体前壁较后壁难度大,而较低位的病变可翻转镜身进行剥离。为减少术中出血及防止术后出血,应采取预防性止血措施,对于创面显露的小血管,即使无出血,也应及时使用APC或电凝止血。手术结束时充分观察创面,对薄弱创面使用钛夹加固。本文术中出现的穿孔可能与肿瘤位置较深(向下潜伏生长)及肿瘤较大(大于4 cm)相关。对于这类情况,我们的经验为充分的黏膜下注射及在切除过程中及时或多次进行黏膜下注射。此二者均可能有助于防止切除过深,从而降低穿孔率。对于已穿孔者,因患者术前严格禁食,穿孔引起的腹膜炎体征通常较轻,钛夹封闭穿孔后气腹可很快吸收。本文4例穿孔患者术中予金属夹夹闭缝合穿孔,术后经持续胃肠减压、质子泵抑制剂抑酸、抗炎等内科保守治疗均成功,未转外科手术。

总之,ESD治疗胃GIST是安全可行的,对于较大病灶也可一次性完整切除并提供详细的术后病理学诊断资料[19],且无严重手术相关并发症。本研究进一步表明,对于无远处转移的胃GIST,ESD治疗的远期疗效也是可靠的。

[参考文献]

[1] Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumours[J]. British J Surg, 2003, 90(10): 1178-1186. doi: 10.1002/bjs.4352.

[2] Valentina B, Anna Maria C, Catherine K, et al. Gastrointestinal stromal tumors--frequency, malignancy, and new prognostic factors: the experience of a single institution[J]. Pathol Res Pract, 2008, 204(4): 219-233. doi: 10.1016/j.prp.2007.12.005.

[3] 曹 晖,汪 明. 胃肠道间质瘤的规范化治疗[J]. 中华消化外科杂志, 2011, 10(6): 405-408. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2011.06.002.

[4] Choi SM, Kim MC, Jung GJ, et al. Laparoscopic wedge resection for gastric GIST: long-term follow-up results[J]. Eur J Surg Oncol, 2007, 33(4): 444-447. doi: 10.1016/j.ejso.2006.11.003.

[5] 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]. Gastr Endosc, 1999, 50(4): 560-563. doi: 10.1016/S0016-5107(99)70084-2.

[6] Zhou PH, Yao LQ, Qin XY. Endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal stromal tumors: a report of 20 cases[J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2008, 11(3): 219-222.

[7] Andrzej B, Anna WK, Jacek H. Endoscopic submucosal dissection of large gastric stromal tumor arising from muscularis propria[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(12): e119-e120. doi: 10.1016/j.cgh.2010.06.008.

[8] Filippo C, Luca R, Francesco L, et al. Endoscopic submucosal dissection in the treatment of gastric submucosal tumors: results from a retrospective cohort study[J]. Gastric Cancer, 2013, 16(4): 563-570. doi: 10.1007/s10120-012-0225-7.

[9] Zhankun He, Chao Sun, Zheng ZQ, et al. Endoscopic submucosal dissection of large gastrointestinal stromal tumors in the esophagus and stomach[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(2): 262-267. doi: 10.1111/jgh.12056.

[10] CSCO胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(11): 1025-1032.

[11] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor[J]. Hum Pathol, 2008, 39(10): 1411-1419. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.025.

[12] Christopher LC, Jonathan AF, Michael CH. Biology of gastrointestinal stromal tumors[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(18): 3813-3825. doi: 10.1200/JCO.2004.05.140.

[13] Chun SY, Kim KO, Park DS, et al. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric subepithelial tumors that originate from the muscularis propria layer: a preliminary analysis of appropriate indications[J]. Surg Endosc, 2013, 27(9): 3271-3279. doi 10.1007/s00464-013-2904-9.

[14] Bara T, Bancu S, Bara T Jr, et al. Gastric stromal tumor with liver and subcutaneus metastasis[J]. Case report Chirurgia (Bucur), 2009, 104(5): 621-624.

[15] Suzuki K, Yasuda T, Nagao K, et al. Metastasis of gastrointestinal stromal tumor to skeletal muscle: a case report[J]. J Medical Case Reports, 2014, 8: 256. doi: 10.1186/1752-1947-8-256.

[16] Sahin E, Yetisyigit T, Oznur M, et al. Gastric gastrointestinal stromal tumor with bone metastases-case report and review of the literature[J]. Klin Onkol, 2014, 27(1): 56-59.

[17] Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, et al. Long-term outcomes of laparoscopic resection of Gastric gastrointestinal stromal tumors[J]. Ann Surg, 2006, 243(6): 738-747. doi: 10.1097/01.sla.0000219739.11758.27.

[18] Shah P, Gao F, Edmundowicz SA, et al. Predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors using endoscopic ultrasound[J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(6): 1265-1269. doi: 10.1007/s10620-008-0484-7.

[19] Shimura T, Sasaki M, Kataoka H, et al. Advantages of endoscopic submucosal dissection over conventional endoscopic mucosal resection[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(6): 821-826. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04505.x.

(编辑:周小林)